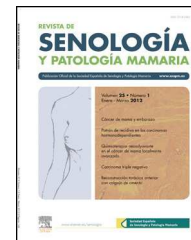




# Revista de Senología y Patología Mamaria

[www.elsevier.es/senologia](http://www.elsevier.es/senologia)



## ARTÍCULO DOCENTE

### 37th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium. Resumen de las aportaciones translacionales y clínicas más relevantes



Marta Santisteban<sup>a,c,\*</sup>, Susana de la Cruz<sup>b,c</sup>, Jaime Espinós<sup>a,c</sup>,  
Jose M. Aramendía<sup>a,c</sup> y Oscar A. Fernández-Hidalgo<sup>a,c</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Oncología Médica, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España

<sup>b</sup> Departamento de Oncología Médica, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, España

<sup>c</sup> Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra (IdiSNA), Pamplona, España

Recibido el 6 de enero de 2015; aceptado el 2 de febrero de 2015

Disponible en Internet el 19 de marzo de 2015

#### PALABRAS CLAVE

San Antonio Breast  
Cancer Symposium;  
2014;  
Resumen;  
Avances

**Resumen** En diciembre de 2014 hemos tenido la oportunidad de ampliar nuestro conocimiento en el Simposio Internacional de Cáncer de Mama, celebrado en San Antonio, resaltando: 1) en el escenario básico, la adquisición de mutaciones durante el proceso de carcinogénesis y metástasis, aumentando la clonalidad y heterogeneidad tumoral, el papel pronóstico de los neoantígenos y los linfocitos infiltrantes en el residuo tumoral tras la neoadyuvancia, así como el mayor conocimiento de alteraciones en el receptor de estrógeno asociadas a hormonorre-sistencia; 2) en el translacional, el empleo de xenoinjertos derivados de tumores de pacientes en modelos murinos para evitar las resistencias terapéuticas, y los biomarcadores líquidos para descartar enfermedad mínima residual en cáncer de mama precoz; y 3) en clínica los resultados tanto en prevención como en adyuvancia con hormonoterapia, la quimioterapia en triples negativos y las novedades en inmunoterapia.

© 2015 SESPM. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

#### KEYWORDS

San Antonio Breast  
Cancer Symposium;  
2014;  
Summary;  
New Research

**37th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium. Summary of the most important translational and clinical contributions**

**Abstract** The 37th San Antonio Breast Cancer Symposium, held in December 2014, provided an opportunity to gain greater knowledge. Notable contributions were the following: 1) in basic research, the acquisition of mutations in carcinogenesis and metastasis, which increase with clonality and heterogeneity; the prognostic role of neoantigens and infiltrating lymphocytes in the residual tumor after neoadjuvant chemotherapy; and an increased knowledge of molecular

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [msantisteb@unav.es](mailto:msantisteb@unav.es) (M. Santisteban).

mutations in the estrogen receptor, which explain hormonal resistance; 2) in the translational arena, the role of patient-derived xenografts to avoid therapeutic resistance; and the role of liquid biomarkers to detect minimal residual disease in early breast cancer; and 3) in the clinical scenario, advances in prevention and hormone therapy, and news on triple-negative tumors and immunotherapy.

© 2015 SESPM. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

La reunión anual internacional sobre cáncer de mama (CM) de San Antonio, celebrada este año del 9 al 13 de diciembre de 2014, es una de las más importantes sobre esta enfermedad. A continuación se resumen las aportaciones más relevantes presentadas en este congreso en los diferentes escenarios.

