مقاله پژوهشی

فصلنامهٔ بیماری‌های پستان ایران، سال هشتم، شماره اول، بهار ۱۳۹۴

بررسی پاسخ کامل پاتولوژیک بعد از شیمی‌درمانی نئوادجوانت در سرطان پستان و عوامل موثر بر آن: یک مطالعه تک مرکزی

هدی تفضلی هرندی: گروه پژوهشی بیماریهای پستان، مرکز تحقیقات سرطان پستان، جهاد دانشگاهی، تهران، ایران

آسیه الفت بخش*: گروه پژوهشی بیماریهای پستان، مرکز تحقیقات سرطان پستان، جهاد دانشگاهی، تهران، ایران

صفا نجار نجفی: گروه پژوهشی بیماریهای پستان، مرکز تحقیقات سرطان پستان، جهاد دانشگاهی، تهران، ایران

پریسا حسین‌پور: مرکز تحقیقات سرطان پستان، جهاد دانشگاهی، تهران، ایران

پریسا مختاری حصاری: گروه پژوهشی کیفیت زندگی مبتلایان به سرطان، مرکز تحقیقات سرطان پستان، جهاد دانشگاهی، تهران، ایران

عصمت‌السادات هاشمی: گروه پژوهشی بیماریهای پستان، مرکز تحقیقات سرطان پستان، جهاد دانشگاهی، تهران، ایران

چکیده

مقدمه: شیمی‌درمانی نئوادجوانت روش استاندارد درمان بیماران مبتلا به سرطان پستان پیشرفته موضعی است اما امروزه در مراحل اولیه و به منظور دستیابی به حاشیه منفی جراحی و نیز افزایش امکان حفظ پستان جایگاه مناسبی پیدا کرده است. مطالعات متعددی نشان داده اند که در صورت پاسخ کامل پاتولوژیک بقای بیماران افزایش می‌یابد. هدف از این مطالعه بررسی میزان پاسخ کامل پاتولوژیک و عوامل بالینی و بیولوژیک موثر بر آن در بیماران مبتلا به سرطان پستان مراجعه‌کننده به پژوهشکده سرطان پستان بود.

روش بررسی: در یک مطالعه مقطعی بیماران مبتلا به سرطان پستان در مراحل I تا III که طی سال‌های ۱۳۷۶ تا ۱۳۹۲ در پژوهشکده سرطان پستان شیمی‌درمانی نئوادجوانت شده بودند، مورد بررسی قرار گرفتند. پاسخ کامل پاتولوژیک به مواردی اطلاق شد که در بافت پستان و آگزیلا پس از جراحی هیچ توموری باقی نمانده بود. این دسته از بیماران با گروهی که باقیمانده تومور در پاتولوژی داشتند مورد مقایسه قرار گرفتند. داده‌ها با استفاده از آمار توصیفی و تحلیلی و توسط نرم‌افزار spss ۱۹ آنالیز شد.

یافته‌ها: در مجموع در بازه زمانی فوق ۱۷۹ بیمار وارد مطالعه شدند. میانگین سنی بیماران ۴۵/۴ سال بود. ۳۴ بیمار (۱۹٪) در گروه پاسخ کامل پاتولوژیک و ۱۴۵ بیمار (۸۱٪) در گروه پاسخ نسبی یا عدم پاسخ پاتولوژیک قرار داشتند. بین دو گروه از نظر سن، وضعیت منوپوز، سابقه فامیلی ابتلا به سرطان پستان، اندازه تومور، هیستولوژی تومور، گیرنده استروژن و پروژسترون و Her2-neu و تیپ فنوتیپیک اختلاف معنی‌دار مشاهده نشد. نوع رژیم شیمی‌درمانی و تعداد جلسات آن قبل از جراحی بر پاسخ یا عدم پاسخ کامل موثر نبود. اما سطح Ki67 بین دو گروه معنی دار بود ($p=0.01$) به نحوی که در بیماران دارای Ki67 بیشتر از ۴۰، پاسخ کامل پاتولوژیک بیشتر مشاهده شد.

نتیجه‌گیری: بر اساس نتایج این مطالعه، از میان عوامل دموگرافیک، بالینی، بیولوژیک و درمانی بررسی شده، سطح Ki67 عامل پیشگویی‌کننده برای پاسخ پاتولوژیک بعد از شیمی درمانی نئوادجوانت بود.

واژه‌های کلیدی: سرطان پستان، شیمی‌درمانی نئوادجوانت، پاسخ کامل پاتولوژیک، Ki67.

