

## اثر داروهای مهارکننده رگ‌زایی به همراه شیمی‌درمانی در

### درمان سرطان پستان: مطالعه مروری

نجیبه نصیری<sup>۱</sup>، دکتر امیر آوان<sup>۲،۳،۴</sup>، دکتر سید مهدی حسینیان<sup>۵</sup>، دکتر مجید خزاعی<sup>۶\*</sup>

۱. کارشناس ارشد فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۲. استادیار گروه ژنتیک، مرکز تحقیقات سندرم متابولیک، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۳. استادیار گروه ژنتیک، مرکز تحقیقات سرطان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۴. استادیار گروه ژنتیک، گروه فناوری‌های نوین، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۵. استادیار گروه بیوشیمی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۶. استاد گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۸/۰۲/۱۰ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۸/۰۵/۰۵

#### خلاصه

**مقدمه:** سرطان یکی از شایع‌ترین علل مرگ‌ومیر در دنیاست و در این بین سرطان پستان به‌عنوان دومین سرطان منجر به مرگ در میان زنان در سراسر جهان شناخته شده است. تومور پستان یک تومور ناهمگن است و مطالعات مختلف نشان داده‌اند که آنژیوژنز یا رگ‌زایی، نقش مهمی در توسعه و پیشرفت تومور بازی می‌کند. مطالعات بالینی در خصوص ارتباط داروهای مهارکننده رگ‌زایی به همراه شیمی‌درمانی در جهت بهبود رویه درمان سرطان پستان انجام شده است. مطالعه مروری حاضر با هدف بررسی اثر داروهای مهارکننده رگ‌زایی به همراه شیمی‌درمانی در بیماران مبتلا به سرطان پستان انجام شد.

**روش کار:** در این مطالعه مروری جهت یافتن مقالات مرتبط پایگاه‌های اطلاعاتی PubMed، Google scholar، ISI، Scopus با استفاده از کلمات کلیدی Breast cancer، Anti angiogenic drug، Chemotherapy و Angiogenesis از واژه‌نامه پزشکی Mesh، بین سال‌های ۲۰۱۸-۲۰۰۰ جستجو شدند. در انتخاب مقالات، محدودیت زمانی در نظر گرفته نشد. انتخاب مقالات بر مبنای استفاده از داروهای ضد رگ‌زایی به همراه شیمی‌درمانی یا به‌عنوان بخشی از داروهای شیمی‌درمانی در درمان سرطان پستان انجام گردید. در پایان کار نیز داده‌های ورودی به‌صورت کیفی مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

**یافته‌ها:** بر اساس نتایج مطالعات، مشخص گردید که استفاده از داروهای مهارکننده رگ‌زایی می‌تواند به عنوان رویکردی در جهت بهبود درمان سرطان پستان تحت پژوهش‌های بیشتری قرار گیرد. مهارکننده‌های VEGF و VEGFR اثرات بالینی متفاوتی را از خود بروز داده‌اند که می‌تواند ناشی از تفاوت میزان دوز، طریقه مصرف و یا تداخلات دارویی باشد.

**نتیجه‌گیری:** اگرچه داروهای مهارکننده رگ‌زایی نقش مثبتی در بهبود درمان سرطان پستان داشته‌اند، اما با توجه به نتایج متفاوتی که در مطالعات بالینی در دوزها و روش استفاده از این داروها مشاهده شده است، مطالعات بیشتر در این خصوص ضروری است. هرچند به‌طور کلی به‌نظر می‌رسد این داروها در کنار داروهای استاندارد شیمی‌درمانی می‌توانند کاندید مناسبی برای درمان و افزایش طول عمر بیماران مبتلا به سرطان پستان باشند.

**کلمات کلیدی:** داروهای ضد رگ‌زایی، سرطان پستان، VEGF

\* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر مجید خزاعی؛ دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران. تلفن: ۰۵۱-۳۸۰۰۲۲۲۰؛ پست الکترونیک:

Khazaeim@mums.ac.ir

## مقدمه

سرطان پستان یکی از رایج‌ترین سرطان‌ها در میان زنان و دومین سرطان منجر به مرگ‌ومیر در میان زنان جهان است. نسبت سرطان پستان در بین همه سرطان‌ها در مردان و زنان به‌طور کلی ۱۱٪ است و حدود ۲۵٪ از سرطان‌ها را در میان زنان تشکیل می‌دهد. شیوع سرطان پستان در ایالت متحده یک زن از هر ۸ زن می‌باشد و در آسیا یک زن از هر ۳۵ زن از سرطان پستان رنج می‌برد و در ایران نیز از هر ۱۰۰/۰۰۰ نفر، ۱۰ نفر مبتلا به این بیماری گزارش شده است و سالانه در حدود ۷/۰۰۰ مورد جدید شناسایی می‌شود (۱).

سرطان پستان یک تومور ناهمگن است که از تجمعات سلولی مختلف و با سرعت رشد و همچنین پتانسیل متاستاتیک متفاوتی تشکیل شده است. مهم‌ترین پارامترهای تعیین‌کننده میزان پیشرفت سرطان پستان اندازه و درجه تومور، متاستاز دادن به گره‌های لنفاوی، وضعیت گیرنده‌های هورمونی و c-erbB2 هستند. تومورهای پستان بر اساس مشخصات بیان ژن و بیان ایمونوهیستوشیمی گیرنده‌های هورمونی، پروتئین HER2<sup>۱</sup>، سیتوکین ۶/۵، گیرنده فاکتور رشد اپیدرمال (EGFR)<sup>۲</sup>، p53 و BCL2<sup>۳</sup> تقسیم‌بندی می‌شوند. داده‌های مختلفی نشان‌دهنده نقش رگ‌زایی در رشد سرطان پستان و متاستاز آن هستند (۶-۲). لذا مهار رگ‌زایی ممکن است درمان مؤثرتری برای بیمار مبتلا به سرطان پیشرفته پستان را فراهم آورد، ضمن اینکه چندین عامل شیمی‌درمانی و هورمون‌درمانی که به‌طور معمول در درمان سرطان پیشرفته پستان مورد استفاده قرار می‌گیرند، دارای خواص ضد رگ‌زایی هستند (۷). مطالعه مروری حاضر با هدف بررسی رگ‌زایی و عوامل مؤثر بر آن و نقش داروهای ضد رگ‌زایی در درمان سرطان پستان انجام شد.

## روش کار

در این مطالعه مروری جهت یافتن مقالات مرتبط پایگاه‌های اطلاعاتی ISI، Google scholar،

PubMed و Scopus با استفاده از کلمات کلیدی Anti angiogenic drug، Breast cancer، Chemotherapy و Angiogenesis از واژه‌نامه پزشکی Mesh، بین سال‌های ۲۰۱۸-۲۰۰۰ جستجو گردیدند. در انتخاب مقالات، محدودیت زمانی در نظر گرفته نشد و معیار انتخاب مقالات بر مبنای استفاده از داروهای ضد رگ‌زایی به همراه شیمی‌درمانی یا به‌عنوان بخشی از داروهای شیمی‌درمانی در درمان سرطان پستان، در کلیه مقالات فارسی و انگلیسی زبان انجام گردید. در پایان کار نیز داده‌های ورودی به‌صورت کیفی مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

## یافته‌ها

در این مطالعه با استفاده از کلید واژه‌های ذکر شده، ۱۶۲ مقاله بالینی با مضمون تأثیر داروهای ضد رگ‌زایی به همراه شیمی‌درمانی یا به‌صورت بخشی از شیمی‌درمانی در درمان سرطان پستان، به‌دست آمد و در نهایت ۳۵ مقاله وارد مطالعه شدند. جهت بررسی اثر داروهای مهارکننده رگ‌زایی بر مهار رشد تومور در سرطان پستان، ابتدا لازم است مروری کلی بر رگ‌زایی و تأثیر آن در پیشبرد سرطان سینه ذکر شود و سپس فرم‌های مختلف این داروها و اثرات آن بر سرطان پستان مورد بررسی قرار گیرد.

