مقاله پژوهشی

فصلنامهٔ بیماری‌های پستان ایران، سال دوم، شماره دوم، تابستان ۱۳۸۸

شیمی‌درمانی با رژیم‌های بر مبنای تاکسان به‌عنوان یک فاکتور خطر در ایجاد آمنورهٔ ناشی از شیمی‌درمانی (CIA)

* **صفا نجفی:** استادیار خون و سرطان شناسی، مرکز تحقیقات سرطان پستان جهاد دانشگاهی واحد علوم پزشکی تهران
غلامرضا اسماعیلی جاوید: مربی پژوهش، مرکز تحقیقات سرطان پستان جهاد دانشگاهی واحد علوم پزشکی تهران
ندا مهرداد: کارشناس پژوهش، مرکز تحقیقات سرطان پستان جهاد دانشگاهی واحد علوم پزشکی تهران
الهۀ رجایی: متخصص زنان و زایمان
نسرین السادات علوی: استادیار جراحی، مرکز تحقیقات سرطان پستان جهاد دانشگاهی واحد علوم پزشکی تهران
آسیه الفت بخش: استادیار جراحی، مرکز تحقیقات سرطان پستان جهاد دانشگاهی واحد علوم پزشکی تهران
معصومۀ نجفی: استادیار جراحی، مرکز تحقیقات سرطان پستان جهاد دانشگاهی واحد علوم پزشکی تهران
علیرضا بهرامی: مربی پژوهش، مرکز تحقیقات سرطان پستان جهاد دانشگاهی واحد علوم پزشکی تهران.
کاظم حیدری: دستیار اپیدمیولوژی، گروه اپیدمیولوژی و آمار زیستی دانشکدهٔ بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران

چکیده

مقدمه: هدف از این مطالعه بررسی تأثیر شیمی‌درمانی‌های مختلف بر وقوع آمنورهٔ ناشی از شیمی درمانی (CIA) در خانم‌های قبل از منوپوز مبتلا به سرطان پستان در سنین مختلف می‌باشد.

روش بررسی: این یک مطالعهٔ پیگیری کننده بر روی ۲۲۶ زن پره منوپوز مبتلا به سرطان پستان است که یکی از سه رژیم شیمی‌درمانی شامل: ۱) روش قدیمی CMF (سیکلوفسفامید، متوترکسات، فلوئوراوراسیل) ۲) شیمی‌درمانی بر مبنای آنتراسیکلین ۳) شیمی‌درمانی بر مبنای تاکسان و آنتراسیکلین را دریافت کرده بودند. تمام بیماران در کلینیک سرطان پستان جهاد دانشگاهی واحد علوم پزشکی تهران درمان و پیگیری شده‌اند آنالیزهای آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS انجام و برای تعیین ریسک فاکتورهای CIA از مدل‌های logestic regression و cox-regression استفاده شده است.

یافته‌ها: از ۲۲۶ خانم با میانگین سنی ۴۰ سال (۲۶ تا ۵۶ سال) که در مطالعه شرکت داده شدند، ۱۵۴ نفر (۶۸/۱٪) دچار CIA شدند. CIA در ۱۵۱ نفر (۵۶/۶٪) پایدار ماند. CIA در ۵۲/۵٪ از خانم‌های درمان‌شده با رژیم قدیمی و در ۶۶/۷ ٪ از خانم‌های درمان‌شده با رژیم‌های حاوی آنتراسیکلین و در ۷۸/۷٪ از خانم‌های درمان‌شده با رژیم‌های بر مبنای آنتراسیکلین و تاکسان ایجاد شده است. در نتیجه، فرکانس CIA در خانم‌هایی که با رژیم‌های حاوی تاکسان شیمی‌درمانی شده‌اند، نسبت به گروه‌های دیگر خیلی بالاتر بوده است ($p = ۰/۰۱۵$). اگرچه وقوع CIA در تومورهای غیر حساس به هورمون (PR^- و ER^-) در مقایسه با تومورهای حساس به هورمون (ER^+ و PR^+) که شیمی‌درمانی شده‌اند مختصری بیشتر بود، لیکن این مسئله از نظر آماری معنی‌دار نشد($p = ۰/۶۲۹$).
در میان تمام ریسک‌فاکتورهای بررسی شده در مطالعه فقط رژیم‌های بر مبنای تاکسان و آنتراسیکلین(۹/۸-۱/۶ = CI و ۰/۰۵۹ = odds ratio) و سن بالاتر از ۴۰ سال (۶۶-۱/۹ و CI ۹۵٪ و ۳/۵٪ و odds ratio) مهم‌ترین فاکتورها در ایجاد CIA بودند.

