

TIPOS DE OOFORECTOMÍA E INDICACIONES EN CÁNCER DE MAMA**Dra. Sonia B. Yuschak**

Escuela Argentina de Mastología
XXX Curso Anual de Mastología para graduados (2004)

Rev Arg Mastol 2005; 24(83):142-158

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es una enfermedad que afecta a mujeres de todas las edades y estadios de la vida reproductiva. Debido a la mayor conciencia de las pacientes y a la aplicación generalizada de la mamografía de *screening*, un alto porcentaje de cáncer de mama se detecta en estadios tempranos. Por lo que resulta interesante indagar sobre los nuevos estudios que incorporan estos estadios tumorales, con el fin de evaluar los resultados de los distintos tratamientos y las indicaciones actuales de los mismos.

La ooforectomía a través del tiempo ha adoptado distintas posiciones en la perspectiva del tratamiento del cáncer de mama, desde los enfoques quirúrgicos ablativos hasta la estrategia farmacológica basada en una comprensión más cabal de los mecanismos mediante los cuales las hormonas (específicamente los estrógenos) afectan el crecimiento de ciertos cánceres de mama. Se han sumado actualmente nuevas formas de ooforectomía que serán luego descriptas y un posible rol de éstas en la prevención del cáncer de mama.

Para entender la evolución del tema se hablará primero de la historia de la ooforectomía,

luego se describirán las distintas formas de lograr una ablación ovárica, sus ventajas y desventajas, y por último las indicaciones actuales, con los análisis de los últimos trabajos que se realizaron en Europa y Estados Unidos, comparando distintos métodos de ooforectomía y terapias estándar.

DESARROLLO**Antecedentes históricos del tratamiento del cáncer de mama**

La castración es un recurso terapéutico empleado desde hace ya más de 100 años para tratar el cáncer de mama, y sus pioneros se basaron en criterios absolutamente empíricos para indicarla.¹

En 1836, Sir Astley Cooper, del St. Bartholomew's Hospital de Londres, observó que el cáncer de mama avanzado se asociaba con una evolución fluctuante durante el ciclo menstrual de la paciente. En 1889 Albert Schinzinger, de Friburgo, sugirió que en las mujeres más jóvenes el cáncer de mama mostraba una evolución más agresiva que en las mujeres de mayor edad. Con la intención de alterar la evolución del cáncer de mama en las mujeres más jóvenes, este

investigador propuso "envejecer" a este subgrupo de mujeres mediante la ablación de los ovarios. Schinzinger pensaba que en estas mujeres las mamas experimentarían una atrofia y que el tumor presente en la mama también disminuiría de tamaño.

George Thomas Beatson estudió el fenómeno de la lactancia durante la preparación de su tesis doctoral. Este investigador estableció la presencia de una conexión entre el ovario y la mama que no dependía de una inervación especial. En los animales podía mantenerse la lactancia aboliendo la función ovárica (mediante una ooforectomía o el embarazo inmediato después del parto). Por este motivo Beatson pensó que un órgano controlaba la función del otro sin que existiese una conexión directa entre ambos. Esta hipótesis fue aún más destacable en la medida en que se formuló antes de que Starling, en 1905, acuñase el término "hormona" y antes de que se estudiase con detalles el sistema endocrino.

La primera ooforectomía bilateral como tratamiento del cáncer de mama avanzado fue realizada por Beatson el 15 de junio de 1895, en el Glasgow Cancer Hospital. La operación se realizó en una mujer premenopáusica de 33 años de edad con un cáncer de mama recurrente que afectaba la pared torácica y que apareció 6 meses después de una mastectomía. La recurrencia en la pared torácica remitió completamente 8 meses después de la ooforectomía bilateral. La enfermedad se mantuvo bajo control hasta que se detectó una recurrencia 49 meses después de la operación. La paciente falleció 2 años más tarde.

En el Charing Cross Hospital de Londres, Boyd comunicó los resultados de una serie de 54 pacientes con cáncer de mama avanzado tratadas con ooforectomía bilateral. En aproximadamente un tercio de estas pacientes se documentó una regresión del tumor asociada con una prolongación de la supervivencia de aproxima-

damente 1 año. Lett y Thompson comunicaron índices de respuesta y una prolongación de la supervivencia similar en las pacientes que respondieron a la ooforectomía bilateral. A partir del año 1920 el interés por la ooforectomía disminuyó a medida que aparecieron otras modalidades terapéuticas disponibles.

En 1922, De Courmelles administró radioterapia ovárica con la intención de inducir la menopausia como tratamiento del cáncer de mama localmente avanzado y metastásico. Otros artículos publicados sugirieron que la radioterapia era tan segura y eficaz como la ooforectomía bilateral para el tratamiento del cáncer de mama avanzado. Aparentemente, la única diferencia entre ambos procedimientos consistía en que para el caso de la radioterapia el tumor a menudo tardaba varios meses en regresar después de instaurado el tratamiento. Block y col. demostraron más tarde que este efecto latente de la radioterapia se correlacionaba con la producción de estrógenos, dado que los ovarios recién secretaban niveles basales varios meses después del tratamiento.

Dresser observó, en 1936, una mejoría de una tercera parte de sus pacientes con metástasis óseas tratadas con radioterapia de los ovarios. En 1948, Thayssen observó una mejoría en un 35% de sus pacientes tratadas con castración por radioterapia y registró, además, una prolongación significativa de la supervivencia a los 5 años en las pacientes castradas. Más tarde, se publicaron varios artículos relacionados principalmente con el índice de regresión después de la castración terapéutica y con la mayor eficiencia de la ooforectomía en comparación con la radioterapia de los ovarios. Sin embargo, la evaluación crítica retrospectiva de estas dos modalidades no parecería indicar diferencias apreciables. La principal desventaja de la radioterapia consiste en la demora de 8 a 10 semanas antes de que se manifiesten sus efectos. La era moderna de la endocrinoterapia comenzó en 1951, cuando Charles

Huggins, de la Universidad de Chicago, fue galardonado con el premio Nobel de Medicina por introducir el concepto de hormonodependencia en relación con ciertos tumores. Huggins y col. también reflataron el concepto de ooforectomía quirúrgica, como medio para eliminar los estrógenos endógenos en mujeres premenopáusicas con cáncer de mama avanzado. El advenimiento de corticosteroides sintéticos a principios de la década de 1950, posibilitó la adrenalectomía quirúrgica (suprarrenalectomía) bilateral para eliminar la fuente de hormonas esteroides.

La hipofisectomía fue introducida en 1953, por Luft y Olivecrona, como una alternativa a la adrenalectomía quirúrgica en cáncer de mama avanzado. Numerosos estudios documentaron índices de respuestas de aproximadamente un 40%, cifra comparable a la asociada con la adrenalectomía quirúrgica. Lamentablemente estos procedimientos se asociaban con índices significativos de morbilidad y mortalidad, por lo que fueron abandonados como tratamiento.

Sin embargo, el avance terapéutico más significativo deriva de un mayor conocimiento de la acción de los estrógenos y el desarrollo exitoso de antiestrógenos. El desarrollo farmacológico se originó en los primeros estudios de Sir Charles Dodds, en la década de 1930, y su descubrimiento del estrógeno no esteroide dietilstilbestrol.

