

بررسی اثر مصرف تاموکسی فن بر روی تستهای تیروئیدی در بیماران مبتلا به سرطان پستان مراجعه کننده به بیمارستان شهدای تجریش

دکتر محمد اسماعیل اکبری، دکتر افشین قاسمی، دکتر آرش محمدی توفیق*

*بخش جراحی عمومی، بیمارستان شهدا تجریش، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

چکیده

سابقه و هدف: مطالعات نشان داده است که تاموکسی فن بر روی غلظت بسیاری از هورمونها و گلوبولینهای باندشونده به آن هورمونها موثر می باشد. گزارشات ضد و نقیض درخصوص تاثیر این دارو بر روی عملکرد تیروئید وجود دارد. ما تلاش کردیم در یک مطالعه تجربی اثر این دارو را بر غلظت هورمونهای تیروئید مشخص نماییم.

مواد و روشها: این مطالعه بروش *nonrandomized pre-test post-test study* انجام شد. ۶۴ زن مبتلا به سرطان پستان را که روزانه ۲۰ میلی گرم تاموکسی فن را به عنوان درمان کمکی دریافت می کردند، تحت ارزیابی قرار دادیم و در آنها هورمون محرک تیروئید (TSH)، T_4 ، T_3 و اندیکس تیروکسین آزاد (FT_4I) را در زمان قبل از درمان با تاموکسی فن و سپس ۶ ماه بعد از درمان با تاموکسی فن و بدنبال آن بعد از گذشت یکسال اندازه گیری کردیم. روش اندازه گیری T_4 و T_3 رادیوایمنواسی، TSH به روش RIMA و میزان FTI از محاسبه نسبت T_3RUT به T_4 در آزمایشگاه محاسبه می شد.

یافته ها: نتایج نشان داد میزان متوسط T_4 ۶ ماه پس از درمان با تاموکسی فن در مقایسه با قبل از درمان افزایش یافته است ($p < 0.0001$) در حالی که بعد از گذشت یکسال، نتایج آزمایش نسبت به زمان شروع درمان از لحاظ آماری معنی دار نبود (NS). تغییرات T_3 پس از گذشت ۶ ماه و یکسال افزایش یا کاهش معنی داری را نشان نمی داد (NS). اندازه گیری FT_4I نشان دهنده افزایش میزان FT_4I در طول یکسال بود ($p < 0.005$)، در حالی که تغییرات TSH در زمان شروع درمان با تاموکسی فن و پس از گذشت ۶ ماه و یکسال از درمان با تاموکسی فن افزایش و یا کاهش خاصی را نشان نمی داد (NS).

نتیجه گیری: نتایج نشان می دهد درمان با تاموکسی فن در زنانی که دچار سرطان پستان هستند باعث افزایش FT_4I در طول یکسال می شود ولی تغییرات در محدوده طبیعی است. همچنین T_4 در ۶ ماه اول درمان افزایش یافت ولی بعد از گذشت ۶ ماه تا ۱۲ ماه به میزان پایه خود رسید.

واژگان کلیدی: تاموکسی فن، تستهای عملکرد تیروئید.

مقدمه

از آنجا که تاموکسی فن یک داروی ضد استروژن می باشد و دارای اثرات آگونیستی، آگونیستی نسبی و آنتاگونیستی است، دارای اثرات متفاوت در ارگانهای مختلف بدن می باشد (۲). اثرات فارمکولوژیک این دارو بر پایه ۳ مکانیسم؛ مهار گیرنده استروژن، مهار تبدیل استروژن سولفات به استرادیول، و مهار پروتئین کیناز استوار می باشد (۳). تاموکسی فن باعث یک سری تغییرات بیوشیمیایی می شود که برخی از آنها مستقل

تاموکسی فن یک داروی ضد استروژن می باشد که به عنوان درمان کمکی در بیماران مبتلا به سرطان پستان به صورت وسیعی استفاده می شود. اثر این دارو در پیشگیری از سرطان پستان در افرادی که احتمال بروز سرطان پستان در آنها زیادتر می باشد در دست مطالعه بوده و نتایج امیدوارکننده ای نیز در این خصوص بدست آمده است (۱).

