

# 中国早期乳腺癌卵巢功能抑制临床应用 专家共识

(2016年版)

徐兵河<sup>1</sup>, 邵志敏<sup>2</sup>, 胡夕春<sup>3</sup>, 江泽飞<sup>4</sup>

1. 中国医学科学院肿瘤医院肿瘤内科, 北京 100021 ;
2. 复旦大学附属肿瘤医院乳腺外科, 复旦大学上海医学院肿瘤学系, 上海 200032 ;
3. 复旦大学附属肿瘤医院肿瘤内科, 复旦大学上海医学院肿瘤学系, 上海 200032 ;
4. 军事医学科学院附属医院乳腺肿瘤科, 北京 100071

[关键词] 乳腺癌; 卵巢功能抑制; 内分泌治疗

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2016.08.012

中图分类号: R737.9 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2016)08-0712-09

**Expert consensus on clinical applications of ovarian function suppression for Chinese women with early breast cancer 2016** XU Binghe<sup>1</sup>, SHAO Zhimin<sup>2</sup>, HU Xichun<sup>3</sup>, JIANG Zefei<sup>4</sup> (1. Department of Oncology, Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100021, China; 2. Department of Breast Surgery, Fudan University Shanghai Cancer Center, Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China; 3. Department of Medical Oncology, Fudan University Shanghai Cancer Center, Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China; 4. Department of Breast Cancer, Affiliated Hospital of Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100071, China)

[Key words] Breast cancer; Ovarian function suppression; Endocrine therapy

乳腺癌已经成为威胁中国女性健康的第一大恶性肿瘤, 发病率呈逐年递增趋势。中国乳腺癌发病率年增幅速度是世界平均水平的2倍, 且年轻化趋势显著, 约有60%的患者在诊断时仍为绝经前状态<sup>[1]</sup>。据统计, 中国绝经前女性早期乳腺癌患者中50%~60%激素受体为阳性, 辅助内分泌治疗是降低这类患者复发风险的重要手段, 如采用他莫昔芬治疗5~10年已经成为绝经前激素受体阳性的早期乳腺癌患者的标准内分泌治疗方式<sup>[2-5]</sup>。卵巢功能抑制(ovarian function suppression, OFS)已经应用于乳腺癌治疗数十年, 早期辅助治疗研究证实, 单独的OFS能够降低50岁以下乳腺癌患者的复发风险, 改善生存情况<sup>[2]</sup>。2009年的一项关于促性腺激素释放激素激动剂(gonadotropin-releasing hormone agonists, GnRHa)在早期乳腺癌中的Meta分析结果显示,

没有足够的证据证实GnRHa增加辅助化疗或他莫昔芬治疗的临床获益, 从而OFS的治疗地位变得模糊起来<sup>[6]</sup>。因此, 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会召集了国内乳腺癌治疗领域的临床专家, 基于一些新的循证医学数据(如TEXT和SOFT研究<sup>[7-8]</sup>), 共同商讨制定了《中国早期乳腺癌卵巢功能抑制临床应用专家共识(2016年版)》, 该共识为规范和优化OFS在早期绝经前乳腺癌患者中的临床应用提供了指导意见。

## 1 OFS的作用机制

绝经前女性下丘脑分泌GnRH, 与垂体细胞膜上相应受体结合, 使垂体释放黄体生成素(luteinizing hormone, LH)和卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone, FSH), 从而作用于卵巢并释放雌激素。雌激素能促进乳腺肿瘤的生长<sup>[9-10]</sup>。OFS是指通过手术或药物抑制卵巢产生

雌激素。根据对受体作用的方式,常用药物包括GnRHa和GnRHa拮抗剂。GnRH激动剂常见有戈舍瑞林、曲普瑞林和亮丙瑞林;GnRHa通过对垂体持续刺激,抑制垂体分泌LH和FSH,雌激素的分泌量随之下调,从而达到下调雌激素水平的目的<sup>[11-12]</sup>。拮抗剂主要通过和内源性GnRH竞争性结合GnRH受体结合,阻断二聚体复合物形成,进而控制促性腺激素的分泌(LH和FSH)。常见药物是加尼瑞克和西曲瑞克