Ulteriormente, Ellwood Jensen en la Universidad de Chicago descubrió por qué los tejidos efectores de los estrógenos respondían a la administración de esta hormona, sugiriendo la presencia de receptores de estrógeno en estos tejidos.² Kennedy en 1960 sostenía que la mejoría observada en el cáncer mamario luego de la castración era debida a la supresión hormonal de los estrógenos.¹

Más tarde, Toft y col. identificaron al receptor de estrógeno, como una proteína extraíble de

los tejidos efectores para estrógenos. Estos hallazgos condujeron al desarrollo de ensayos para la determinación de receptores de estrógeno que podrían utilizarse para predecir si las pacientes responderían o no a la endocrinoterapia.²

En 1971 Colle y col. comunicaron los resultados preliminares de un ensayo clínico basado en el uso de tamoxifeno para el tratamiento del cáncer de mama avanzado. En 1975, Mc Guine demostró las propiedades del receptor de estrógeno y habla del concepto de respuesta. En pacientes con receptor de estrógeno positivo el índice de respuesta al tratamiento endocrino es de un 50% a 60%.³

La respuesta a la ooforectomía abre las puertas a otras posibilidades en el tratamiento hormonal, marcando una diferencia franca entre pacientes respondedoras endocrinas (RE positivo) y no respondedoras endocrinas.²

Receptores de estrógeno

La mayoría de los cánceres de mama expresan receptores de estrógeno, receptores de progesterona o ambos tipos de receptores. El estradiol, o cualquier otro estrógeno, se fija a los RE nucleares, los cuales experimentan un cambio de morfología a fin de exponer en su totalidad el dominio fijador de ADN en el complejo proteico. Luego, el complejo receptor activado se dimeriza y se fija a un elemento de respuesta estrogénica (ERE) localizado en la región promotora de los genes que responden a los estrógenos.

Después de fijarse al ERE, el RE actúa como un punto de anclaje para otros factores de transcripción o proteínas asociadas, que cuando se unen a la ARN polimerasa producen un complejo de transcripción. Ulteriormente, el gen respondedor a los estrógenos es transcrito y posteriormente traducido en proteínas relacionadas con respuestas de crecimiento o respuestas de diferenciación (como la síntesis de receptores de

progesterona).

El receptor de estrógeno puede aislarse de un tumor primario o una metástasis, y se mide mediante un método de fijación de ligando o el uso de anticuerpos monoclonales para determinar receptores de estrógeno por citometría de flujo. También pueden utilizarse cortes tisulares para determinar la heterogeneidad celular mediante técnicas inmunohistoquímicas, o los receptores pueden determinarse cuantitativamente mediante un inmunoensayo para receptores de estrógeno. El receptor de progesterona es una proteína regulada por estrógeno que sólo puede ser sintetizada en presencia de un sistema de receptores de estrógeno funcional. En 1975 Horwitz y col. postularon que la presencia de receptores de progesterona en el cáncer de mama permitiría predecir con un alto grado de sensibilidad la respuesta a la hormonoterapia, y en la actualidad se acepta que una paciente con un tumor positivo para ambos receptores hormonales tiene un 80% de probabilidad de responder al tratamiento hormonal.

El estado de los receptores hormonales se asocia con importantes implicaciones terapéuticas y con la probabilidad de respuesta al tratamiento hormonal. Witliff observó que entre las pacientes con tumores RE+/RP+ un 75% a 80% responderán a la hormonoterapia. El índice de respuesta objetiva será del 25% al 30% y del 40% al 45% en pacientes con tumores RE+/RP- y RE-/RP+, respectivamente. Además, un 10% de las pacientes con tumores RE-/RP- responderán al tratamiento hormonal. El hecho de que un 10% de las pacientes con tumores RE-/RP- responda al tratamiento hormonal es importante, sobre todo para el tratamiento con enfermedad metastásica o con una enfermedad progresiva después de recibir quimioterapia citotóxica como tratamiento de primera y segunda línea.

Según los resultados de varios estudios, la cantidad de receptores aumenta con la edad.

Allegra comunicó que un 44% de las pacientes con cáncer de mama en el grupo etario de 40 a 49 años de edad expresan RE, mientras que en las pacientes de 70 años de edad este porcentaje aumenta al 69%.²

TIPOS DE OOFORECTOMÍA

Ooforectomía quirúrgica

El éxito clínico con la remoción quirúrgica de los ovarios como un medio de reducir el riesgo de recurrencia e incrementar la supervivencia siguiendo a la cirugía para carcinoma primario de mama, fue reportado más de 100 años atrás. La ooforectomía tiene la ventaja de provocar una inmediata reducción de la producción de hormonas ováricas. Sin embargo, esta operación está asociada con un número de riesgos, incluyendo tasa de mortalidad relacionada al procedimiento superior al 5% en mujeres con cáncer de mama avanzado. Más recientemente, la ooforectomía ha sido realizada usando técnicas laparoscópicas, como resultado se logró reducir la tasa de mortalidad y morbilidad al 1%, aunque esto es dependiente del entrenamiento del operador y, además, se logró un acortamiento de los días de internación. Sin embargo, las pacientes deben recibir anestesia general y ser admitidas al hospital con costos de mediana complejidad. La ooforectomía quirúrgica produce una ablación permanente, la cual resulta en una menopausia prematura. Está asociada con efectos adversos de larga duración, tales como osteoporosis y un incremento del riesgo de enfermedad cardíaca.⁴

Radioterapia

La irradiación de los ovarios ha sido usada como método de ablación de los ovarios desde 1930 y es un efectivo tratamiento adyuvante de la mujer premenopáusica, ofreciendo una alternativa para la cirugía. Sin embargo, la obtención de niveles posmenopáusicos de estradiol pueden ser alcanzados en forma lenta y potencialmente

incompleta, reversible en un 13% en mujeres menores de 40 años.⁵ En general, el grado de ablación ovárica es dependiente de la dosis, esquema y la edad de la paciente.⁶ Tiene la ventaja de ser ambulatoria, pudiendo realizarse en única dosis (450 cGy) o bien en 5-6 días (1.000-2.000 cGy). Hay también la posibilidad que la radioterapia no sea completamente efectiva, particularmente en mujeres por debajo de 35 años; y para esto puede ser necesario usar altas dosis de radiación para asegurar una completa ablación. En un estudio de falla en la ablación total en mujeres jóvenes, la tasa era del 35%. También debería ser tenido en mente que se conoce poco sobre la secuela a largo término de la irradiación pelviana. Además, la irradiación ovárica es igual a la cirugía, teniendo en cuenta que la ablación es permanente y la mujer premenopáusicas entrará en una menopausia prematura.⁷ Se utiliza en Canadá y en Europa Occidental, no así en Estados Unidos.

