



دکتر مرتضی ثمینی*

جنبه‌های بالینی شیمی درمانی سرطان

س: آیا پاسخ انواع تومورها به داروهای ضدسرطان یا

آنتی‌نئوپلاستیک یکسان است؟

ج: خیر، پاسخ بالینی آنها به شیمی درمانی

متفاوت است

س: آیا در پاسخ به داروهای ضدسرطان،

Complete Remission (بهبودی نسبی

کامل) یا Cure (بهبودی قطعی) ایجاد می‌شود؟

ج: بلی، در بعضی از انواع سرطانها

بهبودی نسبی کامل و یا حتی درمان قطعی

ممکن است ایجاد شود. مثل لوسمی لوکمیا

لنفوسیتیک حاد (ALL)، بیمار هوجکین

(لنفوما)، کوریو کارسینوما، سرطان بیضه،

لوسمی میلو جنوس حاد (AML)، لنفومای

بارکیت، سارکومای اویسنگ، سرطان ریه

سلولهای کوچک (Small cell lung

cancer)، سرطان تخمدان، لوسمی سلولهای

استطاله دار (Hairy cell Leukemia).

س: در کدام نوع سرطانها، شیمی درمانی در مرحله

پیشرفته، توانایی علاج بخشی ندارد ولی پاسخهای

عینی (Objective Responses) ایجاد

* گروه فارماکولوژی - دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم

پزشکی تهران

میکنند؟

ج: مالتیپل میولما، سرطان پستان،

سرطان سرو گردن، کارسینومای

کولورکتال، لوسمی لنفوسیتیک مزمن، لوسمی

میلو جنوس مزمن، سرطان مثانه از نوع

Transitional cell، آدنوکارسینومای

معهده، کارسینومای سرویکال (گردن رحم)،

سرطان مغز کودکان یا مدولوبلاستوما،

کارسینومای بافت نرم، نوروبلاستوما یا

سارکومای با منشاء سیستم عصبی، کارسینومای

آندومتری، تومورهای مولد انسولین

(Insulinoma)، سرطان استخوان یا

سارکومای اوستئو جنیک.

س: در کدام نوع سرطانها، شیمی درمانی فقط، گهگاه

باعث ایجاد پاسخهای عینی میشود؟

ج: سرطان ریه Non-small cell،

میلانوما، تومور کلیوی، کارسینومای

پانکراس، کارسینومای سلولهای کبدی،

کارسینومای پروستات.

س: عادی ترین بیماری بدخیم دوران کودکی کدام

است و میزان بهبودی نسبی یا درمان قطعی آن با

شیمی درمانی در چه حدودی است؟

ج: ALL، ۸۵-۹۵ درصد بهبودی نسبی

دارد که حدود نصف آنها احتمالاً به بهبودی قطعی میانجامد.

س: سه نوع سرطان در بچه‌ها که شیمی درمانی موفق داشته‌اند کدامند؟

ج: بیماری هوجکین، ALL، تومور ویلمز

س: با اینکه لنفوما، لوسمی‌ها، سرطان سینه و تومورهای سلول ریوی کوچک، جز سرطانهای هستند که اثر سودمند داروهای ضدسرطان در آنها ثابت شده، چرا مثلاً سرطان ریه در مردها و زنها بیشترین مرگ و میر را دارد؟

ج: تومورهای ریوی سلولهای کوچک، فقط حدود ۲۰ درصد سرطانهای ریوی را تشکیل میدهند در حالیکه سرطان سلولهای اسکواموس (Squamous cell)، آدنوکارسینوما و کارسینوماهای سلولهای بزرگ (Great cell carcinoma) حدود ۶۰ درصد سرطانهای ریوی را تشکیل میدهند. بنابراین علی‌رغم پیشرفت در شیمی درمانی سرطان، هنوز نیاز زیادی برای شیمی درمانی مؤثرتر برای بیماریهای سرطانی اصلی وجود دارد.

