



Original Paper

Response Rate to Neoadjuvant Chemotherapy in Patients with Locally Advanced Breast Cancer Based on Common Molecular Receptors

Abdolreza Fazel (M.D)¹  , Seyed Reza Khandoozi (M.D)^{2*}  
Gholamreza Roshandel (M.D, Ph.D)³  , Farzad Bagherian (M.D)⁴

¹ Associate Professor of Surgery, Cancer Research Center, Faculty of Medicine, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran. ² Assistant Professor, Cancer Research Center, Faculty of Medicine, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran. ³ Associate Professor of Epidemiology, Golestan Research Center of Gastroenterology and Hepatology (GRCGH), Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran. ⁴ General Surgery Specialist, Faculty of Medicine, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran.

Abstract

Background and Objective: Breast cancer has a high prevalence and mortality rate in the world and also in Iran. Neoadjuvant chemotherapy (NAC) is one of the treatment methods to improve patient survival. This study aimed to determine the response rate to NAC in patients with locally advanced breast cancer based on common molecular receptors.

Methods: This descriptive-analytical study was conducted on 100 patients with breast cancer (mean age= 41.14±10.06 years) referring to the surgical clinic of the Fifth Azar Educational and Therapeutic Center in Gorgan, Iran during 2013-18. Patients without distant metastasis underwent NAC treatment regimen followed by surgery. Demographic characteristics, types of drugs, and molecular receptor characteristics, and their response to treatment were recorded in a checklist. Treatment response and overall patient survival were evaluated.

Results: The mean tumor size before NAC was 3.01±2.47 cm (range= 0-8, median= 2) and 16% were determined to be grade one, 52% were determined to be grade 2, and 32% were determined to be grade 3. Thirty-six percent of patients had a positive family history. Forty-six percent were estrogen receptor (ER) positive, 40% were PR positive, 22% were human epidermal growth factor receptor 2 (Her-2) positive, and 78% were Her-2 negative. Thirty-six percent had a Ki-67 index greater than 30%. Eighteen percent of patients had a complete pathological response, and 82% had a partial or negative response. In terms of family history of breast cancer, Her2, ER, progesterone receptor (PR), Ki-67 receptor status, histological grade, tumor size, and axillary lymph nodes, there was a significant statistical difference between the two groups with and without complete pathological response (P<0.05).

Conclusion: The rate of complete pathological response to NAC in patients with locally advanced breast cancer was 18%.

Keywords: Breast Neoplasms, Chemotherapy Adjuvant, Pathologic Complete Response, Survival, Mortality

*Corresponding Author: Seyed Reza Khandoozi (M.D), E-mail: drkhandoozi92002@yahoo.com



Received 19 Aug 2023

Final Revised 12 Jun 2024

Accepted 15 Jun 2024

Published Online 9 Sep 2024

Cite this article as: Fazel A, Khandoozi SR, Roshandel G, Bagherian F. [Response Rate to Neoadjuvant Chemotherapy in Patients with Locally Advanced Breast Cancer Based on Common Molecular Receptors]. J Gorgan Univ Med Sci. 2024;26(3):53-59. [Article in Persian]





Extended Abstract

Introduction

Breast cancer is the most common type of cancer in women. Although the 5-year survival rate for this cancer has increased to 85% in developed countries, approximately half a million of the 7.6 million cancer-related deaths in 2012 were due to breast cancer. In Iran, the incidence rate is reported to be 22 per 100,000 people, and the prevalence is determined to be 120 per 100,000 people, with the highest prevalence occurring between the ages of 40 and 49. Breast cancer has both genetic and non-genetic backgrounds, and some genetic mutations have been reported, with these mutations playing a role in 20-25% of breast cancers. Alcohol use and mutations in the CASP8 gene have been linked to this cancer. Some risk factors such as race, diet, smoking, alcohol, age, obesity, physical activity, increased breast density, ionizing radiation, age at childbirth, gland function, history of breast disease, and hormone therapy have been implicated in the development of breast cancer. Breast cancer is diagnosed through clinical examination, imaging practices, and ultimately biopsy.

