

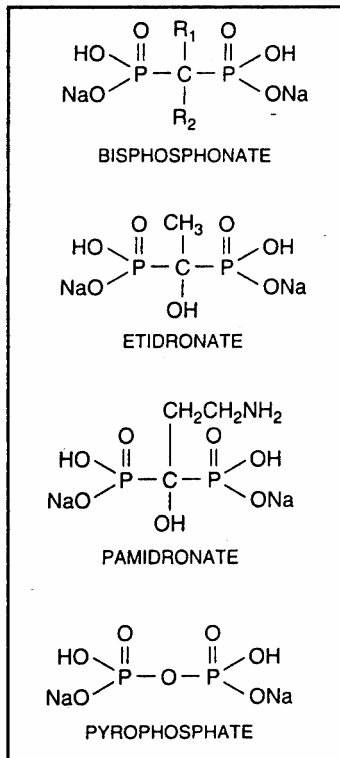
داروهای جدید برای درمان سرطان پستان

دکتر مرتضی ثمینی: گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی - دانشگاه علوم پزشکی تهران

۳- بی فسفونیت‌ها: کلودترونیف، پامی درونیت، زوله درونیت و ایباندرونیت (شکل ۳)
۴- مهارکننده‌های انتقال پیام (ST inhibitors): تراستوزوماب (Trastuzumab)
از بین این داروها وینورلین، کاپه‌سینابین، لتروزول، آناستروزول، اگزه‌مستان، توره‌میفن، فولوسترنف، زوله‌درونیت، ایبان‌درونیت و تراستوزوماب در عرض پنج سال گذشته مجوز مصرف گرفته‌اند. فولوسترنف و زوله‌درونیت فقط در آمریکا مجوز مصرف دارند و زولن‌دورنیت و ایبادرونیت برای هیپرکالسمی مصرف می‌شوند.

امروزه حدود ۳۰ دارو برای درمان سرطان پستان در دسترس هستند که تقریباً نصف این داروها در طول دهه گذشته و حدود ۱۰ تا از این داروها در پنج سال گذشته مجوز مصرف گرفته‌اند. ۱۵ دارویی که در ۱۰ سال گذشته برای درمان سرطان پستان مجوز کسب کرده‌اند از ۴ گروه دارویی می‌باشند:

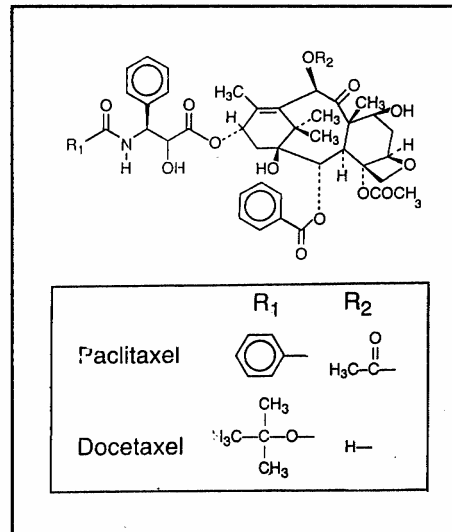
۱- سیتوتوکسیک‌ها: پاکلی‌تاکسل، دوسه‌تاکسل، وینورلین و کاپه‌سینابین (شکل ۱)
۲- داروهای آندوکرینی: آناستروزول، لتروزول، اگزه‌مستان، توره‌میفن، گوسرلین و فولوسترنف (شکل ۲)



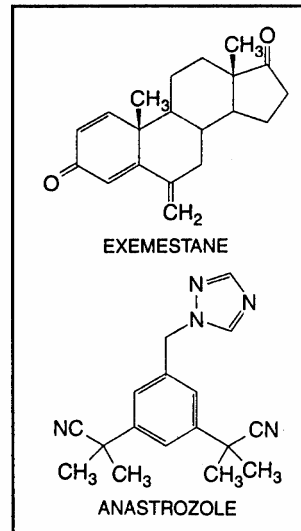
شکل ۳- ساختار شیمیایی بی فسفونیت‌ها

مرگ و میر از سرطان پستان در حال تنزل است و این فعالیت بی سابقه در توسعه داروهای ضدسرطان جدید نشانه خوبی برای باز هم بهتر شدن وضعیت و کاهش بیشتر مرگ و میر است ولی با وجود داروهای متعدد، توام درمانی‌های متعددی نیز مورد مصرف هستند.