س: چرا یکی از مشکلات درمان بیماریهای سرطانی، تشخیص ندادن سرطان در موقع مناسب است؟

ج: زیرا در موقع تشخیص سرطان، معمولاً Tumor burden بیش از حد است و بطوریکه در شکل (۱) ملاحظه میشود در یک تومور سفت، وقتی تعداد سلولها به یک بیلیون

(۱۰^۹) میرسد تقریباً حجمی معادل یک سانتی‌متر مکعب دارد و حداقل اندازه‌ای است که برای کشف تومور بروش معمولی لازم است. بنابراین موقعی که تومور تشخیص داده میشود حداقل ۱۰^۹ تا ۱۰^{۱۲} (یک تریلیون) سلول دارد و چندین زمان doubling را پشت سر گذاشته‌اند و لذا یک چنین ظرفیت سلولی (Cell burden) برای درمان تنها با داروها، خیلی زیاد هستند.

س: doubling time تومور یعنی چه؟

ج: زمانی که تومور لازم دارد تا حجم خود را دو برابر کند. این زمان تابعی از زمان سیکل سلولی (Cell cycle time)، کسر نمو (Growth fraction) و سرعت از بین رفتن سلول است.

س: کسر نمو تومور چیست؟

ج: همه سلولهای تومور سریع تقسیم نمیشوند. کسر نمو یک تومور عبارت از کسر یا درصدی از کل سلولهای موجود در یک تومور است که در مرحله نمو یا cycling هستند. بنابراین هرچه تعداد سلولهای در حالت استراحت (Go) در یک تومور زیاد باشند کسر نمو تومور کم است. بنابراین داروهای ضدسرطانی که ویژه سیکل سلولی هستند یعنی فقط سلولهای در حال نمو یا Cycling را تحت تأثیر قرار میدهند روی تومورهائی که کسر نمو بالائی دارند مؤثرترند در حالیکه داروهای ضدسرطان Non-cell cycle

س: در شیمی درمانی يك تومور ویژه چه اهدافی ممکن است دنبال شود؟

ج: سه هدف ممکن است دنبال شود:

۱- Curative: یعنی بدست آوردن

بهبودی نسبی کامل یا بهبودی قطعی در بیمار (مثل بیماری هوجکین).

۲- Palliative یا تسکینی: یعنی

درمان در جهت اصلاح علائم باشد ولی خیلی کم انتظار بهبودی نسبی کامل یا بهبودی قطعی میرود (مثل کارسینومای مری که شیمی درمانی برای اصلاح اشکال در بلعیدن یا دیسفاژی بکار میرود).

۳- adjuvant یا کمکی: برای اصلاح

شانس برای بهبودی قطعی یا افزایش عمر عاری

از بیماری (Period of disease-

free survival) در موقعی که سرطان

specific که سلولهای مرحله Go را نیز تحت تأثیر قرار میدهند از لحاظ کارائی کمتر به بالا بودن کسر نمو تومور وابسته هستند.

س: مثال برای تومور با زمان دابلینگ کوچک و تومور با زمان دابلینگ بزرگ؟

ج: در ALL زمان دابلینگ سلول در مرحله لگاریتمی نمو ۳ تا ۴ روز است در حالیکه برای کارسینومای سلول اسکوامو، این زمان حدود ۹۰ روز است.

س: اگر زمان دابلینگ سلولهای لوسمی لنفوسیتیک ۲

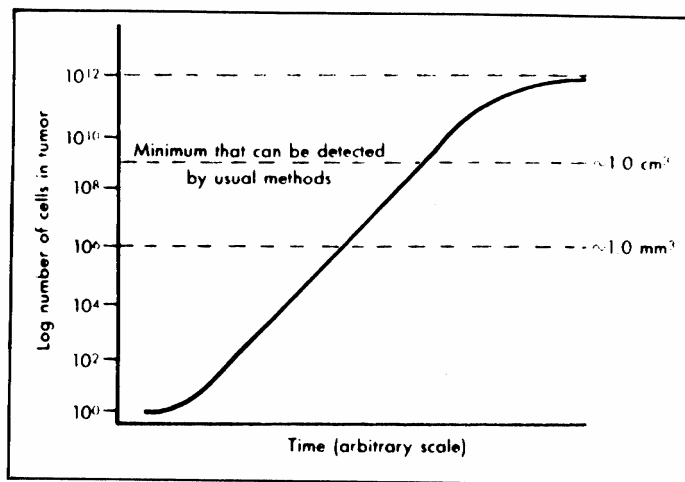
روز باشد دو تا از این سلولها پس از ۱۰۰ روز تقریباً

چند سلول خواهند شد؟

$$N = NO \times 2^{t/T}$$

ج:

$$N = 2 \times 2^{25} = 1.9$$



شکل (۱): منحنی نمو تومور (تعداد سلولها در مقابل زمان) که نشان می دهد برای تشخیص معمولی تقریباً يك بلیون سلول لازم است.

