



· 论 著 ·

中国早期乳腺癌术后辅助治疗开展现状—— 一项基于110家医院的横断面调查研究

张 琪, 郭 榕, 李 伦, 修秉虬, 杨犇龙, 王 嘉, 季玮儒, 邵志敏, 吴 昊

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

[摘要] **背景与目的:** 乳腺癌术后辅助治疗是乳腺癌综合治疗的重要组成部分之一。对中国乳腺癌诊疗现状进行基线调查, 掌握早期乳腺癌术后辅助治疗的开展情况。**方法:** 选取全国范围内110家乳腺癌年手术量超过200例的医疗机构, 以问卷调查形式开展研究, 调查内容包括手术医师及其所在科室和医院的基本情况、2017年乳腺癌手术开展情况, 以及对乳腺癌术后辅助治疗相关热点问题的具体决策。**结果:** 80.9%的受访医院使用常规病理学指标作为预后评价工具, 多基因检测工具的使用比例不到20%。对于T_{1a}期患者, 48.2%的医院对人表皮生长因子受体2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) 阳性型患者采用靶向治疗, 77.3%的医院对三阴性乳腺癌 (triple-negative breast cancer, TNBC) 采用辅助化疗, 蒽环类药物序贯紫杉类药物方案是最常用的化疗方案。对于高复发风险的患者, 70.9%的受访医院主张密集化疗, 但大部分医院的实际实施比例不到20%。对于激素受体阳性的患者, 主张延长内分泌治疗时长至10年的医院占一半以上。绝经后患者联合应用双膦酸盐的比例在40%以内, 绝经前患者使用卵巢功能抑制 (ovarian function suppression, OFS) 的比例总体也在40%以下, 芳香化酶抑制剂 (aromatase inhibitor, AI) 是OFS的公认联合药物。**结论:** 目前国内医院使用多基因预后预测工具的比例较低, 对早期乳腺癌患者的辅助治疗决策较为保守, 密集化疗、OFS和双膦酸盐等治疗方法和药物的应用比例较低。蒽环序贯紫杉方案和AI的临床应用已形成共识, 延长内分泌治疗时长也成为新的趋势。

[关键词] 乳腺癌; 辅助化疗; 内分泌治疗; 问卷调查

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2019.08.001

中图分类号: R737.9 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2019)08-0561-07

Current status of adjuvant therapy for early stage breast cancer in China: a cross-sectional study based on 110 hospitals ZHANG Qi, GUO Rong, LI Lun, XIU Bingqiu, YANG Benlong, WANG Jia, JI Weiru, SHAO Zhimin, WU Jiong (Department of Breast Surgery, Fudan University Shanghai Cancer Center; Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Correspondence to: WU Jiong E-mail: wujiong1122@vip.sina.com

[Abstract] **Background and purpose:** Adjuvant therapy is one of the important components of comprehensive treatment for breast cancer. This research aimed to investigate the current status of breast cancer treatment and master the development of postoperative adjuvant therapy for early stage breast cancer in China. **Methods:** A total of 110 medical institutions nationwide with more than 200 cases of breast cancer surgery yearly were selected into a questionnaire survey. The survey included basic information of the surgeons and their hospitals, information of breast cancer surgery in 2017 and decision-making on hot topics related to postoperative adjuvant therapy. **Results:** In this study, 80.9% of the hospitals surveyed used clinicopathological biomarkers as a prognostic evaluation tool, and the proportion of multi-gene detection tools was less than 20%. For patients with T_{1a} stage disease, 48.2% of hospitals used targeted therapy for human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive subtype, and 77.3% advocated chemotherapy for patients with triple-negative breast cancer (TNBC). The anthracycline followed by taxane regimen was most commonly used in chemotherapy. For patients with high risk of recurrence, 70.9% hospitals advocated dose-dense

基金项目: 国家重点研发计划项目 (2017YFC1311004)。

通信作者: 吴 昊 E-mail: wujiong1122@vip.sina.com

chemotherapy, but the actual implementation rates of most hospitals were less than 20%. For hormone receptor-positive patients, more than half of the hospitals recommended endocrine therapy for 10 years. The proportion of postmenopausal patients using bisphosphonate was less than 40%, and the proportion of premenopausal patients using ovarian function suppression (OFS) was also below 40%. Aromatase inhibitor (AI) was a recognized combination of OFS. **Conclusion:** At present, the proportion of multi-gene prognostic tools used in domestic hospitals is relatively low, and the decision-making of adjuvant therapy for early breast cancer patients is conservative. The application rates of dose-dense chemotherapy, OFS and bisphosphonate are at a low level. The clinical application of the anthracycline followed by taxane regimen and AI has formed a consensus, and prolonging the duration of endocrine therapy has also become a new trend.