O'shaughnessy و همکارانش اخیراً گزارش کرده‌اند که کاپه سینابین و دوسه تاکسل به صورت توام درمانی در بیمارانی که قبلاً تحت

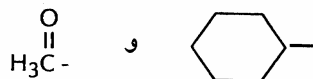


شکل ۱- ساختار شیمیایی پاکلی تاکسل و دوسه تاکسل



شکل ۲- ساختار شیمیایی اگزهمستان و آناستروزول

اولیه به عنوان درمان کمکی موثر را جامه عمل بپوشاند. دوسه تاکسل و پاکلی تاکسل دو فرآورده طبیعی از گروه تاکسانها هستند. دوسه تاکسل (Taxotere) آنالوگ قوی تر پاکلی تاکسل (Taxol) است که در ساختار شیمیایی آن R_1 و R_2 به ترتیب -O-C(CH₃)₃ و -H به جای:



(در پاکلی تاکسل) می باشند. تفاوت این داروها با آلکالوئیدهای وینکا در این است که به جای مهار ساخته شدن میکروتوبولها باعث افزایش پلی مریزاسیون توبولین می شوند و این افزایش اجتماع میکروتوبول در غیاب پروتئینهای همراه با میکروتوبول و گوانوزین تری فسفات اتفاق می افتد. توقف میتوز پی آمد اثر این داروها است و کشته شدن سلول وابسته به غلظت دارو و مدت تماس آن با سلولها می باشد. پاکلی تاکسل شدیداً توسط ایزوزیمهای در کبد کمتر CYP3A4 و CYP2C8 متابولیزه می شود و CYP3A4 از ۱۰ درصد آن از ادرار دفع می شود. داروهایی که باعث افزایش فعالیت می شوند (فنوباربیتون، فنی توئین) یا داروهایی که باعث مهار این سیتوکرم می شوند (ضدقارچهای ایمیدازولی) می توانند کلیرنس و سمیت دارو را به طور قابل توجهی تغییر دهند.

امروزه تعدادی آنالوگ 5-FU در درمان سرطان مورد مصرف دارند که مهم ترین آنها کاپه سیتابین است که فعالیت تایید شده ای علیه

درمان استاندارد با آنتراسایکلینها بوده اند بهتر از دوسه تاکسل تنها بوده و افزایش طول عمر در بیماران با توام درمانی بیشتر بوده است. این بررسی روی ۵۱۱ بیمار مبتلا به سرطان پستان پیش رفته که قبلاً تحت درمان با آنتراسایکلینها بوده اند به صورت یک مطالعه فاز ۳ انجام گرفته است. بیماران تحت توام درمانی بیشتر دچار سیندرم hand - foot، اسهال، استوماتیت، تهوع و استفراغ شده و به همین خاطر در ۶۵ درصد آنها نیاز به کاهش دادن دوز بوده است. در بیمارانی که تحت درمان با دوسه تاکسل تنها بودند بیشتر میالژی یا آرترالژی و تب نوتروپنیک مشاهده شده ولی فقط در ۳۶ درصد آنها نیاز به کاهش دوز دارو بوده است.

۱- داروهای سیتوتوکسیک

چهار داروی سیتوتوکسیک یاد شده حق انتخاب برای درمان سرطان پستان را افزایش داده اند ولی در بیماری پیش رفته فقط یکی از آنها (دوسه تاکسل) پاسخ بهتر از درمان استاندارد یا آنتراسایکلینها را نشان داده است. وقتی در سرطان پستان به موقع تشخیص داده شده دوسه تاکسل جایگزین ۵-فلورواوراسیل در توام درمانی با دوکسوروبی سین و سیکلوفسفامید شده مزیت Survival داشته ولی خطر عفونت نوتروپنیک با آن افزایش یافته است. بر عکس برای پاکلی تاکسل سودمندی بیشتر از شیمی درمانی مرسوم برای سرطان پیشرفته پستان نشان داده نشده است و نتوانسته ادعای



آناستروزول، لتروزول، اگزمستان، توره میفن، گوسرلین و فولوسترانت.

