

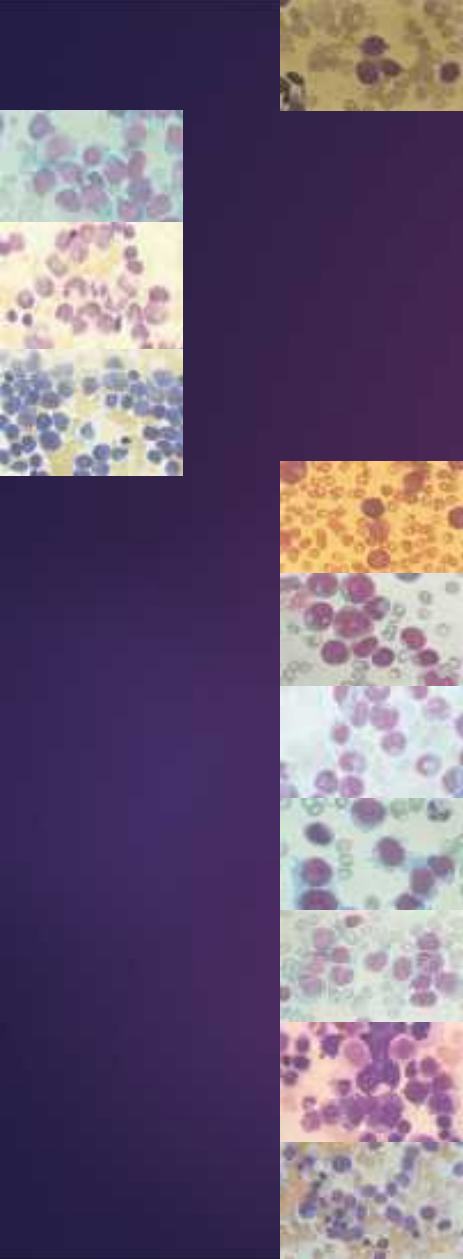
History of Chemotherapy

Era of modern chemotherapy began in 1940s.early

Goodman and Gilman first administered nitrogen mustard to patients with lymphoma.

nitrogen mustard was developed as a rather than as a medicine..war gas

toxic effects on the lymphatic system led to . trials.clinical



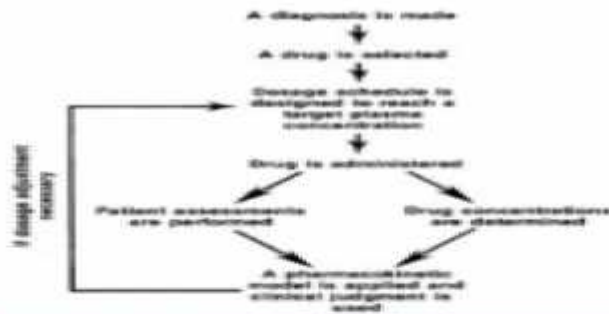
في مرحلة الحرب العالمية الثانية World War II:

خردل النيتروجين Nitrogen Mustards

- ★ تم إيجاد هذه المادة في فترة الحرب العالمية الثانية لكن اعتُبر استعمال هذه المادة من المحرّمات في الحرب.
- ★ كان الملاحظ أن البحارة الذين تعرضوا إلى هذه المادة سنة 1943 حصل لديهم تضوُّب في مخازن نقي العظم و الغدد اللمفاوية (التي موس..) لديهم.
- ★ اكتشف العالمان غولدمان و غيلمان في جامعة "Yale" أن الأورام اللمفاوية في الفئران استجابت على العلاج بالـ Nitrogen Mustards، و بذلك قاموا بإقناع أحد الجراحين بتطبيق العلاج على بعض مرضى الأورام اللمفاوية (لمفوما لا هودجكن NHL) بدلاً من العلاج الجراحي.
- ★ هذا الإجراء تم في 1943 لكن لم يتم الإفصاح عنه حتى 1946.
- ★ إن أكلة الغوانين التي قام بها الـ Nitrogen Mustards، قامت بتثبيط انقسام الخلايا و بالمحصلة حصل الموت الخلوي المبرمج على الخلايا الورمية.
- ★ كانت التجربة واعدة على الرغم من أن الاستجابة كانت قصيرة و النتيجة الأخيرة كانت النكس.

خصائص الأدوية

يعتبر انتقال الدواء من أطباق البتري (In Vitro) ليطبق على البشر قفزة كبيرة، و لكن لماذا تفشل العديد من الأدوية الواعدة عندما تطبق على الانسان (In Vivo).



1. Pharmacokinetics:

دراسة مسار الدواء في الجسم عن طريق دراسة:

- A. الامتصاص.
- B. التوزع.
- C. الاستقلاب.
- D. التصفية.

2. Pharmacodynamics:

دراسة تركيز الدواء المطلوب في موقع التأثير.

3. Pharmacogenomics:

هي العلاقة بين الاختلاف الجيني بين الأفراد و حركية و ديناميكية الدواء.

أنماط العلاج الكيماوي (هام)

• Adjuvant chemotherapy:

- ١ يعطى **بعد** الجراحة، وعندما لا يبقى هنالك أي أثر يمكن كشفه للسرطان أو نقاتله.
- ٢ يعطى للقضاء على النقاتل المجهرية Micrometastases وتقليل فرصة النكس.

• Neoadjuvant chemotherapy:

- ١ يعطى **قبل** الجراحة، و لا يُفني مطلقاً عن الجراحة حتى لو اختفى الورم سريرياً.
- ٢ يعطى لتقليص حجم الورم تمهيداً لاستئصاله.

لا يوجد مفهوم "الاستجابة" عند المعالجة ب Adjuvant لأن الورم قد تم استئصاله و الحديث عن فعالية ال Adjuvant يكون من خلال النظر إلى "البقاء survival".
أما Neoadjuvant فتكون فعاليته من خلال مفهوم "استجابة الورم Response".

• Palliative chemotherapy:

- ١ يعطى **لتخفيف** أو تلطيف الأعراض و **تحسين** Improve حياة المريض.

• Curative chemotherapy:

- ١ **أكثر سمية** (عنف) و يسبب سمية وأذى أكثر.

• First Line Treatment:

- ١ مصطلح يشير إلى العلاج الذي يعطى **عند مرضى Stage IV** و الذين لا يمكن أن يتحقق الشفاء الكامل لديهم (حيث أن مريض Stage IV في الكولون مع نقيلة واحدة يمكن السيطرة عليها، يكونون قابليين للشفاء و بالتالي يدعى علاجهم بعد استئصال الورم و النقيلة ب Adjuvant chemotherapy وليس First Line Treatment).

حساب الجرعة الملائمة للدواء الكيماوي

يتم حساب الجرعة المناسبة لكل دواء بالاعتماد على أحد الأمور التالية:

1. جرعة ثابتة *Fixed Dose*:

جرعة **موحدة** تعطى لكل المرضى بغض النظر عن العوامل المختلفة بين المرضى.

مثال: دواء Pertuzumab (دواء هدفي)

تكون أول جرعة له 840 ملغ وريدياً ثم تصبح الجرعات اللاحقة 420 ملغ لكل المرضى.

2. جرعة معتمدة على العمر *Age Based Dose*:

تختلف الجرعة **حسب عمر المريض**.

مثال: جرعة العلاج الكيماوي عند الأطفال تختلف عن الجرعة لدى البالغين.

3. جرعة معتمدة على الوزن *Weight Based Dose*:

تختلف الجرعات حسب وزن المريض مقدراً **بالكيلوغرام** نحسب فيها وزن المريض الكلي

مثال: Bevacizumab (دواء هدفي)، 5 ملغ/كلغ وريدياً كل أسبوعين.

4. جرعة معتمدة على مساحة سطح الجسم *Body Surface Area*:

الأكثر شيوعاً و تحسب بالقانون
$$\sqrt{\frac{\text{weight (Kg)} \times \text{Height (inch)}}{3600}}$$

مثال: Cisplatin 75 مغ/م² وريدي كل 3 أسابيع.

5. وسائل أخرى لتحديد الجرعة:

بناءً على معادلة كالفيرت *Calvert Equation* لـ Carboplatin و يوضع بعين الاعتبار

البولة و الكرياتينين و الأمونيا و وظائف الكلية (يجب الانتباه في حال وجود قصور كلية).

مجموعة الأورام التعاونية الشرقية ECOG Eastern Cooperative Oncology Group

- بناءً على مرحلة أو نوع السرطان هل يمكن أن نعطي شخصاً رياضياً نفس الجرعة التي نعطيها لشخص مدخن عمره 70 عاماً و يخضع لتحال دموي (غسيل كلية)؟
- وضعت هذه المجموعة معايير هدفها:
 - ” قياس مدى تأثير المرض على الحياة اليومية.
 - ” تستخدم على نطاق واسع في التجارب السريرية.
- إن تغيرات الـ Performance Status هي أحد الأسباب التي تغير الجرعات و العلاجات.
- فالمريض الذي عمره 70 سنة، نبدأ معه بجرعة أقل أو يخضع لعلاج مختلف.
- الجدول أدناه يوضح درجات حددتها هذه المجموعة (للاطلاع):

Grade	Description
0	Fully active, able to carry on all pre-disease performance without restriction
1	Restricted in physically strenuous activity, but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature, e.g., light house work, office work
2	Ambulatory and capable of all self care, but unable to carry out any work activities. Up and about more than 50% of waking hours
3	Capable of only limited self care, confined to bed or chair more than 50% of waking hours
4	Completely disabled. Cannot carry on any self care. Totally confined to bed or chair
5	Dead

لتحقيق نتيجة أفضل يعطى أكبر جرعة يمكن للمريض تحملها خلال ، أقصر فترة زمنية ممكنة

مبادئ هامة:

- + انتشر في الـ 1940 الاعتقاد بأن تعطل الدورة الخلوية يمكن أن يؤثر على نمو السرطان.
- + المشاركة الدوائية يمكن أن تمنع مقاومة الخلايا الورمية للعلاج و تحسن النتائج.
- + نمو الخلية السرطانية ليس ثابتاً.
- + يمكن إعطاء العلاج الكيماوي بجرعات و بتواترات مختلفة و يمكن أن يتم المشاركة الدوائية.
- + تأثير الأدوية في طبق البتري (بالمخبر) يختلف عن الأثر في الجسم، بسبب تداخل عوامل أخرى.
- + العلاج الكيماوي له تأثير سام على جميع الخلايا، و الأكثر تأثراً هي الأكثر انقساماً.
- + يتم تحديد الجرعة الأنسب للعلاج الكيماوي بما يتناسب مع المريض و السرطان.

في السرطان كما في غيره من الأمراض نحن نتعامل مع مريض و ليس مع مرض

آلية عمل العلاج الكيماوي

السيطرة على العمليات الحيوية

- بعض الأدوية تثبط اصطناع و تركيب الـ DNA (5Fluorouracil مضاد استقلاب).
- بعض العوامل تثبط عمليات نقل الإشارة (Kinase inhibitor).
- بعضها يثبط تركيب البروتين (L-Asparaginase) أو عمل الأنابيب الدقيقة (Taxanes).

التأثير على الدورة الخلوية (هام)

بناءً على التأثير، تقسم الأدوية المستعملة في العلاج الكيماوي إلى صنفين:

A. أدوية تؤثر على الدورة الخلوية Cell cycle specific drugs.

☑ هذه الأدوية تتداخل على الخلايا المنقسمة بسرعة.

☑ الطورين S و M لهما أهمية خاصة في الاستجابة لهذا النوع من الأدوية.

☑ معظم الأدوية تندرج تحت هذا الصنف من الأدوية، و تكون معظمها من مضادات الاستقلاب.

