

## Evaluation of Clinical and Pathological Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Patients with Locally Advanced Breast Cancer and Correlation with Biological Factors and Type of Chemotherapy

Seyed Hadi Chavoshi<sup>1</sup>, Majid Eshghi<sup>\*1</sup>, Mohammadreza Chavoshi<sup>1</sup>, Amin Bateni<sup>1</sup>

### Article Info:

#### Article History:

Received: 08/20/2017

Accepted: 05/20/2018

Published: 09/21/2018

#### Keywords:

Breast Cancer Prenatal  
Neoadjuvant  
Chemotherapy  
Receptor  
Therapeutic Response

### Abstract

**Background and Objectives:** Breast cancer is the second leading cause of death from cancer in women after lung cancer, and is the most common cancer in women after non-melanoma skin cancer. Given the importance of the issue, therefore the aim of this study was to evaluate the response to neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced breast cancer (LABC).

**Material and Methods:** This study was performed as a cross-sectional descriptive-analytic survey in Gazi hospital in Tabriz. In this survey, 77 patients with LABC were enrolled and data were collected from patients' health records. All the patients were treated based on Anthracycline regimen and among them, 38 cases (49.4%) received Docetaxel and 39 cases (50.6%) were treated without Docetaxel. These descriptive data of patients were analyzed with Ordinal Logistic Regression and the therapeutic response of Docetaxel was evaluated in these patients.

**Results:** Among patients in this study, 21 cases (27.3%) showed non therapeutic response, 43 cases (55.8%) had partial response, and in 13 cases (16.9%) complete response to treatment were achieved, in which three cases (23%) without Docetaxel regimen and 10 cases (77%) with Docetaxel regimen had complete response to treatment. Also, 14 cases (18.2%) of patients were HER-2 positive. Complete response to treatment was not observed in HER-2 positive patients and partial response was observed in 10 cases (71.4%).

**Conclusion:** In this study, the response to treatment was significantly higher in patients who received Docetaxol than in non-Docetaxel group ( $P=0.004$ ). As well as there was a significant relation between response to treatment and positive or negative HER-2 receptor patients.

**Citation:** Chavoshi SH, Eshghi M, Chavoshi M, Bateni A. Evaluation of Clinical and Pathological Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Patients with Locally Advanced Breast Cancer and Correlation with Biological Factors and Type of Chemotherapy. Depiction of Health 2018; 9(2): 125-133.

1. Hematology and Oncology Research Center, Tabriz University Of Medical Sciences, Tabriz, Iran (Email: majideshghi842@gmail.com)



## بررسی پاسخ بالینی و پاتولوژیک به درمان نئوادجونت در بیماران با کانسر پستان پیشرفته موضعی و ارتباط آن با فاکتورهای بیولوژیک و نوع کموتراپی

سید هادی چاووشی<sup>۱</sup>، مجید عشقی<sup>۱\*</sup>، محمدرضا چاووشی<sup>۱</sup>، امین باطنی<sup>۱</sup>

### چکیده

**زمینه و اهداف:** سرطان پستان پس از سرطان ریه، دومین علت مرگ و میر ناشی از سرطان در زنان و پس از سرطان غیرملانومی پوست، شایع‌ترین سرطان زنان است. با توجه به اهمیت موضوع، تشخیص و درمان در مراحل ابتدایی‌تر بیماری باید انجام شود و هدف از انجام این مطالعه، بررسی نتایج پاسخ به درمان نئوادجونت در بیماران مبتلا به سرطان پستان پیشرفته موضعی بوده است.

**مواد و روش‌ها:** این مطالعه به شکل یک مطالعه مقطعی در بیمارستان قاضی تبریز انجام گرفته است. ۷۷ بیمار مبتلا به سرطان پستان موضعی پیشرفته شناسایی شده و اطلاعات مربوطه از پرونده بیمار گردآوری شده است. براساس نوع شیمی‌درمانی ۳۸ نفر (۴۹/۴ درصد) در گروه درمانی با تاکسوتر و ۳۹ نفر (۵۰/۶ درصد) در بیماران بدون تاکسوتر، هردو با پایه رژیم آنتراسایکلین تحت‌درمان قرار گرفتند و آنالیز توصیفی داده‌ها انجام گرفت و با استفاده از محاسبه ترتیبی داده‌ها، اثرات درمانی استفاده از تاکسوتر به‌طور مستقل مورد ارزیابی قرار گرفت.

**یافته‌ها:** در بین بیماران مورد مطالعه، در بعد از درمان در ۲۱ نفر (۲۷/۳ درصد) عدم پاسخ، در ۴۳ نفر (۵۵/۸ درصد) پاسخ نسبی و در ۱۳ نفر (۱۶/۹ درصد) پاسخ کامل وجود داشت، که ۳ نفر (۲۳ درصد) به رژیم بدون تاکسوتر و ۱۰ نفر (۷۷ درصد) به رژیم با تاکسوتر پاسخ کامل به درمان داشت. همچنین ۱۴ نفر (۱۸/۲ درصد) از کل بیماران گیرنده HER-2 مثبت بودند، که در HER-2 مثبت‌ها پاسخ کامل به درمان نداشتیم و پاسخ نسبی ۱۰ نفر (۷۱/۴ درصد) بود.

