

تأثیر تاموکسیفن بر درمان ژنیکوماستی ایدیوپاتیک

نویسنده: نوبین نیک بخش^۱، علی اکبر مقدم نیا^۲، سیدرضا هاشمی^۱، محسن محمودی^۳

چکیده

سابقه و هدف: ژنیکوماستی، تکثیر خوش خیم بافت گلاندولار پستان مرد، به علت افزایش نسبت فعالیت استروژن به آندروژن ایجاد می شود. با توجه به عدم بررسی اثر تاموکسیفن در ژنیکوماستی در ایران و همچنین محدود بودن مطالعات مشابه خارجی، این مطالعه با هدف تعیین اثر داروی تاموکسیفن بر درمان ژنیکوماستی انجام شده است.

مواد و روش ها: در این مطالعه نیمه تجربی، بیمارانی که ژنیکوماستی ایدیوپاتیک داشتند، پس از اخذ رضایت، با تاموکسیفن (۲۰-۱۰ mg/day) و به مدت ۶ ماه تحت درمان قرار گرفتند. در ابتدای مطالعه و پس از شروع درمان هر یک ماه معیارهایی چون درد، و معاینه بالینی از نظر تندرns و اندازه پستان بررسی شده و اطلاعات ثبت گردید. معیارهای پاسخ به درمان کاهش تندرns و کاهش اندازه پستان بود. جهت تحلیل داده ها از آزمون های Friedman، Wilcoxon، Repeated measures و Mc-Nemar استفاده شد.

یافته ها: از ۳۰ بیماری که وارد مطالعه شدند، در ابتدای مطالعه ۲۴ بیمار تندرns داشتند. اما در ماه سوم و همچنین در ماه ششم درمان این تعداد به ۲ نفر کاهش یافت ($p < 0.05$). در ماه سوم میانگین کاهش اندازه پستان نسبت به ابتدای مطالعه $9/79 \pm 12/86$ میلی متر ($p < 0.05$) و در ماه ششم نسبت به ابتدای مطالعه $19/71 \pm 24/70$ میلی متر ($p < 0.05$) بود. همچنین اندازه در طول درمان کاهش معنی داری داشت ($p < 0.05$).

استنتاج: براساس نتایج حاصل از این مطالعه، تاموکسیفن درمان مؤثری در ژنیکوماستی می باشد و با توجه به میزان کاهش اندازه پستان و تندرns آن، جهت درمان ژنیکوماستی تاموکسیفن پیشنهاد می گردد.

واژه های کلیدی: تاموکسیفن، ژنیکوماستی، تندرns پستان

مقدمه

بیماران مردان جوانی هستند که دوست ندارند پستان های بزرگ داشته باشند یا مردان مسنی هستند که نگران کانسر پستان می باشند (۱-۳). تشخیص معمولاً با معاینه فیزیکی است و در صورت نیاز می توان از سونوگرافی یا بیوپسی (FNA) هم کمک گرفت (۵،۴). بررسی

ژنیکوماستی، تکثیر خوش خیم بافت گلاندولار پستان مرد، به علت افزایش نسبت فعالیت استروژن به آندروژن ایجاد می شود. ژنیکوماستی یک مسئله بالینی شایع در مردان سالم در سنین مختلف است. تندرns ممکن است یکی از نشانه های آن باشد ولی معمولاً

E-mail: novinsu@hotmail.com

مؤلف مسئول: نوبین نیک بخش - بابل: بیمارستان شهید بهشتی، بخش جراحی

۱. گروه جراحی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بابل

۲. گروه فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بابل

۳. پزشک عمومی، دانشگاه علوم پزشکی بابل

تاریخ دریافت: ۸۹/۹/۲۸ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۸۹/۱۲/۲۱ تاریخ تصویب: ۹۰/۵/۱۶

ایدیوپاتیک طراحی شد.

