



سرطان پستان داروهای هورمونی

دکتر مجتبی سرکندی

پیدا می‌کند. سن و کشور محل تولد از عوامل خطر مهم در سرطان پستان زنان می‌باشد. عوامل هورمونی مانند پایین بودن سن اولین قاعدگی (منارک)، بالا بودن سن یائسگی و نازایی باعث افزایش خطر ابتلا به سرطان پستان پس از 40 سالگی می‌شود. نتایج مطالعات مربوط به درمان جایگزینی با هورمون قبل از کار آزمایشی بالینی (Women's Health Initiative) WHI در سال 2002، در مورد خطر ابتلا به سرطان پستان در بین زنانی که به مدت طولانی از درمان جایگزینی با هورمون استفاده کرده‌اند، مورد بحث بود. در مطالعه WHI، افزایش خطر ابتلا به سرطان پستان به میزان 26 درصد طی 5/2 سال به هنگام درمان ترکیبی با استروژن و پروژسترون برآورد شده است و

سرطان پستان یکی از شایع‌ترین سرطان‌های کشنده در زنان می‌باشد. علت مرگ تقریباً 20 درصد زنان مربوط به این سرطان است. میزان شیوع این بیماری در آمریکا و اروپای شمالی بیش از کشورهای آسیایی و کمتر صنعتی می‌باشد. با این حال، شیوع سرطان پستان در کشورهای صنعتی مثل انگلستان، آمریکا، آلمان و کانادا در حال کاهش و در ژاپن رو به افزایش است. به نظر می‌رسد که این اختلاف مربوط به دلایل محیطی باشد، زیرا میزان ابتلای زنانی که از کشورهای با خطر پایین به اروپای شمالی و استرالیا مهاجرت کرده‌اند، مشابه افراد بومی برآورده شده است. میزان شیوع سرطان پستان با افزایش سن بالا می‌رود، هر چند که پس از یائسگی اندکی کاهش

به این بحث خاتمه داد. به نظر می‌رسد که افزایش خطر ابتلا به سرطان بر منافع قلبی - عروقی روش درمان جایگزینی با هورمون می‌چربد (1).

از عوامل خطر دیگر می‌توان به چاقی پس از یائسگی و قرار گرفتن در معرض پرتو یونیزان اشاره کرد. سابقه خانوادگی نیز عامل خطر مهم و مشهوری است. نتایج حاصل از 52 مطالعه اپیدمیولوژیک نشان داد که احتمال ابتلا به سرطان پستان تا سن 80 سالگی در زنانی که بستگان درجه اول آن‌ها به این سرطان مبتلا نشده‌اند، 7/8 درصد می‌باشد، در حالی که احتمال ابتلای افرادی با سابقه بیماری در بستگان درجه اول، 13/3 درصد می‌باشد و این احتمال در کسانی که دو نفر از بستگان درجه اولشان مبتلا هستند، به 21/1 درصد افزایش می‌یابد. با این حال، کمتر از یک درصد زنان دارای چنین سابقه خانوادگی می‌باشند. شناسایی BRCA1 و BRCA2 باعث شناخت بیشتر ارتباط بین سرطان پستان و سابقه خانوادگی شده است. در سرطان پستان غیر خانوادگی، عوامل غیر طبیعی در برخی ژن‌ها مانند c-myc، bcl-2، p53 و c-myb مشاهده می‌گردد. ژن BRCA1 موتیف انگشت روی (Zinc finger) را رمزگذاری می‌نماید و محصول این ژن ممکن است به عنوان عامل رونویسی عمل کند. شانس ابتلا به سرطان پستان در زن‌هایی که جهش یکی از ال‌های این ژن را از والدینشان به ارث برده‌اند، 60-80 درصد می‌باشد (2).

مرحله‌بندی (Staging) سرطان پستان بر اساس اندازه تومور اولیه، میزان درگیری لنف‌ها و متاستاز تعیین می‌گردد. مرحله‌بندی صحیح موجب تعیین دقیق پیش‌آگهی می‌شود و در بسیاری از موارد

تصمیم‌گیری در مورد درمان بر اساس آن صورت می‌پذیرد. این مراحل عبارتند از:

■ سرطان پستان ابتدایی

□ مرحله 0

کارسینوم این سایتو یا بیماری که غشای پایه را درگیر نکرده است.

