

## 化疗对绝经前乳腺癌患者月经的影响

钱超<sup>1</sup>,周文斌<sup>2</sup>,赵志泓<sup>1</sup>,黄中晶<sup>1</sup>,王水<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>江苏大学附属医院甲乳外科,江苏 镇江 212000;<sup>2</sup>南京医科大学第一附属医院乳腺外科,江苏 南京 210029)

**[摘要]** 目的:研究绝经前乳腺癌患者术后辅助化疗对月经的影响。方法:回顾性研究 144 例绝经前乳腺癌患者化疗后出现闭经的比例、时间以及月经恢复的比例和时间。其中 78 例接受 FEC 方案,66 例接受 TE 方案。分析患者的临床特征与化疗致闭经(CIA)及月经恢复的相关性。结果:126 例(87.5%)患者出现 CIA,其中 107 例(84.9%)停经出现在前 3 个疗程后;≤40 岁患者 CIA 的发生率显著低于>40 岁的患者( $P < 0.05$ ),化疗方案及激素受体状态对发生率无统计学差异( $P > 0.05$ )。126 例出现 CIA 的患者中共有 74 例(58.7%)恢复月经,中位时间为化疗结束后 5 个月;年龄及激素受体状态对 CIA 的恢复有统计学差异( $P < 0.05$ )。结论:年龄是预测 CIA 出现和月经恢复的指标。激素受体阳性患者服用三苯氧胺对月经恢复有显著影响。

**[关键词]** 乳腺肿瘤;化学疗法;内分泌治疗;闭经

**[中图分类号]** R737.9

**[文献标志码]** B

**[文章编号]** 1007-4368(2013)09-1280-03

**doi:** 10.7655/NYDXBNS20130922

乳腺癌已经成为当今女性最为常见的恶性肿瘤之一,在中国其发病率也呈逐年上升趋势,居女性癌症发病的第一位,而其中绝经前患者较多<sup>[1]</sup>。乳腺癌术后的化疗和内分泌治疗,可以显著提高患者的无病生存率和总生存率。然而化疗会影响女性患者的卵巢功能,从而影响患者的月经状态;同时乳腺癌患者接受内分泌治疗的方式也与患者的月经状态密切相关。本文通过观察绝经前乳腺癌患者接受 FEC 和 TE 方案后月经状态的变化,分析不同年龄组及激素受体状态患者出现闭经及闭经维持的时间,旨在为乳腺癌患者术后合理用药提供临床依据,减少并发症及改善患者生活质量。

### 1 对象和方法

#### 1.1 对象

144 例患者来自 2003 年 1 月~2008 年 12 月南京医科大学第一附属医院乳腺外科,术后病理证实为乳腺癌,病理分期为 I~III 期。雌激素受体(ER)和(或)孕激素受体(PR)阳性者 99 例,ER 及 PR 均为阴性者 45 例。年龄 25~53 岁,中位年龄为 43 岁。所有患者均在术后完成 6 个周期的辅助化疗。化疗前月经周期基本规律且半年内未曾服用任何激素类药物,亦无卵巢、子宫肿瘤病史。化疗后未接受卵巢去势治疗,术后 1 年内无复发,有完整的随访资料。

#### 1.2 方法

144 例患者均行根治性手术治疗(乳腺癌改良

根治术或乳腺癌保乳根治术)。全部患者均行术后辅助化疗,其中 78 例行 FEC 方案:环磷酰胺(CTX)600 mg/m<sup>2</sup> + 表阿霉素(EPI)75 mg/m<sup>2</sup> + 5-氟尿嘧啶(5-Fu)600 mg/m<sup>2</sup> 6 个周期,每 21 d 为 1 个周期;66 例行 TE 方案:多西他赛(DOC)75 mg/m<sup>2</sup> + 表阿霉素(EPI)60 mg/m<sup>2</sup> 6 个周期,每 21 d 为 1 个周期。部分患者接受了放疗治疗。ER 和(或)PR 阳性患者在放化疗后接受他莫西芬(TAM)的内分泌治疗。化疗前记录月经状态,第 1 年每 3~4 个月通过门诊复查,以后每 9~12 个月随访 1 次。

