مقاله تحقیقی

مجله دانشگاه علوم پزشکی بابل
سال ۱۳۹۹، دوره ۲۲، صفحه ۲۹۷-۲۹۰

نقش آنالوگ های GnRH در میزان بقای بدون بیماری ۳۶ ماهه در بیماران غیر یائسه با سرطان پستان با گیرنده هورمونی مثبت

سعید اکبرزاده پاشا (MD)[۱]، عبدالرحیم قلی‌زاده پاشا (MD)[۲]، محمد رعنائی (MD)[۲]، علی‌اکبر مقدم‌نیا (Pharm D, PhD)[۲]، الکس والارد (MD)[۳]، داریوش مسلمی (MD)[۴*]

۱-دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران
۲-مرکز تحقیقات سرطان، پژوهشکده سلامت، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران
۳-گروه رادیو انکولوژی، موسسه سرطان لوسین نوویرث، سنت پقیست انژقه، فرانسه
۴-گروه رادیو انکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران

دریافت: ۹۹/۴/۸، اصلاح: ۹۹/۵/۲۰، پذیرش: ۹۹/۶/۲۵

خلاصه

سابقه و هدف: کارایی درمان‌های سرکوب عملکرد تخمدان هنوز در بیماران با سرطان پستان غیر یائسه مشخص نشده است. این مطالعه به منظور بررسی آگونیست گیرنده GnRH (Gonadotropin-Releasing Hormone)- در کاهش عود موضعی یا متاستاز در زنان غیر یائسه مبتلا به سرطان موضعی پستان انجام شد.

مواد و روش‌ها: این مطالعه کارآزمایی بالینی بر روی ۱۰۴ خانم غیر یائسه با کانسر پستان موضعی و پیشرفته به طور موضعی (در مرحله ۲ و ۳) با گیرنده هورمونی مثبت (HR^+) در دو گروه کنترل و مداخله با یک آنالوگ GnRH انجام شد. گروه کنترل درمان استاندارد در زمان مطالعه شامل تاموکسیفن را دریافت کردند. گروه GnRHa علاوه بر درمان استاندارد تریپتورلین ۳/۷۵ میلی‌گرم ماهانه به صورت زیر جلدی دریافت نمودند. بیماران طی ۳۶ ماه جهت عود موضعی و متاستاز مورد ارزیابی قرار گرفتند.

یافته‌ها: میانگین سنی بیماران ۳/۹۹±۳۹/۷۸ سال بود. در گروه کنترل ۹ بیمار (میانگین زمان متاستاز ۶/۶۵±۱۷ ماه) و در گروه GnRHa ۶ بیمار (میانگین زمان متاستاز ۸/۱۲±۱۴/۳۳ ماه) دچار متاستاز شدند (p=۰/۴۹۸). دوره بقای بدون بیماری ۳۶ ماهه در گروه کنترل ۸۳/۳٪ و گروه GnRHa ۸۸٪ بوده است (p=۰/۵۱۸). بقای ۳۶ ماهه بدون بیماری در بیماران با HER2 با سطوح +۱ یا بیشتر، در گروه GnRHa نسبت به کنترل بیشتر بود (p=۰/۰۴۹). در بیمارانی که آنالوگ GnRH دریافت کردند نیز، بیماران با سطح HER2/neu +۱ و بیشتر، ۲۰/۷٪ متاستاز کمتری نسبت به بیماران با سطح HER2 صفر داشتند (p=۰/۰۲۹). البته این تفاوت معنی‌دار در گروه کنترل و دیگر متغیر ها دیده نشد.

نتیجه گیری: بر اساس نتایج این مطالعه آنالوگ GnRH تاثیر قابل توجهی در کاهش میزان متاستاز در کوتاه مدت در بیمارانی که آن را دریافت کرده بودند نسبت به دیگر بیماران، ندارد.

واژه‌های کلیدی: نئوپلاسم پستان، تریپتورلین، هورمون رها کننده گنادوپروپین، گیرنده ErbB-2.

مقدمه

نقش بیان سه فاکتور گیرنده استروژن (ER)، گیرنده پروژسترون (PR) و آنتی‌ژن فاکتور رشد اپیدرمال انسانی ۲ (HER2/neu) در عملکرد و رشد سلول‌های پستانی و سرطان پستان در انسان شناخته شده است. درمان هدفمند بیمارانی که سلول های بدخیم آنها این گیرنده ها را بیان می‌کنند سال هاست که در رژیم های درمانی سرطان پستان جایگاه مهمی یافته اند (۲و۱). هورمون های استروژن و پروژسترون به طور عمده توسط محور تولید مثلی (هیپوتالاموس- هیپوفی- تخمدانی) کنترل می‌شوند. Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH) به عنوان تنظیم کننده اصلی این محور توسط هیپوتالاموس تولید و ترشح می‌شود. ترشح نوسان دار این هورمون کنترل کننده اصلی ترشح دو هورمون دیگر به نام های Stimulating Hormone Follicle (FSH) و Luteinizing Hormone (LH) توسط هیپوفیز قدامی می باشد. FSH و LH نیز با تاثیر بر گناد ها ترشح و عملکرد تناسلی و غیر تناسلی بسیاری از ارگان های دیگر را تعیین می‌کنند (۳). این سیستم هورمونی هدف درمانی مناسبی برای کارسینوم پستان می باشد. تنظیم کننده های انتخابی رسپتور استروژن (Selective Estrogen Receptor Modulator یا SERMs) -که شناخته شده ترین این داروها تاموکسیفن است- با استروژن بر

این مقاله حاصل پایان نامه سعید اکبرزاده پاشا دانشجو رشته پزشکی و طرح تحقیقاتی به شماره ۹۰۳۱۶۲۳ دانشگاه علوم پزشکی بابل می باشد.
*مسئول مقاله: دکتر داریوش مسلمی
آدرس: بابل، دانشگاه علوم پزشکی، بیمارستان شهید رجایی بابلسر. تلفن: ۰۱۱-۳۵۲۸۹۲۵۹
E-mail: moslemi_d@yahoo.com

[DOR: 20.1001.1.15614107.1399.22.1.40.2]
[DOI: 10.22088/jbums.22.1.290]