B. أدوية لا تؤثر على الدورة الخلوية Cell cycle non-specific drugs.

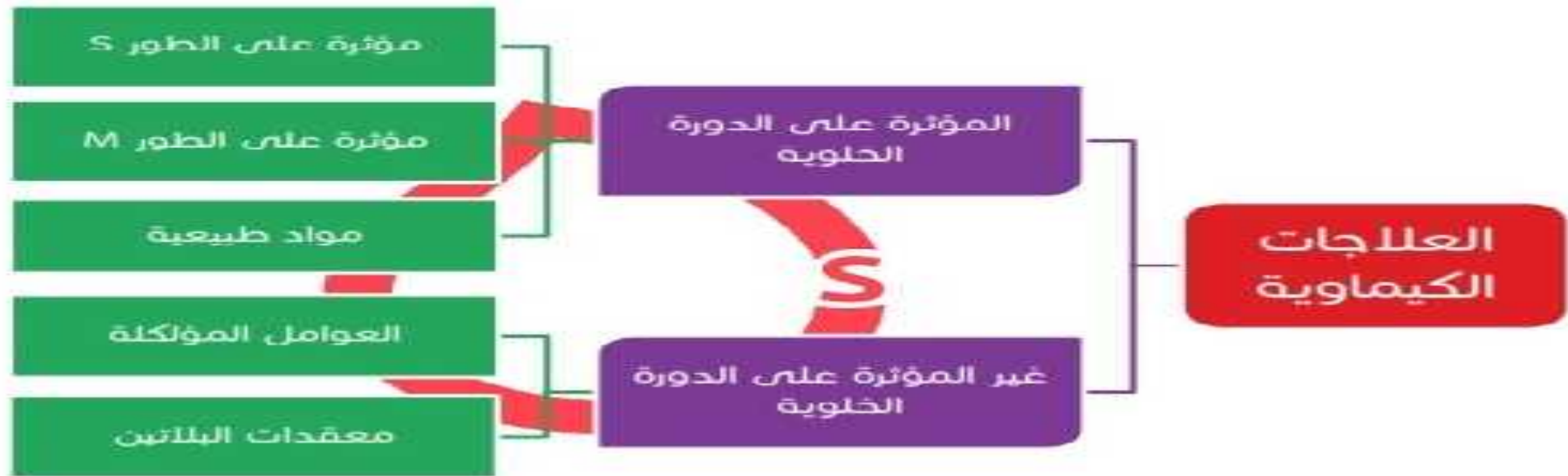
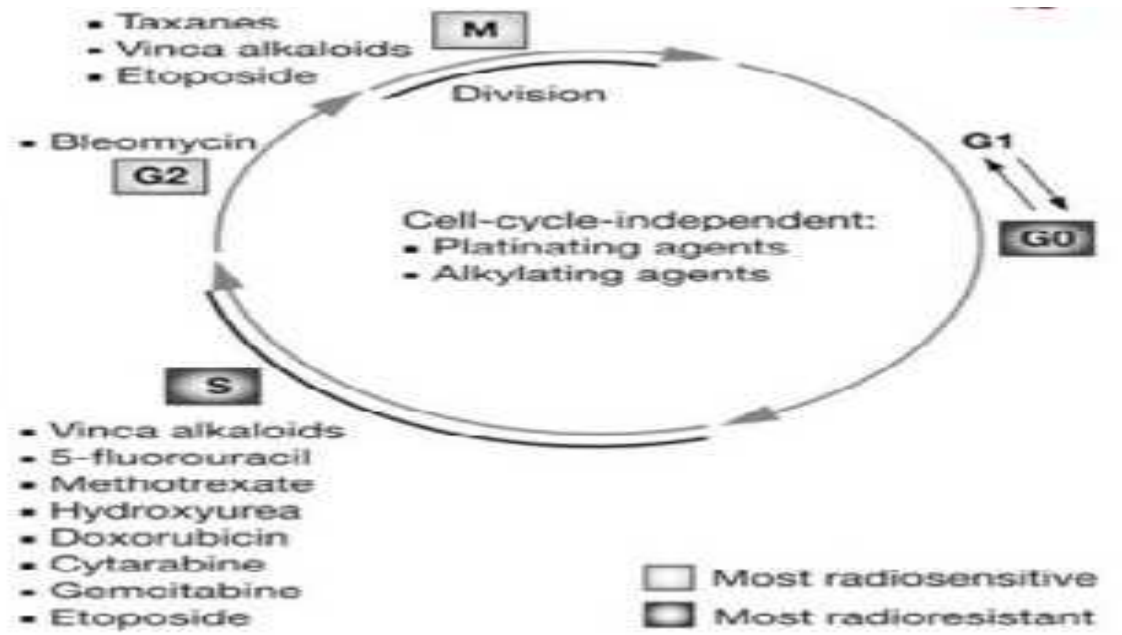
☑ هذه الأدوية يمكنها أن تتداخل على خلايا أبطأ نمواً.

☑ تسبب الضرر في أي طور تكون فيه الدورة الخلوية وليس فقط في طور الانقسام.

☑ أشهرها هي العوامل المؤلكلة و البلاطينات Alkylating & Platinating Agents

Classification of Chemotherapeutic Agents

Cell Cycle–Specific (CCS) Agents	Cell Cycle–Nonspecific (CCNS) Agents
Antimetabolites Capecitabine Cladribine Cytarabine Fludarabine 5-Fluorouracil (5-FU) Gemcitabine 6-Mercaptopurine (6-MP) Methotrexate (MTX) 6-Thioguanine (6-TG)	Alkylating agents Busulfan Carmustine Cyclophosphamide ← Lomustine Mechlorethamine Melphalan Thiotepa
Antitumor antibiotic Bleomycin	Anthracyclines Daunorubicin ← Doxorubicin ← Epirubicin Idarubicin Mitoxantrone
Epipodophyllotoxins Etoposide Teniposide	Antitumor antibiotics Dactinomycin Mitomycin
Taxanes Albumin-bound paclitaxel Docetaxel Paclitaxel	Camptothecins Irinotecan ← Topotecan
Vinca alkaloids Vinblastine Vincristine Vinorelbine	Platinum analogs Carboplatin Cisplatin Oxaliplatin



الأدوية غير المؤثرة على الدورة الخلوية

أولاً: العوامل المؤلكلة Alkylating Agents

• أصنافها مختلفة و غالباً تستعمل بالتشارك مع الأدوية المؤثرة على الدورة الخلوية.

أمثلة عن أدوية من هذا الصنف:

- Nitrogen mustards (Mechlorethamine, cyclophosphamide, ifosfamide).
- Ethyleneimines (thiotepa, altretamine).
- Alkyl Sulfonates (Busulfan).
- Nitrosureas (Carmustine).
- Triazines (Dacarbazine).

الـ cyclophosphamide هو الأهم و يشار إليه باسم Endoxan أو Cytosan.

الاستخدامات:

- ✓ الأورام الصلبة (الثدي و البروستات و الساركومات..).
- ✓ الخلايا الدموية (لوكيميا، لمفومات، ورم نقوي).
- ✓ أمراض غير سرطانية كالأدواء الرثيانية.

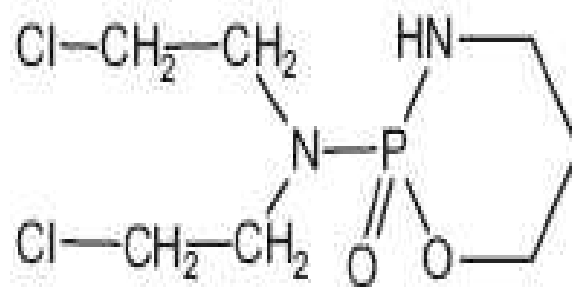
الآثار الجانبية للعلاج الكيماوي بالعوامل المؤلكلة:

- × تثبيط نقي العظم يؤثر يتعلق **بكثافة** الجرعة و هو أكثر ما يدقنا إلى تحديد الجرعة.
- × يمكن أن تقوم بتقليل الصقيحات (نقص صقيحات ← مشاكل نزف)، تنقص الكريات البيض (نقص عدلات ← أخماج انهازية)، تنقص الكريات الحمر (أنيميا ← وهن).
- × تثبيط حاد للنقي (cyclophosphamide, ifosfamide) أو متأخر في النقي (Carmustine).
- × قرحات على الأغشية المخاطية و قد يحصل نزف هضمي.
- × إقياءات و غثيان تختلف اعتماداً على العامل المستخدم، و يختلف أثرها من ساعات لعدة أيام.
- × إسهال أو إمساك، تجفاف، فشل كلوي، نزف هضمي، سوء تغذية، تمزق مخاطية المريء.

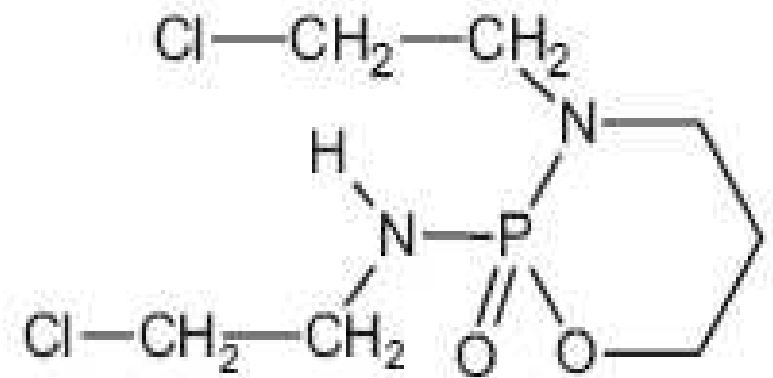
السيكلوفوسفاميد يعطي فمويّاً أو وريديّاً، يتحول في الجسم إلى مستقلب فعال. **آثاره الجانبية** التهاب مثانة، فشل كلوي، تثبيط نقي، تساقط أشعار، اضطباغ أظافر. **يستعمل** في الأمراض الرثيانية، الأورام الصلبة، الخلايا الدموية و عمليات زرع النقي.

Alkylating Agents

Main effect is on DNA synthesis with most cytotoxicity to rapidly proliferating cells



Cyclophosphamide



Ifosfamide

Cyclophosphamide and Toxicity

600 MG/M2 (BREAST- SARCOMA-CLL-NHL)

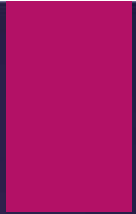
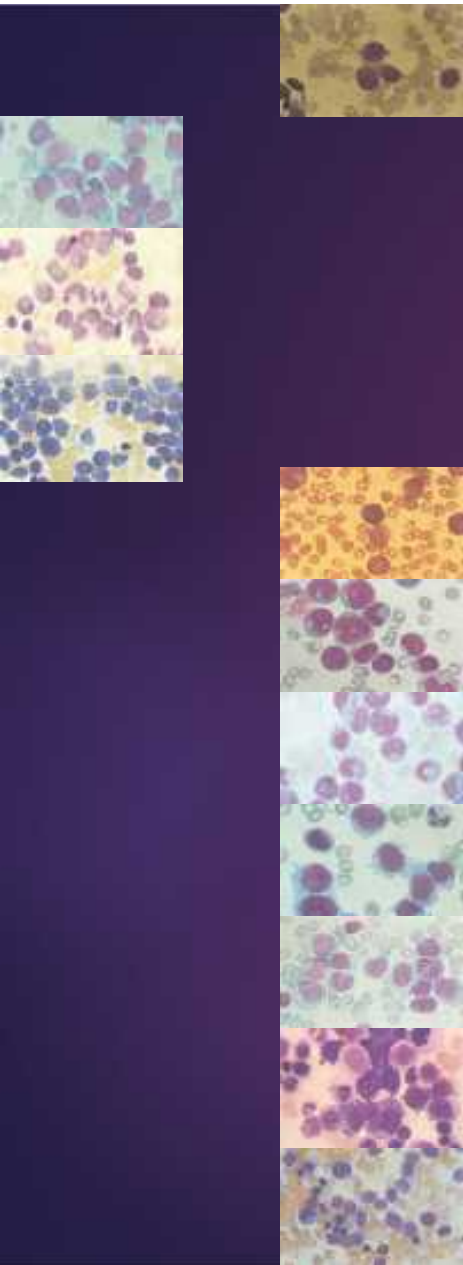
Myelosuppression

principle dose-limiting toxicity.

primarily leukopenia.

