

ĐÁNH GIÁ TỈ LỆ MẤT KINH DO HOÁ TRỊ TRÊN BỆNH NHÂN UNG THƯ VÚ ĐIỀU TRỊ BỔ TRỢ PHÁC ĐỒ AC-T

Phạm Tuấn Anh¹, Nguyễn Tiến Quang¹, Trần Văn Thuận¹, Nguyễn Văn Hải¹

TÓM TẮT

Mục tiêu nghiên cứu: Hoá trị bổ trợ ung thư vú có thể gây mất kinh dẫn đến các triệu chứng thời kỳ mãn kinh như bốc hỏa, rối loạn chức năng sinh dục, căng thẳng tâm lý, và thậm chí bao gồm cả bệnh loãng xương. Hóa trị bổ trợ phác đồ 4AC-4T hiện được sử dụng rộng rãi tại Việt Nam, tuy nhiên chưa có nghiên cứu nào đánh giá đầy đủ tỉ lệ mất kinh của phác đồ này.

Đối tượng, phương pháp nghiên cứu: 48 bệnh nhân nữ còn kinh được chẩn đoán ung thư biểu mô tuyến vú điều trị phác đồ hoá trị bổ trợ 4AC – 4T liều dày tại Bệnh viện K trong khoảng thời gian từ tháng 8/2016 đến tháng 8/2018.

Kết quả nghiên cứu: Sau 4 chu kì tỉ lệ mất kinh là 67%, sau 8 chu kì là 83%. Tại thời điểm 6 tháng là 58% và 12 tháng là 33%. Trong số 40 bệnh nhân mất kinh, sau 6 tháng có 30% có kinh trở lại và sau 12 tháng tỉ lệ này là 60%. Tỉ lệ mất kinh và có kinh trở lại liên quan chặt chẽ đến tuổi. Trên 40 tuổi tỉ lệ mất kinh cao hơn và khả năng hồi phục thấp hơn.

Từ khóa: mất kinh, ung thư vú

ABSTRACT

INCIDENCE OF CHEMOTHERAPY INDUCED AMENORRHEA IN PATIENTS WITH BREAST CANCER AFTER ADJUVANT CHEMOTHERAPY CONTAINING ANTHRACYCLINE AND TAXANE

Pham Tuan Anh¹, Nguyen Tien Quang¹, Tran Van Thuan¹

Background: 25% of women with carcinoma of breast are premenopausal and are at risk for chemotherapy-induced menopause. The objective of this study is to determine the rates of chemotherapy-induced amenorrhea in breast cancer patient with Anthracycline and Taxane containing dose dense adjuvant regimens. There are inadequate data about the impact of these adjuvant regimens on menstrual function in Vietnamese breast cancer patients.

Methods: 48 premenopausal women with carcinoma of breast who were treated with adjuvant anthracycline and taxane-based chemotherapy at National Cancer Hospital of Viet Nam from August 2016 to August 2018. Menstrual status were obtained prospectively.

Results: 48 patients had sufficient follow-up for evaluation. 67% of patients aged 40 years and younger. All patients had regular menses before chemotherapy. 40 patients (83%) developed amenorrhea after

1. Bệnh viện K Trung ương

- Ngày nhận bài (Received): 27/7/2018; Ngày phân biện (Revised): 14/8/2018;
- Ngày đăng bài (Accepted): 27/8/2018
- Người phản hồi (Corresponding author): Phạm Tuấn Anh
- Email: phamtuananh@hmu.edu.vn ; ĐT: 098 480 9008)

finishing adjuvant chemotherapy, and 60% of these patients (40 patients) resumed menstruation at 12 months after chemo. There was a statistically significant correlation between age and the development of amenorrhea, patients older than 40 years had higher risk.

