

Současný pohled na adjuvantní hormonální léčbu premenopauzálních pacientek s karcinomem prsu

Petra Tesařová

Onkologická klinika 1. LF a VFN, Praha

Pro mladé pacientky s hormonálně dependentním karcinomem prsu je adjuvantní hormonální léčba klíčovou léčebnou komponentou, která zajistí nemocné významné zlepšení šance na úplnou úzdruhu. Její správné složení i sekvence k ostatním léčebným modalitám (chemoterapie, radioterapie, biologická léčba) zajistí její maximální účinnost.

Klíčová slova: karcinom prsu, premenopauzální stav, hormonální léčba, tamoxifen, goserelin.

The current view of adjuvant hormonal treatment of premenopausal patients with breast cancer

Adjuvant hormonal therapy is a key component of treatment for young patients with estrogen receptor positive breast cancer, ensuring patients a significant improvement in the chances of full health. Its right composition and sequence to other therapeutic modalities (chemotherapy, radiotherapy, biological therapy) ensure maximum efficiency.

Key words: breast cancer, premenopausal status, hormonal therapy, tamoxifen, goserelin.

Onkologie 2010; 4(3): 167–171

Adjuvantní hormonální léčba je určená k eliminaci zbytkové nádorové nemoci u žen s časným, hormonálně dependentním karcinomem prsu. Vzhledem k rozdílnému množství i zdroji endogenních estrogenů před menopauzou se liší i léčebné postupy u premenopauzálních a postmenopauzálních nemocných. Asi třetina všech zhoubných nádorů prsu se objevuje u žen před 50 rokem života.

U premenopauzálních pacientek má hormonální léčebný dopad i chemoterapie, která snižuje hormonální funkci vaječníků. Z hormonální adjuvantní terapie mohou profitovat jen pacientky s hormonálně dependentním karcinomem prsu. Podmínkou indikace hormonální léčby je zjištění pozitivitu hormonálních receptorů a zhodnocení dalších faktorů ovlivňujících pravděpodobnost odpovědi na hormonální léčbu (např. HER2).

Adjuvantní endokrinní léčba zabraňuje stimulaci růstu nádorových buněk s receptory pro estrogen a progesteron, endogenními pohlavními hormony. Proto je zpravidla nutné vyřadit hormonální funkci vaječníků a zabránit účinku zbývajících pohlavních hormonů syntetizovaných v nadledvinách a tukové tkáni.

Hormonální léčba je nejstarší a nejbezpečnější klinicky ověřená systémová léčba, používaná ve všech stádiích karcinomu prsu, která má pevné místo v komplexní léčbě hormonálně dependentních karcinomů prsu, jak u menoaktivních, tak u postmenopauzálních žen. Původně byla využívána pro léčbu metastazujícího onemocnění a postupně se stala nepostradatelnou součástí neoadjuvantní a adjuvantní léčebné strategie.

Koncept ovlivnění nádorového růstu hormonální manipulací není nový. V roce 1836 sir Astley Cooper první pozoroval klinické změny růstové aktivity pokročilého nádoru prsu v průběhu menstruačního cyklu. Před více než 100 lety provedl skotský chirurg sir George Thomas Beatson chirurgickou ovariectomii u 33leté nemocné s pokročilým karcinomem prsu. Léčebná odpověď v podobě zmenšení a zastavení růstu nádorového procesu trvala plných 42 měsíců. Dalším z průkopníků tohoto postupu byl německý chirurg Schinzinger. Estrogeny mohou zprostředkovaně aktivaci buněčné signální cesty prostřednictvím specifických jaderných hormonálních receptorů ovlivňovat nádorový růst jak u premenopauzálních, tak i postmenopauzálních žen. Myšlenku zablokovat působení estrogenů s cílem antagonizovat jejich účinek vyslovil Lacassagne již v roce 1936 v době, kdy nebyly známy léky s antiestrogenním účinkem ani jejich cílové struktury – hormonální receptory. Deprivace účinku estrogenů na nádorovou tkáň byla později akceptována jako jeden ze základních mechanismů hormonální léčby. Koncept cíleného terapeutického zásahu na podkladě identifikace cílové struktury na molekulární úrovni první publikoval Jensen až v roce 1971. Od prvního pozorování sira George Beatsona zaznamenala hormonální léčba řadu vývojových kroků a změn. Některé dnes již zcela obsolentní postupy (hypofyzektomie, adrenalectomie, vysoké dávky estrogenů) byly překonány a nahrazeny novými, s větší účinností a nižším výskytem nežádoucích účinků. Současná éra cílené onkologické léčby tzv. „šité na míru“ byla

ve své podstatě započata po objevu hormonálních receptorů a cíleného klinického použití tamoxifenu (1, 2).

