

میزان بروز آمنوره ناشی از شیمی درمانی ادرجوانت در زنان غیر یائسه مبتلا به سرطان پستان

شهربانو کیهانیان^۱ زهرا فتوکیان^۲ فاطمه غفاری^۲
مریم وحدانی^۳ فاطمه شیرینکام^۲ محمد منصور ساروی^۴

چکیده

سابقه و هدف: درمان‌های شیمی درمانی ادرجوانت موجود، علیرغم افزایش میزان بقای زنان غیر یائسه مبتلا به سرطان پستان، ممکن است با عوارض کوتاه مدت و دیررس داروها از جمله اختلال عملکرد تخمدان و یائسگی زودرس همراه باشند. هدف از این مطالعه تعیین آمنوره ثانویه ناشی از شیمی درمانی در مبتلایان به سرطان پستان بود.

مواد و روش‌ها: مطالعه حاضریک طرح توصیفی (case series) بوده که روی ۵۰ بیمار مبتلا به سرطان پستان غیر یائسه، تحت شیمی درمانی، دارای قاعدگی نرمال و بستری در بخش انکولوژی بیمارستان امام سجاده (ع) رامسر طی فروردین ۱۳۸۶ تا فروردین ۱۳۸۷ صورت گرفت. نمونه گیری به روش در دسترس انجام شد و برای جمع آوری اطلاعات از پرسشنامه و یافته‌های آزمایشگاهی شامل سطح سرمی FSH و پروژسترون خون قبل و ۱۲ ماه بعد از اتمام شیمی درمانی استفاده شد. اطلاعات با استفاده از آزمون‌های آماری t زوج، t مستقل و آنالیز واریانس یک طرفه مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته‌ها: نتایج مطالعه حاضر نشان داد که ۶۲ درصد از بیماران مورد مطالعه، ۱۲ ماه پس از اتمام شیمی درمانی دچار آمنوره شدند. نتایج همچنین نشان داد که بین متغیرهای درمان هورمونی، مرحله بیماری، درگیری غدد لنفاوی و وضعیت گیرنده‌های استروژن (ER) و پروژسترون (PR) با بروز آمنوره ارتباط معنی داری وجود نداشت، اما بین متغیرهای سن ($p < 0/002$)، فواصل دریافت داروهای شیمی درمانی ($p < 0/000$)، تعداد دفعات شیمی درمانی ($p < 0/002$)، رژیم شیمی درمانی ($p < 0/0001$) و دوز داروهای شیمی درمانی ($p < 0/004$) با بروز آمنوره ارتباط معنی داری وجود داشت.

استنتاج: شیمی درمانی در مبتلایان به سرطان پستان قبل از سنین یائسگی، علاوه بر اثر سیتوتوکسیک دارو روی سلول‌های سرطانی می‌تواند با مهار فعالیت تخمدان موجب آمنوره شوند.

واژه‌های کلیدی: آمنوره، شیمی درمانی، سرطان پستان، زنان غیر یائسه

مقدمه

می‌پوشاند. انجمن سرطان آمریکا تخمین زده است که در سال ۲۰۰۴، حدود ۲۱۶۰۰۰ مورد جدید سرطان مهاجم

سرطان پستان، پرولیفراسیون بدخیم آن دسته از سلول‌های اپیتلیال است که مجاری یا لوب‌های پستان را

E-mail: zfotokian2005@yahoo.com

مؤلف مسئول: زهرا فتوکیان - رامسر: دانشکده پرستاری فاطمه زهرا (س)

۳. پزشک عمومی

۱. فوق تخصص خون و انکولوژی، استادیار دانشگاه آزاد اسلامی واحد تنکابن

۴. متخصص رادیولوژی بیمارستان امام سجاده (ع) رامسر، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

۲. کارشناس ارشد پرستاری، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی بابل

تاریخ تصویب: ۸۸/۳/۲۷

تاریخ دریافت: ۸۷/۱۰/۲۵ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۸۸/۲/۲۷