**نتیجه‌گیری:** میزان پاسخ بالینی و پاتولوژیک به درمان گروه با تاکسوتر به‌صورت معنی‌داری بیشتر از بیماران گروه بدون تاکسوتر بود ( $P=0/004$ ) و همچنین ارتباط مشخصی از نظر پاسخ کامل به درمان با مثبت یا منفی شدن HER-2 وجود داشت.

**کلیدواژه‌ها:** سرطان پستان، درمان نئوادجونت، کموتراپی، گیرنده، پاسخ درمانی

نحوه استناد به این مقاله: چاووشی س، عشقی م، چاووشی مر، باطنی ا. بررسی پاسخ بالینی و پاتولوژیک به درمان نئوادجونت در بیماران با کانسر پستان پیشرفته موضعی و ارتباط آن با فاکتورهای بیولوژیک و نوع کموتراپی. تصویر سلامت، ۱۳۹۷؛ ۹(۲): ۱۲۵-۱۳۳.

۱. مرکز تحقیقات هماتولوژی و انکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران (Email: majideshghi842@gmail.com)

حقوق برای مؤلف(ان) محفوظ است. این مقاله با دسترسی آزاد در تصویر سلامت تحت مجوز کرییتیو کامنز (<http://creativecommons.org/licenses/bync/4.0/>) منتشر شده که طبق مفاد آن هرگونه استفاده غیر تجاری تنها در صورتی مجاز است که به اثر اصلی به نحو مقتضی استناد و ارجاع داده شده باشد.

## مقدمه

درمان‌های سیستمیک بعد از جراحی، بهتر شده و پیشرفت بیماری را کاهش دهد (۹و۸).

سرطان پستان پیشرفته موضعی (LABC) شامل طیف وسیعی از درگیری‌های بالینی سرطان پستان می‌باشد و در واقع اصطلاحی از نوعی سرطان پستان است که متاستاز دوردست نداشته و به صورت موضعی با و یا بدون درگیری غدد لنفاوی رشد می‌کند و حدوداً ۵ درصد تا ۱۵ درصد سرطان پستان تشخیص داده شده در ایالت متحده آمریکا را به خود اختصاص می‌دهد. در حالی که LABC علت حدود ۴۰ درصد تا ۶۰ درصد بیماران تازه تشخیص داده شده سرطان پستان در کشورهای غیر صنعتی می‌باشد (۱۰). اخیراً فاکتورهای بیولوژیک دخیل در سرطان پستان مثل HER-2/neu، ER p53 و PR به خصوص در ایران مورد توجه بسیار قرار گرفته و تاثیر آنها در پروگنوز (Prognosis) بیماری را مورد مطالعه قرار دادند (۱۱).

نئوآدجوانت کموتراپی در واقع یک روش درمانی در سرطان پستان است که با کاهش حجم تومور و از بین بردن متاستازهای مخفی تومور، باعث بهبود طول عمر و نتایج بهتر بعد از جراحی ماستکتومی (Mastectomy) شده است (۱۲). نئوآدجوانت کموتراپی فرصتی مناسب از نظر درمانی و یا انجام اقدامات محافظه کارانه و یا جراحی‌های زیبایی برای پستان مهیا می‌کند. ولی در کل مزیت بهتر نئوآدجوانت کموتراپی در این موضوع می‌باشد که باعث انتخاب رژیم مناسب کموتراپی آدجوانت بعد از جراحی شده و مشخص می‌کند که ماهیت سرطان پستان در قبال پاسخ به کموتراپی اولیه چطور بوده است و احتمال عود بیماری و یا میزان پاسخ بالینی و پاتولوژیک کامل چقدر است (۱۳).

در ابتدا همان درمان آدجوانت کموتراپی را به صورت رژیم با محتوی آنتراسایکلین (Anthracycline-containing) قبل از جراحی به عنوان نئوآدجوانت به کار می‌بردند که نتایج خوبی داشت. بعداً با توجه به پاسخ ضعیف و مقاومت بعضی از بیماران به این رژیم، یک عامل آنتی میکروتوبولار (Antimicrotubular agent) مثل تاکسوتر (Docetaxel) به رژیم پایه آنتراسایکلین اضافه گردید که اثرات رژیم بدون تاکسوتر را بهبود بخشید (۱۴).

هدف کلی از انجام این مطالعه، بررسی میزان پاسخ به دو رژیم نئوآدجوانت می‌باشد که در بیماران سرطان پستان پیشرفته موضعی تجویز شده بود. هر دو رژیم بر پایه آنتراسایکلین بوده و به یکی از آنها تاکسوتر اضافه شد و نتایج درمان آنها همراه با فاکتورهای بیولوژیک مورد بررسی قرار گرفت.

