

با نام خدا

طابت هنراست،

هنر جانگی قلب و اندیشه



سرشناسه	شاهین ورنوسفادارانی، محدثه، ۱۳۶۸-
عنوان و نام پدیدآور	فارماکولوژی در رادیوآنکولوژی: کتاب جامع آمادگی آزمون ارتقا و بورد رادیوآنکولوژی ۱۴۰۵ practic of oncology/ Vincent T.Devita/Lippincott/2023/ & Cancer principles ترجمه و تلخیص محدثه شاهین ورنوسفادارانی/ پاسخگویی به سوالات ۱۴۰۴: دکتر شایان شیخ میری- دکتر مریم کلاتری خاندانی تهران: کاردیا، ۱۴۰۵.
مشخصات نشر	۳۷۲ ص: مصور، جدول، نمودار.
مشخصات ظاهری	القه شهدادی
مدیر تولید و برنامه ریزی	ریال شابک: ۸-۳۹۴-۴۰۴-۶۲۲-۹۷۸ ج ۵
شابک	فیبا
وضعیت فهرست نویسی	کتاب حاضر برگرفته از کتاب "practice of oncology, & Devita, Hellman, and Rosenberg's cancer : principles 12th. ed, 2023 اثر وینست تی. دویتا، تئودور اس. لارنس، استیون روزنبرگ است.
یادداشت	سرطان -- پرتودرمانی -- راهنمای آموزشی (عالی) Cancer -- Radiotherapy -- Study and teaching سرطان -- ایمنی درمانی -- راهنمای آموزشی (عالی) Cancer -- Immunotherapy -- Study and teaching (Higher) داروهای ضد سرطان -- راهنمای آموزشی (عالی) Antineoplastic agents -- Study and teaching (Higher) ملکوتی، طناز، ۱۳۶۹- وفایی، وحیده، ۱۳۶۴- ابراهیمی، شهرزاد، ۱۳۶۶- دویتا، وینست تی.، ۱۹۳۵- م. DeVita, Vincent T. لارنس، تئودور اس. Lawrence, Theodore S. روزنبرگ، استیون. Rosenberg, Steven A. ۴پ/RC۲۷۱ ۹۹۴۰۶۴۲۰۷۶/۶۱۶ ۹۵۱۶۷۵۹
موضوع	شماره کتابشناسی ملی اطلاعات رکورد کتابشناسی
شناسه افزوده	رده بندی کنگره
شناسه افزوده	رده بندی دیویی
شناسه افزوده	شماره کتابشناسی ملی
شناسه افزوده	اطلاعات رکورد کتابشناسی

فارماکولوژی در رادیوآنکولوژی: کتاب جامع آمادگی آزمون ارتقا و بورد رادیوآنکولوژی ۱۴۰۵/ برگرفته از کتاب Cancer Principles & Practic of Oncology / Vincent T.Devita/ Lippincott / 2023 ترجمه و تلخیص: دکتر محدثه شاهین ورنوسفادارانی پاسخگویی به سوالات ۱۴۰۴: دکتر شایان شیخ میری- دکتر مریم کلاتری خاندانی ناشر: انتشارات کاردیا صفحه آرا: رزیدنت یار - صبا درخشان فرد طراح و گرافیک: رزیدنت یار - مهرداد فیضی	چاپ و لیتوگرافی: رزیدنت یار نوبت چاپ: اول ۱۴۰۵ شابک: ۸-۳۹۴-۴۰۴-۶۲۲-۹۷۸ بهاء: ریال
--	--

آدرس: تهران میدان انقلاب - کارگرجنوبی - خیابان روانمهر - بن بست دولتشاهی پلاک ۱ واحد ۱۸

شماره تماس: ۰۶۶۴۱۹۵۲۰ - ۰۲۱ - ۸۸۹۴۵۲۰۸ - ۰۲۱ - ۸۸۹۴۵۲۱۶ - ۰۲۱ - شماره تماس ویژه: ۰۹۱۰۹۵۹۶۷ - ۰۲۱

www.residenttyar.com

هر گونه کپی برداری از این اثر پیگرد قانونی دارد.

