

# 再议乳腺癌内分泌治疗10项热点问题

王晓迪<sup>1</sup>, 江泽飞<sup>2</sup>

1. 清华大学附属北京清华长庚医院肿瘤内科, 北京 102218;
2. 军事医学科学院附属医院乳腺肿瘤科, 北京 100071

**[摘要]** 近年来, 乳腺癌的内分泌治疗数据更新较多, 使临床工作中产生了新的问题, 带来了新的思考。该文就绝经前乳腺癌患者内分泌治疗中卵巢功能抑制的适宜患者的选择, 卵巢功能抑制联合口服内分泌药物方案的选择, 内分泌治疗过程中不良反应管理, 乳腺癌患者的生育问题和延长内分泌治疗等10项早期乳腺癌内分泌治疗中的热点问题, 结合数据和笔者的临床经验进行再次阐述。

**[关键词]** 乳腺肿瘤; 内分泌治疗; 治疗

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2017.10.010

中图分类号: R737.9 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2017)10-0822-07

**Rediscussion on 10 hot issues of endocrine therapy for breast cancer** WANG Xiaodi<sup>1</sup>, JIANG Zefei<sup>2</sup> (1. Department of Breast Cancer, Beijing Tsinghua Changgung Hospital, Beijing 102218, China; 2. Department of Breast Cancer, Affiliated Hospital of Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100071, China)

Correspondence to: JIANG Zefei E-mail: Jiangzf@hotmail.com

**[Abstract]** With the data generated in recent years, the new issues encountered by practicing physicians in endocrine therapy for breast cancer have been warmly discussed. Meanwhile, the hot discussion brought us new ways of thinking. Based on the new evidence and clinical experience, this article rediscussed the application of ovarian function suppression (OFS) and the appropriate choice of endocrine drugs combining with OFS. We focused on the management of the adverse effects in patients using OFS plus aromatase inhibitor, the fertility problems and prolonged endocrine treatment in breast cancer patients.

**[Key words]** Breast cancer; Endocrine therapy; Treatment

激素受体(hormone receptor, HR)阳性乳腺癌的内分泌治疗相关问题颇为受到关注。2015年《中华外科杂志》刊载笔者的《乳腺癌内分泌治疗十个热点问题的思考》一文<sup>[1]</sup>, 并在2015年上海国际乳腺癌会议上就相关话题进行了大会报告。伴随新的研究数据发表, 也出现了新的问题, 希望能够通过再次解析内分泌治疗相关的数据, 阐述笔者对热点和争议话题的观点, 供读者探讨。

## 1 哪些绝经前患者需要卵巢功能抑制?

既往多项研究共同奠定了他莫昔芬(tamoxifen, TAM)在绝经前乳腺癌患者辅助内分泌治疗药物中的地位, 2011年EBCTCG Meta分析

纳入了既往20项研究, 再次证实了对于HR阳性患者5年TAM治疗相较于无内分泌治疗的远期获益<sup>[2]</sup>。然而, 对于绝经前患者中相对更年轻的这一部分人群, 统计显示具有更高的复发风险, 既往临床研究也一直致力于寻找最佳辅助内分泌治疗方案。最近发布的《中国早期乳腺癌卵巢功能抑制临床应用专家共识》中指出高危绝经前激素受体阳性乳腺癌推荐接受含卵巢功能抑制(ovarian function suppression, OFS)的内分泌治疗, 中危患者应考虑使用, 对于低危患者不推荐OFS治疗<sup>[3]</sup>。但在临床应用中, 是否可以有更为明确的标准以指导治疗选择, 值得进一步研究。

SOFT研究<sup>[4]</sup>中对比了TAM联合OFS组与TAM单药组的疗效, 研究的主要终点无疾病复发生存期(disease free survival, DFS)差异无统计学

意义。但在研究预设的化疗亚组患者中, TAM联合OFS组与TAM单药组相比, 5年无乳腺癌百分比(breast cancer free interval, BCFI)为82.5%和78.0%, 绝对获益提高了4.5%。关于OFS的Meta分析中<sup>[5]</sup>, 通过分析可以从化疗联合OFS治疗