□ مرحله I

تومور کوچک اولیه بدون درگیری گره لنفاوی

□ مرحله II

انتشار به گره‌های لنفاوی آگزیلاری همان سمت (Ipsilateral)

■ سرطان پستان پیشرفته

□ مرحله III

معمولاً یک تومور بزرگ با درگیری لنفاوی گسترده که تومور یا گره لنفاوی به دیواره قفسه‌سینه ثابت می‌شوند. تومورهایی که بزرگترین قطر آن‌ها بیش از 5 سانتی‌متر می‌باشد، تومورهایی که مستقیماً به پوست پستان یا قفسه سینه هجوم می‌برند و هر توموری با لنفادنوپاتی آگزیلاری در این مرحله سرطان پستان قرار دارند. بیماران مرحله III باید با شیمی‌درمانی قبل از جراحی یا هورمون‌درمانی جراحی و پرتودرمانی معالجه شوند. در 65 درصد این افراد، با شیمی‌درمانی قبل از جراحی، اندازه تومور به میزان 50 درصد کاهش می‌یابد و می‌توان اغلب تومورهایی که قبلاً قابل جراحی نبودند، جراحی کرد. برخی از مطالعات توصیه می‌کنند که شیمی‌درمانی کمکی و هورمون‌درمانی پس از شیمی‌درمانی قبل از جراحی و درمان منطقه‌ای آغاز گردد.

□ مرحله IV

انتشار به اعضای دور از تومور اولیه. دوره بالینی سرطان پستان انتشار یافته متنوع می‌باشد که به خاطر تفاوت زیاد در میزان رشد و پاسخ‌دهی به درمان سیستمیک است. در افراد مبتلا به این نوع سرطان، شیمی‌درمانی، هورمون‌درمانی، پرتودرمانی و جراحی محدود همگی به کار می‌روند.

سایر عوامل تعیین‌کننده پیش‌آگهی عبارتند از: طبقه‌بندی هیستولوژیک و تغییرات مولکولی در تومور. به عنوان مثال، تومورهایی که erb2 رابیش از حد بیان می‌کنند، به دوزهای بالاتر از رژیم‌های حاوی دوکسوروبیسین بهتر پاسخ می‌دهند.

در درمان سرطان پستان اختلاف نظرهای زیادی در مورد انتخاب رژیم شیمی‌درمانی یا هورمون‌درمانی وجود دارد. بررسی‌های جامعی که به عمل آمده به شناخت محدوده کلی درمان کمک کرده ولی نمی‌تواند رژیم دارویی خاصی را برای زیرگروه معینی از بیماران مشخص کند.

به هنگام بروز سرطان پستان پیشرفته، باید محدوده و محل انتشار مشخص گردد و بر اساس سن، فاصله عدم وجود بیماری، وضعیت گیرنده هورمونی و گستره بیماری، استراتژی درمان تعیین شود. برای زنانی که بیماری آن‌ها محدود و تهدیدکننده حیات نمی‌باشد، به ویژه افراد مسن و دارای تومور حاوی گیرنده استروژن، هورمون‌درمانی انتخاب اول می‌باشد و در این زمینه داروهای اختصاصی وجود دارند که به خوبی تحمل می‌شوند (جدول 1) (3).

در حدود 75 درصد تومورهای سرطان پستان دارای گیرنده استروژن و 65 درصد از این گروه

نیز دارای گیرنده پروژسترون هستند. استروژن و پروژسترون در توسعه و گسترش سرطان نقش بازی می‌کنند. استروژن عامل بسیار مهمی در جایگاه‌های گیرنده استروژن در سرتاسر بدن و برخی سلول‌های سرطانی است. چنانچه تومورها حاوی گیرنده استروژن و پروژسترون باشند، شانس پاسخ به درمان هورمونی در حدود 70 درصد است و در صورتی که تومور فقط حاوی گیرنده استروژن یا گیرنده پروژسترون باشد، شانس پاسخ به درمان 33 درصد است.

