

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

ABLACIÓN OVÁRICA EN CÁNCER DE MAMA

Del marco racional a la evidencia clínica

Juan Manuel O'Connor, Victoria Costanzo

RESUMEN

La ablación/supresión ovárica ha sido el tratamiento más antiguo en el cáncer de mama. Se describen, clásicamente, métodos de ablación (quirúrgica o radiante) y supresión de la función ovárica, a través del uso de análogos de gonadotrofina. El rol actual en cáncer de mama incluye su utilización en prevención, en casos de síndromes hereditarios, protección del efecto gonadotóxico asociado a la quimioterapia y en el tratamiento adyuvante en mujeres premenopáusicas. En los casos de prevención, los estudios han mostrado una reducción del 50% de cáncer de mama, con la ooforectomía bilateral. En cuanto al posible rol en la protección de la función ovárica en pacientes que reciben quimioterapia, su utilidad es controversial y con bajo nivel de evidencia clínica. Existen estudios clínicos que han evaluado el rol de la ablación/supresión ovárica en el tratamiento adyuvante, en mujeres con cáncer de mama, premenopáusicas, con receptores hormonales positivos, en las cuales se observan beneficios en términos de recurrencia y mortalidad por cáncer de mama, aunque en ninguno de los casos existe evidencia del efecto aditivo asociado a quimioterapia con o sin tamoxifeno. Posiblemente los estudios prospectivos *randomizados* en curso respondan este interrogante.

Palabras clave

Ablación/supresión ovárica. Cáncer de mama.

SUMMARY

Ovarian suppression/ablation is the oldest medical treatment of breast cancer. Classically described methods of ovarian ablation are surgical and radiant, and suppression by the use of gonadotrophin analogues. Their current role in breast cancer includes prevention in cases of hereditary syndromes, protection of the gonadotoxic events associated with chemotherapy and adjuvant treatment in premenopausal women. Prevention studies have shown a 50% reduction in breast cancer with bilateral oophorectomy. Their protective role of ovarian function in patients receiving chemotherapy is controversial with scant clinical evidence. Clinical studies have evaluated the role of ablation/suppression in the adjuvant treatment of premenopausal women with hormone receptor positive breast cancer, showing

benefits in terms of recurrence and mortality from breast cancer, although in neither case there is evidence of the additive effect associated with chemotherapy with nor without tamoxifen. Perhaps prospective randomized studies under way will answer this crucial issue in near future.

Key words

Ablation/suppression ovarian. Breast cancer.

INTRODUCCIÓN

La ablación ovárica ha sido el tratamiento sistémico más antiguo utilizado en cáncer de mama. George Thomas Beatson realizó la primera ooforectomía bilateral en 1895, en una mujer premenopáusica con cáncer de mama metastásico, observando remisión clínica completa.¹ Por otra parte, fue el primer tratamiento sistémico evaluado en un estudio aleatorio en oncología.²

Desde la primera descripción del mismo se han multiplicado los estudios, evaluando su utilización en pacientes con cáncer de mama, y en años recientes se ha extendido a la prevención.

Como modalidad terapéutica puede realizarse de dos maneras:

- Ablación ovárica (AO) (quirúrgica o por radioterapia).
- Supresión de la función ovárica (SO) con el uso de análogos de gonadotropina (GnRH).

Desde un punto de vista práctico existe actualmente equivalencia entre las distintas técnicas de AO/SO al menos en el tratamiento del cáncer de mama metastásico.³

La AO/SO puede cumplir distintos roles:

- Ooforectomía profiláctica en pacientes con cáncer de mama hereditario.
- Supresión de la función ovárica con criterio protector de función ovárica durante el tratamiento con quimioterapia.
- Tratamiento adyuvante en pacientes premenopáusicas, con tumores hormono-dependientes.