Základní mechanismy účinku hormonální léčby

Objasnění molekulárních principů hormonální terapie přispělo k jejich racionální indikaci, která nahradila zpočátku používaný empirický postup. Objev hormonálních receptorů umožnil identifikaci nádorů senzitivních k hormonální léčbě a v dnešní době je již nepředstavitelné zahájit léčbu bez znalosti této základní informace. Vyšetření exprese hormonálních receptorů je nutnou podmínkou a určuje odpověď na hormonální léčbu. Hormonální manipulace u nádorového onemocnění bez imunohistochemicky prokázané exprese receptorů je neúčinná a zbytečná. Snížení produkce estrogenů nebo blokádu přenosu estrogeny zprostředkovaného signálu je možné dosáhnout různými způsoby:

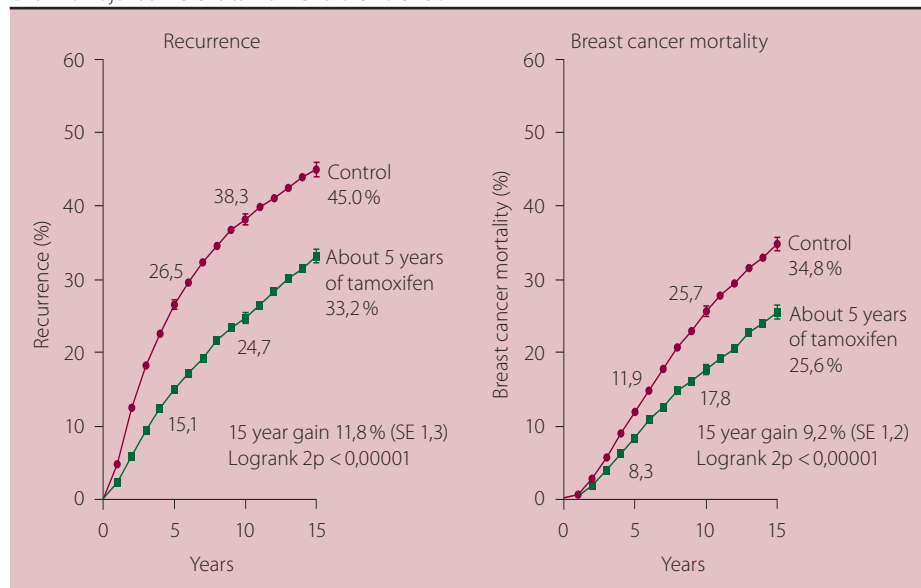
- 1) **Kompetitivní inhibiči:** inhibice přenosu signálů obsazením vazebného místa pro estrogeny nebo degradací receptorových proteinů. Selektivní modulátory estrogenních receptorů SERM (antiestrogeny – tamoxifen) vazbou na estrogenní receptory antagonistují jejich funkci. Steroidní „čisté“ antiestrogeny (fulvestrant) nejen antagonistují transkripční aktivaci estrogenních receptorů, ale způsobují též degradaci receptorů (SERD/selektivní deregulace estrogenních receptorů – fulvestrant).
- 2) **Inhibiči syntézy estrogenů:** blokádu enzymů zodpovědných za syntézu estrogenů v na-

dledvinách a tukové tkáni (SIA/selektivní inhibitory aromatáz – anastrozol, letrozol, exemestan). Selektivní inhibitory aromatáz snižují koncentraci estrogenů u postmenopauzálních žen bloádou syntézy estrogenů nejen v periferních tkáních ale i ve vlastním nádoru.