فارماکولوژی در رادیوانکولوژی

کتاب جامع ویژه آمادگی آزمون ارتقا و بورد رادیوانکولوژی ۱۴۰۵

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

پاسخگویی به سوالات ۱۴۰۴

دکتر شایان شیخ میری

متخصص رادیوانکولوژی

رتبه برتر بورد تخصصی سال ۱۴۰۳

دکتر مریم کلانتری خاندانی

رتبه نخست بورد تخصصی ۱۴۰۲

عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی



سیاس و ستایش شایستهٔ پروردگاری که کرامتش ناممحدود و رمتش بی‌پایان است. اوست که بشر را دانش بیاموخت و با قلم آشنا کرد. به انسان رفعت آن داد که علم را به خدمت گیرد و با قلم فود و رسم فطوط گویا آن را به دیگران نیز بیاموزد.

فدایا از شاکران درگاهت و مقیقت‌جویان راهت قرارم ده و یاری‌ام کن تا در آموختن نلغزم و آنچه را آموختم، به شایستگی عرضه کنم.

رزیدنت‌یار، حامی و پیشرو در نظام کمک آموزشی پزشکی کشور به سبک نوین و مطابق با آفرین پیشرفت‌های آموزشی در میطه پزشکی با کادری مجرب و آشنا طی ۱۸ سال گذشته از منظر متفحصین همواره بهترین محصولات را ارائه و در دسترس مخاطبین فود قرار داده است.

اثر پیش رو با توجه به ممتوی بسیار غنی در مباحث رادیوآنکولوژی گردآوری شده و با استفاده از مفهومی نمودن مباحث و روان‌سازی توسط مؤلف ممترم از منابع و رفرنس بوده و در روال گذر از گروه کنترل کیفیت رزیدنت‌یار با جمعی از اساتید (تبه A را به فود اختصاص داده است، امید است با مطالعه تمام مباحث پیش رو با یاری خداوند متعال پیروز و پایدار باشید.

مدیرمسئول انتشارات

مرجان پورندیم

فهرست مطالب



فصل ۹: مهارگرهای توپوایزومراز	۹
سؤالات و پاسخنامه فصل ۹	۲۹
فصل ۱۰: مهارکننده های میکروتوبول	۳۳
سؤالات و پاسخنامه فصل ۱۰	۵۷
فصل ۱۱: مهارگرهای کیناز	۶۱
سؤالات و پاسخنامه فصل ۱۱	۱۰۵
فصل ۱۴: PARP inhibitors	۱۰۷
سؤالات و پاسخنامه فصل ۱۴	۱۱۹
فصل ۱۵: Miscellaneous Chemotherapeutic Agents	۱۲۱
سؤالات و پاسخنامه فصل ۱۵	۱۴۹
فصل ۱۷: ایمونو ترابی مونوکلونال آنتی بادی ها	۱۵۱
سؤالات و پاسخنامه فصل ۱۷	۱۷۵
فصل ۲۰: ایمونوترابی استیمولیتورهای غیراختصاصی	۲۰۷
فصل ۶: Alkylating agents	۲۲۷
سؤالات و پاسخنامه فصل ۶	۲۳۷
فصل ۷: آنالوگ های پلاتینی	۲۴۷
سؤالات و پاسخنامه فصل ۷	۲۵۱
فصل ۸: Antimetabolites	۲۵۳
سؤالات و پاسخنامه فصل ۸	۲۸۹
فصل ۱۲: مهارکننده های هیستون داستیلاز	۲۹۵
سؤالات و پاسخنامه فصل ۱۲	۳۰۷

فصل ۱۳: مهارکننده پروتئازوم.....	۳۰۹
سوالات و پتسخرنامه فصل ۱۳.....	۳۲۷
فصل ۱۶: هورمون تراپی.....	۳۲۹
سوالات و پاسخرنامه فصل ۱۶.....	۳۴۷
فصل ۱۸: Checkpoint modulators.....	۳۵۱
سوالات و پاسخرنامه فصل ۱۸.....	۳۶۹

مهارگرهای توپوایزومراز

عملکرد بیوشیمیایی و بیولوژیک توپوایزومراز

نقش توپوایزومرازها:

- حفظ تراکم DNA در داخل هسته سلول
 - جلوگیری از در هم تنیدگی DNA و RNA
 - مؤثر در ساختار کروماتین
 - کمک به اتصال DNA به داربستهای درون سلولی
- این فصل به بررسی اثر anti-cancer مهارگرهای توپوایزومراز می‌پردازد.

انواع:

۶ ژن توپوایزومراز در سلول‌های انسان وجود دارد (جدول ۹-۱).

