

بررسی فراوانی آمنوره ناشی از شیمی درمانی در بیماران غیر یائسه مبتلا به سرطان پستان در بیمارستان آیت ا... روحانی بابل

دکتر محمد رعنائی^۱، دکتر محسن وکیلی صادقی^{۲*}، دکتر محمد حسین تقوایی^۳

۱. دانشیار گروه پاتولوژی، واحد توسعه تحقیقات بیمارستان آیت الله روحانی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران.
۲. استادیار گروه هماتولوژی و مدیکال انکولوژی، مرکز تحقیقات سرطان، پژوهشکده سلامت، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران.
۳. پزشک عمومی، واحد توسعه تحقیقات بیمارستان آیت الله روحانی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۱۲/۱۰ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۰۳/۰۹

خلاصه

مقدمه: سرطان پستان، شایع ترین سرطان زنان در تمام دنیاست. یکی از عوارض دیررس و طولانی مدت رژیم های شیمی درمانی که در درمان این بیماران استفاده می شود، آمنوره ناشی از کموتراپی (CIA) می باشد. تحقیقات نشان داده اند که CIA باعث بهبود پیش آگهی در بیماران مبتلا به سرطان پستان با ریسپتور استروژن مثبت می شود، لذا مطالعه حاضر با هدف بررسی فراوانی CIA در بیماران مبتلا به سرطان پستان انجام شد.

روش کار: این مطالعه توصیفی تحلیلی گذشته نگر بر روی ۹۶ از بیماران غیر یائسه زیر ۵۰ سال که در طی سال های ۹۴-۱۳۸۸ در بیمارستان آیت الله روحانی بابل به علت آدنوکارسینوم پستان تحت شیمی درمانی قرار گرفتند، انجام شد. رژیم شیمی درمانی شامل ۶ دوره آدریامایسین و اندوکسان (AC) هر ۲ هفته یا ۴ دوره AC و ۴ دوره تاکسان بود. اطلاعات دموگرافیک بیماران، زمان های قطع و برگشت قاعدگی، رژیم شیمی درمانی، اندازه تومور و تعداد غدد لنفاوی درگیر با استفاده از پرسشنامه محقق ساخت جمع آوری و با استفاده از نرم افزار آماری SPSS (نسخه ۱۸) و آزمون های آماری کای اسکور و تی مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها: در این مطالعه ۳۶ نفر از بیماران (۳۷/۵٪) سن کمتر و یا مساوی ۴۰ سال و ۶۰ نفر (۶۲/۵٪) بین ۴۰-۵۰ سال داشتند. ۵۸ بیمار (۶۰/۴٪) دچار CIA شدند. ۴۴ نفر (۷۳/۳٪) از بیماران بین ۴۰-۵۰ سال و ۱۴ نفر (۳۸٪) از بیماران کمتر از ۴۰ سال دچار CIA شدند (p=۰/۰۰۱). CIA در رژیم AC ۶۱٪ و در رژیم AC و تاکسان ۵۹/۵٪ بود (p=۰/۸۷).

نتیجه گیری: آمنوره ناشی از شیمی درمانی شایع است و در سن بالای ۴۰ سال بسیار شایع تر می باشد. همچنین اضافه کردن تاکسان به رژیم AC موجب افزایش CIA نمی شود.

کلمات کلیدی: آمنوره، کموتراپی، سرطان پستان، taxane

* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر محسن وکیلی صادقی؛ مرکز تحقیقات سرطان، پژوهشکده سلامت، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران.
تلفن: ۰۱۱-۳۲۲۳۸۳۰۱؛ پست الکترونیک: mvakili89@gmail.com

مقدمه

سرطان پستان، شایع‌ترین سرطان زنان در تمام دنیا است (۱). پیش‌بینی می‌شود تا سال ۲۰۵۰ بروز جهانی سرطان پستان در زنان به حدود ۳/۲ میلیون مورد جدید در سال برسد. حدود ۷٪ از زنان مبتلا به سرطان پستان قبل از ۴۰ سالگی تشخیص داده می‌شوند و این بیماری حدود ۴۰٪ از سرطان‌های این گروه سنی را تشکیل می‌دهد (۲، ۳). یکی از عوارض دیررس و طولانی‌مدت رژیم‌های شیمی‌درمانی در درمان این بیماران، آمنوره ناشی از شیمی‌درمانی (CIA)^۱ می‌باشد (۴). شیمی‌درمانی علی‌رغم اینکه سبب افزایش میزان بقا در سرطان پستان می‌شود، موجب عوارض کوتاه‌مدت مانند سرکوب مغز استخوان، تهوع، استفراغ، آلویسی و عوارض بلندمدت از جمله اختلال عملکرد تخمدان و یائسگی زودرس می‌شود. تحقیقات بسیاری در مورد اختلال عملکرد تخمدان به دنبال شیمی‌درمانی در مبتلایان به سرطان پستان صورت گرفته است. نتایج نشان داده است که یک سوم از بیماران تحت درمان شیمی‌درمانی در حین درمان، دچار آمنوره شده‌اند. اکثر بیماران پس از گذشت یک‌سال از ختم دوره درمان همچنان آمنوره باقی می‌مانند (۱).