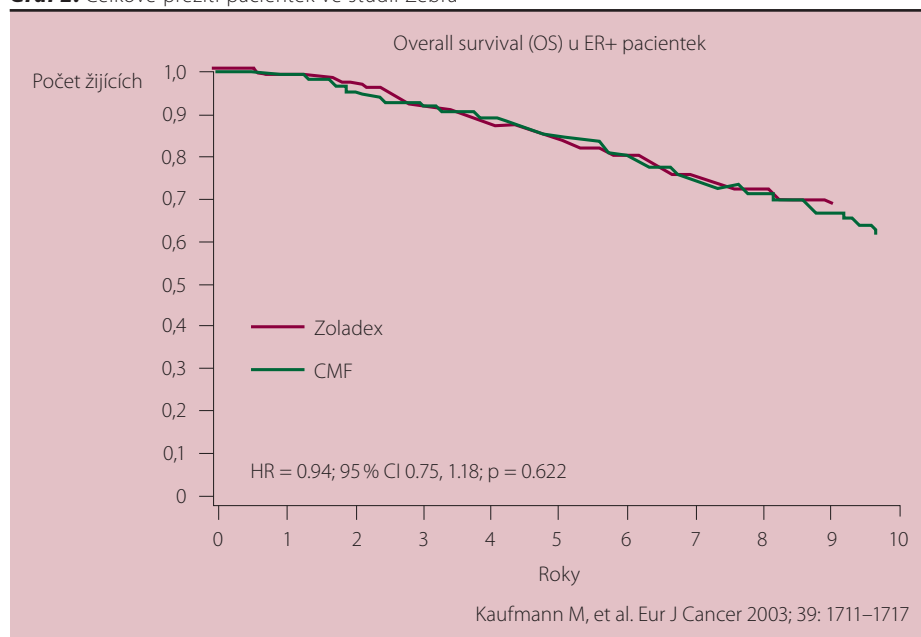
- 3) **Aditivní blokádou:** blokádou vazby na hormonální receptory vyššími dávkami gestagenů (megestrol acetát, medroxyprogesteron acetát). Tento mechanismus je nejméně objasněn. V současnosti jsou používány až po selhání selektivních modulátorů estrogenových receptorů, čistých antiestrogenů a SIA. Vyšší dávky estrogenů nebo androgenů jsou považovány vzhledem k riziku nežádoucích účinků za přinejmenším problematické. Antiprogestiny nejsou zatím v širším klinickém použití.
- 4) **Ablaci hormonálního účinku:** odstranění orgánu, který produkuje nežádoucí hormony, lze dosáhnout trvalého léčebného hormonálního efektu (ovarektomie, adrenalectomie, hypofysektomie).
- 5) **Supresivním účinkem:** podáním farmakologických dávek léku, který zasáhne do jemného pulzního centrálního řízení hormonální sekrece pomocí LH-RH analog, dochází k centrální supresi sekrece ovariálních hormonů, která je reverzibilní. Jediným indikovaným preparátem je u diagnózy karcinomu prsu goserelin (Zoladex®), který se podává ve 28 denních intervalech v dávce 3,6 mg po dobu 2–5 let.

Tamoxifen je účinnou léčebnou možností pro premenopauzální pacientky s ER pozitivním časným karcinomem prsu. Podle metaanalýzy Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG) snižuje pětileté užívání tamoxifenu roční rekurenci karcinomu prsu s pozitivitou hormonálních receptorů o 41 % a úmrtnost o 34 % (1) (obrázek 1). Tato metaanalýza také ukazuje, že pětiletá adjuvantní endokrinní léčba tamoxifemem je stejně účinná u mladých žen jako u starších s podobnou redukcí absolutního rizika. Snižování rizika adjuvantním tamoxifemem je zřejmé jak u pacientek s negativními, tak i pozitivními regionálními uzlinami, bez ohledu na užití chemoterapie (1–4). Většina expertů doporučuje pětileté podávání tamoxifenu v dávce 20 mg adjuvantně po ukončení chemoterapie a radioterapie. Účinnost léčby je ovlivněna kompliancí pacientky a případnou rezistencí k tamoxifenu, eventuálně lékovými interakcemi. Farmakogenetické studie upozorňují na možnost vzniku rezistence, na základě nedosta-

