

促性腺激素释放激素激动剂对绝经前乳腺癌患者化疗期间月经复潮影响的 Meta 分析

廖春淮 刘剑仑

【摘要】 目的 研究绝经前乳腺癌患者促性腺激素释放激素激动剂(GnRHa)联合化疗能否提高月经复潮,保护卵巢功能。**方法** 检索 Embase、PubMed、MEDLINE、中国知网、维普、万方网数据库,收集截至 2016 年 12 月关于 GnRHa 对绝经前乳腺癌患者化疗期间卵巢功能影响的随机对照临床试验。由 2 名研究人员独立完成文献筛选、数据提取,运用 Jadad 评价量表进行文献质量评价。采用比值比(OR)和 95% 可信区间(CI)作为效应量,选择相应效应模型并使用 RevMan 5.0 软件进行 Meta 分析。**结果** 共纳入 6 项随机对照研究,纳入患者 714 例。接受 GnRHa 联合化疗的患者自然月经复潮率高于单纯化疗($OR=2.42, 95\% CI: 1.16 \sim 5.05, P=0.02$)。敏感性分析结果稳定($OR=1.76, 95\% CI: 1.21 \sim 2.56, P<0.01$)。年龄与月经复潮率无关(<40 岁组: $OR=1.71, 95\% CI: 0.70 \sim 4.15, P=0.24$; ≥ 40 岁组: $OR=1.27, 95\% CI: 0.48 \sim 3.34, P=0.63$)。与他莫昔芬联合 GnRHa 组相比,未使用他莫昔芬组患者的月经复潮率差异有统计学意义($OR=3.39, 95\% CI: 1.73 \sim 6.65, P<0.01$)。以蒽环类为基础的化疗方案联合 GnRHa 对月经复潮有影响($OR=2.49, 95\% CI: 1.06 \sim 5.89, P=0.04$)。联合化疗组与单纯化疗组患者的潮热、阴道干涩、情绪改变及性欲下降等不良反应发生率比较,差异均无统计学意义($OR=1.87, 95\% CI: 1.00 \sim 3.51, P=0.05$; $OR=1.20, 95\% CI: 0.66 \sim 2.20, P=0.55$; $OR=1.51, 95\% CI: 0.56 \sim 4.07, P=0.41$; $OR=1.21, 95\% CI: 0.64 \sim 2.32, P=0.56$)。**结论** GnRHa 联合化疗可以提高绝经前乳腺癌患者化疗期间的月经复潮率。

【关键词】 乳腺肿瘤; 化学疗法,辅助; 月经; 促性腺激素释放激素

【中图分类号】 R737.9 **【文献标志码】** A

Effect of gonadotropin releasing hormone agonist on menstrual cycle of premenopausal breast cancer patients during chemotherapy: a meta-analysis Liao Chunhuai, Liu Jianlun. Department of Breast Surgery, Affiliated Tumor Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China
Corresponding author: Liu Jianlun, Email: 631228181@qq.com

【Abstract】 Objective To investigate whether the gonadotropin releasing hormone agonist (GnRHa) combined with chemotherapy can improve the menstrual cycle and protect ovarian function in premenopausal breast cancer patients. **Methods** The databases including Embase, PubMed, MEDLINE, China National Knowledge Infrastructure (CNKI), VIP, Wanfang network were searched to collect randomized controlled clinical trials on the effect of GnRHa on ovarian function of premenopausal breast cancer patients during chemotherapy until December 2016. Two researchers independently completed literature retrieval and data extraction, and evaluated the quality of the included studies using the Jadad evaluation scale. The odds ratio (OR) and 95% confidence interval (CI) were used as effect quantities, and the corresponding effect model was adopted for a meta-analysis using RevMan 5.0 software. **Results** Six randomized controlled trials were included, involving 714 patients. The rate of spontaneous menstrual resuscitation in patients receiving chemotherapy combined with GnRHa was significantly higher than that in patients receiving chemotherapy alone

($OR=2.42$, 95% CI : 1.16–5.05, $P=0.02$). Sensitivity analysis showed a stable result ($OR=1.76$, 95% CI : 1.21–2.56, $P<0.01$). There was no significant correlation between menstrual regurgitation rate and patient age (for patients <40 years: $OR=1.71$, 95% CI : 0.70–4.15, $P=0.24$; for patients ≥ 40 years: $OR=1.27$, 95% CI : 0.48–3.34, $P=0.63$). Menstrual regurgitation rate presented a significant difference between patients receiving tamoxifen combined with GnRHa and patients receiving no tamoxifen. ($OR=3.39$, 95% CI : 1.73–6.65, $P<0.01$). Anthracycline-based chemotherapy combined with GnRHa was significantly correlated with menstrual regurgitation rate ($OR=2.49$, 95% CI : 1.06–5.89, $P=0.04$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions such as hot flashes, vaginal dryness, mood change and decreased sexual desire between combination therapy group and chemotherapy group ($OR=1.87$, 95% CI : 1.00–3.51, $P=0.05$; $OR=1.20$, 95% CI : 0.66–2.20, $P=0.55$; $OR=1.51$, 95% CI : 0.56–4.07, $P=0.41$; $OR=1.21$, 95% CI : 0.64–2.32, $P=0.56$). **Conclusion** GnRHa combined with chemotherapy can improve menstrual regurgitation in premenopausal breast cancer patients during chemotherapy.