## آنژیوژنز یا رگ‌زایی

رگ‌زایی به فرآیند تشکیل عروق جدید از عروقی که از قبل وجود دارند، گفته می‌شود و تشکیل رگ‌های فعال مستلزم برهم‌کنش‌های هماهنگ بین سلول‌های اندوتلیال، ماتریکس خارج سلولی و سلول‌های احاطه‌کننده آنها می‌باشد (۸). در طی تکامل جنین، سلول‌های پروژنیاتور (نیایاخته) اندوتلیال یا آنژیوبلاست‌ها، یک شبکه عروقی اولیه از مویرگ‌های کوچک را طی فرآیندی به‌نام واسکولوژنز تشکیل می‌دهند و جوانه‌های عروقی جدید از عروقی که قبلاً وجود داشته‌اند، سبب تولید شریان‌ها و وریدها می‌شوند (۹). وقایع ایجاد جوانه عروقی به‌طور خلاصه عبارت است از: ۱- تجزیه غشای پایه رگ‌هایی که در بدن وجود داشته‌اند، ۲- مهاجرت کردن سلول‌های

<sup>1</sup> human epidermal growth factor receptor 2

<sup>2</sup> Epidermal growth factor receptor

<sup>3</sup> B-cell lymphoma 2

اندوتلیالی به فضای میان بافتی و به سمت یک محرک رگ‌زایی، ۳- تکثیر شدن سلول‌های اندوتلیال و ۴- شکل‌گیری لامینا و غشای پایه جدید برای مویرگ‌هایی که تازه ساخته شده‌اند (۱۰).

رگ‌زایی تنها به رشد جنین محدود نمی‌شود، بلکه تحت شرایط خاص فیزیولوژیکی مانند ایجاد زخم برای بهبود زخم، تقویت رشد کلی یک ارگان یا در فرآیندهای خاصی مانند قاعدگی زنان، در افراد بزرگسال سالم نیز فعال است. این فرآیند توسط طیف گسترده‌ای از القاء‌کننده‌های رگ‌زایی مانند فاکتورهای رشد، آنزیم‌های رگ‌زایی، گیرنده‌های اختصاصی اندوتلیال، کموکین‌ها و مولکول‌های چسباننده و همچنین مهارکننده‌های مختلف اندوژن رگ‌زایی مانند آنژیواستاتین، اندواستاتین، ترومبوسپوندين و کانستاتین تنظیم می‌شود. عدم تعادل بین القاء‌کننده‌ها و مهارکننده‌های رگ‌زایی می‌تواند سبب مشکلاتی مانند آرتریت، پسوریازیس، چاقی، آسم، فشارخون بالا و بسیاری از اختلالات دیگر گردد. رگ‌زایی به‌عنوان یک پیش‌نیاز پایه برای توسعه، تکثیر و متاستاز تومورها نیز شناخته شده است (۹، ۱۱).

مهم‌ترین محرک فیزیولوژیکی رگ‌زایی، هیپوکسی است و علاوه بر این، برخی فاکتورهای اختصاصی از قبیل فاکتور رشد رگی، سیتوکین‌های التهابی، مولکول‌های چسباننده و نیتریک اکسید رگ‌زایی را تحریک و یا مهار می‌کنند. در واقع می‌توان رگ‌زایی را یک فرآیند ضروری در فیزیولوژی بدن دانست که با واسطه تعادل بین فاکتورهای القاء‌کننده و مهارکننده رگ‌زایی تنظیم می‌شود (۱۲-۱۴). عوامل القاء‌کننده رگ‌زایی شامل: فاکتور رشد اندوتلیوم عروقی (VEGF)<sup>۱</sup>، فاکتور رشد فیبروبلاست (FGF)<sup>۲</sup>، آنژیوپویتین-۱، اینترلوکین-۸ (IL-8)، فاکتور رشد هپاتوسیت (HGF)<sup>۳</sup>، فاکتور نکروز تومور آلفا (TNF- $\alpha$ )<sup>۴</sup>، آنژیوپویتین، فاکتور رشد تغییر شکل‌دهنده آلفا (TGF- $\alpha$ )<sup>۵</sup>، فاکتور رشد تغییر شکل‌دهنده بتا

(TGF- $\beta$ )، هپارین، آدنوزین، استروژن‌ها، ماتریکس متالوپروتئاز (MMPs)<sup>۶</sup>، E-سلکتین، نیتریک اکسید (NO)<sup>۷</sup>، لپتین، فاکتور رشد مشتق از پلاکت (PDGF)<sup>۸</sup> و اینترلوکین (IL-3) می‌باشند (۷). از جمله عوامل مهارکننده رگ‌زایی نیز می‌توان: آنژیواستاتین، اندواستاتین، ترومبوسپوندين-۱<sup>۹</sup>، تروپونین-آی، اینترلوکین-۴ (IL-4)، اینترفرون گاما (IFN- $\gamma$ )، آنژیوپویتین-۲، پرولاکتین، مهارگر رشد اندوتلیال عروقی (VEGI)<sup>۱۰</sup> را نام برد (۷، ۱۵، ۱۶).

در ابتدا بیشتر تومورها به شکل ندول‌های بدون عروق با اندازه مشخصی که بیش از چند میلی‌متر نیست، ایجاد می‌شوند. در مرحله رشد و پیشرفت تومور با گذر از شکل بدون رگ، تومور به شکل رگ‌دار آن توسط فرآیند رگ‌زایی در تومور، یک گام گسسته در رشد تومورهای بدخیم ایجاد می‌گردد (۶). فاکتور رشد اندوتلیال عروقی یا VEGF، مهم‌ترین فاکتور در مسیر رگ‌زایی است و بیشترین عضو مطالعه شده آن VEGF-A می‌باشد. VEGF به‌عنوان مهم‌ترین تنظیم‌کننده فیزیولوژیک و پاتولوژیک رگ‌زایی است و سطح بالای آن، شاخص معتبری از پیش‌آگهی ضعیف در برخی از انواع سرطان‌ها مانند سرطان پستان است (۹).

مطالعات نشان داده‌اند که برخی از انواع سرطان‌ها مانند سرطان پستان، وابستگی بیشتری به رگ‌زایی نسبت به سایرین دارند که این امر می‌تواند آسیب‌پذیری آنها را به داروهای مهارکننده رگ‌زایی نشان دهد که این موضوع در مطالعات بالینی مختلفی مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفته است (۱۷).

سرطان پستان، یک بیماری هتروژن می‌باشد و سطح بیان گیرنده استروژن (ER)<sup>۱۱</sup>، گیرنده پروژسترون و HER-2، از مهم‌ترین عوامل پیش‌بینی و تشخیص بیماری هستند. سرطان پستان همچنین می‌تواند به زیرمجموعه‌های مولکولی مختلفی بر اساس پروفایل