Conclusion: *Adjuvant anthracycline and taxane-based chemotherapy induces reversible amenorrhea. Age had impact on development of chemotherapy-induced amenorrhea.*

Keyword: *amenerria, breast cancer.*

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vú là ung thư phổ biến nhất ở phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ. Ở Mỹ 25% trường hợp ung thư vú mới chẩn đoán hàng năm chưa mãn kinh, và 15% trường hợp được chẩn đoán ở nhóm tuổi sinh đẻ (độ tuổi từ 45 tuổi trở xuống). Phác đồ hỗ trợ 4AC - 4T được coi là phác đồ chuẩn trong điều trị hỗ trợ ung thư vú, được chứng minh hiệu quả kéo dài thời gian sống thêm, nhưng có thể gây ra các tác dụng phụ sớm và kéo dài như mất kinh dẫn đến các triệu chứng thời kỳ mãn kinh như bốc hỏa, rối loạn chức năng sinh dục, căng thẳng tâm lý, và thậm chí bao gồm cả bệnh loãng xương. Một số nghiên cứu cho thấy mãn kinh sớm sau hoá trị liên quan đến tiên lượng tốt hơn [1,2,3]. Nguy cơ mất kinh do hóa trị phác đồ kết hợp dao động khoảng từ 21% đến 71% tùy thuộc vào các nghiên cứu. Ở phụ nữ tuổi trên 40 tuổi, phạm vi tỷ lệ này là từ 49% đến 100%. Khoảng dao động rất lớn này phản ánh tỉ lệ mất kinh do hoá trị phụ thuộc vào rất nhiều yếu tố, như tuổi, đặc điểm bệnh nhân, đặc điểm điều trị, thậm chí cả định nghĩa mất kinh do hoá trị. Yếu tố rõ ràng nhất là phụ nữ tuổi trên 40 tuổi có nguy cơ mất kinh do hoá trị cao hơn những phụ nữ dưới 40 tuổi. Hóa trị hỗ trợ phác đồ 4AC-4T hiện được sử dụng rộng rãi tại Việt Nam, tuy nhiên chưa có nghiên cứu nào đánh giá đầy đủ tỉ lệ mất kinh của phác đồ này. Do vậy công trình nghiên cứu này được thực hiện với mục tiêu:

1. Đánh giá tỷ lệ và thời điểm mất kinh sau hoá trị.

2. Đánh giá tỷ lệ có kinh trở lại sau 1 năm sau kết thúc hoá trị.

3. Đánh giá liên quan tỷ lệ mất kinh và một số yếu tố

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: 48 bệnh nhân nữ còn kinh được chẩn đoán ung thư biểu mô tuyến vú điều trị phác đồ hoá trị hỗ trợ 4AC – 4T liều đầy tại Bệnh viện K trong khoảng thời gian từ tháng 8/2016 đến tháng 8/2018.

Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân:

- Có chẩn đoán mô bệnh học ung thư biểu mô xâm nhập của vú.
- Còn kinh
- Điều trị hỗ trợ phác đồ 4AC – 4T
- Không có tiền sử cắt buồng trứng và/hoặc cắt tử cung
- Không cắt buồng trứng bằng phẫu thuật, xạ trị hay ức chế bằng thuốc dẫn chất LHRH sau kết thúc hoá trị.
- Có hồ sơ ghi nhận thông tin đầy đủ.

Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh nhân vi phạm một trong những tiêu chuẩn lựa chọn ở trên

2.2. Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu hồi cứu kết hợp tiền cứu

Bệnh nhân sau phẫu thuật được điều trị bằng Doxorubicine 60 mg/m², Cyclophosphamide 600mg/m² truyền tĩnh mạch ngày 1 chu kì 2 tuần trong 4 chu kì sau đó Paclitaxel 175mg/m² truyền tĩnh mạch ngày 1 chu kì 2 tuần trong 4 chu kì. Các bệnh nhân có được dự phòng hạ bạch cầu bằng thuốc Peg-Filgrastim.

Ghi nhận các thông tin:

a. Các thông tin về đặc điểm bệnh nhân:

- Tiền sử: phụ khoa
- Chiều cao, cân nặng, BMI.

Bệnh viện Trung ương Huế

- Thông tin về chẩn đoán:
- + Giải phẫu bệnh, độ mô học
- + Giai đoạn bệnh: giai đoạn TNM
- + Số hạch nách di căn.
- + Thụ thể nội tiết: ER, PR
- + Thụ thể yếu tố phát triển biểu mô Her - 2/neu.
- Phương pháp phẫu thuật

b. Các thông tin về tình trạng kinh nguyệt

- + Tuổi có kinh lần đầu. Số ngày chu kỳ kinh.
- + Ghi nhận thời điểm mất kinh và thời điểm có kinh lại trong vòng 1 năm theo dõi sau kết thúc hoá trị.

c. **Xử lý số liệu:** Số liệu được nghiên cứu, mã hóa trên máy tính và xử lý theo phương pháp thống kê y học bằng phần mềm SPSS 16.0

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm bệnh nhân

Tuổi: Bệnh nhân dưới 40 tuổi chiếm 67% (32), trên 40 tuổi chiếm 33% (16).