Treatment for this cancer varies based on the extent of the disease, the characteristics of its spread, and the type of tissue, and primarily includes surgery, chemotherapy, radiation therapy, and hormone therapy. The type and extent of surgery are also determined based on the patient's condition. Although some studies have not reported an increase in overall survival in early-stage breast cancer with neoadjuvant chemotherapy (NAC), better overall survival has been achieved in patients with locally advanced breast cancer in case of a pathologic complete response (PCR). NAC was first introduced in 1970 for patients with locally advanced breast cancer who were inoperable, increasing the chance of breast conservation and, more importantly, increasing overall survival. It also helps in treating micrometastases. Although approximately 36% of patients show a therapeutic response in clinical examination and imaging, only 3-30% of them have a PCR, which is helpful in determining prognosis. Tumors with high proliferation and no expression of hormone receptors have a higher probability of PCR. In contrast, well-differentiated tumors with low proliferation rates and hormone receptor expression have a lower probability of PCR. However, what is certain is that a PCR is a very good prognostic factor for long-term benefits of NAC, particularly when breast cancer is triple-negative or human epidermal growth factor receptor 2 (Her2)-positive.

This study aimed to determine the response rate to NAC in patients with locally advanced breast cancer based on common molecular receptors.

Methods

This descriptive-analytical study was conducted on 100 patients with breast cancer aged between 26 and 68 years.

After diagnostic procedures and confirmation of tumor type and staging, the type of treatment was determined. Patients with locally advanced tumors were candidates for NAC. After completion of the chemotherapy protocol, modified mastectomy or lumpectomy and axillary lymph node dissection were performed.

Patients with metastases and concomitant cancer in another area, pregnant patients, and patients with incomplete records were excluded from the study.

Information regarding clinical, paraclinical, and pathological indicators, including biomarkers, tumor subtypes, and the extent of lymph node involvement, was entered into a checklist. Patients with no residual invasive tumor in the tissue sample were placed in the PCR group, and those with residual tumor in the breast and axillary tissue were placed in the partial or no PCR group. The AC-T and

TAC drug regimens were used in two groups of 50 patients as follows:

AC-T regimen: Adriamycin 60 mg/m² and cyclophosphamide 600 mg/m² every two weeks for 4 cycles, followed by paclitaxel 175mg/m² every two weeks for 4 cycles, for a total of 8 cycles.

TAC regimen: Taxotere 75 mg/m², adriamycin 50 mg/m², and cyclophosphamide 500 mg/m² every 3 weeks for 6 cycles.

Patients in the PCR and partial PCR groups were compared in terms of age, family history of breast cancer, tumor size, histology, grade, estrogen and progesterone receptor status, Her2-neu and Ki-67, axillary lymph nodes, and type of NAC regimen.

Results

The mean tumor size before NAC was 3.01±2.47 cm (range= 0-8, median= 2), with 16% grade one, 52% as grade 2, and 32% as grade 3. Thirty-six percent of patients had a positive family history.

Common molecular receptors showed 46% estrogen receptor (ER) positive, 40% progesterone receptor (PR) positive, 22% Her-2 positive, 12 patients with weak Her-2 positivity, and 66% Her-2 negative.

Ki-67 index was over 30% in 36%, 10-30% in 20%, 5-10% in 16%, and less than 5% (negative) in 28% of patients.

After NAC and pathologic surgery and evaluation, PCR was achieved in 18% and incomplete or no response to treatment in 82% of patients. Tumor size in the no PCR group was 67.23±3.2 mm and zero in the PCR group (P<0.001). The mean and standard deviation of age in the no PCR group was 45.41±40.9 years and 44.12±27.41 years in the PCR group.

The rate of PCR to NAC in patients with locally advanced breast cancer was significantly associated with a positive family history (P<0.012), no involvement of axillary lymph nodes (P<0.001), high histological tumor grade (P<0.002), negative ER (P<0.001), negative PR (P<0.003), Her2 positivity (P<0.001), and high Ki-67 levels (P<0.001). The type of chemotherapy protocol did not have a statistically significant effect on PCR.

Conclusion

Based on the results of this study, a PCR was achieved in 18% of patients with locally advanced breast cancer following NAC and surgery. Other studies have reported PCR rates ranging from 12.6% to 27%.

Ethical Statement

This study was approved by the Research Ethics Committees of Golestan University of Medical Sciences (IR.GOUMS.REC.1397.056).

Funding

This article has been extracted from a thesis by Dr. Farzad Bagherian, submitted for a fellowship degree in General Surgery (No. 235) at the Faculty of Medicine, Golestan University of Medical Sciences.

Conflicts of Interest

No conflict of interest.

Acknowledgment

The authors would like to thank all colleagues in the field of General Surgery and Oncology, the technicians of the surgery ward, and the esteemed staff of the Fifth Azar Educational and Therapeutic Center in Gorgan.

PCR to NAC in patients with locally advanced breast cancer was significantly associated with a positive family history, negative axillary lymph node involvement, high-grade histology, negative ER and PR, Her2 positivity, and high Ki-67 levels.