پستان و ۴۰۰۰۰ مورد مرگ و میر ناشی از آن وجود داشته است (۱). خوشبختانه با بهبود وضعیت درمان و تشخیص زودرس، مرگ و میر ناشی از سرطان پستان به میزان قابل توجهی در حال کاهش است. یکی از پیشرفت‌های مهم در درمان تومورهای توپر بالغین، افزایش میزان بقای ناشی از درمان سیستمیک است که به دنبال درمان موضعی سرطان پستان انجام می‌شود (۲،۳). درمان ادجوانت^۱ در سرطان پستان برای اولین بار بیش از ۱۰۰ سال پیش مورد استفاده قرار گرفت. در ابتدا از درمان سیستمیک تک دارویی استفاده می‌شد. بعدها شیمی درمانی چند دارویی بکار گرفته شد. تصمیم‌گیری در مورد استفاده از شیمی درمانی ادجوانت یا درمان هورمونی به عواملی مثل اندازه تومور اولیه، درگیری غدد لنفاوی و همچنین وجود یا عدم وجود بیماری متاستاتیک بستگی دارد. بعلاوه بیان یا عدم بیان گیرنده‌های استروژن (ER) و پروژسترون (PR) نیز عامل مهمی است (۳). شیمی درمانی سرطان پستان برخلاف سایر بدخیمی‌های با منشاء اپیتلیال به چندین نوع از داروهای شیمی درمانی پاسخ می‌دهد که عبارتند از: آتراسیکلین‌ها، عوامل آلکیل‌کننده، تاکسان‌ها و آنتی‌متابولیت‌ها (۱). درمان‌های کموتراپی ادجوانت موجود علیرغم اینکه سبب افزایش میزان بقای زنان غیر یاثسه مبتلا به سرطان پستان می‌شوند، ممکن است با عوارض کوتاه مدت داروها مثل سرکوب مغز استخوان، تهوع، استفراغ، آلپسی و همچنین عوارض دیررس از جمله اختلال عملکرد تخمدان و یائسگی زودرس همراه باشند. در میان این عوارض، اختلال در عملکرد تخمدان‌ها غیر قابل برگشت و جبران ناپذیر است که منجر به نارسایی تخمدان و بروز علائمی مثل یائسگی زودرس در زنان غیر یاثسه، گرگرفتگی، آمنوره، اولیگومنوره، پوکی استخوان، اختلال عملکرد جنسی و نازایی می‌شود (۲،۳).

نارسایی اولیه تخمدان با بالا بودن سطح گنادوتروپین‌ها ($FSH \geq 30 \text{ mIU/mL}$) و پایین بودن سطح استرادیول مشخص می‌شود که در نتیجه اتمام تخمک‌گذاری ایجاد می‌شود. اگر این نارسایی قبل از ۴۰ سالگی رخ دهد، به آن یائسگی زودرس گفته می‌شود که معمولاً با علائمی مثل آمنوره یا اولیگومنوره همراه است. اگرچه تعریف واضح و مشخصی برای اختلال عملکرد تخمدان ناشی از شیمی درمانی وجود ندارد، معهدا آمنوره غیر قابل برگشت به مدت چند ماه (بیش از ۶ ماه) بعد از شیمی درمانی همراه با $FSH \geq 30 \text{ mIU/mL}$ می‌تواند به عنوان شاخص معتبری برای شناسایی و تایید نارسایی تخمدان ناشی از شیمی درمانی محسوب شود. از آنجائی که رژیم‌های حاوی داروهای آلکیل‌کننده (مثل سیکلوفسفامید) و سموم توپوایزومراز (مثل توپوتکان) موجب قطع تخمک‌گذاری می‌شوند، لذا بیماران مونثی که تحت درمان با این داروها قرار می‌گیرند، دچار عوارض ناشی از مصرف این داروها مانند آمنوره و عدم تخمک‌گذاری می‌شوند. در صورتیکه این رژیم درمانی قبل از سن ۳۰ سالگی تکمیل شود، این احتمال مطرح است که دوره‌های عادت ماهیانه به حالت طبیعی برگردد ولی در صورتی که سن بیمار به هنگام شیمی درمانی بالای ۳۵ سال باشد، این امر نامحتمل خواهد بود (۱،۴،۵).

تحقیقات بسیاری در مورد اختلال عملکرد تخمدان به دنبال شیمی درمانی در بیماران مبتلا به سرطان پستان غیر یاثسه انجام شده است. نتایج این تحقیقات نشان می‌دهد که در حدود یک سوم بیماران تحت درمان شیمی درمانی دچار آمنوره در حین شیمی درمانی شده اند. (۳۱ درصد این بیماران تحت درمان متروکسات و ۳۳ درصد تحت درمان با آتراسایکلین بودند). اکثر افراد نیز پس از گذشت یک سال از ختم دوره شیمی درمانی دچار آمنوره شدند (۴۵ درصد این بیماران تحت

۱. Adjuvant : کمک دارو

درمان با متوتروکسات و ۴۶ درصد تحت درمان با آنتراسایکلین بودند) سطح سرمی FSH نیز در حین شیمی درمانی پایین آمده و بعد از گذشت یک سال از ختم درمان مجدداً افزایش می‌یافت که بیانگر نارسایی تخمدان می‌باشد (۶). مطالعه yasmura و همکاران و Riechman نیز نشان داد که درمان‌های ادجوانت سبب تضعیف عملکرد تخمدان‌ها شده و در این میان داروی سیکلوفسفاماید باعث آمنوره و نارسایی تخمدان غیر قابل برگشت می‌شود (۷،۸).

