



· 指南与共识 ·

中国早期乳腺癌卵巢功能抑制临床应用专家共识 (2018年版)

中国抗癌协会乳腺癌专业委员会

【关键词】 乳腺癌；卵巢功能抑制；内分泌治疗

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2018.11.012

中图分类号: R737.9 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2018)11-0871-10

乳腺癌已经成为威胁中国女性健康的第一大恶性肿瘤，发病率呈逐年上升的趋势。中国乳腺癌发病率年增幅是世界平均水平的2倍，相较于美国乳腺癌患者的中位诊断年龄64岁，中国乳腺癌患者的中位诊断年龄为48~50岁，更为年轻，约有60%的患者在诊断时为绝经前状态^[1]。据统计，中国绝经前女性早期乳腺癌患者中50%~60%为激素受体阳性，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早期乳腺癌患者的标准内分泌治疗方式^[2-5]。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^[2]。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^[6]。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，基于当时的循证医学数据，如TEXT和SOFT研究5年随访的结果^[7-8]等，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）》^[9]。但新的循证医学数据，例如SOFT和TEXT 8年随访数据^[10]、ASTRRA研究^[11]和HOBOE-2^[12]研究结果，都证实联合OFS的治疗

方案能够为绝经前激素受体阳性的乳腺癌患者带来获益，共识的修改和更新势在必行。因此中国抗癌协会乳腺癌专业委员会再次召集国内乳腺癌领域的临床专家，共同商讨修订了《中国早期乳腺癌卵巢功能抑制临床应用专家共识（2018年版）》，该共识为进一步规范和优化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促性腺激素释放激素（gonadotropin-releasing hormone, 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^[13-14]。OFS是指通过手术或药物抑制卵巢产生雌激素。常用药物包括GnRHa。常见的GnRHa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^[15-16]。

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（estradiol, 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的相关定义见表1。

表 1 自然绝经和干预绝经的相关定义

| 自然绝经 | 干预绝经 |
|------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范 (2017版)》 ^[17] | 《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)》 ^[18] |
| 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 (selective estrogen receptor modulators, 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岁的患者, 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做出个例调整 |

《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范 (2017版)》^[17]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)》^[18]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 (aromatase inhibitor, AI)。绝经前患者使用AI存在两个方面的问题: AI相关的绝经前雌激素水平较高可以使AI疗效降低、失效甚至可能增加乳腺癌的复发风险; AI的促排卵作用可以引起非预期怀孕。有文献报道, 化疗停经患者的绝经判定可能需要8个月的等待时间^[7], 年龄小于45岁的亚洲女性的等待时间长达2年^[11]。

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^[16]。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^[16]。

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^[19]。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方案化疗的患者3年内仅有23%的患者卵巢恢复正常功能^[20], 因此使用GnRHa是绝经前乳腺癌患者一种理想的OFS方法, 2016年的美国临床肿瘤协会 (American Society of Clinical Oncology, ASCO) 关于OFS的指南更新也推荐使用GnRHa药物去势为OFS疗法的首选^[21]。

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GnRHa药物去势作为绝经前激素受体阳性早期乳腺癌患者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, 对于激素受体阳性的患者, 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方案化疗有较好

的耐受性^[20, 22]。2007年, GnRHa在乳腺癌辅助治疗的Meta分析进一步确认, 在激素受体阳性患者中戈舍瑞林单药与化疗的临床获益相似^[5]。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^[23]。该研究的局限性在于辅助内分泌治疗的时间只有2年, 相比于标准5年的内分泌治疗时长来说, 不符合当前的临床实践。另外一项E-3193研究, 纳入了肿瘤小于3 cm且淋巴结阴性未接受辅助化疗的绝经前激素受体阳性的患者, 接受5年他莫昔芬单药对比5年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, 但是该研究因入组慢而提前终止, 分析未达到研究假设的统计学效能^[24]。