Bảng 1: Tuổi lần đầu có kinh

Tuổi	n	%
Dưới 11	10	21
12 - 13	28	58
Trên 13	10	21
Tổng số	48	100

Tuổi có kinh lần đầu dưới 11 tuổi chiếm 21%, từ 12 – 13 chiếm 58%, trên 13 chiếm 21%.

Bảng 2: Số ngày chu kỳ kinh

Tuổi	n	%
Dưới 30 ngày	16	33
30 – 35 ngày	24	50
Trên 35 ngày	8	17
Tổng số	48	100

Số ngày chu kỳ kinh dưới 30, từ 30 – 35, trên 35 tương ứng là 33, 50, 17%.

Bảng 3: Chỉ số BMI

BMI	n	%
Dưới 25	36	75
Từ 25 – 29.9	12	25
Trên 30	0	0
Tổng số	48	100

Chỉ số BMI dưới 25 chiếm 75%, từ 25 – 30 chiếm 25%. Không có bệnh nhân BMI trên 30.

Giai đoạn bệnh: Giai đoạn I chiếm 29% (14), giai đoạn II chiếm 50% (24), giai đoạn III chiếm 21% (10).

Bảng 4: Giải phẫu bệnh

		n	%
Thở GPB	Ổng xâm nhập	38	79
	Tiểu thùy XN	10	21
Độ mô học	Độ 1	4	8
	Độ 2	38	79
	Độ 3	6	13
Tổng số		48	100
Di căn hạch	Chưa di căn	10	21
	Di căn 1-3	28	58
	Di căn 4-9	8	17
	Di căn ≥ 10	2	4
Tổng số		48	100

Ung thư biểu mô thể ống xâm nhập chiếm 79%, thể tiểu thùy xâm nhập chiếm 21%. Độ mô học 1,2,3 lần lượt chiếm 8, 79, 13%. Tỷ lệ hạch pN0, N1, N2, N3 lần lượt chiếm 21, 58, 17, 4%.

Đánh giá tỉ lệ mất kinh do hoá trị trên bệnh nhân...

Bảng 5: Phân bố tỷ lệ dương tính ER, PR và mức độ bộc lộ Her-2/neu

		n	%
TTNT	Dương tính	34	71
	Âm tính	14	29
Tổng số		48	100
Her -2/neu	Âm tính	26	54
	++	14	29
	+++	8	17
Tổng số		48	100

Tỉ lệ TTNT dương tính là 71%, âm tính là 29%. Tỷ lệ Her2 âm tính, ++, +++ lần lượt là 54, 29 và 17%.

Điều trị nội tiết: Tỷ lệ điều trị Tamoxifen là 71% (34) và không điều trị Tamoxifen là 29% (14).

3.2. Đánh giá tình trạng kinh nguyệt

Trong 24 bệnh nhân nghiên cứu có 20 bệnh nhân mất kinh ngay sau kết thúc hoá trị.

Bảng 6: Thời điểm mất kinh

Sau Chu kì	n	%	Chu kì	n	%
1	12	25	5	32	67
2	16	33	6	34	71
3	24	50	7	36	75
4	32	67	8	40	83

Sau 4 chu kì tỉ lệ mất kinh là 67%, sau 8 chu kì là 83%.

Bảng 7: Tỷ lệ mất kinh sau kết thúc hoá trị

Sau hoá trị	n	%
3 tháng	32	67
6 tháng	28	58
9 tháng	22	46
12 tháng	16	33
Tổng số	48	100

6 tháng sau hoá trị tỉ lệ mất kinh là 58% và sau 12 tháng là 33%.

Bảng 8: Tỷ lệ có kinh lại sau kết thúc hoá trị

Sau hoá trị	n	%
3 tháng	8	20
6 tháng	12	30
9 tháng	18	45
12 tháng	24	60
Tổng số	40	100

Sau 6 tháng, tỉ lệ có kinh lại là 30%, sau 12 tháng là 60%.