به طور کلی، نتایج مطالعات نشان می‌دهد که با افزایش سن زنان مبتلا به سرطان پستان تحت شیمی درمانی و غیر یائسه، خطر آمنوره، یائسگی زودرس و نارسایی تخمدان افزایش می‌یابد (۴،۹). همچنین نتایج مطالعه دیگر نشان داد که اختلال عملکرد تخمدان ناشی از شیمی درمانی در بیماران مبتلا به سرطان پستان غیر یائسه با سن، دوز دارویی و مدت درمان ارتباط مستقیم دارد (۸). نتایج مطالعه مشابهی نیز در ایران نشان می‌دهد که ۵۴/۳ درصد بیماران مبتلا به سرطان پستان تحت درمان با داروهای شیمی درمانی، دچار نارسایی تخمدان شده‌اند و احتمال نارسایی تخمدان در بیماران بالای ۴۰ سال سن بیشتر از افراد جوان است و افزایش دوز دارو احتمال نارسایی تخمدان را افزایش می‌دهد (۵). با توجه به آمارهای فوق و افزایش بروز سرطان پستان در ایران (براساس گزارش کشوری ثبت موارد سرطانی سال ۱۳۸۳، حدود ۴۵۵۷ نفر در سال برآورد شده است) (۱۰) و اهمیت عملکرد تخمدان در زنان غیر یائسه بر آن شدیم تا میزان بروز آمنوره ناشی از شیمی درمانی را در بیماران مبتلا به سرطان پستان تعیین نموده و نقش عوامل احتمالی موثر بر آن را مورد بررسی قرار دهیم.

شیمی درمانی و بستری در بخش انکولوژی بیمارستان امام سجاد (ع) رامسر طی فروردین ۱۳۸۶ تا فروردین ۱۳۸۷ صورت گرفت. نمونه‌گیری در مطالعه حاضر به روش در دسترس انجام شد. روش کار بدین صورت بود که پژوهشگر پس از کسب اجازه کتبی از ریاست بیمارستان مذکور و انتخاب نمونه‌های واجد شرایط شرکت در پژوهش (غیر یائسه، متاهل، عدم ابتلاء به اختلال عملکرد تخمدان، عدم سابقه شیمی درمانی) و توضیح در زمینه اهداف پژوهش و کسب رضایت کتبی به جمع‌آوری اطلاعاتی در زمینه سن، درمان هورمونی، وضعیت گیرنده‌های استروژن و پروژسترون، مرحله بیماری، درگیری غدد لنفاوی، طول مدت و فواصل دریافت داروهای شیمی درمانی، دفعات شیمی درمانی، نوع داروهای شیمی درمانی (سیکلو فسفاماید، آنتراسایکلین و تاکسان‌ها) و دوز داروهای شیمی درمانی پرداخت. سطح پروژسترون و FSH خون و همچنین اطلاعات مربوط به علائم غیر آزمایشگاهی اختلال عملکرد تخمدان (آمنوره) در مراحل مختلف (قبل و ۱۲ ماه پس از تکمیل دوره شیمی درمانی) جمع‌آوری گردید.

کلیه اطلاعات از طریق بررسی پرونده بیماران، مصاحبه فردی، معاینه بالینی و یافته‌های آزمایشگاهی و توسط پزشک متخصص خون و انکولوژی و پزشک متخصص زنان و سایر پژوهشگران جمع‌آوری و تایید شد. اطلاعات پس از جمع‌آوری و ثبت با کمک نرم‌افزار SPSS مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

به منظور آنالیز آماری از آزمون‌های کای اسکور، t زوج، و آنالیز واریانس یک طرفه استفاده گردید. سطح معنی‌داری در مطالعه حاضر ۰/۰۵ مدنظر بوده است.

یافته‌ها

یافته‌های مطالعه حاضر نشان داد که از نظر سن، بیشتر واحدهای مورد مطالعه (۷۴ درصد) سن بالاتر از ۴۰

مواد و روش‌ها

مطالعه حاضر یک طرح توصیفی (caseseries) بود که روی ۵۰ بیمار مبتلا به سرطان پستان، غیر یائسه، تحت

بیماران تحت مطالعه طبیعی گزارش شد، اما ۱۲ ماه پس از اتمام شیمی درمانی کاهش یافته بود. بیماران مورد مطالعه از نظر علائم غیرآزمایشگاهی اختلال عملکرد تخمدان (آمنوره) نیز مورد مطالعه قرار گرفتند، نتایج نشان داد که ۶۲ درصد از بیماران مورد مطالعه ۱۲ ماه پس از اتمام شیمی درمانی دچاره آمنوره شدند. نتایج حاصل از آزمون آماری t زوج نشان داد که بین میانگین سطح سرمی FSH ($p < 0/0001$)، پروژسترون خون ($p < 0/000$) و بروز علائم غیرآزمایشگاهی اختلال در عملکرد تخمدان (آمنوره) ($P < 0/003$) قبل و ۱۲ ماه پس از اتمام دوره شیمی درمانی تفاوت معنی دار آماری وجود داشت.