[**Key words**] Breast cancer; Adjuvant chemotherapy; Endocrine therapy; Questionnaire survey

乳腺癌术后辅助治疗可以降低复发和转移风险,是乳腺癌综合治疗的重要部分,主要包括化疗、内分泌治疗和靶向治疗。随着对乳腺癌发生、发展机制的不断深入探索,以及大量临床试验结果的佐证,乳腺癌辅助治疗已经从群体化治疗逐渐发展为个体化、精准化治疗。《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2017年版)》中明确指出,乳腺癌术后辅助全身治疗的选择应基于复发风险个体化评估、肿瘤病理分子分型及患者对不同治疗方案的反应性^[1],并针对不同类型的乳腺癌给出具体的治疗方案或建议。为了掌握当前国内医院在早期乳腺癌术后辅助治疗方面的工作开展情况,了解分类治疗的实施现状水平,我们开展了此次全国性的横断面调查研究。

1 资料和方法

在中国抗癌协会乳腺癌专业委员会和中国医师协会外科医师分会乳腺外科医师委员会的组织下,筛选出国内乳腺癌年手术量超过200例的医疗机构,共计200余家,在综合考虑了地域分布、医院类型和特点等因素后,从中选择110家医疗机构作为此次调研的对象。

调研以问卷形式通过邮件发送给各受访医院,共183个问题,92.3%为单选题。问卷调查的内容包括:受访者个人及所在医疗机构情况,乳腺癌外科诊疗相关问题,乳房重建相关问题和乳腺癌新辅助、辅助治疗相关问题。辅助治疗单元共包含13个问题,均为单选题,分为化疗和内分泌治疗两部分。受访医院的乳腺癌手术数量、类型等数据均来自2017年整年经治乳腺癌患者的情况。

数据均采用SPSS 23.0软件进行统计学分析,

所有问题采用描述性分析,主要对答案进行频率分析。无序分类资料采用 χ^2 检验,检验水准为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 受访医院的基本信息

在接受此次调研的110家医院中,位于东部地区的医院有63家(57.3%),其次为中部地区,有28家(25.4%),其余19家(17.3%)医院位于西部地区。在这些医院中,97.3%(107/110)是三级甲等医院,88.2%(97/110)为教学医院,25.4%(28/110)为肿瘤专科医院。其中,有69家受访医院具有独立设置的乳腺外科,比例达62.7%。

2017年整年内,110家受访医院的乳腺癌手术总量为85 772台,其中年手术量在500台以内的医院最多,占48.2%,500~1 000台的有33家,1 000台以上的有24家。在接受手术的患者中,Ⅱ期乳腺癌患者最多,Ⅰ期其次,各个分期的比例分别为:0期9.8%,Ⅰ期30.4%,Ⅱ期43.1%,Ⅲ期16.7%。

2.2 辅助化疗热点问题的临床决策

2.2.1 雌激素受体(estrogen receptor, ER)阳性/人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)阴性的乳腺癌

对于ER阳性/HER2阴性的乳腺癌患者,在接受调研的110家医院中,有89家(80.9%)采用常规临床病理学指标作为预后评价的主要工具,16家医院(14.5%)选择21基因检测,4家使用免疫组织化学检测4分评分(immunohistochemical 4 score, IHC4),1家医院选择其他商业多基因工具进行评价。

根据统计结果,在此次受访的医院中,该类型患者的辅助化疗比例为21%~40%和41%~60%的医院最多,分别是31家(28.2%)和30家(27.3%),其次为化疗比例在61%~80%的,有23家(20.9%)。化疗比例小于20%的医院有18家(16.4%),而大于80%的仅有8家(7.3%)。

2.2.2 ER阴性/HER2阳性患者

对于ER阴性/HER2阳性患者,在选择与抗HER2治疗联合的化疗方案时,有94家(85.4%)受访医院首选蒽环类药物序贯紫杉类药物方案。11家医院选择紫杉类药物联合其他药物,如铂类或环磷酰胺,占到所有受访医院的1/10。选择蒽环类药物联合紫杉类药物方案的医院有4家,仅有1家受访医院选择蒽环不含紫杉类药物方案(如EC、FEC方案)。

