

## Survival analysis of breast cancer cases under the regimens of anthracycline alone and combined with taxanes (2004-2012)

Ehsani M<sup>1,2</sup>, Atoof F<sup>3\*</sup>, Nasri N<sup>4</sup>

- 1- Infectious Diseases Research Center, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, I. R. Iran.  
2- Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, I. R. Iran.  
3- Department of Biostatistics and Epidemiology, Faculty of Health, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, I. R. Iran.  
4- Student Research Committee, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, I. R. Iran.

Received May 23, 2015; Accepted January 30, 2016

### Abstract:

**Background:** Breast cancer (BC) is the most common cancer among women. Early diagnosis, treatment and prevention of BC is among the most debated topics in the world. Early diagnosis and appropriate treatment of BC can decrease the mortality rate to 2.2% per year. The aim of this study was to analyze the survival of patients with BC treated with anthracycline alone and combined to Taxane.

**Materials and Methods:** In this historic cohort study the BC cases (n=160) referred to oncology clinics during 2004-2012 were divided to two treatment groups (Anthracycline alone and Anthracycline+Taxane). Patients were followed-up until death or exclusion from study. On demand, every 6 months a bone scan and CT was taken; every 3 months using blood tests the cases were followed-up. The samples were analyzed for estrogen, progesterone and HER2 Neu receptor and then survival analysis.

**Result:** All cases (n=160) were divided into two equal treatment groups (Mean age: 47.4 years). While no significant difference was found between the two groups for age, estrogen, progesterone, HER2 Neu receptor, size/type of tumor, number of lymph node and metastasis rate, the mortality and exacerbation rates in Anthracycline group (12.5% and 7.5%, respectively) was significantly higher compared to Taxane group (3.8% and 0, respectively). In addition, the survival rate in Taxane group was higher.

**Conclusions:** Use of Taxane for BC reduces the mortality and exacerbation rates but increases its survival rate and life expectancy.

**Keywords:** Survival rate, Anthracycline, Taxane, Breast cancer

\* Corresponding Author.

**Email:** atoof@alumnus.tums.ac.ir

**Tel:** 0098 913 276 4108

**Fax:** 0098 31 554 0026

Conflict of Interests: *No*

Feyz, *Journal of Kashan University of Medical Sciences*, June, 2016; Vol. 20, No 2, Pages 180-187

Please cite this article as: Ehsani M, Atoof F, Nasri N. Survival analysis of breast cancer cases under the regimens of anthracycline alone and combined with taxanes (2004-2012). *Feyz* 2016; 20(2): 180-7.

# تحلیل بقای بیماران مبتلا به سرطان پستان تحت رژیم‌های آنتراسیکلین به‌تنهایی و آنتراسیکلین همراه با تاکسان‌ها در بازه زمانی ۱۳۸۳ تا ۱۳۹۱

مجید احسانی<sup>۱</sup>، فاطمه عطف<sup>۳\*</sup>، ندا نصری<sup>۴</sup>

## خلاصه:

**سابقه و هدف:** سرطان پستان شایع‌ترین سرطان در بین زنان ایالات متحده می‌باشد. و پیشگیری، تشخیص زودهنگام و درمان آن از مهم‌ترین و مطرح‌ترین مباحث علمی روز دنیا است. مرگ‌ومیر ناشی از این بیماری از سال ۱۹۹۰ در ایالات متحده تا ۲۴ درصد کاهش یافته است. هدف این مطالعه تحلیل بقای بیماران مبتلا به سرطان پستان تحت رژیم‌های آنتراسیکلین به‌تنهایی و آنتراسیکلین همراه با تاکسان‌ها می‌باشد.

**مواد و روش‌ها:** در این مطالعه کوهورت تاریخی، بیماران مبتلا به سرطان پستان مراجعه‌کننده به درمانگاه‌های آنکولوژی طی سال‌های ۱۳۹۱-۱۳۸۳، در دو گروه درمانی تحت رژیم‌های آنتراسیکلین و آنتراسیکلین همراه با تاکسان‌ها قرار گرفتند. بیماران تا خروج از مطالعه یا فوت تحت پیگیری بودند. هر ۶ ماه یکبار بیماران با گرافی قفسه سینه، شکم و لگن و سی‌تی‌اسکن بر حسب نیاز و آزمایش خون هر ۳ ماه یکبار بررسی می‌شدند. هم‌چنین، نمونه‌ها از لحاظ گیرنده‌های استروژن، پروژسترون و HER2Neu مشخص شدند. پس از جمع‌آوری اطلاعات، بیماران از نظر بقا تجزیه و تحلیل شدند.

**نتایج:** از ۱۶۰ بیمار، ۸۰ نفر در دو گروه درمانی قرار داشتند. بین دو گروه تفاوت معنی‌داری در سن، گیرنده استروژن، پروژسترون، و HER2 Neu، اندازه و نوع تومور، تعداد گره لنفی درگیر و متاستاز پیدا نشد، اما میزان مرگ و عود در گروه آنتراسیکلین به‌ترتیب برابر ۱۲/۵ و ۷/۵ درصد بود که نسبت به گروه تاکسان‌ها با میزان مرگ ۳/۸ درصد و بدون هیچ عودی به‌طور معنی‌داری بالاتر بود. هم‌چنین، میزان بقا نیز در گروه تاکسان‌ها بالاتر بود.

**نتیجه‌گیری:** استفاده از تاکسان‌ها در شیمی‌درمانی بیماران سرطان پستان سبب کاهش مرگ و عود بیماری و افزایش میزان بقا می‌شود. بنابراین، می‌توان با استفاده از تاکسان‌ها در رژیم درمانی آنها امید به زندگی را افزایش داد.