- کاندید دریافت تاموکسی فن به عنوان درمان کمکی
- فقدان سابقه از بیماری زمینه ای تیروئید
- طبیعی بودن تستهای عملکرد تیروئید قبل از شروع درمان
- فقدان سابقه مصرف طولانی مدت کورتون
- فقدان سابقه مصرف اخیر استروژن آگروژن
- فقدان رادیوتراپی به ناحیه فوقانی کلاویکول بعد از عمل جراحی

پس از اخذ شرح حال و معاینه بالینی تیروئید و اطمینان از عدم وجود سابقه مثبت زمینه ساز بیماری تیروئید و معاینه غیرطبیعی آن، تستهای تیروئید قبل از شروع درمان کنترل و از میزان طبیعی آنها نیز اطمینان حاصل می شد.

T₄ و T₃ به روش رادیوایمونواسی و TSH به روش ایمون رادیومتریک اسی²(RIMA) اندازه گیری شد. FT₄I (اندکس تیروکسین آزاد) براساس T₃RUT و T₄ محاسبه شد.

هورمونها در هر بیمار در ماه صفر (قبل از شروع درمان با تاموکسی فن) و بدنبال آن ۶ ماه و سپس یکسال بعد از درمان اندازه گیری شد. تلاش شد که آزمایش هورمونها توسط یک روش انجام شود. کیتهای مورد استفاده ساخت شرکت کاوشیار ایران و حدود طبیعی آزمایشگاهی آن در جدول ۱ آورده شده است. در پایان برای مقایسه نتایج از آماره paired t-test استفاده گردید.

جدول ۱- حدود طبیعی آزمونهای تیروئیدی*

محدوده مرجع	آزمون
۰/۰۸-۲/۱۴	T ₃ (nmol/L) ۲۰ تا ۵۰ سال
۰/۶۲-۲/۷۹	T ₃ (nmol/L) ۵۰ تا ۹۰ سال
۵۹-۱۳۵	T ₄ (nmol/L) مذکر تا ۵۰ سال
۶۵-۱۳۸	T ₄ (nmol/L) مونث تا ۵۰ سال
۶۵-۱۳۸	TSH(mU/L) بالای ۵۰ سال
۰/۳۶-۳/۹۸	FT ₄ I
۰/۹-۳/۱	FT ₄ I

* ذکر از دفترچه راهنمای کیتهای کاوشیار

یافته‌ها

در کل ۷۹ بیمار وارد مطالعه شدند. با توجه به اینکه ۱۵ بیمار در طول سیر بیماری احتیاج به رادیوتراپی سوپراکلاویکولار پیدا کردند، در نهایت ۶۴ بیمار در مطالعه باقی ماندند. در تمام نمونه ها فاصله هر سه آزمایش قبل از شروع درمان با تاموکسی فن و فواصل ۶ و ۱۲ ماه بعد ۱۵ ± روز بود.

از گیرنده های استروژنیک می باشند و باعث کاهش ترشح فاکتور رشد و همچنین فاکتور محرک رشد سلولهای اپیدرمال می شوند (۴). این دارو اثرات مختلفی بر غدد درون ریز (نظیر تیروئید) و ترشحات آنها دارد که از نظر بالینی می تواند حائز اهمیت باشد.

برطبق استراتژی رایج، برای پیدا کردن نمونه از بین بیمارانی که مظنون به داشتن اختلال درغده تیروئید هستند، اندازه گیری TSH مناسب ترین تست است. اگر TSH غیرطبیعی باشد درقدم بعدی free T₄ اندازه گیری می شود. باید خاطر نشان کرد که تغییرات در پروتئینهای باندشونده به هورمونهای تیروئید مهمترین علت افزایش یا کاهش تیروکسین سرم می باشد اما این حالت با تغییر واضحی در FreeT₄ همراه نیست. مهمترین تغییرات در پروتئینهای باندشونده مربوط به غلظت^۱ TBG سرم است (۵). مطالعات نشان داده اند آنتاگونیست های نسبی استروژن، نظیر تاموکسی فن یا رالوکسی فن موجب افزایش غلظت TBG می شوند (۴).

