

HORMONOTERAPIA EN PACIENTES PREMENOPÁUSICAS CON CÁNCER DE MAMA

ANA CECILIA CONTRERAS C, NINO FERRI

INTRODUCCIÓN

Las pacientes premenopáusicas con cáncer de mama representan un importante grupo, con características de alto riesgo de recaída, especialmente las más jóvenes. Las premenopáusicas tienen requerimientos de hormonoterapia diferentes a los de las mujeres posmenopáusicas. Cuando expresan receptores hormonales tienen la posibilidad de recibir un tratamiento con hormonas para neutralizar o minimizar el efecto deletéreo del estrógeno sobre la célula maligna.

El mecanismo fisiológico mediante el cual una paciente premenopáusica obtiene los estrógenos se inicia en el hipotálamo con la producción de la hormona liberadora de hormona luteinizante (HLHL) secretada y transportada vía sanguínea por el sistema portal hipotálamo hipofisiario hacia el lóbulo anterior de la hipófisis donde se une a los receptores de membrana y provoca la liberación

de hormona luteinizante (HL) y hormona folículo estimulante (FSH). Estas hormonas intervienen en la maduración del folículo primario, estimulan la producción de estrógenos, maduran el cuerpo lúteo y estimulan la producción de progesterona. Conocer este mecanismo es importante para elaborar el protocolo de tratamiento en pacientes premenopáusicas con cáncer de mama y receptores hormonales positivos (RH+).

Dos mecanismos han sido utilizados por su acción antiestrogénica

INHIBICIÓN COMPETITIVA

El tamoxifeno (TAM) es un modulador selectivo de la producción de estrógeno y compete con el estrógeno por el sitio de unión al receptor. Los receptores de estrógeno ($RE\alpha$ y $RE\beta$) se acoplan en el dominio de unión del ligando liberando proteínas (chaperonas) y cambiando la configuración del receptor. Esto permite que se una al gen diana y se inicie la actividad reguladora de la función de transcripción y síntesis proteica⁽¹⁾. El RE tiene dos funciones activadoras de la transcripción como parte de su molécula, AF1 y AF2, TAM inhibe solo la función activadora AF2, de manera que AF1 puede activar la transcripción independiente de la AF2, y, en consecuencia, el TAM actuaría también como agonista estrogénico, razón por la cual se producen cambios histológicos en el

Recibido: 14/07/2010 Revisado: 01/08/2010

Aceptado para publicación: 12/09/2010

Correspondencia: Dra. Ana Cecilia Contreras. Centro Médico Dr. Rafael Guerra M. Torre D (anexo) piso 5. Consultorio 50. Urbanización Catedral Valencia Estado Carabobo. Teléfono: (241)8584858.

E-mail:anaccc@cantv.net

endometrio. En pacientes premenopáusicas con cáncer de mama el tratamiento indicado como anti-estrógeno es el TAM, modulador selectivo de los receptores de estrógeno (SERM), con o sin supresión de la función ovárica ⁽²⁾.

INHIBICIÓN DE LA FUNCIÓN OVÁRICA

La función del eje hipotálamo hipofisiario puede inhibirse por agonistas de la gonadotropina HLHL, no se produce HL ni FSH y, en consecuencia, habrá una disminución en la

concentración de estrógenos circulantes. Las moléculas de goserelin, triptorelina y leuprolide han sido seleccionadas como agonistas de HLHL en varios estudios de supresión ovárica.

La reunión de *Saint Gallen 2005* ha establecido los grupos de riesgo y basados en esta clasificación se puede orientar el tratamiento. Los Cuadros 1 y 2 expresan las características de cada grupo de riesgo (*Saint Gallen 2005*) y las recomendaciones respectivas ⁽³⁾.