**واژگان کلیدی:** بقای بیماران، آنتراسیکلین، تاکسان، سرطان پستان

دو ماه‌نامه علمی- پژوهشی فیض، دوره بیستم، شماره ۲، خرداد و تیر ۱۳۹۵، صفحات ۱۸۷-۱۸۰

## مقدمه

دو عامل مهم یعنی شایع بودن بیماری و نیز جوان یا میان‌سال بودن اغلب مبتلایان به آن سبب شده که مبحث سرطان پستان و راه‌های پیشگیری، تشخیص زودهنگام و درمان آن از مهم‌ترین و مطرح‌ترین مباحث علمی روز دنیا باشد. از سال ۱۹۹۰ میزان مرگ‌ومیر ناشی از سرطان پستان در ایالات متحده تا ۲۴ درصد کاهش یافته و کاهش مشابهی نیز در سایر کشورها مشاهده شده است [۱]. پروگنوز بیماری وابسته به عواملی مثل درگیری غدد لنفاوی، اندازه تومور، وجود یا عدم وجود گیرنده‌های استروژن و پروژسترون، سن، مورفولوژی تومور، محتوای DNA و قابلیت تکثیرپذیری آن می‌باشد [۳-۱]. درمان‌هایی که تاکنون برای این بیماری ارائه شده، شامل موارد جراحی، شیمی‌درمانی، رادیوتراپی و اندوکرتین‌تراپی می‌باشد. رژیم‌های درمانی که برای شیمی‌درمانی استفاده شده است شامل CAF (cyclophosphamide, doxorubicin, Fluoro-FEC, AC (Doxorubicin, cyclophosphamide), uracil) (Fluorouracil, Epirubicin, cyclophosphamide) AC×4+Paclitaxel×4 می‌باشد [۳-۱]. مطالعات گوناگون نشان داده‌اند که نتایج شیمی‌درمانی در سیکل‌های متعدد (۴ تا ۸ بار) به-

در ایالات متحده سرطان پستان شایع‌ترین علت سرطان در بین خانم‌ها و دومین علت مرگ ناشی از سرطان می‌باشد [۱]. بر اساس آخرین اطلاعات، در آمریکا طی سال ۲۰۰۵ بیش از ۲۵۰۰۰۰ مورد جدید این بیماری کشف شده و حدوداً ۴۰۰۰۰ مورد مرگ ناشی از آن وجود داشته است [۲]. هرچند شیوع آن در کشورهای درحال توسعه کمتر از آمریکا و اروپاست، اما متأسفانه آمار آن در این کشورها نیز در حال افزایش است.

<sup>۱</sup> استادیار، مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

<sup>۲</sup> استادیار، گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

<sup>۳</sup> استادیار، گروه آمار زیستی و اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

<sup>۴</sup> دانشجوی پزشکی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

## \* نشانی نویسنده مسئول:

کاشان، کیلومتر ۵ بلوار قطب راوندی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، دانشکده بهداشت

تلفن: ۰۹۱۳ ۲۷۶۴۱۰۸ | دورنویس: ۰۳۱ ۵۵۵۴۰۰۲۶

پست الکترونیکی: atooof@alumnus.tums.ac.ir

تاریخ دریافت: ۹۴/۳/۲ | تاریخ پذیرش نهایی: ۹۴/۱۱/۱۰

است [۱۶]. در این مطالعه درصد هستیم که میزان بقای بیماران مبتلا به سرطان پستان شهرستان کاشان که تحت شیمی‌درمانی استاندارد بوده و تاکسول نیز دریافت کرده‌اند را نسبت به بیمارانی که تاکسول دریافت نکرده‌اند، مقایسه کنیم.

### مواد و روش‌ها

بیماران این مطالعه کوهورت تاریخی افراد مراجعه کننده به درمانگاه آنکولوژی بیمارستان شهید بهشتی کاشان بودند که در فاصله سال‌های ۱۳۸۳ تا ۱۳۹۱ وارد مطالعه شده و بعد از آن حداقل به مدت یک‌سال مورد درمان و پیگیری قرار گرفته بودند. بیماران این تحقیق مبتلایان به سرطان پستان قابل جراحی بودند که حاشیه جراحی منفی داشته و برحسب مورد تحت جراحی ماستکتومی تعدیل شده (MRM; Modified radical mastectomy) یا جراحی لامپکتومی قرار گرفته بودند. در افرادی که تحت جراحی MRM قرار گرفته بودند، شیمی‌درمانی و رادیوتراپی بر حسب اندیکاسیون انجام می‌شده و در همه افرادی که تحت جراحی لامپکتومی قرار گرفته بودند، شیمی‌درمانی و رادیوتراپی انجام می‌شده است. حجم نمونه با استفاده از  $HR=0.82$  و  $d=0.23$  و  $p1=p2=0.05$  که از مطالعات قبلی [۴] به دست آمده بود و نیز در نظر گرفتن توان ۸۰ درصد و سطح اطمینان ۹۵ درصد، ۱۹۴ نفر برآورد شد. در این صورت باید از هر گروه تاکسان+آنتراسیکلین و آنتراسیکلین به تنهایی ۹۷ بیمار انتخاب شود، اما با توجه به فقدان این تعداد نمونه، ۸۰ نفر از هر گروه درمانی در درمانگاه‌های خون و آنکولوژی مورد استفاده قرار گرفتند. معیارهای ورود عبارت بودند از: ابتلا به سرطان سینه، داشتن رضایت مبنی بر ارائه اطلاعات مورد نیاز تحقیق و حاشیه جراحی منفی. معیارهای خروج نیز عبارت بودند از: داشتن متاستاز، عود بیماری و داشتن بیماری‌های بدخیم و سرطان‌های همراه در بدو ورود به کلینیک. بیماران در دو گروه درمانی تحت رژیم‌های حاوی آنتراسیکلین و رژیم‌های حاوی آنتراسیکلین و تاکسان‌ها قرار گرفتند. بیماران بعد از تکمیل دوره درمانی با استفاده از اطلاعاتی که در پرونده آنها در درمانگاه قید شده بود، مورد پیگیری قرار گرفته بودند تا زمانی که فوت کنند و یا به نوعی از مطالعه خارج شوند (لازم به ذکر است که ممکن است تعدادی از افراد در تمام طول مطالعه زنده بمانند). بیماران هر ۶ ماه بر حسب اندیکاسیون تحت گرافی قفسه سینه از لحاظ بررسی متاستاز ریوی و سی‌تی‌اسکن شکم و لگن از لحاظ متاستاز کبد قرار گرفته و در صورت ایجاد علائم استخوانی، اسکن استخوان انجام می‌شده است. در صورت شک به متاستاز مغزی، سی‌تی‌اسکن مغز یا