对T_{1a}期的HER2阳性患者,关于使用靶向治疗这一问题,主张使用的医院有53家(48.2%),不主张使用的有57家(51.8%),比例基本持平。

2.2.3 三阴性乳腺癌(triple-negative breast cancer, TNBC)

在选择TNBC患者的优选化疗方案时,86家(78.2%)受访医院选择蒽环类药物序贯紫杉类药物方案,12家(10.9%)选择蒽环类药物联合紫杉类药物方案。选择含铂类药物方案的医院有9家,3家选择蒽环类药物不含紫杉类药物方案。对于T_{1a}期的TNBC患者,77.3%(85/110)的受访医院主张采取辅助化疗,其余22.7%(25/110)的医院不主张对这部分患者进行辅助化疗。

2.2.4 密集化疗方案

对于临床或病理高危复发的乳腺癌患者,78家(70.9%)受访医院主张使用密集化疗方案。但此次调研结果显示,目前临床实践中密集化疗的比例仍较低。在110家调研医院中,密集化疗的比例在20%以下的最多,有78家,比例在21%~40%的医院有22家,仅有10家医院的密集化疗比例能够超过40%(表1)。

表1 受访医院辅助化疗的临床决策

Tab. 1 Clinical decision-making in adjuvant chemotherapy

Clinical decision	Number <i>n</i>	Percentage/%	95% CI
Adjuvant chemotherapy in ER ⁺ /HER2 ⁻ patients/%			
0-20	18	16.4	0.0%-33.5%
21-40	31	28.2	12.3%-44.0%
41-60	30	27.3	11.3%-43.2%
61-80	23	20.9	4.3%-37.5%
81-100	8	7.3	0.0%-25.3%
Main prognostic evaluation tool			
21 genes test	16	14.5	0.0%-31.8%
IHC4	4	3.6	0.0%-22.0%
Clinicopathological biomarkers	89	80.9	72.7%-89.1%
Others	1	0.9	0.0%-19.5%
Preferred regimen for ER ⁺ /HER2 ⁺ patients (with targeted therapy)			
Anthracycline with taxane	4	3.6	0.0%-22.0%
Anthracycline followed by taxane	94	85.5	78.3%-92.6%
Anthracycline without taxane	1	0.9	0.0%-19.5%
Taxane with other drugs	11	10.0	0.0%-27.7%
Adjuvant targeted therapy for T _{1a} HER2 ⁺ patients			
No	57	51.8	38.9%-64.8%
Yes	53	48.2	34.7%-61.6%
Preferred regimen for TNBC			
Anthracycline with taxane	12	10.9	0.0%-28.6%
Anthracycline followed by taxane	86	78.2	69.5%-86.9%
Anthracycline without taxane	3	2.7	0.0%-21.2%
Platinum-containing regimen	9	8.2	0.0%-26.1%

续表 1

Clinical decision	Number <i>n</i>	Percentage/%	95% CI
Adjuvant therapy for T _{1a} TNBC			
No	25	22.7	6.3%-39.1%
Yes	85	77.3	68.4%-86.2%
Dose-dense chemotherapy for patients with high risk of recurrence			
No	32	29.1	13.4%-44.8%
Yes	78	70.9	60.8%-81.0%
Proportion of dose-dense chemotherapy/%			
0-20	78	70.9	60.8%-81.0%
21-40	22	20.0	3.3%-36.7%
41-60	5	4.5	0.0%-22.8%
61-80	4	3.6	0.0%-22.0%
81-100	1	0.9	0.0%-19.5%

IHC4: Immunohistochemical 4 score

2.3 辅助内分泌治疗热点问题的临床决策

辅助内分泌治疗是激素受体阳性乳腺癌患者的标准治疗手段,也是本次调研的另一个主要内容。

2.3.1 绝经前患者

根据调研结果,对于绝经前的患者,使用卵巢功能抑制(ovarian function suppression, OFS)的比例在21%~40%的医院最多,有46家(41.8%),其次是比例在20%以下的,有44家医院(40.0%)。比例为41%~60%的有14家(12.7%),61%~80%的仅有6家(5.4%)。对于使用OFS的患者,88.2%的受访医院首选芳香化酶抑制剂(aromatase inhibitor, AI)作为联合使用的内分泌药物,另外11.8%的医院采用选择性ER调节剂(selective estrogen receptor

modulator, SERM)。对于中危患者,30.9%的医院推荐5年的内分泌治疗,68.2%建议延长至10年,仅有不到1%的医院推荐内分泌治疗时间大于10年(表2)。

