

علمی

دکتر مرتضی ثمینی

گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی

دانشگاه علوم پزشکی تهران

تومورهای بدخیم که در اعضاء هدف حساس به هورمون‌ها بوجود می‌آیند، در اغلب موارد مثل خود عضو منشاء، به هورمون‌ها حساسیت دارند و همین حساسیت، اساس مصرف هورمون‌ها و ضدهورمون‌ها در اونکولوژی بالینی است. این داروها، در بیماریهای بدخیم پیشرفته بعنوان درمان تسکینی بکار گرفته شده و یا همراه سایر روشهای درمان بعنوان درمان کمکی مورد استفاده قرار می‌گیرند. بنظر می‌رسد که هیپرپلازی آندومتر و کارسینومای آندومتر از تحریک شدن طولانی مدت مخاط رحم توسط استروژنها، بدون اثر متقابل پروژسترون، ایجاد می‌شود که منجر به تکثیر اجزاء غده‌ای و زمینه‌ای آندومتر میشود. هیپرپلازی کیستی، هیپرپلازی آدنوماتوز و هیپرپلازی atypical و همچنین آدنوکارسینوما، اگر بدون درمان رها شوند در نهایت میتوانند به سرطان مهاجم پیشرفت کنند.

پروژستین‌ها سنتز DNA و گیرنده‌های هسته‌ای استرادیول را متوقف کرده و منجر به ایجاد اثر ضد تکثیری می‌شود. این هورمون‌ها همچنین فعالیت آنزیم‌های استرادیول - ۱۷ - بتا - دهیدروژناز و ایزوسیترات دهیدروژناز را زیاد می‌کنند و افزایش اکسیداسیون استرادیول - ۱۷ که منجر به تبدیل آن به استروژنهای ضعیف‌تر با میل ترکیبی کمتر روی گیرنده‌های استروژن می‌شود باعث کاهش تعداد گیرنده‌های استروژنی در آندومتر می‌شود و باین ترتیب پروژسترون با اثر تحریکی استروژن مقابله می‌کند. باین جهت



خاصیت معکوس کردن هیپرپلازی را دارند. جانشین درمانی با استروژن تنها در خانمهای یائسه، موجب خونریزی غیرطبیعی و هیپرپلازی آندومتر شده و خطر سرطان آندومتر را زیاد می‌کند و تقریباً $\frac{1}{3}$ خانمهایی که بدون مصرف پروژسترون و با استروژن تنها درمان می‌شوند در نهایت بعلت خونریزی غیرطبیعی یا ایجاد حالت‌های پیش سرطانی یا بدخیم در آندومتر، نیاز به درآوردن رحم از بدن پیدا می‌کنند. باین جهت استروژن درمانی را همراه با مصرف یک پروژستین می‌کنند که در این صورت نه تنها وقوع ناهنجاریهای آندومتری کم میشود بلکه وقوع آن به کمتر از موقعی میرسد که خانمها درمان نمی‌شوند. معمولاً مدروکسی پروژسترون استات روزانه ۱۰ تا ۲۰ میلی‌گرم از راه خوراکی (۱۴ روز در ماه یا بصورت مداوم) و یا ماهی یکبار داخل عضلانی مصرف می‌شود. بجای آن، مژستروول استات روزانه ۲۰ میلی‌گرم از راه خوراکی و یا نوراتیندرول (استات) روزانه ۵ تا ۲۰ میلی‌گرم و نورژستروول روزانه ۰/۵ میلی‌گرم میتوانند مصرف شوند. پاسخ به درمان اکثراً خوب است و لذا این نوع درمان برای همه شکلهای خوش خیم هیپرپلازی بکار گرفته می‌شود و جراحی در مواردی که پاسخ به درمان نمیدهد انجام می‌شود. پاسخ به درمان با انجام بیوپسی بفواصل ۶ ماهه کنترل می‌شود.

سیپروترون استات پروژستینی با خاصیت آنتی‌آندروژنی است که ضمناً اثر شبیه هیدروکورتیزون دارد. این دارو، ضمن مسدود کردن گیرنده‌های آندروژنی، با خاصیت شبیه


هیدروکورتیزونی خود، تولید هیدروکورتیزون و آندروژنها را نیز توسط غدد فوق کلیوی کاهش میدهد و لذا در درمان پرموئی در خانمها مورد استفاده قرار می‌گیرد. در خانمهای یائسه، آندروژنها مهمترین پیش‌سازهای استروژن هستند و در خانمهایی که تبدیل محیطی آندروژن به استروژن زیاد بوده و منجر به هیپرپلازی آندومتر شود مصرف ۳۰۰ میلی‌گرم سیپروترون استات در روز سودمند بوده است (اثر شبه هیدروکورتیزونی).