دست می‌آید. سیکل‌های متعدد شیمی‌درمانی تکمیلی به خصوص شیمی‌درمانی حاوی آنتراسیکلین‌ها برای بیماران با غدد لنفاوی درگیر و همچنین غدد لنفاوی غیردرگیر ولی در معرض خطر بالا مفید می‌باشد. گیرنده‌های هورمونی نقش مهمی در پیش‌بینی اینکه آیا شیمی‌درمانی بر روی تومور موثر است، برعهده دارند؛ مثلاً تومورهایی که گیرنده استروژن (ER) منفی هستند بیشتر از ER مثبت‌ها به شیمی‌درمانی حساس‌اند. مطالعات گذشته‌نگر نشان داده‌اند که شیمی‌درمانی برپایه آنتراسیکلین به اضافه تاکسان‌ها روی بیماران با غدد لنفاوی درگیر نتایج بهتری داشته است. تومورهایی که گیرنده‌های هورمونی مثبت داشته و HER2 منفی هستند و تحت شیمی‌درمانی قرار می‌گیرند، نسبت به آنهایی که گیرنده هورمونی منفی دارند، بیشتر به درمان اندوکراین (تاموکسیفن) حساسند و کمتر به شیمی‌درمانی کمکی. مطالعات نشان داده‌اند که paclitaxel میزان بقای بدون بیماری را در بیماران لنف نود مثبت افزایش می‌دهد؛ به خصوص اگر برپایه رژیم حاوی آنتراسیکلین باشد [۱]. تاکسول به طور متوسط در ۴ سیکل درمانی استفاده می‌شود و طی انفوزیون وریدی سه ساعته هر سه هفته یکبار تجویز می‌گردد. در یک مطالعه بعد از جراحی سرطان پستان بیماران با غدد لنفاوی درگیر را با ترکیب سیکلوفسفامید و Doxorubicin برای ۴ سیکل شیمی‌درمانی کردند و به عده‌ای از آنها ۴ سیکل شیمی‌درمانی اضافی با تاکسول نیز تجویز گردید که نتایج آن نشان داده است میزان بقای بدون بیماری در کسانی که شیمی‌درمانی با تاکسول اضافه شده بود افزایش یافته است [۴]. از طرفی در مطالعه دیگر که در سال ۲۰۱۳ بر روی ۲۵۳ بیمار مبتلا به سرطان پستان تحت رژیم درمانی آنتراسیکلین و غیرآنتراسیکلین انجام گرفت نشان داده شد که میزان بقا، شکست درمان و بهترین میزان پاسخ ترکیبی بین دو گروه (درمان شده با آنتراسیکلین و غیرآنتراسیکلین) تفاوت معنی‌داری نداشته است [۵]. دو متآنالیز انجام شده روی بیماران مبتلا به سرطان پستان نشان داد که میزان بقا ۵ ساله در بیمارانی که رژیم درمانی تاکسان‌ها به همراه آنتراسیکلین دریافت کرده بودند، در مقایسه با افرادی که تنها رژیم آنتراسیکلین دریافت کرده بودند، بیشتر می‌باشد [۷،۶]. بسیاری از مطالعات انجام شده نشان می‌دهد که افزودن تاکسان‌ها به رژیم درمانی سبب افزایش میزان بقا ۵ ساله می‌شود [۸-۱۲]، اما بعضی از مطالعات دیگر خلاف این نتیجه را بیان کرده‌اند [۱۳-۱۵]. هم‌چنین، در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۱۴ انجام گرفت، مشخص شد که میزان بقا در بیماران مبتلا به سرطان سینه که رژیم آنتراسیکلین دریافت کرده بودند، تنها در افرادی که بیان گیرنده‌های استروژن و پروژسترون کم بوده و یا اصلاً وجود نداشته است، کمتر از دیگر افراد بوده

گروه آنتراسیکلین بیشتر زنده مانده بودند (۹۶/۲ در مقابل ۸۷/۵ درصد) و نیز مرگ در گروه تحت درمان آنتراسیکلین بیشتر از گروه دیگر بود (۱۲/۵ در مقابل ۳/۸ درصد) ( $P=۰/۰۴۲$ ). هم-چنین، نتایج حاصله نشان می‌دهد که از لحاظ عود بیماری بین دو گروه درمانی تفاوت معنی‌دار آماری وجود دارد؛ به طوری که بیماران که تحت درمان با تاکسان+آنتراسیکلین قرار گرفته بودند، هیچ‌گونه عود بیماری را تجربه نکردند، در حالی که عود بیماری در گروه تحت درمان آنتراسیکلین ۷/۵ درصد بود ( $P=۰/۰۲۸$ ) (جدول شماره ۱). Disease-free survival ۵ ساله در گروه تاکسان بالاتر از گروه آنتراسیکلین بود و برای ۷ سال این میزان اختلاف در Disease-free survival افزایش پیدا کرده بود. به علاوه، Overall survival ۵ ساله دو گروه مطالعه با هم برابر بوده، اما برای ۷ سال گروه تاکسان بیشتر می-شد. تعداد eventها در طول دوره مورد مطالعه در Disease-free survival در دو گروه درمانی تاکسان و غیرتاکسان به-ترتیب ۷ و ۱۶ و برای Overall survival هم در دو گروه مذکور به ترتیب ۳ و ۱۰ مشاهده شد. آزمون Log-Rank نشان داد که دو گروه درمانی تفاوت معنی‌داری از لحاظ Disease-free survival ( $P=۰/۴۶$ ) و Overall survival ( $P=۰/۷۸$ ) با هم ندارند (جدول شماره ۲ و نمودارهای شماره ۱ و ۲).