## Avances moleculares

### Heterogeneidad tumoral

El CM es una enfermedad heterogénea por su gran variabilidad inter e intrapaciente. La Dra. Yates incidió en el cúmulo de mutaciones *driver* (alteran el *fitness* de la célula tumoral) a lo largo del tiempo para facilitar el proceso de *carcinogénesis y metástasis*, de modo que partiendo de una lesión premaligna se puede acabar desarrollando un carcinoma infiltrante avanzado si no se produce una acción preventiva o terapéutica intermedia. Del mismo modo, el desarrollo de nuevas mutaciones en el tumor, junto a las previas, favorece la formación de *clones intratumorales* (acumulan más mutaciones) que derivan en un comportamiento biológico diferente y que explica las *resistencias terapéuticas y las metástasis*<sup>1,2</sup>. La secuenciación de última generación (NGS) es actualmente una metodología aplicable para conocer las distintas subpoblaciones dentro de un tumor y la secuencia temporal en la aparición de mutaciones, con un importante papel en la prevención.

El Dr. Park habló de la detección de ADN circulante tumoral en plasma como potencial marcador biológico líquido en el cáncer de mama precoz, ya que los resultados en CM avanzado están siendo atractivos<sup>3</sup>. La concordancia en la detección de mutaciones en muestra tisular y plasmática es del 100% si existe proximidad temporal en la extracción de la muestra. Los autores destacaron su utilidad clínica en la decisión de tratamiento de quimioterapia (QT) adyuvante, en función de enfermedad residual microscópica tras la cirugía en tumores de mama precoces y en la valoración de la respuesta completa patológica (pCR) tras la QT neoadyuvante y su impacto en el manejo posterior.

### Sistema inmune e inmunoterapia

La Dra. Disis destacó la existencia de una *firma fenotípica* concreta para evitar el escape inmune tumoral y la diseminación a distancia, con un papel relevante de la inmunoterapia

adoptiva —precisa de linfocitos B y T, es más específica y genera memoria a largo plazo—. Este fenotipo eficaz está basado en la respuesta inmune Th1 mediada por linfocitos CD8, estimulados por los antígenos presentados por la célula tumoral a través del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) tipo I. Mediante arrays de expresión se ha visto que este fenotipo podría coincidir con el genotipo CTL-4, PD-L1, IDO-1. La presencia de *neoantígenos* (proporcional al número de mutaciones en el tumor) contribuye a un mayor reclutamiento de linfocitos infiltrantes de tumores (TIL) y a un mejor pronóstico<sup>4</sup>. La Dra. Loi recordó que la presencia de TIL en la pieza quirúrgica mejora el pronóstico de las pacientes con CM triple negativo (TN) en esquemas de adyuvancia con antraciclinas, predicen las pCR en esquemas de neoadyuvancia basados en platinos y como novedad, determina el pronóstico en *enfermedad residual* tras la neoadyuvancia<sup>5</sup>, con lo que podría ser un parámetro a incluir en la práctica clínica habitual. Para ello hay que tener una metodología reproducible que cuantifique *TIL en el estroma*, basada en guías de consenso<sup>6</sup>. Por ello, la combinación de terapias que aumenten TIL mediante un bloqueo en la inmunosupresión, activación de las células inmunes efectoras y aumento de la liberación de antígenos tumorales parece una buena opción<sup>7</sup>.

La Dra. Pérez presentó un estudio en el que se preguntan por el valor de los TIL en 1.000 pacientes del ensayo N9831 tratadas con QT adyuvante con/sin trastuzumab (H) con una mediana de seguimiento de 7 años. El 10% de las pacientes en ambas cohortes tienen el *fenotipo de predominio linfocitario* (LPBC) que implica  $\geq 60\%$  TIL<sup>8</sup>. Los datos concluyen que en pacientes con LPBC la adición de H no aporta beneficio en cuanto a supervivencia libre de progresión (SLE); así, en el subgrupo de pacientes con LPBC se observa un beneficio de la QT (SLE a 10 años de 91% versus 64% si los TIL son bajos,  $p=0,009$ ) pero no así con la adición del H (SLE a 10 años de 80% versus 79,6%,  $p=0,79$ ); observando una interacción entre el brazo de tratamiento y el fenotipo ( $p=0,04$ ) en contra de lo reportado previamente con los datos de FinHER en donde los TIL predecían el beneficio del H<sup>9</sup>.