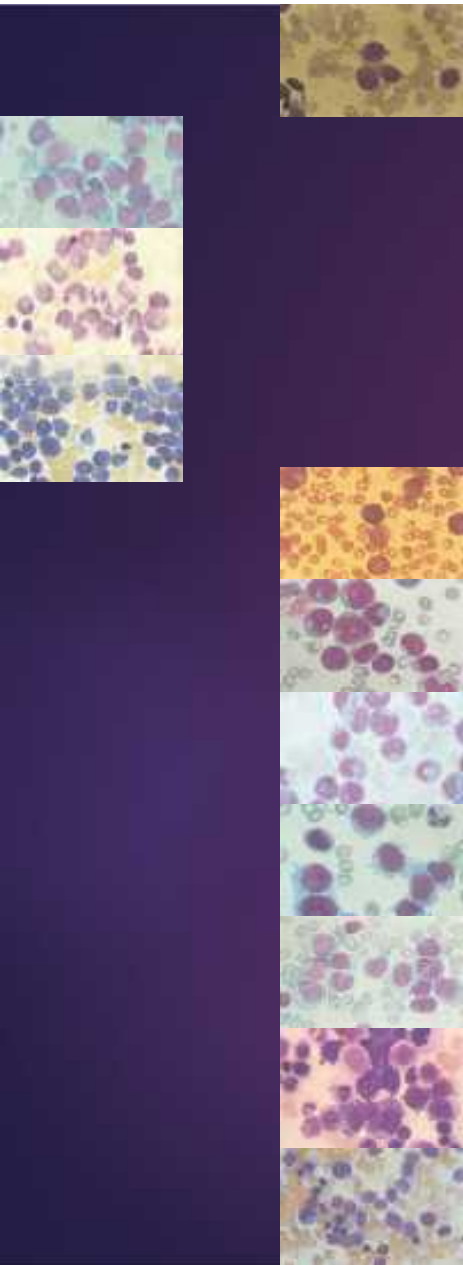
Hemorrhagic cystitis

- *acrolein metabolite.
- *associated with high-dose therapy.
- *more common in poorly hydrated or renally compromised patients.
- *onset may be delayed from 24 hours to several weeks.
- *manifests as gross hematuria.
- *aggressive hydration required with high dose therapy
mesna administration.
- *management: increase IVF, mesna, total bladder irrigation



Cyclophosphamide Toxicity

- *Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone.
- *Alopecia.
- *Highly emetogenic if $\geq 1500 \text{ mg/m}^2$

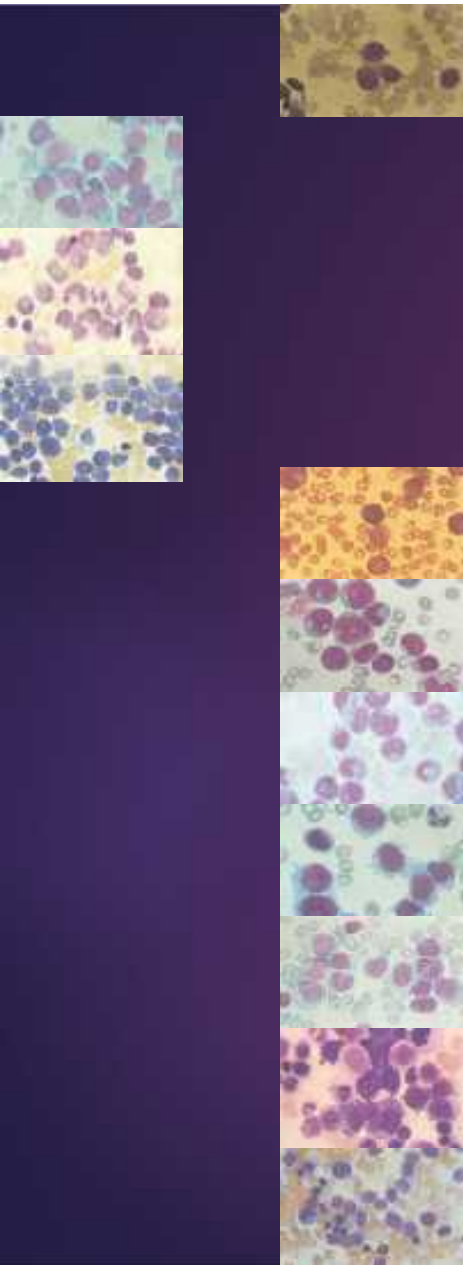


Ifosfamide Toxicity

1-2 G/M2 d1-d5.....(.Sarcoma –ICE (NHL)

Hemorrhagic cystitis

- *excretion of **acrolein** into the urinary bladder.
- *greater with bolus regimen.
- *higher after ifosfamide than after equivalent doses of cyclophosphamide
- symptoms of dysuria and urinary frequency.
- *mesna binds acrolein.
- *routinely recommended to protect against urothelial toxicity.
- *treatment of hemorrhagic cystitis requires evacuation of clots and continuous bladder irrigation; prostaglandins, or high-dose tranexamic acid have been tried with varying results.



ثانياً: معقدات البلاتينيوم Platinum Complexes

- يكون تأثيرها مشابهاً للعوامل المؤلكلة (بدون القيام بألكلة تكلوتيدات الغوانين).

أمثلة عن أدوية من هذا الصنف

- الـ Carboplatin.

- الـ Cisplatin.

- الـ Oxaloplatin.

الاستخدامات:

✓ الـ Cis\ Carboplatin في الأورام الصلبة (أورام الرئة و الرأس و العنق و البروستات و المثانة).

✓ Oxaloplatin في أورام السبيل الهضمي (أورام المعدة و البنكرياس و الكولون و المستقيم).

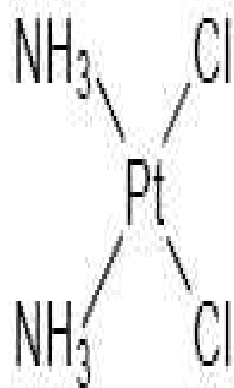
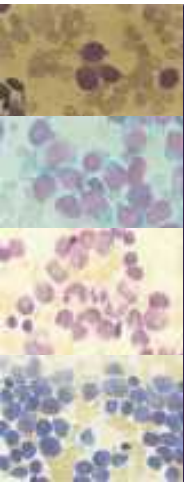
الآثار الجانبية للعلاج الكيماوي بمعقدات البلاتينيوم (هام جداً):

× سمية كلوية (أشد عند استعمال الـ Cisplatin).

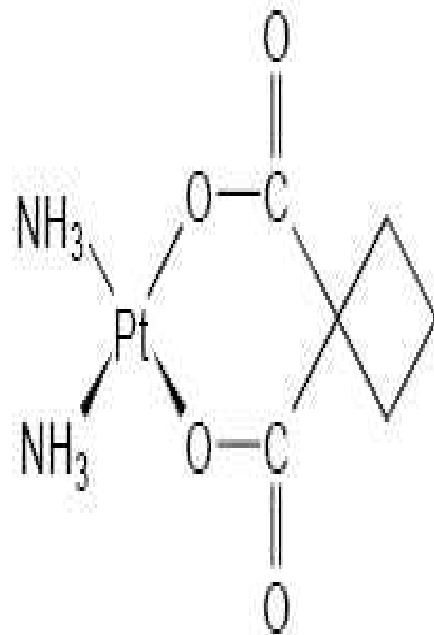
× تثبيط نقي (أشد عند استعمال الـ Carboplatin).

× سمية للأعصاب المحيطية (أشد عند استعمال الـ Oxaloplatin).

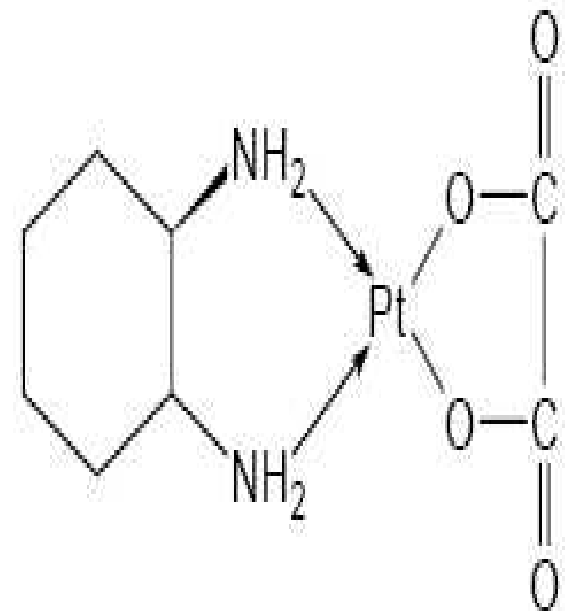
The Platinums



Cisplatin



Carboplatin



Oxaliplatin

Cisplatin Toxicity

MOST SOLID TUMORS(lung- breast) 75Mg/m²

Hematologic toxicity

can affect all 3 blood lineages

minor neutropenia, thrombocytopenia, and **ANEMIA.**

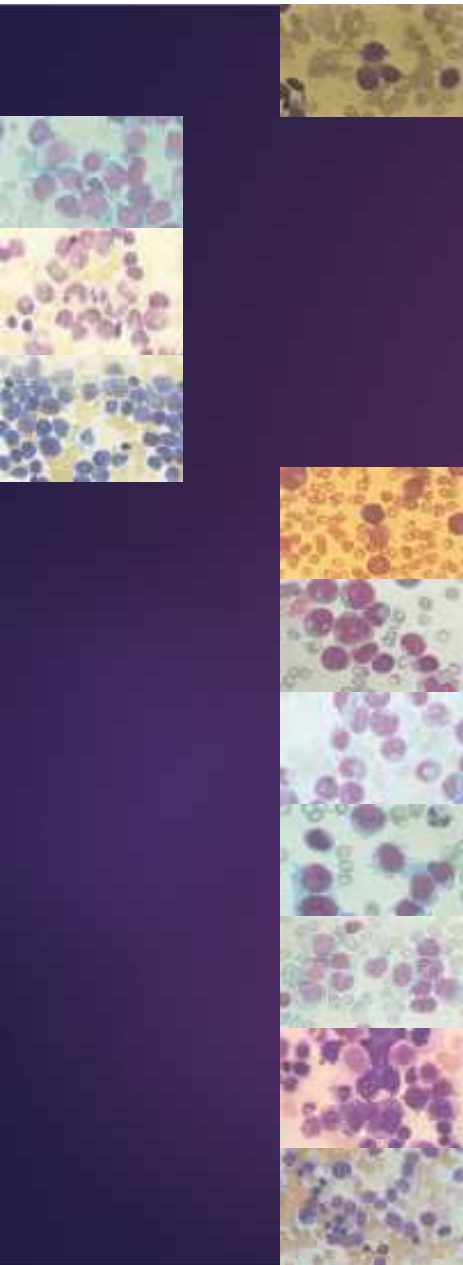
its mild hematologic toxicity has allowed its combination with highly myelosuppressive chemotherapy

Ototoxicity

audiograms show bilateral and symmetrical high frequency hearing loss

usually **irreversible.**

caution with other drugs (**aminoglycosides**)



Cisplatin Toxicity

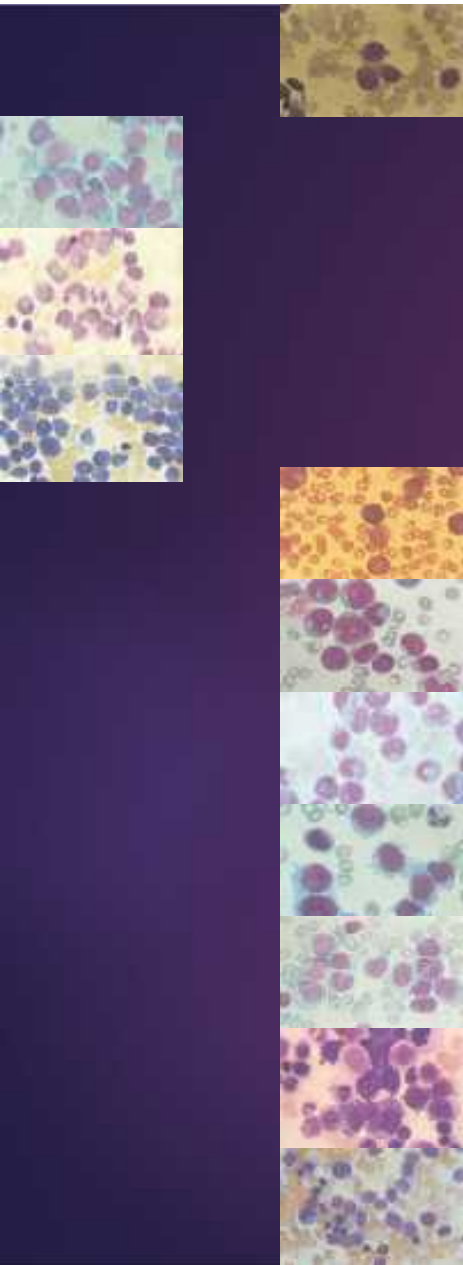
Neurotoxicity

dose-limiting toxicity

*most common symptoms are peripheral neuropathy and hearing loss.

