

最新：早期乳腺癌卵巢功能抑制临床应用专家共识(完整版)

摘要

中国乳腺癌患者发病年龄较轻，60%的女性患者在诊断时为绝经前。与绝经后相比，未绝经女性卵巢功能旺盛，可持续大量分泌雌激素、促进乳腺癌细胞增殖。卵巢功能抑制(ovarian function suppression, OFS)已用于乳腺癌临床治疗数十年，大量循证证据表明，单用OFS和加用OFS均可降低未绝经女性乳腺癌的复发风险并改善生存。部分OFS研究的长期随访数据(SOFT/TEXT 研究12和13年随访、STO-5 研究20年随访、亚裔人群的ASTRRA 研究8年随访)近期陆续公布，进一步证实对于早期乳腺癌患者加用OFS可显著降低10年以上的复发风险，提高治愈可能。monarchE 和 NATALEE 研究显示，部分CDK4/6 抑制剂叠加在绝经前早期乳腺癌患者含有药物去势[促性腺激素释放激素类似物(gonadotropin releasing hormone analog, GnRHa)]的辅助内分泌治疗方案时仍可进一步增加生存获益。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，在2021年版的基础上共同商讨编制了《中国早期乳腺癌卵巢功能抑制临床应用专家共识(2024年版)》。本共识建议，GnRHa仍作为绝经前激素受体阳性早期乳腺癌OFS方式的首选。GnRHa联合内分泌治疗基础上添加特定CDK4/6抑制剂的激素受体阳性绝经前乳腺癌获益人群包括：淋巴结阳性，淋巴结阴性且满足任一条件[G3, G2 伴 Ki-67 增殖指数 $\geq 20\%$, G2 伴多基因检测(21 基因评分、Prosigna PAM50、MammaPrint、EndoPredict)高危]。本共识也认可将2023年 St. Gallen

共识中有化疗指征的风险因素作为 OFS 适用判定标准之一。GnRHa 用药推荐根据激素受体阳性乳腺癌患者化疗前的卵巢功能状态进行决策。如果考虑卵巢保护，推荐 GnRHa 同步化疗，不影响患者生存获益；如果不考虑卵巢保护，GnRHa 同步化疗和 GnRHa 在化疗结束后序贯使用均被认可，后者更为推荐。围绝经期患者的内分泌治疗建议参照绝经前方案。GnRHa 辅助内分泌治疗的时长建议为5年。中高危患者完成5 年联合 GnRHa 的内分泌治疗后，如果未绝经且耐受性良好，可考虑继续2~5年联合 GnRHa 的内分泌治疗或单用2~5 年选择性雌激素受体调节剂 (selective estrogen receptor modulator, SERM) 治疗。辅助治疗方案中添加 GnRHa 安全可耐受，推荐应用前和患者充分沟通药物的使用方法和可能的不良事件，安全性管理有助于提高患者的依从性。对于接受药物去势的患者，在去势过程中不推荐常规监测雌激素水平，如怀疑不完全的 OFS (包括改变用法如注射人员缺乏该药物熟练注射经验、更换剂型或出现某些可能提示卵巢功能恢复的生理变化如月经恢复或更年期症状的周期性波动时)，可进行雌激素水平测定以辅助决策。绝经前乳腺癌患者如有需求，无论激素受体阳性或阴性，均可使用 GnRHa 保护卵巢功能，降低卵巢功能早衰的发生风险，减少生育能力损害，推荐化疗前至少1周开始使用GnRHa， 每 2 8d1 次，直至化疗结束后2周给予最后1剂。针对激素受体阳性乳腺癌患者开展的临床试验，不推荐仅纳入绝经后人群，也应当探索 GnRHa 应用条件下的绝经前人群，以明确试验药物对这类患者的实际效应。另外本共识还新增了早期/局部晚期乳腺癌患者 OFS 药物应用的全程管理路径，以期进一步助力临床决策。

