

اللهم لا سهل إلا ما جعلته سهلاً وأنت تجعل الحزن إذا شئت سهلاً ❤️

بسم الله ❤️

نور اشرف

# Anticancer Drugs

## Part 1

Heba Khader, Ph.D

Pharmacology 3

لا تنسوا زميلنا أيهم من دعواتكم  
اللهم آنسه في وحدته، وفي  
وحشته، وفي غربته. اللهم أنزله  
منزلاً مباركاً، وأنت خير المنزلين.

diff = different

Combi = combination



اللهم عافنا في ابداننا وعافنا في اسماعنا وعافنا في ابصارنا اللهم  
 انا نسألك العفو والعافية والمعافاة الدائمة في الدين والدنيا والاخرة.. آمين

Cancer arises from one single cell. The transformation from a normal cell into a tumor cell is a **multistage process**.

من بدأ من one single cell بغير diff. mutations  
 من ودية (من لم يكن كانه normal ودية cancer  
 كثير mutations بغير overpopulation من خدعة بار real life time  
 بغيره من ودية اذا ساعدوا بغير cancer cell

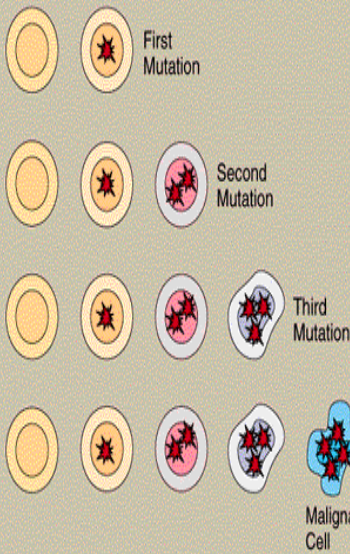
Cancer cells are altered host cells:

- shorter cell cycle (accelerated)
- excessive proliferation
- higher activity of nucleic acid and protein synthesis
- altered cell-cell communication
- invasive (disrupt normal healthy tissues)
- migration to distant sites - metastasis

الانقسام اسرع

normal control mechanism in normal cells  
 بغير تقسيم بشكل عشوائي  
 وما في اسر يوقفها

Normal Cell  
 بغيرها تقسيم سريعة بغيرها  
 خصائصها تتغير بمرور الوقت



بغير تقسيم المكان  
 هي من

هو العملية التي تنتقل بها خلايا السرطان من موقعها الأصلي إلى مواقع أخرى في الجسم

lung cancer, lung cells الخلية بتغيرت  
 بغيرها cancer بغير تقسيم مكان ثاني (انتشر)

السرطان ينشأ من خلية وحده، وتحول الخلية الطبيعية إلى خلية ورمية  
 يتم عن طريق عدة مراحل

الخلايا السرطانية لها مميزات وخصائص غير عن الخلايا الطبيعية  
 مثل:

- دورة حياة أقصر، ف بصير عندي نمو أسرع.
- تكاثر مفرط يعني رح يصير في زيادة في عدد الخلايا.
- نشاط مرتفع في إنتاج الأحماض النووية والبروتينات.
- تواصل غير طبيعي بين الخلايا، ف يعيق وظيفة الأنسجة الطبيعية.
- خلايا سرطانية غازية، يعني بتقدر تغزو وتدمر الأنسجة الصحية.

normal cells  
 بغيرها بغير تقسيم مكان ثاني (انتشر)

في صبح الخلية بغير تقسيم مكان ثاني (انتشر)

بغيرها بغير تقسيم مكان ثاني (انتشر)

بغيرها بغير تقسيم مكان ثاني (انتشر)

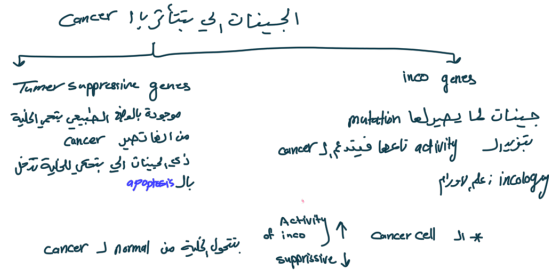
بغيرها بغير تقسيم مكان ثاني (انتشر)

death  
 بغيرها بغير تقسيم مكان ثاني (انتشر)

proliferation  
 بغيرها بغير تقسيم مكان ثاني (انتشر)

# Treatment

\* باختلاف نوع و stage و cancer . تخطى الـ code دالـ genes الـ يـطـرلـ activation inhibition  
نتيجه genetic factor او inviro



لازم احدد نوع وموقع الكانسر بشكل دقيق وحتى اختار طريقة العلاج الأنسب

- A correct cancer diagnosis is essential for adequate and effective treatment because every cancer type requires a specific treatment regimen.
- يمكن المريض يخضع لواحد من هاي العلاجات ويمكن ياخذ اكثر من طريقة
- Treatment encompasses one or more modalities such as **surgery**, and/or **radiotherapy**, and/or **chemotherapy**.
- The primary goal is to cure cancer and improving the patient's quality of life.

\* لا نعرف الـ stage و الـ type عتـ نـ اـصـد احسن خطة علاجية

\* في ① surgery ② radiotherapy ③ chemotherapy  
مستعملين ممكن الحتر من واحد مع بعض حسب النوع

3 + 1  
1 + 3  
2 + 3



# PRINCIPLES OF CANCER CHEMOTHERAPY

بتخليد cancer cell تموت

- Cause a lethal cytotoxic event or apoptosis in the cancer.