داروهای مورد استفاده در درمان هورمونی عبارتند از: آنتی‌استروژن‌ها، مهارکنندگان آروماتاز، مشتقات هورمون آزادکننده گنادوتروپین و پروژستین‌ها. در بیمارانی که به هورمون درمانی اولیه پاسخ داده‌اند، می‌توان از داروهای خط دوم، سوم و چهارم نیز استفاده کرد.

زنانی که از سه یا چهار درمان هورمونی بهره می‌جویند، کیفیت زندگی مناسب با حداقل علائم بیماری و عوارض را دارا می‌باشند.

در بدن سه نوع مختلف استروژن (استریول استرون و استرادیول) و یک نوع پروژسترون وجود دارد. پروژسترون هورمون طبیعی است که توسط جسم زرد (Corpus huteum) ترشح می‌شود. این هورمون دارای یک اثر کاتابولیک می‌باشد و طی مرحله ترشحات قاعدگی باعث افزایش مختصری در دمای پایه بدن می‌گردد. طی دوران بارداری جفت مقدار زیادی پروژسترون تولید می‌کند که باعث سرکوب حرکت رحم و تکامل بیشتر پستان‌ها می‌شود. پروژستون‌ها (ژستازن‌ها، پروژستازن‌ها پروژستین‌ها) ترکیبات سنتتیک می‌باشند که

جدول 1 - داروهای سیستمیک مورد مصرف در زنان مبتلا به سرطان پستان انتشار یافته

دارو	دسته	گروه
تاموکسیفن	آنتی استروژن‌ها	داروهای هورمونی
تورمیفن		
رالوکسیفن		
ایدوکسیفن		
فولوستران		
آمینوگلو تتیمید	مهارکنندگان آروماناز	
فادروزول		
روگلتیمید		
آناستروزول		
لتروزول		
اگز‌مستان	مشتقات LHRH	
لوپرولید		
گوسرلین	پروژستین‌ها	
مجسترول استات		
مدروکسی پروژسترون استات	داروهای سایتوتوکسیک	
لوزوکسانترون		آنتراپیرازول‌ها
دوکسوروبیسین لپیزومی		آتراسیکلین‌ها
اپی‌روبیسیین		
میتوزانترون		مشتقات پورین
جمسیتابین		
دوسه تاکسل		تاکسن‌ها
پاکلی تاکسل		
کاپه سیتابین		مهارکنندگان تیمیدیلالات سنتاز
وینورلین		آلکالوئیدهای وینکا

منشا آن‌ها پروژسترون یا 19 - نورتستوسترون است و به لحاظ خواص شبیه پروژسترون هستند. مشتقات 19 - نورتستوسترون (نوراتیسترون و نورجسترول) مقداری فعالیت آندروژنی دارند اما برخی مشتقات جدید نورجسترول (دزوجسترول جستودون و نورجستیمات) اثر آندروژنی اندکی

است. در تمام این مطالعات مقدار مصرف دارو 40 میلی گرم در روز در چهار دوز منقسم می‌باشد. از آن جایی که میزان غلظت پلاسمایی یک دوز 160 میلی گرمی در روز به هنگام صبح با مصرف معمول دارو مشابه است، متخصصان تمایل دارند که از تک دوز 160 میلی گرمی استفاده کنند.

مجسترول پس از مصرف خوراکی به آسانی جذب می‌شود. میانگین حداکثر غلظت سرمی برای 80.40.20 و 200 میلی گرم دارو به ترتیب 204، 190.89 و 465 میکروگرم بر لیتر می‌باشد. این دارو به طور عمده از طریق ادرار دفع می‌شود و سه متابولیت عمده آن در ادرار شناسایی گردیده است. بالا رفتن وزن ناشی از مجسترول، همانند سایر پروژسترون‌ها، با افزایش اشتها و مصرف زیاد غذا همراه می‌باشد که از این خاصیت در درمان کاهش وزن (کاشکسی) ناشی از سرطان، ایدز، بیماری انسداد ریوی مزمن (COPD) استفاده می‌کنند. محققان اعتقاد دارند که مجسترول به خاطر خاصیت گلوکوکورتیکوئیدی باعث ایجاد مقاومت به انسولین محیطی می‌گردد. بنابراین، مصرف این دارو برای افزایش وزن در بیماران مبتلا به ایدز با افزایش قند خون همراه است.

