

# 化疗诱导闭经对激素受体阳性乳腺癌患者预后的影响

麻爽 朱德森<sup>▲</sup> 陶百慧 高迪迪

锦州医科大学附属第一医院乳腺外科, 辽宁锦州 121000

**[摘要]** 目的 回顾性分析激素受体(Hormone receptor,HR)阳性乳腺癌患者化疗诱导闭经(Chemotherapy-induced amenorrhea,CIA)的发生与患者预后的关系。方法 回顾性分析 2014 年 1 月至 2017 年 12 月锦州医科大学附属第一医院收治的 194 例绝经前乳腺癌患者,入组患者手术治疗后均行规律辅助化疗,且未接受卵巢功能抑制(Ovarian suppression treatment,OST)治疗。随访患者无病生存期(Disease free survival,DFS)并分析 CIA 的出现与 DFS 之间的关系。依照患者 HR 情况将患者分为两组,比较亚组中 CIA 发生与 DFS 之间的关系。结果 中位随访时间为 51 个月,有 119 例发生 CIA,发生率为 61.34%(119/194),发生 CIA 组与未发生 CIA 组 DFS 差异显著, $P=0.014,92.43\%$  vs.  $82.67\%$ 。HR(+)亚组 146 例患者中,发生 CIA 的患者 DFS 显著高于无 CIA 患者( $P=0.023,95.65\%$  vs  $87.04\%$ )。而在 HR(-)亚组 48 例患者中,两者差异不明显( $81.48\%$  vs  $71.43\%,P=0.488$ )。结论 化疗诱导闭经的发生对患者预后具有积极影响,这种影响在激素受体阳性患者中更为明显。

**[关键词]** 乳腺癌;化疗诱导闭经;预后;激素受体阳性

**[中图分类号]** R737.9

**[文献标识码]** B

**[文章编号]** 1673-9701(2021)21-0045-04

## Effect of chemotherapy-induced amenorrhea on the prognosis of patients with hormone receptor-positive breast cancer

MA Shuang ZHU Demiao TAO Baihui GAO Didi

Department of Breast Surgery, The First Affiliated Hospital of Jinzhou Medical University, Jinzhou 121000, China

**[Abstract]** **Objective** To retrospectively analyze the relationship between the occurrence of chemotherapy-induced amenorrhea (CIA) and prognosis in patients with hormone receptor (HR)-positive breast cancer. **Methods** A total of 194 premenopausal breast cancer patients admitted to the First Affiliated Hospital of Jinzhou Medical University from January 2014 to December 2017 were retrospectively analyzed. All patients enrolled in this study were treated with regular adjuvant chemotherapy after surgery and did not receive ovarian suppression treatment (OST). Patients were followed up for disease free survival (DFS) and the relationship between the occurrence of CIA and DFS was analyzed. These patients were divided into two groups according to their HR status, and the relationship between the occurrence of CIA and DFS was compared in subgroups. **Results** At a median follow-up of 51 months, 119 patients had CIA, with an incidence of 61.34% (119/194). There was significant difference in DFS between the group with and without CIA ( $P=0.014,92.43\%$  vs.  $82.67\%$ ). In the HR (+) subgroup of 146 patients, the DFS in patients with CIA was significantly higher than those without CIA ( $P=0.023,95.65\%$  vs.  $87.04\%$ ). However, in the HR (-) subgroup of 48 patients, there was no significant difference in DFS between patients with CIA and those without CIA ( $81.48\%$  vs.  $71.43\%,P=0.488$ ). **Conclusion** The occurrence of chemotherapy-induced amenorrhea has a positive effect on the prognosis of patients, which is more significant in hormone receptor-positive patients.

**[Key words]** Breast cancer; Chemotherapy-induced amenorrhea; Prognosis; Hormone receptor-positive

乳腺癌是绝经前女性常见的恶性肿瘤<sup>[1]</sup>。其治疗是手术、化疗、放疗、内分泌及生物靶向治疗联合的综合性治疗<sup>[2]</sup>。化疗诱导闭经(Chemotherapy-induced amenorrhea, CIA)是绝经前乳腺癌患者化疗后出现的一种副反应<sup>[3]</sup>,其发生会影响女性生育能力,产生绝经期症状,影响女性生活质量<sup>[4]</sup>,同时,国外一些研究发

现 CIA 与乳腺癌患者的预后有关<sup>[5-7]</sup>。本研究对出现和未出现 CIA 的绝经前乳腺癌患者的无病生存期(Disease free survival,DFS)进行对比,并依照激素受体(Hormone receptor,HR)情况分成亚组,以观察 CIA 发生与乳腺癌患者预后的关系。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

