مقایسه اثرات تاموکسیفن در بروز سنگ‌های صفراوی در بیماران زن مبتلا به کانسر پستان

دکتر فرشته کمانی[۱]، دکتر شاپور عزیزی[۲]، دکتر مصطفی جان‌بزرگی*[۳]، دکتر سجاد محمدی[٤]

تاریخ دریافت: ۱۳ تیر ۱۳۹۰ تاریخ پذیرش: ۲۵ مرداد ۱۳۹۰

چکیده

کانسر پستان شایع‌ترین کانسر در زنان و شایع‌ترین علت منجر به مرگ ناشی از سرطان در زنان در سنین ۲۰-۵۹ می‌باشد و مسوول ۱۵درصد مرگ ناشی از سرطان در زنان است. استفاده از تاموکسیفن در بیماران مبتلا به سرطان پستان به‌عنوان درمان هورمونی کمکی، با موفقیت همراه بوده است. هدف از این مطالعه گذشته‌نگر ارزیابی تاثیر تاموکسی فن بر پیدایش سنگ‌های صفراوی در بیماران مبتلا به سرطان پستان می‌باشد. در فاصله سال‌های ۱۳۷۵ تا ۱۳۸۵ مجموع ۷۸۰ بیمار وارد تحقیق قرار گرفته‌اند. از این بیماران ۴۵۳ نفر درمان کمکی شامل تاموکسی فن دریافت کرده بودند و ۳۲۷ نفر از درمان کمکی استفاده نکرده بودند. متوسط مصرف این بیماران حدود ۴ سال و ۲ ماه و بین ۳ تا ۵ سال متغییر بوده است. این بیماران همگی جهت بررسی‌های روتین سونوگرافی کبد و کیسه صفرا داشته‌اند. میانگین پایان پیگیری حدود ۳/۶ سال (دامنه ۶-۱ سال) بوده است. از نظر سن بیماران به هنگام تشخیص سرطان پستان، سن یائستگی، فاصله زمانی بین آغاز یائستگی و زمان تشخیص سرطان پستان، ابتلا یا عدم ابتلا به دیابت و شاخص توده بدنی (BMI) تفاوت قابل ملاحظه‌ای بین دو گروه وجود نداشت. میزان بروز سنگ‌های صفراوی در بیماران تحت درمان با تاموکسیفن ۳۰/۴درصد بود و در گروه مقابل این میزان ۰/۵درصد بود ($P < ۰/۰۰۱$). میزان بروز سنگ‌های صفراوی به صورت چشمگیری در گروه دریافت کننده تاموکسی فن بیشتر است.

کلید واژه‌ها: سرطان پستان تاموکسیفن سنگ صفراوی

مجله پزشکی ارومیه، دوره بیست و دوم، شماره چهارم، ص ۳۰۱-۲۹۷، مهر و آبان ۱۳۹۰

آدرس مکاتبه: تهران، بیمارستان طالقانی تهران، بخش جراحی، تلفن: ۰۹۱۲۶۴۷۰۷۲۱

Email: Dr.mostafa_janbozorgi@yahoo.com

مقدمه

تاموکسی فن مشتق صناعی غیر استروئیدی ترانس ایزومتریک تری فینل اتیلن، درمان انتخابی هورمونی برای کانسر پستان است. (۱). این دارو دارای تاثیر اثبات شده در درمان زنان مبتلا به سرطان پستان بوده و استفاده از آن به‌عنوان درمان کمکی با کاهش چشمگیر عود تومور و میزان مرگ و میر همراه بوده است. (۲،۱). استفاده از این دارو به عنوان درمان کمکی در بیماران مبتلا به گیرنده استروژن مثبت بیماری، به بقای دراز مدت کمک می‌کند. (۳،۲). همچنین بروز سرطان پستان در زنان دارای خطر بالای ابتلا به آن کاهش می‌دهد (۴،۳). استفاده مطلوب از این دارو که با حداکثر سود و حداقل آثار نامطلوب باشد همچنان مورد تحقیق و بررسی است. تاموکسی فن در زنان یائسه موجب کاهش بروز ضایعات مرگبار میوکاردی (۴) افزایش دانسیته مواد معدنی استخوان (۱،۵۱) و کاهش بروز سرطان پستان طرف مقابل تاحدود ۴۰ تا ۵۰درصد می‌شود (۲،۱).

