

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIEUS FRANÇAIS
Président : Professeur J. Lansac*

**Extrait des
Mises à jour
en Gynécologie
Médicale**

—

**Volume 2009
publié le 9.12.2009**



*TRENTE-TROISIÈMES JOURNÉES NATIONALES
Paris, 2009*

Quelle est la place des agonistes de la LH-RH dans la prise en charge du cancer du sein de la femme non ménopausée ?

R. FAUVET *
(Amiens)

Résumé

L'intérêt d'utiliser les agonistes de la LH-RH dans le cancer du sein hormono-dépendant de la femme non ménopausée réside dans la suppression ovarienne qu'ils entraînent. Leur avantage principal par rapport à la castration chirurgicale (annexectomie bilatérale) ou à la castration par radiothérapie est la réversibilité de leur action à leur arrêt. En phase métastatique, le blocage hormonal complet (suppression ovarienne et tamoxifène) est plus efficace que la monothérapie. En situation adjuvante, les agonistes de la LH-RH peuvent être prescrits en association au tamoxifène afin de diminuer le risque de récurrence et d'augmenter la survie globale. Cependant, il n'y a actuellement pas de données suffisantes dans la littérature pour définir la place des agonistes par rapport aux nouveaux régimes de chimiothérapie et par rapport aux nouvelles hormonothérapies. Ainsi, l'association anti-aromatases et agonistes, que cela soit en phase métastatique ou adjuvante chez la femme non ménopausée, n'est pas

* CHU Amiens - Centre de gynécologie-obstétrique - 124 rue Camille Desmoulins - 80054 Amiens cedex 1

recommandée. Pour finir, il n'y a pas de données suffisantes pour affirmer que l'utilisation des agonistes de la LH-RH en cas de chimiothérapie aurait un effet protecteur sur les gonades. De plus, il faudra tenir compte dans le choix de ce traitement des effets secondaires liés à la ménopause induite et que la durée optimale du traitement par agonistes reste encore à définir.

Mots clés : cancer du sein, agonistes de la LH-RH, femmes non ménopausées, castration

INTRODUCTION

Le cancer du sein de la femme non ménopausée est hormono-dépendant dans environ 60 % des cas [1, 2]. Son traitement peut faire appel à la chirurgie, à la chimiothérapie, à la radiothérapie et aux thérapies ciblées dont l'hormonothérapie. Cet arsenal thérapeutique est modulé selon les caractéristiques de la tumeur et le stade de la maladie traitée. L'intérêt d'utiliser les agonistes de la LH-RH dans le cancer du sein de la femme non ménopausée aussi bien en adjuvant qu'en métastatique réside dans la suppression ovarienne qu'ils entraînent. La castration, traitement médical le plus ancien, décrite par Georges Beatson en 1896 [3], dans la prise en charge des cancers du sein inopérables et métastatiques, a été utilisée très largement par les cancérologues pendant de longues années. Cependant, l'intérêt démontré de sa prescription date de la publication de la méta-analyse de Peto dans les années 1980 [4]. Récemment, la Cochrane Database [5] a réalisé une revue de la littérature faisant le point sur la place des agonistes en situation adjuvante. D'autres utilisations des agonistes de la LH-RH sont également rapportées, telles que leur utilisation en association avec les anti-aromatases chez les femmes non ménopausées et leur utilisation pendant la chimiothérapie dans un but de préservation de la fonction ovarienne.

PROPRIÉTÉS DES AGONISTES DE LA LH-RH

Les agonistes de la LH-RH sont principalement utilisés en gynécologie en France, dans des indications le plus souvent non cancérologiques (endométriose, fibromes utérins, puberté précoce, infécondité féminine). Ce sont la goséréline (Zoladex[®]), la leuproréline (Enantone[®]) et la triptoréline (Decapeptyl[®]). Ils existent sous différentes formes galéniques dont une forme injectable sous-cutanée, retard trimestrielle. L'agoniste le plus prescrit en oncologie sénologique est la goséréline (Zoladex[®]).

Mécanisme d'action

Les agonistes de la LH-RH saturent les récepteurs de LH-RH au niveau de l'hypophyse, réalisant une inhibition de la stimulation ovarienne et l'arrêt de sa fonction. Ils provoquent ainsi une baisse de l'œstradiolémie circulante, équivalente à celle obtenue par l'ablation des ovaires [6].