* نشانی نویسنده پاسخگو: تهران، میدان ونک، بزرگراه حقانی، ابتدای خیابان گاندی جنوبی، شماره ۱۴۶، آسیه الفت بخش.
نشانی الکترونیک: Folfatbakhsh@yahoo.com

[Downloaded from ijbd.ir on 2025-05-17]

[DOR: 20.1001.1.17359406.1394.8.1.1.6]

مقدمه

شیمی‌درمانی نئوادجوانت یا شیمی‌درمانی قبل از عمل اولین بار در سال ۱۹۷۰ برای درمان بیماران سرطان پستان پیشرفته موضعی که غیر قابل جراحی بودند مطرح شد. مطالعات بعدی شامل NSABP 18 نشان دادند که شیمی‌درمانی قبل از عمل شانس حفظ پستان را در بیماران مراحل اولیه افزایش می‌دهد. به همین دلیل امروزه یکی از موارد شایع استفاده از شیمی‌درمانی نئوادجوانت در تومورهایی است که گرچه قابل جراحی هستند، ولی باید ماستکتومی شوند، در حالی که در صورت کاهش سایز تومور می‌توان پستان را حفظ کرد. اگر چه هدف اولیه درمان کاهش حجم توده بود ولی مطالعات بعدی نشان دادند که بقای کلی و بقای عاری از بیماری برای این بیماران با بیمارانی که ابتدا جراحی می‌شوند یکسان است. مهم‌ترین این مطالعات NSABP B-18T، EORTC 10902 و ECTO بودند که شیمی‌درمانی نئوادجوانت را با ادجوانت مقایسه کرده و نشان داده‌اند که بقای کلی مشابه و شانس حفظ پستان بیشتر است و در عین حال موربیدیته در گروهی که نئوادجوانت دریافت کرده بودند کمتر بوده است. این یافته‌ها در سال ۲۰۰۵ در یک متآنالیز تایید شدند (۱). یکی دیگر از فواید شیمی‌درمانی نئوادجوانت بررسی اثر داروهای شیمی‌درمانی و استراتژی‌های درمانی جدید در کارآزمایی‌های بالینی بود و همچنین شیمی‌درمانی نئوادجوانت به درمان میکرومتاستازها کمک می‌کند (۲).

اگرچه حدود ۷۰٪ بیماران در معاینه بالینی و در تصویربرداری پاسخ درمانی را نشان می‌دهند ولی براساس مطالعات تنها ۳-۳۰٪ پاسخ کامل پاتولوژیک (PCR) دارند. میزان این پاسخ در تعیین پیش‌آگهی بیماران کمک کننده است (۱). به نحوی که پاسخ کامل پاتولوژیک با عث بهبود بقای عاری از بیماری می‌شود. در یک متاآنالیز که نتایج ۱۲ کارآزمایی بالینی را در بیماران تحت درمان نئوادجوانت گزارش کردند نشان دادند که پاسخ کامل پاتولوژیک بعد از شیمی‌درمانی نئوادجوانت نمایانگر قوی برای بهبود بقای عاری از بیماری و بقای کلی است. و این بهبود بقا در مورد همه ساب تایپ‌های سرطان پستان بدست آمد. هرچند که در گروه بیماران با گیرنده هورمونی مثبت با گرید ۳ نسبت به گرید ۱ و ۲ این ارتباط قوی‌تر بود (۳).

بر اساس کرایتریای سنجش پاسخ تومورهای توپر به درمان که RECIST نامیده می‌شود، کاهش قطر توده به میزان حداقل ۳۰٪ پاسخ درمانی به حساب می‌آید. با استفاده از روش‌های تصویربرداری مانند CT, MRI و US می‌توان این تومورها را قبل و بعد از درمان ارزیابی کرد (۴). ولی روش ارجح در سرطان پستان پاسخ پاتولوژیک است. در مطالعات متعدد تعاریف متفاوت و مختلفی از پاسخ کامل پاتولوژیک ارایه شده است. اما به طور معمول PCR چنین تعریف می‌شود:

۱) هیچ تومور مهاجم در بافت پستان باقی نمانده باشد.

۲) در غدد لنفاوی سلول سرطانی مشاهده نشود.

کارسینوم درجا باقیمانده محسوب نمی‌شود زیرا بر اساس مطالعات تاثیری بر بقای بیماران نداشته است (۵). اما آنچه هنوز جای بحث دارد عوامل پیش‌بینی کننده پاسخ کامل به شیمی‌درمانی نئوادجوانت است.