تقریباً برای مدت ۳۰ سال تاموکسیفن درمان آندوکراین gold - standard برای سرطان پستان بوده است. یافته‌های جدید در زمینه آندوکراین تراپی مهم‌تر از داروی سیتوتوکسیک تلقی می‌شوند. یکی از گروه‌های مهم دارویی در این زمینه مهارکننده‌های آروماز (آنزیمی که آندروژن‌ها را به استروژن‌ها تبدیل می‌کند) هستند. آناستروزول، لتروزول، فورمستان و اگزمستان، آروماز را مهار کرده و لذا تولید استروژن‌ها را از آندروژن‌ها مهار می‌کنند. این داروها در خانم‌هایی که یائسه شده‌اند استروژن‌های جریان خونی را به حد غیر قابل اندازه‌گیری کاهش می‌دهند. اثر آن‌ها در خانم‌هایی که یائسه نشده‌اند پیچیده‌تر بوده و در خانم‌هایی که تخمدان‌های فعال دارند مصرفشان ممنوع می‌باشد. در سرطان پستان پیشرفته، این داروها جایگزین خیلی موثرتر از استات مژسترول به‌عنوان درمان خط دوم پس از تاموکسیفن هستند. مهم‌تر اینکه امروزه نشان داده شده که لتروزول و آناستروزول به‌عنوان درمان خط اول نسبت به خود تاموکسیفن ارجحیت داشته یا حداقل به اندازه آن موثرند. درمان چهار ماهه با لتروزول قبل از جراحی در بیماران با سن بالا و مبتلا به کانسره‌های بزرگ سینه بیشتر از تاموکسیفن ایجاد سیر قهقرایی تومور کرده و درمان با این دارو شانس breast - conserving surgery بیشتر بوده است

سرطان‌های پستان و کولون دارد. کاپه سیتابین یک پیش دارو است که توسط تیمیدین فسفریلاز به ۵-فلورووراسیل فعال تبدیل می‌شود که این آنزیم در بافت‌های سرطانی فعالیت بیشتر از بافت‌های طبیعی دارد و به این جهت تومورهای با فعالیت زیاد تیمیدین فسفریلاز به‌طور ویژه‌ای به این دارو حساس‌ترند. این دارو از راه خوراکی به خوبی جذب می‌شود و به خوبی بدون ایجاد طاسی قابل توجه تحمل می‌شود و می‌تواند به اندازه هر دارو از جمله دو سه تاکسل در درمان سرطان پستان موثر باشد. این دارو توسط FDA برای درمان سرطان پستان متاستاتیک که به پاکلی تاکسال و آنتی بیوتیک‌های آنتراسایکلین پاسخ ندهد تایید شده است. دوز روزانه توصیه شده آن ۲۵۰۰ میلی‌گرم برای هر متر مربع سطح بدن است که ۱۲۵۰ میلی‌گرم صبح و شب همراه غذا در دوره‌های ۲۱ روزه تجویز می‌شود و امروزه نشان داده شده که مصرف آن همراه دوسه تاکسل (۷۵ میلی‌گرم برای هر متر مربع سطح بدن روز اول از راه داخل وریدی) موثرتر می‌باشد. وینورولین یک آلکالوئید نیمه صناعی وینکا است که مکانیسم اثر شبیه سایر آلکالوئیدهای وینکا داشته ولی موارد مصرف بالینی متفاوت از آن‌ها دارد و در سرطان ریه non - small cell پیشرفته و سرطان پستان مصرف می‌شود.

