

لتروزول و سرطان پستان در خانم‌های یائسه

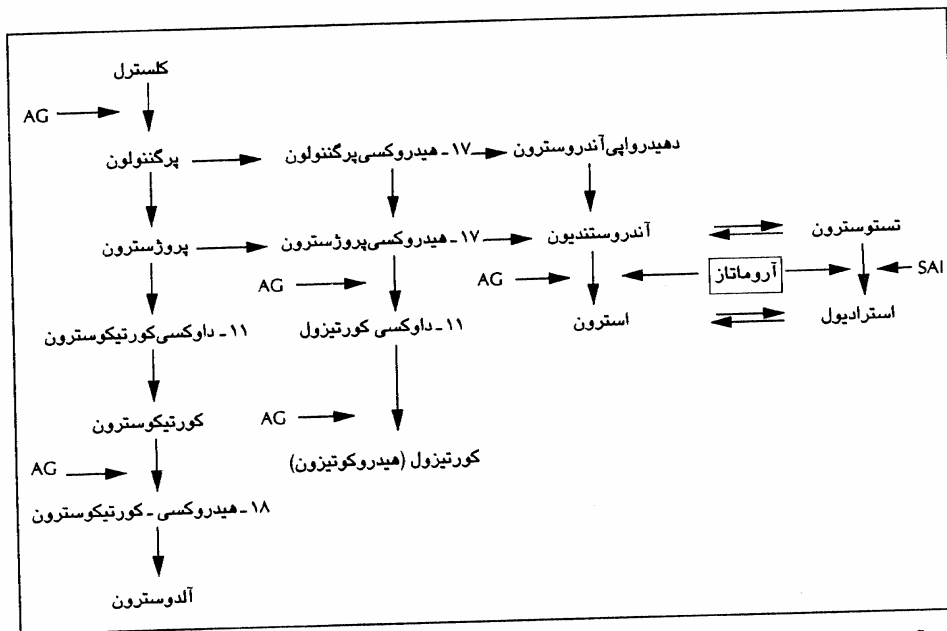
دکتر مرتضی ثمینی

گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی - دانشگاه علوم پزشکی تهران

شوند. مصرف داروهای مهار کننده تولید استروژن و نیز داروهای مسدود کننده گیرنده‌های استروژن روشهای فارماکولوژیک می‌باشند.

دو استروژن موجود در جریان خون یعنی استرون و استرادیول، مثل سایر هورمونهای استروئیدی، از کلسترل تولید می‌شوند (شکل ۱). بطوریکه از شکل ۱ ملاحظه می‌شود مهار کردن آنزیمهایی که در مراحل اولیه مسیر تولید

هدف اصلی درمان سرطان پستان ممانعت از تولید استروژن در بدن یا خنثی کردن اثر استروژن در بدن است که این موضوع اولین بار توسط George Beatson (۱۸۹۶) با برداشتن تخمدان نشان داده شد که وی کوچک شدن تومورهای پستان پس از تخمدان برداری را نشان داد. تخمدانها منشاء اصلی استروژنها در خانمها قبل از یائسگی هستند. روشهای فارماکولوژیک می‌توانند جایگزین جراحی



AG: آمینوگلوکوتیمید
SAI: مهار کننده انتخابی آروماتاز (Selective aromatase inhibitor)

