

Postavenie LHRH analógov v liečbe karcinómu prsníka

MUDr. Ján Rajec, PhD.¹, MUDr. Lucia Dzurillová²

¹II. onkologická klinika LF UK a NOÚ, Bratislava

²Oddelenie paliatívnej medicíny a klinickej onkológie NOÚ, Bratislava

Hormonálna terapia je významná a efektívna súčasť liečby hormonálne pozitívneho karcinómu prsníka. Liečivá zo skupiny LHRH analógov spôsobujú reverzibilnú ovariálnu supresiu u premenopauzálnych žien s karcinómom prsníka. Uvedený článok pojednáva o aktuálnych možnostiach ich použitia jednak v adjuvantnej liečbe, ako i v liečbe metastatického ochorenia.

Kľúčové slová: LHRH analógy, hormonálne pozitívny karcinóm prsníka, premenopauzálna ženy.

LHRH analogs in treatment of breast cancer

Hormonal therapy is an important and effective part of treatment of the hormonal positive breast cancer. Drugs from the group of LHRH analogs cause reversible ovarian suppression in premenopausal women with breast cancer. The following article deals with actual possibilities of their usage in the adjuvant therapy as well as in the metastatic setting.

Key words: LHRH analogs, hormonal positive breast cancer, premenopausal women.

Onkológia (Bratisl.), 2015; roč. 10(3): 185–188

Úvod

Karcinóm (Ca) prsníka je stále najčastejšie zhubné nádorové ochorenie u žien. Súčasná multimodálna liečba však dokáže významným spôsobom zlepšiť prognózu tohto spoločensky závažného ochorenia. Približne 75 % nádorov prsníka exprimuje na povrchu hormonálne receptory (HR) a hovoríme o tzv. hormonálne pozitívnom karcinóme (HPCaP). V prípade včasného Ca prsníka je nutné stratifikovať pacientky podľa miery rizika recidívy a následne určiť adekvátnu adjuvantnú terapiu. Cieľom adjuvantnej liečby je znížiť riziko recidívy ochorenia a v konečnom dôsledku zlepšiť celkové prežívanie pacientok. Pri včasnom HPCaP je štandardom podanie adjuvantnej hormonálnej terapie (v prípade pozitivity HR $\geq 1\%$). Rozdielny prístup v stratégii liečby je u premenopauzálnych a postmenopauzálnych pacientok. Hormonálna terapia má významné uplatnenie aj pri metastatickom HPCaP. Biologická povaha ochorenia nám však nie vždy umožňuje podanie tejto, v porovnaní s chemoterapiou, menej toxickéj terapeutickéj modality. LHRH analógy (tzv. analógy hormónu uvoľňujúceho luteinizačný hormón) predstavujú jednu z možností hormonálnej terapie HPCaP u premenopauzálnych žien.

LHRH analógy v adjuvantnej liečbe včasného HPCaP

LHRH analógy (alebo aj LHRH agonisty) umožňujú dosiahnutie reverzibilnej medikamentózne hormonálnej kastrácie u premenopauzálnych pacientok s včasným Ca prsníka. Ide

o analógy prirodzeného gonadoliberínu, ktoré po prechodnej stimulácii inhibujú sekréciu luteinizačného hormónu v hypofýze. Prechodné zvýšenie hladiny pohlavných hormónov (testosterónu u muža a estradiolu u žien) označujeme ako fenomén vzplanutia (tzv. flare efekt). Približne po 21 dňoch klesá hladina pohlavných hormónov na kastročnú úroveň. Príkladom liečiv z uvedenej skupiny sú: goserelín, leuprolerín a tryptorelín. Dostupné sú v liekovej forme na parenterálne podanie. Dlhodobým štandardom v adjuvantnej hormonálnej liečbe včasného Ca prsníka u premenopauzálnych žien bol antiestrogén tamoxifén. Ide o liečivo zo skupiny selektívnych modulátorov estrogénového receptora (SERM). Postavenie LHRH analógov v adjuvantnej hormonálnej liečbe bolo až doteraz nejednoznačné. Výsledky posledných klinických štúdií (štúdia SOFT a štúdia TEXT) však preukázali ich benefit u vybranej podskupiny rizikových pacientok. Dĺžka ich podávania v oboch štúdiách bola stanovená na 5 rokov. Na druhej strane treba zdôrazniť, že ich použitie je spojené s významným nárastom toxicity liečby.