【关键词】:乳腺癌; 卵巢功能抑制; 专家共识

世界卫生组织(World Health Organization,WHO)下属国际癌症研究机构(International Agency for Research on CancerIARC)发布的最新数据[1]显示,估计2022年全球乳腺癌新发病例数230万例,死亡67万例,成为全球第四大癌症杀手。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中位诊断年龄的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60%的患者在诊断时为绝经前状态[2]。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,选择性雌激素受体调节剂(selective estrogen receptor modulator,SERM)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有效内分泌治疗手段[3,4,5,6,7]。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(如SOFT研究8年随访和TEXT研究9年随访结果的联合分析数据[8]、ASTRRA研究[9]和HOBOE-2研究[10]结果)都证实OFS联合治疗方案能够为绝经前激素受体阳性乳腺癌患者带来获益。近两年来,OFS研究的长期随访数据陆续公布,药物OFS经典研究SOFT和TEXT研究公布了12和13年的随访结果[11,12],STO-5研究公布了20年随访数据[13],亚裔人群的ASTRRA研究公布了8年随访数据[9],进一步证实早期乳腺癌患者OFS的应用能够显著降低患者10年以上的复发风险,使早期乳腺癌患者长期生存获益,提高治愈可能。新的治疗药物CDK4/6抑制剂联合内分泌治疗以及OFS在绝经前早期乳腺癌患者中的应用能够进一

步提高绝经前女性患者的生存获益，如 monarch E 研究[14, 15]和 NATALEE 研究[16, 17, 18], NATALEE 研究的中期分析结果表明，可将 CDK4/6 抑制剂获益人群进一步拓展到广泛的需要进行辅助治疗的乳腺癌患者[IIA 期：NO 伴 G2 且高危 (Ki-67 增殖指数 $\geq 20\%$ /21 基因评分 ≥ 26 分或其他高危基因特征), NO 伴 G3, N1; IIB 期：NO 或 N1; III 期]中。基于 YBCC-Catts 研究[19]数据，中国 <35 岁的年轻乳腺癌患者比例显著高于西方国家，与单独接受他莫昔芬 (tamoxifen, TAM) 治疗相比，芳香化酶抑制剂 (aromatase inhibitor, AI) 联合 OFS 治疗能够降低患者的死亡风险和复发风险；另外，与内分泌治疗 <2 年的患者相比，接受内分泌治疗 2~5 年和 >5 年的患者死亡风险和复发风险均显著降低。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，在《中国早期乳腺癌卵巢功能抑制临床应用专家共识 (2021 年版)》的基础上共同商讨制订了《中国早期乳腺癌卵巢功能抑制临床应用专家共识 (2024 年版)》。本共识基于最新的循证医学证据及中国的临床实践，参考《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范 (2024 年版)》[20] 的推荐等级标准，并结合专家认可度进行调整，从而为进一步规范和优化 OFS 在绝经前早期乳腺癌患者中的临床应用提供指导意见。专家意见由专家组内成员有针对性地讨论得出，讨论过程中，所有参与者均不存在利益冲突。

本共识已在国际实践指南注册与透明化平台 (Practice guideline REgistration for trans PAREncy, PREPARE) 上注册，注册编号为 PREPARE-2024CN280。

一、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), 也称作黄体生成素释放激素(luteinizing hormone releasing hormone, LHRH), 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, 而雌激素能促进乳腺癌的生长[21, 22]。OFS 是指通过手术、放疗或药物抑制卵巢产生雌激素。常用药物为 GnRH 类似物(GnRH analog, GnRHa)。GnRHa 代表药物有戈舍瑞林、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减少, 从而达到下调雌激素水平的目的[23, 24]。

二、绝经状态判定

绝经可分为自然绝经和人工绝经, 一般是指月经永久性终止, 卵巢基本上停止合成和分泌雌激素。乳腺癌治疗可能影响卵巢功能和月经。在化疗开始时处于绝经前并发生化疗诱导闭经的患者中, 尽管发生闭经, 卵巢功能仍可能完整, 或可能随着时间的推移而恢复[25]。绝经状态的判定对于内分泌治疗的选择至关重要。年龄、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。但乳腺癌患者绝经诊断缺乏循证医学标准, 不同的乳腺癌临床试验采用的绝经定义不尽

相同。

根据国外指南[20, 25, 26]制定的绝经状态判定标准见表1, 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制定的绝经状态判定标准见表2。需要注意的是, 正在接受 GnRHa 治疗的患者无法确定绝经状态; 化疗前未绝经者, 即便化疗后闭经, 也不能判断其为绝经后状态。围绝经期是从月经正常到绝经的过渡状态。围绝经期的初期会出现月经周期不规律(与既往周期时间相差 ≥ 7 d)、存在无排卵周期与排卵周期交替、伴 FSH 升高, 持续到闭经12个月后结束[27]。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 的促排卵作用可以导致非预期怀孕。有研究[28]显示, 化疗闭经患者的绝经判定可能需要至少8个月的等待时间年龄 <45 岁的亚洲女性的等待时间可长达2年。

