

## نقش نانو حامل‌ها

در

### انتقال اختصاصی داروهای ضد سرطان

دکتر رضا یوسفی<sup>۱</sup>، دکتر محمدباقر شاهسونی<sup>۱</sup>،  
علی خلفی نژاد<sup>۲</sup>، علی اکبر موسوی موحدی<sup>۳</sup>

- .....
۱. پخش زیست‌شناسی، دانشکده علوم دانشگاه شیراز
  ۲. پخش شیمی دانشکده علوم دانشگاه شیراز
  ۳. مرکز تحقیقات بیوشیمی و بیوفیزیک، دانشگاه تهران

#### خلاصه

انتشار غیر اختصاصی داروهای ضد سرطانی در بدن، حلالیت کم و شاخص درمانی پایین این داروها و بالاخره ظهور مقاومت دارویی، چالش‌های بسیار جدی در روش‌های سنتی درمان سرطان است. استفاده از فناوری نانو روش نوینی برای غلبه بر این محدودیت‌ها است. یکی از روش‌های مؤثر انتقال اختصاصی داروهای ضد سرطانی به بافت هدف استفاده از ذرات حامل با ابعاد نانومتر است. ذرات نانو که به این منظور استفاده می‌شود، اغلب قطری کمتر از صد نانومتر دارند و به طور اختصاصی به وسیله سلول‌های بافت هدف شناسایی می‌شوند. به کمپلکس حامل - دارو اغلب مولکول سومی موسوم به مولکول هدف‌گیر وصل می‌شود که نقش مهمی در انتقال اختصاصی دارو به بافت هدف دارد. از جمله مولکول‌های هدف‌گیر می‌توان از انواع آنتی بادی‌ها، پروتئین‌ترانسفرین و پروتئین‌های لکتینی نام برد که به طور ویژه‌ای به وسیله سلول‌های بافت سرطانی شناسایی می‌شوند. حامل‌های نانو که تا کنون برای انتقال داروهای ضد سرطانی استفاده شده‌اند، به انواع مختلف نظری حامل‌های پلیمری، میسلی، دندربیرمی، لیپوزومی نانوکربنی و حتی حامل ویروسی می‌توان نام برد. در جریان خون، سلول‌های سفید خونی موسوم به سلول‌های بیگانه خوار وجود دارند که ممکن است ذرات نانو حامل دارو را پیش از رسیدن به بافت هدف شکار کنند. تحقیقات نشان می‌دهد که اندازه و بار سطحی ذرات نانو حامل دارو نقش بسیار مهمی در فرار از دست سلول‌های بیگانه خوار و انتقال مؤثر دارو به بافت هدف دارد.

نسل جدید ذرات نانو حامل داروهای ضد سرطانی علاوه بر انتقال همزمان چند دارو به بافت هدف امکان ردیابی آن‌ها در بدن را نیز فراهم می‌کند.