ABLACIÓN/SUPRESIÓN OVÁRICA EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA HEREDITARIO

Ablación ovárica con análogos LHRH

BRCA 1 y BRCA 2 son genes implicados en la reparación del ADN y la mutación de ambos confiere riesgo hereditario de cáncer de mama y ovario. La mayoría de los tumores de mama en pacientes con BRCA 2 mutado son hormono-dependientes, a diferencia de pacientes con mutación de BRCA 1 en que representan sólo 10%.

La base racional para el uso de estrategias de inhibición hormonal como prevención primaria en estos síndromes, proviene de la observación de una reducción de 50% en la incidencia de cáncer de mama en mujeres portadoras de la mutación que realizaron ooforectomía.

Estas maniobras incluyen el uso de tamoxifeno y otros moduladores de receptores de estrógeno, ablación ovárica (cirugía, química o radiante) y el uso de inhibidores de aromatasa. Hasta la fecha sólo el uso de tamoxifeno y la ooforectomía quirúrgica han sido evaluados en mutación de BRCA 1-2.⁴

El uso de tamoxifeno no ha demostrado utilidad como prevención primaria en pacientes con mutación de BRCA 1, lo que llevaría a pensar que estos tumores crecen de manera hormono-independiente. Sin embargo, en estas mismas pacientes la ooforectomía quirúrgica produce reducción de hasta 50% en la incidencia de cáncer de mama. Modelos preclínicos sugieren que la pérdida de función de BRCA 1 se acom-

Quimioterapia	Menores de 40 años	Mayores de 40 años
CMF/FAC/FEC	32-47%	76%
AC +/- paclitaxel	0-33%	68-69%
Altas dosis	>90%	—
CMF: Ciclofosfamida, metotrexato, fluorouracilo. AC: Adriamicina, ciclofosfamida.	FAC: Fluorouracilo, adriamicina, ciclofosfamida. FEC: Fluorouracilo, epidoxorrubicina, ciclofosfamida.	

Tabla I

pañá de la pérdida de la expresión del receptor de estrógeno α . Considerando esto como un fenómeno temprano, la presencia de metabolitos de estrógeno resultaría "genotóxica" y sería la causa de la mutación del otro alelo. Por esta razón, la ooforectomía sería protectora mientras el tamoxifeno no. La profilaxis primaria efectiva requeriría entonces de ablación ovárica, con ooforectomía quirúrgica o a través del uso de análogos de gonadotrofinas (GnRH). Es necesario aclarar que la mutación de BRCA 1 conlleva también riesgo de cáncer de ovario, por lo tanto sería deseable la ooforectomía quirúrgica.⁵

El uso de análogos en este contexto no ha sido aún estudiado en ensayos clínicos.

Ooforectomía quirúrgica

Estudios de cohortes estiman una reducción de la incidencia de cáncer de mama de alrededor de 50%;⁶ Kauf, et al, evalúan a 78 mujeres con mutación BRCA 1 y BRCA 2 con salpingo-ooforectomía electiva (grupo A) y las comparan con 50 mujeres con la mutación, que eligieron realizar controles (grupo B). A los 2 años de seguimiento observaron 5 tumores relacionados en el grupo B, mientras que 2 tumores de ovario fueron encontrados en el grupo A, al momento de la cirugía electiva y ninguno en el seguimiento. Un estudio reciente de casos y controles reporta que la protección es mayor aún si se realiza antes de los 40 años.⁷

El efecto protector se observa en ambos síndromes genéticos. La cirugía debe incluir también la histerectomía.

ABLACIÓN/SUPRESIÓN OVÁRICA CON CRITERIO PROTECTOR DE LA FUNCIÓN OVÁRICA DURANTE EL TRATAMIENTO CON QUIMIOTERAPIA

La inducción de insuficiencia ovárica prematura es un efecto secundario común producido por la quimioterapia adyuvante en cáncer de mama temprano, con el consecuente compromiso de la fertilidad. Esto se produciría probablemente por un aumento en la secreción de hormona folículo estimulante (FSH) que induce atresia folicular, lo cual a su vez provoca mayor aumento de la hormona y mayor atresia folicular.

