

بررسی رابطه زمان عمل جراحی در فازهای مختلف سیکل قاعدگی با پیش آگهی

بیماران مبتلا به سرطان پستان

دکتر سید مسین مرتضوی^۱، دکتر احمد عامری^۲

خلاصه

سابقه و هدف: اختلاف نظر بر سر بهبود بقاء زنان پره منوپوز مبتلا به سرطان پستان که طی فاز لوتئال سیکل قاعدگی تحت رزکسیون تومور قرار گرفته‌اند از سال ۱۹۸۹ با مطالعه Hrushesky شروع شده و همچنان ادامه دارد. با توجه به اهمیت پیش‌آگهی در مبتلایان به سرطان پستان و جهت تعیین رابطه زمان عمل جراحی با پیش‌آگهی بیماران، این مطالعه بر روی زنان پره منوپوز مبتلا به سرطان پستان که طی سالهای ۷۹-۱۳۷۳ در بخش رادیوتراپی-اونکولوژی بیمارستان جرجانی تحت درمان قرار گرفته بودند، انجام شد.

مواد و روش‌ها: تحقیق به روش Historical Cohort بر روی ۵۹ زن پره منوپوز مبتلا به سرطان پستان قابل جراحی با سیکل قاعدگی منظم انجام شد. بیماران در دو گروه مورد و شاهد طبقه‌بندی شدند. گروه شاهد بیمارانی بودند که در طی فاز فولیکولار (روزهای ۱-۱۴) سیکل قاعدگی و گروه مورد بیمارانی بودند که طی فاز لوتئال سیکل قاعدگی (روزهای ۱۵-۲۸) عمل جراحی شده بودند. نحوه درمان همه بیماران یکسان و همه بیماران درگیری غدد لنفاوی داشتند. بقاء دو گروه با روش کاپلان مایر به دست آمده و با آزمون Log rank با هم مقایسه شد.

یافته‌ها: حداقل مدت پیگیری ۱۷ ماه و متوسط مدت پیگیری ۵۸/۳ ماه بود. هیچ تفاوت قابل ملاحظه آماری در بقاء کلی و بدون بیماری بین دو گروه وجود نداشت. تأثیر زمان عمل جراحی نسبت به سیکل قاعدگی بر بقاء کلی و بدون بیماری در آنالیز تک متغیره و چند متغیره نیز تأیید نشد. **نتیجه‌گیری و توصیه‌ها:** نتایج ما این فرضیه که زمان عمل جراحی در فازهای مختلف سیکل قاعدگی (فولیکولار و لوتئال) بقاء کلی و بدون بیماری را تحت تأثیر قرار می‌دهد، تأیید نمی‌کند، لیکن برای اظهار نظر دقیق‌تر یک مطالعه آینده‌نگر که در آن فازی از سیکل قاعدگی که در آن عمل جراحی انجام شده با آزمایش بیوشیمیایی خون تأیید شده باشد، پیشنهاد می‌شود.

واژگان کلیدی: سرطان پستان، فاز سیکل قاعدگی، بقاء، جراحی

مقدمه

است (۱-۳). به نظر می‌رسد میزان عود در بیمارانی که در طی ۱۴ روز اول سیکل قاعدگی (فاز فولیکولار) عمل جراحی شده‌اند نسبت به بیمارانی که در ۱۴ روز دوم (فاز لوتئال) تحت عمل جراحی قرار گرفته‌اند، بیشتر باشد. هر چند نتایج گزارش شده در این سه مطالعه در مطالعات دیگر تأیید نشده است (۵-۹).

در مطالعه Senie (۴) و Veronesi (۱۰) زمان عمل جراحی تنها در بیماران با درگیری غدد لنفاوی اهمیت داشته و در بیماران لنف نود منفی تأثیری در میزان بقاء نداشت.

از این رو با توجه به نتایج متناقض و همچنین ناهمگونی درمان‌های انجام شده و به منظور تعیین رابطه زمان عمل جراحی با بقاء، این بررسی در بیماران مبتلا به سرطان پستان که طی سالهای ۱۳۷۳ تا

سرطان پستان شایع‌ترین سرطان در بین زنان می‌باشد و شایع‌ترین علت مرگ در زنان ۳۵ تا ۵۰ ساله را تشکیل می‌دهد (۱). عوامل پروگنوستیک زیادی در سرطان پستان شناسایی شده است که مهم‌ترین آنها درگیری غدد لنفاوی، اندازه تومور، درجه هیستولوژیک و وضعیت گیرنده‌های هورمونی می‌باشد (۱). با افزایش دانش زنان نسبت به سرطان پستان و در دسترس بودن بیشتر امکانات تشخیصی احتمال کشف بیماری در مراحل ابتدایی بیشتر شده است. از این رو نقش فاکتورهای پروگنوستیک دیگر غیر از درگیری غدد لنفاوی و اندازه تومور در حال افزایش است.