中获益的患者的临床特征可见, 获益患者更多为淋巴结阳性、细胞学分级为2~3级、肿瘤直径大于2 cm的患者(表1), 不具有复发危险因素的患者从OFS中获益有限<sup>[5]</sup>。

表 1 既往研究中从OFS治疗获益的入组患者主要临床特征

Tab. 1 Characteristics of the patients that benefit from OFS in previous clinical trials

Trial	Patients( <i>n</i> )	Characteristic	Treatment
Prior chemotherapy in SOFT trial <sup>[4]</sup>	1 084	Median age: 40 years; Lymph-node positive: 57%; Tumor size $\geq$ 2 cm: 47%; Tumor grade 2-3: 83%	TAM+OFS vs TAM
ECOG E5188 <sup>[6]</sup>	1 531	Lymph-node positive	Chemotherapy vs GnRHa* vs GnRHa+TAM
IBCSG VIII <sup>[7]</sup>	857	Tumor stage: T <sub>1</sub> -T <sub>3</sub> ; Lymph-node negative	Chemotherapy vs chemotherapy+GnRHa vs GnRHa
ZIPP Stockholm <sup>[8]</sup>	591	Tumor stage: T <sub>1</sub> -T <sub>2</sub> (50% patients received prior chemotherapy)	Chemotherapy $\pm$ TAM $\pm$ GnRHa
GABG-IV-93 <sup>[9]</sup>	308	Lymph-node positive	Chemotherapy vs chemotherapy+GnRHa
FNCLCC	300	Lymph-node positive or tumor grade 2-3	Chemotherapy vs chemotherapy+GnRHa

\* GnRHa: Gonadotrophin releasing hormone agonist

2007年Meta分析显示, 年龄是影响性腺激素释放激素激动剂(gonadotrophin releasing hormone agonist, GnRHa)效果的关键因素, 尤其年龄小于40岁亚组患者获益明显。另外, SOFT研究中小于35岁亚组患者获益最多。通过亚群处理效果模式图(the subpopulation treatment effect pattern plot, STEPP)方法对SOFT和TEXT研究中的HR阳性、HER-2阴性患者进行数据分析, 以评估患者从不同内分泌治疗方案中的获益程度, 年龄小于35岁是OFS联合芳香化酶抑制剂(aromatase inhibitor, AI)的绝对获益的因素之一<sup>[10]</sup>。因此, 年龄与女性卵巢的生理功能直接相关, 既是一个评估乳腺癌复发风险的危险因素, 又与OFS治疗获益相关, 因而在OFS获益选择中具有重要地位。

但是, 在临床中可能会存在如下问题: ①仅年龄小于35岁, 而无其他危险因素HR阳性患者辅助内分泌治疗是否应联合OFS? 值得注意的是SOFT研究中小于35岁亚组非研究预设, 且其中94%的患者接受了化疗, 入组患者同时混杂了除年龄外其他复发危险因素。目前尚无

仅有年龄小于35岁而无其他危险因素的患者可以从OFS获益的证据。因此, 不推荐以年龄小于35岁作为OFS唯一选择依据, 应再次确认切实评估病理的细胞学分级、Ki-67指数, 兼顾其他复发风险综合评估; 并应考虑到年轻患者对OFS相关不良反应的耐受程度, 以及患者治疗意愿进行治疗选择。②具有高危因素, 预计2~3年治疗后可能进入绝经状态的患者辅助内分泌治疗如何选择? 根据前述研究结果, 高危患者可以从OFS, 特别是OFS联合AI治疗中获益。但这些患者面临2~3年内可能绝经, 药物OFS 5年未必是最适宜的治疗选择。综合现有研究结果及全病程管理的理念, 笔者认为对此类患者, 如果淋巴结4个以上阳性, 细胞学分级为3级, 明确为高危的患者, 可建议患者行卵巢切除后使用AI; 如果非淋巴结4个以上阳性、细胞学分级为3级的患者, 辅助治疗可以先选择TAM, 待确认绝经后再使用5年AI继续治疗。

