



سرشناسه	شاهین ورنوسفادراتی، محدثه ۱۳۶۸
عنوان و نام پدیدآور	فارماکولوژی در رادیوانکولوژی B: کتاب جامع آمادگی آزمون ارتقا و بورد رادیوانکولوژی ۱۴۰۳/برگرفته از کتاب "Cancer Principles & Practie of Oncology/ Vincent T.Devita/Lippincott/2023"
مشخصات نشر	ترجمه و تلخیص: محدثه شاهین ورنوسفادراتی / باهمکاری: اردشیر معطوفی، آزاده تقی زاده، فاطمه مهرابی نژاد
مشخصات ظاهری	تهران: کاردیا، ۱۴۰۲.
شابک	۱۵۸ ص: مصور (رنگی)، جدول (رنگی)، نمودار (رنگی).
وضعیت فهرست نویسی	۹۷۸-622-8243-14-6 / شابک دوره شابک دوره 978-622-8243-30-6 / شابک ۳/۴۰۰/۰۰۰ ریال / شابک
یادداشت	فیبیا
شناسه افزوده	سرطان شناسی
رده بندی کنگره	Oncology
رده بندی دیوبی	سرطان - تشخیص
شماره کتابشناسی ملی	Cancer - diagnosis
اطلاعات رکورد کتابشناسی	سرطان - درمان
	Cancer - treatment
	شاهین، محدثه ۱۳۶۸ / معطوفی، اردشیر ۱۳۷۱، تقی زاده، آزاده ۱۳۷۰، مهرابی نژاد، فاطمه ۱۳۶۷
	۱۵۹RG
	۲/۶۱۸
	۹۱۶۳۴۱۸
	فیبیا

فارماکولوژی در رادیوانکولوژی B: کتاب جامع آمادگی آزمون ارتقا و بورد رادیوانکولوژی	چاپ و لیتوگرافی: رزیدنت یار
۱۴۰۳/برگرفته از کتاب	نوبت چاپ: اول ۱۴۰۲
Cancer Principles & Practie of Oncology / Vincent T.Devita/ Lippincott / 2023 است.	شابک: ۶-۳۰-۸۲۴۳-۸۲۲-۶۲۲-۹۷۸
ترجمه و تلخیص: دکتر محدثه شاهین ورنوسفادراتی	شابک دوره: ۶-۱۴-۸۲۴۳-۸۲۲-۶۲۲-۹۷۸
باهمکاری: اردشیر معطوفی - آزاده تقی زاده - فاطمه مهرابی نژاد	بهاء: ۳۴۰۰۰۰ تومان
ناشر: انتشارات کاردیا	
صفحه آرا: رزیدنت یار - منیرالسادات حسینی	
طراح و گرافیسیت: رزیدنت یار - مهرداد فیضی	

آدرس: تهران میدان انقلاب - کارگرنوبی - خیابان روانمهر - بن بست دولتشاهی پلاک ۱ واحد ۱۸
شماره تماس: ۶۶۴۱۹۵۲۰ - ۲۱ - ۸۸۹۴۵۲۰۸ - ۲۱ - ۸۸۹۴۵۲۱۶ - ۲۱ - / www.residenttyar.com

هر گونه کپی برداری از این اثر پیگرد قانونی دارد.

فارماکولوژی در رادیوانکولوژی B

کتاب جامع آمادگی آزمون ارتقا و بورد رادیوانکولوژی ۱۴۰۳
Cancer Principles & Practice of Oncology/ Vincent
T.Devita/Lippincott/2023

ترجمه و تلخیص

دکتر محدثه شاهین ورنوسفاد رانی

رتبه نخست آزمون بورد تخصصی ۱۴۰۰
هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی ایران

با همکاری

دستیاران ارشد رادیوانکولوژی

اردشیر معطوفی

دانشگاه علوم پزشکی شهیدبهشتی

آزاده تقی زاده

دانشگاه علوم پزشکی مشهد

فاطمه مهربانی نژاد

دانشگاه علوم پزشکی اصفهان



فهرست مطالب

۹.....	Alkylating agents -۶ فصل
۲۱.....	فصل ۷- آنالوگ‌های پلاتینی
۲۷.....	Antimetabolites -۸ فصل
۷۳.....	فصل ۱۲- مهارکننده‌های هیستون داستیلاز
۸۷.....	فصل ۱۳- مهارکننده پروتئازوم
۱۱۱.....	فصل ۱۶- هورمون تراپی
۱۳۵.....	Checkpoint modulators - ۱۸ فصل

فصل ۶

Devita 2023 Section 6

Alkylating agents

در جنگ جهانی اول از گاز فرول (mustard gas) استفاده شد که مشاهده شد که با ساپرن رده‌های لنفوئیدی و میلوئیدی همراهی دارد سپس ماده‌ای به نام mechlorethamine را ساختند. اکثر داروهای این دسته ساپرن مغز استخوان می‌دهند (که از علل اصلی کاهش دوز در این دسته است) و در مرحله‌ی بعد به میزان کمتر مخاط روده را تحت تأثیر قرار می‌دهند.