表 1 绝经状态的判定标准

满足以下任何一项, 可判定为绝经

- (1) 既往接受过双侧卵巢切除术(或有效放疗去势)
- (2) 年龄 ≥ 60 岁
- (3) 年龄 <60 岁, 自然停经 ≥ 12 个月, 在近1年未接受化疗、TAM、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
- (4) 年龄 <60 岁, 正在服用TAM或托瑞米芬, FSH和E2水平连续两次在绝经后范围内

表 2 经治的乳腺癌患者绝经状态的判定标准

子宫完整患者的判定标准	对于因各种原因导致子宫不完整或子宫切除患者的判定标准
(1) 年龄 ≥ 50 岁, 化疗后或在服用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	(1) 年龄 ≥ 50 岁, 化疗后满1年, 且1年内至少连续3次测定E2及FSH 水平均达到绝经后水平
(2) 年龄在45~50岁, 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	(2) 年龄在45~50岁, 化疗后满2年, 且2年内测定E2及FSH水平至少连续3次均达到绝经后水平
(3) 年龄 <45 岁, 由于卵巢功能恢复的概率较大, 原则上不适用本标准	(3) 年龄 <45 岁, 由于卵巢功能恢复的概率较大, 原则上不适用本标准
(4) 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体化调整	

表2所示的绝经状态判定标准适用于中国部分乳腺癌患者在手术治疗时或药物治疗前并未达到停经的状态，但在接受化疗和(或)内分泌治疗中或过程后月经不再来潮者[29]。推荐的激素水平检测时间间隔以>1个月为宜，激素水平受到不同测量仪器和方法的影响，建议依据测定单位具体设备所附注的绝经后参考值范围，原则上参考值暂时推荐为：FSH>40 U/L且E2<110 pmol/L(或<30 pg/mL)[30]。

三、绝经前激素受体阳性早期乳

腺癌患者 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。手术去势包括传统外科切除术和腹腔镜下切除术，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。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逊于卵巢切除术，因而临床使用受到限制。

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[31]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

瑞林患者的安全性和耐受性良好。在辅助治疗的 ZEBRA 研究[32]中，接受为期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(环磷酰胺+甲氨蝶呤+5-氟尿嘧啶)化疗的患者3年内仅有23%恢复卵巢功能。2020年基于 Cochrane 数据库的1 篇激素受体阳性早期乳腺癌辅助治疗中 OFS 的综述[33]纳入15项研究，总共对11538例患者进行了分析，结果显示，使用药物进行 OFS 相较于不进行 OFS，可显著改善无病生存 (disease-free survival,DFS) 率和总生存 (overall survival,OS 率而手术去势或放疗去势相较于不进行 OFS,DFS 率和 OS 率则未见显著改善。因此 GnRHa 是绝经前乳腺癌患者一种理想的OFS 方法。2016年美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO) 关于 OFS 的指南更新[34]也推荐药物去势(GnRHa) 作为OFS疗法的首选。

专家观点：GnRHa 能够迅速降低绝经前女性血清雌激素水平，达到人工绝经状态，停药后卵巢功能多可恢复。因 GnRHa 现在均已进入医保，考虑到手术的有创性和不可逆性，以及放疗效果有限，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

激素受体阳性乳腺癌患者的内分泌治疗依据风险因素分为高危、中危和低

危，随着临床试验所获循证医学证据的不断更新，尤其CDK4/6 抑制剂在

高危和中危激素受体阳性患者中均观察到临床获益，危险分级也随之更新，此次 OFS 共识将新的循证医学证据如 monarch E 研究[14, 15]和 NATALEE 研究[16, 17, 18]纳入到中高危风险评价体系中，将进一步规范绝经前中高危患者的用药治疗方案选择。

2023年ASCO 大会公布了NATALEE 研究[16]预设的中期疗效判定终点无侵袭性疾病生存(invasive DFS, i DFS)的第2次分析结果，该研究旨在探索瑞波西利联合内分泌治疗±戈舍瑞林对于存在复发风险的激素受体阳性/人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2 阴性早期乳腺癌患者(纳入人群为IIA期 NO 伴G2 且高危[Ki-67 增殖指数≥20%/21基因评分≥26分或其他高危基因特征), NO 伴G3, N1; IIB期: NO 或 N1;III 期]的疗效，对于纳入的绝经前患者，加用戈舍瑞林进行药物去势，中位随访27.7个月，瑞波西利联合方案绝对iDFS 获益为3.3%，与对照组相比，瑞波西利联合方案使疾病进展风险降低25.2%。