قابل تشخیص وجود ندارد ولی حدس زده میشود که تعداد تحت بالینی از سلولهای بدخیم وجود داشته باشند (مثل شیمی درمانی برای سرطان پستان پس از برداشتن تومور توسط جراحی).

س: در درمان سرطان، درمان با یک دارو مرسوم است یا توأم درمانی؟

ج: با اینکه بعضی از بیماریهای بدخیم مثل کوریو کارسینوما (بیماری تروفوبلاستیک آبستی) و لوسمی hairy cell با مصرف داروهای واحد درمان می شوند ولی تقریباً همه نوپلاسمها با توأم درمانی درمان میشوند.

س: آیا برای توأم درمانی سرطان خط مشی خاصی وجود دارد؟

ج: معمولاً انتخاب داروها و برنامه استفاده از دوزها (Dosing Schedule) در توأم درمانی تا حد زیادی متکی به تجربه است ولی سعی بر اینست که علت مؤثرتر بودن بعضی از توأم درمانیها در مقایسه با بقیه مشخص شود. علی رغم تجربی بودن انتخاب داروها در توأم درمانی، خط مشیهای خاصی نیز برای انتخاب اجزاء یک توأم درمانی وجود دارد که عبارتند از: (۱) استفاده از داروهایی که بر علیه نوع تومور در حال درمان فعالیت نشان دهد. خیلی بندرت داروئی که در حالت تنها فعالیتی نشان ندهد، در مصرف توأم اثری را ایجاد میکند. (۲) استفاده از داروهائی که سمیت آنها با هم جمع نمیشود یا با این جمع شدن اثرات سمی

خداقل است، باین ترتیب احتمال مواجه شدن با اثرات جانبی تهدید کننده که هماهنگ عمل میکند، کم میشود. باین دلیل، اثرات جانبی داروهای انتخاب شده باید متفاوت باشد نه اینکه هماهنگ روی یک عضو اثر بکنند.

(۳) برنامه دوزاژ هر دارو باید اپتیمال باشد و دوزها باید در زمانهای مناسب مصرف شوند. در مورد فاصله بین دوزها، رسم بر اینست که بین دو برنامه دوزاژ، مدت مناسبی استراحت داده شود که این مدت برای خلاص شدن حساسترین بافتها (غالباً مغز استخوان) از اثر داروهای ضد سرطان لازم است و معمولاً زمان دو هفته برای یک چنین خلاصی کافی است. (۴) ارزیابی درجه موفقیت شیمی درمانی توأم بر اساس سودمندی بالینی.

س: هدف از استفاده از داروهای ضد سرطان با مکانیسم اثرهای متفاوت در توأم درمانی سرطانی چیست؟

ج: اولاً وقتی یک مکانیسم با شکست مواجه شود ممکن است مکانیسم دیگر موفق باشد. ثانیاً امید دستیابی به ائتلاف سینرژیستیک وجود دارد.

س: آیا ائتلافهای سینرژیستیک در آزمایشگاه (invitro) با نتایج بالینی (in vivo) همخوانی دارند؟

ج: ائتلافهای مختلف مثل متوترکسیت و ۵- فلورواوراسیل، دوکسوروبی سین و سیکلوفسفامید و سیس پلاتین و VP16

(اتوپوزاید)* وقتی در آزمایشگاه روی سلولهای تومور کشت داده شده آزمایش میشوند، اثر سینرژستیک دارند ولی نتایج مشاهده شده در تجربیات بالینی غالباً با این نتایج *in vitro* همخوانی ندارند.

