

# آمنوره ثانویه به دنبال شیمی درمانی در سرطان پستان بیمارستان قائم (عج) و امید

نویسندگان:

زهرا یوسفی\*

دانشیار گروه زنان و مامایی دانشگاه علوم پزشکی مشهد

فاطمه همایی

استادیار گروه انکولوژی دانشگاه علوم پزشکی مشهد

مرضیه مسینی

دستیار تخصصی زنان و مامایی

تاریخ ارائه: ۸۵/۴/۲ تاریخ پذیرش: ۸۵/۶/۶

## Chemotherapy-Induced Secondary Amenorrhea in Breast Cancer Patients in Ghaem and Omid Hospitals

### Abstract

**Introduction:** The objective of this study was to investigate the impact of chemotherapy-induced secondary amenorrhea in breast cancer patients and its relationship to number of therapy courses and type of chemotherapy agents.

**Methods and Material:** This descriptive cross-sectional study was done during eight years in oncology department of Ghaem and Omid Hospitals of Mashhad University in 1997-2005. Trial group were 120 pre menopausal patients. That menstrual cycle status during treatment and in follow-up periods in these selected patients was recorded. These patients divided into three groups. For first group chemotherapy agents of cyclophosphamide, metothexate and fluoroucil (CMF) recommended; versus the second group, who used cyclophosphamide, adriamycine and fluoroucil (CAF), and the third group, who received adriamycine and cyclophosphamide (AC). None of these patients used tamoxifen. In evaluation different criteria included: menstrual cycle status before and after chemotherapy, incidence of secondary amenorrhea and correlation between amenorrhea with types and courses of chemotherapy agents. Statistically analysis using SPSS software was performed and T-Test and 2 was used for comparative evaluation and  $p < 0.05$  considered significant.

**Results:** Data of 120 patients was defined that the age of 58.3% of them were  $< 40$  years old. Majority of pathological type of breast cancer patients were ductal carcinoma (89.3%). The most common type of chemotherapy regimen was CMF, CAF and AC. Chemotherapy induced secondary amenorrhea established in 74.1% of patients; this finding was more common in patients  $> 40$  years old. According to statistics, the incidence of amenorrhea in CMF group was 72.5% and in CAF group was 71.4% and in AC group was 83.4% ( $P=0.6$ ). The average number of chemotherapy courses in CMF group was  $6.2 \pm 2.6$ , in CAF group  $7.2 \pm 0.6$  and in AC group  $6.4 \pm 0.5$  ( $P=0.3$ ). Duration of amenorrhea was between 2.3-4 years, but this data was not statistically significant.

**Conclusions:** In pre menopausal patients with breast cancer receiving cytotoxic chemotherapy against tumor cells, amenorrhea due to ovarian failure may happen.

**Key words:** Breast cancer, Amenorrhea, Chemotherapy

آدرس:

مشهد، بیمارستان قائم (عج)، گروه زنان

تلفن: ۸۴۱۷۴۹۳ (۵۱۱)، نمابر: ۸۴۰۹۶۱۲ (۵۱۱)

پست الکترونیک: ff\_vahid@yahoo.com

## مقدمه

سرطان پستان از علل عمده مرگ و میر زنان است که شیوع آن یک نفر از هر هشت زن گزارش شده است. درمان اصلی سرطان پستان جراحی است. شیمی درمانی، هورمون درمانی و پرتودرمانی کمکی بعد از عمل باعث کاهش میزان عود و افزایش طول عمر بیماران می شود (۱). استفاده از درمانهای کمکی بر اساس سن بیمار مرحله بیماری و میزان درگیری غدد لنفاوی و وجود گیرنده های استروژنی و پروژسترونی متفاوت است. یکی از اهداف درمانهای کمکی در بیماران قبل از سن یائسگی حذف فعالیت تخمدان با روش جراحی و یا طبی است. از عوارض دیررس شیمی درمانی، قطع طولانی قاعدگی (آمنوره) است که این یافته در بیشتر از نیمی از بیماران دیده می شود (۲). در یک مطالعه که توسط بینزا<sup>۱</sup> و همکاران در سال ۲۰۰۱ انجام شده گزارش شده است که خانمهای جوان تر نسبت به زنان مسن از نظر ایجاد آمنوره ثانوی به شیمی درمانی مقاوم تر هستند (۳). بررسی ها نشان داده است افرادی که به دنبال شیمی درمانی دچار آمنوره می شوند نسبت به دیگران پیش آگهی بهتری دارند (۴). شیوع آمنوره ثانوی به شیمی درمانی در مبتلایان به سرطان پستان ۷۵٪ گزارش شده است (۵). در مطالعه دیگر گزارش شده است که در موارد رژیم شیمی درمانی سرطان پستان با رژیم CMF<sup>۲</sup> و CEF<sup>۳</sup> گروه اول به میزان بیشتری مبتلا به آمنوره می شوند (۶).

