

不同化疗方案对绝经前期乳腺癌患者卵巢功能的影响

王燕华

(南京医科大学附属苏州医院 215001)

摘要:目的:研究不同的化疗方案对绝经前乳腺癌患者卵巢功能的影响。方法:针对我院2019年4月到2021年3月绝经前乳腺癌患者执行EC,TC和EC-T化疗120例,每种方案40例患者,分析不同年龄的患者在不同化疗方案和剂量和卵巢功能之间的关系。结果:不同年龄绝经前乳腺癌患者在实际化疗进程中的闭经率是不同的,且 $P < 0.05$ 。患者闭经率随着化疗年龄增长而升高;化疗后不同时期闭经率无明显变化;闭经组化疗开始年龄比有月经者高。常用化疗方案EC,TC和EC-T导致的闭经率无明显差异。结论:乳腺癌常用的化疗方案均可不同程度的损害患者的卵巢功能,其损伤卵巢功能的程度与化疗年龄有关;化疗后月经正常者,其卵巢储备功能可能已经下降;血清AMH水平与FSH呈负相关,其水平下降提示卵巢储备功能降低,可以作为化疗患者卵巢储备功能的监测指标。

关键词:化疗;绝经前期;乳腺癌;卵巢功能;影响

20世纪后期,乳腺癌的发病人数一直呈上升趋势,同时,其患者的年轻化也令人关注。随着研究的深入,治疗手段日臻完善,患者的生存率已大大提高。因此,在治疗的同时提高患者的生活质量日益受到重视^[1-3]。乳腺癌化疗不仅会引起骨髓抑制、胃肠道反应、脱发等,而且还可引起月经紊乱甚至卵巢早衰、提前绝经,出现潮热、情绪变化、失眠、骨质疏松等低雌激素相关症状。对患者特别是年轻患者的生存质量和生育能力造成严重影响。研究表明化疗导致卵巢功能早衰可能与其破坏生长卵泡、导致原始卵泡募集加速而耗竭有关^[4-5]。常用化疗药中烷化剂如环磷酰胺的卵巢毒性大,乳腺癌患者化疗后的闭经率可能与化疗年龄、化疗方案、随访时间有关,因此本文就目前该方面的研究总结叙述如下。

1. 资料与方法

1.1 一般资料

选择我院2019年4月到2021年3月之间进行化疗的患者120例,每种化疗方案40例,平均年龄为(40±3.5)岁。全部患者的诊断都经过病理证实加入,术后需要化疗的患者,全部患者在化疗之前月经周期均正常。

1.2 方法

采用EC,TC和EC-T方案,剂量按标准方案进行。根据肿瘤分期及病理,化疗疗程分为4个疗程或8个疗程。

1.3 观察指标

月经观察闭经标准为月经停止2个月以上。

血清激素水平检测:以放射免疫法检测血清中AMH、FSH、LH水平及B超测窦卵泡数。检测时间分别为化疗前、化疗第2疗程后、第4、6、8疗程后。

1.4 统计学方法

使用SPSS20.0进行统计学分析,其中计量资料使用($\bar{x} \pm s$)表示,并利用T值检验,计数资料使用[n(%)]表示,经 χ^2 检验,以两组患者之间比较有统计学意义(即 $P < 0.05$)为标准。

2. 结果

2.1 将患者按化疗开始时的年龄分为>40岁组和≤40岁组,对比两组患者在化疗进程中发生闭经的例数和闭经率,提示在4、6、8疗程中>40岁组闭经率显著高于≤40岁组($P < 0.05$)。见表1。

表1 不同年龄组患者在化疗进程中的闭经率对比[n(%)]

组别	例数	第二疗程	第四疗程	第六疗程	第八疗程
EC 化疗方案					
<40岁组	17	1 (5.8)	6 (35.3)	9 (52.9)	12 (70.58)
>40岁组	23	3 (13.1)	8 (34.8)	*14 (60.9)	*19 (82.6)*
TC 化疗方案					
<40岁组	15	0 (0)	5 (33.3)	8 (53.3)	11 (73.3)
>40岁组	25	0 (0)	9 (36)	*13 (52)	*21 (84)*
EC-T 化疗方案					
<40岁组	24	0 (0)	6 (25)	14 (58.3)	17 (70.8)
>40岁组	26	0 (0)	8 (30.8)	*16 (61.5)	*22 (84.6)*