Pri rozhodovaní o výbere hormonálnej liečby je dôležitá stratifikácia pacientok z hľadiska rizika recidívy. Zdá sa, že použitie samotného tamoxifénu je postačujúce u pacientok bez prítomnosti vysokého rizika recidívy. Presné vymedzenie uvedenej podskupiny však nie je jednoduché. V klinickej praxi ide najmä o pacientky vyššieho veku (viac ako 35 rokov) a pacientky, u ktorých nie je indikovaná adjuvantná chemoterapia. Na základe aktuálne dostupných údajov

by sme v uvedenej skupine mali preferovať prolongovanú 10-ročnú liečbu tamoxifénom, ktorá v porovnaní s 5-ročným podávaním preukázala klinicky významný benefit (1).

V prípade žien s vysokým rizikom recidívy sa ukazuje opodstatnené použitie LHRH analógu v kombinácii s exemestánom. Uvedená kombinácia bola efektívnejšia v porovnaní s kombináciou LHRH analógu a tamoxifénu. Podskupina vysokorizikových pacientok zahŕňa pacientky nižšieho veku (vek menej ako 35 rokov) a tie pacientky, u ktorých bola indikovaná adjuvantná chemoterapia. Pri celkovom hodnotení rizika sa zohľadňujú viaceré známe rizikové faktory, akými sú: pozitívne regionálne lymfatické uzliny, veľkosť primárneho tumoru, lymfovaskulárna invázia, prípadne genetické testovanie (Oncotype DX skóre > 31).

Viaceré štúdie sledovali význam použitia ovariálnej supresie ako súčasť adjuvantnej hormonálnej liečby u premenopauzálnych pacientok. Na základe metaanalýzy 2007 EBCTCG sa nepreukázal významný rozdiel v riziku rekurencie alebo mortality v prípade použitia kombinácie tamoxifénu s LHRH analógom v porovnaní so samotným tamoxifénom. Navyše uvedená kombinácia viedla k významne vyššiemu výskytu závažných NÚ v zmysle menopauzálnych symptómov a sexuálnej dysfunkcie (2). Kombinované výsledky štúdií SOFT a TEXT preukázali, že použitie 5-ročnej ovariálnej supresie s exemestánom je v porovnaní s ovariálnou supresiou s tamoxifénom efektívnejšie v zmysle predĺženia prežívania bez choroby

(DFS). Nepreukázal sa však významný rozdiel v celkovom prežívaní (OS). V oboch uvedených klinických štúdiách bolo zahrnutých 4 600 pacientok (57,4 % dostalo chemoterapiu) (3). Ovariálna supresia + exemestán viedla v porovnaní s kombináciou ovariálna supresia + tamoxifén k významnému predĺženiu 5-ročného DFS (91 verus 87 %, HR 0,72, 95 % CI 0,6 – 0,85). Avšak nedokázal sa štatistický významný rozdiel v 5-ročnom OS (96 verus 97 %). Nepotvrdil sa benefit pridania ovariálnej supresie v celom súbore pacientok. Podskupinová analýza štúdie SOFT však preukázala benefit v predĺžení 5-ročného DFS v súbore vysokorizikových pacientok (pacientky liečené adjuvantnou chemoterapiou a vo veku \leq 35 rokov). Čo sa týka nežiaducich účinkov (NÚ) liečby, vyšší výskyt sa zaznamenal v štúdiom ramene s exemestánom. V uvedenej podskupine v porovnaní s podskupinou s tamoxifénom väčšia časť pacientok predčasne ukončila liečbu (16 verus 11 %), zaznamenala vyšší výskyt sexuálnych NÚ v zmysle vaginálnej suchosti (52 verus 47 %), zníženého libida (45 verus 40,9%) a dyspareunie (30,5 verus 25,8%). Okrem toho bol v uvedenom súbore aj vyšší výskyt muskuloskeletálnych NÚ (88 verus 76 %) a osteoporózy (38,6 verus 25,2 %). Na druhej strane, sa v podskupine s tamoxifénom zaznamenal vyšší výskyt potenia (59 verus 54,5 %) a inkontinencie moču (17,8 verus 13 %) (3). Celkovo viedla ovariálna supresia k nárastu závažných (stupeň 3) NÚ (31 verus 23,7 %). Išlo najmä o menopauzálne symptómy a depresiu, ktoré pravdepodobne viedli k častejšiemu prerušeniu štúdiovej liečby (21,7 verus 16,6 %) (4).

