

## · 综述 ·

## 乳腺癌患者化疗后绝经标准的综合评定

马焱 吴世凯 宋三泰

第三代芳香化酶抑制剂(AIs)逐渐成为激素受体阳性、绝经后乳腺癌患者的重要选择之一,但其应用的前提是绝经状态,若化疗后停经,但仍有卵巢功能的患者服用该药,会因抑制雌激素产生,进而反馈性引起促性腺激素的分泌,不但临床治疗无效,还可能促进卵巢排卵,导致妊娠,产生难以想象的后果<sup>[1-2]</sup>。因此绝经标准的界定变得尤为重要。本文将对诸多卵巢功能的评价手段进行介绍,借以探寻化疗后绝经的有效指标,并对目前业界推荐的绝经界定指标进行综合评估。

从 1893 年 Beatson 应用切除双侧卵巢治疗晚期乳腺癌首获成功,开启了人类内分泌治疗乳腺癌的大幕。100 多年的演变和发展,乳腺癌的内分泌治疗已经从一个不为重视的、缺乏针对性的治疗,发展成为一种独立的、依赖激素受体状况来指导临床应用的、可预见性的治疗,并且已经拥有了选择性雌激素受体调节剂(SERMs)、孕激素类、芳香化酶抑制剂等丰富的内分泌药物,供患者选择使用。特别是近十多年随着第三代芳香化酶抑制剂的研发上市,大量研究证明该类药物已成为治疗激素反应性、绝经后乳腺癌患者的重要选择<sup>[3]</sup>。但该类药物应用的前提必须是绝经状态,可目前关于如何评价绝经状态,特别是化疗诱导的绝经,缺乏理想的界定标准<sup>[4]</sup>,不同的国际临床研究中推荐的绝经界定标准也不一致(表 1)。美国国家肿瘤综合网推荐的乳腺癌临床实践指南,要求检测雌激素(E2)、卵泡刺激素(FSH),但对于如何界定绝经未进行深入说明。

目前临床主要推荐 E2、FSH、黄体生成素(LH)这 3 个指标,来判断临床乳腺癌患者的绝经状态。这主要考虑到绝经后随着血浆雌激素水平降低,而 FSH、LH 会反馈性升高,因此大多数研究应用它们来判断绝经。但 FSH、LH 分泌均呈脉冲性,FSH 半衰期 3~4 h, LH 半衰期更短,仅 20 min,它们只是体现某一时段的激素状态。而且绝经后雌激素主要通过外周组织中的芳香化酶,将肾上腺合成释放入血的雄激素转化而成,因此,血中的 FSH、LH、E2 并不能完全、真实的反映卵巢功能。研究发现血浆抗苗勒激素(antimüllerian

表 1 乳腺癌患者绝经的临床界定标准<sup>[4]</sup>

试验名称	绝经标准	参考文献
ABCSG8/ARNO95	1. 停经时间 $\geq 12$ 个月 2. LH 和 FSH 达绝经后水平 3. 双侧卵巢切除	5
ATAC	1. 双侧卵巢切除 2. 年龄 $\geq 60$ 岁 3. 45~59 岁有完整子宫且停经 $\geq 12$ 个月 4. 若停经 $< 12$ 个月(包括子宫切除术后,激素替代治疗以及化疗后停经患者), FSH 必须处于绝经后水平	6
IES	1. 年龄 $\geq 55$ 岁且停经 2 年 2. 明确诊断时已停经 $> 1$ 年	7
BIG1-98	(一)无论是激素替代治疗还是子宫切除术 1. 任何年龄,接受双侧卵巢切除术后患者 2. 任何年龄,接受放疗去势且停经 $\geq 3$ 个月的患者 3. 年龄 $\geq 45$ 岁,辅助化疗前尚未绝经,完成 6 个周期 CMF 辅助化疗或 4 个周期 AC 辅助化疗的患者,FSH、LH、E2 处于绝经后水平。 (二)未行激素替代治疗 1. 子宫切除术后,年龄 $< 55$ 岁且辅助化疗前 FSH、LH、E2 处于绝经后水平 2. 子宫切除术后,年龄 $\geq 55$ 岁 (三)未行激素替代治疗及子宫切除术 1. 停经 $> 1$ 年且年龄 $< 55$ 岁 2. 停经 $> 6$ 个月且年龄 $> 50$ 岁 (四)行激素替代治疗(不管是否行子宫切除术) 1. 激素替代治疗停止 $\geq 1$ 个月且年龄 $< 55$ 岁,FSH、LH、E2 在化疗前在绝经水平 2. 激素替代治疗停止 $\geq 1$ 个月且年龄 $\geq 55$ 岁	8
ITA	1. 月经不规律 $\geq 1$ 年 2. 年龄 $> 50$ 岁且已经接受子宫切除术 3. 化疗后停经 4. 若不明,检测 FSH 和 E2	9
MA. 17	1. 有卵巢切除史 2. 处于绝经前期且年龄 $\leq 50$ 岁,他莫昔芬治疗中,但化疗中或他莫昔芬治疗中停经或此类患者 FSH 和 LH 处于绝经后水平	10
NCCN	1. 双侧卵巢切除术后 2. 年龄 $\geq 60$ 岁 3. 未接受化疗、他莫昔芬、托瑞米芬等治疗时,年龄 $< 60$ 岁且停经 $\geq 12$ 个月或卵巢功能抑制且 FSH 和 E2 在绝经后水平 4. 年龄 $< 60$ 岁,正在服用他莫昔芬或托瑞米芬,且 FSH 及雌二醇水平在绝经后范围内。 5. 正在接受黄体生成激素释放激素(LH-RH)激动剂或抑制剂治疗的患者无法判定绝经 6. 正在接受辅助化疗的绝经前妇女,停经不能作为判断绝经的依据	11
PENN-5	停经 $\geq 12$ 个月	12
STRAW	停经 $\geq 12$ 个月	12
SWAN	停经 $\geq 12$ 个月	12