ببتكاثر سريري

مبتدأ

تصغ DNA بكميات كبيرة

- Generally directed toward DNA or against metabolic sites essential to cell replication

بتعمل تسمم او موت للخلايا السرطانية

• بتشتغل بشكل عام على ال DNA او على المواقع الأيضية المهمة لتكاثر الخلايا

— for example, the availability of purines and pyrimidines.

صش راقح

- Ideally, these anticancer drugs should interfere only with cellular processes that are unique to malignant cells.
- Unfortunately, most anticancer drugs do not specifically recognize neoplastic cells but, rather, affect both normal and abnormal cells. مشكلة هاي الأدوية انها non-selective يعني بتأثر على الخلايا الطبيعية والخلايا المصابة

الحب العلاج يفصل بين ال normal وال cancer ، ال high proliferation ، بئاتر خاصة ، normal

# Treatment strategies

أهداف العلاج الكيميائي:

- 1. Goals of treatment:

- The ultimate goal of chemotherapy is a cure (long-term, disease-free survival).

يُقتلوا كل الخلايا السرطانية ، مما يرجعه بعد العلاج

- A true cure requires the eradication of every neoplastic cell.

صعب الفع راد stage ، يجب القضاء انهم يقتلوا كل الخلايا ، بهزيمتهم انهم يقتلوا ال progression او نمو السرطان enlarging

- If a cure is not attainable, then the goal becomes control of the disease (stop the cancer from enlarging and spreading) to extend survival and maintain the best quality of life (palliative therapy).

من cure ، ما زال يقتلها كلها

بعض يمتنعوا انتشارها ويمنعوا زيادة انتشارها

# Treatment strategies

الحالات يلي بلجأ فيها لل chemotherapy

## 2. Chemotherapy is indicated when:

المرضى كثر منتشر  
radiation, surgery

– Neoplasms are disseminated and are not amenable to surgery.

– Also used as a supplemental treatment to attack

$\text{surgery} + \text{rad} + \text{chemo}$  <sup>adjuvant</sup> micrometastases following surgery and radiation treatment,  
 $\text{rad} + \text{chemo}$   
 $\text{surgery} + \text{chemo}$

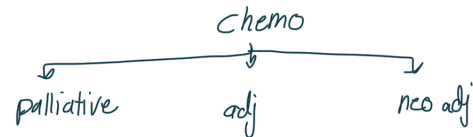
(adjuvant chemotherapy). بعد عملية استئصال الورم وحتى اتخلص من البقايا

– **Prior** to the surgical procedure in an attempt to shrink the

$\text{chemo} + \text{surgery}$  <sup>(neoadjuvant)</sup>  
 $\text{chemo} + \text{radiation}$  cancer (neoadjuvant chemotherapy) قبل العملية لحتو أصغر حجم الورم وأسهل استئصاله ✓

– Also given in low doses to assist in prolonging a remission

$\text{surgery}$  <sup>لجراحة</sup>  
 $\text{chemo}$  <sup>بجرعة منخفضة مستمرة</sup>  
بخطوة كل فترة chemotherapy (maintenance chemotherapy).  
هو العلاج المستمر يلي بعطيه للمساعدة  
في إطالة فترة التحسن بعد العلاج الأولي

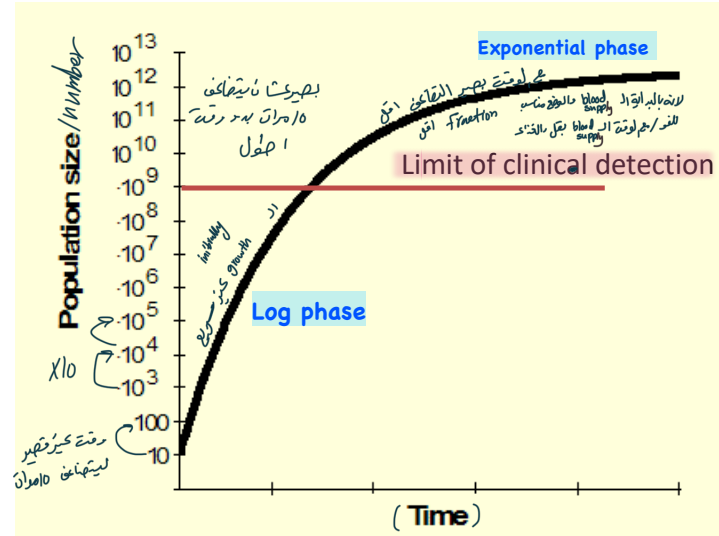


# Cell growth kinetics

نسبة نمو الخلايا هي النسبة المئوية للخلايا في الورم يلي بتنقسم أو بتستعد للانقسام لما يزيد حجم الورم رح تقل نسبة نمو الخلايا لأن نسبة كبيرة من الخلايا مارح تقدر تحصل على العناصر الغذائية اللازمة للتكاثر.

**Cell growth fraction is the proportion of cells in the tumor dividing or preparing to divide.**

As the tumor enlarge, the cell growth fraction decreases because a large proportion of cells may not be able to obtain adequate nutrients and blood supply for replication.



**Gompertzian Growth Curve**

**Tumor doubling time** is the time for the tumor to double in size.

As the tumor gets larger, its doubling time gets longer.