Les agonistes de la LH-RH sont donc responsables d'une castration pharmacologique. La réversibilité de leurs effets à leur arrêt, et donc leur action transitoire, constituent leur avantage majeur par rapport aux autres techniques de suppression ovarienne que sont l'irradiation pelvienne et la castration chirurgicale (annexectomie bilatérale).

Effets indésirables

Les effets secondaires principaux de ces drogues sont liés à la castration. Ainsi, les bouffées de chaleur, la sécheresse vaginale, la diminution de la libido, les maux de tête, la déminéralisation osseuse et les troubles cardiovasculaires sont possibles.

Ces effets secondaires sont d'autant plus gênants que la suppression ovarienne est longue, d'où l'intérêt d'une suppression réversible.

PLACE DES AGONISTES EN SITUATION MÉTASTATIQUE

L'intérêt des agonistes en situation métastatique a été historiquement démontré par Beatson [3]. Des études de phase II [7, 8] ont ensuite quantifié leur pouvoir oncostatique avec un taux de réponse objective de 30 à 36 %. Plusieurs études [9, 10] ont montré qu'ils avaient des résultats identiques à ceux de la castration chirurgicale. En 1992, Klijn *et al.* [11] ont rapporté les résultats d'une étude randomisée comparant l'association d'un agoniste de la LH-RH au tamoxifène *versus* l'utilisation d'une de ces deux drogues en monothérapie. Les résultats ont montré que l'association de ces deux drogues était supérieure aux deux monothérapies concernant le taux de réponse, la survie sans progression et la survie globale. Ils retrouvaient une œstradiolémie augmentée dans le bras tamoxifène seul, alors que l'adjonction de l'agoniste diminuait ce taux et le rendait comparable à celui d'une femme ménopausée [11]. La méta-analyse de Klijn, reprenant 4 essais randomisés, confirmait ces résultats avec une supériorité de l'association agonistes de la LH-RH et tamoxifène *versus* agonistes seuls [12]. Ainsi, il a été retrouvé une réduction du risque relatif de décès de 22 % (RR = 0,78 ; IC 95 % 0,63-0,96), et une diminution du risque relatif de progression de 30 % (RR = 0,70 ; IC 95 % 0,58-0,85) [12].

Par ailleurs, les anti-aromatases (anastrozole, létrozole et aromasine) ont démontré leur efficacité chez la femme ménopausée en situation métastatique [13-15]. Ainsi, Forward *et al.* ont rapporté que l'utilisation de l'association agonistes de la LH-RH et anti-aromatases apparaissait avoir un effet bénéfique chez les patientes non ménopausées présentant un cancer du sein métastatique [16]. Cependant, la série ne comportait que 16 patientes et devant un effectif aussi faible, cette association ne peut être actuellement recommandée chez la femme ménopausée présentant un cancer du sein métastatique.

Même si les résultats des différents essais [9, 10] en situation métastatique établissent une efficacité similaire entre les agonistes de la LH-RH et la castration chirurgicale, on peut s'interroger sur l'intérêt de leur utilisation. En effet, un des avantages de cette thérapeutique est son caractère transitoire et réversible. Or, cette caractéristique en situation métastatique semble peu utile du fait de la survie médiane dans cette population. Néanmoins, cette réversibilité est extrêmement appréciée dans le cadre des traitements adjuvants.

PLACE DES AGONISTES EN SITUATION ADJUVANTE

Les objectifs de la revue de la Cochrane [5] étaient de comparer les effets sur la survie et le pronostic de l'utilisation des agonistes, et de décrire la durée optimale du traitement par agonistes. Ils ont étudié l'utilisation seule des agonistes *versus* agonistes et tamoxifène, seuls *versus* chimiothérapie, seuls *versus* la castration par chirurgie ou radiothérapie, seuls *versus* agonistes et chimiothérapie.

Adjonction des agonistes au traitement par tamoxifène

La revue de la Cochrane [5] montre une réduction du taux de récurrence et de décès chez les patientes non ménopausées prenant un traitement associant tamoxifène et goseréline par rapport aux patientes prenant l'un ou l'autre des traitements seuls. Cependant, un suivi plus long des femmes est nécessaire pour estimer les bénéfices de ces traitements de manière plus fiable. Les données sont actuellement insuffisantes pour choisir l'un ou l'autre de ces traitements en monothérapie.