عوارض جانبی نامطلوب شامل عوارض ترمبو آمبولیک (۲،۱) و سرطان اندومتر می‌باشد (۹،۳،۲). همچنین بی‌خطر بودن دراز مدت آن به خصوص در زمینه‌ای پیشگیری پس از آنکه در موش‌های صحرایی به‌عنوان یک کارسینوژن کبدی عمل کردمورد تردید قرار گرفت (۸،۷).

[۱] دانشیار گروه جراحی بیمارستان طالقانی تهران

[۲] گروه جراحی بیمارستان طالقانی تهران

[۳] گروه جراحی بیمارستان طالقانی تهران (نویسنده مسئول)

[٤] گروه جراحی بیمارستان طالقانی تهران

اگر چه تاموکسی فن دارویی ضداستروژن است در برخی گونه‌ها فعالیت شبیه استروژنی داردو رابطه بین استروژن و سنگ‌های صفراوی مدت‌ها است شناخته شده است (۱۰،۶). از آنجا که تاکوکسی فن هم فعالیت ضد استروژنی و هم فعالیت شبیه استروژنی دارد در این مطالعه رابطه احتمالی بین استفاده طولانی مدت تاموکسی فن و تشکیل سنگ‌های صفراوی از زنان دچار کانسر پستان مورد بررسی قرار گرفته است.

مواد و روش کار

در مجموع ۱۱۶۵ بیمار که بین سال‌های ۱۳۷۵ تا ۱۳۸۵ به دلیل سرطان پستان تحت مداخله جراحی قرار گرفته بودند به‌صورت گذشته بررسی شدند. اطلاعات بیماران از بایگانی سه مرکز دانشگاهی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی بدست آمد. بیمارانی که پیگیری خوبی نشده، از قبل سنگ کیسه صفرا داشته، قبلاً کوله سیستکتومی شده، درمان هورمونی به تنهایی گرفته، رژیم‌های غیر استاندارد گرفته بودند و یا مرد بودند همگی از مطالعه خارج شدند.

در نهایت ۷۸۰ بیمار فاقد هرگونه اختلال صفراوی که از زمان تشخیص سرطان پستان مرتبا تحت سونوگرافی کبد و مجاری صفراوی قرار گرفته بودند و اطلاعات آنان دقیقاً ثبت شده بود وارد مطالعه شدند.

بر اساس پروتکل این تحقیق بیماران به دو گروه تقسیم شدند. گروه درمان شده با تاموکسی فن و گروه درمان شده بدون تاموکسی فن. برخی از این بیماران هر دو گروه بر اساس مرحله تومور رادیوتراپی شده بودند. تاموکسی فن با دوز روزانه ۲۰ mg برای مدت ۴ سال و ۲ ماه به‌طور متوسط استفاده شده است. تنها بیماران گیرنده استروژن یا پروژسترون مثبت و یا هر دو تاموکسی فن دریافت کردند. رژیم درمانی کموتراپی برای بیماران اکثراً سیکوفسفامايد، 5fu، ادریامایسین یا متوترکسات، سکوفسفامایدو فلوئوروراوراسیل بود.

بر اساس پروتکل‌های مشابه بیماران برای مرحله بعدی و نیز برای پیگیری تحت سونوگرافی کبد و مجاری صفراوی قرار گرفتند تا وجود ضایعات کبدی در آن‌ها مشخص شود. وجود ناحیه اکوژن با سایه خلفی در کیسه صفرا به‌عنوان سنگ صفرا تلقی گردید. میانگین مدت پیگیری برای گروه دریافت کننده داروی تاموکسیفن ۴/۲ سال و برای گروهی که دارو نگرفتند حدود ۳/۲ سال بود (P=٪۵).

عوامل خطرزا برای ایجاد سنگ‌های صفراوی مانند سن، دیابت، BMI، سن یائسگی و وضعیت اجتماعی بیمار بین دو گروه مورد مطالعه تقریباً مشابه بود.

