



## REVISIÓN

# 48th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology: aspectos relevantes en cáncer de mama

Ignacio Peláez Fernández<sup>a,\*</sup>, María Luque Cabal<sup>b</sup>, Teresa Sampedro Gimeno<sup>a</sup> e Yolanda Fernández Pérez<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Oncología Médica, Hospital de Cabueñes, Gijón, Asturias, España

<sup>b</sup> Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Asturias, España

Recibido el 4 de septiembre de 2012; aceptado el 2 de octubre de 2012

Disponible en Internet el 21 de noviembre de 2012

### PALABRAS CLAVE

Reunión anual de la American Society of Clinical Oncology; Cáncer de mama; Novedades

### KEYWORDS

Annual American Society of Clinical Oncology Meeting; Breast cancer; News

**Resumen** El congreso más importante a nivel mundial sobre cáncer es el de la American Society of Clinical Oncology, que tiene carácter anual y en el que se presentan las novedades más relevantes en los diferentes campos de la Oncología. Respecto al cáncer de mama, la principal novedad ha sido en la primera línea de tratamiento en pacientes HER2 con la llegada del pertuzumab. A continuación, resumimos lo más destacado que se ha presentado en relación con el cáncer de mama.

© 2012 SESPM. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### 48th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology: Novel findings in breast cancer

**Abstract** The most important world congress on cancer is the Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO), where the most notable findings in the distinct fields of oncology are presented. This year, the main novelty in breast cancer was related to the first line treatment of metastatic HER2 disease with the development of pertuzumab. This article summarizes the innovations presented in the field of breast carcinoma.

© 2012 SESPM. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

## Introducción

Bajo el lema «Colaborar para vencer el cáncer» se celebró en junio de 2012, en Chicago, el cuadragésimo octavo Congreso Anual de la American Society of Clinical Oncology (ASCO) con más de 2.740 comunicaciones y pósters aceptados, de los

que alrededor de 320 fueron encuadrados específicamente en el apartado de cáncer de mama (CM). Resumimos lo más relevante que se presentó, haciendo más hincapié en aspectos prácticos aplicables a la clínica diaria y en la ubicación de estas novedades en el contexto terapéutico actual.

## Factores pronósticos y predictores

Basándose en el estudio GEICAM 2006/03 en neoadyuvancia, donde se comparó epirrubina-ciclofosfamida (EC)

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ignacio.pelaez@sespa.princast.es (I. Peláez Fernández).

x4+ docetaxel x4 frente a ECx4+ docetaxel-carboplatino, se intentaron identificar perfiles de expresión génica (542 genes analizados, incluido PAM 50) predictores de sensibilidad a quimioterapia neoadyuvante en tumores tipo basal-like<sup>1</sup>. De 69 tumores incluidos, 61 (88%) fueron identificados como basal-like por PAM 50. Estos tumores se asociaron a alta quimiosensibilidad de forma significativa, mientras que aquellos con alta expresión génica tipo luminal o mesenquimal/stem cell lo hicieron con quimiorresistencia. Tumores con alta expresión de genes relacionados con proliferación y reparación del ADN mostraron alta tasa de respuestas (TR) a carboplatino, mientras que los tipos claudín-low se mostraron resistentes.

Por último, se validaron los resultados de la firma de 13 genes asociada a riesgo de metástasis cerebrales en pacientes HER2 positivos<sup>2</sup>. La mediana de aparición de metástasis cerebrales fue de 36 vs 66 meses para los casos con alta expresión de dicha firma genética frente a la baja ( $p=0,0068$ ). Esta firma genética se asoció con tumores receptores estrogénicos (RE) negativos.