## مواد و روش‌ها

در این مطالعه مقطعی-توصیفی-تحلیلی که از تیرماه سال ۱۳۹۲ تا فروردین ماه سال ۱۳۹۵ در کلینیک خون و انکولوژی

سرطان پستان پس از سرطان ریه، دومین علت مرگ و میر ناشی از سرطان در زنان و پس از سرطان غیرملانومی پوست، شایع ترین سرطان زنان است. بر اساس آمار سازمان بهداشت جهانی، هر ساله بیش از ۱/۲ میلیون بیمار مبتلا به سرطان پستان تشخیص داده شده و بیش از ۵۰۰ هزار نفر در اثر این بیماری فوت می‌کنند (۱) و سردهسته علل مرگ ناشی از سرطان در زنان ۴۴-۴۰ سال و دومین علت مرگ ناشی از سرطان، پس از سرطان ریه در زنان محسوب می‌شود و به تنهایی ۳۳ درصد از کل سرطان-های زنان را به خود اختصاص می‌دهد (۲). در ایران سرطان پستان عامل ۲۱/۴ درصد از کل بدخیمی‌ها و شایع ترین سرطان در زنان است (۳).

در سال ۲۰۱۰ نزدیک به ۱۸۰ هزار مورد سرطان مهاجم پستان در آمریکا تشخیص داده شده که ۴۰ هزار نفر مرگ و میر داشته است. به طوری که بدخیمی‌های اپی تلیالی پستان را به شایع ترین علت سرطان در زنان تبدیل کرده و حدود یک سوم تمام سرطان‌های زنان را شامل می‌شود (۴). با توجه به شیوع بالا و پیامدهای جسمی-روانی و اقتصادی-اجتماعی این بیماری در جمعیت زنان و خانواده‌های آنها، لزوم بررسی هر چه بیشتر در مورد جنبه‌های مختلف درمان و تشخیص این بیماری، در جهت بهبود پیامدها و افزایش طول عمر و کیفیت زندگی مبتلایان، به وضوح نمایان می‌گردد (۵). خوشبختانه با بهبود وضعیت درمان و تشخیص زودرس، مرگ و میر ناشی از سرطان پستان به میزان قابل توجهی در حال کاهش است (۶). یکی از پیشرفت‌های مهم در درمان تومورهای توپر بالغین، افزایش میزان بقای ناشی از درمان سیستمیک است، که به دنبال درمان موضعی سرطان پستان انجام می‌شود (۷).

درمان آدجوانت (Adjuvant) در سرطان پستان، برای اولین بار بیش از ۱۰۰ سال پیش مورد استفاده قرار گرفت. در ابتدا از درمان سیستمیک تک دارویی استفاده می‌شد. بعدها شیمی درمانی چند-دارویی به کار گرفته شد. علاوه بر عواملی مثل اندازه تومور اولیه، درگیری غدد لنفاوی و همچنین وجود یا عدم وجود بیماری متاستاتیک، بیان یا عدم بیان گیرنده‌های استروژن (ER) و پروژسترون (PR) و همچنین پروتئین HER-2/neu نیز عامل مهمی در درمان و پیش آگهی بیماری می‌باشد. درمان‌های سیستمیک آدجوانت که بعد از جراحی ماستکتومی انجام می‌گیرد، استاندارد طلایی برای اثرات درمان و بقای طولانی-مدت می‌باشد. با توجه به اهمیت این بیماری هر ساله روش‌های مختلف تشخیصی و درمانی جدید ابداع می‌شود. مثلاً یک رویکرد بهتر که خصوصاً در بیماران سرطان پستان موضعی پیشرفته غیرمتاستاتیک انجام می‌گیرد، درمان نئوآدجوانت (Neoadjuvant) است، که باعث شده میزان پاسخ‌دهی به

AC –Doxorubicin(60 mg/m2)  
-Cyclophosphamide(600 mg/m2)  
(for 4 cycles)

T-AC –Docetaxel(75 mg/m2)  
-Doxorubicin(50 mg/m2)  
- Cyclophosphamide(500 mg/m2)  
(for 6 cycles)

از روی معاینات بالینی و محاسبه کاهش اندازه توده بعد از کموتراپی، براساس گزارش پاتولوژی نمونه جراحی و با کمک کرایتریاهای تجدیدنظرشده ارزیابی پاسخ به درمان تومورهای توپر (RECIST)، (تصویر ۱) در سه گروه پاسخ کامل، پاسخ نسبی و عدم پاسخ به صورت زیر محاسبه و تقسیم‌بندی شد:

- پاسخ بالینی و پاتولوژیک کامل: از بین رفتن کامل توده
- پاسخ بالینی و پاتولوژیک نسبی: کاهش اندازه توده بالای ۳۰ درصد - ۲۵ درصد
- عدم پاسخ: کاهش کمتر از ۲۵ درصد اندازه توده و یا افزایش سایز تومور

دپارتمان بیماری‌های داخلی تبریز و بر روی بیماران مبتلا به سرطان پستان که تحت درمان نئوادجوانت قرار گرفته بودند، ارتباط پاسخ بالینی و پاتولوژیک به درمان نئوادجوانت در بیماران با LABC و ارتباط آن با فاکتورهای بیولوژیک و نوع رژیم درمانی در این بیماران تعیین و مورد بررسی قرار گرفت.