مواد و روش ها

این مطالعه به صورت نیمه تجربی طراحی گردید. افراد مراجعه کننده با ژنیکوماستی که در معاینه بالینی و بر اساس شرح حال و سونوگرافی علل دیگری نداشتند، وارد مطالعه شدند و در بین آنان مواردی که بزرگی پستان با ژنیکوماستی قابل توجیه نبود و یا بر اساس شرح حال و گاهی سونوگرافی و آزمایشات هورمونی علل ثانویه ای برای آن یافت می شد، از مطالعه خارج شدند. پس از اخذ رضایت، بیمارانی که ژنیکوماستی ایدیوپاتیک داشتند با تاموکسیفن (۱۰ تا ۲۰ میلی گرم روزانه) و به مدت ۶ ماه تحت درمان قرار گرفتند. در ابتدای مطالعه و با شروع درمان هر یک ماه معیارهایی چون درد، و معاینه بالینی از نظر تندرست و اندازه پستان بررسی شده و اطلاعات ثبت گردید. معیارهای پاسخ به درمان همان طور که از شکایات بیمار در بدو ورود مشخص بود، کاهش درد و کاهش اندازه پستان در نظر گرفته شد. تشخیص ژنیکوماستی در غالب موارد با معاینه فیزیکی و شرح حال بود. در برخی از موارد نیز جهت رد سایر علل سونوگرافی، ماموگرافی و آزمایشات هورمونی انجام گردید.

داده ها پس از جمع آوری وارد نسخه ۱۸ نرم افزار آماری SPSS شده و سپس مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت. برای توصیف خصوصیات کیفی از فراوانی و درصد و برای خصوصیات کمی از میانگین و دامنه تغییرات استفاده گردید. جهت تحلیل داده ها از آزمون های Friedman، Wilcoxon، Mc-Nemar و Repeated measures استفاده شد. سطح معنی داری آماری در تمام آزمون ها کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته ها و بحث

از بین ۳۰ بیمار مورد بررسی، کمترین سن ۱۸ سال و بیشترین سن ۴۰ سال و میانگین سنی ۲۴/۸۷±۴/۴۸

بافت شناختی پستان در ژنیکوماستی طول کشیده، معمولاً مجاری متسع شده همراه با فیروز اطراف مجاری، هیالینی شدن استروما و افزایش چربی زیر آرنول را نشان می دهد (۷،۶). ژنیکوماستی در بیمارانی با نشانه هایی همچون درد و تندرست جدیدتر بوده و یافته های پاتولوژیک شامل هیپرپلازی اپیتلیوم مجاری، ارتشاح بافت اطراف مجرا با سلول های التهابی و افزایش چربی زیر آرنول می باشد (۹،۸).

روش های قدیمی در درمان ژنیکوماستی شامل یک ضد درد ساده و جراحی بوده و شایعترین علت مراجعه بیماران جهت جراحی، مسائل زیبایی می باشد. به هر حال، هر چند جراحی توسط جراحان با تجربه و متبحر، مطمئن و مؤثر است و مدت اقامت در بیمارستان کم است، نتایج جراحی زیبایی همیشه قابل ضمانت نیست. چنان که مواردی از اسکارهای قابل توجه، تغییرات پیگمانته در منطقه پستان و عدم تطابق پستان ها یا نیپل ها گزارش گردیده است (۹-۱۱).

یکی از داروهای مورد استفاده در درمان ژنیکوماستی تاموکسیفن می باشد. اگرچه استفاده از تاموکسیفن برای درمان ژنیکوماستی تأیید نشده است، ولی در کار آزمایی های تصادفی شده و غیر تصادفی شده نشان داده شده است که تجویز خوراکی این تنظیم کننده انتخابی گیرنده استروژن به میزان ۲۰ میلی گرم در روز و برای مدت سه ماه، اثربخش بوده و باعث پسرفت نسبی ژنیکوماستی (تقریباً ۸۰ درصد از بیماران) و پسرفت کامل آن (تقریباً در ۶۰ درصد از بیماران) شده است (۲۱-۱۲). معمولاً بیمارانی که تجویز تاموکسیفن در آنها مؤثر است، طی مدت یک ماه کاهش درد و تندرست را تجربه می کنند. در مورد مصرف تاموکسیفن نشان داده شده که مقدار ۱۰ mg، دو بار در روز برای پیشگیری از ژنیکوماستی وابسته به آنتی آندروژن مؤثر است (۴).