3.3. Liên quan tỉ lệ mất kinh và một số yếu tố

Bảng 9: Liên quan tình trạng mất kinh và tuổi

	Mất kinh (n/%)		Còn kinh (n/%)	
Dưới 30 tuổi	2	4	4	8
30 – 35	8	17	2	4
36 – 40	14	30	2	4
Trên 40 tuổi	16	33	0	0
Tổng số	40		8	
p = 0.024				

Tuổi trên 40 có tỉ lệ mất kinh cao nhất, hơn các nhóm còn lại có ý nghĩa thống kê.

Bảng 10: Liên quan có kinh trở lại và tuổi

Sau hoá trị	Dưới 40	Trên 40
3 tháng	6	2
6 tháng	8	4
9 tháng	12	6
12 tháng	20	4
p = 0.04		

Bệnh viện Trung ương Huế

Tuổi dưới 40 có tỉ lệ có kinh trở lại cao hơn có ý nghĩa so với nhóm trên 40.

Bảng 11: Liên quan tình trạng mất kinh và thụ thể nội tiết

	Mất kinh (n/%)		Còn kinh (n/%)	
TTNT dương tính	28	82	6	18
TTNT âm tính	12	86	2	14
Tổng số	40		8	
P = 0.07				

Tỉ lệ mất kinh không liên quan đến tình trạng thụ thể nội tiết.

Bảng 12: Liên quan tình trạng mất kinh và BMI

	Mất kinh (n/%)		Còn kinh (n/%)	
Dưới 25	30	83	6	17
Từ 25 – 29.9	10	83	2	17
Trên 30	0	0	0	0
Tổng số	40		8	
p = 0.08				

Tỉ lệ mất kinh không liên quan đến BMI.

Bảng 13: Liên quan tình trạng mất kinh và tuổi lần đầu có kinh

	Mất kinh (n/%)		Còn kinh (n/%)	
Dưới 11	4	40	6	60
12 - 13	26	93	2	7
Trên 13	10	100	0	0
Tổng số	40		8	
p = 0.05				

Tuổi có kinh liên quan đến tình trạng mất kinh sau hoá trị có ý nghĩa thống kê

Bảng 14: Liên quan tình trạng mất kinh và số ngày chu kì kinh

	Mất kinh	Còn kinh
Dưới 30 ngày	14	2
30 – 35 ngày	20	4
Trên 35 ngày	6	2
Tổng số	40	8
P = 0.06		

Số ngày chu kì kinh không liên quan đến tình trạng mất kinh sau hoá trị

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm bệnh nhân

Trong số 48 bệnh nhân nghiên cứu có 32 bệnh nhân dưới 40 tuổi chiếm 67%. Tuổi có kinh lần đầu thường gặp nhất là tuổi từ 12 – 13 chiếm 58%. Số ngày chu kì kinh phổ biến nhất dưới 35 chiếm 83%. Như vậy đặc điểm tiền sử phụ khoa của quần thể bệnh nhân tương đồng với đặc điểm chung của phụ nữ Việt Nam theo các y văn dịch tễ học. Hầu hết bệnh nhân có chỉ số BMI trong giới hạn bình thường chiếm 75%. Không bệnh nhân nào có BMI trên 30.

Về đặc điểm bệnh giai đoạn 2 nhiều nhất chiếm tỉ lệ 50%, giai đoạn 1, 3 tương ứng 29%, 21%. Thể mô bệnh học chủ yếu là ung thư biểu mô thể ống xâm nhập chiếm 79 %, thể tiểu thùy xâm nhập chiếm 21%. Độ mô học độ 2 chiếm tỉ lệ nhiều nhất 79%, độ 1, 3 tương đương nhau lần lượt chiếm 8, 13%. Phần lớn các bệnh nhân di căn hạch N1 chiếm 58%. Chỉ có 4% di căn hạch N3. Tỉ lệ TTNT dương tính là 71%, âm tính là 29% phù hợp với các nghiên cứu trong nước về đặc điểm hoá mô miễn dịch của ung thư vú. Tỉ lệ Her2 âm tính, ++, +++ lần lượt là 54, 29 và 17%. Không có bệnh nhân nào trong số 29% bệnh nhân có Her (++) được làm FISH. Tất cả các bệnh nhân có thụ thể nội tiết nội tiết dương tính đều được điều trị nội tiết Tamoxifen.