#### بحث

در مطالعه حاضر میانگین سن افراد مورد مطالعه ۴۷/۴۱±۱۰/۰۸ سال بود. هم‌چنین، بیشترین فراوانی بیماران مبتلا به سرطان سینه بین سن ۴۰-۴۹ سال بود که این سن بیشترین درگیری به سرطان سینه در مطالعات مختلف می‌باشد. نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که بیشتر بیماران دارای گیرنده استروژن (+) بوده و تنها تعداد اندکی از بیماران دارای گیرنده استروژن (-) بودند. هم‌چنین، با آنالیزهای آماری که انجام گردید مشخص شد که از لحاظ گیرنده استروژن بین دو گروه درمانی رابطه معنی‌دار وجود ندارد. از آنجائی که برخی از این نشان‌گرهای زیستی به-عنوان Predictive factor نیز کاربرد دارند، یعنی علاوه بر خاصیت تعیین پیش‌آگهی بیماری به‌عنوان یک عامل Prognostic توانایی تخمین پاسخ‌دهی به درمان ضد سرطان را نیز دارند، لذا با تغییر این عوامل در سنین بالاتر، درمان‌های ضد سرطان نیز بر مبنای سن بیمار تغییر خواهد یافت [۱۷].

MRI مغز انجام می‌شده است. آنالیز کامل سلول‌های خونی (CBC)، بررسی آنزیم‌های کبدی، کلیوی و تومور مارکرهای CEA, CA-15.3 در هر ویزیت انجام می‌شده است. لازم به ذکر است که بر اساس گزارش پاتولوژی نمونه جراحی اولیه سرطان وجود گیرنده‌های هورمونی از جمله گیرنده‌های استروژن، پروژسترون و HER2 Neu مشخص می‌شده است. بعد از جمع-آوری داده‌ها، اطلاعات بیماران دو گروه توسط آنالیز بقا مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفته و به مقایسه بقای (بقای بدون بیماری و بقای کلی) دو گروه با در نظر گرفتن سایر فاکتورهایی که احتمالاً بر پیامدهای دو گروه تاثیر می‌گذارند، پرداخته شد. پیامد بیماری شامل موارد متاستاز، عود و بقای بیمار در مدت مطالعه می‌باشد. جهت بررسی ارتباط نوع درمان با فاکتورهای دموگرافیک و بالینی از طریق آزمون مجذور کای و در صورت لزوم آزمون دقیق انجام گرفت و سپس از نمودار کاپلان مایر برای بقای کلی (Overall survival) و میزان بقای بدون بیماری (Disease-free survival) جهت مقایسه گرافیکی استفاده شد. از آنجا که دو گروه درمانی از لحاظ متغیرهای دموگرافیک و بالینی تفاوت معنی‌داری با هم نداشتند از آزمون Log-Rank جهت بررسی تفاوت در دو گروه استفاده گردید و لذا مدل کاکس و یا سایر مدل‌های پارامتریک جهت کنترل مخدوش‌کننده‌ها مورد استفاده قرار نگرفت. سطح معنی‌داری نیز ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

#### نتایج

مطالعه حاضر روی ۱۶۰ نفر (۸۰ نفر در هر گروه) با میانگین سنی ۴۷/۴۱±۱۰/۰۸ سال انجام شد که از این تعداد ۳ نفر (۱/۸ درصد) مرد و ۱۵۷ نفر (۹۸/۲ درصد) زن بودند. یافته-های مطالعه حاضر نشان داد که برای اطلاعات دموگرافیک و اندازه تومور، تعداد گره لنفاوی درگیر، نوع تومور و میزان بروز متاستاز میان دو گروه درمانی تفاوت معنی‌داری وجود ندارد. هم‌چنین، در این مطالعه مشخص شد از نظر وجود گیرنده استروژن، پروژسترون و Her2neu میان گروه‌های مورد مطالعه تفاوت معنی‌داری وجود ندارد (جدول شماره ۱). نتایج حاصله نشان می‌دهد که بین دو گروه درمانی، تفاوت معنی‌داری از لحاظ وضعیت عود و مرگ‌ومیر وجود دارد؛ به گونه‌ای که بیماران که تحت درمان با تاکسان+آنتراسیکلین قرار گرفته بودند، نسبت به

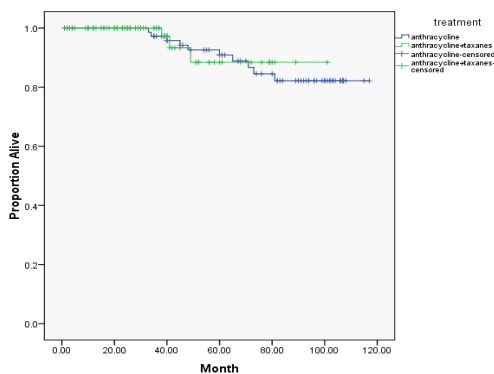
جدول شماره ۱- فراوانی اطلاعات دموگرافیک، آزمایشگاهی و پیامدهای مورد بررسی در گروه‌های مورد مطالعه