طبق مطالعات پیشین تومور با میزان تکثیر بالا و بدون بیان گیرنده‌های هورمونی، بیشتر به شیمی‌درمانی حساس هستند و با احتمال بالاتری منجر به پاسخ کامل پاتولوژیک می‌شوند. در مقابل تومورها با تمایز خوب با میزان تکثیر پایین و بدون بیان گیرنده‌های هورمونی با احتمال کمتری به پاسخ کامل پاتولوژیک دست می‌یابند (۶). Ring و همکاران اظهار کردند بیماران با گیرنده استروژنی منفی در مقایسه با بیماران با گیرنده استروژنی مثبت با احتمال بیشتری پاسخ کامل پاتولوژیک به شیمی‌درمانی نئوادجوانت می‌دهند (۷). در مطالعه Andrade و همکاران که از شیمی‌درمانی با رژیم آدریامایسین- سیکلوفسفامید و متعاقباً پکلی تاکسول استفاده کرده بودند، ۱۷٪ پاسخ کامل پاتولوژیک مشاهده شد که در بیماران تریپل نگاتیو بیشتر بود (۸). نتایج مشابهی در مطالعه Avril و همکاران و Ring وهمکاران گزارش شده است (۷،۴). مطالعات متعددی با هدف شناسایی عوامل پیش‌بینی‌کننده پاسخ کامل پاتولوژیک پس از شیمی‌درمانی نئوادجوانت انجام شده است اما این موضوع هنوز با چالش‌های زیادی همراه است. هدف از این مطالعه بررسی میزان پاسخ کامل پاتولوژیک بعد از شیمی-درمانی نئوادجوانت و عوامل موثر بر آن در بیماران مبتلا به سرطان پستان مراجعه‌کننده به پژوهشکده سرطان پستان بود.

[Downloaded from ijbd.ir on 2025-05-17]

[DOR: 20.1001.1.17359406.1394.8.1.1.6]

مواد و روش‌ها

در این مطالعه مقطعی، اطلاعات مربوط به بیماران از پایگاه داده‌های موجود در پژوهشکده سرطان پستان استخراج گردید. در این پایگاه کلیه اطلاعات مربوط به بیماران مبتلا به سرطان پستان که از سال ۱۳۷۶ تاکنون به مرکز بیماری‌های پستان مراجعه کرده‌اند ثبت گردیده است. بیمارانی که در مراحل I تا III بیماری تحت شیمی‌درمانی نئوادجوانت قرار گرفته بودند و سابقه متاستاز نداشتند انتخاب شده و وارد مطالعه شدند. بیماران پس از انجام شیمی‌درمانی نئوادجوانت تحت جراحی پستان قرار گرفته و نمونه بافت پستان و آگزیلا به پاتولوژی ارسال گردید. بیمارانی که در نمونه بافتی هیچ تومور مهاجمی باقی نمانده بود در گروه پاسخ کامل پاتولوژیک قرار گرفتند و بیمارانی که در نمونه بافت پستان و آگزیلا باقیمانده به صورت تومور مهاجم داشتند در گروه پاسخ نسبی یا عدم پاسخ کامل قرار گرفتند. بیماران در این دو گروه از نظر متغیرهای سن، وضعیت منوپوز، سابقه فامیلی ابتلا به سرطان پستان، اندازه تومور (بر اساس سونوگرافی و یا معاینه جراح)، هیستولوژی تومور، گرید تومور، وضعیت گیرنده‌های استروژن و پروژسترون و Her2neu، Ki67، تیپ فنوتیپیک، نوع رژیم شیمی-درمانی و تعداد جلسات شیمی‌درمانی نئوادجوانت با یکدیگر مقایسه شدند. $P\text{-value} < 0.05$ معنی‌دار در نظر گرفته شد. داده‌ها با استفاده از آمار توصیفی (میانگین و انحراف معیار) و آمار استنباطی (آزمون t، کای اسکوئر و دقیق فیشر) توسط نرم‌افزار spss19 مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

یافته‌ها

از مجموع ۲۵۱۷ بیمار مبتلا به سرطان پستان که اطلاعات آنها در پایگاه داده‌های پژوهشکده سرطان پستان ثبت گردیده بود ۳۶۳ بیمار شیمی‌درمانی نئوادجوانت انجام داده بودند. از این تعداد ۵۴ بیمار متاستاتیک (stage4) بودند و در ۱۳۰ بیمار نقص در پرونده و عدم دسترسی به اطلاعات منجمله گیرنده‌های هورمونی و Ki67 وجود داشت که از مطالعه خارج شدند. در مجموع ۱۷۹ بیمار مبتلا به سرطان پستان که طی سال‌های ۷۶ تا ۹۲ شیمی‌درمانی نئوادجوانت شده بودند وارد مطالعه شدند. از این تعداد ۳۴ بیمار (۱۹٪) در گروه پاسخ کامل پاتولوژیک و ۱۴۵ نفر (۸۱٪) در گروه پاسخ نسبی و یا عدم پاسخ کامل پاتولوژیک قرار داشتند. میانه پیگیری بیماران ۲۲/۱ ماه بود. ۵٪ از بیماران سابقه فامیلی ابتلا به سرطان پستان در فامیل درجه ۱ و ۲ داشتند. اطلاعات دموگرافیک بیماران در جدول شماره ۱ نشان داده شده است.