بنابر این از لحاظ تئوریک می توان به این نتیجه دست یافت که مصرف تاموکسی فن منجر به افزایش TBG و در نتیجه افزایش توتال T₄ و عدم تغییر در free T₄ می گردد.

با توجه به این مطالب که اتفاق نظری راجع به تاثیرات این دارو بر روی عملکرد غده تیروئید وجود ندارد، ما سعی کرده ایم اثر تاموکسی فن را بر روی یکی از مهمترین غدد درون ریز بدن یعنی غده تیروئید بررسی نماییم. اثرات این دارو بر روی کارکرد تیروئید به صورت کم کاری و یا پرکاری با تعیین سطح TSH سرم، اندکس تیروکسین آزاد، سطح T₄ و T₃ سرم قبل از شروع درمان با تاموکسی فن و بعد از گذشت ۶ ماه و یکسال از شروع درمان و مقایسه نتایج در زنان مبتلا به سرطان پستان مراجعه کننده به بیمارستان شهدای تجریش درفاصله سالهای ۸۱-۱۳۷۸ تعیین شد.

مواد و روشها

تحقیق به روش Nonrandomized pre-test post-test study انجام شد. دراین تحقیق خانمهایی که دچار سرطان پستان بوده و پس از عمل جراحی جهت ادامه درمان به بخش انکولوژی بیمارستان شهدای تجریش مراجعه کرده بودند، کاندید بررسی در مطالعه فوق شدند. بیمارانی که حائز شرایط زیر بودند در این تحقیق وارد شدند:

² Radio immunometric assay

¹ Thyroxine-binding globulin

ماه پس از شروع درمان معنی دار است (به ترتیب $p < 0/0001$ و $p < 0/001$).

جدول ۲- میانگین و انحراف معیار آزمونهای تیروئیدی قبل و بعد از مصرف دارو

آزمون	زمان	
	قبل از درمان (t_0)	۶ ماه پس از درمان (t_1)
TSH (mU/L)	۱/۸۵±۰/۷۸	۱/۷۷±۰/۸۲
FT ₄ I*	۲/۰۸±۰/۶۱	۲/۲۶±۰/۶۸
T ₄ † (nmol/L)	۱۱۰/۹۰±۱۳/۴۰	۱۲۴/۰±۱۳/۴۴
T ₃ (nmol/L)	۱/۸۰±۰/۴۵	۱/۸۷±۰/۵۰

* اختلاف بین t_1 و t_0 ، $p < 0/005$ ؛ t_2 و t_0 ، $p < 0/0001$ ؛ t_2 و t_1 ، $p < 0/0001$
 † اختلاف بین t_1 و t_0 ، $p < 0/0001$ ؛ t_2 و t_1 ، $p < 0/001$

علاوه بر این، اندکس تیروکسین آزاد سرم در پایان ۱۲ ماه مصرف دارو در مقایسه با شروع درمان و همچنین در مقایسه با ۶ ماه پس از شروع دارو اختلاف معنی داری را نشان می دهد (به ترتیب $p < 0/0005$ و $p < 0/001$). T₃ نیز همانند TSH تغییرات معنی دار آماری را نشان نداد.

بحث

در این مطالعه که با در نظر گرفتن نتایج مطالعات قبلی هم از لحاظ تعداد نمونه و هم از لحاظ مدت زمان بررسی تصویر کاملتری از اثر تاموکسی فن را روی عملکرد تیروئید ارائه کرده است، نشان داده شد که بدنبال مصرف تاموکسی فن در ۶ ماه اول میزان T₄ افزایش یافته درحالی که اندکس تیروکسین آزاد (FT₄I) تغییر واضحی را نشان نداد و بیمار در وضعیت یوتیروئیدی به سر برده است. حال آنکه بعد از گذشت یکسال تفاوت محسوسی بین T₄ نسبت به زمان شروع مشاهده نشده است در حالی که شاهد افزایش میزان اندکس تیروکسین آزاد از زمان شروع تا ۱۲ ماه پس از آزمایش به صورت تدریجی بوده ایم به صورتی که بین زمان شروع و ۶ ماه بعد تفاوت معنی دار وجود نداشت ولی بین زمان شروع و ۱۲ ماه پس از شروع تفاوت آماری معنی دار مشاهده شد.