【Key words】 Breast neoplasms; Chemotherapy, adjuvant; Menstruation; Gonadotropin-releasing hormone

乳腺癌是女性最常见的激素依赖性恶性肿瘤,近年来发病率明显上升,且发病年龄呈年轻化趋势。随着早期乳腺癌患者 DFS 和 OS 的不断提高,越来越多的年轻患者希望在疗效最大化的同时尽可能地保护卵巢功能以维持正常的月经周期,从而维持生育能力。如何预防及减少化疗所致卵巢功能衰竭,加强卵巢功能的保护,已成为临床研究的重点。笔者通过收集新辅助化疗或辅助化疗联合促性腺激素释放激素激动剂(gonadotropin releasing hormone agonist, GnRHa)对绝经前乳腺癌患者月经复潮的随机对照试验进行 Meta 分析,供临床医师参考。

材料与方法

一、文献检索

使用计算机检索 Embase、PubMed、中国知网、MEDLINE、维普、万方网数据库,搜索关于 GnRHa 联合新辅助或辅助化疗保护卵巢方面的中英文论文。中文检索词:GnRHa、绝经前、乳腺癌、化疗、月经恢复、自然妊娠、随机对照、Meta 分析。英文检索词:gonadotropin releasing hormone agonists, premenopausal, breast cancer, chemotherapy, menstruation recovery, natural pregnancy, randomized controlled, meta-analysis。检索时间为从建库以来至 2016 年 12 月。

二、纳入及排除标准

纳入标准:(1)研究对象为病理诊断绝经前乳腺癌患者;(2)研究类型仅限中文和英文的随机对照试验(无论是否使用盲法);(3)对于干预措施(GnRHa 联合化疗为试验组,单纯化疗为对照组)、GnRHa 具体用药和化疗方案不限定;(4)GnRHa 和化疗同时进行,对于 2 个以上治疗组的试验,每个两

两比较都是单独的;(5)结局指标为月经复潮率、绝经率。

排除标准:(1)包含局部晚期或转移的女性乳腺癌研究;(2)非治疗性的动物实验和临床研究;(3)相关数据不可用或无相关结局测量指标。

三、质量评价

从随机方法、是否盲法、隐藏方法、随访情况、是否使用意向性分析(intention to treat analysis, ITT)等方面进行评价并记分。具体如下:(1)盲法质量评价。正确描述盲法,记 2 分,提到盲法但未描述,记 1 分,未采用盲法或盲法应用错误,记 0 分。(2)随机方法评价。正确描述随机方法,记 2 分,提到“随机分配”“随机分组”“随机”等,记 1 分,未描述,记 0 分。(3)隐藏方法评价:正确描述隐藏方法,记 1 分,未描述、使用隐藏方法不正确或未使用,记 0 分。(4)随访质量评价:描述各组退出及失访病例的例数及原因,记 1 分,并进行意向性分析,记 2 分,未描述或方法错误记 0 分。Jadad 评价量表满分为 7 分,分 3 个等级^[1]。A 级为低度偏倚(5~6 分):研究方法正确,符合所有评价指标,发生各种偏倚的可能性最低;B 级为中度偏倚(3~4 分):大部分符合评价指标,发生各种偏倚的可能性为中度;C 级为高度偏倚(1~2 分):完全不符合评价指标,发生各种偏倚的可能性很高。

四、资料提取

由 2 名评价员独立完成资料提取和评价,通过讨论解决分歧,如遇到无法获取全文和有疑问的文献,联系作者予以补充。资料的提取包括以下方面:(1)纳入研究的质量评估(是否盲法以及盲法是否正确、随机情况、隐藏方法、随访情况、是否使用 ITT);(2)受试者临床特征(性别、平均年龄、化疗方

案及 ER 是否表达等);(3) 干预措施的特点(试验组与对照组的给药时间、剂量、周期及伴随治疗);(4) 结局指标及研究结果等。

五、统计学分析

采用 RevMan 5.0 统计软件进行 Meta 分析。常用比值比(odds ratio, OR)和 95% 可信区间(confidence interval, CI)作为效应量进行评价。所有纳入研究采用 χ^2 检验分析统计学异质性:当 $P > 0.05$, $I^2 \leq 50\%$, 说明各研究间不存在统计学异质性,采用固定效应模型;当 $P < 0.05$, $I^2 > 50\%$, 说明各研究间存在统计学异质性,采用随机效应模型分析。对纳入研究使用漏斗图进行发表偏倚分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

六、敏感性分析

敏感性分析常用的方法:(1)按不同的研究特征(统计方法、样本量、方法学、是否添加未发表的研究)进行分层 Meta 分析,观察结果有无显著性差异;(2)改变纳入和排除标准后,重新对纳入文献进行 Meta 分析;(3)采用相应的效应模型计算效应合并值的点估计和区间估计;(4)剔除质量较低的文献再进行 Meta 分析。笔者通过上述方法进行敏感性分析,比较前后合并效应间差异有无统计学意义,进而评估结果的稳定性。

