پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره نوزدهم شماره ۷۰ خرداد و تیر سال ۱۳۸۸ (۱۷-۹)

میزان بروز آمنوره ناشی از شیمی درمانی ادجوانت در زنان غیریائسه مبتلا به سرطان پستان

شهربانو کیهانیان [۱] زهرا فتوکیان [۲] فاطمه غفاری [۲]
مریم وحدانی [۳] فاطمه شیرینکام [۲] محمدمنصور ساروی [۴]

چکیده

سابقه و هدف : درمان‌های شیمی درمانی ادجوانت موجود، علیرغم افزایش میزان بقاء زنان غیریائسه مبتلا به سرطان پستان، ممکن است باعوارض کوتاه مدت و دیررس داروها ازجمله 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 غیریائسه، تحت شیمی درمانی، دارای قاعدگی نرمال و بستری در بخش انکولوژی بیمارستان امام سجاد (ع) رامسر طی فروردین ۱۳۸۶تا فروردین ۱۳۸۷ صورت گرفت. نمونه‌گیری به روش در دسترس انجام شد و برای جمع‌آوری 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 ازآزمون‌های آماری t زوج، t مستقل وآنالیز واریانس یک طرفه مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته ها : نتایج مطالعه حاضرنشان دادکه۶۲ درصدازبیماران مورد مطالعه، ۱۲ماه پس ازاتمام شیمی درمانی دچارآمنوره 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 معنی‌داری وجود نداشت،اما بین متغیرهای سن ($p<۰/۰۰۲$)، فواصل دریافت داروهای شیمی درمانی ($p<۰/۰۰۰$)، تعداد دفعات شیمی درمانی ($p<۰/۰۲$)، رژیم شیمی درمانی ($p<۰/۰۰۰۱$) و دوز داروهای شیمی درمانی ($p<۰/۰۴$) با بروز آمنوره ارتباط معنی‌داری وجود داشت.

استنتاج : شیمی درمانی در مبتلایان به سرطان پستان قبل ازسنین 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 غیریائسه

مقدمه

سرطان پستان، پرولیفراسیون بدخیم آن دسته از سلول‌های اپیتلیال است که مجاری یا لوب‌های پستان را می‌پوشاند. انجمن سرطان آمریکا تخمین زده است که درسال۲۰۰۴، حدود۲۱۶۰۰۰ مورد جدید سرطان مهاجم

مولف مسئول: زهرا فتوکیان– رامسر: دانشکده پرستاری فاطمه زهرا (س) E-mail: zfotokian2005@yahoo.com
۱. فوق تخصص خون وانکولوژی، استادیار دانشگاه آزاد اسلامی واحد تنکابن ۳. پزشک عمومی
۲. کارشناس ارشدپرستاری، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی بابل ۴. متخصص رادیولوژی بیمارستان امام سجاد(ع)رامسر، دانشگاه علوم پزشکی مازندران
تاریخ دریافت : ۸۷/۱۰/۲۵ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۸۸/۲/۲۷ تاریخ تصویب : ۸۸/۳/۲۷

www.SID.ir
[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-10]

پستان و ۴۰۰۰۰ مورد مرگ و میر ناشی ازآن وجود داشته است(۱). خوشبختانه با بهبود وضعیت درمان و تشخیص زودرس، مرگ و میر ناشی از سرطان پستان به میزان قابل توجه‌ای 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،۱). درمان ادجوانت[1] در سرطان پستان برای اولین بار بیش از ۱۰۰سال پیش مورد استفاده قرار گرفت. در ابتدا از درمان سیستمیک تک دارویی استفاده می‌شد. بعدها شیمی درمانی چند دارویی بکار گرفته شد. تصمیم گیری 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) نیزعامل 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: آنتراسیکلین‌ها، عوامل آلکیله‌کننده، تاکسان‌ها و آنتی‌متابولیت‌ها (۱). درمان‌های کموتراپی ادجوانت موجود علیرغم اینکه سبب افزایش میزان بقاء زنان غیر یائسه مبتلا به سرطان پستان می‌شوند، ممکن است با عوارض کوتاه مدت داروها مثل سرکوب مغز استخوان، تهوع، استفراغ، آلوپسی و همچنین عوارض دیررس از جمله اختلال عملکرد تخمدان و یائسگی زودرس همراه باشند. درمیان این عوارض، اختلال در عملکرد تخمدان‌ها غیر قابل برگشت وجبران ناپذیر است که منجر به نارسایی تخمدان و بروز علائمی مثل یائسگی زودرس در زنان غیر یائسه، گرگرفتگی، آمنوره، اولیگومنوره، پوکی استخوان، اختلال عملکرد جنسی و نازایی می‌شود(۳،۲).