اطلاعات با محاسبه خطر نسبی (RR) در فاصله اطمینان (CI) ۹۵درصد آنالیز شدند. در صورت لزوم آزمون کای دو و آزمون تی استفاده شد. رقم p کوچک‌تر از ۰/۰۵ بیانگر وجود اختلاف معنی‌دار آماری بود.

یافته‌ها

تمامی ۷۸۰ مورد مطالعه این بیماران مونث بودند. ۳۲۷ نفر بدون درمان با تاموکسی فن (۴۲ درصد) و ۴۳۵ نفر در گروه دریافت کننده دارو (۵۸ درصد)بودند. میانگین سنی در گروه دریافت کننده دارو ۶۴/۵±۰/۶ سال و در گروه مقابل ۶۵/۶±۱ سال بود. میانگین سن در هنگام یائسگی در گروه دریافت کننده تاموکسیفن ۴۶/۸±۱/۵ و در گروه مقابل ۴۷/۶±۱ بود. P=٪۵ .و از نظر BMI یا دیابت هم بین دو گروه اختلاف معنی‌دار آماری به چشم نمی‌خورد.

مجموع تعداد بیماران و تعداد مبتلایان به سنگ‌های صفراوی طی هر سال در جدول ذکر شده است. در مجموع با افزایش مدت مصرف دارو تشکیل سنگ‌های صفراوی در گروه مصرف کننده تاموکسی فن افزایش قابل ملاحظه‌ای نشان می‌دهد (P <۰/۰۰۱).

جدول شماره (۱): رابطه میزان بروز سنگ صفراوی و مدت زمان مصرف تاموکسیفن

زمان مصرف دارو	مصرف کننده دارو				P
	مصرف تاموکسیفن	درصد	عدم مصرف	درصد	
پایان سال اول	۲/۴۵	٪۰/۴	۱/۲	٪۰/۴	۰/۹
پایان سال دوم	۱۵/۴۴	٪۳/۳	۲/۲۳	۰/۸	۰/۰۴
پایان سال سوم	۸۸/۴	٪۲۰/۷	۲/۲۲	٪۰/۲	۰/۰۰۱
پایان سال چهارم	۳۰/۳۸	٪۷/۸	۱/۰۱	٪۰/۵	۰/۰۰۱

بحث و نتیجه گیری

تشکیل سنگ‌های صفراوی کلسترولی در اثر بروز اختلال در برخی فرآیندهای فیزیولوژیک به‌وجود می‌آید برای مثال افزایش اشباع صفرا با کلسترول، رسوب سریع کریستال‌های جامد کلسترول و انباشته شدن کریستال‌ها و تبدیل شدن آن‌ها به سنگ‌های صفراوی میکروسکوپی سپس ماکروسکوپی (۸،۱۰،۱۱) گمان می‌رود استروژن تشکیل سنگ‌های صفراوی را تشدید می‌کند (۸،۲،۱). مکانیسم ایجاد سنگ‌های صفراوی با اثرات استروژنی مانند افزایش اشباع کلسترول صفرا و در نتیجه کاهش ترکیبات اسیدی صفرا و جریان صفراوی بحث شده است (۷،۸،۱۲) در کیسه صفراهایی که به دلیل سنگ کیسه صفرا خارج شده‌اند، گیرنده‌های استروژنی و غلظت بالای استروژن وجود داشته است (۱۳). از نظر اپیدمیولوژیک، مردان کم‌تر از زنان دچار سنگ‌های صفراوی می‌شوند. همچنین مشخص شده است تشکیل سنگ‌های صفراوی یا مصرف داروهای ضد بارداری خوراکی، در طی بارداری، در مردان درمان شده با استروژن و در زنان یائسه استروژن می‌گیرند افزایش می‌یابد (۱۵،۱۴،۱۳،۱۱).