<sup>6</sup> Matrix metalloproteinases

<sup>7</sup> Nitric oxide

<sup>8</sup> Platelet-derived growth factor

<sup>9</sup> Thrombospondins-1, Tsp-1

<sup>10</sup> Vascular endothelial growth inhibitor

<sup>11</sup> Estrogen Receptor

<sup>1</sup> Vascular endothelial growth factor

<sup>2</sup> Fibroblast growth factor

<sup>3</sup> Hepatocyte growth factor

<sup>4</sup> Tumor necrosis factor- $\alpha$

<sup>5</sup> Transforming growth factor- $\alpha$

### مهارکننده‌های فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF):

VEGF به‌عنوان یک هدف ایده‌آل برای درمان ضد‌رگ‌زایی توسط فولکمن پیشنهاد شده است، زیرا این امر به‌طور تئوری باعث جلوگیری از رشد اولیه تومور و همچنین تومورهای متاستاتیک می‌شود. مکانیسم اثر این داروها در شکل ۱ نشان داده شده است. بواسیزوماب<sup>۳</sup>، آنتی‌بادی مونوکلونال طراحی‌شده علیه VEGFA، اولین داروی ضد‌رگ‌زایی تأیید شده توسط سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA)<sup>۴</sup> می‌باشد (۹). در مطالعه کامرون و همکاران (۲۰۱۳) که با هدف بررسی اثرات مهارکننده رگ‌زایی در زنان مبتلا به سرطان پستان صورت گرفت، داروی بواسیزوماب به شیمی‌درمانی آنها که به روش ادجوانت درمانی انجام می‌گرفت، اضافه گردید و نتایج این‌گونه بود که بقای بدون پیشرفت (PFS)<sup>۵</sup> در گروهی که دریافت‌کننده بواسیزوماب به‌همراه شیمی‌درمانی بودند، ۱۴٪ بود، درحالی‌که این میزان در افرادی که شیمی‌درمانی تنها را دریافت کردند، ۱۶٪ بود که این میزان قابل ملاحظه نبود. در میزان بقاء نیز تفاوت معنی‌داری میان دو گروه وجود نداشت. ارزیابی بیومارکرهای اکتشافی نشان داد که بیماران با سطح پلاسمایی بالای VEGFR-2 ممکن است از افزودن بواسیزوماب به شیمی‌درمانی سود ببرند، از طرفی مصرف بواسیزوماب سبب ایجاد پرفشاری درجه III و بدتر به میزان ۱۹٪ در مقابل گروه شیمی‌درمانی تنها به میزان ۱٪ گردید و این‌طور نتیجه گرفت که نمی‌توان بواسیزوماب را به‌عنوان ادجوانت درمانی در بیماران غیرانتخابی با سرطان پستان سه‌گانه منفی توصیه کرد و برای ارزیابی اثرات بالقوه بواسیزوماب بر میزان بقاء کلی، نیاز به تحقیقات بیشتری می‌باشد (۱۸).

بیان با استفاده از DNA میکروآرای<sup>۱</sup> طبقه‌بندی شود. به‌عنوان مثال لومینال A، لومینال B، HER-2، شبه بازال و کلودین پایین، ویژگی‌های رگ‌زایی مختلف را در سطح ژن و پروتئین نشان می‌دهند که این می‌تواند نشان‌دهنده تفاوت در فواید بالینی ضد‌رگ‌زایی درمانی در زیرشاخه‌های مختلف سرطان پستان باشد. روش‌های مورد استفاده در درمان سرطان پستان با محوریت ضد‌رگ‌زایی عبارت‌اند از:

- آنتاگونیست‌های VEGF به‌عنوان عاملی که بیشترین مطالعه روی آن صورت گرفته، مشخص شده که نقش مهمی در پیشرفت و پیش‌آگهی سرطان پستان دارد. خانواده VEGF شامل ایزوفرم‌های مختلفی است که با اتصال به گیرنده خود (VEGFR)<sup>۲</sup> و ایجاد عروق جدید، سبب زنده ماندن، رشد و مهاجرت سلول‌ها سرطانی می‌شود.

- نقاط متعددی در محور تقابل VEGF/VEGFR و سایر بخش‌های رگ‌زایی وجود دارند که می‌توانند به‌عنوان اهداف بالقوه ضد‌رگ‌زایی مورد بررسی قرار گیرند.

- VEGFRها یک خانواده از گیرنده‌های تیروزین کینازی درگیر در آبخار انتقال سیگنال هستند که می‌توانند به‌عنوان هدف در درمان سرطان پستان باشند، از این میان می‌توان به آنتی‌بادی‌های VEGFR و مهارکننده‌های آنزیم تیروزین کیناز اشاره کرد.

- شیمی‌درمانی با دوز کم و پیوسته (مترونومیک)، به شیمی‌درمانی با دوز کم دارو که به‌طور مداوم برای مدت زمان طولانی، به‌منظور جلوگیری از عوارض وابسته به دوز شیمی‌درمانی مانند سرگیجه تجویز می‌گردد، گفته می‌شود و نشان داده شده که دارای اثرات ضد‌رگ‌زایی می‌باشد (۱۷).

در ادامه خلاصه‌ای از مطالعات بالینی در خصوص استفاده از داروهای ضد‌رگ‌زایی در درمان سرطان پستان ارائه می‌شود.

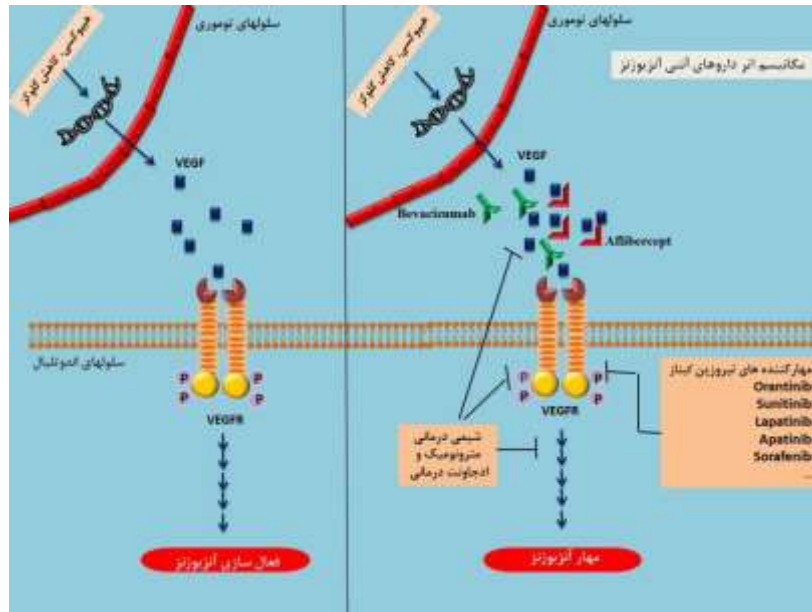
<sup>3</sup> Bevacizumab

<sup>4</sup> Food and Drug Administration

<sup>5</sup> Progression-free survival

<sup>1</sup> microarray

<sup>2</sup> Vascular endothelial growth factor receptor



شکل ۱- مکانیسم کلی اثر داروهای ضد رگ‌زایی در سرطان پستان

این پژوهشگران نتیجه گرفتند که درمان سرطان پیشرفته پستان با رژیم حاوی بواسیزوماب، به‌عنوان درمان اولیه سیتوتوکسیک منجر به پاسخ بسیار عالی و بقای طولانی می‌شود (۲۰). برای کشف مکانیسم فواید بواسیزوماب، تولانی و همکاران (۲۰۱۵) یک مطالعه در فاز II بر روی بواسیزوماب به‌صورت نئوادجوانت و تک‌دوز و به‌دنبال آن ترکیب بواسیزوماب با شیمی‌درمانی (پاکلیتاکسل، آدریامایسین و سیکلوفسفامید) در سرطان پستان HER2 منفی انجام دادند. این رژیم به‌خوبی تحمل شد و سطح بالاتری از پاسخ کامل پاتولوژیکی (pCR)<sup>۳</sup> در سرطان‌های پستانی که به سه داروی شیمی‌درمانی پاسخ نداده‌اند (TNBC)<sup>۴</sup> مشاهده شد و نشان داده شد که پاسخ پاتولوژیکی به درمان با VEGFR1 بعد از درمان با بواسیزوماب و تراکم میکروواسکولار (MVD)<sup>۵</sup> قبل از درمان ارتباط دارد. این داده‌ها نشان می‌دهد که بواسیزوماب، سبب تخریب عروق جدید می‌شود، درحالی‌که عادی‌سازی عروق باقی مانده است، بنابراین بواسیزوماب تنها زمانی مفید است که در ابتدا تعداد کافی از عروق وجود داشته باشند (۲۱). در مطالعه