2014年的SOFT研究报道, 5年随访结果显示, OFS联合他莫昔芬对比他莫昔芬单药在总人群中没有显著获益。但在接受化疗的亚组中, 他莫昔芬单药组、OFS联合他莫昔芬组与OFS联合AI组的5年无乳腺癌生存率分别为78.0%、82.5%和85.7%, 绝对获益率分别为4.5%和7.7%, 乳腺癌发生风险分别降低了22% ($HR=0.78$, $95\%CI: 0.60\sim 1.02$)和35% ($HR=0.65$, $95\%CI: 0.49\sim 0.87$); 在年龄<35岁的年轻患者中, 他莫昔芬单药组、OFS联合他莫昔芬组与OFS联合AI组的5年无乳腺癌生存率分别为67.7%、78.9%和83.4%, 5年无乳腺癌生存绝对获益率分别为11.2%和15.7%; 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^[7]。2018年*N Engl J Med*发表的SOFT 8年随访结果则进一步显示了整体人群获益, OFS联合他莫昔芬较他莫昔芬单药显著提高无病生存率(83.2% vs 78.9%, $HR=0.76$, $95\%CI: 0.62\sim 0.93$, $P=0.009$)及总生存率(93.3% vs 91.5%, $HR=0.67$, $95\%CI: 0.48\sim 0.92$)。OFS联合AI相较于他莫昔芬单药在整体人群中显著提高无病生存率(85.9% vs

78.9%, $HR=0.65$, $95\%CI: 0.53\sim 0.81$)。未化疗亚组和化疗亚组患者的无疾病生存率趋势未见异质性。化疗亚组OFS联合他莫昔芬相较于他莫昔芬单药随访8年的无病生存率分别为76.7%和71.4%, 绝对获益率为5.3%; 未化疗亚组, 8年的无病生存率分别为90.6%和87.4%, 绝对获益率为3.2%。在小于35岁的人群中, OFS联合他莫昔芬相较于他莫昔芬单药随访8年的无病生存率分别为73%和64.3%, 绝对获益率为8.7%。在亚组分析中显示, 人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)状态并不影响OFS的疗效^[10]。

2017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激素水平、淋巴结转移数大于等于4个^[25]。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, 应考虑使用含OFS的内分泌治疗^[21]。截止本共识发稿之日, St. Gallen共识和ASCO指南尚未基于SOFT和SOFT&TEXT研究的最新结果进行更新。

专家观点: 中高危绝经前激素受体阳性乳腺癌推荐接受OFS的内分泌治疗; 低危患者推荐他莫昔芬单药治疗。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)。

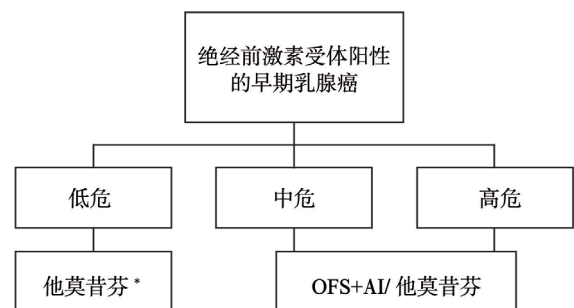


图1 绝经前激素受体阳性的早期乳腺癌的辅助内分泌治疗临床路径

*: 低危患者推荐他莫昔芬单药治疗。对存在他莫昔芬禁忌证的任何风险级别患者, 推荐OFS+AI治疗

表2 乳腺癌术后复发风险的分组^[17]

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

a: 组织学分级/核分级；b: 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；c: 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荧光原位杂交法 (fluorescence *in situ* hybridization, FISH)、色素原位杂交法 (chromogenic *in situ* hybridization, CISH)

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了患者的复发风险^[26]。ABCSC-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。2011年中位随访62个月的结果显示，戈舍瑞林联合AI组与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甚至较差^[27]。是否辅助5年的OFS联合AI使绝经前激素受体阳性乳腺癌患者治疗获益，这在SOFT和TEXT研究中得到进一步评估。2014年发布的两项研究的结果显示，OFS联合AI治疗组及OFS联合他莫昔芬治疗组，在SOFT研究中，5年无病生存率分别为91.1%和87.3%，绝对获益率为3.8% ($HR=0.72$, $P<0.001$)；在TEXT研究中，5年无病生存率分别为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)^[8]。2018年*N Engl J Med*发表的最新SOFT和TEXT研究的9年随访结果再次证实，OFS联合AI显著提高了总体人群疾病的预后。与OFS联合他莫昔芬相比，OFS联合AI显示出无病生存持续的改善，8年无病生存情况率分别为82.8%和86.8% ($HR=0.77$, 95%CI: 0.67~0.90, $P=0.0006$)，绝对获益为4%。并减少远处复发，8年无远处复发率分别为89.7%和91.8% ($HR=0.80$, 95%CI: 0.65~0.96)，绝对获益为