با توجه به محدود بودن بررسی اثر تاموکسیفن در ژنیکوماستی در ایران، این مطالعه با هدف بررسی تاثیر تاموکسیفن در درمان ژنیکوماستی

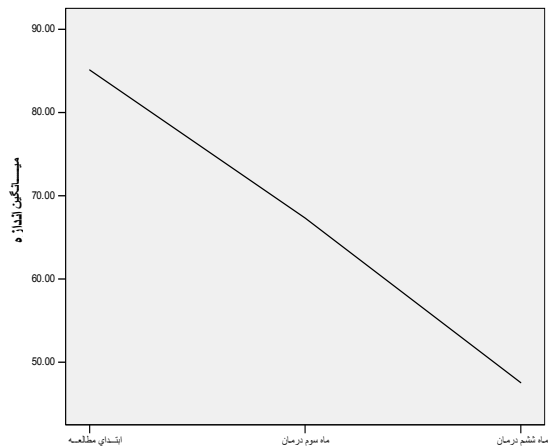
در مطالعه حاضر، تندرns در ماه سوم نسبت به ابتدای مطالعه و در ماه ششم نسبت به ابتدای مطالعه کاهش معنی داری داشت. همچنین اندازه پستان در ماه سوم درمان نسبت به ابتدای مطالعه، در ماه ششم نسبت به ابتدای مطالعه و در ماه ششم نسبت به ماه سوم کاهش معنی داری داشت. در مطالعات تصادفی گوناگونی کاربرد خوراکی تاموکسیفن به میزان ۲۰ میلی گرم در روز و برای مدت سه ماه، با بهبود شکایات اصلی بیماران (بزرگی و درد پستان) در ۶۰ تا ۸۰ درصد همراه بود (۲۱-۱۲). در یک تحلیل گذشته‌نگر در مجموعه‌ای از بیماران مبتلا به ژنیکوماستی ایدیوپاتیک، ژنیکوماستی در ۷۸ درصد از بیماران تحت درمان با تاموکسیفن به طور کامل بهبود یافت، در حالی که این میزان در بیماران تحت درمان با دانازول، ۴۰ درصد بود (۱۸). در مجموعه‌ای شامل ۲۲۵ بیمار تحت درمان با تاموکسیفن، بروز عوارض جانبی شایع نبود و تنها دو مورد ناراحتی در اپی گاستر (۱۴) و یک مورد ترومبوز ورید عمقی به دنبال تروما، مشاهده شد (۱۹). در یک کارآزمایی کنترل شده با دارونما، دوسوکور و تصادفی در پسرهای مبتلا به ژنیکوماستی دوران بلوغ، استفاده از آناستروزول (مهارکننده آروماتاز) مؤثرتر از دارونما نبود (۲۲). در یک مطالعه بدون شاهد بر روی ۱۰ بیمار مبتلا به ژنیکوماستی دوران بلوغ نشان داده شد که تجویز رالوکسی فن (تنظیم کننده انتخابی گیرنده استروژن) منجر به کاهش بیش از ۵۰ درصد در اندازه ژنیکوماستی در تعداد زیادی از پسران شد که با نتایج این مطالعه همخوانی دارد (۲۰).

در مطالعه دیگری که در سال ۲۰۱۰ در دانشگاه Genoa ایتالیا انجام شد مقایسه‌ای بین نحوه تجویز تاموکسیفن (روزانه یا هفتگی) در بیماران مبتلا به کانسر پروستات که تحت درمان تک‌دارویی با بیکالوتامید به ژنیکوماستی مبتلا شدند، انجام شد که طی آن ژنیکوماستی در بیمارانی که تاموکسیفن (۲۰ میلی گرم روزانه) دریافت کردند، ۳۱/۷ درصد و در بیمارانی که

سال بود. ژنیکوماستی در ۲۹ بیمار دوطرفه و در یک بیمار یک‌طرفه بود.