نتیجه گیری: نوع شیمی‌درمانی و سن بیماران در شروع سرطان پستان مهم‌ترین فاکتورهای خطر در ایجاد CIA هستند و رژیم‌های بر مبنای تاکسان نسبت به بقیهٔ رژیم‌ها به CIA بیشتری منجر می‌شوند.

واژه‌های کلیدی: آمنورهٔ ناشی از شیمی‌درمانی، تاکسان، سرطان پستان

* نشانی نویسنده پاسخگو: تهران، خیابان انقلاب، خیابان ابوریحان، خیابان نظری، پلاک ۴۵ ، مرکز تحقیقات سرطان پستان جهاد دانشگاهی، صفا نجفی
تلفن: ۶۶۹۵۲۰۴۰ نشانی الکترونیک: safa3n@icbc.ir

[Downloaded from ijbd.ir on 2026-11-13]

[DOR: 20.1001.1.17359406.1388.2.2.1.6]

مقدمه

یکی از مهم‌ترین عوارض جانبی شیمی‌درمانی طولانی‌مدت CIA است. نارسایی تخمدان و ناباروری بعد از شیمی‌درمانی برای سرطان‌های پستان اولیه به‌خصوص در خانم‌های جوان مبتلا بسیار مورد توجه بوده و می‌باشد [۱و۲] و این مسئله به‌خصوص در کشور ایران اهمیت دارد زیرا ۴۰٪ سرطان‌های پستان در خانم‌های پره‌منوپوز (۱۸٪ در کمتر از ۳۰ ساله‌ها و ۲۵٪ در بین ۳۰ تا ۳۹ سال و ۲٪ در ۴۰ تا ۴۹ سال) روی می‌دهد[۳]. میزان CIA بسته به نوع شیمی‌درمانی بین ۵۳٪ تا ۸۹٪ متفاوت است[۱ و ۴].

شیمی درمانی کمکی به‌طور گسترده‌ای برای افزایش بقاء در مبتلایان به سرطان پستان به‌کار می‌رود و هدف آن افزایش بقاء با آسیب هرچه کمتر می‌باشد. سه نوع رژیم شیمی‌درمانی اصلی در این بیماران به‌کار می‌رود: ۱) روش‌های قدیمی‌تر که شامل رژیم CMF است ۲) رژیم‌های بر مبنای آنتراسیکلین (مثل AC یا CAF) ۳) رژیم‌های بر مبنای تاکسان و آنتراسیکلین (مثل ACT یا AC-T)

اضافه کردن تاکسان به رژیم‌های شیمی‌درمانی کمکی، باعث بهبود بقاء در مقایسه با رژیم‌های حاوی آنتراسیکلین به‌تنهایی شده است هر چند باعث افزایش عوارض جانبی بیشتر می‌باشد.[۵ و ۶] بهترشدن بقاء عاری از بیماری (DIS) با این رژیم‌ها کاملاً غیروابسته به ظهور گیرندهٔ استروژنی، شدت درگیری غدد لنفاوی، نوع تاکسان به‌کار رفته، سن، منوپوز بودن بیماران یا روش تجویز دارو بوده است[۷].

تاکسان‌ها یکی از وسیع‌الطیف‌ترین مواد شیمی‌درمانی برای درمان سرطان‌ها از جمله سرطان پستان هستند و به‌طور ثابت شده اضافه کردن تاکسان پس از مصرف رژیم دارای آنتراسیکلین، باعث بهبود DFS در کانسرهای پستان اولیه و پیشرفته می‌شود البته اینکار باعث افزایش هزینه و مشکلاتی نیز برای بیمار می‌شود که خوشبختانه قابل حل می‌باشد[۸].

اینک نتایج ۲۱ مطالعهٔ کاملاً تصادفی بر روی حدود ۳۶۰۰۰ خانم مبتلا به سرطان پستان اولیه که در خط اول درمان، رژیم‌های بر مبنای تاکسان و یا بدون تاکسان دریافت کرده بودند، در دسترس است[۵]. حدود سه متاآنالیز که همه نشان داده‌اند رژیم‌های بر مبنای تاکسان بدون درنظر گرفتن سن بیمار، لنف نود درگیر، ظهور رسپتور استروژنی و وضعیت Her 2 neu باعث بهبود بقاء می‌گردند، وجود دارد[۱۱-۹ ،۵] ولی تأثیر مستقیم این دارو بر آمنوره به‌راحتی قابل بررسی نیست زیرا به‌طور روتین از رژیم‌های ترکیبی در خط اول کمک می‌گیرند. در میان رژیم‌های درمانی سرطان پستان CMF چون از بقیه قدیمی‌تر است، بیشتر مورد مطالعه قرار گرفته است و در خانم‌های زیر ۴۰ سال حدود ۴۰٪ و در خانم‌های بالای ۴۰ سال تا ۷۶٪ با این رژیم CIA گزارش شده است[۱۲و۱۳]. ولی در مورد تأثیر رژیم‌های برمبنای آنتراسیکلین یا تاکسان مطالعات آینده‌نگر– تصادفی زیادی در دسترس نیست[۱۳].