وقت مضاعفة الورم فهو الوقت يلي يحتاجه حتى يضاعف حجمه كل م يزيد حجم الورم رح يأخذ وقت أكثر حتى يتضاعف لأنه الورم الأكبر يحتاج موارد أكثر فهاد الإشي رح يخلي نموه أبطأ

كل خلية  
بتنقسم كل ولادة بتعطي  
2 مهيود 2 م  
- - -

بالإضافة كبير  
دمع لومة بكل

كهاد مهم بالعلاج ،  
كل ما كان الإكتشاف أبكر  
والعلاج أبكر ،  
المرضى الذين يتبعون  
العلاج غداً يستعدون جدياً  
للمزيد من الاستشارة

الوقت  
الذي يستغرقه  
بالإضافة الوقت قصير  
بزيادة الوقت

$10^9 \rightarrow 1g$   
 detection point \*  
 $10^9$  حجم الورم  
 حدود يتبلش الاعراض  
 والفحوصات يمكن الاجابة  
 والدماغ تتأثر بحدوث افق من  
 $10^9$  راجع شفوة قبل على في نسيانه  
 بالاعلاج

# SIGNIFICANCE OF A 1-g TUMOR MASS

- A total of  $10^9$  cells is the smallest tumor burden that is physically detectable.
- These 1 billion cells represent a tumor weighing about 1 g or about the size of a small grape.
- Clinical symptoms usually first appear at this stage.

to improve quality of life + control number of cancer cells

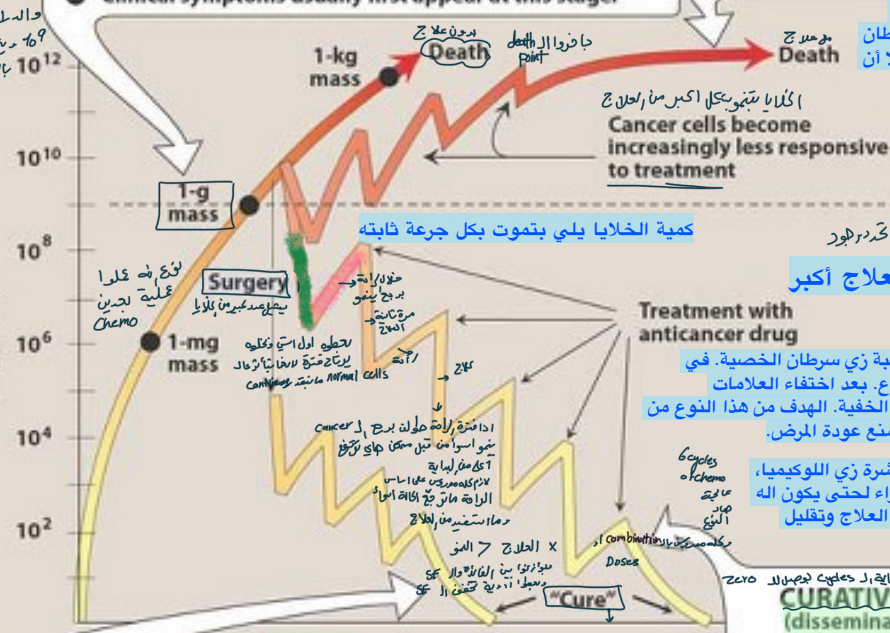
# PALLIATIVE CHEMOTHERAPY

ما يوصل ل carepoint

- Initial remissions are transient, with symptoms recurring between treatments.
- Survival is extended, but the patient eventually dies of the disease.

العلاج الكيميائي التلطيفي يُستخدم لتخفيف الأعراض وتحسين نوعية الحياة للمرضى الذين يعانون من السرطان المتقدم. على الرغم من أن العلاج قد يطيل فترة البقاء، إلا أن المريض في النهاية سيموت بسبب المرض

Tumor cell burden (log scale)



detection  
 (Patient symptomatic)  
 (Patient asymptomatic)

# كل م اكتشفت المرض بكيير بتكون فرصة العلاج أكبر

ال curative chemotherapy يُستخدم لعلاج الأورام الصلبة زي سرطان الخصية. في البداية، يتم تقليل عبء الورم من خلال الجراحة والواو الإشعاع. بعد اختفاء العلامات السريرية للسرطان، يستمر العلاج لمواجهة الميكروميتاستاز الخفية. الهدف من هذا النوع من العلاج هو القضاء على جميع الخلايا السرطانية المتبقية ومنع عودة المرض.

ال curative chemotherapy يرضه يستخدم للأورام المنتشرة زي اللوكيميا، يعتمد على استخدام مجموعة من الأدوية. يتم اختيار كل دواء لحثي يكون اله موقع عمل مختلف وسميه مختلفه والهدف هو زيادة فعالية العلاج وتقليل الآثار الجانبية في يساعد على تحسين الشفاء.

# CURATIVE CHEMOTHERAPY (disseminated cancers, such as leukemia)

- Combination-drug therapy reduces the chance of drug resistance.
- Each drug is chosen to have a different cellular site of action or different cell-cycle specificity.
- Each drug is chosen to have a different organ toxicity.

# CURATIVE CHEMOTHERAPY (solid tumors, such as testicular carcinoma)

- Tumor burden is initially reduced by surgery and/or radiation.
- Treatment of occult micrometastases is continued after clinical signs of cancer have disappeared.