جدول شماره ۱: خصوصیات دموگرافیک بیماران (n=179)

متغیر	انحراف معیار± میانگین
سن	۴۵,۴۰±۱۰,۴۳
سن منارک	۱۳,۴۲±۱,۴۴
سن منوپوز	۴۸,۶۶±۴,۷۵
سن اولین بارداری	۲۱,۴۰±۵,۵۱
شاخص توده بدنی	۲۸,۱۶±۴,۴۸

میانگین سنی بیماران ۱۰/۴±۴۵/۴ سال بود (دامنه ۷۵-۲۵). خصوصیات بالینی و پاتولوژیک بیماران در جدول ۲ نشان داده شده است.

جدول شماره ۲: خصوصیات بالینی و پاتولوژیک بیماران

متغیر	تعداد (درصد)
سایز تومور	
T1	۸(۵,۲)
T2	۵۴(۳۵,۳)
T3	۶۲(۴۰,۵)
T4	۲۹(۱۹)
گرید	
I	۱۲(۸,۱)
II	۹۶(۶۴,۹)
III	۴۰(۲۷)
مرحله بیماری	
II	۳۴(۲۳,۴)
III	۱۱۱(۷۶,۶)
هیستولوژی تومور	
کارسینوم مهاجم داکتال	۱۵۶(۹۲,۹)
کارسینوم مهاجم لوبولار	۹(۵,۳)
کانسر التهابی	۳(۱,۸)
نوع جراحی	
ماستکتومی	۱۰۶(۶۴,۲)
حفظ پستان	۵۹(۳۵,۸)
گیرنده استروژن	
منفی	۵۵(۳۴,۲)
مثبت	۱۰۶(۶۵,۸)
گیرنده پروژسترون	
منفی	۷۳(۴۵,۳)
مثبت	۸۸(۵۴,۷)
Her2 neu	
منفی	۸۶(۵۸,۱)
مثبت	۶۲(۴۱,۹)

[Downloaded from ijbd.ir on 2025-05-17]
DOR: 20.1001.1.17359406.1394.8.1.1.6]

جدول شماره ۳ مقایسه خصوصیات کلینیکوپاتولوژیکال در دو گروه پاسخ کامل پاتولوژیک و یا عدم پاسخ کامل پاتولوژیک را نشان می‌دهد. میانگین سنی بیماران در گروه پاسخ کامل پاتولوژیک ۱۰/۱۹±۴۲/۲۷ و در گروه عدم پاسخ کامل پاتولوژیک ۱۰/۳۹±۴۶/۱۱ بود. بین دو گروه از نظر سن، وضعیت منوپوز، سابقه فامیلی ابتلا به سرطان

جدول شماره ۳: مقایسه خصوصیات کلینیکوپاتولوژیکال و درمانی در دو گروه پاسخ کامل پاتولوژیک و عدم پاسخ کامل پاتولوژیک

متغیر	گروه پاسخ کامل پاتولوژیک تعداد (درصد) /انحراف معیار±میانگین	گروه عدم پاسخ کامل پاتولوژیک تعداد (درصد) /انحراف معیار±میانگین	P-Value
سن	۴۲,۲۷±۱۰,۱۹	۴۶,۱۱±۱۰,۳۹	۰,۰۵۶
BMI	۲۷,۸۱±۴,۲۴	۲۸,۲۳±۴,۵۴	۰,۶۴
سابقه فامیلی مثبت			۰,۵۳
ندارد	۳۳(۹۷,۱)	۱۳۷(۹۴,۵)	
دارد	۱(۲,۹)	۸(۵,۵)	
وضعیت منوپوز			۰,۰۸۲
پره منوپوز	۲۸(۸۲,۴)	۹۶(۷۰,۱)	
پست منوپوز	۶(۱۷,۶)	۴۷(۳۲,۹)	
اندازه تومور			۰,۹۵
۵≤ سانتی متر	۱۰(۴۰)	۵۲(۴۰,۶)	
۵< سانتی متر	۱۵(۶۰)	۷۶(۵۹,۴)	
هیستولوژی تومور			۰,۹۱
کارسینوم مهاجم داکتال	۲۹(۹۰,۶)	۱۲۸(۹۳,۴)	
کارسینوم مهاجم لوبولار	۲(۶,۲)	۷(۵,۱)	
کانسر التهابی	۱(۳,۱)	۲(۱,۵)	
گرید تومور			۰,۰۲۶
I	۱(۴,۸)	۱۱(۸,۷)	
II	۱۹(۹۰,۵)	۷۷(۶۰,۹)	
III	۱(۴,۸)	۳۹(۳۰,۷)	
گیرنده استروژن			۰,۴۵
منفی	۱۲(۴۰)	۴۳(۳۲,۸)	
مثبت	۱۸(۶۰)	۸۸(۶۷,۲)	
گیرنده پروژسترون			۰,۸۷۲
منفی	۱۴(۴۶,۷)	۵۹(۴۵)	
مثبت	۱۶(۵۳,۳)	۷۲(۵۵)	
HER2neu			۰,۷۵۶
منفی	۱۷(۶۰,۷)	۶۹(۵۷,۵)	
مثبت	۱۱(۳۹,۳)	۵۱(۴۲,۵)	
نوع رژیم شیمی درمانی			۰,۹۴
حاوی تاکسان	۲۴(۷۲,۷)	۹۹(۷۳,۳)	
بدون تاکسان	۹(۲۷,۳)	۳۶(۲۶,۷)	
میانگین تعداد جلسات شیمی درمانی	۶,۵۰	۵,۹۳	۰,۲۳
Ki67			۰,۰۱۳
≤40	۴(۳۶,۴٪)	۳۴(۷۵,۶٪)	
>40	۷(۶۳,۶٪)	۱۱(۲۴,۴٪)	