هدف از این مطالعه بررسی شیوع آمنوره ثانویه به دنبال شیمی درمانی در مبتلایان به سرطان پستان و ارتباط آن با نوع و تعداد دوره های شیمی درمانی است.

## روش کار

مطالعه حاضر یک مطالعه توصیفی و مقطعی است. این بررسی به مدت ۸ سال از ۸۴-۱۳۷۶ در بخش سرطان بیمارستانهای قائم و امید دانشگاه علوم پزشکی مشهد انجام شد. ۵۲۹ بیمار مورد بررسی قرار گرفت که ۲۱۶ نفر بعلت اینکه در سنین بعد از یائسگی بودند و ۱۹۳ بیمار در سنین قبل از یائسگی به علت اینکه وضعیت قاعدگی در پرونده های آنان ثبت نشده بود از مطالعه حذف شدند. ۱۲۰ نفر که ثبت مشخصات قاعدگی در پرونده آنان وجود داشت وارد مطالعه شدند. از این افراد، ۹۸ بیمار تحت درمان سه رژیم شیمی درمانی CMF<sup>۱</sup>، CAF<sup>۴</sup> و AC<sup>۵</sup> بودند که مورد بررسی قرار گرفتند و ۲۲ نفر که رژیم های شیمی درمانی دیگر دریافت کرده بودند در این سه گروه قرار نگرفتند. بیماران دسته اول به سه گروه تقسیم شده و شیوع آمنوره ثانوی و ارتباط آن با نوع و تعداد دوره های شیمی درمانی بررسی شد. هیچکدام از بیماران مورد مطالعه تحت درمان با تاموکسی فن نبودند. ابزار مطالعه پرسشنامه ای حاوی اطلاعات فردی: سن بیمار، نوع آسیب شناسی تومور، وضعیت گیرنده های هورمونی استروژن و پروژسترون، درگیری غدد لنفاوی، نوع ترکیب شیمی درمانی، تعداد دوره های آن، شیوع یائسگی و ارتباط آن با تعداد، نوع و دوره های شیمی درمانی بود.

معیار ورود به مطالعه یائسگی، قطع قاعدگی بیشتر از یک سال و یا سن بیشتر از ۵۱ سال در نظر گرفته شد و آمنوره به قطع قاعدگی بیشتر از ۶-۳ ماه بدون اندازه گیری مقادیر گوناگونی FSH و هورمون استرادیول اطلاق شد.

بعد از جمع آوری اطلاعات، تجزیه و تحلیل آماری با استفاده از نرم افزار SPSS انجام شد. از جداول توزیع فراوانی و  $\chi^2$  و تی دانشجویی جهت بررسی

4-CAF= - -  
5- AC = -

1- Bines  
2-CMF = - -  
3- CEF= - -

آماري استفاده شد. ضريب اطمینان مطالعه ۹۵٪ در نظر گرفته شد و  $P=0/05$  معنی دار تلقی شد.

نتایج

از ۹۸ بیمار مورد مطالعه ۵۸/۳٪ در سنین ۲۰-۴۰ سالگی و ۳۹/۲٪ بین ۴۹-۶۱ سال و ۳۰٪ در سنین ۵۰ سال و بیشتر بودند که این افراد هنوز عادت ماهیانه می شدند. بررسی آسیب شناسی نشان داد که ۸۹/۹٪ بیماران مبتلا به داکتال کارسینومای پستان بودند. شیوع درگیری غدد لنفاوی به تفکیک در سه گروه مورد مطالعه به شرح زیر بود: گروه CMF ۲۲/۸٪، گروه CAF ۷۶/۲٪ و گروه AC ۹۲/۳٪

از نظر وجود گیرنده پروژسترونی گروه CMF، ۶۰/۶ و گروه CAF ۵۰/۲ و گروه AC ۳۶/۴ مثبت بودند ( $P=0/35$ ). بررسی وجود گیرنده استروژنی نشان داد که گروه CMF ۶۰/۶٪، گروه CAF ۴۷/۶٪ و گروه AC ۴۶/۲٪ گیرنده مثبت داشتند ( $P=0/53$ ).

