

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2021.01.022

❖ 临床研究 ❖

绝经前乳腺癌患者化疗致闭经的发生率及其影响因素分析

曹技磊, 董懿, 王钢乐

(首都医科大学附属北京妇产医院乳腺科, 北京 100006)

【摘要】目的: 探讨绝经前乳腺癌患者化疗致闭经(CIA)的影响因素。**方法:** 收集2016至2018年的305例行辅助化疗的绝经前乳腺癌患者, 随访其化疗后月经变化情况, 分析CIA发生的影响因素。**结果:** CIA发生率为69.51% (212/305), 其中月经恢复率为44.8% (95/212)。年龄与CIA发生率、月经恢复情况均显著相关($P < 0.05$)。年轻的患者表现出更低的CIA发生率和更高的月经恢复率。但孕产次、腋窝淋巴结转移与否、雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)、HER-2状况、病理分期等因素与CIA发生率均无显著相关性($P > 0.05$)。行AC-T和TAC/AT化疗方案的患者CIA发生率高于行TC方案的患者($P < 0.05$)。用他莫昔芬内分泌治疗的患者CIA发生率为72.63%, 略高于未使用者, 但无统计学差异($P > 0.05$)。**结论:** 年龄显著影响绝经前乳腺癌患者的CIA发生率, 且随着年龄的增大, CIA发生几率增加, 月经恢复几率减少。此外, 蒽环类与紫杉类药物联合或序贯使用可导致CIA发生率较高。

【关键词】 乳腺癌; 化疗致闭经; 卵巢功能; 影响因素

【中图分类号】 R737.9 **【文献标志码】** A

Analysis of incidence and influencing factors of chemotherapy-induced amenorrhea in patients with premenopausal breast cancer

CAO Ji-lei, DONG Yi, WANG Gang-yue

(Department of Breast Surgery, Beijing Obstetrics and Gynecology Hospital, Capital Medical University, Beijing 100006, China)

【Abstract】 Objective: To explore the influencing factors of chemotherapy-induced amenorrhea (CIA) in premenopausal breast cancer patients. **Methods:** A total of 305 premenopausal breast cancer patients treated with adjuvant chemotherapy from 2016 to 2018 were collected. The changes of menstruation after chemotherapy were traced and the influencing factors of CIA were analyzed. **Results:** The incidence of CIA was 69.51% (212/305) and the recovery rate of menstruation was 44.8% (95/212). The age was significantly related to the incidence of CIA and menstrual recovery ($P < 0.05$). Younger patients showed a lower incidence of CIA and a higher rate of menstrual recovery. However, the factors such as the time of pregnancy, axillary lymph node metastasis, estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), HER-2 status and pathological stage were not correlated with the incidence of CIA ($P > 0.05$). The incidence of CIA was significantly higher in AC-T and TAC/AT than that in TC regimens ($P < 0.05$). The incidence of CIA was 72.63% in patients receiving tamoxifen endocrine therapy, which was slightly higher than that in non-users, but without significant difference ($P > 0.05$). **Conclusion:** The age significantly affected the incidence of CIA in premenopausal breast cancer patients. As the age increased, the incidence of CIA increased and the probability of menstrual recovery decreased. Besides, combined or sequential use of anthracyclines and taxanes displayed a high incidence of CIA.

【Key words】 Breast cancer; Chemotherapy induced amenorrhea; Ovarian function; Influencing factors

乳腺癌是我国女性最常见的恶性肿瘤, 发病率呈不断上升的趋势^[1], 并且发病年龄特点与欧美国家不同, 以绝经前的女性为主^[2]。术后辅助化疗已被证实可降低患者肿瘤复发风险并提高总体生存率, 但也有研究报道^[3]高达91.1%的绝经前乳腺癌患者会出现化疗相关的暂时或永久性闭经, 即出现化疗致闭经(chemotherapy-induced amenorrhea,

CIA)。CIA会严重影响患者的生育功能, 导致围绝经期综合征, 影响血脂代谢, 增加心血管疾病患病风险, 给患者带来巨大的心理和社会压力, 严重影响生活质量, 因此受到越来越多专家的关注。本研究通过回顾性分析, 探讨CIA发生的影响因素, 以期对绝经前乳腺癌患者在化疗前评估CIA的发生概率, 并指导其进行综合治疗。