[Downloaded from ijbd.ir on 2025-05-17]

[DOR: 20.1001.1.17359406.1394.8.1.1.6]

پستان، اندازه تومور، هیستولوژی تومور، گیرنده استروژن و پروژسترون، HER2neu، تعداد جلسات شیمی‌درمانی و نوع رژیم شیمی‌درمانی اختلاف معنی‌دار مشاهده نشد، اما سطح Ki67 بین دو گروه معنی‌دار بود (p=0.01)، به نحوی که در بیماران دارای Ki-67 بیشتر از ۴۰، پاسخ کامل پاتولوژیک بیشتر مشاهده شد. گرید بیماری نیز بین دو گروه معنی‌دار بود (p=0.02) به نحوی که در بیماران دارای گرید بالاتر پاسخ کامل پاتولوژیک کمتر مشاهده شد.

میانگین Ki67 در گروه پاسخ کامل پاتولوژیک ۵۰,۲۷ و در گروه عدم پاسخ پاتولوژیک ۳۱,۰۹ بود که اختلاف معنی‌دار داشتند (p=0.03).

به دلیل اینکه مرحله بیماری و تعداد غدد لنفاوی درگیردر این بیماران پس از انجام شیمی‌درمانی نئوادجوانت سنجیده شده بودند جزو متغیرها نشان داده نشده‌اند.

همچنین میزان پاسخ کامل پاتولوژیک در بیماران ۴ زیر گروه فنوتیپیک متفاوت مقایسه شدند که تفاوت معنی‌دار نداشتند (p=0.59).

جدول شماره ۴: مقایسه پاسخ کامل پاتولوژیک بعد از شیمی‌درمانی نئوادجوانت در ساب تایپ‌های فنوتیپیک

ساب تایپ پاسخ کامل پاتولوژیک	تعداد (درصد)	عدم پاسخ کامل پاتولوژیک (درصد)	P-Value
HR-/HER2-	۷ (۲۸)	۱۸ (۷۲)	۰,۵۹۴
HR-/HER2+	۵ (۲۰,۸)	۱۹ (۷۹,۲)	
HR+/HER2-	۱۰ (۱۶,۴)	۵۱(۸۳,۶)	
HR+/HER2+	۶ (۱۵,۸)	۳۲ (۸۴,۲)	

بحث

نتایج این مطالعه که به صورت رتروسپکتیو انجام شد نشان داد که پاسخ کامل پاتولوژیک بعد از شیمی درمانی نئوادجوانت در تومورهایی که Ki-67 بالاتری دارند بیشتر دیده می‌شود و این بیماران ممکن است از شیمی درمانی نئوادجوانت سود بیشتری ببرند. مطالعات متعددی نشان داده‌اند که بیمارانی از شیمی‌درمانی نئوادجوانت سود می‌برند که در آنها پاسخ کامل پاتولوژیک مشاهده شود، به این معنا که در بررسی میکروسکوپیک هیچ باقیمانده‌ای از تومور مهاجم در پستان و نیز در بافت زیر بغل مشاهده نشود. اندازه‌گیری پاسخ بالینی کمتر قابل قضاوت است و وابسته به فرد معاینه کننده است. اما ارزیابی پاسخ پاتولوژیک قابل قضاوت است و قویا می‌تواند پاسخ و یا عدم پاسخ به درمان را بیان کند. به دلیل دقت بیشتر و قابل قضاوت بودن این معیار، در این مطالعه نیز پاسخ پاتولوژیک مورد بررسی قرار گرفت.