TOP1 (توپوایزومراز I)

TOP2 (توپوایزومراز II)

TOP3 (توپوایزومراز III)

* I و III با برش (cleave) و بستن (reseal) یک رشته عمل می‌کنند.

* ولی II هر دو رشته را می‌شکند و دوباره می‌بندد.

* توجه: I و II: DNA ی ۲ رشته‌ای را، ولی III نوکلئیک اسید تک رشته‌ای را (شکل ۹-۱) پروسس می‌کنند.

DNA: TOP3 α ←

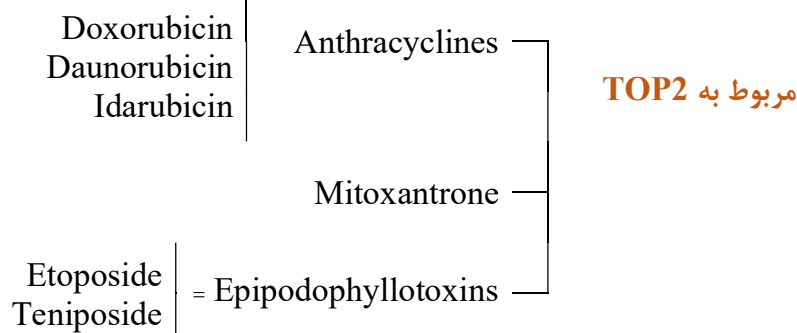
RNA: TOP3 β ←

داروهای مرتبط با topoisomerase inhibitors:

Irinotecan-topotecan = Camptothecins

Indenoisoquinolines

مربوط به TOP1



TOP3 ← ندارد.

TABLE 9.1

Classification of Human Topoisomerases and Topoisomerase Inhibitors

Type	Polarity ^a	Mechanism	Genes	Proteins	Main Functions	Drugs ^b
IB	3'-PY	Rotation	TOP1	TOP1	DNA supercoiling relaxation	Camptothecins (irinotecan, topotecan)
		Swiveling	TOP1MT	TOP1MT	Replication and transcription	Indenoisoquinolines (LMP400, LMP776, LMP744)
IIA	5'-PY	Strand passage	TOP2A	TOP2α	Decatenation/replication	Anthracyclines (doxorubicin, daunorubicin, idarubicin)
		ATPase	TOP2B	TOP2β	Transcription	Mitoxantrone Epipodophyllotoxins (etoposide, teniposide)
IA	5'-PY	Strand passage	TOP3A	TOP3α	DNA replication with BLM	None
			TOP3B	TOP3β	RNA and DNA topoisomerase	

^a3'-PY, covalent linkage of the catalytic tyrosine of the topoisomerase to the 3' end of the DNA break made by the topoisomerase; 5'-PY, covalent linkage of the catalytic tyrosine of the topoisomerase to the 5' end of the DNA break made by the topoisomerase.

^bDrug classes are set in bold.

TOP1, topoisomerase I; TOP1MT, mitochondrial topoisomerase I; TOP2α, topoisomerase IIα; TOP2β, topoisomerase IIβ; TOP3α, topoisomerase IIIα; BLM, Bloom syndrome helicase; TOP3β, topoisomerase IIIβ.