برای آن عده از خانمهایی که دچار هیپرپلازی بوده و میخواهند حامله شوند، درمان انتخابی تحریک تخمک‌گذاری است. درمان انتخابی در خانمهای مبتلا به هیپرپلازی آندومتر که نابارور هستند مورد بحث است ولی بطور کلی عقیده بر این است که ابتدا با مصرف پروژستین‌ها باید هیپرپلازی را برطرف نمود و سپس تخمک‌گذاری را تحریک نمود. پس از قطع تحریک تخمک‌گذاری یا پس از حاملگی، ممکن است هیپرپلازی عود کند که در این صورت نیاز به درمان مجدد با پروژستین خواهد بود.

مصرف کلومیفن سیترات موقعی شروع می‌شود که آندومتر از لحاظ بافت شناسی شکل طبیعی بخود گرفته باشد. این دارو یک ضد استروژن است که با مسدود کردن گیرنده‌های استروژنی در هیپوتالاموس و هیپوفیز، فیدبک منفی اعمال شده توسط استروژن روی این قسمت‌ها را از بین برده و لذا باعث آزاد شدن گونادوتروپین‌ها و در نهایت تخمک‌گذاری می‌شود. این دارو از روز پنجم پس از خونریزی خودبخودی یا خونریزی ناشی از پروژستین‌ها

شروع می‌شود و روزانه ۵۰ میلی‌گرم به مدت ۵ روز خورده می‌شود. اگر اثر ضد استروژنی دارو کافی باشد با تولید گونادوتروپین‌ها، تخمک‌گذاری انجام می‌گیرد و سپس پروژستین با منشاء درونی ساخته شده و اثرات استروژن روی آندومتر را مهار خواهد کرد. اگر تخمک‌گذاری انجام نشود، در ماه بعد دوز دارو دوبرابر می‌شود و تا موقعی که حاملگی رخ ندهد دوز آنرا میتوان حداکثر به ۲۵۰ میلی‌گرم در روز بمدت ۵ روز افزایش داد. اثر جانبی اصلی دارو، تحریک زیاد تخمدان است که باید با پائیدن منظم تخمدانها (توسط Vaginal Ultrasound) از آن اجتناب شود. از عوارض

جانبی معمولی دارو گرگرفتگی، حساس شدن پستانها، تهوع، استفراغ و اختلالات بینائی و سردرد هستند. در صورت شکست درمان با کلومیفن، تحریک تخمک‌گذاری توسط Menotropins انجام می‌شود که گونادوتروپین یائسگی انسان (hMG) است و هر دوز آن حاوی ۷۵ واحد بین‌المللی فعالیت FSH و ۷۵ واحد بین‌المللی فعالیت LH دارد. تزریق ۹ تا ۱۲ روز متوالی از این آمپولها، باعث نمو فولیکول تخمدانی شده و آماده پاسخ دهی به LH-Surge می‌شود و برای این منظور نیز ۱۰/۰۰۰ واحد بین‌المللی گونادوتروپین کوریونیک انسانی (hCG) تزریق می‌شود.

 **کلومیفن سیترات یک ضد استروژن است که با مسدود کردن گیرنده‌های استروژنی در هیپوتالاموس و هیپوفیز، فیدبک منفی اعمال شده توسط استروژن روی این قسمت‌ها را از بین برده و لذا باعث آزاد شدن گونادوتروپین‌ها و در نهایت تخمک‌گذاری می‌شود.**

درمان کارسینومای آندومتر

کارسینومای آندومتر عادی‌ترین بیماری بدخیم دستگاه تناسلی زن است. سنگ بنای درمان آن، جراحی و اشعه دادن لگن است. درمان هورمونی، شیمی درمانی یا هردو، برای بیماری پیشرفته یا عود کرده، رزرو می‌شود. چون اکثر بیماران در موقع تشخیص بیماری در مرحله I و II بیماری هستند انتظار بهبودی زیاد است. در سابقه خانمهای مبتلا به سرطان آندومتر نیز مثل هیپرپلازی آندومتر، سابقه