در منابع مختلف پاسخ کامل پاتولوژیک از ۳-۱۶٪ و پاسخ بالینی در ۵۰-۷۰٪ بیان شده است (۴ و ۸). پاسخ کامل پاتولوژیک در این مطالعه با در نظر گرفتن عدم مشاهده سرطان مهاجم در پستان و غدد لنفاوی زیربغل ۱۷٪ به دست آمد که با نتایج مطالعات مشابه سازگار است (۱). پاسخ کامل پاتولوژیک در بافت پستان در ۲۹/۱٪ موارد و در غدد لنفاوی زیر بغل در ۴۰/۷٪ مشاهده شد.

میانگین سنی بیماران ۴۵/۴ و میانه سنی ۴۵ سال بود. بین دو گروه از نظر متغیر سن اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد به این معنا که سن عامل تعیین کننده‌ای در پیشگویی پاسخ پاتولوژیک نبوده است و این نتیجه با بیشتر مطالعات همسو بود (۸).

۷۰٪ بیماران در این مطالعه در زمان تشخیص بیماری پره منوپوز بودند که با توجه به میانگین سنی قابل قبول است و بین دو گروه از نظر وضعیت منوپوز اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد. در مطالعه Miglilietta و همکاران در

[Downloaded from ijbd.ir on 2025-05-17]
DOR: 20.1001.1.17359406.1394.8.1.1.6]

ایتالیا که ۵۵ بیمار پیشرفته موضعی را مورد بررسی قرار داده بودند میانه سنی بیماران ۵۵ سال و ۳۸٪ آنها پره منوپوز بودند که تفاوت سن ابتلا در دو جامعه را نشان می‌دهد (۹).

از نظر هیستولوژی تومور در مجموع، ۲۹/۹٪ کارسینوم مهاجم داکتال، ۵/۳٪ کارسینوم مهاجم لوبولار و ۱/۸٪ کانسر التهابی بودند. بیشتر مطالعات مشابه نیز چنین نتیجه ای را نشان داده‌اند (۱۰،۹).

در این مطالعه ۶۴/۶٪ بیماران تومور با گرید ۲ داشتند و گرید ۱ تنها در ۸۵/۱٪ بیماران مشاهده شد. بین دو گروه اختلاف معنی‌داری از نظر گرید تومور وجود داشت. در مطالعه Mincoviz و همکاران گرید بالاتر تومور با شانس بیشتر پاسخ کامل پاتولوژیک همراه بود که با مطالعه ما همسو نمی‌باشد(۱۱). همچنین Milietta و همکاران نیز نتایجی غیرهمسو با مطالعه ما بدست آوردند (۹). توجیهی برای پاسخ پاتولوژیک بیشتر با گرید پایین‌تر وجود ندارد زیرا بالاتر بودن گرید با سرعت تکثیر بیشتر سلول‌های تومورال همراه است و به طبع باید پاسخ پاتولوژیک بهتری مشاهده شود. در اکثر موارد پاسخ بافتی بر اساس گرید تومور و میزان ki67 با هم در یک راستا هستند.

در مجموع ۶۶٪ از بیماران از نظر گیرنده استروژن مثبت و ۳۴٪ منفی بودند. اختلاف معنی‌داری بین دو گروه بیماران از نظر این متغیر مشاهده نشد. این اختلاف حتی بعد از تلفیق وضعیت گیرنده‌های استروژن و پروژسترون تحت عنوان Hormone receptor نیز معنی‌دار نبود. مثبت یا منفی بودن گیرنده استروژن در این مطالعه به صورت خام و بدون در نظر گرفتن درجه یا شدت مثبت بودن آن محاسبه شده است که این می‌تواند یکی از علل متفاوت بودن نتایج این مطالعه و عدم ارتباط با پاسخ پاتولوژیک باشد. مطالعات زیادی ارتباط معکوس بین وضعیت گیرنده‌های هورمونی و پاسخ کامل پاتولوژیک به دست آورده‌اند. در تریال ECTO وضعیت گیرنده استروژنی تنها متغیر موثر بر پاسخ کامل پاتولوژیک بود و این نتایج در مطالعه Berry و همکاران، Colleoni و همکاران و Miglietta و همکاران نیز تایید شدند (۱۳،۱۲،۹). اما در بسیاری از مطالعات گیرنده‌ها به تنهایی بررسی نشده‌اند بلکه به ساب تایپ‌های فنوتیپی سرطان پستان توجه شده است. در مطالعه Andrade و همکاران ارتباط معنی‌داری بین گیرنده‌های هورمونی با پاسخ پاتولوژیک یافت نشد ولی با تقسیم‌بندی بیماران به ساب گروپ‌ها، گروه تریپل نگاتیو بیشترین پاسخ پاتولوژیک را داشتند (۲). با توجه به اینکه در این مطالعه باقیمانده کارسینوم درجا، عدم پاسخ محاسبه شده است با مطالعه ما تفاوت دارد.