作者简介: 曹技磊(1988-), 男, 硕士, 住院医师。E-mail: cjl11@ccmu.edu.cn

通讯作者: 王钢乐。E-mail: gangyue_wang@ccmu.edu.cn

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2016 年至 2018 年在首都医科大学附属北京妇产医院进行术后辅助治疗的 305 例绝经前乳腺癌患者的临床资料。纳入标准:(1)病理证实为乳腺癌,并接受根治性手术治疗及术后规范、完整的辅助化疗;(2)患者一般资料及病理结果完整,且病理分期可归纳为 I-III 期;(3)术前月经规律,且半年内未服用任何激素类药物。排除标准:(1)曾接受子宫切除术或双侧卵巢切除术;(2)化疗期间或化疗后 6 个月内接受促性腺激素释放激素或类似药物治疗;(3)未完成拟定辅助化疗方案;(4)肿瘤复发或转移患者,需再次进行化疗;(5)失访者。纳入患者年龄 26~54 岁,平均(45.34±6.81)岁。

1.2 方法

通过住院病历收集患者相关信息,包括年龄、生育史、病理分期、淋巴结转移情况等。主要免疫组化指标如雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)、人表皮生长因子生长受体 2(human epithelial growth factor receptor-2, HER2)状况,化疗方案及疗程。通过电话随访及门诊复诊记录患者化疗后月经是否变化、出现月经变化的时间、目前月经状况、月经是否恢复、是否行内分泌治疗及具体药物和治疗时间。

1.3 常用化疗方案

常用化疗方案:(1)TC:多西他赛 75 mg/m² iv D1,环磷酰胺 600 mg/m² iv D1,21 d 为 1 个周期,共 4 个周期。(2)AC-T:吡柔比星 50 mg/m² iv D1,环磷酰胺 600 mg/m² iv D1,共 4 个周期;序贯多西他赛 75 mg/m² iv D1,21 d 为 1 个周期,共 4 周期。(3)TAC:多西他赛 75 mg/m² iv D1,吡柔比星 50 mg/m² iv D1,环磷酰胺 500 mg/m² iv D1,21 d 为 1 个周期,共 6 个周期。(4)AT:多西他赛 75 mg/m² iv D1,吡柔比星 50 mg/m² iv D1,21 d 为 1 个周期,共 6 个周期。

1.4 月经状况定义

绝经前:治疗前 6 个月内月经周期正常,且未接受激素替代治疗^[4]。CIA:首次化疗开始后 6 个月内出现闭经,且闭经时间超过 6 个月^[5]。月经恢复:CIA 后重新出现规律的子宫出血^[6]。

1.5 统计学分析

使用统计学软件 SPSS 20.0 对本研究中的相关试验数据进行分析。计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,计数资料以[n(%)]表示。分类变量组间比较均采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 总体结果分析

305 例绝经前乳腺癌经手术联合术后辅助治疗的综合治疗模式治疗后,其中 212 例出现 CIA,发生率为 69.51%。末次随访显示,212 例 CIA 患者中共有 95 例月经恢复,恢复率为 44.8%。

2.2 CIA 单因素分析

单因素分析结果显示,治疗时患者的年龄是影响绝经前乳腺癌患者 CIA 发生的显著因素($P < 0.05$)。但孕产次、腋窝淋巴结转移与否、ER、PR、HER-2 状况、病理分期等因素与 CIA 发生率无明显的相关性($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 CIA 单因素分析结果[n(%)]

因素	例数	CIA 组	非 CIA 组	χ^2 值	P 值
年龄(岁)				8.758	<0.001
<40	113	51(45.13)	62(54.87)		
40~50	133	108(81.20)	25(18.80)		
>50	59	53(89.83)	6(10.17)		
孕产次				1.445	0.229
≤1	227	162(71.37)	65(28.63)		
>1	78	50(64.10)	28(35.90)		
淋巴结转移				0.068	0.795
是	95	67(70.53)	28(29.47)		
否	210	145(69.05)	65(30.95)		
ER				2.138	0.343
阳性	232	170(73.28)	62(26.72)		
阴性	73	49(67.12)	24(32.88)		
PR				2.488	0.289
阳性	206	143(69.42)	63(30.58)		
阴性	99	64(64.65)	35(35.35)		
HER2 阳性				2.156	0.142
是	85	63(74.12)	22(25.88)		
否	220	145(65.91)	75(34.09)		
病理分期				2.843	0.241
I	162	103(63.73)	59(36.27)		
II	91	64(70.30)	27(29.70)		
III	52	39(74.51)	13(25.49)		