*less common include Lhermitte's sign (electric shock-like sensation transmitted down the spine upon neck flexion) autonomic neuropathy, seizures, encephalitic symptoms, and vestibular disturbances.

recovery is typically incomplete •



Cisplatin Toxicity

Nephrotoxicity

dose-limiting toxicity.

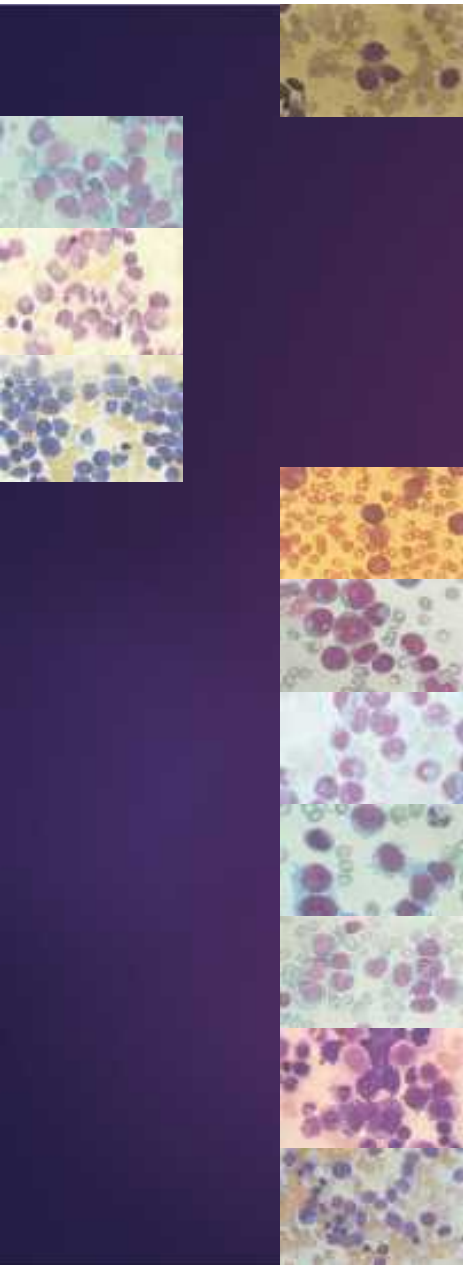
renal damage is **usually reversible** but rarely can be irreversible and require dialysis.

platinum concentrations are **higher in the kidney** than in the plasma or other tissues

initiating event is proximal tubular lesion

secondary events such as disturbances in distal tubular reabsorption, renal vascular resistance, renal blood flow, and glomerular filtration, and polyuria seen 2 to 3 days later

hypomagnesemia develops in about **75%** of patients, beginning 3 to 12 weeks after therapy and persisting for months to years....



Cisplatin Toxicity

Nausea and vomiting

acute or delayed

highly emetogenic if use doses \geq than 50 mg/m²

moderately emetogenic if use doses \leq 50 mg/m²

severe if not adequately prevented with appropriate medications

typical anti-emetic regimen

dexamethasone 12 mg po day 1 then 8 mg po daily x 3 days

ONDASTERON 8mg IVP day 1

metoclopramide 10 mg every 4 hours prn N/V

Cisplatin Nephrotoxicity

Preventive Measures

aggressive saline hydration (enhance urinary excretion)*

*lower doses may require less hydration.

*infuse over 24 hours.

*avoid other nephrotoxic agents.

*magnesium supplementation.

predisposing factors to developing nephrotoxicity include age 60 years or older, higher doses,

, pretreatment GFR < 75 ml/min,

cumulative dose,

low albumin,

single dose compared with daily x 5 administration schedules

Cisplatin Administration

Mixed in 250 - 1000 ml NS

Infused over at least 1 hours

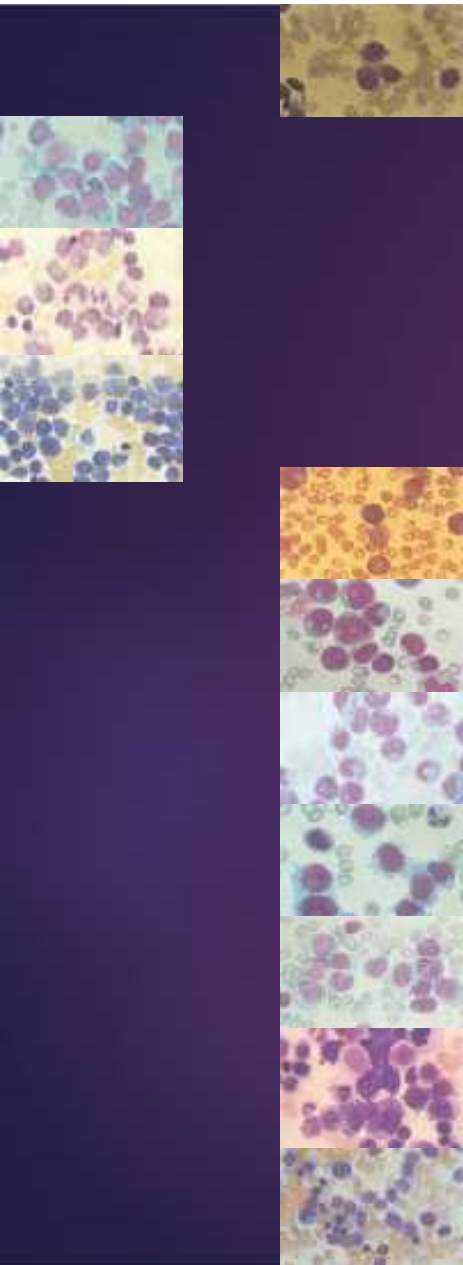
Pre-hydration of 250 – 1000 mL NS depending on dose

Caution in patients with HF who cannot tolerate this amount of fluids

*May require furosemide IVP

***Post-hydration with 1 Liter NS**

instruct patient to drink 6 – 8 full glasses of water/day (1.5 – 2 Liters/day) at home)



Carboplatin Toxicity

Moderately emetogenic

Renal impairment is rare

because it is excreted primarily in the kidneys as an unchanged drug, it is not directly toxic to the renal tubules

Neurotoxicity is rare

Myelosuppression

especially **THROMBOCYTOPENIA**

dose-limiting toxicity

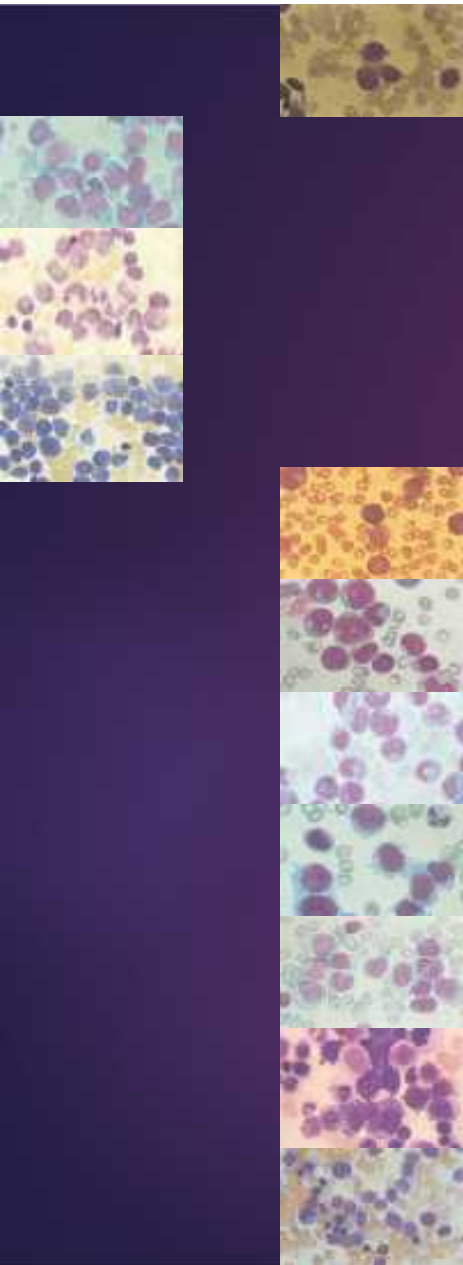
cumulative

Hypersensitivity reaction

thought to be due to type I hypersensitivity (IgE mediated)

incidence of hypersensitivity seems to be correlated with increased number of cycles of carboplatin administered

risk of hypersensitivity due to carboplatin exposure significantly increases during the sixth cycle, and it continues to increase up to cycle 8



Oxaliplatin Toxicity

| colorectal cancers ---pancreatic cancers
85mg/m²

Gastrointestinal

Moderate emetogenicity.
Diarrhea.

Minimal hematologic toxicity

Thrombocytopenia is dose-related (doses > 135 mg/m²)
mild neutropenia
mild anemia

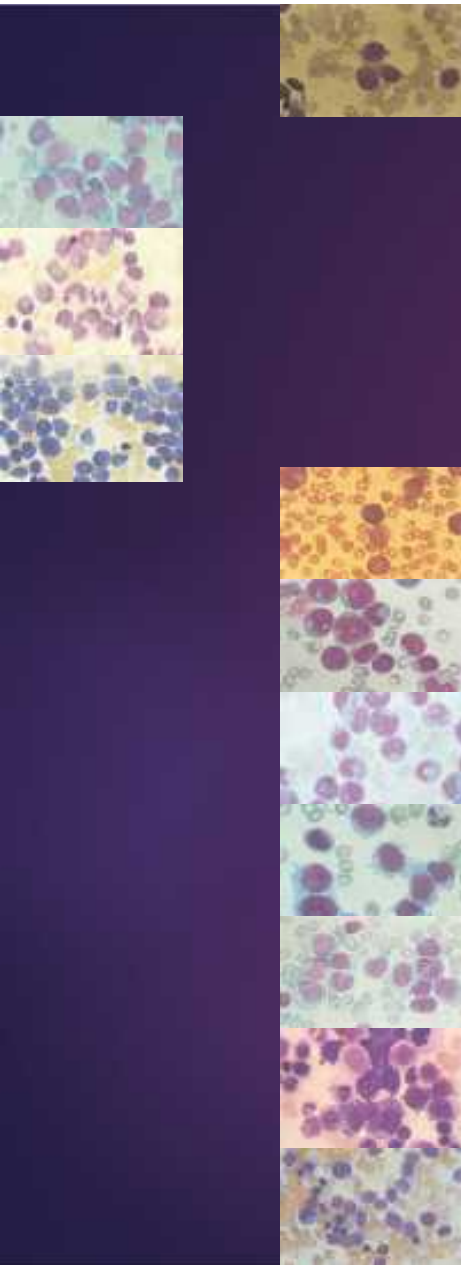
No nephrotoxicity

Hypersensitivity reaction

- *mild
 - * generally subside upon discontinuation
 - * slowing down infusion rate and giving an antihistamine and/or steroid
- desensitization protocol

Peripheral neuropathy

Prevention:



Oxaliplatin Neuropathy

Supportive care for prevention of oxaliplatin induced neuropathy

- ✓ **avoid** cold temperatures
- ✓ if exposure to cold temperatures cannot be avoided, such as use of the refrigerator, **wear gloves** during the exposure
- ✓ use scarves and face masks in cold weather
- ✓ **prolonging the infusion** time
- ✓ use cotton socks, pot holders, rubber gloves for dish washing
- ✓ assess the water temperature in the home
- ✓ use **moisturizer**

Comparison of Platinum Toxicity

Table 5. Comparative adverse effect profiles of platinum drugs

Adverse effect	cisplatin	carboplatin	oxaliplatin
Nephrotoxicity	++	+	-
Gastrointestinal toxicity	+++	+	+
Peripheral neurotoxicity	+++	-	++
Ototoxicity	+	-	-
Hematologic toxicity	+	++	+
Hypersensitivity	-	+	-

الأدوية المؤثرة على الدورة الخلوية

سنضع في البداية الأدوية ضمن مجموعات فرعية ثم سنفصل فيها:

7. مضادات الاستقلاب اللوعية على الطور S (anti-metabolites):

تشابهات الـ PYRIMIDINE: 5-Fluorouracil, Cytarabine, Gemcitabine.