Es aún un tema de controversia si el alterar este ciclo de atresia folicular con el uso de análogos de gonadotrofinas (GnRH) durante la quimioterapia, puede prevenir la insuficiencia ovárica precoz.

Riesgo de insuficiencia ovárica luego de quimioterapia adyuvante en cáncer de mama

La amenorrea inducida por quimioterapia se ha considerado subrogante de infertilidad y ha sido utilizada como elemento comparativo de la toxicidad gonadal con diferentes regímenes; si bien preservación de la menstruación no necesariamente significa preservación de la fertilidad.

Los riesgos de amenorrea e infertilidad aumentan en forma proporcional a la edad y las dosis acumulativas de los agentes (Tabla I).

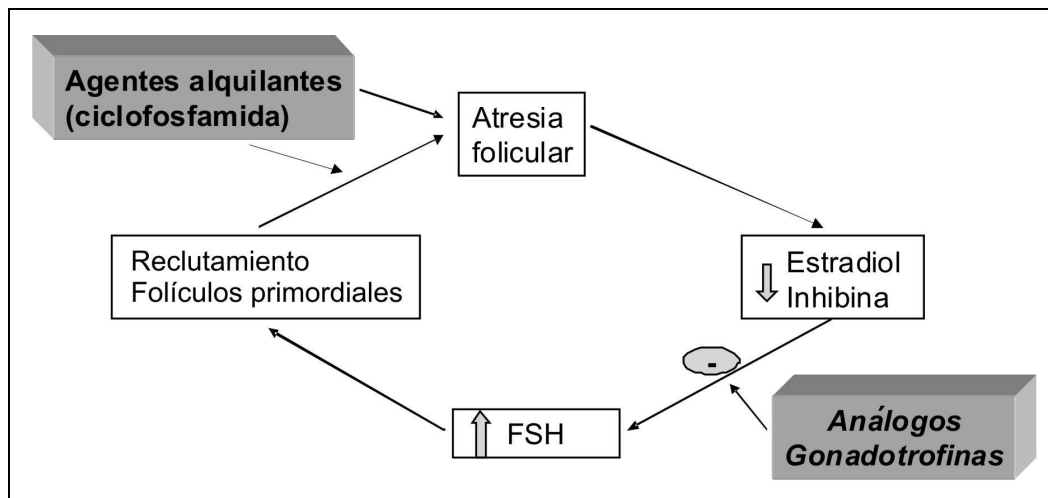


Figura 1. Mecanismo sugerido de toxicidad gonadal inducida por quimioterapia.

Argumentos a favor del uso de análogos como protección de la función ovárica durante quimioterapia

POTENCIALES MECANISMOS DE ACCIÓN

- Interrupción de la secreción de FSH. Los alquilantes destruyen folículos ováricos no durmientes y disminuyen la secreción de hormonas sexuales e inhibina producida por éstos en diferentes estadios de maduración y diferenciación. Esto provoca retroalimentación negativa con el hipotálamo y la hipófisis y resulta en mayor secreción de FSH con el consecuente aumento del reclutamiento de folículos preantrales que ingresan en el camino de la maduración y son expuestos a los efectos gonadotóxicos de los alquilantes, apoptosis y degeneración. Este círculo vicioso puede ser interrumpido con la administración de análogos GnRH y su capacidad de inhibir el aumento de la secreción de FSH (Figura 1).⁸
- Disminución de la perfusión útero-ovárica. Producida como resultado del estado de hipoestrógeno generado por la supresión del eje hipotálamo-hipofisario. Esto llevaría a menor exposición de los ovarios a agentes quimioterápicos resultando en menor toxicidad gonadal.^{9,10}
- Activación de receptores GnRH. La activación de receptores GnRH I y II producida como resultado del estado de hipoestrógeno podría llevar a disminución de la apoptosis. Son necesarios estudios adicionales en este punto.¹¹
- Sobrerregulación de la esfingosina 1 fosfato (S1p). La S1p es una molécula protectora de la apoptosis, los análogos GnRH estimularían su síntesis.¹²
- Protección de *stem cells* germinales (SCG). El uso de análogos GnRH protegería estas células que luego podrían generar folículos primordiales de *novo*; esto llevaría a disminución en la concentración de FSH y retorno a ciclos regulares, ovulación e incluso gestación.¹³