Ďalšia štúdia ABCSG randomizovala 1 803 premenopauzálnych pacientok s včasným HPCaP (väčšina nedostala chemoterapiu) liečených goserelínom počas 3 rokov na ramená s tamoxifénom alebo anastrozolom v dĺžke podávania 5 rokov. V oboch terapeutických skupinách sa pozoroval porovnateľný DFS. Výsledky OS však neboli reportované (5).

Čo sa týka použitia ovariálnej supresie samotnej, výsledky nie sú jednoznačné. Na základe metaanalýzy 2007 EBCTCG sa pri použití samotného LHRH analógu v adjuvantnej liečbe včasného HPCaP zaznamenal trend na zníženie rizika rekurencie Ca prsníka v porovnaní so skupinou bez použitia systémovej liečby (HR 0,72, 95 % CI 0,49 – 1,04). Pozoroval sa aj trend v redukcii mortality (HR 0,82, 95 % CI 0,47 – 1,43), hoci analýza bola pre uvedený sledovaný parameter štatisticky podhodnotená (6). Použitie LHRH analógu samotného u premenopauzálnych pacientok preto nie je súčasťou bežnej klinickej praxe.

Častým NÚ adjuvantnej chemoterapie u mladých žien s včasným Ca prsníka je predčasná menopauza a čoraz častejšou požiadavkou mladých pacientok je zachovanie fertility po absolvovaní protinádorovej liečby. LHRH analógy spôsobujú dočasnú a reverzibilnú ovariálnu supresiu a predpokladá sa, že v inaktívnych ováriách sa uchránia primordiálne folikuly pred poškodením cytostatickou liečbou (7).

Nedávno boli publikované výsledky štúdie fázy III (POEMS)-SWOG S0230. V tejto štúdiu sa dokázalo, že pridanie goserelínu k štandardnej adjuvantnej chemoterapii u pacientok s hormonálne negatívnym včasným Ca prsníka znižuje výskyt predčasnej menopauzy v čase dvoch rokov po chemoterapii na 8 % v porovnaní s 22 % výskytom pri podávaní chemoterapie bez goserelínu (8). Kombinovaná liečba umožnila 22 úspešných gravidít (88 %) z 25 žien, ktoré sa pokúšali otehotnieť, v porovnaní s 12 (67 %) graviditami z 18 žien, ktoré sa snažili o tehotenstvo po absolvovaní samotnej adjuvantnej chemoterapie. Hormonálna liečba nezvyšila riziko potratu, predčasného ukončenia gravidity alebo pôrodných komplikácií, a dokonca predĺžila prežívanie v porovnaní s chemoterapiou samotnou. Treba však zdôrazniť, že do štúdie boli zahrnuté len pacientky s hormonálne negatívnym Ca prsníka.

Povzbudivé výsledky priniesla aj štúdia fázy III Promise-GIM6, kde sa testovalo podávanie triptorelínu v prevencii predčasnej menopauzy u žien podstupujúcich chemoterapiu pre včasný Ca prsníka, pričom 80 % pacientok zaradených do štúdie malo hormonálne pozitívny karcinóm. Po priemernom období sledovania 7,3 roka sa pozorovalo 8 gravidít zo 148 žien, ktoré dostávali adjuvantnú chemoterapiu spolu s triptorelínom a štyri gravidity v skupine bez triptorelínu. Triptorelín nemal vplyv na celkové prežívanie (9).

LHRH analógy v liečbe pokročilého HPCaP

Metastatický Ca prsníka u premenopauzálnych žien zostáva naďalej nevyliciteľným ochorením. Vhodný výber a načasovanie rôznych liečebných modalít prispôbených charakteristike nádoru, prioritám pacientky, biologickej povahe a rozsahu ochorenia však môže pacientkam výrazne zlepšiť kvalitu života a predĺžiť prežívanie.