بنابر تعریف، آمنوره ناشی از شیمی‌درمانی به قطع قاعدگی طی یک‌سال از شروع شیمی‌درمانی که حداقل به مدت ۱۲ ماه ادامه پیدا کند، اطلاق می‌شود (۵). بروز CIA به عواملی همچون سن، دوز و نوع رژیم شیمی‌درمانی بستگی دارد. آنتراسایکلین‌ها به‌طور مشخص باعث بروز آمنوره ناشی از شیمی‌درمانی می‌شوند. این سؤال که اضافه کردن تاکسان به رژیم حاوی آنتراسایکلین باعث افزایش CIA می‌شود یا نه نیز مورد مطالعات بعدی قرار گرفته است. در مطالعه فیدالگو و همکاران (۲۰۱۰)، ۷۵/۵٪ بیماران که رژیم حاوی آنتراسایکلین دریافت کردند در مقابل ۸۲/۷٪ بیماران که تاکسان به رژیم آنها اضافه شد، دچار CIA شدند، ولی از نظر آماری این اختلاف معنی‌دار نبود ($p=0/16$) (۶). تحقیقات نشان داده‌اند که CIA در بیماران مبتلا به سرطان پستان با رسیپتور استروژن مثبت باعث بهبود

پیش‌آگهی می‌شود (۷). از این رو، مطالعه حاضر با هدف بررسی فراوانی آمنوره ناشی از شیمی‌درمانی در بیماران غیریائسه مبتلا به سرطان پستان در بیمارستان آیت‌ا... روحانی بابل انجام شد.

روش کار

در این مطالعه هم‌گروهی گذشته‌نگر ۹۶ نفر از بیماران غیریائسه زیر ۵۰ سال که در طی سال‌های ۹۴-۱۳۸۸ در بیمارستان آیت‌الله روحانی بابل به علت آدنوکارسینوم پستان تحت شیمی‌درمانی قرار گرفتند، وارد مطالعه شدند. این مطالعه پس از کسب اجازه از کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی بابل (MUBABOL.HRI.REC.1396.68) انجام گرفت. اطلاعات دموگرافیک بیماران (سن در زمان تشخیص، قد، وزن، شاخص توده بدنی) و زمان برگشت قاعدگی، همچنین نوع داروهای شیمی‌درمانی و طبقه‌بندی بیماری بر اساس سیستم TNM^۲ (تومور، نود، متاستاز)، در پرسشنامه‌ای که توسط محقق طراحی شده بود، جمع‌آوری گردید. بیماران متاستاتیک، بیماران که با رژیم‌های شیمی‌درمانی دیگر درمان شدند، بیماران که آگونیسست GNRH دریافت کردند و بیماران با اطلاعات ناقص، از مطالعه خارج شدند. بیماران تا حداقل یک‌سال بعد از اتمام شیمی‌درمانی تحت پیگیری قرار گرفتند. بیمارانی که تا یک‌سال بعد از شروع شیمی‌درمانی دچار قطع قاعدگی شده بودند و حداقل یک‌سال آمنوره آنها ادامه داشت، در گروه CIA و بقیه بیماران واجد شرایط در گروه بدون CIA قرار گرفتند. پروتکل شیمی‌درمانی شامل ۴ نوبت تزریق آدریامایسین و اندوکسان سپس ۴ نوبت پکلی تکسل یا docetaxel و یا ۶ جلسه آدریامایسین و اندوکسان به فاصله هر ۲ هفته بود. رسیپتور HER-2 برای همه بیماران چک شد و در صورت نیاز و توان مالی بیمار، تراستوزوماب بعد از AC تزریق شد.