شایعترین نوع ترکیب شیمی درمانی رژیم CMF در ۴۳/۶٪ و بعد CAF در ۲۴/۸٪ و بعد رژیم AC در ۱۵/۴٪ افراد بود. مشخصات بیماران در سه گروه به تفکیک سن در جدول شماره یک نشان داده شده است.

جدول ۱: توزیع فراوانی سن بیماران مورد مطالعه بیمارستانهای قائم و امید ۸۶-۱۳۷۶

AC		CAF		CMF		نوع درمان سن
درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	
۴۴/۴	۸	۷۲/۴	۲۱	۵۴/۹	۲۸	۲۰-۴۰
۵۰	۹	۲۴/۱	۷	۴۵/۱	۲۳	۴۱-۴۹
۵/۶	۱	۳/۴	۱	۰	۰	۵۰-۵۱

افراد با قاعدگی طبیعی ۶/۶±۳/۸ دوره بود. ( $P=0/52$ ). میانگین تعداد دوره های شیمی درمانی در گروه CMF ۶/۲±۲/۶ و در گروه CAF ۷/۲±۰/۶ و در گروه AC ۶/۴±۰/۵ بود ( $P=0/02$ ). در مجموع ۷۴/۱٪ افراد مبتلا به آموره شدند توزیع فراوانی شیوع آموره در رژیمهای مختلف شیمی درمانی در جدول شماره ۲ نشان داده شده است.

در گروه CMF ۴۰/۵٪ افراد زیر ۴۰ سال و ۵۹/۵٪ افراد بالای ۴۰ سال مبتلا به آموره شدند ( $P=0/01$ ) و در گروه CAF ۷۰٪ افراد زیر ۴۰ سال و ۳۰٪ بیماران بیشتر از ۴۰ سال مبتلا به آموره شدند ( $P=0/03$ ) و در گروه AC ۴۲/۹٪ افراد زیر ۴۰ سال و ۵۷/۸٪ بیشتر از ۴۰ سال مبتلا به آموره شدند. ( $P=0/03$ ). بطور کلی میانگین تعداد دوره های شیمی درمانی در افراد با آموره ۶/۶±۳/۲ و در

جدول ۲: توزیع فراوانی شیوع آموره در بیماران مورد مطالعه بیمارستانهای قائم (عج) و امید ۸۴-۱۳۷۶

AC		CAF		CMF		نوع درمان آموره
درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	
۸۳/۳	۱۵	۷۱/۴	۲۰	۷۲/۵	۳۸	+
۱۶/۷	۳	۲۸/۶	۸	۲۷/۵	۱۴	-

$\chi^2=0/97, P=0/6$

میانگین مدت آمنوره درگروه CMF  $9 \pm 2/3$  سال و در گروه CAF  $3/8 \pm 2/4$  سال و در گروه AC  $4 \pm 2/4$  سال بود ( $p=0/05$ ).

## بحث

استفاده از شیمی درمانی کمکی در مبتلایان به سرطان پستان اثر مهمی در پیش آگهی این بیماران دارد ترکیبات شیمی درمانی ازدو طریق در بیماران مبتلا به سرطان پستان عمل می کننداولاً با اثر مستقیم سیتوتوکسیک روی سلولهای سرطانی اثرکرده و ثانیاً با اثر مستقیم بر تخمدان و ایجاد نارسایی تخمدان عمل می کنندکه نتیجه این اثرکاهش تولید استروژن است که این هورمون خودیک عامل خطردر بیماران با سرطان پستان محسوب می شود (۸و۷). عارضه تاخیری و بزرگ شیمی درمانی آمنوره است که گاهی هم غیرقابل برگشت است که بیشتر بعلت مصرف مواد الکيله کننده مثل سیکلوفسفامیداست (۹). از آنجایی که تقریباً ۹۴٪ مبتلایان به سرطان پستان درسنین ۴۰ سال و بالاتر هستند و شیوع آمنوره در افراد ۴۰ سال و بالاتر بیشتر است و از طرفی یکی از اهداف درمانهای کمکی در سرطان پستان ایجاد آمنوره است. لذا هرچه شیوع آمنوره در مبتلایان به سرطان پستان بیشتر باشد پیش آگهی بهتری خواهندداشت (۹). در مطالعه حاضر شیوع آمنوره در افراد بیشتر از ۴۰ سال بیشتر بود. شیوع آمنوره در مطالعات مختلف بین ۷۵-۶۹٪ گزارش شده است (۱۰). و در این بررسی این میزان ۷۴/۱٪ بودگزارش شده است که شیوع آمنوره در ۱۲ ماه بعد از شیمی درمانی بیشتر از ۶ ماه اول بعد از شیمی درمانی است (۱). سطوح گونادوتروپین FSH و هورمون های استرادیول و پرولاکتین در افراد آمنوره