۲- آندوکراین تراپی

شش دارو در این گروه قرار می‌گیرند:

و یافته شگفت‌انگیز این بوده که در بیمارانی که تومورهای آن‌ها تجلی زیاد EGFR (گیرنده فاکتور رشد اپی‌درمی) داشته‌اند سودمندی دارو حداکثر بوده است. حداقل در ده مطالعه از مهارکننده‌های آروماتاز استفاده شده و آن‌ها به تنهایی با تاموکسیفن مقایسه شده یا همراه با تاموکسیفن مورد مطالعه قرار گرفته‌اند. در اولین و بزرگ‌ترین مطالعه ATAC (Anastrozole and Tamoxifen Alone or in Combination) کاهش قابل توجه از لحاظ آماری در عود بیماران تحت درمان با آناستروزول در مقایسه با تاموکسیفن گزارش شده است. سودمندی در بیماران مبتلا به تومور پوزتیو برای گیرنده استروژن و پروژسترون بیشتر بوده است. با مصرف آناستروزول سرطان آندومتر، حوادث ترومبولیتیک، گرگرفتگی، افزایش وزن و خونریزی و ترشحات واژینال کمتر بوده است. مزیت دیگر آن توانایی جلوگیری از سرطان پستان و نیز وقوع خیلی کم کانسره‌های پستان contralateral در مقایسه با تاموکسیفن (۹ در برابر ۳۰) دارد. آناستروزول به علاوه تاموکسیفن ارجحیتی نسبت به تاموکسیفن تنها نداشته است. این یافته‌ها امیدوارکننده ولی مقدماتی هستند. اختلالات عضلانی اسکلتی مثل شکستگی‌ها با آناستروزول عادی‌تر هستند. مصرف مهارکننده‌های آروماتاز به عنوان داروهای کمکی، مقدم به نظر بعید نمی‌رسد ولی اثرات طولانی مدت کاهش شدید استروژن روی متابولیسم استخوان، لیپیدهای پلاسما و عملکرد

ادراکی نامعلوم هستند. تا موقعی که اطلاعات بیشتری حاصل شود باید تاموکسیفن به عنوان داروی استاندارد برای اکثر بیماران یا سه مصرف شود به جز مواردی که این دارو خوب تحمل نشده یا به علت ترومبوآمبولیسم مصرفش ممنوع باشد. فورمستان مهارکننده آروماتاز است که مصرف آن در آمریکا تایید نشده ولی در کشورهای دیگر با دوز ۲۵۰ میلی‌گرم از راه تزریق عضلانی مصرف می‌شود که پس از تزریق به آهستگی جذب می‌شود. نیمه عمر این دارو ۵ تا ۱۰ روز بوده و یک هفته در میان مصرف می‌شود. از عوارض جانبی دارو تغییرات آندروژنیک در پوست (آکنه) و مو، خونریزی واژینال، گرگرفتگی، ناپایداری عاطفی، تهوع و سایر اثرات جزئی می‌باشند. مثل بقیه مهارکننده‌های آروماتاز، فورمستان و در ۱۰ تا ۳۰ درصد بیماران متاستاتیک پوزیتیو استروژن رسپتور ایجاد پاسخ می‌کند و عمدتاً به عنوان درمان خط دوم به دنبال پاسخ به تاموکسیفن و عود بیماری مصرف می‌شود. آگزه‌مستان آنالوگ قوی‌تر خوراکی است که غلظت استروژن را بیشتر از فورمستان پایین می‌آورد و توسط FDA برای مصرف در آمریکا تایید شده است. با دوزهای ۲۵ میلی‌گرم در روز ۹۸ درصد فعالیت آروماتاز را مهار می‌کند و غلظت استرون و استرادیول پلاسما را ۹۰ درصد کاهش می‌دهد. کمتر از فورمستان اثر آندروژنیک دارد ولی از جنبه‌های دیگر شبیه فورمستان است. چون مقادیر قابل توجهی از