مطالعه ای که در سال ۱۹۹۵ در مرکز سرطان شناسی دانشگاه Wisconsin روی ۲۸ زن مبتلا به سرطان پستان در سنین یائسگی انجام شد نشان داد که در بیماران مصرف کننده تاموکسی فن بعد از گذشت سه ماه، میزان TBG، T₄ و T₃uptake افزایش یافته ولی FT₄I و TSH

از نظر زمان شروع شیمی درمانی و نیز رژیمهای مورد استفاده در ۴۰ بیمار تاموکسی فن بعد از درمان با داروهای شیمی درمانی شروع شد، در ۱۹ بیمار درحالی که شیمی درمانی درحال انجام بود تاموکسی فن شروع شد و در ۵ بیمار نیز قبل از شروع درمان، تاموکسی فن شروع شده بود. بر اساس گزارشات انجام شده تفاوتی از لحاظ شروع درمان در موارد ذکر شده وجود ندارد. از آنجا که مطالعات مختلف هنوز نتوانسته اند اثر واضح رژیمهای شیمی درمانی شایع مورد استفاده در درمان سرطان پستان را بر روی تستهای عملکرد تیروئید به اثبات برسانند، نوع رژیم مورد استفاده جزء متغیرها نبود، با این حال تنها دارویی که احتمال اثر جزئی آن بر روی عملکرد تیروئید می رود 5FU³ است. ۳۰ درصد رژیمهای عاری از 5FU و ۷۰ درصد واجد 5FU بود.

در این بررسی حداقل سن بیمار مورد مطالعه ۲۸ و حداکثر ۷۲ سال بود. توزیع سنی بیماران به شرح زیر بود: ۵ بیمار ۲۸-۴۰ سال (۷/۸٪)، ۱۰ بیمار ۴۰-۵۰ سال (۱۵/۶٪)، ۲۹ بیمار ۵۰-۶۰ سال (۴۵/۳٪) و ۲۰ بیمار ۶۰-۷۲ سال (۳۱/۳٪). ۹ بیمار (۱۴/۱٪) قبل از سن یائسگی و ۵۵ بیمار (۸۵/۹٪) بعد از سن یائسگی بودند. از نظر وضعیت ریسپتورهای هورمونی؛ ۴۹ بیمار دارای گیرنده استروژنی (۷۶/۶٪)، ۷ بیمار فاقد گیرنده استروژنی (۱۰/۹٪) و در ۸ بیمار گیرنده مورد بررسی قرار نگرفته بود (۱۲/۵٪) در حالیکه درمان با تاموکسی فن برای آنها شروع شده بود. بنابراین ۷۶/۶٪ از بیماران با توجه به وجود گیرنده استروژنی مثبت، کاندید قطعی دریافت تاموکسی فن بودند در حالیکه بقیه بیماران بدلائل دیگر کاندید دریافت این دارو شدند.

متغیر TSH بعنوان متغیر اصلی در زمان شروع مصرف تاموکسی فن و ۶ و ۱۲ ماه پس از مصرف این دارو اندازه گیری شد. میانگین (± انحراف معیار) آن در شروع مصرف ۱/۸۵±۰/۷۸ بود که بعد از گذشت ۶ ماه این رقم به ۱/۷۷±۰/۸۲ و پس از ۱۲ ماه به ۱/۹±۰/۶۹ رسید. محاسبات آماری نشان داد بین زمانهای مختلف، تفاوت معنی داری وجود ندارد (NS).

در جدول ۲ میانگین و انحراف معیار آزمونهای مختلف تیروئید قبل از و ۶ و ۱۲ ماه پس از مصرف تاموکسی فن آورده شده است.