## Hormonoterapia

Pocas novedades se han presentado en el ámbito del manejo hormonal del CM. Una de las más relevantes fue la actualización de los resultados del ensayo fase III BOLERO-2<sup>3</sup>. En él, se aleatorizaron 724 pacientes posmenopáusicas con CM metastásico, RE positivo y HER2 negativo, que habían progresado a tratamiento con letrozol o anastrozol o bien recidivado menos de 12 meses después de finalizar la adyuvancia con uno de ambos fármacos. Las pacientes fueron asignadas en una distribución 2:1 a recibir exemestano 25 mg/día + everolimus 10 mg/día (485 pacientes) frente a exemestano + placebo (239 pacientes). El objetivo primario del estudio fue la supervivencia libre de progresión (SLP) valorada por el investigador local. El análisis intermedio, con un seguimiento de 12,5 meses, había sido publicado ya en *The New England Journal of Medicine* en febrero de 2012<sup>4</sup>. La comunicación actual correspondió al análisis realizado con un seguimiento de 18 meses, en el cual la diferencia absoluta entre ambos brazos se amplió ligeramente (7,8 meses para la combinación vs 3,2 meses con exemestano + placebo; HR 0,45;  $p<0,001$ ) respecto a los datos obtenidos con menor seguimiento (6,9 vs 2,8 meses). Una segunda valoración de forma centralizada hecha por un comité radiológico independiente mostró una diferencia superior (11,0 vs 4,1 meses; HR 0,38;  $p<0,001$ ). En cuanto a la supervivencia global (SG), con 200 eventos, se vió una tendencia favorable a la combinación (tasa de muerte 25,4 vs 32,2%). Las reacciones adversas más frecuentes con everolimus fueron mucositis, neumonitis, rash, hiperglucemia y fatiga. Un subanálisis de las pacientes mayores de 70 años mostró un perfil de toxicidad similar al de las más jóvenes<sup>5</sup>.

En cuanto a las pacientes premenopáusicas con CM metastásico, se presentó un ensayo fase II investigando la combinación de goserelina y anastrozol en la progresión o recidiva tras tratamiento con goserelina y tamoxifeno<sup>6</sup>. La TR, objetivo primario del estudio, fue del 18,9%, con un beneficio clínico del 62,2% y una mediana de SLP de 7,2 meses. Los autores concluyen que la combinación

goserelina-anastrozol constituye una opción de tratamiento aceptable en este contexto.

Se comunicaron también varios trabajos relacionados con la toxicidad derivada de los inhibidores de la aromatasas (IA). Un estudio aleatorizado (Estudio VITAL) que incluyó 160 mujeres con CM hormonodependiente y niveles basales de 25-OH-vitamina D menores de 40 ng/ml mostró una reducción de los síntomas musculoesqueléticos y la fatiga con la suplementación con vitamina D3 30.000 UI/semana frente a placebo<sup>7</sup>. Un segundo trabajo retrospectivo analizó 117 pacientes con CM tratadas con hormonoterapia a las cuales se les había realizado en algún momento una angiografía cardiaca<sup>8</sup>. Se demostró una asociación significativa entre el tratamiento con IA y el diagnóstico de enfermedad cardiaca isquémica y/o disfunción de ventrículo izquierdo respecto a las pacientes tratadas con tamoxifeno. Esta asociación fue independiente de otros factores de riesgo cardiovascular.