Agonistas de la hormona liberadora de hormona luteinizante

La eficacia primaria de los agonistas de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH) para el tratamiento de cáncer de mama es consecuencia de la inducción de una castración química reversible. La LHRH natural es un decapeptido con una vida media biológica breve que se secreta en forma pulsátil desde el hipotálamo hacia la circulación portal. La LHRH estimula la secreción hipofisaria de LH y FSH, hormonas que a su vez estimulan la síntesis y la secreción de estrógenos en los ovarios.²

Se crearon análogos sintéticos de la LHRH mediante sustituciones en las posiciones 6, 9 y 10 de la secuencia de péptidos, lo que conduce a la formación de una proteína con mayor actividad biológica y una acción más prolongada que la de la proteína nativa. Inmediatamente después de instalado el tratamiento con uno de los análogos de la LHRH en una mujer premeno-

páusicas, se observa un aumento de los niveles plasmáticos de estradiol y gonadotrofinas, pero paradójicamente el tratamiento prolongado suprime la función ovárica, y los niveles plasmáticos de estradiol descienden hasta niveles de castración.⁸ La interrupción del tratamiento o el agotamiento del depósito del análogo de la LHRH se asocian con la normalización de los niveles plasmáticos de estradiol y la reanudación de los períodos menstruales, por lo general en el curso de 1 ó 2 meses.²

Se comunicaron observaciones experimentales y clínicas que sugieren un efecto directo de los agonistas de la LHRH sobre las células del cáncer de mama. Se ha demostrado la presencia de sitios fijadores de LHRH en varias estirpes de células de cáncer de mama y se observó inhibición de crecimiento de éstas cuando se realizaba tratamiento con agonistas de LHRH.

Hay numerosos agonistas de LHRH sintetizados hasta el momento que incluyen goserelín (zoladex), leuprolide (lupron), busarelín y triptorelín. El goserelín ha sido recientemente aprobado por la FDA para el tratamiento del cáncer de mama en mujeres premenopáusicas.⁴ Tiene como ventaja su reversibilidad, por lo que es conveniente su uso en pacientes jóvenes para preservación de la fertilidad cuando tienen enfermedad de buen pronóstico. Como desventaja tiene un síndrome climatérico importante con osteoporosis severa, *hot flashes*, etc., además de ser muy costoso en nuestro país.² Goserelín es el más extensamente estudiado de los agonistas de LHRH en el tratamiento de cáncer de mama en la mujer premenopáusicas. Éste ha sido usado exitosamente en el tratamiento de cáncer de mama avanzado por más de una década,⁹ proveyendo similar beneficio clínico que la ooforectomía en la mujer con enfermedad hormono-sensible.¹⁰ Dada esta eficacia en enfermedad avanzada y el hecho que se piensa que la quimioterapia (un efectivo tratamiento adyuvante de las mujeres premenopáusicas) que actúa, al menos

en parte por ablación ovárica, había una clara razón para establecer la eficacia de goserelín en marco de adyuvancia. Como resultado fue iniciado un gran programa de ensayos clínicos hacia fines de la década del 80 involucrando a más de 8.000 pacientes, obteniéndose importantes resultados para la práctica clínica.¹¹

INDICACIONES

Ooforectomía profiláctica

El reconocimiento de mutaciones específicas en el cáncer de mama y de ovario heredo familiar como el BRCA 1 y 2, ha derivado en numerosas investigaciones clínicas acerca de la prevención en estos tumores. Las mutaciones del BRCA 1 y 2 se observan sólo en el 0,1% a 0,2% del total de la población, pero en el 10% de los carcinomas mamarios en mujeres menores de 40 años, en el 75% de los cánceres de mama familiares y en el 10% del total de los cánceres de ovario. Es interesante remarcar que el BCRA 1 está asociado a la aparición de tumores con receptores de estrógeno negativos. Los estudios publicados en el 2002 de ooforectomía con criterio profiláctico encuentran beneficios claros en la disminución de la incidencia de cáncer de mama (cercano al 50% de la reducción del riesgo de enfermar) y obviamente reducción en el desarrollo de cáncer de ovario. Los efectos secundarios y riesgos están dados por los sofocos, alteraciones sexuales, síntomas físicos y emocionales, osteoporosis y alteraciones del perfil lipídico e incremento del riesgo cardiovascular.^{12,13}

Ooforectomía adyuvante

Los tratamientos adyuvantes comprenden aquellas conductas terapéuticas que siguen al tratamiento local/regional con el fin de controlar la enfermedad metastásica subclínica. El rol de la ooforectomía como terapia adyuvante en el tratamiento de la mujer premenopáusica con cáncer de mama en estadio temprano, ha sido con-

firmado por la revisión del análisis global del EBCTCG.¹⁴ Este metaanálisis utilizó datos de doce ensayos considerados como apropiadamente *randomizados*, los cuales comenzaron en 1980. Fue evaluada la utilidad de la ooforectomía en 2.102 mujeres menores de 50 años. Estas ooforectomías fueran realizadas tanto por método quirúrgico como por radioterapia. Fueron seguidas durante 15 años y los resultados de este metaanálisis muestran una significativa mejoría en la sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global en las mujeres sometidas a ooforectomía, comparada con las que no la realizaron (sobrevida libre de enfermedad 45% vs. 39%; sobrevida global 52,4% vs. 46,1%).⁴ Esto ocurrió tanto en axila positiva como negativa (Tabla I).

En los estudios realizados hasta este momento no se tenía en cuenta en forma rutinaria el estado del receptor hormonal tumoral. Cinco de los doce trabajos incluyen quimioterapia. Existen controversias acerca de si el beneficio de la quimioterapia antitumoral en las pacientes premenopáusicas es debido a su capacidad de generar amenorrea (50%).¹⁵ Cuando se compararon ooforectomía quirúrgica más quimioterapia *versus* quimioterapia únicamente, no se observaron diferencias significativas.

Los resultados de EBCTCG son avalados por los de dos estudios que compararon directamente ooforectomía (cirugía-radiación) con quimioterapia como tratamiento del cáncer de mama en estadio temprano. Primero, el ensayo escocés realizado desde 1980 del Scottish Cancer Breast Group,¹⁷ estudió un grupo de 332 pacientes premenopáusicas con axila positiva y fueron *randomizadas* para recibir un grupo de ablación de ovario y otro ciclofosfamida-metotrexate-5 fluorouracilo (CMF). Después de un seguimiento de 6 años el resultado para las pacientes a quienes se les efectuó ooforectomía fue similar al de las pacientes que recibieron CMF.¹⁷ Cuando el resultado fue analizado con relación al estado del receptor de estrógeno del tumor se encontró que

Tabla I

REVISIÓN DEL ANÁLISIS GLOBAL DE EBCTCG				
Doce estudios desde 1980 con 20 años de seguimiento en 8.000 pacientes Analiza la ablación con cirugía o radioterapia				
Pacientes	SLE		SG	
Total				
Ablación ovárica	45 %	p < 0,001	52 %	p < 0,001
Controles	39 %		46 %	
Axila negativa				
Ablación ovárica	75 %	p < 0,01	77 %	p < 0,01
Controles	66 %		71 %	
Axila positiva				
Ablación ovárica	37 %	p < 0,01	42 %	p < 0,001
Controles	24 %		29 %	

Dees EC, Davidson NE. Ovarian ablation as adjuvant therapy for breast cancer. *Semin Oncol* 2001; 28:322-331.

los tumores receptores de estrógeno positivos tenían una mayor sobrevida libre de enfermedad con ablación de ovario y que en el receptor de estrógeno negativo ésta era más alta con CMF. Un segundo estudio que abarcaba 732 pacientes con receptor hormonal tumoral positivo y axila positiva (o tumor mayor de 5 mm) fueron *randomizadas* para recibir ooforectomía o CMF (9 ciclos). No se observaron diferencias en las tasas de sobrevida a 5 años libre de enfermedad y sobrevida total entre los dos grupos.¹⁸ Un 68% de las pacientes que recibieron CMF presentaron amenorrea.