تشابهات الـ FOLIC ACID ANALOGS (Antifolates): Methotrexate.

تشابهات الـ PURINE ANALOGS: 6-Mercaptopurine.

2. عوامل طبيعية (مثبطات Topoisomerase):

تشابهات الـ Irinotecan. تشابهات الـ Etoposide. تشابهات الـ Anthracycline.

3. عوامل مؤثرة على الطور M:

تشابهات الـ Vinca Alkaloids. تشابهات الـ Taxanes.

1 مضادات الاستقلاب اللوعية على الطور S (Antimetabolites)

5-Fluorouracil

• مضاد استقلاب نوعي بالطور S يدعى الدواء عند إعطاؤه **فمويًا** بـ Xeloda (Capecitabine).

الاستخدامات:

✓ يعطى لمرضى سرطان الكولون بالمشاركة مع Oxaliplatin و Leucovorin (Folinic Acid) ضمن البروتوكول العلاجي FOLFOX، و هو ترياق لليوريدين ثلاثية الأسيتات.

الآثار الجانبية للعلاج الكيماوي بـ 5 Fluorouracil:

× تثبيط نقي.

× إسهال، متلازمة قدم ويد (تقشير و جفاف و احمرار)، التهاب أغشية مخاطية تسريب وريدي متواصل.

الدواء	استخدامه	آثاره الجانبية
Cytarabine	علاج اللوكيميا	طفح جلدي و تثبيط نقي
6-Mercaptopurine	علاج الابيضاض اللمفاوي الحاد عند الأطفال	تسمم كبد و تثبيط نقي

Methotrexate

▪ **مضاد استقلاب نوعي بالطور I،**

الاستخدامات:

- ✓ يستخدم في **كل** أنواع السرطانات، يمكن أن يستخدم في أمراض المناعة الذاتية والتحكم بحالات رفض الطعوم أو مهاجمة النقي المزروع لخلايا الجسم **Graft-vs Host disease**.
- ✓ تعطى الجرعات إما **فمويًا**، أو **وريديًا**، أو **حقنًا في السيساء (القراب) (intrathecally)**.
- ✓ في حال الجرعات العالية من Methotrexate (جرعة أكبر من $1g/m^2$):
 - ✗ يمكن له أن يخترق الحاجز الوعائي الدماغي ويصل إلى الجهاز العصبي المركزي.
 - ✗ يجب مراقبة الدم ومكوناته خلال العلاج.
 - ✗ تطلب استخدام leucovorin (يستخدم لتقليل التأثيرات الجانبية للأدوية الكيماوية).
 - ✗ يجب قلوثة البول.

الآثار الجانبية للعلاج الكيماوي بـ Methotrexate:

- ✗ تثبيط نقي و سمية كلوية و سمية عصبية (يخترق الحاجز الدماغى الدموى).
- ✗ التهاب مخاطيات والالتهابات المعوية.
- ✗ تسبب بجرعات أعلى من المعطاة فى العادة التهاب مثانة.

العوامل الطبيعية

Anthracycline \ Doxorubicin

- هو مضاد حيوي ومضاد ورمي، و يتم الحصول عليه من مصادر طبيعية.
- من **أكثر الأدوية المستخدمة** في العلاج الكيماوي للسرطانات كالثدي و الدم و اللمفوما.
- من أصنافه **Daunorubicin, Epirubicin, Idarubicin**.

آلياته:

- Major: مثبط Topoisomerase.
- Minor: تتداخل على DNA وتمنع تشكيل الجذور الحرة.

الآثار الجانبية للعلاج الكيماوي بـ Anthracycline:

- × تأثيرات سمية قلبية وعائية، لذلك يجب أن يُجرى إيكو قلب قبل إعطاء Anthracycline.
- × بالإضافة إلى تثبيط النقي، تساقط أشعار، التهاب أغشية مخاطية.

Irinotecan

- × من مصادر طبيعية. وهو دواء يعطى للجسم بشكل غير فعال، يتم الحصول على المستقلب الفعال منه هو SN-38 عن طريق الخميرة الكبدية UGT1A1، لذلك عند الرغبة بإجراء دراسة عن تأثير هذا الدواء على الخلايا السرطانية في المخبر نعطي SN-38.
- × وهو أكبر مثال عن الحرائك الفارماكولوجية داخل الجسم Pharmacogenetics. بحيث لا بد من وجود جين مرمرز لخميرة UGT1A1. وبالتالي اختلاف نيكليوتيد واحد في الجين بين شخص وآخر أو عرق وآخر يؤثر على استقلاب هذا الدواء، مما يؤثر على الفعالية الدوائية Efficacy و السمية الدوائية Toxicity.
- × عند بقاء الدواء بشكل Inactive سيرفع Toxicity دون الحصول على Efficacy.

عند حصولنا على دليل بأن خميرة UGT1A1 منخفضة عند مريض، نقوم بتخفيض جرعة الدواء لتخفيف السمية. فلا فائدة من قتل الورم وقتل المريض معه.

استخداماته:

- ✓ يستخدم لعلاج سرطان الكولون النقيلي، من خلال تثبيط الـ Topoisomerase.

الآثار الجانبية للعلاج الكيماوي بـ Irinotecan:

- × تساقط شعر، إسهال، تثبيط نقي.

Etoposide (Lastet , vp 16)

- × استخراج من جذور نوع من أنواع النباتات (مصدر طبيعي)، يعمل في الطورين S و M.

استخداماته:

- ✓ أورام الرئة صغيرة الخلايا، و اللمقومات، من خلال تثبيط الـ Topoisomerase.

الآثار الجانبية للعلاج الكيماوي بـ Etoposide:

- × تساقط الأشعار و تثبيط النقي.

عوامل مؤثرة على الـ M Phase

- تتداخل مركبات الـ Taxanes و الـ Vincas (نوعية للدارة الخلوية) على النيبات الدقيقة.
- فهي إما أن تثبط تجمع النيبات أو تثبط انفصالها:
- الـ Taxanes تمنع **تفكك** النيبات الدقيقة.
- الـ Vinca Alkaloids تمنع **تجمع** (اتحاد) النيبات الدقيقة.



- تمنع نزع الاستقطاب عبر الارتباط بالـ B-Tubulin مسببة توقف في الانقسام بالطور M.
- تستخدم في الـ Adjuvant و في الـ First line.

أمثلة:

- Docetaxel
- Paclitaxel
- Cabazitaxel
- Ixabepilone
- Nab-paclitaxel

التأثيرات الجانبية:

- × تثبيط نقي، تساقط أشعار، اعتلال أعصاب، وذمات، ألم عضلي.
- × يعطى معها الكورتيزون قبل و بعد الجرعة لأنها تسبب عدة اضطرابات منها الحساسية.

بعض العلاجات الكيماوية يطلق عليها مصطلح HomeCare فهي تعطى في المنزل.
أما الـ Taxanes فيجب إعطاؤه حصراً في المشفى نظراً للحساسية التي يسببها.

Vinca Alkaloids II

تمنع حصول الاستقطاب عبر الارتباط بالـ B-Tubulin مسببة توقف في الانقسام.
قاتلة إن أعطيت في السيساء (القراب) *intrathecally*.
ذكر في بعض المراجع أن هذا الدواء يعد مثبط في الطورين S و M.

أمثلة عن أدوية من هذا الصنف:

- *Oncovine/Vincristine*.
- *Vinblastine*.
- *Vinorelbine* قد يستعمل في سرطان الرئة و الثدي.

التأثيرات الجانبية:

- × تثبيط نقي، تقرحات و إمساك.
- × سمية عصبية عند استعمال *Vincristine*، اعتلال أعصاب محيطي.

خلاصة هامة للغاية:

- < جميع الأدوية السابقة تعد علاجات كيمائية تقليدية، و **يمكن استعمالها في عدة سرطانات**.
- < قد تحدث آثار جانبية عند استعمال بعض الأدوية من صنف معينة بشكل مختلف عن الآثار الجانبية لباقي الأدوية من نفس الصنف (و تثبيط النقي أشيع آثارها).
- < تعد الأنظمة العلاجية مزيجاً من عدة أدوية مختلفة التأثير (مع مراعاة الآثار الجانبية).
- < بعض الأدوية المعتمدة **قد تعدل سلوكها و تأثيرها ضمن الجسم**.
- < الاستجابة الدوائية و سمية الأدوية **تختلف باختلاف المريض**.
- < الآثار الجانبية لبعض الأدوية تكون معتمدة على تركيز الدواء.

Adjuvant الشعاعي هدفه موضعي، مثل تشعيع الثدي بعد استئصال محافظ.
Adjuvant الكيميائي هدفه قتل النقايل المجهرية *Micrometastases* في كل الجسم.
النقايل العادية *Metastases* يمكن مشاهدتها بالوسائل الاستقصائية (إيكو، Xray...)، أما النقايل المجهرية الحائلة في الدم و التي توجد بعد الجراحة فلا تظهر بالوسائل الاستقصائية و هي التي تدفعنا إلى إعطاء Adjuvant.

الأدوية المعطاة في السرطانات

السرطانات الدموية:

- **اللوكيميا:** Anthracyclines (Doxorubicin), Cytarabine, Fludarabine, Etoposide .Cyclophosphamide, Vincristine
- **اللمفوما:** .Ifosfamide, Cyclophosphamide, Methotrexate, Cisplatin .Vincristine, Doxorubicin

السرطانات الصلبة:

- **الجهاز الهضمي (معدة/كولون/مستقيم...):** .5-Fluorouracil, Oxaliplatin, Irinotecan
- **الثدي:** .Platinum .Cyclophosphamide, Methotrexate, Doxorubicin, Taxanes
- **الرئة:** .Cisplatin, Etoposide, Taxanes, Pemetrexed, Gemcitabine
- **البروستات:** Taxanes (ويضاف له العلاج الهرموني).
- **البنكرياس:** .Taxanes, Gemcitabine (Gemzar), Cisplatin

- في حال وجود نقيبة وحيدة وتم استئصالها يسمى العلاج بعدها بـ Adjuvant.

بعض الأنظمة العلاجية (البروتوكولات)

❖ نذكر مجدداً **شروط استعمال عدة أدوية سوية:**

- A. يجب أن تكون الأدوية جميعها مؤثرة فيما لو استعملت بشكل فردي.
- B. لا نستعمل دوائين من نفس الصنف.
- C. يجب أن تكون سمية الأدوية في حدود التحمل.

أولاً: بروتوكول اللمفوما

● البروتوكول المستعمل هو بروتوكول CHOP.

● C : Cyclophosphamide غير متعلق بالدورة الخلوية.

● H : Anthracyclines متعلق بالطور S من الدورة الخلوية.

● O : Oncovine (Vincristine) متعلق بالطور M من الدورة الخلوية.