hormone, AMH)、抑制素 B (inhibin B, INHB) 及超声预测卵巢窦卵泡数量 (antral follicle count, AFC,) 能通过反映绝经前乳腺癌患者的卵巢储备功能<sup>[13-14]</sup>, 从而间接反映卵巢功能。

所谓卵巢储备功能是指卵巢皮质区卵泡生长、发育,形成可受精卵母细胞的能力,和卵巢的功能密切相关。它包括卵巢内存留的卵泡数量和卵泡质量两方面内容,代表女性配子发生及生成甾体激素(雌激素、孕激素、雄激素等)的能力。前者可反映女性的生育潜能,后者则决定女性绝经的年龄。若卵巢内存留的可募集卵泡数量减少,卵母细胞质量下降,导致生育能力降低或出现过早绝经的倾向,称为卵巢储备降低<sup>[15]</sup>。

AMH,又名苗勒管抑制物质(MIS),属转化生长因子 $\beta$ (transforming growth factor, TGF- $\beta$ )超家族的一员,是一种双聚体糖蛋白激素。AMH的产生与卵泡生长发育密切相关。卵泡发生及生长发育过程分为以下几个阶段:始基卵泡(primordial follicle, 直径 0.03 ~ 0.06 mm)、初级卵泡(primary follicle, 直径 0.06 ~ 0.12 mm)、次级卵泡(secondary follicle, 直径 0.06 ~ 0.12 mm)、窦前卵泡(preantral follicle, 直径 0.12 ~ 0.20 mm)、窦卵泡(antral follicle, 直径 0.2 ~ 20 mm)、排卵前卵泡(直径 16 ~ 20 mm)。而 AMH 由次级卵泡、窦前卵泡和直径 <4 mm 的小窦卵泡的颗粒细胞分泌,在较大的窦卵泡(直径 4 ~ 8 mm)中,AMH 分泌逐渐减少、消失,在大于 8 mm 的卵泡中 AMH 无分泌。多个横断面研究结果都报道 AMH 水平与上述的 AFC、INHB、FSH 所能反映的卵泡数强相关<sup>[16-20]</sup>。在女性出生时,外周血几乎测不到 AMH,性成熟后达最高水平,直至绝经期消失。Fanchin 等<sup>[16]</sup>研究表明,在月经第 3 天,血 AMH 平均值为 1.39 (0.74 ~ 6.40)  $\mu\text{g/L}$ ,与 FSH、LH、E2 及 INHB 相比,AMH 表现出与窦卵泡数计数(AFC)更强的相关性( $r=0.74, P<0.0001$ ),且 AMH 在月经周期的不同时期表达水平相对稳定。因此,AMH 可以作为评估卵巢年龄的标志物,更好地反映卵巢的储备功能<sup>[21]</sup>。Gnoth 等<sup>[22]</sup>最新的研究表明,将 AMH 1.26  $\mu\text{g/L}$  作为临界值,其对卵巢储备功能低下的评估的敏感度为 97%,当 AMH < 0.5  $\mu\text{g/L}$  时,存在严重卵巢储备功能低下的可能性高达 88%。