س: آیا ترتیب مصرف داروها و زمان مصرف آنها در توأم درمانی سرطان مهم است؟

ج: بلی، میتواند مهم باشد زیرا اکثر داروهای ضدسرطان بر علیه سلولهایی که در حال *Cycling* میباشند بیشتر از سلولهای در حال استراحت (*Go*) مؤثرند. سلولهایی که در حال تکثیرند ممکن است در مراحل مختلف سلولی (*M* و *G₂*, *S*, *G₁*) باشند و سودمندی بعضی از اثلافهای داروئی ممکن است مربوط باین باشد که باعث فعال شدن سلولها از *Go* و وارد شدن آنها به سیکل سلولی باشد و یا ممکن است باعث سریع تر شدن سیکل سلولی شوند. لذا سلولهای بیشتری را در موقعیتی از سیکل سلولی قرار دهند که داروهای ضدسرطان میتوانند اثرات سایتوتوکسیک خود را در آن مراحل ایجاد کنند. باین جهت استفاده از برنامه‌های درمانی با چند دارو باید بدقت و صحیح دنبال شوند.

س: در درمان سرطان، چه موقع استفاده از داروهای ضدسرطان روش اصلی درمان است؟

* اتوپوزاید VP16-213، مشتق نیمه مصنوعی بودوفیلوتوکسین است.

ج: موقعی که معلوم شود تومور به دارو حساس است، یا وقتی که امکان در آوردن تومور توسط جراحی یا تخریب توده اصلی تومور توسط اشعه وجود نداشته باشد.

س: کدام اتلاف داروئی برای درمان هوجکین بکار میرود؟

ج: MOPP (مکلوراتامین + اونکوبین یا وینکریستین + پروکاربازین + پردنیزولون) و ABVD (ادریامایسین یا دوکسوروبیسین + بلثومایسین + وینکریستین + داکاربازین)

س: کدام اتلاف داروئی برای درمان سرطان پستان بکار میرود؟

ج: CMF (سیکلوفسفامید + متوترکسیت + فلورواوراسیل) و CAF (سیکلوفسفامید + ادریامایسین یا دوکسوروبیسین + فلورواوراسیل).

س: برای درمان ALL (لوسمی لنفوسیتیک حاد) از کدام توأم درمانی استفاده میشود؟

ج: ویسکرکریستین + پردنیزولون + آسپارازیناز بعداً متوترکسیت + مرکاپتوپورین

س: برای درمان AML (لوسمی میلوجنوس حاد) از کدام توأم درمانی استفاده میشود؟

ج: سیتارابین + دونوروبیسین

س: برای درمان CGL (لوسمی گرانولوسیتیک مزمن) از کدام توأم درمانی استفاده میشود؟

ج: بوسولفان + هیدروکسی اوره

کدامها هستند؟

ج: دو مشکل مزاحم، خطر ایجاد لوسمی یا سایر بیماریهای بدخیم در اثر شیمی درمانی و ایجاد تهوع و استفراغ با اکثر داروهای ضدسرطان است.

س: برای درمان تومور ویلمز از کدام توأم درمانی استفاده میشود؟

ج: اکستینوما یسین D + وینکریستین + دو کسوروبی سین

س: میزان ایجاد لوسمی در بیماران تحت شیمی درمانی برای بیماریهای بدخیم دیگر چقدر است؟

از ۳۰۰۰۰ بیمار مبتلا به هوجکین، ۱۶۳ نفر آنها بین سالهای ۱ تا ۱۰ پس از تشخیص بیماری هوجکین، دچار لوسمی شده اند که بیشتر آنها برای شیمی درمانی از برنامه توأم درمانی MOPP استفاده کرده اند. بنظر می رسد که شیمی درمانی هوجکین، شدیداً خطر لوسمی را زیاد می کند و اطلاعات موجود نشان می دهد که این عارضه بصورت وابسته به دوز عارض می شود. اما باید توجه کرد که بدون پروتوکل درمانی MOPP، این بیماران تقریباً به یقین با مرگ مواجه خواهند شد. در مورد مشابهی، از ۹۹۰۰۰ بیمار مبتلا به تومور تخمدانی، ۱۱۴ نفر در عرض ۱ تا ۱۰ سال پس از تشخیص سرطان تخمدان، دچار لوسمی شده اند.