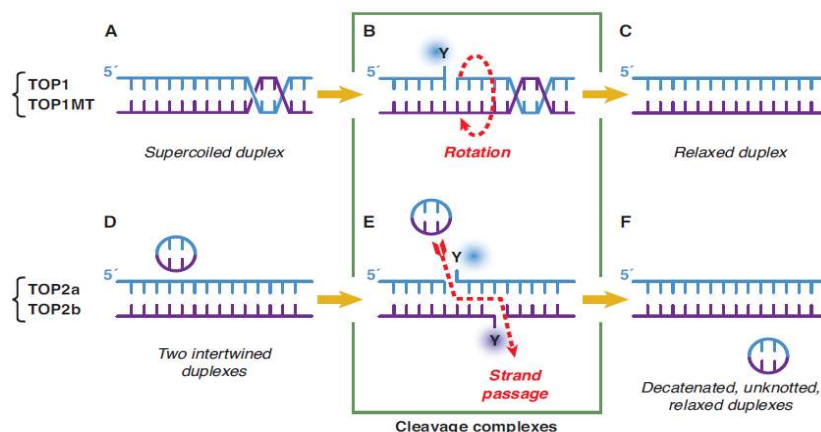


Figure 9.1 Mechanisms of action of topoisomerases. A–C: Topoisomerases I (TOP1 for nuclear DNA and Top1mt for mitochondrial DNA) relax supercoiled DNA (A) by reversibly cleaving one DNA strand, forming a covalent bond between the enzyme catalytic tyrosine and the 3' end of the nicked DNA (the TOP1 cleavage complex: TOP1cc; (B). This reaction allows the swiveling of the broken strand around the intact strand. Rapid resealing allows the dissociation of TOP1. D–F: Topoisomerases II (TOP2α and TOP2β) act on two DNA duplexes (A). They act as homodimers, cleaving both strands, forming a covalent bond between their catalytic tyrosine and the 5' end of the DNA break (TOP2cc) (E). This reaction allows the passage of the intact duplex through the TOP2 homodimer (red dotted arrow) (E). TOP2 inhibitors trap the TOP2ccs and prevent the normal resealing (F).



خصوصیات بیوشیمیایی و کمپلکس‌های برش (cleavage complex) توپوایزومرازها

- مکانیسم برش / religation برای همه توپوایزومرازها مشترک است.
- از یک آنزیم استفاده می‌کند که به عنوان یک نوکلئوفیل به صورت کووالانسی به انتهای DNA شکسته متصل می‌شود.

- در شکل ۹-۱ ← پانل‌های B و E

- TOP1 به سر 3' DNA وصل می‌شود.

- TOP2,3 به سر 5' DNA وصل می‌شوند.

توپوایزومرازها برای عملکرد، نیازهای بیوشیمیایی متمایزی دارند: Mg, ATP ...

مکانیسم‌های مختلف عملکرد توپوایزومرازها: چرخشی vs عبور رشته (strand passage) / RNA vs DNA

۲ مکانیسم اصلی عملکرد

(۱) پیچاندن دوبلکس DNA (untwist): مختص TOP1

نتیجه: full relaxation of DNA supercoiling (قسمت

B شکل 9)

(۲) Strand passage: اجازه عبور DNA یا RNA / دو رشته‌ای یا تک رشته‌ای را از داخل کمپلکس برش می‌دهد.

Topoisomerase Inhibitors:

جمعاً ۲ مکانیسم داریم:

(۱) Cleavage (برش)

(۲) Resealing (بستن) ← مستلزم این است که سر 5' (5'-end) DNA و 3'-end بعد از realign شدن دوباره به هم متصل شوند.

با اتصال دارو به سطح آنزیم DNA، endهای DNA، misalign شده و resealing مختل می‌شود و باعث می‌شود کمپلکس برش پایدار شود.

اثر سایتوتوکسیک داروهای مهارگر توپوایزومراز نیازمند این هست که دارو کمپلکس برش را گیر بیندازد (Trap)، و نه این که اثر کاتالیتیک آن را مهار کند. این اثر مهارکننده، توپوایزومراز را از آنتی فولات‌ها جدا می‌کند.

* مخمر که TOP1 ندارد، کاملاً ایمن به Camptothecin هاست.

و کاهش سطح آنزیمی در سلول‌های کنسری سبب مقاومت به دارو می‌شود.

* در مقابل در کنسر پستان: amplification در TOP2A که مکانش در کروموزوم کنار HER2 است، موجب اثر گذاری داروی آدریامایسین می‌شود.



* موتاسیون سلولی TOP1,2 باعث غیرحساس شدن سلول‌ها به trapping کمپلکس برش (cleavage complex=CC) و نتیجتاً مقاومت شدید به مهارکننده‌های این‌ها می‌شود.

* به مهارگرهای توپوایزومراز، Topoisomerase cleavage complex-targeted drugs هم گفته می‌شود.

TOP1CC:

Camptothecin و کشتن سلول‌های سرطانی با برخورد‌های حین رونویسی DNA

Replication collision **indenoisoquinolines**

(نیاز به برخورد چنگال replication و transcription)

این موضوع (۱) دلیل اهمیت drug exposure را توضیح می‌دهد و (۲) علت این که توقف رونویسی DNA موجب حفاظت از سلول در برابر camptothecin می‌شود را توضیح می‌دهد.