تحقیقی

میزان پاسخ به شیمی درمانی نئوادجوانت در مبتلایان به سرطان پستان پیشرفته موضعی براساس ریسپتورهای شاخ مولکولی

دکتر عبدالرضا فضل^۱ , دکتر سیدرضا خاندوزی^{۲*}  , دکتر غلامرضا روشندل^۳ , دکتر فرزاد باقریان^۴

۱ دانشیار گروه جراحی، مرکز تحقیقات سرطان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران. ۲ استادیار، مرکز تحقیقات سرطان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران. ۳ دانشیار اپیدمیولوژی، مرکز تحقیقات گوارش و کبد گلستان، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران. ۴ متخصص جراحی عمومی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران.

چکیده

زمینه و هدف: سرطان پستان در جهان و ایران شیوع بالایی داشته و با مرگ و میر بالایی همراه است. شیمی‌درمانی نئوادجوانت (NAC) یکی از روش‌های درمانی برای بهبود بقای بیماران است. این مطالعه به منظور تعیین میزان پاسخ به NAC در مبتلایان به سرطان پستان پیشرفته موضعی براساس ریسپتورهای شاخ مولکولی انجام شد.

روش بررسی: این مطالعه توصیفی تحلیلی روی ۱۰۰ بیمار مبتلا به سرطان پستان (میانگین سنی ۱۰/۰۶±۱/۱۴ سال) مراجعه کننده به درمانگاه جراحی مرکز آموزشی درمانی ۵ آذر گرگان طی سال‌های ۱۳۹۲ لغایت ۱۳۹۷ انجام شد. بیماران بدون متاستاز دوردست تحت رژیم درمانی NAC قرار گرفته و سپس جراحی شدند. مشخصات دموگرافیک، نوع داروها، مشخصات ریسپتورهای مولکولی پاسخ به درمان آنها در چک لیستی ثبت شد. پاسخ به درمان و میزان بقای کلی بیماران ارزیابی شد.

یافته‌ها: میانگین اندازه تومور قبل از کموتراپی NAC ۲/۷۷±۳/۰۱ سانتی‌متر (با دامنه ۰-۸ و میانه ۲) بود و ۱۶ درصد گرید ۱، ۵۲ درصد گرید ۲ و ۳۲ درصد گرید ۳ تعیین شد. ۳۶ درصد از بیماران سابقه فامیلی مثبت داشتند. ۴۶ درصد ER مثبت، ۴۰ درصد PR مثبت، ۲۲ درصد Her-2 مثبت و ۷۸ درصد Her-2 منفی بودند. ۳۶ درصد شاخص Ki-67 بیش از ۳۰ درصد داشتند. ۱۸ درصد بیماران پاسخ کامل پاتولوژیک داشتند و ۸۲ درصد پاسخ ناکامل و یا منفی داشتند. از لحاظ سابقه فامیلی سرطان پستان وضعیت ریسپتورهای PR، ER، Her2، Ki-67، گرید هیستولوژیک، اندازه تومور و لنفودای آگزیلاری تفاوت آماری معنی‌داری بین دو گروه با و بدون پاسخ پاتولوژیک کامل وجود داشت (P<۰/۰۵).

نتیجه‌گیری: میزان پاسخ کامل پاتولوژیک به کموتراپی نئوادجوانت در بیماران مبتلا به سرطان پستان پیشرفته موضعی در ۱۸ درصد بیماران دیده شد.

واژه‌های کلیدی: سرطان پستان، شیمی‌درمانی نئوادجوانت، پاسخ پاتولوژیک کامل، بقا، مرگ و میر

* نویسنده مسؤول: دکتر سیدرضا خاندوزی، پست الکترونیکی: drkhandoozi92002@yahoo.com

نشانی: گرگان، مرکز آموزشی درمانی ۵ آذر، مرکز رادیوتراپی و آنکولوژی شفا، تلفن ۰۱۷-۳۲۵۳۰۳۰۵

وصول ۱۴۰۲/۵/۲۸ اصلاح نهایی ۱۴۰۲/۲/۲۳ پذیرش ۱۴۰۲/۳/۲۶ انتشار ۱۴۰۳/۶/۱۹

مقدمه

سرطان پستان حدود یک چهارم از تمام سرطان‌های زنان را تشکیل می‌دهد و شایع‌ترین نوع سرطان در زنان است. به طوری که در بین سال‌های ۲۰۰۹ لغایت ۲۰۱۲ حدود ۶/۳ میلیون و در سال ۲۰۱۲ از بین ۱۲ میلیون سرطان جدید، ۱/۷ میلیون آنها مربوط به سرطان پستان بوده است.^۱ با آن که میزان بقای ۵ ساله این سرطان در کشورهای پیشرفته تا ۸۵ درصد افزایش یافته؛ ولی از میان ۷/۶ میلیون مرگ ناشی از سرطان در سال ۲۰۱۲ حدود نیم میلیون مرگ به علت سرطان پستان بوده است.^۲ در ایران نیز میزان بروز آن ۲۲ نفر در صد هزار نفر و شیوع آن ۱۲۰ در صد هزار نفر گزارش شده و