## Quimioterapia

### Tratamiento para enfermedad metastásica

Uno de los estudios más interesantes y que más polémica suscitó fue el ensayo clínico fase III CALGB 40502/NCCTG N063H de 3 ramas que comparaba paclitaxel (90 mg/m<sup>2</sup>) con nab (nanoparticle albumin bound)-paclitaxel (150 mg/m<sup>2</sup>) e ixabepilona (16 mg/m<sup>2</sup>) en pauta semanal descansando una de cada 4 semanas, con o sin bevacizumab asociado, en primera línea de CM metastásico o recurrente<sup>9</sup>. El objetivo primario del estudio fue SLP, y entre los objetivos secundarios se incluyeron SG y el perfil de toxicidad. Se aleatorizaron 799 pacientes y la práctica totalidad de ellas (98%) recibió también bevacizumab. A los 12 meses de seguimiento la SLP fue de 10,6 meses, 9,2 meses y 7,6 meses para los grupos de paclitaxel, nab-paclitaxel e ixabepilona, respectivamente (HR 1,19; IC 95% 0,96-1,49 para nab-paclitaxel y HR 1,53; IC 95% 1,24-1,90 para ixabepilona). Tampoco hubo diferencias en SG y el perfil de toxicidad fue más favorable en el grupo que recibió paclitaxel, principalmente por presentar menos neuropatía sensorial grado  $\geq 3$  (16 frente a 25% en el caso de nab-paclitaxel e ixabepilona) y menos tasa de abandonos. Los autores concluyen que pacientes similares a las del estudio deberían tratarse con paclitaxel ya que ninguno de los nuevos agentes antimicrotúbulo ha demostrado ser superior ni en eficacia ni en tolerancia. Sin embargo, estos datos y estas conclusiones han sido ampliamente discutidos, tanto por las dosis empleadas que condicionan la eficacia y toxicidad de los fármacos, como por la combinación de todas las ramas con bevacizumab, sin haberse explorado antes los beneficios o perjuicios de dichas combinaciones en los nuevos fármacos.

De nuevo queda demostrada la utilidad de la quimioterapia de mantenimiento en el aumento de la supervivencia en pacientes con CM metastásico, una vez lograda la máxima respuesta o la estabilización de la enfermedad con una primera línea de tratamiento. En este caso se trata de un ensayo clínico fase III<sup>10</sup>, presentado por el Korean Cancer Study Group, en el que 324 pacientes fueron tratadas con 6 ciclos de paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> día 1 y gemcitabina 1.250 mg/m<sup>2</sup> días 1 y 8 cada 3 semanas. Las pacientes que presentaron respuesta o estabilización fueron aleatorizadas

a observación o a continuar con el mismo esquema hasta la progresión. Tras 33 meses de mediana de seguimiento la SLP fue de 12 meses para el grupo de tratamiento frente a 8,3 meses en el de observación (HR 0,73; IC 95% 0,55-0,97), y la SG de 36,8 meses frente a 28 meses (HR 0,65; IC 95% 0,42-0,99). Aunque la incidencia de efectos adversos fue claramente mayor en las pacientes tratadas, la calidad de vida no pareció verse afectada. Las mujeres más beneficiadas con la quimioterapia de mantenimiento fueron las premenopáusicas, menores de 50 años, con enfermedad visceral, gran carga tumoral y tumores triple negativo (TN).

Se analizó nuevamente el papel del bevacizumab en el CM metastásico, en concreto en combinación con paclitaxel. Un estudio alemán de práctica asistencial<sup>11</sup> obtuvo, en primera línea de tratamiento en un grupo de 818 mujeres, una TR de 62%, SLP de 9,4 meses y SG de 20,8 meses, siendo mayor el beneficio en tumores TN. Estos datos son superponibles a los obtenidos en el estudio E2100, sobre el que se realizó también un estudio exploratorio<sup>12</sup> en 122 casos, empleando una firma génica de 13 genes relacionados con el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y asociados a mal pronóstico, identificando una cohorte que se benefició más de la combinación.

### Tratamiento neoadyuvante

En el escenario neoadyuvante se ha explorado la eficacia de combinaciones concretas de fármacos, así como las diferencias en respuesta patológica según perfiles genéticos.

Añadir bevacizumab al tratamiento con dosis densas de doxorubicina-ciclofosfamida (AC) seguido de paclitaxel supuso, según el trabajo del grupo estadounidense liderado por Tolaney, un 44% de respuestas completas patológicas (RCp) en tumores TN, estando correlacionados estos resultados con el valor basal de sVEGFR1<sup>13</sup>. Por otro lado, el grupo SOLTI analizó el beneficio de asociar iniparib a paclitaxel semanal en el tratamiento neoadyuvante de tumores TN en el estudio fase II aleatorizado SOLTI NeopARP<sup>14</sup>. Se incluyeron 141 pacientes, sin encontrarse diferencias en la tasa de RCp. Tampoco aporta ningún beneficio añadir carboplatino al docetaxel en el tratamiento neoadyuvante secuencial ECx4 → docetaxel x4 según los resultados del ensayo GEICAM 2006/03 ya comunicados en 2011, pero además en este congreso se publicaron los datos obtenidos de las muestras de 69 pacientes sobre las que se realizó un estudio de expresión de 542 genes<sup>1</sup>. El subtipo basal-like identificado mediante la firma genética PAM 50 presentó alta quimiosensibilidad frente al resto de subtipos.