**واژگان کلیدی:** سرطان، ذرات نانو، حامل‌های دارویی، مولکول هدف‌گیر

و مولکول‌های هدف‌گیر<sup>۳</sup> اضافه کرد. به‌طور کلی برای انتقال مؤثر دارو به بافت خاص، به کمپلکس سه تایی<sup>۴</sup> شامل ماکرومولکول با ابعاد نانو، دارو و مولکول هدف‌گیر نیاز است. مولکول هدف‌گیر کمپلکس سه تایی مذکور را به بافت مشخص هدایت می‌کند و از توزیع غیر اختصاصی دارو در بدن جلوگیری می‌نماید. با به کارگیری این روش مقدار بینشتری دارو در بافت مورد نظر تجمع می‌یابد و از اثرات جانبی مضر داروها بر سلول‌های سالم به میزان قابل توجهی جلوگیری می‌شود. ذره نانو متصل به دارو و مولکول هدف‌گیر (کمپلکس سه تایی) بعد از شناسایی اختصاصی به وسیله سلول‌های هدف، طی فرآیندی موسوم به فاگوسیتوz<sup>۵</sup> به درون کشیده می‌شود. در درون سلول، این کمپلکس سه تایی را اصطلاحاً فاگوزوم<sup>۶</sup> می‌نامند که به وسیله غشایی از جنس غشای پلاسمایی، محاط شده است. فاگوزوم حاوی کمپلکس سه تایی بعد از ادغام با اندامک لیزوژوم هضم می‌شود. طی فرآیند هضم درون سلولی کمپلکس سه تایی، در اندامک لیزوژوم داروی حمل شده به‌طور اختصاصی درون سلول‌های هدف رها می‌شود. همان‌طور که اشاره شد، یکی از مشکلات مهم داروهای ضد سرطانی ظهور مقاومت دارویی برای بعضی از انواع داروهای شیمی - درمانی است. یکی از عوامل مهم مقاومت دارویی گلیکوپروتئین-P<sup>۷</sup> است که ضمن شناسایی داروهای ضد سرطانی در درون سلول، نقش بارزی در ظهور مقاومت دارویی دارد. از آنجایی که داروی متصل به ذره نانو بعد از فاگوسیتوz به وسیله پوششی از جنس غشای پلاسمایی سلول محصور می‌شود دسترسی گلیکوپروتئین-P به چنین دارویی به میزان

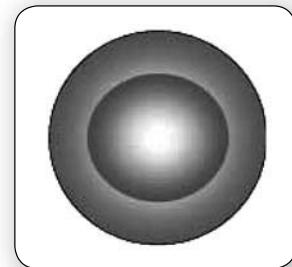
امروزه فناوری نانو کاربردهای زیادی در پزشکی شیمی، صنایع غذایی، فناوری اطلاعات و حتی صنایع سنتگین دارد.

ابعاد ذرات موسوم به نانو در حد و اندازه مولکول‌های بزرگ حیاتی<sup>۱</sup> است. از این‌رو این ذرات به خوبی به وسیله سلول‌ها شناسایی می‌شوند. مولکول‌های بزرگ حیاتی اغلب قطری کمتر از صد نانومتر دارند. برای مثال، قطر پروتئین هموگلوبین که در انتقال گازهای تنفسی نقش دارد، حدود ۵ نانو متر و قطر آتنی بادی که مولکول دفاعی است و با عوامل بیگانه موسوم به آتنی ژن مقابله می‌کند حدود ۳۰ نانو متر است. ذرات نانو با قطری کمتر از صد نانومتر، کاربردهای فراوانی در تشخیص و درمان بیماری‌ها دارند.

روش‌های درمانی جدید برای بیماری‌های مهلک نظیر سرطان به کمک فناوری نانو همچنان در حال توسعه و پیشرفت است. به‌طور کلی، فناوری نانو محدودیت‌هایی که در روش‌های سنتی درمان سرطان وجود دارد را کم و یا از بین می‌برد. از جمله این محدودیت‌ها می‌توان از توزیع و انتشار غیر اختصاصی دارو در بدن نام برد. انتشار غیر اختصاصی دارو در بدن غلظت مؤثر آن را در بافت هدف به میزان قابل توجهی کم می‌کند. از دیگر محدودیت‌ها در ارتباط با درمان سرطان می‌توان از حلالیت پایین داروهای ضد سرطانی، شاخص درمانی پایین این داروها و ظهور مقاومت دارویی در بافت سرطانی نام برد. از ذرات نانو نه تنها در تشخیص بیماری‌ها استفاده می‌شود بلکه به عنوان حامل‌های دارویی مؤثر نیز استفاده شده‌اند. می‌توان به حامل‌های نانو، مولکول‌های خاصی نظیر داروها