2.1%；HER2阴性患者 (占总人群的86%) 中，OFS联合AI改善所有亚组的疾病预后；对于HER2阴性且风险高需接受化疗的患者，OFS联合AI获得了显著的临床获益，在TEXT和SOFT研究中，无病生存绝对获益率分别为6.9%和9.2%，无远处复发间期绝对获益分别为5%和7%^[10]。基于SOFT和TEXT研究的STEPP分析，纳入绝经前激素受体阳性、HER2阴性的患者，通过综合复发风险评估5年无乳腺癌间期的绝对获益，结果显示OFS联合AI相较于他莫昔芬单药在高危复发风险患者中5年BCFI的绝对获益率为10%~15%；中危复发风险患者5年BCFI的绝对获益率至少为5%；而非常低危的患者5年BCFI的绝对获益有限^[28]。2018年ASCO大会上公布了基于SOFT和TEXT研究8年随访的STEPP分析，评估8年无远处复发率的绝对获益，结果显示，OFS联合AI相较于OFS联合他莫昔芬或单药他莫昔芬在高危复发风险患者中，8年无远处复发率绝对获益率为10%~15%；在中危复发风险患者中，8年无远处复发绝对获益率为4%~5%；在低危复发风险患者中，他莫昔芬单药治疗基础上强化内分泌治疗的获益较少，因为大于97%的患者在治疗第8年时仍未出现远处复发^[29]。2018年欧洲临床肿瘤协会 (European Society for Medical Oncology, ESMO) 年会上公布了HOBEO-2研究的结果，HOBEO-2研究是一项III期平行对照研究，纳入了1 065例患者，随机分为3个治疗组，分别为他莫昔芬联合曲普瑞林 (他莫昔芬+OFS)、来曲唑

联合曲普瑞林 (AI+OFS) 以及唑来膦酸联合来曲唑和曲普瑞林 (唑来膦酸+AI+OFS), 患者中位年龄45岁, 中位随访65个月。结果显示, 绝经前激素受体阳性的早期乳腺癌患者接受5年唑来膦酸联合AI和OFS、5年AI联合OFS和5年他莫昔芬联合OFS的5年无病生存率分别为93.3%、93.2%和85.4%, 5年OFS联合AI相较于5年OFS联合他莫昔芬的无病生存率绝对获益为7.8% (HR=0.72, 95%CI: 0.48~1.07, $P=0.06$); 在此基础上联合唑来膦酸相较于5年OFS联合他莫昔芬显著改善了无病生存情况, 减少了48%的疾病发生风险, 绝对获益率为7.9% (HR=0.52, 95%CI: 0.34~0.80, $P=0.003$)^[12]。

OFS联合AI的不良事件发生率与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、骨折和阴道干燥等; 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 (32%和31%); AI联合OFS组早期停止规定的口服内分泌治疗的患者更多 (1年: 14% vs 6%; 4年: 25% vs 19%); 曲普瑞林停药率差异无统计学意义 (4年: 18% vs 19%)^[10]。

专家观点: 对绝经前激素受体阳性的早期乳腺癌中危和高危患者, 或STEPP分析的较高风险患者推荐OFS联合AI治疗, OFS联合他莫昔芬治疗也是合理的选择。对存在他莫昔芬禁忌证的任何风险级别患者, 推荐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的乳腺癌患者, 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。2018年美国临床肿瘤协会 (American Society of Clinical Oncology, ASCO) 年会上发表的一项韩国的ASTRRA研究, 纳入了雌激素受体阳性、年龄小于45岁、既往接受过 (新) 辅助化疗且未绝经或后续恢复卵巢功能的早期乳腺癌患者, 评估他莫昔芬 (5年)+OFS (2年) 对比他莫昔芬 (5年) 的疗效。该项研究在最后一次化疗后3个月内进行卵巢功能基线评估, 且每6个月进行一次卵巢

功能评估, 持续2年, 当评估为绝经前患者时进行随机。对化疗诱导闭经的患者先给予口服他莫昔芬。结果显示, OFS联合他莫昔芬组和他莫昔芬单药组5年无病生存率分别为91.1%和87.5% (HR=0.686, 95%CI: 0.483~0.972, $P=0.033$)^[11]。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年无病生存率分别为89.8%和84.6%, 8年无病生存率分别为86.8%和82.8%^[8, 10]。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年无病生存率分别为84.3%和80.6%, 8年无病生存率分别为85.9%和83.2%^[7, 10]。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%的患者为激素受体阳性。生存结果显示, 两组患者5年无病生存率分别为80.5%和83.7% (HR=1.17, 95%CI: 0.72~1.92, $P=0.52$)^[30]。一项在绝经前早期乳腺癌患者化疗期间短期运用GnRHa进行OFS的Meta分析, GnRHa组与对照组的5年无病生存率差异无统计学意义 (85.1% vs 87.6%, HR=1.17, 95%CI: 0.62~2.20), 5年总生存率差异也无统计学意义 (96.6% vs 95.6%, HR=0.79, 95%CI: 0.24~2.59)^[31]。