Figure 39.3 Effects of various treatments on the cancer cell burden in a hypothetical patient.

\* ليث ساحلي ال دواعي تراه كثير؟ المرض مايجل بس بحاولوا

# Treatment strategies

## 3. Tumor susceptibility and the growth cycle:

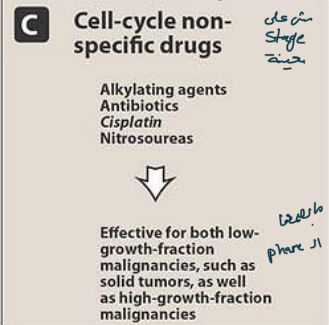
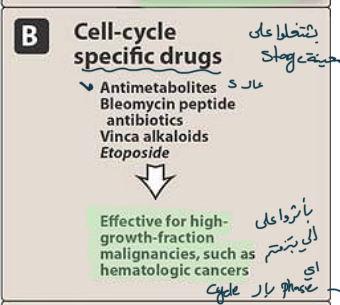
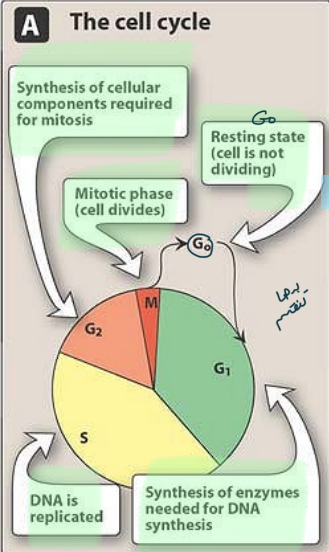
نسبة خلايا الورم يلي بتكون في دورة التكاثر بتلعب دور مهم في حساسية هاي الخلايا للعلاج بشكل عام الخلايا يلي بتنقسم بسرعة بتكون أكثر حساسية للعلاج الكيميائي، بس الخلايا يلي تتكاثر ببطء بتكون أقل حساسية.

– The fraction of tumor cells that are in the replicative cycle (“cell growth fraction”) influences their susceptibility to anticancer agents.

– Rapidly dividing cells are generally more sensitive to anticancer drugs, whereas slowly proliferating cells are less sensitive to chemotherapy. In general,

الخلايا يلي ما بتتكاثر بتكون ب مرحلة G0 زي خلايا الأعصاب عادة ما بتتأثر بال toxic effect تبع الدواء.

usually survive the toxic effects of many of these agents.



\* بيكلها في دورة تايها  
اعبر على لي بتتكاثر

# Treatment strategies

## 3. Tumor susceptibility and the growth cycle:

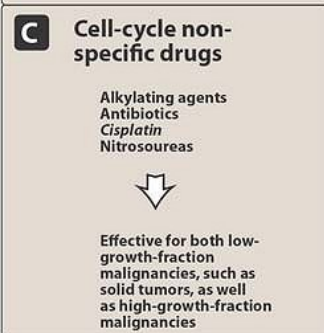
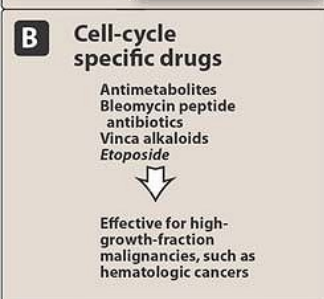
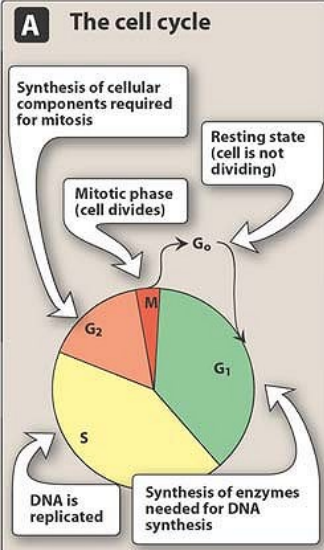
- Chemotherapeutic agents may be classified according to their reliance on cell cycle kinetics for their cytotoxic effect:

فعالة فقط ضد الخلايا يلي بتتكاثر.

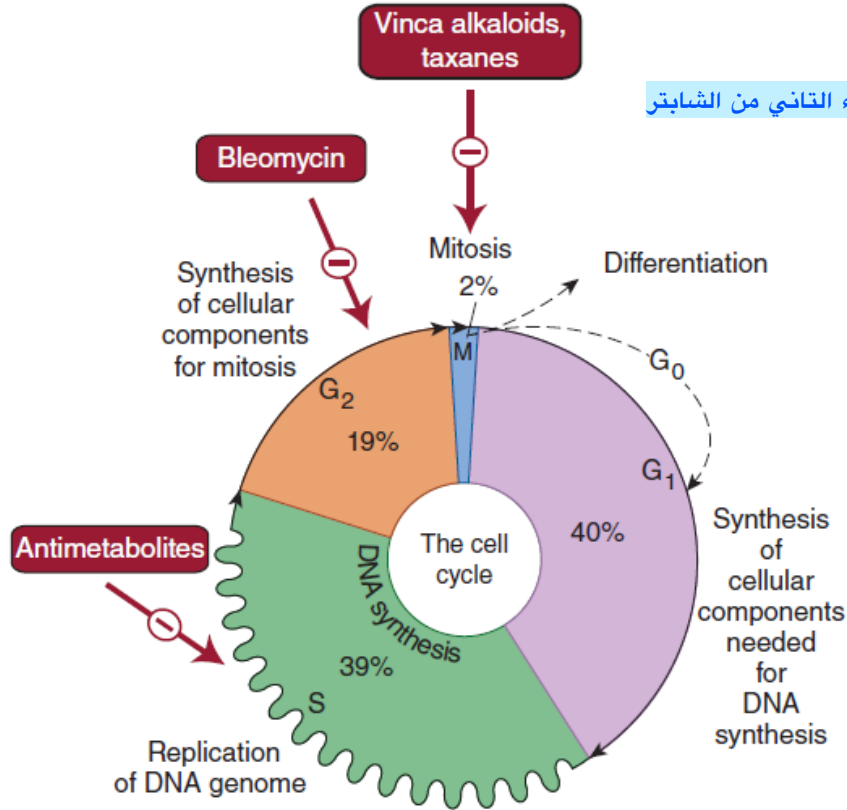
- Cell-cycle specific drugs:** are effective only against replicating cells (that is, those cells that are cycling).