TABLE 6.1 Major Classes of Clinically Useful Alkylating Agents

Drug	Main Therapeutic Uses	Clinical Pharmacology	Major Toxicities	Notes
ALKYL SULFONATES				
Bendamustine	CLL, indolent and aggressive non-Hodgkin lymphoma, multiple myeloma	$T_{1/2}$, 49 min; volume of distribution, 18.3 m ³ ; clearance, 265 mL/min/m ²	Typical of alkylating agents	Numerous trials with rituximab in development
Busulfan	Bone marrow transplantation, especially in chronic myelogenous leukemia	Bioavailability, 80%; protein bound, 33%; $T_{1/2}$, 2.5 h	Pulmonary fibrosis, hyperpigmentation thrombocytopenia, lowered blood platelet count and activity	Oral or parenteral; high dose causes hepatic veno-occlusive disease
ETHYLENEIMINES/METHYLMELAMINES				
Altretamine	Limited indication in recurrent ovarian ca.	Protein bound, 94%; $T_{1/2}$, 5–10 h	Nausea, vomiting, diarrhea, and neurotoxicity	Not widely used
Thiotepa	Breast, ovarian, and bladder cancer; also bone marrow transplant	$T_{1/2}$, 2.5 h; urinary excretion at 24 h, 25%; substrate for CYP2B6 and CYP2C11	Myelosuppression	Nadirs of leukopenia, occur 2 wk; thrombocytopenia, 3 wk (correlates with AUC of parent drug)
NITROGEN MUSTARDS				
Mechlorethamine	Hodgkin lymphoma		Nausea, vomiting, myelosuppression	Precursor for other clinical mustards
Melphalan (L-phenylalanine mustard or L-PAM)	Multiple myeloma and ovarian cancer; occasionally malignant melanoma	Bioavailability, 25%–90%; $T_{1/2}$, 1.5 h; urinary excretion at 24 h, 13%; clearance, 9 mL/min/kg	Nausea, vomiting, myelosuppression	Causes less mucosal damage than others in class
Chlorambucil	CLL	$T_{1/2}$, 1.5 h; urinary excretion at 24 h, 50%	Myelosuppression, gastrointestinal distress, CNS, skin reactions, hepatotoxicity	Oral
Cyclophosphamide	Variety of lymphomas, leukemias, and solid tumors	Bioavailability, >75%; protein bound, >60%; $T_{1/2}$, 3–12 h; urinary excretion at 24 h <15%	Nausea and vomiting, bone marrow suppression, diarrhea, darkening of the skin/nails, alopecia (hair loss), lethargy, hemorrhagic cystitis	IV; primary excretion route is urine.
Ifosfamide	Testicular cancer; breast cancer; lymphoma (non-Hodgkin); soft tissue sarcoma; osteogenic sarcoma; lung, cervical, ovarian, bone cancer	$T_{1/2}$, 15 h; urinary excretion at 24 h, 15%	As for cyclophosphamide	Ifosfamide is often used in conjunction with mesna to avoid cystinuria.
NITROSOUREAS				
Carmustine	Glioma, glioblastoma multiforme, medulloblastoma and astrocytoma, multiple myeloma, and lymphoma (Hodgkin and non-Hodgkin)	Bioavailability, 25%; protein bound, 80%; $T_{1/2}$, 30 min	Bone marrow and pulmonary toxicities are a function of lifetime cumulative dose.	Clinically, nitrosoareas do not share cross-resistance with nitrogen mustards in lymphoma treatment.
Streptozotocin	Cancers of the islets of Langerhans	$T_{1/2}$, 35 min; excreted in the urine (15%), feces (<1%), and expired air	Nausea and vomiting; nephrotoxicity can range from transient protein urea and azotemia to permanent tubular damage; can also cause aberrations of glucose metabolism	A natural product from <i>Streptomyces achromogenes</i>
TRIAZENES				
Dacarbazine (DTIC)	Malignant melanoma and Hodgkin lymphoma	$T_{1/2}$, 5 h; protein bound, 5% hepatic metabolism	Nausea, vomiting, myelosuppression	IV or IM
Temozolomide	Glioblastoma; astrocytoma; metastatic melanoma	Protein bound, 15%; $T_{1/2}$, 1.8 h; clearance, 5.5 L/h/m ²	Nausea, vomiting, myelosuppression	Oral; derivative of imidazotetrazine, pro-drug of dacarbazine; rapidly absorbed

CLL, chronic lymphocytic leukemia; $T_{1/2}$, half-life; AUC, area under the curve; CNS, central nervous system; IV, intravenous; IM, intramuscular.



:Classification

:Alkyl sulfonates

بوسولفان ← پیوند مغز استخوان به ویژه در CML
عوارض شامل عوارض اصلی و معمول Alkylating ها به علاوه فیبروز ریه، هایپرپیگمانتاسیون و ترومبوسایتوپنی.

Bendamustine ← CLL، لنفوم‌های non hodgkin اگرسو و یا Indolent، مالتیپل میلوما (در اکثر مطالعات با rituximab داده می‌شود).

عوارض شامل عوارض معمول Alkylating ها

بوسولفان برخلاف داروهای ۲ دسته‌ی دیگر (نیتروژن موستاردها و nitrosoureasها) (این ۲، دو دسته‌ی دیگر از Alkylating هستند که جلوتر توضیح داده می‌شود) بیشتر روی دسته‌ی میلوئیدی مؤثر است به همین خاطر در CML استفاده می‌شود.

:Aziridines

Thiotepa ← یک عضو مهم در رژیم‌های high dose است (در پیوند مغز استخوان چرا که باعث میلوساپرنش بسیار شدید می‌شود در پیوند مغز استخوان مورد استفاده قرار می‌گیرد، چرا که باعث میلوساپرنش بسیار شدید می‌شود).

:Triazines

Temozolomide ← یک prodrug است (پرودرگ داروی داکاربازین است) ← ملانوم متاستاتیک و گلیوم
این دارو از سد خونی و مغزی عبور کرده و می‌تواند به میزان ۳۰٪ از غلظت خونی این دارو را در مغز ایجاد کند.

عوارض آن شامل میلوساپرنش و تهوع و استفراغ است.

Dacarbazine ← لنفوم هوچکین و ملانوم

عوارض شامل میلوساپرنش و تهوع و استفراغ (به صورت IV و IM).

Nitrogen mustard

Melphalan

Chlorambucil

Cyclofosfamide (پراستفاده‌ترین داروی این دسته):

یک prodrug است که برای فعال شدن نیاز به P450 دارد.

Activity منحصر به فرد و عوارض بالای cisplatin (گوارشی و کلیوی) باعث شد که آنالوگ‌های پلاتینی دیگر نیز کشف شوند که عوارض کمتر، تحمل بالاتر و اثربخشی گسترده‌تر و وسیع‌تری داشته باشند.

Oxaliplatin, Cisplatin, Carboplatin

این سه دارو از یک دسته هستند ولی تفاوت‌های عملکردی و عوارض بسیار متفاوتی دارند. Oxaliplatin خیلی تفاوت زیادی دارد با آن دو تای دیگر دارد.

* Cisplatin با سدیم کلراید تجویز می‌شود (و نه با DW) و این مسأله به stability آن کمک می‌کند.