结 果

一、检索结果

共检索出 743 篇文献,按纳入和排除标准最终得到 6 项研究^[1-6](图 1)。

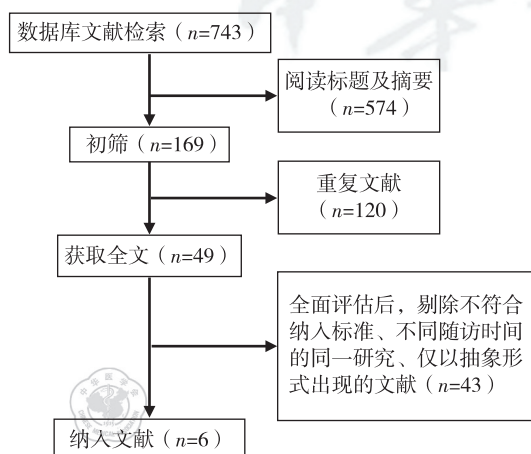


图 1 文献检索流程图

二、质量评价

纳入研究的质量评价和一般特征见表 1 和

表 2。

表 1 纳入研究的 6 篇文献的质量评价(分)

研究	随机方法	分配隐藏	盲法	随访情况	总分	分级
Del Mastro 等 ^[2]	2	1	0	2	5	A
Munster 等 ^[3]	2	1	0	2	5	A
Badawy 等 ^[4]	2	1	0	0	3	B
Sverrisdottir 等 ^[5]	2	1	0	2	5	A
Moore 等 ^[6]	2	1	0	2	5	A
Elgindy 等 ^[7]	2	1	0	2	5	A

三、月经复潮率

治疗期间, GnRHa 联合化疗组的月经复潮率为 19.6%~92.4%, 单纯化疗组为 11.6%~90.5%, 有统计学异质性($I^2 = 67\%$, $P = 0.01$), 选择随机效应模型进行分析, 结果显示绝经前乳腺癌患者接受 GnRHa 联合化疗可提高月经复潮率($OR = 2.42$, 95% CI: 1.16~5.05, $P = 0.02$, 图 2)。

四、敏感性分析

各研究间存在统计学异质性, 利用逐篇剔除的方法进行敏感性分析, 采用固定效应模型, 差异有统计学意义($OR = 1.76$, 95% CI: 1.21~2.56, $P < 0.01$)。剔除 Badawy 等^[4]的研究后, 不存在统计学异质性($I^2 = 0\%$, $P = 0.59$, 图 3), 原因可能与随访情况有关。

五、月经复潮率的分层分析

根据年龄(<40 岁, ≥ 40 岁)、是否使用他莫昔芬及是否采用以蒽环类为基础的化疗方案进行分层分析(图 4)。年龄与月经复潮率无关(<40 岁组: $OR = 1.71$, 95% CI: 0.70~4.15, $P = 0.24$; ≥ 40 岁组: $OR = 1.27$, 95% CI: 0.48~3.34, $P = 0.63$)。与他莫昔芬联合 GnRHa 组相比, 未使用他莫昔芬组的患者月经复潮率差异有统计学意义($OR = 3.39$, 95% CI: 1.73~6.65, $P < 0.01$)。以蒽环类为基础方案化疗联合 GnRHa 对月经复潮有影响($OR = 2.49$, 95% CI: 1.06~5.89, $P = 0.04$)。

六、不良反应发生率

2 组出现的不良反应存在临床异质性, 选择随机效应模型分析。GnRHa 联合化疗组与单纯化疗组的潮热、阴道干涩、情绪改变及性欲下降等不良反应发生率比较, 差异均无统计学意义($OR = 1.87$, 95% CI: 1.00~3.51, $P = 0.05$; $OR = 1.20$, 95% CI: 0.66~2.20, $P = 0.55$; $OR = 1.51$, 95% CI: 0.56~4.07, $P = 0.41$; $OR = 1.21$, 95% CI: 0.64~2.32, $P = 0.56$, 图 5)。