Argumentos en contra del uso de análogos GnRH como protectores de la función ovárica

- Ausencia de evidencia biológica aceptable. La secreción normal de FSH y LH requiere de la liberación "pulsátil" de GnRH en un rango crítico de frecuencia y amplitud (vida

media 2-4 min); sin embargo, la acción de los análogos de síntesis es "sostenida", inicialmente estimulación (por lo que deberían ser administrados previamente a la menstruación) y luego hipogonadismo en 1 a 3 semanas.¹⁴ El 90% de la reserva ovárica está representada por folículos primordiales, éstos carecen de receptores para FSH, su crecimiento es independiente de la acción de esta hormona, por lo tanto el principal efecto de GnRH no es biológicamente posible.¹⁴

- Ausencia de evidencia clínica aceptable. La mayoría de los estudios clínicos son retrospectivos, no tienen grupo control, no se utilizan marcadores bioquímicos para medición de la reserva funcional ovárica (FSH, estradiol, inhibina, hormona antimulleriana), y no se aclaran las dosis acumulativas de agentes alquilantes.

Los dos únicos ensayos aleatorios correctamente diseñados^{15,16} no demostraron beneficios:

Waxman, et al,¹⁵ seleccionó en forma aleatoria a 18 mujeres que recibirían CHOP para tratamiento de enfermedad de Hodgkin a goserelin para preservación de función ovárica *versus* control. Realizó administración de estradiol para medición de función menstrual. A 3 años el 50% de las pacientes que recibieron análogos y 60% de las que realizaron control, estaban en amenorrea sin diferencia significativa.

Ismail, et al,¹⁶ seleccionó en forma aleatoria a 49 mujeres menores de 44 años con FSH menor de 40, que recibirían quimioterapia neoadyuvante o adyuvante para cáncer de mama, a triptorelina para preservación de la función ovárica *versus* control. La medición de la función ovárica se realizó con administración de FSH e inhibina semestrales. No se observaron diferencias significativas en niveles de FSH, inhibina y reinicio de la función menstrual entre los dos grupos.

Conclusión

Los ensayos aleatorios demuestran que el uso de análogos GnRH no es útil para protección de la función ovárica durante quimioterapia. A la evidencia clínica se suma el hecho que los folículos primordiales carecen de receptores para gonadotropinas y que la administración de análogos durante corto tiempo previo a la quimioterapia, no es suficiente para suprimir completamente los niveles de la gonadotropina.

Por lo tanto, hasta que ensayos prospectivos, adecuadamente diseñados y con suficiente poder estadístico establezcan o no su utilidad, el uso de análogos para preservación de fertilidad en mujeres bajo tratamiento de quimioterapia se considera experimental.

ROL DE LA AO EN EL TRATAMIENTO ADYUVANTE EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA HORMONO-DEPENDIENTE

El 7% aproximadamente de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama, tienen edad menor a 40 años y el 25% se encuentra dentro del grupo de mujeres premenopáusicas.

En cuanto al beneficio obtenido con el uso de AO/SO (ablación, supresión ovárica) el metaanálisis de Oxford, publicado en el 2005,¹⁷ demostró una reducción de 29% en recurrencia y mortalidad por cáncer de mama. Este beneficio se tradujo en una reducción absoluta de 4,3% en recurrencia a 15 años y 3,2% en mortalidad por cáncer de mama. Debemos considerar dos elementos importantes cuando evaluamos los datos obtenidos del mencionado metaanálisis: en primer lugar la comparación es contra un grupo de pacientes sin tratamiento adyuvante; y en segundo lugar no se observaron diferencias entre subgrupos de pacientes menores o mayores de 40 años.