Agonistes ± tamoxifène *versus* chimiothérapie

Les essais montrent des effets similaires des agonistes associés ou non au tamoxifène par rapport à la chimiothérapie de type CMF (cyclophosphamide, méthotrexate et 5 Fluoro-Uracile) chez les femmes non ménopausées RE+ en termes de récurrence et de survie globale. Mais, ces données ne seront peut être pas retrouvées avec des régimes de chimiothérapie plus modernes tels que les taxanes. Cependant, ces essais montrent également que les agonistes ont des effets secondaires moins importants que la chimiothérapie. Ainsi, la qualité de vie globale, étudiée dans l'essai ZEBRA [17, 18] était significativement meilleure ($p = 0,0001$) durant les six premiers mois pour les analogues de la LH-RH que pour le bras CMF, l'équilibre revenant dans un deuxième temps. Par ailleurs, le suivi à long terme de cet essai démontre que l'aménorrhée induite par les analogues de la LH-RH est le plus souvent réversible (moins cependant chez les femmes après 40 ans) alors qu'elle est généralement définitive après une chimiothérapie par CMF [18]. Il est donc clair que le pourcentage de patientes ménopausées après CMF est nettement supérieur à celui des patientes

traitées par les analogues de la LH-RH donnés pendant deux ans et cela se maintient au cours du temps, avantage indiscutable pour les femmes chez qui une ménopause définitive est formellement refusée. Rappelons que l'objectif principal du traitement adjuvant est la guérison, d'où l'importance de la réversibilité des effets secondaires liés aux agonistes.

Agonistes seuls versus castration par chirurgie ou radiothérapie

Le premier essai de castration adjuvante a été initié à Manchester en 1948 [19]. Cet essai a été le premier d'une série, dans lequel la castration a été évaluée seule, comparée à un bras observation, ou associée à une chimiothérapie (réalisée avant ou après), comparée à un bras ne recevant que la chimiothérapie. Ces différents essais pris individuellement ont peu de puissance, comprenant souvent peu de malades. De plus, certaines patientes étaient ménopausées et les récepteurs hormonaux n'étaient pas souvent connus. La castration était réalisée soit chirurgicalement, soit par radiothérapie. Les doses de radiothérapie très hétérogènes variaient de 4,50 à 20 Gy. La majorité des essais de castration ont donné des résultats négatifs et il fallut attendre la première publication de Peto [4] pour avoir une idée précise de l'efficacité de la castration. La valeur de l'ablation des ovaires par la chirurgie ou leur irradiation a été démontrée par la méta-analyse de l'Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG 1996, 2000 et 2005) [4, 20, 21] qui a porté sur les femmes de moins de 50 ans. Pour les femmes ayant subi une ablation des ovaires en l'absence de chimiothérapie, on a observé une diminution de 25 % du risque annuel de récurrence et une diminution de 24 % du risque annuel de décès. Le bénéfice a été observé tant chez les femmes présentant un cancer avec métastases ganglionnaires que chez les femmes sans atteinte ganglionnaire.

Cependant, Ejlertsen *et al.* ont rapporté tout récemment les données au-delà de 10 ans qui montrent une augmentation du risque de récurrence et une diminution de la survie chez les femmes traitées uniquement par castration [22].

Agonistes ± tamoxifène en association avec la chimiothérapie

L'analyse des études par la Cochrane [5] montre une réduction en termes de récurrence et de décès si la patiente présentant un cancer du

sein RE+ avait un traitement adjuvant par agonistes en plus de la chimiothérapie.

Ainsi, l'étude ZIPP (Zoladex In Pre-menopausal Patients) a été réalisée afin de déterminer si l'adjonction de goséréline (Zoladex®) ± tamoxifène au traitement adjuvant (radiothérapie et/ou chimiothérapie) avait un effet bénéfique chez les femmes non ménopausées présentant un cancer du sein opérable à un stade précoce. Les résultats montrent que l'adjonction de goséréline augmente la survie sans récurrence ($p = 0,002$) et la survie globale ($p = 0,038$). La goséréline était bien tolérée et les auteurs préconisaient donc son association au traitement adjuvant standard chez les patientes non ménopausées présentant un cancer du sein précoce [23].

La majorité des essais ont utilisé la goséréline. Il est difficile, d'une part d'extrapoler les résultats aux autres agonistes de la LH-RH, et d'autre part de déterminer la durée du traitement. En effet, il n'existe pas actuellement d'étude comparant les différents agonistes ou les durées de traitement. De plus, il n'y a actuellement pas de donnée issue d'étude randomisée s'intéressant aux agonistes et aux chimiothérapies par taxanes et aux nouvelles thérapeutiques ciblées en comparaison ou en association.