سر گیرنده رقابت کرده و موجب مهار اثر آن می شوند. مطالعات بر روی تاموکسیفن نشان داده اند که دریافت ۵ ساله این دارو در زنان با سرطان پستان با سن کمتر از ۴۵ سال، باعث افزایش بقای کلی ۱۵ ساله به میزان ۱۰/۶٪ می‌شود. به همین علت این درمان مدت هاست به عنوان جزئی از درمان استاندارد بسیاری از بیماران سرطان پستان استفاده می شود (۴). علاوه بر این آنالوگ های GnRH (Luteinizing Hormone Releasing Hormone Agonists) به صورت برگشت پذیر تولید GnRH اندوژن در هیپوتالاموس را مهار می‌کنند و به این طریق، موجب کاهش بسیار چشمگیر فعالیت تخمدان ها می‌گردند که به آن Ovarian Function Suppression (OFS) یا سرکوب عملکرد تخمدان دارویی گفته می شود (۳). علاوه بر این، به نظر می‌رسد که این داروها بر یک نوع از گیرنده های GnRH که مستقیماً در سلول های سرطانی قرار دارند نیز موثر هستند (۶و۵). Buserelin، Goserelin، Leuprolin و Triptorelin (دکاپپتیل یا دیفرلین) از مطرح ترین دارو های این دسته می باشند.

در بین مطالعاتی که در مورد تاثیر درمان های سرکوب عملکرد تخمدان– شامل آگونیست های GnRH – انجام شده، نتایج بسیار متفاوت و بعضاً متناقضی به دست آمده است. برخی مطالعات قدیمی تر که اکثر آنها از Goserelin جهت القای سرکوب عملکرد تخمدان استفاده کرده بودند، موفق به یافتن سودمندی قابل توجهی در درمان با آنالوگ های GnRH نسبت به تاموکسیفن نشدند (۷). برخی دیگر از مطالعات درجاتی از فواید بالینی را در برخی از بیماران مبتلا به سرطان پستان گزارش کردند (۸). اما در بیان مطالعات جدید تر توجه به تریپتورلین افزایش یافته است. ولی هنوز نتایج به دست آمده از این مطالعات جهت رسیدن به یک راهکار قطعی کافی نیست (۹). با توجه به موارد گفته شده، این مطالعه به منظور بررسی نقش تریپتورلین –به عنوان یک آنالوگ GnRH– در کاهش میزان متاستاز و افزایش میزان بقای بدون بیماری در دوره ۳۶ ماهه در بیماران مبتلا به سرطان پستان با گیرنده هورمونی مثبت و غیر یائسه انجام شد.

مواد و روش ها

این مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی بدون کورسازی پس از تصویب در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی بابل با کد MUBABOL.REC.1390.6 و ثبت در سامانه کارآزمایی بالینی با کد IRCT20090311001760N47 بر روی ۱۰۴ خانم پره منوپوز (غیر یائسه) (با سن کمتر از ۵۰ سال و بیشتر از ۱۸ سال) مبتلا به سرطان پستان (برای تایید یائسگی از تست های پاراکلینیکی و سنجش FSH استفاده شد) (خانم یائسه بر اساس راهنمای NCCN، زیر ۶۰ سال که بیشتر از ۱۲ ماه سیکل قاعدگی نداشته باشد، بالا یا مساوی با ۶۰ سال، زیر ۶۰ سال با دریافت کننده درمان هورمونی با سطح سرمی استرادیول و در حد منوپوز)، هیستوپاتولوژی با رسپتور هورمونی مثبت (HR+) شامل گیرنده استروژن مثبت (ER+) یا گیرنده پروژسترون مثبت (PR+) یا هر دو، مرحله II و III سرطان پستان، انجام شد. بیماران با مرحله I (بقای بسیار خوب) و مرحله IV (وقوع متاستاز دور دست)، بیماران دارای شرایط طبی شدید دیگر مانند نارسایی قلبی، بیماری های شدید ریوی کنترل نشده، سیروز کبدی شدید و هرگونه بیماری سیستمیک دیگری که امکان تغییر پیش آگهی بیمار را دارد، توقف مداخله به علت عوارض دارویی وارد مطالعه نشدند. در این مطالعه از بیماران خانم غیر یائسه مبتلا به سرطان پستان که از سال ۱۳۹۰ تا ۱۳۹۵ به بیمارستان رجایی بابلسر برای درمان مراجعه کرده بودند و بر اساس معیار های ورود و خروج ذکر شده در بالا، شرایط شرکت در مطالعه را داشتند درخواست شد به مطالعه بپیوندند. بیماران برای شرکت یا خروج از مطالعه در هر زمان آزاد بوده و از تمامی آنها فرم رضایت نامه آگاهانه کتبی دریافت شد. تشخیص سرطان پستان بر اساس یافته های بافت شناسی تایید شده بود و بیماران مورد درمان جراحی مناسب در زمان مورد مطالعه قرار گرفته بودند. هر بیمار به صورت تصادفی، به گروه تریپتورلین یا کنترل تقسیم بندی شد. بیماران هر گروه تریپتورلین و گروه کنترل درمان های لازم، شیمی درمانی، رادیوتراپی و هورمون درمانی با تاموکسیفن را بر حسب راهنما های بالینی روز دریافت کردند. بیماران گروه تریپتورلین علاوه بر درمان استاندارد ذکر شده، ماهانه تحت تزریق تریپتورلین (Triptorelin) – با دوز ۳/۷۵ میلی گرم به صورت زیر جلدی برای حداقل دو سال قرار گرفتند و در یک دوره ۳۶ ماهه از نظر عود موضعی و متاستاز دوردست پیگیری شدند. پیگیری برای عود موضعی و متاستاز دوردست به وسیله معاینه بالینی، شرح حال، سونوگرافی شکم و ماموگرافی دوره ای و دیگر مطالعات پاراکلینیک به صورت هدفمند و بر اساس شرح حال و معاینه اخذ شده انجام گرفت. نقاط پایانی پیگیری در این مطالعه شامل پایان دوره ۳۶ ماهه، ایجاد عود موضعی یا متاستاز دوردست، خروج داوطلب از مطالعه به صورت داوطلبانه یا در اثر ایجاد عوارض دارویی تریپتورلین و یا فوت به علل غیر از عود سرطان پستان در نظر گرفته شد. افرادی که قبل از پایان مدت زمان پیگیری مقرر شده از مطالعه خارج شدند (انصراف، عوارض دارویی یا فوت به علل غیر از عود سرطان پستان) از آنالیز آماری نهایی کنار گذاشته شدند.