مصرف استروژن تنها وجود دارد. در آندومتر نرمال، هیپرپلازیک و مبتلا به کارسینوما، تعداد گیرنده‌های استروژن و پروژسترون در سیتوزول سلولها اندازه‌گیری شده و نشان داده شده که بیشترین تعداد گیرنده پروژسترون در بافت هیپرپلازیک و کمترین تعداد در بافت آدنوکارسینوما است. پروژستین‌ها با کم کردن تعداد گیرنده‌های استروژن در آندومتر، با اثرات استروژنها مقابله می‌کنند. ضمناً باعث افزایش متابولیسم

افزایش می‌دهد* و لذا از لحاظ نظری، ممکن است تومور به پروژستین‌ها حساستر شود. این دارو از راه خوراکی روزانه ۲۰ تا ۴۰ میلی‌گرم مصرف می‌شود.

پروژسترون با مکانیسم‌های مختلف از جمله کم کردن تعداد گیرنده‌های استروژن در آندومتر با اثر تحریکی استروژن مقابله می‌کند.

سرطان پستان

در آمریکا کارسینومای پستان عادی‌ترین سرطان در خانمها است و بعد از سرطان ریه، بالاترین رقم مرگ و میر را در خانمها دارد. پیش آگهی آن بستگی به اندازه تومور، درجه هیستولوژیک آن، وجود یا عدم وجود گیرنده‌های استروژنی و تعداد گره‌های زیر بغل دارد. سرطان ممکن است بمدت چند سال ساکت شده و سپس بازگشت داشته باشد. جدول (۱) مراحل TNM (تومور، گرهها و متاستازها) را نشان می‌دهد. در مرحله I، ۸۰ تا ۹۵ درصد، در مرحله II، ۷۰ تا ۷۵ درصد، در مرحله III، ۳۸ تا ۴۲ درصد و در مرحله IV، ۲۵ درصد، بمدت ۵ سال امکان ادامه حیات بیمار وجود دارد.

گیرنده استروژنی موجود در سیتوپلاسم سلولها، مسئول برداشت استروژن توسط سلولهای هدف بوده و وجود آن برای ایجاد اثر

استرادیول در آندومتر می‌شوند. تومورهای که تعداد گیرنده‌های پروژستین آنها زیاد است بهتر از تومورهای با گیرنده کم، به پروژستین‌ها پاسخ می‌دهند.

درمان شامل اشعه درمانی و درمان با داروها است. چون داروهای ضد سرطان عوارض جانبی بیشتر از هورمونها دارند گاهی درمان استاندارد اولیه، پروژستین‌ها هستند و گاهی ایجاد بهبودی بالینی می‌کنند ولی چون کارآئی آنها چندان زیاد نیست، بیشتر متخصصین امروزه در بیماران با ضایعه درجه سه و چهار و نیز در بیماران فاقد گیرنده‌های پروژستین، درمان را با شیمی درمانی شروع می‌کنند. در این مورد دوز پروژستین‌ها بالاتر است. مژسترون ۴۰ تا ۸۰ میلی‌گرم دوبار در روز از راه خوراکی، مدروکسی پروژسترون استات ۵۰ میلی‌گرم سه بار در روز از راه خوراکی یا ۴۰۰ میلی‌گرم در هفته داخل عضلانی مصرف می‌شوند. در تومورهای درجه یک و دو، حدود ۲۰ درصد پاسخ ایجاد می‌شود ولی در تومورهای درجه سه و چهار تقریباً پاسخی ایجاد نمی‌شود و لذا در این موارد مصرف پروژستین‌ها تنها یا همراه جراحی و رادیوتراپی اندیکاسیون نداشته ولی همراه داروهای ضد سرطان مزیت دارد.