بیشترین سن شیوع بین ۴۰ تا ۴۹ سالگی تعیین شده است.^۳ سرطان پستان زمینه ژنتیک و غیرژنتیک دارد^۴ و برخی از جهش‌های ژنتیکی گزارش شده و نقش این جهش در ۲۰ تا ۲۵ درصد سرطان‌های پستان بیان شده است.^۵ مصرف الکل و جهش در ژن CASP8 با این سرطان مرتبط هستند.^۶ برخی عوامل خطر مانند نژاد، تغذیه، سیگار، الکل، سن، چاقی، فعالیت فیزیکی، افزایش دانسیته پستان، پرتوهای یونیزان، سن زایمان، عملکرد غدد، سابقه بیماری پستان و هورمون درمانی در بروز سرطان پستان موثر دانسته شده‌اند.^۷ تشخیص سرطان پستان با معاینه بالینی، اقدامات تصویربرداری و در نهایت بیوپسی انجام می‌شود.

نئوادجوانت شدند. پس از اتمام پروتکل کموتراپی، ماستکتومی مدیفیه یا لامپکتومی و دیسکسیون لنفاوی آگزیلاری هم صورت گرفت.

بیمارانی که دارای متاستاز بوده و همزمان سرطان در ناحیه دیگری داشتند؛ بیماران باردار و بیمارانی با اطلاعات پرونده ناقص از مطالعه خارج شدند. حجم نمونه براساس احتمال ریزش ۱۰ درصد و سطح اطمینان ۹۵ درصد و دقت یک درصد، تعداد ۱۱۰ نفر تعیین شد. تعداد ۵ نفر به علت متاستازهای دوردست، تعداد ۳ بیمار به خاطر عوارض جدی کموتراپی و تعداد ۲ بیمار به خاطر سرطان همزمان از مطالعه خارج شدند و در نهایت ۱۰۰ بیمار در مطالعه ارزیابی شدند.

اطلاعات مربوط به شاخص‌های بالینی، پاراکلینیک و پاتولوژی از نظر بیومارکرها و ساب تایپ تومور، میزان درگیری لنف‌نودها در چک‌لیستی وارد شدند. بیمارانی که در نمونه بافتی هیچ تومور مهاجم باقیمانده نداشتند؛ در گروه پاسخ کامل پاتولوژیکی و بیمارانی که در نمونه بافت پستان و آگزیلا تومور باقیمانده داشتند؛ در گروه پاسخ نسبی یا عدم پاسخ کامل پاتولوژیکی قرار گرفتند. نوع رژیم دارویی AC-T و TAC در دو گروه ۵۰ نفری به شرح زیر بودند.

رژیم AC-T آدریاماسین $60\text{mg}/\text{m}^2$ و سیکلوفسفامید $600\text{mg}/\text{m}^2$ هر دو هفته برای ۴ دوره و سپس پکلی تاکسل $175\text{mg}/\text{m}^2$ هر دو هفته برای ۴ دوره و در مجموع ۸ دوره.

رژیم TAC تاکسوتر $75\text{mg}/\text{m}^2$ ، آدریاماسین $50\text{mg}/\text{m}^2$ و سیکلوفسفامید $500\text{mg}/\text{m}^2$ هر ۳ هفته برای ۶ دوره.

بیماران در دو گروه پاسخ کامل پاتولوژیکی و نسبی از نظر سن، سابقه فامیلی ابتلاء به سرطان پستان، اندازه تومور، هیستولوژی، گرید، وضعیت گیرنده‌های استروژن پروژسترون و Her2-neu و Ki-67، لنف‌نودهای آگزیلاری و نوع رژیم شیمی‌درمانی نئوادجوانت با هم مقایسه شدند.

داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS-16 تجزیه و تحلیل شدند. برای توصیف داده‌ها از شاخص‌های مرکزی و پراکندگی (فراوانی، درصد، میانگین و انحراف معیار) و برای مقایسه داده‌های کمی از T-Test و در صورت نرمال نبودن توزیع داده‌ها از آزمون من-ویتنی و برای داده‌های کیفی از آزمون کای دو استفاده گردید. سطح معنی‌داری همه آزمون‌ها کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

میانگین اندازه تومور قبل از کموتراپی NAC $3/01 \pm 2/47$ سانتی‌متر (با دامنه ۰-۸ و میانه ۲) بود و ۱۶ درصد گرید یک، ۵۲ درصد گرید دو و ۳۲ درصد گرید سه تعیین شد. ۳۶ درصد از بیماران سابقه فامیلی مثبت داشتند.