پلی ساکاریدهای هپارین و چیتوزان<sup>۷</sup> نام برد. این ساختارهای طبیعی نه تنها برای انتقال داروهای ضد سرطانی استفاده می‌شوند بلکه برای انتقال اولیگونوکلئوتیدها و دیگر پروتئین‌ها نیز کاربرد دارد. در سال‌های اخیر داروی ضد سرطانی پکلی‌تاکسل<sup>۸</sup> با حامل آلبومین به صورت ذره نانو قابل استفاده در درمان سرطان پستان متاستازی استفاده شده است. کمپلکس آلبومین با داروی فوق الذکر را اصطلاحاً آبراکسان<sup>۹</sup> می‌نامند. از جمله پلیمرهای مصنوعی با ابعاد نانو که برای انتقال داروهای ضد سرطانی استفاده شده‌اند می‌توان از "HPMA"<sup>۱۰</sup>، "PEG"<sup>۱۱</sup> و "PGA"<sup>۱۲</sup> اشاره کرد. پژوهشگران پلی‌گلوتامیک اسید (PGA) را به داروی ضد سرطانی پکلی‌تاکسل وصل کرده‌اند و کمپلکس حاصل که زیاتاکس<sup>۱۳</sup> نام دارد واجد فعالیت ضد سرطانی قابل توجهی است. داروی ضد سرطانی دوکسوروپیسین<sup>۱۴</sup> نیز به پلیمر حامل HPMA وصل شده است (۲).

**■ حامل‌های پلیمری با ساختارهای میسلی**  
هر کدام از واحدهای منومری مولکول‌های دوگانه دوست<sup>۱۵</sup> (آمفی فیلیک) تشکیل دهنده پلیمرهای میسلی است که بخش آبدوست آن‌ها به سمت پوسته و بخش آبگریزشان به سمت مرکز میسل گسترش یافته است. پوسته هیدروفیل حامل‌های میسلی نقش بارزی در حلایق و پایداری این ساختارهای مولکولی ایفاء می‌کند. بخش آبگریز حامل‌های میسلی (شکل ۲) نیز جایگاه مناسبی برای اتصال داروهایی است که خاصیت آبگریزی بالایی دارند (۳).

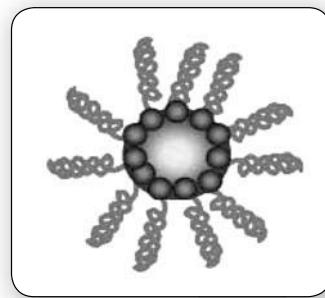


شکل ۱ - ذره نانوی پلیمری

قابل توجهی محدود می‌شود. پژوهش‌ها نشان می‌دهد که استفاده از فناوری نانو، مقاومت دارویی سلول‌های سرطانی را به طور ناقص یا گاهی کاملاً از بین می‌برد. به طور کلی، استفاده از فناوری نانو نه تنها مقاومت دارویی را کم می‌کند بلکه فرآیند درمان رانیز به طور چشمگیری مؤثرتر می‌نماید و اثرات مضر دارو را بر سلول سالم به میزان زیادی می‌کاهد. در ادامه، به بررسی نانو حامل‌ها می‌پردازیم که طی سالیان اخیر به وسیله پژوهشگران به منظور انتقال داروهای ضد سرطانی به بافت هدف استفاده شده‌اند (۱).

**■ حامل‌های پلیمری داروهای ضد سرطانی**  
برای انتقال داروهای ضد سرطانی از پلیمرهای طبیعی و مصنوعی استفاده می‌شود. این حامل‌ها اغلب پوسته آبدوست (هیدروفیل) و هسته آبگریز (هیدروفوب) دارند. حامل‌های پلیمری (شکل ۱) از مولکول‌های فوق العاده منشعب ساخته می‌شوند و داروی ضد سرطانی به صورت کووالانسی یا با برهم کنش‌های فیزیکی به این پلیمرها وصل است. از جمله حامل‌های طبیعی این گروه می‌توان از پروتئین آلبومین