El dato significativo es la continuidad del

	Scotish trial	ITA 02	ABCSG 05	ZEBRA	IBCSG VIII
n	332	244	1.034	1.640	1.063
Pacientes	Axila + RH +/-	Axila +/- RH +	Axila +/- RH +	Axila + RH +/-	Axila - RH +/-
Regímenes	CMF/ Ooforectomía	CMF/AO más Tamoxifeno	CMF/Goserelin más Tamoxifeno	CMF/Goselerin	CMF/Goselerin combinación
Seguimiento (mediana)	71 meses	76 meses	60 meses	72 meses	84 meses
SLR (SV libre de recurrencia)	Diferencia a favor de Ooforectomía	No diferencia	Goserelin/Tam. superior	Equivalencia en RH +	Equivalencia en RH +
CMF: Ciclofosfamida, metotrexato, fluorouracilo. ITA 02: Italian Breast Cancer Adjuvant Study Group 02. IBCSG VIII: International Breast Cancer Study Group VIII. ZEBRA: Zoladex Early Breast Cancer Research Association.					

Tabla II. Quimioterapia versus AO/SO.

efecto en reducción de recurrencia y mortalidad, con un prolongado seguimiento de estas pacientes.

Diferentes modalidades de ablación/supresión ovárica han sido comparadas con el tratamiento adyuvante en pacientes premenopáusicas. Existen varios estudios comparativos que evaluaron el rol de esta modalidad en el tratamiento adyuvante en el cáncer de mama, como se observa en la Tabla II.

Cinco estudios aleatorios, algunos de ellos con gran número de pacientes (más de 1.000) han evaluado el rol de la AO/SO en pacientes premenopáusicas. El Scottish trial¹⁸ mostró resultados positivos en términos de supervivencia libre de enfermedad en pacientes con receptores hormonales (RH) positivos. Por otra parte el estudio ZEBRA,¹⁹ con inclusión de un gran número de pacientes, mostró resultados equivalentes entre quimioterapia y AO (goserelin) en pacientes con RH positivos, siendo superior la quimioterapia en pacientes con RH negativos. El estudio IBCSG VIII,²⁰ en el cual se seleccionó en forma aleatoria las pacientes a CMF, goserelin 2 años o CMF, seguido por goserelin, mostró equivalencia entre ablación ovárica y el uso de quimioterapia, en pacientes con receptores hor-

monales positivos. En el análisis de subgrupos se observaron beneficios con el tratamiento combinado en las pacientes menores de 40 años. En base a los resultados de estos estudios *randomizados*, podemos concluir que el uso de goserelin es equivalente a quimioterapia en base a CMF, en pacientes con tumores hormono-dependientes. La pregunta que no responden es si el tratamiento con AO/SO tiene un efecto aditivo sumado al tamoxifeno con o sin quimioterapia, en mujeres premenopáusicas.

En un intento de responder este interrogante, el estudio ZIPP,²¹ en el cual se *randomizaron* 2.706 pacientes a control, tamoxifeno, goserelin o la combinación de tratamiento, de acuerdo a una reciente publicación con un seguimiento de 15 años, mostró que por cada 100 mujeres que no tomaban tamoxifeno, hubo 13,9 menos eventos en el grupo que recibió goserelin versus el grupo que no recibió goserelin. En el subgrupo de pacientes que recibieron tamoxifeno, sin embargo, este beneficio fue claramente inferior, y se observó que hubo 2,8 menos eventos por cada 100 pacientes que recibieron goserelin versus las que no recibieron goserelin. Los autores concluyeron que el tratamiento con goserelin por 2 años es al menos tan efectivo como el ta-

moxifeno por 2 años, aunque en presencia del mismo la reducción del riesgo asociada al uso de goserelin es marginal. Una de las limitaciones del estudio es el uso subóptimo del tamoxifeno (2 años).