تستهدف الخلايا يلي بتتكاثر ويلي ما عندها القدرة على التكاثر.

- Cell-cycle non-specific drugs:** used for replicating and non-replicating cells







**FIGURE 54-1** Phases of the cell cycle that are susceptible to the actions of cell cycle-specific (CCS) drugs. All dividing cells—normal and neoplastic—must traverse these cell cycle phases before and during cell division. Tumor cells are usually most responsive to specific drugs (or drug groups) in the phases indicated. Cell cycle-nonspecific (CCNS) drugs act on tumor cells while they are actively cycling and while they are in the resting phase (G<sub>0</sub>). (Reproduced and modified, with permission, from Katzung BG, editor: *Basic & Clinical Pharmacology*, 12th ed. McGraw-Hill, 2012: Fig. 54-2.)

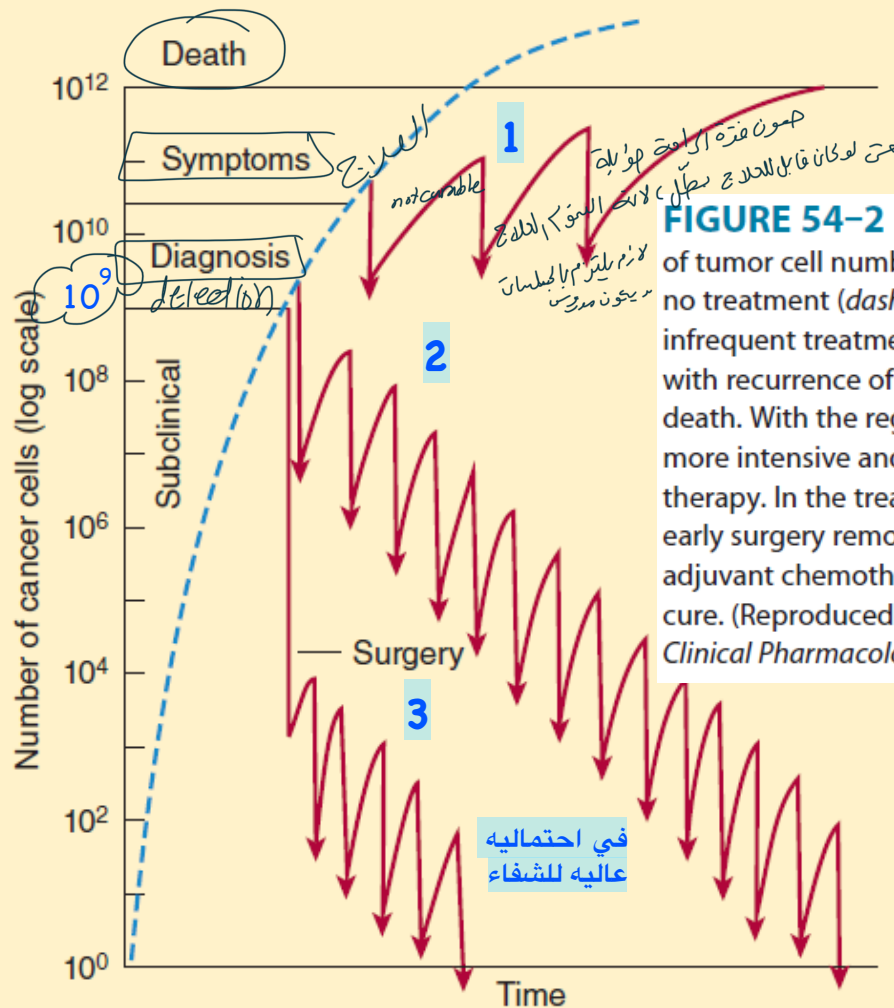
# Treatment regimens and scheduling

- **The Log-Kill Hypothesis** طائفة chemo بغير الkill Fraction للعلايا لكل cycle  
منه cycle بقتل ١/٢٠٠ بجزيرة راحة بجزيرة kill ١/٢٠٠ عشان هنموت من خلايا متراكمه
- In cancer chemotherapy, destruction of cancer cells follows first-order kinetics (a given dose of drug for a defined time period destroys a constant fraction of cells regardless the absolute number of cells, this is called LOG KILL or fraction kill).
- A key principle that stems from this finding and that is applicable to hematologic malignancies is an inverse relationship between tumor cell number and curability.