داده‌ها پس از گردآوری با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۱۸) و آزمون‌های کای اسکور، تی و با

² Tumor, Node, Metastasis

¹ chemotherapy induced amenorrhea

روش تک‌متغیره مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

سال بود. ۳۶ نفر (۳۷/۵٪) از بیماران سن کمتر و یا مساوی ۴۰ سال و ۶۰ نفر (۶۲/۵٪) بیشتر از ۴۰ سال و کمتر از ۵۰ سال داشتند. اطلاعات بیماران در جدول ۱ آمده است.

یافته‌ها

در این مطالعه ۹۶ بیمار مورد بررسی قرار گرفتند. میانگین سن بیماران در زمان تشخیص بیماری ۴۱±۵/۵

جدول ۱- توزیع فراوانی بیماران بر اساس شاخص توده بدنی و وضعیت اندازه تومور و غدد لنفاوی بر اساس مرحله‌بندی TNM در بیماران مورد مطالعه

متغیر	تعداد (درصد)
T1	۲۲ (۲۲/۹)
T2	۶۲ (۶۴/۶)
T3	۱۱ (۱۱/۵)
T4	۱ (۱)
اندازه تومور	
N0	۴۳ (۴۴/۸)
N1	۳۳ (۳۴/۴)
N2	۱۸ (۱۸/۸)
N3	۲ (۲/۱)
درگیری غدد لنفاوی	
نرمال	۲۵ (۲۶)
شاخص توده بدنی	
اضافه وزن	۳۸ (۳۹/۶)
چاق	۳۳ (۳۴/۴)

در ۶ نفر (۶/۲٪) از بیماران قاعدگی قطع نشد. ۵۸ نفر (۶۰/۴٪) از بیماران دچار CIA شدند که ۴۴ نفر (۷۵/۸٪) از آنها سن بیشتر از ۴۰ سال داشتند (جدول ۲). آمنوره در بیماران بین ۴۰-۵۰ سال (OR=۴/۳۲، CI:۰/۹۵-۲/۵۶) شایع‌تر از بیماران با سن کمتر از ۴۰ سال بود.

جدول ۲- فراوانی آمنوره ناشی از شیمی‌درمانی بر اساس سن زمان تشخیص در زنان مبتلا به سرطان پستان

سن	آمنوره	
	ایجاد شد (درصد)	ایجاد نشد (درصد)
کمتر یا مساوی ۴۰ سال	۱۴ (۳۸/۹)	۲۲ (۶۱/۱)
سطح معنی‌داری	۰/۰۰۱	

در این مطالعه ۵۹ نفر (۶۱/۵٪) از بیماران تحت درمان با رژیم حاوی تاکسان قرار گرفتند. فراوانی CIA در بیمارانی که رژیم شیمی‌درمانی حاوی تاکسان دریافت کردند (۶۱٪) نسبت به بیمارانی که تاکسان دریافت نکرده بودند (۵۹/۵٪)، از نظر آماری معنی‌دار نبود (p=۰/۸۷) (جدول ۳).

در این مطالعه ارتباط معنی‌داری بین شاخص توده بدنی و ایجاد آمنوره ناشی از شیمی‌درمانی یافت نشد (p=۰/۵).

جدول ۳- فراوانی آمنوره ناشی از شیمی‌درمانی بر اساس رژیم شیمی‌درمانی

رژیم درمانی	آمنوره	
	ایجاد شد (درصد)	ایجاد نشد (درصد)
AC-T*	۳۶ (۶۱)	۲۳ (۳۹)
AC	۲۲ (۵۹/۵)	۱۵ (۴۰/۵)
سطح معنی‌داری	۰/۸۷	

*A=Adriamycin C=Cyclophosphamide T=Taxane

بحث

بروز آمنوره ناشی از شیمی‌درمانی به عواملی همچون سن، دوز و نوع رژیم شیمی‌درمانی بستگی دارد (۶). در مطالعه حاضر فراوانی آمنوره ناشی از شیمی‌درمانی کمکی برابر با ۵۸ نفر (۶۰٪) بود. همچنین اضافه کردن تاکسان به رژیم AC موجب افزایش CIA نشد. مطالعات متعددی در مورد میزان وقوع CIA انجام شده که به برخی از آنها اشاره می‌شود. در مطالعه اوکانامی و همکاران (۲۰۱۱) آمنوره در ۱۴ نفر (۲۱٪) از بیماران مورد مطالعه، در مطالعه پرز فیدالگو و همکاران (۲۰۱۰) در ۲۲۲ نفر (۹۳٪)، در مطالعه پورعلی و همکاران (۲۰۱۳) در ۷۰ نفر (۵۸٪)، در مطالعه لیم و همکاران (۲۰۱۵) در ۸۵ نفر (۳۰٪) و در مطالعه کیل و همکاران (۲۰۰۶) در ۱۰ نفر (۶٪) از بیماران رخ داد (۵، ۶، ۱۰-۸).