Cuadro 1. Definición de categorías de riesgo para pacientes con cáncer de mama operado

Categorías de riesgo ⁽³⁾

Bajo Riesgo ^a	Ganglios negativos y cada una de las siguientes características: pT \leq 2 cm. y Grado 1 ^b , y Ausencia de invasión vascular peri-tumoral ^c , y Gen HER2/neu ni sobre expresado ni amplificado ^d , y Edad \geq 35 años
Riesgo intermedio ^e	Ganglios negativos y al menos una de las siguientes características: pT $>$ 2 cm, o Grado 2-3 ^b , o Presencia de invasión vascular peri-tumoral ^c , o Gen HER2/neu sobre expresado o amplificado ^d , o Edad $<$ 35 años Ganglio positivo (1-3) y Gen HER2/neu ni sobre expresado ni amplificado ^d
Alto riesgo	Ganglio positivo (1-3) y Gen HER2/neu sobre expresado o amplificado ^d Ganglio positivo (4 o más ganglios comprometidos)

- a. Algunos miembros del panel vieron los tumores pT1a y pT1b (pT $<$ 1 cm) con ganglios negativos como pertenecientes a bajo riesgo aún si eran de alto grado
- b. Grado histológico y/o grado nuclear
- c. Invasión vascular peri-tumoral fue considerada controversial como característica discriminatoria de incremento de riesgo; su presencia definió el riesgo intermedio para enfermedad con ganglios negativos, pero no influencia la categoría de riesgo para enfermedad con ganglios positivos.
- d. Sobre expresión o amplificación del gen HER2/neu deben determinarse por análisis de inmunohistoquímica o fluorescencia o hibridización *in vitro* con control de calidad
- e. Nótese que la categoría de riesgo intermedio incluye enfermedad con ganglios negativos y ganglios positivos (1-3)
pT, tamaño tumoral patológico

Cuadro 2. Recomendaciones para el tratamiento de tumores sensibles a la hormonoterapia.

Grupo de riesgo	Premenopáusicas
Bajo	TAM, o nada, o GnRHA
Intermedio	TAM (\pm SFO) (\pm QT), o QT \rightarrow TAM (\pm SFO), o TAM sólo, o SFO
Alto riesgo	QT \rightarrow TAM o QT \rightarrow TAM+ SFO, o QT \rightarrow (IA + SFO)

Paréntesis () indican las preguntas abiertas actualmente bajo investigación en estudios clínicos
IA, Inhibidor de Aromatasa (anastrozol, letrozol, exemestane); QT, Quimioterapia; GnRHA, análogo de la hormona liberadora de Gonadotropinas (goserelin); SFO, supresión de la función ovárica; TAM, Tamoxifeno.

Pestalozzy B, Castiglione M. On behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Primary Breast Cancer: ESMO Clinical Recommendations
Group. Primary Breast Cancer: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow up. Ann Oncol. 2008;19(Suppl 2):ii7-ii10.

Las pacientes de bajo riesgo se observarán o tratarán con hormonoterapia (TAM), pacientes de riesgo intermedio pueden tratarse con TAM, análogos LHRH o con quimioterapia y luego TAM con o sin supresión de la función ovárica (SFO) y, las de alto riesgo con Quimioterapia + TAM con o sin SFO, Cuadro 1 y 2. En resumen, TAM o TAM con SFO, durante 5 años es el estándar para mujeres en la categoría de enfermedad respondedora endocrina ⁽⁴⁾.

Saint Gallen 2009 consideró definir las categorías de acuerdo a su implicación en la selección del tratamiento, de manera que las categorías previas de no respondedores, respondedores inciertos y pobres respondedores se simplifican al considerar candidatas a la terapia endocrina a pacientes con alguna positividad (tinción) en los receptores de estrógeno. El panel, en su mayoría estuvo a favor de indicar la proporción de células con tinción positiva en el reporte de patología en vez de usar puntuación. La tinción $\geq 50\%$ de los RH en las células

tumorales se ha visto como indicador de tumor con alta respuesta endocrina ⁽⁵⁾.

La supresión de la función ovárica (ooforectomía con análogos de HLHL) sola o la ablación quirúrgica sola, se consideran como opción terapéutica solo en circunstancias extraordinarias.

En caso de usar supresión ovárica debe hacerse un seguimiento de los niveles de estradiol para tener la certeza de que hemos logrado niveles de supresión adecuados.

PERFIL GENÉTICO

La clasificación reciente del cáncer de mama en Luminal A, Luminal B, HER2/neu, y el subtipo Basal ⁽⁶⁾, ha ayudado a esclarecer la heterogeneidad de esta enfermedad y ha conducido a cambios significativos en la evaluación del riesgo de recurrencia sistémica y en la selección de los tratamientos sistémicos.

