

## کارایی مهارکننده انتخابی سیکلواکسیژناز-2 در کنترل درد در بیماران مبتلا به سرطان پستان

که به عنوان یک عامل اصلی در افزایش رشد و متاستاز، عمل کنند (۱۲). چونکه سطح پروستاگلاندین به بیش از ۱۵ mg می رسد، که نسبت به تومورهای خوش خیم و بافت پستان نرمال، میزان آن افزایش نشان می دهد (۱۳). پروستاگلاندین E<sub>2</sub> باعث القای متالوپروتیناز یا MMP2 و MMP9 و ایتتگرین  $\alpha 2\beta 2$ ، که به صورت انتخابی، در سلول های اندوتلیال بیان شده و موجب افزایش میتوز در سلول های اندوتلیال و سپس رگزایی تومور می شود (۱۸-۱۴). به طور کلی، سیکلواکسیژنازها در همه ی مراحل تومورزایی بدخیم، نظیر افزایش تکثیر سلولی، کاهش آپوپتوزیس، آنژیوژنیزس و تحرک سلول های سرطانی نقش دارند (۱۲).

### مکانیسم های مولکولی COX-2 در التهاب زایی سرطان پستان

بیان بیش از حد و مداوم COX-2 می تواند به وسیله موارد زیر کارسینوژنز را آغاز و ارتقا دهد: (۱) افزایش تولید PGE-2 و پروستاگلاندین های دیگری که تکثیر سلولی را شدیداً ارتقا می دهند، مانند تنظیم رو به بالای ژن برای بیوسنتز آروماتاز و استروژن در سلول های استرومایی، یا فعال سازی گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی (EGFR) که فوران داخل سلولی سیگنال دهی میتوزنی (میتوزن) را تحریک می کند؛ (۲) افزایش تولید اکوئینون های استروژن و گونه های اکسیژن واکنشی دیگر مانند مالون دی آلدئید، که کارسینوژنیک (موتاژن) است؛ (۳) تحریک فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF) و فاکتور رشد گرفته شده از پلاکت به وسیله PGE-2 که به تشکیل عروق خونی جدید (آنژیوژن) منجر می شود؛ (۴) افزایش احتمال متاستاز از

اهمیت آنزیم های سیکلواکسیژناز (COX) در پاتوژنز سرطان پستان به طور گسترده ای پذیرفته شده است. با توجه به نقش این آنزیم و تولید پروستاگلاندین نوع E<sub>2</sub> در ایجاد ضایعات توموری در غدد پستانی، به کارگیری ترکیباتی به عنوان مهارکننده در ممانعت از ایجاد سرطان غدد مذکور می تواند مؤثر باشد. چنانچه درد در بیماران مبتلا به سرطان به طور کامل کنترل نشود، می تواند اثر بسیار مضر بر روی بیمار و خانواده او داشته باشد. شیوع درد مزمن، با فراوانی ۳۰-۵۰٪، در میان بیماران دچار به سرطان، که تحت درمان فعال برای تومور سفت قرار می گیرند، و حدود ۷۰-۹۰٪ برای کسانی است که به بیماری پیشرفته مبتلا می باشند، رواج دارد. مهارکننده انتخابی celecoxib به عنوان یک ماده خاص، از طریق بلوک کردن تولید پروستاگلاندین آنژیوژنیک هنگامی که درمان در یا قبل از رسیدن تومور به حجم ۰.۳ میلی لیتر آغاز شود، می تواند حداقل ۷۰٪ رشد تومور را کاهش دهد.

سرطان پستان شایع ترین و کشنده ترین بدخیمی در میان زنان به شمار می آید (۱،۲) که میزان شیوع آن در همه کشورها رو به افزایش است. فراوانی سرطان پستان در ایران ۱۷/۴۴ نفر در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر گزارش شده است (۳-۵). در میان بیماران با پیش آگهی مطلوب، خطر بیماری متاستاتیک دوردست از ۱۰٪ تا ۲۰٪ است (۶-۹). در بیماران با درگیری گره زیربغل، میزان عود ۵ ساله از ۴۰٪ تا ۵۰٪ است. میزان مرگ و میر سالانه سرطان پستان برای بیمارانی که بیماری مثبت گیرنده استروژن دارند، مدت ۰-۴ سال و ۵-۱۴ سال معادل است (۶). بیماری متاستاتیک و عودکننده بدون مداوا باقی می ماند و میانگین زمان بقا > ۲ سال است (۱۰). سیکلواکسیژنازها آنزیم هایی هستند که تولید پروستاگلاندین ها، پروستاگلاندین ها و ترومبوکسان ها را کاتالیز می کنند، و به سه شکل ایزومری COX-۱، COX-۲، COX-۳ وجود دارند (۱۱). آنزیم های COX یک عامل مهم در گسترش سرطان پستان هستند، که گمان می رود