Les conclusions de la revue de la Cochrane étaient d'une part que l'utilisation des agonistes de la LH-RH en adjuvant chez la femme non ménopausée, présentant un cancer du sein non métastatique hormono-dépendant avec ou sans tamoxifène, entraînait une diminution du risque de récurrence et du taux de mortalité. Cependant, quand le traitement requirait une chimiothérapie, il n'y avait pas de preuve de supériorité pour les agonistes seuls comme traitement adjuvant en termes de survie sans récurrence et de survie globale. Néanmoins, les moindres effets secondaires des agonistes par rapport à la chimiothérapie étaient à considérer. D'autre part, que dans les cas de tumeurs non hormono-dépendantes, la chimiothérapie était supérieure aux agonistes en termes de réduction de récurrence et de décès.

Enfin, les auteurs précisait que l'agoniste de la LH-RH pour lequel il y avait le plus de données était la goséréline donnée à la dose de 3,6 mg en sous-cutané tous les 28 jours pour une durée de 2 ans.

D'autres objectifs de la revue de la Cochrane étaient de décrire l'impact des traitements sur l'aménorrhée à long terme et le rôle des agonistes chez les patientes RH+, her2+ et chez les patientes présentant une mutation BRCA1 et 2. Cependant, le manque de données disponibles dans la littérature n'a pas permis au groupe de la Cochrane d'émettre une opinion.

PLACE DES AGONISTES EN ASSOCIATION AVEC LES ANTI-AROMATASES

Les anti-aromatases ont montré une supériorité indiscutable en phase métastatique et adjuvante chez les patientes ménopausées et cela devrait être également valable avant la ménopause, à condition bien sûr de les utiliser chez une population ayant eu une suppression ovarienne. En phase métastatique, une étude pilote a retrouvé une activité intéressante de l'association agoniste de la LH-RH et inhibiteur de l'aromatase mais comme on l'a vu, cette étude comportait un très faible effectif ne permettant pas de conclure [16].

Les premiers résultats de l'étude autrichienne ABCSG 12 [24] portant sur l'hormonothérapie adjuvante de la femme non ménopausée ont été présentés en session plénière à l'ASCO 2008. C'est une étude randomisée à 4 bras menée chez des patientes non ménopausées et ne recevant pas de chimiothérapie adjuvante. L'une des questions posée par cette étude était : l'anastrozole fait-il mieux que le tamoxifène chez la femme non ménopausée mais soumise à un blocage ovarien par goseréline ? Cette première analyse (fin des inclusions en 2006) n'a pas permis de montrer de bénéfice des inhibiteurs de l'aromatase. Les courbes de survie sans récurrence (94 % à 5 ans) et de survie globale (98,2 % à 5 ans) sont confondues, avec même une tendance à un surcroît de rechutes à distance dans les bras anastrozole. Ces premiers résultats permettent de dire qu'il n'y a pas de supériorité des inhibiteurs de l'aromatase sur le tamoxifène chez les patientes non ménopausées même en cas de blocage ovarien (voire un effet inverse). Les explications sont que la castration médicale est différente de la ménopause physiologique.

En l'état, et en l'absence de chimiothérapie, l'association agonistes-tamoxifène reste l'hormonothérapie de référence avant la ménopause. Cependant, Rossi *et al.* [25] ont rapporté des résultats préliminaires concernant une étude de phase III unicentrique en adjuvant comparant tamoxifène + agonistes *versus* létrozole + agonistes ± acide zolédronique chez les femmes non ménopausées. Ces résultats montraient 6 mois après le début du traitement un taux de FSH plus effondré dans le groupe agonistes/anti-aromatases traduisant une suppression oestrogénique plus importante. Il sera donc intéressant de suivre les résultats de cette étude en termes de survie sans récurrence et de survie globale. Nous guetterons également les résultats d'autres études en cours SOFT et TEXT comparant l'association agonistes/tamoxifène à l'association agonistes/anti-aromatases, menées sur 5 années de traitement chez des femmes non ménopausées. Malheureusement,

l'étude PERCHE qui y associait la chimiothérapie a été stoppée faute de recrutement.