همانطور که ملاحظه می شود، اختلاف میانگین T₄ بین زمان شروع درمان و ۶ ماه پس از آن و همچنین بین ۶ ماه و ۱۲

³ 5-Fluorouracil

تغییری پیدا نکرده است. بنابراین مصرف کنندگان تاموکسی فن به صورت یوتیروئیدی باقی می ماند (۶). پژوهش دیگری در این خصوص در مرکز سرطان شناسی دانشگاه Haukland در سال ۱۹۹۸ انجام شد و نشان داد که اثرات تاموکسی فن بعد از ۶ ماه به صورت معنی داری منجر به سرکوب سطح پلاسمایی FT₄/FT₃ و افزایش غلظت TBG می شود. بنابراین سقوط میزان FT₄ و FT₃ همراه با افزایش TSH منجر به کاهش دسترسی بیولوژیک به T₃ و T₄ در طی درمان با تاموکسی فن می شود. این یافته ها حکایت از این دارد که تاموکسی فن موثر بر سطح هورمونهای تیروئید است. مکانیسم این تاثیر نه تنها بواسطه تغییرات سطح پلاسمایی TBG است بلکه تداخل با سنتز هورمونهای تیروئیدی در ترشح غده تیروئید نیز در این خصوص موثر است (۷).

در مطالعه دیگری یک افزایش مشخص در TSH در انتهای ماه سوم و یک کاهش در انتهای ماه ششم و عدم تغییر واضح در Free T₄ و T₃ نشان داده شد. در نهایت مولفین نتیجه گیری نمودند که در زنان مصرف کننده تاموکسی فن بدلیل سرطان پستان افزایش قابل برگشت TSH ظرف سه ماه ایجاد می شود (۸).

در تمام مطالعات مشابه مشخص شده است که مصرف طولانی مدت تاموکسی فن تغییری در میزان هورمونهای آزاد تیروئید ایجاد نمی کند و بیمار از لحاظ متابولیک یوتیروئید باقی خواهد ماند (۹). اما مسئله ای که باید در این مطالعات مدنظر داشت اثر رادیوتراپی انجام شده همزمان به ناحیه سوپراکلاویکولار است که در صورت استفاده صحیح از این تکنیک حداکثر ۵۰٪ لوب همانطرف غده در داخل فیلد قرار می گیرد و با توجه به اثر رادیوتراپی بر عملکرد تیروئید در این روش درمانی ممکن است تغییراتی در تیترا تستهای تیروئید ایجاد شود اما زمان شروع این اثرات هم باید مدنظر قرار گیرد (۱۰، ۱۱).

در تحقیق دیگری ۸۰ بیمار تحت یک درمان مشابه جراحی و بدنبال آن شیمی درمانی در ۶ دوره و رادیوتراپی لوکورتیونال قرار گرفتند. در نهایت مولفین به این نتیجه رسیدند که بیماران مبتلا به سرطان پستان که تحت شیمی درمانی و رادیوتراپی قبل یا پس از جراحی قرار می گیرند باید برای آنها TSH پایه اندازه گیری شود و کنترل منظم TSH جهت تشخیص زودرس هیپوتیروئیدی ساب کلینیکال انجام شود (۱۲).

در مطالعه Constine و همکاران عنوان شده است که اثر رادیوتراپی بر روی عملکرد تیروئید به صورت دیررس می باشد و نیز تغییر سطح TSH در ارتباط با شیمی درمانی انجام شده نیست. بعلاوه بیماری اتوایمیون نظیر تیروئید هاشیماتو مطرح نمی باشد. در پایان احتمال تاثیر تاموکسی فن بر روی عملکرد تیروئید مطرح شده است و به این نتیجه رسیده اند که زمانی اثر شیمی درمانی و رادیوتراپی بر روی عملکرد تیروئید ارزشمند است که بیماران تحت درمان با تاموکسی فن قرار نگرفته باشند (۱۳).