Recientemente se obtuvieron resultados sobre un programa de ensayo con goserelín como terapia adyuvante, involucrando a más de 8.000 pacientes, indicando que esta droga sola o en combinación con tamoxifeno es un efectivo tratamiento adyuvante para las mujeres premenopáusicas con cáncer de mama temprano receptor de estrógeno positivo.

El ensayo ZEBRA es un estudio *randomizado* multicéntrico que compara sobrevida libre de enfermedad y sobrevida total de 1.640 pacientes

premenopáusicas de 50 años o menos, axila positiva, en cáncer de mama estadio temprano; fueron tratadas con goserelín por 2 años o CMF por 6 ciclos.^{19,20} Estas pacientes fueron seguidas por 7,3 años. Se concluyó en este estudio que goserelín y quimioterapia tienen igual sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad en mujeres con axila positiva y con receptor de estrógeno positivo. La amenorrea fue obtenida más rápido y completamente con goserelín que con CMF (95% vs. 60%, respectivamente) entrando en amenorrea antes de los 6 meses. La misma fue reversible en la mayoría de las pacientes tratadas con goserelín, pero fue generalmente permanente con CMF.²⁰

También se realizaron estudios comparando ooforectomía por análogos LHRH *versus* quimioterapia. Dos estudios han comparado a goserelín más tamoxifeno con CMF, en el primero de estos estudios, el ensayo del grupo de estudio austríaco de cáncer de mama (AC05), 1.088 pacientes premenopáusicas, axila negativa y positiva con RE positivo y RP positivo, recibieron goserelín (3,6 mg cada 28 días por 3 años) más tamoxifeno (20 mg/día por 5 años) o CMF. Se realizó un se-

guimiento medio de 50 meses presentando sobrevida libre de enfermedad significativamente mayor en el grupo con tratamiento endocrino-lógico ($p < 0,002$).²¹ Concluyendo que la combinación de goserelín 3,6 mg más tamoxifeno es significativamente más efectiva que el CMF con respecto a la SLE y a la sobrevida libre de recurrencia libre de enfermedad local; la sobrevida global muestra una tendencia a favor del grupo endocrino. Estos datos sugieren que la combinación de goserelín y tamoxifeno es significativamente más efectiva que el CMF en el tratamiento adyuvante de las pacientes premenopáusicas con RE positivo estadios I y II de cáncer de mama.²¹

El ensayo del grupo de estudio italiano de adyuvancia en cáncer de mama (GROCTA 02) comparó la eficacia de la supresión ovárica (ooforectomía en 6 pacientes, radiación en 31 pacientes y goserelín en 87 pacientes) más tamoxifeno, con otro grupo que realizó CMF. En un total de 244 mujeres perimenopáusicas con RE positivo mostraron sobrevida libre de enfermedad y sobrevida total comparable entre ambos tratamientos, en un seguimiento de 89 meses.^{22,23}

En el trabajo del grupo cooperativo oriental, grupo oncológico del suroeste y el grupo de cáncer y leucemia (B INT-0101), 1.504 pacientes con cáncer de mama temprano, axila positiva y receptor hormonal positivo, fueron *randomizadas* para recibir ciclofosfamida, doxorrubicina y 5 fluorouracilo (CDF), otro brazo recibió CDF seguido por goserelín y un tercer brazo fue tratado con CDF seguido por goserelín más tamoxifeno. Quimioterapia más goserelín más tamoxifeno produjo mejoría en la tasa de sobrevida libre de enfermedad (77% a 5 años) comparada con quimioterapia más goserelín (70% a 5 años); lo cual muestra una tendencia hacia mayor sobrevida libre de enfermedad en comparación con CDF solo (67% a 5 años).²⁴

Resultados del grupo cooperativo italiano

(GOCSI) también respaldan el uso de tratamiento endocrino de la quimioterapia adyuvante en pacientes premenopáusicas. En este ensayo 466 pacientes fueron divididas en cuatro brazos de tratamiento. En el brazo A, recibieron CMF; brazo B, doxorrubicina más CMF; brazo C, CMF más goserelín más tamoxifeno; y en el brazo D, doxorrubicina más tamoxifeno. Este estudio fue planeado para comparar A+C *versus* B+D y A+B *versus* C+D. En un seguimiento medio de 5 años no se observó diferencia significativa en la tasa de sobrevida libre de enfermedad entre el brazo que contenía antraciclina y el que no la contenía. En contraste, el agregado de terapia endocrina combinada aumentó la sobrevida libre de enfermedad, comparada con el brazo que recibió quimioterapia sola.²⁵

Un estudio suizo, el ensayo VIII del grupo de estudio internacional de cáncer de mama (IBCSG), fue inicialmente designado para comparar el brazo 1 donde las pacientes recibían 6 ciclos de CMF, con el brazo 2 donde recibieron por 2 años goserelín o 6 ciclos de CMF seguidos por 18 meses de goserelín en el brazo 3, y un brazo 4 que no recibió tratamiento y fue suspendido precozmente debido a que otros trabajos mostraron que la terapia adyuvante mejoraba la sobrevida en pacientes premenopáusicas con axila negativa, cáncer de mama temprano. Un análisis preliminar de 200 pacientes de los cuatro brazos originales confirmaron los beneficios de la terapia adyuvante en este grupo de pacientes; la tasa de sobrevida libre de enfermedad a 5 años de pacientes tratadas fue significativamente mejor que los controles no tratados (77% vs. 60%; $p = 0,02$).²⁶ Recientes datos de este estudio mostraron que en pacientes con tumores RE positivo, no había diferencia significativa entre los distintos grupos de tratamiento con relación a la tasa de sobrevida libre de enfermedad a 5 años (goserelín 81%; CMF 81%; CMF más goserelín 88%). Los autores concluyeron que el valor de agregar quimioterapia a goserelín es cuestionable en pacientes con axila negativa, tu-

mor receptor de estrógeno positivo.²⁷

Cuatro grupos cooperativos europeos (ZIPP) examinaron en 1985 los efectos de agregar goserelín al tratamiento adyuvante estándar (cirugía con o sin radioterapia, con o sin quimioterapia, con o sin tamoxifeno) en 2.710 pacientes premenopáusicas de edades menores de 50 años, axila positiva y axila negativa. En un seguimiento promedio de 66 meses, aquellas tratadas con goserelín tenían una sobrevida libre de enfermedad significativamente aumentada (riesgo relativo [RR] 0,80; 95% IC: 0,70 a 0,92; $p < 0,001$) y sobrevida total (RR: 0,82; 95% IC: 0,67 a 0,99; $p = 0,04$) comparadas con aquellas que no recibieron goserelín.²⁸ El estudio descrito arriba demostró la eficacia del tratamiento adyuvante con goserelín, con o sin tamoxifeno, en mujeres premenopáusicas con tumor hormono-sensible.