Graf 1. Adjuvatní efekt tamoxifenu dle EBCTCG



Graf 2. Celkové přežití patientek ve studii Zebra



tečné metabolické vybavy organismu (CYP2D6). Je známo, že právě velmi mladé ženy jsou ve větším riziku rezistence na tamoxifen (5). Užívání selektivních modulátorů estrogenního receptoru (SERMs), mezi které tamoxifen patří, není doporučováno v době těhotenství. Premenopauzální pacientky, které užívají samotný tamoxifen, je třeba nabádat k používání antikoncepce. Tamoxifen totiž nezajišťuje neplodnost, může způsobovat nepravidelnosti menstruačního cyklu a indukovat ovulaci (6). Dalším rozdílem ve spektru nežádoucích účinků tamoxifenu u mladých žen je jeho malý pozitivní vliv na kostní hustotu, pacientky trpí osteopenií i osteoporózou, což vyžaduje densitometrické kontroly a často i substituci kalcia, vitamínu D či dokonce léčbu bisfosfonáty.

Ovariální suprese (OS) pomocí LH-RH analog, z nichž je jediným indikovaným preparátem v České republice goserelin (Zoladex), nebo ovariální ablace, v kombinaci s tamoxifemem je neúčinnější léčebná strategie pro pacientky s hormonálně dependentním karcinomem prsu před menopauzou. Chirurgická ooforektomie (OA) způsobuje trvalé přerušení produkce steroidních hormonů. U nosiček mutace BRCA1/2 je laparoskopická kastrace doporučovaná nejen jako součást hormonální léčby, ale i jako prevence karcinomu ovaria a kontralaterálního karcinomu prsu. Od dříve používané radiační kastrace, prováděné pomocí různých frakčních režimů (4,5–20 Gy v jedné až deseti frakcích) (7), se postupně

Zoladex[®]
goserelin

SafeSystem[®]



AstraZeneca 
UROLOGY

Bližší informace na adrese:

AstraZeneca Czech Republic s.r.o., Smíchov Gate - Prague
Plzeňská 3217/16, 150 00 Praha 5
Tel.: 222 807 111, www.astrazeneca.cz

PZOL0013CZ042008

ustoupilo, pro možnost nedostatečného účinku či jeho významného časového odkladu (8, 9). Farmakologická suprese vaječníků se obvykle provádí pomocí agonistů luteinizačního hormon-releasing faktoru (LHRH). Snížení hormonální funkce vaječníků je reverzibilní bez trvalé ovariální dysfunkce.

Klinické studie prokázaly, že ovariální suprese jako jediná léčba je stejně účinná jako terapie pomocí chemoterapeutické kombinace CMF (cyklofosfamid, methotrexat, fluorouracil). Přehled EBCTCG s metaanalýzou účinků ovariální suprese zahrnoval skoro 8000 žen s ER+ nebo ER neznámým karcinomem prsu, mladších 50 let a srovnával nemocné s ovariální ablací či supresí a bez ovlivnění funkce vaječníků (1). Podstatná část těchto žen byla léčena také chemoterapií. U pacientek se sníženou funkcí vaječníků došlo také ke snížení 15leté pravděpodobnosti návratu karcinomu prsu z 51,6 % na 47,3 % a úmrtnosti na nádor z 43,5 % na 40,3 %.

Druhá metaanalýza 11,906 premenopauzálních žen, zařazených do studií s LHRH agonisty a známou pozitivitou hormonálních receptorů, ukázala, že jejich samotné použití redukuje riziko rekurence karcinomu prsu o 28 %, ale výsledek nebyl, bohužel, statisticky významný (10).

Obě metaanalýzy ukazují podobnou účinnost OS/OA ve srovnání s adjuvantní chemoterapií, ačkoliv chemoterapie CMF, užitá jako komparátor studií, je nepochybně méně účinná než chemoterapie s antracykliny, případně taxány, zvláště v subpopulaci žen s pozitivními regionálními uzlinami (11–15, 17, 18) (obrázek 2). Nicméně přidání OS/OA k chemoterapii obsahující antracykliny prokázalo svůj účinek v řadě dalších studií (16, 19–21). V jedné z největších North American Intergroup INT 0101 studií, s mediánem sledování 9,6 let, nebyl zjištěn přínos goserelinu přidaného k chemoterapii CAF (cyklofosfamid, doxorubicin, fluorouracil), ale v kombinaci OS/OA + tamoxifen + CAF versus CAF samotný byl již zaznamenán zásadní přínos (19).