هدف از این مطالعه نشان دادن تأثیر سه گروه رژیم‌های شیمی‌درمانی و ریسک فاکتورهای دیگر بر وقوع CIA در خانم‌های ایرانی است.

روش بررسی

این مطالعه به صورت کوهورت گذشته‌نگر از سال ۱۹۹۸ تا ۲۰۰۸ در مرکز تحقیقات سرطان پستان جهاد دانشگاهی واحد علوم پزشکی تهران (ICBC) بر روی خانم‌های پره منوپوز مبتلا به سرطان پستان در مرحلهٔ I تا IV که یکی از سه گروه شیمی درمانی زیر را دریافت کرده بودند، انجام شده و پروندهٔ پزشکی آن‌ها مورد بررسی قرار گرفته است و خانم‌هایی که اطلاعات پرونده‌ای آن‌ها در مورد وضعیت قاعدگی کامل نبوده‌است، آن‌هایی به‌دلیل برداشتن رحم و تخمدان‌ها (دو طرفه) جراحی شده‌اند، آن‌هایی که هورمون‌های مهارکنندهٔ GNRH می‌گرفته‌اند یا به هر دلیلی برنامهٔ شیمی‌درمانی خود را کامل نکرده‌اند و بیمارانی که زیر ۱۲ ماه عود کرده‌اند، حذف شده‌اند.

رژیم‌های شیمی‌درمانی به‌صورت زیر بوده است: ۱) CMF (سیکلوفسفامید mg/m^2 ۶۰۰ روزانه، متوترکساتmg/m^2 ۴۰ روزانه، SFV $600mg/m^2$ روزانه که هر سه هفته تا شش سیکل تکرار شده است ۲) رژیم‌های بر مبنای آنتراسیکلین که دو گروه بوده‌اند: الف) دوکساروبیسین mg/m^2 ۵۰، سیکلوفسفامید mg/m^2 ۵۰۰ و SFU $500mg/m^2$ هر سه روز اول و این سیکل هر سه هفته تا ۶ بار تکرار می‌شده است.

[Downloaded from ijbd.ir on 2026-11-13]

[DOR: 20.1001.1.17359406.1388.2.2.1.6]

(AF) ب) دوکساروبیسین ۶۰ mg/m^2 به‌علاوهٔ سیکلوفسفامید ۶۰۰ mg/m^2 هردو، روز اول و تکرار این سیکل هر سه هفته تا ۴ کورس (AC) ۳) رژیم‌های بر مبنای آنتراسیکلین و تاکسان (یا همان بر مبنای تاکسان): شامل AC درست مثل بالا و سپس تاکسوتر ۷۵ mg/m^2 هر ۳ هفته تا ۴ سیکل (AC-T).

خصوصیات جمعیتی، نتیجهٔ پاتولوژی، سابقهٔ قاعدگی و رژیم‌های شیمی‌درمانی بیماران از پرونده‌های پزشکی آن‌ها استخراج شد و اگر به‌ندرت پرونده‌ای نقص داشت، توسط تماس تلفنی با بیمار تکمیل شد یا اینکه از مطالعه خارج گردید.

CIA در مطالعه به این صورت تعریف شده است: قطع قاعدگی در خلال شیمی‌درمانی که بیشتر از ۶ ماه استمرار یابد.

اطلاعات توسط نرم‌افزار آماری Spss 17 (Chicago, IL) آنالیز شد. و برای مقایسهٔ کمّی و کیفی داده‌ها و پی بردن به اختلاف خانم‌ها با یا بدون آمنوره از تست‌های Student's t8 x^2 استفاده شد. آنالیز Univariate ابتدا برای شناسایی ارتباط بین وقوع CIA و متغیرهای جمعیتی و کلینیکی (شامل سن تشخیص، سن منارک، سطح تحصیل، اندکس تودهٔ بدنی (BMI)، تشخیص Stage، وضعیت HR و رژیم شیمی‌درمانی انجام شد. سپس تمام متغیرهایی که به‌طور غیروابسته $p<0/2$ داشتند، به مدل‌های Logestic و cox regression وارد شدند. تمام P.value ها دو سویه با ارزش معنی‌داری ۵٪ هستند.