به این ترتیب کمترین فراوانی CIA مربوط به مطالعه کیل و بیشترین فراوانی CIA مربوط به مطالعه پرز فیدالگو بود. در مطالعه کیل و همکاران (۲۰۰۶) سن افراد مورد مطالعه کمتر از ۳۵ سال و رژیم شیمی‌درمانی در این مطالعه شامل^۱ (CMF) و یا AD (رژیم بر پایه آنتراسایکلین) بود (۱۰). در سایر مطالعات مندرج در جدول ۵-۱ رژیم درمانی تقریباً مشابه مطالعه حاضر بود. در مطالعه پرز فیدالگو و همکاران (۲۰۱۰) فراوانی CIA در زنان زیر ۴۰ سال، ۵۲٪ بود. اینکه چرا در این مطالعه نسبت به سایر مطالعات فراوانی آمنوره بالاتر بود، مشخص نیست و شاید مربوط به خصوصیات ژنتیکی بیماران آنها بوده باشد. همچنین در مطالعه آنها مصرف داروهای ضداستروژن در زنانی که رسپتور هورمونی مثبت داشتند، موجب افزایش معنی‌دار CIA نشد (۶). در مطالعه پورعلی برخلاف بیشتر مطالعات دیگر، سن ارتباط آماری معنی‌داری با بروز CIA نداشت، البته حداکثر سن بیماران آنها ۴۵ سال بود. در متآنالیز زلوس و همکار (۲۰۱۶) میزان CIA در زنان جوان‌تر از ۳۵ سال برابر با ۲۶٪، در زنان ۳۵-۴۰ سال برابر با ۳۹٪ و در زنان مسن‌تر از ۴۰ سال برابر با ۷۷٪ گزارش شد که این آمار بسیار نزدیک به مطالعه حاضر بود (۳۸٪ برای زنان

زیر ۴۰ سال و ۷۳٪ در زنان بیش از ۴۰ سال سن) (۱۱).

در بیشتر مطالعاتی که افزودن تاکسان به رژیم حاوی ادريامایسین را بررسی کردند، اختلاف معنی‌دار در افزایش فراوانی آمنوره یافت نشد. در مطالعه پورعلی و همکاران (۲۰۱۳) در ۱۱۹ بیمار و در پرز فیدالگو و همکاران (۲۰۱۰) روی ۳۰۵ بیمار افزودن تاکسان به رژیم حاوی آنتراسایکلین موجب افزایش آمنوره شد، ولی این افزایش از نظر آماری معنی‌دار نبود (۸۲٪) در مقابل ۷۵٪ در مطالعه پرز فیدالگو و همکاران (۲۰۱۰) (۵، ۶). مطالعه اوکانامی و همکاران (۲۰۱۱) فقط روی ۶۶ بیمار انجام شد و تأثیر اضافه کردن تاکسان به آنتراسایکلین در CIA نامشخص ماند (۸)، ولی در مطالعه تام و همکاران (۲۰۰۷) روی ۱۹۱ بیمار، فراوانی CIA در رژیم حاوی تاکسان که متعاقب AC داده شد، ۶۴٪ و در رژیم AC، ۵۵٪ بود و نتیجه‌گیری شد که اضافه کردن تاکسان ۱/۹ بار خطر CIA را افزایش می‌دهد (p=۰/۰۵)، ولی میزان برگشت‌پذیری آمنوره را تغییری نمی‌دهد. در مطالعه حاضر افزودن تاکسان به رژیم AC موجب افزایش خطر CIA نشد. در مطالعه تام CIA در بیماران بالای ۴۰ سال ۴/۶ بار شایع‌تر از بیماران جوان‌تر اتفاق افتاد که بسیار نزدیک به نتیجه مطالعه حاضر بود (۱۲).

از نقایص این مطالعه، عدم ذکر آمار بیمارانی است که تاموکسیفن مصرف می‌کردند، زیرا این دارو می‌تواند به‌عنوان عامل مخدوش‌کننده در ایجاد آمنوره تلقی شود و دو گروه مختلف مورد مطالعه از این نظر می‌بایست همسان‌سازی می‌شدند.