Je ale pravděpodobné, že část účinku chemoterapie u premenopauzálních žen může souviset s ovariální supresí navozenou chemoterapií (22, 23). V neplánované retrospektivní analýze výsledků studie INT 0101 se ukázalo, že kombinace chemoterapie a hormonální léčby goserelinem je významně účinnější u žen mladších než 40 let (19). Jedním z vysvětlení pro tuto skutečnost je jistě větší přínos OS/OA pro pacientky, které nedosáhnou tak snadno menopauzy skrze absolvovanou chemoterapii. Přínos OS/OA pro mladé ženy potvrdily ještě další dvě studie (16, 20).

Kombinovaná léčba OS/OA s tamoxifénem opět zlepšuje výsledky léčby proti OS/OA samotné (24, 25).

Užití kombinace OS/OA s tamoxifénem u pacientek s operabilním karcinomem prsu ER+ a ER neznámými, ve srovnání s výsledky neléčených žen v zemích s omezenými ekonomickými zdroji ukázalo, že dochází k významnému zlepšení 5letého i 10letého přežití i doby bez nemoci (DFS) (26). Ačkoliv tyto studie nepotvrdily přínos samotné OS přidané k tamoxifenu, protože obě hormonální léčebné modalitby nebyly podávány samostatně (27–29). Metaanalýza OS/OA s LHRH inhibitory u 11 906 premenopauzálních žen se známými hormonálními receptory ukázala, že přidání LHRH agonistů k tamoxifenu a k chemoterapii nebo oběma terapeutickým možnostem představuje statistický významný snížení rizika rekurence (13 %) i smrti (15 %) ve srovnání se stejnou léčbou bez LHRH (10).

Kombinovaná ovariální suprese s tamoxifénem může být adekvátní náhradou antracyklinové chemoterapie pro premenopauzální pacientky s nízkým rizikem rekurence karcinomu prsu. Většina expertů doporučuje kombinovat ovariální supresi s tamoxifénem po chemoterapii u žen, které zůstávají i po léčbě cytostatiky menoaaktivní a mají vyšší riziko skrze lokální pokročilost nádoru při postižení axilárních uzlin (30–32). Vysoce rizikové mladé pacientky s karcinomem prsu s postižením axilárních uzlin, které byly léčeny OS/OA s tamoxifénem a adjuvantní chemoterapií ve studii INT0101, italské studii Mam-1 a studii ABC (Adjuvant Breast Cancer) Ovarian Ablation or Suppression, profitovaly v parametru celkového přežití i doby do progresu z této kombinace (19, 33, 34).

St. Gallen konsensus 2009 doporučuje podávání LH-RH inhibitorů až 5 let, tato optimální doba léčby je ale komplikovaná některými nežádoucími příznaky (návaly, suchost sliznic, přibývání na váze, ztráta libida aj.), které jsou u různých pacientek vyjádřeny v různé míře (20). Nicméně hormonální léčba je na základě výsledků klinických studií vždy lépe tolerovaná než chemoterapie.

Inhibitory aromatáz jsou u premenopauzálních žen využívány s velkou opatrností a zřídka, především proto, že snižují zpětnou vazbu estrogenů na hypotalamus, a proto podvěsek mozkový zvyšuje sekreci gonadotropinů, které stimulují ovária se zvyšováním androgenů a aromatázy (39). Žádná studie zatím neprokázala přínos kombinace OS/OA a inhibitoru aromatázy, naopak studie ABCSG-12 doložila srovnatelnou účinnost kombinace goserelin

tamoxifen i goserelin s anastrozolem v parametru tříletého přežití i doby bez nemoci (35). Pro zahájení léčby inhibitorem aromatázy u pacientek léčených před menopauzou, které přestaly menstruat, je nezbytnou podmínkou potvrzení menopauzy pomocí hodnot hormonálního profilu. U pacientek, které se dostanou vlivem chemoterapie do menopauzy, je potom pokračování inhibitorem aromatázy za kontroly FSH a LH možné.

U pacientek s HER2+ ER+ karcinomem prsu je přítomnost **overexpres** HER2 známkou možné snížení účinnosti hormonální léčby. Příčinou je vzájemné ovlivnění metabolických cest zasahujících do proliferace a diferenciace nádorových buněk, které jsou zprostředkovány jak hormonálním receptorem, tak receptorem HER2 (crosstalk). To je důvodem k užití kombinované léčby anti HER2 s hormonální terapií, které se opírá o výsledky studií TANDEM, ELECTRA, EGF 30008 (25).