جدول شماره ۱: فراوانی مطلق ونسبی وضعیت قاعدگی زنان غیربایئوسه مبتلا به سرطان پستان برحسب متغیرهای مورد مطالعه

p-value	وضعیت قاعدگی فراوانی		وضعیت قاعدگی نسبی	
	تعداد درصد	تعداد درصد	تعداد درصد	تعداد درصد
P<0/002	۱۳/۹	۵	۵۷/۱	۸
	۸۶/۱	۳۱	۴۲/۹	۶
P=0/108	۷۵	۲۷	۶۴/۳	۹
	۲۵	۹	۳۵/۷	۵
P<0/001	۷۲/۲	۲۶	۸۵/۷	۱۲
	۲۷/۸	۱۰	۱۴/۳	۲
P<0/02	۳۸/۸	۱۴	۲۸/۶	۴
	۶۱/۲	۲۲	۷۱/۴	۱۰
P<0/000	۲۵	۸	۴۲/۹	۶
	۷۵	۲۸	۵۷/۱	۸
P=0/145	۷۷/۸	۲۸	۵۷/۱	۸
	۲۲/۲	۸	۴۲/۹	۶
P=0/260	۶۶/۷	۲۴	۵۷/۱	۸
	۳۳/۳	۱۲	۴۲/۹	۶

سال داشتند. میانگین سنی بیماران کمتر از ۴۰ سال، تقریباً ۳۵ و میانگین سنی بیماران بالاتر از ۴۰ سال، تقریباً ۴۶ سال بود. ۵۸ درصد بیماران در مرحله II بیماری بودند و در ۷۲ درصد آنان درگیری غدد لنفاوی مثبت گزارش شده بود. ۶۴ درصد از واحدهای مورد مطالعه تحت درمان هورمونی بودند. نوع رژیم شیمی درمانی نیز در اکثر بیماران (۳۸ درصد) تاکسانها و آنتراسیکلین بود. تعداد دفعات دریافت شیمی درمانی در اکثر بیماران (۶۴ درصد) ۸ دوره و در ۳۶ درصد آنان ۶ دوره بوده است. همچنین فواصل بین دریافت داروهای شیمی درمانی در ۷۲ درصد از بیماران، ۳ هفته در میان بود. ۷۶ درصد بیماران دریافت کننده رژیم ترکیبی CE+Taxane و ۲۴ درصد از بیماران دریافت کننده رژیم ترکیبی EF دچار آمنوره شده بودند که از نظر آماری نیز ارتباط معنی دار مثبت بین استفاده از CE+Taxane و بروز آمنوره وجود داشت. در مورد وضعیت گیرنده‌های استروژنی و پروژسترونی، نتایج نشان داد که حداکثر واحدهای پژوهش (۷۲ درصد) دارای PR⁺ و ER⁺ بودند. همچنین نتایج حاصل از آزمون کای اسکوتر نشان داد که بین متغیر سن ($p < 0/002$)، فواصل دریافت داروهای شیمی درمانی ($p < 0/000$)، تعداد دفعات شیمی درمانی ($p < 0/002$)، نوع داروهای شیمی درمانی ($p < 0/0001$) با بروز آمنوره ارتباط معنی دار وجود دارد (جدول شماره ۱).

نتایج آزمون آنالیز واریانس یک طرفه نشان داد که بین دوز داروهای شیمی درمانی و بروز آمنوره ناشی از شیمی درمانی ارتباط آماری معنی دار وجود دارد ($p < 0/04$) (جدول شماره ۲). اما بین متغیرهای سن، درمان هورمونی، مرحله بیماری، درگیری غدد لنفاوی و وضعیت گیرنده‌های پروژسترونی و استروژنی با آمنوره ارتباط آماری معنی داری مشاهده نشد. نتایج همچنین نشان داد که میانگین سطح سرمی FSH، سرم، در واحدهای مورد مطالعه قبل از شیمی درمانی mIU ۲۴/۱ و ۱۲ ماه پس از اتمام دوره شیمی درمانی mIU ۵۶/۵ بوده است. سطح پروژسترون سرم نیز قبل از شیمی درمانی در