یکی دیگر از عوامل پیش‌بینی کننده موثر بر پاسخ پاتولوژیک کامل، گیرنده HER2 است. بین وضعیت منفی این گیرنده که ۱+ و یا ۲+ در نظر گرفته شد و مثبت آن که ۳+ یا FISH+ بودند با پاسخ پاتولوژیک ارتباط معنی‌داری پیدا نشد. در ۳۱ بیمار از ۱۷۹ نفر نتیجه Her2 در پرونده موجود نبود. مطالعه Miglietta و همکاران با بررسی بر روی ۵۵ بیمار با سرطان پستان پیشرفته موضعی ۵۴٪ پاسخ کامل پاتولوژیک بدست آوردند که به نسبت سایر مطالعات حجم نمونه کمتر و پاسخ پاتولوژیک بیشتری داشتند. این گروه بین گیرنده ER و PR و نیز گرید تومور با پاسخ پاتولوژیک ارتباطی نیافتند اما ارتباط معنی‌داری با بیان گیرنده HER2 و نیز KI67 بالای ۲۰٪ بدست آوردند (۹).

در مطالعه ما میانگین دوره شیمی‌درمانی قبل از عمل، ۶ دوره بوده است (۸-۳ دوره) و کمتر از ۲۰٪ بیماران بین ۳ تا ۵ دوره شیمی‌درمانی نئوادجوانت دریافت کرده بودند. ۸۱/۲٪ از بیماران ۶ یا بیشتر از ۶ جلسه شیمی‌درمانی نئوادجوانت شده بودند که این بیانگر درمان نسبتاً یکسان در آنها از نظر تعداد دوره شیمی‌درمانی قبل از عمل است. اختلاف معنی‌داری بین دو گروه پاسخ کامل پاتولوژیک و گروه مقابل از نظر تعداد دوره شیمی‌درمانی نئوادجوانت بدست نیامد. در مطالعه Miglietta و همکاران ۵۴٪ بیماران کمتر از ۴ جلسه شیمی‌درمانی شدند و این گروه نیز ارتباط معنی‌داری بین پاسخ کامل پاتولوژیک و تعداد جلسات شیمی‌درمانی بدست نیاوردند (۹).

۷۳٪ بیماران رژیم حاوی تاکسان شامل ۴ دوره آدریامایسین و سیکلوفسفامید دریافت و سپس تحت درمان با تاکسان قرار گرفته بودند. رژیم شیمی‌درمانی در ۲۷٪ بیماران فاقد تاکسان بود که شامل AC، CEF، CMF و EC بود. در مطالعه ما نوع رژیم شیمی‌درمانی حاوی تاکسان و بدون تاکسان تاثیری بر پاسخ پاتولوژیک نداشت.

مطالعات زیادی نشان دادند که پاسخ کامل پاتولوژیک با افزودن تاکسان به رژیم استاندارد حاوی آنتراسیکلین دو برابر می‌شود. نتایج متفاوت در مطالعه حاضر می‌تواند به

[Downloaded from ijbd.ir on 2025-05-17]

[DOR: 20.1001.1.17359406.1394.8.1.1.6]

دلیل حجم نمونه کمتر باشد. بعلاوه ۷۳٪ بیماران تاکسان دریافت کرده بودند.

میانگین Ki67 در بیماران ما ۳۴/۸ و میانه آن ۲۵ (با محدوده ۹۰-۱) بود. در این مطالعه، سطح Ki67 بیان شده در تومور بود. به این معنا که تومورهای با بیان Ki67 بیش از ۴۰٪ به طور معنی‌داری پاسخ کامل پاتولوژیک بیشتری نسبت به زیر ۴۰٪ داشتند. Ki67 یک آنتی ژن بیان شونده در همه سیکل‌های سلولی بجز G0 است که بیانگر میزان پرولیفراسیون تومور بوده و ارتباط آن با پیامد سرطان پستان در مطالعات زیادی نشان داده شده است. همچنین مطالعات زیادی ارتباط میزان Ki67 را با پاسخ به شیمی‌درمانی نئوادجوانت نشان داده‌اند (۹ و ۱۴). از آنجایی که شیمی‌درمانی تاثیر بیشتری بر تومورهای با سرعت پرولیفراسیون بالاتر دارد و نتایج این مطالعه نیز موید همین امر است، می‌توان میزان بیان Ki67 را شاخص قابل قبولی برای پیش‌گویی پاسخ پاتولوژیک به شیمی‌درمانی نئوادجوانت معرفی کرد.

پس از گروه‌بندی بیماران بر اساس ساب تایپ‌های فنوتیپیک بین ۴ ساب تایپ تریپل نگاتیو، HR-/HER2+، HR-/HER2-، HR+/HER2- و HR+/HER2+ اختلاف معنی‌دار مشاهده نشد.