رستورهای شایع مولکولی ۴۶ درصد ER مثبت، ۴۰ درصد

درمان این سرطان براساس گسترش بیماری، ویژگی‌های گسترش و نوع بافت متفاوت بوده و عمدتاً شامل جراحی، شیمی‌درمانی، پرتودرمانی و هورمون‌درمانی است. نوع و گسترش جراحی نیز براساس شرایط بیمار تصمیم‌گیری می‌شود.^۹ هرچند در مورد شیمی‌درمانی نئوادجوانت (Neoadjuvant Chemotherapy: NAC) برخی مطالعات افزایش بقاء کلی در سرطان پستان اولیه را گزارش نکرده‌اند؛^{۱۰} ولی در بیماران دارای سرطان پستان پیشرفته موضعی (Locally advanced breast cancer)، در صورت پاسخ کامل پاتولوژیکی (Pathologic Complete Response: PCR) بقاء کلی بهتری حاصل شده است.^{۱۱، ۱۲} اولین بار در سال ۱۹۷۰ برای بیماران مبتلا به سرطان پستان پیشرفته موضعی که غیرقابل جراحی بودند؛ روش NAC معرفی شد و شانس حفظ پستان افزایش یافت و مهم‌تر آنکه میزان بقاء کلی بالاتر رفت.^{۱۳} ضمن اینکه در درمان میکرومتاستاز هم کمک کننده است.^{۱۴} هرچند حدود ۳۶ درصد بیماران در معاینه بالینی و تصویربرداری پاسخ درمانی را نشان می‌دهند؛ ولی تنها ۳ تا ۳۰ درصد پاسخ کامل پاتولوژیکی دارند که این میزان در تعیین پروگنوز کمک کننده است.^{۱۵} تومورهای با تکثیر بالا و بدون بیان گیرنده‌های هورمونی، احتمال بالاتری برای پاسخ کامل دارند. در مقابل تومورهای با تمایز خوب با میزان تکثیر پایین و با بیان گیرنده هورمونی، احتمال کمتری برای پاسخ کامل پاتولوژیکی دارند.^{۱۵} با این حال آنچه که مسلم است پاسخ کامل پاتولوژیکی عامل پیش‌آگهی بسیار خوبی برای بهره‌مندی درازمدت از NAC است؛ به خصوص زمانی که سرطان پستان از نوع تریپل نگاتیو یا HER2 مثبت باشد.^{۱۶، ۱۷}

این مطالعه به منظور تعیین میزان پاسخ به شیمی‌درمانی نئوادجوانت در مبتلایان به سرطان پستان پیشرفته موضعی براساس رستورهای شایع مولکولی انجام شد.

روش بررسی

این مطالعه توصیفی تحلیلی روی ۱۰۰ بیمار مبتلا به سرطان پستان با میانگین سنی $41/14 \pm 10/06$ سال در دامنه سنی ۲۶ تا ۶۸ سال (میانه ۳۸ سال) مراجعه کننده به درمانگاه جراحی مرکز آموزشی درمانی ۵ آذر گرگان طی سال‌های ۱۳۹۲ لغایت ۱۳۹۷ انجام شد.

مطالعه مورد تایید کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه علوم پزشکی گلستان (IR.GOUMS.REC.1397.056) قرار گرفت.

مرکز آموزشی درمانی ۵ آذر گرگان، مرکز ارجاع بیماران جراحی و اقدامات شیموتراپی و رادیوتراپی است.

پس از اقدامات تشخیصی و اثبات نوع تومور و Staging آن با نظر مشورتی در تومور کلینیک که با حضور جمعی از متخصصین جراحی، رادیولوژی و آنکولوژی برگزار می‌شود؛ نوع درمان مشخص شده و بیماران مبتلا به تومور پیشرفته موضعی، کاندید

جدول ۱: فراوانی متغیرهای سابقه فامیلی، گیرنده‌های استروژنی و پروژسترونی، وضعیت Her-2/neu و Ki-67 index، گرید هیستولوژیک، نوع رژیم کموتراپی و لنف‌نودهای آگزیلاری درگیر در بیماران مبتلا به سرطان پستان مراجعه کننده به درمانگاه جراحی مرکز آموزشی درمانی ۵ آذر گرگان طی سال‌های ۱۳۹۲ لغایت ۱۳۹۷

