

به نام خداوند بخشنده مهربان

# آشنایی با مبانی و داروهای شیمی درمانی

ترجمه بخش شیمی درمانی Devita

به انضمام:

کاربرد رژیم‌های شیمی درمانی

و

مجموعه داروهای مورد تأیید FDA

زیر نظر:

دکتر فرهاد سمیعی

رئیس انجمن رادیوتراپی انکولوژی ایران

ترجمه:

دکتر ابراهیم عصمتی - دکتر فریده رضی



انتشارات میرماه

۱۳۸۶

سرشناسه: Devita, Vincent وینسنت، ۱۹۳۵ - م. ویراستار

عنوان و پدید آور: آشنایی با مبانی و داروهای شیمی درمانی / [ویراستاران وینسنت تی دویتا، ساموئل هلمن، استیون ای

روزنبرگ] ترجمه ابراهیم عصمتی، فریده رضی؛ با مقدمه فرهاد سمیعی

تهران: میرماه، ۱۳۸۶.

ص ۲۹۶

ISBN: 978-964-8115-29-1

فیبیا

کتاب حاضر ترجمه فصل‌های ۱۴ و ۱۵ از کتاب Cancer: Principles & Practice of Oncology, 7th ed

واژه نامه.

شیمی درمانی، سرطان - درمان.

هلمن، ساموئل، Hellman, Samuel، روزنبرگ، استیون، Rosenberg, Steven A. ویراستار

عصمتی، ابراهیم، ۱۳۴۲ - رضی، فریده، ۱۳۴۷ مترجم

سمیعی، فرهاد - مقدمه نویس

RM ۲۶۲ / ۹۱۵ ۱۳۸۶

۶۱۵۱۵۸

۱۰۳۹۹۰۳

وضعیت فهرست نویسی:

یادداشت کلی:

یادداشت:

موضوع:

شناسه افزوده:

شناسه افزوده:

شناسه افزوده:

رده بندی کنگره:

رده بندی دیویی:

شماره کتابخانه ملی:



انتشارات میرماه

## آشنایی با مبانی و داروهای شیمی درمانی

ناشر: انتشارات میرماه

مترجمین: دکتر ابراهیم عصمتی - دکتر فریده رضی

گرافیک جلد: فیروزه کمالی

حروفچینی و صفحه بندی: شرکت جدید افزار

ناظر فنی: محمد ابراهیم احسانی

لیتوگرافی: یوشیج

چاپ: خاتم

صحافی: افشین

شمارگان: ۱۵۰۰ جلد

نوبت چاپ: اول

سال انتشار: ۱۳۸۶

قیمت: ۹۶۰۰ تومان

ISBN: 978-964-8115-29-1

شابک: ۹۷۸-۹۶۴-۸۱۱۵-۲۹-۱

تجریش - دزاشیب - خیابان شهید رضائی - کوی شهید مرتضی عباسی

پلاک ۲۲ - واحد ۲ - تلفن: ۲۲۷۲۲۹۰۱ / فاکس: ۲۲۷۲۲۹۰۲

## بنام خدا

انکولوژی یکی از جذاب‌ترین مباحث علم پزشکی است که مطالب مربوط به علوم پایه و کاربردهای بالینی آن، بسرعت در حال تغییرند. خدمات تشخیصی و درمانی صحیح و جدید در انکولوژی، نیازمند همکاری متخصصین مختلف و توجه به تحقیقات و اطلاعات روز است.

مسئولیت جامعه‌ی پزشکی که بطور سنتی حفظ و تأمین سلامت و افزایش طول عمر بیماران بوده است، بتدریج در طول سه دهی اخیر با دو مقوله‌ی دیگر 'حفظ کیفیت زندگی' و 'هزینه‌های درمانی' مواجه شده است؛ به‌طوریکه در برخورد با بیماران، می‌بایست هر سه مقوله برای خدمت بهتر و منطقی‌تر، مد نظر قرار گیرند. لذا آشنایی با امکانات علمی روز و ظرفیتهای ارائه‌ی خدمت در جامعه و محیطی که بیمار زندگی می‌کند، لزوماً اساس تصمیم‌گیریها خواهند بود.