نارسایی اولیه تخمدان با بالا بودن سطح گنادوتروپین‌ها (FSH ≥ ۳۰mIu/mL) و پایین بودن سطح استرادیول مشخص می‌شود که در نتیجه اتمام تخمک‌گذاری ایجاد می‌شود. اگراین 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، معهذا آمنوره غیر قابل برگشت به مدت چند ماه (بیش از ۶ ماه) بعد ازشیمی درمانی همراه با FSH ≥ ۳۰mIu/mL می‌تواند به عنوان شاخص معتبری برای شناسایی وتایید نارسایی تخمدان ناشی از شیمی درمانی محسوب شود.

از آنجائی که رژیم‌های حاوی داروهای آلکیله کننده (مثل سیکلوفسفامايد) 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 درصورتی که سن بیمار به هنگام شیمی درمانی بالای ۳۵ سال باشد، این امر نامحتمل خواهد بود(۴،۵،۱).

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

1. Adjuvant : کمک دارو

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-10]

Archive of SID

www.SID.ir

درمـان بـا متوتروکـسات و ۴۶ درصـد تحـت درمـان بـا آنتراسـایکلین بودنـد) سـطح سـرمی FSH نیـز در حـین شیمی درمانی پایین آمده و بعد از گذشت یـک سـال از ختم درمان مجدداً افزایش می‌یافت کـه بیـانگر نارسـایی تخمـدان مـی‌باشـد(۶). مطالعـه yasmura و همکـاران و Riechman نیز نشان داد که درمان‌های ادجوانـت سـبب تضعیف عملکرد تخمدان‌ها شده و در ایـن میـان داروی سیکلوفسفامایدباعـث آمنـوره و نارسـایی تخمـدان غیـر قابل برگشت می‌شود(۷،۸).

به طورکلی، نتـایج مطالعـات نـشان مـی‌دهـد کـه بـا افزایش سن زنان مبـتلا بـه سـرطان پـستان تحـت شـیمی درمـانی و غیریائسه، خطـر آمنـوره، یائسگی زودرس و نارسایی تخمدان افـزایش مـی‌یابـد(۴،۹). همچنـین نتـایج مطالعهٔ دیگر نشان داد که اختلال عملکرد تخمدان ناشی از شیمی درمانی در بیماران مبتلا بـه سـرطان پـستان غیـر یائسه با سن، دوز داروئی و مدت درمان ارتبـاط مـستقیم دارد(۸). نتایج مطالعه مشابهی نیز در ایران نشان مـی‌دهـد که ۵۴/۳ درصد بیمـاران مبـتلا بـه سـرطان پـستان تحـت درمان با داروهای شیمی درمانی، دچار نارسایی تخمدان شده‌اند و احتمال نارسایی تخمدان در بیمـاران بـالای ۴۰ سال سن بیشتر از افراد جـوان اسـت و افـزایش دوز دارو احتمال نارسایی تخمدان را افزایش می‌دهد(۵). بـا توجـه به آمارهای فوق و افزایش بروز سرطان پـستان در ایـران (براسـاس گـزارش کـشوری ثبـت مـوارد سـرطانی سـال ۱۳۸۳، حدود ۴۵۵۷ نفر در سال برآورد شده است) (۱۰) و اهمیت عملکرد تخمدان در زنان غیر یائسه برآن شدیم تا میزان بروزآمنوره ناشی از شیمی درمانی را در بیمـاران مبـتلا بـه سـرطان پـستان تعیـین نمـوده و نقـش عوامـل احتمالی موثر بر آن را مورد بررسی قرار دهیم.