VEGF-A پلاسمایی به‌عنوان یک نشان‌گر پیش‌بینی‌کننده برای اثربخشی بواسیزوماب در سرطان پستان متاستاتیک شناخته شده است. در مطالعه میلز و همکاران (۲۰۱۷)، از ۴۸۱ بیمار مبتلا به سرطان پستان سه‌گانه منفی، به‌طور تصادفی ۲۴۲ بیمار تحت درمان با پلاسیبو و پاکلیتاکسل<sup>۱</sup> و ۲۳۹ بیمار تحت درمان با بواسیزوماب و پاکلیتاکسل قرار گرفتند. بهبود قابل ملاحظه در PFS توسط بواسیزوماب با آزمایش‌های قبلی بر پایه پلاسیبو در MBC<sup>۲</sup> منطبق است. میزان خونریزی با بواسیزوماب ۴۵٪ در مقابل ۲۷٪ در پلاسیبو و همچنین پرفشاری در بواسیزوماب به میزان ۳۱٪ در مقابل ۱۳٪ در پلاسیبو گزارش گردید (۱۹). در پژوهش تاینن و همکاران (۲۰۱۶) اثر بواسیزوماب به‌عنوان یک داروی مهارگر VEGF در ترکیب با درمان بر پایه تاکسان به‌عنوان یکی از داروهای اساسی در شیمی‌درمانی در سرطان پیشرفته پستان مورد ارزیابی قرار گرفت. در این پژوهش از ۶۵ بیمار استفاده گردید که در نهایت میزان PFS، ۱۱/۳ ماه و میزان بقای کلی، ۳۱/۵ ماه به‌دست آمد و همچنین در ۱۰/۸٪ از بیماران تحت درمان، عوارض جانبی جدی از بواسیزوماب گزارش گردید و در نهایت

<sup>3</sup> Pathological complete response

<sup>4</sup> Triple-negative breast cancer

<sup>5</sup> Microvessel density

<sup>1</sup> paclitaxel

<sup>2</sup> Metastatic breast cancer

ضد رگ‌زایی سانیتینیب به‌تنهایی و همچنین همراه با دوستاکسل<sup>۴</sup> در ۲۰ بیمار مبتلا به سرطان پستان پیشرفته پرداختند. مقایسه مقادیر داده‌های ژن‌های بیان تومور بین پاسخ‌دهنده‌های اولیه و غیر پاسخ‌دهنده‌ها، سبب شناسایی تنظیم بالای VEGF و مسیرهای رگ‌زایی در غیر پاسخ‌دهندگان شد. به‌طور خاص، در تومورهای مقاوم به سانیتینیب مونوتراپی، یک پاسخ رونویسی به هیپوکسی توسط بیان بیش از حد چندین ژن هدف HIF-1 $\alpha$  شناسایی شد (۲۵).

داروی TSU-68، یکی از مهارکننده‌های تیروزین کینازی می‌باشد که سبب مهار VEGFR2، گیرنده فاکتور رشد مشتق از پلاکت و گیرنده فاکتور رشد فیبروبلاستی می‌شود. توا و همکاران (۲۰۱۴) TSU-68 را در ترکیب با دوستاکسل در بیماران MBC که طی یک‌سال علی‌رغم درمان با آنتراسیکلین، عود بیماری را داشتند، مورد ارزیابی قرار دادند. متوسط زمان پیشرفت ۱۴۸ روز و متوسط بقای کلی ۵۷۹ روز بود. عوارض جانبی رایج آن لکوپنی، نوتروپنی و ضعف بود. این مطالعه نشان داد که یک پاسخ امیدبخش ضد توموری با سمیت قابل‌کنترل در بیماران مبتلا به سرطان پستان متاستاتیک مقاوم به آنتراسیکلین MBC وجود دارد (۲۶). لاپاتینیب<sup>۵</sup> مهارکننده برگشت‌پذیر و انتخابی قوی تیروزین کینازی گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی و گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی انسانی (HER) است که این عمل را توسط اتصال رقابتی با جایگاه داخل سلولی ATP انجام می‌دهد (۲۷). یافته‌های به‌دست آمده از زنان مبتلا به سرطان پستان HER2 مثبت نشان داد که ترکیبی از لاپاتینیب و تراستوزوماب، تأثیر قابل‌توجهی در پاسخ کامل پاتولوژیک نسبت به هر دو دارو به‌تنهایی دارد. در مطالعه از موبجا و همکاران (۲۰۱۴) ترکیب این دو دارو را در بیماران مبتلا به سرطان پستان HER2 مثبت ارزیابی کردند. متوسط بقاء ۳/۸۴ سال بود و یافته‌های این آزمایش نشان داد که بیمارانی که پاسخ کامل پاتولوژیک بعد نئوادجوانت درمانی ضد HER2 به‌دست آوردند، بقای کلی بیشتر و عوارض کمتری از بیماران

بارستین و همکاران (۲۰۱۲)، ۵۶ بیمار زن مبتلا به سرطان پستان متاستاتیک که یک یا دو دوره تحت شیمی‌درمانی قرار گرفته و یا کسانی که ۱۲ ماه بعد ادجوانت درمانی عود بیماری داشتند، توسط بواسیزوماب و وینورلین<sup>۱</sup> تحت مداوا قرار گرفتند. میزان پاسخ ۳۴٪ و متوسط زمان پیشرفت ۵/۵ ماه بود. آنتاگونیست‌های VEGFR:

مهارکننده‌های VEGFR برای درمان سرطان‌های مختلفی مانند کولون، پستان، تخمدان و بسیاری از انواع دیگر سرطان‌ها به کار می‌روند. مهارکننده‌های مولکولی VEGFR، نشان‌دهنده راهکارهای درمانی پیش‌رو بسیاری از سرطان‌ها می‌باشد. مولکول‌های کوچک خوراکی مهارکننده تیروزین کینازی با هدف مهار گیرنده‌های VEGF، گیرنده فاکتور رشد مشتق از پلاکت و دیگر گیرنده‌های فاکتور رشد رگ‌زایی طراحی شده‌اند. مطالعاتی درباره مهارکننده‌های تیروزین کیناز به‌صورت تنها و همراه با شیمی‌درمانی برای بررسی فواید و عوارض آنها در حال انجام است (۲۳). در مطالعه کاریگلیانو و همکاران (۲۰۱۳) اثرات سانیتینیب<sup>۲</sup> به شکل مونوتراپی به‌عنوان مهارکننده گیرنده‌های مختلف تیروزین کینازی با شیمی‌درمانی SOC<sup>۳</sup> مراقبت‌کننده استاندارد در بیماران مبتلا به سرطان پستان پیشرفته سه‌گانه منفی (TNBC) مقایسه گردید، بدین‌منظور از بیماران مبتلا به TNBC پیشرفته که پس از شیمی‌درمانی مبتنی بر آنتراسیکلین و تاکسان عود بیماری داشتند، به‌طور تصادفی سانیتینیب به‌میزان ۳۷ میلی‌گرم روزانه دریافت و مشاهده شد که میزان پاسخ عینی با سانیتینیب ۳٪ و با شیمی‌درمانی ۷٪ بود. از این‌رو نتیجه گرفتند که سانیتینیب مونوتراپی اثرات سودمندی در مقایسه با شیمی‌درمانی SOC، در بیماران مبتلا به TNBC که تحت درمان قرار گرفته بودند، ندارد و نیاز به تحقیقات بیشتری می‌باشد (۲۴). در پژوهشی که براگا و همکاران (۲۰۱۷) ارائه کردند، برای اولین بار در سال ۲۰۱۷ به بررسی نقش داروی

<sup>4</sup> docetaxel

<sup>5</sup> lapatinib

<sup>1</sup> vinorelbine

<sup>2</sup> sunitinib

<sup>3</sup> Standard-of-care

بدون پاسخ کامل پاتولوژیکی داشتند (۲۸). آپاتینیب<sup>۱</sup>، یک مهارکننده تیروزین کیناز است که بر روی VEGFR2 اثر می‌گذارد و در بیماران مبتلا به سرطان پستان پیشرفته (ABC)<sup>۲</sup> مورد ارزیابی قرار گرفته است. هدف از مطالعه فان و همکاران (۲۰۱۴)، کشف بیومارکرهای بالقوه برای وابستگی VEGF به سرطان پستان درمان شده با آپاتینیب بود. بدین‌منظور ۸۰ نفر از بیماران مبتلا به ABC پیش از درمان به مدت ۴ هفته آپاتینیب خوراکی را دریافت کردند، متوسط بقای بدون پیشرفت ۳/۸ ماه و بقای کلی ۱۰/۶ ماه و میزان پاسخ‌گویی عینی ۱۷/۵٪ بود (۲۹).