回顾性分析 2014 年 1 月至 2017 年 12 月锦州医科大学附属第一医院收治的乳腺癌患者,所有患者入院时均已签署知情同意书,允许将其信息储存在医院数据库中并用于研究。纳入标准:年龄 $\leq 50$ 岁;手术前 12 个月内有规律的月经;术后病理确诊为乳腺癌;有完整的子宫及双附件。排除标准:术后行卵巢功能抑制(Ovarian suppression treatment, OFS)治疗;术前行新辅助化疗;诊断乳腺癌前既往应用化疗、放疗或内分泌治疗。

### 1.2 治疗方法

入组患者均于我院手术治疗,依照术后病理结果明确乳腺癌诊断。术后病理报告均由我院具有职业资格的病理科医师出具,术后依据病理分期及免疫组化结果行辅助化疗、放疗、内分泌治疗。术后病理报告的出具及术后辅助治疗方案的选取均遵循中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范<sup>[2]</sup>。

### 1.3 随访及标准

采用电话随访及门诊复查资料调阅获取随访资料。随访时间为患者手术日至 2020 年 6 月 1 日。随访终点为患者疾病复发或死亡,预后观察指标为患者 DFS。DFS 定义为患者第一次出现局部复发、远处转移、同侧第二次乳腺癌或患者因任何原因发生死亡(之前未发生已知的复发或转移)的时间。绝经前状态定义为手术前 12 个月内有规律的月经<sup>[7]</sup>,将 CIA 定义为 $\geq 6$  个月的停经<sup>[5-7]</sup>。

### 1.4 统计学方法

患者分布计数以[n(%)]表示,不同组别间比较应用卡方检验,生存曲线绘制应用 Kaplan-Meier,应用 log-rank 检验生存分布之间的差异。统计学分析均使用 SPSS 22.0 统计学软件进行数据分析,检验水准为  $\alpha=0.05$ 。P<0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 CIA 发生情况

入组患者共 194 例,其中患者年龄 $\leq 40$ 岁者 51 例,41~50 岁者 143 例,中位年龄为 44 岁(25~50 岁)。HR 阳性者 146 例,HR 阴性者 48 例。共有 119 例发生 CIA,发生率为 61.34%(119/194)。其中, $\leq 40$  岁患者 CIA 发生率低于 41~50 岁者,差异有统计学意义, P=0.001 (41.18% vs. 68.53%),患者年龄大更易发生 CIA。见表 1。而 HR 受体情况在 CIA 与无 CIA 组无明显差异 P=0.404 (56.25% vs. 63.01%)。

表 1 CIA 的发生情况

		未发生 CIA 数	发生 CIA 数	$\chi^2$ 及 P 值
HR	HR(-), n=48	21(43.75)	27(56.25)	$\chi^2=0.697$ , P=0.404
	HR(+), n=146	54(36.99)	92(63.01)	
年龄组 (岁)	$\leq 40$ , n=51	30(58.82)	21(41.18)	$\chi^2=11.862$ , P=0.001
	41~50, n=143	45(31.47)	98(68.53)	

### 2.2 随访情况

中位随访时间为 51 个月(18~77 个月),共有 22 例出现复发或转移,发生 CIA 组有 110 例无复发转移, DFS 为 92.43%。不发生 CIA 组有 62 例无复发转移, DFS 为 82.67%。两者之间差异显著(P=0.014)(图 1)。因复发转移例数不足,无法估算中位无病生存时间。

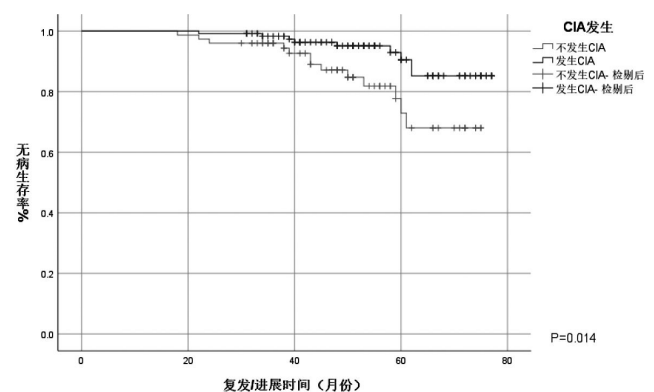


图 1 CIA 组与非 CIA 组 K-M 生存曲线

将患者分为 HR(+)组及 HR(-)组两亚组,HR(+)亚组 146 例患者中,发生 CIA 的患者 DFS 显著高于未发生 CIA 患者(95.65% vs. 87.04%, P=0.023)。而在 HR(-)亚组 48 例患者中,两者的差异不明显(81.48% vs. 71.43%, P=0.488)(图 2, 3)。