综上所述, 绝经前HR阳性患者如为低危者, 辅助内分泌治疗首选TAM。年龄作为选择联合OFS首要考虑因素, 但不是唯一因素。以淋

巴结阳性、细胞学分级为2~3级、肿瘤直径大于等于2 cm作为选择OFS的因素综合评估。

## 2 OFS联合TAM还是AI

SOFT和TEXT研究联合分析<sup>[11]</sup>以及ABCSCG-12研究<sup>[12]</sup>由于纳入了不同的人组患者, 结果存在不一致之处, 导致本问题的选择扑朔迷离。TEXT和SOFT研究联合分析中接受化疗的患者, 远处复发率分别降低了2.6%(TEXT研究)和3.4%(SOFT研究)。通过进一步的STEPP方法<sup>[10]</sup>, TEXT和SOFT研究中高复合风险(composite risk)评分患者, OFS联合AI对比TAM单药, 5年BCFI绝对获益达到10%~15%。同时该研究指出, 与OFS联合AI治疗绝对获益相关的危险因素为年龄小于35岁、大于等于4个淋巴结阳性、细胞学分级为3级。提示具有上述因素的患者更能够获益于OFS联合AI治疗。

目前, 部分临床医师认为既然已经应用OFS使患者处于绝经后状态, 则联合AI为最优选择。但应当注意, 入组为复发风险相对低的患者(仅5%进行了新辅助化疗, 均未进行辅助化疗)的ABCSCG-12研究, 结果显示, OFS联合AI与OFS联合TAM相比, 未达有效的统计学终点。可见并非所有使用OFS的患者均需联合AI治疗, 且不可因使用OFS后患者达到药物性绝经状态而一概而论, 完全照搬绝经后患者治疗方案。

综上, 对于绝经前患者, 我们建议应于术后综合评估患者复发危险因素, 综合考虑辅助化疗、内分泌治疗的方案。对于结合年龄考虑需要使用OFS的患者, 如存在多个淋巴结阳性(大于等于4个淋巴结阳性)、细胞学分级为3级且评估为高度复发风险的患者, 特别是计划采用蒽环类药物联合环磷酰胺序贯紫杉类药物(AC序贯T)方案进行辅助化疗的患者, 在评估不良反应可耐受的情况下, 可采用OFS联合AI治疗。

## 3 绝经前激素受体阳性, 完成5年OFS联合AI治疗的患者, 后续内分泌治疗的选择?

随着OFS在临床应用的增多, 医师也会面临着绝经前激素受体阳性患者在结束初始5年OFS联合AI治疗后的内分泌治疗抉择。通常来说会有3种选择: 停用内分泌治疗; 继续OFS联合AI

治疗; 换用TAM。此时需要思考两个问题: ①哪些完成5年OFS联合AI治疗的患者需要后续强化内分泌治疗? ②如果需要强化内分泌治疗, 应选择何种方案?

ATLAS<sup>[13]</sup>和aTTom研究<sup>[14]</sup>共同证实, TAM治疗10年较TAM治疗5年可降低乳腺癌远期复发率, 延长内分泌治疗带来了远期获益。但对于适宜延长治疗的患者一直具有争议, St.Gallen共识中曾提出的基于免疫组织化学表型、HER-2状态、脉管癌栓等综合进行复发风险分级评价, 以5年复发风险预测大于50%为高危因素, 小于10%为低危因素, 二者间为中等复发风险。在术后依据这一体系评估风险, 以进行辅助治疗方案的选择与决策, 在完成5年内分泌治疗后需再次评估并制定延长策略。目前我国尚无十分可靠的测评系统<sup>[1]</sup>。临床仍更多依据肿瘤大小, 淋巴结等临床病理因素和激素受体阳性表达率评估远期复发风险, 同时, 对5年的辅助内分泌治疗反应性和不良反应情况也是要考虑的重要因素。

目前尚无完成5年OFS联合AI治疗后的患者延长内分泌治疗的研究结果, 但对于绝经后患者, MA.17和ABCSCG 6a研究证实了5年TAM治疗后强化AI治疗使绝经后患者获益, MA17R研究<sup>[15]</sup>提供了5年AI治疗后继续5年AI治疗更优的证据。