PLACE DES AGONISTES DANS LA PRÉSERVATION DE LA FERTILITÉ ET LA PRÉVENTION DE L'AMÉNORRHÉE CHIMIO-INDUITE

Des études menées chez la souris ont montré que le nombre de follicules primordiaux était trois fois plus élevé après chimiothérapie en cas de traitement par antagonistes de la LH-RH [26]. Ceci laisse supposer un rôle protecteur des agonistes pour les gonades. Ainsi, Recchia *et al.* [27] ont étudié l'adjonction des agonistes de la LH-RH à la chimiothérapie adjuvante chez 100 femmes non ménopausées. Ils retrouvaient qu'après un suivi moyen de 75 mois, les règles étaient réapparues chez toutes les femmes de moins de 40 ans et chez 56 % des femmes plus âgées. Trois grossesses étaient répertoriées. Le taux de survie sans récurrence à 5 et 10 ans était respectivement de 84 % et de 76 % et le taux de survie globale à 5 et 10 ans était respectivement de 96 % et 91 %. Les auteurs concluaient que l'adjonction des agonistes à la thérapeutique adjuvante permettait chez la femme présentant un cancer hormono-sensible une bonne préservation ovarienne et un meilleur pronostic. Ceci n'a pas été confirmé par d'autres études. Ainsi, l'essai ZORO [28], qui a porté sur la prévention de l'aménorrhée chimio-induite et qui a été présenté à l'ASCO en 2009, a randomisé 60 patientes non ménopausées présentant un cancer non hormono-dépendant et devant recevoir une chimiothérapie par anthracyclines et taxanes. La randomisation consistait entre chimiothérapie seule et chimiothérapie accompagnée d'un traitement par goseréline. Le Zoladex® était administré 2 semaines avant la chimiothérapie puis toutes les 4 semaines pendant 3 mois. Aucune différence significative n'a été observée dans le délai de retour des règles ou le taux d'œstradiolémie. Il serait intéressant de refaire cette étude sur un échantillon plus important de patientes mais également peut-être en ne considérant dans un premier temps que les femmes de moins de 40 ans.

CONCLUSION

Les agonistes de la LHRH entraînent une suppression ovarienne efficace chez les femmes non ménopausées. Ils représentent une alternative acceptable à la castration chirurgicale (annexectomie bilatérale) ou à la castration par radiothérapie. L'avantage principal est la réversibilité de leur action à leur arrêt. Néanmoins, la castration chirurgicale ou par radiothérapie garde sa place par rapport aux agonistes de la LH-RH chez les femmes souhaitant éviter des injections itératives prolongées en situation métastatique. En phase adjuvante, la castration chirurgicale sera essentiellement à réserver aux patientes porteuses de mutation BRCA exposant au double risque mammaire et ovarien.

En phase métastatique, le blocage hormonal complet (suppression ovarienne plus tamoxifène) est plus efficace que la monothérapie. Ces données sont comparables en situation adjuvante. Ainsi, les agonistes de la LH-RH, chez les patientes non ménopausées présentant un cancer du sein hormono-dépendant à un stade précoce peuvent être prescrits en association au tamoxifène afin de diminuer le risque de récurrence et d'augmenter la survie globale. Cependant, il faudra tenir compte dans le choix de ce traitement des effets secondaires liés à la ménopause induite et que la durée optimale du traitement par agonistes reste encore à définir.

Il n'y a actuellement pas de données suffisantes dans la littérature pour définir la place des agonistes par rapport aux nouveaux régimes de chimiothérapies (association taxanes-trastuzumab), et par rapport aux nouvelles hormonothérapies. Ainsi, l'association anti-aromatases et agonistes, que cela soit en phase métastatique ou adjuvante chez la femme non ménopausée, n'est pas indiquée. Il faudra attendre les résultats des essais en cours (SOFT, TEXT, ABCSG 12) pour reconsidérer ce traitement.

Pour finir, il n'y a pas de données suffisantes dans la littérature pour affirmer que l'utilisation des agonistes de la LH-RH, en cas de chimiothérapie, aurait un effet protecteur sur les gonades.