پس از جمع آوری داده های تمام بیماران، فاکتورهای سن، شاخص توده بدنی (BMI)، سایز تومور اولیه (T)، وضعیت لنف نود های بیمار (N) و مرحله سرطان پستان بیمار (Stage)، رژیم شیمی درمانی اولیه، سطح بیان HER2 در ایمونوهیستوشیمی و همچنین وضعیت بیان HER2 به صورت افزایش یافته یا غیر افزایش یافته در دو گروه کنترل و GnRHa مورد بررسی قرار گرفتند. جهت بررسی سن بیماران از نظر سنی به دو گروه ۴۰ سال و کمتر و بیش از ۴۰ سال تقسیم بندی شدند. همچنین بیماران از نظر شاخص توده بدنی در سه طبقه کمتر از ۲۵ (بدون اضافه وزن)، ۲۵ تا ۳۰ (دارای اضافه وزن) و بیش از ۳۰ (چاق) قرار گرفتند. شاخص های سایز تومور، وضعیت لنف نود و مرحله بیماری بر اساس راهنمای مرحله بندی کمیته مشترک آمریکا در مورد سرطان (The American Joint Committee on Cancer) در قبل از ورود به کارآزمایی و در زمان تشخیص بیماری تعیین شده بود و در ابتدای ورود به کارآزمایی مورد تایید قرار گرفت. همچنین هر بیمار در قبل از شروع درمان بر اساس سطح HER2 در ایمونوهیستوشیمی به دو گروه افزایش بیان (سطح +۳ در ایمونوهیستوشیمی یا مقادیر مرزی +۲ در ایمونوهیستوشیمی که در آزمون FISH افزایش بیان HER2 داشتند) و بدون افزایش بیان (مقادیر منفی یا +۱ در ایمونوهیستوشیمی یا مقادیر مرزی +۲ که در آزمون FISH افزایش بیان HER2 نداشتند) تقسیم شدند. همچنین در کنار تقسیم بندی فوق، فاکتور سطح بیان HER2 در تست های ایمونوهیستوشیمی نیز به صورت جداگانه در بررسی آماری لحاظ گردیدند. همچنین بیماران بر حسب رژیم شیمی درمانی که دریافت کرده بودند در یکی از سه گروه AC-T (Doxorubicin، Cyclophosphamide و Paclitaxel)،

[DOR: 20.1001.1.15614107.1399.22.1.40.2]
[DOI: 10.22088/jbums.22.1.290]

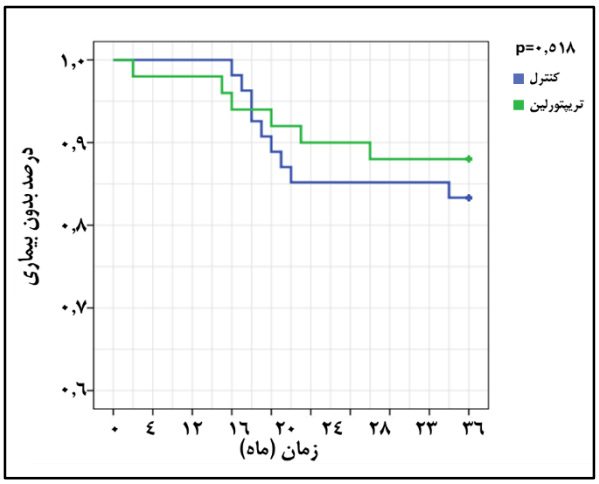
(Fluorouracil و Methotrexate ،CMF (Cyclophosphamide و Doxorubicin ،CAF (Cyclophosphamide و Fluorouracil) قرار گرفتند. داده‌ها با نرم افزار SPSS نسخه ۲۳ و آزمون های آماری Independent t-Test، Cox Regression و مدل آماری کاپلان-مایر به همراه آزمون Log Rank تجزیه و تحلیل شدند و $p<۰/۰۵$ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در این مطالعه ۱۱۵ خانم مبتلا به سرطان پستان غیر یائسه بین سنین ۱۸ تا ۴۷ سال بعد از دریافت درمان اولیه شامل جراحی و شیمی درمانی و رادیوتراپی وارد مطالعه شدند. ۱۱ نفر با توجه به معیار های خروج یا انصراف از شرکت در مطالعه، کنار گذاشته شدند. در نهایت مجموعا ۱۰۴ نمونه مورد مطالعه و بررسی قرار گرفتند (۵۴ نفر در گروه کنترل، ۵۰ نفر در گروه تریپتورلین). میانگین سنی کل شرکت کنندگان در مطالعه ۳/۹۹±۳۹/۷۸ سال بود که این عدد برای گروه کنترل ۳/۵۲±۴۰/۴۸ سال و برای گروه مطالعه ۴/۳۵±۳۹/۰۲ سال بوده است. به منظور تسهیل در آنالیز آماری افراد به گروه های سنی زیر ۴۰ سال و بالای ۴۰ سال تقسیم شدند. میانگین کل BMI بیماران برابر با kg/m^2 ۲۹/۰۴، میانگین در گروه کنترل برابر با kg/m^2 ۲۹/۵۶ و در گروه تریپتورلین برابر با kg/m^2 ۲۸/۴۹ بوده است. در شروع مطالعه در کل ۷۳ بیمار در مرحله ۲ سرطان پستان بودند که ۳۷ نفر آنها در کنترل و ۳۶ نفر در گروه تریپتورلین بودند. ۳۱ بیمار در مرحله ۳ قرار داشتند که ۱۷ نفر آنها در گروه کنترل و ۱۴ نفر در گروه تریپتورلین بودند.

تمامی بیماران گیرنده استروژن مثبت (ER+) داشتند. چهار بیمار دارای گیرنده پروژسترون منفی (PR-) بودند (۵/۲٪) که ۳ نفر آنها در گروه کنترل و ۱ نفر در گروه تریپتورلین قرار داشتند. به علت تعداد پایین بیماران PR-، این متغیر در آنالیز نهایی لحاظ نگردید. همچنین در گزارش های ایمونوهیستوشیمی (IHC) جهت سنجش سطح HER2/neu در سلول های تومورال، ۵۷ بیمار دارای سطح صفر و ۴۷ بیمار دارای سطوح ۱+ و بیشتر بودند. با توجه به نتایج به دست آمده از IHC و تست‌های تکمیلی برای سطوح مرزی HER2، در ۲۸ بیمار (۲۶/۹٪) سلول‌های تومورال افزایش بیان HER2 را داشتند. تمامی این بیماران در مطالعه ما کاندید دریافت درمان اختصاصی ضد HER2 با Trastuzumab شدند.