در ناحیه preoptic هیپوتالاموس قدامی را تحریک می کند. میزان COX2 در CNS پس از نمود لیپوپلی ساکارید افزایش می یابد. در فرایند التهاب، پروستاگلاندین ها در انتهای محیطی اعصاب حسی تولید و موجب افزایش حساسیت نسبت به درد (Hyperalgesia) می شود. این پدیده همراه با سایتوکاین های التهابی مانند IL-1، IL-8 و TNF- $\alpha$  و با احتمال زیاد با تحریک COX-2 نقش موثری در پردازش حس درد در نخاع ایفاء می کند.

### کنترل و درمان درد سرطان

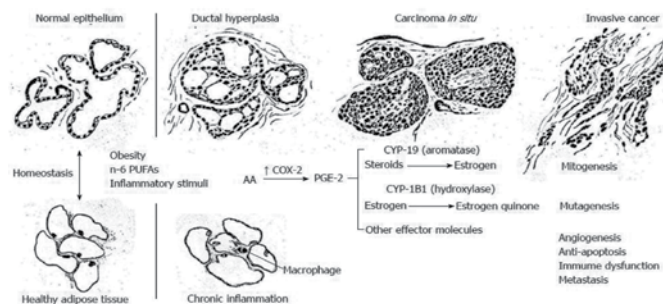
اگرچه شیوه اصلی برای کنترل و درمان درد سرطان دارو درمانی مبتنی بر اپیوئید است، اما طیفی از راهکارهای احتمالی را باید برای هر بیمار در نظر گرفته می شود. در بسیاری از موارد، ارزیابی درد، یک اقدام هدفمند در علت درد را نشان می دهد. پرتودرمانی بیشتر برای درد استفاده می شود و شیمی درمانی تسکین بخش، گاهی با هدف تسکین به بیمار داده می شود (۲۰).

### ادغام مهار COX-2 با درمان سرطان پستان

برای ارزیابی ایمنی و عوارض جانبی Celecoxib و استفاده آن همراه با درمان سرطان، پژوهش هایی انجام گرفته است. در یک کارآزمایی به نام کارآزمایی پیشگیری از آدنوما با سلکوسیب انجام گرفته، بیمارانی که ۴۰۰ و ۸۰۰ میلی گرم/روز سلکوسیب دریافت می کردند در مقایسه با دارونما، ۲٫۵ تا ۳٫۴ برابر افزایش خطر وقایع قلبی-عروقی کشنده یا غیرکشنده داشتند. استفاده از سلکوسیب در این کارآزمایی اکنون به وضعیت تعلیق درآمده است. برخی داده ها نشان می دهند که استفاده طولانی مدت (< ۱۲ ماه) سلکوسیب، می تواند همراه با ناگواری های قلبی-عروقی باشد. در عوض هیچ گونه افزایش خطری برای مصرف سلکوسیب به میزان ۴۰۰ میلی گرم/روز<sup>۱۳</sup> در برابر دارونما در دو مطالعه طولانی مدت مجزا شامل کارآزمایی پیشگیری از پولیپ های آدنوماتوز خودبخود و کارآزمایی پیشگیری ضدالتهابی از بیماری آلزایمر دیده نشد. به علاوه، در ۴۰,۰۰۰ درمان شده با سلکوسیب، هیچ گونه مورد یا نگرانی برای بیماری قلبی-عروقی به چشم

طریق افزایش تولید ماتریکس متالوپروتیناز (MMP) از طریق بیان توأم COX-2 و  $\text{Her-2/Neu}$ ، بنابراین احتمال متاستاز را افزایش می دهد؛ ۵) تحریک بیان تلومراز، کاهش مجموعه های زیست موجود اسید آراشیدونیک ضروری برای تبدیل اسفینگومیلین به سرامید و تحریک ژن Bcl-2 مهار ژن BAX که سبب کاهش تمایز سلول و آپوپتوزیس می شود؛ ۶) محدود کردن فعالیت آنتی نئوپلاستیک توسط مهار تکثیر لنفوسیت های B و T، مخصوصاً سلول های T کشنده طبیعی (۱۹).