در تشکیل سنگ‌های صفراوی ممکن است اختلال در حرکت کیسه صفرا نیز نقش داشته باشد، این ناشی از تداخل عمل بین عوامل موضعی و مکانیسم‌های کنترل هورمونی عصبی است (۱۶). هورمون‌های جنسی زنانه ممکن است در تنظیم حرکت کیسه صفرا نقشی مهم ایفا کنند و عموماً تصور می‌شود که استروئید عملکرد خود را با اتصال به پروتئین‌های به خصوصی به نام گیرنده انجام می‌دهد (۱۷). در کیسه صفرای برداشته شده‌ای که سنگ داشته، گیرنده‌های استروژن و پروژسترون مشاهده شده است و نسبت گیرنده‌های استروژن در زنان بیشتر از مردان گزارش گردیده است (۱۹-۱۷) افزایش حجم پایه کیسه صفرا در زمان حاملگی به دلیل غلظت سرمی بالای پروژسترونی و استروژن که به‌ترتیب سبب انبساط عضلات صاف کیسه صفرا و هیپوتونی جداره آن و کاهش جذب آب توسط مخاط می‌شوند، می‌باشد.

از تاموکسی فن برای درمان هورمونی کمکی یا تسکینی سرطان پستان، استفاده فراوان شده است، همچنین اخیراً از این دارو در کارآزمایی‌هایی بر روی روش‌های پیشگیری از بروز سرطان پستان نیز استفاده شده است. اگرچه مکانیسم عمل دقیق آن ناشناخته است، گمان می‌شود که به‌صورت رقابتی به گیرنده‌های استروژن سیتوپلاسم و هسته برخی سلول‌های سرطانی پستان متصل شده، مانع اتصال استروژن به آن گیرنده‌ها و تحریک رشد تومور می‌شود (۱۲). از نظر بالینی تاموکسی فن هم دارای اثرات استروژنی و هم ضد استروژنی می‌باشد (۱۹،۹).

اثرات استروژنی تاموکسی فن عبارتند از: کاهش سطح کلسرول سرم، کاهش بیماری‌های در شرائین کرونری، افزایش خطر بروز سرطان اندومتر، حفظ دانسیته استخوانی، ایجاد تومورهای کبدی و افزایش خط بروز ترومبو آمبولی (۱۷، ۱۵، ۱۴).

در سلول‌های سرطانی پستان تاموکسی فن اثرات ضداستروژنی دارد و بدین ترتیب در درمان سرطان پستان بکار گرفته شده است.

افزایش قابل ملاحظه بروز تشکیل سنگ‌های صفراوی در بیمارانی که تاموکسی فن مصرف کرده بودند می‌تواند به‌دلیل اثرات استروژنی تاموکسی فن باشد. تاموکسی فن غده آدرنال را تحریک می‌کند تا دهیدرواپی آندروسترون ترشح کند. این ماده در بافت‌های محیطی به استرون و استرادیول تبدیل می‌شود. افزایش سطح استروژن سبب اختلال حرکت کیسه صفرا، افزایش اشباع کلسترول صفرا، کاهش اسیدهای صفراوی و کاهش جریان صفرا گردد. گزارش شده است که تجویز تاموکسی فن بر کبد دارای تاثیرات کلستاتیک است (۲۱). تمام این عوامل ممکن است سبب ایجاد سنگ‌های صفراوی شوند.

در تحقیقات مشابه دیگر اثرات افزایش سنگ‌های صفراوی در اثر مصرف تاموکسی فن گزارش شده است (۲۰). ولی در تمام تحقیقات راهکاری برای این بیماران ارائه نشده است که شاید به‌دلیل بی‌علامت بودن سنگ‌های صفراوی باشد.

در این مطالعه دریافتیم که استفاده از درمان کمکی با تاموکسی فن پس از اجرای سرطان پستان به مدت پنج سال سبب افزایش چشمگیر تشکیل سنگ‌های صفراوی می‌شود. لذا لازم است تمام بیماران مبتلا به سرطان پستان دریافت کننده دارو قبل و بعد از درمان و طی پیگیری‌های سالیانه برای سنگ‌های کیسه صفرا نیز ارزیابی شوند.