در ابتدای مطالعه، ۲۴ بیمار (۸۰ درصد) تندرns داشتند. اما در ماه سوم و همچنین در ماه ششم درمان این تعداد به ۲ نفر (۶/۷ درصد) کاهش یافت ($p=0/000$). تندرns در ماه سوم نسبت به ابتدای مطالعه و در ماه ششم نسبت به ابتدای مطالعه کاهش معنی داری داشت (در هر دو مرحله $p=0/000$) ولی در ماه ششم نسبت به ماه سوم اختلاف معنی داری مشاهده نشد ($p=1$).

میانگین اندازه پستان در ابتدای مطالعه $61/5 \pm 22/41$ میلی متر، پس از سه ماه $49/66 \pm 26/45$ میلی متر و پس از شش ماه $49/66 \pm 26/45$ میلی متر بود (نمودار شماره ۱). در ماه سوم میانگین کاهش اندازه پستان نسبت به ابتدای مطالعه $12/86 \pm 9/79$ میلی متر ($p=0/000$) و در ماه ششم نسبت به ابتدای مطالعه $24/70 \pm 19/71$ میلی متر ($p=0/000$) بود. همچنین میانگین کاهش اندازه پستان در ماه ششم نسبت به ماه سوم $11/83 \pm 12/21$ میلی متر بود.



نمودار شماره ۱: مقایسه تغییرات اندازه پستان (برحسب میلی متر) در طول مطالعه

همچنین با استفاده از آزمون Repeated measures، اندازه پستان در طول درمان کاهش معنی داری داشت ($p=0/000$) (نمودار شماره ۱).

تاموکسیفن به وجود آمد اما هیچ بیماری بهبودی کامل به دست نیاورد (۲۶،۲۵).

بر اساس نتایج حاصل از این مطالعه، تاموکسیفن درمان مؤثری در ژنیکوماستی می‌باشد و با توجه به میزان کاهش اندازه پستان و تندرست آن، جهت درمان ژنیکوماستی تاموکسیفن به مدت ۶ ماه پیشنهاد می‌گردد. از مشکلات و محدودیت‌های این مطالعه تمایل بیماران به جراحی و یافتن بیمارانی بود که درمان دارویی را بپذیرند.

سپاسگزاری

بدینوسیله از بیماران عزیزی که با صبر خود، امکان انجام این مطالعه را فراهم کردند تشکر می‌گردد.

تاموکسیفن (۲۰ میلی گرم هفتگی) دریافت کردند، ۷۴/۴ درصد پیشرفت کرد (۲۳). یک مطالعه گذشته نگر بیماران مبتلا به ژنیکوماستی پایدار دوران بلوغ را بررسی کرد که رالوکسیفن (۶۰ میلی گرم روزانه) یا تاموکسیفن (۱۰ تا ۲۰ میلی گرم روزانه) برای ۳ تا ۹ ماه مصرف کردند (۲۴)، تقریباً ۹۰ درصد بیماران در هر دو گروه کاهش اندازه پستان را گزارش کردند، اما در اکثر بیمارانی که با رالوکسیفن درمان شدند، بیش از ۵۰ درصد کاهش دریافت گلاندرولار پستان دیده شد (۸۶ درصد در مقابل ۴۱ درصد).

در دو مطالعه شامل ۱۶ مرد مبتلا به ژنیکوماستی که به‌طور تصادفی برای دریافت تاموکسیفن (۱۰ میلی گرم دو بار در روز) یا دارونما تعیین شده بودند، یک کاهش آماری قابل توجه در تندرست و اندازه پستان با