因而, 如果临床中面临完成OFS联合AI治疗5年后未复发的患者, 在目前尚无针对性研究结果的情况下, 因其从内分泌治疗中获益, 为“内分泌依赖”患者, 如评估不良反应可耐受, 可以建议对于5年辅助内分泌治疗后仍为绝经前患者采用5年TAM治疗; 对于5年辅助治疗后已经接近绝经年龄的高危患者可以采用手术OFS联合AI治疗。

## 4 激素受体弱阳性(1%~9%)患者是否推荐使用OFS?

目前在国际和国内的指南中均推荐对激素受体免疫组织化学染色阳性大于1%的患者使用辅助内分泌治疗, 但并未指出这一标准在OFS患者选择中的意义。首先, 在评估OFS的

ABCSCG-12中,将激素受体,包括雌激素受体(estrogen receptor, ER)和孕激素受体(progesterone receptor, PR),大于等于10%定义为阳性患者纳入研究,并具体定义10%~50%阳性为激素受体低表达,51%~80%阳性为中度表达,81%~100%阳性为高表达。而在SOFT和TEXT研究联合分析中入组的患者均为激素受体大于等于10%阳性表达的患者。同时,在评估激素受体阳性、HER-2阴性乳腺癌ER界值和临床意义的研究中<sup>[16]</sup>指出,ER小于10%阳性患者的疾病生物学行为类似于三阴性乳腺癌,此研究认为将三阴性乳腺癌定义为ER和(或)PR小于10%阳性与临床治疗更为相关。

因而,鉴于目前缺乏激素受体阳性率为1%~9%患者从OFS获益的证据,不推荐在此类患者中使用OFS,并可以依照激素受体阴性的患者的治疗原则选择辅助化疗方案。在完成辅助放疗并可耐受情况下,可建议使用TAM进行辅助内分泌治疗,如患者对TAM不能耐受可以停用。

## 5 再议使用药物卵巢功能抑制是否应常规进行激素检测?

随着OFS药物使用率的增加,在临床实践中面临的实际问题逐渐增多,是否应常规进行激素检测主要存在以下困惑。

在患者接受辅助化疗后可能出现化疗诱导性闭经,导致部分医师在临床中判断患者月经状态存在困难,因此考虑需要进行性激素检测以判断月经状态,决定是否联合药物性OFS。针对这一问题,尽管SOFT研究在开展时要求对患者化疗后进行激素检测以确认为绝经前,但临床实践中反复检测激素水平既难以操作又耽误患者治疗时机。目前针对激素水平的检测、方法、仪器、试剂,激素测量参考范围不同,可比性差;我国目前尚无公认、权威的女性不同绝经状态的激素正常值。这些都为解读结果带来困难,因而,激素检测结果不能作为判断月经状态的可靠依据。适合OFS的患者较年轻,化疗后仅为短暂闭经,经过一段时间后月经恢复率高。

因此我们建议,应根据化疗前的卵巢功能状态,决定辅助内分泌治疗方案。对于化疗前未绝经患者,在化疗结束后直接序贯使用GnRHa,不推荐通过激素检测决定是否使用GnRHa。

由于药物OFS的可逆性,部分临床医师存在如下疑惑:是否在使用GnRHa后需要反复检测激素水平,以判断患者的月经状态,决定加用AI的时机?GnRHa联合AI期间是否需要反复检测激素水平,避免因不完全卵巢功能抑制影响AI对绝经前患者的疗效?

首先,目前较为全面的OFS中激素检测的数据来自于SOFT-EST研究<sup>[17]</sup>,其采用气相色谱串联质谱(GC/MS/MS)进行研究,采用2.72 pg/mL(10 pmol/L)作为阈值进行分析。结果显示,曲普瑞林联合依西美坦治疗组中分别有34.2%(27/79)患者在治疗3、6和12个月时至少出现一次雌二醇(estradiol, E2)水平超过预设的阈值2.72 pg/mL(10 pmol/L)。但研究中并没有进行以此阈值水平的雌激素水平与无病生存期、总生存期等的相关分析,因此需要更为深入的研究和随访才能确定E2水平高于2.72 pg/mL(10 pmol/L)是否与治疗疗效及预后相关。再者,目前临床中未采用这一超低的E2水平作为月经状态判断的标准。因此,使用GnRHa期间的雌激素“不完全抑制”尚无标准和依据。其次,内分泌治疗药物可能影响激素水平,激素水平随自然生理周期波动,亦会受到某些生理因素的干扰。再次,在SOFT和TEXT研究设计中,在使用药物卵巢功能抑制后的6~8周直接开始联合口服内分泌药物,最晚不晚于10周,而无需检测激素水平。