2.3 CIA 发生的多因素 Logistic 分析

Logistic 回归分析显示仅年龄为影响绝经前乳腺癌患者 CIA 发生的重要危险因素($OR = 2.832$, 95% CI 1.352~6.783, $P = 0.001$)。

2.4 不同年龄患者 CIA 后月经恢复情况

按患者年龄分为 <40 岁组,40~50 岁组,>50 岁组,不同年龄组 CIA 后月经恢复率分别为 68.63%(35/113)、40.74%(40/133)、30.19%(18/53),可见随着患者年龄的增加,CIA 后月经恢复率下降,组间比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

2.5 化疗方案与 CIA 的关系

305 例绝经前乳腺癌化疗患者中采用紫衫类药物为主的方案(TC)化疗 68 例,蒽环类及紫衫类药

物序贯方案(AC-T)化疗 145 例,蒽环类与紫杉类药物联合方案(TAC/AT)化疗 92 例。TC 方案中有 32 例出现 CIA,发生率为 47.1%。AC-T 方案中有 104 例出现 CIA,发生率为 71.7%。TAC 和 AT 方案总计 59 例出现 CIA,发生率为 64.1%。两方案比较发现,TAC/AT 方案与 AC-T 方案相比,CIA 发生率无显著差异($P>0.05$),TAC/AT 或 AC-T 方案 CIA 发生率均明显高于 TC 方案($P<0.05$)。见图 1。

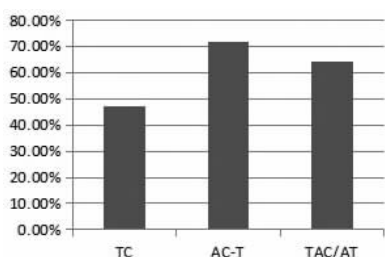


图 1 不同化疗方案 CIA 发生率

2.6 内分泌治疗与 CIA 的关系

190 例采用他莫昔芬内分泌治疗的患者中,138 例患者发生 CIA,发生率为 72.63%,略高于未使用者,但无统计学意义($P>0.05$);进一步以年龄 ≤ 40 岁和 >40 岁分组,比较不同年龄组内他莫昔芬的使用与 CIA 发生是否相关,结果为不同年龄组内,他莫昔芬的使用者 CIA 发生率均略高于未使用者,但差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 2 内分泌治疗与 CIA 的关系

患者	例数	CIA 发生例数	发生率 (%)	P 值
所有患者				>0.05
使用	190	138	72.63	
未使用	115	74	64.35	
≤ 40 岁 ($n=113$)				>0.05
使用	62	43	69.35	
未使用	51	30	58.82	
>40 岁 ($n=192$)				>0.05
使用	128	95	74.22	
未使用	64	44	68.75	

3 讨论

化疗作为乳腺癌全身治疗的重要组成部分,已被证实可显著延长乳腺癌患者总体生存,改善预后。但同时化疗会带来骨髓抑制、胃肠道反应、脱发、心脏毒性等常见副作用,严重影响患者的生活质量。随着乳腺癌发病的年轻化趋势愈加明显,越来越多的绝经前的乳腺癌患者接受了化疗。对于这些患者,化疗引起卵巢功能障碍,进而导致闭经和不孕等后遗症,因此受到了较为广泛的关注。本研究初步统计了绝经前乳腺癌患者化疗后月经状况的改变,并分析其影响因素。

CIA 指由于化疗导致的卵巢功能障碍,从而引起闭经的现象。目前不同研究对 CIA 的定义尚未统一,化疗期间或结束后出现月经停止持续 3 个月及以上^[7]、6 个月及以上^[5],或连续 12 个月及以上^[8]均被归纳为 CIA。本研究中,根据大部分文献标准,将首次化疗开始后 6 个月内出现闭经,且闭经时间超过 6 个月定义为 CIA。但 CIA 的发生机制尚未能完全明确。目前认为化疗药物可同时作用于卵母细胞和前颗粒细胞,一方面干扰颗粒细胞凋亡,阻碍卵泡的成熟;另一方面直接作用于卵母细胞,破坏卵巢内部血供,导致卵泡的破坏和卵巢间质出现不同程度的纤维化和坏死等^[9]。