شکل ۱ - مسیرهای تولید هورمونهای استروئیدی در تخمدان و قشر غدد فوق کلیوی

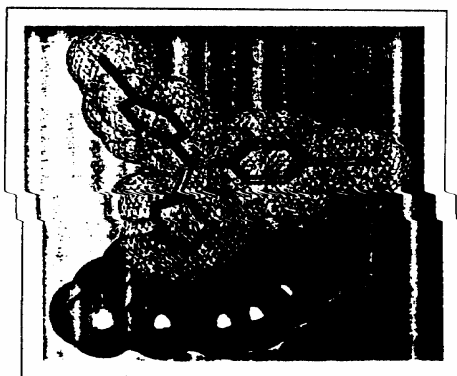
استروئید (steroidogenesis) فعالیت می‌کنند می‌تواند اثر نامطلوب در تولید هورمونهای دیگر مثل کورتیزول و آلدوسترون نیز داشته باشد. از آنجایی که آنزیم آروماتاز*، مرحله آخر تولید استروژن را کاتالیز می‌کند، مهار اختصاصی آن ضمن جلوگیری از تولید استروژنها، ممانعت از تولید هورمونهای استروئیدی دیگر نخواهد شد. آروماتاز یک آنزیم سیتوکرم P₄₅₀ با دو جایگاه حاوی آهن و جایگاه اتصال برای استروئید دارد. سوبستراهایی این آنزیم در جایگاه اتصال استروئید نشست و عمل آروماتیزه شدن و تبدیل آن به استروژن، توسط آنزیم کاتالیز می‌شود. بنابراین دو راه برای مهار آروماتاز وجود دارد:

۱- با اشغال جایگاه اتصال استروئید روی آنزیم توسط دارو مثل فورمستان (formestan). این داروها را مهارکننده‌های استروئیدی آروماتاز می‌گویند.

۲- با متصل کردن یک داروی حاوی نیتروژن (مثل آمینوگلووتیماید) به آهن موجود در ساختمان آنزیم که این داروها را مهارکننده‌های غیراستروئیدی آروماتاز می‌گویند. آمینوگلووتیماید قدیمی‌ترین مهارکننده آروماتاز در بازار مصرف است که مدت طولانی بود، به دلیل سبب پیشرفت‌ها، فته‌بستان مصرف شده ولی اثر مهاری آن انتخابی نیست. شکل ملکول آمینوگلووتیماید طوری است که فقط به جایگاه کاتالیتیک آروماتاز سوار نمی‌شود بلکه سایر آنزیمهای سیتوکرم P₄₅₀ موجود در مسیر سنتز هورمونهای استروئیدی را نیز مهار می‌کند (شکل ۱). مهار تولید استروژن موقعی انتخابی خواهد بود که دارویی فقط به جایگاه کاتالیتیک

آروماتاز متصل شده و فقط آروماتاز را مهار کند. تحقیق برای بدست آوردن مهارکننده اختصاصی آروماتاز بجای آمینوگلووتیماید ادامه داشته و امروزه داروهای مختلف مثل فورمستان، آناستروزول، فادروزول و لتروزول کشف شده‌اند. فورمستان ترکیب استروئیدی است که تزریقی مصرف می‌شود ولی بقیه داروها از راه خوراکی فعال هستند و ترکیبات نیتروژن داری هستند که به آهن هم متصل می‌شوند. نشان داده شده که آناستروزول و فادروزول، ۱۰۰۰ مرتبه قوی‌تر از آمینوگلووتیماید بوده ولی لتروزول، ۱۰۰۰۰ مرتبه قوی‌تر از این دارو است. لتروزول از لحاظ داشتن اثر مهاری انتخابی روی آروماتاز نیز از بقیه داروها انتخابی‌تر عمل می‌کند. به عبارت دیگر امروزه انتخابی‌ترین مهارکننده آروماتاز (most selective aromatase inhibitor) موجود در دسترس می‌باشد (شکل ۲).

برای انتخابی بودن اثر لتروزول در انسان، تست ACTH انجام شده است. در عدم حضور



شکل ۲- میل ترکیبی لتروزول برای عامل هم آروماتاز باعث شده که مهارکننده قوی و اختصاصی باشد.

لتروزول، ۳۰ تا ۶۰ دقیقه پس از تزریق ACTH، افزایش هیدروکورتیزون پلازما مشاهده شده و پس از سه ماه درمان با لتروزول (۰/۵ تا ۲/۵ میلی‌گرم در روز) تغییری در پاسخ تولید هیدروکورتیزون به ACTH وجود نداشته است. در یک مطالعه مشابه، نشان داده شده که لتروزول اثری روی غلظت آلدوسترون ناشی از تحریک ACTH نیز نداشته است.