化疗期间或化疗后 1 年内出现停经,且持续 3 个月或以上者,定义为化疗致闭经(chemotherapy-induced amenorrhea, CIA)<sup>[2]</sup>。月经恢复的定义为 CIA 之后重新出现规律的子宫出血。患者月经史采用电话随访获得,记录患者是否出现 CIA、出现 CIA 的时间、月经是否恢复以及月经恢复的时间。随访时间至少为化疗完成后 12 个月以上,中位随访时间为 38.5 个月(17~83 个月)。

#### 1.3 统计学方法

数据统计分析软件应用 SPSS16.0。采用卡方检验对数据进行检验,以  $P \leq 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 CIA 患者的一般特征

144 例乳腺癌患者中有 126 例出现 CIA,占 87.5%(126/144),其中 107 例开始停经出现在前 3

个疗程后,占CIA患者总数的84.9%(107/126)。CIA患者中,74例恢复规律月经,占CIA患者总数的58.7%(74/126)。月经恢复中位时间为化疗结束后5个月(2~24个月)。在未闭经的18例(18/144,12.5%)患者中,3例出现月经紊乱,表现为2~3个月1次;1例出现月经量少;1例出现月经量多,刮宫止血。

### 2.2 CIA发生的相关因素分析

FEC方案组中≤40岁28例,其中激素受体阳性19例,20例(其中14例激素受体阳性)出现CIA;>40岁50例,其中激素受体阳性36例,47例(其中35例激素受体阳性)出现CIA;在1、2、3、4、5、6个疗程后出现闭经的分别为15、16、23、6、4、3例。TE方案组中≤40岁28例,其中激素受体阳性16例,24例(其中14例激素受体阳性)出现CIA;>40岁38例,其中激素受体阳性28例,35例(其中26例激素受体阳性)出现CIA;在1、2、3、4、5、6个疗程后出现停经的分别为12、17、24、1、3、2例。两种化疗方案对CIA的发生率无显著差异( $P = 0.527$ );同样,激素受体的状态对CIA的发生率也无显著差异( $P = 0.197$ );但≤40岁患者CIA的发生率显著低于>40岁的患者( $P = 0.010$ ,表1)。化疗方案、年龄及激素受体对出现停经的时间均无统计学意义( $P > 0.05$ )。

表1 CIA的发生率及恢复率的比较 (n/n)

组别	CIA发生率	CIA恢复率
化疗类型		
FEC	67/78	34/67
TE	59/66	40/59
P值	0.527	0.052
年龄(岁)		
≤40	44/56	35/44
>40	82/88	39/82
P值	0.010	0.001
激素受体		
阳性	89/99	43/89
阴性	37/45	31/37
P值	0.197	0.000

### 2.3 CIA患者月经恢复相关因素分析

FEC组中≤40岁的20例CIA患者中有15例恢复月经,其中激素阳性8例;>40岁的47例CIA患者中有19例恢复月经,其中激素阳性13例;化疗结束后3个月内恢复月经9例(26.5%),3~6个月内恢复的有18例(52.9%),7~12个月5例(14.7%),12个月以上的2例(18个月和24个月,5.9%);TE组中≤40岁的28例CIA患者中有20例恢复月经,其

中激素阳性12例;>40岁的38例CIA患者中有20例恢复月经,其中激素阳性10例;化疗结束后3个月内恢复月经22例(55.0%),3~6个月内恢复的有12例(30.0%),7~12个月5例(12.5%),12个月以上的1例(15个月,2.5%)。年龄>40岁的患者恢复率低( $P = 0.001$ );激素受体阳性的患者恢复率也明显低于激素受体阴性患者( $P = 0.000$ );两种化疗方案对CIA的恢复仍无显著差异( $P = 0.052$ ,表1)。化疗方案、年龄及激素受体对月经恢复的时间均无统计学意义( $P > 0.05$ )。