ثانوی به شیمی درمانی مبتلا به سرطان پستان با افرادیائسه طبیعی تفاوت ندارد یعنی در واقع علت آمنوره بیشتر منشاء تخمدانی دارد (۱۲). در مطالعه حاضر بررسی هورمونی انجام نشده و صرفاً قطع قاعدگی به مدت ۳-۶ ماه را آمنوره محسوب کردیم. قطع قاعدگی در افراد با گیرنده مثبت استروژنی اثر درمانی بهتردارد و همچنین پیش آگهی این بیماران هم بهترخواهد بود.

معتقدند که بین نوع ترکیب شیمی درمانی و بروز آمنوره ارتباط مستقیم وجوددارد مصرف کنندگان رژیم CMF بیشتر مبتلا به آمنوره می شوند. در مطالعه حاضر شیوع آمنوره بین سه گروه شیمی درمانی CMF و CAF و AC تفاوت معنی داری نشان نداد. همچنین میانگین مدت آمنوره هم در بین سه گروه تفاوتی نداشت ولی بین تعداددوره های شیمی درمانی و بروز آمنوره ارتباط معنی داربود ( $p=0/02$ ).

مطالعات نشان داده است که میزان عود در مبتلایان به آمنوره ۶۱٪ و در افراد با قاعدگی طبیعی ۶۸٪ است (۱۳). لذا باید در اهداف درمانی مبتلایان به سرطان پستان که در سنین قبل از یائسگی هستندوگیرنده استروژنی مثبت دارند قطع قاعدگی یکی از اهداف اصلی درمان باشد.

## نتیجه گیری

شیمی درمانی سرطان پستان علاوه بر اثرات سیتوتوکسیک دارو روی سلولهای سرطانی باعث ایجاد آمنوره هم می شود.

**مقدمه:** هدف از این مطالعه بررسی آموره ثانویه به دنبال شیمی درمانی در مبتلایان به سرطان پستان و ارتباط آن با نوع و تعداد دوره های شیمی درمانی می باشد.

**روش کار:** این مطالعه توصیفی و مقطعی از سال ۸۴-۱۳۷۶ بمدت ۸ سال در بخش سرطان بیمارستانهای قائم و امید دانشگاه علوم پزشکی مشهد انجام شد. ۱۲۰ بیمار مبتلا به سرطان پستان که در سنین قبل از یائسگی بودند و وضعیت عادت ماهیانه آنها در پرونده ها در طول مدت درمان و پیگیری بیمار ثبت شده بود و هیچکدام تاموکسی فن مصرف نمی کردند انتخاب شدند و به سه گروه تقسیم شدند گروه اول تحت درمان CMF (سیکلوفسفامید، متوتروکسات، فلوتوراسیل) بودند، گروه دوم رژیم CAF (سیکلوفسفامید، آدریامایسین، فلوتوراسیل) دریافت کردند و گروه سوم از رژیم AC (آدریامایسین و سیکلوفسفاید) استفاده کردند. متغیرهای مختلف از جمله وضعیت عادت ماهیانه قبل و بعد از شیمی درمانی، شیوع آموره و ارتباط آموره با نوع ترکیب شیمی درمانی و تعداد دوره های شیمی درمانی مورد بررسی قرار گرفت. تجزیه و تحلیل داده ها با استفاده از نرم افزار SPSS و بررسی آماری با استفاده از تست کای و تی دانشجویی و آنالیز واریانس انجام شد. ضریب اطمینان مطالعه ۹۵٪ در نظر گرفته شد و  $p \leq 5\%$  معنی دار تلقی شد.