在SOFT和ASTRRA研究中, 化疗后确认绝经前状态后再使用GnRHa, 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。在ASTRRA研究中观察时间甚至长达2年, 95.1%的患者在化疗结束2年后恢复卵巢功能。过长的等待将会造成部分患者丧失接受OFS和AI治疗的机会^[7, 11]。

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; 已接受化疗的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,ABCSC-12研究中GnRHa的疗程为3年,SOFT和TEXT研究中GnRHa的疗程则为5年。上述疗程均证实了GnRHa良好的安全性和耐受性^[7-8, 10, 23, 27]。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%^[7],8年无病生存率、无乳腺癌生存率和总生存率分别达83.2%、89.4%和93.3%^[10]。ASTRRA研究中接受他莫昔芬5年联合OFS 2年对比他莫昔芬5年,两组的5年无病生存率分别是91.1%和87.5% (HR=0.686, 95%CI: 0.483~0.972, P=0.033),OFS联合他莫昔芬组的绝对获益率为3.6%;两组的5年总生存率分别为99.4%和97.8% (HR=0.31, 95%CI: 0.102~0.941, P=0.029)^[11]。HOBEO-2研究的结果显示,5年唑来膦酸联合AI和OFS、5年AI联合OFS以及5年他莫昔芬联合OFS的5年无病生存率分别为93.3%、93.2%和85.4%^[12]。由于没有GnRHa不同治疗疗程的对比研究,基于内分泌治疗延长治疗的理念及SOFT/TEXT试验的长期随访结果,建议辅助GnRHa治疗的疗程为5年。

2015年《ESMO原发性乳腺癌诊断、治疗和随访临床实践指南》^[32]和《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2017版)》^[17]推荐的GnRHa疗程为2~5年。2017年St. Gallen专家共识^[25]、2016年ASCO关于OFS的指南更新^[21]以及2017年BCY3指南^[33]推荐的疗程为5年。

专家观点:建议GnRHa辅助内分泌治疗的疗程为5年,短于5年但超过2年的应用也有获益。

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%^[8]。中位随访9年时,15%的患者早期停止所有研究方案规定的治疗,OFS

联合AI组早期停止规定的口服内分泌治疗的患者更多(1年:14% vs 6%;4年:24% vs 19%);曲普瑞林停药率无差异(4年:18% vs 19%)^[10]。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的不良事件相似。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、骨折和阴道干燥等不良事件;他莫昔芬联合OFS组多见血栓症状、潮热和盗汗^[8]。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地缓解不良事件的症状,改善患者的生活质量,提高治疗的依从性,从而降低乳腺癌的复发风险^[34-35]。

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)。

3.7 雌激素水平检测

计划进行辅助内分泌治疗的绝经前患者,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%^[36]。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^[37]。ASTRRA研究纳入年龄小于45岁的患者,发现81.4%的患者在化疗结束1年后恢复卵巢功能,95.1%的患者在化疗结束2年后恢复卵巢功能^[11]。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^[38]。CBCSG008研究开展了性激素三项的全国多中心临床调查研究^[39]，发现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^[40]。另外，患者和医师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，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^[27]。

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，但必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。

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 | 选择性5-羟色胺再摄取抑制剂：帕罗西汀（不宜与他莫昔芬合用） 选择性5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂： 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 |
| 关节炎：状关节痛 | 非甾体类抗炎药和COX-2抑制剂、维生素D | 减肥 全身抗阻力练习 物理治疗 |
| 精神系统症状：情绪变化，如抑郁 | 选择性5-羟色胺再摄取抑制剂（如西酞普兰，依他普仑） 选择性5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂（如文拉法辛） | 规律运动 均衡饮食 心理治疗 |

[△]：小样本文献报道，阴道雌激素制剂可引起外周血雌激素水平提高，但是否会增加乳腺癌复发风险目前尚无定论；^{*}：AI和GnRHa可导致骨密度（bone mineral density, BMD）下降或骨质疏松，因此在使用这些药物前常规推荐BMD检测，以后在药物使用过程中，每6个月监测1次BMD，并进行BMD评分（T-score）。T-score小于-2.5，为骨质疏松，可开始使用双膦酸盐治疗；T-Score为-2.5~-1.0，为骨量减低，给予维生素D和钙片治疗，并考虑使用双膦酸盐；T-score大于-1.0，为骨量正常，不推荐使用双膦酸盐^[17]

【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 randomized 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] 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, 2016, 26(8): 712-720.