因此,我们推荐在临床中使用GnRHa后2~3周可以开始口服AI或TAM,不需反复检测激素。不建议在进行药物OFS期间常规监测性激素水平,且不建议根据所检测的激素水平改变治疗方案。但使用期间,应注意恢复月经等可能提示卵巢功能恢复的临床表现。

## 6 使用卵巢功能抑制联合芳香化酶抑制剂治疗的不良反应管理

在SOFT和TEXT研究中, 绝经前患者使用OFS联合AI或OFS联合TAM的主要不良事件与绝经后患者使用AI及TAM的不良事件谱相似, 其中OFS联合AI组多见骨质疏松、骨折、阴道干燥; OFS联合TAM组多见血栓症状、潮热和盗汗。

因而, 我们建议对于用药期间出现的不良反应, 应鉴别与之相关的药物, 并进行局部或全身的针对性处理。首先, 应与患者充分沟通, 积极改善患者的生活方式, 进行适量中等强度运动。局部处理包括对阴道症状使用局部软膏, 对骨关节疼痛进行对症止痛治疗。全身治疗包括: 使用植物提取物(如莉芙敏)可以改善潮热、出汗等低雌激素症状<sup>[18]</sup>。对于使用OFS联合AI的患者建议服用钙和维生素D, 定时监测骨密度变化, 对于达到治疗标准者, 可使用双膦酸盐等骨保护药物。

## 7 使用卵巢功能抑制联合芳香化酶抑制剂的患者无法耐受不良反应, 应当如何处理?

在SOFT研究中使用药物性OFS达4年的依从性为78%, 整体而言不良反应可耐受。一些患者在临床中出现了潮热、盗汗、焦虑等更年期综合征相关症状, 经治疗后仍无法耐受, 尤其是OFS联合AI治疗的患者应如何进行下一步治疗, 以及应该选择停止AI换为联合TAM, 还是停止OFS治疗。

根据研究结果显示, 在TEXT和SOFT研究联合分析中OFS联合AI组与OFS联合TAM组相比, 潮热、盗汗、焦虑等更年期综合征相关症状差异无统计学意义, 而SOFT研究中OFS联合TAM较TAM单药组明显增加。SOFT-QoL研究<sup>[19]</sup>中显示, 两种含GnRHa的辅助内分泌治疗方案的3~4级不良事件发生率相当, 但相比TAM单药明显增加。再者, 使用GnRHa为人工绝经的一种方法, 人工绝经较自然绝经更易因雌激素水平快速下降而出现“更年期综合征”症状。

因此, 我们认为, 治疗期间更多的“更年期症状”来自于药物性OFS的使用, 而非TAM

或AI。经全身及局部治疗及处理后仍无法耐受者, 建议停用OFS及AI, 除外禁忌可换为TAM继续治疗。

## 8 GnRHa是否可与化疗合用?

目前的研究表明, 不同的化疗药物会在不同程度上损伤卵巢功能。理论研究证明, GnRHa通过多种机制对卵巢功能起到保护作用: 通过减少促性腺激素分泌从而减少原始卵泡进入分化期, 使其不易受到化疗的伤害, 并减少化疗药物对卵巢的作用; 上调如1-磷酸-鞘氨醇等性腺内抗细胞凋亡分子<sup>[20]</sup>。

从有效性数据方面, POEMS研究<sup>[21]</sup>为避免后续内分泌治疗的影响, 针对HR阴性患者进行了化疗与GnRHa同步应用的研究, 结果显示: GnRHa联合化疗显著减少卵巢功能损害并提高妊娠率。同时在探索性终点中, 联合治疗显著改善无疾病生存期(disease-free survival, DFS)和总生存期(overall survival, OS), 差异有统计学意义( $P=0.04$ 和 $P=0.05$ )。对HR阳性患者, TEXT研究和SOFT研究的用药模式略有不同, TEXT研究中GnRHa治疗组与化疗同期使用, SOFT研究中化疗后序贯GnRHa, 两个研究的有效性数据方面差异无统计学意义。