表 2 纳入研究的 6 篇文献的基本情况

研究者	入组时间	方法	患者	干预情况	结果	随访(月)
Del Mastro 等 ^[2]	2003 ~ 2008 年	公开的多中心随机对照	I ~ III 期乳腺癌; 年龄 18 ~ 45 岁; 绝经前女性	手术: 不详。化疗: 6 个周期的 CMF ± 他莫昔芬。放射治疗: 不详。GnRHa: 曲普瑞林每 28 d 3.75 mg 直到化疗结束; 对照组未使用促性腺激素释放激素类似物	更年期提前定义: 化疗结束 1 年后月经功能未恢复, FSH 及 E ₂ 维持在绝经期水平。结果: 化疗引起更年期提前	12
Munster 等 ^[3]	2003 ~ 2007 年	随机双盲安慰剂对照	I ~ III 期乳腺癌; 年龄 < 45 岁; 绝经前女性	手术: 不详。化疗: AC (4 个周期) 或 FEC/FAC (6 个周期) ± 他莫昔芬。放射治疗: 不详。GnRHa: 化疗期间曲普瑞林每 28 d 3.75 mg; 对照组未使用促性腺激素释放激素类似物	保持或不间断月经的定义: 21 ~ 35 d 的规律月经周期, 经期至少 2 d 的出血。月经恢复要求在 6 个月内至少 3 次月经并且 FSH < 40 mU/ml。结果: 自然月经的恢复	> 24
Badawy 等 ^[4]	不详	随机对照	早期乳腺癌; 年龄 18 ~ 40 岁; 绝经前女性	手术: 改良根治术或保留乳房手术加腋窝淋巴结清扫。化疗: 6 个周期 FAC。放射治疗: 无。GnRHa: 戈舍瑞林每 28 d 3.6 mg, 连续 6 个月; 对照组未使用促性腺激素释放激素类似物	卵巢早衰的定义: 排卵及月经早期停止, 血清 FSH 水平不升高 (高促性腺激素水平导致停经)。结果: 自然月经和自然排卵的发生	8
Sverrisdottir 等 ^[5]	1990 ~ 1994 年	多中心随机对照	早期乳腺癌; 绝经前女性	手术: 保留乳房手术。化疗: 6 个周期 CMF 方案 ± 他莫昔芬。保留乳房患者和 ≥ 4 枚淋巴结阳性者接受放射治疗。GnRHa: 戈舍瑞林每 28 d 3.6 mg, 连续 2 年; 对照组未使用促性腺激素释放激素类似物 ± 他莫昔芬	卵巢早衰的定义: 月经停止。结果: 自然月经的发生	> 24
Moore 等 ^[6]	2004 ~ 2011 年	公开的多中心随机对照	原发性激素不敏感 I ~ III A 期乳腺癌; 年龄 18 ~ 49 岁; 绝经前女性	手术: 不详。化疗: < 40 岁使用蒽环类为基础化疗 3 ~ 4 个周期, 约 3 个月; 40 ~ 49 岁使用非蒽环类为基础化疗 6 ~ 8 个周期, 大约 6 个月; HER-2 过表达者使用曲妥珠单抗克隆抗体。放射治疗: 不详。GnRHa: 戈舍瑞林每 28 d 3.6 mg, 连续 2 年; 对照组未使用促性腺激素释放激素类似物	卵巢早衰的定义: 月经停止连续 6 个月及 2 年内 FSH 维持在绝经后水平。结果: 防止卵巢功能衰竭, 降低早期绝经的风险并提高生育率	24
Elgindy 等 ^[7]	2009 ~ 2011 年	随机公开安慰剂对照	原发性激素不敏感型 I ~ III a 期乳腺癌; 年龄 18 ~ 40 岁; 绝经前女性	手术: 不详。GnRHa: 西曲瑞克 0.25 mg/d, 直到 E ₂ < 50 pg/ml, 曲普瑞林每 28 d 3.75 mg; 对照组未使用促性腺激素释放激素类似物	卵巢早衰的定义: 月经停止。结果: 自然月经的发生	18

注: GnRHa 表示促性腺激素释放激素激动剂; E₂ 表示雌二醇; FSH 表示卵泡刺激素; POF 表示卵巢功能衰竭; CMF 表示环磷酰胺+甲氨蝶呤+5-氟尿嘧啶; AC 表示多柔比星+环磷酰胺; FAC 表示 5-氟尿嘧啶+多柔比星+环磷酰胺; FEC 表示 5-氟尿嘧啶+表柔比星+环磷酰胺; TAC 表示多西他赛+多柔比星+环磷酰胺