### Tratamiento adyuvante

Se demuestra el beneficio de incluir taxanos en el tratamiento adyuvante del CM en tumores sin afectación axilar. El estudio GEICAM 2003/02<sup>15</sup>, presentado por Miguel Martín, es un ensayo clínico fase III en el que 1.925 pacientes con tumores sin ganglios afectados fueron aleatorizadas a recibir ciclofosfamida-doxorrubicina-5 fluorouracilo (FAC) x6 o a recibir FACx4 → paclitaxel 100 mg/m<sup>2</sup> en pauta semanal por 8 semanas. La tasa de supervivencia a los 5 años fue del 93% para el grupo con paclitaxel frente al 90% de la rama control (HR 0,733; IC 95% 0,542-0,992), a expensas de una mayor

tasa de infecciones, toxicidad hematológica, astenia, neuropatía sensorial, mialgia, toxicidad hepática y enfermedad tromboembólica.

Asociar gemcitabina a dosis densas de AC-paclitaxel no demostró beneficio, ni tampoco la poli quimioterapia con docetaxel-doxorrubicina-ciclofosfamida (TAC) resultó superior a cualquiera de estos 2 esquemas. Así se comunicó en el ensayo NSABP B-38<sup>16</sup>, que incluyó 4.894 pacientes con CM reseca, permitiéndose en todos ellos la administración de factor estimulante de colonias. La SLP a 5 años fue del 80,1% para TAC, 80,6% para las dosis densas con gemcitabina y 82,2% sin gemcitabina. El esquema TAC se acompañó de una mayor tasa de neutropenia febril y diarrea, mientras que en los otros 2 esquemas fue mayor la neuropatía sensorial, reacciones de hipersensibilidad, rash, anemia y toxicidad hepática.

### Terapia anti-HER2

El estudio estrella en CM en ASCO 2012 fue el llamado EMILIA<sup>17</sup>, seleccionado para la sesión plenaria. Es un ensayo fase III con 978 pacientes con CM HER2+, en progresión a una primera línea con taxanos y trastuzumab o en menos de 6 meses de una adyuvancia con trastuzumab (88% en progresión a una primera línea). Comparó la combinación estándar de lapatinib + capecitabina frente a T-DM1 (trastuzumab unido de forma covalente con maytansina, un potente citostático antimicrotúbulo). El objetivo primario fue SLP y los datos aportados por un comité revisor independiente fueron de 9,6 meses para el T-DM1 frente a 6,4 meses para la combinación de lapatinib y capecitabina (HR 0,65; IC 95% 0,55-0,77; p < 0,0001). Los resultados analizados por los investigadores fueron muy similares (HR = 0,658). Este beneficio se obtuvo en todos los subgrupos analizados excepto en el de los mayores de 65 años (solo 138 pacientes). La TR fue superior para T-DM1 (43,6 vs 30,8%; p = 0,0002) así como la mediana de la duración de la respuesta (12,6 vs 6,5 meses). En cuanto a la mediana de SG, fue de 23,3 meses para lapatinib y capecitabina mientras que con T-DM1 no ha sido alcanzada (HR 0,621; IC 95% 0,48-0,81; p = 0,0005). Estos datos espectaculares no alcanzaron el objetivo prefijado, una HR = 0,617 o una p = 0,0003. En términos absolutos, la diferencia a un año fue de 84,7 frente a 77% y a 2 años de 65,4 frente a 47,5%, todos ellos favorables a T-DM1. En cuanto a toxicidad, T-DM1 fue mejor tolerado con menor incidencia de efectos adversos grado ≥ 3, un 40,8 frente a 57% para la combinación. La tasa de abandonos por toxicidad fue menor con T-DM1 (5,9 vs 10,7%). Con estos datos, T-DM1 demuestra ser superior a una de las opciones de las que disponemos en segunda línea de CM HER2, la combinación de lapatinib y capecitabina. Queda por dilucidar si T-DM1 es superior en segunda línea a continuar con trastuzumab y cambiar de citostático.