یافته‌ها

پرونده‌های ۲۲۶ خانم پره‌منوپوز مبتلا به سرطان پستان که قبل از مراجعه قاعدگی منظم داشته‌اند، بررسی شد. حدود ۶۰ پرونده کامل نبود که با آن‌ها تماس گرفته شد و تک تک پرونده‌ها کامل گردید. متوسط پیگیری ۳۶ ماه (۱۲ تا ۱۲۰ ماه) بوده است. کلیهٔ شرکت‌کنندگان در جدول ۱ نشان داده شده‌اند. متوسط سنی بیماران ۶/۸ ± ۴۰/۹ سال (دامنهٔ ۲۶ تا ۵۶ سال) بود. خانم‌های با stage III و IV ۲۷/۲٪ کل گروه مورد مطالعه را تشکیل داده و در کل ۱۴۱ نفر (۶۲/۹٪) از بیماران بعد از شیمی‌درمانی، تاموکسی‌فن دریافت کرده‌اند. CIA در ۱۵۴ نفر (۶۸/۱٪) از خانم‌ها ایجاد شد. در ۵۳ نفر (۳۴/۴٪) از این بیماران بعد از درمان، قاعدگی مجدد اتفاق افتاد و زمان برگشت قاعدگی به‌طور متوسط ۹ ماه (۱ تا ۷۳ ماه) بود. قطع قاعدگی بعد از سیکل اول شیمی‌درمانی در ۵۵ نفر (۳۵/۹٪) اتفاق افتاده و به‌ترتیب این درصد در سیکل‌های بعدی افزایش یافته است به‌طوری‌که حداقل ۵۰٪ خانم‌ها بعد از دومین سیکل شیمی‌درمانی دچار قطع قاعدگی شده‌اند. در این مورد بین سه رژیم شیمی‌درمانی تفاوت معنی‌داری وجود نداشته است (جدول ۲) وقوع CIA در گروهی که شیمی‌درمانی بر مبنای تاکسان دریافت کرده‌اند، به‌طور مشخصی از بقیهٔ گروه‌ها بیشتر بوده است $p = ۰/۰۱۵$ (جدول ۲) البته برگشت قاعدگی در این گروه بیشتر بوده ولی از نظر آماری معنی دار نشده است. $p = ۰/۲۷$ (جدول ۲)

جدول ۱: خصوصیات بیماران

(n=۲۲۶)	(٪)تعداد
متوسط دوران پیگیری(SDسال)	۴۳/۱(۳۰/۷)
متوسط سن در زمان تشخیص (SD سال)	۴۰/۹(۶/۸)
BMI در زمان تشخیص (kg/m^2 SD)	۲۷/۷(۴/۸)
متوسط سن در حین منارک (SD سال)	۱۳/۳(۱/۳)
وضعیت تأهل (N٪)	
مجرد	۱۷(۵/۴)
متأهل	۲۰۹(۹۴/۶)
سابقهٔ زایمان	
$p \geq ۱$	۲۱۳(۹۴/۲)
$p = ۰$	۳(۱/۴)
نازا	۱۰(۴/۴)
متوسط سن در اولین حاملگی (SD سال)	۲۲/۳ (۵/۱)
سابقهٔ شیردهی (N ٪)	۱۹۳(۸۵/۴)
مدت زمان شیردهی	
متوسط	۴۳/۱(۳۱/۲)
میانه	۳۶(۱-۱۸۰)
سابقهٔ مصرف OCP (N ٪)	۱۰۸(۴۸)
Stage در حین تشخیص	
I	۲۳(۱۲/۸)
II	۱۰۸(۶۰)
III	۴۴ (۲۴/۴)
IV	۵(۲/۸)
وضعیت گیرنده‌های هورمونی	
استروژن	۱۳۶(۶۰/۲)
پروژسترون	۱۳۲(۵۸/۲)
EGFR2*(Her2neu+)	۳۶(۲۶/۱)
نوع جراحی (N ٪)	
ماستکتومی وسیع تعدیل شده	۱۳۴(۵۹/۳)
جراحی حفظ پستان	۹۲(۴۰/۷)

* Epidermal growth factor receptor 2

[Downloaded from ijbd.ir on 2026-11-13]
[DOR: 20.1001.1.17359406.1388.2.2.1.6]