* حواسمان باشد که هیدراتاسیون زیاد قبل از تجویز تأثیر مناسبی در کاهش عوارض کلیوی دارد.

کربوپلاتین:

عوارض کلیوی کمتر
آنالوگ پایدارتر
فارماکوکینتیک کمتر پیچیده در کلیه

در ارتباط با Cisplatin

عوارض تهوع و استفراغ کمتر
اتوتوکسیسیته کمتر (عوارض شنوایی)
نوروتوکسیسیته کمتر

در مقایسه به Cisplatin



- * عارضه‌ی اصلی ساپرس مغز استخوان به ویژه رده‌ی پلاکتی
- * از نظر عملکردی و اثربخشی تقریباً مشابه همدیگر هستند (برخلاف اگزالی پلاتین که ربطی به این دو ندارد از نظر عملکردی و بیشتر در کنسرهای گوارشی استفاده میشود).
- * ۲ عارضه‌ای که معمولاً مصرف این دارو را محدود می‌کنند ← عوارض کلیوی و مغز استخوان است.

اگزالی پلاتین:

- * پلاتین با پایه‌ی DACH
- * با داروی Cisplatin، cross resistant ندارد (یعنی عملاً ارتباطی به هم ندارند).
- * Oxaliplatin + 5-FU ← در کنسر کولون (که این کنسر به Cisplatin جواب نمی‌دهد).

سایر داروهای این دسته:

Nedaplatin:

- * عوارض GI و کلیه‌ی کمتر (حلالیت در مایعات ↑)
- * Cross resistant با Cisplatin است.
- * ساپرس مغز استخوان شایع‌ترین عارضه‌ی محدود کننده‌ی مصرف است.

Lobaplatin:

- Cisplatin با Incomplete cross resistant
- * ترومبوسایتوپنی عارضه‌ی محدود کننده‌ی دوز است.
- * عوارض کلیوی دارد.

Hepaplatin:

- * در کنسر معده اپروو دارد.
- * فعالیت و عملکرد برابر و یا حتی بهتر از Cisplatin (یعنی حتی در سلول‌های مقاوم به Cisplatin)



- * عوارض کبدی، کلیوی و ساپرس کننده‌ی مغز استخوان
- * در یک مطالعه‌ی فاز III عملکرد برابر Cisplatin / عوارض کلیوی ↑

Miriplatin:

در درمان HCC به وسیله‌ی TACE
به گونه‌ای طراحی شده است که باعث آزادسازی طولانی مدت این دارو می‌شود.

مکانیسم اثر:

اختلال - MMR ← باعث کاهش حساسیت به Cisplatin می‌شود ولی عملکرد اگزالی پلاتین ارتباطی به سیستم MMR ندارد.

* همه‌ی پلاتین‌ها مکانیسم اثر نسبتاً یکسانی دارند ولی اگزالی پلاتین یک مکانیسم نسبتاً منحصر به فرد دارد که می‌تواند از علل مهم در تفاوت بین این دارو و ۲ داروی دیگر این دسته باشد ← Ribosome Biogenesis Stress
* P53 موتاسیون، به میزان کمتری به Cisplatin و Carboplatin حساس هستند.

* HRD و یا موتاسیون BRCA1,2 حساسیت بالاتری به Cisplatin و کربوپلاتین دارند ولی حساسیت آن‌ها به اگزالی پلاتین کم است (ولی حواسمان باشد که مقاومت به Cisplatin دلیلی قطعی برای مقاومت به PARP inhibitor نیست).

مکانیسم‌های مقاومت دارویی:

* مکانیسم‌های متعددی را مطرح کرده که از نظر مولکولی بسیار پیچیده هستند و موضوع‌های مهم به صورت نکته‌ای مطرح می‌شوند.

* مجدد می‌گوید MSH2 یا MLH1 اگر هر کدام loss داشته باشند ← مقاومت به Cisplatin ۲ الی ۵ برابر می‌شود.

* Overexpression توپوایزومراز II ← مقاومت ۲ الی ۵ برابری به Cisplatin

* Overexpression Her2 ← عدم پاسخ به Cisplatin و سایر پلاتین‌ها در کنسر ovary

* علاوه بر موتاسیون P53، احتمالاً P53 overexpression هم باعث مقاومت می‌شود و پروگنوز ↓ در کنسر ovary.

* اضافه کردن Cetuximab باعث ↓ PFS و QoL می‌شود.

فصل ۸

Devita 2023 Section 8

Antimetabolites

☑ آنتی فولات‌ها:

فولات‌های reduced نقش اصلی را در متابولیسم تک کربنی ایفا می‌کنند و برای بیوسنتز پورین‌ها، تیمیدیلات و پروتئین ضروری هستند. (شکل ۸-۱)