TOP2CC-targeted drug

Intercalator و **دی متیل پی** مخالف Camptothecin: نیازی به برخورد چنگال DNA

replication ندارند. حتی بعد از exposure=30 min، داروهای

این گروه مثل Doxorubicin و سایر موارد: ۹۹٪ سلول‌ها را

می‌کشند (بیشتر از تعداد سلول‌هایی که در فاز S سلولی هستند

که حدود ۵۰٪ را شامل می‌شوند).

یدوفیلو توکسین

مهارکننده‌های توپوایزومراز ۱

Irinotecan
Topotecan
Camptothecin

Irinotecan:

Prodrug است ← متابولیت‌ها ساخته می‌شود ← متابولیت فعال SN38 است. در کبد با کربوکسیل استراز

موارد مصرف:

FDA approve در:

(۱) درمان کولورکتال متاستاتیک به عنوان خط اول در همراهی 5FU/LV



- (۲) و به عنوان single agent در خط دوم درمان کولورکتال پروگرسو بعد از درمان 5FU based
- (۳) سایر: در کنار 5FU-oxaliplatin: خط اول درمان کنسر پانکراس
- (۴) در همراهی با cisplatin یا carbo: ریه small cell فرم extensive stage
- (۵) مری و GEJ
- (۶) معده
- (۷) Cervix
- (۸) گلیوم آناپلاستیک - گلیوبلاستوم
- (۹) NSCLC
- * عموماً تجویز IV
- * دوز:
- (۱) $125/m^2$ برای ۴ هفته سپس 2 w استراحت در همراهی 5FU/LV بولوس
- (۲) $180/m^2$ هر ۲ هفته همراه 5FU/LV انفوزیون
- (۳) $350/m^2$ هر ۳ هفته: single agent
- عوارض:

اسهال
شایع‌ترین
Myelosuppression

اسهال:

مکانیسم:

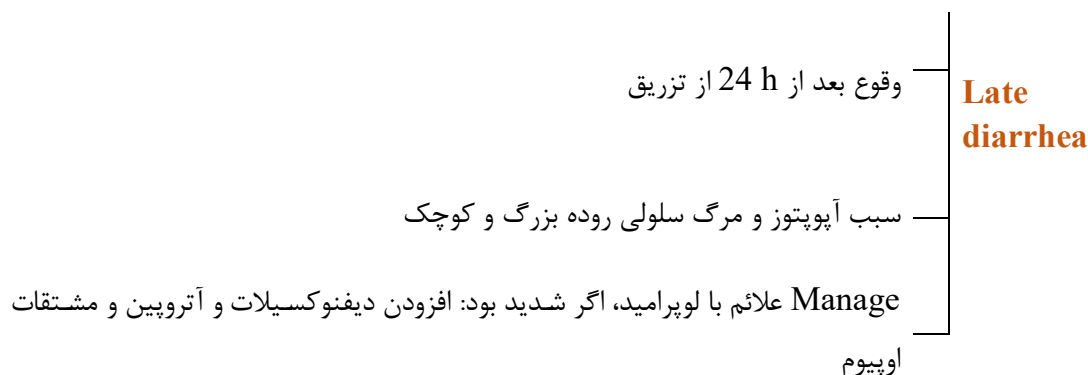
(۱) acute cholinergic effect (ناشی از مهار استیل کولین استراز حاصل از prodrug)

وقوع طی 24 h بعد تزریق
علائم: اسهال - کرامپ
درمان: آتروپین

early diarrhea



(۲) آسیب مخاطی مستقیم (ناشی از وجود SN38 و SN38G داخل لومن روده)



متابولیسم:

کبدی صفراوی < ۷۰ درصد

کلیه ← مابقی

Adjust:

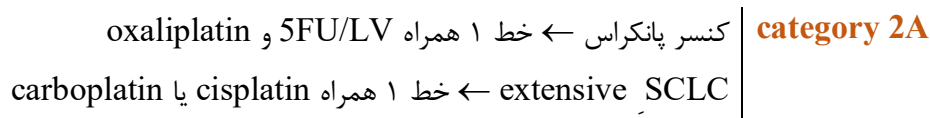
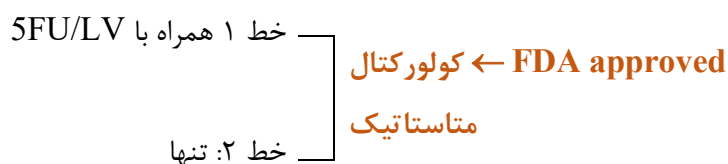
✓ SN-38 در کبد با واسطه UGT1A1 گلوکورونیده می‌شود و کمبودش باعث ↑ ریسک اسهال و میلو ساپرنش می‌شود.