كيفية

كل ما كان ابي، العلاج مزمنه ابي

العلاج بال chemotherapy يعتبر first order kinetic يعني  
لما اعطي الجرعة لوقت معين رح تعمل تدمير ل كمية معينه



**FIGURE 54-2** Relationship, based on the log-kill hypothesis, of tumor cell number to 3 approaches to drug treatment and to no treatment (*dashed line*). In the protocol diagrammed at the top, infrequent treatment (indicated by *arrows*) prolongs survival but with recurrence of symptoms between treatments and eventual death. With the regimen diagrammed in the middle section that is more intensive and begun earlier, cure results after many cycles of therapy. In the treatment diagrammed near the bottom of the graph, early surgery removes much of the tumor burden, and intensive adjuvant chemotherapy has been used long enough to produce a cure. (Reproduced with permission, from Katzung BG, editor: *Basic & Clinical Pharmacology*, 12th ed. McGraw-Hill, 2012: Fig. 54-1.)

في المنطقة ١ كان عندي علاج متأخر وغير المتكرر  
رح يزيد فترة الحياة يؤدي في النهاية إلى  
الوفاة. في المنطقة ٢ كان العلاج في وقت أبكر رح  
يوصلني الى الشفاء بعد العديد من دورات  
العلاج. في المنطقة ٣ تم إزالة جزء كبير من الورم  
من خلال الجراحة

خلال مرحلة العلاج المبكر رح يضل يقل ويزيد  
عدد الخلايا السرطانية لحد م نوصل هون

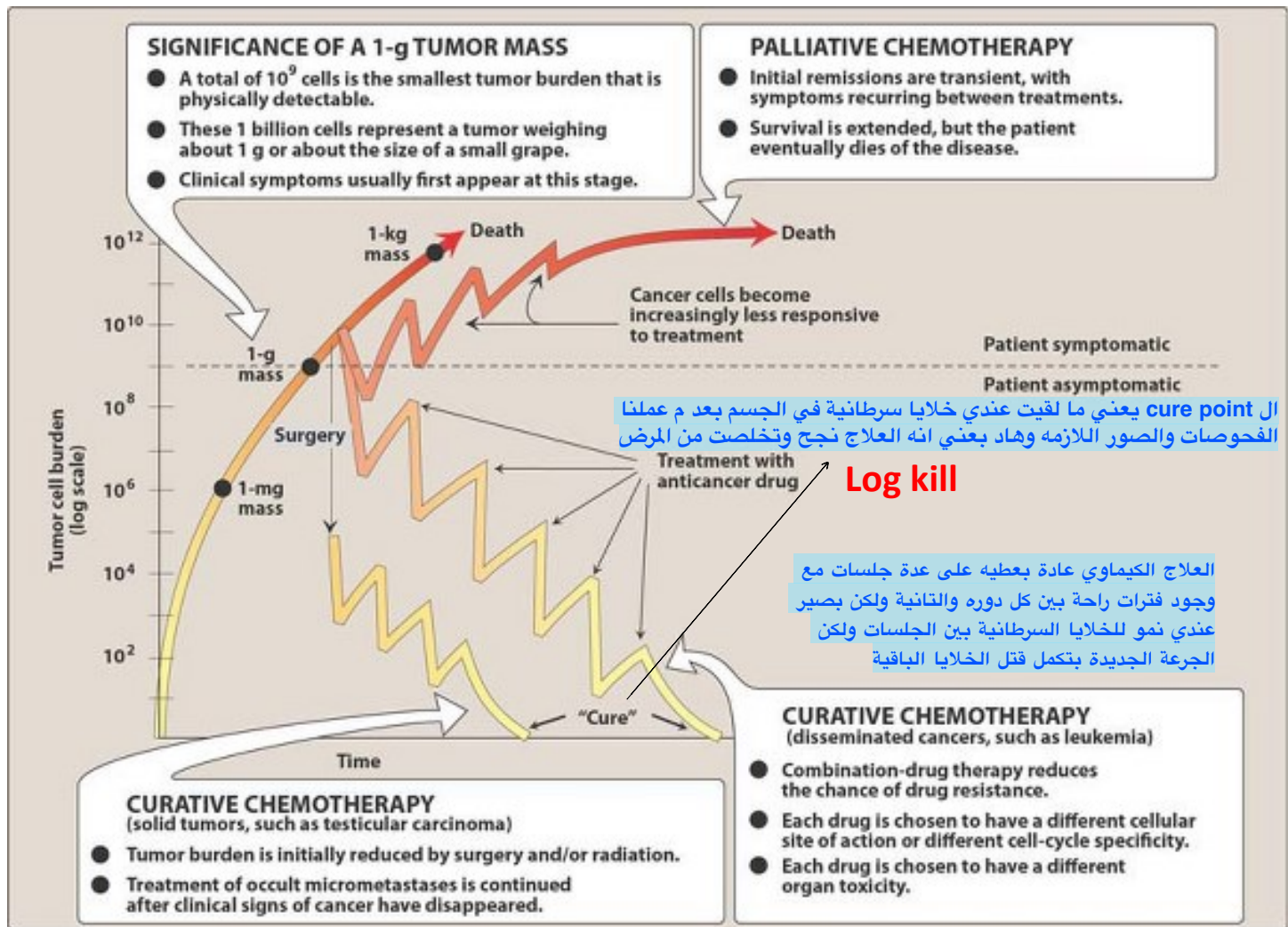


Figure 39.3 Effects of various treatments on the cancer cell burden in a hypothetical patient.