در مطالعات مختلف زمان عمل جراحی سرطان پستان نسبت به سیکل قاعدگی به عنوان یک عامل مؤثر بر میزان بقاء مطرح شده

متوسط طول عمر کلی بیماران فازهای فولیکولار و لوتئال به ترتیب ۶۶ و ۶۲ ماه بود و میزان بقاء کلی ۵ ساله به ترتیب $71/31 \pm 0/09$ و $73/77 \pm 0/09$ درصد بود که تفاوت آماری قابل ملاحظه‌ای وجود نداشت (NS) (شکل ۱).

جدول ۱: توزیع عوامل پروگنوستیک در بیماران دو گروه مورد و شاهد، بخش رادیوتراپی-اونکولوژی بیمارستان جراحی، ۱۳۷۳-۷۹

Pvalue	گروه		متغیر
	لوتئال (n=30)	فولیکولار (n=29)	
	۴۲/۷	۴۳/۴	میانگین سنی (سال)
			اندازه تومور
	(16/7)5	(7/9)2 *	T1
0/08	(8/0)24	(7/4)21	T2
	(3/3)1	(2/0)6	T3
			تعداد غدد لنفاوی درگیر
	(6/7)20	(4/1)12	<4
0/045	(3/3)10	(5/6)17	≥4
			رستوراستروژنی (ER)
	18	18	ناشناخته
0/024	(7/5)9	(1/18)12	مثبت
	(2/5)3	(1/11)9	منفی
			رستورپروژسترونی (PR)
	19	20	ناشناخته
0/082	(1/8)2	(6/7)6	مثبت
	(8/1)8	(3/3)3	منفی
			سرکوب تخمدان
	(5/0)15	(5/1)16	شده
0/398	(5/0)15	(4/9)13	نشده

* اعداد داخل پرانتز معرف درصد است

متوسط طول عمر بدون بیماری فازهای فولیکولار و لوتئال به ترتیب ۶۲ و ۶۳ ماه بود و میزان بقاء کلی ۵ ساله به ترتیب $71/15 \pm 0/09$ و $71/13 \pm 0/09$ درصد بود که تفاوت آماری قابل ملاحظه‌ای وجود نداشت (NS) (شکل ۲).

در آنالیز چند متغیره مهمترین فاکتور پروگنوستیک تعداد غدد لنفاوی درگیر بود هرچند که تفاوت از لحاظ آماری تنها در میزان بقاء بدون بیماری قابل ملاحظه بود ($RR = 3/24, P = 0/02$) و زمان عمل جراحی ارزش پروگنوستیک در بقاء کلی و بقاء بدون بیماری نداشت (جدول ۲).

۱۳۷۹ در بخش رادیوتراپی-اونکولوژی بیمارستان جراحی درمان یکسانی دریافت کرده بودند، صورت گرفت.

مواد و روش‌ها

تحقیق به روش Historical Cohort بر روی ۱۴۹ بیمار مبتلا به مراحل اولیه سرطان پستان که در بخش رادیوتراپی-اونکولوژی بیمارستان جراحی درمان شده بودند، انجام گرفت. از بین آنها ۱۱۴ بیمار پره منوپوز بودند. بیماران بدون درگیری غده لنفاوی، بیمارانی که طی یک سال قبل حاملگی داشته‌اند، بیمارانی که سیکل قاعدگی نامرتب داشتند و یا وضعیت نامرتب بودن سیکل قاعدگی آنها نامشخص بود و بیشتر از ۲۸ روز قبل از عمل جراحی آخرین سیکل قاعدگی آنها شروع شده بود، همچنین بیمارانی که تاریخ شروع آخرین سیکل قاعدگی یا تاریخ عمل جراحی آنها مشخص نبود از مطالعه خارج شدند. ۵۹ بیمار باقی مانده همگی رادیکال ماستکتومی تعدیل یافته (MRM) شده و پس از آن تحت شیمی درمانی با رژیم CMF قرار گرفته و همچنین رادیوتراپی بستر پستان و سوپراکلاویکلر شده بودند. برای همه بیماران تاموکسیفن شروع و تا ۵ سال یا تا زمان عود ادامه یافته بود. حداقل مدت پیگیری ۱۷ ماه و حداکثر ۹۴ ماه بود. ۵۹ بیمار فوق به دو گروه طبقه بندی شدند. گروه اول از بیمارانی که طی روزهای ۱ تا ۱۴ سیکل قاعدگی (فاز فولیکولار) جراحی شده بودند (شاهد) و گروه دوم از بیمارانی که طی روزهای ۱۵ تا ۲۸ سیکل قاعدگی (فاز لوتئال) عمل جراحی شده بودند (مورد)، تشکیل یافته بود.