پس از جمع‌آوری اطلاعات ۳۶ ماهه شرکت‌کنندگان در دو گروه کنترل و تریپتورلین، در مجموع ۱۵ بیمار (۱۴/۴٪) دچار متاستاز دوردست شده بودند و هیچ بیماری عود موضعی نداشت. ۹ نفر از این بیماران در گروه کنترل (۱۶/۷٪ از شرکت کنندگان در گروه کنترل) و ۶ نفر در گروه تریپتورلین (۱۲٪ از شرکت کنندگان گروه دریافت کننده تریپتورلین) قرار داشتند. میانگین زمان متاستاز در گروه کنترل ۶/۶۵±۱۷ ماه و در گروه تریپتورلین ۸/۱۲±۱۴/۳۳ ماه می‌باشد. میانگین زمان متاستاز در کل نمونه ها برابر با ۷/۲±۱۵/۹۳ ماه می‌باشد. آزمون Independent t-Test برای مقایسه میانگین زمان عود در دو گروه تفاوت معنی داری نشان نداد ($p=۰/۴۹۸$). مدل آماری کاپلان-مایر (Kaplan-Meier) برای پیامدهای دو گروه کنترل و تریپتورلین پیاده سازی شد که در شکل ۱ قابل مشاهده می باشد. بقای بدون بیماری ۳۶ ماهه در گروه کنترل۸۳/۳٪ و در گروه تریپتورلین ۸۸٪ بوده است. استفاده از تست Log Rank بیانگر عدم وجود تفاوت معنی دار در پیامد نهایی (عود و متاستاز) بین دو گروه تریپتورلین و کنترل می باشد ($p=۰/۵۱۸$).



شکل ۱. کسر بقا (survival fraction) در مدل آماری کاپلان-مایر برای مقایسه بقای بدون بیماری در دو گروه کنترل و تریپتورلین در ۱۰۴ خانم غیریائسه مبتلا به سرطان پستان با گیرنده هورمونی مثبت

آزمون آماری Cox Regression نشان داد که تنها متغیری که در بقای ۳۶ ماهه تاثیر داشت، stage سرطان می باشد ($p=۰/۰۲۳$). در بیمارانی که علاوه بر درمان استاندارد، تریپتورلین نیز دریافت کردند نسبت به بیمارانی که تنها تحت درمان استاندار سرطان پستان قرار گرفتند مقدار متاستاز اندکی کمتر بوده است ($RH=۰/۵۰۲$) ولی این تفاوت از نظر آماری در رگرسیون کاکس- مانند مدل کاپلان میر- معنی دار نشده است ($p=۰/۲۵۲$).

در گروه تریپتورلین، بیمارانی که سطح HER2 به مقدار ۱+ و بیشتر داشتند، با بیماران HER2 با سطح صفر، از نظر بقای بدون بیماری ۳۶ ماهه مقایسه شدند. ۲۹ نفر در گروه HER2 با سطح صفر و ۲۱ نفر در گروه HER2 با سطح ۱+ و بیشتر قرار گرفتند. در گروه HER2 با سطح ۱+ و بیشتر، ۶ بیمار دچار متاستاز شدند ولی در بیمارانی که سطح HER2 آنها صفر بود هیچ متاستازی مشاهده نشد (بقای ۷۹/۳٪ در برابر ۱۰۰٪)، که در تست Log Rank در مدل آماری کاپلان-مایر این تفاوت از نظر آماری معنی دار به دست آمد ($p=۰/۰۲۹$).

در بیمارانی که تریپتورلین دریافت کرده بودند (گروه مداخله) ۲۸ نفر HER2 منفی و ۲۶ نفر HER2 با مقدار ۱+ یا بیشتر داشتند. در گروه HER2 منفی ۵ بیمار و در گروه HER2 مثبت ۴ بیمار دچار متاستاز شدند (بقای ۸۲/۱٪ در برابر ۸۴/۶٪). در تست Log Rank این تفاوت از نظر آماری هیچ گونه تفاوتی نداشته است ($p=۰/۷۹۲$). مقایسه فوق برای بیمارانی که افزایش بیان HER2 داشتند و درمان اختصاصی ترستوزوماب دریافت کرده بودند با بیمارانی که افزایش بیان نداشتند و چنین درمانی نگرفته بودند نیز انجام گرفت که تفاوت معنی داری مشاهده نشد (جدول ۲). به غیر از سطح IHC در گروه تریپتورلین، هیچ کدام از این موارد در میزان متاستاز تاثیر معنی داری نداشتند ($p<۰/۰۵$).

[DOR: 20.1001.1.15614107.1399.22.1.40.2]
[DOI: 10.22088/jbums.22.1.290]

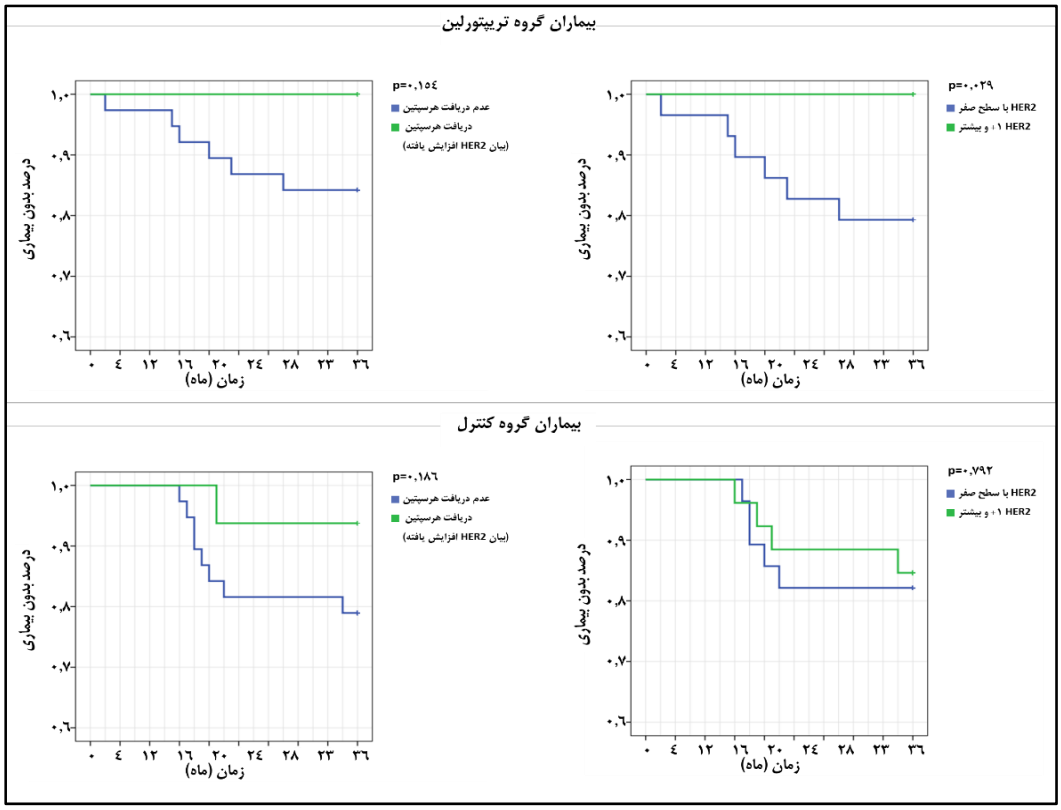
جدول ۱. نتایج مدل رگرسیون کاکس بر روی متغیر های مختلف در ۱۰۴ خانم غیر یائسه مبتلا به سرطان پستان با گیرنده هورمونی مثبت