## 3 讨论

化疗是乳腺癌辅助治疗的强有力手段,然而由于化疗药物对靶细胞选择性较差,在杀灭病变细胞的同时,对正常组织细胞也有不同程度的损害。其中,女性卵巢是化疗敏感器官,化疗药物致女性性腺破坏的常见结局是卵巢功能早衰(POF),引起月经紊乱及CIA。目前较公认CIA与化疗药物的种类、累积量以及化疗时患者的年龄有关<sup>[3-6]</sup>。各种文献对CIA的定义各不同,Zhou等<sup>[7]</sup>对化疗结束后停经时间超过12个月的CIA患者进行分析,认为两种化疗方案在形成这种长时间的CIA方面没有显著差异,但年龄增大和服用TAM能明显增加这种长时间的CIA。FEC和TE是乳腺癌术后最常用的化疗方案。单药情况下,环磷酰胺(CTX)被认为是对卵巢损害较大的药物,而紫杉醇类(如DOC)是对卵巢中等损害的药物,而5-FU是对对卵巢损害较小的药物<sup>[8]</sup>。本研究中,FEC和TE这两种化疗方案对CIA的发生及恢复都没有显著差异,考虑DOC与蒽环类药物联合可能增加了对卵巢的毒性。

本研究中高年龄组患者CIA的发生率显著高于低年龄组,并且其恢复率也相对较低,提示年龄是影响CIA发生率的重要因素之一,是月经功能恢复的重要预示因素。化疗药物使卵巢的各级卵泡数均有减少,特别是初级和次级生长卵泡数量的减少最明显,导致卵泡的破坏,甚至出现无卵泡<sup>[9]</sup>,卵巢的间质也出现不同程度的纤维化和坏死<sup>[10]</sup>,从而对卵巢产生不可逆转的影响。年轻女性卵巢组织中存有较多的卵母细胞,储备能力较强,对化疗的耐受性较强,因而也表现出化疗后的月经恢复率较高。但年龄对开始出现闭经的时间无显著影响,考虑为化疗药物主要是对影响月经当前状态的初级和次级生长卵泡损害较大;而年龄对化疗后出现闭经后恢复月经的时间也无显著影响,可能是各个年龄段的患者

在化疗后,只要有足够的原始卵泡储备量,就能恢复月经。

TAM 是激素受体阳性绝经前乳腺癌患者术后内分泌治疗的首选药物。在本研究中,激素受体状态对 CIA 的发生率无显著影响,但却对 CIA 的恢复有显著影响。由于 TAM 与雌激素等竞争与受体结合,而使血液中雌激素含量升高,加之其本身代谢产物类似于雌激素,反馈性抑制下丘脑-垂体-卵巢功能轴所致<sup>[10-11]</sup>。根据这个推断,认为 TAM 不是对卵巢造成损伤,而只是推迟月经的恢复,但本研究中 TAM 对月经的恢复时间并没有显著影响,可能是本研究中激素受体阴性患者例数偏少所致。近十多年随着第三代芳香化酶抑制剂 (aromatase inhibitor, AI) 的研发上市,大量研究证明该类药物对激素受体阳性、绝经后乳腺癌患者的治疗效果优于三苯氧胺<sup>[12-13]</sup>。但该类药物应用的前提必须是绝经状态,但对于绝经前乳腺癌患者经化疗后和(或)应用 TAM 等药物治疗后出现闭经者,如何判断为绝经,继之能否给予 AI 尚未达成共识。本研究中 CIA 患者中出现复经的绝大多数在化疗后 1 年以内,但也有在 1 年以上,最长有化疗后 2 年的。故认为化疗前为绝经前状态的激素受体阳性的乳腺癌患者,化疗后至少应接受 2~3 年的 TAM 治疗,并结合其他指标,如雌激素 (E2)、卵泡刺激素 (FSH)、黄体生成素 (LH)、血浆抗苗勒激素 (AMH),再转换为 AI。