از آنجایی که ژن COX-2 حاوی محل های پیوند متعدد پروموتور است، این مولکول های افکتور ممکن است در فوران هدایت سیگنال در القای بیان بیش از حد بیوستتر COX-2 و PGE-2 نقش داشته باشند. به علاوه، مطالعات بر روی بافت های سرطان پستان در محیط آزمایشگاه نشان می دهند که جهش ها و متیلاسیون جزایر CpG در محل های پیوند برای این عوامل نسخه برداری در منطقه پرموتر ژن COX-2 القای نسخه برداری COX-2 را تنظیم می کند. بنابراین القای بیان ژنتیکی COX-2 اساسی ممکن است شامل تاثیر متقابل تشدیدکننده بین تعدادی کوفاکتورهای ژنتیکی و اپی ژنتیکی ریزمحیطی باشد.



شکل ۱: مدل التهاب زایی سرطان پستان هدایت شده توسط COX-2. مراحل مهم تغییر اپیتلیوم طبیعی داکتال پستان به سرطان تهاجمی (۱۹).

### نقش COX2 در تب و درد

ساخت پروستاگلاندین E2 توسط سایتوکاین هایی همانند IL-1 (آزاد شده توسط پیروژن هایی مثل لیپوپلی ساکارید LPS) برانگیخته می شود. PGE2 در عضو عروقی تیغه انتهایی Organum Vasculosum Laminae terminalis (OVLT) باعث تولید پیام های عصبی می شود، که این پیام ها مرکز تنظیم حرارت

Trial	Principal investigator (Ref)
UK multicentre phase III trial of exemestane and COX-2 inhibition in ER-positive DCIS	Bundred (National Cancer Research Network,2005)
Neoadjuvant celecoxib plus fluorouracil, epirubicin and cyclophosphamide for the treatment of locally advanced breast cancer	Chow et al (2003)
KUMC-HSC-8919-02: phase II chemoprevention study of celecoxib in premenopausal women at high risk of ER-negative breast cancer	Fabian (National Cancer Institute,2005a)
Italian breast cancer trial of celecoxib in combination with weekly taxotere and capecitabine as first-line therapy in advanced breast cancer	Gasparini et al (2003)
ICCG: pilot study, DNA microarray analysis of human breast cancer before and after treatment with COX-2 inhibitors: search for biomarkers	Hupperets,Wagstaff (Gasparini et al,2003)
Royal Infirmary Phase III ,randomised,Placebo-controlled trial of celecoxib in patients with metastatic breast cancer	Mc Milan ( Gasparini et al,2003)
Phase I trial of vinorebine and celecoxib in treating women with relapsed or metastatic breast cancer	Overmoyer (Clinical T rials.gov)
MSKCC-03027: phase I, randomised study of celecoxib in postmenopausal women with invasive breast cancer undergoing surgery, to look for suppression of aromatase activity and biomarkers of effect	Port, Hudis (National Cancer Institute, 2005b)
CALGB-40105: phase II, randomised study of celecoxib in women with metastatic or recurrent breast cancer, comparing low dose to high-dose treatment. Further recruitment of patients to celecoxib is under discussion.	Shapiro (National Cancer Institute, 2005c)
NCI-04-C-0044: phase II study of exemestane alone or in combination with celecoxib in postmenopausal women at high risk for invasive breast cancer	Zujewski (National Cancer Institute, 2005d)

جدول ۱: بررسی تجربیات کنونی آزمایشات بازدارنده COX-2 در درمان سرطان پستان (۲۱).

شیمی درمانی نوادجوانت و رادیوتراپی انجام داده اند، بطور راندم به گروه دریافت سلکوسیب به میزان ۴۰۰ میلی گرم دو بار در روز برای دو سال یا گروه دارونما اختصاص داده شدند و exemestan به همه بیماران ER-positive به مدت ۵ سال داده شد. این پژوهش به منظور تعیین این مسئله انجام شد که آیا افزودن سلکوسیب بقای کلی در بیماران در معرض خطر بالای عود را بهبود می دهد یا خیر (۲۱).