متغیر	ضریب بتا β	خطای استاندارد SE	Wald	درجه آزادی df	P-value	HR (CI 95%)
گروه سنی	-۰/۷۸۶	۰/۶۲۹	۱/۵۶۰	۱	۰/۲۱۲	۰/۴۵۶ (۰/۱۳۳-۱/۵۶۴)
BMI			۰/۰۳۴	۲	۰/۹۸۳	
BMI (۱)	۰/۱۶۲	۰/۸۹۲	۰/۰۳۳	۱	۰/۸۵۶	۱/۱۷۵ (۰/۲۰۵-۶/۷۵۴)
BMI (۲)	۰/۱۰۹	۰/۹۴۴	۰/۰۱۳	۱	۰/۹۰۸	۱/۱۱۶ (۰/۱۷۵-۷/۰۹۸)
stage	۲/۲۰۸	۰/۹۷۵	۵/۱۳۲	۱	۰/۰۲۳	۹/۰۹۷ (۱/۳۴۷-۶۱/۴۵۵)
T	-۱/۱۶۲	۰/۷۵۹	۲/۳۴۳	۱	۰/۱۲۶	۰/۳۱۳ (۰/۷۰۱-۱/۳۸۵)
N	-۰/۷۱۲	۰/۹۱۱	۰/۶۱۱	۱	۰/۴۳۴	۰/۴۹۰ (۰/۸۰۲-۲/۹۲۶)
افزایش بیان HER2	۰/۲۸۲	۰/۷۳۶	۰/۱۴۷	۱	۰/۷۰۲	۱/۳۲۶ (۰/۳۱۳-۵/۶۱۵)
سطح IHC و ترستوزوماب	-۲/۱۶۶	۱/۲۲۲	۳/۱۴۳	۱	۰/۰۷۶	۰/۱۱۵ (۰/۰۱۰-۱/۲۵۷)
شیمی درمانی			۰/۴۸۵	۲	۰/۸۷۵	
شیمی درمانی (۱)	-۰/۳۲۸	۰/۸۳۶	۰/۱۵۴	۱	۰/۶۹۵	۰/۷۲۰ (۰/۱۴۰-۳/۷۰۶)
شیمی درمانی (۲)	-۰/۵۳۲	۰/۸۰۹	۰/۴۳۲	۱	۰/۵۱۱	۰/۵۸۷ (۰/۱۲۰-۲/۸۶۹)
ترپیتورلین	-۰/۶۸۸	۰/۶۰۱	۱/۳۱۱	۱	۰/۲۵۲	۰/۵۰۲ (۰/۱۵۵-۱/۶۳۲)

جدول ۲. مقایسه اثر هر متغیر و میزان متاستاز در بازه ۳۶ ماهه در بیماران کنترل و ترپیتورلین در زیرگروه‌های مختلف در ۱۰۴ خانم غیر یائسه مبتلا به سرطان پستان با گیرنده هورمونی مثبت

زیر گروه	گروه کنترل (تعداد متاستاز) و DFS ۳۶ ماهه	P-value در تست log rank	گروه ترپیتورلین (تعداد متاستاز) و DFS ۳۶ ماهه	P-value در تست log rank
سن				
≥۴۰	۲۴(۴) ٪۸۳/۳	۰/۹۴۰	۲۸(۵) ٪۸۲/۱	۰/۱۵۴
<۴۰	۳۰(۵) ٪۸۳/۳		۲۲(۱) ٪۹۵/۵	
Stage				
II	۳۷(۴) ٪۸۹/۲	۰/۰۹۱	۳۶(۳) ٪۹۱/۷	۰/۱۶۲
III	۱۷(۵) ٪۷۰/۶		۱۴(۳) ٪۷۸/۶	
سطح HER2/neu در IHC				
منفی	۲۸(۵) ٪۸۲/۱	۰/۷۹۲	۲۹(۶) ٪۷۹/۳	۰/۰۲۹
۱+ و بیشتر	۲۶(۴) ٪۸۴/۶		۲۱(۰) ٪۱۰۰	
دریافت ترستوزوماب (افزایش بیان HER2)				
خیر	۳۸(۸) ٪۷۸/۹	۰/۱۸۶	۳۲(۶) ٪۸۴/۲	۰/۱۵۴
بله	۱۶(۱) ٪۹۳/۸		۱۲(۰) ۱۰۰٪	
N				
N0	۱۶(۱) ٪۹۳/۸	۰/۱۹۹	۱۴(۱) ٪۹۲/۹	۰/۵۱۲
N+ (N1 و بیشتر)	۳۸(۸) ٪۷۸/۹		۳۶(۵) ٪۸۶/۱	
T				
T2 و کمتر	۴۱(۸) ٪۸۰/۵	۰/۳۳۳ ۰/۹۴۰	۴۱(۴) ٪۹۰/۲	۰/۲۷۳ ۰/۱۵۴
T3 و بیشتر	۲۴(۴) ٪۸۳/۳		۲۸(۵) ٪۸۲/۱	