等,目前主要用于辅助生殖医学控制性促排卵治疗<sup>[13]</sup>。

## 2 绝经状态判定

绝经一般是指月经永久性终止,提示卵巢合成的雌激素持续性减少。绝经状态的确定,对于内分泌治疗的选择至关重要。年龄和治疗导致的闭经时间、雌二醇(E2)水平和FSH水平是判断绝经状态的指标。自然绝经和干预绝经有相关的定义见表1。

表1 自然绝经和干预绝经的相关定义

《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2015版)》 <sup>[14]</sup>	《中国绝经前女性乳腺癌患者辅助治疗后绝经判断标准及芳香化酶临床应用共识(草案修正案)》 <sup>[15]</sup>
年龄大于等于60岁患者	年龄大于等于50岁患者,化疗后或在服用选择性雌激素受体调节剂(SERM)药物期间闭经至少12个月,且E2及FSH水平连续测定至少3次均达到绝经后水平
年龄小于60岁患者,自然停经大于等于12个月,在近1年未接受化疗、三苯氧胺、托瑞米芬或卵巢去势的情况下,FSH和E2水平在绝经后范围内	年龄在45~50岁患者,化疗后或在服用SERM药物期间闭经至少24个月,且E2及FSH水平连续测定至少3次均达到绝经后水平
年龄小于60岁正在服用三苯氧胺或托瑞米芬的患者,FSH和E2水平在绝经后范围内	年龄小于45岁患者,由于卵巢功能恢复的概率较大,原则上不适用本标准
-	上述标准中年龄可参考患者家族女性平均停经年龄作出个别调整

《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2015版)》<sup>[14]</sup>和《中国绝经前女性乳腺癌患者辅助治疗后绝经判断标准及芳香化酶临床应用共识(草案修正案)》<sup>[15]</sup>在绝经的定义方面存在一些差异,前者是根据国外的指南而制定的,后者则结合中国女性实际绝经的中位年龄和临床实践的可操作性而制定的。指南和共识均指出,双侧卵巢切除术后的患者均为绝经后患者;正在接受LHRH拮抗剂/激动剂的患者月经状况无法判断;化疗前未绝经者,化疗所致的闭经也不能判断其为绝经后状态。化疗或内分泌治疗后闭经的患者需反复测定FSH和E2水平,确认其为绝经后状态时方能应用芳香化酶抑制剂。

## 3 绝经前激素受体阳性的早期乳腺癌OFS临床应用的专家观点

### 3.1 OFS方式和选择

OFS方式主要包括双侧卵巢手术去势、卵巢放疗去势和药物去势。手术去势包括传统手术切除术和腹腔镜手术切除术,为有创性并且不可逆。卵巢切除术虽然可使血清E2浓度迅速降低,但患者也永久性失去卵巢<sup>[12]</sup>。卵巢放

疗相关研究显示,20%~30%的患者经放疗后不能成功达到卵巢去势的效果,且整体诱导雌激素下降的水平显著差于卵巢切除术,因而临床使用受到了限制<sup>[12]</sup>。

去势药物GnRHa能够抑制血清中雌激素水平,其抑制程度与手术去势相似。在激素受体阳性的转移性乳腺癌患者中开展的Intergroup研究显示,戈舍瑞林对乳腺癌治疗的客观有效率与手术去势相当,且使用戈舍瑞林患者安全性和耐受性良好<sup>[16]</sup>。在辅助治疗的ZEBRA研究中,接受2年的戈舍瑞林辅助治疗后,77%的患者在3年内恢复卵巢功能,而接受CMF化疗的3年内仅有23%患者恢复卵巢功能<sup>[17]</sup>,因此GnRHa是绝经前乳腺癌患者一种理想的OFS方法,2016年的ASCO关于OFS的指南更新也推荐其为OFS疗法的首选<sup>[18]</sup>。