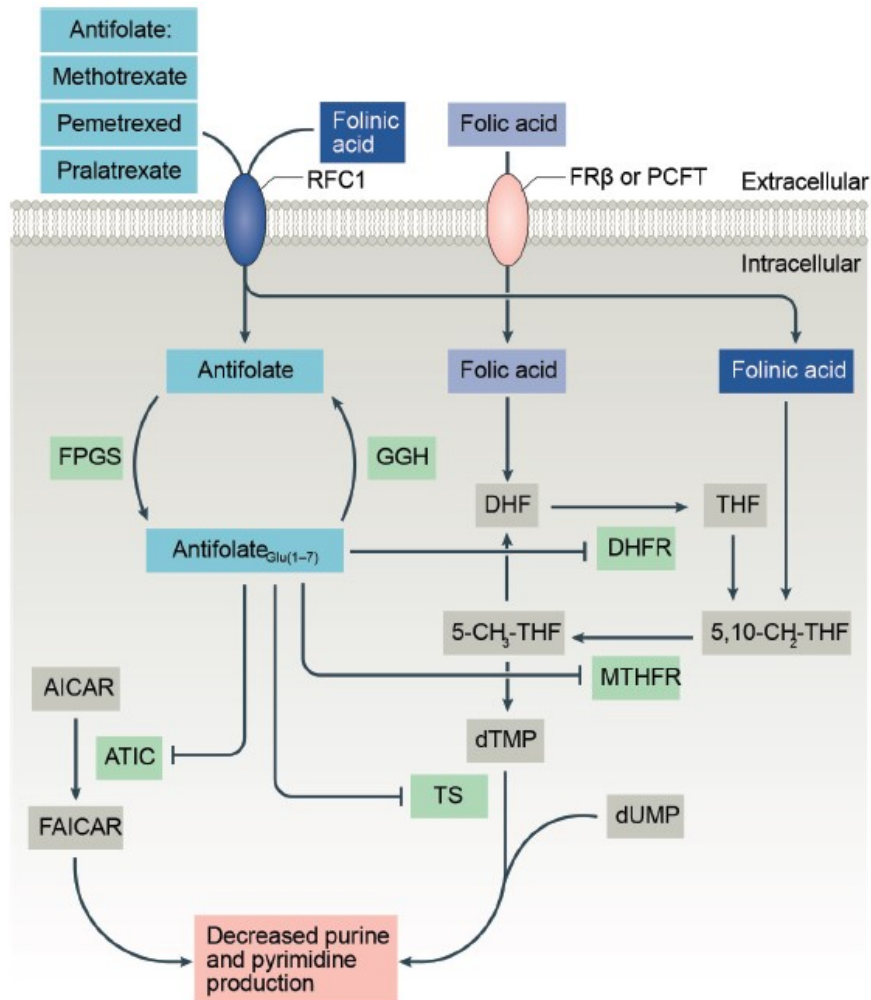


Figure 8.1 Antifolates and their mechanisms of action. AICAR, 5-amino-4-carboxamide ribonucleotide; ATIC, AICAR transformylase; dUMP, deoxyuridine monophosphate; TS, thymidylate synthase; dTMP, deoxythymidine monophosphate; CH₂THF, 5,10-methylenetetrahydrofolate; FAICAR, formyl AICAR; FPGS, folypolyglutamate synthase; FR β , folate receptor- β ; GGH, -glutamyl hydrolase; MTHFR, methylenetetrahydrofolate reductase; THF, tetrahydrofolate; DHF, dihydrofolate; DHFR, dihydrofolate reductase; RFC1, reduced folate carrier 1; PCFT, proton-coupled folate transporter. Modified from Cronstein B and Aune T. Methotrexate and its mechanisms of action in inflammatory arthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2020;16:145–154. With permission



آمینوپترین اولین آنتی متابولیتی است که در دهه ۱۹۴۰ در درمان لوسمی حاد اطفال فعالیت بالینی نشان داد. این آنالوگ آنتی فولات بعداً توسط **متوترکسات (MT)** آنالوگ «۴-آمینو، ۱۰-متیل» اسید فولیک با دامنه وسیعی از فعالیت علیه بسیاری از کانسرها شامل بدخیمی‌های هماتولوژیک مثل ALL و NHL و بسیاری از تومورهای سولید و غیرهماتولوژیک مثل کانسر برست، سر و گردن، مثانه، GTN و سارکوم استخوان جایگزین شد. (جدول ۸-۱)

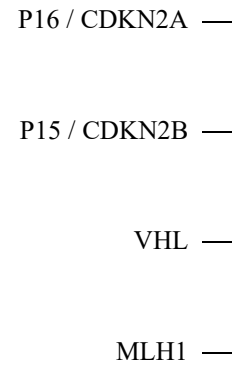
تغییر اپی ژنتیک ← تغییر در بیان ژن و این تغییر ارثی است و با تغییر در توالی DNA همراه نیست.

این تعریف ۲ ویژگی دارد:

- ۱) افتراق تغییر اپی ژنتیک از تغییر ژنتیک (موتاسیون، حذف، جابجایی) که نشان‌دهنده آن است که توالی کد کننده‌های ژن‌های هدف، دست نخورده باقی می‌ماند و ← معکوس کردن تغییرات ایجاد شده در بیان ژن ← می‌تواند عملکرد طبیعی آن ژن یا pro برگرداند.
- ۲) ماهیت ارثی تغییرات اپی ژنتیک ← به معنی توانایی سلول برای تنظیم بیان ژن از طریق همانندسازی DNA
متیلاسیون DNA در دی نوکلئوئید CPG اتفاق می‌افتد که در آن سیتوزین‌ها مستقیماً توسط گوانین در جهت ۳' تا ۵' دنبال می‌شود.
سایلنت کردن ژن از طریق متیلاسیون سیتوزین DNA در ایجاد سرطان دخیل است.
فعال کردن ژن‌هایی که در حالت طبیعی بیان نمی‌شوند و یا سایلنت کردن ژنی که باید بیان شود ← تنظیم عملکرد ژن به هم می‌ریزد. ← ایجاد سرطان
* کانسرها، توزیع نابه‌جایی از DNA متیله شده در مقایسه با بافت نرمال دارند ← متیلاسیون کلی DNA ژنوم در سرطان کمتر است.
* ↑ متیلاسیون DNA در مناطق پروموتور که به آن هیپرمتیلاسیون پروموتور می‌گویند ← تقریباً در تمام کانسرها دیده می‌شود. تشدید هیپرمتیلاسیون باعث ← سایلنت‌سازی ژن یا از دست دادن بیان ژن می‌شود.



هیپرمتیلاسیون (از دست دادن بیان ژن) پروموتور که سرطان‌زایی (کارسینوژنیز) تومور را ایجاد می‌کنند شامل:



P15 و P16 ← هر دو مهارکننده‌های کیناز وابسته به سیکلین و سرکوب کننده تومور (tumor suppressor) که بیان آن‌ها در آدنوکارسینوم پانکراس / سندرم میلودیس پلاستیک و لوسمی و ملانوما از بین می‌رود. ← یعنی بیان از دست می‌رود.

* VHL (ون هیپل لیندو) ← شایع‌ترین تومور ساپرسور (tumor suppress) در renal clear cell carcinoma
MLH1 ← یکی از چندین pro که در مسیر DNA mismatch repair (MMR) هست و از دست دادن عملکرد می‌تواند در نتیجه‌ی ← موتاسیون ژرم لاین / موتاسیون خودبه‌خودی / یا هیپرمتیلاسیون پروموتور اتفاق بیفتد.