同一方案与<40岁比: * $P < 0.05$

2.2 通过对不同年龄组化疗后的闭经率和停药后月经恢复率的比较,发现≤40岁组月经恢复率显著高于>40岁组($P < 0.05$)。见表2。

表2 不同年龄组化疗后闭经率和停药后月经恢复率比较[n(%)]

组别	例数	闭经例数	闭经率	化疗后月经恢复例数	恢复率
EC 化疗方案					
<40岁组	17	5	29.4	5	100
>40岁组	23	13	56.5*	11	84.6*
TC 化疗方案					
<40岁组	15	8	53.3	7	46.7
>40岁组	25	11	44*	7	63.6*
EC-T 化疗方案					
<40岁组	24	7	29.2	6	85.7
>40岁组	26	18	69.2*	10	55.5*

同一方案与<40岁比: * $P < 0.05$

2.3 闭经组和未闭经组血清卵巢激素在不同疗程水平

在不同化疗疗程中闭经组表现为显著的FSH和LH上升。而未闭组也表现出同样的变化趋势,但无闭经组显著,见表4。

表4 闭经和未闭经组血清卵巢激素在不同疗程中的水平($\bar{x} \pm s$)

组别	疗程	AMH	LH	FSH
闭经组	1	1.29 ± 0.37	34.2 ± 9.6	8.4 ± 3.3
	3	0.74 ± 0.31	48.6 ± 15.2	12.3 ± 4.4
	6	0.56 ± 0.38	54.2 ± 10.4	19.6 ± 5.4
	8	0.36 ± 0.49	62.5 ± 9.8	29.2 ± 6.3
未闭经组	1	1.34 ± 0.81	29.2 ± 4.4	7.3 ± 3.1
	3	1.21 ± 0.72	32.2 ± 8.9	8.9 ± 1.9
	6	0.91 ± 0.61	34.6 ± 10.4	14.4 ± 5.2
	8	0.83 ± 0.58	38.5 ± 11.2	19.6 ± 6.6

3. 讨论

全身型辅助化疗对卵巢功能的影响,主要表现为卵泡数量下降和AMH的下降。化疗对卵巢的功能损害程度和卵泡的结构破坏程度成正比。文献研究表明,在采用联合化疗后53%~89%的妇女都有卵巢功能损害的风险。化疗所致的卵巢功能损伤表现为月经的改变,包括月经周期的紊乱,直至闭经。本研究中显示血清学检查中表现为FSH的逐渐上升,这提示化疗所致的闭经机制为卵巢的原发性损害^[6]。

卵巢组织对某些化疗药物相当敏感,卵泡遭受化疗的损害后可出现卵泡减少、消失甚至卵巢组织纤维化等改变。目前没有在成年人卵巢中发现生殖干细胞存在的证据,即卵泡不能再生,损伤后将无法逆转。乳腺癌辅助化疗的卵巢毒性虽不直接影响患者的无病生存期,但却严重影响了她们的生活质量,甚至可能引起其他疾病。据国外研究报道,68%的成年女性病人经历肿瘤治疗后伴随有一组或多组更年期症状,且比自然围绝经期的妇女表现更严重、持久;部分患者虽没有闭经,但却出现卵巢储备功能下降、生育能力下降、生育时间缩短^[7]。

四十岁以内的女性由于化疗所引起的闭经发生率明显小于四十岁以上者,与外国学者的研究结论相同。考虑为年轻妇女卵巢组织中存在较多的卵母细胞,储备能力也较强,对化疗的耐受性较强,所以研究也显示出化疗后的月经恢复正常几率也较高。乳腺癌这种疾病对于患者的身体危害是非常大的,相关的化疗药物对于患者的卵巢损伤也是非常严重的,因此,在日常生活中,女性朋友一定要做好乳腺癌疾病的预防,