### پرتودرمانی

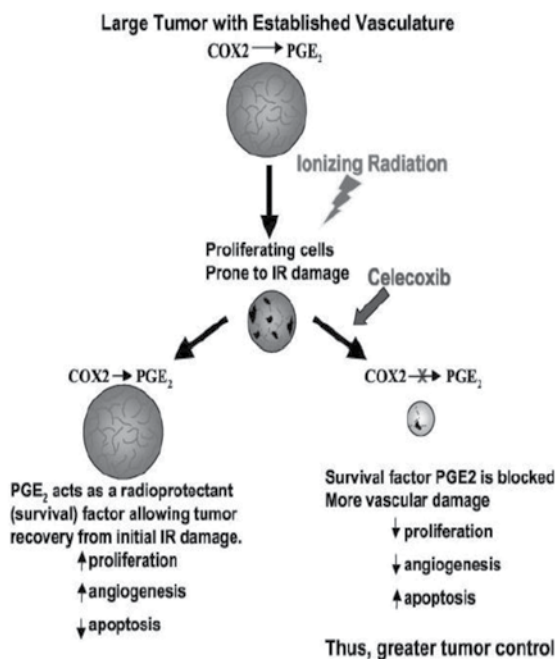
سطوح پروتئین COX-2 داخل توموری و فعالیت آن را می توان بعد از آسیب با پرتو افزایش داد. سلکوسیب با دُز وابسته، اثر پرتودرمانی برای کاهش حجم تومور را تشدید و رشد متعاقب تومور را از طریق کاهش سطوح PEG۲ گرفته شده از COX-2 که به وسیله استرومای تومور و در بعضی موارد خود سلول های تومور ایجاد می شود، کنترل می کند. برداشتن PEG۲ فاکتور بقای سلول های تومور را نسبت به پرتو حساس کرده و تغییرات مهمی در انسجام و نفوذپذیری ساختمان عروقی جدید تومور ایجاد می کند. مکانیسم های حساس سازی تومور به پرتو توسط سلکوسیب که ممکن است شامل افزایش

نخورد. چند کارآزمایی که سلکوسیب را در سرطان پستان متاستاتیک، تهاجمی و پیش تهاجمی بررسی می کنند، در جدول ۱ نشان داده شده اند. توصیه می شود که بیماران با سابقه بیماری قلبی ایسکمیک یا بیماری قلبی - عروقی نباید مهارکننده COX-2 دریافت کنند (۲۱).

### شیمی درمانی

بلوک تولید PGE۲ توسط مهار COX-2 بر روی جریان بالادست مسیر HER۲-neu اثر می گذارد و به کاهش سطوح پروتئین HER۲-neu و افزایش حساسیت سلول های سرطان نسبت به درمان شیمی درمانی منجر می شود (۲۲). تجویز توأم سلکوسیب و سیکلوفسفامید در پیشگیری از رشد تومورهای لوئیس سرطان ریه موثرتر از مصرف دارو به تنهایی است (۲۳) و مطالعات ترکیب داروهای شیمی درمانی متعدد با سلکوسیب نشان داده اند که سلکوسیب آستانه حساسیت نسبت به شیمی درمانی را پایین تر می آورد (۲۴). در اروپا، کارآزمایی فاز III راندم، دوسرکور و چند مرکزی درباره سلکوسیب در برابر دارونما به دنبال شیمی درمانی در بیماران مبتلا به سرطان اولیه پستان آغاز شده است، اگرچه پروتکل این تحقیق اخیراً تحت بررسی است. بیماران سرطان اولیه پستان که عمل جراحی،

در بیماران مبتلا به سرطان که تحت پرتودرمانی قرار می گیرند، اهمیت بالینی داشته باشد (۲۶).



شکل ۲: مدل تشدید اثر بین سلکوسیب و پرتودرمانی. IR سلول های در حال تکثیر سریع را هدف قرار می دهد و سبب شکسته شدن DNA دو رشته ای یا تک رشته ای، تولید رادیکال های آزاد اکسیژن، و مرگ اپتوفوزی می شود. (۲۵).