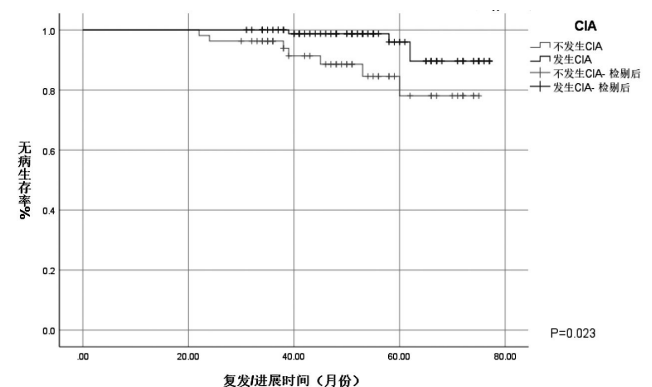


图 2 HR(+)患者中发生 CIA 与未发生 CIA 组 K-M 生存曲线

## 3 讨论

乳腺癌是威胁女性健康最常见的恶性肿瘤之一,大多数西方国家,乳腺癌的发病高峰年龄在 55~65 岁之间,而在亚洲地区,乳腺癌的发病高峰较西方发达

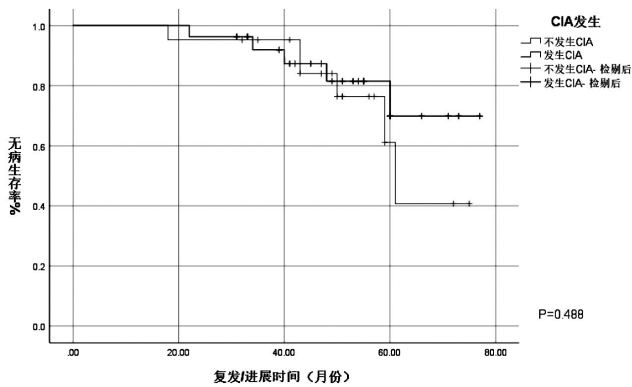


图3 HR(-)患者中发生CIA与未发生CIA组K-M生存曲线

按国家有所提前,在我国,发病高峰年龄为45~55岁,且有57.4%的患者发病年龄小于50岁<sup>[1]</sup>。发病高峰的提前使绝经前乳腺癌患者的数量相对增加,因此,应该对绝经前患者给予更多的关注。

作为乳腺癌综合治疗的一部分,全身性的辅助化疗在杀灭肿瘤细胞的同时,不可避免的会对其他正常细胞产生影响,并进而出现包括闭经在内的一系列副反应。CIA出现的研究在国内外均有报道,但不同文献对CIA的定义不同。一篇发表于2015年的荟萃分析综合统计了13项已发表的研究<sup>[5]</sup>,各研究中对CIA发生的定义最短为入组后3个月发生闭经,最长为接受化疗后12个月内出现闭经。另有一篇2018年发表的综述指出<sup>[6]</sup>,多数临床试验将化疗后停经时间持续超过6个月定义为CIA,少数回顾性研究及国内文献则将停经持续时间大于3个月或停经持续时间超过12个月定义为CIA。综合国内外文献,本研究选取化疗后出现停经超过6个月为CIA的标准。

CIA的发生受到多种因素的影响。目前的研究中较为明确的是CIA的发生与患者的年龄相关,年长女性较年轻女性更易发生CIA<sup>[3,9-10]</sup>。其中有部分研究认为其发生亦与化疗方案的选择有关<sup>[3,9]</sup>。在恶性肿瘤化学治疗中,化疗药物对卵巢的损伤可抑制卵巢功能,并最终导致CIA的发生<sup>[11]</sup>。而乳腺癌作为一种激素依赖型肿瘤,卵巢功能的抑制对其预后积极作用<sup>[12]</sup>。因此,讨论CIA发生与乳腺癌预后的关系具有一定的临床价值。近年多数研究认为CIA的发生是患者预后的积极因素因素。Zhou Q等<sup>[9]</sup>发表于2015年的荟萃分析综合了13项相关研究后发现,CIA发生与DFS改善有关( $RR, 0.67; 95\% CI, 0.61 \sim 0.74; P < 0.001$ ),亚组分析发现CIA对雌激素受体阳性患者DFS改善有显著影响( $RR, 0.73; 95\% CI: 0.61 \sim 0.88; P = 0.001$ )而对雌激素受体阴性患者的DFS未观察明显差异( $RR, 0.97; 95\% CI: 0.66 \sim 1.41; P = 0.858$ )。但这项荟萃分析综合的部分文献对患者的内分泌治疗情况,包括是否使