تاموکسیفن دارای اثر استروژنی و آنتی استروژنی است که با اتصال به گیرنده‌های استروژنی، باعث سنتز پروتئینهای جدید می‌شود. در حالی که، گیرنده‌های استروژنی را زیاد نمی‌کند، گیرنده‌های پروژسترونی را

استروژن ضروری است. اندازه‌گیری گیرنده‌های استروژنی و پروژسترونی در تومور تازه، میزان حساسیت تومور به هورمون‌ها را مشخص می‌کند. سنتز گیرنده‌های پروژسترون، وابسته به وجود گیرنده‌های استروژن است. تعداد گیرنده‌های پروژسترون با غلظت گیرنده‌های استروژنی زیاد می‌شود. تقریباً نصف همه کارسینوماها، از لحاظ داشتن هر دو نوع گیرنده مثبت بوده، یک سوم آنها نسبت به هر دو نوع گیرنده منفی و بقیه عمدتاً فقط برای گیرنده‌های استروژن مثبت هستند و درصد کمی از آنها فقط برای گیرنده

پروژسترون مثبت می‌باشند. بیماری که برای هر دو نوع گیرنده مثبت هستند در ۷۰ الی ۸۰ درصد موارد به هورمون درمانی پاسخ می‌دهند و بیماری که فقط به یک نوع گیرنده مثبت هستند فقط در ۳۰ تا ۴۰ درصد موارد پاسخ می‌دهند. تومورهائی که برای هر دو نوع گیرنده مثبت هستند فقط در ۳۰ تا ۴۰ درصد موارد پاسخ می‌دهند. گرچه حساسیت متاستازها معمولاً مثل تومور اولیه است و گاهی حساسیت آنها متفاوت است و بهتر است که از کانونهای متاستازی بیوپسی تهیه و مقدار گیرنده‌های آن اندازه‌گیری شود.

جدول (۱): مراحل TNM بالینی برای سرطان پستان

Stage I	T ₁ —tumor size 2 cm or less N ₀ —no suspicious lymph nodes M ₀ —no distant metastases
Stage II	T ₂ —tumor size 2–5 cm and/or N ₁ —one or more palpable, suspicious nodes M ₀ —no distant metastases
Stage III	T ₃ —tumor larger than 5 cm or N ₂ —ipsilateral nodes fixed to one another or other structures or N ₃ —ipsilateral supraclavicular or infra-clavicular suspicious nodes, or arm edema M ₀ —no distant metastases
Stage IV	T ₄ —tumor of any size with fixation to chest wall, edema or ulceration of breast skin, satellite skin nodules, or inflammatory carcinoma or M ₁ —any distant metastases

کنترل سرطان پستان

در صورت امکان، ضایعات اولیه توسط جراحی (برداشتن قسمتی از پستان یا تمام پستان بسته به شرایط) برداشته می‌شود. اگر عقده‌های لنفاوی در زیر بغل قابل لمس باشند برداشتن آنها نیز توصیه شده زیرا وجود کانونهای متاستازی در این عقده‌ها میتواند

باعث عود بیماری شود. بیماران پس از عمل جراحی، رادیوتراپی و نیز شیمی درمانی می‌شوند. برای بیماری که از لحاظ گیرنده استروژن و پروژسترون مثبت هستند، تاموکسیفن نیز ۲۰ میلی‌گرم در روز بمدت طولانی تجویز می‌شود. شیمی درمانی با سیکلوفسفامید، ۵ - فلورواوراسیل و

متوترکسات یا دوکسوروبی سین انجام می‌شود. اگر بیمار در دوران قبل از یائسگی باشد، بدون توجه به وضعیت گیرنده، باید شش ماه شیمی درمانی شود. در بیمارانی که یائسه شده باشند و برای آنهایی که گیرنده منفی هستند ۶ ماه شیمی درمانی توأم می‌شوند ولی آنهایی که گیرنده مثبت هستند ضمن شیمی‌درمانی توأم، ضمناً با ۲۰ ملی‌گرم تاموکسیفن در روز به مدت طولانی درمان می‌شوند. این درمانهای کمکی باید هرچه زودتر پس از کامل شدن جراحی مصرف شوند. پس از کامل شدن درمان، بیماران تا سه سال هر سه ماه یکبار و سپس تا پنج سال هر شش ماه یکبار و سپس هر سال یکبار، معاینه می‌شوند.

هورمون‌ها و ضدهورمون‌هایی که در سرطان پستان مورد استفاده قرار می‌گیرند شامل تاموکسیفن، آمینوگلووتیمید، مدروکسی پروژسترون استات و به ندرت استروژنها و آندروژنها و دانازول و آگونیستهای GnRH می‌باشند.