V hormonálnej liečbe hormonálne pozitívneho pokročilého karcinómu prsníka môžeme u premenopauzálnych žien využiť rôzne skupiny liekov: tamoxifén, ovariálnu supresiu (LHRH analógy), kombináciu LHRH analógov s tamoxifénom, s inhibítom aromatázy alebo s fulvestrantom.

Vzhľadom na pomalší nástup účinku hormonálnej liečby v porovnaní s chemoterapiou si môžeme dovoliť jej použitie len u pacientok, ktoré nemajú biologicky agresívne ochorenie. Príkladom sú pacientky s osseálnymi metastázami alebo s malým rozsahom viscerálnych metastáz, bez akútnej hrozby orgánového zlyhania a s pomaly progredujúcim ochorením. Bohužiaľ, len menšia skupina premenopauzálnych metastatických pacientok spĺňa uvedené kritériá. Avšak, pre tieto dobre selektované pacientky môže byť postupné použitie viacerých línii hormonálnej liečby komfortný spôsob predĺženia života pri zachovaní dobrej kvality života.

V polovici 80. rokov minulého storočia prebehli prvé štúdie porovnávajúce účinnosť goserelínu s chirurgickou ovariectomiou (10). V štúdiách sa opisuje miera odpovede na goserelín 31 %, čo je porovnateľné s efektom chirurgickej ovariectómie (11). V štúdiu Dixona et al. sa sledovala dĺžka odpovede a prežívanie u 75 premenopauzálnych pacientok s pokročilým Ca prsníka, ktorým bol podávaný goserelín 3,6 mg subkutánne v 28-dňových intervaloch ako prvá línia liečby. Žiadna pacientka nedostala predtým chemoterapiu ani inú hormonálnu liečbu. Z toho 54 pacientok malo vzdialené metastázy. U 25 pacientok (33 %) sa pozorovalo dosiahnutie objektívnej odpovede s trvaním minimálne 6 mesiacov. U 7 pacientok (9 %) sa dosiahla kompletná remisia s mediánom trvania 37 mesiacov. Stabilizácia ochorenia sa pozorovala u 11 pacientok (15 %). U zvyšných 39 pacientok ochorenie progredovalo počas 6 mesiacov od začiatku liečby goserelínom. Pacientky, ktoré dosiahli kompletnú odpoveď, mali významne dlhší čas do progresie, ako tie, ktoré dosiahli len parciálnu odpoveď po 6 mesiacoch liečby ($p = 0,009$). Nebol významný rozdiel v čase do progresie ani v dĺžke prežívania medzi pacientkami, ktoré dosiahli parciálnu odpoveď, a tými, ktoré mali len stabilizáciu ochorenia. Najčastejšími NÚ boli amenorea, návaly tepla, suchosť pošvy a občas nauzea. Treba však zdôrazniť, že do štúdie boli zahrnuté aj pacientky s neznámym (15 pacientok) alebo negatívnym stavom (28 pacientok) hormonálnych receptorov (12).

Použitie samotného goserelínu alebo jeho kombinácie s tamoxifénom sa skúmalo v randomizovanej multicentrickej štúdiu zahŕňajúcej 318 pre- a peri-menopauzálnych žien s pokročilým Ca prsníka (13). Pacientky boli randomizované do dvoch ramien: prvé rameno s podávaním iba goserelínu, druhé rameno s podávaním iba goserelínu, druhé rameno goserelín spolu s tamoxifénom. Pacientkam zaradeným do ramena so samotným goserelínom