Diversos *test* para la evaluación del perfil

genético han contribuido a establecer un patrón de categorías de riesgo de recurrencia para determinar el tratamiento sistémico más adecuado: el perfil de expresión en 21 genes *Oncotype* ⁽⁷⁾, el perfil de expresión de 70 genes: *MammaPrint*, *Agendia BV, Amsterdam, the Netherlands* ⁽⁸⁾ y, el perfil de expresión génica de 50 genes: *PAM50, University Genomics, St Louis, MO* ⁽⁹⁾.

En el caso de premenopáusicas con receptores hormonales positivos y ganglios negativos esta investigación del perfil biológico nos señalará el riesgo de recurrencia si indicamos solo hormonoterapia o si indicamos quimioterapia y luego hormonoterapia.

TRATAMIENTO ADYUVANTE

El TAM es la droga recomendada como estándar en estas pacientes operadas, con una duración de 2 a 3 años con o sin supresión o ablación ovárica (NCCN 2010 BINV-I). *Saint Gallen 2009* recomienda TAM o TAM + SFO durante 5 años como estándar en premenopáusicas RH+ (10). El metanálisis del *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group* publicado en 1998 ⁽¹¹⁾ demostró que la administración de TAM disminuye en 47 % el riesgo de recurrencia y de cáncer de mama contralateral a los 5 años y redujo la mortalidad en 26 % a los 5 años de terapia con TAM. Estos resultados han sido evaluados durante un seguimiento de 10 años y son independientes de la edad y del estado menopáusico. El tratamiento adyuvante con TAM por 2 años a pacientes premenopáusicas reduce en 50 % la incidencia de cáncer contralateral ⁽¹²⁾.

El TAM es una pro-droga del endoxifeno, metabolito con mayor afinidad que el TAM por el receptor de estrógeno. La producción de endoxifeno está catalizada por la enzima CYP2D6, perteneciente al grupo citocromo p450 y cuya actividad ha calificado a los pacientes en diferentes fenotipos: metabolizadores extensivos, metabolizadores intermedios y

pobres metabolizadores de la enzima. Estos últimos carecen de la enzima funcional por defecto o delección genética. Existe evidencia de que los metabolizadores pobres e intermedios están asociados con altas tasas de recurrencia ⁽¹³⁾. Sin embargo, en *Saint Gallen 2009* no hubo consenso para la evaluación farmacogenética del estatus del metabolismo del TAM como examen de rutina en pacientes seleccionadas para esta opción terapéutica. Por lo pronto podemos evitar, en lo posible, el uso de inhibidores fuertes o intermedios de CYP2D6 ⁽¹⁴⁾.

Numerosos estudios han tratado de demostrar la necesidad de asociar supresión de la función ovárica (SFO):

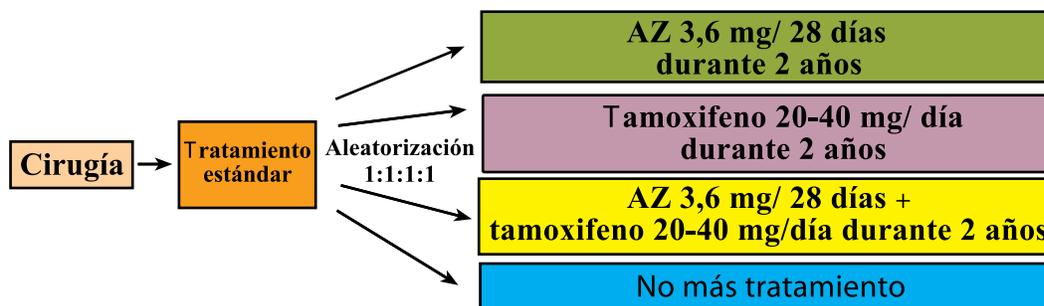
SUPRESIÓN OVÁRICA SIN QUIMIOTERAPIA

El estudio ZIPP (Figura 1) mostró la ventaja de asociar esta modalidad en pacientes premenopáusicas con cáncer de mama y RH positivo (Goserelina vs. no Goserelina). Goserelina se administró en un grupo de pacientes para suprimir la función ovárica. El objetivo principal en este estudio fue la supervivencia libre de progresión y uno de los objetivos secundarios fue lograr ventaja en la supervivencia global, ambos se alcanzaron en forma significativa. También se demostró reducción significativa en cáncer de mama contralateral.

En el análisis del grupo ZIPP se concluyó que la ablación ovárica en mujeres menores de 50 años de edad produce una reducción en la recurrencia y en la mortalidad del 30 % ⁽¹⁵⁾.