El estudio del Takeda comparó el agonista LHRH, leuprolide, con quimioterapia con CMF en 600 pacientes premenopáusicas con axila positiva, en tumor RE positivo. Resultados preliminares mostraron una sostenida supresión de estrógeno con leuprolide, comparado con algunos signos de actividad ovárica en pacientes tratadas con CMF.³⁰ Después de un seguimiento de 2 años, el promedio de sobrevida libre de enfermedad fue 750 días (95% IC: 694 a 806) 771 días (95% IC: 717 a 824) para las pacientes tratadas con leuprolide y CMF, respectivamente ($p = 0,94$). Pero la tasa de sobrevida libre de enfermedad fue del 68% en el grupo de leuprolide y 63% en el de CMF, indicando que la ablación de ovario con leuprolide fue al menos tan efectiva como la terapia adyuvante con CMF.³¹

Resultados preliminares han sido reportados en un estudio, FAG 06, que comparó directamente otro agonista, triptorelín, más tamoxifeno, con otro grupo que recibió antraciclina en mujeres premenopáusicas con cáncer de mama temprano RE positivo. En este estudio 333 mujeres fueron *randomizadas* para recibir tamoxifeno

más triptorelín o fluorouracilo, epirrubicina y ciclofosfamida (FEC). En un seguimiento medio de 54 meses la tasa de sobrevida libre de enfermedad fue del 92% en el grupo endocrino y 81% en el quimioterápico ($p = 0,12$). La tasa de sobrevida global fue de 97% y 93%, respectivamente ($p = 0,18$). Los autores concluyeron que el número de recaídas fue muy bajo, demostrando buena tasa de sobrevida global y libre de enfermedad con ambos tratamientos.³²

Amenorrea como marcador de la ablación de ovario

La amenorrea es ampliamente definida como la ausencia o cesación del flujo menstrual. Sin embargo, el tiempo para que esto ocurra varía ampliamente entre los estudios, desde 3 meses a 1 año. La amenorrea irreversible es causada por falla ovárica permanente, mientras que la amenorrea reversible resulta de una temporaria supresión ovárica. La amenorrea puede ser usada como un indicador de la supresión de la función ovárica.

Es bien conocido que la quimioterapia induce amenorrea en muchas mujeres premenopáusicas y hay actualmente extensa evidencia en la literatura indicando que la inducción de amenorrea por quimioterapia citotóxica adyuvante es un factor de pronóstico. Las mujeres que se vuelven amenorreicas tienen una mejor respuesta que aquellas que no, y esta asociación es vista más claramente en mujeres con enfermedad hormono-sensible.^{16,33} Hay alguna evidencia que sugiere que la inducción de amenorrea es importante y no debería ser permanente para conferir un beneficio en la sobrevida libre de enfermedad. Datos del ensayo IBCSG VI mostraron que las pacientes cuyas menstruaciones retornaban después de un breve período de amenorrea tenían similar sobrevida libre de enfermedad que aquellas en que la menstruación había cesado permanentemente.¹⁶ Los autores concluyeron que la cesación de la menstruación, aun por un

Tabla II

SLE Y SG EN PACIENTES DE ACUERDO A LA EDAD, ESTADO DEL RE Y PRESENCIA O NO DE AMENORREA				
	RE positivo		RE negativo	
	Sin amenorrea	Con amenorrea	Sin amenorrea	Con amenorrea
Número de pacientes				
Menor de 35 años	61	28	54	26
Mayor de 35 años	320	820	152	422
Tasa de sobrevida libre de enfermedad a 10 años (%)				
Menor de 35 años	23 (6)	27 (9)	44 (7)	50 (10)
Mayor de 35 años	38 (3)	47 (2)	44 (8)	50 (3)
Razón de riesgo	1,67	1,31	1,10	1,09
p	0,003	0,26	0,66	0,77
Tasa de sobrevida global a 10 años (%)				
Menor de 35 años	37 (7)	47 (10)	59 (7)	50 (10)
Mayor de 35 años	57 (3)	64 (2)	65 (4)	58 (3)
Razón de riesgo	1,93	1,43	1,21	1,28
p	<0,001	0,19	0,45	0,39

Los valores entre paréntesis corresponden a error estándar.
La razón de riesgo mayor de 1 indica incremento del riesgo de recaída (para SLE) o muerte (para SG) en pacientes jóvenes, comparadas con pacientes mayores.

tiempo limitado después del diagnóstico de cáncer de mama, podía ser beneficiosa, especialmente en pacientes con tumor RE positivo. Estos datos son sustentados por los hallazgos del ensayo ZEBRA, en el cual la sobrevida libre de enfermedad con goserelín fue equivalente a CMF en pacientes con RE positivo; la mayoría de las pacientes tratadas con goserelín recuperaron sus menstruaciones al finalizar el tratamiento, mientras que la amenorrea fue en general permanente para quienes perdieron la menstruación durante el tratamiento con CMF.²⁰

Ha sido reportado que aproximadamente 70% de las mujeres desarrollaron amenorrea luego del tratamiento con CMF dado por lo menos 3 meses.³⁴ En general, mujeres jóvenes (menores de 35 años) requieren mayor dosis acu-

mulativa de drogas quimioterápicas para inducir amenorrea. Con un tratamiento de por lo menos 3 meses, el porcentaje de amenorrea es de 76% para mujeres mayores de 40 años y sólo el 40% para mujeres jóvenes.³⁴ Dado que la eficacia de la quimioterapia en mujeres premenopáusicas con enfermedad hormono-sensible está relacionada, al menos en parte, con la inducción de amenorrea, es posible que la quimioterapia pueda ser menos efectiva en mujeres jóvenes menores de 35 años, quienes tienen bajas tasas de amenorrea como resultado de la quimioterapia. Un análisis de los datos de un ensayo realizado por el IBCSG mostró que pacientes jóvenes con tumores RE positivo que no obtuvieron amenorrea con el tratamiento, tenían significativamente peor sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global que pacientes premenopáusicas mayores

Tabla III

TASA REPORTADA DE AMENORREA POR DIFERENTES ESQUEMAS DE QUIMIOTERAPIA		
Quimioterapia Esquemas	Porcentaje de mujeres que comienzan con amenorrea	
	Mujeres entre 30-39 años	Mujeres mayores de 40 años
CMF 6 meses	30-40	80-95
CAF o FEC 3-6 meses	10-25	80-90
AC 3 meses	13	57-63

CMF: Ciclofosfamida, metotrexate y 5-fluorouracilo.
 CAF: Ciclofosfamida, doxorubicina y 5-fluorouracilo.
 FEC: 5-fluorouracilo, epirubicina y ciclofosfamida.
 AC: Ciclofosfamida y doxorubicina.

de 40 años (Tablas II y III).^{35,36} En contraste, aunque el número de pacientes fue menor, no había diferencia significativa entre sobrevida libre de enfermedad o sobrevida global entre pacientes menores y mayores de 40 años, quienes lograron amenorrea postratamiento quimioterápico. Los autores concluyeron que los efectos endocrinos de la quimioterapia sola son insuficientes para mujeres jóvenes, y la adición de tratamiento endocrino (tamoxifeno o ablación de ovario) debería ser considerada para estas pacientes si sus tumores son RE positivos.