También destacamos la presentación del Dr. Junttila, con la síntesis un anticuerpo biespecífico que se une tanto a los linfocitos T como a HER2 (de modo más potente que los mAb existentes), generando citotoxicidad tumoral linfocito T dependiente (no CCDA) y reclutando TIL en el tumor.

Otro hallazgo destacable es la relación de la vía *Ras/MAPK* con el escape inmunológico y la supresión inmune de las pacientes con CM. La inhibición de MEK se asocia a aumento de expresión de MHC-I (HLA-A), II (HLA-DR) y PD-L1 en la célula tumoral mediante la producción de IFN- $\gamma$

por los TIL. La *combinación de terapias* anti-MEK y anticuerpos anti-PD-L1 ha demostrado inhibición tumoral en un modelo murino inmunocompetente.

El Dr. Weber se centró en las terapias que bloquean los frenos del sistema inmune, destacando los anticuerpos anti-PD-1 y CTL-4 en el linfocito T y anti-PD-L1 en la célula tumoral. Actualmente su aplicación en otros tumores sólidos se asocia a largas respuestas con una atractiva supervivencia global (SG), independiente de la expresión de PD-L1. Se proponen los nuevos criterios de valoración respuesta (*immune related Response Criteria [irRC]*)<sup>10</sup> basados en un patrón característico de progresión inicial seguida de una posterior respuesta mantenida con las terapias inmunes.

## Avances translacionales

### Resistencias endocrinas y aplicación de la genómica para las nuevas terapias

En la primera sesión plenaria de este simposio, el Dr. Ellis se centró en las mutaciones en los tumores luminales asociadas a resistencias endocrinas. La vía PIK3CA es la más frecuentemente asociada a resistencias, pero existen otras vías implicadas, como la de los receptores TK, RAS/RAF/MAPK, TP53, CDK4 y 6/RB sobre las que se podría intervenir con intención terapéutica. Además, se han visto *mutaciones y translocaciones* en el receptor de estrógeno (ESR1) que confieren resistencia a terapia endocrina: los *hot spots* Y537S y D538G se asocian a activación del ESR1 en ausencia de ligando: el primero es reversible con SERD en modelos preclínicos. Estas mutaciones en ESR1 son más frecuentes en CM metastásico (CMM), previamente tratados con SERM (tamoxifeno) o IA, y ocurren hasta en un 50% de los casos<sup>11</sup>.

Las mutaciones puntuales de HER2 (L7555S asociada a resistencia a lapatinib y V777L) en tumores de mama luminales responden muy bien a neratinib, aunque posteriormente aparecen resistencias secundarias. Las mutaciones en el gen *NF1* responden bien a inhibidores de RAS/RAF. El bloqueo de MDM2 activa TP53 en modelos murinos restaurando su función supresora antitumoral. Con todos estos datos concluyen que mediante la genómica se identificarán mutaciones *driver* y vías secundarias de reversión no alteradas que nos permitan administrar la medicación más adecuada en cada caso.

### Modelos de xenoinjertos derivados de tumores de pacientes

La Dra. Welm destacó en la segunda sesión plenaria la necesidad de un modelo preclínico de metástasis espontáneas originado a partir de tumores de pacientes para testar fármacos *in vivo*, y predecir la mejor terapia para las pacientes. Este modelo murino mantiene la similitud histológica y genotípica del tumor humano y mantiene el subtipo inicial con los trasplantes seriados. Resaltó que la formación del xenoinjerto de por sí selecciona a las pacientes con tumores con mal pronóstico y de mayor agresividad, como el fenotipo de CSC<sup>12,13</sup>. Actualmente se ha visto utilidad clínica con este modelo en pacientes con mutaciones Y537S del ESR1

en pacientes con CM lobulillar<sup>14</sup>. Como limitaciones, es un modelo murino inmunocomprometido y aún no se ha podido reproducir en los subtipos luminales A.