روش نمونه‌گیری به صورت راندوم از میان پرونده‌های بیماران LABC غیرمتاستاتیک بود که با بررسی پرونده بالینی بیماران، اطلاعات لازم از قبیل وضعیت بالینی، نتایج بررسی‌های بیومارکرها از قبیل PR، HER-2/neu و ER میزان پاسخی بالینی به درمان نئوادجوانت کموتراپی، میزان پاسخ پاتولوژیک به درمان نئوادجوانت کموتراپی و میزان مورتالیته بیماران و همچنین سایر یافته‌های مورد نیاز از قبیل پارامترهای دموگرافیک و نتایج معاینات بالینی و آزمایشگاهی لازم را از پرونده بالینی بیماران استخراج کردیم.

بیماران براساس نوع رژیم کموتراپی نئوادجوانت دریافتی به گروه T\_AC و AC تقسیم شدند و نتایج در بین دو گروه بررسی و مقایسه شدند. نحوه تجویز دو رژیم بدین ترتیب بود:

#### Revised Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) for assessing clinical tumor response

| Response assessment   | RECIST guideline, version 1.1 [1]   |
|-----------------------|---|
| <b>Target lesions</b> |   |
| CR                    | Disappearance of all target lesions and reduction in the short axis measurement of all pathologic lymph nodes to $\leq 10$ mm   |
| PR                    | $\geq 30$ percent decrease in the sum of the longest diameter of the target lesions compared with baseline  |
| PD                    | $\geq 20$ percent increase of at least 5 mm in the sum of the longest diameters of the target lesions compared with the smallest sum of the longest diameter recorded<br><br><b>OR</b><br>The appearance of new lesions including those detected by FDG-PET |
| SD                    | Neither PR nor PD   |

تصویر ۱. کرایتریاهای پاسخ به درمان تومورهای توپر (RECIST)

Immunohistochemistry انجام می‌شود که در مطالعه ما تمام آزمایشات و اندازه‌گیری بیومارکرها Her2/neu و PR/ER به روش IHC انجام گرفت. برای آنالیز آماری داده‌ها از نرم‌افزار SPSS 16 استفاده شده است. ابتدا آنالیز توصیفی برای داده‌ها انجام پذیرفت. برای متغیرهای کمی میانگین و انحراف معیار گزارش گردید و برای متغیرهای کیفی از آزمون Chi Squared Test جهت مقایسه دو گروه (گروه درمانی واجد تاکسوتر و گروه درمانی فاقد تاکسوتر

نحوه staging بیماران براساس سیستم Tumor size, (TNM) Lymph Nodes affected, Metastases American Joint Committee on Cancer (AJCC) (۱۵) صورت گرفت و باتوجه به تشخیص و نیاز به جراحی ماستکتومی و داشتن اندیکاسیون نئوادجوانت کموتراپی، بیماران در سه stage قرار گرفتند، Stage IIB، Stage IIIA، Stage IIB. آزمایشات مربوط به بیومارکرها به دو روش Fluorescence in situ hybridized (FISH) و (IHC)

کاهش می‌یابد، لذا فرد در معرض خطر ابتلای بیشتری قرار می‌گیرد (۱۴).

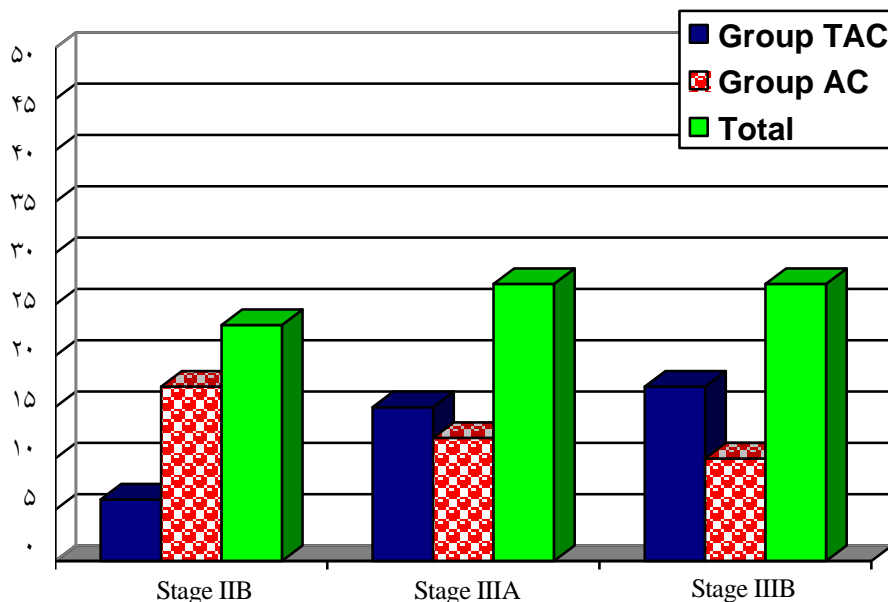
میانگین سنی کل بیماران ۴۷/۹۲+۸/۷۸ سال بود و میانگین سنی بیماران گروه بدون تاکسوتر ۴۹/۴۶+۸/۶۹ سال و میانگین سنی بیماران با تاکسوتر ۴۶/۳۴+۸/۷۰ سال بود. تفاوت معنی‌داری از نظر سنی در بین بیماران دو گروه وجود نداشت و هر دو گروه از نظر سنی باهمدیگر همگون بودند ( $P=0/120$ ).