INHB 是一种糖蛋白激素,与 AMH 同属 TGF- $\beta$  超家族,在卵巢中由中、小窦卵泡的颗粒细胞合成,受 FSH 调节,分泌进入卵泡液。对生殖具有内分泌、旁分泌和自分泌的作用。所谓内分泌是指人或高等动物体内有些腺或器官能分泌激素,不通过导管,由血液带到全身,从而调节有机体的生长、发育和生理机能。旁分泌和自分泌均为激素传递方式,其中旁分泌是通过细胞间液直接扩散至邻近细胞发挥作用,而自分泌是指内分泌细胞分泌的激素经局部扩散作用于自身发挥反馈调节作用。FSH 促使颗粒细胞分泌 INHB,而 INHB 则抑制垂体合成促性腺激素并抑制其向细胞外释放,其旁分泌与自分泌调节作用主要通过增加 E2 底物的产生而调节 E2 的产生。由于 INHB 直接反映颗粒细胞的功能并且参与调节 FSH 的合成与分泌,因此,INHB 可以作为卵泡质量及获卵数量,即卵巢储备功能的标志物。Fawzy 等<sup>[23]</sup>对照研究发现,注射促性腺



激素第 5 天 INHB 水平与直径 = 14 mm 的成熟卵泡数、获卵数及受精卵数高度相关,将 INHB 400 mg/L 作为临界值,其对卵巢反应不良的评估的敏感度为 92.9%,特异度为 97.4%,阳性预测值为 86.7%。

窦卵泡是成熟卵泡的前体。超声上的影像是直径 2 ~ 10 mm 的卵泡。AFC 反映了卵巢的储备能力,而卵巢体积反映卵泡数目的多少及卵巢储备池的情况。经阴道超声测定月经周期第 3 天的 AFC 能评估患者的卵巢反应性。卵巢体积会随着年龄的增长、卵巢功能衰退而逐渐萎缩。卵巢体积 < 3 cm<sup>3</sup>,则卵巢对促性腺激素的反应性明显较体积 > 3 cm<sup>3</sup> 者差。

除此以外,卵巢基质血流峰值流速(PSV)也是评估卵巢反应性的一个很好的参数。认为除年龄因素外,当 PSV ≥ 10 cm/s 时,成熟卵子数及临床妊娠率都较高。Engmann 等<sup>[24]</sup>的研究也得出相似结论,在基础 FSH 值正常的不孕患者中,PSV ≥ 10 cm/s 者较 PSV < 10 cm/s 者获卵数明显提高(11.0 比 5.5),且在匹配年龄、基础 FSH 水平后观察到 PSV 每增加 1 cm/s,成熟卵泡的获取率增加 7%。

当然,绝经前后卵巢组织形态也会有相应的改变,同样可以作为研究绝经标准的一个切入点。绝经后妇女卵巢因激素的大幅度下降而萎缩,卵巢内卵泡不仅数量上减少甚至消失,而且颗粒细胞与卵泡膜细胞上的特异性受体也减少,使之对垂体分泌的 FSH、LH 不敏感甚至不反应。运用阴道超声,对卵巢组织形态进行观察,发现在绝经后的头 3 年,30% 的妇女卵巢内可见到始基卵泡的结构,绝经后 4 ~ 9 年,仅在 1% ~ 2% 的妇女中见到绝大部分的卵巢萎缩呈实性<sup>[25]</sup>,亦有数据指明正常萎缩性卵巢大小为(2.2 ± 0.01) cm<sup>3</sup>,卵巢内可有 1 ~ 2 个卵泡,但它们的直径均在 1 cm 内<sup>[26]</sup>。

值得注意的是,在绝经前 1 ~ 5 年期间,AMH 水平呈对数级下降;之后,则低到不可测。INHB 在卵泡期早期高水平表达,临近排卵时表达下降,黄体期降至低值。有关研究证明,月经周期第 3 天 INHB 表达下降,先于 FSH 升高;但是,血清 INHB 下降到低值或不可检测,仅仅在绝经前 4 年左右时间出现。显然,AMH 及 INHB 用于判断绝经尚不够理想。化疗所致绝经,主要体现为卵泡数量减少和黄体功能丧失。化疗对卵巢的破坏程度与卵泡的结构破坏成正比<sup>[27]</sup>,而其窦卵泡数目并未减少,因此,经阴道超声测定 AFC,其有效性可能低于 AMH 的测定。