جدول شماره ۲: توزیع میانگین دوز داروهای شیمی درمانی در زنان غیر یائسه مبتلا به سرطان پستان بر حسب وضعیت قاعدگی

P-Value	دوز داروهای شیمی			گروه ها
	M±SD تاکسان ها	M±SD آنتراسیکلین	M±SD سیکلو فسفاماید	
P=0/148	۵۰±۳۶۰/۱۵	۴۲۰±۱۴۰/۴۴	۴۵۵۰±۱۲۷۶/۸۷	قاعدگی نرمال و FSH<30
P=0/08	۵۸۲/۵۰±۳۵۰/۰۹	۴۹۵±۱۰۴/۷۴	۴۶۵۰±۱۲۸۱/۷۴	قطع قاعدگی و FSH<30
P<0/04	۴۲۳/۹۳±۳۵۱/۸۷	۴۸۰/۸۹±۱۶۵/۸۳	۵۰۸۲/۱۴±۱۷۲۲/۳۶	قطع قاعدگی و FSH>30

بحث

شیمی درمانی قرار داشتند. این یافته با یافته های سایر محققان همخوانی دارد (۲۰-۲۳، ۷، ۱۴، ۴، ۲).

بر اساس نتایج مطالعه Knobf و Molina انواع داروهای شیمی درمانی به ویژه عوامل آلکیله کننده موجب آسیب پیشرونده و غیر قابل برگشت تخمدان می شوند. نتایج مطالعه Reh و همکاران نیز نشان می دهد که سیکلو فسفاماید سبب نارسایی زودرس تخمدان می شود. مطالعه Jonat نیز بیانگر آن بود که گوزرلین نسبت به درمان ترکیبی CMF باعث عوارض کمتر نارسایی تخمدان در بیماران مبتلا به سرطان پستان می شود. مطالعه Tham و همکاران نیز نشان داد که در گروه دریافت کننده تاکسان ها و AC، اختلال عملکرد تخمدان به طور معنی داری بیشتر از گروه دریافت کننده رژیم دارویی AC بود (۱۶، ۲۳، ۱۲). اما نتایج Minisini نشان داد که بین مصرف رژیم تاکسان و برگشت قاعدگی ارتباط مثبت وجود دارد (۲۴). در مطالعه Vanhuyse نیز استفاده از رژیم های CMF، FEC به ترتیب باعث بروز ۷۰ درصد و ۵۰ درصد موارد آمنوره در زنان مورد مطالعه شد (۱۹). اما نتایج مطالعه حاضر با نتایج مطالعه انبیائی و همکاران و Davis و همکاران مغایرت دارد. زیرا انبیائی و همکارانش به این نتیجه رسیدند که بین احتمال بروز نارسایی تخمدان در مصرف کنندگان رژیم تاکسان با مصرف کنندگان رژیم فاقد تاکسان ارتباط معنی داری وجود ندارد. در مطالعه Davis و همکاران نیز از نظر میزان بروز آمنوره در گروه های دریافت کننده آنتراسیکلین و تاکسان ها اختلاف معنی داری دیده نشد (۲۵، ۵). به طور کلی توجه به نتایج مطالعات مختلف نشان می دهد که در میان

تغییر عملکرد تخمدان یکی از شایعترین عوارض درازمدت شیمی درمانی در سرطان پستان است که روی بقای کلی و میزان عود بیماری و نیز کیفیت زندگی بیماران تاثیرات زیادی دارد. بررسی نتایج این مطالعه از نظر علائم غیر آزمایشگاهی اختلال عملکرد تخمدان (آمنوره) نشان داد که ۶۲ درصد از واحدهای مورد مطالعه، ۱۲ ماه پس از اتمام شیمی درمانی دچار آمنوره شدند. در بررسی متون بطور میانگین میزان بروز آمنوره ثانویه ناشی از شیمی درمانی در تحقیقات انجام شده از ۶۰-۷۵ درصد متغیر بود که با نتایج مطالعه ما همخوانی دارد (۲، ۱۸-۵).

نتایج نشان داد که از نظر آماری ارتباط معنی داری بین آمنوره ناشی از شیمی درمانی باسن وجود دارد که با نتایج مطالعات سایر محققان همخوانی دارد (۱۵، ۱۴). نتایج بیانگر آن است که بین آمنوره ناشی از شیمی درمانی با درگیری غدد لنفاوی ارتباط معنی داری وجود ندارد. این یافته با نتایج مطالعه Jonant و همکاران، Goodwin و همکاران مغایرت دارد، زیرا آنان به این نتیجه رسیدند که درگیری غدد لنفاوی در مراحل اولیه سرطان پستان سبب افزایش خطر بروز آمنوره و علائم یائسگی می شود (۱۶، ۹). نتایج مطالعه حاضر با نتایج پژوهش Vanhuyse و همکاران، Monica و همکاران مطابقت دارد (۱۱، ۱۹). در مطالعه حاضر ارتباط معنی داری بین نوع رژیم شیمی درمانی و اختلال عملکرد تخمدان وجود داشت. بدین ترتیب که بیمارانی که از رژیم سیکلو فسفاماید جهت شیمی درمانی استفاده کرده بودند، بیشتر از بیمارانی که تحت درمان با رژیم تاکسان ها و آنتراسیکلین ها بودند، در معرض خطر آمنوره ناشی از