# Treatment regimens and scheduling

كل drug مبروك

بدن

- Chemotherapy dosing may be based on **body weight**, body surface area (**BSA**) or area under the concentration versus time curve (**AUC**), with an effort being made to tailor the medications to each patient.

bodyweight  
AUC  
BSA

Anticancer

ال BSA معتمد أكثر من ال body weight وهون مكتوب الأسباب

- BSA is most frequently used because it provides an accurate comparison of activity and toxicity across species. In addition, BSA correlates with cardiac output, which determine renal and hepatic blood flow and thus affects drug elimination.

سهل يقرنوا البرهان لما يكونوا  
عاملين دراسة عالميو انان

ضروري انتبه لهاي العوامل لما أحسب الجرعة

- Dosing adjustments may be required for kidney and liver dysfunction to prevent toxicity.

لما أحسب الجرعة صح رح أحصل على اعلى Efficacy وأقل Toxicity

السا  
Sensitive  
dangerouse

بجهد

blood supply

liver

kidney

excretion

منين

Dose

time

# Treatment protocols

- <sup>غالباً جيد</sup> **Drug combination** is more successful than single drug treatment in most cancers.
- The following principles are important for selecting appropriate drugs to use in combination chemotherapy: **شروط عمل combination**

(1) Each drug should be active when used alone against the particular cancer.

(2) The drugs should have different mechanisms of action. <sup>cytotoxic effect</sup> عشان يعملوا

(3) Cross-resistance between drugs should be minimal.

(4) The drugs should have different toxic effects

عيناك SE عالي highly proliferating  
hepatotoxicity المايكرو ١١١ الم  
اد  
ال ٢ يا' نرذا دار Kras

ال Cancer cell  
resistance  
primary secondary  
الملاعن الادل ما يستجيب  
ادل اش تستجيب  
لا  
بشكل resistance لانها بيكش نفس mutation جين  
فصاكتها ديتكيز جيناتها

# Treatment protocols

- The advantages of combinations: **فوائد عمل combination**
  - Provide **maximal cell killing** within the range of tolerated toxicity  
بدل قتل 20% من دوا اقل 30% بـ combination
  - Effective against **a broader range of cell lines** in the heterogeneous tumor population  
المزيج الجسماني يقتصر مدته 10<sup>9</sup> خلايا  
كلهم الهم نفس الميكنات والخصائص (cell lines)  
نار طبعه بقتن cell lines  
هي مجموعة من الخلايا يليي بتنقسم وبتتمايز بخصائص جينية متشابهة ولكن مع كل انقسام بتعمل تغيرات جينية بتاثر على خصائصها واستجابتها للعلاج خاصة في حالات ال cancer كونه عندي تنوع جيني كبير جوا الورم
  - May delay or prevent the development of **resistant cell lines**.
- Many cancer treatment protocols have been developed, and each one is applicable to a particular neoplastic state

يمكن لاجزاء كبير من كل حالة الـ protocol حين



## Drug Regimen

دورة  
دورة

### Course 1: Hyper-CVAD (Cycles 1, 3, 5, & 7)

هذا الجدول مش مطلوب

Days	Drug	Dose	Route	Comments
1-3	Cyclophosphamide	300mg/m <sup>2</sup>	IV over 2hrs, 12hrly total of 6 doses.	Mesna see below
4-5	Doxorubicin	50mg/m <sup>2</sup>	IV continuously over 48hrs	
4 & 11	Vincristine	1.4mg/m <sup>2</sup>	Intravenous infusion in 50ml sodium chloride 0.9% over 10 minutes, as per national guidance. Nurse to remain with patient throughout infusion	Maximum 2mg
1-4 11-14	Dexamethasone كورتيزون	40mg	Oral, daily	

### Course 2: MTX/ARA-C (Cycles 2, 4, 6, & 8)

Days	Drug	Dose	Route	Comments
1-2	Methotrexate	1g/m <sup>2</sup>	IV for 24hrs continuously	200mg/m <sup>2</sup> for 2hrs then 800mg/m <sup>2</sup> for 22hrs
2-3	Cytarabine	3g/m <sup>2</sup>	IV over 2hrs, 12hrly total of 4 doses	

**Cycle Frequency**

Every 21 days up to 8 cycles

حتى أقل ال side effect

لج 3 أسابيع بر دة عاوية الشاي

كما عاوية 8 دة

**TABLE 54-1 Selected examples of cancer chemotherapy.** (Do not attempt to memorize type of treatment for each cancer. In this chapter focus on the drugs' mechanism of action, dose-limiting adverse effects and general mechanisms of resistance).