| گروه درمانی                 | گروه درمانی متغیر | آنتراسیکلین<br>تعداد (%) | تاکسان+آنتراسیکلین<br>تعداد (%) | کل بیماران | P     |
|-----------------------------|-------------------|--------------------------|---------------------------------|------------|-------|
| سن                          | زیر ۴۰ سال        | ۱۷(۲۱/۸)                 | ۲۳(۲۸/۸)                        | ۴۰ (۲۵/۳)  | ۰/۶۵  |
|                             | ۴۰-۴۹             | ۳۲(۴۱)                   | ۳۲ (۴۰)                         | ۶۴ (۴۰/۵)  |       |
|                             | ۵۰-۵۹             | ۲۰ (۲۵/۶)                | ۱۵ (۱۸/۸)                       | ۳۵ (۲۲/۲)  |       |
|                             | ۶۰ +              | ۹ (۱۱/۵)                 | ۱۰(۱۲/۵)                        | ۱۹ (۱۲)    |       |
| اندازه تومور<br>(سانتی‌متر) | <۲                | ۴(۵/۱)                   | ۴(۵/۱)                          | ۸ (۵/۱)    | ۰/۹۳  |
|                             | ۲-۵               | ۶۹(۸۷/۳)                 | ۷۰ (۸۹/۷)                       | ۱۳۹ (۸۸/۵) |       |
|                             | >۵                | ۶ (۷/۶)                  | ۴ (۵/۱)                         | ۱۰ (۶/۴)   |       |
| تعداد گره لنفاوی<br>درگیر   | <۴                | ۵۷(۷۲/۲)                 | ۵۶(۷۰)                          | ۱۱۳ (۷۱/۱) | ۰/۶   |
|                             | ۴-۱۰              | ۱۸(۲۲/۸)                 | ۲۲ (۲۷/۵)                       | ۴۰ (۲۵/۲)  |       |
|                             | >۱۰               | ۴ (۵/۱)                  | ۲ (۲/۵)                         | ۶ (۳/۸)    |       |
| گیرنده استروژن              | +                 | ۳۱(۳۸/۸)                 | ۲۱(۲۶/۲)                        | ۵۲ (۳۳/۵)  | ۰/۰۹  |
|                             | -                 | ۴۹(۶۱/۲)                 | ۵۹ (۷۳/۸)                       | ۱۰۸ (۶۷/۵) |       |
| گیرنده پروژسترون            | +                 | ۴۹(۶۱/۲)                 | ۵۴(۶۷/۵)                        | ۱۰۳ (۶۴/۴) | ۰/۴۱  |
|                             | -                 | ۳۱(۳۸/۸)                 | ۲۶ (۳۲/۵)                       | ۵۷(۳۵/۶)   |       |
| Her2neu                     | +                 | ۳۰ (۳۷/۵)                | ۲۸(۳۵/۴)                        | ۵۸ (۳۶/۵)  | ۰/۷۹  |
|                             | -                 | ۵۰(۶۲/۵)                 | ۵۱ (۶۴/۶)                       | ۱۰۱(۶۳/۵)  |       |
| نوع تومور                   | داکتال            | ۷۱ (۸۸/۸)                | ۷۴(۹۳/۷)                        | ۱۴۵ (۹۰/۶) | ۰/۴۲  |
|                             | انواع دیگر*       | ۹(۱۱/۲)                  | ۶ (۶/۳)                         | ۱۵(۹/۴)    |       |
| وضعیت بیمار                 | زنده              | ۷۰ (۸۷/۵)                | ۷۷(۹۶/۲)                        | ۱۴۷ (۹۱/۹) | ۰/۰۴۳ |
|                             | مرده              | ۱۰(۱۲/۵)                 | ۳ (۳/۸)                         | ۱۳(۸/۱)    |       |
| عود بیماری                  | خیر               | ۷۴ (۹۲/۵)                | ۸۰(۱۰۰)                         | ۱۵۴ (۹۶/۲) | ۰/۰۲۸ |
|                             | بله               | ۶(۷/۵)                   | ۰ (۰)                           | ۶(۳/۸)     |       |
| متاستاز                     | +                 | ۶۸ (۸۵)                  | ۷۲(۹۰)                          | ۱۴۰ (۸۷/۵) | ۰/۳۴  |
|                             | -                 | ۱۲(۱۵)                   | ۸ (۱۰)                          | ۲۰(۱۲/۵)   |       |

جدول شماره ۲- Overall و Disease-free survival

۵ و ۷ ساله در گروه‌های مورد مطالعه

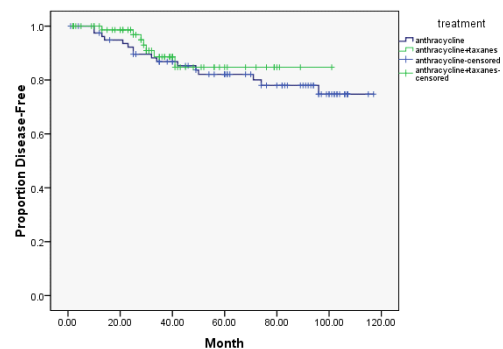
| گروه درمانی          | Disease-Free survival |        | overall survival |        |
|----------------------|-----------------------|--------|------------------|--------|
|                      | ۵ ساله                | ۷ ساله | ۵ ساله           | ۷ ساله |
| آنتراسیکلین          | ۰/۸۲                  | ۰/۷۸   | ۰/۸۹             | ۰/۸۲   |
| تاکسان + آنتراسیکلین | ۰/۸۶                  | ۰/۸۶   | ۰/۸۹             | ۰/۸۹   |



ند

نمودار شماره ۲- Overall survival در گروه‌های مورد مطالعه

مثال واضح و رایج در این مورد، وضعیت گیرنده استروژن (ER) است که ارتباط معنی‌داری بین وضعیت مثبت این گیرنده (ER+) با افزایش سن بیماران مبتلا به سرطان پستان وجود دارد؛ به همین دلیل، پاسخ‌دهی به دیگر درمان‌های ضد استروژنی از پایه-های اصلی درمان ضد سرطان پستان در سنین بالا است [۱۸].