En cuanto a la primera línea en CM metastásico HER2+, cabe destacar el estudio canadiense MA.31 en el que se comparó en un ensayo fase III el tratamiento con trastuzumab frente a lapatinib asociados a un taxano (paclitaxel o docetaxel)<sup>18</sup>. Se programó un análisis intermedio de los 333 eventos tras el cual se interrumpió tras objetivarse diferencias estadísticamente significativas. En cuanto a SLP (objetivo primario), fue claramente superior el brazo con

trastuzumab frente a lapatinib con 11,4 meses frente a 8,8 meses (HR 1,33; IC 95% 1,06-1,67;  $p < 0,01$ ), sin diferencias en SG. Si nos ceñimos a aquellos casos HER2+ confirmados por un laboratorio centralizado, las diferencias fueron aún mayores (13,7 vs 9,0 meses;  $p = 0,003$ ). La toxicidad fue mayor en el brazo con lapatinib, con un 17,8% de abandonos frente a un 10,6% con trastuzumab. Por el contrario, se observaron mayores descensos de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) con trastuzumab. Como ya se intuía tras los resultados del GEPARQUINTO en neoadyuvancia, la combinación de un taxano con trastuzumab parece superior a la del lapatinib, y el futuro a corto plazo parece pasar por la terapia dual anti-HER2.

El estudio NSABP B-41<sup>19</sup> viene a confirmar la superioridad de la terapia dual anti-HER2 en neoadyuvancia con lapatinib y trastuzumab frente a cualquiera de los 2 tratamientos por separado. Incluyó 529 pacientes (57% con tumores de más de 4 cm, 51% con ganglios axilares clínicamente positivos y un 63% con RE positivos) a las que se administró de forma neoadyuvante un esquema de quimioterapia estándar en USA (ACx4 seguido de paclitaxel cada 3 semanas x4) asociado con lapatinib, trastuzumab o la combinación. La tasa de RCp de la combinación frente a trastuzumab fue del 62 vs 52,5% ( $p = 0,095$ ). La sustitución de trastuzumab por lapatinib obtuvo un resultado muy similar: 52,5 vs 53,2% ( $p = 0,99$ ). Como en estudios anteriores, hubo más RCp en el grupo de pacientes con RE negativos frente a los positivos (73 vs 55,6% en el tratamiento combinado). En los 2 grupos de lapatinib hubo más toxicidad, destacando la diarrea grado 3 en un 27% para la combinación, frente a un 20% para lapatinib y un 2% para trastuzumab. La cardiotoxicidad fue infrecuente y similar en los 3 grupos. Un dato interesante es el análisis no planeado sobre la intensidad de la positividad de HER2 por inmunohistoquímica en el que los investigadores concluyeron que la terapia combinada anti-HER2 puede ser más eficaz en aquellos tumores con alta sobreexpresión de la proteína HER2.

Se han completado datos sobre toxicidad, calidad de vida y cardiotoxicidad del estudio estrella de San Antonio 2011, el CLEOPATRA, que comparó en primera línea de CM metastásico HER2 la combinación estándar de docetaxel + trastuzumab + placebo frente a docetaxel + trastuzumab + pertuzumab. En cuanto a toxicidad<sup>20</sup>, la diarrea grado  $\geq 3$  fue más frecuente en el brazo experimental, siendo anecdótica cualquier toxicidad en ambos brazos tras la finalización de docetaxel. En cuanto a cardiotoxicidad<sup>21</sup>, el evento más frecuente fue la reducción de la FEVI, la mayoría asintomáticas y similares en ambos brazos del estudio. La calidad de vida<sup>22</sup> medida por FACT-B fue similar con ambas combinaciones.