تاموکسیفن برای اشغال گیرنده‌های استروژنی با استرادیول رقابت می‌کند ولی پس از ایجاد کمپلکس با گیرنده‌ها قادر نیست با ژنوم ویژه این کمپلکس وارد عمل شود. در خانمهای رسپتور مثبت مرحله II، حداقل دو سال مصرف می‌شود و پس از قطع مصرف آن، گیرنده‌ها هنوز تا مدت ۲ ماه توسط دارو اشغال هستند. بدین جهت تا سه ماه پس از قطع مصرف آن نباید برای آزمایش گیرنده استروژن بیوپسی برداشته شود، بخاطر سمیت

کم، این دارو امروزه وسیعاً بعنوان یک داروی کمکی در مرحله II و همچنین درمان اصلی برای بیماری پیش رفته بکار میرود. این دارو جانشین تخمدان برداری در بیماران قبل از یائسگی شده، و اگر پاسخ ایجاد شود و پس از قطع مصرف بیماری عود کند مجدداً پاسخ به دارو وجود خواهد داشت. عوارض مهم آن شامل تهوع و استفراغ، خونریزی رحمی و علائم یائسگی هستند. این دارو در خانمهایی نیز که در معرض خطر زیاد برای ابتلاء به سرطان پستان هستند، مصرف می‌شود.

سیپروترون استات و فلوتامید جزء آنتی‌آندروژنها هستند که با اشغال گیرنده‌های آندروژنی در بافتهای هدف، اثر آندروژنها را خنثی می‌کنند.

آمینوگلووتیمید تبدیل کلسترول به پرگنولون را در غدد فوق کلیوی مهار می‌کند و در قسمت‌های دیگر بدن نیز در مسیر بیوسنتز استروئید، فعالیت آنزیم‌های هیدروکسیلاز را تحت تأثیر قرار میدهد. در ضمن مهارکننده آروماتاز است که این آنزیم مسئول تبدیل آندورستندئولون به استرون است و به این ترتیب منشاء اصلی تولید استروژن در خانمهای یائسه یا خانمهای تخمدان برداری

شده را، قطع می‌کند. در تومورهای پستان بلوکه کننده قوی آروماتاز است و در تومورهای گیرنده مثبت، در ۵۰ درصد موارد پاسخ بالینی شبیه به آدرنالکتومی می‌کند (در واقع این دارو ایجاد آدرنالکتومی دارویی می‌کند). درمان با این دارو معمولاً با ۲۵۰ میلی‌گرم در روز به مدت دو هفته شروع شده و سپس به ۲۵۰ میلی‌گرم ۴ بار در روز افزایش داده می‌شود. همراه این دارو معمولاً جانشین درمانی با گلوکوکورتیکوئیدها لازم است که هیدروکورتیرون ۱۰ میلی‌گرم صبح و بعدازظهر و ۲ میلی‌گرم شب مصرف می‌شود. از عوارض این دارو، بثورات جلدی، لتارژی، سرگیجه، آتاکسی، تب دارویی و در چهاردرصد بیماران تضعیف مغز استخوان است که پس از قطع مصرف دارو، معمولاً برگشت پذیرند.

پروژستین‌ها نیز برای سرطان پستان متاستاز داده، وسیعاً مصرف شده‌اند و میزان پاسخ ۳۵ تا ۴۵ درصد گزارش شده است. این داروها در بیمارانی که با تاموکسیفن درمان موفق نداشته‌اند، ایجاد پاسخ می‌کنند. مکانیسم پاسخ سرطان پستان به پروژستین‌ها روشن نیست. بعضی اثرات جانبی اینها مثل افزایش اشتها و وزن شاید در این بیماران سودمند باشند. برای این منظور، مدروکسی - پروژسترون استات بالای ۵۰۰ میلی‌گرم در روز، مژسترون استات ۴۰ میلی‌گرم ۴ بار در روز و نوراتیندرول استات ۲۰ تا ۶۰ میلی‌گرم در روز، مصرف می‌شود. مکانیسم سودمند واقع شدن استروژنها در

سرطان پستان معلوم نیست. پاسخ با چند هفته تاخیر ایجاد می‌شود و ممکن است همراه با بدتر شدن اولیه علائم بالینی مثل درد استخوان و هیپرکالسمی باشد.