همکاران فعال و خدمتگزار ما بعنوان متخصصین Clinical Radiation Oncology و عضوی از تیم درمانی بیماران مبتلا به سرطان، با کاربرد فزاینده‌ی درمانهای قبل و بعد از عمل (Adjuvant & Neoadjuvant)، درمانهای همزمان کمورادیوتراپی (Concurrent Chemoradiation)، درمانهای تسکینی (Palliative) و ... در اکثر سرطانها، بر خود واجب می‌دانند که از آخرین اطلاعات و تکنیکهای رادیوتراپی، داروهای کموتراپی، هورمونها، هدف درمانی (Target Therapy) و ...، آگاهی به روز داشته باشند.

جناب آقای دکتر ابراهیم عصمتی از همکاران فعال و عالیقدر ما، با قبول زحمت و تلاش پیگیر و با همکاری سرکار خانم دکتر فریده رضی، اطلاعات مربوط به داروهای کموتراپی آخرین چاپ کتاب مرجع (Principles & Practice of Oncology (Devita 2005) را بطور دقیق و با متن شیوایی ترجمه نموده و با لوح فشرده‌ای همراه نموده‌اند.

همکاران متخصص، دستیاران، پزشکان عمومی، داروسازان و دانشجویان علاقه‌مند، می‌توانند از مفاهیم ارزشمند علمی و کاربردی این مجموعه استفاده نمایند.

انجمن رادیوتراپی انکولوژی ایران ضمن تقدیر از جناب آقای دکتر عصمتی و سرکار خانم دکتر رضی، توفیق ایشان را در مصادیق علمی و خدمت به همکاران و النهایه به بیماران دردمند سرطانی آرزومند است.

امیدوارم همه‌ی ما با استفاده‌ی مستمر از اطلاعات ذیقیمت و جدید این مجموعه، در درمان بیماران دردمند و انجام مسئولیت مقدسی که برعهده داریم موفق باشیم. انشاءالله.

دکتر فرهاد سمیعی

رئیس انجمن رادیوتراپی انکولوژی ایران

## به نام خدا

در درمانهای چند جانبه (multi modality)، شیمی درمانی یکی از جنبه های درمان تومورهای توپر و بدخیمی های هماتولوژیک است که از عمر نسبتاً کوتاهی برخوردار بوده و علمی است نوپا و جوان. واژه ی کموتراپی (شیمی درمانی)، اولین بار توسط پاول ارلیش وضع شد و درمان سیستمیک سرطان ریشه در فعالیتهای اولیه ی این دانشمند دارد. اولین کلاس داروهای شیمی درمانی که وارد عرصه ی بالینی گردید، عوامل آلیکله کننده بودند. برای اولین بار در سال ۱۹۴۳ در مرکز سرطان Yale، در بیماران مبتلا به بدخیمی های هماتولوژیک نیتروژن موستارد مورد استفاده قرار گرفت و از آن پس تحرک قابل توجهی در عرصه ی فارماکولوژی سرطان آغاز شد.

کتاب Principles & Practice of Oncology (Devita 2005) یکی از معتبرترین کتابهای مرجع در علم انکولوژی بالینی در کشور ما و سایر کشورهای جهان است. بر همین اساس، بر آن شدیم که مبحث شیمی درمانی این کتاب را که از مباحث پرکاربرد آن است، تحت نظر استاد ارجمند جناب آقای دکتر فرهاد سمیعی ترجمه و منتشر نماییم. تمام تلاشها بر این بوده است که ضمن به کارگیری نوشتاری روان و شیوا در ترجمه ی کتاب، اصل امانت داری نیز رعایت شده و خدشهای به کلیت و اصل متن وارد نگردد. با این وجود، با تمام این تلاشها، اذعان می شود که این ترجمه خالی از نقص و اشکال نبوده و از اساتید و خوانندگان ارجمند انتظار داریم که این نواقص را بر ما ببخشند و به آن به دیده ی اغماض بنگرند و ضمن تذکر موارد نقص، ما را در رفع آن در چاپهای بعدی یاری نمایند.