Un metaanálisis²² de 16 ensayos *randomizados*, evaluó el rol en el tratamiento adyuvante en 9.002 pacientes con cáncer de mama, receptores hormonales positivos. El uso de análogos solos en el tratamiento adyuvante, no redujo en forma significativa la probabilidad de recurrencia o muerte por cáncer de mama. El uso en combinación con tamoxifeno, quimioterapia o ambos, redujo la probabilidad de recurrencia en un 12,7%; $p=0,02$. En los estudios incluidos en el metaanálisis,²¹ se utilizaron los análogos por diferentes períodos, entre 18 meses y 5 años. El dato más interesante, probablemente, de este metaanálisis, es la comparación entre uso de análogos y tamoxifeno *versus* tamoxifeno solo, en un subgrupo de 1.013 pacientes en el cual se observó una reducción del 15% y 14% en recurrencia y muerte por causa específica, respectivamente, no estadísticamente significativa.

Se ha evaluado también el posible efecto aditivo del uso de análogos de gonadotropina a la quimioterapia, en base a esquemas con antraciclinas, en el estudio del Intergupo 0101,²³ con tres ramas, que incluían quimioterapia sola (FAC), quimioterapia seguida por goserelin y un grupo de pacientes que recibían quimioterapia seguida por goserelin y tamoxifeno. La falta de una rama que incluya el uso de quimioterapia seguida por tamoxifeno solo, impidió evaluar el posible efecto aditivo de análogos de gonadotropinas en el tratamiento adyuvante. En el mismo estudio se observaron beneficios en el subgrupo de mujeres menores de 40 años, con el agregado de goserelin luego de quimioterapia adyuvante.

Probablemente en los próximos años los resultados de los estudios aleatorios en marcha, puedan responder si existen realmente beneficios con la ablación/supresión ovárica en muje-

res tratadas con quimioterapia y tamoxifeno o exemestane (SOFT y TEXT TRIAL). En el primer caso se *randomizan* las pacientes a tamoxifeno por 5 años *versus* AO/SO más tamoxifeno por 5 años *versus* AO/SO con exemestane por 5 años. El estudio TEXT *randomizó* pacientes a análogos con tamoxifeno *versus* análogos con exemestane.

En base a la evidencia actualmente disponible, las Guías del NCCN 2009 (National Comprehensive Cancer Network) recomiendan el uso de tamoxifeno como estándar en el tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de mama, receptores hormonales positivos, premenopáusicas. El uso de AO/SO sumado al tamoxifeno es una opción, categorizada como 2B (es decir con bajo nivel de evidencia y consenso no unificado).

CONCLUSIÓN

- No existe actualmente clara evidencia de que el uso de AO/SO ya sea quirúrgica o con tratamiento médico, tenga un efecto aditivo sumado al tamoxifeno.
- De acuerdo a los datos obtenidos en algunos de los estudios aleatorios, las mujeres menores de 40 años, que tienen menor probabilidad de supresión ovárica con el uso de quimioterapia, podrían constituir el subgrupo de potencial beneficio con esta estrategia.
- No existen datos acerca del tiempo de tratamiento óptimo con AO/SO en el tratamiento adyuvante.
- No existen datos de mayor eficacia con el uso de la combinación de AO/SO con inhibidores de aromatasas *versus* tamoxifeno en paciente premenopáusicas.