نتیجه‌گیری

آمنوره ناشی از شیمی‌درمانی شایع است و سن به‌عنوان یک ریسک فاکتور مستقل و قوی در ایجاد CIA مطرح می‌باشد (۶۰٪). بروز CIA در بیماران بالای ۴۰ سال سن (۷۳٪) به‌طور معنی‌دار بیش از بیماران کمتر از ۴۰ سال (۳۸٪) بود (p=۰/۰۰۱). در واقع سن بیش از ۴۰ سال، خطر CIA را ۴/۳ بار افزایش داد. همچنین در این مطالعه اضافه کردن تاکسان به رژیم شیمی‌درمانی

¹ cyclophosphamide, methotrexate, fluorouracil

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از همکاران واحد توسعه تحقیقات بالینی بیمارستان آیت الله روحانی بابل جهت همکاری در انجام این مطالعه، تشکر و قدردانی می‌شود.

حاوی آدریامایسین و سیکلوفسفامید موجب افزایش CIA نشد. در این مطالعه سن به‌عنوان یک ریسک فاکتور مستقل در ایجاد CIA بود؛ به طوری که با افزایش سن، میزان آمنوره ناشی از شیمی‌درمانی بیشتر می‌شد.

منابع

1. Keihanian SH, Fotokian Z, Ghaffari F, Vahdani M, Shirinkam F, Saravi MM. Incidence of chemotherapy-induced amenorrhea in non-menopausal women with breast cancer. *Journal of Mazandaran University of Medical Sciences* 2009; 19(70):9-17.
2. Tao Z, Shi A, Lu C, Song T, Zhang Z, Zhao J. Breast cancer: epidemiology and etiology. *Cell biochemistry and biophysics* 2015; 72(2):333-8.
3. Anders CK, Johnson R, Litton J, Phillips M, Bleyer A. Breast cancer before age 40 years. In *Seminars in oncology* 2009; 36(3):237-249.
4. Mousavi SM, Montazeri A, Mohagheghi MA, Jarrahi AM, Harirchi I, Najafi M, et al. Breast cancer in Iran: an epidemiological review. *The breast journal* 2007; 13(4):383-91.
5. Pourali L, Kermani AT, Ghavamnasiri MR, Khoshroo F, Hosseini S, Asadi M, et al. Incidence of chemotherapy-induced amenorrhea after adjuvant chemotherapy with taxane and anthracyclines in young patients with breast cancer. *Iranian journal of cancer prevention* 2013; 6(3):147.
6. Pérez-Fidalgo JA, Roselló S, García-Garré E, Jordá E, Martín-Martorell P, Bermejo B, et al. Incidence of chemotherapy-induced amenorrhea in hormone-sensitive breast cancer patients: the impact of addition of taxanes to anthracycline-based regimens. *Breast cancer research and treatment* 2010; 120(1):245-51.
7. Zhou Q, Yin W, Du Y, Shen Z, Lu J. Prognostic impact of chemotherapy-induced amenorrhea on premenopausal breast cancer: a meta-analysis of the literature. *Menopause (New York, NY)* 2015; 22(10):1091.
8. Okanami Y, Ito Y, Watanabe C, Iijima K, Iwase T, Tokudome N, et al. Incidence of chemotherapy-induced amenorrhea in premenopausal patients with breast cancer following adjuvant anthracycline and taxane. *Breast cancer* 2011; 18(3):182-8.
9. Liem GS, Mo FK, Pang E, Suen JJ, Tang NL, Lee KM, et al. Chemotherapy-related amenorrhea and menopause in young Chinese breast cancer patients: analysis on incidence, risk factors and serum hormone profiles. *PLoS one* 2015; 10(10):e0140842.
10. Kil WJ, Do Ahn S, Shin SS, Lee SW, Choi EK, Kim JH, et al. Treatment-induced menstrual changes in very young (< 35 years old) breast cancer patients. *Breast cancer research and treatment* 2006; 96(3):245-50.
11. Zavos A, Valachis A. Risk of chemotherapy-induced amenorrhea in patients with breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Acta Oncologica* 2016; 55(6):664-70.
12. Tham YL, Sexton K, Weiss H, Elledge R, Friedman LC, Kramer R. The rates of chemotherapy-induced amenorrhea in patients treated with adjuvant doxorubicin and cyclophosphamide followed by a taxane. *American journal of clinical oncology* 2007; 30(2):126-32.