值得一提的是,闭经的发生虽然可改善乳腺癌患者的生存率<sup>[14-15]</sup>,但同时也给乳腺癌患者带来了精神和生理上的双重压力。本研究中 84.9% 的患者出现闭经的时间在前 3 个疗程,在刚经历手术确诊为乳腺癌,闭经进一步加重其心理负担,所以及时的心理疏导和治疗是必要的。另外卵巢功能不全也导致了骨质疏松、性功能障碍、生育功能下降等等问题。因此,需要根据复发风险、激素受体状况、生育要求等制定更正确精准的治疗方案,必要时进行卵巢功能保护,以便给患者带来更大益处和最小不良反应。

#### [参考文献]

- [1] 黄哲宙,陈万青,吴春晓. 中国女性乳腺癌的发病和死亡现状—全国 32 个肿瘤登记点 2003~2007 年资料分析报告[J]. 肿瘤,2012,32(6):435-439
- [2] Martin M, Pienkowski T, Mackey J, et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer [J]. *New Engl J Med*, 2005, 352(22):2302-2313
- [3] Minisini AM, Menis J, Valent F, et al. Determinants of re-

covery from amenorrhea in premenopausal breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy in the taxane era [J]. *Anticancer Drugs*, 2009, 20(6):503-507

- [4] Jeruss JS, Woodruff TK. Preservation of fertility in patients with cancer[J]. *New Engl J Med*, 2009, 360(25):902-911
- [5] De Vos M, Devroey P, Fauser BCJM. Primary ovarian insufficiency[J]. *Lancet*, 2010, 376(9744):911-921
- [6] 李永峰,张慧,吴云飞. 蒽环联合紫杉类化疗方案对乳腺癌患者月经状态的影响 [J]. *现代肿瘤医学*, 2012, 20(1):86-88
- [7] Zhou WB, Yin H, Liu XA, et al. Incidence of chemotherapy-induced amenorrhea associated with epirubicin, docetaxel and navelbine in younger breast cancer patients[J]. *BMC Cancer*, 2010, 10:281
- [8] Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, et al. American society of clinical oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(18):2917-2931
- [9] Ganz PA, Land SR, Geyer CE Jr, et al. Menstrual history and quality-of-life outcomes in women with node-positive breast cancer treated with adjuvant therapy on the NS-ABP B-30 trial [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(9):1110-1117
- [10] Rossi E, Morabito A, Di Rella F, et al. Endocrine effects of adjuvant letrozole compared with tamoxifen in hormone-responsive postmenopausal patients with early breast cancer: the HOBOE trial [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(19):3192-3197
- [11] Partridge AH, Ruddy KJ, Gelber S, et al. Ovarian reserve in women who remain premenopausal after chemotherapy for early stage breast cancer[J]. *Fertil and Steril*, 2010, 94(2):638-644
- [12] Rugo HS. The breast cancer continuum in hormone-receptor-positive breast cancer in postmenopausal women: evolving management options focusing on aromatase inhibitors[J]. *Ann Oncol*, 2008, 19(1):16-27
- [13] van de Velde CJ, Verma S, van Nes JG, et al. Switching from tamoxifen to aromatase inhibitors for adjuvant endocrine therapy in postmenopausal patients with early breast cancer[J]. *Cancer Treat Rev*, 2010, 36(1):54-62
- [14] Jung M, Shin HJ, Rha SY, et al. The clinical outcome of chemotherapy-induced amenorrhea in premenopausal young patients with breast cancer with long-term follow-up[J]. *Ann Surg Oncol*, 2010, 17(12):3259-3268
- [15] Swain SM, Land SR, Ritter MW, et al. Longer therapy, iatrogenic amenorrhea, and survival in early breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(22):2053-2065

[收稿日期] 2013-04-17