2023 年欧洲肿瘤内科学会 (European Society for Medical Oncology , ESMO)大会更新结果[17]显示，绝经前亚组分析与主要结果一致，与对照组相比，瑞波西利联合方案使疾病进展风险降低27.8%。最新的NATALEE 研究结果[18]支持瑞波西利+非甾体类AI±戈舍瑞林作为II期或III期激素受体阳性/HER2 阴性早期乳腺癌复发风险患者(包括淋巴结阴性疾病患者)的新治疗选择。

STO-5 研究[13]第2次分析评估了绝经前乳腺癌患者的20年长期治疗获

益情况，患者随机分组接受戈舍瑞林(3.6mg 皮下注射，每28d1 次)、TAM(40 mg 口服，每天1次)、戈舍瑞林联合 TAM 治疗或不进行辅助内分泌治疗(对照组)，为期2年。雌激素受体(estrogen receptor, ER)阳性患者中，相比对照组，戈舍瑞林、TAM 和联合用药组患者长期无远处复发间期得到显著改善[风险比 (hazard ratio,HR)=0.49,95%CI:0.32~0.75;HR=0.57, 95%CI :0.38~0.87;HR=0.63, 95%CI :0.42~0.94]。多基因检测高危患者显著受益于戈舍瑞林(HR=0.24, 95%CI :0.10~0.54)。结果显示，即便接受2年 OFS 治疗，仍可降低患者的长期远处复发转移风险。

2021 年第44届美国圣·安东尼奥乳腺癌研讨会(San Antonio Breast Cancer Symposium, SABCS)公布了 SOFT 和 TEXT 研究13年的随访数据[11],与单独使用TAM 相比，使用 OFS (无论联合哪种口服内分泌治疗药物)可使远处复发率和死亡率呈现持续且有意义的相对降低，因此需要恰当的筛选患者来接受 OFS 治疗。2023年 Francis等[12]报告了 SOFT 研究中位随访12年数据，结果显示，与TAM 相比，TAM 联合 OFS 可显著改善 DFS 率 (HR=0.82, 95%CI:0.69~0.98) 和 OS 率 (HR=0.78, 95%CI :0.60~1.01)， 远处复发率也更低。在既往接受过化疗的 HER2 阴性患者中，TAM 组的 OS 率为78.8%, TAM 联合 OFS 组为81.1%, AI联合 OFS组为84.4%。总之，治疗12年后，OFS 联合辅助内分泌治疗仍可获益，随着基线复发风险的增加，OS 绝对获益更加明显。

2019年韩国乳腺癌研究小组公布的 ASTRRA 研究[9]结果显示, ER阳性、年龄<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,在 TAM 治疗5年的基础上联合 OFS 2 年,相较于TAM 单药治疗,可显著改善 DFS率 (5 年 DFS率: 91.1%vs 87.5%)和 OS 率 (5 年OS率: 99.4%vs 97.8%)。2022年 ASCO大会更新了ASTRRA 研究8年随访结果[35]。中位随访106.4个月, TAM 联合 OFS 组的8年 DFS 率仍优于 TAM 组(85.4%vs 80.2%,HR=0.67 ,95%CI:0.51~0.87), TAM联合OFS组的DFS事件发生率低于TAM组(14.6%vs25.1%),除局部区域复发及远处转移外, TAM 联合 OFS 组的对侧乳腺癌发生率较高(1.4%vs 0.8%),第二原发肿瘤的发生率较低(1.3%vs2.6%)。

2020 年 Cochrane 数据库的1 篇激素受体阳性早期乳腺癌辅助治疗中 OFS 的系统综述[33]纳入15项研究,共11538例患者进行分析,结果显示,联合 OFS相较于不进行OFS,能够显著改善DFS 率和 OS率,并减少对侧乳腺癌发生风险。

多项指南认为有化疗指征的患者是 OFS 适用人群,如2023年第5版美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)乳腺癌指南[25]记载,浸润癌>0.5 cm 且 pNO 的拟接受化疗者,强烈推荐21基因检测评估若复发风险评分 \leq 15分推荐辅助内分泌治疗 \pm OFS,若16<复发风险评分<25分,推荐辅助内分泌治疗 \pm OFS 或辅助化疗序贯内分泌治疗; p T1-3、p N+患者,评估是否适合化疗后选择是否联合或