داروهای شیمی درمانی مورد استفاده در سرطان پستان، عوامل آلکیله کننده از جمله سیکلوفسفامید سبب آسیب پیشرونده و غیر قابل برگشت عملکرد تخمدان می شوند و درمان های جدیدتر (تاکسان ها) عوارض نارسایی تخمدان کمتری برای بیمار به جا می گذارند (۲۳،۷،۲). از آنجائیکه تاکسان ها داروهای جدید در درمان سرطان پستان هستند، لذا برای بررسی درباره اختلالات تخمدانی ناشی از آنها نیاز به تحقیقات بیشتر و با حجم نمونه بیشتر است. نتایج مطالعه ما نشان داد که ارتباط معنی داری بین بروز آمنوره و تعداد دفعات دریافت شیمی درمانی وجود دارد. بدین صورت که بیماران با تعداد دفعات شیمی درمانی هشت دوره نسبت به سایر واحدهای مورد مطالعه بیشتر در معرض خطر ابتلاء به آمنوره ناشی از شیمی درمانی قرار داشتند. این یافته با نتایج مطالعه Reichman، Mathelin (۱۹۹۴) (۲۰۰۸) و انبیاثی (۱۳۸۲) مطابقت دارد (۲۱،۸،۵).

در مطالعه حاضر ارتباط معنی داری بین بروز آمنوره و وضعیت گیرنده های استروژن (ER) و پروژسترون (PR) وجود نداشت که با نتایج مطالعه Monica (۲۰۰۵)، Vanhuyse و همکاران (۲۰۰۵) و Recchia (۲۰۰۵) مطابقت دارد (۱۱،۱۹،۲۶). اگرچه براساس نتایج مطالعه ما و سایر محققان بین وضعیت گیرنده های هورمونی با بروز آمنوره ارتباطی مشاهده نشد، اما نتایج مطالعه Jonat و همکاران نشان داد که استفاده از گوزرلین در مقایسه با CMF در بیماران با ER⁺ همراه با درگیری غدد لنفاوی در مراحل اولیه سرطان پستان سبب کاهش خطر بروز آمنوره و علائم یائسگی می شود (۱۶). این نتایج با توجه به وضعیت گیرنده های هورمونی مهم است، زیرا حدود ۶۰ درصد از زنان غیرپائسه مبتلا به سرطان پستان دارای تومور مارکرهای ER⁺ هستند که پیش آگهی بهتری نسبت به بیماران دارای تومور مارکرهای ER⁻ دارند. بهتر است در بیماران گیرنده مثبت مبتلا به سرطان پستان، نوع هورمون درمانی ادیوانت با توجه به عملکرد تخمدان و سطح خونی هورمون های آن، بعد از شیمی درمانی انتخاب شود. نتایج مطالعه ما همچنین نشان داد که بین

بروز آمنوره و استفاده از درمان های هورمونی ارتباط معنی دار وجود ندارد که با نتایج مطالعه Jordan و Monica و همکاران مطابقت دارد (۲۷،۱۱)، اما با نتایج مطالعه Goodwin و همکاران و Recchia مغایرت دارد. زیرا این محققان دریافتند که استفاده از رژیم شیمی درمانی با تاموکسی فن می تواند در ایجاد یائسگی زودرس تاثیر قابل توجهی داشته باشد (۹،۲۶). تاموکسی فن که تعدیل کننده انتخابی گیرنده های استروژن است، داروی هورمونی اصلی در درمان سرطان پستان قبل و بعد از مرحله یائسگی محسوب می شود. این دارو دارای اثرات آنتاگونیستی (مسدود کننده استروژن) و آگونیستی (مشابه استروژن) در بافت های خاص است (۲۲). اما چون نتایج مطالعات مختلف متفاوت است، لذا نیاز به انجام تحقیقات بیشتری برای بررسی وجود ارتباط بین هورمون درمانی با بروز آمنوره بخصوص در بیماران بدون درگیری سایر ارگان های بدن مجدد دارد.