P-value	گروه بدون پاسخ کامل پاتولوژیکی (n=۸۲)		متغیرها
	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	
۰/۰۱۲ *	۲ (۱/۱)	۳۴ (۴۱/۵)	سابقه فامیلی
۰/۰۰۱ *	۵ (۲۷/۸)	۴۱ (۵۰/۰)	گیرنده استروژنی
۰/۰۰۳ *	۴ (۲۲/۲)	۳۶ (۴۳/۹)	گیرنده پروژسترونی
<۰/۰۰۱ *	۱۲ (۶۶/۷)	۲۲ (۲۶/۸)	وضعیت Her-2/neu
	۶ (۳۳/۳)	۶۰ (۷۳/۲)	
۰/۰۰۱ *	۱۵ (۸۳/۳)	۵۷ (۶۹/۵)	وضعیت Ki-67 index
	۳ (۱۶/۷)	۲۵ (۳۰/۵)	
۰/۰۰۲ *	۲ (۱۱/۱)	۱۴ (۱۷/۱)	گرید هیستولوژیک
	۴ (۲۲/۲)	۴۸ (۵۸/۵)	
۰/۰۰۲ *	۱۲ (۶۶/۷)	۲۰ (۲۴/۴)	نوع رژیم کموتراپی
	۱۰ (۵۵/۶)	۴۰ (۴۸/۸)	
۰/۷۹۵	۸ (۴۴/۴)	۴۲ (۵۱/۲)	TAC
<۰/۰۰۱ *	۱۸ (۱۰۰)	۱۱ (۱۳/۴)	AC-T
	۰ (۰)	۷۱ (۸۶/۶)	۱ یا بیشتر

P<۰/۰۵*

معنی‌داری تحت تاثیر گرید هیستولوژیکی، وضعیت ER، PR و شاخص Ki-67 اندازه تومور اولیه، مرحله‌بندی بالینی و تعداد دوره‌های دریافت تراستروساپ قرار داشت.^{۱۸} در مطالعه Andrade و همکاران میزان پاسخ کامل به درمان ۱۷/۱ درصد گزارش و مشخص گردید ریسپورهای هورمونی منفی تاثیر مثبتی بر پاسخ کامل پاتولوژیکی دارند.^{۱۴} در مطالعه Miller و همکاران میزان پاسخ به NAC ۲۷ درصد تعیین شد.^{۱۹} در مطالعه Morrow پاسخ کامل در ۱۹ درصد بیماران مشاهده شد.^{۲۰} در مطالعه Erbes و همکاران هیچ اثر قابل توجهی از نئوادجوانت‌تراپی بر میزان عود مجدد منطقه‌ای و بقاء از بیماری و بقاء کلی بدست نیامد.^{۲۱} در مطالعه Schwartz و همکاران NAC اغلب بیماران با وضعیت گره‌های لنفاوی N1-N2 به وضعیت N0 تبدیل شد. همچنین از دایسکشن کامل زیربغل در این بیماران جلوگیری نمود.^{۲۲}

در مطالعه تفضلی هرنندی و همکاران ۱۹ درصد پاسخ کامل پاتولوژیکی گزارش شد که در مقایسه با افراد بدون پاسخ از نظر سن، وضعیت منوپوز، سابقه فامیلی ابتلا به سرطان پستان، اندازه تومور، هیستولوژی تومور گیرنده استروژن و پروژسترون و نوع رژیم Her2-neu اختلاف معنی‌داری مشاهده نگردید. نوع رژیم شیمی‌درمانی، تعداد جلسات آن قبل از جراحی بر پاسخ یا عدم پاسخ کامل موثر نبود؛ ولی سطح Ki-67 بین دو گروه معنی‌دار بود.^{۲۳}

آنچه که در مقایسه نتایج این مطالعه با مطالعات دیگر استنباط می‌شود این است که شیمی‌درمانی نئوادجوانت در اندازه‌های متفاوت توانسته بقاء بیماران را تغییر دهد و این پاسخ درمانی و نتایج آن در هر کدام تفاوت‌هایی داشته است. این تفاوت‌ها عمدتاً در نوع طراحی تحقیق و همچنین شاخص‌های پاسخ به درمان می‌توانند در نظر گرفته شوند. با توجه به شیوع بالای سرطان پستان و میزان

PR مثبت، ۲۲ درصد Her-2 مثبت، ۱۲ نفر Her-2 مثبت ضعیف و ۶۶ درصد Her-2 منفی بودند.