نمودار شماره ۱- Disease-free survival در گروه‌های مورد

مطالعه

پستان است. Her-2 علاوه بر تأثیر مستقیمی که خود بر سیر بالینی سرطان پستان می‌گذارد با سایر عواملی که زیرساخت‌های زیستی این بیماران را تغییر می‌دهند نیز در تعامل است و باعث تغییر در پاسخ‌های درمانی به داروهای مختلف شیمی‌درمانی می‌شود [۲۶-۲۱]. مطالعه ما نشان داد که بیشتر بیمارانی که تحت درمان قرار گرفته بودند، زنده مانده بودند. هم‌چنین، نتایج حاصله نشان می‌دهد که از لحاظ وضعیت بیمار تفاوت بین دو گروه درمانی از لحاظ آماری معنی‌دار بود؛ به‌گونه‌ای که بیمارانی که تحت درمان با تاکسان+آنتراسیکلین قرار گرفته بودند، بیشتر زنده مانده بوده و از طرفی مرگ در گروه تحت درمان آنتراسیکلین بیشتر از گروه دیگر بود. بیشتر بیماران که تحت درمان قرار گرفته بودند عود نداشتند. هم‌چنین، نتایج حاصله نشان می‌دهد که از لحاظ عود بیماری تفاوت بین دو گروه درمانی از لحاظ آماری معنی‌دار بود؛ به‌گونه‌ای که بیمارانی که تحت درمان با تاکسان+آنتراسیکلین قرار گرفته بودند، هیچ‌گونه عود بیماری را تجربه نکردند و از طرفی عود بیماری فقط در گروه تحت درمان آنتراسیکلین دیده شد. بنابراین می‌توان دریافت که مرگ و عود بیماری در گروهی که تحت درمان با تاکسان+آنتراسیکلین بودند، کمتر بوده است. هم‌چنین، نتایج حاصل از مطالعه ما نشان داد که Disease-free survival ۵ ساله برای گروه تاکسان بالاتر از گروه آنتراسیکلین بود و برای ۷ سال این میزان اختلاف در Disease-free survival افزایش پیدا کرده است. از طرف دیگر Overall survival ۵ ساله برای دو گروه برابر بود، اما برای ۷ سال در گروه تاکسان بیشتر می‌شد. در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۰۸ توسط Karen Bullock و همکاران انجام گرفت نشان داده شد که شیمی‌درمانی برای بیماران مبتلا به سرطان سینه با اضافه نمودن تاکسان‌ها به رژیم درمانی سبب افزایش Overall survival و کاهش میزان بروز عود می‌شود [۲۷]. در یک مطالعه دیگر نیز نشان داده شد که با اضافه کردن تاکسان‌ها به رژیم درمانی برای بیماران سرطان سینه، متوسط Overall survival در این بیماران افزایش پیدا کرده و به ۳۱/۳ ماه رسیده است و هم‌چنین در این مطالعه مشخص شد که پاسخ-دهی به درمان هم افزایش پیدا کرده و عود بیماری کاهش پیدا کرده است [۲۸]. هم‌چنین، نشان داده شده است که با اضافه کردن تاکسان‌ها به رژیم درمانی برای بیماران سرطان سینه متوسط Overall survival در این بیماران افزایش پیدا کرده و به ۳۸/۷ ماه رسیده و به‌علاوه در این مطالعه مشخص شد که پاسخ‌دهی به درمان هم افزایش پیدا کرده و عود بیماری کاهش پیدا کرده است [۲۹]. در مطالعه‌ای دیگر که در سال ۲۰۰۷ توسط Pegram و همکاران انجام گرفت نشان داده شد که با اضافه کردن

استروژن نقش بسیار مهمی در ایجاد و پیشرفت سرطان پستان به عهده دارد. این تأثیر در سه مورد از قطعی‌ترین عوامل خطر (Risk factor) سرطان پستان که با تغییرات ترشح استروژن مرتبط‌اند، منعکس می‌شود. این سه عامل خطر عبارتند از: سن زمان اولین قاعدگی (منارک)، سن زمان یائسگی و سن در زمان اولین حاملگی با دوره کامل (Full term). در حدود ۶۰ درصد موارد سرطان پستان از نظر گیرنده‌های استروژنی مثبت هستند (ER+). این تومورها سرعت رشد کندتری دارند، معمولاً به‌خوبی تمایز پیدا می‌کنند و طول عمر بدون بیماری (DFS) طولانی‌تری را برای بیمار رقم می‌زنند [۱۹]. نتایج حاصل از مطالعه حاضر نشان می‌دهد که بیشتر بیماران دارای گیرنده پروژسترون (+) بودند و تعداد اندکی از بیماران گیرنده پروژسترون (-) داشتند. هم‌چنین، نتایج حاصله نشان می‌دهد که از لحاظ گیرنده پروژسترون تفاوت بین دو گروه درمانی از لحاظ آماری معنی‌دار نبود. تعامل بین استروژن و پروژسترون در ایجاد سرطان پستان از اهمیت خاص برخوردار است؛ به‌طوری‌که وقتی توموری ER (+) و PR (-) باشد، تنها در یک‌سوم موارد به درمان‌های ضد استروژنی (تاموکسیفن) بر علیه سرطان پستان پاسخ خواهد داد. گیرنده‌های پروژسترونی (PR) هم مانند گیرنده‌های استروژنی از عوامل تعیین پیش‌آگهی سرطان پستان به‌شمار می‌روند؛ به‌طوری‌که اگر تراکم نوع  $\alpha$  گیرنده PR در توموری بیشتر از نوع  $\beta$  باشد، سریع‌تر دچار عود می‌شوند و تهاجمی‌تراند. نسبت PR- $\alpha$  به PR- $\beta$  نه تنها در زیست‌شناختی سرطان پستان، بلکه در پاسخ درمانی تومورهای ER (+) نیز دخالت می‌کند، یعنی تومورهای PR (-) و ER (+) نسبت به تومورهای PR (+) و ER (-) پاسخ کمتری به درمان‌های ضد استروژنی می‌دهند [۲۰]. در مطالعه حاضر مشخص شد که بیشتر بیماران دارای Her2neu (-) بودند و اندک بیماران Her2neu (+) داشتند. هم‌چنین، نتایج حاصله نشان می‌دهد که از لحاظ Her2neu تفاوت بین دو گروه درمانی از لحاظ آماری معنی‌دار نبود. دانستن وضعیت Her-2 امروزه به‌عنوان یکی از ضروری‌ترین پیش‌نیازها در بیماران با سرطان پستان درآمده است؛ چرا که وضعیت Her-2 (+) تخمین‌زننده سرعت رشد بیشتر تومور، خاصیت تهاجمی بیشتر و قدرت متاستاز بالاتر و در نتیجه DFS یا طول دوره بدون بیماری کوتاه‌تری خواهد بود. یعنی Her-2 یک عامل تعیین پیش‌آگهی ضعیف برای بیماران سرطان پستان است. امروزه Herceptin یا Trastuzumab که یک آنتی‌بادی بر ضد گیرنده Her-2 می‌باشد، کم‌کم به‌صورت یک درمان رایج و مؤثر در موارد Her-2 (+) سرطان متاستاتیک پستان درآمده است که دلیل بر نقش تخمین‌زننده پاسخ‌دهی به درمان Her-2 در سرطان