کاهش وزن ناشی از سرطان در 40-15 درصد از بیماران دیده می‌شود. تولید سایتوکین در بیماری‌های بدخیم باعث افزایش فاکتور آزادکننده کورتیکوتروفین (Corticotrophin releasing factor)، یک ماده بی‌اشتهاکننده قوی، که هماهنگ با پروستاگلاندین‌ها تولید نوروپپتید ۷ اشتهاآور را مهار می‌کند. سایتوکین‌ها همچنین باعث می‌شوند تا تخلیه معده به کندی صورت پذیرد، غلظت آلبومین

دارند. کارخانه‌های دارویی به خاطر جلوگیری از تخریب و... تغییراتی بر روی ملکول پروژسترون انجام می‌دهند که به این ملکول تغییر یافته پروژستین می‌گویند. پروژستین‌ها از داروهای مورد مصرف در هورمون درمانی سرطان پستان انتشار یافته می‌باشند. هیدروکسی پروژسترون استات و مجسترول داروهایی هستند که در این گروه قرار دارند. مجسترول یک پروژسترون می‌باشد که بر روی بافت‌های حساس به استروژن عمل می‌کند. خواص فارماکولوژیک مجسترول مشابه پروژسترون طبیعی است. چنانچه اندومتر پرولیفراتیو در معرض این دارو قرار گیرد، ابتدا به شکل ترشعی و در نهایت، به شکل غیر فعال در می‌آید. بلوغ ناشی از استروژن در اپیتلیوم واژینال با مجسترول به حالتی شبیه به بارداری تبدیل می‌گردد. مجسترول دارای فعالیت ضد استروژنی می‌باشد اما هیچ گونه اثر آندروژنی ندارد.

مکانیسم عمل مجسترول در سرطان پستان مشخص نیست. این دارو، مانند هورمون‌های دیگر بیشترین اثر را بر روی گیرنده‌های حاوی استروژن دارد. به نظر می‌رسد که مجسترول رشد سلولی را مهار می‌کند یا میزان مرگ سلولی را با کاهش مسیرهای سیگنالی وابسته به استروژن افزایش می‌دهد. مجسترول معمولاً به عنوان داروی خط دوم به بعد استفاده می‌شود. کار آزمایشی‌های بالینی بیانگر آن هستند که میزان پاسخ به این دارو به عنوان داروی خط دوم، با میانگین مدت مصرف 7 ماه در حدود 64 درصد می‌باشد. چنانچه این دارو به مدت بیش از یک سال و به عنوان داروی خط اول به کار رود، میزان پاسخ به آن 60 - 24 درصد

را با القای چرخه کوری در کبد و بافت‌های خارج کبدی تشدید می‌کند و محرک‌های اشتها مانند مجسترو (آنتاگونیست سایتوکین) در این شرایط مفید خواهند بود. البته، مطالعات بیانگر آن هستند که مجسترو از درونابینول (آگونیست گیرنده کانابینوئید) موثرتر است (5، 4).

سر می کاهش یابد و لیپولیز افزایش پیدا کند. 2 - آلفا - گلیکوپروتئین آدنوزین - 5 - منوفسفات حلقوی را در آدیپوسیت‌ها تحریک می‌کند که منجر به آزاد کردن اسیدهای چرب آزاد گلیسرول و ورود آن‌ها به گردش خون می‌شود. تولید لاکتات بیش از حد از سلول‌های تولیدی به هدر رفتن انرژی

منابع

1. Rossouw JE. Anderson GL. Prentice RL. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *J Am Med Assoc* 2002; 288:321-333.
2. Hayes DF. Clinical practice. Follow-up of patients with early breast cancer. *N Engl J Med* 2007; 356(24): 2505-2513.
3. Warner E. Clinical practice. Breast-cancer screening. *N Engl J Med*. 2011; 365(11):1025-1032.
4. Carlson RW. Allred DC. Anderson BO. Breast cancer. Clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Cancer Netw* 2009 ;7(2): 122-192.
5. Chlebowski RT. Kuller LH. Prentice RL. Breast cancer after use of estrogen plus progestin in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2009; 360(6):573-587