2.3.2 绝经后患者

对于绝经后的乳腺癌患者,联合双膦酸盐的使用比例较低。43.6%(48/110)的受访医院的联合比例在20%以下,比例为21%~40%和61%~80%的医院各占18.2%(20/110)。13.6%(15/110)的受访医院的联合比例为41%~60%,仅有6.4%的医院有超过80%的患者联合使用双膦酸盐。对于绝经后的中危患者,推荐内分泌治疗时长为5年和10年的医院各占一半左右(45.5% vs 51.8%),仅有3家医院推荐大于10年的内分泌治疗(表3)。

表 2 受访医院对绝经前乳腺癌患者内分泌治疗的临床决策

Tab. 2 Clinical decision-making in endocrine therapy for premenopausal patients

Clinical decision	Number <i>n</i>	Percentage/%	95% CI
Proportion of OFS/%			
0-20	44	40.0	25.5%-54.5%
21-40	46	41.8	27.6%-56.1%
41-60	14	12.7	0.0%-30.2%
61-80	6	5.5	0.0%-23.6%
If OFS is used, preferred combination			
AI	97	88.2	81.8%-94.6%
SERM	13	11.8	0.0%-29.4%
Recommended endocrine therapy length for patients with intermediate risk <i>t</i> /year			
5	34	30.9	15.4%-46.4%
10	75	68.2	57.6%-78.7%
>10	1	0.9	0.0%-19.5%

AI: Aromatase inhibitor; SERM: Selective estrogen receptor modulator

表3 受访医院对绝经后乳腺癌患者内分泌治疗的临床决策

Tab. 3 Clinical decision-making in endocrine therapy for postmenopausal patients

Clinical decision	Number <i>n</i>	Percentage/%	95% CI
Proportion of combined bisphosphonate therapy/%			
0-20	48	43.6	29.6%-57.7%
21-40	20	18.2	1.3%-35.1%
41-60	15	13.6	0.0%-31.0%
61-80	20	18.2	1.3%-35.1%
>80	7	6.4	0.0%-24.5%
Recommended endocrine therapy length for patients with intermediate risk <i>t</i> /year			
5	50	45.5	31.7%-59.3%
10	57	51.8	38.9%-64.8%
>10	3	2.7	0.0%-21.2%

3 讨 论

化疗和内分泌治疗在乳腺癌全身辅助治疗中占据重要的地位,随着治疗理念的发展和大量临床研究结果的出现,辅助治疗更趋个体化和精准化。临床医师在为患者制定具体治疗方案时,大部分情况下可以根据现有的指南和专家共识获得标准答案。但当面临多个选择或面对有争议的临床问题时,医师的决策往往会有所不同。

ER阳性/HER2阴性患者辅助化疗在国外多采用21基因、PAM-50等多基因工具评分后选择性进行,但根据调研结果,目前国内医院仍以常规临床病理学指标作为主要的预后评价工具,使用21基因及其他多基因预测工具的医院占比不到20%。从调研数据来看,受访医院对ER阳性/HER2阴性患者的化疗比例并不集中,且使用何种预后预测工具并不会对化疗比例产生影响($P=0.522$),可能是由于使用多基因预后预测工具的医院数量过少,因此未能显现出差异。

关于ER阴性/HER2阳性乳腺癌的优选化疗方案,国内指南推荐蒽环类药物序贯紫杉或联合紫杉类药物方案^[1],本次调研结果显示,85.4%的受访医院选择蒽环类药物序贯紫杉类药物方案,与指南推荐相符。也有10.0%的医院选择紫杉类药物联合其他药物方案,推测是考虑到蒽环类药物的不良反应,如骨髓抑制和心脏毒性^[2],在使用时有所顾忌。

