

## Lasofoxifene می تواند نقطه عطفی برای پیشگیری داروئی (Chemoprevention) سرطان پستان باشد

Lasofoxifen (Oporia pfizer) سومین داروئی است که اثر بخشی آن در جلوگیری از سرطان پستان نشان داده شده است به بیانی می توان گفت این دارو می تواند کفه ترازو را به نفع استفاده وسیع تر از این داروها سنگین تر نماید.

در مورد دو داروی، raloxifene و tamoxifen که همانند Lasofoxifene مدولاتور انتخابی رسپتور استروژن (SERM) می باشند، ثابت شده است که خطر سرطان پستان را کاهش می دهند، ولی تاکنون از این داروها به این منظور استفاده اندکی در زنان سالم شده است.

بر اساس آخرین نتایج، Lasofoxifene که هنوز وارد بازار مصرف نشده است، با دوز ۰/۵ میلی گرم در روز خطر سرطان مهاجم گیرنده استروژن مثبت پستان را تا ۷۹ درصد و خطر کلی سرطان پستان در زنان یائسه با پوکی استخوان را تا ۸۳ درصد کاهش می دهد. این اطلاعات نتیجه یک بررسی بالینی تصادفی کنترل شده با دارو نما به مدت ۵ سال که به طور مخفف PEARL خوانده می شود، می باشد.

(Postmenopausal Evaluation and Risk-Reduction with Lasofoxifene)  
مولفین مقاله معتقدند کاهش خطر سرطان پستان با استفاده از Lasofoxifene مشابه نتایج گزارش شده بر اساس درمان با raloxifene و tamoxifene می باشد. یافته های محققین PEARL به سه پرستی پروفیسور Andrea Z. LaCroix به طور آنلاین در چهار نوامبر ۲۰۱۰ در Journal of the National Cancer Institute منتشر شد.

در مقایسه با دارونما، Lasofoxifene mg/day 5/0، همچنین خطر حوادث کرونری را تا ۳۲ درصد و Stroke را تا ۳۶ درصد کاهش داد، اثراتی که در بررسی ها با Raloxifene و tamoxifene دیده نشدند. Lasofoxifene همچنین شکستگی های مهره ای را تا ۴۲ درصد و شکستگی های غیر مهره ای را تا ۲۴ درصد کاهش داد. Raloxifene کاهش در مورد آخری را نشان نداده است.

این نکته قابل توجه است که استفاده از Lasofoxifene برای ۵ سال با افزایش خطر سرطان های دیگر از جمله سرطان اندومتر که یک خطر ناشی از استفاده از tamoxifene می باشد، همراه نبوده است.

### تکامل در کلاس داروها

به گفته دکتر Victor G. Vogel که در تحریریه این مطالعه شرکت داشته، «چنین به نظر می رسد که Lasofoxifene نمایانگر گسترش و پیشرفت در عوامل داروئی در دسترس ما می باشد».

دکتر محمد دائمی

همچنین وی معتقد است که «Lasofoxifene از نظر سود و زیان در مقایسه با Raloxifene و Tamoxifene وضعیت مطلوبی دارد. هیچکدام از این‌ها نتوانسته اند کفه کاربرد بالینی را به سمت استفاده گسترده در جمعیت در معرض خطر بالا، برای کاهش ریسک سرطان پستان، سنگین‌تر نماید».

در آینده با تأیید Lasofoxifene (که احتمالاً به علت چسبندگی با شدت بیشتر به هر دو گیرنده آلفا و بتای استروژن از دیگر داروها قوی‌تر می‌باشد)، کفه ترازو به سمت استفاده از این دارو سنگین‌تر خواهد شد.

بیش از یک دهه انتظار برای این نقطه عطف در پیشگیری دارویی سرطان پستان طول کشیده است. احتمالاً با Lasofoxifene این زمان فرا رسیده است.

به گفته دکتر Vogel جهت اقبال گسترده برای پیشگیری دارویی از سرطان پستان نکات متعدد و زیادی باید مشخص گردند.

او می‌گوید برای یک راهبرد پیشگیرانه که هم مؤثر و هم کارآمد باشد ما احتیاج به این مواردی داریم: یک جمعیت هدف که به راحتی قابل شناسایی باشد، معیارهایی برای شناسایی آنهايي که می‌توانند از این راهبرد کاهش خطر سود برند. دارویی مؤثر و بی‌خطر، گروهی از پزشکان مطلع که توانایی ارائه خدمت به جمعیت در معرض خطر بالا را داشته باشند و جمعیتی از بیماران آگاه و مطلع که منافع و خطرات مصرف دارو برای تغییر خطرشان را درک نمایند.