REFERENCIAS

1. Beatson G. On the treatment of inoperable cases of the carcinoma of the mama: suggestions for a new method of treatment with illustrative cases. *Lancet*

- 1896; 2: 104-107.
2. Namer M, Lalanne CM, (eds). A clinical trial of an artificial menopause in carcinoma of the breast. In: Namer M, Lalanne CM, (eds): *Hormones and Breast cancer* (ed 55). L'Institut National de la Sante et de la Recherche Medicale, Paris, France 1975; pp.143-150.
 3. Taylor CW, Green S, Dalton WS, et al. A 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(3): 994-9.
 4. Narod, et al. Prevention and management of hereditary breast cancer. *JCO* 2005; 1656- 83.
 5. Gorkin, et al. Relationship between estrogen receptor and BRCA 1 mutation. *Clin Cancer Res* 2009; 1514-1518.
 6. Kauff, et al. Risk reducing salpingo-oophorectomy in patients with germline mutations in BRCA 1 or BRCA 2.
 7. Moore, et al. Ovarian failure after chemotherapy for breast cancer and the role of gonadotropin releasing hormone analogs in protection of ovarian function. Educational Book, 2008, pp.39-47. Saitta. Randomized, double blind, placebo controlled study on effects of raloxifene.
 8. Blumenfeld, et al. How to preserve fertility in young women exposed to chemotherapy? The role of GnRH agonist cotreatment in addition to cryopreservation of embryos, oocytes or ovaries. *The Oncologist* 2007; 12: 1044-54.
 9. Kitajima. Hyperstimulation and gonadotropin releasing hormone agonist modulate ovarian vascular permeability by altering expression of the tight junction protein. *Endocrinology* 2006: 694-99.
 10. Imai. Gonadotropin releasing hormone to protect ovarian function in young women with chemotherapy. *Obst and Gynecology* 2007; 102-6.
 11. Morita. Oocyte apoptosis is suppressed by disruption of the acid sphingomyelinase gene or by sphingosin phosphate. *Nat Med* 2000; 1109-14.
 12. Johnson. Apoptosis associated signaling pathways are required for chemotherapy mediated female germ cell destruction. *Nature* 2004; 145-50.
 13. Waxman. Failure to preserve fertility in patients with Hodgkin's disease. *Cancer Chemother Pharmacol* 1987; 159-62.
 14. Oktay K. Absence of conclusive evidence for the safety and efficacy of gonadotropin releasing hormone analogue treatment in protecting against chemotherapy induced gonadal injury. *The Oncologist* 2007; 1055-66.
 15. Waxman. Failure to preserve fertility in patients with Hodgkin's disease. *Cancer Chemother Pharmacol* 1987; 159-62.
 16. Ismail. Preservation of ovarian function in young women treated with neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: a randomized trial using the GnRH agonist triptorelin during chemotherapy. ASCO 2008; Abs.524.
 17. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: An overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365:1687-1717.
 18. Bartlett K, Eremin O, Hutcheon A, et al. On behalf of the Scottish Cancer Trial Breast Group and ICRF Breast Unit. Adjuvant ovarian ablation versus CMF chemotherapy in premenopausal women with pathological stage II breast carcinoma: the Scottish trial. *Lancet* 1993; 341:1293-8.
 19. Jonat W, Kaufmann M, Sauerbrei W, 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(24): 4628-35.
 20. Castiglione-Gertsch M, O'Neill A, Price KN, et al. Adjuvant chemotherapy followed by goserelin versus either modality alone for premenopausal lymph node-negative breast cancer: a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95(24): 1833-46.
 21. Hacksaw A, Baum M, Forrader T, et al. Long-term effectiveness of adjuvant goserelin in premenopausal women with early breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101: 341-349.
 22. LHRH-agonists in Early Breast Cancer Overview Group. Use of luteinising-hormone-releasing hormone agonists as adjuvant treatment in premenopausal patients with hormone-receptor-positive breast cancer: a meta-analysis of individual patient data from randomised adjuvant trials. *Lancet* 2007; 369: 1711-23.
 23. Davidson NE, O'Neill AM, Vukov AM, et al. Chemoendocrine therapy for premenopausal women with axillary lymph node-positive, steroid hormone receptor-positive breast cancer: Results from INT 0101 (E5188).