### بخش‌های مختلف محور رگ‌زایی

تحقیقات اخیر نشان داده‌اند که اندواستاتین، یکی از مؤثرترین مهارکننده‌های رگ‌زایی در تومور می‌باشد. اندواستاتین می‌تواند به‌طور مستقیم سلول‌های اندوتلیال مویرگی در اطراف تومور را بدون سمیت قابل‌توجه بر سلول‌های طبیعی مورد هدف قرار دهد. همچنین ممکن است در مهار مهاجرت سلولی و القای آپوپتوز و همچنین با تنظیم بیان VEGF در رگ‌زایی نیز نقش ایفا نماید. اندواستاتین انسانی یا rh-اندواستاتین<sup>۳</sup>، یک پروتئین جدید است که یک توالی ۹ اسیدآمینهای به بخش N-ترمینال اندواستاتین اضافی شده است. مطالعات پره‌کلینیکال نشان داده‌اند که rh-اندواستاتین می‌تواند از تکثیر سلول‌های اندوتلیال تومور، رگ‌زایی و رشد تومور جلوگیری نماید (۳۰). در پژوهش چن و همکاران (۲۰۱۲)، ۶۸ بیمار مبتلا به سرطان پستان در پروتکل فازی II و به‌طور تصادفی تحت رژیم نئوادجوانت (docetaxel, DE)، اپی‌روبیسین<sup>۴</sup> با یا بدون rh-اندواستاتین به مدت ۳ هفته قرار گرفتند. جراحی رزکسیون بعد از سه دوره نئوادجوانت درمانی انجام گرفت. در این میان میزان پاسخ هدف (ORR)<sup>۵</sup> در گروه‌های درمانی و کنترل به‌ترتیب ۹/۹٪ و ۶۷/۷٪ بود که می‌توان گفت در مقایسه با رژیم DE، ترکیب rh-اندواستاتین با

شیمی‌درمانی DE ممکن است ORR بالاتری را بدون سمیت افزایش یافته در بیماران به‌همراه داشته باشد؛ بنابراین می‌توان از آن به‌طور ایمن و مؤثری در نئوادجوانت درمانی سرطان پستان استفاده کرد (۳۱). رگ‌زایی، یک هدف ثابت برای درمان سرطان پستان متاستاتیک (MBC) است. آفلیرسپت یا aflibercept، یک پروتئین همجوشی انسانی است که PIGF-1، PIGF-2، VEGF-A و VEGF-B را به‌هم متصل می‌کند. در مطالعه سیدراس (۲۰۱۲) به ۲۱ بیمار که قبلاً تحت شیمی‌درمانی، آنتراسیکلین و تاکسان درمانی قرار گرفته بودند، aflibercept داده شد و پاسخ نسبی در ۴/۸٪ و PFS به میزان ۶ ماه در ۹/۵٪ افراد مشاهده شد. متوسط PFS به‌میزان ۲/۴٪ بود و عوارض جانبی مانند فشارخون بالا (۳۳٪)، خستگی (۱۹٪)، تنگی نفس (۱۴٪) و سردرد (۱۴٪) مشاهده شد. در این مطالعه aflibercept اهداف اثربخشی در بیماران مبتلا به MBC که قبلاً تحت درمان قرار گرفته بودند را برآورده نداشت و سمیت آن همان‌طور که انتظار می‌رفت، در ضد VEGF درمانی بود (۳۲).

### شیمی‌درمانی با دوز کم و پیوسته (مترونومیک)

شیمی‌درمانی مترونومیک به حداقل دوز مؤثر زیست‌شناختی یک عامل شیمی‌درمانی اشاره می‌کند و منجر به فعالیت ضدتوموری می‌شود که به‌عنوان یک رژیم با دوزهای کاهش‌یافته دارو در دوره‌های منظم و مکرر زمانی نامیده می‌شود و به‌عنوان جایگزینی برای شیمی‌درمانی استاندارد حداکثر دوز تحمل شده (MTD) به‌منظور کاهش عوارض آن استفاده می‌شود. هدف اصلی شیمی‌درمانی با دوزهای بالا، عمدتاً سلول‌های تکثیری تومور است، ولی هدف اصلی شیمی‌درمانی مترونومیک سلول‌های اندوتلیالی فعال از عروق خونی تازه شکل‌گرفته هستند که در این شرایط این سلول‌ها از تومور حمایت می‌کنند. به این ترتیب ضد رگ‌زایی، یکی از مکانیسم‌های مهم در شیمی‌درمانی مترونومیک است و به‌علاوه دارای مکانیسم‌های دیگر از جمله فعال شدن ایمنی ضدتومور و کاهش مقاومت درمانی نیز است. مطالعات نشان

<sup>1</sup> Apatinib

<sup>2</sup> Advanced Breast Cancer

<sup>3</sup> rh-endostatin

<sup>4</sup> epirubicin

<sup>5</sup> Objective Response Rate

باشند. از این رو وانگ و همکاران (۲۰۱۲) در آزمایشی با طراحی یک ترکیب کاملاً خوراکی از CTX و کپسیتابین به اضافه بواسیزوماب، ۶۸ بیمار مبتلا به سرطان پستان که قبلاً تحت مداوا با انتروسیکلین و تاکسان بودند را مورد ارزیابی قرار دادند و نتایج آن شامل بقای کلی به میزان ۱۶/۹ ماه و نرخ کلی پاسخ ۳۰/۳٪ بود و همچنین CBR به میزان ۵۰/۳٪ به دست آمد، بدین ترتیب این طور نتیجه گیری شد که رژیم کاملاً خوراکی CTX و کپسیتابین به شکل مترونومیک به همراه بواسیزوماب، یک رژیم مؤثر، راحت و قابل تحمل برای بیماران MBC می باشد (۲۱). در پژوهش اورلاندو و همکاران (۲۰۰۶) که اثر تراستوزوماب<sup>۸</sup> در ارتباط با CTX و MTX مترونومیک را در ۲۲ بیمار MBC ارزیابی کردند، درمان به خوبی تحمل شد و CBR به میزان ۴۶٪ و دوره TTP ۶ ماه بود (۳۸، ۳۹). جدول ۱ و ۲ خلاصه ای از جزئیات مربوط به اثربخشی ترکیب برنامه های مترونومیک و تأثیر داروهای ضد رگ زایی به همراه شیمی درمانی در درمان سرطان پستان را نشان می دهند.

داده اند که این روش علاوه بر اثرات سودمند، دارای مشخصات سمی کمی نیز می باشد. مطالعات متعددی به بررسی اثربخشی شیمی درمانی مترونومیک در ارتباط با درمان های هدفمند پرداخته اند و آنتی بادی ها علیه VEGF به طور گسترده مورد مطالعه قرار گرفته اند. از آنجا که برنامه های مترونومیک ممکن است اثرات افزایش یافته ضد رگ زایی داشته باشند، از این رو مدل زئوگرافت که ترکیبی از شیمی درمانی مترونومیک با آنتی بادی گیرنده VEGF2 است، منجر به افزایش کارایی بدون عوارض جانبی حاد می شود (۳۳-۳۵).

در مطالعه دلا پاسکوا و همکاران (۲۰۰۸)، ترکیب بواسیزوماب با داروهای مترونومیک سیکلوفسفامید<sup>۱</sup> و کپسیتابین<sup>۲</sup> در یک آزمایش دومرحله ای شامل ۴۶ بیمار ارزیابی شد. درمان به خوبی قابل تحمل بود و نتایج بدین صورت بود که: میانگین زمان پیشرفت (TTP)<sup>۳</sup> ۴۲ هفته و نرخ بهره بالینی (CBR)<sup>۴</sup> ۶۸٪ بود (۳۶).