Diagnosis	Examples of Commonly-Used Anticancer Drugs
Acute lymphocytic leukemia in children	Prednisone, vincristine, and asparaginase or an anthracycline, plus intrathecal methotrexate
Acute myelogenous leukemia in adults	Cytarabine and idarubicin or daunorubicin
Breast carcinoma	Cytotoxic agents, hormonal therapy with tamoxifen or an aromatase inhibitor (eg, anastrozole), trastuzumab
Chronic myelogenous leukemia	Imatinib, newer tyrosine kinase inhibitors, interferon
Colon carcinoma	Fluorouracil plus leucovorin plus oxaliplatin
Hodgkin's lymphoma	<u>ABVD regimen</u> : doxorubicin (Adriamycin), bleomycin, vincristine, dacarbazine, and prednisone
Non-Hodgkin's lymphoma	CHOP regimen (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone) plus rituximab
Ovarian carcinoma	Paclitaxel and carboplatin
Pancreatic carcinoma	Gemcitabine and erlotinib
Prostate carcinoma	GnRH agonist (eg, leuprolide) or antagonist (eg, abarelix) and androgen receptor antagonist
Lung carcinoma	Carboplatin, paclitaxel, and bevacizumab
Testicular carcinoma	<u>PEB regimen</u> : cisplatin (Platinol), etoposide, and bleomycin

GnRH, gonadotropin-releasing hormone.

**Acronyms** often are used to designate chemotherapy regimen

# Problems associated with chemotherapy

## A. Resistance:

- Drug resistance is a major problem in cancer chemotherapy.
- Mechanisms of resistance include the following:

### 1. Increased DNA repair— ex: alkylating agents and cisplatin.

في ادمية يعيق Alkylation الخلية فيعمل mutation للـ DNA عن ان يحزن الـ Cancer cell عن ماتنتقم  
فالحلية عن تقاوم DNA repair ↑

### 2. Formation of trapping agents—production of thiol trapping agents (eg, glutathione). This mechanism of resistance is seen with alkylating agents.

يرتبط مع الـ chelating agent ويمنع يصير killing of DNA

تزيد تصنيع chemicals بترتبط الـ drug ويمنع  
الـ action

الـ cancer cell بتغير الـ Target

### 3. Changes in target enzymes—Changes in the drug sensitivity of a target enzyme, dihydrofolate reductase, and increased synthesis of the enzyme are mechanisms of resistance of tumor cells to methotrexate.

بسبب قوا الـ الـ انزيم الـ يتدخل عليه الـ الدواء بجملة الـ modification

# Problems associated with chemotherapy

**4. Decreased activation of prodrugs**—a decrease in the activity of the tumor cell enzymes needed to convert prodrugs to their cytotoxic metabolites, ex: 5-fluorouracil.

في اديقه لازم يتحول لـ Active باستعمال انزيم جوا الخلية سرطانيتها 6 بعولوا mutation الانزيم فينيل prodrug

**5. Inactivation of anticancer drugs**—most of the purine and pyrimidine antimetabolites.

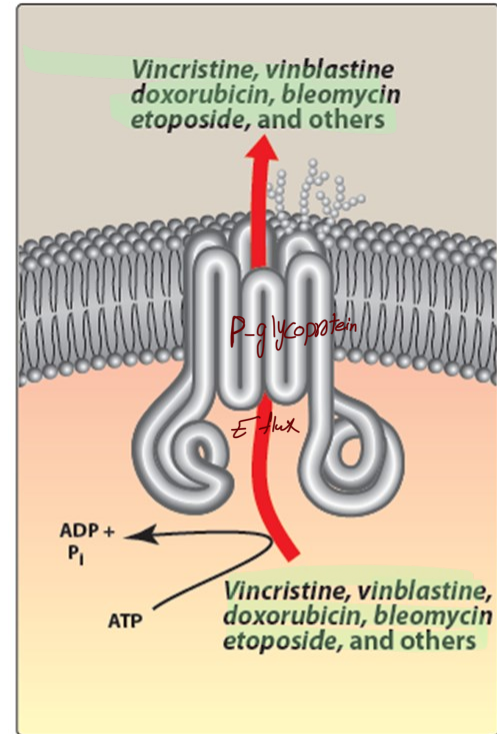
بخير ال structure عن حايلا active

**6. Decreased drug accumulation**

أسوء أنواع ال resistance اذا خلصت صاير ال resistance بتكون خلصت كثير اديقه

This form of multidrug resistance involves the increased expression of a normal gene (MDR1) for a cell surface glycoprotein (P-glycoprotein).

البحسب عن مخرزل  
عن تقيظا  
Eflux pump  
موجود بكل خليي على سطح الخلية الطبيعية  
[over expression] الخلية السرطانية بتقار [over expression] بتعطي الادوية برا الخلية



**Figure 39.5**

The six membrane-spanning loops of the P-glycoprotein form a central channel for the ATP-dependent pumping of drugs from the cell.

# Problems associated with chemotherapy

## B. Toxicity:

### Common adverse effects

اللَّهُمَّ اشْفِ مَرْضِي السرطان وطهر أجسادهم وهون عليهم  
علاجهم اللَّهُمَّ لا تُصِب قلوبهم ذرة يأس اللهم اشفي مرضانا  
ومرضى المسلمين شفاءً لا يغادر سقما اللهم يامن تعيد  
المريض لصحته وتستجيب دعاء البائس اشفي كل مريض

• كلام  
بأثره  
rapid  
Proliferation  
ببعض  
السرطان  
severely

Therapy also affects normal cells undergoing <sup>normal</sup> rapid proliferation (buccal mucosa, bone marrow, gastrointestinal (GI) mucosa, and hair).

1. Severe vomiting (use antiemetic)  
تفريجات في الفم
2. Stomatitis
3. Bone marrow suppression
4. Alopecia Reversible

5. Infection specially fungal

- occur to a lesser or greater extent during therapy with all antineoplastic agents.