## Hormonoterapia

### Prevención

El Dr. Cuzick ha actualizado el *IBIS-1*, un estudio fase III con más de 7.000 pacientes y un largo seguimiento (mediana de 16 años) que aleatoriza a pacientes consideradas de alto riesgo de desarrollo de CM (antecedentes familiares y/o diagnóstico previo de DCIS) a tomar tamoxifeno (SERM) versus placebo durante 5 años, con el objetivo de analizar la incidencia de CM (y DCIS) con dicha intervención. El 54% de las pacientes son posmenopáusicas, y casi la mitad de las pacientes tomaron terapia hormonal sustitutiva (THS) durante el estudio. Los resultados demostraron una disminución del riesgo de CM en el brazo de SERM, con una incidencia a 20 años de 7,8% versus 12,3% (HR: 0,71). El número de pacientes que hay que tratar para conseguir una reducción de la incidencia de CM en 20 años es de 22, lo que supondría una intervención potencialmente efectiva. En el análisis por subgrupos, no se observó ningún efecto en los CM sin expresión del receptor de estrógeno y el impacto en el desarrollo de DCIS se redujo exclusivamente en los primeros 10 años. Las pacientes con mayor beneficio fueron las premenopáusicas y aquellas sin THS, de modo que en estas últimas hay una reducción de mortalidad a 20 años de 38% versus 12% (p=0,04) con respecto a las que tenían THS. En cuanto a la aparición de efectos adversos, los fenómenos tromboembólicos y el desarrollo de segundas neoplasias fueron algo superiores, pero sin impactar en la mortalidad con SERM. Por tanto, aunque sí se produce una disminución de la incidencia de CM, no hay impacto en la mortalidad<sup>15</sup>. Se requiere un mayor seguimiento, pero parece no ser una práctica a recomendar en clínica actualmente.

### Adyuvancia

La Dra. Davidson realizó una magnífica revisión de la hormonoterapia (HT) en la tercera sesión plenaria. El empleo de SERM extendido a 10 años, basado en los estudios ATLAS<sup>16</sup> y aTTom<sup>17</sup>, con más de 20.000 pacientes reclutadas, disminuye un 15% la mortalidad por cáncer de mama y aporta un beneficio de un 10% en SG en todos los subgrupos.

La actualización del estudio *SOFT*<sup>18</sup> valora el papel de la supresión de la función ovárica (SFO) en 3.000 pacientes premenopáusicas con una mediana de edad de 43 años, y con diagnóstico de CM luminal en estadios precoces (35% con afectación axilar) con un seguimiento de 67 meses, aleatorizadas a: SERM, SERM con SFO o inhibidores de aromatasas (IA) con SFO por 5 años. La estratificación se basa en la administración de QT previa. La SFO no añade beneficio a la población total, pero el 95% de las pacientes están vivas a los 67 meses. Estos datos se confirman con el estudio ECOG E3193<sup>19</sup>. Hay además una disminución de recurrencias del 36% si comparamos IA con SFO versus SERM. En cambio, en las mujeres < 35 años con QT y recuperación de la función ovárica es donde la SFO demuestra un beneficio en SLE,

tanto en combinación con SERM como con IA. No se observan diferencias con el grupo de pacientes de mejor pronóstico, que no recibió QT. La adherencia a la SFO a 4 años fue del 78% (superior a otros estudios)<sup>20,21</sup>, ya que los efectos adversos son superiores. Es determinante un seguimiento a largo plazo para ver el impacto en SG.

Por otra parte, el estudio *MA-17* concluye que el tratamiento extendido con IA  $\times$  5 años tras SERM ha demostrado beneficio en pacientes premenopáusicas al diagnóstico y que se convierten en posmenopáusicas durante SERM<sup>22</sup>. El tratamiento extendido con IA en posmenopáusicas depende de los futuros resultados de varios estudios (*MA 17R*, *NSABPB42*, *IDEAL*, *ABCSG-16*). Las mejores candidatas a tratamientos prolongados son aquellas con tumores avanzados, jóvenes (tener en cuenta los deseos de fertilidad) y con pocos efectos adversos. Los biomarcadores de recurrencia tardía podrán ayudar en un futuro próximo a tomar esta decisión basados en datos clínicos (escalas ROR, BCI, CTS), inmunohistoquímicos (IHC4) y génicos (Oncotype, PAM50, Endopredict). La plataforma PAM50 se ha empleado en 2.137 pacientes de *TransATAC* y *ABCSG-8*, identificando 3 grupos de riesgo de recurrencia a distancia, pero sin poder concluir el beneficio del uso extendido de la HT<sup>23</sup>.