Los agonistas de la LHRH representan un efectivo método farmacológico para supresión ovárica, como se evidencia por la amenorrea lograda. El resultado del ZEBRA mostró que goserelín fue substancialmente más efectivo que CMF al inducir amenorrea (95% de pacientes comparadas con sólo 60% después de 24 semanas de tratamiento [Tabla IV]).²⁰ El inicio de amenorrea también ocurrió más rápidamente con goserelín que con CMF. Además, la amenorrea fue reversible en la mayoría de pacientes tratadas con goserelín, pero fue generalmente permanente siguiendo a CMF.

Agregado al tratamiento estándar el goserelín tiene la capacidad de inducir un estado menopáusico; esto puede dar una oportunidad para insertar el uso de los inhibidores de la aromatasa

Tabla IV

INCIDENCIA DE AMENORREA EN PACIENTES QUE RECIBIERON GOSERELÍN O CMF	
Tratamiento	Incidencia de amenorrea
Goserelín (n = 803)	
24 semanas	95%
2 años	96%
3 años	23%
CMF (n = 802)	
24 semanas	60%
2 años	72%
3 años	

dentro de la población de pacientes premenopáusicas. Datos recientes han demostrado el valor clínico de agregar anastrozol a goserelín en enfermedad avanzada de pacientes premenopáusicas, superando a la asociación de goserelín más tamoxifeno.³⁷ Anastrozol ha mostrado ser superior a tamoxifeno en el tratamiento adyuvante del cáncer de mama en pacientes posmenopáusicas,³⁸ aunque sería necesario un mayor tiempo de seguimiento en estos estudios, para determinar la ventaja absoluta de anastrozol sobre tamoxifeno y los efectos adversos de los inhibidores de la aromatasa a largo plazo. Existe la posibilidad de combinar goserelín y anastrozol como adyuvantes en mujeres premenopáusicas;

Tabla V

OPCIONES DE TRATAMIENTO DE LA TERAPIA ADYUVANTE EN CÁNCER DE MAMA EN MUJERES PREMENOPÁUSICAS Y POSMENOPÁUSICAS RE +		
Grupo de riesgo	Tratamiento premenopáusicas	Tratamiento posmenopáusicas
Axila negativa Riesgo mínimo	Tamoxifeno o ninguno.	Tamoxifeno o ninguno.
Axila negativa Riesgo alto	Agonista LHRH (o ablación ovárica) más tamoxifeno; o quimioterapia → tamoxifeno; o tamoxifeno; o agonista LHRH (o ablación ovárica).	Tamoxifeno; o quimioterapia → tamoxifeno.
Axila positiva	Quimioterapia → tamoxifeno; agonista LHRH (o ablación ovárica) más tamoxifeno.	Tamoxifeno; o quimioterapia → tamoxifeno.

de hecho esto está siendo investigado en un ensayo del grupo australiano de estudio de cáncer de mama.

Publicaciones recientes han recomendado la ablación ovárica como una opción de tratamiento en cáncer de mama temprano en mujeres premenopáusicas con receptor hormono-sensible. El consenso de terapia adyuvante para cáncer de mama del Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos (NIH),³⁹ reconoció que el valor de la ablación ovárica es indiscutible para el tratamiento de la mujer premenopáusica con enfermedad hormono-sensible, notando también que la ablación de ovario produce similar resultado a algunos regímenes quimioterápicos.

EUSOMA, sociedad europea de mastología en terapia endocrina de cáncer de mama (2002) recomendó que las pacientes premenopáusicas con cáncer de mama temprano, deben recibir tratamiento con un agonista LHRH por 2 años con o sin tamoxifeno por 5 años, como alternativa a la quimioterapia adyuvante citotóxica. Este tratamiento es también recomendado para las mujeres premenopáusicas tratadas con quimioterapia, en quienes retornó la menstruación o en

quienes los estrógenos o FSH no alcanzaron niveles de castración, después de completar la quimioterapia.⁴⁰

El consenso de St. Gallen (2001) recomienda la ablación ovárica con o sin tamoxifeno en premenopáusicas con enfermedad hormono-sensible, axila negativa de riesgo medio y alto; y ablación ovárica en combinación con tamoxifeno en pacientes con tumor axila positiva.⁴¹ En el consenso de St. Gallen (2003) destacaron aspectos específicos del tratamiento en la terapia endocrina en mujeres premenopáusicas:

- La supresión de la función ovárica (con goserelín) con o sin tamoxifeno, parece ser tan efectiva como la quimioterapia con CMF sola.
- La combinación de tamoxifeno y agonista LHRH (goserelín) fue más efectiva que agonista LHRH solo, aun en presencia de quimioterapia.
- El uso secuencial de goserelín después de CMF parece ser mejor en pacientes con enfermedad axila negativa, receptor de estrógeno positivo y mujer joven menor de 40 años (Tabla V).⁴²

Ooforectomía en el tratamiento del cáncer mamario metastásico

Dado el carácter paliativo de cualquier tratamiento de un cáncer de mama con enfermedad metastásica, siempre debe plantearse el uso de hormonoterapia como primera maniobra terapéutica. Los factores de predicción de respuesta al tratamiento hormonal están claramente establecidos:

- Receptores hormonales positivos.
- Tiempo libre de enfermedad mayor a 2 años.
- Patrón metastásico dérmico, ganglionar, óseo y pleural.
- Respuesta previa a un tratamiento hormonal.
- Últimamente tiende a agregarse valor a la ausencia del c-erb-B2.

Existen estudios que comparan ooforectomía quirúrgica o radiante y tamoxifeno, son solamente cuatro reunidos a través de un metaanálisis, con un escaso número de pacientes perimenopáusicas (220 pacientes), receptor de estrógeno positivo en su mayoría, llegando a la conclusión que no hay diferencias significativas entre estos tratamientos. En un estudio multicéntrico italiano compararon ooforectomía quirúrgica (o por radioterapia) y análogos LHRH, en pacientes perimenopáusicas con cáncer de mama avanzado receptor de estrógeno positivo; concluyeron que los resultados logrados son similares y sugiriendo uno de los estudios que la asociación de tamoxifeno y análogos es superior a este último sin tamoxifeno.⁵²

CONCLUSIÓN

La ablación ovárica es una valiosa opción terapéutica en el tratamiento adyuvante de mujeres premenopáusicas con cáncer de mama temprano hormono-sensible, ofreciendo similares beneficios a los de la quimioterapia en lo referente a la sobrevida total y sobrevida libre de enfermedad. Aproximadamente el 60% de los cán-

ceres de mama que ocurren en mujeres premenopáusicas son RE positivos y siendo así apropiados para tratamiento con ablación de ovario. Sin embargo, la ablación de ovario por cirugía o radiación es irreversible, produciendo efectos farmacológicos de castración permanente, lo que deriva en una menopausia precoz. La eficacia de la quimioterapia en mujeres premenopáusicas, RE+, está relacionada con la inducción de la amenorrea que provoca, siendo posible que la quimioterapia sea menos efectiva en mujeres jóvenes que tienen menor tasa de amenorrea como resultado de este tratamiento.