Léčebná doporučení pro premenopauzální pacientky s ER+ časným karcinomem prsu v adjuvantní léčbě:

- Hormonální adjuvantní léčba je vhodná pro pacientky s hormonálně dependentním karcinomem prsu (**Grade 1A**). Lze uvažovat o hormonální léčbě v adjuvanci jako jediné terapii pro pacientky s hormonálně dependentním nádorem do 1 cm, s negativními uzlinami, dobře diferencovaným, bez dalších rizikových faktorů (angioinvasze, lymfangioinvasze, perineurální šíření) s velmi dobrou prognózou (**Grade 2A**).
- V léčbě pacientek před menopauzou v adjuvanci hormonálně dependentního karcinomu prsu se uplatňuje ovariální suprese, tamoxifen nebo jejich kombinace, podle pokročilosti nádoru a jeho biologické charakteristiky nebo preference nemocné.
- Kombinace chemoterapie a sekvenční kombinované hormonální léčby (OS + tamoxifen) je zvláště vhodná pro pacientky s hormonálně dependentním karcinomem prsu a postižením regionálních lymfatických uzlin, které jsou mladší 40 let (35).

Doporučená schémata léčby: dle St. Gallen Konsensus 2009 (36)

- **Kombinovaná terapie OS/OA + Tamoxifen** jako standard léčby.
- **Samotný tamoxifen** u pacientek ca in situ, ER + či invazivní karcinom. T1a, b N0 M0, ER vysoce pozitivní, příznivá biologická charakteristika (KI 67 ≤ 5 %, G1, bez angioinvasze, bez perineurálního šíření), věk > 35 let.

- **Samotná OS** (LH-RH analog) jen za zvláštních okolností – pacientky s ER + karcinomem prsu, které plánují těhotenství.
- **Inhibitory aromatáz** – jen v případech kontraindikace tamoxifenu společně s OS/OA, nikdy samotné u menoaktivních nemocných.

Literatura

1. 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.
2. Colleoni M, Gelber S, Goldhirsch A, et al. Tamoxifen after adjuvant chemotherapy for premenopausal women with lymph node-positive breast cancer: International Breast Cancer Study Group Trial 13–93. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1332.
3. Polychemotherapy for early breast cancer: results from the international adjuvant breast cancer chemotherapy randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 506.
4. Albain KS, Barlow W, O'Malley F, et al. Concurrent (CAFT) versus sequential (CAF-T) chemohormonal therapy (cyclophosphamide, doxorubicin, 5-fluorouracil, tamoxifen) versus T alone for postmenopausal, node-positive, estrogen (ER) and/or progesterone (PgR) receptor-positive breast cancer: mature outcomes and new biologic correlates on phase III intergroup trial 0100 (SWOG-8814) (abstract). San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, TX, December 2004 (abstract 37).
5. Ahn SH, Son BH, Kim SW, et al. Poor outcome of hormone receptor-positive breast cancer at very young age is due to tamoxifen resistance: nationwide survival data in Korea—a report from the Korean Breast Cancer Society. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2360.
6. Tamoxifen citrate product information available at DailyMed. Available online at <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/about.cfm>, accessed September 24, 2009.
7. Hughes LL, Gray RJ, Solin LJ, et al. Efficacy of radiotherapy for ovarian ablation: results of a breast intergroup study. *Cancer* 2004; 101: 969.
8. Davidson NE. Ovarian ablation as adjuvant therapy for breast cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001: 67.
9. Dellapasqua S, Colleoni M, Gelber RD, Goldhirsch A. Adjuvant endocrine therapy for premenopausal women with early breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1736.
10. Cuzick J, Ambroisine L, Davidson N, et al. Use of luteinizing-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.
11. Ejlersten B, Mouridsen HT, Jensen MB, et al. Similar efficacy for ovarian ablation compared with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil: from a randomized comparison of premenopausal patients with node-positive, hormone receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4956.
12. 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: 4628.

13. Kaufmann M, Jonat W, Blamey R, et al. Survival analyses from the ZEBRA study. goserelin (Zoladex) versus CMF in premenopausal women with node-positive breast cancer. *Eur J Cancer* 2003; 39: 1711.