专家观点:GnRHa能够迅速降低女性血清雌激素水平,达到绝经后状态,停药后这一作用可逆。因此建议将药物去势(GnRHa)作为绝经前激素受体阳性的早期乳腺癌OFS的首选。

### 3.2 OFS的获益人群

ZEBRA研究观察2年戈舍瑞林对比CMF化

疗方案治疗绝经前早期乳腺癌的疗效,结果显示,对激素受体阳性患者,两组治疗方案的无病生存率和总生存率差异无统计学意义( $P>0.05$ ),且戈舍瑞林组相比CMF化疗有较好的耐受性<sup>[17,19]</sup>。2007年的GnRHa在乳腺癌辅助治疗的荟萃分析进一步确认,在激素受体阳性患者戈舍瑞林单药对比化疗的临床获益相似<sup>[5]</sup>。在ZIPP研究中,在标准放化疗后,患者随机分配到观察组、2年他莫昔芬组、2年戈舍瑞林组和2年他莫昔芬联合戈舍瑞林组。研究对比了含戈舍瑞林方案和不含戈舍瑞林方案的患者获益,在不加他莫昔芬的基础上,戈舍瑞林能够显著获益;而在他莫昔芬基础上,戈舍瑞林获益不显著<sup>[20]</sup>。2014年公布了SOFT研究结果,5年随访结果显示,OFS联合他莫昔芬对比他莫昔芬在总体人群中并没有显著获益。但在接受化疗的亚组中,与他莫昔芬单药组(78.0%)相比,OFS联合芳香化酶抑制剂组(85.7%)和OFS联合他莫昔芬组(82.5%)的5年无乳腺癌生存绝对获益分别为7.7%和4.5%,复发风险分别降低了35%(HR=0.78, 95%CI: 0.60~1.02)和22%(HR=0.65, 95%CI: 0.49~0.87);在年龄<35岁的年轻患者中,与他莫昔芬单药组(67.7%, 95%CI: 57.3~76.0)相比,OFS联合AI组(83.4%, 95%CI: 74.9~89.3)和OFS联合他莫昔芬组(78.9%, 95%CI: 69.8~85.5)的5年无乳腺癌生存绝对获益分别为15.7%和11.2%;在未化疗的亚组中,3个治疗组的无乳腺癌生存率都在95%以上<sup>[7]</sup>。通过综合定量评价患者的复发风险,进一步分析TEXT&SOFT亚组人群的治

疗绝对获益。中度复发风险患者,辅助OFS联合AI对比他莫昔芬单药,5年无乳腺癌生存绝对获益超过5%;高度复发风险患者,辅助OFS联合AI对比他莫昔芬单药,5年无乳腺癌生存绝对获益达到10%~15%;OFS联合他莫昔芬对比他莫昔芬单药的获益在高度复发风险的患者较为显著<sup>[21]</sup>。

另外一项E-3193研究中,肿瘤小于3 cm且淋巴结阴性的绝经前激素受体阳性的患者接受他莫昔芬单药对比OFS联合他莫昔芬的研究。5年的无病生存率(87.9% vs 89.7%,  $P=0.62$ )和总生存率(95.2% vs 97.6%,  $P=0.67$ )差异无统计学意义( $P>0.05$ ),但是该研究因入组慢而提前终止了,分析未达到研究假设的统计学效能<sup>[22]</sup>。

2015年St. Gallen共识指出,考虑使用OFS的因素包括:年龄小于等于35岁、接受辅助化疗后仍为绝经前雌激素水平、4个以上淋巴结转移、组织学分级为3级或多基因检测显示不良预后的患者<sup>[23]</sup>。2016年ASCO更新的OFS治疗指南指出,较高危患者应当接受含OFS的内分泌治疗,低危患者则不需要使用含OFS的内分泌治疗;临床分期为Ⅱ或Ⅲ期患者应接受辅助化疗的患者,推荐接受含OFS的内分泌治疗;临床分期为Ⅰ或Ⅱ期考虑使用化疗的较高危患者,考虑含OFS的内分泌治疗<sup>[18]</sup>。