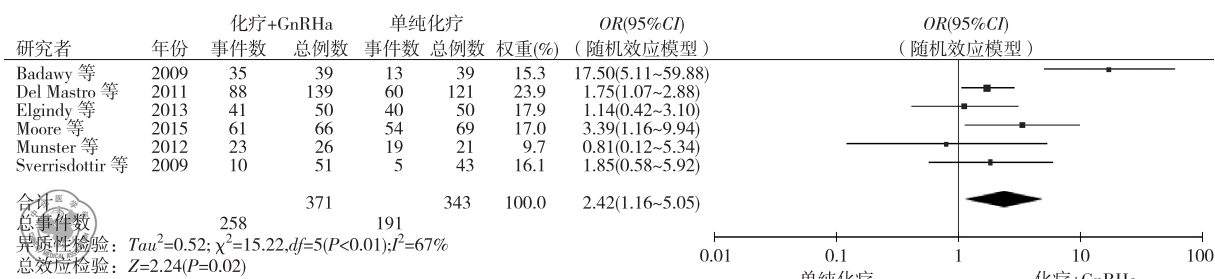


图 2 促性腺激素释放激素激动剂 (GnRHa) + 化疗组与单纯化疗组月经复潮率的森林图及异质性分析

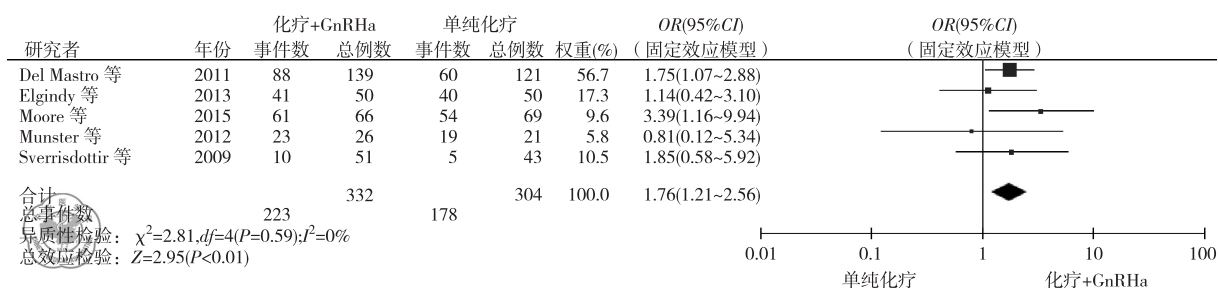


图3 促性腺激素释放激素激动剂+化疗组与单纯化疗组月经复潮率的敏感性分析

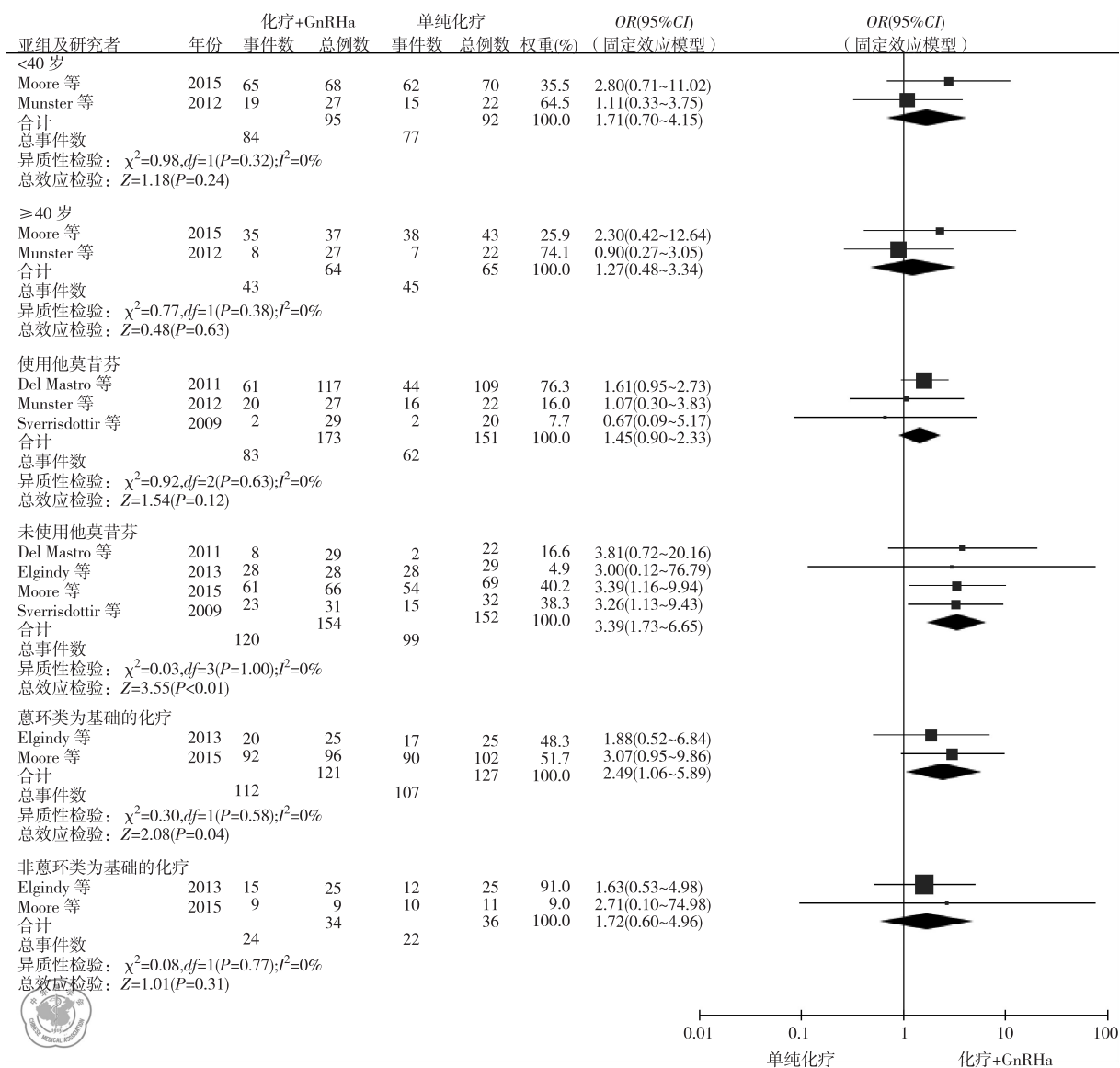


图4 促性腺激素释放激素激动剂(GnRHa)+化疗组与单纯化疗组月经复潮的亚组分析

七、发表偏倚分析

对纳入文献绘制漏斗图发现研究相对集中地分布在底部,两侧较对称(图6),说明偏倚的可能性小。

讨 论

一、GnRHa 的作用机制

促性腺激素释放激素(gonadotropin releasing hormone, GnRH)类似物是一种人工合成的促性腺激

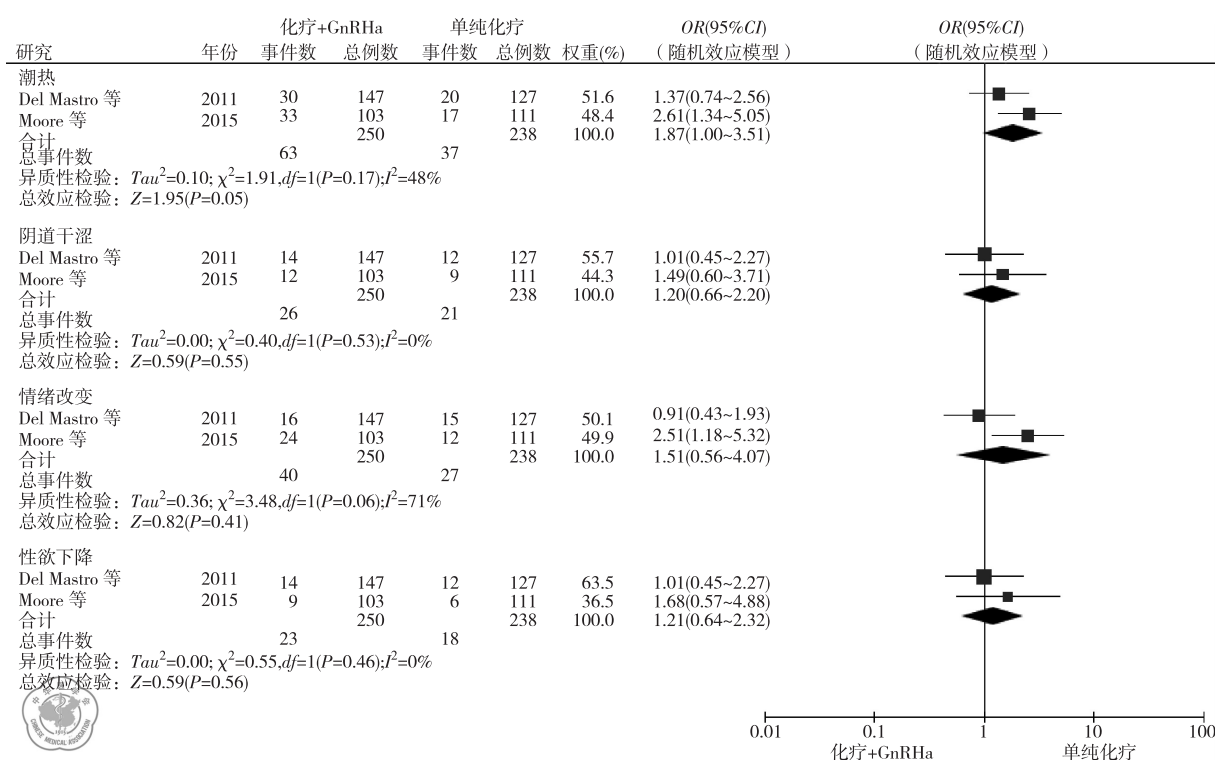


图5 促性腺激素释放激素激动剂(GnRHa)+化疗组与单纯化疗组不良反应发生率的森林图及异质性分析

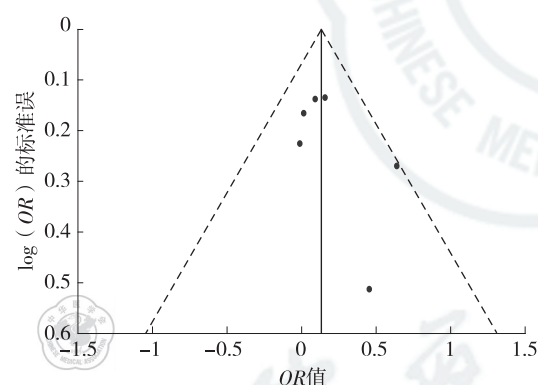


图6 促性腺激素释放激素激动剂+化疗组与单纯化疗组月经复潮率比较的论文发表偏倚漏斗图