● P : Prednisone مثبط مناعي، و لا يعد علاجاً كيمياوياً بحد ذاته، يسبب ارتفاع ضغط و سكري.

ثانياً: بروتوكولات الثدي

- ❖ بشكل عام لا نعطي علاجاً وحيداً Monotherapy عند علاج ورم قابل للشفاء (Stage 3).
- ❖ فعند استعمال الـ Combination يكون التأثير على الورم أكبر من أثر الـ Monotherapy.

:Combination

:AC.1

- ❖ يعطى في الـ Adjuvant و قد يعطى في الـ First Line.
- ♥ Anthracyclin (Doxorubicin) + cyclophosphamide.
- ♥ Anthracyclin: تسريب في الوريد دون تمديد و هو العلاج الأساسي في سرطان الثدي، على الرغم من أن البعض يتجنبه بسبب تأثيراته (علماً أنها عكوسة).
- ♥ Cyclophosphamide: تسريب عبر الوريد مع سيروم ملحي.

❖ يعطى قبل العلاج مضادات إقياء التالية:

➔ Ondansetron . Dexamethasone (Dexon): وريدياً

➔ Lorazepam: فمويماً أو تحت اللسان.

❖ التحاليل المخبرية مع كل البروتوكولات في الثدي (الأرقام للحفظ):

♥ الصفائح الدموية > 100,00 .

♥ العدلات > 1,500 .

:CAF.2

:AC + Taxane .3

- ♥ نعطي 4 جرعات من AC جرعة كل 3 أسابيع بناء على سطح الجسم ثم ننتقل لـ Taxane .
- ♥ ثم Docetaxel/Paclitaxel جرعة كل 3 أسابيع و نعطي معها كورتيزون من أجل الحساسية.

- ❖ فيه تم الاستغناء عن الـ Anthracyclin و استبداله بالـ Methotrexate .
- ❖ هذا التركيب **أضعف من CAF**، حيث أن الـ Anthracyclin هو أساس معالجة سرطان الثدي.
- ❖ يطبق عند **المسنات**.
- ❖ CMF مقعوله أقل من AC كما ذكرنا، لكنه مرغوب أحياناً **لدى المتقدمات بالعمر** بسبب قلة أعراضه الجانبية (لا يسبب تساقط أشعار..).

وخاصة بوجود وظيفة قلبية سيئة وحالة عامة دون الوسط

ثالثاً: بروتوكولات الكولون و المستقيم

- ❖ علاج الكولون الأول هو الجراحة (وليس الشعاعي) و يليها العلاج الكيماوي.
- ❖ نعطي في المستقيم NeoAdjuvant في البداية و يتضمن علاج شعاعي + Xeloda، ثم نتابع بالجراحة و ننتقل بعدها إلى العلاج الكيماوي.

:Combination

:FOLFOX .1

- ❖ يستخدم هذا البروتوكول في: stage 3، stage 4 (First line).
- ❖ مكوناته (تعطى جميعاً بشكل وريدي، و تعتمد جرعاتها على مساحة سطح الجسم):
 - Oxaliplatin
 - Leucovorin
 - Fluorouracil

✓ يمكن أن يؤدي استخدام هذا الدواء وبخاصة (Oxaliplatin) إلى التهاب النهايات العصبية لذلك يخصص لمرضى stage 4 فترة استراحة من العلاج للسماح بعودة النهايات العصبية للوضع الطبيعي، بينما عندما يطبق كعلاج Adjuvant في Stage 3 فلا يمكن قطع الدواء ويجب الاستمرار فيه لمدة 6 أشهر بشكل متواصل.

:FOLFIRI .2

- ❖ فعاليته قريبة () من الـ FOIFOX عندما يستعمل في الـ Stage 4 (First line) و لا يستعمل في الـ Adjuvant حيث أنه لم يكن مفيداً (لم يدعم البقيا).
- ❖ مكوناته (تعطى جميعاً بشكل وريدي):
 - Irinotecan
 - Leucovorin
 - Fluorouracil

:FOLFOX + Bevacizumab (Avastin) .3 (علاج كيماوي و علاج هدفي):

- ❖ يستخدم في الـ Stage 4 (First-line) فقط، حيث أنه لم يثبت فعاليته في الـ Adjuvant.

Mono therapy

❖ يستخدم حصراً في الـ Stage 4، و جميع الأدوية أدناه تعطى وريدياً، و من البروتوكولات المتبعة:

1. *Bevacizumab (Avastin)* (علاج هدفي):

❖ مثبط للتكون الوعائي، يعطى في حال كانت مورثة Kras طافرة.

2. *Cefuximab* (علاج هدفي):

❖ مثبط لـ EGFR، يعطى في حال كانت مورثة Kras غير طافرة (wild-type).

3. *Irinotecan*:

❖ مثبط لـ Topoisomerase، يعطى في stage 4 (First line).

4. *Capecitabine, 5-Fluorouracil, Xeloda*:

❖ يعطى فموياً مع الطعام.

رابعاً: بروتوكولات الرئة

❖ تصنف سرطانات الرئة تحت عنوانين رئيسيين:

Non-small cell carcinoma

➤ يندرج ضمنه (Large cell carcinoma, SCC, adenocarcinoma)

➤ مركبات البلاتين + Gemcitabine أو مركبات Taxanes أو Vinorelbine.

Small cell carcinoma

➤ الأخطر، و علاجه غير جراحي بسبب انقسامه السريع والنقائل المجهرية السريعة لذلك نلجأ

دائماً للعلاج الكيماوي الذي يستجيب له الورم سريعاً.

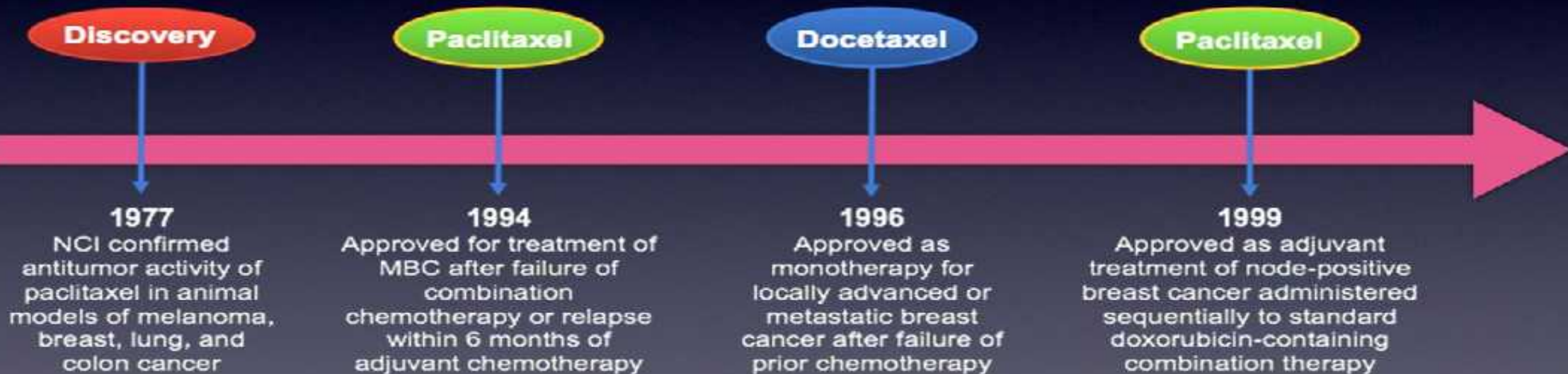
➤ يستخدم في علاجه: Etoposide (يعطى وريدياً) + مركبات الـ Platin مثل:

(Cisplatin, Carboplatin) ولكن لا يستخدم مركب Oxallplatin.

▪ cisplatin طرحه كلوي لذلك لابد من تحري وظائف الكلية قبل تطبيق العلاج.

▪ Carboplatin يتم حساب الجرعة حسب معادلة Calvert لمراعاة حالة الكلية.

HISTORICAL OVERVIEW OF TAXANES FOR THE TREATMENT OF BREAST CANCER



**NCCN Chemotherapy Order Templates (NCCN Templates®)
Appendix B**

Appendix B: Carboplatin Dosing

Calvert Equation¹

- Carboplatin Dose (mg) = Target area under the curve (AUC mg·min/mL) x (GFR* + 25)

*GFR estimated by calculated creatinine clearance using Cockcroft-Gault Equation (see below).

Cockcroft-Gault Equation²

$$\text{CrCl (male; mL/min)} = \frac{(140 - \text{age}) \times (\text{weight in kg})}{72 \times \text{serum creatinine (mg/dL)}}$$

$$\text{CrCl (female; mL/min)} = 0.85 \times \text{CrCl (male)}$$

Maximum Carboplatin Dose Calculation³

The FDA has recommended that physicians consider capping the dose of carboplatin for desired exposure (AUC) to avoid potential toxicity due to overdosing. The maximum dose is based on a GFR estimate that is capped at 125 mL/min for patients with normal renal function.

Based on the Calvert formula described in the carboplatin label, the maximum doses can be calculated as:

$$\text{Maximum Carboplatin Dose (mg)} = \text{Target AUC (mg·min/mL)} \times (125 \text{ mL/min} + 25)$$

For a target AUC = 6, the maximum dose is 6 x 150 = 900 mg

For a target AUC = 5, the maximum dose is 5 x 150 = 750 mg

For a target AUC = 4, the maximum dose is 4 x 150 = 600 mg

How to hit the target



If you **know the target**, and there is only one target you can **be very specific**.

If you don't really know or it's a really big target, a **larger weapon** may be needed.

“Targeted” Cancer Treatment

How does it work?

Attack targets which are **specific** for the cancer and are critical for its survival or for its cell behavior malignant

Why is it better than chemotherapy?

More specific for cancer cells .

Possibly **more effective**.

Targets

The targets currently being used are those that block the growth and spread of cancer by **interfering with specific molecules involved in tumor growth and progression**.

The focus is **on proteins** that are involved in cell **signaling pathways**, which form a complex communication system that governs basic cellular functions and activities, such as cell division, cell movement, how a cell responds to specific external stimuli, and even cell death.

We use the term “signal transduction” to refer to the actions of these proteins.

FDA-Approved TKIs

Generic Name	Brand Name	Cancer
Imatinib	Gleevec	CML, GIST, others
Dasatinib	Sprycel	CML, ALL
Nilotinib	Tasigna	CML
Gefitinib	Iressa	Lung
Erlotinib	Tarceva	Lung, Pancreas
Lapatinib	Tykerb	Breast
Sorafenib	Nexavar	Kidney, Liver
Sunitinib	Sutent	Kidney

Monoclonal Antibodies

Another type of **targeted therapy** – they are large molecules produced through genetic engineering

They usually have to be given IV

Side effects can include reactions to non-human proteins

They can cause cell damage in several ways, most often by **attacking cell-surface receptors**

Monoclonal Antibodies

FDA-Approved “Naked” (Non-Conjugated) MoAbs

Generic Name	Brand Name	Target	Cancer(s)
Alemtuzumab	Campath	CD52	CLL
Bevacizumab	Avastin	VEGF	Multiple
Cetuximab	Erbitux	EGFR1	Colon, H&N
Panitumumab	Vectibix	EGFR1	Colon
Rituximab	Rituxan	CD20	Lymphomas
Trastuzumab	Herceptin	HER-2	Breast