SUPRESIÓN OVÁRICA CON QUIMIOTERAPIA

Estudios ZEBRA ⁽¹⁶⁾, GROCTA 02 ⁽¹⁷⁾ y IBCSG VIII ⁽¹⁸⁾, compararon la supervivencia libre de enfermedad en el grupo que recibió CMF (ciclofosfamida, metotrexate y fluoracilo) con los que se sometieron a supresión ovárica: los resultados fueron equivalentes, la supresión



- Enfermedad con ganglios + vs. ganglios-vs (estadio I ó II); no hubo exclusión basado en el estado del RE
- Ensayos aleatorizados, de cuatro grupos cooperativos, con un protocolo común; 2 710 paccintes elegibles
- Tratamiento estándar = ± radioterapia ± quimioterapia

Braun M. Proc Asco.2001;20;27a,Abstr 103. Braun 2001;10(Suppl 1):S32-S33

Figura 1. Ácido zolendrónico (AZ) 3,6 mg en pacientes premenopáusicas ZIPP análisis combinado.

ovárica fue similar en términos de supervivencia libre de enfermedad al esquema CMF. En el ensayo ABCSG AC05 la combinación de ácido zolendrónico más TAM fue significativamente más eficaz que CMF con respecto a supervivencia libre de recidiva y supervivencia libre de recidiva local ⁽¹⁹⁾ (Figura 2).

Metanálisis sobre el efecto de la supresión de la función ovárica en premenopáusicas con tumores positivos para receptores de estrógeno demostró que la administración de agonistas LHRH reduce la tasa de recurrencia en 5,4 % y disminuye la mortalidad después de recurrencia en 1,8 % en mujeres premenopáusicas. Esta ooforectomía química es equivalente a quimioterapia con CMF si analizamos la supervivencia libre de enfermedad ⁽²⁰⁾.

La ablación (extirpación quirúrgica de ovarios) es irreversible y puede ser una opción para las pacientes premenopáusicas que no desean fertilidad. La supresión de la función ovárica con agonistas LHRH es reversible y

podiera ofrecerse a las pacientes que desean procrear.

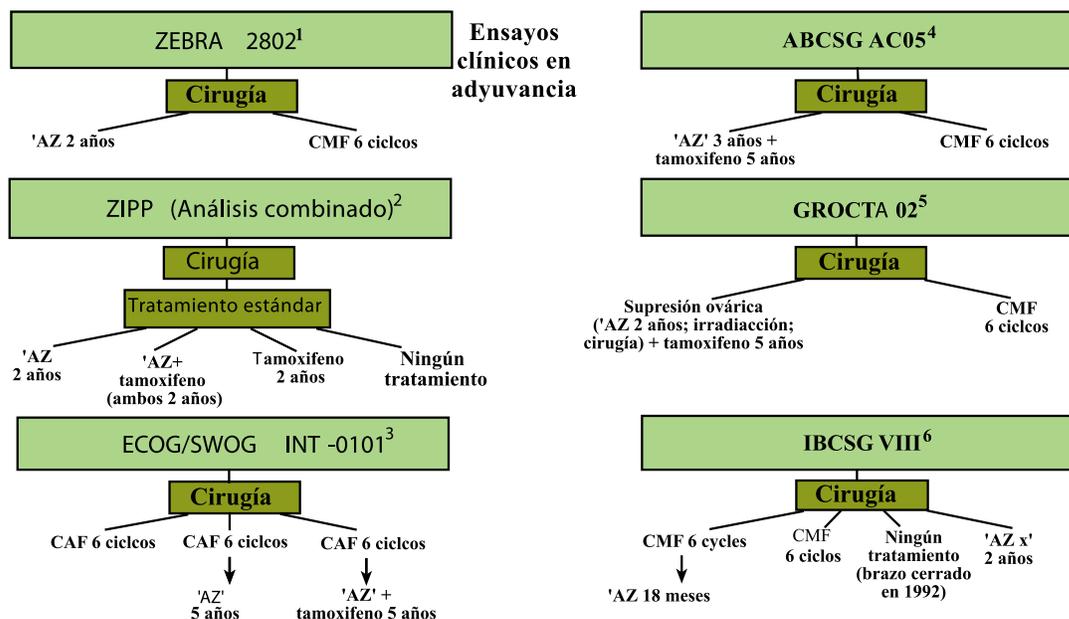
Es muy importante advertir a estas jóvenes pacientes acerca de los efectos deletéreos de estos medicamentos, especialmente en lo que respecta a la pérdida de densidad mineral ósea ⁽²¹⁾.

CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO

El tratamiento estándar para las pacientes premenopáusicas con enfermedad metastásica es la ooforectomía quirúrgica o médica combinada con TAM, como primera línea de tratamiento.

La paciente que presente progresión de su enfermedad y se encuentre en estado menopáusico por causa de la ooforectomía tiene la opción de elegir entre los agentes antiaromatasa de tercera generación: anastrozol, letrozol y exemestano ⁽²²⁾.

Como terapia de tercera línea se pueden utilizar el TAM si no se ha usado y después los progestágenos (acetato de megestrol), andrógenos (fluoxymesterona) o los estrógenos a



CMF=ciclofosfamida+ metotrexato + 5-fluorouracilo; CAF= ciclofosfamida+ adriamicina+ 5-fluoracilo; Tratamiento = ± radioterapia, ± quimioterapia citotóxica

1. Jonat W, Kaufmann M, Sauerbr ei W, Blamey R, Cuzick J, Namer M, et al. J Clin Oncol 2002;20:4628-4635. 2. Baum M, Houghton J, Odling -Smees Breast 2001;10(Suppl 1):S32-S33
 3. Davidson NE, O'Neill A, Vukov A. Breast. 199;8:232-233. 4. Jakesz R, Hausmaninger H, Kubista E, Gnant M, Menzel C, Bauerinhofer T, et al. J Oncol 202;20:4621-4627
 5. Boccardo F, Rubagoth A, Amoroso D, Mesiti M, Romero D, Sismondi P, et al. J Clin Oncol 2000;18:2718-2727. 6. Castiglione-Gertsch M, O'Neill A, Gelber RDI. Proc ASCO 202;21:138a, Abstr 149

Figura 2. AZ 3,6 mg como tratamiento adyuvante en mujeres premenopáusicas con cáncer de mama temprano.

dosis altas (etinil-estradiol). La hormonoterapia de tercera línea no cuenta con evidencia de alto nivel que apoye la selección de una determinada modalidad terapéutica ⁽²³⁾.

PRESERVACIÓN DE FERTILIDAD

Embarazo tras diagnóstico de cáncer de mama no ha demostrado impactar negativamente el pronóstico ⁽⁵⁾.

Existen opciones para preservar la fertilidad. No se ha mostrado ventaja significativa en los métodos de preservación de fertilidad, aunque los agonistas LHRH se han usado ocasionalmente ⁽²⁴⁾. Crio preservación y trasplante de tejido ovárico son experimentales.

PAPEL DEL ÁCIDO ZOLEDRÓNICO (AZ)

El AZ es un inhibidor de la actividad osteoclástica indicado para tratamiento de hipercalcemia y metástasis óseas ⁽²⁵⁾. Se ha administrado en pacientes con lesiones óseas secundarias a metástasis por su actividad regenerativa ósea. También se ha recomendado su uso en pacientes con osteoporosis quienes reciben tratamiento con inhibidores de aromatasa como hormonoterapia para posmenopáusicas con cáncer de mama y RH+ ⁽²⁶⁾.

La acción antitumoral del AZ es conocida: estimula los linfocitos T, favorece la apoptosis, inhibe la angiogénesis e incrementa la actividad tumoral de las drogas antineoplásicas ⁽²⁷⁾.

En el Congreso Americano de Oncología Médica (ASCO) en 2008, Gnant y col. ⁽²⁸⁾

presentaron la evaluación del AZ cada 6 meses en premenopáusicas con RH positivo asociado a anastrozol (inhibidor de aromatasas) o a TAM. Dos grupos de pacientes recibieron anastrozol solo y TAM solo. El resultado en cuanto a supervivencia libre de enfermedad fue la disminución notable de la recurrencia (36 %) en pacientes que recibieron AZ asociado a TAM o anastrozol después de la cirugía, siendo este valor superior al que se consigue con la hormonoterapia sola. El riesgo de eventos relativos a la supervivencia libre de recurrencia disminuyó un 35 % ($P = 0,015$) con AZ, en comparación con la hormonoterapia sola⁽²⁸⁾. Los resultados de este diseño han estimulado la investigación para evaluar el papel del AZ en 3 360 pacientes pre y posmenopáusicas con cáncer de mama Estadio II y III. Este ensayo (AZURE) se dio a conocer en el 31st *Annual San Antonio Breast Cancer Symposium* con un análisis preliminar el cual demostró que cuando el AZ se asocia con quimioterapia en neoadyuvancia, disminuye significativamente el tamaño del tumor primario. Coleman presentó los resultados de un subgrupo de 205 pacientes a quienes se realizó un análisis patológico retrospectivo. Los hallazgos en este subgrupo sugieren que asociar AZ a quimioterapia conduce a una reducción mayor del tumor primario en las pacientes que recibieron la terapia combinada (AZ + quimioterapia), comparada con la disminución del tumor en las que recibieron sólo quimioterapia (20,5 mm vs. 30,0 mm) con significación estadística: $P=0,02$