نتایج مشابهی توسط سائز و همکاران (۲۰۰۸) به دست آمد. این محققین فعالیت مترونومیک درمانی سیکلوفسفامید و متوترکسات<sup>۵</sup> را در ترکیب با بواسیزوماب، در ۲۲ بیمار با سرطان پستان متاستاز داده و مقاوم به تاکسان<sup>۶</sup> و انتروسیکلین<sup>۷</sup> مورد ارزیابی قرار دادند. نتایج بدین صورت بود که CBR در ۶۳٪ بیماران مشاهده شد و میانگین PFS و بقای کلی به ترتیب ۷/۵ ماه و ۱۳/۶ ماه بود. از این رو آنها نتیجه گیری خود را این گونه بیان کردند که ترکیب بواسیزوماب به همراه شیمی درمانی مترونومیک به خوبی تحمل می شود و دارای اثرات سودمند بالینی در بیماران مبتلا به سرطان پستان متاستاز داده می باشد (۳۷). مصرف خوراکی سیکلوفسفامید (CTX) و کپسیتابین ممکن است به علت نتایج ضد رگ زایی دوزاژ مترونومیک و تنظیم مقادیر تیمیدین فسفریلاز توسط CTX، دارای پتانسیل بالاتری برای درمان سرطان پستان متاستیک (MBC)

<sup>1</sup> cyclophosphamide

<sup>2</sup> capecitabine

<sup>3</sup> Time to progression

<sup>4</sup> Clinical benefit rate

<sup>5</sup> methotrexate

<sup>6</sup> taxane

<sup>7</sup> anthracycline

<sup>8</sup> Trastuzumab



جدول ۱- اثر و سمیت ترکیب برنامه‌های مترونومیک

نوع مداخله	نویسنده و سال	تعداد بیمار	فاز	روش درمان	نتایج
CAPE	آلگیزی و همکاران (۲۰۱۵) (۴۰)	۴۱ بیمار TNBC	II	۵۰۰ میلی گرم دو بار در روز mg/bid oCAPE به‌طور مداوم تا ۶ ماه	OS: ۴۳/۳۴ ماه، PFS: ۴۲/۲ ماه
CTX, Celecoxib	پروید و همکاران (۲۰۱۶) (۴۱)	۲۰ بیمار MBC	II	۵۰ میلی گرم در روز oCTX mg/d	CBR: ۵۵٪، TTP: ۲۱/۱ هفته؛ OS: ۴۴ هفته
CTX, veliparib	کامر و همکاران (۲۰۱۶) (۴۲)	۳۹ بیمار TNBC حاد و با عود مجدد	II	۵۰ میلی‌گرم veliparib ± ۶۰ میلی‌گرم oCTX	بدون اثرات مثبت

oCAPE: کمپستابین خوراکی، TNBC: سرطان پستان سه‌گانه منفی، bid: دو بار در روز، OS: بقای کلی، PFS: بقای بدون پیشرفت، oCTX: سیکلوفسفامید خوراکی، MBC: سرطان پستان متاستاتیک، CBR: میزان بهره بالینی TTP: میانگین زمان پیشرفت

جدول ۲- برخی مطالعات بالینی بر تأثیر داروهای ضد رگ‌زایی به همراه شیمی‌درمانی در درمان سرطان پستان

نویسنده/سال/رفرنس	عنوان مطالعه	نوع مداخله	تعداد و سن بیماران	نتایج حاصله	نتیجه کلی	عوارض جانبی
هوو و همکاران (۲۰۱۴) (۴۲)	مطالعه فاز II مولتی‌سنتر آپاتینیب در سرطان پستان سه‌گانه منفی	دریافت آپاتینیب (۱۰۰- دوره)، طول دوره ۱۰/۱ ماه	۳۸ بیمار (۳۵-۶۲ سال)	بقای بدون پیشرفت: ۴ ماه نرخ پاسخ هدف: ۱۶/۷٪ میزان کنترل بیماری: ۶۶/۷٪ بقای کلی: ۱۰/۳ ماه	دارای تأثیر توسط مدیریت عوارض جانبی	فشارخون افزایش یافته سندرم دست‌وپا (۱۰/۳٪)، پروتئینوریا (۵/۱٪)
مینا و همکاران (۲۰۱۳) (۴۴)	مطالعه فاز II ترکیبی مهارکننده VEGF (سورافنیب و بوسیزوماب) در بیماران MBC	سورافنیب: ۲۰۰ mg خوراکی، بوسیزوماب: ۵ mg/kg, IV هر هفته	۸۰ بیمار (میانگین ۵۶ سال)	بقای بدون پیشرفت: ۲/۸ ماه	سمیت بالا و تأثیر پایین در بیماران MBC قبلاً مداوا شده، مطالعه بیشتر روی این ترکیب توصیه نمی‌شود.	مسمومیت درجه ۳ (۵۰٪)، ۳۹٪ توقف درمان به علت عوارض جانبی بالا، سمیت گوارشی، درد، راش و ...
جیا و همکاران (۲۰۱۳) (۴۵)	تصویب‌برداری MR با کنتراست افزایش یافته دینامیک در مطالعه فاز II در شیمی‌درمانی نئوادجوانت در ترکیب با rh-endostatin .	شیمی‌درمانی نئوادجوانت با ترکیب rh-endostatin (۷۵ mg/m <sup>2</sup> , IV روز اول تا ۱۴)، دوستاکسل (۷۵ mg/m <sup>2</sup> , IV) روز اول دوره ۲۱ روزه، اپی-روبیسین (۶۰ mg/m <sup>2</sup> , IV) روز اول دوره ۲۱ روزه	۷۰ بیمار	پاسخ هدف بالینی: ۹۰/۰٪ کاهش در سایز تومور: ۶۷٪ کاهش میزان تراکم میکروواسکولار	افزایش قابل توجه در سرکوب رگ‌زایی، اثرات ضد توموری، بهبود شیمی‌درمانی فردی	-
ماسودا و همکاران (۲۰۱۶) (۴۶)	ایمنی و فارماکوکنتیک راموسیروماب در ترکیب با دوستاکسل در بیماران ژاپنی با سرطان پستان موضعی پیشرفته یا متاستاتیک: مطالعه فاز Ib	دوستاکسل: ۷۵ mg/m <sup>2</sup> در روز اول دوره ۲۱ روزه راموسیروماب: ۱۰ mg/kg در روز اول دوره ۲۱ روزه	۷ بیمار (سن کمتر از ۲۰ سال)	پاسخ کامل: ۰٪ پاسخ نسبی: ۵۷/۱٪ پایداری بیماری: ۴۲/۹٪ پاسخ هدف بالینی: ۵۷/۱٪	قابل تحمل بودن درمان ترکیبی	تب درجه ۳ و ۴ (۴۲/۹٪)، کاهش در تعداد نوتروفیل‌ها (۸۵/۷٪)، نارسایی قلبی، خونریزی از بینی، بیماری‌های ریوی (۱۴/۳٪)
تسوجی و همکاران (۲۰۱۴) (۴۷)	مصرف خوراکی S1 در سرکوب سلول‌های اندوتلیال گردش در MBC	S1 خوراکی ۲ بار در روز به مدت ۴ هفته	۱۸ بیمار	کاهش سطح CEC و VEGF پلاسمایی، افزایش گاما بوتیرولاکتون (GBL)	S1 دارای اثرات ضد-رگ‌زایی می‌باشد	آنمی، لکوپنی، نوتروپنی و راش (۱۶/۷٪)، ضعف، اسهال، پیگمانتاسیون
تان و همکاران (۲۰۱۳) (۴۸)	فاز دوم آزمایش فولوسترانت و بوسیزوماب در بیماران با سرطان پستان متاستاتیک منفی	فولوسترانت ۲۵۰ mg در روزهای ۱ و ۱۵، بوسیزوماب ۱۰ mg/kg در روزهای ۱ و ۱۵ دوره ۴ هفته	۳۳ بیمار (۳۴-۹۰ سال)	بقای بدون پیشرفت: ۶/۲ ماه (۳/۶-۱۰/۱ ماه)، تأیید پاسخ تومور: ۲۲٪	ترکیب فولوسترانت/بوسیزوماب ایمن و قابل تحمل است	فشار بالا و سردرد (۹٪)، عوارض جانبی غیرهماتولوژیک درجه ۳ و ۴ (۶/۷٪)
یوشینامی و همکاران (۲۰۱۷) (۴۹)	تأثیر ایمنی درمان الفای مجدد با بوسیزوماب و پاکلیتاکسل در MBC	بوسیزوماب ۱۰ mg/kg روزهای ۱ و ۱۵ هر ۴ هفته، پاکلیتاکسل ۹۰ mg/m <sup>2</sup> روزهای ۱ و ۸ و ۱۵ هر ۴ هفته	۴۶ بیمار	پاسخ کلی: ۲۵٪، نرخ بهره بالینی: ۵۸٪، بقای کلی: ۷۷٪ روز	بهبود کلی در بقای کلی بیماران	نوتروپنی (۲۵٪)، خستگی و خونریزی معده‌ای-روده‌ای (۸٪)