جدول ۲- درصد وضعیت قاعدگی بر اساس شیمی‌درمانی انجام شده

	شیمی درمانی قدیمی	شیمی درمانی بر مبنای آنتراسیکلین	شیمی درمانی بر مبنای آنتراسیکلین و تاکسان	P.value
درصد وقوع CIA (٪) تعداد	۲۱(۵۲/۵)	۷۴(۶۶/۷)	۵۹(۷۸/۷)	۰/۰۱۵ *
متوسط سیکلی که در آن خونریزی قاعدگی قطع شده است.(دامنه)	۲(۱-۹)	۲(۱-۶)	۲(۱-۶)	۰/۱۹۷
** برگشت سیکل قاعدگی (٪) تعداد	۴(۱۹/۱)	۲۰(۲۷/۱)	۲۹(۴۹/۱)	۰/۲۷۰

* از نظر آماری معنی دار (تست کای اسکور)

** درصدها از کل بیمارانی که CIA شدند استخراج شده است

بر طبق جدول ۳، CIA در خانم‌های مسن‌تر از ۴۰ سال (p< ۰/۰۰۱) و یا تحصیلات بیشتر (p = ۰/۰۳۴) و آن‌ها که با رژیم شیمی‌درمانی برمبنای تاکسان درمان شده‌اند (p =۰/۰۱۵) بیشتر روی داده است و دیگر خصوصیات بالینی، پاتولوژیک و درمانی (سن منارک، BMI، Stage در زمان تشخیص، وضعیت HR و مصرف تاموکسی‌فن) ازنظر آماری در وقوع CIA تأثیر مشخصی نداشته‌اند. (جدول ۳)

جدول ۳- آنالیز تک متغیرهٔ CIA

	آمنوره (n=۱۵۴) (٪) تعداد	غیر آمنوره (n=۷۲) (٪) تعداد	P.value
۴۰ سال ≥ سن تشخیص	۹۶(۶۲/۳)	۲۴(۳۳/۳)	< ۰/۰۰۱
سن منارک			۰/۵۲۵
زودرس	۴(۲/۶)	۴(۵/۶)	
نرمال	۱۱۹(۷۷/۸)	۵۵(۷۶/۴)	
دیررس	۳۱(۱۹/۶)	۱۳(۱۸/۱)	
تحصیلات			۰/۰۳۴*
ابتدایی	۷۰(۴۵/۵)	۲۲(۳۰/۶)	
دبیرستان و دانشگاه	۸۴(۵۴/۵)	۵۰(۶۹/۴)	
BMI,kg/m^2(mean ± SD)	۲۷/۷ ± ۵/۰۲	۲۷/۸ ± ۴/۰۴	۰/۹۷۴
stage در حین تشخیص			۰/۷۹۸
(I و II) مراحل اولیه	۱۱۰ (۷۱/۴)	۵۲(۷۲/۳)	
(III و IV) مراحل پیشرفته	۴۴(۲۸/۶)	۲۰(۲۷/۷)	
وضعیت رسپتور هورمونی			
استروژن	۹۴(۶۸/۱)	۴۲(۶۷/۷)	۰/۹۵۸
پروژسترون	۹۳(۶۷/۹)	۳۹(۶۲/۹)	۰/۴۹۱
EGFR2*(Her2neu+)***	۲۴(۲۳/۵)	۱۲(۳۳/۳)	۰/۲۴۹
رژیم شیمی درمانی			۰/۰۱۵
رژیم قدیمی	۲۱(۱۳/۶)	۱۹(۲۶/۴)	
رژیم برمبنای آنتراسیکلین	۷۴(۴۸/۱)	۳۷(۵۱/۴)	
رژیم برمبنای آنتراسیکلین و تاکسان	۵۹(۳۸/۳)	۱۶(۲۲/۲)	
Tamoxifen, N (%)**	۹۶(۷۰/۱)	۴۵(۷۲/۶)	۰/۷۱۸

*از نظر آماری معنی دار (تست کای – اسکور)

**محل بیماران ۱۹۹ (۱۳۷ مورد با CIA)

***کل بیماران ۱۳۸ (۱۵۲ مورد با CIA)

اما، بر اساس جداول(۴و۵) cox Regression و Logestic فقط دو شاخص سن بالای ۴۰ سال و رژیم‌های شیمی‌درمانی برمبنای تاکسان پیش‌بینی‌کنندهٔ مناسبی برای وقوع CIA در مطالعهٔ ما بودند به‌طوری که خانم‌های با سن بالاتر از ۴۰ سال حدود ۳/۵ برابر نسبت به خانم‌های جوان‌تر بیشتر به CIA دچار شده‌اند و

[Downloaded from ijbd.ir on 2026-11-13]
[DOR: 20.1001.1.17359406.1388.2.2.1.6]

خانم‌هایی که رژیم شیمی‌درمانی برمبنای تاکسان دریافت کرده‌اند، ۴/۱ برابر نسبت به رژیم‌های قدیمی‌تر بیشتر به CIA دچار شده‌اند.