فعالیت استروژنیک آنها tissue-selective است. اهداف فارماکولوژیک این داروها ایجاد اثرات استروژنی در بافت‌هایی است که این اثرات سودمند هستند (مثل استخوان، مغز و کبد در خانم‌های یائسه) ولی در بافت‌هایی مثل پستان و آندومتر یا فعالیتی ندارند و یا فعالیت آنتاگونیستی دارند که در این بافت‌ها اثرات استروژنیک (پرولیفراسیون سلولی) می‌تواند زیان بار باشد. تاموکسیفن در ابتدا به‌عنوان آنتی‌استروژن طبقه‌بندی می‌شد ولی تجربیات بعدی نشان داد که این دارو در استخوان، کبد و آندومتر فعالیت آگونیستی دارد و امروزه برای چهار منظور ۱- درمان کمکی برای سرطان پستان axillary node-negative در خانم‌ها بعد از ماستکتومی کامل یا قسمتی، axillary dissection و اشعه درمانی پستان ۲- به‌عنوان درمان به دنبال پستان برداری کامل یا قسمتی، axillary dissection و اشعه درمانی پستان در خانم‌های یائسه با بیماری node-positive ۳- در درمان سرطان پستان پیشرفته یا متاستاتیک در خانم‌ها یا آقایان و ۴- به‌عنوان داروی پیشگیری کننده برای خانم‌هایی که برای سرطان پستان high risk هستند. رالوکسیفن برای پیشگیری و درمان اوستئوپوروز در خانم‌های یائسه تایید شده است.

فولوسترانت (Fulvestrant) تفاوتی که با تاموکسیفن دارد این است که گیرنده‌های استروژن را کاهش می‌دهد (down-regulates) و اثر پارشیال آگونیستی ندارد. این دارو پس از

مستابولیت‌های فعال این دارو از ادرار دفع می‌شوند. در بیمارانی که کلیه‌ها عملکرد نرمال ندارند باید دوز آن تعدیل شود. در مقابل این مهارکننده‌های آروماتاز، مهارکننده‌های دیگر مشتق از ایمیدازول وجود دارند (مثل آناستروزول، و روزول و لتروزول) که مزایای این گروه عبارت از آغاز اثر سریع، کم کردن کامل استروژن در خون، نداشتن اثرات آندروژنیک و متابولیسم کامل کبدی (که در بیماران با کلیه نارسا نیاز به تعدیل دوز ندارند). آناستروزول و لتروزول توسط FDA برای مصرف در آمریکا تایید شده‌اند. آناستروزول به خاطر نیمه عمر ۵۰ ساعته، می‌تواند یک بار در روز با دوزهای یک میلی‌گرمی مصرف شود. سمیت لتروزول حداقل می‌باشد.

توره‌میفن (Fareston) از لحاظ شیمیایی وابسته به تاموکسیفن است و اثرات مشابه آن را دارد و توسط FDA آمریکا در درمان سرطان پستان متاستاتیک در خانم‌های یائسه که ER-Positive یا ER-unknown tumors تایید شده است. توره‌میفن مثل تاموکسیفن و رالوکسیفن از داروهای SERM (مودولاتورهای اختصاصی گیرنده استروژن) می‌باشد که با داروهای آنتی-استروژن مثل کلومیفن تا حدودی متفاوت هستند. آنتی‌استروژن‌ها در همه بافت‌هایی که مطالعه شده‌اند آنتاگونیست‌های خالص می‌باشند و کلومیفن برای درمان خانم‌هایی که تخمک‌گذاری نمی‌کنند و مایل به حامله شدن هستند به‌کار می‌رود. SERMs ترکیباتی هستند که



شکست پاسخ به تاموکسیفن فعالیت بالینی دارد ولی نقش طولانی مدت آن هنوز نامشخص است.

در بیماران یائسه نشده آنالوگ‌های هورمون آزادکننده هورمون لوئینیزه کننده (LHRH) یا GnRH) مثل بوسرلین یا گوسرلین همراه با تاموکسیفن میزان پاسخ به درمان را اصلاح کرده و مدت زنده ماندن بیماران را در مقایسه با تک تک این داروها افزایش داده‌اند.