<p>خستگی و ضعف (.۷۵٪)، اسهال (۰.۶۰٪)، التهاب معده (۰.۵۳٪)</p>	<p>اثرات ضدتوموری، تحمل و امنیت قابل قبول</p>	<p>پاسخ کامل: ۴٪، پاسخ نسبی: ۳۳٪، نرخ پاسخ هدف: ۳۷٪ نرخ بهره بالینی: ۵۶٪، کاهش حجم تومور: در ۷۵٪ بیماران</p>	<p>سانیتینیب: ۳۷/۵ mg در روز، تراستوزوماب هفتگی (۴) ۲ mg/kg سپس ۳ mg/kg یا ابتدا ۳ هفته ۸ mg/kg و سپس ۳ هفته ۶ mg/kg</p>	<p>ترکیب سانیتینیب و تراستوزوماب برای درمان MBC؛ فعالیت و سلامت منتج از مطالعه فاز II</p>	<p>باچلوت و همکاران (۲۰۱۴) (۵۰)</p>
---	---	--	--	---	---

## بحث

ترکیبی از داروهای مهارکننده رگ‌زایی با رژیم‌های شیمی‌درمانی استاندارد در جهت درمان سرطان پستان، نتایج بالینی گوناگونی به همراه داشته است. مهارکننده‌های VEGF و VEGFR، اثرات بالینی متفاوتی را از خود بروز دادند که می‌تواند ناشی از تفاوت میزان دوز، طریقه مصرف و یا تداخلات دارویی بوده باشد. در شیمی‌درمانی مترونومیک نیز اثرات سودمندی در جهت درمان بیماری مشاهده شده است. از این رو می‌توان به داروهای ضد رگ‌زایی به عنوان راه‌کارهای نوینی در راستای درمان سرطان پستان اشاره کرد که نیاز به تحقیقات گسترده‌تری دارد. همچنین به نظر می‌رسد که آزمایش بر روی داروهای ضد رگ‌زایی آینده باید بر رژیم و دوز خاصی تمرکز داشته باشند، زیرا این درمان‌ها مانند درمان‌های هدفمند در سرطان پستان عمل می‌کنند و نیاز به بررسی بیشتری دارند. با تجزیه و تحلیل مطالعات صورت گرفته و بررسی نتایج آزمایشات مختلفی که

صورت گرفته، به نظر می‌رسد داروهای ضد رگ‌زایی می‌توانند به عنوان رویکردی در جهت بهبود درمان سرطان پستان تحت پژوهش‌های گسترده‌تری قرار گیرند.

## نتیجه‌گیری

اگرچه داروهای مهارکننده رگ‌زایی نقش مثبتی در بهبود درمان سرطان پستان داشته‌اند، اما با توجه به نتایج متفاوتی که در مطالعات بالینی در دوزها و روش استفاده از این داروها مشاهده شده است، مطالعات بیشتر در این خصوص ضروری است. هرچند به‌طور کلی به نظر می‌رسد این داروها در کنار داروهای استاندارد شیمی‌درمانی می‌توانند کاندید مناسبی برای درمان و افزایش طول عمر بیماران مبتلا به سرطان پستان باشند.

## تشکر و قدردانی

بدین وسیله از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی مشهد تشکر و قدردانی می‌شود

## منابع

1. Akram M, Iqbal M, Daniyal M, Khan AU. Awareness and current knowledge of breast cancer. *Biol Res* 2017; 50(1):33.
2. Bahrami A, Khazaei M, Shahidsales S, Hassanian SM, Hasanzadeh M, Maftouh M, et al. The therapeutic potential of PI3K/Akt/mTOR inhibitors in breast cancer: rational and progress. *J Cell Biochem* 2018; 119(1):213-22.
3. Bahrami A, Hassanian SM, Khazaei M, Hasanzadeh M, Shahidsales S, Maftouh M, et al. The therapeutic potential of targeting tumor microenvironment in breast cancer: rational strategies and recent progress. *J Cell Biochem* 2018; 119(1):111-22.
4. Bahrami A, Khazaei M, Shahidsales S, Hassanian SM, Hasanzadeh M, Maftouh M, et al. The therapeutic potential of PI3K/Akt/mTOR inhibitors in breast cancer: rational and progress. *J Cell Biochem* 2018; 119(1):213-22.
5. Yaghmaei S, Bani Hashemi G, Ghorbani R. Survival rate following treatment of primary breast cancer in Semnan, Iran (1991-2002). *Koomesh* 2008; 9(2):111-6. (Persian).
6. Seyedfatemi N, Salsali M, Rezaee N, Rahnavard Z. Women's health concept: a meta-synthesis study. *Iran J Public Health* 2014; 43(10):1335-44.
7. Salehi E, Amjadi FS, Khazaei M. Angiogenesis in health and disease: role of vascular endothelial growth factor (VEGF). *J Isfahan Med Sch* 2011; 29:132. (Persian).
8. Fam NP, Verma S, Kutryk M, Stewart DJ. Clinician guide to angiogenesis. *Circulation* 2003; 108(21):2613-8.
9. Varinska L, Gal P, Mojzisoava G, Mirossay L, Mojzis J. Soy and breast cancer: Focus on angiogenesis. *Int J Mol Sci* 2015; 16(5):11728-49.
10. Douglas D, Nakhuda GS, Sauer MV, Zimmermann RC. Angiogenesis and ovarian function. *J Fertil Reprod* 2005; 15(4):7-15.