用芳香化酶抑制剂,是否接受OFS治疗没有详述,且不同文献之间对CIA的定义差异较大。而近年国内外的研究多表明发生CIA的年轻女性预后更好<sup>[7,12]</sup>。但Iwamoto等<sup>[6]</sup>的研究则认为,尽管CIA组DFS显著高于非CIA组,但在时间依赖多因素cox模型上,CIA在雌激素受体阳性及阴性亚组患者预后因素中均不具有统计学意义。同时,为了乳腺癌精准化个体化治疗,明确CIA对预后的积极影响适用于所有类型的乳腺癌还是部分类型乳腺癌是有必要的。多数研究认为,CIA的发生对ER阳性患者的预后显著改善<sup>[5,7,13]</sup>。国外有学者对比了HR阴性年轻乳腺癌发生与未发生CIA组间的DFS,未发现明显差异<sup>[4]</sup>,另有一项以患者总生存率为预后指标的研究表明,发生CIA的患者亚组中,HR受体阳性者可以获得更大的受益<sup>[7]</sup>。

本研究回顾性分析了194例术后行规律辅助化疗,且未经术前新辅助化疗及OFS治疗的绝经前乳腺癌患者的资料及随访数据,其中患者年龄 $\leq 40$ 岁者51例,41~50岁者143例。HR阳性者146例,HR阴性者48例。CIA的总发生率为61.34%(119/194)。入组患者中 $\leq 40$ 岁患者CIA发生率低于41~50岁者, $P = 0.001$ (41.18% vs 68.53%),证实患者年龄大更易发生CIA,而HR受体情况在CIA与无CIA组无明显差异( $P = 0.404$ )。通过中位时间51个月的随访期后,对比CIA组与无CIA组无病生存率,发现CIA的发生与患者DFS具有相关性( $P = 0.014$ )。为了探讨CIA对预后的积极影响是否适用于全部类型的绝经前乳腺癌患者,依照HR受体状态进一步将研究对象划分为两亚组,结果显示HR受体阳性组中CIA的发生与患者预后具有显著相关性(95.65% vs 87.04%, $P = 0.023$ ),而在HR受体阴性亚组中,CIA组与非CIA组预后差异不明显。由此可以得出,CIA的发生提示HR受体阳性患者可能会获得更好的预后。

经过规范的治疗,乳腺癌的预后在诸多恶性肿瘤中较好。在51个月的随访过后,入组患者中出现复发转移或死亡的病例数依然较少,无法估算CIA组与非CIA组中位无病生存时间,通过延长随访时间能够更好的说明实验结论。同时,尽管研究认为CIA的出现对绝经前HR受体阳性患者的预后积极影响,但其出现能否作为该类患者预后的独立影响因素仍需进一步研究。目前,持有CIA发生对预后积极影响观点的研究者普遍推测,辅助化疗药物可能通过对卵巢的损伤而间接起到卵巢抑制作用,并进而产生闭经,且带来更好的预后<sup>[13]</sup>。但CIA出现及影响的生理机制是否与临床结果的观测相符合仍需研究。且目前阶段的相关研究大多为临床回顾性研究,各个研究的患者

入组条件不同, CIA 的定义不同, 对于相应问题仍然期待大样本前瞻性研究进行深入的分析。

CIA 的出现是临床上经常遇到的问题, 一方面, 它使患者提前进入更年期, 影响患者生存质量<sup>[15-16]</sup>。由此有学者致力于创建相应的心理量表, 用以更好的关注年轻乳腺癌患者因 CIA 出现而导致的心理问题<sup>[15]</sup>。另一方面, CIA 与乳腺癌患者的化疗、内分泌治疗都有密切联系。在乳腺癌内分泌治疗中, 明确患者月经状态以决定是否由三苯氧胺类药物更换为芳香化酶抑制剂具有重要临床意义。目前国内外研究认为 CIA 的发生明显早于性激素达到绝经水平<sup>[17-18]</sup>, 因而不能以 CIA 出现作为临床上内分泌治疗药物选择的指标。