尽量不要食用辛辣和油腻的食物,保护好乳房,按时进行体育锻炼,在增强自身免疫力的同时,还可以有效预防乳腺癌。

3.1 化疗药物对卵巢功能损害的影响因素

3.1.1 年龄

大多数的研究表明,化疗药物对卵巢功能损害最明显的影响因素是年龄。李永峰^[8]等对 144 例乳腺癌患者的研究发现经过意环类联合紫杉类药物化疗后出现不同程度的对月经的影响,其中<40 岁的患者影响最小,停药多为可逆性,而>40 岁的患者中,出现化疗后闭经的比例明显升高,且停止化疗后月经恢复的几率较少。这与年轻患者卵巢中储备较多的有功能的卵母细胞有关^[9]。

3.1.2 化疗药物种类

不同的化疗药物对卵巢功能的损害存在不一致性,影响较大的有环磷酰胺,其次有氟尿嘧啶、顺铂、阿霉素,对卵巢功能可能存影响的有氟尿嘧啶,对卵巢功能影响较小的药物有博来霉素,甲氨蝶呤、长春新碱等。

3.1.3 化疗药物剂量

化学疗法中药物的总用量指的是其累计用量,这也是影响女性卵巢机能的关键因素,由于对该药的累计用量的提高,在发生药物化疗剂量后女性卵巢早衰的概率就会逐步上升,而 Goldhirsch^[11]等的研究也证明了这一点,当环磷酰胺的累计用量从 8400mg/m²增加到 16800mg/m²时,出现女性卵巢早衰的概率从 33%~81%增加到了 61%~95%。而连续低剂量的给药与分次大剂量给药,累积药量最相近时对卵巢功用的影响程度也相似。

3.2 化疗过程中卵巢功能的保护策略

3.2.1 GnRHa 对卵巢功能的保护策略

Ataya 等^[12]发现,大鼠单用环磷酰胺化疗时,卵巢连续切片可见大中卵泡显著减少,而应用环磷酰胺联合促黄体激素释放激素激动剂的大鼠卵巢连续切片大中卵泡显著减少的同时可见更多的原始卵泡,总的卵泡数量显著增加;与空白对照组相比,单用促黄体激素释放激素激动剂的大鼠卵巢内的中大卵泡数量亦减少,而原始卵泡数量显著增加;因此,推测化疗药物主要损伤卵巢内的大中卵泡,GnRHa 类药物可使卵巢内的卵泡处于静止状态,从而发挥保护卵巢功能的作用。还有学者发现,淋巴瘤和白血病患者在化疗时联合 GnRHa 可降低卵巢功能的损害。近年来,国内外越来越多的研究表明, GnRHa 类药物对化疗患者的卵巢功能有保护作用^[13-14],主要机制为:减少原始卵泡进入发育轨道的数量,使更多卵泡处于原始卵泡的静止状态,从而减少化疗药物导致的大中卵泡凋亡;降低体内雌激素水平,减少卵巢内血供,减少化疗药物到达卵巢的浓度,降低药物对卵巢的损伤,减少卵泡凋亡;通过上调 Bcl-2 的表达,下调 Bax 的表达减少卵泡的凋亡;诱导卵巢内生殖干细胞分化为原始卵泡细胞。GnRHa 持续作用于垂体(正常情况下 GnRH 呈脉冲式分泌),与垂体内的 GnRH 受体结合,持续占用 GnRH 受体并移入细胞内,使细胞膜上的 GnRH 受体缺乏,至垂体的 FSH 和黄体生成素(luteinizing hormone,LH)分泌节律消失,从而抑制排卵,导致体内雌孕激素水平下降;由于 GnRH 持续作用于垂体,使得 GnRHa 使用 10 d 左右,体内 FSH 和 LH 水平显著升高,随后才持续下降,从而出现“点火效应”。GnRHa 的卵巢保护作用已达成共识,美国临床肿瘤实践指南更新中指出,抑制卵巢功能的辅助性内分泌治疗可明显影响患者的生育能力。然而, Munster^[15]等的研究发现,乳腺癌患者辅助化疗期间,联合使用曲普瑞林并不能降低患者化疗闭经率;Elgindy^[16]等研究发现,接受环磷酰胺化疗的乳腺癌患者联合使用 GnRHa 内分泌治疗并不能对患者的卵巢功能起到保护作用。同样,针对欧洲 129 例淋巴瘤幸存患者的研究显示^[17],化疗联合使用 GnRHa 并不能预防患者卵巢早衰和增加妊娠率,但可对卵巢的储备功能起到一定的保护作用。然而,目前缺乏 GnRHa 类药物对化疗患者卵巢功能无保护作用的大样本研究。虽然化疗期间使用 GnRHa 类药物保护患者卵巢功能是有争议的,但有研究表明,化疗期间使用 GnRHa 类药物,并不降低化疗本身的疗效。因此,目