序贯 OFS 药物。2021年St.Gallen 共识[36]中，考虑推荐 OFS 的因素包括：I/II 期乳腺癌存在较高复发风险(特别是有化疗指征患者)、年龄<40岁、复发风险评分为16~25分；III期乳腺癌。2022年 BCY5 指南[37]推荐对于有较高复发风险的患者应该在 SERM 或 AI 的基础上联合 GnRHa；临床分期为I/II 期的年轻女性乳腺癌患者如果不能服用 SERM (由于禁忌证或严重不良事件),可以单独接受 GnRHa、卵巢切除术或 AI 联合 GnRHa。复发风险较高，化疗结束后2年内使用TAM 卵巢功能

恢复的女性患者，应考虑联合 GnRHa。

中国和亚洲其他国家的回顾性研究[38]显示，亚裔人群中存在部分对 SERM代谢障碍的患者(如CYP2D6*10 TT型)，即使临床中低危患者，也往往表现出对 SERM 耐药，需要使用 AI等替代内分泌治疗策略，绝经前患者如使用AI，也需要同时联合 OFS。

2020 年 ASCO 和美国病理学家协会 (College of American Pathologists, CAP 指南[39]指出 ER 在1%~10%为ER 低表达, ER>10% 为 ER 高表达。有研究[8]证实，OFS 联合 TAM 可显著提高绝经前女性乳腺癌患者[ER 或孕激素受体 (progesterone receptor, PR)>10%]的 8 年 DFS 率和 OS 率。

专家观点：判定未绝经的有化疗指征的中高危激素受体阳性乳腺癌患者推荐接受含Gn RHa的内分泌治疗；未绝经患者如决定使用AI，需同时接受

Gn RHa。推荐采用如下临床路径(表3)协助选择辅助内分泌治疗方案。
 接受化疗序贯 SERM 单药辅助治疗的早期乳腺癌患者如2年内判定为“未绝经”，建议在 SERM 的基础上联合 Gn RHa。对低危患者推荐 SERM 单药治疗。对存在 SERM 使用禁忌证的患者，推荐 OFS 单药或 OFS+AI 治疗。

表3绝经前激素受体阳性/HER2阴性早期乳腺癌的辅助内分泌治疗推荐临床路径

危险度	判别要点		推荐方案
	区域淋巴结转移	其他危险因素	
高危	≥4枚阳性	任何情况	OFS+AI/TAM+阿贝西利 “ OFS+AI OFS+AI+瑞波西利
	1~3枚阳性	满足以下条件之一：G3, T>5cm, 多基因检测 “高危” (有化疗指征患者 “推荐含OFS治疗方案)	OFS+AI/TAM+阿贝西利 OFS+AI/TAM OFS+AI+瑞波西利 OFS+AI/TAM
中危	1~3枚阳性	不满足高危的其他情况 (有化疗指征患者 “推荐含OFS治疗方案)	OFS+AI+瑞波西利
	阴性	T>5cm且侵犯皮肤胸壁或炎性乳腺癌，或2 cm<T≤5 cm且同时满足以下条件之一：G3, G2伴Ki-67增殖指数≥20%, G2伴多基因检测高危 (有化疗指征患者 “推荐含OFS治疗方案)	OFS+AI/TAM OFS+AI+瑞波西利
	阴性	不满足低危的其他情况 (有化疗指征患者 “推荐含OFS治疗方案)	OFS+AI/TAM
	阴性	同时满足以下条件：T≤2cm, G1, Ki-67增殖指数<20%, 无脉管癌栓, >35岁, HER2阴性	OFS+AI/TAM
低危	阴性	癌栓, >35岁, HER2阴性	TAM

:monarchE研究入组人群(队列1:基于临床病理学特征的高危或≥4枚ALN阳性; 1~3枚ALN阳性且满足以下至少1项: G3, T≥5cm; 队列2:基于Ki-67增殖指数的高危: 1~3枚ALN阳性和Ki-67增殖指数≥20%且G1~2 且浸润癌大小<5cm)。”:NATALEE 研究入组人群[IIA期: NO伴G2且高危(Ki-67增殖指数≥20%/21基因评分≥26分或其他高危基因特征), NO伴G3, N1; IIB期: NO或N1; III期], 瑞波西利尚未获批早期乳腺癌适应证, 推荐该方案仅基于高级别研究证据, 使用需谨慎。:基于NCCN/ASCO/St.Gallen共识推荐, 建议综合参考CACA-CBCS指南“可手术乳腺癌术后辅助化疗决策”表和内分泌治疗敏感性(ER阳性/PR阳性≥10%)判断。:参考NATALEE研究, Prosigna PAM50或MammaPrint或EndoPredict判定高危。CDK4/6抑制剂辅助应用主要限于激素受体阳性/HER2阴性乳腺癌。