专家观点:高危绝经前激素受体阳性乳腺癌推荐接受含OFS的内分泌治疗,中危患者应考虑使用;而对于低危患者不推荐OFS治疗。建议采用如下临床路径以选择辅助内分泌治疗方案(图1,表2)。

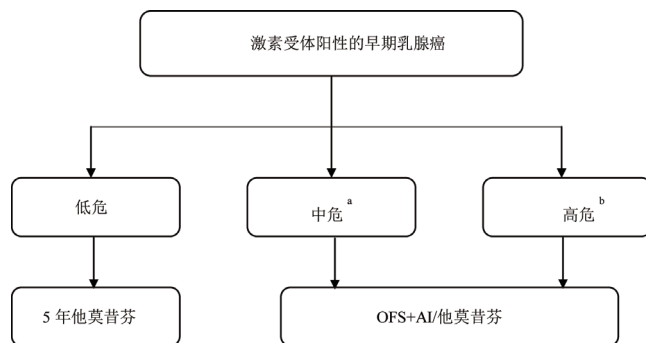


图1 绝经前激素受体阳性的早期乳腺癌的辅助内分泌治疗临床路径

<sup>a</sup>: ABCSG-12提示部分中危患者可以接受单独OFS+他莫昔芬/AI,不接受化疗;<sup>b</sup>: TEXT&SOFT研究提示接受化疗和小于35岁的年轻患者接受OFS+AI有更好的生存获益



表2 乳腺癌术后复发风险的分组<sup>[14]</sup>

危险度	判别要点	
	转移淋巴结	其他
低度	阴性	同时具备以下6条：标本中病灶大小(pT)小于等于2 cm；分级1级 <sup>a</sup> ；瘤周脉管未见肿瘤侵犯 <sup>b</sup> ；ER和(或)PR表达；HER-2/neu 基因没有过度表达或扩增 <sup>c</sup> ；年龄大于等于35岁
中度		以下6条至少具备1条：标本中病灶大小(pT)大于2 cm；分级2~3级；有瘤周脉管肿瘤侵犯；ER和PR缺失；HER-2基因过度表达；扩增或年龄小于35岁
高度	1~3枚阳性	未见HER-2基因过度表达和扩增且ER和(或)PR表达
	大于等于4枚阳性	HER-2基因过度表达或扩增或ER和PR缺失

<sup>a</sup>: 组织学分级/核分级；<sup>b</sup>: 瘤周脉管侵犯存在争议，它只影响腋淋巴结阴性的患者的危险度分级，但并不影响淋巴结阳性者的分级；<sup>c</sup>: HER-2的测定必须采用经严格质量把关的免疫组织化学法或FISH法、CISH法