بهره‌دهی بیولوژیک لتروزول از راه خوراکی تقریباً صددرصد بوده و نیمه عمر آن ۴۶ ساعت می‌باشند. دارو می‌تواند از راه خوراکی و داخل وریدی مصرف شود و با دوزهای متعدد ۰/۵ تا ۲/۵ میلی‌گرم غلظت یکنواخت دارو، ایجاد می‌شود. لتروزول یک مهارکننده انتخابی و غیراستروئید آروماتاز است که قابل مصرف از راه خوراکی بوده و تبدیل پیش‌سازهای آندروژنی به استروژن‌ها را مهار می‌کند. مطالعات phase I در خانمهای یائسه (postmenopausal women) که آنها قبلاً با هورمون‌ها، شیمی‌درمانی یا هر دو درمان شده بودند نشان داده که لتروزول مهار آروماتاز بیشتر و قابل توجه‌تر از داروهای قبلی ایجاد کرده و سمیتی ندارد. کاهش غلظت استروژن‌ها در جریان خون بیماران ۷۵ تا ۹۵ درصد در مقایسه با قبل از درمان بودن است و نتیجه‌گیری از مطالعات مختلف این بوده که لتروزول برتریت بالینی و آماری نسبت به مژسترون استات دارد. این برتریت هم از لحاظ کارایی آن و هم از لحاظ قابلیت تحمل دارو است.

در یک مطالعه چندمرکزی باز (۱۱ کشور، ۸۶ مرکز) دو دوز لتروزول با آمینوگلوکتیماید در خانمهای یائسه مبتلا به سرطان پستان پیش

رفته که قبلاً با آنتی‌استروژن‌ها (تاموکسیفن) درمان می‌شدند، مقایسه شده است. در عرض ۲۴ ماه، ۵۵۵ بیمار مبتلا به سرطان پستان متاستاتیک با ۲/۵ میلی‌گرم (n = ۱۸۵) یا ۰/۵ میلی‌گرم (n = ۱۹۲) یکبار در روز یا آمینوگلوکتیماید ۲۵۰ میلی‌گرم دو بار در روز همراه با گلوکوکورتیکوئید مکمل (n = ۱۷۸) درمان می‌شدند. لتروزول با دوزهای ۰/۵ و ۲/۵ میلی‌گرم در روز بخوبی تحمل شده و عارضه‌ای ناشی از درمان مشاهده نشده است. میزان عدم تمایل به ادامه درمان با آمینوگلوکتیماید بیشتر بوده است (عمدتاً بعثت ادامه پیشرفت بیماری). اطلاعات بدست آمده نشان داده که لتروزول با دوز ۲/۵ میلی‌گرم یک بار در روز در درمان خانمهای یائسه مبتلا به سرطان پیش‌رفته پستان که در آنها درمان با ضداستروژن با شکست مواجه شده بود از لحاظ کارایی به آمینوگلوکتیماید برتریت داشته است و داروی مهارکننده آروماتاز امیدوارکننده‌ای برای سرطان پستان پیش‌رفته است.

زیرنویس:

* مهار آروماتاز بطور قابل توجهی سنتز استروژن در بافت‌هایی مثل بافت چربی، عضله، کبد و پوست همچنین در خود بافت کانسر پستان را کاهش می‌دهد.

منابع:

1. Bhatnagar, A et al. Letrozole: from tube to patients; Novartis international symposium series, the parthenon publishing Group Ltd. Vol 1, 1997, 9-14.
2. Falkson, H.C. Clinical trials with letrozole; Ibid, Vol 1, 1997, 15-20.
3. Marty, M. Letrozole and aminoglutethimide compared in postmenopausal women with advanced breast cancer: Ibid, 1997, 21-25
- ۴- شمینی مرتضی و همکاران، کاربرد هورمون‌ها و ضدهورمون‌ها در درمان سرطان رحم، پستان و پروستات (کتاب شیمی درمانی)، ۱۹۷۴، صفحه ۲۵۵ تا ۲۶۴.