از محدودیت‌های این مطالعه می‌توان به حجم نمونه کم و نقص اطلاعات مربوط به درمان بیماران و مختصات تومور از جمله گیرنده‌های هورمونی، HER2 و Ki67 اشاره کرد. مطالعات با حجم نمونه بیشتر و نیز پیگیری بیماران از نظر میزان بقای کلی و بقای عاری از بیماری توصیه می شود.

نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که پاسخ کامل پاتولوژیک بعد از شیمی‌درمانی نئوادجوانت با سطح Ki67 بیان شده در تومور ارتباط معنی‌دار دارد. بنابراین می‌تواند شاخص پیشگویی کننده میزان پاسخ پاتولوژیک به کاربرده شود.

References

1. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatmentin breast cancer: a meta-analysis. J Natl Cancer Inst 2005; 97(3):188-94.
2. Andrade DAPd, Zucca-Matthes G, Vieira RAdC, AndrateC.Td.A.Ed, CostaA.Md, Monteiro AJdC, Lago LD, Nunes JC. Neoadjuvant chemotherapy and pathologic response:aretrospective cohort. Einstein 2013; 11 (4): 446-50.
3. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino J, Wolmark N, et al. Meta-analysis results from the collaborative trials in neoadjuvant breast Cancer (CTNeoBC). Cancer Res; 72(24 Suppl.) December 15, 2012:6s
4. Bolan PJ, Wey A, Eberly LE, Nelson MT, Haddad TC, et al. Assessing Prognosis and Therapy Response in Primary Systemic therapy of Breast Cancer with Magnetic Resonance Spectroscopy. Cancer Res 2012; 72(24):204s.
5. Avril N, Sassen S, Roylance R. Response to Therapy in Breast Cancer. J nucl med 2009; 50 :55s-63s.
6. Mazouni C, Peintinger F, Wan-Kau S, Andre F, Gonzalez-Angulo AM, Symmans WF, et al. Residual ductal carcinoma in situ in patients with complete eradication of invasive breast cancer after neoadjuvant chemotherapy does not adversely affect patient outcome. J ClinOncol 2007; 25: 2650–5.
7. Guarneri V, Broglio K, KauSh-W, Cristofanilli M, Buzdar Au, Valero V, Buchholz T, Meric F, Middleton L, Hortobagyi GN, Gonzalez-Angulo M. Prognostic value of pathologic complete response after primery chemotherapy in relation to hormone receptor status and other factors. J clinoncol 2006; 24: 1037-44.
8. Ring AE, Smith IE, Ashley S, Fulford LG, Lakhani SR. Oestrogen receptor status, pathological complete response and prognosis in patients receiving neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer. Br J Cancer 2004; 91: 2012-17.
9. Bardia A, Baselga J. Neoadjuvant Therapy as a Platform for Drug Development and

[Downloaded from ijbd.ir on 2025-05-17]

DOR: 20.1001.1.17359406.1394.8.1.1.6]

S. Definition and Impact of Pathologic Complete Response on Prognosis After Neoadjuvant Chemotherapy in Various Intrinsic Breast Cancer Subtypes. J Clin Oncol 2012; 1-10.

13. Berry DA. Adaptive clinical trials in oncology. Nat Rev ClinOncol 2011; 9:199-207.

14. Colleoni M, Viale G, Goldhirsch A. Lessons on responsiveness to adjuvant systemic therapies learned from the neoadjuvant setting. Breast 2009; 18(3): S137-40.

15. Bear HD, Anderson S, Brown A, Smith R, Mamounas EP, Fisher B, Margolese R, Theoret H, Soran A, Wickerham DL andWolmark N. The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin andcyclophosphamide: preliminary results from National SurgicalAdjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. J Clin Oncol 2003; 21: 4165-74.

Approval in Breast Cancer.Clin Cancer Res 2013; 19: 6360-70.

10. Miglietta L, Vanella P, Conobbio L, Paodi MA, Guglielmini P, Boccardo F. Clinical and Pathological Response to Primary Chemotherapy in Patients with Locally Advanced Breast Cancer Grouped According to Hormonal Receptors, Her2 Status, Grading and Ki-67 Proliferation Index. Anti cancer research 2009; 29: 1621-6.

11. Chollet P, Amat S, Cure H, LatourMd, Bouedec GL, Mouret-Reynier MA, Ferriere JP, Achard JL, Dauplat J, Penault-Llorca F. Prognostic significance of a complete pathological response after induction chemotherapy in operable breast cancer. Br J Cancer 2002; 86: 1041-6.

12. Minckwitz JV, Untch M, Blohmer JU, Costa SD, Eidtmann H, Fasching PA, Gerber B, Eiermann W, Hilfrich J, Huober J, JackischCh, Kaufmann M, Konecny GE, Denker C, Nekljudova V, Mehta K, Loibl

[Downloaded from ijbd.ir on 2025-05-17]

[DOR: 20.1001.1.17359406.1394.8.1.1.6]