## Carcinomas lobulillares

El Dr. Knauer realizó un estudio retrospectivo con las muestras de las pacientes del estudio *ABCSG-8*, en el que se aleatorizan pacientes posmenopáusicas con CM localizado luminal para recibir adyuvancia hormonal con SERM versus SERM  $\rightarrow$  IA y analiza las ventajas de uno u otro esquema en función del tipo histológico ductal o lobulillar (no definido por la expresión de E-cadherina, sino por morfología) y el subtipo luminal definido por PAM50. La eficacia del IA es superior en los CM ductales con subtipo luminal A, mientras que es superior en la histología lobulillar cuando el subtipo es luminal B, con aumento significativo de la SLE (HR = 0,35) y SG (HR = 0,32). Así vemos cómo genética y biológicamente los CM ductales y lobulillares tienen un comportamiento distinto.

## Quimioterapia

### Neoadyuvancia

El Dr. Uncht presentó los resultados del estudio fase III *GeparSepto*, con 1.200 pacientes con CM de alto riesgo (tumores grandes o N+, Ki67 > 20%, o subtipo TN o HER2), aleatorizadas a paclitaxel (P) o nab-paclitaxel (nab-P)  $\times$  12 semanas seguido de EC<sub>90</sub> por 4 ciclos. En tumores HER2 (33%) se administró trastuzumab + pertuzumab trisemanal. El objetivo primario del estudio fue la pCR (29% versus 38%, p = 0,001) a favor de nab-P, siendo estas diferencias mayores en el subtipo TN (26% versus 48%, p = 0,001). La toxicidad también fue mayor con nab-P, destacando la neuropatía periférica (10%), lo que supuso una interrupción del tratamiento en el 21% de los pacientes de nab-P versus 13,7% de P. Necesitamos más tiempo para ver los datos de SLE y SG en el subgrupo de CM TN.

## Adyuvancia

El Dr. Samuel comentó el estudio fase III *NSABP B-36* en más de 2.700 pacientes con CM localizado sin afectación ganglionar, con una mediana de seguimiento de 7 años, y donde aleatorizan a QT con esquema FEC<sub>100</sub> por 6 ciclos versus AC por 4 ciclos. No hay evidencia de incremento de la SLE ni la SG, pero se advierte un aumento significativo de la toxicidad con FEC<sub>100</sub>, en forma de astenia, neutropenia febril, mucositis y trombocitopenia. El esquema con AC es por tanto el recomendado.

El Dr. Sparano actualizó el estudio *E1199* que evalúa 5.000 pacientes en estadios IIA-III A (afectación axilar en 90%), tratadas con AC seguido de la administración de un taxano, P o docetaxel (D), en esquema semanal o trisemanal, con una mediana de seguimiento de 12 años. Los resultados confirmaron el análisis previo realizado a 5 años de seguimiento<sup>24</sup>, en el que P semanal y D trisemanal están asociados con un incremento significativo en SLE y mejoría marginal en SG. En el subgrupo CM TN (n = 1.025) se evidenció un beneficio significativo del P semanal en SLE (59% versus 69%, HR = 0,69, p = 0,03) con una tendencia en SG (66% versus 75%, HR = 0,69, p = 0,09). En tumores RH+/HER2- (n = 2.785) se observó beneficio en DFS a favor del D trisemanal (75% versus 70%, p = 0,013). En este subtipo histológico la raza negra y la obesidad demostraron ser factores de mal pronóstico.