* هیپرمتیلاسیون MLH1 در ۵۰٪ کانسرها dMMR وجود دارد که شایع‌ترین آن‌ها:

کولورکتال کانسر (۱۵٪ MMRd) / کانسر اندومتر (۳۸٪ MMRd)

* ژن‌ها و مسیرهای ژنی که به وسیله تغییر در متیلاسیون DNA سرکوب می‌کنند می‌توان با عوامل دمتیله کننده و مهارکننده‌های هیستون داستیلاز (HDAC)، مجدداً فعال کرد و عملاً باعث روند طبیعی کنترل چرخه سلولی و تمایز و پیام‌رسانی آپوپتوز شد.

“DNMT inhibitor”

مهارکننده‌های DNA متیل ترانسفراز ← مهارکننده‌های DNMT (دی ان ای متیل ترانسفراز) یا

hypomethylating agents (عوامل هیپومتیله) در دسته داروهای اپی ژنتیک استفاده می‌شوند.



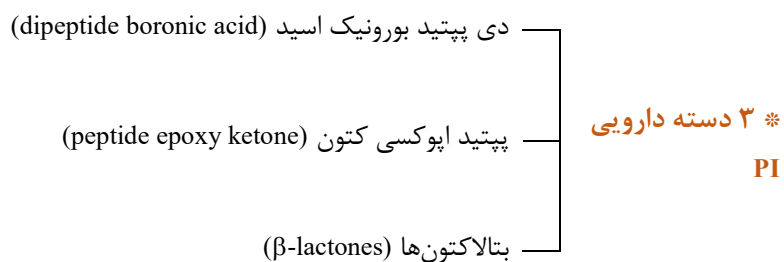
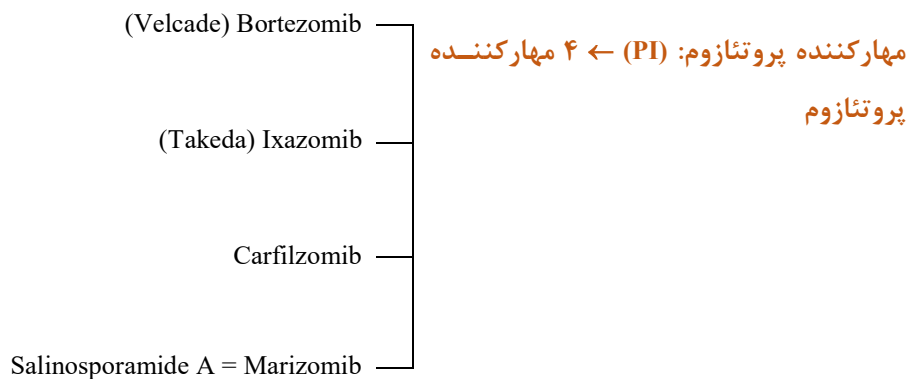
۵-آزاسیتیدین (5'-azacytidine)

۲' دئوکسی -۵-آزاسیتیدین = DAC یا decitabine

۲ عضو اصلی این گروه

که به عنوان داروهای شیمی درمانی آنتی متابولیت‌های سیتوتوکسیک هستند.
این داروها ← آنالوگ‌های نوکلئوزید سیتیدین هستند و هدف مهارکننده‌های DNMT هستند.
* مهارکننده‌های DNMT ← (۵'-آزاسیتیدین / ۲' دئوکسی ۵' آزاسیتیدین) ← دوزهای بالای اولیه این عوامل نسبت به سایر داروهای سیتوتوکسیک کمتر مؤثر و سمیت بیشتری هم دارد. و دوزهای پایین‌تر در یک دوره طولانی برای عوامل متیله کننده در نظر گرفته شد.
* غلظت‌های بالاتر مهارکننده $DNMT < HM$ ۱ منجر به اثرات سیتوتوکسیک بیشتری می‌شود. در حالی که قرار گرفتن طولانی مدت در غلظت‌های پایین‌تر (۲۰۰-۵۰۰ nm) باعث تعدیل اپی ژنتیک و اثرات بیولوژیک می‌شود.
* مهارکننده‌های DNMT توسط pro های انتقال دهنده نوکلئوزید به سلول وارد می‌شوند و ← بعد از جذب سلولی ← هر دو آزاسیتیدین و دسیتابین (decitabine) ← در ۳ مرحله متوالی متابولیزه می‌شوند تا ترکیبات فعال ۵ آزاسیتیدین تری فسفات را برای آزاسیتیدین و ۲ دئوکسی ۵ آزاسیتیدین تری فسفات را برای decitabine تشکیل دهند و این متابولیت‌ها در DNA سنتز می‌شوند ← با DNMT ها متصل می‌شوند.
* یک ویژگی فارماکوکینتیکی این داروها ← غیرفعال‌سازی سریع متابولیت‌های نوکلئوزید مونوفسفات به فرم uridine توسط آنزیم سیتیدین دامیناز (CDA).
دسیتابین (decitabine) و آزاسیتیدین (azacytidine) به روش مشابهی متابولیزه می‌شوند ولی میزان الحاق (انصال) آن به DNA کاملاً متفاوت است.
۸۰-۹۰ درصد آزاسیتیدین در RNA قرار می‌گیرد در حالی که decitabine در DNA قرار می‌گیرد.
* Oral azacytidine (CC-486) ← خوراکی است (tablet).

مسیر ubiquitin proteasome در تجزیه $< 80\%$ درصد پرو های سلول ← از جمله آنهایی که پیشرفت چرخه سلولی، آپوپتوز، ترمیم DNA، پاسخ استرس را کنترل می کنند دخیل است و موجب آپوپتوز و مهار رشد تومور می شود.





← اولین PI که FDA approval گرفت. Bortezomib (Velcade)

← دومین PI که FDA approval گرفت. Ixazomib (Takeda)

*** گروه دی پپتید**

بورونیک اسید

* اولین مهارکننده پروتئازوم که به صورت بالینی در کانسر مورد تأیید قرار گرفت. Bortezomib است و دومین دی پپتید بورونیک اسید، Ixazomib (Takeda) می‌باشد.