Trastuzumab

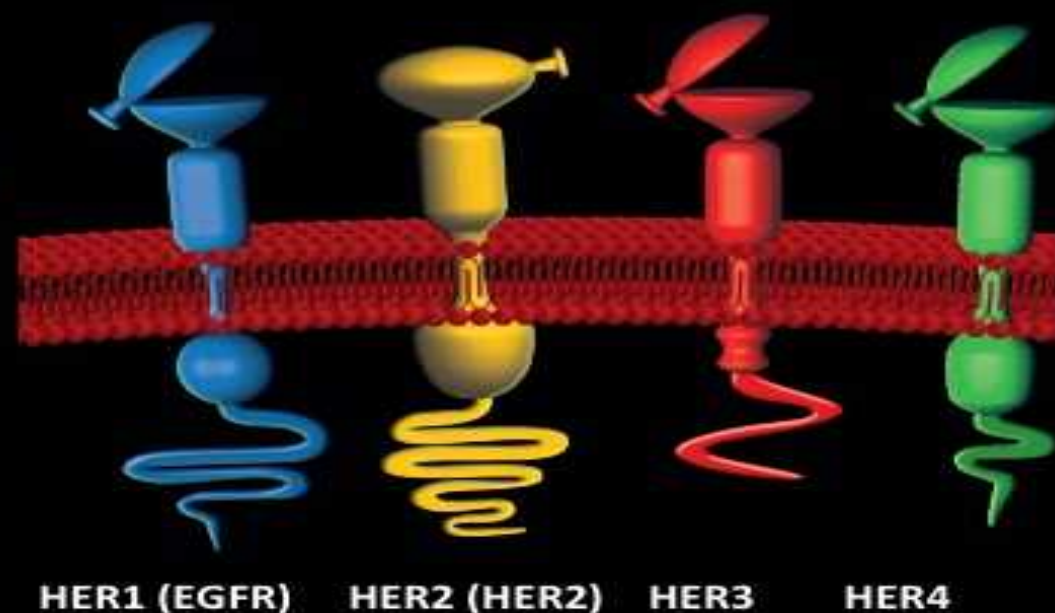
* Monoclonal antibody **against** epidermal growth factor receptor 2 (EGFR2, HER-2)

Very **effective against** breast cancers in which HER-2 is “over-expressed” (more than usual amount per cell) (about **20%** of all breast cancers)

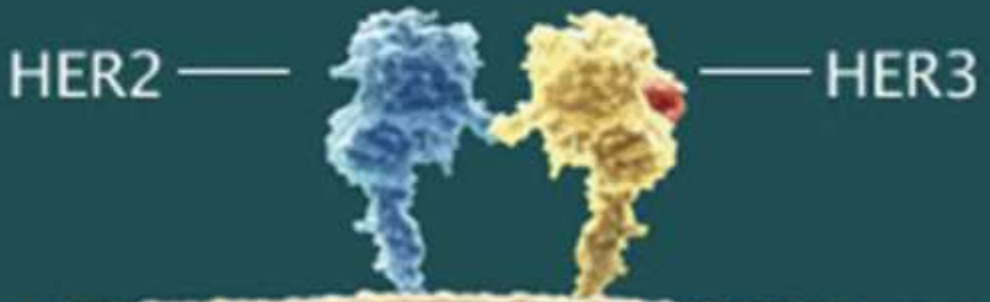
Often used in **combination with chemotherapy**

The HER receptor tyrosine kinases as targets in breast cancer therapy

- Family of four type HER receptor tyrosine kinases
- Important in human growth and development
- Similar structure, but:
 - HER2 lacks ligand-binding domain
 - HER3 lacks functional intracellular tyrosine kinase domain



DIMERIZATION



MAPK pathway



PI3K pathway



HER2 receptors signal through two main pathways: MAPK and PI3K

Ligands

Other HER

HER2



MAPK pathway
(Ras/Raf/
MEK/ERK)

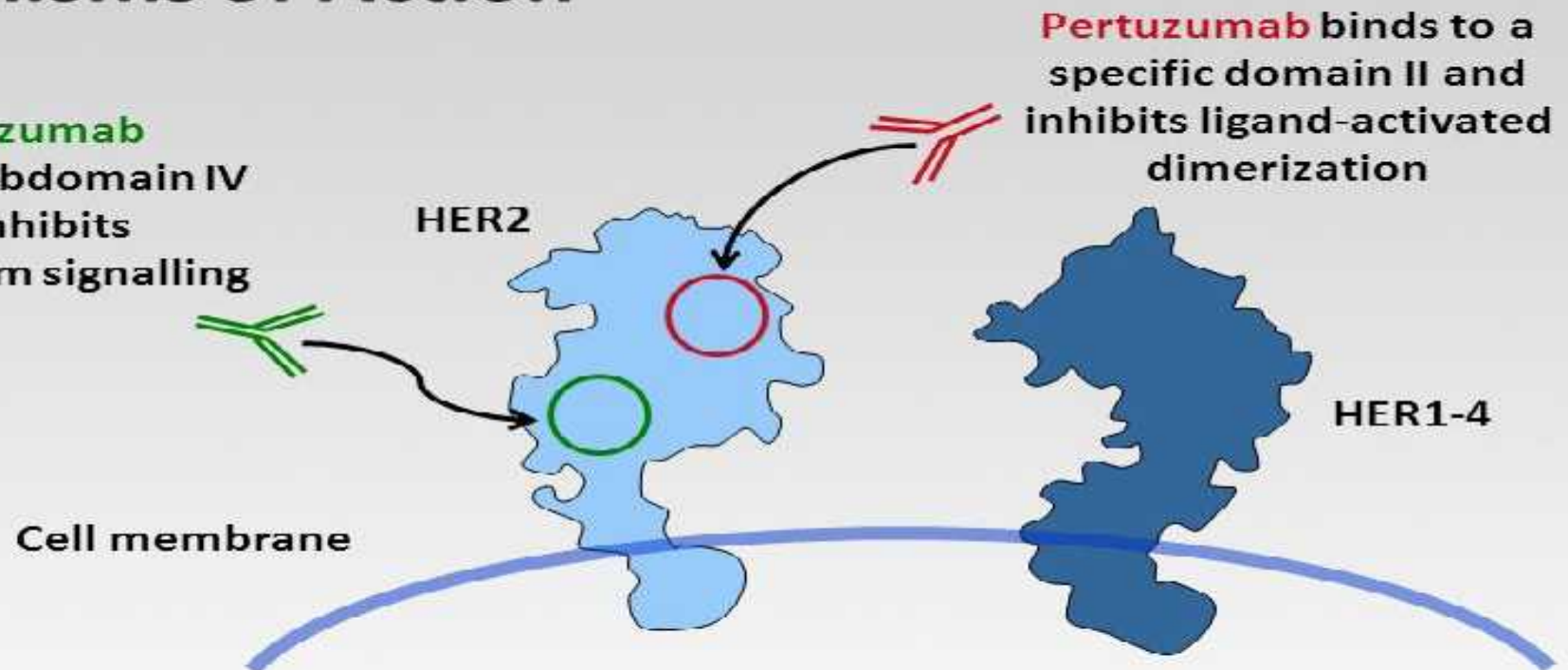
PI3K/Akt pathway

Proliferation

Cell cycle, Survival

Pertuzumab and Trastuzumab: Mechanisms of Action

Trastuzumab
binds to subdomain IV
and inhibits
downstream signalling



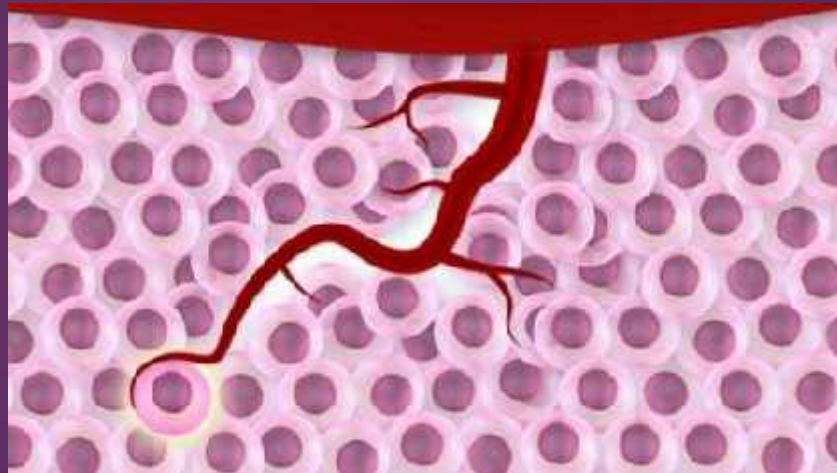
Pertuzumab binds to a
specific domain II and
inhibits ligand-activated
dimerization

The combined regimen of pertuzumab and trastuzumab offers the potential for a more comprehensive HER blockade

Cetuximab

- * Monoclonal **antibody against** epidermal growth factor receptor 1 (EGFR1)
- * Effective in **colon** cancer **and head and neck** cancer; possibly useful in lung cancer
- * Used with chemotherapy and **with radiation** therapy

Angiogenesis (New Blood Vessel Growth)



Bevacizumab

*Monoclonal antibody **against** vascular endothelial growth factor (**VEGF**), which stimulates angiogenesis (growth of new blood vessels into tumor)

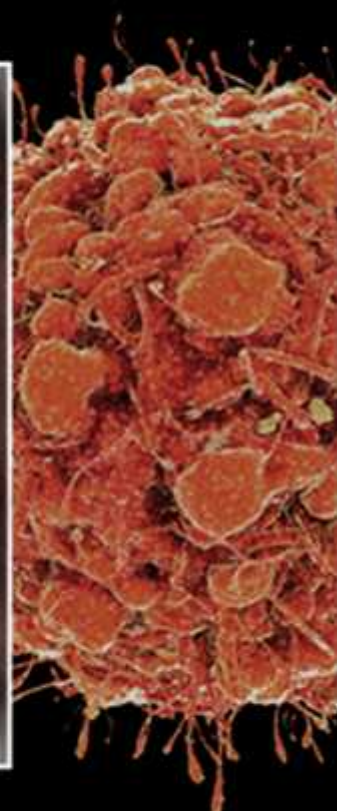
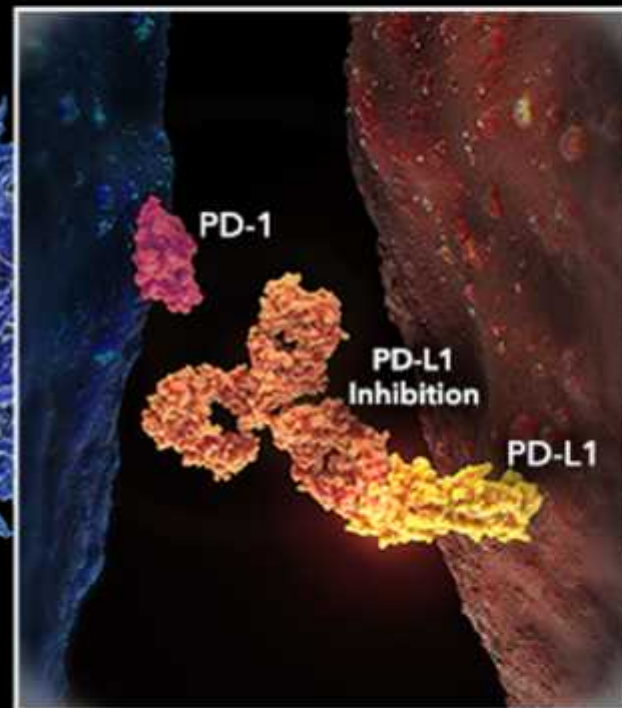
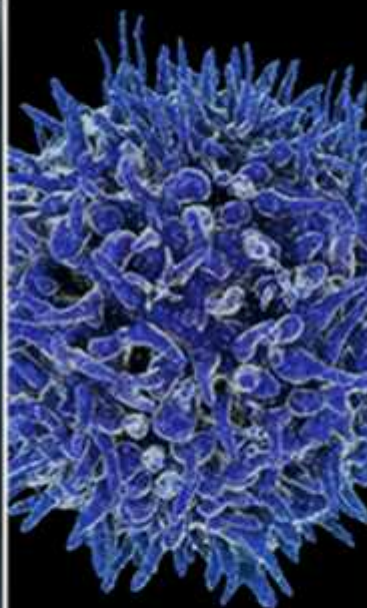
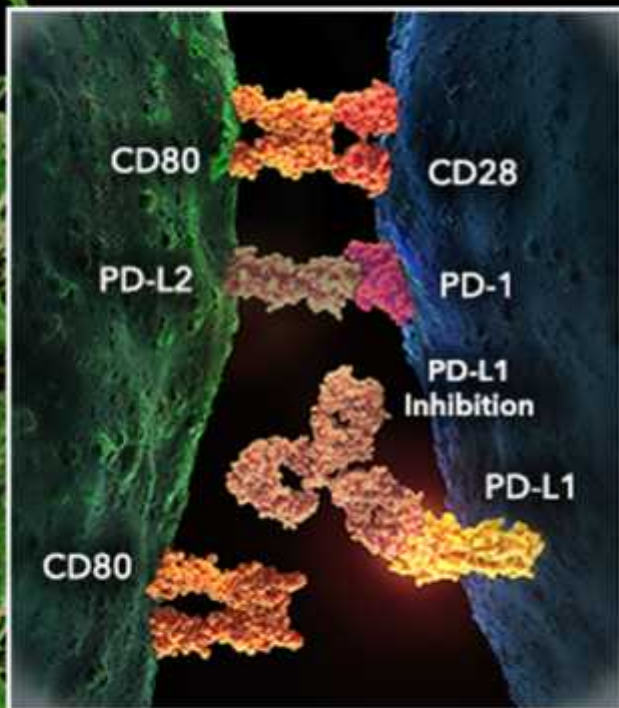
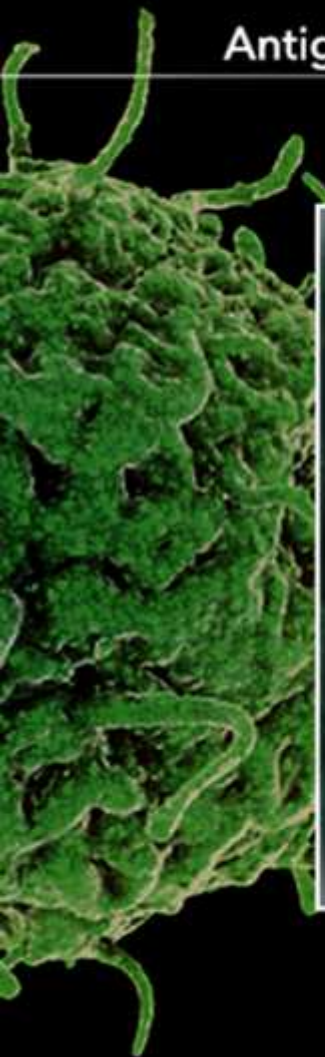
***Deprives tumors of the blood supply** they need for growth and invasion