El estudio *BEATRICE* presentado por el Dr. Bell evalúa la adición de bevacizumab (BVZ) a la QT adyuvante estándar en tumores TN estadios precoces (T1-3), y posterior tratamiento de mantenimiento con este antiangiogénico durante un año. Con más de 2.500 pacientes reclutadas y un seguimiento de 7 años, el trabajo fue negativo para su objetivo primario, sin encontrar diferencias en SLE (QT + BVZ: 76,9% versus QT: 79,6%) ni en SG (QT + BVZ: 87,7% versus QT: 87,9%), lo que confirma los datos presentados en anteriores estudios (*BETH* y *E5103*).

Por último, destacar los resultados del *ICE*, en el que se compara el efecto de ibandronato con o sin capecitabina (XEL) como tratamiento adyuvante en más de 1.300 pacientes mayores de 65 años, en estadios precoces de CM con factores de riesgo. El esquema de tratamiento utilizaba ibandronato (oral o intravenoso)  $\pm$  XEL. Un 75% de las mujeres completaron el tratamiento de ibandronato, y en casi un 85% el de XEL. Como era de esperar, la toxicidad grado 3-4 fue mayor con la combinación a nivel palmoplantar y digestiva. El estudio no demostró diferencias en SLE (78% versus 75%) ni SG (90% versus 88%) a 5 años, pero tampoco en el número de eventos óseos.

## Enfermedad diseminada

El Dr. Tutt presentó los datos del estudio fase III *TNT* en tumores TN metastásicos (90%) y con recaída o tumores con mutación BRCA1 (8%), para comparar la eficacia de carboplatino (CBDCA) respecto a docetaxel (D). Se reclutaron 6 años casi 400 pacientes con una mediana de seguimiento de un año. Casi un 35% había recibido taxanos en la adyuvancia. Las pacientes se aleatorizaron a recibir CBDCA AUC 6 versus D 100 mg/m<sup>2</sup>  $\times$  6 ciclos respectivamente, con posibilidad de cruzamiento. No se observaron diferencias en