目前国内外已有相关研究表明 CIA 受多种因素影响。而患者治疗时的年龄因素也被认为是最为相关的。据 Rosendahl 等^[10]报道,25~39 岁,40~44 岁,45~49 岁,50~57 岁患者,CIA 的发生率分别为 32.1%、73.3%、92.4% 和 98.2%。本组 305 例患者总体的 CIA 发生率为 69.51%,CIA 恢复率为 44.8%。 <40 岁年龄组 CIA 的发生率为 45.13%,40~50 岁年龄组 CIA 的发生率为 81.20%, >50 岁年龄组 CIA 的发生率为 89.83%。另一方面 <40 岁年龄组月经恢复率为 68.63%,40~50 岁年龄组的为 40.74%, >50 岁年龄组的为 30.19%。虽然具体数据与之前报道有所出入,但这可能与人群构成、治疗方案、随访时间有关。重要的是,前人的研究与本研究都证实,CIA 的发生率随年龄增长而升高,月经恢复率随年龄增长而下降。这可能与年轻患者储备卵泡数量较多、对化疗耐受性强相关。随着年龄的增长,卵巢功能结构退化,卵巢的原始卵泡数量逐渐减少,因此年长患者化疗后更容易出现卵巢功能障碍^[11]。需要注意的是较年轻的绝经前乳腺癌化疗患者出现短暂的 CIA 后,有着较高的月经恢复率,因此后续内分泌治疗中芳香化酶抑制剂的应用应更加谨慎。

除患者年龄因素外,既往研究显示不同的化疗方案也会影响 CIA 的发生概率。出于对疾病控制,降低复发风险,改善预后的治疗角度,目前乳腺癌的化疗方案常以蒽环类及紫杉类药物为基础,继而进行联合或序贯治疗。因化疗方案组成、药物剂量、化疗间隔及疗程的不同,化疗药物与 CIA 的发生关系十分复杂,既往研究结果的差异也较大。Najafi 等^[12]报道在蒽环类化疗的基础上加用紫杉类药物可使 CIA 的发生率增加,而另一研究结论却相反^[13]。此外,Ganz 等^[14]研究指出,AC-T、TAC 和 TA 方案的 CIA 发生率分别为 69.8%、57.7%、37.9%,表明 CIA 发生率的差异与不同的化疗周期

有关。本研究涉及常用的三类化疗方案,包括以紫杉类药物为主的 TC 方案,蒽环类和紫杉类联合使用的 TAC/AT 方案和蒽环类序贯紫杉类药物的 AC-T 方案。三类化疗方案 CIA 的发生率不同,分别为 47.1%、64.1%、71.7%。两两比较,TAC/AT 方案和 AC-T 方案 CIA 发生率高于 TC 方案,可能与其更长的化疗周期数和更强的化疗药物累计量有关。而 TAC/AT 方案与 AC-T 方案相比,CIA 发生率略低,但无统计差异。这一结果考虑可能是因为联合方案的化疗副作用较大,多应用于年轻患者。

对于绝经前激素受体阳性乳腺癌患者,化疗后接受他莫昔芬内分泌治疗,是标准治疗方案。但他莫昔芬的应用是否与 CIA 的发生有关,目前尚无定论。研究^[15-16]显示,绝经前乳腺癌患者化疗后序贯使用他莫昔芬会增加闭经的发生率,而 Francis 等^[17]研究显示,他莫昔芬的使用不会造成卵巢早衰。Abusief 等^[18]报道在 40 岁以上绝经前乳腺癌患者中,序贯应用三苯氧胺的患者闭经发生率更高。Darbre 等^[19]却报道在 40 岁以下女性患者中他莫昔芬的使用会诱发 CIA 的概率明显上升。本研究中应用他莫昔芬的患者 CIA 发生率为 72.63%,略高于未使用者,但无显著差异。另一方面本研究也发现,在不同年龄组内,他莫昔芬的使用情况与 CIA 的发生率无明显的相关性。关于他莫昔芬与 CIA 的发生是否有关,不同研究结果差异较大,可能是入组患者年龄的差异及随访时间长度不一所致。