*Effective against cancers of **colon**, lung, breast, kidney, and brain

Antigen Presenting Cell

T Cell

Tumor Cell



IMMUNO THERAPY

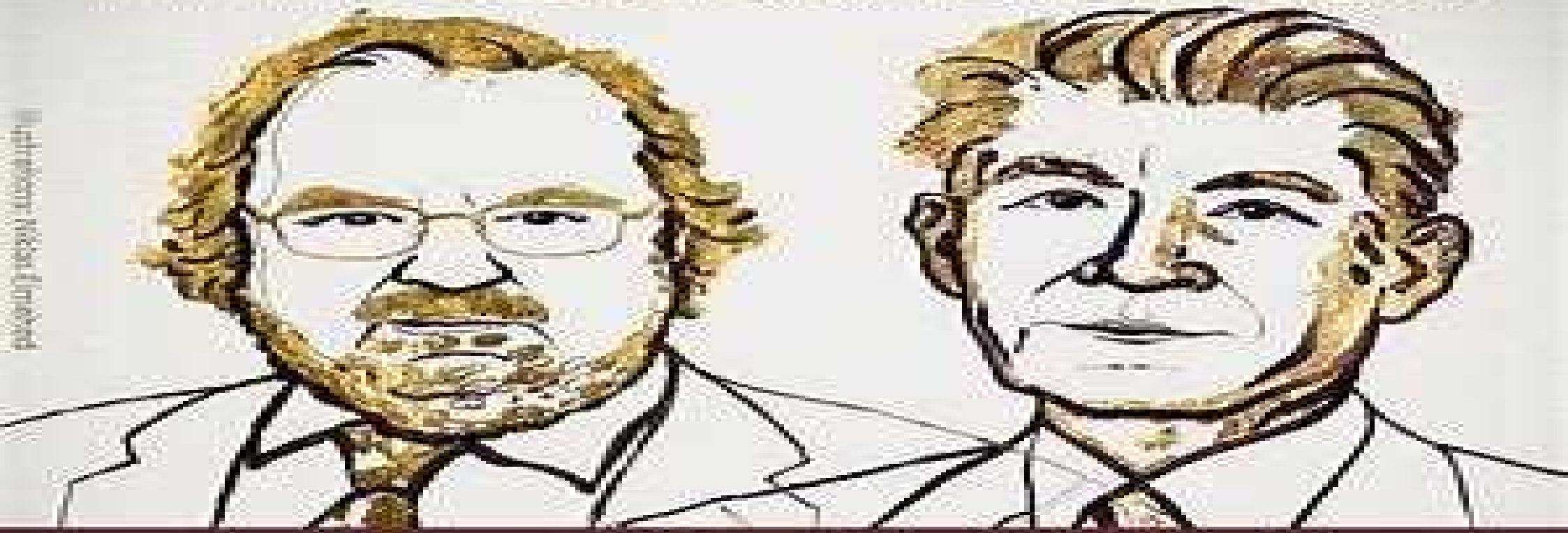
NIVOLUMAB 3MG/KG(HEAD NECK-HD-LUNG-TCC-RCC

PEMBROLIZUMAB HEAD NECK-HD-LUNG-TCC-
(RCC...2MG/KG

ATEZOLIZUMAB 1200 MG >>TCC



THE NOBEL PRIZE IN PHYSIOLOGY OR MEDICINE 2018



James P. Allison • Tasuku Honjo

“for their discovery of cancer therapy by inhibition
of negative immune regulation”

THE NOBEL ASSEMBLY AT KAROLINSKA INSTITUTE

THE EXPANDING SCOPE OF CANCER IMMUNOTHERAPEUTICS

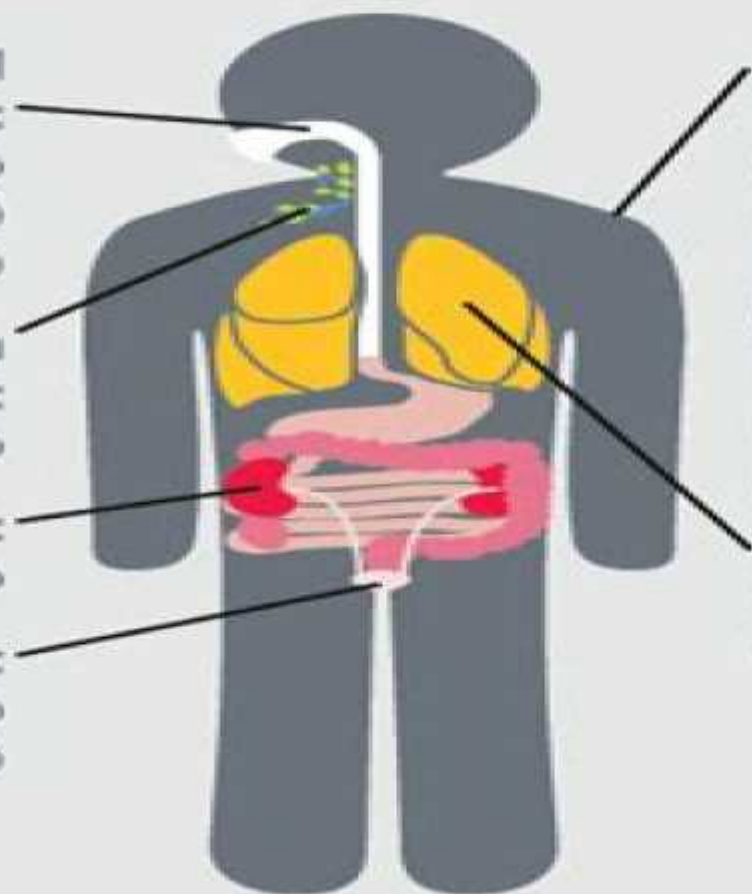
AS OF JANUARY 2017, THE FOLLOWING CHECKPOINT INHIBITORS WERE FDA-APPROVED:

Head and neck cancer:
pembrolizumab (Keytruda)
nivolumab (Opdivo)

Hodgkin lymphoma:
nivolumab

Kidney cancer:
nivolumab

Bladder cancer:
atezolizumab (Tecentriq)



Melanoma:
ipilimumab (Yervoy)
nivolumab
pembrolizumab
combination of ipilimumab and nivolumab

Lung cancer:
nivolumab
pembrolizumab
atezolizumab

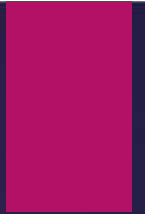
➤ US FDA approved immune checkpoint blockers:

- 2011 → ipilimumab (anti-CTLA-4) → melanoma
- 2014 → pembrolizumab (anti-PD-1) → melanoma
- 2014 → nivolumab (anti-PD-1) → melanoma
- 2015 → pembrolizumab (anti-PD-1) → lung cancer
- 2015 → nivolumab (anti-PD-1) → lung cancer
- 2015 → nivolumab + ipilimumab combo → melanoma
- 2016 → nivolumab (anti-PD-1) → kidney cancer
- 2016 → nivolumab (anti-PD-1) → Hodgkin's lymphoma
- 2016 → atezolizumab (anti-PD-L1) → bladder cancer

➤ PD-1 or PD-L1 clinical trials:

- ≥ 700 registered trials for PD-1 or PD-L1 blockers.
- ≥ 10 PD-1 or PD-L1 trials for mesothelioma.

نهاية المحاضرة



الفرق بين شدة الجرعة وكثافة الجرعة في العلاج الكيماوي:

➤ **شدة الجرعة Dose intensity:** إعطاء جرعة متغيرة خلال مدة زمنية محددة.

(مثلاً 90 وحدة لـ 3 أيام، أو 60 وحدة لـ 3 أيام). [التركيز متغير و الزمن ثابت].

تخضع لموضوع التأثيرات الجانبية و تشبه مبدأ الصادات الحيوية المعتمدة على التركيز.

➤ **كثافة الجرعة Dose density:** جرعة محددة تعطى خلال فترة زمنية متغيرة.

(جرعة معينة خلال 14 يوم أو ذات الجرعة خلال 21 يوم)، [التركيز ثابت و الزمن متغير].

تشبه في المبدأ الصادات الحيوية المعتمدة على الزمن.

نظريات في العلاج الكيماوي

يوجد عدة نظريات تتحدث عن العلاج الكيماوي وستتناول اثنتين منها

نظرية Simon - Norton:

- الورم يحوي خلايا سريعة النمو حساسة للعلاج وخلايا بطيئة النمو ذات مقاومة أكثر للعلاج.
- أفضل طرق العلاج هي التي تعتمد جرعات بتواتر أكثر، و بأقل جرعة فعالة
- نتائج العلاج تتجلى في تراجع حجم الورم بالمقارنة مع نمو ورم بنفس الحجم لم يتعرض للعلاج.

نظرية القتل التجزيئي في العلاج الكيماوي Log-kill / Fractional Kill Hypothesis:

- يتم قتل خلايا الورم بشكل لوغاريتمي حيث أن كل جرعة تقتل نسبة معينة من الخلايا وليس عدداً معيناً. (مثلاً: الدواء يقتل 10% من خلايا الورم في كل جرعة).
- و بذلك نعلل الحاجة لإعطاء جرعات متعددة من العلاج الكيماوي.
- كون بعض الأدوية تؤثر في مراحل معينة من الدورة الخلوية يفسر هذه النظرية جزئياً.
- نظرية القتل التجزيئي لا تناسب جميع الحالات، خصوصاً بعض حالات الأورام الصلبة.
- تبين دور ال Adjuvant therapy في معالجة الانتقالات المجهرية أو الأورام ذات الحجم الصغير.
- الجرعات الأعلى في العلاج الكيماوي قد تؤدي لقتل نسبة أكبر من الخلايا (النظرية المعتمدة).