↓ دوز در بیماران با موتاسیون هموزیگوت آلل UGT1A1*28 توصیه می‌شود.

تست FDA اپرو آن وجود دارد.

✓ در صورت اختلال عملکرد کبد و بیلی روبین بیش از ۵/۱ نیاز به ادجاست و کاهش دوز است.

نکات جدول Camptosar = Irinotecan



category 2B: مری، GEJ، معده، سرویکس، گلیوم، گلیوبلاستوم، NSCLC، تخمدان



Topotecan:

approve در کنسر تخمدان و SCLC (تک دارویی است)

در کنسر سرویکس: در همراهی با cisplatin

مؤثر در AML و MDS

دوز: $1/5/m^2$ (تجویز IV): انفوزیون 30 min روزانه برای ۵ روز (solid tumor) سپس 2 w استراحت
یا

$0/75/m^2$: انفوزیون 30 min روزانه برای ۳ روز در همراهی با cisplatin روز ۱ هر ۳ هفته (کنسر سرویکس)

خوراکی: $2/3/m^2$ روزانه ۵ روز پشت سر هم تکرار هر ۳ هفته (در SCLC اثر مشابه و تحمل مشابه داشته)

عوارض: شایع‌ترین: میلوساپرشن: عامل ↓ دوز



سایر عوارض: تهوع - استفراغ - اسهال - خستگی - آلرژی - ↑ گذرای آنزیم کبدی

متابولیسم: کلیوی خودش و متابولیت‌هایش دفع می‌شوند.

↓ دوز در بیماران کلیوی

GFR = 20-39 mL/min ← کاهش دوز ۵۰٪

نکته اضافه: از blood-brain barrier هم عبور می‌کند و دوز موجود در CSF 30 درصد دوز موجود در خون می‌شود.

نکات جدول: Hycamtin = Topotecan

FDA: سرویکس ← Stage IVB - عود - Persistent که قادر به درمان curative با جراحی و RT نباشیم.

تخمدان ← بعد از ناموفق بودن درمان اولیه

SCLC ← بعد از ناموفق بودن درمان اولیه

کلاس 2B: MDS AML

محصولات دیگر:

Etirinotecan pegol: پلیمر کنژوگه ایرینوتکان



Circulation در پلاسما طولانی‌تر
↓ تجمع SN38
در مقایسه با irinotecan

* فاز ۳ مطالعه NKTR-102: سود S در مقایسه با single agent نداشته.

ولی در بیماران با Metastasis: در همراهی با ↓ مرگ و میر بوده.

nanoliposomal irinotecan = onivyde: مدت باقی ماندن irinotecan و SN38 ↑

جلوگیری از تبدیل irinotecan به SN38

* فاز ۳ مطالعه NAPOLI-1: کنسر پانکراس progressive بعد از دریافت درمان gemzar based:

بیماران به سه دسته رندومیز شدند:

• ایرینوتکان نانولیپوزومال به همراه 5FU/LV

• ایرینوتکان نانولیپوزومال

• و 5FU/LV

که در دریافت کنندگان ایرینوتکان نانولیپوزومال و 5FU/LV بقا ۱/۶ ماه و در گروه 5FU/LV تنها ۲/۴ ماه بود ولی

میانه بقا در ایرینوتکان لیپوزومال به تنهایی یا در همراهی با 5FU/LV تفاوتی نداشت.

Onivyde: برای بیماران با آدنوکارسینوم پانکراس متاستاتیک که روی رژیم بر پایه جمسیتابین پیشرفت کرده اپروال

گرفت که دوز پیشنهاد شده 70 mg/m^2 / IV / 90 min / Q2w است.

Non-camptothecin TPO1 inhibitor تحت مطالعه است.

مهار کننده های توپوایزومراز ۲

۲ | ۱) DNA intercalator ← epirubicin, daunorubicin / mitoxantrone, actinomycin D, Dexrazoxane
۲) non-intercalator ← etoposide ← epipodophyllotoxin | کلاس

هر دو کمپلکس برش (CC) را گیر می‌اندازند.