۲۳ نفر (۹ درصد) از بیماران در Stage IIB، ۲۷ نفر (۱ درصد) در Stage IIIA و ۲۷ نفر (۱ درصد) در Stage IIIB قرار داشتند. وضعیت Stage بیماران دو گروه در نمودار ۱ نشان داده شده است.

استفاده شد. جهت ارزیابی اثرات درمانی داروی تاکسوتر آزمون Ordinal Logistic Regression به کار برده شد.

## یافته‌ها

در این مطالعه در کل ۷۷ بیمار وارد مطالعه شدند که ۳۸ نفر (۴۹/۴ درصد) در گروه درمانی با تاکسوتر و ۳۹ نفر (۵۰/۶ درصد) در بیماران بدون تاکسوتر تحت درمان قرار گرفتند. سن مهمترین عامل خطر برای اغلب بدخیمی‌های انسانی و من جمله سرطان پستان است. دانشمندان معتقدند خطر کلی ابتلا به سرطان‌ها در سنین پیری بالاتر است، چراکه مدت‌زمانی که فرد در معرض سرطان‌ها قرار گرفته، بیشتر است و ضمناً قدرت سیستم ایمنی هم با افزایش سن



نمودار ۱. بررسی وضعیت Stage بیماران در بین دو گروه

تمامی بیماران هر دو ER/PR مثبت بودند یا هر دو منفی، به جز یک مورد که ER مثبت و PR منفی بود و در گروه مثبت‌ها قرار گرفت (جدول ۱). وضعیت گیرنده‌های ER-PR در ۲۴ نفر (۳۱/۲ درصد) از بیماران منفی و در ۵۳ نفر (۶۸/۸ درصد) از بیماران مثبت بود. پاسخ کامل بالینی در رستپور مثبت‌ها ۶ نفر و در رستپور منفی‌ها ۷ نفر بود. وضعیت گیرنده HER-2 در ۶۳ نفر (۸۱/۸ درصد) از بیماران منفی و در ۱۴ نفر (۱۸/۲ درصد) از بیماران مثبت بود. پاسخ کامل بالینی در HER-2 منفی ۱۳ نفر (۲۰/۶ درصد) و پاسخ نسبی ۳۳ نفر

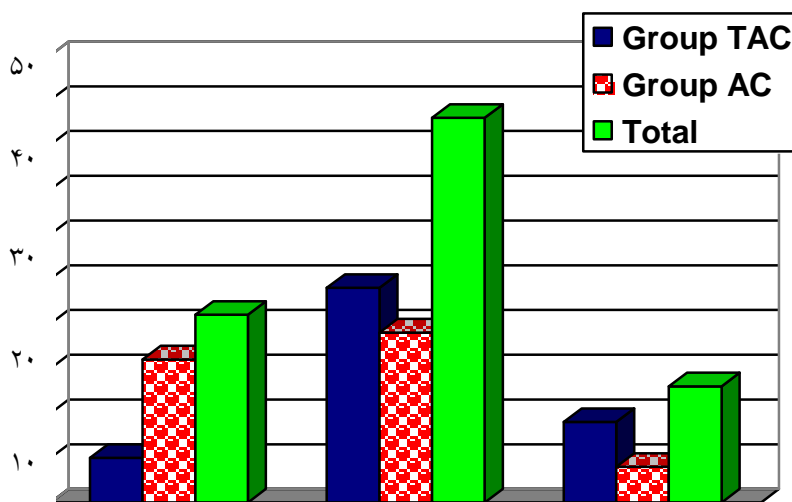
۵۲/۳ درصد) بود، ولی در HER-2 مثبت‌ها پاسخ کامل به درمان نداشتیم (۰/۰ درصد) و پاسخ نسبی ۱۰ نفر (۷۱/۴ درصد) و عدم پاسخ ۴ نفر (۲۸/۶ درصد) بود (جدول ۱). در جدول ۱ نتایج اولیه مطالعه برحسب تعداد افراد به-تفکیک گروه‌های درمانی ذکر شده است.