جدول ٤- فاکتورهای پیش‌بینی کنندهٔ CIA با مدل Logestic regression

	un-adjusted OR	Adjusted		P.value
		CI95% OR	OR	
۴۰ سال ≥ سن تشخیص	۳/۳۱۰	۱/۹۱۳-۶/۶۵۰	۳/۵۶۸	<۰/۰۰۱
سطح تحصیلات دبیرستان و دانشگاه	۱/۸۹۴	۰/۸۲۳-۲/۹۱۰	۱/۵۴۷	۰/۱۷۶
رژیم شیمی درمانی				
برمبنای آنتراسیکلین	۰/۸۷۵	۰/۸۱۹-۳/۹۲۳	۱/۷۹۳	۰/۱۴۴
بر مبنای تاکسان و آنتراسیکلین	۲/۱۴۲	۱/۶۷۱-۹/۸۶۲	۴/۰۵۹	۰/۰۰۲

جدول ۵- عوامل پیش‌بینی کننده CIA با مدل کاکس رگرسیون

	HR	CI95% HR	P.value
۴۰ سال ≥ سن در زمان تشخیص	۱/۹۲	۱/۳۷۹-۲/۶۹۶	<۰/۰۰۱
سطح تحصیلات دبیرستان و دانشگاه	۱/۲۷۶	۰/۹۲۴-۱/۷۶۳	۰/۱۳۹
رژیم شیمی درمانی			
بر مبنای آنتراسیکلین	۱/۳۳۷	۰/۸۲۰-۲/۱۸۱	۰/۲۴۴
بر مبنای تاکسان و آنتراسیکلین	۱/۹۲۵	۱/۱۶۸-۳/۱۷۲	۰/۰۱۰

بحث

CIA یکی از مهم‌ترین مشکلات ناشی از شیمی‌درمانی به‌خصوص در کشور ما، ایران است که شروع سن سرطان پستان حدوداً یک دهه نسبت به کشورهای غربی کمتر است[۱۹].

بر اساس مطالعات جمعیتی در ایران سن ازدواج در خانم‌های جوان افزایش یافته است و این واقعه بسیار تأسف‌آور است که یک زوج به‌خاطر شیمی‌درمانی نابارور شوند درحالی‌که این مسئله قابل پیشگیری است[۱۵] و همانطورکه مشخص است CIA کاملاً بر کیفیت زندگی این گروه تأثیر می‌گذارد.

در گذشته، مطالعات نشان داده بودند که سن بیمار و نوع شیمی‌درمانی برای CIA عوامل پیش‌بینی‌کننده هستند و با اینکه CIA و تأثیرهای کلینیکی آن در گذشته گزارش شده بود، اطلاعات کافی در مورد CIA با مصرف داروهـای جدید و به‌خصوص رژیم‌هـای بر مبنـای تاکسان کم بودند.

مطالعهٔ فعلی از معدود مطالعاتی است که در آن آمنوره در رژیم شیمی‌درمانی حاوی آنتراسیکلین و تاکسان به‌صورت Sequential (ترتیبی) بررسی شده است و چون اکثر رژیم‌های شیمی‌درمانی فعلی حاوی آنتراسیکلین و مواد الکیلان و تاکسان به‌صورت ترکیبی یا ترتیبی هستند، مشخص کردن تأثیر بارز تاکسان‌ها در آمنوره بسیار مشکل است.

اکثر اطلاعات از مطالعات خیلی کوچک جمع‌آوری شده است و نتایج گیج‌کننده هستند. برعکس در مطالعهٔ ما اثر تاکسان‌ها به‌طور جداگانه بررسی شده است. آمنوره در ۶۸٪ خانم‌های پره منوپوز با قاعدگی منظم (پس از ۶ ماه) ایجاد شده و فقط در ۳۵٪ آن‌ها قابل برگشت بوده است. این وقوع در خانم‌های بالای ۴۰ سال هم بیشتر و هم پایاتر بوده است. وقوع آمنوره در خانم‌هایی که رژیم بر مبنای تاکسان گرفته‌اند بیشتر بوده است، ولی تاموکسی‌فن در مطالعهٔ ما هیچ اثر مشخصی بر وقوع CIA نداشته است[۱۸].