زمان سپری شده از عمل جراحی MRM تا بروز متاستاز دوردست یا عود لوکال یا آخرین پیگیری (هرکدام زودتر رخ دهد) به عنوان طول عمر بدون بیماری و زمان سپری شده از زمان عمل جراحی MRM تا فوت یا آخرین پیگیری به عنوان طول عمر کلی بر حسب ماه به دست آمد. منحنی‌های کاپلان مایر برای بقاء کلی و بدون بیماری در دو گروه رسم شد و با آزمون log rank با هم مقایسه شدند. همچنین از مدل آماری Cox برای آنالیز چند متغیره استفاده شد.

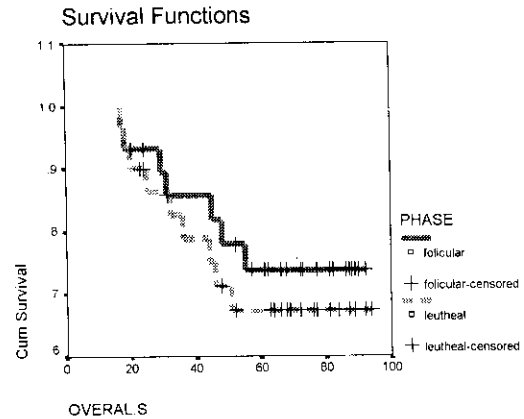
یافته ها

عوامل پروگنوستیک مختلف در بیماران دو گروه در جدول ۱ آمده است. ۷ مورد مرگ در فاز فولیکولار و ۹ مورد مرگ در بیماران فاز لوتئال رخ داده بود. ۱۹ مورد عود وجود داشت که ۱۱ مورد در بیماران فاز لوتئال و ۸ مورد در بیماران فاز فولیکولار بود. تمامی عودها به جز یک مورد عود دور دست بود.

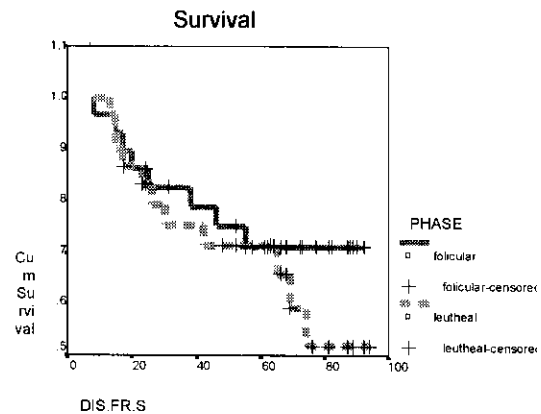
پس از اولین گزارش توسط Hrushesky در سال ۱۹۸۹ (۲) بسیاری از محققین اطلاعات مربوط به بیماران خود را مورد آنالیز بقاء مطابق با تقسیم‌بندی که Hrushesky به کار برده بود قرار دادند و نتایج متناقضی را به دست آوردند (۱۱-۱۳) و مطالعات دیگر تفاوتی در عاقبت بیمارانی که طی دوره میانه سیکل (روزهای ۷ تا ۲۰) جراحی شده بودند با بیمارانی که در سایر روزهای سیکل قاعدگی جراحی شده بودند، نشان ندادند (۱۴-۱۷، ۸). همچنین مطالعاتی بر اساس تقسیم‌بندی مرسوم سیکل قاعدگی یعنی فازهای فولیکولار و لوتئال انجام شد. مطالعه Rageth و همکاران، همچنین مطالعه Sigurdsson و همکاران هریک با بیش از ۲۰۰ بیمار تفاوتی بین دو گروه نشان ندادند (۱۴، ۸). بر خلاف این دو مطالعه Senie و همکاران (۴) بقاء بدون بیماری را در بیماران که طی فاز لوتئال عمل جراحی شده بودند، بیشتر گزارش کردند و این تفاوت در بیماران با درگیری غدد لنفاوی بارزتر بود. ($p = ۰/۰۲۲$). Saad و همچنین Veronesi نیز مشاهدات مشابهی داشتند (۱۸، ۱۰).