References

1. Nuttall FQ. Gynecomastia as a physical finding in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1979; 48(2): 338-340.
2. Ley SJ. Cardiac surgery in an era of antiplatelet therapies: generating new evidence. *Reflect Nurse Leadersh* 2002; 28(2): 35-35.
3. Carlson HE. Gynecomastia. *N Engl J Med* 1980; 303(14): 795-799.
4. Niewoehner CB, Nuttall FQ. Gynecomastia in a hospitalized male population. *Am J Med* 1984; 77(4): 633-638.
5. Georgiadis E, Papandreou L, Evangelopoulou C, Aliferis C.F, Lymberis C, Panitsa C. Incidence of gynecomastia in 954 young males and its relationship to somatometric parameters. *Ann Hum Biol* 1994; 21(6): 579-587.
6. Williams MJ. Gynecomastia: is incidence, recognition and host characterization in 447 autopsy cases. *Am J med* 1963; 34(1): 103-112.
7. Andersen JA, Gram JB. Gynecomasty:
8. Bannayan GA, Hajdu SI. Gynecomastia: clinicopathologic study of 351 cases. *Am J Clin Pathol* 1972; 57(4): 431-437.
9. Nicolis GL, Modlinger RS, Gabrilove JL. A study of the histopathology of human gynecomastia. *J Clin Endocrinol Metab* 1971; 32(2): 173-178.
10. Mathur R, Braunstein GD. Gynecomastia: Pathomechanisms and treatment strategies. *Horm Res* 1997; 48(3): 95-102.
11. Harman SM, metter EJ, Tobin JD, pearson J, Blackman MR. longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(2): 724-731.
12. Eversmann T, Moito J, Von Werder K. Testosterone and estradiol levels in male gynecomastia: clinical and endocrine findings

- gynecomastia. *J pediatr* 2004; 145(1): 71-76.
21. Hanavadi S, Banerjee D, Monypenny IJ, Mansel RE. The role of tamoxifen in the management of gynecomastia. *Breast* 2006; 15(2): 276-280.
 22. Plourde PV, Reiter EO, Jou HC, Desrochers PE, Rubin SD, Bercu BB. Safety and efficacy of anastrozole for the treatment of pubertal gynecomastia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(5): 4428-4433.
 23. Bedognetti D, Rubagotti A, Conti G, Francesca F, De Cobelli O, Canclini L. An open, randomised, multicentre, phase 3 trial comparing the efficacy of two tamoxifen schedules in preventing gynaecomastia induced by bicalutamide monotherapy in prostate cancer patients. *Eur Urol* 2010; 57(2): 238-245.
 24. Lawrence SE, Faught KA, Vethamuthu J, Lawson ML. Beneficial effects of raloxifene and tamoxifen in the treatment of pubertal gynecomastia. *J Pediatr* 2004; 145(1): 71.
 25. Parker LN, Gray DR, Lai MK, Levin ER. Treatment of gynecomastia with tamoxifen: A double-blind crossover study. *Metabolism* 1986; 35(8):705.
 26. McDermott MT, Hofeldt FD, Kidds GS. Tamoxifen therapy for painful idiopathic gynecomastia. *South Med J* 1990; 83(11): 1283.
 - during treatment with tamoxifen. *Dtsch Med Wochenschr* 1984; 109: 1678-1682.
 13. Parker LN, Gray DR, Lai MK, Levin ER. Treatment of gynecomastia with tamoxifen: a double-blind crossover study. *Metabolism* 1986; 35(8): 705-708.
 14. Alagaratnam TT. Idiopathic gynecomastia treated with tamoxifen: a preliminary report. *Clin Ther* 1987; 9(5): 483-487.
 15. Konig R, Schonberger W, Neumann P, Benes P, Grimm W. Treatment of marked gynecomastia in puberty with tamoxifen. *Klin Pediatr* 1987; 199(6): 389-391.
 16. McDermott MT, Hofeldt FD, Kidd GS. Tamoxifen therapy for painful idiopathic gynecomastia. *South Med J* 1990; 83(11): 1283-1285.
 17. Staiman VR, Lowe FC. Tamoxifen for flutamid/finasteride-induced gynecomastia. *Urology* 1997; 50(6): 929-933.
 18. Ting ACW, Chow LWC, Leung YF. Comparison of tamoxifen with danazol in the management of idiopathic gynecomastia. *Am Surg* 2000; 66(4): 38-40.
 19. Khan HN, Rampaul R, Blamey RW. Management of physiological gynaecomastia with tamoxifen. *Breast* 2004; 13(1): 61-65.
 20. Lawrence SE, Faught KA, Vethamutha J, Lawson ML. Beneficial effects of raloxifene and tamoxifen in the treatment of pubertal