## Tratamiento de la enfermedad ósea

Bajo este epígrafe, intentaremos resumir las presentaciones más relevantes tanto en el tratamiento de la enfermedad metastásica, como de las toxicidades óseas del mismo (osteoporosis) y el posible impacto de su tratamiento en el pronóstico del CM. Ninguno de los estudios presentados va a suponer un cambio o avance relevante en la práctica clínica.

Se presentó un análisis retrospectivo del estudio MA-27 sobre el efecto de la osteoporosis y/o su tratamiento en el

pronóstico de las pacientes<sup>23</sup>. Cabe recordar que el estudio MA-27 es un ensayo aleatorizado que incluyó 7.567 pacientes posmenopáusicas con CM localizado RE+ y que comparó en adyuvancia anastrozol frente a exemestano sin diferencias en eficacia. Para el análisis presentado se identificaron 1.294 pacientes del estudio con diagnóstico previo de osteoporosis, y 2.711 con tratamiento para la misma. Las pacientes con tratamiento frente a la osteoporosis presentaron mejor supervivencia libre de eventos. No podemos olvidar que se trata de un análisis retrospectivo con muy pocos eventos, sin clara definición de osteoporosis y con tratamientos muy heterogéneos para la misma. Esta conclusión podría llevarnos a pensar, a modo de hipótesis, en la osteoporosis como un factor pronóstico favorable.

En un análisis secundario del estudio AZURE (ensayo fase III diseñado para valorar el papel de los bisfosfonatos intravenosos añadidos al tratamiento adyuvante estándar que no demostró diferencias significativas) se vio que en las pacientes menopáusicas de más de 5 años, el uso de bisfosfonatos mejoró tanto la supervivencia libre de enfermedad (SLE) como la SG<sup>24</sup>. Así, pues, el estado de la menopausia es mejor indicador para el beneficio del tratamiento con bisfosfonatos que la edad. Por otra parte, parece que el uso de bisfosfonatos en adyuvancia pudiera asociarse con una menor incidencia de metástasis extraóseas en mujeres con la menopausia establecida.

Con respecto al uso de bisfosfonatos en enfermedad diseminada, se presentaron resultados de un estudio aleatorizado comparando una pauta variable en función de los marcadores de recambio óseo (n-telopéptido tipo I) frente a una pauta estándar<sup>25</sup>. Aunque el estudio había sido diseñado para incluir 1.500 pacientes, tuvo que ser cerrado por bajo reclutamiento con solo 289; es por ello que no pueden extraerse conclusiones definitivas, aunque los autores sugieren que el ajuste del tratamiento según los marcadores podría ser menos eficaz que la administración estándar.

El grupo de Milán comunicó resultados de una serie de 191 pacientes con CM y metástasis óseas sincrónicas sin otra afectación metastásica a distancia, a quienes se realizó cirugía del tumor primario<sup>26</sup>. En esta serie homogénea, el tratamiento quirúrgico demostró un impacto positivo en la SLE a 5 años (22 vs 10,4%).

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Prat A, Lluch A, Albanell J, Fang C, Chacon JI, Parker JS, et al. Gene expression-based predictors of chemotherapy response in basal-like breast cancer. *J Clin Oncol*. 2012;30 (suppl; abstr 10500).
2. Duchnowska R, Jassem J, Goswami CP, Gokmen-Polar Y, Li L, Thorat MA, et al. 13-gene signature to predict rapid development of brain metastases in patients with HER2-positive advanced breast cancer. *J Clin Oncol*. 2012;30 (suppl; abstr 505).
3. Piccart-Gebhart MJ, Noguchi S, Pritchard KI, Burris HA, Rugo HS, Gnani M, et al. Everolimus for postmenopausal women with advanced breast cancer: Updated results of the BOLERO-2 phase III trial. *J Clin Oncol*. 2012;30 (suppl; abstr 559).