س: برای درمان تومور small cell از کدام توأم درمانی استفاده میشود؟

ج: PACE (سیکلوفسفامید + ادریامایسین یا دو کسوروبی سین + سیس پلاتین + اتوپوزاید)

س: برای درمان سرطان های germ cell از کدام توأم درمانی استفاده میشود؟

ج: VIP (اتوپوزاید + ایفوسفاماید + سیس پلاتین یا پلاتینول)

س: برای درمان سرطان گردن رحم از کدام توأم درمانی استفاده میشود؟

ج: BIP (بلثوما یسین + ایفوسفاماید + سیس پلاتین یا پلاتینول)

س: آیا با همه داروهای ضد سرطان خطر لوسمی وجود دارد؟

ج: درمان با همه داروهای ضد سرطان همراه با خطر افزایش لوسمی نیست. این عارضه بیشتر با عوامل الکلیه کننده ایجاد می شود. از بین این گروه از داروهای سرطان هم با کلر آمبوسیل و ملفالان خطر ایجاد لوسمی

س: برای درمان لنفوما از کدام برنامه توأم درمانی استفاده میشود؟

ج: M-BACOD (متوترکسیت - بلثوما یسین + ادریامایسین + سیکلوفسفامید + اونکوین یا وینکریستین + دگزامتازون)

س: مشکلات بالینی ویژه با داروهای ضد سرطان

بیشتر و با سیکلوفسفامید و تیو - تپا کمتر است. افزایش خطر لوسمی همچنین با دوزهای بالاتر این داروها زیاد می‌شود. رادیوتراپی و جراحی برعکس شیمی‌درمانی، همراه با افزایش وقوع لوسمی نیستند.

ج: کلر آمبوسیل، وینکریستین، تاموکسیفن، وینبلاستین، بلثوماپسین، هیدروکسی‌اوره، فلورواوراسیل.

س: روشهای جلوگیری از ایجاد تهوع و استفراغ با داروهای ضد سرطان؟

ج: در مرحله اول از فتوتیازینها یا دگزامتازون خوراکی استفاده می‌شود و بعد از بوتیروفوننها از راه خوراکی یا عضلانی یا متوکلوپرامید و دیفن‌هیدرامین خوراکی یا عضلانی استفاده می‌شود. ضمناً در صورت لزوم از بنزودیازپین‌ها برای ایجاد تسکین روانی استفاده می‌گردد.

س: کدام مواد با تحریک سیستم ایمنی انسان باعث تخریب سلولهای تومور شده و در درمان سرطان از آنها استفاده می‌شود.

ج: اینترفرونهای α و β ، اینترلوکین - ۲، فاکتور ایجاد کننده نکروز تومور، فاکتورهای نمو انسان و آنتی‌بادیهای منوکلونال.

س: در چه نوع سرطانهایی از تحریک کننده‌های سیستم ایمنی استفاده می‌شود؟

ج: در لوسمی سلولهای استتاله‌دار و سرطان پوست با اینترفرون α و β پاسخ خوبی ایجاد می‌شود. در درمان لوسمی میلوجنوس مزمن و لنفومای غیرهوجکینی نیز این مواد تا حدودی موثرند. اینترلوکین - ۲ می‌تواند احتمالاً در درمان تومورهای کلیوی، ریوی، کولورکتال و غیره کاربرد داشته باشد.

س: در چند درصد از بیماران تحت درمان با داروهای ضد سرطان تهوع و استفراغ ایجاد می‌شود؟
ج: حدود ۷۰ درصد بیماران

س: با کدام داروهای ضد سرطان، تمایل شدید به ایجاد تهوع و استفراغ وجود دارد؟

ج: سیسپلاتین، دکاربازین، مکلر اتامین، سیکلوفسفامید، دوکسوروبی‌سین، CCNU یا لوموستین و BCNU یا کارموستین*

س: با کدام داروهای ضد سرطان تمایل به ایجاد تهوع و استفراغ، با شدت متوسط است؟

ج: دونوروبی‌سین، اکتینوماپسین D، کاتارابین، پروکابازین، متوترکسیت، میتوماپسین C، اتوپوزاید.

س: با کدام داروهای ضد سرطان تمایل ضعیف برای ایجاد تهوع و استفراغ وجود دارد؟

* CCNU, BCNU از نیتروزوره‌ها (Nitrosoureas) هستند که حلالیت خوبی در چربی دارند و به سیستم عصبی مرکزی خوب نفوذ می‌کنند. اسامی شیمیایی آنها به ترتیب (سیکلوهاگزیل کلرونیتروزوره) و (بی‌کلرواتیل نیتروزوره) می‌باشد.