Badwe با توجه به تغییرات سطح هورمون‌های جنسی طی دوره قاعدگی و با توجه به اهمیت غلظت بالای استروژن همراه با غلظت پایین پروژسترون (unopposed estrogen) در رشد سلولهای سرطان پستان تقسیم‌بندی دیگری را برای سیکل قاعدگی مطرح کرد و بیمارانی که طی روزهای ۳ تا ۱۲ سیکل قاعدگی (سطح استروژن بالا و سطح پروژسترون خون پایین) را با بیمارانی که طی سایر روزهای سیکل قاعدگی (استروژن و پروژسترون غلظت بالا دارند) مقایسه کرد. میزان متاستاز در گروه اول (unopposed estrogen) بیشتر بود. در این مطالعه تفاوت بقاء بدون بیماری محدود به بیماران با درگیری غدد لنفاوی بود (۳).

در بیشتر این مطالعات برای مشخص شدن اولین روز آخرین سیکل قاعدگی (LMP) به گفته بیماران اتکا شده که بدون شک اشتباهات زیادی در آن رخ می‌دهد. همچنین در بسیاری از مطالعات بیمارانی که سیکل قاعدگی آنها بیشتر از ۲۸ روز بود، ۱۴ روز اول فاز فولیکولار و مابقی فاز لوتئال در نظر گرفته شده است در حالی که افزایش یا کاهش مدت سیکل قاعدگی مربوط به طولانی شدن فاز فولیکولار می‌باشد و مدت فاز لوتئال ثابت است. برای غلبه بر این مشکل Harlap و همکاران از روش دقیق‌تری استفاده و مشخص کردند بیماران عمل شده در دوره حوالی تخمک‌گذاری ریسک مرگ کمتری دارند و جالب اینکه در بیمارانی که پس از سال ۱۹۸۴ عمل جراحی شده بودند این تفاوت وجود نداشت (۱۹). اینکه آیا این



شکل ۱: منحنی بقاء کلی بیماران فاز فولیکولار و لوتئال، بخش رادیوتراپی-اونکولوژی بیمارستان جرجانی، ۷۹-۱۳۷۴



شکل ۲: منحنی بقاء بدون بیماری بیماران فاز فولیکولار و لوتئال، بخش رادیوتراپی-اونکولوژی بیمارستان جرجانی، ۷۹-۱۳۷۳

جدول ۲: آنالیز چند متغیره بقاء کلی و بدون بیماری برای فاز، درگیری غدد لنفاوی، اندازه تومور و سرکوب تخمدان، بخش رادیوتراپی-اونکولوژی بیمارستان جرجانی، ۷۹-۱۳۷۳

متغیر	Pvalue			
	بقاء بدون بیماری		بقاء کلی	
	$P_{MV}(RR)$	$P_{UV}(RR)$	$P_{MV}(RR)$	$P_{UV}(RR)$
فاز (Phase)	۰/۲۱(۰/۵۴)	۰/۴۱(۰/۴۹)	۰/۵۴(۰/۷۳)	۰/۵۷(۰/۷۵)
درگیری غدد لنفاوی (LN)	۰/۰۲(۳/۲۴)	۰/۰۷(۲/۳۱)	۰/۱۵(۲/۱)	۰/۲۷(۱/۷۲)
اندازه تومور (T)	۰/۰۹(۰/۷۷)	۰/۱۳(۰/۷۹)	۰/۱۶(۰/۷۸)	۰/۱۶(۰/۷۸)
سرکوب تخمدان (OS)	۰/۱(۱۲/۲۴)	۰/۱۲(۲/۳۱)	۰/۴۲(۱/۵)	۰/۳۷(۱/۵۷)

RR=Relative Risk UV=Univariate MV=Multivariate

بحث

مطالعه ما تأثیر زمان عمل جراحی طی فازهای مختلف سیکل قاعدگی را بر روی عاقبت بیماران مبتلا به سرطان پستان تأیید نمی‌کند.

بدین ترتیب اختلاف نظر بر سر ارزش پروگنوستیک فاز قاعدگی در هنگام عمل جراحی سرطان پستان مورد اختلاف نظر باقی می‌ماند. فهم بهتر از تغییرات بیولوژیکی که در فازهای مختلف سیکل قاعدگی رخ می‌دهد به همراه کارآزمایی‌های بالینی برای از بین بردن این اختلاف نظر توصیه می‌شود.

تشکر و قدردانی

از جناب آقای دکتر علیرضا موسوی جراحی به خاطر کمک‌های بی‌دریغشان برای آنالیز آماری یافته‌ها، همچنین از زحمات آقایان دکتر بهروز شهرداد، دکتر مهدی شهسودی و همکاران ABC Trial (Adjuvant Breast Cancer Trial) در Institute of Cancer Research تشکر و قدردانی می‌شود.