综上所述,化疗会致绝经前乳腺癌患者卵巢功能障碍,出现暂时或永久性闭经。并且患者的年龄是 CIA 发生的重要因素。随着年龄增大,CIA 发生几率增加,月经恢复几率降低。目前,不同化疗方案及内分泌治疗与 CIA 之间的关系尚未明确,仍需进行大样本的前瞻性研究以进一步探索其影响机制。

参考文献

[1] 赫捷,陈万青,郑荣寿,等. 2013 年中国恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. 中国肿瘤,2017,26(1):1-7.
[2] 郑莹,吴春晓,张敏璐. 乳腺癌在中国的流行状况和疾病特征[J]. 中国癌症杂志,2013,23(8):561-569.
[3] Liem GS, Mo FK, Pang E, et al. Chemotherapy-Related Amenorrhea and Menopause in Young Chinese Breast Cancer Patients: Analysis on Incidence, Risk Factors and Serum Hormone Profiles[J]. PLoS One, 2015, 10(10): e0140842.
[4] Colleoni M, Gelber S, Goldhirsch A, et al. Tamoxifen after adjuvant chemotherapy for premenopausal women with lymph node-positive breast cancer: International Breast Cancer Study Group Trial 13-93

[J]. J Clin Oncol, 2006, 24(9): 1332-1341.
[5] Hirsh RL, Fox KR. Duration of chemotherapy for early stage breast cancer; have we reached the limit? What is the survival impact of amenorrhea? [J]. Curr Treat Options Oncol, 2010, 11(3-4): 59-62.
[6] Minisini AM, Menis J, Valent F, et al. Determinants of recovery from amenorrhea in premenopausal breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy in the taxane era [J]. Anticancer Drugs, 2009, 20(6): 503-507.
[7] Swain SM, Land SR, Ritter MW, et al. Amenorrhea in premenopausal women on the doxorubicin-and-cyclophosphamide-followed-by-docetaxel arm of NSABP B-30 trial [J]. Breast Cancer Res Treat, 2009, 113(2): 315-320.
[8] Zavos A, Valachis A. Risk of chemotherapy-induced amenorrhea in patients with breast cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. Acta Oncol, 2016, 55(6): 664-670.
[9] Ben-Aharon I, Meizner I, Granot T, et al. Chemotherapy-induced ovarian failure as a prototype for acute vascular toxicity [J]. Oncologist, 2012, 17(11): 1386-1393.
[10] Rosendahl M, Ahlgren J, Andersen J, et al. The risk of amenorrhoea after adjuvant chemotherapy for early stage breast cancer is related to inter-individual variations in chemotherapy-induced leukocyte nadir in young patients: data from the randomised SBG 2000-1 study [J]. Eur J Cancer, 2009, 45(18): 3198-3204.
[11] Clemons M, Simmons C. Identifying menopause in breast cancer patients: considerations and implications [J]. Breast Cancer Res Treat, 2007, 104(2): 115-120.
[12] Najafi S, Djavid GE, Mehrdad N, et al. Taxane-based regimens as a risk factor for chemotherapy-induced amenorrhea [J]. Menopause, 2011, 18(2): 208-212.
[13] Jacobson MH, Mertens AC, Spencer JB, et al. Menses resumption after cancer treatment-induced amenorrhea occurs early or not at all [J]. Fertil Steril, 2016, 105(3): 765-772.
[14] 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 NSABP B-30 trial [J]. J Clin Oncol, 2011, 29(9): 1110-1116.
[15] 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 HOBEO trial [J]. J Clin Oncol, 2009, 27(19): 3192-3197.
[16] 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.
[17] Francis PA, Regan MM, Fleming GF, et al. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer [J]. N Engl J Med, 2015, 372(5): 436-446.
[18] Abusief ME, Missmer SA, Ginsburg ES, et al. The effects of paclitaxel, dose density, and trastuzumab on treatment-related amenorrhea in premenopausal women with breast cancer [J]. Cancer, 2010, 116(4): 791-798.
[19] Darbre PD. Endocrine Disruptors and Obesity [J]. Curr Obes Rep, 2017, 6(1): 18-27.

(收稿日期: 2020-09-12

修回日期: 2020-10-26)