[Downloaded from ijbd.ir on 2026-11-13]

[DOR: 20.1001.1.17359406.1388.2.2.1.6]

در مطالعات دیگر میزان وقوع CIA بین ۵۰ تا ۸۰ درصد بیان شده است[۱۹] و احتمالاً این اختلاف به علت هتروژنیسیته در تعریف CIA بوده است. ما CIA را به‌صورت قطع قاعدگی بعد از شیمی‌درمانی حداقل به مدت ۶ ماه تعریف کرده‌ایم. ولی در مطالعاتی این تعریف ۱۲ ماه بوده است. در ضمن نوع شیمی‌درمانی در ایجاد CIA مؤثر است و انواع شیمی‌درمانی در مطالعات مختلف، متفاوت بوده‌اند[۱۲].

بزرگ‌ترین مطالعه، ۴۲۰ خانم که رژیم دوسی‌تاکسول، دوکساروبیسین و سیکلوفسفامید (TAC) گرفته‌اند را با ۴۰۳ خانم که رژیم استاندارد سیکلوفسفامید، دوکساروبیسین و SFV (CAF) گرفته‌اند، مقایسه کرده است[۱۷]. در این مطالعه تعریف آمنوره قطع سیکل قاعدگی به مدت ۳ ماه است و مشخصاً در گروه TAC آمنورهٔ بیشتری نسبت به گروه‌های دیگر گزارش شده است (۶۱/۷ ٪ vs ۵۲/۴ ٪، p =۰/۰۰۷)[۷]. ولی متد جمع‌آوری اطلاعات و زمانی که در آن اطلاعات جمع‌آوری شده بیان نشده است. و این اطلاعات بر درک ما در مورد تأثیر واقعی رژیم شیمی‌درمانی بر CIA مؤثر است.

یکی دیگر از نکات مهم دانستن این نکته است که آیا ایجاد آمنوره با افزایش DFS بیماران همراه است یا خیر. زیرا این مطالعه تأثیر بیشتر TAC را نسبت به CAF برروی بیماران با تومور گیرندهٔ هورمونی مثبت بیان کرده است.

مطالعهٔ مهم و قابل ذکر دیگر، مطالعه‌ای است که در آن سیکل‌های قاعدگی در ۵۹۵ خانم زیر ۴۵ سال و با سرطان پستان مرحلهٔ I تا III که شیمی‌درمانی نئوادجوانت و ادجوانت دریافت کرده‌اند، بررسی شده است[۲۰]. این یک مطالعهٔ آینده‌نگر می‌باشد که در آن خصوصیات قاعدگی، کلینیکی، جمعیت‌شناسی، کیفیت زندگی و درمان‌ها مورد توجه قرار گرفته‌اند. در این مطالعه نیز سن بالاتر با CIA دائمی‌تر همراه بوده است. خانم‌هایی که کموتراپی AC همراه یا بدون تاکسول گرفته‌اند به مدت ۳ سال بررسی و با رژیم CMF مقایسه شده‌اند. جالب اینکه در این مطالعه خانم‌هایی که تاموکسی‌فن گرفته‌اند در یکسال اول مطالعه بیشتر یائسه شده‌اند ولی در پایان سه سال تفاوتی با هم نداشته‌اند.

فاکتورهای پیش‌بینی کنندهٔ زیادی در ایجاد CIA بیان شده است، ولی در مطالعهٔ ما فقط دو تا از آن‌ها اهمیت داشته‌اند. یعنی اینکه هر چه سن در حین شیمی‌درمانی پایین‌تر باشد، احتمال CIA کمتر است و امکان اینکه جوان‌ترها بعدها دوباره قاعده شوند، وجود دارد. به‌طوری که در زیر ۴۰ سال احتمال آمنوره در ۶ ماه ۹۴/۴٪ و در ۳۶ ماه فقط ۵۰٪ است ولی اگر سن بالای ۴۳ سال باشد و CIA ایجاد شود، تقریباً احتمال قاعده شدن مجدد غیرممکن است. در مطالعهٔ ما در آنالیز Multivariant نیز سن یک فاکتور بسیار مهم پیشگویی‌کننده در CIA بوده است.

در بعضی مطالعات BMI نیز بر میزان CIA تأثیرگذار بوده است یعنی BMIهای بالاتر با استمرار بیشتری آمنوره داشته‌اند ولی در مطالعهٔ ما در هر دو آنالیز Univariant و Multivariant، BMI فاکتور تأثیرگذاری نبوده است.