对于HER2阳性T_{1a}N₀乳腺癌,国内的指南大

多不推荐靶向治疗。但也有指南提到,如果原发癌ER阴性且肿瘤大小接近5 mm,可以考虑每周紫杉醇+曲妥珠单抗辅助治疗^[1]。在本次调研中,主张对这部分患者使用靶向治疗的受访医院总体比例为48.2%,各个地区的比例不尽相同,东部为54.0%,中部为42.9%,西部为32.8%,经济越发达的地区主张靶向治疗的比例越高,这可能与所在地区对曲妥珠单抗的医保政策有关。

蒽环、紫杉类化疗药物的联合或序贯方案是TNBC化疗的主流方案。GeparSixto研究^[3]提示,对于早期TNBC患者,在紫杉类药物的基础上同时加入卡铂可以提高新辅助治疗的病理完全缓解率;CALGB 40603研究^[4]在II~III期患者中也观察到相同的效果。但目前指南及专家共识仍对铂类药物在辅助化疗中的应用持保守态度。调研结果也显示,受访医院在制订TNBC的优选化疗方案时,以蒽环类药物序贯和联合紫杉类药物方案为主,只有8.2%的医院选择铂类药物方案,体现出临床上对TNBC化疗方案的选择共识。

对于T_{1a}的TNBC患者,2018版美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南^[5]中不推荐使用辅助化疗,但本次的调研结果却显示,77.3%的受访医院主张使用辅助化疗,反映出国内临床医师对于TNBC治疗的态度十分保守。

既往研究显示,在高危乳腺癌患者中,接受剂量密集辅助化疗的10年生存数据优于标准方案^[6],目前指南中也有对密集化疗方案的推荐^[7]。本次调研中,主张使用密集化疗方案的

受访医院占到70.9%，反映了对密集化疗的认可。但由于临床安全性和患者管理等原因，密集化疗在实际应用中的比例并不高，绝大多数受访医院都在20%以内。

辅助内分泌治疗也是乳腺癌辅助治疗的重要组成部分，其适用于激素受体阳性的乳腺癌患者，目的在于降低肿瘤复发，提高总生存率。SOFT和TEXT的研究结果证实，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^[8]。本次调研结果显示，对于绝经前的患者，受访医院使用OFS的比例基本在40%以下，比例在20%以下的医院和20%~40%的医院数量相当。中国乳腺癌患者的中位诊断年龄为48~50岁，60%的患者在诊断时处于绝经前状态^[9]。随着上述循证医学证据的出现，预测OFS的使用比例会进一步上升。

在选择联合OFS的内分泌药物时，88.2%的受访医院选择联合AI。TEXT和SOFT研究^[6,8,10]的联合分析提示，OFS联合AI要优于他莫昔芬，可以显著提高总体人群的预后。《中国早期乳腺癌卵巢功能抑制临床应用专家共识（2016年版）》^[11]中，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。可见国内医师的选择基本与指南相符。

关于绝经前中危患者内分泌治疗的推荐时长，选择10年和5年的医院比例分别为68.2%和30.9%。ATLAS研究^[12]和aTTom研究^[13]证实，他莫昔芬治疗10年较5年可降低乳腺癌远期复发率、特异死亡风险和总死亡风险。《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范（2017年版）》^[1]对于是否延长中危患者的治疗时间并未给出明确建议。因此国内医师在选择内分泌治疗时长时，大部分可能会参考新的临床研究的结果，倾向于选择10年，也有部分医师会依照现有的指南，选择5年的治疗时长。

对于绝经后的患者，目前各个指南都明确推荐第三代AI作为标准的辅助治疗。但长期服用AI类药物可能会导致骨质疏松、关节疼痛和潮热等不良反应。双膦酸盐具有抗骨吸收的作用，在临床上主要用于治疗代谢性骨病和实体瘤的骨转

移等。ZO-FAST研究^[14]提示，对于绝经后的患者，在内分泌治疗中加用双膦酸盐不仅可以提高患者的骨密度值，而且可以降低乳腺癌的复发风险和死亡风险，且起始应用双膦酸盐治疗要优于延迟应用。AZURE研究^[15]也证实了双膦酸盐对绝经后乳腺癌患者内分泌治疗的协同作用。但目前国内的指南尚未对双膦酸盐与内分泌治疗药物的联用作出推荐，因此临床实际应用比例不高。调研医院联用双膦酸盐的比例集中在20%以内，也有部分医院的使用比例较高，推测是用于治疗 and 预防内分泌药物所导致的骨密度下降，而非用于预防骨转移。