موجود و به‌کارگیری کاراترین روش‌های آماری، یک مطالعه آینده‌نگر طراحی گردد تا با اطلاعات جامع‌تری که جمع‌آوری می‌شود، نتایج بهتری حاصل شود.

#### نتیجه‌گیری

استفاده از تاکسان‌ها در شیمی‌درمانی مبتلایان به سرطان پستان سبب کاهش مرگ و عود بیماری شده و هم‌چنین میزان بقا را افزایش می‌دهد. بنابراین، می‌توان با استفاده از تاکسان‌ها در رژیم درمانی این بیماران امید به زندگی را افزایش داد.

#### تشکر و قدردانی

این پژوهش برگرفته از پایان‌نامه دکتری حرفه‌ای پزشکی بوده و با حمایت‌های معنوی و مادی معاونت محترم تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی کاشان با شماره طرح ۹۳۸۵ انجام یافته است. بدین‌وسیله از زحمات این عزیزان تقدیر و تشکر به-عمل می‌آید.

#### References:

- [1] Vincent T, DeVita Jr, Theodore S, Lawrence MD, Steven A, Rosenberg MD, et al. Devita, Hellman, Rosenberg Cancer: principles and practice of oncology. 10<sup>th</sup> ed. Wolters Kluwer; 2015. p. 1117-56.
- [2] Skeel R. Handbook of cancer chemotherapy. 6<sup>th</sup> ed. New York: Lippincott Williams and Wilkins Co; 2003.
- [3] Casciatic Dennis A, Lowitz Barry B. Manual of clinical oncology. 4<sup>th</sup> ed. Spiral-bound; 2000. p. 218-37.
- [4] Henderson IC, Berry DA, Demetri GD, Cirincione CT, Goldstein LJ, Martino S, et al. Improved outcomes from adding sequential Paclitaxel But Not from Escalating Doxorubicin Dose in an Adjuvant Chemotherapy Regimen for Patient with Node- positive Primary Breast Cancer. *J Clinical Oncol* 2003; 21(6): 976-83.
- [5] Chen WW, Chang DY, Huang SM, Lin CH, Hsu C, Lin MH, et al. The first two lines of chemotherapy for anthracycline-naive metastatic breast cancer: a comparative study of the efficacy of anthracyclines and non-anthracyclines. *Breast* 2013; 22(6): 1148-54.
- [6] De Laurentiis M, Canello G, D'Agostino D, Giuliano M, Giordano A, Montagna E, et al. Taxane-based combinations as adjuvant chemotherapy of early breast cancer: a meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol* 2008; 26(1): 44-53.
- [7] Ferguson T, Wilcken N, Vagg R, Ghersi D, Nowak AK. Taxanes for adjuvant treatment of early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (4): CD004421.

docetaxel (تاکسان‌ها) به رژیم درمانی برای بیماران سرطان سینه متوسط Overall survival در این بیماران افزایش پیدا کرده و به ۳۶/۴ ماه رسیده است و هم‌چنین در این مطالعه مشخص شد که پاسخ‌دهی به درمان به ۷۲/۵ درصد افزایش پیدا کرده است [۳۰]. Robert و همکاران نشان داده‌اند که با اضافه کردن paclitaxel (تاکسان‌ها) به رژیم درمانی بیماران سرطان سینه متوسط Overall survival در این بیماران افزایش پیدا کرده و به ۳۲/۲ ماه می‌رسد و هم‌چنین Disease-free survival به ۷/۱ ماه رسیده و پاسخ‌دهی به درمان به ۳۶ درصد افزایش پیدا می‌کند [۳۱]. Slamon و همکاران نیز نشان داده‌اند که با اضافه کردن paclitaxel به رژیم درمانی بیماران سرطان سینه متوسط Overall survival در این بیماران افزایش پیدا کرده و به ۲۲/۱ ماه می‌رسد و هم‌چنین پاسخ‌دهی به درمان به ۴۱ درصد افزایش پیدا می‌کند [۳۲]. باتوجه به حساسیت موضوع درمان این بیماری که اولین سرطان شایع در بین زنان است و باتوجه به محدودیت‌های موجود در این مطالعه، پیشنهاد می‌شود بر مبنای اطلاعات