۳۶ درصد شاخص Ki-67 بیش از ۳۰ درصد، ۲۰ درصد Ki-67 ۱۰ تا ۳۰ درصد، ۱۶ درصد Ki-67 بین ۵ تا ۱۰ درصد و ۲۸ درصد Ki-67 کمتر از ۵ درصد (منفی) داشتند.

پس از NAC و جراحی و ارزیابی پاتولوژیکی، PCR در ۱۸ درصد و پاسخ ناکامل یا عدم پاسخ به درمان در ۸۲ درصد بیماران اتفاق افتاد. اندازه تومور در گروه بدون PCR $67/23 \pm 3/2$ میلی‌متر و در گروه با PCR صفر بود ($P < 0/001$). میانگین و انحراف سن در گروه بدون PCR $45/41 \pm 4/9$ سال و در گروه با PCR $44/12 \pm 27/41$ سال تعیین شد.

میزان پاسخ کامل پاتولوژیک به کموتراپی نئوادجوانت در بیماران مبتلا به سرطان پستان پیشرفته موضعی با سابقه فامیلی مثبت ($P < 0/012$)، عدم درگیری لنف نودهای آگزیلاری ($P < 0/001$)، گرید هیستولوژیک بالای تومور ($P < 0/002$)، گیرنده استروژنی منفی ($P < 0/001$) و گیرنده پروژسترونی منفی ($P < 0/003$)، Her2 مثبت ($P < 0/001$) و سطح بالای Ki-67 ($P < 0/001$) مرتبط بود. نوع پروتکل کموتراپی در پاسخ کامل پاتولوژیک اثر آماری معنی‌داری نداشت (جدول یک).

بحث

با توجه به نتایج این مطالعه، بعد از اقدامات درمانی شامل NAC و جراحی در ۱۸ درصد بیماران مبتلا به سرطان پستان پیشرفته موضعی پاسخ کامل پاتولوژیک به دست آمد.

در مطالعه Zhang و همکاران پاسخ کامل پاتولوژیک در ۱۲/۶ درصد بیماران با NAC به دست آمد و میزان بقاء بیماران در این گروه بالاتر گزارش شد. همچنین پاسخ کامل به درمان به‌طور

گرید هیستولوژیک بالای تومور، گیرنده‌های استروژنی و پروژسترونی منفی، Her2 مثبت و سطح بالای Ki-67 مرتبط است.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان نامه آقای دکتر فرزاد باقریان برای اخذ درجه دستیاری در رشته جراحی عمومی (شماره ۲۳۵) از دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی گلستان بود. بدین وسیله از همه همکاران رشته جراحی عمومی، آنکولوژی، کارشناسان گروه جراحی و کارکنان محترم مرکز آموزشی درمانی ۵ آذر گرگان سپاسگزاری می‌نمایم. بین نویسندگان تضاد منافع وجود ندارد.

References

- Naderimagham S, Alipour S, Djalalinia S, Kasaeian A, Noori A, Rahimzadeh S, et al. National and sub-national burden of breast cancer in Iran; 1990-2013. *Arch Iran Med*. 2014 Dec;17(12):794-99.
- López-Abente G, Mispireta S, Pollán M. Breast and prostate cancer: an analysis of common epidemiological features in mortality trends in Spain. *BMC Cancer*. 2014 Nov;14:874. doi: 10.1186/1471-2407-14-874.
- Allemani C, Weir HK, Carreira H, Harewood R, Spika D, Wang XS, et al. Global surveillance of cancer survival 1995-2009: analysis of individual data for 25,676,887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). *Lancet*. 2015 Mar;385(9972):977-1010. doi: 10.1016/S0140-6736(14)62038-9.
- Mousavi SM, Montazeri A, Mohagheghi MA, Jarrahi AM, Harirchi I, Najafi M, et al. Breast cancer in Iran: an epidemiological review. *Breast J*. 2007 Jul-Aug;13(4):383-91. doi: 10.1111/j.1524-4741.2007.00446.x.
- Guaoua S, Ratbi I, Lyahyai J, El Alaoui SC, Laarabi FZ, Sefiani A. Novel nonsense mutation of BRCA2 gene in a Moroccan man with familial breast cancer. *Afr Health Sci*. 2014 Jun;14(2):468-71. doi: 10.4314/ahs.v14i2.25.
- Sapkota Y. Germline DNA variations in breast cancer predisposition and prognosis: a systematic review of the literature. *Cytogenet Genome Res*. 2014;144(2):77-91. doi: 10.1159/000369045.
- Elkum N, Al-Tweigeri T, Ajarim D, Al-Zahrani A, Amer SM, Aboussekhra A. Obesity is a significant risk factor for breast cancer in Arab women. *BMC Cancer*. 2014 Oct;14:788. doi: 10.1186/1471-2407-14-788.
- Thompson CL, Owusu C, Nock NL, Li L, Berger NA. Race, age, and obesity disparities in adult physical activity levels in breast cancer patients and controls. *Front Public Health*. 2014 Sep;2:150. doi: 10.3389/fpubh.2014.00150.
- DeVita VT Jr, Lawrence TS, Rosenberg SA. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of Oncology (Cancer: Principles & Practice (DeVita). 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2011; pp: 1401-46.
- Alvarado-Cabrero I, Alderete-Vázquez G, Quintal-Ramírez M, Patiño M, Ruíz E. Incidence of pathologic complete response in women treated with preoperative chemotherapy for locally advanced breast cancer: correlation of histology, hormone receptor status, Her2/Neu, and gross pathologic findings. *Ann Diagn Pathol*. 2009 Jun;13(3):151-57. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2009.02.003.
- Gonzalez-Angulo AM, McGuire SE, Buchholz TA, Tucker SL, Kuerer HM, Rouzier R, et al. Factors predictive of distant metastases in patients with breast cancer who have a pathologic