کتاب حاضر مشتمل بر هفت فصل است که بجز فصل اول که کلیاتی است از اصول شیمی درمانی، بقیه ی فصول براساس کلاسهای دارویی فصل بندی شده است. از ویژگیهای این کتاب، وجود چکیده ای از مطالب کاربردی در انتهای هر فصل است که برای مطالعه ی سریع مناسب می باشد.

از ویژگیهای دیگر این کتاب، وجود لوح فشرده ایست که ضمیمه ی کتاب بوده و ضمن دسترسی به ترجمه ی کتاب از طریق موضوع مورد بحث (فهرست موضوعی) و یا داروی مورد نظر (فهرست دارویی)، شامل مطالب کاربردی زیر نیز می باشد :

- فرآورده دارویی : شامل نوع بسته بندی و فرآورده ی دارویی موجود در بازار.
- رژیم دارویی : شامل رژیمهای دارویی مورد استفاده در تمامی قسمتهای بدن و براساس پروتکل درمانی Cancer Care Ontario (به روز شده در جولای ۲۰۰۶) است که در فورمت PDF نگارش شده است. در این بخش شما می توانید به تمامی رژیمهای شیمی درمانی

از قبیل رژیمهای استاندارد (Core)، رژیمهایی که کاربرد شایعی ندارند (Local)، رژیمهایی که تا کنون به عنوان رژیم استاندارد پذیرفته نشده اند اما براساس داده های مطالعات فاز I و II، ممکن است به صورت استاندارد در آیند (Emergent)، رژیمهایی که دیگر مورد استفاده قرار نمی گیرند و فقط به عنوان رفرنس آورده شده اند (Excluded/Archived) و براساس محل آناتومیک بیماری به آنها دسترسی پیدا کنید.

• **FDA:** شامل تمامی داروهای مورد تأیید FDA در عرصه ی انکولوژی است که شما می توانید با کلیک در قسمت "Drug" به شناسنامه ی داروی مورد نظر دسترسی یافته و با کلیک در قسمت "Drug Trade Name" به مجموعه ای از توصیه های دارویی، نام شرکت سازنده، فارماکولوژی بالینی، مطالعات بالینی، اندیکاسیون و کاربردها، کنتراندیکاسیونها، اختلالات و توجهاات، تداخلات دارویی، واکنشهای جانبی و دوز و نحوه ی تجویز دارو دسترسی یابید.

در پایان بر خود لازم می دانیم تا از تمامی کسانی که در تهیه ی این مجموعه ما را یاری نموده اند تشکر و قدردانی نماییم.