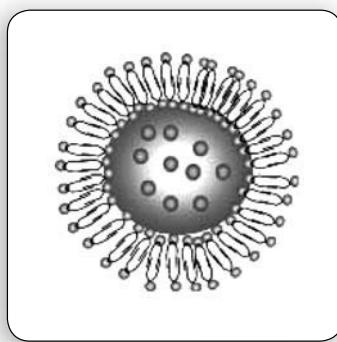
واحدهای آمیدی تشکیل می‌شود. از این بستر برای انتقال داروهای ضد سرطانی نظیر سیسپلاتین استفاده شده است. سطح واکنش‌پذیر این پلیمرها این ساختارها را برای واکنش با مولکول‌های زیادی مناسب کرده است. از جمله این مولکول‌ها می‌توان از داروهایی با خاصیت درمانی، داروهای تصویربرداری و مولکول‌های هدف‌گیر نام برد (۴، ۵).



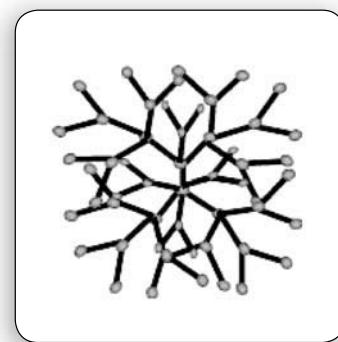
شکل ۲ - ذره نانوی میسلی

■ **حاملهای لیپوزومی انتقال دارو**  
لیپوزوم (شکل ۴) ساختار دولايهای از جنس فسفولیپید است که بخش آبدوست مرکزی را محصور می‌کند. در سال‌های اخیر برای انتقال داروهای زیادی به بافت هدف از لیپوزوم استفاده شده است. از میان کوشش‌های متعدد برای تولید حامل لیپوزومی انتقال دارو می‌توان از فرمولاسیون لیپوزومی داروهای ضد سرطانی دوکسوروبیسین آتراسیکلین‌ها<sup>۷</sup> و دونوروبیسین<sup>۸</sup> نام برد. این داروها

■ **حاملهای دندربیمری داروهای ضد سرطانی**  
دندربیمرها<sup>۹</sup> پلیمرهای مصنوعی با ابعاد نانو و فوق العاده منشعب می‌باشند. این ماکرومولکول‌ها از بخش مرکزی به سمت بیرون اشعاعیات زیادی یافته‌اند و سطح منشعب این ماکرومولکول‌ها واکنش‌پذیری زیادی دارد (شکل ۳). حفره درونی این پلیمرهای مصنوعی برای انتقال دارو مناسب می‌باشد. یکی از مهم‌ترین دندربیمرهایی که تاکنون ساخته شده است، پلیمری می‌باشد که از

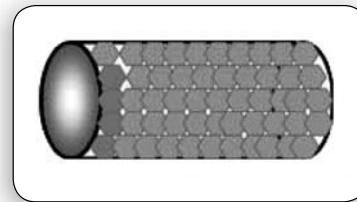


شکل ۴ - ذره نانوی لیپوزوم



شکل ۳ - ذره نانوی دندربیمری

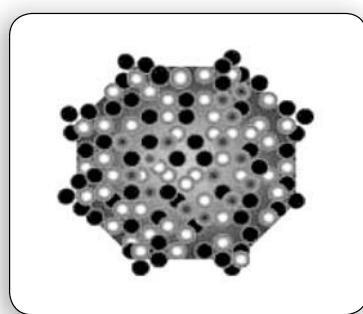
لوله نانوکربنی وصل است، در مقایسه با نوع آزاد آن به میزان بیشتری به درون سلول‌های هدف راه می‌یابد. به منظور ره گیری بهتر به استوانه‌های نانوکربنی گاهی ترکیباتی با خاصیت فلورسانس نیز اضافه می‌کنند (۸، ۹).