### بحث و نتیجه گیری

براساس نتایج حاصل از این مطالعه داروی Celecoxib به دلیل مهار انتخابی آنزیم COX-2 نقش مؤثری در کنترل دردهای با منشأ التهابی دارد. علاوه بر این، اثرات درمانی قابل توجه با تعداد دوزهای تجویزی کمتر، استفاده از این دارو را برای بیماران با سهولت و راحتی بیشتری همراه می سازد. بر این اساس استفاده از این دارو به منظور کنترل دردهای سرطانی پیشنهاد می شود.

#### منابع:

1. Nafissi N, Saghafinia M, Motamedi MH, Akbari ME. 2012. A survey of breast cancer knowledge and attitude in Iranian women. J Cancer Res Ther 8(1): 46-9.
2. Banegas MP, Bird Y, Moraros J, King S, Prapsiri S, Thompson B. 2012. Breast cancer knowledge, attitudes, and early detection practices in United States-Mexico border Latinas. J Womens Health (Larchmt) 21(1): 101-7.
3. International Agency for Research on Cancer. 2013. GLOBOCAN 2008 cancer fact sheet Available at <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>.
4. Mousavi SM, Montazeri A, Mohagheghi MA, Jarrahi AM, Harirchi I, Najafi M, et al. 2007. Breast cancer in Iran: an epidemiological review. Breast J 13(4):383-91.
5. Moheb Afzali F, Tahmasebi Fard Z, Akbari ME. 2017. The Effect of

حساسیت ذاتی سلول های تومور به پرتو و یا حساس سازی ساختمان عروقی جدید تومور باشد، هنوز ناشناخته هستند. البته پروستاگلاندین های گرفته شده از COX-2 بعد از آسیب توسط پرتوتابی عامل بقای مهمی برای ساختمان عروقی تومور نارس و احتمالاً خود سلول های تومور می شوند. اما کاهش حجم تومور توسط IR در حضور مهارکننده COX-2 مانند سلکوسیب به دلیل از بین رفتن پروستاگلاندین های حفاظت کننده گرفته شده از COX-2 مخصوصاً PEG2 بیشتر خواهد بود. بنابراین برداشتن این پروستاگلاندین ها توسط مهار COX-2 می تواند این بافت ها را نسبت به پرتودرمانی حساس کند و به کاهش حجم بیشتر تومور نسبت به آنچه در پرتوتابی به تنهایی مشاهده می شود، منجر شود. لازم است مکانیسم های نفوذپذیری ساختمان عروق جدید تومور و یا تقویت پرتویی آن تعیین شود و برای تعیین اثربخشی و کارایی آن در انسان به کارآزمایی های بالینی نیاز داریم (۲۵). حساسیت به پرتو در نتیجه درمان با مهارکننده های انتخابی COX-2 از طریق مکانیسم وابسته به پروتئین COX-2 در سلول ها ایجاد می شود. این مسئله نشان می دهد که اثرات تشدید کننده پرتوتابی وابسته به COX-2 همراه با سلکوسیب به وجود پروتئین COX-2 در سلول ها وابسته است، اما به سطوح بیان COX-2 بستگی ندارد و ارزش های DER مهارکننده های انتخابی COX-2 ممکن است به وسیله عوامل دیگر در سلول تعیین شود. اثرات تشدید کننده پرتوتابی همراه با تجویز سلکوسیب، یک مهارکننده انتخابی COX-2 به روش وابسته به بیان COX-2 در این سلول ها رخ می دهد. به نظر نمی آید که این اثرات ناشی از کاهش تولید پروستاگلاندین به وسیله سلکوسیب، یا در نتیجه افزایش آپوپتوزیس ناشی از پرتوتابی باشد. سلکوسیب (یا NS-398) بعد از درمان مرکب با پرتوتابی، شیوه عملکرد دوگانه بر روی تنظیم چرخه سلول نشان می دهد؛ در سلول های با بیان بیش از حد COX-2 هیچ تغییر یا کاهش توقف G2-M ناشی از پرتوتابی مشاهده نشد، و این اثر ممکن است سبب شود تا سلول های متوقف شده وارد مرحله میوز شوند و بعد از پرتوتابی بمیرند. در عوض، سلکوسیب سبب افزایش توقف G2-M ناشی از پرتوتابی در سلول های با بیان پایین COX-2 شد. نتایج نشان می دهد ممکن است کاربرد بالقوه سلکوسیب