انواع intercalator، به عنوان دومین اثر: باعث ↑ غلظت دارو می‌شوند.

Doxorubicin:

اثر آنتی کنسر گسترده‌تر نسبت به daunorubicin

مطالعات سبب کشف داروهایی با توکسیسیتی کمتر

لیپوزومال دوکسوروبیسین
Idarubicin
Epirubicin

شد:



اثر آنتی کنسر

* سبب تولید رادیکال‌های آزاد اکسیژن ←

نتیجه:

آسیب قلبی و کاردیوتوکسیته

* آنتراسیکلین‌ها سوبسترا برای P-glycoprotein و Mrp-1 هستند که سبب efflux (برون‌ریزی) دارو شده و عامل اصلی مقاومت دارویی هستند.

* FDA Doxorubicin: ALL - AML - CLL - هوچکین - Non Hodgkin - منتل - مالتیپل میلوم - سارکوم کاپوزی - مایکوزیس فانگوئیدز - کنسر پستان (advanced , adjuvant) - پروستات Advance - معده Advance - یوئینگ - تیروئید - نفروبلاستوم Advance NSCLC - تخمدان Advance - مثانه Advance - کنسر سرویکس - تومور سلول لانگرهانس.

سایر موارد ← سارکوم بافت نرم - استئوسارکوم - کارسینوئید - کنسر کبدی.

دوز: 30-75/m² هر 3 هفته IV

Toxicity: ✓ ساپرس مغز استخوان acute dose limiting هست.

✓ موکوزیت

✓ آلופسی

پروفیلاکسی ضدتهوع در فرم‌های بولوس داروی

آدریامایسین

✓ تهوع

✓ استفراغ

✓ اسهال

* مصرف infusion طولانی با تهوع کمتر و / کاردیوتوکسیته کمتر همراه است.

* ممکن است ادرار قرمز شود.

خطر نکروز شدید پوست و بافت نرم اطراف

* extravasation دارو به زیرجلد

↓ بنابراین

اثر شدید vesicant دارد که ممکن است

* تزریق با رگ مرکزی توصیه

نیازمند دبیردمان جراحی و پیوند پوست شود.

می‌شود.

سایر toxicity ها: ✓ لوکمی ثانویه

✓ Radiation recall ← ایجاد التهاب در محل‌هایی که قبلاً رادیوتراپی شده‌اند.

← سبب پریکاردیت - افیوژن پلور - راش



متابولیسم: پاکسازی: با تبدیل شدن به متابولیک‌ها و ترشح صفراوی زیر ۱۰٪ ← کلیوی

کاهش دوز: در بیماران با $Bili \uparrow$ انجام می‌دهیم. $Bili$:

$1/2 \rightarrow 3$: $50 \downarrow$ درصد

$3/1 \rightarrow 5$: $75 \downarrow$ درصد

$5 <$: توقف

Liposomal Doxorubicin Pegylated liposomal

✓ کاردیوتوکسیته کمتر ← حتی دوز $500/m^2$

✓ تهوع و استفراغ کمتر

✓ میلو ساپرنشن کمتر

hand foot syn.

- Flushing - تنگی نفس - ادم -

- تب و لرز - راش - برونکواسپاسم - = Acute infusional reaction

Hypertension

✓ عارضه مختص

لیپوزومال



جلوگیری ← دوز شروع: 1 mg/min طی $10-15 \text{ min}$ ابتدایی و افزایش آن

تا نهایتاً در 60 min پایان یابد.

دوز: $50/m^2$ IV infusion هر ۴ هفته ۴ کورس: تخمدان

$20/m^2$ IV infusion هر ۳ هفته: سندرم کاپوزی مرتبط با AIDS

$30/m^2$ IV infusion روز ۱، ۴، ۸ و ۱۱ هر ۳ هفته: در همراهی با Bortezomib در multiple myeloma

Daunorubicin:

در تومورهای solid اثر کمتر از Doxo

FDA: ALL و AML

دوز:

* $30-45 \text{ m}^2/\text{day}$ تزریق طی $3-5 \text{ min}$ در ۳ روز متوالی در همراهی با کمو

* در اطفال با ALL ← $25/m^2$ در همراهی با vincristine و prednisolone

* کودک زیر ۲ یا $BSA > 0.5$ ← 1 mg/kg ترجیح داده می‌شود.