مواد و روش ها

مطالعه حاضر یک طرح توصیفی(caseseries) بـود که روی ۵۰ بیمار مبتلابه سرطان پستان، غیر یائسه، تحـت شیمی درمانی وبستری در بخش انکولـوژی بیمارسـتان امام سجاد(ع) رامسر طـی فـروردین ۱۳۸۶ تـا فـروردین ۱۳۸۷ صورت گرفت. نمونه‌گیری در مطالعـه حاضـر بـه روش در دسترس انجام شـد. روش کـار بـدین صـورت بود که پژوهشگر پس از کسب اجـازه کتبـی از ریاسـت بیمارستان مـذکور و انتخـاب نمونـه‌هـای واجـد شـرایط شرکت در پـژوهش (غیریائسه، متاهـل، عـدم ابـتلاء بـه اختلال عملکرد تخمدان، عدم سـابقه شـیمی درمـانی) و توضیح در زمینه اهداف پژوهش وکسب رضایت کتبـی به جمع‌آوری اطلاعاتی در زمینه سن، درمـان هورمـونی، وضـعیت گیرنـده‌هـای اسـتروژن و پروژسـترون، مرحلـه بیماری، درگیـری غـدد لنفـاوی، طـول مـدت و فواصـل دریافـت داروهـای شـیمی درمـانی، دفعـات شـیمی درمانی،نوع داروهـای شـیمی درمـانی (سیکلوفـسفامایـد، آنتراسـیکلین و تاکـسان‌هـا) و دوز داروهـای شـیمی درمـانی پرداخـت. سـطح پروژسـترون و FSH خـون و همچنـین اطلاعـات مربـوط بـه علائـم غیرآزمایـشگاهی اختلال عملکـرد تخمـدان (آمنـوره) درمراحـل مختلـف (قبـل و ۱۲ مـاه پـس از تکمیـل دوره شـیمی درمـانی) جمع‌آوری گردید.

کلیـه اطلاعـات ازطریـق بررسـی پرونـده بیمـاران، مصاحبه فردی، معاینه بالینی و یافته‌هـای آزمایـشگاهی و توسط پزشک متخـصص خـون و انکولـوژی و پزشـک متخصص زنان و سایر پژوهـشگران جمع‌آوری و تاییـد شد. اطلاعات پس از جمع‌آوری وثبت باکمک نرم‌افزار SPSS موردتجزیه و تحلیل قرار گرفت.

به منظورآنالیزآماری ازآزمون‌های کـای اسـکوئر، t زوج، وآنالیز واریانس یک طرفه استفاده گردیـد. سـطح معنی‌داری در مطالعه حاضر ۰/۰۵ مدنظر بوده است.

یافته ها

یافته‌هـای مطالعـه حاضـر نـشان دادکـه از نظـر سـن، بیشتر واحدهای مورد مطالعه(۷۴ درصد) سن بالاتر از ۴۰

Archive of SID
[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-10]
www.SID.ir

سال داشتند. میانگین سنی بیماران کمتر از ۴۰ سال، تقریبا ۳۵ و میانگین سنی بیماران بالاتر از ۴۰ سال، تقریبا 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 در۳۶ درصدآنان ۶ دوره بوده است. همچنین فواصل بین دریافت داروهای شیمی درمانی در۷۲ درصد از بیماران، ۳ هفته درمیان بود. ۷۶ درصد بیماران دریافت‌کننده رژیم ترکیبی CE+Taxane و۲۴درصد از بیماران دریافت‌کننده رژیم ترکیبی EF دچارآمنوره شده بودند که از نظر آماری نیز ارتباط معنی‌دار 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 ازآزمون کای اسکوئر نشان داد که بین متغیر سن($p<0/002$)، فواصل دریافت داروهای شیمی درمانی($p<0/000$)، تعداد دفعات شیمی درمانی ($p<0/02$)، نوع داروهای شیمی درمانی ($p<0/0001$) با بروز آمنوره ارتباط معنی‌دار وجود دارد (جدول شماره۱).

نتایج آزمون آنالیز واریانس یک طرفه نشان داد که بین دوز داروهای شیمی درمانی و بروز آمنوره ناشی از شیمی درمانی ارتباط آماری معنی‌دار وجود دارد ($p<0/04$) (جدول شماره۲). اما بین متغیرهای سن، درمان هورمونی، مرحله بیماری، درگیری غدد لنفاوی و وضعیت گیرنده‌های پروژسترونی واستروژنی باآمنوره ارتباط آماری معنی‌داری مشاهده نشد. نتایج همچنین نشان دادکه میانگین سطح سرمیFSH سرم، درواحدهای مورد مطالعه قبل ازشیمی درمانی۲۴/۱ mIU و۱۲ ماه پس از اتمام دوره شیمی درمانی ۵۶/۵ mIU بوده است. سطح پروژسترون سرم نیز قبل ازشیمی درمانی در بیماران تحت مطالعه طبیعی گزارش شد، اما ۱۲ماه پس از اتمام شیمی درمانی کاهش یافته بود. بیماران مورد مطالعه از نظر علائم غیرآزمایشگاهی اختلال عملکرد تخمدان (آمنوره) نیز مورد مطالعه قرارگرفتند، نتایج نشان دادکه۶۲ درصداز بیماران مورد مطالعه ۱۲ماه 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 ۱۲ماه پس از اتمام دوره شیمی درمانی تفاوت معنی‌دارآماری وجود داشت.