بیشتر از دی اتیل استیل بسترول (۵ میلی‌گرم سه بار در روز) یا اتینیل استرادیول (۳ میلی‌گرم در روز) استفاده می‌شود. اگر اثرات جانبی شدید نباشد درمان میتواند ادامه یابد. در ۱۰ درصد بیماران، اثرات جانبی باعث قطع مصرف می‌شوند. اثرات جانبی استروژنها شامل بی‌اشتهایی، تهوع، استفراغ، احتباس مایع و اختلالات ترومبوآمبولیک هستند.

مکانیسم پاسخ به آندروژنها در سرطان پستان نیز مشخص نشده است. این هورمونها بعنوان درمان هورمونی خط دوم یا سوم در خانمهای یائسه بکار می‌روند. در ۲۰ درصد بیماران ممکن است حدود یکسال ایجاد پاسخ کند ولی پاسخ به استروژنها بهتر است. عوارض جانبی آندروژنها شامل پیدایش صفات مردانگی، افزایش میل جنسی، اریتروسیتوز و گاهی یرقان کوله استاتیک می‌باشند. اثرات جانبی سودمند این داروها از اثر آنابولیک این داروها ناشی می‌شود که ایجاد افزایش اشتها و احساس تندرستی و خوشی می‌کنند. پرمصرف‌ترین آندروژنها شامل تستوسترون پروپیونات ۱۰۰ میلی‌گرم سه بار در هفته داخل عضلانی و فلوکسی مسترون ۱۰ میلی‌گرم دوبار در روز از راه خوراکی است. دانازول و آگونیستهای GnRH نیز گاهی در سرطان پستان بکار گرفته می‌شوند. دانازول داروی مهارکننده ترشح گونادوتروپین، مهارکننده تولید استروئید

توسط غدد فوق کلیوی و غدد جنسی بوده و ضمناً اثر آندورژنی ضعیفی دارد. با دوز روزانه ۶۰۰ میلی‌گرم، در ۱۹ درصد خانمهای یائسه، ایجاد پاسخ می‌کند. آگونیستهای GnRH در ابتدا باعث افزایش ترشح LH شده ولی بعداً بعلت کم کردن تعداد گیرنده‌های خود در هیپوفیز، ترشح گونادوتروپین‌ها را کاهش می‌دهند که در نهایت تولید استروئید توسط گونادها مهار می‌شود. در خانمهای یائسه با تزریق زیرجلدی لوپرولید، در ۳۹ درصد موارد پاسخ ایجاد می‌شود.

جانشین درمانی با استروژن تنها در خانمهای یائسه، موجب خونریزیهای غیرطبیعی و هیپرپلازی آندومتر شده و خطر سرطان آندومتر را زیاد می‌کند.

کارسینوما پروستات

سرطان پروستات پس از سرطان ریه از شایع‌ترین سرطانها در مردها است. چهار مرحله A، B، C و D برای سرطان پروستات مشخص شده است. در مرحله A، بیماری حالت مخفی دارد. در مرحله B، از لحاظ بالینی قابل لمس است. در مرحله C، متاستازهای خارج پروستات در اطراف غده پروستات داده و در مرحله D، متاستازهای راه دور به عقده‌های لنفاوی و استخوانها و سایر بافتها داده است. درمان، در مرحله A و B، جراحی است. بیماران

مرحله C و D برای هورمون درمانی کاندید هستند. بافتهای وابسته به آندروژن، مثل پروستات، آندروژن را از بیضه‌ها یا غدد فوق کلیوی دریافت می‌کنند. در یک مرد، ۹۵ درصد از ۷۰۰ میکروگرم تستوسترونی که در شبانه‌روز ترشح می‌شود توسط بیضه‌ها و مابقی توسط غدد فوق کلیوی تولید می‌شود. هدف هورمون درمانی در کانسر پروستات، جلوگیری از اثر تستوسترون است که با روشهای مختلف میتواند صورت گیرد. مثل دخالت در تولید آن یا مسدود کردن گیرنده‌های آن. فرض می‌شود که در سرطان پروستات تومور حاوی مجموعه سلولهای حساس به هورمون و غیرحساس به هورمون است. سلولهای حساس به هورمون، در صورت محروم ماندن از تستوسترون یا میمیرند و یا وارد مرحله استراحت (G0) سیکل سلولی می‌شوند ولی سلولهای غیروابسته به هورمون به نمو خود ادامه می‌دهند و به همین جهت به هورمون درمانی پاسخ نمی‌دهند. با وجود این تقریباً همیشه بعد از مدت طولانی عود وجود دارد. توضیح دیگر این است که تومور از لحاظ نیاز به هورمون جهت نمو، هوموژن است ولی با گذشت زمان، خود را به وضعیت محرومیت از آندروژن وفق می‌دهد. بطور کلی تومورهای با گیرنده زیاد آندروژن بهتر از تومورهایی که گیرنده کم دارند به درمان پاسخ می‌دهند. عملاً هورمون درمانی برای همه بیماران نیازمند درمان مورد قبول است و انتظار ۸۰ درصد پاسخ وجود دارد. در درمان سرطان از استروژن‌ها،