mohol byť pridaný tamoxifén pri prvej progresii ochorenia. Objektívnu odpoveď dosiahlo 31 % pacientok v ramene s goserelínom v porovnaní s 38 % v ramene s kombinovanou liečbou ($p = 0,24$). Pozorovaný bol mierny benefit v prospech kombinovanej liečby v čase do progresie (TTP, $p = 0,03$), ale nie v OS ($p = 0,25$). Treba zdôrazniť, že do tejto štúdie prebiehajúcej v prvej polovici 90. rokov 20. storočia bolo zahrnutých len 57 % pacientok s pozitívnymi estrogénovými receptormi (ER), u ostatných boli hormonálne receptory negatívne alebo neznáme. Pri porovnaní pacientok ER-pozitívnych s ER-negatívnymi, ER-pozitívne mali signifikantne väčší benefit v miere odpovedí (34 verus 11 % v goserelínovom ramene a 42 verus 25 % v kombinovanom ramene) i v mediáne TTP (24 verus 12 týždňov s goserelínom a 37 verus 18 týždňov s kombinovanou liečbou). Taktiež OS bolo signifikantne dlhšie v skupine ER pozitívnych pacientok (146 verus 75 týždňov s goserelínom, 161 verus 86 týždňov s kombinovanou liečbou.) U 115 pacientok, ktoré mali výhradne mts postihnutie skeletu, bol signifikantný rozdiel v prospech kombinovanej liečby v počte odpovedí (ORR), TTP aj v OS. U 71 pacientok, ktorým pridali tamoxifén v čase prvej progresie, 13 (18 %) dosiahlo objektívnu odpoveď (CR – kompletná remisia + PR – parciálna remisia) a 29 pacientok (41 %) stabilizáciu ochorenia. Medián času od pridania tamoxifénu do druhej progresie bol 20 týždňov. Oba liečebné postupy boli pomerne dobre tolerované, najčastejšími NÚ v oboch ramenách boli menopauzálny symptómy, bolesti hlavy, návaly, podráždenosť, nauzea, vracanie, obštipácia, tlaky na hrudníku a vaginálny diskomfort (13).

Inhibítory aromatázy (AI) majú dokázaný efekt na zvyšovanie sekrécie gonadotropínu a aktiváciu ovariálnej funkcie u premenopauzálnych žien. Naopak, LHRH analógy inhibujú ovariálnu funkciu a vytvárajú postmenopauzálny hormonálne prostredie, umožňujúce odpoveď na liečbu AI, čo môže viesť k totálnej estrogénnej blokade potlačením syntézy estrogénov v ováriách, ako i v periférnom tukovom tkanive (14). Štúdia II. fázy JMO BC08-01 porovnávala efektivitu goserelínu s anastrozolom u premenopauzálnych žien s pokročilým alebo rekurentným karcinómom prsníka refraktérnym na LHRH analóg plus tamoxifén. Do štúdie bolo zahrnutých 37 pacientok, z toho 35 s pozitívnymi ER, a 36 s negatívnym HER2. Pacientky užívali kombináciu anastrozolu s goserelínom. Liečba pokračovala do progresie alebo netolerovateľných nežiaducich účinkov. Primárnym cieľom bola miera dosiahnutej odpovede.

Z 37 pacientok dosiahlo ORR 18,9%, klinický benefit (CR + PR + SD – stabilizácia ochorenia) 62,2 %, medián PFS bol 7,3 mesiaca a medián OS 35,2 mesiaca (15). Preukázané sľubné výsledky v 2. línii hormonálnej liečby v kombinácii AI + goserelín po progresii pri prvólíniovej liečbe tamoxifénom s goserelínom u premenopauzálnych žien viedli k realizácii štúdie kombinovanej liečby goserelín + anastrozol v prvej línii pokročilého Ca prsníka u premenopauzálnych žien s ER + ochorením. Do štúdie bolo zaradených 36 pacientok s metastatickým ($n = 28$) a lokálne pokročilým ($n = 13$) Ca prsníka, ktorým bola podávaná kombinovaná liečba po obdobie viac ako 6 mesiacov (ak nedošlo k progresii skôr). Časť z nich ($n = 13$) dostávala následne ďalšiu liečbu v kombinácii goserelín s iným – steroidným AI (exemestan – G + E). V tejto štúdií sa zároveň stanovovala hladina hormónov počas liečby (estradiol, dehydroepiandrosterón sulfát, testosterón, FSH, LH). Klinický benefit sa pozoroval u 24 pacientok (67 %), u 5 % kompletná odpoveď, u 31 % parciálna odpoveď a u 31 % stabilizácia ochorenia. Medián TTP bol 12 mesiacov a medián trvania klinického benefitu 24 mesiacov. V čase analýzy výsledkov 10 pacientok ešte stále dostávalo prvú líniu kombinovanej liečby G + A. Medzi 13 pacientkami, ktoré pokračovali v liečbe G + E, 38 % dosiahlo klinický benefit s mediánom trvania 13 mesiacov. Liečba bola dobre tolerovaná, žiadna z pacientok neodstúpila zo štúdie pre NÚ. Kombinácia G + A viedla k 98 % poklesu mediánu hladiny estradiolu, zatiaľ čo ostatné hormóny boli liečbou minimálne ovplyvnené. Kombinácia ovariálnej supresie s AI u premenopauzálnych žien s metastatickým HPCaP tak umožňuje dosiahnuť pomerne dlhotrvajúci klinický benefit pri minimálnych NÚ (16).