[DOR: 20.1001.1.15614107.1399.22.1.40.2]
[DOI: 10.22088/jbums.22.1.290]



شکل ۲. مدل‌های بقا کاپلان–مایر برای مقایسه اثر سطوح HER2 و ترستوزوماب بر میزان متاستاز در بازه ۳۶ ماهه در بیماران کنترل و تریپتورلین در ۱۰۴ خانم غیر یائسه مبتلا به سرطان پستان با گیرنده هورمونی مثبت

بحث و نتیجه گیری

سرطان پستان شایع ترین سرطان در خانم ها می باشد. در کشورهای غربی تقریباً ۲۰٪ از خانم ها در سنین زیر ۵۰ سال قرار دارند در حالیکه در کشور های آفریقایی و خاورمیانه سن متوسط ابتلا به سرطان پستان به سختی از ۵۰ سال می گذرد (۸). نقش شیمی درمانی و رادیوتراپی در این بیماران تقریباً به طور کامل مشخص شده است. استفاده از هورمون درمانی در این بیماران که گیرنده استروژنی یا پروژسترونی مثبت دارند نیز مشخص می باشد، در خانم های پره منوپوز (دارای عملکرد تخمدان) با ریسک کم بیماری، تاموکسیفن برای پنج سال مناسب می باشد و در افرادی که ریسک بالای بیماری را دارند می توان پنج سال دیگر (در مجموع ده سال) به مصرف تاموکسیفن ادامه دهند و در صورت منوپوز (یائسه) شدن به جای تاموکسیفن از مهارکننده های آروماتاز استفاده نمایند. اما یکی از مهم ترین چالش ها در مورد سرطان پستان در افراد با گیرنده هورمونی مثبت و پره منوپوز، نقش سرکوب عملکرد تخمدان می باشد و استفاده و کارایی آن در بیماران با سرطان پستان که در مراحل I و III بیماری قرار دارند به خوبی مشخص نشده است (۴). سرکوب عملکرد تخمدان را می توان با عمل جراحی برداشتن دو طرفه تخمدان (اووفورکتومی)، استفاده از دارو های آنالوگ های GnRH مانند تریپتورلین یا گوسرلین، یا رادیوتراپی لگن انجام داد. در دو تا از بزرگترین کارآزمایی ها (SOFT،TEXT) که در واقع مهم ترین کارآزمایی ها در زمینه نقش سرکوب تخمدان در خانم های غیر یائسه با کانسر پستان می باشند Suppression of Ovarian Function Trial (SOFT) and Tamoxifen and Exemestane Trial (TEXT) به طور جداگانه در زیر گروهی از بیماران (۲۴۰ بیمار) زیر ۳۵ سال، به بررسی نقش درمانی و کیفیت زندگی بیماران با سرکوب تخمدان پرداخته است. در مجموع میزان عود در این گروه بیشتر از سنین بالاتر می باشد و مدت زمان پنج ساله بدون بیماری در این افراد که شیمی درمانی دریافت نمودند و سپس تاموکسیفن تنها مصرف کردند ۶۷/۱٪ بود که با اضافه نمودن سرکوب تخمدان به تاموکسیفن و اگزمستان این میزان به ترتیب به ۷۷/۳٪ و ۸۱/۶٪ افزایش یافت. اضافه کردن سرکوب تخمدان علاوه بر تاموکسیفن در این سنین باعث نفع کلینیکی قابل توجهی خواهد شد و اضافه کردن یک مهار کننده آروماتاز منافع را در این خانم ها بیشتر خواهد کرد. به هر حال همه گروه های سنی درجاتی از عوارض را تجربه خواهند نمود و در این گروه سنی عوارض اندوکرینی بیشتر می باشد و به طور کلی علایم بعد از شش ماه بهتر خواهند شد به استثنای درد مفاصل و استخوان در گروه تاموکسیفن، خشکی واژن و کاهش میل جنسی در گروه دریافت کننده آروماتاز (۹). در بررسی تمام بیماران در کار آزمایی های SOFT،TEXT که روی ۳۰۴۷ بیمار انجام شد و تمام بیماران پره منوپوز بعد از جراحی که گیرنده هورمونی استروژن و پروژسترون مثبت (بالای ۱۰٪) داشتند وارد مطالعه شدند و انجام شیمی درمانی گزینشی بود (تنها ۵۳٪ بیماران شیمی دریافت نمودند). بیماران به سه گروه تقسیم شدند، گروهی فقط تاموکسیفن، گروهی سرکوب تخمدان با تاموکسیفن و گروه سوم سرکوب تخمدان با اگزمستان دریافت نمودند. در گزارش اولیه با پیگیری ۵/۶ سال تفاوت معنی داری در میزانDFS در افراد دریافت کننده سرکوب تخمدان علاوه بر تاموکسیفن مشاهده نشده است (۱۰و۹) (همانند مطالعه ما) اما بعد از پیگیری ۸ ساله DFS و OS به طور قابل توجهی در گروه سرکوب تخمدان با تاموکسفن بهتر از تاموکسیفن تنها بوده است. تاموکسیفن

[DOR: 20.1001.1.15614107.1399.22.1.40.2]
[DOI: 10.22088/jbums.22.1.290]

همراه با سرکوب تخمدان باعث ۲۴٪ خطر نسبی (Risk Relative) عود، سرطان مهاجم دیگر یا مرگ را نسبت به تاموکسیفن تنها کاهش داده است، این به معنی اختلاف مطلق ۴/۲٪ در میزان DFS در ۸ سال می باشد. اگزمستان همراه با سرکوب تخمدان، حتی میزان DFS بالاتری با یک اختلاف ۷٪ در مقایسه با تاموکسیفن تنها ایجاد نمود.

با توجه به عوارض سرکوب تخمدان و نتایج کارآزمایی ها، این درمان را نباید برای همه خانم های پره منوپوز با کانسر پستان در مراحل اولیه به کار گرفت. سرکوب تخمدان بایستی در مقابل افزایش عوارض حاد و دیررس مورد ارزیابی قرار گیرد. افرادی که تحت اووفورکتومی دو طرفه قبل از یایسگی بدون جایگزینی استروژن قرار گرفتند افزایش عوارض افسردگی، هایپرلیپیدمی، بیماری قلبی عروقی، دیابت، استوپوروز و حتی مرگ را نشان دادند.