我们认为, 对于HR阴性患者, 如患者有卵巢保护需求和生育需求, 可在化疗期间联合使用GnRHa。而对于HR阳性患者, 目前仍然缺乏随机对照研究证实GnRHa与化疗同步使用可以进一步提高患者生存获益, 考虑卫生经济学、风险/获益比的因素, 目前不建议将GnRHa与辅助化疗同步应用。

## 9 激素受体阳性患者生育问题及后续内分泌治疗

HR阳性患者是否可以妊娠的问题, 目前在临床前数据方面存在一定的理论依据, 但仍然存在局限及困惑。主要包括: ① 足疗程内分泌治疗持续时间长, 可能延误患者的最佳生育时机。② 需要生育的患者, 在无法进行标准内分泌治疗情况下, 亟待寻找可替代的最佳内分泌治疗策略。③ 如患者考虑妊娠应何时暂停内分泌治疗, 分娩后何时开始继续内分泌

治疗,适当的内分泌疗程时长为多久。与此相关的研究正在国际上开展(BCSG 48-14研究, NCT02308085),但尚无结果。④最为关键的问题,HR阳性患者妊娠是否安全。既往妊娠相关研究因为“健康母亲效应”,生育的安全性结论未必可靠。2013年的一篇回顾性研究结果旨在探索不同ER状态乳腺癌患者怀孕对预后的影响,但结果未达到统计学阳性结果,未能证实妊娠对HR阳性乳腺癌患者的保护作用<sup>[22]</sup>。限于伦理原因,很难开展关于生育的随机对照研究,国际上虽然正在进行单臂小样本的临床研究,但未来对于无法开展随机对照研究的问题,将需要更多临床研究及大数据来解决相关问题。

基于现有数据、国际指南及临床经验,我们的建议是:①非高危患者,在规范化治疗和随访后未复发者,不应阻止妊娠意愿;高危患者则应充分告知生育及停用药物带来的复发及生存风险。②根据乳腺癌复发特点,规律辅助治疗2~3年未复发患者可考虑妊娠。③妊娠期及哺乳期是否应继续用药,目前缺乏用药方案和疗效证据。根据现有的治疗经验,对计划妊娠的HR阳性患者可以建议停止TAM治疗3个月后开始妊娠,建议停药2年内完成妊娠及哺乳并重新开始内分泌治疗,完成5~10年总疗程。

## 10 再议绝经后患者完成5年AI治疗后的内分泌治疗选择

最近在绝经后患者延长内分泌治疗方面产生了新的证据,带来了新的讨论与思考。HR阳性患者在完成5年AI治疗后面临着3种临床选择:停用内分泌治疗,TAM治疗5年和AI治疗5年。

限于研究设计,很难开展在5年AI治疗的基础上,对比继续进行5年AI治疗或5年TAM治疗哪者更优的头对头对照研究。回顾既往研究,ATLAS、aTTom、MA.17研究证实了5年TAM治疗后续5年AI/TAM均优于5年TAM。新公布的MA.17R研究<sup>[15]</sup>针对已经接受了TAM后使用5年AI治疗的患者再延长5年AI治疗,对照组则是

停止内分泌治疗的患者。该研究证实了对于可耐受内分泌治疗且内分泌治疗期间未复发的患者,即经治疗筛选的敏感患者,TAM治疗后换用10年AI疗效较5年AI获益。

因此,我们认为,已完成5年AI治疗的绝经后HR阳性的患者,可以考虑继续使用5年AI治疗;如出现AI相关不良反应无法耐受或复发风险不高的患者也可以考虑换5年TAM治疗;低危患者可以停药。

近年来,乳腺癌内分泌治疗方面循证医学研究数据不断累积,同时产生了临床实践中的诸多问题。我们应从患者的临床获益出发,结合既往研究所获得的有效数据,综合全程管理的理念,以及大数据分析,选择适宜中国患者的乳腺癌内分泌治疗之路。