素释放激素,包括 GnRHa 和促性腺激素释放激素拮抗剂(gonadotropin releasing hormone antagonist, GnRHa),与 GnRH 受体相关,主要分布在垂体前叶、下丘脑、卵巢及子宫等部位,激动后可以调节卵泡刺激素(follicle stimulating hormone, FSH)和黄体生成素(luteinizing hormone, LH)的合成及分泌,并调节下丘脑-垂体-卵巢轴(hypothalamic-pituitary-ovarian axis, HPOA)的功能。GnRHa 被称为“可逆的药物去势”,广泛用于临床^[8]。首次使用出现“点火效应(flare-up)”,1 周后降至正常水平,2 周内才能抑制性腺分泌,期间有可能加重化疗药物对卵巢的损害,因此,首次用药最好在化疗前 1~2 周^[9],目

前,临床应用的 GnRHa 药物主要有戈舍瑞林、亮丙瑞林、曲普瑞林、布舍瑞林等^[10]。

二、化疗药物损害卵巢功能的机制

人体的性腺组织对放、化疗高度敏感,特别是处在排卵期的滤泡^[11-12]。化疗药物对卵巢功能的损害机制主要有:(1)损伤卵巢营养血管,导致卵巢皮质纤维化,出现卵巢萎缩和卵泡耗损^[13];(2)化疗药物(特别是烷化剂)直接杀伤卵巢细胞,破坏发育阶段的卵泡、静止期的原始卵泡前颗粒细胞及未发育的卵母细胞,减少卵泡细胞,破坏卵巢的卵泡储备功能^[14];(3)通过神经鞘磷脂信号途径和 Bcl-2 家族途径来诱导卵母细胞凋亡;(4)抑制卵巢颗粒细胞的功能甚至凋亡来影响卵母细胞发育的微环境,引起性激素水平的变化,导致卵泡数量减少、黄体功能丧失。