Bibliographie

- [1] Pujol P et al. Changing estrogen and progesterone receptor patterns in breast carcinoma during the menstrual cycle and menopause. *Cancer* 1998;83(4):698-705.
- [2] Williams C et al. Cost-effectiveness of using prognostic information to select women with breast cancer for adjuvant systemic therapy. *Health Technol Assess* 2006;10(34):iii-iv, ix-xi, 1-204.
- [3] Beatson G. On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma: suggestions for a new method of treatment with illustrative cases. *Lancet* 1896;2(162-5):104-107.
- [4] Ovarian ablation in early breast cancer: overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 1996;348(9036):1189-96.
- [5] Sharma R, Hamilton A, Beith J. LHRH agonists for adjuvant therapy of early breast cancer in premenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(4):CD004562.
- [6] Furr BJ. Pharmacology of the luteinising hormone-releasing hormone (LHRH) analogue, Zoladex. *Horm Res* 1989;32(1):86-92.
- [7] Blamey RW et al. Goserelin depot in the treatment of premenopausal advanced breast cancer. *Eur J Cancer* 1992;28A(4-5):810-4.
- [8] Bianco AR et al. LH-RH analogue Zoladex in the treatment of pre- and perimenopausal women with metastatic breast cancer (results of the Italian Cooperative Study). *Eur J Gynaecol Oncol* 1991;12(6):429-37.
- [9] Boccardo F et al. Ovarian ablation versus goserelin with or without tamoxifen in premenopausal patients with advanced breast cancer: results of a multicentric Italian study. *Ann Oncol* 1994;5(4):337-42.
- [10] Taylor CW et al. Multicenter randomized clinical trial of goserelin *versus* surgical ovariectomy in premenopausal patients with receptor-positive metastatic breast cancer: an intergroup study. *J Clin Oncol* 1998;16(3):994-9.
- [11] Klijn JG. LH-RH agonists in the treatment of metastatic breast cancer: ten years' experience. *Recent Results Cancer Res* 1992;124:75-90.
- [12] Klijn JG et al. Combined tamoxifen and luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist *versus* LHRH agonist alone in premenopausal advanced breast cancer: a meta-analysis of four randomized trials. *J Clin Oncol* 2001;19(2):343-53.
- [13] Howell A et al. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 2005;365(9453):60-2.
- [14] Goss PE et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2003;349(19):1793-802.
- [15] Coombes RC et al. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med* 2004;350(11):1081-92.
- [16] Forward DP et al. Clinical and endocrine data for goserelin plus anastrozole as second-line endocrine therapy for premenopausal advanced breast cancer. *Br J Cancer* 2004;90(3):590-4.
- [17] De Haes H et al. Quality of life in goserelin-treated *versus* cyclophosphamide + methotrexate + fluorouracil-treated premenopausal and perimenopausal patients with node-positive, early breast cancer: the Zoladex Early Breast Cancer Research Association Trialists Group. *J Clin Oncol* 2003;21(24):4510-6.
- [18] Jonat W. Role of LHRH agonists in premenopausal women with oestrogen receptor-positive breast cancer: the ZEBRA experience. *Eur J Cancer* 2002;38(6):S39-40.
- [19] Cole M. A clinical trial of an artificial menopause in carcinoma of the breast. *Hormones and breast cancer*, ed. L.C. Namer M. 1975, Paris: INSERM. 1975:143-50.
- [20] Ovarian ablation for early breast cancer. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD000485.
- [21] 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(9472):1687-717.
- [22] Ejlertsen B et al. DBCG trial 89B comparing adjuvant CMF and ovarian ablation: similar outcome for eligible but non-enrolled and randomized breast cancer patients. *Acta Oncol* 2008;47(4):709-17.

[23] Baum M et al. Adjuvant goserelin in premenopausal patients with early breast cancer: Results from the ZIPP study. *Eur J Cancer* 2006;42(7):895-904.

[24] Gnant M et al. Adjuvant ovarian suppression combined with tamoxifen or anastrozole, alone or in combination with zoledronic acid, in premenopausal women with hormone-responsive, stage I and II breast cancer: first efficacy results from ABCSG-12. *J Clin Oncol* 2008 May 20;26(Suppl):abstr LBA4.

[25] Rossi E et al. Endocrine effects of adjuvant letrozole + triptorelin compared with tamoxifen + triptorelin in premenopausal patients with early breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(2):264-70.

[26] Meior D et al. The GnRH antagonist

cetorelix reduces cyclophosphamide-induced ovarian follicular destruction in mice. *Hum Reprod* 2004;19(6):1294-9.

[27] Recchia F et al. Gonadotropin-releasing hormone analogues added to adjuvant chemotherapy protect ovarian function and improve clinical outcomes in young women with early breast carcinoma. *Cancer* 2006; 106(3):514-23.

[28] Gerber B. ZORO: a 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). *ASCO* 2009;abstract 526.