مورتالیتی بالا و اهمیت اقدامات مداخله‌ای در جهت افزایش بقاء و از طرفی دانستن اطلاعات در مورد این که کدام عوامل می‌تواند در این امر اثرگذار باشند؛ NAC به عنوان اقدامی ارزشمند در این خصوص بایستی مورد توجه قرار گیرد. ضمن این که مطالعات آینده‌نگر با حجم نمونه بیشتر توصیه می‌شود.

نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که میزان پاسخ کامل پاتولوژیک به کموتراپی نئوادجوانت در بیماران مبتلا به سرطان پستان پیشرفته موضعی با سابقه فامیلی مثبت، عدم درگیری لنف نودهای آگزیلاری،

complete response after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2005 Oct;23(28):7098-104. doi: 10.1200/JCO.2005.11.124.

12. Charfare H, Limongelli S, Purushotham AD. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Br J Surg*. 2005 Jan;92(1):14-23. doi: 10.1002/bjs.4840.

13. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2005 Feb;97(3):188-94. doi: 10.1093/jnci/dji021.

14. Andrade DA, Zucca-Matthes G, Vieira RA, Andrade CT, Costa AM, Monteiro AJ, et al. Neoadjuvant chemotherapy and pathologic response: a retrospective cohort. *Einstein (Sao Paulo)*. 2013 Dec;11(4):446-50. doi: 10.1590/s1679-45082013000400007.

15. 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 Clin Oncol*. 2007 Jul;25(19):2650-55. doi: 10.1200/JCO.2006.08.2271.

16. Kaufmann M, Hortobagyi GN, Goldhirsch A, Scholl S, Makris A, Valagussa P, et al. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: an update. *J Clin Oncol*. 2006 Apr;24(12):1940-49. doi: 10.1200/JCO.2005.02.6187.

17. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet*. 2014 Jul;384(9938):164-72. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62422-8.

18. Zhang W, Tian H, Yang SH. The Efficacy of Neoadjuvant Chemotherapy for HER-2-Positive Locally Advanced Breast Cancer and Survival Analysis. *Anal Cell Pathol (Amst)*. 2017;2017:1350618. doi: 10.1155/2017/1350618.

19. Miller M, Ottesen RA, Niland JC, Kruper L, Chen SL, Vito C. Tumor response ratio predicts overall survival in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2014 Oct;21(10):3317-23. doi: 10.1245/s10434-014-3922-0.

20. Morrow M. Parsing Pathologic Complete Response in Patients Receiving Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer. *JAMA Oncol*. 2016 Apr;2(4):516-17. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.4919.

21. Erbes T, Orlowska-Volk M, Zur Hausen A, Rücker G, Mayer S, Voigt M, et al. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer significantly reduces number of yielded lymph nodes by axillary dissection. *BMC Cancer*. 2014 Jan;14:4. doi: 10.1186/1471-2407-14-4.

22. Schwartz GF, Tannebaum JE, Jernigan AM, Palazzo JP. Axillary sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy for carcinoma of the breast. *Cancer*. 2010 Mar;116(5):1243-51. doi: 10.1002/cncr.24887.
23. Tafazzoli Harandi H, Olfatbakhsh A, Najjar Najafi S,

Hosseinpour P, Mokhtari Hesari P, Hashemi EA. [Complete Pathologic Response after neo-adjuvant Chemotherapy in Breast Cancer and Its Effective Factors: A Single-center Study]. *IJBD*. 2015;8(1):7-14. [Article in Persian]