三、GnRHa 对卵巢功能的保护机制

GnRHa 对卵巢功能的保护机制主要有以下几点:(1)直接作用于颗粒细胞、卵母细胞和卵丘复合体等,减少细胞凋亡;(2)减少卵巢的血供,降低化疗药物在卵巢的蓄积;(3)抑制 FSH 释放,阻止卵泡募集,减轻初级卵泡的破坏;(4)保护卵巢生殖干细胞;(5)可能影响卵巢细胞的凋亡,保护卵巢功能。大部分绝经前乳腺癌患者在化疗前或化疗期间联合 GnRHa 可将血清雌二醇(E_2)水平降至卵巢去势后或绝经后水平,抑制卵巢功能,避免化疗药物的损

害^[15]。GnRHa 上调鞘氨醇磷酸酯,调节细胞生长,抑制卵巢细胞凋亡^[16]。

绝经前乳腺癌患者的预后不良可能与长期雌激素的刺激相关。Cuzick 等^[17]的研究结果显示:(1) GnRHa 仅对 ER 阳性的患者有效;(2) 化疗联合他莫昔芬比单纯化疗治疗后再联合 GnRHa 的获益更显著;(3) 单用 GnRHa 的疗效与化疗相似;(4) 卵巢功能抑制可降低乳腺癌患者的 5 年复发率,提高绝对获益率。GnRHa 可降低 ER 阳性乳腺癌患者的复发率和病死率。

四、本研究的局限性

月经不是反映卵巢功能的唯一指标,还包括基础激素水平测定(如 FSH、LH、E₂ 等)、细胞因子测定(抑制素 A、抑制素 B、抗苗勒管激素)、超声检测和刺激试验。超声引导下测量抗苗勒管激素进行窦卵泡计数是一种在乳腺癌辅助化疗后检测残余卵巢功能的有效手段。本研究缺乏有效数据评估卵巢功能储备。

由于偏倚因素的影响,对纳入文献进行发表偏倚分析。漏斗图表明无统计学意义的发表偏倚,进一步证明结果的可靠性。但本研究部分文献没有按合格的评价指标实施,有可能出现潜在的语言偏倚、选择偏倚、检测偏倚和实施偏倚;部分研究包含进行内分泌治疗的 ER 阳性患者;部分患者进行放射治疗,这都可能是重要的潜在偏倚。在年龄因素的亚组分析中例数不充足,没有足够的统计数据进行精确评估。本研究仅采用月经复潮作为临床指标,也许增加激素标志物测定和卵巢超声检查会更全面。纳入研究的随访时间较短,不能长期观察 GnRHa 抑制卵巢功能的效应。

五、GnRHa 保护绝经前乳腺癌患者卵巢功能的有效性、安全性

本研究结果表明 GnRHa 联合化疗能有效提高绝经前乳腺癌患者的月经复潮率,可能对卵巢有保护作用。

化疗在乳腺癌综合治疗中至关重要。年龄、化疗方案、化疗药物种类及化疗药物累积剂量都对患者的卵巢功能有重要影响。Tiong 等^[18]报道年龄是化疗影响卵巢功能唯一具有统计学意义的危险因素。年龄越小,化疗对卵巢的损害越轻,月经复潮率越高。化疗药物损害卵巢功能影响月经复潮与化疗方案有一定关系^[19]。研究显示,烷化剂(如环磷酰胺)损伤卵巢最严重,其次是蒽环类药物,损伤最小的是抗代谢药物^[20-21]。紫杉类药物对卵巢功能的

危害性尚未确定,但研究表明含紫杉类药物的新辅助化疗会增加卵巢功能的损伤^[22-23]。

GnRH 受体常出现在三阴性乳腺癌中,临床前研究表明使用 GnRH 类似物与抑制生长、降低转移及在异种移植模型中的细胞凋亡有关^[24-26]。一项关于曲普瑞林在化疗+他莫昔芬和化疗+依西美坦的研究表明对激素敏感的乳腺癌患者化疗过程中进行卵巢功能抑制是安全的^[27]。未使用他莫昔芬和蒽环类为基础方案化疗的乳腺癌患者联合 GnRHa 保护卵巢是可以预期的。年轻患者比中老年患者的复发风险更高,综合治疗时间更长,可能对生育功能造成影响。GnRHa 联合化疗有效防止卵巢衰竭,降低更年期提前的风险,有望提高自然妊娠。