References:

1. Osborne CK. Tamoxifen in the treatment of breast cancer. N Engl J Med 1998; 339:1609-18.
2. Schroth W, Goetz MP, Hamann U, Fasching PA, Schmidt M, Winter S, et al. Association between CYP2D6 polymorphisms and outcomes among

women with early stage breast cancer treated with tamoxifen. JAMA 2009; 302 (13): 1429-36.

3. Yc Lim, Z Desta, DA Flockhart, TC Skaar. Endoxifen (4-hydroxy-N-desmethyl-tamoxifen) has anti-estrogenic effects in breast cancer Food Chem Toxicol 2009; 47:1689-95.
4. Mc Donald CC, Stewart HJ. Fatal myocardial infarction in the Scottish adjuvant trial: the Scottish Breast Cancer Committee. Br J Cancer 1991;33:435-7.
5. Powles TJ Hickish T, Kanis J A. Effect of tamoxifen on bone mineral density measured by dual-energy X-ray absorpitometry in healthy premenopausal and postmenopausal women. J Clin Oncol 1996;14: 78-84.
6. Vrscaj MU , Kovacic J , Bebar S. Endometrial and other cancers after tamoxifen treatment of breast cancer: results of retrospective cohort study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biod 2001;65:105-10.
7. Akin ML, Uluutku H, Erenoglu C, Karadag A, Gulluoglu BM, Sakar B, et al. Tamoxifen and gallstone formation in postmenopausal breast cancer patients: Retrospective cohort study. World J Surg 2003 Apr;27(4):395-9.
8. Albukhari AA, Gashlan HM, El-Beshbishy HA, Nagy AA, Abdel-Naim AB. Caffeic acid phenethyl ester protects against tamoxifen-induced hepatotoxicity in rats. Food Chem Toxicol 2009; 47: 1689-95.
9. Hann LE, Giess CS, Bach AM, Tao Y, Baum HJ, Barakat RR. Endometrial thickness in tamoxifen-treated patients: correlation with clinical and pathologic findings. AJR Am J Roentgenol 1997; 168:657-61.
10. Akin ML, Uluutku H, Erenoglu C, Karadag A, Gulluoglu BM, Sakar B, et al . Tamoxifen and gallstone formation in postmenopausal breast cancer patients: retrospective cohort study. World J Surg 2003; 27: 395-9.
11. Mohamed APA, Kadambari D, Bhuvaneswari V. Tamoxifen use and gallstone formation in postmenopausal breast cancer patients in south Indian population. Indian J Cancer 2009; 46: 151-4.
12. Leppert PC, Peipert JF. Primary care for women. 2nd Ed. Philadelphia; Lippincott, Williams & Wilkins, 2004. P. 446-57
13. Nowel SA, Ahn J, James M. Association of genetic variation in tamoxifen-metabolizing enzymes with overall survival and recurrence of disease in breast cancer patients. Breast Cancer Res Treat 2005; 91: 249-58.
14. Johnson MD, Zuo H, Lee KH, Trebley JP, Rae JM, Weatherman RV, et al. Pharmacological characterization of 4-hydroxy- N -desmethyl tamoxifen, a novel active metabolite of tamoxifen. Breast Cancer Res Treat 2004; 85: 151-9 .
15. Yuan G, Al-Shali KZ, Hegele RA. Hypertriglyceridemia: its etiology, effects and treatment. CMAJ 2007; 176: 1113-20.
16. Shin SC, Choi JS, Li X. Enhanced bioavailability of tamoxifen after oral administration of tamoxifen with quercetin in rats. Int J Pharmaceut 2006; 313: 144-9.
17. Harris HA. Estrogen receptor-beta: recent lessons from in vivo studies. Mol Endocrinol 2007; 21: 1-13.
18. Giannattasio A, D'Ambrosi M, Volpicelli M, Iorio R. Steroid therapy for a case of severe drug-induced cholestasis. Ann Pharmacother 2006;40(6): 1196-9.
19. Arimidex after two years of tamoxifen reduces recurrence in post-menopausal women. Breast Cancer Org 2008.

20. Osman KA, Osman MM, Ahmed MM. Tamoxifen-induced non-alcoholic steatohepatitis: where are we now and where are we going? Expert Opin Drug Saf 2007; 6 (1): 1-4.