- [8] Henderson IC, Berry DA, Demetri GD, Cirincione CT, Goldstein LJ, Martino S, et al. Improved outcomes from adding sequential paclitaxel but not from escalating doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 976-83.
- [9] Mamounas EP, Bryant J, Lembersky B, Fehrenbacher L, Sedlacek SM, Fisher B, et al. Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: results from NSABP B-28. *J Clin Oncol* 2005; 23(16): 3686-96.
- [10] Roché H, Fumoleau P, Spielmann M, Canon JL, Delozier T, Serin D, et al. Sequential Adjuvant Epirubicin-Based and Docetaxel Chemotherapy for Node-Positive Breast Cancer Patients: The FNCLCC PACS 01 Trial. *J Clin Oncol* 2006; 24(36): 5664-71.
- [11] Francis P, Crown J, Di Leo A, Buyse M, Balil A, Andersson M, et al. Adjuvant chemotherapy with sequential or concurrent anthracycline and docetaxel: Breast International Group 02-98 randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100(2): 121-33.
- [12] Martín M, Rodríguez-Lescure A, Ruiz A, Alba E, Calvo L, Ruiz-Borrego M, et al. Randomized phase 3 trial of fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide alone or followed by paclitaxel for early breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100(11): 805-14.
- [13] Fountzilias G, Skarlos D, Dafni U, Gogas H, Briasoulis E, Pectasides D, et al. Postoperative dose-dense sequential chemotherapy with

epirubicin, followed by CMF with or without paclitaxel, in patients with high-risk operable breast cancer: a randomized phase III study conducted by the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Ann Oncol* 2005; 16(11): 1762-71.

[14] Goldstein LJ, O'Neill A, Sparano JA, Perez EA, Shulman LN, Martino S, et al. Concurrent doxorubicin plus docetaxel is not more effective than concurrent doxorubicin plus cyclophosphamide in operable breast cancer with 0 to 3 positive axillary nodes: North American Breast Cancer Intergroup Trial E 2197. *J Clin Oncol* 2008; 26(25): 4092-9.

[15] Ellis P, Barrett-Lee P, Johnson L, Cameron D, Wardley A, O'Reilly S, et al. Sequential docetaxel as adjuvant chemotherapy for early breast cancer (TACT): an open-label, phase III, randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 373(9676): 1681-92.

[16] Rocca A, Bravaccini S, Scarpi E, Mangia A, Petroni S, Puccetti M, et al. Benefit from anthracyclines in relation to biological profiles in early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2014; 144(2): 307-18.

[17] Balducci L. Management of cancer in the elderly. *Oncology (Williston Park)* 2006; 20(2): 135-43.

[18] Benz CC. Import of aging on the biology of breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008; 66(1): 65-74.

[19] Shao W, Brown M. Advances in estrogen receptor biology prospects for improvements in targeted breast cancer therapy. *Breast Cancer Res* 2004; 6(1): 39-52.

[20] Jacobsen BM, Schittone SA, Richer JK, Horwitz KB. Progesterone independent effects of human progesterone receptors (PR) in estrogen receptor positive breast cancer PR isoform specific gene regulation and tumor biology. *Mol Endocrinol* 2005; 19(3): 574-87.

[21] Wu Y, Mohamed H, Chillar R, Ali I, Clayton S, Slamon D, et al. Clinical Significance of Akt and Her2/neu over expression in African and Latina women with breast cancer. *Breast Cancer Res* 2008; 10(1): R3.

[22] Fleishman SJ, Schlessinger J, Ben-Tal N. Aputative molecular activation switch in the trans membrane domain of erbB2. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99(25): 15937-40.

[23] Lo HW, Hang MC. Nuclear EGFR signaling network in cancers linking EGFR pathway to cell cycle progression nitric oxide pathway and patient survival. *Br J Cancer* 2007; 96 Suppl: R16-20.

[24] Dawood S, Broglio K, Gong Y, Yang WT, Cristofanilli M, Kau SW, et al. Dawood S, et al. Prognostic significance of Her2 status in women with inflammatory breast cancer. *Cancer* 2008; 112(9): 1905-11.

[25] Glöckner S, Buurman H, Kleeberger W, Lehmann U, Kreipe H. Marked intratumoral heterogeneity of c - myc and cyclinD, but not of c - erbB2 amplification in breast cancer. *Lab Invest* 2002; 82(10): 1419-26.

[26] Carlson RW, Moench SJ, Hammond ME, Perez EA, Burstein HJ, Allred DC, et al. HER2 testing in breast cancer NCCN Task Force report and recommendations. *J Natl Compr Canc Netw* 2006; 4 Suppl 3: S1-22.

[27] Bullock K, Blackwell K. Clinical efficacy of taxane-trastuzumab combination regimens for HER-2-positive metastatic breast cancer. *Oncologist* 2008; 13(5): 515-25.

[28] Marty M, Coggiotti F, Maraninchi D et al. Superior long-term survival benefits of trastuzumab plus docetaxel compared to docetaxel alone in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: Patients surviving more than 4 years in the M77001 study. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 100(Suppl 1): S103.

[29] Wardley A, Anton-Torres A, Pivot X, et al. Trastuzumab plus docetaxel with or without capecitabine in patients with HER2-positive advanced/ metastatic breast cancer: First efficacy results from the Phase II MO16419 (CHAT) study. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 100(Suppl 1): S101.

[30] Pegram M, Forbes J, Pienkowski T et al. BCIRG 007: First overall survival analysis of randomized phase III trial of trastuzumab plus docetaxel with or without carboplatin as first line therapy in HER2 amplified metastatic breast cancer (MBC). *J Clin Oncol* 2007; 25: 968S.

[31] Robert N, Leyland-Jones B, Asmar L, Belt R, Ilegbodu D, Loesch D, et al. Randomized phase III study of trastuzumab, paclitaxel, and carboplatin compared with trastuzumab and Taxane-Trastuzumab Combinations in MBC paclitaxel in women with HER-2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2786 -92.

[32] Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001; 344(11): 783-92.