Fulvestrant ako čistý antiestrogén preukázal efektivitu u postmenopauzálnych žien s metastatickým HPCaP. Po sľubných výsledkoch štúdií s kombinovanou liečbou goserelín s AI u premenopauzálnych žien vznikla aj otázka možnosti použitia fulvestrantu v kombinácii s ovariálnou supresiou u uvedenej skupiny pacientok. Účinnosť a bezpečnosť kombinácie fulvestrant + goserelín sledovala observačná štúdia u premenopauzálnych žien s metastatickým HPCaP (17). Do tejto štúdie bolo zaradených 30 pacientok, z toho 26 absolvovalo liečbu podľa plánu, dostávali fulvestrant v dávke 250 mg a goserelín 3,6 mg s. c. každých 28 dní ako prvú až štvrtú líniu liečby. Primárnym sledovaným cieľom bol klinický benefit (ORR + SD 6 a viac mesiacov). 81 % pacientok bolo predliečených tamoxifénom a 69 % bolo predliečených kombináciou

AI s goserelínom. Viscerálne metastázy malo 69 % pacientok. Kompletná odpoveď sa dosiahla u jednej pacientky, parciálna odpoveď u troch pacientok a stabilizácia ochorenia na ≥ 6 mesiacov u 11 pacientok. Celkový klinický benefit sa dosiahol u 58 % pacientok. Medián TTP bol 6 mesiacov a medián OS 32 mesiacov. Liečba bola dobre tolerovaná. Pozoroval sa trend na vyšší klinický benefit u pacientok, ktoré dostávali prvú líniu liečby v porovnaní s predliečenými pacientkami. Dosiahli sa zaujímavé výsledky aj napriek tomu, že dávka fulvestrantu bola z dnešného pohľadu suboptimálna, väčšina pacientok bola predliečená a štúdia nebola randomizovaná.

Záver

LHRH analógy predstavujú jednu z alternatív hormonálnej liečby hormonálne pozitívneho karcinómu prsníka u premenopauzálnych pacientok. V prípade adjuvantnej terapie podskupiny pacientok s vysokým rizikom recidívy preukázala ovariálna supresia vo forme LHRH analógu benefit oproti samotnému tamoxifénu. Ako účinnejšia sa tu ukázala kombinácia LHRH analógu s exemestánom oproti kombinácii s tamoxifénom. Treba však podotknúť, že aplikovanie medikamentózneho kastrácie významne zvyšuje toxicitu liečby a negatívne zasahuje do kvality života liečených pacientok. Ďalšou možnosťou využitia LHRH analógov sa zatiaľ experimentálne ukazuje možnosť ich pridania k adjuvantnej chemoterapii u pacientok, ktoré majú záujem o zachovanie fertility po ukončení cytostatickej liečby. V prípade metastatického ochorenia, ktoré nám umožňuje uprednostniť hormonálnu liečbu pred chemoterapiou, je preferovaná kombinácia LHRH analógu s tamoxifénom. Pri progresii ochorenia na tejto liečbe a v prípade, že pacientka je naďalej vhodnou kandidátkou na hormonálnu liečbu, je možné pokračovanie v ovariálnej supresii v kombinácii s inhibítorom aromatázy. Ako perspektívne sa javí aj použitie fulvestrantu.

Literatúra

1. Burstein HJ, Temin S, Anderson H, et al. Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: american society of clinical oncology clinical practice guideline focused update. *J Clin Oncol.* 2014;32:2255.
2. LHRH-agonists in Early Breast Cancer Overview group. Cuzick J, Ambroisine L, 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 randomised adjuvant trials. *Lancet.* 2007;369:1711.
3. Pagani O, Regan MM, Walley BA, et al. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med.* 2014;371:107.