به طور خلاصه اجرای پیشگیری دارویی سرطان پستان به طور گسترده کاری بسیار دشوار است. با این وجود، عدم پذیرش عموم باعث نگرانی متخصصین می‌باشد.

PEARL که به وسیله شرکت Pfizer تأمین هزینه شده، این نکته را نشان داده است که استفاده از Lasofoxifene نیز مانند بقیه داروهای این دسته با افزایش خطر ترومبوآمبولی وریدی همراه می‌باشد.

### PEARL با نقایصی همراه است

در بررسی بین‌المللی PEARL، ۸۵۵۶ زن یائسه (سنین بین ۵۹ تا ۸۰ سال) با تراکم استخوان پایین و ماموگرام‌های نرمال به طور تصادفی تحت مصرف یکی از دو دوز ۰/۲۵ یا ۰/۵ mg/day Lasofoxifene و یا دارونما قرار گرفتند. زنان شرکت‌کننده در معرض خطر بالا برای سرطان پستان نبودند.

نقطه پایانی بررسی PEARL بروز سرطان پستان گیرنده استروژن مثبت و شکستگی‌های غیر مهره‌ای در ۵ سال بود.

از زنان شرکت‌کننده در بررسی، ۷۷ درصد ویزیت پایانی را کامل کردند. از این‌ها در ۵ سال، ۶۲ درصد در گروه Lasofoxifene و ۶۴ درصد در گروه دارونما مصرف دارو را ادامه داده بودند.

در مقایسه با دارونما، Lasofoxifene ۰/۵ میلی‌گرم به طور قابل توجهی از نظر آماری خطر سرطان کلی پستان را تا ۷۹ درصد و خطر سرطان پستان مهاجم گیرنده استروژن مثبت را تا ۸۳ درصد کاهش داد.

اثرات Lasofoxifene ۰/۵ میلی‌گرم، بدون توجه به نمره Gail بیمار، بر سرطان کلی پستان مشابه بود. این اثرات برای زنانی که سطح پایه استرادیول بالای میانگین داشتند قوی‌تر از زنانی بود که سطح استرادیول زیر میانگین داشتند.

این یافته‌ها در مورد سطوح استرادیول همگام با نتایج یک متا آنالیز است که نشان داد خطر سرطان پستان در زنان یائسه که بالاترین مقدار استرادیول را دارند در مقایسه با زنان با کمترین مقدار استرادیول، ۲ برابر افزایش یافت.

از نقطه نظر مشکلات ژنیکولوژیک طی ۵ سال، افزایش خوش خیم ضخامت اندومتر یا در زنانی که Lasofoxifene ۰/۵ میلی گرم دریافت کرده بودند دیده شد، ولی افزایش در هیپرپلازی، آتیپی یا کانسر اندومتر دیده نشد.

مؤلفین مطالعه به بعضی محدودیت‌های مهم PEARL اشاره می‌نمایند، از جمله تعداد کم رخداد موارد سرطان پستان ( $n = ۴۹$ ) و نبود اطلاعات پیگیری بعد از ۵ سال. دکتر Vogel در مورد محدودیت‌ها موافق می‌باشد. او می‌نویسد: «کارآزمایی PEARL به دلیل تعداد کم موارد و رخدادهای نامطلوب دچار نقص شده است». برای مثال در گروه با دوز ۰/۵ میلی گرم فقط ۵ رخداد سرطان پستان به وقوع پیوسته، که این در گروه دارونما ۲۴ مورد بوده است.

دکتر Vogel همچنین پیشنهاد می‌نماید که مقایسه PEARL و STAR (Study of Raloxifene and Tamoxifene) کار چندان ساده‌ای نیست. به طور متوسط زنان شرکت‌کننده در PEARL نسبت به زنان شرکت‌کننده در STAR ۹ سال در ابتدای مطالعه مسن‌تر بودند (۶۷ در مقابل ۵۸/۵ سال). همچنین نمره متوسط خطر Gail برای سرطان پستان در ۵ سال در کارآزمایی PEARL کمتر از این نمره در کارآزمایی STAR بود (۱/۷ درصد در مقابل ۴/۰۳ درصد). همچنین میزان ترومبوآمبولی وریدی با Raloxifene در STAR کمتر از Lasofoxifene ۰/۵ میلی گرم در PEARL بود. (۱/۳۸ در مقابل ۲/۹ رخداد در ۱۰۰۰ زن-سال)، که به گفته دکتر Vogel احتمالاً به علت سن بالاتر شرکت‌کنندگان PEARL بود.

به گفته دکتر Vogel، «ما به اطلاعات کامل بیشتری در مورد اثرات دراز مدت Lasofoxifene، چه نتایج مفید یا نتایج نامطلوب، نیاز داریم. ولی نتایج و اطلاعات اولیه در مورد سود و زیان آن تشویق‌کننده است».