respuestas, SLE ni SG, pero sí una mayor toxicidad grado 3-4 en forma de neutropenia febril y neuropatía con D. En pacientes portadoras de mutaciones en BRCA se objetivaron diferencias significativas en ORR (68% versus 33%,  $p=0,03$ ) y en SLE (7 versus 3 meses) a favor del CBDCA, observando interacción entre el estado de BRCA y el fármaco administrado ( $p=0,01$ ), debido al papel de BRCA en la reparación de ADN mediante recombinación homóloga. Este estudio no detecta diferencias en respuesta a la QT en tumores TN no seleccionados, pero recomienda el estudio mutacional BRCA de cara a la elección del tratamiento de QT en tumores TN y en aquellas pacientes con agregación familiar.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Stephens PJ, Tarpey PS, Davies H, Van Loo P, Greenman C, Wedge DC, et al. The landscape of cancer genes and mutational processes in breast cancer. *Nature*. 2012;486:400-4.
- Wang Y, Waters J, Leung ML, Unruh A, Roh W, Shi X, et al. Clonal evolution in breast cancer revealed by single nucleus genome sequencing. *Nature*. 2014;512:155-60.
- Weiss L, Hufnagl C, Greil R. Circulating tumor DNA to monitor metastatic breast cancer. *New Engl J Med*. 2013;369:93.
- Alexandrov LB, Nik-Zainal S, Wedge DC, Aparicio SA, Behjati S, Biankin AV, et al. Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature*. 2013;500:415-21.
- Dieci MV, Criscitiello C, Goubar A, Viale G, Conte P, Guarneri V, et al. Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes on residual disease after primary chemotherapy for triple-negative breast cancer: A retrospective multicenter study. *Ann Oncol*. 2014;25:611-8.
- Salgado R, Denkert C, Demaria S, Sirtaine N, Klauschen F, Pruner G, et al. The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: Recommendations by an International TILs Working Group 2014. *Ann Oncol*. 2014;26:259-71.
- Drake CG. Combination immunotherapy approaches. *Ann Oncol*. 2012;23 Suppl 8:41-6.
- Denkert C, Loibl S, Noske A, Roller M, Muller BM, Komor M, et al. Tumor-associated lymphocytes as an independent predictor of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28:105-13.
- Loi S, Michiels S, Salgado R, Sirtaine N, Jose V, Fumagalli D, et al. Tumor infiltrating lymphocytes are prognostic in triple negative breast cancer and predictive for trastuzumab benefit in early breast cancer: results from the FinHER trial. *Ann Oncol*. 2014;25:1544-50.
- Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, Weber JS, Hamid O, Lebbe C, et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: Immune-related response criteria. *Clin Cancer Res*. 2009;15:7412-20.
- Oesterreich S, Davidson NE. The search for ESR1 mutations in breast cancer. *Nature Genetics*. 2013;45:1415-6.
- DeRose YS, Wang G, Lin YC, Bernard PS, Buys SS, Ebbert MT, et al. Tumor grafts derived from women with breast cancer authentically reflect tumor pathology, growth, metastasis and disease outcomes. *Nat Med*. 2011;17:1514-20.
- Du Manoir S, Orsetti B, Bras-Goncalves R, Nguyen TT, Lasorsa L, Boissiere F, et al. Breast tumor PDXs are genetically plastic and correspond to a subset of aggressive cancers prone to relapse. *Mol Oncol*. 2014;8:431-43.
- Sikora MJ, Cooper KL, Bahreini A, Luthra S, Wang G, Chandran UR, et al. Invasive lobular carcinoma cell lines are characterized by unique estrogen-mediated gene expression patterns and altered tamoxifen response. *Cancer Res*. 2014;74:1463-74.
- Cuzick J, Sestak I, Cawthorn S, Hamed H, Holli K, Howell A, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: Extended long-term follow-up of the IBIS-I breast cancer prevention trial. *Lancet Oncol*. 2014;16:67-75.
- Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet*. 2013;381:805-16.
- Gray RG, Rea D, Handley K, Bowden SJ, Perry P, Earl HM, et al. aTTom: Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6.953 women with early breast cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31 Suppl, abstract 5.
- Francis PA, Regan MM, Fleming GF, Lang I, Ciruelos E, Bellet M, et al. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *New Engl J Med*. 2014;372:436-46.
- Tevaarwerk AJ, Wang M, Zhao F, Fetting JH, Cella D, Wagner LI, et al. Phase III comparison of tamoxifen versus tamoxifen plus ovarian function suppression in premenopausal women with node-negative, hormone receptor-positive breast cancer (E-3193, INT-0142): A Trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2014;32:3948-58.
- Hershman DL, Kushi LH, Shao T, Buono D, Kershenbaum A, Tsai WY, et al. Early discontinuation and nonadherence to adjuvant hormonal therapy in a cohort of 8,769 early-stage breast cancer patients. *J Clin Oncol*. 2010;28:4120-8.
- Hershman DL, Tsui J, Meyer J, Glied S, Hillyer GC, Wright JD, et al. The change from brand-name to generic aromatase inhibitors and hormone therapy adherence for early-stage breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106, <http://dx.doi.org/10.1093/jnci/dju319>.
- Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Livingston RB, et al. Impact of premenopausal status at breast cancer diagnosis in women entered on the placebo-controlled NCIC CTG MA17 trial of extended adjuvant letrozole. *Ann Oncol*. 2013;24:355-61.
- Sestak I, Cuzick J, Dowsett M, Lopez-Knowles E, Filipits M, Dubsy P, et al. Prediction of late distant recurrence after 5 years of endocrine treatment: A combined analysis of patients from the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group 8 and Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination Randomized Trials using the PAM50 Risk of Recurrence Score. *J Clin Oncol*. 2014, <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2014.55.6894>.
- Sparano JA, Wang M, Martino S, Jones V, Perez EA, Saphner T, et al. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. *New Engl J Med*. 2008;358:1663-71.