14. Adjuvant ovarian ablation versus CMF chemotherapy in premenopausal women with pathological stage II breast carcinoma: the Scottish trial. Scottish Cancer Trials Breast Group and ICRF Breast Unit, Guy's Hospital, London. *Lancet* 1993; 341: 1293.

15. Thomson CS, Twelves CJ, Mallon EA, Leake RE. Adjuvant ovarian ablation vs CMF chemotherapy in premenopausal breast cancer patients: trial update and impact of immunohistochemical assessment of ER status. *Breast* 2002; 11: 419.

16. 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: 1833.

17. von Minckwitz G, Graf E, Geberth M, et al. CMF versus goserelin as adjuvant therapy for node-negative, hormone-receptor-positive breast cancer in premenopausal patients: a randomized trial (GABG trial IV-A-93). *Eur J Cancer* 2006; 42: 1780.

18. Schmid P, Untch M, Kosse V, et al. Leuporelin acetate every-3-months depot versus cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil as adjuvant treatment in premenopausal patients with node-positive breast cancer: the TABLE study. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2509.

19. 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). *J Clin Oncol* 2005; 23: 5973.

20. Arriagada R, Le MG, Spielmann M, et al. Randomized trial of adjuvant ovarian suppression in 926 premenopausal patients with early breast cancer treated with adjuvant chemotherapy. *Ann Oncol* 2005; 16: 389.

21. Kaufmann M, Graf E, Jonat W, et al. A randomized trial of goserelin versus control after adjuvant, risk-adapted chemotherapy in premenopausal patients with primary breast cancer – GABG-IV B-93. *Eur J Cancer* 2007; 43: 2351.

22. Vanhuyse M, Fournier C, Bonnetterre J. Chemotherapy-induced amenorrhea: influence on disease-free survival and overall survival in receptor-positive premenopausal early breast cancer patients. *Ann Oncol* 2005; 16: 1283.

23. Del Mastro L, Venturini M, Sertoli MR, Rosso R. Amenorrhea induced by adjuvant chemotherapy in early breast cancer patients: prognostic role and clinical implications. *Breast Cancer Res Treat* 1997; 43: 183.

24. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines available online at www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp (September 24, 2009).

25. Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, et al. Thresholds for the rapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009. *Ann Oncol* 2009; 20: 1319.

26. Love RR, Van Dinh N, Quay TT, et al. Survival after adjuvant oophorectomy and tamoxifen in operable breast cancer in premenopausal women. *J Clin Oncol* 2008; 26: 253.

27. Robert NJ, Wang M, Cella D, et al. Phase III comparison of tamoxifen versus tamoxifen with ovarian ablation in premenopausal women with axillary node-negative receptor-positive breast cancer ≤ 3 cm (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 5a.

28. Baum M, Hackshaw A, Houghton J, et al. Adjuvant goserelin in premenopausal patients with early breast cancer: Results from the ZIPP study. *Eur J Cancer* 2006; 42: 895.

29. Hackshaw A, Baum M, Fornander T, et al. Long-term effectiveness of adjuvant goserelin in premenopausal women with early breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101: 341.

30. Roche H, Kerbrat P, Bonnetterre J, et al. Complete hormonal blockade versus epirubicin-based chemotherapy in premenopausal, one to three node-positive, and hormone-receptor positive, early breast cancer patients: 7-year follow-up results of French Adjuvant Study Group 06 randomized trial. *Ann Oncol* 2006; 17: 1221.

31. Boccardo F, Rubagotti A, Amoroso D, 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.

32. Jakesz R, Hausmaninger H, Kubista E, 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.

33. De Placido S, De Laurentiis M, De Lena M, et al. A randomized factorial trial of sequential doxorubicin and CMF vs CMF and chemotherapy alone vs chemotherapy followed by goserelin plus tamoxifen as adjuvant treatment of node-positive breast cancer. *Br J Cancer* 2005; 92: 467.

34. Ovarian ablation or suppression in premenopausal early breast cancer: results from the international adjuvant breast cancer ovarian ablation or suppression randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 516.

35. Gnani M, Mlineritsch B, Schippinger W, et al. Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2009; 360: 679.

36. Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, Senn HJ. Panel members 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.

doc. MUDr. Petra Tesařová, CSc.

*Onkologická klinika 1. LF a VFN
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2
tesarova.petra@seznam.cz*