آنالوگهای GnRH، آدرنالکتومی، آنتی آندروژن‌ها و ریشه کن کردن کلی آندروژن استفاده می‌شود. محروم کردن بافت از آندروژن درمان خط اول است. پائین آمدن اسید فسفاتاز خون، راهنمای خوبی برای پاسخ دهی به درمان است و اگر غلظت این آنزیم پس از درمان به حد طبیعی برگشت و یا به ۵۰ درصد قبل از درمان نرسد پیش آگهی بیماری خوب نیست.

استروژن درمانی: پس از برداشتن بیضه‌ها، غلظت تستوسترون در پلاسما به ۱۰ تا ۱۵ نانوگرم در ۱۰۰ میلی‌لیتر کاهش می‌یابد و این افت تقریباً همراه با پاسخ فوری در ۷۰ الی ۸۰ درصد بیماران است. بیشتر بیماران مایل به اخته شدن نیستند. قبل از این که امکان استفاده از آنالوگهای GnRH باشد، استروژن‌ها درمان ارجح Medical castration (اخته کردن توسط داروها) بودند. استروژن‌ها با مهار آزاد شدن LH از هیپوفیز قدامی، تولید آندروژن‌ها را کاهش می‌دهند. در ضمن تولید SHBG توسط کبد را افزایش می‌دهند که با اتصال به تستوسترون، غلظت آزاد آنرا در پلاسما کاهش می‌دهد. استروژن‌ها همچنین باعث مهار ۵-آلفا - ردوکتاز می‌شوند که این آنزیم باعث تبدیل تستوسترون به دی‌هیدروتستوسترون می‌شود. استروژن‌ها در اتصال لیگاند به گیرنده استروژن نیز دخالت کرده و DNA - پلی‌مراز در هسته را مهار می‌کنند. معمولاً دی‌اتیل‌استیل - پستروول ۱ تا ۳ میلی‌گرم در روز و استروژن‌های کونژوگه (پره‌مارین) ۲/۵ میلی‌گرم سه بار در روز مصرف می‌شوند. این داروها علاوه بر اثرات جانبی معمول خود، در

مردها باعث ایجاد ژینکوماستی و کاهش میل جنسی و ناتوانی جنسی می‌شوند. از ایجاد ژینکوماستی، میتوان با اشعه دادن پستانها قبل از درمان با استروژن، جلوگیری شود. استروژن‌ها به همان اندازه برداشتن بیضه‌ها، باعث افت غلظت تستوسترون خون می‌شوند. پلی‌استرادیول فسفات میتواند ۴۰ تا ۸۰ میلی‌گرم بصورت یک فرآورده طولانی اثر ماهی یکبار داخل عضله تزریق شود. استراموستین (۱۰ میلی‌گرم برای هر کیلوگرم از راه خوراکی) حاوی نیتروژن موسٹارد متصل به استرادیول فسفریله است. ولی بنظر نمی‌رسد که اضافه شدن یک عامل شیمی درمانی، بهتر از استروژن تنها ایجاد پاسخ بکند.

هورمون آزاد کننده گونادوتروپین (GnRH) و آنالوگهای آن اگر مداوم و با سرعت ثابت وارد بدن شوند با کم کردن گیرنده‌های GnRH، غلظت LH، تستوسترون خون را کم می‌کنند. در ابتدای درمان، بعلت تحریک اولیه گیرنده‌های GnRH، غلظت این هورمون‌ها در خون به ۲ یا ۳ برابر میرسد ولی بعداً شروع به پایین آمدن می‌کند و در نهایت به حد اخته شدن (۱۵ نانوگرم در ۱۰۰ میلی‌لیتر) افت می‌کند و با ادامه درمان، اثر همچنان باقی می‌ماند. با استفاده از یک آنتی آندروژن، میتوان از تحریک اولیه تومور جلوگیری نمود. از آنالوگهای GnRH میتوان به لوپرولید، بوسره‌لین و نافارهلین اشاره نمود. لوپرولید با دوز ۱mg در روز از طریق زیرجلدی مصرف می‌شود. فرآورده طولانی اثر آن فقط ماهی یکبار عضلانی تزریق می‌شود که هزینه درمان را کم

می‌کند. این نوع درمان به برداشتن بیضه‌ها ترجیح داده می‌شود و یقیناً سالم‌تر از استروژن درمانی است.