La respuesta completa patológica fue significativamente mayor en mujeres del grupo combinado ($P = 0,02$). Los resultados muestran un beneficio antitumoral potencial al combinar el AZ con quimioterapia neoadyuvante en el tratamiento del cáncer de mama⁽²⁹⁾.

INHIBIDORES DE AROMATASA

El estradiol y la estrona se originan en el metabolismo de androstenediona, de origen suprarrenal, mediante la intervención de la

enzima aromatasas. La inhibición o inactivación de esta enzima provoca la supresión de estrógenos de origen suprarrenal, principal fuente de origen de estrógenos en la menopausia.

Los agentes antiaromatasa, esteroides de acción irreversible como exemestano, o no esteroides de acción reversible como anastrozol y letrozol juegan importante papel en el tratamiento de pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama RH+. En estadios iniciales o metastásico^(30,31) han disminuido significativamente las recurrencias y, en algunos casos han incrementado la supervivencia global⁽³²⁾.

Agentes antiaromatasa solos están contraindicados en premenopáusicas. Si la paciente tiene contraindicación para recibir tamoxifeno, estos inhibidores o inactivadores de aromatasas se pueden administrar a premenopáusicas asociadas a SFO. Es importante mantener el nivel de supresión de la función ovárica a niveles posmenopáusicos en pacientes premenopáusicas menores de 60 años que reciben agentes antiaromatasa⁽⁵⁾.

La paciente premenopáusica con cáncer de mama RH+ sometida a tratamiento hormonal y que adquiere el estatus menopáusico puede ser tratada con estas drogas. Es muy importante conocer las características del estado menopáusico definido por NCCN⁽³³⁾:

Menopausia es el cese permanente de la menstruación y de la síntesis de estrógenos de origen ovárico en cualquiera de las siguientes situaciones:

- Ooforectomía bilateral previa
- 60 años o más
- Menores de 60 años y amenorrea por un período mínimo de 12 meses en ausencia de quimioterapia, TAM, toremifeno o supresión ovárica y valores de FSH y estradiol dentro de rangos considerados menopáusicos.

Las pacientes pueden presentar amenorrea después de quimioterapia sin que signifique que

están menopáusicas. Pacientes en tratamiento con análogos LHRH no deben considerarse menopáusicas.

Tres estudios con gran número de pacientes se han diseñado para identificar la contribución de los agentes antiaromatasa en la terapia hormonal de las pacientes premenopáusicas.

TEXT (TAM and Exemestan Trial)

Número de pacientes: 1 845. Compara si las premenopáusicas RH+ se comportan mejor, en términos de eficacia con TAM o con Exemestano (EXE) estando ambos grupos bajo supresión ovárica con Triptorelina. La SFO inicia la terapia adyuvante, asociada o no a quimioterapia; después de un período de al menos seis semanas se añade TAM o EXE ⁽³⁴⁾.

PERCHE (Premenopausal Endocrine Responsive Chemotherapy Trial). Número de pacientes: 1 750.

Este trabajo puede despejarnos la duda acerca de si el grupo de pacientes premenopáusicas tratadas con supresión ovárica asociada a TAM o EXE se beneficiará de un esquema con quimioterapia.

El interrogante acerca de si la quimioterapia es necesaria en las pacientes premenopáusicas con enfermedad hormono-sensible constituye el objetivo del estudio (PERCHE). En este se compara la SFO más quimioterapia, seguida de TAM o EXE, con la SFO más TAM o EXE sin quimioterapia. Los tumores de todas las participantes de este estudio expresan receptores hormonales ⁽³⁴⁾.

SOFT (Suppression of Ovarian Function Trial) Número de pacientes: 3 000.