جدول ۱. بررسی پاسخ بالینی با Stage و وضعیت گیرنده های ER-PR و گیرنده HER-2 در بیماران به تفکیک گروه های درمانی

| گروه درمانی | TAC      |           |           | AC       |           |           | مجموع | مجموع |
|-------------|----------|-----------|-----------|----------|-----------|-----------|-------|-------|
|             | عدم پاسخ | پاسخ نسبی | پاسخ کامل | عدم پاسخ | پاسخ نسبی | پاسخ کامل |       |       |
| 2B          | ۱        | ۱         | ۴         | ۶        | ۹         | ۲         | ۱۷    | ۶     |
| 3A          | ۲        | ۱۱        | ۲         | ۵        | ۵         | ۲         | ۱۲    | ۱۵    |
| 3B          | ۲        | ۱۲        | ۳         | ۵        | ۵         | ۰         | ۱۰    | ۱۷    |
| negative    | ۱        | ۶         | ۶         | ۵        | ۵         | ۱         | ۱۱    | ۱۳    |
| positive    | ۴        | ۱۸        | ۳         | ۱۱       | ۱۴        | ۳         | ۲۸    | ۲۵    |
| negative    | ۳        | ۲۰        | ۹         | ۱۴       | ۱۳        | ۴         | ۳۱    | ۳۲    |
| positive    | ۲        | ۴         | ۰         | ۲        | ۶         | ۰         | ۸     | ۶     |

است و به طوریکه میزان پاسخ بالینی در بیماران گروه با تاکسوتر بصورت معنی داری بیشتر از بیماران گروه بدون تاکسوتر بود ( $P=0.004$ )، (نمودار ۲).

در بین بیماران مورد مطالعه، در بعد از درمان در ۲۱ نفر (۲۷/۳ درصد) عدم پاسخ، در ۴۳ نفر (۵۵/۸ درصد) پاسخ نسبی و در ۱۳ نفر (۱۶/۹ درصد) پاسخ کامل وجود داشت و وضعیت پاسخ بالینی در بین بیماران دو گروه در نمودار ۲ نشان داده شده



نمودار ۲. وضعیت پاسخ بالینی در بین بیماران دو گروه

کیفیت زندگی مبتلایان، واضح و آشکار است. باتوجه به اهمیت موضوع، سیاست های نظام سلامت بر پایه تشخیص و درمان در مراحل ابتدایی تر بیماری برنامه ریزی شده است (۶). در ابتدا همان درمان ادجوانت کموتراپی را به صورت رژیم با محتوی آنتراسایکلین قبل از جراحی به عنوان نئوادجوانت به کار می بردند

## بحث

سرطان پستان شایع ترین سرطان قابل تشخیص در زنان است و باتوجه به شیوع بالا و عواقب سوء جسمی-روانی و اقتصادی-اجتماعی بیماری، لزوم بررسی هرچه بیشتر در مورد جنبه های مختلف این بیماری، در جهت بهبود عاقبت و افزایش طول عمر و

شیمی درمانی یا هورمون درمانی بیشتر سود می‌برند، می‌تواند مفید باشد (۲۱ و ۲۲).

ER, PR و HER-2/neu از جمله فاکتورهایی هستند که در کشور ما به‌طور روتین سنجیده می‌شود، در مطالعه ما نیز فاکتورهای ER, PR و HER-2/neu مورد بررسی قرار گرفت، به‌طوری‌که ارتباط معنی‌داری بین پاسخ بالینی و وضعیت گیرنده‌های ER-PR وجود نداشت ( $P=0/770$ ). ولی پاسخ کامل در HER-2 منفی ۱۳ نفر (۲۰/۶ درصد) و پاسخ نسبی ۳۳ نفر (۵۲/۳ درصد) بود، ولی در HER-2 مثبت‌ها پاسخ کامل به درمان نداشتیم و پاسخ نسبی ۱۰ نفر (۷۱/۴ درصد) و عدم-پاسخ ۴ نفر (۲۸/۶ درصد) بود.

بنابراین در هر دو گروه ارتباط معنی‌داری بین پاسخ بالینی و پاتولوژی با وضعیت گیرنده‌های ER-PR وجود نداشت. ولی در HER-2 مثبت‌ها هیچ پاسخ کامل پاتولوژیک و بالینی مشاهده نشد. در حالی‌که در HER-2 منفی‌ها ۱۳ بیمار (حدود ۲۰ درصد) پاسخ کامل به درمان داشتند. لذا با توجه به اساس مطالعه ما که بر پایه بررسی پاسخ به درمان بوده است، جهت مطالعه در مورد بیومارکرها به‌بررسی بیشتر و دقیق‌تر نیاز داشت.

ارتباط بین سن و بقای بدون بیماری در مطالعات مختلف نتایج متفاوتی داشته است. در حالی‌که در برخی از مطالعات نشان داده شده است که بالا بودن سن بیمار در هنگام تشخیص با بقای فرد رابطه معکوس دارد. مطالعاتی نیز ارتباط معنی‌داری بین سن و بقای بیماران گزارش نکرده‌اند (۲۳). در مطالعه ما نیز ارتباط معنی‌داری از نظر سن و میزان پاسخ به درمان در هر دو رژیم وجود نداشت. به‌خاطر اینکه عوامل متعددی در ایجاد پاسخ درمانی دخیل بود که ذکر شد.