### 3.3 OFS联合方案的选择

在绝经后辅助内分泌治疗中，初始5年的AI治疗相比他莫昔芬显著降低患者复发风险<sup>[24]</sup>。ABCSCG-12评估了戈舍瑞林联合他莫昔芬对比戈舍瑞林联合阿那曲唑的疗效。结果显示，中位随访62个月时，戈舍瑞林联合AI组对比戈舍瑞林联合他莫昔芬组在无病生存率方面差异无统计学意义( $P>0.05$ )，而在总生存率方面戈舍瑞林联合AI甚至更差<sup>[25]</sup>。但是由于患者接受了3年的戈舍瑞林联合阿那曲唑治疗，且患者大都为未接受化疗的相对低危患者，可能影响了患者的长期获益。是否辅助5年的OFS联合AI在绝经前激素受体阳性乳腺癌有可能的治疗获益？这在SOFT和TEXT研究中得到进一步评估。这两项研究联合分析的结果显示，OFS联合AI治疗组相对于OFS联合他莫昔芬治疗组，5年无病生存率分别为91.1%和87.3%，绝对获益率为3.8%(HR=0.72,  $P<0.001$ )；5年无乳腺癌生存率分别为92.8%和88.8%，绝对获益率为4%(HR=0.66,  $P<0.001$ )，在接受化疗患者中，远处复发率降低了2.6%(TEXT)和3.4%(SOFT)。不良事件发生率与AI在绝经后激素受体阳性乳腺癌相似。AI联合OFS组多见骨质疏松、骨折、阴道干燥等；他莫昔芬联合OFS组多见血栓症状、潮热和夜汗。两组患者的依从性良好，3、4级不良事件发生率相似(31%和29%)。早期的治疗中断率在AI联合OFS治疗组更多见(16%和11%)<sup>[8]</sup>。此外，SOFT研究也显示，对于小于35岁的患者，OFS联合AI显示了优于OFS联合他莫昔芬的明显趋势<sup>[7]</sup>，这均提示高危或年轻患者更能够获益于OFS联合AI治疗。OFS

联合AI是绝经前激素受体阳性乳腺癌新的治疗选择。

2015年St. Gallen专家共识建议，对于大于等于4个淋巴结转移、组织学分级为3级或小于等于35岁等作为选择OFS联合AI治疗的影响因素<sup>[23]</sup>。

专家观点：对绝经前激素受体阳性的早期乳腺癌年轻及高危患者，建议OFS联合AI治疗。

### 3.4 GnRHa用药时机

对于接受化疗的早期绝经前激素受体阳性乳腺癌患者，使用GnRHa的起始时间(同步化疗还是等化疗结束且确认绝经前状态后序贯使用)一直存在较多的争议。在TEXT研究中，计划接受化疗的患者，接受OFS同步化疗的治疗方案，结果显示，OFS联合AI和OFS联合他莫昔芬的5年无病生存率分别达89.8%和84.6%。SOFT研究入组的患者如接受化疗，则在末次化疗后8个月内确认绝经前状态后再接受OFS，结果显示，OFS联合AI和OFS联合他莫昔芬的5年无病生存率分别达84.3%和80.6%<sup>[8]</sup>。TEXT和SOFT两组患者接受内分泌治疗的依从性相当。另外，PROMISE研究入组的绝经前患者接受化疗同步GnRHa治疗对比化疗，其中80%患者为激素受体阳性，生存结果显示，激素受体阳性患者两组间5年无病生存率差异无统计学意义(80.5% vs 83.7%)<sup>[26]</sup>。

SOFT研究中，化疗后确认绝经前状态后再使用GnRHa，这避免了部分因化疗导致卵巢永久性损伤患者使用GnRHa的必要性。但是大部分化疗后观察卵巢恢复时间长达6~8个月，少量

患者甚至在1~2年后恢复卵巢功能, 这会造成部分患者丧失接受OFS和AI治疗的机会<sup>[7]</sup>。

专家观点: 根据激素受体阳性乳腺癌化疗前的卵巢功能状态, 决定辅助内分泌治疗方案; GnRHa可以在化疗结束后直接序贯使用; GnRHa同步化疗不影响患者的生存获益; 已接受化疗患者不推荐确认卵巢功能状态后再使用GnRHa。

### 3.5 GnRHa最佳疗程

关于GnRHa在绝经前乳腺癌治疗中的最佳疗程, 目前尚无明确定论。既往关于GnRHa用于绝经前乳腺癌辅助治疗的重要临床研究采用了2、3或5年的OFS疗程, 如ZIPP研究中GnRHa的疗程为2年, ABCSG-12研究中GnRHa的疗程为3年, SOFT和TEXT研究中GnRHa疗程则为5年, 上述疗程均证实了GnRHa良好的安全性和耐受性<sup>[7-8,20,25]</sup>。SOFT研究显示, GnRHa联合他莫昔芬组的5年无病生存率、无乳腺癌生存率和总生存率分别达86.6%、88.4%和96.7%<sup>[7]</sup>。由于没有GnRHa不同治疗疗程的对比研究, 而基于内分泌治疗延长治疗的理念及GnRHa良好的安全性, 推荐辅助GnRHa可延长至5年。