عوارض سرکوب تخمدان با تاموکسیفن و یا اگزمستان شبیه خانم های بعد از منوپوز می باشد. بیمارانی که تاموکسیفن همراه با سرکوب تخمدان می گرفتند گرگرفتگی و تعریق بیشتری داشتند که با زمان بهتر می شد در حالیکه آنهایی که اگزمستان با سرکوب تخمدان می گرفتند خشکی واژن و کاهش میل جنسی داشتند که با زمان تغییر چندانی نداشت. تعدادی از خانم هایی که تعیین شدند برای دریافت سرکوب تخمدان با تاموکسیفن یا اگزمستان به ترتیب ۱۹/۳٪ و ۲۳/۷٪ نتوانستند دارو را ادامه دهند. دو کارآزمایی (SOFT،TEXT) برای پیگیری بیشتر برنامه ریزی شدند، چون اطلاعات بقا و عوارض دیررس هنوز اولیه می باشد. در کل اضافه کردن سرکوب تخمدان علاوه بر تاموکسیفن میزان DFS را به طور قابل توجهی در خانم های غیر یایسه نسبت به تاموکسیفن تنها افزایش می دهد و همچنین بهبودی بیشتری با اگزمستان با سرکوب تخمدان دیده شده است. در خانم هایی که ریسک بالایی برای دریافت کموتراپی دارند و کسانی که استرادیول بعد از کموتراپی در وضعیت پره منوپوز باقی ماند، سرکوب تخمدان منجر به بهبودی قابل توجهی در DFS شده است. چنین بیمارانی که سرکوب تخمدان با تاموکسیفن یا اگزمستان دریافت نمودند میزان های بقای بالاتری در ۸ سال نسبت به تاموکسیفن تنها داشتند (۹).

به صورت کلی در مطالعه ما، تفاوت معنی داری میان بقای بدون بیماری ۳ ساله در دو گروه کنترل و تریپتورلین یافت نشد (همانند کارآزمایی های SOFT،TEXT در بررسی ۵/۶ ساله) . اما در گروه تریپتورلین، بقای بدون بیماری ۳ ساله در بیماران با سطح HER2 +۱ و بیشتر، به میزان معنی داری از بیمارانی که سطح HER2 در آنان صفر گزارش شده بود، بهتر بود. متاسفانه در مطالعه SOFT،TEXT اظهار نظر در مورد گیرنده های HER2 کمی سخت بود بخاطر اینکه درمان با هرسپتین از اواسط مطالعه انجام شد و تنها ۶۰٪ بیماران توانستند این دارو را دریافت نمایند ولی در مجموع افراد با گیرنده مثبت از سرکوب تخمدان با تاموکسیفن داشتند نفع بیشتری نسبت به تاموکسیفن تنها بردند. بنابراین بیمارانی که سلول های تومورال آنان حتی سطوحی از HER2 که افزایش یافته نیز محسوب نمی‌شوند را بیان می‌کنند، می‌توانند از درمان با آنالوگ GnRH سود ببرند. این کاهش متاستاز در بیمارانی که بیان افزایش یافته داشتند و ترستوزوماب دریافت کردند، وجود نداشت. بنابراین سودمندی آنالوگ ها GnRH به دریافت یا عدم دریافت ترستوزوماب بستگی داشت (۱۱).

البته در مطالعه SOFT تمامی بیمارانی که افزایش بیان HER2 داشتند درمان اختصاصی آن را دریافت نکردند و بسیاری از پژوهشگران حدس می‌زنند که فایده بالینی مشاهده شده به علت حضور این دسته از بیماران HER2+ بوده است که درمان اختصاصی را دریافت نکرده بودند (۹). ولی در مطالعه ما تمامی بیمارانی که از نظر HER2 افزایش یافته محسوب می‌شدند با ترستوزوماب درمان شدند. این موضوع می‌تواند توجیه کننده عدم وجود تفاوت در میزان بقای بدون بیماری ۳ ساله بیمارانی که HER2 افزایش یافته داشتند، در مطالعه ما باشد.

البته این نتیجه گیری که بیمارانی که حتی سطوح +۱ و یا سطوح مرزی که در دسته بیان افزایش یافته HER2 قرار نمی‌گیرند نیز ممکن است از درمان با آنالوگ های GnRH سود ببرند در هیچ مطالعه دیگری مشاهده نشده است. در واقع بر اساس مطالعات گذشته این گونه تصور می‌شود که این سطوح از HER2 در سلول های طبیعی نیز بیان می شوند. به همین علت بر اساس راهنما های بالینی درمان سرطان پستان آن دسته از بیمارانی که دارای سطوح افزایش یافته HER2 تلقی می‌شوند، واجد شرایط درمان با ترستوزوماب هستند (۱۲). این یافته در مطالعه ما شاید به علت تعداد نمونه محدود آن باشد. اما می‌توان این گونه نیز نتیجه گیری کرد که آنالوگ های GnRH، حتی در حضور سطوح پایین HER2 که افزایش یافته نیز محسوب نمی‌شوند و درمان اختصاصی آن را نمی‌گیرند نیز، می‌تواند موجب کاهش میزان متاستاز –حداقل در دوره ۳۶ ماهه از شروع درمان– شوند. البته مطالعه ما به علت توان اندکی که به علت محدودیت اندازه نمونه داشته نمی تواند به طور قطعی این موضوع را اثبات کند. به همین علت پاسخ به این سوال که آیا دریافت آنالوگ های GnRH مانند تریپتورلین در این دسته از بیماران باعث کاهش متاستاز می شود، نیاز به مطالعات بیشتری با حجم نمونه بالاتر و مدت پیگیری طولانی تر دارد.

با وجود این که مطالعه ما نتوانست به غیر از سطح ایموهوهیستوشیمی HER2، در فاکتور دیگری تاثیر آنالوگ های GnRH را سودمند بیابد، اما ذکر این نکته ضروری است که در نهایت راهنمای بالینی National Comprehensive Cancer Network (NCCN) و نیز بر اساس کارآزمایی های SOFT،TEXT برای سرطان پستان، پیشنهاد می کند که در بیمارانی که خطر عود بالایی دارند (سن پایین، درگیری غدد لنفاوی و گرید بالای تومور) درمان سرکوب عملکرد تخمدان مد نظر قرار گیرد (۱۲).