GnRHa 抑制性腺,可引起典型的更年期症状,主要包括潮热、情绪改变、阴道干涩、性欲下降、失眠、骨质疏松等,患者在化疗期间可耐受^[28]。

综上所述,通过对 6 项研究的数据进行 Meta 分析结果显示 GnRHa 联合化疗可以提高绝经前乳腺癌患者化疗后月经复潮。

参 考 文 献

- [1] Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? [J]. *Control Clin Trials*, 1996, 17(1): 1-12.
- [2] Del Mastro L, Boni L, Michelotti A, et al. Effect of the gonadotropin-releasing hormone analogue triptorelin on the occurrence of chemotherapy-induced early menopause in premenopausal women with breast cancer: a randomized trial [J]. *JAMA*, 2011, 306(3): 269-276.
- [3] Munster PN, Moore AP, Ismail-Khan R, et al. Randomized trial using gonadotropin-releasing hormone agonist triptorelin for the preservation of ovarian function during (neo) adjuvant chemotherapy for breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(5): 533-538.
- [4] Badawy A, Elnashar A, El-Ashry M, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonists for prevention of chemotherapy-induced ovarian damage: prospective randomized study [J]. *Fertil Steril*, 2009, 91(3): 694-697.
- [5] Sverrisdottir A, Nystedt M, Johansson H, et al. Adjuvant goserelin and ovarian preservation in chemotherapy treated patients with early breast cancer: results from a randomized trial [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2009, 117(3): 561-567.
- [6] Moore HC, Unger JM, Phillips KA, et al. Goserelin for ovarian protection during breast-cancer adjuvant chemotherapy [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(10): 923-932.
- [7] Elgindy EA, El-Haieg DO, Khorshid OM, et al. Gonadotrophin suppression to prevent chemotherapy-induced ovarian damage: a randomized controlled trial [J]. *Obstet Gynecol*, 2013, 121(1): 78-86.
- [8] Li X, Kang X, Deng Q, et al. Combination of a GnRH agonist with an antagonist prevents flare-up effects and protects primordial ovarian

- follicles in the rat ovary from cisplatin-induced toxicity: a controlled experimental animal study[J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2013, 11:16.
- [9] Cedrin-Durnerin I, Bulwa S, Herve F, et al. The hormonal flare-up following gonadotrophin-releasing hormone agonist administration is influenced by a progestogen pretreatment[J]. *Hum Reprod*, 1996, 11(9):1859-1863.
- [10] 罗素芳, 蒋凤艳. GnRHa 对化疗引起卵巢功能损害的保护作用的 Meta 分析[J]. *现代妇产科进展*, 2013, 22(12):967-971.
- [11] Ataya K, Rao LV, Lawrence E, et al. Luteinizing hormone-releasing hormone agonist inhibits cyclophosphamide-induced ovarian follicular depletion in rhesus monkeys[J]. *Biol Reprod*, 1995, 52(2):365-372.
- [12] Ataya K, Ramahi-Ataya A. Reproductive performance of female rats treated with cyclophosphamide and/or LHRH agonist[J]. *Reprod Toxicol*, 1993, 7(3):229-235.
- [13] Magon N. Gonadotropin releasing hormone agonists: Expanding vistas[J]. *Indian J Endocrinol Metab*, 2011, 15(4):261-267.
- [14] 赵雪静, 黄艳红. GnRH 拮抗剂对化疗中卵巢的保护作用[J]. *中国妇幼保健研究*, 2007, 18(4):337-339.
- [15] Del ML, Catzeddu T, Boni L, et al. Prevention of chemotherapy-induced menopause by temporary ovarian suppression with goserelin in young, early breast cancer patients[J]. *Ann Oncol*, 2006, 17(1):74-78.
- [16] Li F, Turan V, Lierman S, et al. Sphingosine-1-phosphate prevents chemotherapy-induced human primordial follicle death[J]. *Hum Reprod*, 2014, 29(1):107-113.
- [17] Cuzick J, Ambrosini 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.
- [18] Tiong V, Rozita AM, Taib NA, et al. Incidence of chemotherapy-induced ovarian failure in premenopausal women undergoing chemotherapy for breast cancer[J]. *World J Surg*, 2014, 38(9):2288-2296.
- [19] Sukumvanich P, Case LD, Van Zee K, et al. Incidence and time course of bleeding after long-term amenorrhea after breast cancer treatment: a prospective study[J]. *Cancer*, 2010, 116(13):3102-3111.
- [20] Jenninga E, Louwe LA, Peters AA, et al. Timing of fertility preservation procedures in a cohort of female patients with cancer[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2012, 160(2):170-173.
- [21] Sonmezer M, Oktay K. Fertility preservation in female patients[J]. *Hum Reprod Update*, 2004, 10(3):251-266.
- [22] Anderson RA, Cameron DA. Assessment of the effect of chemotherapy on ovarian function in women with breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(12):1630-1631.
- [23] Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Huovinen R, et al. Adjuvant capecitabine, docetaxel, cyclophosphamide, and epirubicin for early breast cancer: final analysis of the randomized FinXX trial[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(1):11-18.
- [24] Buchholz S, Seitz S, Schally AV, et al. Triple-negative breast cancers express receptors for luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) and respond to LHRH antagonist cetrorelix with growth inhibition[J]. *Int J Oncol*, 2009, 35(4):789-796.
- [25] Grundker C, Fost C, Fister S, et al. Gonadotropin-releasing hormone type II antagonist induces apoptosis in MCF-7 and triple-negative MDA-MB-231 human breast cancer cells in vitro and in vivo[J]. *Breast Cancer Res*, 2010, 12(4):R49.
- [26] Schubert A, Hawighorst T, Emons G, et al. Agonists and antagonists of GnRH- I and -II reduce metastasis formation by triple-negative human breast cancer cells in vivo[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2011, 130(3):783-790.
- [27] Pagani O, Regan MM, Walley BA, et al. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(2):107-118.
- [28] Del ML. Temporary ovarian suppression with goserelin and ovarian function protection in patients with breast cancer undergoing chemotherapy[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(24):3339-3340.
- (收稿日期:2017-06-12)

廖春淮, 刘剑仑. 促性腺激素释放激素激动剂对绝经前乳腺癌患者化疗期间月经复潮影响的 Meta 分析[J/CD]. *中华乳腺病杂志(电子版)*, 2018, 12(5):282-289.