近年几项关于如何评价化疗后卵巢储备功能的研究,可能对乳腺癌化疗后绝经的判断有启示意义<sup>[16,21-22]</sup>。2007 年英国肿瘤研究中心一项探索性研究中,试验分为即将接受化疗的绝经前 22 ~ 42 岁乳腺癌患者组和年龄相仿的正常对照组,分别检测两组血清 FSH、LH、E2、AMH、抑制素 A(INHA)、INHB 等生化指标以及 AFC、卵巢基底血流量、子宫大小、卵巢体积等生理指标;其中

对乳腺癌患者组又分2个亚组,组1化疗前及化疗后立即检测上述指标(纵截面分析),组2化疗前检测上述指标,待下一周期月经来潮后,再次检测上述指标(横截面分析);结果显示对于正常对照组、组1及组2而言,卵巢及子宫体积、巢基底血流量等生理指标均无差异,而AFC是评价卵巢储备功能的唯一的生理指标( $P<0.001$ );同时,试验结果显示,虽然横截面分析中化疗前后AMH、FSH、INHB、E2等指标有统计学差异,但纵截面分析中未见差异。目前各项卵巢储备标志物或检查预测卵巢不良反应的敏感性在39%~97%,特异性在50%~96%;若将检测项目或标志物的阈值升高,对卵巢储备预测的特异性增加而敏感性降低,若降低阈值则导致敏感性增加而特异性降低<sup>[28-30]</sup>。迄今为止,任何一项卵巢储备标志物的阈值均无统一的标准,尚无公认的最佳的卵巢储备检测方法。因此,血清AMH、FSH、INHB、E2及AFC只是评价绝经前乳腺癌患者卵巢储备功能的潜在指标<sup>[22]</sup>。除此之外,Giuseppe等<sup>[31]</sup>对29位化疗后霍奇金淋巴瘤患者的血清LH、AMH、INHB及AFC等进行检测;结果表明,AFC是评估卵巢储备功能降低的最佳指标;AFC联合AMH或INHB预测卵巢储备功能更准确。

综上所述,AMH、FSH、LH、INHB、E2和AFC作为预测化疗后患者卵巢储备功能值得我们再做深入研究的指标,目前尚需积累大量的试验性研究寻求其界定标准值。

【关键词】 乳腺肿瘤;绝经期;标准;卵巢储备功能

【中图分类号】 R737.9 【文献标识码】 A

### 参考文献

- [1] 吴世凯,宋三泰. 乳腺癌患者绝经界定标准的再认识[J]. 癌症进展杂志,2007;5(5):409-410.
- [2] 宋三泰,吴世凯. 芳香化酶抑制剂治疗乳腺癌应注意的几个问题[J]. 肿瘤研究与临床,2005,7(6):361-363.
- [3] Rugo HS. The breast cancer continuum in hormone-receptor-positive breast cancer in postmenopausal women: evolving management options focusing on aromatase inhibitors [J]. Ann Oncol,2008,19(1):16-27.
- [4] Ortmann O, Cufer T, Dixon JM, et al. Adjuvant endocrine therapy for perimenopausal women with early breast cancer [J]. Breast,2009,18(1):2-7.
- [5] Jakesz R, Jonat W, Gnant M, et al. Switching of postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years' adjuvant tamoxifen: combined results of ABCSG trial 8 and ARNO 95 trial [J]. Lancet,2005,366(9484):455-462.
- [6] Baum M, Budzar AU, Cuzick J, et al. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial [J]. Lancet, 2002,359(9344):2131-2139.
- [7] Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, et al. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer [J]. N Engl J Med,2004,350(11):1081-1092.
- [8] Thurlimann B, Keshaviah A, Coates AS, et al. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer [J]. N Engl J Med, 2005,353(26):2747-2757.
- [9] Boccardo F, Rubagotti A, Puntoni M, et al. Switching to anastrozole versus continued tamoxifen treatment of early breast cancer: preliminary results of the Italian Tamoxifen Anastrozole Trial [J]. J Clin Oncol, 2005,23(22):5138-5147.
- [10] Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in

- receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA. 17[J]. J Natl Cancer Inst, 2005,97(17):1262-1271.
- [11] National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: breast cancer. [2011-03-10]. <http://www.nccn.org/default.htm>
- [12] Gracia CR, Sammel MD, Freeman EW, et al. Defining menopause status: creation of a new definition to identify the early changes of the menopausal transition[J]. Menopause, 2005,12(2):128-135.
- [13] Anderson RA, Themmen AP, Al-Qahtani A, et al. The effects of chemotherapy and long-term gonadotrophin suppression on the ovarian reserve in premenopausal women with breast cancer [J]. Hum Reprod,2006,21(10):2583-2592.
- [14] Lutchman Singh K, Muttukrishna S, Stein RC, et al. Predictors of ovarian reserve in young women with breast cancer [J]. Br J Cancer,2007,96(12):1808-1816.
- [15] 石洁,张云山. 抗苗勒管激素、抑制素 B 及超声预测卵巢储备功能[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志,2009,28(2):96-98.
- [16] Fanchin R, Schonäuer LM, Righini C, et al. Serum anti-Müllerian hormone is more strongly related to ovarian follicular status than serum inhibin B, estradiol, FSH and LH on day 3 [J]. Hum Reprod, 2003,18(2):323-327.
- [17] Ficicioglu C, Kutlu T, Baglam E, et al. Early follicular antimüllerian hormone as an indicator of ovarian reserve [J]. Fertil Steril, 2006,85(3):592-596.
- [18] La Marca A, Stabile G, Artesio AC, et al. Serum anti-Müllerian hormone throughout the human menstrual cycle[J]. Hum Reprod, 2006,21(12):3103-3107.
- [19] Seifer DB, MacLaughlin DT, Christian BP, et al. Early follicular serum mullerian-inhibiting substance levels are associated with ovarian response during assisted reproductive technology cycles [J]. Fertil Steril, 2002,77(3):468-471.
- [20] Visser JA, de Jong FH, Laven JS, et al. Anti-Müllerian hormone: a new marker for ovarian function [J]. Reproduction, 2006,131(1):1-9.
- [21] La Marca A, Giulini S, Tirelli A, et al. Anti-Müllerian hormone measurement on any day of the menstrual cycle strongly predicts ovarian response in assisted reproductive technology [J]. Hum Reprod,2007,22(3):766-771.
- [22] Gnath C, Schuring AN, Friol K, et al. Relevance of anti-Müllerian hormone measurement in a routine IVF program [J]. Hum Reprod,2008,23(6):1359-1365.
- [23] Fawzy M, Lambert A, Harrison RF, et al. Day 5 inhibin B levels in a treatment cycle are predictive of IVF outcome [J]. Hum Reprod,2002,17(6):1535-1543.
- [24] Engmann L, Sladkevicius P, Agrawal R, et al. Value of ovarian stromal blood flow velocity measurement after pituitary suppression in the prediction of ovarian responsiveness and outcome of in vitro fertilization treatment [J]. Fertil Steril, 1999,71(1):22-29.
- [25] Pavlik EJ, Depriest PD, Gallion H, et al. Ovarian volume related to age[J]. Gynecol Oncol,2000,77(3):410-412.
- [26] 唐军,孙洪莲,耿京,等. 经阴道超声探测绝经后卵巢可及综合症的价值[J]. 中国妇产科临床杂志,2004,5(5):339-342.
- [27] Bines J, Oleske DM, Cobleigh MA, et al. Ovarian function in premenopausal women treated with adjuvant chemotherapy for breast cancer [J]. J Clin Oncol, 1996,14(5):1718-1729.
- [28] Sun W, Stegmann BJ, Henne MA, et al. A new approach to ovarian reserve, testing [J]. Fertil Steril,2008,90(6):2196-2202.
- [29] Kwee J, Elting ME, Schats R, et al. Ovarian volume and antral follicle count for the prediction of low and hyper responders with in vitro fertilization [J]. Reprod Biol Endocrinol,2007,5:9.
- [30] Lutchman Singh K, Muttukrishna S, Stein RC, et al. Predictors of ovarian reserve in young women with breast cancer [J]. Br J Cancer,2007,96(12):1808-1816.
- [31] Giuseppe L, Attilio G, Edoardo DN, et al. Ovarian function after cancer treatment in young women affected by Hodgkin disease (HD) [J]. Hematology,2007,12(2):141-147.

(收稿日期:2011-03-24)

(本文编辑:赵彬)