4. Francis PA, Regan MM, Fleming GF, et al. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med.* 2015;372:436.
5. Gnant M, Mlineritsch B, Schippinger W, et al. Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med.* 2009;360:679.
6. Pierce LJ, Hutchins LF, Green SR, et al. Sequencing of tamoxifen and radiotherapy after breast-conserving surgery in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23:24.
7. Jiyoung K, Minkook K, Jun HL, Hyunchul L, Se KL, Soo YB, Si-Youl J, Won HK, Jeong EL, Seok WK, Seok JN. Ovarian function preservation with GnRH agonist in young breast cancer patients: Does it impede the effect of adjuvant chemotherapy? *The Breast.* 2014;23:70–675.
8. Moore HCF, Unger JM, Phillips K-A, et al. Phase III trial (Prevention o Early Menopause Study (POEMS) - SWOG S0230) of LHRH analog during chemotherapy (CT) to reduce ovarian failure in early-stage, hormone receptor – negative breast cancer: An international Intergroup trial of SWOG, IBCSG, E-COG, and CALGB (Alliance). *J Clin Oncol.* 2014;32(suppl 15s, abstr LBA505).
9. Lambertini M, Boni L, Michelotti A, et al. Long-term outcome results of the phase III Promise-GIM6 study evaluating the role of LHRH analog (LHRHa) during chemotherapy (CT) as a strategy to reduce ovarian failure in early breast cancer (BC) patients. *J. Clin Oncol.* 2014;32:(suppl, abstr 105).
10. Nicholson RI, Walker KJ, Turkes A, et al. Therapeutic significance and the mechanisms of action of the LH-RH agonist ICI 118630 in breast and prostatic cancer. *J. Steroid Biochem.* 1984;20:129.
11. Williams MR, Walker KJ, Turkes A, Blamey RW, Nicholson RI. The use of an LH-RH agonist (ICI 118630, Zoladex) in advanced premenopausal breast cancer. *Br. J. Cancer.* 1986;53:629.
12. Dixon AR, Robertson JFR, Jackson L, Nicholson RI, Walker KJ, Blamey RW. Goserelin (Zoladex) in premenopausal advanced breast cancer: duration of response and survival. *Br. J. Cancer.* 1990;62:868–870.
13. Jonat W, Kaufman M, Blamey RW, Howell A, Collins JP, Coates A, Eirmann W, Jänicke F, Njordenskold B, Forbes JF, Kolvenbag GJCM. A randomized study to compare the effect of the luteinising hormone releasing hormone (LH-RH) analogue goserelin with or without tamoxifen in pre-and perimenopausal patients with advanced breast cancer. *Eur. J. Cancer.* 1995;31A:137–142.
14. Forvard DP, Cheung KL, Jackson L, Robertson JF. Clinical and endocrine data for goserelin plus anastrozole as second-line endocrine therapy for premenopausal advanced breast cancer. *Br. J. Cancer.* 2004;90:590–594.
15. Nishimura R, Anan K, Yamamoto Y, Higaki K, Tanaka M, Shibuta K, Sagara Y, Ohno S, Tsuyuki S, Mase T, Teramukai S. Efficacy of goserelin plus anastrozole in premenopausal women with advanced or recurrent breast cancer refractory to an LHRH analogue with tamoxifen: results of the JMTO BC08-01 phase II trial. *Oncology reports.* 2013;29:1707–1713.
16. Cheung KL, Agrawal A, Folkerd E, Dowsett M, Robertson JFR, Winterbottom L. Suppression of ovarian function in combination with an aromatase inhibitor as treatment for advanced breast cancer in premenopausal women. *EJC.* 2010;46:2936–2942.
17. Bartsch R, Bago-Horvath Z, Berghoff A, DeVries C, Pluschnig U, Dubsky P, Rudas M, Mader RM, Rottenfusser A, Fitzal F, Gnant M, Zielinski ChC, Steger GG. Ovarian function suppression and fulvestrant as endocrine therapy in premenopausal women with metastatic breast cancer. *Eur. J. Cancer.* 2012;48:1932–1938.

MUDr. Ján Rajec, PhD.

II. onkologická klinika LF UK a NOÚ
Klenová 1, 833 10 Bratislava
jan.rajec@nou.sk