مترجمین

|                                                                                    |    |
|------------------------------------------------------------------------------------|----|
| فصل اول - اصول شیمی درمانی .....                                                   | ۱۱ |
| تاریخچه‌ی شیمی درمانی .....                                                        | ۱۲ |
| کاربرد بالینی شیمی درمانی .....                                                    | ۱۳ |
| اثرات نهایی (END POINTS) در ارزیابی پاسخ به شیمی درمانی .....                      | ۱۶ |
| شیمی درمانی اینداکشن اولیه .....                                                   | ۱۶ |
| شیمی درمانی نئوآجوانت .....                                                        | ۱۷ |
| شیمی درمانی اجوانت .....                                                           | ۱۸ |
| کینتیک سلول سرطانی و پاسخ به شیمی درمانی .....                                     | ۱۹ |
| اصول حاکم بر استفاده از شیمی درمانی .....                                          | ۲۱ |
| مفهوم شدت دوز (DOSE INTENSITY) .....                                               | ۲۷ |
| چکیده‌ای از مطالب مهم فصل اول .....                                                | ۳۲ |
| فصل دوم - عوامل آلکیل کننده .....                                                  | ۳۷ |
| تاریخچه‌ی عوامل آلکیل کننده .....                                                  | ۳۷ |
| اثرات شیمیایی و سیتوتوکسیسیته‌ی عوامل آلکیل کننده .....                            | ۳۷ |
| گروه‌های دارویی عوامل آلکیل کننده .....                                            | ۳۸ |
| ۱- نیتروژن موستاردها (Nitrogen Mustards) .....                                     | ۳۸ |
| موستارژن (Mustargen) .....                                                         | ۳۸ |
| سیکلوفسفامید (Cyclophosphamide) .....                                              | ۳۹ |
| ایفوسفامید (Ifosfamide) .....                                                      | ۴۳ |
| ملفالان (Melfalan) .....                                                           | ۴۳ |
| کلرامبوسیل (chlorambucil) .....                                                    | ۴۴ |
| ۲- آزیریدینها و اپوکسیدها (Aziridines and Epoxides) .....                          | ۴۴ |
| تیوتپا (Thiotepa) .....                                                            | ۴۵ |
| میتومايسين C (Mitomycin C) .....                                                   | ۴۵ |
| ۳- آلکیل سولفوناتها (Alkyl Sulfonates) .....                                       | ۴۶ |
| ۴- نیتروزاورها (Nitrosureas) .....                                                 | ۴۸ |
| BCNU (Bischloroethylnitrosourea) .....                                             | ۴۸ |
| CCNU (Cyclohexylchloroethylnitrosourea) .....                                      | ۵۰ |
| Semustine (Methylcyclohexylchloroethylnitrosourea) .....                           | ۵۰ |
| ۵-N'-[(4-Amino-2-Methyl-5-Pyrimidiny)Methyl]-N-(2-Chloroethyl)-N-Nitrosourea ..... | ۵۰ |
| ۵- مشتقات هیدرازین و تریازین (Hydrazine and Triazine) .....                        | ۵۰ |
| پروکاربازین (Procarbazine) .....                                                   | ۵۱ |
| داکاربازین (Dacarbazine) .....                                                     | ۵۱ |
| تموزولامید (Temozolamide) .....                                                    | ۵۲ |
| مکانیسم‌های توکسیسیته و مقاومت به عوامل آلکیل کننده .....                          | ۵۳ |
| الف) واکنش با مولکولهای سلولی .....                                                | ۵۳ |

|    |                                                      |
|----|------------------------------------------------------|
| ۵۵ | ب) افزایش ترمیم DNA: الکیلاسیون $^{15}O$             |
| ۵۷ | ج) ترمیم «اتصالات عرضی» ( Cross-Link Repaire )       |
| ۵۸ | د) مقاومت in-vivo                                    |
| ۵۸ | عوارض شایع عوامل آلکیل کننده                         |
| ۵۸ | الف) توکسیسیتی هماتوپوئیک :                          |
| ۵۹ | ب) توکسیسیتی گوارشی :                                |
| ۵۹ | ج) توکسیسیتی گونادال :                               |
| ۶۰ | د) توکسیسیتی ریوی :                                  |
| ۶۰ | هـ) الویسی :                                         |
| ۶۰ | و) ترانوژنیسیته :                                    |
| ۶۱ | ز) کارسینوژنز :                                      |
| ۶۱ | ح) تضعیف سیستم ایمنی :                               |
| ۶۲ | ط) سیستیت شیمیایی اگزازفسفورینها (Oxazaphosphorines) |
| ۶۶ | چکیده‌ای از مطالب مهم فصل دوم                        |
| ۷۱ | فصل سوم - ترکیبات پلاتین                             |
| ۷۱ | تاریخچه                                              |
| ۷۳ | شیمی پلاتین                                          |
| ۷۳ | ترکیبات جدید پلاتین                                  |
| ۷۶ | ۱. کاربوپلاتین ( Carboplatin )                       |
| ۷۶ | ۲. مشتقات «۲،۱-دی‌آمین‌سیکلو‌هگزان»                  |
| ۷۸ | ۳. ترکیبات پلاتین (IV)                               |
| ۷۹ | ۴. ترکیبات چندهسته‌ای پلاتین                         |
| ۷۹ | ۵. ترکیبات دیگر پلاتین                               |
| ۸۰ | مکانیسم فعالیت ترکیبات پلاتین                        |
| ۸۰ | ۱. ضمیمه‌شدن پلاتین به DNA                           |
| ۸۲ | ۲. شناسایی آسیب، بقا، و آپوپتوز                      |
| ۸۲ | مکانیسم مقاومت به ترکیبات پلاتین                     |
| ۸۳ | ۱. کاهش تجمع دارو                                    |
| ۸۴ | ۲. غیر فعال شدن دارو                                 |
| ۸۵ | ۳. افزایش ترمیم DNA                                  |
| ۸۵ | ۴. افزایش تحمل نسبت به صدمات DNA                     |
| ۸۶ | فارماکولوژی بالینی                                   |
| ۸۶ | ۱. فارماکوکینتیک                                     |
| ۸۷ | سیس‌پلاتین ( Cisplatin )                             |
| ۸۷ | کاربوپلاتین ( Carboplatin )                          |
| ۸۸ | اگزالی‌پلاتین ( Oxaliplatin )                        |
| ۸۸ | ۲. فارماکودینامیک                                    |
| ۹۰ | ۳. فارماکونومیک                                      |
| ۹۰ | فورمولاسیون و تجویز دارو                             |