## [参考文献]

- [1] 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.
- [2] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials [J]. Lancet, 2011, 378(9793): 771-784.
- [3] 徐兵河,邵志敏,胡夕春,等.中国早期乳腺癌卵巢功能抑制临床应用专家共识(2016年版)[J].中国癌症杂志,26(8):712-720.
- [4] 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.
- [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] DAVIDSON N E, O'NEILL A M, VUKOV A M, et al. Chemoendocrine therapy for premenopausal women with axillary lymph node-positive, steroid hormone receptor-positive breast cancer: results from INT 0101 (E5188) [J]. J Clin Oncol, 2005, 23(25): 5973-5982.
- [7] CASTIGLIONE-GERTSCH M, O' NEILL A, GELBER R D, et al. Is the addition of adjuvant chemotherapy always necessary in node negative (N-) pre/perimenopausal breast cancer patients (pts) who receive goserelin: first results of IBCSG trial VIII [C] //Proc Am Soc Clin Oncol, 2002, 21: 38a.
- [8] 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.
- [ 9 ] KAUFMANN M, GRAF E, JONAT W, et al. Goserelin versus control after adjuvant, risk-adapted chemotherapy in premenopausal patients with breast cancer. GABG trial IV-B-93 [ J ] . *J Clin Oncol*, 2004, 22(14): 588.
- [ 10 ] 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.
- [ 11 ] 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.
- [ 12 ] 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.
- [ 13 ] 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.
- [ 14 ] 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.
- [ 15 ] LEMIEUX J, GOSS P E, PARULEKAR W R. Patient-reported outcomes from MA. 17R: a randomized trial of extending adjuvant letrozole for 5 years after completing an initial 5 years of aromatase inhibitor therapy alone or preceded by tamoxifen in postmenopausal women with early-stage breast cancer [ J ] . *J Clin Oncol*, 2016, 34(suppl): abstr LBA506.
- [ 16 ] FUJII T, KOGAWA T, DONG W, et al. New threshold of ER positivity in early stage HER-2-breast cancer [ C ] . *ASCO Annual Meeting Proceedings*, 2016, 34(15\_suppl): 1067.
- [ 17 ] BELLET M, GRAY K P, FRANCIS P A, et al. Twelve-month estrogen levels in premenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer receiving adjuvant triptorelin plus exemestane or tamoxifen in the suppression of ovarian function trial (SOFT): the SOFT-EST substudy [ J ] . *J Clin Oncol*, 2016, 34(14): 1584-1593.
- [ 18 ] 郁琦, 陈蓉. 莉芙敏临床应用指导建议 [ J ] . *中国实用妇科与产科杂志*, 2012, 23(7): 556-557.
- [ 19 ] BERNHARD J, LUO W, RIBI K, et al. Patient-reported endocrine symptoms, sexual functioning, and quality of life (QoL) in the IBCSG TEXT and SOFT trials: adjuvant treatment with exemestane (E) plus ovarian function suppression (OFS) versus tamoxifen (T) plus OFS in premenopausal women with hormone receptor-positive (HR+) early breast cancer (BC) [ C ] . *ASCO Annual Meeting Proceedings*, 2014, 32(15\_suppl): 557.
- [ 20 ] TOMASI-CONT N, LAMBERTINI M, HULSBOSCH S, et al. Strategies for fertility preservation in young early breast cancer patients [ J ] . *Breast*, 2014, 23(5): 503-510.
- [ 21 ] MOORE H C F, UNGER J M, PHILLIPS K A, et al. Phase III trial of LHRH analog during chemotherapy to reduce ovarian failure in early-stage, hormone receptor-negative breast cancer: an international intergroup trial of SWOG, IBCSG, ECOG, and CALGB (Alliance) [ C ] . *ASCO Annual Meeting Proceedings*, 2014, 32(18\_suppl): LBA505.
- [ 22 ] AZIM H A, KROMAN N, PAESMANS M, et al. Prognostic impact of pregnancy after breast cancer according to estrogen receptor status: a multicenter retrospective study [ J ] . *J Clin Oncol*, 2013, 31(1): 73-79.

(收稿日期: 2016-10-05 修回日期: 2017-03-10)