Los agonistas de la LHRH tales como goserelín, representan una aproximación alternativa al actual tratamiento adyuvante para mujeres premenopáusicas con cáncer de mama temprano hormono-sensible. El tratamiento adyuvante con agonistas LHRH produce una confiable supresión de la producción de estrógeno por los ovarios, demostrado clínicamente por una alta incidencia de amenorrea. Varios ensayos internacionales importantes han demostrado recientemente la seguridad y eficacia de goserelín en estos tratamientos. Los resultados sugieren que goserelín con o sin tamoxifeno tiene un rol como alternativa a la quimioterapia, o como agregado al tratamiento estándar. Además, el goserelín tiene la capacidad de inducir un estado menopáusico; éste puede proveer una oportunidad para ampliar el uso de inhibidores de aromatasas dentro de la población de pacientes premenopáusicas. Recientes datos han demostrado el valor clínico de agregar anastrozol a goserelín para enfermedad avanzada en pacientes premenopáusicas, progresando sobre goserelín más tamoxifeno. Anastrozol ha mostrado ser superior a tamoxifeno en el tratamiento adyuvante de cáncer de mama en pacientes posmenopáusicas y aunque son necesarios datos de seguimiento en un período mayor para determinar la ventaja absoluta de anastrozol sobre tamoxifeno y los efectos adversos a largo plazo de los inhibidores de la aromatasas, hay una idea de combinar goserelín y anas-

trazol como tratamiento adyuvante en premenopáusicas. De hecho, el potencial clínico de esta combinación como terapia adyuvante en pacientes premenopáusicas con cáncer de mama está actualmente siendo investigado en un ensayo del grupo australiano de estudio de cáncer de mama.

Varias publicaciones clínicas han recomendado ablación ovárica como una opción de tratamiento para mujeres premenopáusicas con cáncer de mama temprano hormono-sensible. El reciente consenso del National Institute of Health en tratamiento adyuvante de cáncer de mama reconoció el valor de la ablación de ovario como una opción de tratamiento para la mujer con enfermedad hormono-sensible, notando también que la ablación de ovario produce similares resultados a algunos regímenes quimioterápicos. El consenso de Saint Gallen recomienda ablación de ovario con o sin tamoxifeno, esto para axila negativa, medio o alto riesgo de enfermedad, y ablación de ovario en combinación con tamoxifeno fue recomendada para pacientes con enfermedad axila positiva. El consenso reconoció a los agonistas LHRH como un método para obtener ablación de ovario, dando como ejemplo el goserelín por ser el más estudiado. Las pautas de la Sociedad Europea de Mastología en terapia endocrina de cáncer de mama recomendaron que las pacientes premenopáusicas con cáncer de mama temprano deberían recibir tratamiento con un agonista LHRH por 2 años, con o sin tamoxifeno por 5 años, como una alternativa adyuvante a la quimioterapia citotóxica. Tal tratamiento es también recomendado para aquellas mujeres tratadas con quimioterapia cuya menstruación retornó, o quienes fallaron para obtener niveles de estrógeno de castración u hormona folículo estimulante después de completar la quimioterapia.

A pesar de estas pautas, los agonistas no son ampliamente usados en el sentido adyuvante. Primero, los datos de la mayoría de los ensayos

de investigación con agonistas como terapia adyuvante son actualmente publicados sólo en forma de resumen (*abstract*); una vez que la publicación esté disponible, más clínicos pueden considerar a los agonistas como una opción de tratamiento. Segundo, la duración de tratamiento con goserelín varía entre los estudios, entonces el tiempo óptimo de tratamiento es incierto (2, 3, 5 años). En contraste, la ablación de ovario por cirugía o radiación es permanente y realizada por laparoscopia la duración del tratamiento es de menor tiempo de internación y morbilidad/mortalidad. Como agregado, los agonistas son más costosos que la cirugía o la radioterapia, y el largo término de beneficios de un efecto reversible en la función ovárica puede no ser considerado cuando comparan costos de estos métodos de ablación ovárica, excepto si se desea mantener la fertilidad en una mujer joven con un tumor de buen pronóstico.

Otros factores pueden también haber llevado a desganar el uso de agonistas en el sentido adyuvante. Muchos de los ensayos de agonistas *versus* quimioterapia han usado CMF como el comparador, el cual era el régimen de elección cuando estos ensayos fueron iniciados, pero ha sido ahora ampliamente superado por regímenes que contienen antraciclinas. Debería tenerse en cuenta, sin embargo, que la superioridad de los regímenes con antraciclinas sobre CMF en mujeres premenopáusicas RE+ (que era la población de pacientes para quienes los agonistas eran la terapia de elección) no ha sido claramente demostrado. Los estudios de agonistas *versus* quimioterapia han sido de variables metodologías, usando agonistas con o sin tamoxifeno, como una alternativa a la quimioterapia, después de quimioterapia o en adición al tratamiento estándar.

Los agonistas LHRH ofrecen un medio efectivo de alcanzar la ablación de ovario. Los últimos estudios han demostrado la eficacia de goserelín como una terapia adyuvante para muje-

res premenopáusicas con cáncer de mama temprano hormono-sensible.