۳- بی فسفونیت‌ها

این داروها وقتی به محلول‌های سوسپانسیون‌های مناسب فسفات کلسیم اضافه می‌شوند ساخته شدن و انحلال کریستال‌های هیدروکسی آپاتایت را آهسته می‌کنند. اولین بی فسفونیت (اتی درونیت) قوی‌ترین مهارکننده میزالیزه شدن در این گروه بود و تجربیات بالینی نشان داد که مهار میزالیزه شدن در واقع یک عیب به حساب می‌آید و در طولانی مدت منجر به نرمی استخوان می‌شود. لذا بی فسفونیت‌های نسل دوم و سوم برای به حداقل رساندن این اثر ساخته شدند. سودمندی بالینی بی فسفونیت‌ها مربوط به توانایی آن‌ها برای مهار کردن bone resorption می‌باشد. تصور می‌شود که برای ایجاد این اثر، بی فسفونیت‌ها در ماتریکس استخوان تلفیق شده و اوستئوکلاست‌ها را در ضمن resorption تحت تاثیر قرار می‌دهند. نشان داده شده بی فسفونیت‌ها به دو روش متفاوت اوستئوکلاست‌ها را تحت تاثیر قرار می‌دهند

۱- بعضی از بی فسفونیت‌ها مثل اتی درونیت، کلودرونیت و تیلودرونیت به یک آنالوگ ATP متابولیزه شده و در داخل اوستئوکلاست‌ها تجمع یافته و عملکرد و توانایی این سلول‌ها را آسیب می‌زنند.

۲- بعضی از آمینوبی فسفونیت‌های قوی مثل آلن -درونیت و ایباندرونیت برعکس داروهای فوق الذکر متابولیزه نمی‌شوند بلکه به طور مستقیم مراحل متعددی را در مسیر ساخته شدن کلاسترویل و لیبیدهای ایزوپرنه نوئید (مثل جراثیل جراثیل دی فسفات) مهار می‌کنند که این مواد برای prenylation پروتئین‌های مختلف ضروری برای عملکرد اوستئوکلاست‌ها لازم می‌باشند.

بی فسفونیت‌ها مثل کلودرونیت و پامی درونیت عارضه‌زایی متاستازهای استخوانی از جمله هیپرکالسمی، درد و شکستگی را کاهش می‌دهند و امروزه جزو موارد احتیاط استاندارد در بیماری پیشرفته شده‌اند. ایباندرونیت و زوله درونیت (Zoledronate) بسیار قوی‌تر و از لحاظ بالینی فعال هستند ولی مزیت آن‌ها نسبت به بی فسفونیت‌های دیگر هنوز ثابت نشده است. تنها کلودرونیت از راه خوراکی به عنوان درمان کمکی مورد ارزیابی قرار گرفته است. در یک مطالعه در آلمان، افزایش طول عمر و کاهش متاستازهای استخوانی و متاستازهای احشایی (تعجب آور) شده است. اخیراً در یک مطالعه بزرگ‌تر و کنترل شده با پلاسبو نشان داده شده که کلودرونیت به مدت ۲ سال به طور قابل



سرطان‌ها دخیل است. در بیماران مبتلا به سرطان پستان پیشرفته که تومورهای آن‌ها از نوع Over-expressed HER-2 بوده نشان داده شده که اضافه کردن تراس‌توزوماب به شیمی درمانی (دوکسوروبی سین / سیکلوفسفامید یا پاکلی تاکسل، سیر قهقرایی تومور را افزایش داده (۵۰ درصد در مقابل ۳۲ درصد) و زمان زنده ماندن بیماران را طولانی‌تر کرده است. این دارو معمولاً خوب تحمل می‌شود ولی وقتی با دوکسوروبی سین مصرف می‌شود ایجاد اختلال در کارکرد بطن چپ و نارسایی احتقانی قلب می‌کند که معمولاً برگشت‌پذیر است. تراس - توزوماب سمیت قلبی آنتراسایکلین‌ها را افزایش می‌دهد. مثل همه آنتی‌بادی‌های منوکلونال، واکنش‌های حاد آلرژیک مثل هیپوتانسیون، برافروختگی، تنگی راه‌های هوایی و بثورات پوستی ممکن است ایجاد شود. تراس توزوماب معمولاً همراه پاکلی تاکسل، دوسه تاکسل یا وینورولین در درمان سرطان پستان مصرف شده و امروزه غالباً با دوسه تاکسل توصیه می‌شود و سرعت سیر قهقرایی بالا با وینورولین نیز گزارش شده است. دوز حمله توصیه شده برای تراس توزوماب ۴ میلی‌گرم برای هر کیلوگرم به صورت اینفیوژن داخل وریدی ۹۰ دقیقه‌ای است و دوز نگهدارنده آن ۲ میلی‌گرم برای هر کیلوگرم در هفته است که به صورت اینفیوژن داخل وریدی ۳۰ دقیقه‌ای (در صورت تحمل خوب دوز حمله) تجویز می‌شود.