对于是否延长绝经后患者的内分泌治疗时长这一问题，一些临床研究提供了相关证据。B33研究^[16]提示，使用他莫昔芬5年后进入绝经状态的患者，强化5年AI治疗，可以降低43%的复发风险；M17R研究^[17]提示，延长AI治疗可以降低34%的复发风险，同时可以预防对侧乳腺癌的发生。《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范（2017年版）》^[1]建议绝经后高危患者延长AI治疗至10年，但对于中危患者并未说明。本次调研中，对绝经后的中危患者，受访医院推荐内分泌治疗的时长为5年和10年的比例大致相当，可能是由于临床证据的相对缺乏，医师在决策时存在意见的分歧。

基于此次调研，我们发现目前国内医院使用的预后工具仍以常规病理学指标为主，多基因预后工具使用较少。蒽环类药物序贯紫杉类药物方案是辅助化疗的主流方案。对于T_{1a}期患者，医师的治疗态度保守，靶向治疗和化疗的比例较高。密集化疗认可度较高，但实际实施比例较低。在激素受体阳性患者中，OFS与双膦酸盐应用比例较低，但延长内分泌治疗时间已成为新的趋势。总的来说，国内医师对于早期乳腺癌术后辅助治疗的决策基本与现有指南相符，但部分新治疗方法和理念的践行度不高，对一些缺乏明确指导的问题的处理仍存在分歧。国内乳腺癌术后辅助治疗的规范性值得肯定，但仍需要更专业和详细的指南和共识的指导，以使患者得到更大的获益。

[参 考 文 献]

- [1] 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年版) [J]. 中国癌症杂志, 2017, 27(9): 695-759.
- [2] SHACHAR S S, DEAL A M, WEINBERG M, et al. Body composition as a predictor of toxicity in patients receiving anthracycline and taxane-based chemotherapy for early-stage breast cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(14): 3537-3543.
- [3] HAHNEN E, LEDERER B, HAUKE J, et al. Germline mutation status, pathological complete response, and disease-free survival in triple-negative breast cancer: secondary analysis of the geparsixto randomized clinical trial [J]. *JAMA Oncol*, 2017, 3(10): 1378-1385.
- [4] GOLSHAN M, CIRRINCIONE C T, SIKOV W M, et al. Impact of neoadjuvant chemotherapy in stage II-III triple negative breast cancer on eligibility for breast-conserving surgery and breast conservation rates: surgical results from CALGB 40603 (Alliance) [J]. *Ann Surg*, 2015, 262(3): 434-439; discussion 438-439.
- [5] GOETZ M P, GRADISHAR W J, ANDERSON B O, et al. NCCN guidelines insights: breast cancer, version 3. 2018 [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2019, 17(2): 118-126.
- [6] 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.
- [7] KOH W J, ABU-RUSTUM N R, BEAN S, et al. Uterine neoplasms, version 1.2018, NCCN clinical practice guidelines in oncology [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2018, 16(2): 170-199.
- [8] 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.
- [9] FAN L, STRASSER-WEIPPL K, LI J J, et al. Breast cancer in China [J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(7): e279-e289.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] EARL H, GRAY R, KERR D, et al. The optimal duration of adjuvant tamoxifen treatment for breast cancer remains uncertain: randomize into attom [J]. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 1997, 9(3): 141-143.
- [14] COLEMAN R, DE BOER R, EIDTMANN H, et al. Zoledronic acid (zoledronate) for postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole (zo-fast study): final 60-month results [J]. *Ann Oncol*, 2013, 24(2): 398-405.
- [15] COLEMAN R, CAMERON D, DODWELL D, et al. Adjuvant zoledronic acid in patients with early breast cancer: final efficacy analysis of the azure (big 01/04) randomised open-label phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(9): 997-1006.
- [16] MAMOUNAS E P, JEONG J H, WICKERHAM D L, et al. Benefit from exemestane as extended adjuvant therapy after 5 years of adjuvant tamoxifen: intention-to-treat analysis of the national surgical adjuvant breast and bowel project b-33 trial [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(12): 1965-1971.
- [17] GOSS P E, INGLE J N, PRITCHARD K I, et al. Extending aromatase-inhibitor adjuvant therapy to 10 years [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(3): 209-219.

(收稿日期: 2019-05-23 修回日期: 2019-07-23)