آدرنالکتومی دارویی: پس از اخته شدن بیمار توسط جراحی، قشر غدد فوق کلیوی، به تولید آندروژنها ادامه می‌دهد و غلظت آندروژن در خون را در حدود ۱۰ درصد قبل از اخته کردن، نگه می‌دارد. در بیمارانی که تومور پس از پاسخ اولیه، عود می‌کند، متوقف کردن تولید هورمون توسط غدد فوق کلیوی، غلظت خونی آندروژن را باز هم کاهش می‌دهد. برای این منظور آمینوگلوکوتتیمید و کتوکونازول مصرف می‌شود. همراه آمینوگلوکوتتیمید باید روزانه ۲۰ میلی‌گرم هیدروکورتیزون نیز به بیمار داده شود. یک سوم بیماران به مینرالوکورتیکوئید نیز نیازمند می‌شوند، زیرا اثر بلوکه کنندگی آلدوسترون را نیز دارد و میتوان در این بیماران روزانه ۰/۰۱ میلی‌گرم فلوروئیدروکورتیزون نیز مصرف نمود. کتوکونازول با بلوکه کردن تولید آندروژنها در بیضه و غدد فوق کلیوی سودمند واقع می‌شود. دوز دارو ۱۲۰۰/ میلی‌گرم در روز است و سمیت کبدی ایجاد می‌کند.

آنتی آندروژنها شامل سیپروترون استات، فلوتامید و مژسترون است. سیپروترون و فلوتامید با اشغال گیرنده‌های آندروژنی در بافت‌های هدف، اثر آندروژنها را خنثی می‌کنند. مژسترون یک پروژسترون است که با مهار تولید LH و نیز با اتصال به گیرنده‌های دی هیدروتستوسترون و بلوکه کردن آنزیم ۵-آلفا - ردوکتاز عمل می‌کند. این سه دارو به ترتیب

۲۵۰ تا ۳۰۰ میلی‌گرم در روز، ۷۵۰ میلی‌گرم در روز و ۱۲۰ تا ۱۶۰ میلی‌گرم در روز از راه خوراکی است.

ریشه‌کنی کامل اثر آندروژن: یعنی از بین بردن تولید آندروژنها از منابع مختلف. زیرا آندروژنهای قشر غدد فوق کلیوی نقش احتمالی در باقی ماندن تومور را دارند. این کار بروشهای مختلف مثل: استروژن + آنتی آندروژن، اخته کردن + آدرنالکتومی، اخته کردن + آمینوگلوکوتتیمید یا کتوکونازول، آگونیستهای GnRH + کتوکونازول و مژسترون + دی اتیل استیل بسترول میتواند انجام شود.

* مصرف خود استروژن، گیرنده‌های استروژن و پروژسترون، هردو را افزایش می‌دهد.

منابع:

1. Fisher, B, et al. A randomized clinical trial evaluating tamoxifen in the treatment of patients with node - negative breast cancer who have estrogen - receptor - positive tumors, N.Engl. J. Med. 320: 479-484, 1989
2. Keenan, E.J. Gonadotropins, in Modern Pharmacology (Craigl C.R. and Stitzel R.E. eds), 846, 1990.
3. Leuprolide study group, Leuprolide versus diethylstilbestrol for metastatic prostate cancer, N. Engl. J. Med. 311: 1281-1286, 1984.
4. Macdonald, R.R. et al. A randomized trial of progestogens in the primary treatment of endometrial carcinoma, Br. J. Obstet. Gynaecol, 95: 166-174, 1982
5. Rivlin, M.E. Endocrine pharmacotherapy of Endometrial, Breast and prostatic cancer, in: Handbook of Drug therapy in Reproductive Endocrinology and infertility, 212 - 229, 1990.