前临床上仍有较多的年轻乳腺癌患者在化疗的同时应用 GnRHa 类药物对卵巢功能进行保护。

参考文献

- [1]曹枝磊,董懿,王钢乐.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[J].湖北医学院学报,2021,36(01):91-94.
- [2]王永斌,邓智勇,洪涛,黄燕妮.绝经前乳腺癌患者术后辅助化疗对血清性激素六项的影响[J].标记免疫分析与临床,2020,27(01):142-145+153.
- [3]肖苗苗.促性腺激素释放激素类似物对绝经前乳腺癌化疗患者卵巢功能保护的疗效分析:Meta 分析[D].南昌大学,2019.
- [4]肖苗苗,刘磊,易呈浩,王安安,罗永辉.促性腺激素释放激素类似物对绝经前乳腺癌化疗患者卵巢功能保护的疗效分析:一项 Meta 分析[J].肿瘤,2019,39(02):116-125.
- [5]全成海,王军.戈舍瑞林在绝经前乳腺癌患者辅助化疗期间卵巢功能的保护作用[J].世界最新医学信息文摘,2018,18(81):112.
- [6]王严严.从保护肾气(精)的角度探讨卵巢保护对绝经前乳腺癌患者脂质代谢的影响回顾性研究[D].广州中医药大学,2018.DOI:10.27044/d.cnki.ggz.2018.000047.
- [7]廖春淮. GnRHa 对绝经前乳腺癌患者化疗期间月经复潮和自然妊娠影响的 Meta 分析[D].广西医科大学,2017.
- [8]李永峰,张慧,吴云飞.意环联合紫杉类药物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.
- [9]朱璟.绝经前乳腺癌辅助化疗致闭经的回顾性研究[D].苏州大学,2011.
- [10]高立冬.乳腺癌辅助化疗致闭经的观察及临床意义[D].大连医科大学,2008.
- [11]Goldhirsch A, Gelber RD, Castiglione M. The magnitude of endocrine effects of adjuvant chemotherapy for premenopausal breast cancer patients. The International Breast Cancer Study Group 们. Ann Oncol, 1990,1:183-188.
- [12]Ataya KM, McKanna JA, Weintraub AM, et al. A luteinizing hormone-releasing hormone agonist for the prevention of chemotherapy-induced ovarian follicular loss in rats [J]. Cancer Res, 1985,45(8):3651-3656.
- [13]张英.促性腺激素释放激素类似物与卵巢癌和卵巢功能保护[J].国际妇产科学杂志,2010,37(4):274-276,293.
- [14]Hickman LC, Llarena NC, Valentine LN, et al. Preservation of gonadal function in women undergoing chemotherapy: A systematic review and meta-analysis of the potential role for gonadotropin-releasing hormone agonists [J]. J Assist Reprod Genet, 2018,35(4):571-581.
- [15]Munster PN, Moore AP, Ismail-Khan R, et al. Randomized trial using gonadotropin-releasing hormone agonist triptorelin for the preservation of ovarian function during (neo) adjuvant chemotherapy for breast cancer [J]. J Clin Oncol, 2012,30(5):533-538.
- [16]Elgindy EA, El-Haieg DO, Khorshid OM, et al. Gonadotrophin suppression to prevent chemotherapy-induced ovarian damage: A randomized controlled trial [J]. Obstet Gynecol, 2013,121(1):78-86.
- [17]Demeestere I, Brice P, Peccatori FA, et al. No Evidence for the Benefit of Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist in Preserving Ovarian Function and Fertility in Lymphoma Survivors Treated With Chemotherapy: Final Long-Term Report of a Prospective Randomized Trial [J]. J Clin Oncol, 2016,34(22):2568-2574.

课题名称:化疗对绝经前期乳腺癌患者卵巢功能的影响及其保护策略的研究

研究课题:编号:SYSD2019130