### نتیجه‌گیری

در مطالعه ما، میزان پاسخ بالینی در بیماران گروه با تاکسوتر به‌صورت معنی‌داری بیشتر از بیماران گروه بدون تاکسوتر بود ( $P=0/004$ ). تفاوت معنی‌دار از نظر میانگین سنی بیماران با پاسخ بالینی وجود نداشت و در نهایت به این نتیجه رسیدیم که رژیم T-AC به‌عنوان یک رژیم مؤثر نئوادجوانت کموتراپی می‌باشد و توصیه می‌شود این مطالعه در حجم وسیع‌تر و با درمان‌های جدیدتر و همچنین با بررسی متغیرهای متعددی که در روند درمان تاثیر دارد صورت پذیرد.

### ملاحظات اخلاقی

با توجه به اینکه بر روی بیماران مورد مطالعه اقدام تهاجمی انجام ندادیم و اطلاعات لازمه را با استفاده از پرونده بالینی بیماران اخذ کردیم و تغییر در روند درمان بیماران ایجاد نکردیم و هزینه اضافی نیز بر بیمار تحمیل نشد و کلیه اطلاعات بیماران محرمانه خواهد بود.

که نتایج خوبی داشت. بعداً با توجه به پاسخ ضعیف و مقاومت بعضی از بیماران به این رژیم، یک Antimicrotubular agent مثل تاکسوتر، به رژیم پایه آنتراسایکین اضافه گردید که اثرات رژیم بدون تاکسوتر را بهبود بخشید (۱۶).

مطالعات متعدد ثابت کرده است که رژیم‌های با پایه آنتراسایکلین همراه با تاکسان‌ها (Taxane) با افزایش پاسخ به درمان نئوادجوانت در مقابل رژیم بدون تاکسان‌ها می‌باشد. مثلاً در مطالعه‌ای که راستوگی (Rastogi) و همکاران با عنوان "NSABP-B27 Trials" انجام دادند، ۲۴۱۱ بیمار با سرطان پستان که چهار سیکل رژیم AC دریافت کرده بودند را در سه گروه به‌صورت راندوم بررسی کردند. یک گروه بدون دریافت تاکسوتر بود، گروه دیگر چهار سیکل تاکسوتر (100 mg/m<sup>2</sup>) هر سه هفته دریافت کردند و گروه سوم بعد از انجام جراحی، چهار سیکل ادجوانت تاکسوتر دریافت کردند، که نتیجه آن، افزایش پاسخ کامل پاتولوژیک (Pathologic Complete Response) از ۱۳ درصد به ۲۶ درصد با افزودن تاکسان‌ها به رژیم پایه آنتراسایکلین بود (۱۷).

در مطالعه ما نیز، از درمان با پایه نئوادجوانت کموتراپی در بیماران با سرطان پستان موضعی پیشرفته استفاده گردید و به‌طوری‌که میزان پاسخ بالینی در بیماران گروه با تاکسوتر به‌صورت معنی‌داری بیشتر از بیماران گروه بدون تاکسوتر بود ( $P=0/004$ ). به‌طوری‌که در مطالعه ما علی‌رغم حجم کم آن ۷۷ درصد از کل بیمارانی که پاسخ کامل به درمان داده بودند با رژیم همراه با تاکسوتر بود، در مقابل ۲۳ درصد با رژیم بدون درمان با تاکسوتر بود، که اهمیت تاکسان‌ها را نشان داد.

در یک مطالعه دیگر که توسط شارما (Sharma) و همکاران در دپارتمان انکولوژی دانشگاه دهلی نو هندوستان انجام گرفت، با بررسی نتایج درمان نئوادجوانت کموتراپی در بیماران LABC بیان کردند که بیماران با LABC پاسخ خوب و مناسب به درمان با پایه تاکسان می‌دهد (۱۸).

در مطالعه ما نیز، از درمان با پایه نئوادجوانت کموتراپی در بیماران با LABC استفاده گردید و به‌طوری‌که میزان پاسخ، در بعد از درمان در ۲۱ نفر (۲۷/۳ درصد) عدم‌پاسخ، در ۴۳ نفر (۵۸/۸ درصد) پاسخ نسبی و در ۱۳ نفر (۱۶/۹ درصد) پاسخ کامل وجود داشت که در مقایسه با مطالعه مذکور، اثرات درمانی مشابهی با تاکسان‌ها ظاهر شد و اکثر بیماران از نتیجه-ای که بعد از درمان به‌دست آمده بود رضایت کامل داشتند.

همچنین در مطالعات انجام‌شده، تقویت یا ظهور بیش‌از-حد ژن HER2/neu، در این بیماران، معمولاً با درجه بالاتر و اندازه بزرگ‌تر تومور، درگیری غدد لنفاوی، متاستاز دوردست، فقدان گیرنده استروژن، میزان عود بیشتر و پیش‌آگهی ضعیف‌تر همراه بوده است (۱۹ و ۲۰). همچنین ظهور بیش‌از-حد ژن HER-2/neu، در پیش‌بینی اینکه چه بیمارانی از

## تضاد منافع

هیچ‌گونه تضاد منافع در بین نویسندگان این مقاله وجود نداشت.

## تقدیر و تشکر

بدین‌وسیله از تمامی اساتید و همکاران محترم دانشگاه علوم پزشکی تبریز که صمیمانه در تهیه این مقاله ما را یاری کردند کمال تشکر و احترام را داریم.