Evalúa la alternativa de tratar pacientes con supresión de la función ovárica de inicio y asociar con TAM o EXE y comparar con TAM como tratamiento estándar. Nos permitirá saber si la SFO con EXE es superior la SFO con TAM.

También compara supresión de la función ovárica y EXE vs. supresión + TAM ⁽³⁴⁾.

Aún no tenemos evidencia de beneficios en el tratamiento combinado con EXE y agonistas de LH-RH (estudios *TEXT*, *SOFT* y *PERCHE*).

EFFECTOS ADVERSOS

TAM

Especialmente los relacionados con el área ginecológica, hiperplasia endometrial y cáncer endometrial. Alta incidencia de trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar ⁽³⁵⁾.

ABLACIÓN/SUPRESIÓN OVÁRICA

Pacientes sometidas a ooforectomía química o quirúrgica están expuestas a los efectos de una menopausia precoz y esto debe ser comunicado a las pacientes.

CONCLUSIONES

1. Pacientes premenopáusicas con cáncer de mama RH+ tienen varias opciones de tratamiento hormonal.
2. TAM con o si supresión ovárica es el tratamiento estándar.
3. Solo en casos de menopausia documentada pueden indicarse agentes antiaromatasa.
4. No conocemos el impacto de la terapia combinada TAM, supresión de la función ovárica y quimioterapia.
5. El papel de los agentes antiaromatasa combinados con supresión ovárica, tamoxifeno y quimioterapia aún no está definido.
6. TAM tiene efectos adversos especialmente en el área ginecológica.
7. La supresión y ablación ovárica provoca los efectos de la supresión de la función ovárica.
8. El AZ incrementó la supervivencia libre de enfermedad en un grupo de mujeres premenopáusicas RH+.

REFERENCIAS

- Diez-Pérez A. Selective estrogen receptor modulators (SERMS). *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2006;50:720-734.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: An overview of the randomized trials. *Lancet.* 2005;365 (9472):1687-1717.
- Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, Senn HJ, et al. Meeting highlights: International expert consensus on the primary therapy of early breast cancer. *Ann Oncol.* 2005;16(10):1569-1583.
- Higgins MJ, Davidson NE. What is the current status of ovarian suppression/ablation in women with premenopausal early-stage breast cancer? *Curr Oncol Rep.* 2009;11:45-50.
- Goldhirsch A, Ingle J, Gelber A, Coates B, Thürlimann H, Senn J, et al. Thresholds for therapies: Highlights of the St Gallen international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009. *Ann Oncol.* 2009;20(8):1319-1329.
- Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature.* 2000;406:747-752.
- Paik S, Shak S, Tang G, Kim C, Baker J, Cronin M, et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2004;351:2817-2826.
- Cardoso F, Piccart-Gebhart M, Van't Veer L, Rutgers E; TRANSBIG Consortium. The MINDACT trial: The first prospective clinical validation of a genomic tool. *Mol Oncol.* 2007;1:246-1251.
- Parker JS, Mullins M, Cheang MC, Leung S, Voduc D, Vickery T, et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *J Clin Oncol.* 2009;27:1160-1167.
- Davidson NE. Adjuvant therapies for premenopausal women with endocrine-responsive disease. *Breast.* 2009;18(Suppl 1):15(Abstr S35).
- [No authors listed] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: An overview of the randomized trials. *Lancet.* 1998;351(9114):1451-1467.
- Alkner S, Bendahl PO, Fernö M, Nordenskjöld B, Rydén L. South Swedish and South-East Swedish Breast Cancer Groups. Tamoxifen reduces the risk of contralateral breast cancer in premenopausal women: Results from a controlled randomised trial. *Eur J Cancer.* 2009;45(14):2496-2502.
- Goetz MP, Knox SK, Suman VJ, Rae JM, Safgren SL, Ames MM, et al. The impact of cytochrome P450 2D6 metabolism in women receiving adjuvant tamoxifen. *Breast Cancer Res Treat.* 2007;101(1):113-1121.
- Higgins MJ, Rae JM, Flockhart DA, Hayes DF, Stearns V. Pharmacogenetics of tamoxifen: Who should undergo CYP2D6 genetic testing? *J Natl Compr Canc Netw.* 2009;7(2):203-213.
- Baum M, Hackshaw A, Houghton J, Rutqvist, Fornander T, Nordenskjöld B, et al. Adjuvant goserelin in premenopausal patients with early breast cancer: Results from the ZIPP study. *Eur J Cancer.* 2006;42:895 -904
- Jonat W, Kaufmann M, Sauerbrei W, Blamey R, Cuzick J, Namer M, et al. Goserelin vs. 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;20:4628-4635.
- Boccardo F, Rubagotti A, Amoroso D. CMF vs. Tamoxifen (TAM) plus ovarian suppression (OS) as adjuvant treatment of ER positive (ER +) pre/perimenopausal breast cancer (BCA) patients. *Breast.* 2001;10(Suppl 1):32(Abst P62).
- Castiglione-Gertsch M, O'Neill A, Price KN, Goldhirsch A, Coates AS, Colleoni M, et al. Adjuvant chemotherapy followed by goserelin versus either modality alone for premenopausal lymph node-negative breast cancer: A randomized trial. *J Natl Cancer.* 2003;95(24):1833-1846.
- 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.
- LHRH-agonists in Early Breast Cancer Overview group Cuzick J, Ambroisine L, Davidson N, Jakesz R, Kaufmann M, Regan M, et al. 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 randomized adjuvant trials. *Lancet.* 2007;369(9574):1711-1723.