* گروه تتراپپتید اپوکسی کتون (tetra peptide epoxy ketone) ← Carfilzomib

* گروه بتالاکتون ← Salinosporamide A (Marizomib) = NPI0052 ← از BBB عبور می‌کند.

* تأییدیه‌های اولیه برای Ixazomib / Carfilzomib / Bortezomib در MM / نئوپلاسم پلاسماس

/ و دومین کانسر خونی شایع بودند.

* فعالیت مهارکننده پروتئازوم ← در دیگر نئوپلاسم‌های B cell منجر به گسترش استفاده بالینی

از این گروه دارویی شده‌اند.

* مهارکننده پروتئازوم (PI) ← فعال‌سازی کاسپاز (caspase) ← القای آپوپتوز ← مرگ سلولی ←

مهار سلول تومورال

* NF-KB (nuclear factor kappa B) ← یک تنظیم‌کننده فاکتور رشد و بقای سلول و سیتوکین

که توسط PI (مهارکننده پروتئازوم) تحت تأثیر قرار می‌گیرد و در بیماری‌هایی که MM آن‌ها حاوی

موتاسیون NF-KB هست، ۲۰٪ نسبت به بیماری‌هایی که فاقد موتاسیون NF-KB هستند، بهتر به

Bortezomib پاسخ می‌دهند (better response).

* علاوه بر القای پاسخ تومور از طریق مرگ سلولی مستقیم ← Bortezomib می‌تواند منجر به

تحریک پاسخ ایمنی در تومور شود از طریق مرگ سلولی ایمنوژنیک.

* پس Bortezomib می‌تواند منجر به تحریک پاسخ ایمنی در تومورها شود.

* Bortezomib ← باعث فعال شدن مسیر CGAS/STING ← منجر به تغییرات رونویسی می‌شود

← موجب القای پاسخ اینترفرون نوع ۱ می‌شود.

* به دنبال تجویز IV یا SC به حیوانات یا انسان، فعالیت پروتئازوم در عرض چند دقیقه به صورت

وابسته به دوز مهار می‌شود.



PI هایی مانند Bortezomib (SC / زیرجلدی) و Carfilzomib (IV / وریدی) به سرعت از جریان خون پاک می‌شوند و در یک تریال فاز III ← Bortezomib non inferiority (SC / زیرجلدی) نسبت به IV نشان داده شده و در حال حاضر به عنوان preferred ← بورتزومیب SC (زیرجلدی) است. به دلیل عوارض نوروтокسیسیته است.

* مهارکننده های پروتئازوم:

TABLE 13.1 Proteasome Inhibitors in Clinical Development

Agent	Drug Class	Indications	Dose/Schedule/Route of Administration
Bortezomib (PS-341)	Peptide boronate	FDA approved for frontline therapy in MM and in RRMM and MCL after one or more prior lines of therapy Early-phase clinical trials in DLBCL, intrahepatic cholangiocarcinoma, glioblastoma, peripheral T-cell lymphoma, ALL, AL amyloidosis, autoimmune hemolytic anemia, breast cancer, acquired PRCA, antibody mediated rejection	1.3 mg/m ² Days 1, 4, 8, & 11 (21-day cycle) IV or SC
Ixazomib (MLN-9708)	Peptide boronate	FDA approved for RRMM in combination with Rd Early-phase clinical trials in AML, ALL, WM, AL amyloidosis, POEMS, scleroderma related lung disease, Kaposi's sarcoma, metastatic renal cell carcinoma	4 mg Days 1, 8, & 15 (28-day cycle) orally
Carfilzomib (PR-171)	Peptide epoxyketone	FDA approved for RRMM as a single agent and in combination with Rd, Dex, Dara-Dex Early-phase clinical trials in ALL, WM, AL amyloidosis	20/27-20/56 mg/m ² Days 1, 2, 8, 9, 15, & 16 (28-day cycle) IV
Marizomib (NPI-0052)	β-lactone	Early-phase clinical trials in recurrent glioma, newly diagnosed glioma Ongoing phase 3 clinical study (NCT03345095) in combination with temozolomide and radiotherapy in patients with newly diagnosed grade IV malignant glioblastoma.	0.055-1.2 mg/m ² Days 1, 8, & 15 (28-day cycle) IV

FDA, Food and Drug Administration; MM, multiple myeloma; MCL, mantle cell lymphoma; RRMM, relapsed/refractory multiple myeloma; mg, milligram; m², meter squared; IV, intravenous; SC, subcutaneous; DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma; ALL, acute lymphoblastic leukemia; PRCA, pure red cell aplasia; Rd, lenalidomide and dexamethasone; Dex, dexamethasone; Dara-Dex, daratumumab and dexamethasone; AML, acute myeloid leukemia; WM, Waldenstrom's macroglobulinemia; POEMS, polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal plasma cell-proliferation disorder, skin changes.

1) Bortezomib = Velcade	خانواده دارویی Peptide boronate (دی پپتید بورونیک اسید)	دوز ۱/۳ mg/m ² D1 / D4 / D8 / D1 سیکل ۲۱ روزه / IV یا SC
-------------------------	---	---

* در کنسر برست، پروستات و آندومتر و ...
* در درمان سندرم‌های پارائوپلاستیک و کاهش علائم ناشی از کنسر، مثل کاهش اشتها استفاده می‌شود.

:(SERM) selective estrogen receptor modulators

تاموکسیفن:

* داروی بسیار مهم در کنسر برست
* تنها داروی هورمونی که FDA approve دارد برای (۱) prevention در premenopause هایی که کنسر برست دارند و (۲) درمان DCIS
* همچنین این دارو در درمان ادجوانت بیماران هورمون + کنسر برست، پره منوپوز و یا درمان بیماران متاستاتیک استفاده می‌شود.
* مدت زمان توصیه شده برای prevention و درمان DCIS ۵ سال است.
* در setting adjust، دادن این دارو ۱۰ سال به جای ۵ سال، سود بقا داشته و مورتالیتی را کم کرده است.