4. Baselga J, Campone M, Piccart M, Burris III HA, Rugo HS, Sahmoud T, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2012;366:520-9.
5. Pritchard KI, Burris HA, Rugo HS, Gnant M, Baselga J, Piccart-Gebhart MJ, et al. Safety of everolimus for women over 65 years of age with advanced breast cancer (BC): 12.5-mo follow-up of BOLERO-2. *J Clin Oncol*. 2012;30 (suppl; abstr 551).
6. Nishimura R, Anan K, Yamamoto Y, Higaki K, Tanaka M, Shibuta K, et al. A multicenter phase II trial of the LH-RH analogue and an aromatase inhibitor combination in premenopausal patients with advanced or recurrent breast cancer refractory to an LH-RH analogue with tamoxifen: JMTO BC08-01. *J Clin Oncol*. 2012;30 (suppl; abstr 588).
7. Khan QJ, Kimler BF, Reddy PS, Sharma P, Klemp JR, Fabian CJ. Randomized trial of vitamin D3 to prevent worsening of musculoskeletal symptoms and fatigue in women with breast cancer starting adjuvant letrozole: The VITAL trial. *J Clin Oncol*. 2012;30 (suppl; abstr 9000).
8. Seruga B, Zadnik V, Kuhar CG, Marinko T, Zorman D, Cufer T, et al. Aromatase inhibitors and cardiac outcomes in women undergoing cardiac angiography after early breast cancer. *J Clin Oncol*. 2012;30 (suppl; abstr 558).
9. Rugo HS, Barry WT, Moreno-Aspitia A, Lyss AP, Cirrincione C, Mayer EL, et al. CALGB 40502/NCCTG N063H: Randomized phase III trial of weekly paclitaxel (P) compared to weekly nanoparticle albumin bound nab-paclitaxel (NP) or ixabepilone (Ix) with or without bevacizumab (B) as first-line therapy for locally recurrent or metastatic breast cancer (MBC). *J Clin Oncol*. 2012;30 (suppl; abstr CRA 1002).
10. Im YH, Park YH, Jung KH, Im SA, Sohn JH, Ro J, et al. A phase III, multicenter, randomized trial of maintenance versus observation after achieving clinical response in patients with metastatic breast cancer who received six cycles of gemcitabine plus paclitaxel as first-line chemotherapy (KCSG-BR 0702, NCT00561119). *J Clin Oncol*. 2012;30 (suppl; abstr 1003).
11. Schrader I, Foerster FG, Schneeweiss A, Geberth M, Hahn L, Schumacher C, et al. Analysis according to prognostic factors in patients (pts) treated with first-line bevacizumab (BEV) combined with paclitaxel (PAC) for HER2-negative metastatic breast cancer (mBC) in a routine oncology practice study. *J Clin Oncol*. 2012;30 (suppl; abstr 1077).
12. Willis S, Miller K, Young BF, Perou CM, Hu Z, Sparano J, et al. Association of a compact 13-gene VEGF signature with OS in E2100. *J Clin Oncol*. 2012;30 (suppl; abstr 1027).
13. Tolane SM, Duda DG, Boucher B, Goel S, Martin J, Ancukiewicz M, et al. A phase II study of preoperative (preop) bevacizumab (bev) followed by dose-dense (dd) doxorubicin (A)/cyclophosphamide (C)/paclitaxel (T) in combination with bev in HER2-negative operable breast cancer (BC). *J Clin Oncol*. 2012;30 (suppl; abstr 1026).
14. Llombart A, Lluch A, Villanueva C, Delalogue S, Morales S, Balmaña J, et al. SOLTI NeoPARP: A phase II, randomized study of two schedules of iniparib plus paclitaxel and paclitaxel alone as neoadjuvant therapy in patients with triple-negative breast cancer (TNBC). *J Clin Oncol*. 2012;30 (suppl; abstr 1011).