شکل ۵ - لوله نانوکربنی

■ **حامل دارویی ویروسی (شکل ۶)**  
امروزه ویروس‌های متعدد برای اهداف پزشکی و فناوری نانو استفاده می‌شود. ویروس ذره بی جانی شامل اسید نوکلئیک در بخش مرکزی و پوشش پروتئینی موسوم به کپسید<sup>۱۰</sup> است. به روش‌های شیمیایی و ژنتیکی مولکول‌های هدف گیر را به پوشش کپسیدی ویروس وصل می‌کنند. از جمله مولکول‌های هدف گیری که به پوشش کپسیدی ویروس وصل شده‌اند، می‌توان از انواع آنتی بادی‌ها و اسید فولیک (ویتامین B<sub>9</sub>) نام برد. تحقیقات نشان می‌دهد که غشای پلاسمایی سلول‌های سرطانی به میزان قابل توجهی دارای گیرنده اسید

برای درمان سرطان پستان متابستازی استفاده شده‌اند. نسل جدید داروهای لیپوزومی را اصطلاحاً ایمونولیپوزوم می‌نامند که به مولکول هدف گیر ویژه‌ای نظیر آنتی بادی وصل است (۶، ۷).



شکل ۶ - ذره نانوی ویروسی

■ **حامل‌های نانوکربنی داروهای ضد سرطانی**  
حامل‌های نانوکربنی<sup>۱۱</sup> (شکل ۵) از حلقه بنزن با ساختار لوله‌ای تشکیل می‌شوند. از این ساختارها علاوه بر انتقال داروی ضد سرطانی به عنوان حسگر DNA و پروتئین استفاده شده است. این لوله‌های نانوکربنی برای انتقال پروتئین و واکسن نیز استفاده می‌شوند. از آنجایی که لوله‌های نانوکربنی کاملاً نامحلول هستند، مشکلات سمی جدی ایجاد می‌کنند. از این‌رو به منظور افزایش حلالت لوله‌های نانوکربنی، به این ساختارها علاوه بر دارو مولکول‌های دیگری، شامل انواع پیتید، پروتئین و اسیدهای نوکلئیک وصل می‌شود. پژوهشگران داروی ضد قارچی آمفوتريپسين-B، ماده ضد سرطانی متاترونکسات را به طور کووالانسی به لوله‌های نانوکربنی وصل نموده‌اند. پژوهش‌ها نشان می‌دهد که داروی ضد قارچی مذکور که به

مویرگ‌های خونی ممانعت به عمل آید. از طرف دیگر، اندازه این ذرات نباید آن قدر بزرگ باشد تا به آسانی به وسیله سیستم بیگانه خوار خونی شناسایی و حذف شوند (۱۲، ۱۳).

#### □ هدف‌گیری فعال و غیر فعال داروهای متصل به ذرات نانو

به طور کلی، ذرات نانو که در دو مشخصه اندازه و آبدوستی سطحی شرایط بهینه دارند، قادر هستند زمان بیشتری در جریان خون باقی بمانند و شанс بیشتری برای رسیدن به بافت سرطانی هدف داشته باشند. تحقیقات نشان می‌دهد که خصوصیات منحصر به فرد رگ‌های تغذیه کننده بافت سرطانی به ماکرومولکول‌ها و ذرات نانو حامل دارو امکان می‌دهد تا به طور اختصاصی در بافت‌های توموری تجمع یابند. سلول‌های سرطانی بسامد تکثیری فوق العاده بالایی دارند که از عوامل مهم محدودیت دسترسی به اکسیژن و موادغذایی به شمار می‌رود. این‌ها اغلب برای تأمین انرژی به گلیکولیز بی‌هوایی متکی هستند که نتیجه آن تولید اسید در بافت سرطانی است. بنابراین، بافت سرطانی در قیاس با بافت سالم محیط اسیدی تری دارد. لیبوزوم‌های حساس به pH در شرایط فیزیولوژیک پایدار می‌باشند ولی هنگامی که به بافت سرطانی راه می‌یابند، متأثر از pH اسیدی این ناحیه تجزیه می‌شوند و دارویی را که حمل می‌کنند در بافت سرطانی رها می‌سازند. این روش انتقال و رها شدن داروی ضد سرطانی از حامل نانو در بافت هدف به روش غیر فعال معروف است، مثالی دیگر از انتقال غیر فعال دارو به بافت هدف داروی ضد سرطانی دوکسوسوریسین است که به وسیله یک اکتا پپتید