综上所述, 化疗后闭经的出现对激素受体阳性乳腺癌患者的预后积极影响, 临床观察认为这种积极影响在激素受体阳性患者中尤为显著, 其机制仍需进一步研究。另外, 尽管化疗后闭经对预后积极影响, 但同时也给患者带来了心理压力, 影响了患者生活质量。对于年轻的乳腺癌患者, 治疗后的远期生存与高质量生活都是临床工作中需要关注的问题, 因此, 应该提高对化疗后闭经现象的关注。

### 【参考文献】

- [1] 师金, 梁迪, 李道娟, 等. 全球女性乳腺癌流行情况研究[J]. 中国肿瘤, 2017, 26(9): 683-690.
- [2] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2019年版)[J]. 中国癌症杂志, 2019, 29(8): 609-680.
- [3] 关竞红, 马森, 孙强, 等. 绝经前乳腺癌术后辅助治疗对月经的影响[J]. 生殖医学杂志, 2017, 26(2): 106-111.
- [4] Abdel-Razeq HN, Mansour RA, Ammar KS, et al. Amenorrhea, fertility preservation, and counseling among young women treated with anthracyclines and taxanes for early-stage breast cancer, a retrospective study [J]. *Medicine*, 2020, 99(11): e19566.
- [5] Zhou Q, Yin W, Du Y, et al. Prognostic impact of chemotherapy-induced amenorrhea on premenopausal breast cancer: A meta-analysis of the literature [J]. *Menopause (New York, N.Y.)*, 2015, 22(10): 1091-1097.
- [6] Iwamoto T, Hara F, Uemura Y, et al. NSAS-BC02 sub-study of chemotherapy-induced amenorrhea (CIA) in premenopausal patients who received either taxane alone or doxorubicin (A) cyclophosphamide (C) followed by taxane as postoperative chemotherapy [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2020, 182(2): 325-332.
- [7] Ordu Ç, Pilancı KN, Alço G, et al. Prognostic Significance of Adjuvant Chemotherapy Induced Amenorrhea in Luminal A and B Subtypes [J]. *Eur J Breast Health*, 2018, 14(3): 173-179.
- [8] 黄兵江, 樊涛, 郑静, 等. 绝经前乳腺癌治疗手段与闭经相关性的研究进展 [J]. *实用医学杂志*, 2018, 34(2): 331-334.
- [9] Shin JJ, Choi YM, Jun JK, et al. Amenorrhea and Menopause in Patients with Breast Cancer after Chemotherapy [J]. *J Breast Cancer*, 2019, 22(4): 624-634.
- [10] Koga C, Akiyoshi S, Ishida M, et al. Chemotherapy-induced amenorrhea and the resumption of menstruation in premenopausal women with hormone receptor-positive early breast cancer [J]. *Breast Cancer*, 2017, 24(5): 714-719.
- [11] Amaadour L, El Mrabet FZ, Atreche L, et al. Chemotherapy induced ovarian failure in breast cancer: Retrospective study of 100 cases [J]. *Bull Cancer*, 2020, 107(9): 854-860.
- [12] Meiorow D, Biederman H, Anderson RA, et al. Toxicity of chemotherapy and radiation on female reproduction. *Clin Obstet Gynecol* [J]. *Clin Obstet Gynecol*, 2010, 53(4): 727-739.
- [13] 卫翀羿. 年轻乳腺癌保乳患者的预后及化疗致闭经对其生育和预后影响的研究 [D]. 天津: 天津医科大学, 2017.
- [14] Van Barele M, Heemskerk -Gerritsen BAM, van Doorn HC, et al. The impact of menstruation persistence or recovery after chemotherapy on survival in young patients with hormone receptor negative breast cancer [J]. *Breast*, 2020, 52: 102-109.
- [15] Passildas J, Collard O, Savoye AM, et al. Impact of Chemotherapy-induced Menopause in Women of Child-bearing Age With Non-metastatic Breast Cancer -Preliminary Results From the MENOCOR Study [J]. *Clin Breast Cancer*, 2019, 19(1): e74-e84.
- [16] Goldman ME. Life After Treatment: Quality-of-Life Concerns in Patients Treated for Cancer [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2017, 15(5S): 744-747.
- [17] 吴卿, 谢贤和. 绝经前乳腺癌化疗致闭经相关因素分析及绝经评估的研究 [J]. *福建医科大学学报*, 2019, 53(1): 33-39.
- [18] Chung C. Risk of ovarian function recovery should be considered when switching from treatment with adjuvant tamoxifen to aromatase inhibitor therapy in women with chemotherapy-induced amenorrhea [J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(1): 5-6.

(收稿日期: 2020-12-01)