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی بابل به دلیل حمایت از تحقیق تقدیر و تشکر می گردد.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1399.22.1.40.2]
[DOI: 10.22088/jbums.22.1.290]

The Role of Gnrh Analogues in 36-Month Disease-Free Survival in Non-Menopausal Patients with Hormone Receptor-Positive Breast Cancer

S. Akbarzadeh Pasha (MD)[1], A. Gholizadeh Pasha (MD)[2], M. Raanaee (MD)[2], A. Moghadamnia (Pharm D, PhD)[2], A. Vallard (MD)[3], D. Moslemi (MD)*[2]

1.School of Medicine, Babol University of Medical Sciences, Babol, I.R.Iran

2.Cancer Research Center, Health Research Institute, Babol University of Medical Sciences, Babol, I.R.Iran

3.Department of Radiation Oncology, Lucien Neuwirth Cancer Institute, Saint-Priest en Jarez, France

4.Department of Radiation Oncology, School of Medicine, Babol University of Medical Sciences, Babol, I.R.Iran

J Babol Univ Med Sci; 22; 2020; PP: 290-297

Received: Jun 28th 2020, Revised: Aug 10th 2020, Accepted: Sep 15th 2020.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVE: The effectiveness of ovarian function suppression therapies in patients with non-menopausal breast cancer has not yet been established. This study was performed to evaluate the role of gonadotropin-releasing hormone agonist (GnRH agonist) receptor in reducing local recurrence or metastasis in non-menopausal women with localized breast cancer.

METHODS: This clinical trial was performed on 104 non-menopausal women with localized and advanced localized breast cancer (in stages 2 and 3) with positive hormone receptor (HR^+) in the two groups of control and intervention with GnRH analog. The control group received standard treatment at the time of the study, which included tamoxifen. The GnRHa group received 3.75 mg triptorelin subcutaneously per month in addition to the standard treatment. Patients were evaluated for local recurrence and metastasis within 36 months.

FINDINGS: The mean age of patients was 39.78±3.99 years. 9 patients in the control group (mean metastasis time of 17±6.65 months) and 6 patients in the GnRHa group (mean metastasis time of 14.33±8.12 months) had metastasis (p=0.498). The 36-month disease-free survival was 83.3% in the control group and 88% in the GnRHa group (p=0.518). 36-month disease-free survival in patients with HER2, 1+ or higher levels was greater in the GnRHa group compared to controls (p=0.049). In patients who received GnRH analogues, patients with HER2/neu 1+ and above had 20.7% less metastasis than patients with HER2 0 (p=0.029). However, this significant difference was not seen in the control group and other variables.

CONCLUSION: According to the results of this study, GnRH analogues do not have a significant effect on reducing the rate of metastasis in patients who received it compared to other patients in a short-term period.

KEY WORDS: *Breast Neoplasm, Triptorelin, Gonadotropin-Releasing Hormone (Gnrh), Erbb-2 Receptor.*

Please cite this article as follows:

Akbarzadeh Pasha S, Gholizadeh Pasha A, Raanaee M, Moghadamnia A, Vallard A, Moslemi D. The Role of Gnrh Analogues in 36-Month Disease-Free Survival in Non-Menopausal Patients with Hormone Receptor-Positive Breast Cancer. J Babol Univ Med Sci. 2020; 22: 290-7.

***Corresponding Author: D. Moslemi (MD)**

Address: Shahid Rajaee Hospital, Babol University of Medical Sciences, Babol, I.R.Iran

Tel: +98 11 35289259

E-mail: moslemi_d@yahoo.com

[DOR: 20.1001.1.15614107.1399.22.1.40.2]

[DOI: 10.22088/jbums.22.1.290]

References

1.Abdulkareem IH, Zurmi IB. Review of hormonal treatment of breast cancer. Niger J Clin Pract.2012;15(1):9-14.

2.Hackshaw A, Baum M, Fornander T, Nordenskjold B, Nicolucci A, Monson K, et al. Long-term effectiveness of adjuvant goserelin in premenopausal women with early breast cancer. J Natl Cancer Inst. 2009;101(5):341-9.

3.Francis PA, Pagani O, Fleming GF, Walley BA, Colleoni M, Láng I, et al. Tailoring Adjuvant Endocrine Therapy for Premenopausal Breast Cancer. N Engl J Med. 2018;379(2):122-37.

4.Ferreira AR, Ribeiro J, Miranda A, Mayer A, Passos-Coelho JL, Brito M, et al. Effectiveness of Adjuvant Ovarian Function Suppression in Premenopausal Women With Early Breast Cancer: A Multicenter Cohort Study. Clin Breast Cancer. 2019;19(5):e654-67.

5.Venturelli M, Guaitoli G, Omarini C, Moscetti L. Spotlight on triptorelin in the treatment of premenopausal women with early-stage breast cancer. Breast Cancer (Dove Med Press). 2018;10:39-49.

6.Milovanovic SR, Radulovic S, Schally AV. Evaluation of binding of cytotoxic analogs of luteinizing hormone-releasing hormone to human breast cancer and mouse MXT mammary tumor. Breast Cancer Res Treat. 1992;24(2):147-58.

7.Bartsch R, Bago-Horvath Z, Berghoff A, DeVries C, Pluschnig U, Dubsky P, et al. Ovarian function suppression and fulvestrant as endocrine therapy in premenopausal women with metastatic breast cancer. Eur J Cancer. 2012;48(13):1932-8.

8.Azim HA, Davidson NE, Ruddy KJ. Challenges in Treating Premenopausal Women with Endocrine-Sensitive Breast Cancer. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2016;35:23-32.

9.Vogl SE. 8-Year Update of SOFT and TEXT Trials: Positive but Not Definitive. The ASCO Post. 2018. Available from: https://www.ascopost.com/issues/july-25-2018/8-year-update-of-soft-and-text-trials/

10.Mitsuyama S, Nomura Y, Ohno S, Miyauchi M, Yamamoto N, Kimura T, et al. Assessment of goserelin treatment in adjuvant therapy for premenopausal patients with breast cancer in Japan-zoladex breast cancer study group trial-B. Gan To Kagaku Ryoho. 2005;32(13):2071-7.

11.Francis PA, Regan MM, Fleming GF, Láng I, Ciruelos E, Bellet M, et al. Adjuvant Ovarian Suppression in Premenopausal Breast Cancer. N Engl J Med. 2015;372(5):436-46.

12.National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology- Breast Cancer: Treating Breast Cancer. 2019. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx

[DOR: 20.1001.1.15614107.1399.22.1.40.2]
[DOI: 10.22088/jbums.22.1.290]