فولیک هستند. بنابراین، ذره نانو متصل به اسید فولیک به طور ویژه توسط این سلول‌ها به درون کشیده می‌شود. علاوه بر گیرنده اسید فولیک سلول‌های سرطانی به میزان زیادی گیرنده پروتئین ترانسفرین<sup>۱</sup> دارند. این پروتئین حامل آهن درخون است و هنگامی که برخی ویروس‌ها به عنوان حامل داروی ضد سرطانی استفاده می‌شوند به طور ویژه‌ای به وسیله گیرنده ترانسفرینی سلول‌های سرطانی شناسایی می‌شوند. این پدیده احتمالاً به واسطه شbahت پروتئین یا پروتئین‌های پوشش کپسیدی با ترانسفرین می‌باشد (۱۰، ۱۱).

#### □ خصوصیات سطحی و اندازه ذرات نانو

سرنوشت ذرات نانو حامل دارو در جریان خون به میزان قابل توجهی به اندازه و بار سطحی آن‌ها بستگی دارد. در جریان خون، سلول‌های سفید خونی بیگانه خوار وجود دارد که ممکن است ذرات نانو حامل دارو را شکار کنند. برای انتقال مؤثر ذرات نانو حامل داروها به بافت سرطانی، این ذرات باید توانایی بقا بدون آن که به وسیله سلول‌های سفید خونی شکار شوند را داشته باشند. تحقیقات نشان می‌دهد که سطح آبدوست به این ذرات کمک می‌کند تا از دست سیستم فاگوسیتوز کننده مذکور فرار کنند. برای نیل به این هدف پژوهشگران سطح ذرات نانو حامل دارو را با پلیمرهای آبدوست(هیدروفیل) نظیر پلی اتیلن گلیکول می‌پوشانند. همچنان اندازه این ذرات عامل مهم دیگری است که در فرآیند انتقال مؤثر آن‌ها به بافت هدف نقش مهمی دارد. پژوهشگران معتقدند که اندازه ذرات نانوی حامل دارو باید آن قدر بزرگ باشد تا از نفوذ آنی این ذرات به درون

می‌شوند. پروتئین‌ها و لیپیدهای نیمه خارجی سلول‌ها به کربوهیدرات وصل‌اند و پوشش کربوهیدراتی سلول را اصطلاحاً گلیکوکالیکس<sup>۲۳</sup> می‌نامند. پژوهش‌ها نشان می‌دهد که پوشش کربوهیدراتی گلیکوکالیکسی سلول‌های سرطانی متفاوت از انواع سالم است. این تفاوت کمک می‌کند تا با اتصال لکتین ویژه به ذره نانو حامل دارو، آن را به طور اختصاصی به بافت سرطانی هدایت کرد. یکی از اهداف آتی پژوهشگران در حوزه طراحی ذرات نانو حامل داروهای ضد سرطانی، ساخت ذراتی است که همزمان چندین دارو را به بافت مورد نظر حمل می‌کند و ضمن انتقال دارو امکان تصویربرداری و ردیابی را نیز فراهم نماید (۱۴، ۱۵، ۱۶)

ویژه به حاملی نظیر سرم آلبومین وصل می‌شود. این اکتا پیتید به وسیله پروتئازهای خاصی که به ماتریکس متالو پروتئیناز معروف هستند و در بافت سرطانی بیان می‌شود، تجزیه می‌گردد. به این ترتیب داروی مذکور به طور غیر فعال در این بافت‌ها رها می‌شود.