4.2. Đánh giá tỉ lệ và thời điểm mất kinh sau hoá trị

Sau 4 chu kì tỉ lệ mất kinh là 67%, sau 8 chu kì có 40 bệnh nhân mất kinh chiếm tỉ lệ là 83%. Như vậy 4 chu kì AC tốc độ tăng tỉ lệ bệnh nhân mất kinh nhanh hơn 4 chu kì Paclitaxel. Theo nghiên cứu của Tham và cộng sự gần đây, 4 chu kì Taxane sau làm tăng tỉ lệ mất kinh lên 17% so với phác đồ 4AC đơn thuần (61% vs 44%). Tuy nhiên tại thời điểm 6 tháng sau hoá trị tỉ lệ mất kinh là 58% và sau 12 tháng là 33% [1]. Theo nghiên cứu của Martine Berliere và cộng sự tỉ lệ mất kinh ngay sau khi kết thúc hoá trị phác đồ 6 FEC là 93% và của phác đồ 3FEC/3D là 92.5% [2]. Theo nghiên cứu của Goldhirsch và cộng sự có 33% bệnh nhân nữ dưới 40 tuổi và 81% bệnh nhân nữ trên 40 tuổi mất kinh tại thời điểm 6 tháng sau hoá trị bổ trợ phác đồ CMF [3]. Theo nghiên cứu của Zambetti và cộng sự tại thời điểm 12 tháng sau kết thúc hoá trị bổ trợ CMF, tỉ lệ mất kinh là 65% [4]. Theo tác giả Bines và cộng sự tỉ lệ mất kinh sau hoá trị bổ trợ phác đồ AC là 34%, nhưng tác giả không phân tích nhóm trên và dưới 40 tuổi [5]. Một số y văn chỉ ra rằng ở những phác đồ có tỉ lệ liều tích lũy nhóm Alkyl (Cyclophosphamide) càng cao thì tỉ lệ mất kinh càng lớn. Như vậy tỉ lệ mất kinh sau hoá trị bổ trợ rất khác nhau giữa các nghiên cứu và phụ thuộc nhiều vào phác đồ hoá trị, phân bố tuổi của đối tượng nghiên cứu, tiêu chuẩn chẩn đoán mất kinh và cuối cùng là thời điểm đánh giá.

4.3. Đánh giá tỉ lệ có kinh trở lại sau 1 năm sau kết thúc hoá trị

Sau 6 tháng, tỉ lệ có kinh lại là 30%, sau 12 tháng có 60% bệnh nhân có kinh trở lại, hầu hết là các bệnh nhân dưới 40 tuổi. Theo nghiên cứu của Martine Berliere và cộng sự tại thời điểm 6 tháng có 36.5% bệnh nhân nhánh 6FEC và 23.7% bệnh nhân nhánh 3FEC/3D có kinh trở lại [2]. Theo nghiên cứu của tác giả Monica N. Fornier và cộng sự trên 166 bệnh nhân dưới 40 tuổi được điều trị bằng phác đồ 4AC – 4 P tại trung tâm ung thư Memorial Sloan-Kettering, New York từ tháng 1 năm 1997 đến

tháng 6, 2003 có 141 bệnh nhân (85%) vẫn còn kinh hoặc mất tạm thời sau đó có lại tại thời điểm 1 năm. Tỉ lệ này ở nghiên cứu của chúng tôi là 67%, thấp hơn do nghiên cứu của chúng tôi bao gồm cả một nhóm đối tượng trên 40 tuổi [6].

4.4. Đánh giá liên quan tỉ lệ mất kinh và một số yếu tố

Theo nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ mất kinh do hoá trị liên quan chặt chẽ đến yếu tố tuổi và không liên quan đến các yếu tố tình trạng thụ thể nội tiết, BMI, và số ngày chu kì kinh. Theo nghiên cứu của Martine Berliere và cộng sự tỉ lệ có kinh trở lại ở nhóm dưới 40 tuổi cao hơn có ý nghĩa so với nhóm trên 40 tuổi với 72% so với 20% ở phác đồ 6FEC và 71,4% so với 10,6% ở phác đồ 3FEC/3D [2]. Theo nghiên cứu của Jeanne A và cộng sự tỉ lệ còn kinh hoặc hồi phục kinh nguyệt nhanh ở nhóm phụ nữ dưới 35 tuổi với tỉ lệ 85% tại thời điểm 6 tháng, trong khi ở nhóm 35 – 40 là 61% [7].