**نتایج:** از ۱۲۰ بیمار مورد بررسی ۵۸/۳٪ زیر ۴۰ سال بودند. شایعترین نوع آسیب شناسی سرطان پستان در این افراد، داکتال کارسینوما (۸۹/۳٪) بود. شایعترین نوع رژیم شیمی درمانی CMF و CAF و بعد AC بود. میزان شیوع آموره ثانویه در افراد تحت مطالعه ۷۴/۱٪ که این یافته در افراد بالای ۴۰ سال شایعتر بود. شیوع آموره گروه CMF ۷۲/۵٪ در گروه CAF ۷۱/۴٪ و در گروه AC ۸۳/۴٪ بود ( $p=0/16$ ). میانگین تعداد دوره های شیمی درمانی در گروه CMF  $2/2 \pm 2/6$  و در گروه CAF  $2/2 \pm 0/6$  و در گروه AC  $4/5 \pm 0/5$  بود ( $p=0/3$ ). مدت آموره از ۲/۳ تا ۴ سال متفاوت بود که در سه گروه شیمی درمانی تفاوت آماری مشخصی نداشت ( $p=0/5$ ).

**نتیجه گیری:** شیمی درمانی در مبتلایان به سرطان پستان قبل از سنین یائسگی علاوه بر اثر سیتوتوکسیک دارو روی سلولهای سرطانی با مهار فعالیت تخمدان موجب آموره می شود.

**کلمات کلیدی:** سرطان پستان، آموره، شیمی درمانی

## References:

1. Trudeau M, Gelmon K, Laing, Latreille J, Mackey S, Mcleod D et al. Selection of adjuvant chemotherapy for treatment of node – negative breast cancer – Lancet Oncol. 2005; (6):886-98.
2. Rutgers EJ. Guideline to assure quality in breast cancer surgery Eur J assures Oncol 2005; 31(6):568-76.
3. Bines J, Oleske, gobleigh MA. Ovarian function in pre menopausal women treated with adjuvant chemotherapy for breast cancer. J clinical Oncol. 2001; 19(4):33.35.
4. 4-Bianco AR, Aastro L, Coallo C, Perrone F, Matano F. Prognostic role of amenorrhea induced by adjuvant chemotherapy in pre menopausal patients with early breast cancer 1991;63(5):799-803.

5. vanhuysse M, Fournier C, Bonnetterre J . Chemotherapy –induced amenorrhea: influence on disease – free survival and overall survival in receptor pre menopausal early breast cancer. *Ann Oncol* 2005;16(8):1283-8.
6. Wendy R. Parulekar , Ander W Co . Jon A. Auttaway E . Incidence and prognostic impact of amenorrhea during adjuvant therapy in high risk pre menopausal breast cancer analysis of a national cancer institute of Canada clinical trials group study –NCIC CTCO MA: 5-J. *Clinical –Oncol .* 2005; 23(25): 6005-8.
7. Jihae T, Maskarinec G, Pagono I, cheung L. Mammography densities and circulating hormones: A cross-sectional study in pre menopausal women .*The Breast* .2006; 15(1):20-29.
8. Hajime H, Takako Y, Okanta J, Nobuhiko O. Potential role of chemo-radiation with oral capecitabine in a breast cancer patient with central nervous system relapses. *The Breast* 2006; 15:97-99
9. Adler DP Light RJ, Granstrom P, Hunter TB. Flow-up to benign results of streotactic core breast biopsy. *Acad Radiol* 2006;7: 248-53.
10. poikonen P, Saarto T , Eiomaa I, Joensuu H. Prognostic effect of amenorrhea and elevated serum gonadotropin levels induced by adjuvant chemotherapy in pre menopausal node-positive breast cancer patients. *J clin . Oncol .* 1996; 14(5):1718-22.
11. Di – cosimo S, Alimonti A, Ferretti I, Carlini P. Papaldo P. Incidence of chemotherapy – induced amenorrhea depending on the timing of treatment by menstrual cycle phase in women with early breast cancer. *Ann Oncol* 2004; 15(7):1065-71.
12. Reechino C, Rossi A. Hormonal study in patients developing amenorrhea during adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Tumor* 1979; 65(1):93-7.
13. Bieche I Otivi M, Nogues C, Vidaud M, Lidereaur R. Prognostic value of CCNDI-gere status in sporadic breast tumors as determined by real-time quantitative PCR as sags . *Br J Cancer* 2002; 86:580-6.

Archive