15. Martin M, Lluch A, Ruiz A, Ruiz Borrego M, Barnadas A, Gonzalez S, et al. Randomized phase III study of adjuvant chemotherapy for high-risk, node-negative breast cancer (BC) comparing FAC with FAC followed by weekly paclitaxel: First efficacy analysis of the GEICAM/2003-02 trial. *J Clin Oncol*. 2012;30 (suppl; abstr 1001).
16. Swain SM, Tang G, Geyer CE, Rastogi P, Atkins JN, Donnellan PP, et al. NSABP B-38: Definitive analysis of a randomized adjuvant trial comparing dose-dense (DD) AC→paclitaxel (P) plus gemcitabine (G) with DD AC→P and with docetaxel, doxorubicin, and cyclophosphamide (TAC) in women with operable, node-positive breast cancer. *J Clin Oncol*. 2012;30 (suppl; abstr LBA 1000).
17. Blackwell KL, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, et al. Primary results from EMILIA, a phase III study of trastuzumab emtansine (T-DM1) vs capecitabine and lapatinib in HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with trastuzumab and a taxane. *J Clin Oncol*. 2012;30 (suppl; abstract LBA 1).
18. Gelmon KA, Boyle F, Kaufman B, Huntsman D, Manikhas A, Di Leo A, et al. Open-label phase III randomized controlled trial comparing taxane-based chemotherapy with lapatinib or trastuzumab as first-line therapy for women with HER2 metastatic breast cancer: Interim analysis. *J Clin Oncol*. 2012;30 (suppl; abstract LBA 671).
19. Robidoux A, Tang G, Rastogi P, Geyer CE, Azar CA, Atkins JN, et al. Evaluation of lapatinib as a component of neoadjuvant therapy for HER2+ operable breast cancer: NSABP protocol B-41. *J Clin Oncol*. 2012;30 (suppl; abstract LBA 506).
20. Baselga J, Cortes J, Im SA, Pivot XB, Clark E, Knott A, et al. Adverse events with pertuzumab and trastuzumab: Evolution during treatment with and without docetaxel in CLEOPATRA. *J Clin Oncol*. 2012;30 (suppl; abstract 597).
21. Ewer M, Baselga J, Clark E, Benyunes M, Ross G, Swain SM, et al. Cardiac tolerability of pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel in patients with HER2-positive metastatic breast cancer in the CLEOPATRA study. *J Clin Oncol*. 2012;30 (suppl; abstract 533).
22. Cortes J, Baselga J, Im YH, Ross G, Clark E, Knott A, et al. Quality of life assessment in CLEOPATRA, a phase III study combining pertuzumab with trastuzumab and docetaxel in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2012;30 (suppl; abstract 598).
23. Shepherd LE, Chapman JA, Ali SM, Zhu L, Leitzel K, Goss PE, et al. Effect of osteoporosis in postmenopausal breast cancer patients randomized to adjuvant exemestane or anastrozole: NCIC CTG MA.27. *J Clin Oncol*. 2012;30 (suppl; abstract 501).
24. Marshall H, Gregory W, Bell R, Cameron D, Dodwell DJ, Keane MM, et al. Adjuvant therapy with zoledronic acid (AZURE-BIG 01/04): The influence of menopausal status and age on treatment effects. *J Clin Oncol*. 2012;30 (suppl; abstract 502).
25. Coleman RE, Wright J, Houston S, Agrawal R, Purohit OP, Hayward L, et al. Randomized trial of marker-directed versus standard schedule zoledronic acid for bone metastases from breast cancer. *J Clin Oncol*. 2012;30 (suppl; abstract 511).
26. Botteri E, Munzone E, Bagnardi V, Intra M, Rotmensz N, Bazolli B, et al. Role of breast surgery in T1-T3 breast cancer patients with synchronous bone metastases. *J Clin Oncol*. 2012;30 (suppl; abstract 1115).