ارزیابی سطح FSH سرم واحدهای مورد مطالعه ۲ ماه پس از اتمام شیمی درمانی نشان داد که افزایش FSH معیار بیشتر از ۳۰ mIU/ml می تواند بیانگر نارسایی تخمدان در زنان مورد مطالعه باشد. این یافته با نتایج مطالعه Lower Jordan (۱۹۹۹)، (1991) Molina (۲۰۰۵) و Yasmura (۱۹۸۸) مطابقت دارد (۲۷،۷،۶،۲). اگرچه مکانیزم نارسایی تخمدان ناشی از شیمی درمانی به روشنی مشخص نیست، اما آمنوره برگشت ناپذیر به مدت چند ماه (بیش از ۶ ماه و $FSH \geq 30 IU/ml$) در بیمار غیر حامله بیانگر نارسایی تخمدان است و تحقیقات نشان می دهند که انواع داروهای شیمی درمانی به ویژه عوامل آلکیله کننده می توانند موجب آسیب پیشرونده و غیر قابل برگشت تخمدان شوند و نارسایی زودرس تخمدان با کاهش سطح استروژن، کاهش توده استخوانی و افزایش خطر شکستگی استخوان همراه است (۶،۲).

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که میانگین غلظت پروژسترون سرم در زنان مورد مطالعه ۱۲ ماه پس از اتمام شیمی درمانی پائین تر از حد نرمال بود که با نتایج مطالعه Molina، Yasmura، Reh و (۲۳،۷،۲) در

منابع، فقط سطح سرمی FSH مورد بررسی قرار گرفته و در برخی از مطالعات سطح سرمی FSH و LH، پروژسترون و استرادیول ادرار اندازه گیری می شود. هر چند نتایج مطالعه ما با نتایج پژوهش محققان دیگر یکسان است، اما ما در انجام کار با محدودیت هایی از قبیل هزینه آزمایشات مواجه بودیم و همین امر سبب شد که جهت سنجش دقیقتر فقط به انجام دو مرحله (قبل از شیمی درمانی و ۱۲ ماه پس از اتمام شیمی درمانی) بسنده کنیم. بنابراین جهت انجام تحقیقات بعدی توصیه می شود که این مطالعه در جامعه بزرگتر و با امکانات مالی مجهزتر انجام شود.

سپاسگذاری

از تمامی عزیزانی که ما را در به ثمر رساندن این پژوهش یاری رساندند کمال تشکر و قدردانی را می نمایم.

References

- Braunwald E, Fauci J, Kasper B, Hauser J, Longo G, Jameson C. Harrison principles of internal medicine; 17th ed; Newyork: MacGraw-Hill. 2008; P 566-567.
- Molina JR, Barton DL, Loprinzi CL. Chemotherapy induced ovarian failure: manifestation and management. Drug saf. 2005; 28(5): 401-416.
- Danforth DN, Scott JR. Danforth obstetrics and gynecology 2003. Translated by: Abtahi HR, Gheraati MR, Mohammadi M, Nikkar MM, Tarbiat M. 9th ed. Tehran: Farda publisher. 2005; 2: P: 190,519-520 (Persian).
- Knobf MT. The influence of endocrine effects of adjuvant therapy on quality of life outcomes in younger breast cancer survivors. Oncologist 2006; 11(2): 96-110.
- Anbiaei R, Fazl Alizadeh A, Azadeh P. Chemotherapy-induced ovarian failure and its related factors in patients with breast

مطالعه Reh و همکاران نیز سطح پروژسترون سرم و FSH در ۸ بیماری که قاعدگی داشتند، غیرطبیعی گزارش شده است (۲۳).

با توجه به نتایج به دست آمده از پژوهش حاضر مبنی بر افزایش بروز آمنوره ثانویه به دنبال شیمی درمانی ادجوانت در مبتلایان به سرطان پستان و نیز با توجه به این نکته که استفاده از هورمون ها جهت درمان اختلال عملکرد تخمدان ممکن است در عود سرطان پستان موثر باشد (۲)، لذا پیشنهاد می شود که متخصصان دست اندرکار با استفاده مناسب و صحیح از عوامل سیتوتوکسیک به کاهش خطر اختلال عملکرد تخمدان و عوارض ناشی از آن (آمنوره، پوکی استخوان، ناباروری و...) در زنان غیر یائسه مبتلا به سرطان پستان کمک نمایند.