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

وضیت قاعدگی / فراوانی / متغیر	قاعدگی نرمال تعداد	قاعدگی نرمال درصد	قطع قاعدگی تعداد	قطع قاعدگی درصد	p-value
سن:					
زیر۴۰سال	۸	۵۷/۱	۵	۱۳/۹	P<0/002
بالای ۴۰سال	۶	۴۲/۹	۳۱	۸۶/۱	
درگیری غدد لنفاوی:					
دارد	۹	۶۴/۳	۲۷	۷۵	P=0/108
ندارد	۵	۳۵/۷	۹	۲۵	
رژیم شیمی درمانی:					
تاکسان+آنتراسیکلین	۱۲	۸۵/۷	۲۶	۷۲/۲	P<0/001
سیکلوفسفامایید	۲	۱۴/۳	۱۰	۲۷/۸	
تعداد دفعات شیمی درمانی:					
۶دوره	۴	۲۸/۶	۱۴	۳۸/۸	P<0/02
۸دوره	۱۰	۷۱/۴	۲۲	۶۱/۲	
فواصل بین دریافت شیمی درمانی:					
هر۲هفته یکبار	۶	۴۲/۹	۸	۲۵	P<0/000
هر۳هفته یکبار	۸	۵۷/۱	۲۸	۷۵	
وضعیت گیرنده های استروژنی وپروژسترونی:					
PR^+وER^+	۸	۵۷/۱	۲۸	۷۷/۸	P=0/145
PR^-وER^-	۶	۴۲/۹	۸	۲۲/۲	
درمان هورمونی:					
دارد	۸	۵۷/۱	۲۴	۶۶/۷	P=0/260
ندارد	۶	۴۲/۹	۱۲	۳۳/۳	

Archive of SID

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-10]

www.SID.ir

جدول شماره ۲ : توزیع میانگین دوز داروهای شیمی درمانی در زنان غیریائسه مبتلا به سرطان پستان برحسب وضعیت قاعدگی

دوزداروهای شیمی / گروه ها	M±SD سیکلوفسفامايد	M±SD آنتراسیکلین	M±SD تاکسان ها	P-Value
قاعدگی نرمال و FSH<30	۴۵۵۰±۱۲۷۶/۸۷	۴۲۰±۱۴۰/۴۴	۵۰۰±۳۶۰/۱۵	P=0/148
قطع قاعدگی و FSH<30	۴۶۵۰±۱۲۸۱/۷۴	۴۹۵±۱۰۴/۷۴	۵۸۲/۵۰±۳۵۰/۰۹	P=0/08
قطع قاعدگی و FSH>30	۵۰۸۲/۱۴±۱۷۲۲/۳۶	۴۸۰/۸۹±۱۶۵/۸۳	۴۲۳/۹۳±۳۵۱/۸۷	P<0/04

بحث

تغییر عملکرد تخمدان یکی ازشایعترین 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 غیرآزمایشگاهی اختلال عملکرد تخمدان (آمنوره) نشان داد که ۶۲ درصد از واحدهای مورد مطالعه، ۱۲ماه 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 ۷۵-۶۰ درصد متغیر بود که با نتایج مطالعه ما همخوانی دارد(۲، ۱۸- ۵).

نتایج نشان دادکه ازنظرآماری ارتباط معنی داری بین آمنوره ناشی ازشیمی 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 بروزآمنوره وعلائم یائسگی می‌شود(۱۶،۹). نتایج مطالعه حاضر با نتایج پژوهش Vanhuyse و همکاران، Monica و همکاران مطابقت دارد(۱۱،۱۹). درمطالعه حاضر ارتباط معنی داری بین نوع رژیم شیمی درمانی واختلال عملکرد تخمدان وجود داشت. بدین ترتیب که بیمارانی که ازرژیم سیکلوفسفامايد جهت شیمی درمانی استفاده کرده بودند، بیشتر از بیمارانی که تحت درمان با رژیم تاکسان‌ها و آنتراسیکلین‌ها بودند، در معرض خطرآمنوره ناشی از شیمی درمانی قرارداشتند.این یافته با یافته های سایر محققان همخوانی دارد(۲،۴،۱۴،۷، ۲۳-۲۰).