## References

1. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. (2004). GLOBOCAN 2002: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. IARC Cancer-Base. No. 5. Version 2.0, IARC Press, Lyon.
2. Brunicki FC, Schwartz SI. Schwartz's principles of surgery. New York: McGraw-Hill, Medical Pub. Division; 2007.
3. International Agency for Research on Cancer. (2006). CANCER Mondial [online database]. Available from: URL: <http://www-dep.iarc.fr/> Accessed Dec 7 2006.
4. Ministry of Health and Medical Education. Summary report on cancer incidence in Iran. Tehran, Iran: Iranian Center for Prevention and Control of Disease, Ministry of Health and Medical Education; 2000. [In Persian]
5. Townsend CM, Sabiston DC. Sabiston textbook of surgery: the biological basis of modern surgical practice. Philadelphia: Saunders; 2004.
6. Braunwald E, Fauci J, Kasper B, Hauser J, Longo G, Jameson C. (2008). Harrison principles of internal medicine; 17th ed; New York: MacGraw-Hill.; P 566-567.
7. Molina JR, Barton DL, Loprinzi CL. Chemotherapy-induced ovarian failure: manifestations and management. Drug safety. 2005;28(5):401-16. PMID:15853442
8. Danforth DN, Scott JR. Danforth's obstetrics and gynecology. Translated by: Hamidreza Abtahi, Mohammadreza Gheraati, Mehrdad Mohammadi, Masood Nikkar. 9th ed. Tehran: Farda publisher; 2005. [In Persian]
9. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet (London, England). 2005;365(9472):1687-717. PMID:15894097 doi:10.1016/s0140-6736(05)66544-0
10. Schwartz GF, Hortobagyi GN. Proceedings of the consensus conference on neoadjuvant chemotherapy in carcinoma of the breast, April 26-28, 2003, Philadelphia, Pennsylvania. Cancer. 2004;100(12):2512-32. PMID:15197792 doi:10.1002/cncr.20298
11. Naghshvar F, Torabizadeh Zh, Emadian O, Zare A, Ghahremani M. Status of estrogen, progesterone receptors and HER-2/neu expression in invasive breast cancer. Journal of Gorgan University of Medical Sciences. 2007;8(4):64-7
12. Galow JR, Burstein HJ, Wood W, et al. Preoperative therapy in invasive breast cancer: pathologic assessment and systemic therapy issues in operable disease. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2008;26(5):814-9. PMID:18258991 doi:10.1200/jco.2007.15.3510
13. Mieog JS, van der Hage JA, van de Velde CJ. Preoperative chemotherapy for women with operable breast cancer. The Cochrane database of systematic reviews. 2007(2):Cd005002. PMID:17443564 doi:10.1002/14651858.CD005002.pub2
14. Bear HD, Anderson S, Smith RE, et al. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2006;24(13):2019-27. PMID:16606972 doi:10.1200/jco.2005.04.1665
15. Ivkovic-Kapicl T, Knezevic-Usaj S, Panjkovic M, Nincic D, Mastilovic K. [The influence of aging on pathologic and immunobiologic parameters of invasive ductal breast carcinoma]. Vojnosanitetski preglad. 2006;63(11):921-7. PMID:17144425
16. Ravdin PM, Green S, Dorr TM, et al. Prognostic significance of progesterone receptor levels in estrogen receptor-positive patients with metastatic breast cancer treated with tamoxifen: results of a prospective Southwest Oncology Group study. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. 1992;10(8):1284-91. PMID:1634918 doi:10.1200/jco.1992.10.8.1284
17. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2008;26(5):778-85. PMID:18258986 doi:10.1200/jco.2007.15.0235
18. Sharma D, Singh G. Neo-adjuvant Chemotherapy in Locally Advanced Breast Cancer: A Retrospective Analysis from Tertiary Care Centre. The Gulf journal of oncology. 2016;1(22):51-4. PMID:28191807
19. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. Science (New York, NY). 1987;235(4785):177-82. PMID:3798106
20. Yamauchi H, Stearns V, Hayes DF. When is a tumor marker ready for prime time? A case study of c-erbB-2 as a predictive factor in breast cancer. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2001;19(8):2334-56. PMID:11304787 doi:10.1200/jco.2001.19.8.2334



21. Ravdin PM. Is Her2 of value in identifying patients who particularly benefit from anthracyclines during adjuvant therapy? A qualified yes. *Journal of the National Cancer Institute Monographs*. 2001(30):80-4. PMID:11773297
22. Ellis MJ, Coop A, Singh B, et al. Letrozole is more effective neoadjuvant endocrine therapy than tamoxifen for ErbB-1- and/or ErbB-2-positive, estrogen receptor-positive primary breast cancer: evidence from a phase III randomized trial. *Journal of clinical oncology*:
23. Heydari ST, Mehrabani D, Tabei SZ, Azarpira N, Vakili MA. Survival of breast cancer in southern Iran. *Iranian journal of cancer prevention*. 2009;2(1): 51-54.

official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2001;19(18):3808-16. PMID:11559718  
doi:10.1200/jco.2001.19.18.3808