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu trên 48 bệnh nhân ung thư vú điều trị bổ trợ phác đồ 4AC 4P liều đầy, chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

– Sau 4 chu kì tỉ lệ mất kinh là 67%, sau 8 chu kì là 83%. Tại thời điểm 6 tháng là 58% và 12 tháng là 33%.

– Trong số 40 bệnh nhân mất kinh, sau 6 tháng có 30% có kinh trở lại và sau 12 tháng tỉ lệ này là 60%.

– Tỉ lệ mất kinh và có kinh trở lại liên quan chặt chẽ đến tuổi. Trên 40 tuổi tỉ lệ mất kinh cao hơn và khả năng hồi phục thấp hơn. Ngược lại dưới 40 tuổi tỉ lệ mất kinh thấp hơn và nhanh hồi phục.

Hạn chế của nghiên cứu là chưa nghiên cứu, phân tích các yếu tố ảnh hưởng do mất kinh như tâm lí, các rối loạn xương khớp, tim mạch, sinh dục... Chưa đánh giá chức năng buồng trứng bằng các hormones FSH, LH. Và cuối cùng cần nghiên cứu thêm ảnh hưởng của yếu tố mất kinh do hoá trị đến kết quả sống thêm.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Tham YL, Sixton K, Weiss H, Elledge R, Friedman L, Krame R: The rates of chemotherapy-induced amenorrhea in patients treated with adjuvant doxorubicin and cyclophosphamide followed by taxane. *Am J Clin Oncol* 2007, 30:126-132.
2. Martine Berliere, et al. Incidence of reversible amenorrhea in women with breast cancer undergoing adjuvant anthracycline-based chemotherapy with or without docetaxel. *BMC Cancer* 2008, 8:56 doi:10.1186/1471-2407-8-56
3. 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. *Ann Oncol.* 1990;1:183-188.
4. Zambetti M, Bonadonna G, Valagussa P, et al. Adjuvant CMF for node-negative and estrogen receptor-negative breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 1992;11:77-83.
5. Bines J, Oleske DM, Cobleigh MA. Ovarian function in premenopausal women treated with adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol.* 1996;14:1718-1729.
6. Monica N. Fornier, M.D, Shanu Modi, M.D., Katherine S. Panageas, Clifford Hudis, M.D., et al: Incidence of Chemotherapy-Induced, Long-Term Amenorrhea in Patients with Breast Carcinoma Age 40 Years and Younger after Adjuvant Anthracycline and Taxane. *Cancer* 104: 8, October 15, 2005.
7. Jeanne A. Petrek†, Michelle J. Naughton, L. Douglas Case, Electra D. Paskett, Elizabeth Z. Naftalis, S. Eva Singletary, and Paniti Sukumvanich: Incidence, Time Course, and Determinants of Menstrual Bleeding After Breast Cancer Treatment: A Prospective Study. *J Clin Oncol* 24, 7:4174-4183, 2006.
8. Ganz PA, Desmond KA, Belin TR, et al: Predictors of sexual health in women after a breast cancer diagnosis. *J Clin Oncol* 17:2371-2380, 1999.
9. Bines J, Oleske DM, Cobleigh MA: Ovarian function in premenopausal women treated with adjuvant chemotherapy for breast cancer [Review]. *J Clin Oncol* 14:1718-1729, 1996.
10. Minton SE, Munster PN: Chemotherapy – induced amenorrhea and fertility in women undergoing adjuvant treatment for breast cancer. *Cancer Control* 9:466-472, 2002.
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. *Ann Oncol* 1:183-188, 1990.
12. Fisher B, Sherman B, Rockette H, et al: L-Phenylalanine mustard (L-PAM) in the management of premenopausal patients with primary breast cancer: Lack of association of disease-free survival with depression of ovarian function. *National Surgical Adjuvant Project for Breast and Bowel Cancers. Cancer* 44:847-857, 1979.