عوارض تاموکسیفن:

عوارض positive estrogenic ← کاهش کلسترول و جلوگیری از پوکی استخوان در خانم‌های post menopause
در خانم‌های پره منوپوز ← ↑ احتمال پوکی استخوان



* شایع‌ترین عارضه hot flash است (در ۵۰٪ از مواقع رؤیت می‌شود). این عارضه شدت و duration متفاوتی می‌تواند داشته باشد و بعد از ۳ ماه از شروع درمان به حالت plateau (پلاتو) درمی‌آید.

* این علائم را می‌توان با استفاده از low dose megestrol و یا ضدافسردگی‌هایی شامل ونلافاکسین، دس ونلافاکسین، سیتالوپرام، اس سیتالوپرام، پاروکستین کاهش داد (احتمالاً منظور برای علائم hot flash است). گاهی از داروهایی مثل پره گابالین و گاباپنتین هم استفاده می‌شود.

* داروی پاروکستین چون به مقدار زیادی آنزیم CYP2D6 را مهار می‌کند، متابولیت active این دارو را که endoxifen نام دارد، کاهش می‌دهد.

* تاموکسیفن باعث افزایش احتمال کنسر آندومتر در خانم‌های post menopause می‌شود (نه در خانم‌های پره منوپوز). این احتمال بروز کنسر آندومتر با افزایش مدت زمان استفاده از این دارو، افزایش می‌یابد.

* افزایش احتمال بروز عوارض ترومبوآمبولیک

* خشکی واژن و یا افزایش ترشحات واژینال از دیگر عوارض این دارو است که به طور شایع دیده نمی‌شود.

* احتمال بروز کاتاراکت نیز با این دارو وجود دارد.

فارماکولوژی:

* نحوه‌ی عملکرد این دارو به این‌گونه است که جلوی تحریک رسپتورهای استروژنی توسط استروژن را می‌گیرد (این فعالیت مربوط به بافت برست است).

* باید توجه داشت که تاموکسیفن می‌تواند اثرات آگونیستی، پارشیال آگونیستی و یا آنتاگونیستی داشته باشد. بسته به نوع بافت، این اثرات متفاوت است.

* تاموکسیفن متابولیت‌های متعددی دارد که ۲ تا از مهم‌ترین‌ها و اصلی‌ترین‌های آن‌ها، 4-OH-tamoxifen و اندوکسیفن هستند. این ۲ متابولیت اثری ۱۰۰ برابر خود تاموکسیفن دارند.

* غلظت اندوکسیفن، تقریباً ۱۰ برابر بیشتر از غلظت 4-OH-tamoxifen در خون است.



* توجه داشته باشیم که در تولید اندوکسیفن و تبدیل آن از تاموکسیفن، آنزیم CYP2D6 اثر و عملکرد دارد.

* بیشترین میزان غلظت این دارو، ۳ الی ۷ روز بعد از مصرف خوراکی آن است.

* ۴ الی ۹ روز terminal half life آن است.

* انتشار دارو در بافت خیلی خوب است. غلظت داخل بافتی تاموکسیفن (ریه، مغز، پانکراس، کبد، پوست و استخوان)، ۶۰ برابر بیشتر از غلظت پلاسمایی آن است.

* اگر به طور ژنتیکی آنزیم CYP2D6 ضعیف باشد و یا به دنبال مصرف یک دارو میزان عملکرد آن ↓ شده باشد، میزان اندوکسیفن در پلاسما کاهش می یابد.

* اختلال عملکرد این آنزیم در ۲ setting بررسی می شود (۱. متاستاتیک ۲. ادجوانت برست کنسر).

(۱) در setting متاستاتیک، ارتباطی بین RFS شش ماهه و اختلال عملکرد این آنزیم وجود ندارد (یعنی عملکرد این آنزیم تأثیری در انتخاب درمانی هورمونی ما و یا حتی افزایش دوز آن در متاستاتیک setting ندارد).

(۲) در setting ادجوانت این ارتباط کنتراروسی است. یعنی ممکن است اختلال عملکرد این آنزیم، نتایج را تغییر دهد.

پس توصیه می شود که لاین هورمونی عوض شود و یا دوز تاموکسیفن به جای ۲۰ mg بشود ۴۰ mg.

* داروهای زیادی این آنزیم را غیرفعال می کنند و یا عملکرد آن را کاهش می دهند. البته اطلاعات ما در مورد تأثیر این داروها بر کاهش عملکرد تاموکسیفن کافی نیست.

همان طور که اطلاعات ما در مورد تأثیر اختلال عملکرد ژنتیکی این آنزیم در تأثیر این دارو کافی نبود ولی توصیه می شود که از دادن طولانی مدت داروها که عملکرد این آنزیم را کم می کنند خودداری کنیم (مثل ریغامپیسین).

:Endoxifen

* کلیرانس این دارو، تحت تأثیر آنزیم CYP2D6 نمی باشد.

* واضح هم هست که غلظت تولید شده توسط این دارو در پلاسما، ۵۰ الی ۱۰۰ برابر تاموکسیفن است.

Introduction

کشف این دسته از دارو، پیشرفت بسیار بزرگی در عرصه‌ی پزشکی بوده و در حال حاضر در حدود ۴۲٪ از بیماران می‌توانند از این دسته دارویی برای درمان کنسر استفاده کنند. در سال ۲۰۲۱، pembrolizumab برای درمان ۳۶ بیماری کنسری مختلف و nivolumab برای ۲۶ بیماری کنسری مورد تأیید FDA قرار گرفته.

اقدامات preclinical برای CTLA4:

CD28 به B7-1 و B7-2 وصل می‌شود ولی باید در نظر داشت که affinity اتصال آن بسیار بالاتر و قوی‌تر از CD28 است.

CD28 توسط بسیاری از سلول‌های T ساخته می‌شود. به نظر می‌رسد که CTLA4 تأثیر بسیار بالایی در مهار پاسخ T cell ها دارد (یعنی وقتی T cell می‌خواهد به سلول حمله کند، این ماده مهارش می‌کند).