ما از بررسی مطالعات مختلف متوجه شدیم که جهت سنجش اختلال عملکرد تخمدان در برخی از

- cancer. Pejouhandeh Quarterly Res J 2004; 7(8): 453-456 (Persian).
- Lower EE, Blau R, Gazder P, Tummala R. the risk of premature menopause induced by chemotherapy for early breast cancer. J Womens Health Gend Based Med 1999; 8(7): 949-540.
- Yasmura T, Oka T, Honjo H, Okada H. Menstrual abnormality in patients with breast cancer receiving adjuvant endocrine-chemotherapy. Gan to Kagaku Ryoho 1988; 15(10): 2947-2952.
- Reichman BS, Green KB. Breast cancer in young women: effect of chemotherapy on ovarian function, fertility and birth defects. J natl cancer Inst Monogr 1994; 16: 125-9.
- Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI, Trudeau M, Hood N. Risk of menopause during the first year after breast cancer diagnosis. J Clin Oncol 1999; 17(8): 2365-2370.

10. Center for diseases control. Noncommunicable deputy-Cancer control office. Iranian Annual of national cancer registration report 2004. 67 (Persian).
11. Fornier MN, Modi Sh, Panageas KS, Norton L, Hudis C. Incidence of chemotherapy-induced, long-term amenorrhea in patients with breast carcinoma age 40years and younger after adjuvant anthracycline and taxane. *Cancer* 2005; 104(8): 1575-1579.
12. Tham YL, Sexton K, Weiss H, Elledge R, Friedman LC, Karner R. The rates of chemotherapy-induced amenorrhea in patients treated with adjuvant doxorubicin and cyclophosphamide followed by a taxane. *Am J Clin Oncol* 2007; 30(2): 126-132.
13. Regan MM, Pagani O, Walley B, Torrisi R, Perez EA, Francis P, et al. Premenopausal endocrine-responsive early breast cancer: Who receives chemotherapy? *Ann Oncol* 2008; 19(7): 1231-1241.
14. Jihae T, Maskarine G, Pagano I, Cheung L. Mammography densities and circulating hormones: A cross-sectional study in premenopausal women. *Breast* 2006; 15(1): 20-29.
15. 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. *Breast* 2006; 15(1): 97-99.
16. Jonat W, Kaufmann M, Sauerbrei W, Blamey R, Cuzick J, Namer M, et al. Goserlin versus cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil as adjuvant therapy in premenopausal patients with node-positive breast cancer: the zoldeX early breast cancer Research Association study. *J Clin Oncol* 2002; 20(24): 4628-4635.
17. Gadduci A, Cosio S, Genazzani AR. Ovarian function and childbearing issues in breast cancer survivors. *Gynecol Endocrinol* 2007; 23(11): 625-631.
18. Li HP, Ma LW, Zhang SL, Jia TZ, Deng HJ, Zhang ZH, et al. Observation and clinical significance of adjuvant chemotherapy-induced amenorrhea in premenopausal breast cancer patients. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 2006; 28(11): 848-851.
19. Vanhuysse M, Fournier C, Bonnetterre J. Chemotherapy-induced amenorrhea: Influence on disease-free survival and overall survival in receptor-positive premenopausal early breast cancer patients. *Ann Oncol* 2005; 16: 1283-1288.
20. Minton SE, Munster PN. Chemotherapy-induced amenorrhea and fertility in women undergoing adjuvant treatment for breast cancer. *Cancer Control* 2002; 9(6): 466-720.
21. Mathelin C, Brettes JP, Diemunsch P. Premature ovarian failure after chemotherapy for breast cancer. *Bull Cancer* 2008; 95(4): 403-412.
22. Baron RH. Assessment and Management of patients with breast disorders. In: Brunner & Suddarth textbook of medical-surgical nursing. Smeltzer SC, ETAL. 11th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins Company. 2008; P 1712-1718.
23. Reh A, Oktem O, Oktay K. Impact of breast cancer chemotherapy on ovarian reserve: a prospective observational analysis by menstrual history and ovarian reserve markers. *Fertil Steril* 2008; 90(5): 1635-1639.
24. Minisini AM, Menis J, Valent F, Andretta C, Alessi B, Pascoletti G, et al. Determinants of recovery from amenorrhea in premenopausal breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy in the taxane era. *Anti-cancer Drug* 2009; 20(6): 503-507.
25. Davis AL, Klitus M, Mintzer DM. Chemotherapy-induced amenorrhea from adjuvant breast cancer treatment: the effect

- of the addition of taxanes. Clin Breast Cancer 2005; 6(5): 421-424.
26. Recchia F, Saggio G, Amiconi G, Blasio AD, Cesta A, Caneloro G, et al. Gonadotropin-releasing hormone analogues added to adjuvant chemotherapy protect ovarian function and improve clinical outcomes in young women with early breast carcinoma. Cancer 2005; 106(3): 514-523.
27. Jordan VC, Fritz NF, Langan-fahey S, Thompson M, Tormey DC. Alteration of endocrine parameters in premenopausal women with breast cancer during long-term adjuvant therapy with tamoxifen as the single agent. J Natl cancer Inst 1991; 83(20): 1488-14891.

Archive of SID