REFERENCIAS

1. Uriburu JV y col. La Mama. Tomo II. Edición 1986; pp.1199-1213.
2. Bland KI, Copeland EM III. La Mama. Segunda edición 1998; pp.1372-1394.
3. Mc Guire WL, Carbone PP, Bollmer EP, (eds.). Estrogen receptors in human breast cancer. New York, Raven Press, 1975.
4. Saynsbury R. Ovarian ablation in the adjuvant treatment of premenopausal and perimenopausal breast cancer. *Br J Surg* 2003; 90(5):517-526.
5. Dees EC, Davidson NE. Ovarian ablation as adjuvant therapy for breast cancer. *Semin Oncol* 2001; 28: 322-331.
6. Pritchard KI. Ovarian ablation as adjuvant therapy for early-stage breast cancer. *Cancer Treat Res* 1998; 94: 158-180.
7. Leung SF, Tsao SY, Teo PM, Choi PH, Shiu WC. Ovarian ablation failures by radiation: a comparison of two dose schedules. *Br J Radiol* 1991; 64:537-538.
8. Furr BJA. Pharmacology of the luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) analogue, 'Zoladex'. *Horm Res* 1989; 32(Suppl.1):86-92.
9. Blamey RW, Jonat W, Kaufmann M, Bianco AR, Namer M. Goserelin depot in the treatment of premenopausal advanced breast cancer. *Eur J Cancer* 1992; 28A: 810-814.
10. Taylor CW, Green S, Dalton WS, Martino S, Rector D, Ingle JN, et al. Multicenter randomized clinical trial of goserelin versus surgical ovariectomy in premenopausal patients with receptor-positive metastatic breast cancer: an Intergroup Study. *J Clin Oncol* 1998; 16: 994-999.
11. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomized trials. *Lancet* 1998; 352:930-942.
12. Kauff N, Satagopan J, Robsen M, et al. Risk-reducing salpingooforectomy in women with BRCA 1 or BRCA 2 mutation. *N Engl J Med* 2002; 346(21):1609-1615.
13. Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhausen SL, et al. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA 1 or BRCA 2 mutations. *N Engl J Med* 2002; 346(21):1616-1622.
14. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Ovarian ablation in early breast cancer: overview of the randomized trials. *Lancet* 1996; 348:1189-1196.
15. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy. 133 randomized trials involving 31,000 recurrences and 24,000 deaths among 75,000 women. *Lancet* 1992; 339:1-15, 71-85.
16. Pagani O, O'Neill A, Castiglione M, Gelber RD, Goldhirsch A, Rudenstam CM, et al. Prognostic impact of amenorrhea after adjuvant chemotherapy in premenopausal breast cancer patients with axillary node involvement: results of the International Breast Cancer Study Group (IBCSG) Trial VI. *Eur J Cancer* 1998; 34: 632-640.
17. Scottish Cancer Trials Breast Group and Imperial Cancer Research Fund Breast Unit, Guy's Hospital, London. Adjuvant ovarian ablation versus CMF chemotherapy in premenopausal women with pathological stage II breast carcinoma. The Scottish Trial. *Lancet* 1993; 341:1293-1298.
18. Ejlertsen B, Dombernowsky P, Mouridsen HT, Kamby C, Kjaer M, Rose C, et al. Comparable effect of ovarian ablation (OA) and CMF chemotherapy in premenopausal hormone receptor positive breast cancer patients (PRP). Proceedings of the American Society of Clinical Oncology 1999; 18:66a.
19. Jonat W, Kaufmann M, Sauerbrei W, Blamey R, Cuzick J, Namer M, et al. Goserelin versus cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil as adjuvant therapy in premenopausal patients with node-positive breast cancer: The Zoladex Early Breast Cancer Research Association Study. *J Clin Oncol* 2002; 20:2628-2635.
20. Jonat W. Zoladex™ versus CMF adjuvant therapy in pre/perimenopausal breast cancer: tolerability and amenorrhea comparisons. Proceedings of the American Society of Clinical Oncology 2000; 19:87a.
21. Jakesz R, Hausmaninger H, Kubista E, Gnant M, Menzel C, Bauernhofer T, et al. Randomized adjuvant trial of tamoxifen and goserelin versus cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil: evidence for the superiority of treatment with endocrine blockade in premenopausal patients with hormone-responsive breast cancer. Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 5. *J Clin Oncol* 2002; 20:4621-4627.
22. Boccardo F, Rubagotti A, Amoroso D, Mesiti M, Romeo D, Sismondi P, et al. Cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil versus tamoxifen plus ovarian suppression as adjuvant treatment of estrogen receptor-positive pre-/perimenopausal breast cancer patients results of the Italian Breast Cancer Adjuvant Study Group 02 randomized trial. *J Clin Oncol* 2000; 18:2718-2727.
23. Boccardo F, Rubagotti A, Amoroso D, Mesiti M, Romeo D, Aldrighetti D et al. CMF vs tamoxifen (TAM) plus ovarian suppression (OS) as adjuvant treatment of ER-positive (ER+) pre/perimenopausal breast cancer (BCA) patients (pts). *Breast* 2001; 10(Suppl.1):S32.
24. Davidson NE, O'Neill A, Vukov A, Osborne CK, Martino S, White D, et al. Effect of chemohormonal therapy in premenopausal, node-positive, receptor-positive breast cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group

- Phase III Intergroup Trial (E5188, INT-0101). *Breast* 1999; 8:232-233.
25. Bianco AR, Costanzo R, Di Lorenzo G, Adamo V, Altavilla G, D'Aprile M, et al. The MAM-1 GOCSI trial: a randomised trial with factorial design of chemo-endocrine adjuvant treatment in node-positive (N+) early breast cancer (ebc). Proceedings of the American Society of Clinical Oncology 2001; 20:27a.
 26. Castiglione-Gertsch M, Gelber RD, O'Neill A, Coates AS, Goldhirsch A. Systemic adjuvant treatment for premenopausal node-negative breast cancer. The International Breast Cancer Study Group. *Eur J Cancer* 2000; 36:549-550.
 27. Castiglione-Gertsch M, O'Neill A, Gelber RD, Nasi ML, Rabaglio M, Lindtner J, et al. Is the addition of adjuvant chemotherapy always necessary in node negative (N-) pre/perimenopausal breast cancer patients (pts) who receive goserelin?: first results of the IBCSG trial VIII. Proceedings of the American Society of Clinical Oncology 2002; 21:38a.
 28. Baum M, Houghton J, Odling-Smee W, Rutqvist LE, Fornander T, Nordenskjold B, et al. Adjuvant Zoladex in premenopausal patients with early breast cancer: results from the ZIPP trial. *Breast* 2001; 10(Suppl.1): S32-S33.
 30. Untch M, Possinger K, Vasiljev L, for the European TABLE-Study-Group. First interim results of an ongoing study comparing the GNRH-agonist leuprorelin acetate and CMF as adjuvant treatment in premenopausal breast cancer. *Eur J Cancer* 1998; 34(Suppl.5):S20.
 31. Schmid P, Untch M, Wallwiener D, Kosse V, Bondar G, Vasiljev L, et al. Cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil (CMF) versus hormonal ablation with leuprorelin acetate as adjuvant treatment of node-positive, premenopausal breast cancer patients: preliminary results of the TABLE-study (Takeda Adjuvant Breast Cancer Study with Leuprorelin Acetate). *Anticancer Res* 2002; 22:2325-2332.
 32. Roche HH, Kerbrat P, Bonnetterre J, Fargeot P, Fumoleau P, Monnier A, et al. Complete hormonal blockade versus chemotherapy in premenopausal early-stage breast cancer patients (pts) with positive hormone receptor (HR+) and 1-3 node-positive tumor (N+). Results of the FASG 06 Trial. Proceedings of the American Society of Clinical Oncology 2000; 19:72a.
 33. Poikonen P, Saarto T, Elomaa I, Joensuu H, Blomqvist C. Prognostic effect of amenorrhea and elevated serum gonadotropin levels induced by adjuvant chemotherapy in premenopausal node-positive breast cancer. *Eur J Cancer* 2000; 36:43-48.
 34. Sainsbury R. Ovarian ablation as a treatment for breast cancer. *Surgical Oncology* 2003; 12:241-250.
 35. Aebi S, Gelber S, Castiglione-Gertsch M, Gelber RD, Collins J, Thurlimann B, et al. Is chemotherapy alone adequate for young women with oestrogen-receptor-positive breast cancer? *Lancet* 2000; 355:1869-1874.
 36. Burstein HJ, Winer EP. *N Engl J Med* 2000; 343:1086-1094.
 37. Cheung K, Forward D, Jackson L, Robertson J. The combined use of goserelin and anastrozole as second line endocrine therapy in premenopausal women with advanced breast cancer-a study of its clinical and endocrine effects. Proceedings of the American Society of Clinical Oncology 2001; 20:47b.
 38. The ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) Trialists' Group. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. *Lancet* 2002; 359:2131-2139.
 39. National Institutes of Health Consensus Development Panel. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Adjuvant therapy for breast cancer, November 1-3, 2000. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93:979-989.
 40. Blamey RW. Guidelines on endocrine therapy of breast cancer-EUSOMA. *Eur J Cancer* 2002; 38:615-634.
 41. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Coates AS, Senn H-J. Meeting highlights: International Consensus Panel on the Treatment of Primary Breast Cancer. Seventh International Conference on Adjuvant Therapy of Primary Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19:3817-3827.
 42. Goldhirsch A, Wood WC, Gelber R, Coates A. Meeting highlights: Updated international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21(17):3357-3365.