تغییر در ارزش پروگنوستیک زمان عمل جراحی از سال ۱۹۸۴ به بعد مربوط به تحولات درمان جراحی یا دارویی سرطان پستان است مشخص نمی‌باشد. علاوه بر متفاوت بودن مطالعات مختلف در نوع تقسیم‌بندی سیکل قاعدگی و روش مشخص کردن LMP اختلاف در نوع درمان پس از جراحی و روش‌های آنالیز هریک از آنها، گرفتن نتیجه‌ای قطعی از این مطالعات را مشکل می‌سازد. در مقایسه با سایر مطالعات، بیماران ما تقریباً همگی در یک مرحله از بیماری بودند. همگی درگیری غدد لنفاوی داشته و یک نوع درمان کمکی (CMF به همراه تاموکسیفن به علاوه رادیوتراپی) دریافت کرده بودند. در این خصوص نه تنها با تقسیم‌بندی مرسوم سیکل قاعدگی (لوتال و فولیکولار) تفاوتی بین بقاء کلی و بدون بیماری دو گروه وجود نداشت، بلکه هنگامی که تقسیم‌بندی Hrushesky و Badwe استفاده شد، تفاوتی بین دو گروه مشاهده نشد.

REFERENCES

- DeVita VT, Hellma S, Rosenberg SA (eds.) *Cancer Principle and Practice of Oncology*. 6th ed, 2001, Lippincott press.
- Hrushesky WJM, Bluming AZ, Gruber SA, et al. Menstrual influence on surgical cure of breast cancer. *Lancet* 1989;2:249-52.
- Badwe RA, Gregory WM, Chaudary MA, et al. Timing of surgery during menstrual cycle and survival of premenopausal women with operable breast Cancer. *Lancet* 1991;337:1261-64.
- Senie RT, Rosen PP, Rhodes PR, Lesser ML. Timing of breast cancer excision during the menstrual cycle influences duration of disease free survival. *Ann Intern Med* 1991; 115:337-42.
- Millela M, Nistico C, Feraresi V, et al. Breast cancer and timing of surgery during menstrual cycle. *Breast Cancer Res Treat* 1999;55:259-66.
- Powles TJ, Jones L, Ashley S, Tidy A. Menstrual effect on surgical cure of breast cancer. *Lancet* 1989; 1343-44.
- Ville V, Lasry S, Spyrtos F. Menstrual status and breast cancer surgery. *Breast Cancer Res Treat* 1990; 16:119-21.
- Sigurdsson H, Baldertorp B, Borg A. Timing of surgery in the menstrual cycle does not appear to be a significant determinant of outcome in primary breast cancer. *Proc ASCO* 1993;118:73.
- Wobbes T, Thomas C, Segers M. The phase of menstrual cycle has no influence on the disease free survival of patient with mammary carcinoma. *Br J Cancer* 1994; 69:599-600.
- Veronesi U, Luini A, Moriani L, et al. Effect of menstrual phase on surgical treatment of breast cancer. *Lancet* 1994;343:1544-46.
- Davidson NE, Abeloff MD. Menstrual effect on surgical treatment for breast cancer. *Cancer Treat Rev* 1993; 19:105-12.
- Hines OJ, Love SM. Should we schedule breast surgery based on a woman's menstrual cycle? *Breast J* 1995; 1: 173-79.
- Mc Guire WL. The optimal timing of mastectomy: low tide or high tide? *Ann Intern Med* 1991; 115: 401-3.
- Rageth JC, Wyss P, Unger C, et al. Timing of breast cancer surgery within the menstrual cycle: influence on lymph node involvement, receptor status, postoperative metastatic spread and local recurrence. *Ann Oncol* 1991; 2: 269-72.
- Donegan WL, Shah D. Prognosis of patients with breast cancer related to the timing of operation. *Arch Surg* 1993; 128:309-13.

16. Lager W, Sauertrei W. Effect of timing of surgery during menstrual cycle of premenopausal breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 1995; 34:279-87.
17. Senie RT, Rosen PP, Rhodes P, et al. Prognosis of primary breast cancer patients in relation to time of diagnostic surgery during the menstrual cycle. *Breast Cancer Res Treat* 1990; 16:146.
18. Saad Z, Bram Well V, Duff J, et al. Timing of surgery in relation to the menstrual cycle in premenopausal women with operable breast cancer. *Br J Surg* 1994; 81: 217-20.
19. Harlap S, Zauber AG, Pollak DM, et al. Survival of premenopausal women with breast carcinoma: effect of menstrual timing of surgery. *Cancer* 1998;83:76-88.