2015年《ESMO原发性乳腺癌诊断、治疗和随访临床实践指南》和《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2015版)》推荐的GnRHa疗程为2~5年<sup>[14,27]</sup>。2015年St.Gallen专家共识以及

2016年ASCO关于OFS的指南更新推荐的疗程为5年<sup>[18,23]</sup>。

专家观点: 建议GnRHa辅助内分泌治疗的疗程为2~5年, 若GnRHa联合AI, 基于SOFT&TEXT研究方案应选择5年。

### 3.6 GnRHa辅助治疗的安全管理

在SOFT/TEXT研究中, 中位随访68个月时, 仅13.7%的患者在早期停止了治疗, 其中OFS联合AI组的停药率为16.1%, 而OFS联合他莫昔芬组的停药率为11.2%。GnRHa联合AI或GnRHa联合他莫昔芬的主要不良事件与AI及他莫昔芬在绝经后乳腺癌患者相似。两种含GnRHa的辅助内分泌治疗方案的3~4度不良事件发生率相当, 但相比他莫昔芬单药明显增加。AI联合OFS组多见骨质疏松、骨折、阴道干燥等; 他莫昔芬联合OFS组多见血栓症状、潮热和盗汗<sup>[8]</sup>。总之, 这两种方案不会严重影响大部分患者的生活质量, 但是部分患者确实因不良事件影响治疗的依从性, 从而影响患者的生存获益。针对性的治疗能够有效缓解不良事件症状, 改善患者的生活质量, 提高治疗依从性, 从而降低乳腺癌的复发风险<sup>[28-29]</sup>。

专家观点: 与患者充分沟通可能的不良事件, 选用合适的药物去势治疗方案。合理的安全管理能够有效缓解不良事件症状, 增加患者治疗的依从性(表3)。

表3 含GnRHa辅助内分泌治疗安全管理治疗推荐

相关不良事件	药物治疗	非药物治疗
血管舒缩症状: 潮热, 盗汗	SSRIs: 帕罗西汀(不与他莫昔芬合用) SNRIs: 文拉法辛 加巴喷丁 可乐定 中医中药	针灸 合适的衣物
阴道症状: 阴道干燥, 阴道萎缩	阴道雌激素: Ovestin(阴道雌三醇)	非激素润滑剂 阴道保湿霜
性功能障碍: 性欲减退	非激素润滑剂, 阴道保湿霜 阴道雌激素: Ovestin(阴道雌三醇)	充分的医患沟通 放松心情
骨骼肌症状: 骨质疏松, 骨折	双膦酸盐, 维生素D和钙	负重练习 戒烟限酒
关节痛	NSAIDs和COX-2抑制剂 维生素D	减肥 全身抗阻力练习 物理治疗

### 3.7 雌激素水平检测

计划进行辅助内分泌治疗绝经前患者, 如进行OFS治疗, 可能发生化疗诱导的月经状态改变, 造成后续内分泌治疗方案的选择困难。

但对于年轻患者而言, 化疗导致的闭经大多为可逆的。一项595例的观察性研究显示, 小于35岁的患者因化疗导致的闭经在化疗后6个月内恢复月经的比率为85%, 35~40岁的患者因