وقتی سلول T به سطح سلول سرطانی متصل می‌شود، این اتصال با استفاده از CD28 انجام می‌گیرد. در این حالت CTLA4 با قدرت بسیار بیشتری که دارد، بلافاصله قبل از CD28، خودش را به گیرنده‌های T cell متصل کرده و مانع از تأثیر سلول T بر روی سلول سرطانی می‌شود. در یک آزمایش که بر روی موش‌ها انجام شده بود، کلیه‌ی CTLA4ها از بدن موش‌ها خارج شد، سلول‌های لنفوسیتی T بلافاصله به تمام ارگان‌های بدن موش نفوذ کرده و باعث مرگ موش شدند.



در واقع وقتی CTLA4 حذف شود، سلول‌های خاصی از T وارد جریان خون می‌شوند (مثل CD69، CD25، CD44 و ...) در واقع سلول‌های بیشتری از این انواع خاص سلول T تولید می‌شوند. در واقع در زمانی که CTLA4 در بدن وجود داشته باشد با استفاده از سایتوکاین‌هایی از قبیل IL-2 مانع تولید بیش از اندازه‌ی لنفوسیت‌ها می‌شود.

آقای Allison بیان کرد که اگر بتوان این ماده را بلاک کرد، تولید لنفوسیت افزایش می‌یابد و در واقع این لنفوسیت‌های ضد سلول کنسری فعال می‌شوند و مرگ سلول سرطانی اتفاق می‌افتد.

بعد از ساخت داروی مهارکننده CTLA4 متوجه شدند که این دارو روی برخی از سلول‌های سرطانی تأثیر دارد ولی روی اکثر تومورهای سرطانی بی‌تأثیر می‌باشد. سپس راه‌حل جدیدی طراحی شد، محققان سعی کردند از یک سری واکسن‌هایی استفاده کنند (این واکسن‌ها با تغییراتی که بر روی سلول‌های تومورال انجام می‌شد و در سطح این سلول‌ها گیرنده‌های GCSF گذاشته می‌شد تولید می‌شدند) که هدف این واکسن‌ها، فعال کردن پاسخ ایمنی در برخی سلول‌های سرطانی غیرایمونوژنیک بود.

سپس در کنار این واکسن‌ها از CTLA4 inhibitor استفاده می‌کردند. در واقع سلولی که قبلاً ایمونوژنیک نبود، با استفاده از این واکسن‌ها تحریک ایمونوژنیک می‌شد و سپس CTLA4 inh تأثیر کشندگی خود را بر روی آن‌ها می‌گذاشت. این دسته از مطالعات مسیرهایی را برای پیشرفت بیشتر عرضه داروهای ایمونولوژیک، هموار کردند.

اولین مطالعات با استفاده از CTLA4 در درمان کنسرهای متاستاتیک:

مطالعات اولیه که با استفاده از Ipilimumab (CTLA4) انجام گرفت در کنسرهای ملانوم و RCC بود. دوز این دارو 0.3-3 mg/kg هر ۳ هفته بود.

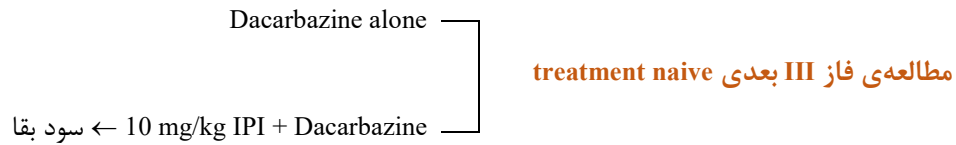
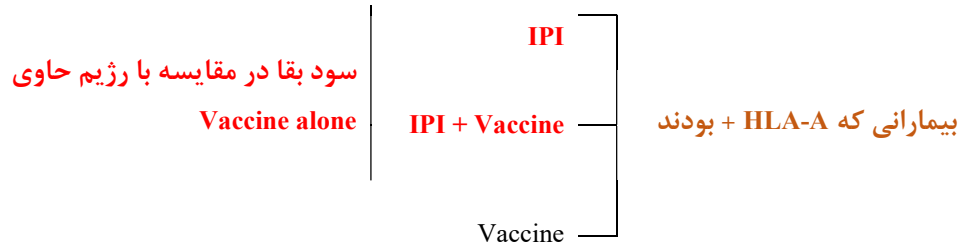
این دارو در این ۲ بیماری پاسخ به درمان نشان داد. البته باید در نظر داشت که عوارض دارویی بسیار زیادی گزارش شد.

در این مطالعات long duration of response گزارش شد که البته پاسخ به درمان با بروز عوارض ایمونولوژیک همراه بود.

مطالعات فاز I و II اولیه با تک دارویی IPI و یا به همراه کموتراپی نشان داد که ۱۵-۱۰٪ RR و long duration of response و در حدود ۳۳٪ عوارض درمانی وجود داشت.



در نهایت مطالعه فاز III طراحی شد در ملانوم در کسانی که متاستاتیک بودند و قبلاً دارو گرفته بودند و یا اولین لاین درمان آنها بود.



← این ۲ مطالعه باعث شد در سال ۲۰۱۱ اپرو بگیرد IPI به عنوان درمان در کنسر ملانوم متاستاتیک. این ۲ مطالعه نشان دادند که ممکن است پاسخ به IPI با افزایش دوز افزایش بیابد (در ملانوم).

این دارو در کنسر پروستات castrate resistant مورد استفاده و بررسی قرار گرفت که نتیجه‌ی قابل توجهی نداشت.

در کنسر RCC که به treatment refractory بودند، دادن این دارو ۶۲-۶٪ objective response داشته.

در کنسر پانکراس نیز با مصرف این دارو شواهدی دیده نشد.

بیان می‌شود که IPI به جز در کنسر ملانوم، به طور تنها قابل استفاده نیست. به همین علت تنها جایی که به طور تنها در آمریکا اپرو دارد در ملانوم است.

Tremelimumab یک داروی CTLA4 (T3G2a) IPI (IgG1 بود) که به طور تک دارویی در ملانوم مورد ارزیابی قرار گرفته است. در این مطالعات 15.6% objective response بوده و در مطالعات فاز III که این دارو در ملانوم مورد بررسی قرار گرفت، نتوانست نتایج خوبی را به همراه داشته باشد.