از سوی دیگر باید این مطلب را در نظر داشت که عوامل متعددی بر غلظت TBG موثرند از جمله: بیماریهای کبدی، اختلال ارثی و... اما یک عامل که می تواند بر تستهای تیروئید موثر باشد بیماریهای غیر تیروئیدی است که منجر به کاهش T₃ و T₄ Free می شود. شاید سرطانها و از جمله سرطان پستان جزئی از این بیماریها باشند (۴).

از جمله نقاط ضعف این مطالعه وجود عوامل مخدوش کننده مانند خود بیماری سرطان پستان و همچنین شیمی درمانی و عدم امکان تعیین تاثیر این عوامل بر روی نتایج می باشد. ضمن اینکه تاثیر داروی 5FU بر روی عملکرد تیروئید در مطالعه در نظر گرفته نشده و sub group analysis انجام نشده است. گرچه نمی توان با وجود این عوامل همه تغییرات مشاهده شده را فقط به اثر تاموکسی فن مربوط دانست ولی با وجود این مسئله می توان نتیجه گیری کرد که:

- در بیمارانی که تحت درمان با تاموکسی فن می باشند باید پزشک از اثر تاموکسی فن بر افزایش TBG و در نتیجه افزایش T₃ uptake، T₃ و T₄ Total آگاه باشد و جهت بررسی عملکرد تیروئید بر روی میزان TSH، FTI و یا Free T₄ دقت نماید.

- با توجه به افزایش تدریجی (در طول یکسال) میزان اندکس تیروکسین آزاد که مشابه تیروکسین آزاد می باشد و از سویی با توجه به عدم هیپرتیروئید شدن بیمار (با توجه به میزان نرمال TSH) جهت بررسی تاثیر نهایی تاموکسی فن احتیاج به مطالعه طولانی تری از لحاظ زمانی بر روی این دارو و عملکرد تیروئید وجود دارد چرا که بیماران حداقل در یک مدت زمان ۵ ساله با تاموکسی فن درمان می شوند.

REFERENCES

1. Perez CA, Brady LW, editors. Principles and practice of radiation oncology. 3rd edition. New York, Saunders, 1997; p:867-79
2. Haskell CM, editor. Cancer treatment. Washington, Raven Press, 2001; p:206-13.
3. Devita VT, Hellman S, editors. Principles and practice of oncology. New York, Churchill Livingstone, 2001; p: 124-30.
4. Felig P, Frohman LA, editor. Endocrinology and metabolism. 4th edition. Washington, Lippincott, 2001; p: 233-5.
5. Gayton AC, editor. Textbook of medical physiology. 10th edition. New York, Saunders, 2000; p: 344-56.
6. Momby CC, Love RR, Lee KE. Thyroid function test changes with adjuvant tamoxifen therapy in postmenopausal women with breast cancer. *J Clin Oncol* 1995; 13(4): 854-7.
7. Anker GB, Aakraag A, Lien EA. Thyroid function in postmenopausal breast cancer patient treated with tamoxifen. *Scand J Clin Lab Invest* 1998; 58(3): 103-7.
8. Zidan J, Rubenstein W. Effect of adjuvant tamoxifen therapy on thyroid function in postmenopausal women with breast cancer. *Oncology* 1999; 56: 43-5.
9. Sinard RJ, Tobin EJ, Mazzaferri EI, Hodgson SE. Hypothyroidism after treatment for non-thyroid head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 126: 625-7.
10. Tell R, Siodin H, Ludell C. Hypothyroidism after external radiotherapy for head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39: 303-8.
11. Bruning P, Bonfrer J, De Jong-Bakker N. Primary hypothyroidism in breast cancer patients with irradiated supraclavicular lymph nodes. *Br J Cancer* 1985; 51: 659-63.
12. Cutuli B, et al. Severe hypothyroidism after chemotherapy and locoregional irradiation for breast cancer. *J Radiother Oncol* 2000; 57: 103-5.
13. Constine LS, Donaldson SS. Does the tamoxifen increase thyroid dysfunction after locoregional irradiation of breast cancer? *J Radiother Oncol* 2001; 59: 361-62.