21. Sharma R, Hamilton A, Beith J. Agonistas LHRH como tratamiento adyuvante para el cáncer de mama temprano en mujeres premenopáusicas (Revisión Cochrane traducida Oxford). Disponible en: URL: <http://www.update-software.com>.
22. Cardoso F, Castiglione M. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2009;20(Suppl 4):iv15-iv18.
23. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast cancer MS-32 v.1.2010. Disponible en: URL: <http://www.nccn.org>.
24. Gerber B, von Minckwitz G. ZORO: Prospective randomized multicenter-study to prevent chemotherapy induced ovarian failure with the GnRH-Agonist Goserelin in young hormone insensitive breast cancer patients receiving anthracycline containing (neo) adjuvant chemotherapy (GBG 37). *Eur J Cancer*. 2009; Suppl 7(2):263.
25. Lipton A, Cook RJ, Major P, Smith MR, Coleman RE. Zoledronic Acid and survival in breast cancer patients with bone metastases and elevated markers of osteoclast activity. *The Oncologist*. 2007;12(9):1035-1043.
26. Brufsky AM, Bosserman LD, Caradonna RR, Haley BB, Jones CM, Moore HC, et al. Zoledronic acid effectively prevents aromatase inhibitor-associated bone loss in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: Z-FAST study 36-month follow-up results. *Clin Breast Cancer*. 2009;9(2):77-85.
27. Mundy GR. Metastases to bone: Causes, consequences and therapeutic opportunities. *Nature Reviews Cancer*. 2002;2:584-593.
28. Gnant M, Mlineritsch B, Schippinger W, Luschin-Ebengreuth G, Pöstlberger S, Menzel C, et al. Endocrine therapy plus Zoledronic Acid in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med*. 2009(12);360(7):679-691.
29. Winter MC, Thorpe HC, Burkinshaw R. The addition of zoledronic acid to neoadjuvant chemotherapy may influence pathological response-exploratory evidence for direct anti-tumor activity in breast cancer. *Cancer Res*. 2009;(15):5101.
30. Winer EP, Hudis C, Burstein HJ, Wolff AC, Pritchard KI, Ingle JN, et al. American Society of Clinical Oncology technology assessment on the use of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for postmenopausal women with hormone receptor positive breast cancer: Status Report 2004. *J Clin Oncol*. 2005(20);23(3):619-629.
31. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical practice guidelines in Oncology: Breast cancer. BINV-17 v.1.2010. Disponible en: URL: <http://www.nccn.org>.
32. Dowsett M, Cuzick J, Ingle J, Coates A, Forbes J, Bliss J, et al. Meta-Analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors vs. tamoxifen. *J Clin Oncol*. 2010;28(3):509-518.
33. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast cancer BINV-K v.1.2010. Disponible en: URL: <http://www.nccn.org>.
34. Schem C, Jonat W. Expanding role of ovarian suppression/ablation in premenopausal ER-positive breast cancer: Issues and opportunities. *Oncology (Williston Park)*. 2009;23(1):27-33.
35. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Cecchini RS, Cronin WM, Robidoux A, et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: Current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(22):1652-1662.