براساس نتایج مطالعه Knobf و Molina انواع داروهای شیمی درمانی به ویژه عوامل آلکیله کننده موجب آسیب پیشرونده و غیرقابل برگشت تخمدان می‌شوند. نتایج مطالعه Reh و همکاران نیز نشان می‌دهد که سیکلوفسفامايد سبب نارسایی زودرس تخمدان می‌شود. مطالعه Jonat نیز بیانگرآن بودکه گوزرلین نسبت به درمان ترکیبی CMF باعث عوارض کمتر نارسایی تخمدان در بیماران مبتلا به سرطان پستان می‌شود. مطالعه Tham و همکاران نیزنشان دادکه در گروه دریافت‌کننده تاکسان‌ها و AC ، اختلال عملکرد تخمدان به طورمعنی داری بیشتراز گروه دریافت کننده رژیم دارویی AC بود(۱۶،۲۳،۱۲). اما نتایج Minisini نشان دادکه بین مصرف رژیم تاکسان و برگشت قاعدگی ارتباط مثبت وجود دارد(۲۴). در مطالعه Vanhuyse نیز استفاده از رژیم‌های CMF,FEC به ترتیب باعث بروز ۷۰ درصد و ۵۰ درصد موارد آمنوره درزنان موردمطالعه شد(۱۹). اما نتایج مطالعه حاضر با نتایج مطالعه انبیائی و همکاران و Davis و همکاران مغایرت دارد. زیرا انبیائی وهمکارانش به این نتیجه رسیدند که بین احتمال بروز نارسایی تخمدان در مصرف‌کنندگان رژیم تاکسان با مصرف‌کنندگان رژیم فاقد تاکسان ارتباط معنی‌داری وجود ندارد. درمطالعه Davis و همکاران نیز از نظر میزان بروز آمنوره در گروه‌های دریافت‌کننده آنتراسیکلین و تاکسان‌ها اختلاف معنی‌داری دیده نشد(۲۵،۵). به طورکلی توجه به نتایج مطالعات مختلف نشان می‌دهد که درمیان

Archive of SID
[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-10]
www.SID.ir

داروهای شیمی درمانی مورداستفاده در سرطان پستان، عوامل آلکیله کننده ازجمله سیکلوفسفامایدسبب آسیب پیشرونده و غیر قابل برگشت عملکرد تخمدان می‌شوند و درمان‌های جدیدتر(تاکسان‌ها)عوارض نارسایی تخمدان کمتری برای بیمار به جا می‌گذارند(۲۳،۷،۲). از آنجائیکه تاکسان‌ها 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 معنی‌داری 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 خطرابتلاء به آمنوره ناشی از شیمی درمانی قرار داشتند.این یافته با نتایج مطالعه Reichman، (۱۹۹۴) Mathelin (۲۰۰۸) وانبیائی (۱۳۸۲) مطابقت دارد (۲۱،۸،۵).