|     |                                                            |     |
|-----|------------------------------------------------------------|-----|
| ۹۰  | سیس پلاتین (پلاتینول)                                      | ۹۰  |
| ۹۱  | کاربوپلاتین (پاراپلاتین)                                   | ۹۱  |
| ۹۲  | اگزالی پلاتین (الگزاتین)                                   | ۹۲  |
| ۹۳  | توکسیسیته                                                  | ۹۳  |
| ۹۳  | سیس پلاتین                                                 | ۹۳  |
| ۹۴  | کاربوپلاتین                                                | ۹۴  |
| ۹۵  | اگزالی پلاتین                                              | ۹۵  |
| ۹۷  | چکیده‌ای از مطالب مهم فصل سوم                              | ۹۷  |
| ۱۰۱ | فصل چهارم - آنتی متابولیت‌ها                               | ۱۰۱ |
| ۱۰۱ | (۱) متوترکسات (METHOTREXATE)                               | ۱۰۱ |
| ۱۱۱ | (۲) آنتی فولات‌های جدید (NEW ANTIFOLATES)                  | ۱۱۱ |
| ۱۱۱ | الف) رالتی ترکسد (Raltitrexed or Tomudex)                  | ۱۱۱ |
| ۱۱۲ | ب) پمترکسد (Pemetrexed)                                    | ۱۱۲ |
| ۱۱۳ | ج) ۵-فلئوروپیریمیدینها (5-Fluoropyrimidines)               | ۱۱۳ |
| ۱۲۱ | د) فلئوروپیریمیدینهای خوراکی (Oral Fluoropyrimidines)      | ۱۲۱ |
| ۱۲۲ | کپسیتابین (Capecitabine)                                   | ۱۲۲ |
| ۱۲۳ | هـ) سیتارابین (Citarabine)                                 | ۱۲۳ |
| ۱۳۰ | و) جمسیتابین (Gemcitabine)                                 | ۱۳۰ |
| ۱۳۴ | ز) ۶-تیوپورینها (6-Thiopurines)                            | ۱۳۴ |
| ۱۴۰ | ح) فلودارابین (Fludarabine)                                | ۱۴۰ |
| ۱۴۴ | ط) کلادربین (Cladribine)                                   | ۱۴۴ |
| ۱۴۹ | چکیده‌ای از مطالب مهم فصل چهارم                            | ۱۴۹ |
| ۱۶۱ | فصل پنجم - عوامل مداخله کننده با آنزیم توپوایزومراز        | ۱۶۱ |
| ۱۶۶ | کامپوتسین‌ها (Camptothecins)                               | ۱۶۶ |
| ۱۶۹ | توپوتکان (Topotecan)                                       | ۱۶۹ |
| ۱۷۱ | ایرینوتکان (Irinotecan)                                    | ۱۷۱ |
| ۱۷۵ | ایپودوفیلوتوکسینها (Epidodophyllotoxines)                  | ۱۷۵ |
| ۱۸۰ | آنتراسیکلینها و ترکیبات وابسته                             | ۱۸۰ |
| ۱۸۷ | کاردیوتوکسیسیته آنتراسیکلین                                | ۱۸۷ |
| ۱۹۰ | میتوگزانترون (Mitoxantrone)                                | ۱۹۰ |
| ۱۹۱ | داکینومایسین (Dactinomycin)                                | ۱۹۱ |
| ۱۹۱ | امسکارین (Amscarine)                                       | ۱۹۱ |
| ۱۹۲ | بدخیمیهای ثانویه به درمان با مداخله کننده‌های توپوایزومراز | ۱۹۲ |
| ۱۹۳ | چکیده‌ای از مطالب مهم فصل پنجم                             | ۱۹۳ |
| ۲۰۷ | فصل ششم - آنتی میکروتوبولها                                | ۲۰۷ |
| ۲۰۷ | میکروتوبولها                                               | ۲۰۷ |
| ۲۱۰ | وینکا الکلونیدها (VINCA ALKALOIDS)                         | ۲۱۰ |