化疗导致的闭经在化疗后6个月内恢复月经的比率为61%<sup>[30]</sup>。一项针对45岁以下的中国乳腺癌患者的研究,91.1%的患者因化疗导致闭经,66.7%的患者化疗后能够恢复月经<sup>[31]</sup>。如果在化疗后对激素水平进行反复检测,以判定是否处于绝经前状态,进而决定是否进行OFS治疗既不可靠又延误了后续治疗。另外,较低的雌激素水平需要精确度和灵敏度均较高的设备,尽管精准的雌激素水平检测值得进一步研究,但是广泛地检测雌激素仍然无法大范围使用<sup>[32]</sup>。CBCSG008研究开展了性激素三项的全国多中心临床调查研究<sup>[33]</sup>,发现在中国,国内医疗机构由于使用了多种不同的检测仪器和多种试剂盒,各自的参考范围亦不相同,且目前尚无公认的以及没有权威的中国女性不同绝经状态的激素正常值,因此本共识不推荐在使用药物去势期间仅仅根据所检测的激素水平来做治疗的决定。此外,雌激素水平随自然周期波动,在OFS治疗的基础上联用其他内分泌治疗药物也会影响雌激素水平,激素水平的检测结果无法直接代表患者的卵巢功能状态<sup>[34]</sup>。另外,患者和医生应当在接受药物去势期间警惕某些可能提示卵巢功能恢复的生理变化,例如月经恢复和(或)更年期症状的周期性波动。因此,在化疗开始前判断患者的卵巢功能状态更为合理<sup>[25]</sup>。

专家观点:对于接受药物去势的患者,不推荐在药物去势治疗过程中监测雌激素水平和根据检测报告来决定是否继续药物去势,但须警惕某些可能提示卵巢功能恢复的生理变化,如月经恢复和(或)更年期症状的周期性波动。