در روش انتقال فعال دارو، ذره نانوی حامل دارو به مولکول هدف‌گیر خاصی وصل می‌شود. از انواع مولکول‌های هدف‌گیر که در هدایت ذره حامل دارو به بافت سرطانی نقش مهمی دارند می‌توان از آنتی‌بادی‌ها، پروتئین لکتین، پروتئین ترانسفرین و ویتامین B<sub>6</sub> (اسید فولیک) نام برد. لکتین‌ها پروتئین‌هایی هستند که به طور اختصاصی به بخش کربوهیدراتی گلیکولیپیدها یا گلیکوپروتئین‌ها وصل

#### زیرنویس‌ها

- |                                    |                              |
|------------------------------------|------------------------------|
| 1. Bio macromolecule               | 13. Xyotax                   |
| 2. Targeting molecule              | 14. Doxorubicin              |
| 3. Tertiary complex                | 15. Amphiphilic              |
| 4. Phagocytosis                    | 16. Dendrimers               |
| 5. Phagosome                       | 17. Antraharacychnes         |
| 6. P-Glycoprotein                  | 18. Daunorubicin             |
| 7. Chitosan                        | 19. Nano carbon tube         |
| 8. Paclitaxel                      | 20. Capsid                   |
| 9. Abraxane                        | 21. Transferring             |
| 10. Hydroxy propyl meth acrylamide | 22. Matrix metalloproteinase |
| 11. Polyethylene glycol            | 23. Glycocalyx               |
| 12. Poly glutamic acid             |                              |

منابع

1. Kwangjae C. Shuming N. Therapeutic Nanoparticles for Drug Delivery in Cancer. *Clin Cancer Res* 2008;14:1310-1316
2. Ross JS. Schenkein DP. Pietrusko R. Targeted therapies for cancer. *Am J Clin Pathol* 2004; 122:598-609.
3. Seddon JM. Templer RH. Polymorphism of Lipid-Water Systems, from the Handbook of Biological Physics 1995, Vol. 1,
4. Green MR. Manikhas GM. Orlov S. Abraxane, a novel Cremophor-free, albumin-bound particle form of paclitaxel for the treatment of advanced no small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2006; 17:1263-1268.
5. Bauer RE. Single-Crystal Structures of Polyphenylene Dendrimers. *Chemistry* 2002; 8: 3858-3864.
6. Rawat M. Singh D. Saraf S. Nano carriers: promising vehicle for bioactive drugs. *Biol Pharm Bull* 2006; 29:1790-1798.
7. Gradishar WJ. Tjulandin S. Davidson N. Phase III trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel compared with polyethylated castor oil-based paclitaxel in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:7794-7803.
8. Zheng LX. Ultra long Single-Wall Carbon Nanotubes. *Nat Mat* 2004; 3: 673-676.
9. Cees D. Carbon nanotubes as molecular quantum wires. *Phys Today* 1999; 52: 22-28.
10. Manchester M. Singh P. Virus-based nanoparticles (Nanoparticle>s): platform technologies for diagnostic imaging. *Adv Drug Deliv Rev* 2006; 58: 1505-1522.
11. Singh P. Destitute G. Schneemann A. Canine parvovirus-like particles, a novel nanomaterial for tumor targeting. *J Nano Biotechnol* 2006; 4:2.
12. Wisse E. Braet F. Luo D. Structure and function of sinusoidal lining cells in the liver. *Toxicol Pathol* 1996; 24:100-111.
13. Yuan F. Dellian M. Fukumura D. Vascular permeability in a human tumor xenograft: molecular size dependence and cutoff size. *Cancer Res* 1995;55: 3752-3756.
14. Carmelite P. Jain RK. Angiogenesis in cancer and other diseases. *Nature* 2000; 407:249-257.
15. Mansour AM. Drevs J. Esser N. A new approach for the treatment of malignant melanoma: enhanced antitumor efficacy of an albumin-binding Doxorubicin prodrug that is cleaved by matrixmetalloproteinase2. *Cancer Res* 2003; 63:4062-4066.
16. Tolcher AW. Sugarman S. Gelmon KA. Randomized phase II study of BR96-doxorubicin conjugates in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17:478-484.