* در AML: $60 \text{ m}^2/\text{day}$ تا ۹۰ در ۳ روز متوالی در فاز induction در همراهی با کمو.



عوارض: مشابه Doxo: میلوساپرشن

- کاردیوتوکسیته
- تهوع
- استفراغ
- آلوشی
- اثر vesicant
- متابولیسم: کبدی
- حذف دارو: ادراری

در صورت اختلال عملکردی کبدی یا کلیوی: ↓ دوز

$$\downarrow \text{دوز } 50\% \left| \begin{array}{l} \text{Cr} < 3 \\ \text{Bili} < 3 \end{array} \right.$$

Bili: 1.2-3: ↓ دوز 25%

Epirubicin:

اپی مر doxo

* FDA: پستان: Adj

دوز: $60-120 \text{ m}^2$ هر 3-4 هفته

عوارض: توکسیته مشابه doxo: ولی در کل بهتر تحمل می‌شود.

متابولیسم ← کبد کمک به دفع دارو: لذا در صورت اختلال عملکرد کبدی

↓

dose adjustment

↓

$$\downarrow \text{دوز } 50\% \left| \begin{array}{l} \text{1.2-3 Bili} \\ \text{آمینوترانسفراز } 2-4\% \text{ نرمال} \end{array} \right.$$

$$\downarrow \text{دوز } 75\% \left| \begin{array}{l} \text{3 < Bili} \\ \text{آمینوترانسفراز } < 4\% \end{array} \right.$$

در نارسایی کلیه توضیح مشخصی وجود ندارد ولی برای $\text{Cr} < 5$ توصیه می‌شود.

Idarubicin:

محصول سنتتیک dauno است.

* FDA: درمان ترکیبی در AML همچنین در ALL کاربرد دارد.

دوز: 12 m^2 ، 3 روز متوالی، به طور typic در ترکیب با cytarabine



توکسیتیه: مشابه dauno

Bili: 2.6-5 : ↓ دوز ۵۰٪

متابولیسم: صفراوی

Bili < ۵: منع مصرف

کمی کلیوی

در نارسایی کلیه هم ↓ دوز توصیه شده ولی گایدلاین مشخصی وجود ندارد.

(جدول ۹-۴)

TABLE 9.4 U.S. Food and Drug Administration–Approved Topoisomerase II Inhibitors in Clinical Use			
Compound	Tumor Type	Clinical Indication	Major Toxicities
I. Anthracyclines			
Doxorubicin (Adriamycin)	Breast carcinoma ALL AML Wilms tumor Neuroblastoma Sarcomas Ovarian cancer Transitional cell bladder cancer Thyroid cancer Gastric cancer Hodgkin lymphoma Non-Hodgkin lymphoma	Adjuvant setting with axillary LN involvement following resection of primary breast cancer In combination with other cytotoxic agents	Dose-dependent cardiotoxicity Myelosuppression
Pegylated liposomal doxorubicin (Doxil)	Ovarian cancer AIDS-related Kaposi sarcoma Multiple myeloma	After failure of platinum-based chemotherapy After failure of prior systemic chemotherapy	Myelosuppression Stomatitis Hand-foot syndrome Dosage reduction recommended with hepatic dysfunction In combination with bortezomib
Daunorubicin (Cerubidine)	ALL AML	Induction therapy	Dose-dependent cardiotoxicity Myelosuppression
Epirubicin (Ellence)	Breast cancer	Adjuvant therapy in patients with evidence of axillary node tumor involvement following primary resection	Dose-dependent cardiotoxicity Myelosuppression
Idarubicin (Idamycin)	AML	Induction therapy	Dose-dependent cardiotoxicity Myelosuppression
II. Anthracenediones			
Mitoxantrone (Novantrone)	Prostate cancer AML	Hormone-refractory prostate cancer	Myelosuppression
Dactinomycin (Cosmegen)	Wilms tumor Rhabdomyosarcoma Ewing sarcoma Nonseminomatous testicular cancer Gestational trophoblastic neoplasia		Myelosuppression
III. Epipodophyllotoxins			
Etoposide (Vepesid)	Small-cell lung cancer Testicular cancer	First line in combination First line in combination	Myelosuppression
Teniposide (Vumon)	Pediatric lymphoblastic leukemia	Refractory setting	Myelosuppression

LN, lymph node; ALL, acute lymphoblastic leukemia; AML, acute myeloid leukemia.