尽管存在治疗引起的闭经，但在开始治疗前绝经前或围绝经期的患者应按
 照绝经前患者治疗。应根据化疗前的月经状态判断是否使用OFS， 不建议

根据化疗后是否闭经干扰 OFS的选择。

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 SERM 能够显著降

低患者的复发风险[40]。辅助治疗5年的 OFS 联合 AI 在绝经前激素受体阳性乳腺癌患者中是否有潜在的治疗获益，需要在 SOFT 和 TEXT 研究中进行进一步评估。2014年发布的两项研究联合分析结果[41]显示，OFS 联合AI 治疗组相对于OFS联合 TAM 治疗组，5年 DFS率分别为91.1%和87.3%，绝对获益率为3.8%；5年无乳腺癌生存率分别为92.8%和88.8%，绝对获益率为4.0%，在接受化疗的患者中，远处复发率降低了2.6%(TEXT)和3.4%(SOFT) 2018年最新的SOFT 研究8年随访和TEXT 研究9年随访联合分析结果[8]再次证实，OFS 联合AI能够显著改善总体人群的预后。与OFS 联合 TAM 相比，OFS联合AI使 DFS持续获得改善，8年DFS率分别为82.8%和86.8%，绝对获益率为4%。并减少了远处复发，8年无远处复发率分别为89.7%和91.8%，绝对获益率为2.1%；HER2 阴性患者(占总病例数的86%)中，OFS 联合AI能够改善所有亚组患者的预后；对于HER2 阴性且风险高需接受化疗的患者，OFS 联合 AI 能够使患者取得显著的临床获益，在 SOFT 和 TEXT 研究中，DFS 的绝对获益率分别为9.2%和6.9%，无远处复发间期的绝对获益率分别为7.0%和5.0%。基于SOFT和 TEXT研究的亚群处理效果模式图(subpopulation treatment effect pattern plot, 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分评估5年无乳腺癌间期(breast cancer-free interval, BCFI)的绝对获益率，结果显示，OFS 联合 AI相较于 TAM 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 的绝对获益率至少有5%，而非常低危的患者5年BCFI 的绝对获益有限[42]。2018年ASCO 大会公布了基于

SOFT 和 TEXT 研究8年随访的 STEPP 分析[43], 评估8年无远处复发率的绝对获益率结果显示, OFS联合AI相较于OFS 联合TAM或单药TAM, 在高危复发风险患者中, 8年无远处复发率的绝对获益率为10%~15%; 在中危复发风险患者中, 8年无远处复发率的绝对获益率为4%~5%; 在低危复发风险患者中, TAM 单药治疗基础上强化内分泌治疗的获益较少, 因为超过97%的患者在治疗第8年时仍未出现远处复发。2018年 ESMO 大会公布了 HOBEO-2 研究的结果[44], 这是一项 III 期平行对照研究, 纳入1065例患者, 随机分为3个治疗组, 分别为 TAM 联合曲普瑞林、来曲唑联合曲普瑞林及唑来膦酸联合来曲唑和曲普瑞林, 患者的中位年龄为45岁, 中位随访65个月。结果显示, 绝经前激素受体阳性早期乳腺癌患者接受5年唑来膦酸联合来曲唑和曲普瑞林、5年来曲唑联合曲普瑞林及5年TAM联合曲普瑞林的5年 DFS率分别为93.3%、93.2%及85.4%, 5年来曲唑联合曲普瑞林相较于5年TAM联合曲普瑞林的 DFS绝对获益率为7.8%; 在此基础上联合唑来膦酸相较于5年TAM 联合曲普瑞林可显著改善 DFS, 减少48%的疾病发生风险, 绝对获益率为7.9%。

在 OFS 联合传统内分泌治疗的基础上, CDK4/6 抑制剂联合内分泌治疗可进一步降低激素受体阳性早期乳腺癌患者的复发风险。monarch E研究[14]是一项全球 III 期临床研究, 共纳入5637例激素受体阳性/HER2阴性高危早期乳腺癌患者按1:1比例随机分组分别接受2年疗程的CDK4/6 抑制剂阿贝西利联合5~10年标准内分泌治疗或单独5~10年标准内分泌治疗, 2023年 ESMO 大会公布了该研究的5年数据[15], 结果显示,

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。
如要下载或阅读全文，请访问：

<https://d.book118.com/826152212143010130>