#### [参 考 文 献]

- [1] FAN L, STRASSER-WEIPPL K, LI J J, et al. Breast cancer in China [J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(7): e279-289.
- [2] 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 randomised trials [J]. *Lancet*, 2005, 365(9472): 1687-1717.
- [3] DAVIES C, PAN H, GODWIN J, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial [J]. *Lancet*, 2013, 381(9869): 805-816.
- [4] GRAY R G, REA D, HANDLEY K, et al. aTTom: long term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6 953 women with early breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(18): 2631-2632.
- [5] CUZICK J, AMBROISINE L, DAVIDSON N, 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 [J]. *Lancet*, 2007, 369(9574): 1711-1723.
- [6] GOEL S, SHARMA R, HAMILTON A, et al. LHRH agonists for adjuvant therapy of early breast cancer in premenopausal women [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009, 7(4): CD004562.
- [7] FRANCIS P A, REGAN M M, FLEMING G F, et al. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(5): 436-446.
- [8] PAGANI O, REGAN M M, WALLEY B A, et al. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(2): 107-118.
- [9] HARRISON G S, WIERMAN M E, NETT T M, et al. Gonadotropin-releasing hormone and its receptor in normal and malignant cells [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2004, 11(4): 725-748.
- [10] DOISNEAU-SIXOU S F, SERGIO C M, CARROLL J S, et al. Estrogen and antiestrogen regulation of cell cycle progression in breast cancer cells [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2003, 10(2): 179-186.
- [11] TAN S H, WOLFF A C. Luteinizing hormone-releasing hormone agonists in premenopausal hormone receptor-positive breast cancer [J]. *Clin Breast Cancer*, 2007, 7(6): 455-464.
- [12] MCDONALD WADE S 3rd, HACKNEY M H, KHATCHERESSIAN J, et al. Ovarian suppression in the management of premenopausal breast cancer: methods and efficacy in adjuvant and metastatic settings [J]. *Oncology*, 2008, 75(3-4): 192-202.
- [13] OLIVENNES F. The use of gonadotropin-releasing hormone antagonist in ovarian stimulation [J]. *Clin Obstet Gynecol*, 2006, 49(1): 12-22.
- [14] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2015版) [J]. *中国癌症杂志*, 2015, 25(9): 692-753.
- [15] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国绝经前女性乳腺癌患者辅助治疗后绝经判断标准及芳香化酶临床应用共识(草案修正案) [J]. *中国癌症杂志*, 2011, 21(5): 418-420.
- [16] DEES E C, DAVIDSON N E. Ovarian ablation as adjuvant therapy for breast cancer [J]. *Semin Oncol*, 2001, 28(4): 322-331.
- [17] 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]. *J Clin Oncol*, 2002, 20(24): 4628-4635.
- [ 18 ] BURSTEIN H J, LACCHETTI C, ANDERSON H, et al. Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: American society of clinical oncology clinical practice guideline update on ovarian suppression [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(14): 1689-1701.
- [ 19 ] 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 [J]. *Eur J Cancer*, 2003, 39(12): 1711-1717.
- [ 20 ] BAUM M, HACKSHAW A, HOUGHTON J, et al. Adjuvant goserelin in pre-menopausal patients with early breast cancer: Results from the ZIPP study [J]. *Eur J Cancer*, 2006, 42(7): 895-904.
- [ 21 ] REGAN M M, FRANCIS P A, PAGANI O, et al. Absolute benefit of adjuvant endocrine therapies for premenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative early breast cancer: TEXT and SOFT trials [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(19): 2221-2231.
- [ 22 ] TEVAARWERK A J, WANG M, ZHAO F, et al. Phase III comparison of tamoxifen versus tamoxifen plus ovarian function suppression in premenopausal women with node-negative, hormone receptor-positive breast cancer (E-3193, INT-0142): a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(35): 3948-3958.
- [ 23 ] COATES A S, WINER E P, GOLDBIRSCHE A, et al. Tailoring therapies-improving the management of early breast cancer: St. Gallen international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2015 [J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(8): 1533-1546.
- [ 24 ] DOWSETT M, FORBES J F, BRADLEY R, et al. Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials [J]. *Lancet*, 2015, 386(10001): 1341-1352.
- [ 25 ] GNANT M, MLINERITSCH B, STOEGER H, et al. Adjuvant endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal women with early-stage breast cancer: 62-month follow-up from the ABCSG-12 randomised trial [J]. *Lancet Oncol*, 2011, 12(7): 631-641.
- [ 26 ] LAMBERTINI M, BONI L, MICHELOTTI A, et al. Ovarian suppression with triptorelin during adjuvant breast cancer chemotherapy and long-term ovarian function, pregnancies, and disease-free survival: a randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2015, 314(24): 2632-2640.
- [ 27 ] SENKUS E, KYRIAKIDES S, OHNO S, et al. Primary breast cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(Suppl 5): 8-30.
- [ 28 ] HICKEY M, SAUNDERS C, PARTRIDGE A, et al. Practical clinical guidelines for assessing and managing menopausal symptoms after breast cancer [J]. *Ann Oncol*, 2008, 19(10): 1669-1680.
- [ 29 ] LOIBL S, LINTERMANS A, DIEUDONNÉ A S, et al. Management of menopausal symptoms in breast cancer patients [J]. 2011, 68(2): 148-154.
- [ 30 ] PETREK J A, NAUGHTON M J, CASE L D, et al. Incidence, time course, and determinants of menstrual bleeding after breast cancer treatment: a prospective study [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(7): 1045-1051.
- [ 31 ] LIEM G S, MO F K, PANG E, et al. Chemotherapy-related amenorrhea and menopause in young Chinese breast cancer patients: analysis on incidence, risk factors and serum hormone profiles [J]. *PLoS One*, 2015, 10(10): e0140842.
- [ 32 ] SMITH I E, DOWSETT M, YAP Y S, et al. Adjuvant aromatase inhibitors for early breast cancer after chemotherapy-induced amenorrhoea: caution and suggested guidelines [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(16): 2444-2447.
- [ 33 ] 宋三泰, 陈建魁, 单彬. 规范乳腺癌性激素化验报告理顺应用AIs的绝经标准 [J]. *中华乳腺病杂志: 电子版*, 2012, 6(3): 238-243.
- [ 34 ] 江泽飞, 王晓迪. 乳腺癌内分泌治疗十个热点问题的思考 [J]. *中华外科杂志*, 2015, 53(12): 895-900.

( 收稿日期: 2016-07-01 )