11. Salter JT, Miller KD. Antiangiogenic agents in breast cancer. *Cancer Invest* 2007; 25(7):518-26.
12. Odorisio T, Cianfarani F, Failla CM, Zambruno G. The placenta growth factor in skin angiogenesis. *J Dermatol Sci* 2006; 41(1):11-9.
13. Tahergorabi Z, Khazaei M. The relationship between inflammatory markers, angiogenesis, and obesity. *ARYA Atheroscler* 2013; 9(4):247-53.
14. Khazaei M, Fallahzadeh AR, Sharifi MR, Afsharmoghaddam N, Javanmard SH, Salehi E. Effects of diabetes on myocardial capillary density and serum angiogenesis biomarkers in male rats. *Clinics (Sao Paulo)* 2011; 66(8):1419-24.
15. Nematollahi S, Nematbakhsh M, Haghjooyjavanmard S, Khazaei M, Salehi M. Inducible nitric oxide synthase modulates angiogenesis in ischemic hindlimb of rat. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2009; 153(2):125-9.
16. Bahreyni A, Khazaei M, Rajabian M, Ryzhikov M, Avan A, Hassanian SM. Therapeutic potency of pharmacological adenosine receptor agonist/antagonist in angiogenesis, current status and perspectives. *J Pharm Pharmacol* 2018; 70(2):191-6.
17. Fakhrejahani E, Toi M. Antiangiogenesis therapy for breast cancer: an update and perspectives from clinical trials. *Jpn J Clin Oncol* 2014; 44(3):197-207.
18. Cameron D, Brown J, Dent R, Jackisch C, Mackey J, Pivot X, et al. Adjuvant bevacizumab-containing therapy in triple-negative breast cancer (BEATRICE): primary results of a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14(10):933-42.
19. Miles D, Cameron D, Bondarenko I, Manzyuk L, Alcedo JC, Lopez RI, et al. Bevacizumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel as first-line therapy for HER2-negative metastatic breast cancer (MERiDiAN): a double-blind placebo-controlled randomised phase III trial with prospective biomarker evaluation. *Eur J Cancer* 2017; 70:146-55.
20. Tiainen L, Tanner M, Lahdenperä O, Vihinen P, Jukkola A, Karihtala P, et al. Bevacizumab combined with docetaxel or paclitaxel as first-line treatment of HER2-negative metastatic breast cancer. *Anticancer Res* 2016; 36(12):6431-8.
21. Tolaney SM, Boucher Y, Duda DG, Martin JD, Seano G, Ancukiewicz M, et al. Role of vascular density and normalization in response to neoadjuvant bevacizumab and chemotherapy in breast cancer patients. *Proc Natl Acad Sci* 2015; 112(46):14325-30.
22. Stevenson CE, Nagahashi M, Ramachandran S, Yamada A, Bear HD, Takabe K. Bevacizumab and breast cancer: what does the future hold? *Future Oncol* 2012; 8(4):403-14.
23. Ivy SP, Wick JY, Kaufman BM. An overview of small-molecule inhibitors of VEGFR signaling. *Nat Rev Clin Oncol* 2009; 6(10):569-79.
24. Curigliano G, Pivot X, Cortés J, Elias A, Cesari R, Khosravan R, et al. Randomized phase II study of sunitinib versus standard of care for patients with previously treated advanced triple-negative breast cancer. *Breast* 2013; 22(5):650-6.
25. Braga S, Cardoso J, Andre S, Brito M, Sanchez P, Orvalho L, et al. Does hypoxic response mediate primary resistance to sunitinib in untreated locally advanced breast cancer? *Curr Cancer Drug Targets* 2017; 17(1):62-73.
26. Toi M, Saeki T, Iwata H, Inoue K, Tokuda Y, Sato Y, et al. A multicenter phase II study of TSU-68, an oral multiple tyrosine kinase inhibitor, in combination with docetaxel in metastatic breast cancer patients with anthracycline resistance. *Breast Cancer* 2014; 21(1):20-7.
27. Opdam FL, Guchelaar HJ, Beijnen JH, Schellens JH. Lapatinib for advanced or metastatic breast cancer. *Oncologist* 2012; 17(4):536-42.
28. De Azambuja E, Holmes AP, Piccart-Gebhart M, Holmes E, Di Cosimo S, Swaby RF, et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): survival outcomes of a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial and their association with pathological complete response. *Lancet Oncol* 2014; 15(10):1137-46.
29. Fan M, Zhang J, Wang Z, Wang B, Zhang Q, Zheng C, et al. Phosphorylated VEGFR2 and hypertension: potential biomarkers to indicate VEGF-dependency of advanced breast cancer in anti-angiogenic therapy. *Breast Cancer Res Treat* 2014; 143(1):141-51.
30. Chen J, Yao Q, Li D, Zhang J, Wang T, Yu M, et al. Neoadjuvant rh-endostatin, docetaxel and epirubicin for breast cancer: efficacy and safety in a prospective, randomized, phase II study. *BMC Cancer* 2013; 13(1):248.
31. Chen J, Li D, Yao Q, Zhang J, Wang T, Wang L. Combination of recombinant human endostatin and neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2012; 92(10):668-71.
32. Sideras K, Dueck AC, Hobday TJ, Rowland KM Jr, Allred JB, Northfelt DW, et al. North central cancer treatment group (NCCTG) N0537: phase II trial of VEGF-trap in patients with metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and/or a taxane. *Clin Breast Cancer* 2012; 12(6):387-91.
33. Cazzaniga ME, Dionisio MR, Riva F. Metronomic chemotherapy for advanced breast cancer patients. *Cancer Lett* 2017; 400:252-8.
34. Kareva I, Waxman DJ, Lakka Klement G. Metronomic chemotherapy: an attractive alternative to maximum tolerated dose therapy that can activate anti-tumor immunity and minimize therapeutic resistance. *Cancer Lett* 2015; 358(2):100-6.



35. Mancuso P, Colleoni M, Calleri A, Orlando L, Maisonneuve P, Pruneri G, et al. Circulating endothelial-cell kinetics and viability predict survival in breast cancer patients receiving metronomic chemotherapy. *Blood* 2006; 108(2):452-9.
36. Dellapasqua S, Bertolini F, Bagnardi V, Campagnoli E, Scarano E, Torrissi R, et al. Metronomic cyclophosphamide and capecitabine combined with bevacizumab in advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26(30):4899-905.
37. Garcia-Saenz JA, Martin M, Calles A, Bueno C, Rodriguez L, Bobokova J, et al. Bevacizumab in combination with metronomic chemotherapy in patients with anthracycline- and taxane-refractory breast cancer. *J Chemother* 2008; 20(5):632-9.
38. Orlando L, Cardillo A, Ghisini R, Rocca A, Balduzzi A, Torrissi R, et al. Trastuzumab in combination with metronomic cyclophosphamide and methotrexate in patients with HER-2 positive metastatic breast cancer. *BMC Cancer* 2006; 6:225.
39. Wang Z, Lu J, Leaw S, Hong X, Wang J, Shao Z, et al. An all-oral combination of metronomic cyclophosphamide plus capecitabine in patients with anthracycline- and taxane-pretreated metastatic breast cancer: a phase II study. *Cancer Chemother Pharmacol* 2012; 69(2):515-22.
40. Alagizy HA, Shehata MA, Hashem TA, Abdelaziz KK, Swiha MM. Metronomic capecitabine as extended adjuvant chemotherapy in women with triple negative breast cancer. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 2015; 8(1):22-7.
41. Perroud HA, Alasino CM, Rico MJ, Mainetti LE, Queralt F, Pezzotto SM, et al. Metastatic breast cancer patients treated with low-dose metronomic chemotherapy with cyclophosphamide and celecoxib: clinical outcomes and biomarkers of response. *Cancer Chemother Pharmacol* 2016; 77(2):365-74.
42. Kummar S, Wade JL, Oza AM, Sullivan D, Chen AP, Gandara DR, et al. Randomized phase II trial of cyclophosphamide and the oral poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor veliparib in patients with recurrent, advanced triple-negative breast cancer. *Invest New Drugs* 2016; 34(3):355-63.
43. Hu X, Cao J, Hu W, Wu C, Pan Y, Cai L, et al. Multicenter phase II study of apatinib in non-triple-negative metastatic breast cancer. *BMC Cancer* 2014; 14(1):820.
44. Mina LA, Yu M, Johnson C, Burkhardt C, Miller KD, Zon R. A phase II study of combined VEGF inhibitor (bevacizumab+sorafenib) in patients with metastatic breast cancer: Hoosier Oncology Group Study BRE06-109. *Invest New Drugs* 2013; 31(5):1307-10.
45. Jia Q, Xu J, Jiang W, Zheng M, Wei M, Chen J, et al. Dynamic contrast-enhanced mr imaging in a phase II study on neoadjuvant chemotherapy combining Rh-endostatin with docetaxel and epirubicin for locally advanced breast cancer. *Int J Med Sci* 2013; 10(2):110-8.
46. Masuda N, Iwata H, Aogi K, Xu Y, Ibrahim A, Gao L, et al. Safety and pharmacokinetics of ramucirumab in combination with docetaxel in Japanese patients with locally advanced or metastatic breast cancer: a Phase Ib study. *Jpn J Clin Oncol* 2016; 46(12):1088-94.
47. Tsuji W, Ishiguro H, Tanaka S, Takeuchi M, Ueno T, Toi M. Orally administered S-1 suppresses circulating endothelial cell counts in metastatic breast cancer patients. *Int J Clin Oncol* 2014; 19(3):452-9.
48. Tan W, Dueck A, Flynn P, Steen P, Anderson D, Rowland K, et al. N0539 phase II trial of fulvestrant and bevacizumab in patients with metastatic breast cancer previously treated with an aromatase inhibitor: a North Central Cancer Treatment Group (now Alliance) trial. *Ann Oncol* 2013; 24(10):2548-54.
49. Yoshinami T, Yagi T, Okuno J, Kittaka N, Ishitobi M, Sugimoto N, et al. Efficacy and safety of re-induction therapy with bevacizumab and paclitaxel for metastatic breast cancer. *Breast Cancer* 2017; 24(1):147-51.
50. Bachelot T, Garcia-Saenz JA, Verma S, Gutierrez M, Pivot X, Kozloff MF, et al. Sunitinib in combination with trastuzumab for the treatment of advanced breast cancer: activity and safety results from a phase II study. *BMC Cancer* 2014; 14(1):166.