درمطالعه حاضرارتباط معنی داری بین بروزآمنوره و وضعیت گیرنده‌های استروژن (ER) و پروژسترون (PR) وجود نداشت‌که 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 گیرنده‌های هورمونی با بروزآمنوره ارتباطی مشاهد ه نشد، اما نتایج مطالعهJonat و همکاران نشان دادکه استفاده از گوزرلین در مقایسه با CMF دربیماران با ER^+ همراه با درگیری غدد لنفاوی درمراحل اولیه سرطان پستان سبب کاهش خطر بروز آمنوره وعلائم یائسگی می‌شود(۱۶). این نتایج با توجه به وضعیت گیرنده‌های هورمونی مهم است، زیرا حدود ۶۰ درصد از زنان غیریائسه مبتلا به سرطان پستان دارای تومورمارکرهای ER^+ هستند که پیش‌آگهی بهتری نسبت به بیماران دارای تومورمارکرهای ER^- دارند. بهتر است در بیماران گیرنده مثبت مبتلا به سرطان پستان، نوع هورمون درمانی ادجوانت با توجه به عملکرد تخمدان و سطح خونی هورمون‌های آن، بعد از شیمی درمانی انتخاب شود. نتایج مطالعه ما همچنین نشان دادکه بین بروزآمنوره واستفاده از درمانهای هورمونی ارتباط معنی‌دار وجود ندارد که با نتایج مطالعه Jordan و Monica و همکاران مطابقت دارد(۲۷،۱۱)، اما بانتایج مطالعه Goodwin و همکاران و Recchia مغایرت دارد. زیرا این محققان دریافتند که استفاده از رژیم شیمی درمانی با تاموکسی فن می‌تواند در ایجاد یائسگی زودرس تاثیر قابل توجه‌ای داشته باشد(۹،۲۶). تاموکسی فن که تعدیل‌کننده انتخابی گیرنده‌های استروژن است، داروی هورمونی اصلی در درمان سرطان پستان قبل و بعد از مرحله یائسگی محسوب می‌شود. این دارو دارای اثرات آنتاگونیستی(مسدودکننده استروژن) و آگونیستی (مشابه استروژن) در بافت‌های 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 سایرارگان‌های بدن مجدد دارد.

ارزیابی سطحFSH سرم واحدهای مورد مطالعه ۱۲ماه پس از اتمام شیمی درمانی نشان داد که افزایش FSH معیار بیشتر از ۳۰mIU/ml می‌تواند بیانگر نارسایی تخمدان درزنان مورد مطالعه باشد. این یافته با نتایج مطالعهLower (۱۹۹۹)،Jordan(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 چندماه (بیش از۶ماه و FSH≥30IU/ml) در بیمار غیرحامله بیانگر نارسایی تخمدان است وتحقیقات نشان می‌دهند که انواع داروهای شیمی درمانی به ویژه عوامل آلکیله کننده می‌توانند موجب آسیب پیشرونده و غیرقابل برگشت تخمدان شوند ونارسایی 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 ۱۲ماه پس از اتمام شیمی درمانی پائین‌تر ازحد نرمال بود که با نتایج مطالعه Yasmura، Molina و Reh مطابقت دارد(۲۳،۷،۲). در

Archive of SID
www.SID.ir
[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-10]

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

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

ما از بررسی مطالعات مختلف متوجه شدیم که جهت سنجش اختلال عملکرد تخمدان در برخی از منابع، فقط سطح سرمی FSH مورد بررسی قرار گرفته و در برخی ازمطالعات سطح سرمی FSH و LH، پروژسترون واسترادیول ادرار اندازه‌گیری می‌شود. 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 وهمین امر سبب شدکه جهت سنجش دقیقتر فقط به انجام دو مرحله (قبل از شیمی درمانی و ۱۲ماه پس از اتمام شیمی درمانی) بسنده کنیم. بنابراین جهت انجام تحقیقات بعدی توصیه می‌شود که این مطالعه درجامعه 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 می‌نماییم.

References

1. 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.
2. Molina JR, Barton DL, Loprinzi CL. Chemotherapy induced ovarian failure: manifestation and management. Drug saf. 2005; 28(5): 401-416.
3. 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).
4. 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.
5. Anbiaei R, Fazl Alizadeh A, Azadeh P. Chemotherapy-induced ovarian failure and its related factors in patients with breast cancer. Pejouhandeh Quarterly Res J 2004; 7(8): 453-456 (Persian).
6. 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.
7. 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.
8. 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.
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.

Archive of SID
[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-10]
www.SID.ir

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, Karmer 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 earlr breast cancer: Who receives chemotherapy? Annal Oncol 2008; 19(7): 1231-1241.
14. Jihae T, Maskarine G, Pagono 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 capecitibine 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 cyclophosphamaide, 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. Vanhuyse M, Fournier C, Bonneterre J. Chemotherapy-induced amenorrhea: Influence on disease-free survival and overall survival in receptor-positive premenopausal early breast cancer patients. Annal Oncol 2005; 16: 1283-1288.
20. Minton SE, Munster PN. Chemotherapy-induced amenorrea 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, Andreetta 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

Archive of SID

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-10]

www.SID.ir

of the addition of taxanes. Clin Breast Cancer 2005; 6(5): 421-424.

26. Recchia F, Saggio G, Amiconi G, Blasio AD, Cesta A, Candeloro 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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-10]

www.SID.ir