|     |                                              |
|-----|----------------------------------------------|
| ۲۱۶ | فارماکولوژی                                  |
| ۲۱۷ | وینکریستین ( Vincristine )                   |
| ۲۱۸ | وینبلاستین ( Vinblastine )                   |
| ۲۱۸ | ویندزین ( Vindesine )                        |
| ۲۱۹ | وینورلبین ( Vinorelbine )                    |
| ۲۲۰ | تداخلات دارویی                               |
| ۲۲۱ | توکسیسیته                                    |
| ۲۲۴ | روش تجویز وینکالکالوئیدها                    |
| ۲۲۶ | تاکسانها ( TAXANES )                         |
| ۲۲۸ | مکانیسم فعالیت                               |
| ۲۳۱ | مکانیسم مقاومت                               |
| ۲۳۲ | فارماکولوژی                                  |
| ۲۳۳ | پکلی تاکسل ( Paclitaxel )                    |
| ۲۳۶ | دستاکسل ( Docetaxel )                        |
| ۲۳۷ | تداخلات دارویی                               |
| ۲۳۹ | توکسیسیته                                    |
| ۲۳۹ | پکلی تاکسل                                   |
| ۲۴۴ | دستاکسل ( Docetaxel )                        |
| ۲۴۷ | روش تجویز و دوز تاکسانها                     |
| ۲۴۷ | پکلی تاکسل                                   |
| ۲۵۰ | دستاکسل                                      |
| ۲۵۱ | استراموستین فسفات ( ESTRAMUSTINE PHOSPHATE ) |
| ۲۵۲ | فارماکولوژی                                  |
| ۲۵۳ | تداخلات دارویی                               |
| ۲۵۵ | توکسیسیته                                    |
| ۲۵۶ | روش تجویز و دوز دارو                         |
| ۲۵۸ | چکیده‌ای از مطالب مهم فصل ششم                |
| ۲۷۵ | فصل هفتم - داروهای متفرقه                    |
| ۲۷۵ | ال - اسپارازیناز ( L-Asparaginase )          |
| ۲۷۸ | بلئومایسین ( Bleomycin )                     |
| ۲۸۰ | ایماتینیب مسیلات ( Imatinib Mesylate )       |
| ۲۸۳ | چکیده‌ای از مطالب مهم فصل هفتم               |
| ۲۸۹ | واژه‌نامه                                    |