توجهی مرگ و میر را کاهش داده (۸۳ درصد در مقابل ۷۹ درصد در ۵ سال) و متاستازهای استخوانی را در طول درمان کم می‌کند ولی متاستازهای غیر استخوانی را تحت قرار نمی‌دهد.

۴- مهارکننده‌های انتقال پیام

امروزه آنتی‌بادی‌های منوکلونال برای خاموش کردن سیستم ایمنی، جلوگیری از لخته شدن خون و اخیراً برای درمان سرطان به کار می‌روند. از این آنتی‌بادی‌ها می‌توان تراس‌توزوماب (trastuzumab) و ریتوکسی ماب (rituximab) اشاره نمود که به ترتیب نقشی در درمان سرطان پستان و لنفومای B-سل‌ها پیدا کرده‌اند. برای این که این آنتی‌بادی‌ها سلولی را بکشند بدون شک باید از طریق یک آنتی‌ژن ویژه موجود در سطح سلول به آن‌ها متصل شوند. تراس‌توزوماب به یک آنتی‌ژن که قسمتی از گیرنده فاکتور رشد اپی‌درمال است متصل می‌شود. حدود یک چهارم سرطان‌های پستان این نوع آنتی‌ژن را دارند. وقتی تراس‌توزوماب همراه پاکلی تاکسل یا دوکسوروبی سین مصرف شده به طور مشخصی سرعت پاسخ به این داروهای سیتوتوکسیک افزایش یافته و Survival بیماران اصلاح شده است. تراس توزوماب یک آنتی‌بادی منوکلونال humanised علیه domain (قلمرو) خارج سلولی HER-2* است که این گیرنده در ۲۵ درصد سرطان‌های پستان تجلی زیادی پیدا کرده و در پیش آگهی به این



نتیجه گیری

پیدایش داروهای جدید برای سرطان پستان نتایج اصلاحی متعدد و مختلف در این بیماری را در پی داشته است. با شیمی درمانی و دوسه - تاکسل (کمکی) اصلاح در survival ایجاد می شود. در آندوکراین تراپی، مهارکننده های نسل سوم آروماتاز در حال عوض کردن پرستاری استاندارد هستند و در بیماری پیشرفته موثرتر از تاموکسیفن به نظر می رسند.

بی فسفونیت ها نیز امروزه باعث اصلاح سورویوال شده اند. دارویی به نام تراس - توزوماب (آنتی بادی منوکلونال) باعث افزایش کارایی شیمی درمانی علیه سرطان پستان با تجلی زیادی HER-2 می شود. این موضوع امید به دستیابی نسل جدیدی از مهارکننده های خوراکی انتقال پیام را که در حال بررسی هستند نوید می دهد که کارایی هم شیمی درمانی و هم آندوکراین تراپی را اصلاح خواهد کرد.

زیرنویس

*HER-2: human epidermal growth factor receptor2

منابع

1. Chabner, BA et al. Antineoplastic agents. in: Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics, Tenth. ed. 2001; pp: 1389 - 1425.
2. Loose - Mitchell DS et al. SERMs and Antiestrogens in: Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics, Tenth. ed. 2001; pp: 1613 - 1614.
3. Marcus, M. Bisphosphonates, in: Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics, Tenth ed. 2001; pp: 1733 - 1734.
4. Smith, IE. New drugs for breast cancer, Lancet 2002; 360: 790 - 792.