- [10] FRANCIS P A, PAGANI O, FLEMING G F, et al. Tailoring adjuvant endocrine therapy for premenopausal breast cancer [J] . *N Engl J Med* 2018; 379(2): 122–137.
- [11] WOO C N, Jong W L, SEOK J N et al. Role of adding ovarian function suppression to tamoxifen in young women with hormone-sensitive breast cancer who remain premenopausal or resume menstruation after chemotherapy: the ASTRRA study [J] . *J Clin Oncol*, 2018, 36(suppl 15): 502–502
- [12] PERRONE F, LAURENTIIS M D, PLACIDO S D, et al. The HOBEO-2 multicenter randomized phase 3 trial in premenopausal patients with hormone-receptor positive early breast cancer comparing triptorelin plus either tamoxifen or letrozole or letrozole + zoledronic acid [J] . *Ann Oncol*, 2018, 29(suppl 8). [Epub ahead of print]
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] 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.
- [16] M C D O N A L D W A D E S 3rd, H A C K N E Y 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.
- [17] 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(2017版) [J] . *中国癌症杂志*, 2017, 27(9): 695–760.
- [18] 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.
- [19] DEES E C, DAVIDSON N E. Ovarian ablation as adjuvant therapy for breast cancer [J] . *Semin Oncol*, 2001, 28(4): 322–331.
- [20] 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.
- [21] 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.
- [22] 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.
- [23] 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.
- [24] 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.
- [25] CURIGLIANO G, BURSTEIN H J, WINER E P, et al. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017 [J] . *Ann Oncol*, 2017, 28(8):1700–1712.
- [26] 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.
- [27] 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.
- [28] 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.
- [29] REGAN M M, FRANCIS P A, PAGANI O, et al. Absolute improvements in freedom from distant recurrence with adjuvant endocrine therapy for premenopausal women with HR+ HER2-negative breast cancer: results from TEXT and SOFT [J] . *J Clin Oncol*, 2018, 36(suppl 15): 503–503.
- [30] 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.
- [31] LAMBERTINI M, MOORE H C F, LEONARD R C F, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonists during chemotherapy for preservation of ovarian function and fertility in premenopausal patients with early breast cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient-level data [J] . *J Clin Oncol*, 2018, 36(19): 1981–1990.
- [32] 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.
- [33] PALUCH-SHIMON S, PAGANI O, PARTRIDGE A H, et al. ESO-ESMO 3rd international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY3) [J] . *Breast*, 2017, 35:203–

217.

[34] 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.

[35] LOIBL S, LINTERMANS A, DIEUDONNÉ A S, et al. Management of menopausal symptoms in breast cancer patients [J] . Maturitas, 2011, 68(2): 148-154.

[36] 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.

[37] 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.

[38] 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.

[39] 宋三泰, 陈建魁, 单彬. 规范乳腺癌性激素化验报告理应用AIs的绝经标准 [J] . 中华乳腺病杂志: 电子版, 2012, 6(3): 238-243.

[40] 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: 2018-10-12 修回日期: 2018-10-25)

《中国早期乳腺癌卵巢功能抑制临床应用 专家共识 (2018版) 》 专家组成员 (汉语拼音为序)

- | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>崔树德 河南省肿瘤医院</p> <p>蔡莉 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院</p> <p>邓甬川 浙江大学医学院附属第二医院</p> <p>邸立军 北京大学肿瘤医院</p> <p>耿翠芝 河北医科大学第四医院</p> <p>胡夕春 复旦大学附属肿瘤医院</p> <p>黄韬 华中科技大学同济医学院附属协和医院</p> <p>江泽飞 中国人民解放军第三〇七医院</p> <p>金锋 中国医科大学附属第一医院</p> <p>廖宁 广东省人民医院</p> <p>厉红元 重庆医科大学附属第一医院</p> <p>李卉 四川省肿瘤医院</p> <p>李亚芬 上海交通大学医学院附属瑞金医院</p> <p>李志高 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院</p> <p>柳光宇 复旦大学附属肿瘤医院</p> <p>刘健 福建省肿瘤医院</p> <p>刘胜春 重庆医科大学附属第一医院</p> <p>马斌林 新疆医科大学附属肿瘤医院</p> <p>马飞 中国医学科学院肿瘤医院</p> <p>欧江华 新疆医科大学附属肿瘤医院</p> <p>欧阳取长 湖南省肿瘤医院</p> <p>任国胜 重庆医科大学附属第一医院</p> <p>冉立 贵阳医学院附属医院</p> <p>邵志敏 复旦大学附属肿瘤医院</p> | <p>盛媛 海军军医大学附属长海医院</p> <p>苏逢锡 中山大学孙逸仙纪念医院</p> <p>孙涛 辽宁省肿瘤医院</p> <p>唐利立 中南大学湘雅医院</p> <p>王海波 青岛大学附属医院</p> <p>王树森 中山大学肿瘤防治中心</p> <p>王水 南京医科大学第一附属医院</p> <p>王曦 中山大学肿瘤防治中心</p> <p>王晓稼 浙江省肿瘤医院</p> <p>王永胜 山东省肿瘤医院</p> <p>吴炆 复旦大学附属肿瘤医院</p> <p>徐兵河 中国医学科学院肿瘤医院</p> <p>袁芑 中国医学科学院肿瘤医院</p> <p>杨红健 浙江省肿瘤医院</p> <p>张国君 汕头大学医学院附属肿瘤医院</p> <p>张剑 复旦大学附属肿瘤医院</p> <p>张建国 哈尔滨医科大学附属第二医院</p> <p>张瑾 天津市肿瘤医院</p> <p>张清媛 哈尔滨医科大学附属第三医院</p> <p>郑鸿 四川大学华西医院</p> <p>执笔人: 胡夕春 复旦大学附属肿瘤医院</p> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

附录：投票结果 (40名专家投票)

1. 激素受体阳性乳腺癌接受辅助OFS方式应如何选择?

药物去势: 97.5% (39), 手术去势: 2.5% (1); 放疗去势: 0% (0)

2. 高危绝经前激素受体阳性的早期乳腺癌患者, 是否推荐接受含OFS的内分泌治疗?

是: 100% (40); 否: 0% (0), 放弃投票: 0% (0)

3. 中危绝经前激素受体阳性的早期乳腺癌患者, 是否推荐接受含OFS的内分泌治疗?

是: 85.0% (34); 否: 2.5% (1); 放弃投票: 12.5% (5)

4. 低危绝经前激素受体阳性早期乳腺癌患者, 是否推荐接受含OFS的内分泌治疗?

不首先推荐OFS治疗, 应给予个体化的治疗: 45.0% (18); 不推荐: 52.5% (21); 放弃投票: 2.5% (1)

5. 高危绝经前激素受体阳性的早期乳腺癌患者, 是否优先推荐OFS+AI治疗?

是: 97.5% (39); 否: 2.5% (1); 放弃投票: 0% (0)

6. 中危绝经前激素受体阳性的早期乳腺癌患者, 是否优先推荐OFS+AI治疗?

是: 45.0% (18); 否: 40.0% (16); 放弃投票: 15.0% (6)

7. 对存在他莫昔芬禁忌证的任何风险级别的

绝经前激素受体阳性早期乳腺癌患者, 是否推荐OFS+AI治疗?

是: 72.5% (29); 否: 17.5% (7); 放弃投票: 10% (4)

8. 绝经前激素受体阳性早期乳腺癌辅助OFS用药时机为?

化疗后序贯: 50.0% (20); 同步化疗: 22.5% (9); 确认绝经前状态后: 27.5% (11)

9. 接受化疗的患者如需判断其绝经状态, 您推荐的观察时间为?

化疗后8个月: 12.5% (5); 化疗后12个月: 30.0% (12); 化疗后24个月: 22.5% (9); 化疗后根据每月1次连续3次测定的激素水平的结果进行判断: 35.0% (14)

10. 对于需要使用GnRHa的绝经前激素受体阳性早期乳腺癌, 推荐的GnRHa疗程为?

5年: 52.5% (21); 2~5年: 25.0% (10); 3~5年: 22.5% (9)

11. 药物去势治疗后, 是否行常规的性激素水平检测?

是: 25.0% (10); 否: 70.0% (28); 放弃投票: 5.0% (2)

12. 药物去势后如怀疑不完全的卵巢功能抑制, 是否推荐性激素水平检测?

是: 80.0% (32); 否: 15.0% (6); 放弃投票: 5.0% (2)