در تعداد مطالعات اندکی، مصرف تاموکسی‌فن بر میزان CIA تأثیر داشته است و به‌خصوص پس از سال اول و در خانم‌های HR مثبت باعث افزایش CIA شده‌است. در مطالعهٔ ما هیچ تأثیری از تاموکسی فن بر میزان CIA دیده نشده است.

درکل، مطالعهٔ ما دارای محدودیت‌هایی نیز بوده است. طراحی مطالعه بر اساس پرونده‌های بیماران بوده است و ما مجبور شده‌ایم با بیماران برای کامل شدن اطلاعات، تماس تلفنی بگیریم (۵٪>) که این امر می‌تواند مطرح کنندهٔ Recall bias باشد که البته قابل اغماض است.

نتیجه‌گیری

در کل، در مطالعهٔ ما بین نوع شیمی‌درمانی و سن شروع سرطان پستان با میزان وقوع CIA رابطهٔ معنی‌داری وجود داشته است و بایستی رژیم‌های حاوی تاکسان را یکی از عوامل خطر CIA دانست.

[Downloaded from ijbd.ir on 2026-11-13]

[DOR: 20.1001.1.17359406.1388.2.2.1.6]

References

1.Rosendahl, M. 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. Eur J Cancer 2009; 45(18): 3198-204.
2.Urruticoechea, A. Ovarian protection with goserelin during adjuvant chemotherapy for pre-menopausal women with early breast cancer (EBC). Breast Cancer Res Treat 2008; 110(3): 411-6.
3.Montazeri, A. Breast cancer in Iran: need for greater women awareness of warning signs and effective screening methods. Asia Pac Fam Med 2008; 7(1): 6.
4.Perez-Fidalgo, J.A. Incidence of chemotherapy-induced amenorrhea in hormone-sensitive breast cancer patients: the impact of addition of Taxanes to anthracycline-based regimens. Breast Cancer Res Treat 2009.
5.Bedard, P.L., A. Di Leo, M.J. Piccart-Gebhart, Taxanes: optimizing adjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer. Nat Rev Clin Oncol 2010; 7(1): 22-36.
6.Fattoruso, S.I. [Optimal role of docetaxel in adjuvant chemotherapy for early stage HER2-negative breast cancer]. Clin Ter 2008; 159(6): 443-7.
7.De Laurentiis, M. Taxane-based combinations as adjuvant chemotherapy of early breast cancer: a meta-analysis of randomized trials. J Clin Oncol 2008; 26(1): 44-53.
8.Polyzos, A. FEC versus sequential docetaxel followed by epirubicin/cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy in women with axillary node-positive early breast cancer: a randomized study of the Hellenic Oncology Research Group (HORG). Breast Cancer Res Treat 2010; 119(1): 95-104.
9.Ferguson, T. Taxanes for adjuvant treatment of early breast cancer. Cochrane Database Syst Rev 2007; 4: CD004421.

منابع

10.Tang, S.C., Taxanes in the adjuvant treatment of early breast cancer, emerging consensus and unanswered questions. Cancer Invest 2009; 27(5): 489-95.
11.Ring, A.E, Ellis P.A, Taxanes in the treatment of early breast cancer. Cancer Treat Rev 2005; 31(8): 618-27.
12.Han, H.S. Analysis of chemotherapy-induced amenorrhea rates by three different anthracycline and taxane containing regimens for early breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2009; 115(2): 335-42.
13.Parulekar, W.R. Incidence and prognostic impact of amenorrhea during adjuvant therapy in high-risk premenopausal breast cancer: analysis of a National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study--NCIC CTG MA.5. J Clin Oncol 2005; 23(25): 6002-8.
14.Mousavi, S.M. Cancer incidence and mortality in Iran. Ann Oncol 2009; 20(3): 556-63.
15.Abbasi-Shavazi, M. Recent changes and the future of fertility in Iran. 2002; Available from: http://www.un.org/esa.
16.Ferretti, G. Chemotherapy-induced amenorrhea in early breast cancer. Ann Oncol 2006; 17(2): 352.
17.Tham, Y.L. 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): 126-32.
18.Fornier, M.N. Incidence of chemotherapy-induced, long-term amenorrhea in patients with breast carcinoma age 40 years and younger after adjuvant anthracycline and taxane. Cancer 2005; 104(8): 1575-9.
19.Petrek, J.A. Incidence, time course and determinants of menstrual bleeding after breast cancer treatment: a prospective study. J Clin Oncol 2006; 24(7): 1045-51.

[Downloaded from ijbd.ir on 2026-11-13]
[DOR: 20.1001.1.17359406.1388.2.2.1.6]