

## بررسی عوارض ناشی از شیمی درمانی در بیماران مبتلا به سرطان‌های گوارشی در یک بیمارستان آموزشی

تاریخ دریافت: ۹۶/۱۲/۰۱ - تاریخ پذیرش: ۹۷/۰۳/۰۱

### خلاصه

#### مقدمه

عوارض جانبی دارویی یکی از مهم‌ترین مشکلات در بیماران بستری در بیمارستان می‌باشد که خصوصاً در بیماران مبتلا به سرطان معمول‌تر و مشکل‌ساز تر است. هدف از مطالعه حاضر ارزیابی عوارض جانبی ناشی از شیمی درمانی در بیماران مبتلا به سرطان‌های معده و کولورکتال در یک بیمارستان آموزشی است.

#### روش کار

این مطالعه‌ی توصیفی از مردادماه تا دی ماه ۱۳۹۵ روی بیماران دریافت کننده رژیم شیمی درمانی سرطان معده و کولورکتال در بخش شیمی‌درمانی سرپایی بیمارستان امام رضا (ع) مشهد انجام شد. در طول دریافت شیمی‌درمانی هرگونه عارضه‌ی جانبی از لحاظ علت، شدت و قابل‌پیشگیری بودن ارزیابی شد.

#### نتایج

۵۴ بیمار مبتلا به سرطان معده و ۶۷ بیمار مبتلا به سرطان کولورکتال وارد مطالعه شدند. در مجموع ۴۳۱ عارضه‌ی جانبی مشاهده شد (۲۴۹ مورد سرطان معده و ۱۸۲ مورد سرطان کولورکتال) که شایع‌ترین عوارض به ترتیب گوارشی و عصبی بود. در بیماران مبتلا به سرطان معده، عارضه تهوع و استفراغ به طور معنادار در بیماران دریافت کننده رژیم اپی‌روبیسین + اگزالی‌پلاتین + کپسیتابین و عارضه نوروپاتی، اسهال، درد شکمی، و ضعف عضلانی در دریافت کنندگان رژیم لوکورین + فلوروآوراسیل + اگزالی‌پلاتین شایع‌تر بود و در بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال تنها عارضه‌ی نوروپاتی در بیماران دریافت کننده‌ی رژیم لوکورین + فلوروآوراسیل + اگزالی‌پلاتین -۴ شایع‌تر بود.

#### نتیجه‌گیری

بیماران تحت شیمی‌درمانی با شدت بیشتری در معرض بروز عوارض جانبی هستند که بسیاری از این موارد قابل‌پیشگیری و مدیریت هستند و بنابراین پایش منظم عوارض و اقدام به موقع می‌تواند در جلوگیری و مدیریت آن یاری‌رسان باشد و هزینه‌ها و عوارض ناشی از آن را کاهش دهد.

#### کلمات کلیدی

سرطان کولورکتال، سرطان معده، عوارض جانبی، شیمی‌درمانی

**پی‌نوشت:** این مطالعه فاقد تضاد منافع می‌باشد.

آذر فانی پاکدل<sup>۱</sup>

سپیده الیاسی<sup>۲\*</sup>

محمد مهدی کوشیار<sup>۳</sup>

مهدی جنتی یزدان آباد<sup>۴</sup>

انوشه معروضی<sup>۴</sup>

میترا عسگریان<sup>۴</sup>

۱- مرکز تحقیقات سرطان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۲- استادیار گروه داروسازی بالینی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۳- گروه هماتولوژی و انکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۴- دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

\* گروه داروسازی بالینی، مجتمع دانشگاهی، دانشکده داروسازی، مشهد، ایران

تلفن: ۹۸۵۱۳۰۱۸۵۸۸+

Email: elyasis@mums.ac.ir

## مقدمه

داروها به طور گسترده به منظور اثرگذاری بر سیستم‌های بیولوژیک بدن مورد استفاده قرار می‌گیرند که خود ممکن است اثرات نامطلوب یا ناخواسته‌ای نیز به همراه داشته باشد. در هر نوبت مواجهه با دارو نمی‌توان دقیقاً پیش‌بینی نمود چه اثرات نامطلوبی بروز خواهد کرد اما بر اساس تجربیات قبلی مواجهه با داروی مشابه، می‌توان قضاوت نسبی در این رابطه داشت (۱-۲). سازمان جهانی بهداشت عوارض جانبی دارویی را تحت عنوان واکنش‌های مضر و ناخواسته با دوزهای معمول دارو برای تشخیص، پروفیلاکسی و درمان بیماری‌ها یا برای تغییر عملکردهای فیزیولوژیک بدن تعریف می‌کند که منجر به مرگ یا ناتوانی قابل ملاحظه، منجر به بستری یا طولانی شدن مدت زمان آن یا تهدید حیات می‌شود. عوارض دارویی عامل حدود ۱۰٪ موارد بستری هستند و حدود ۱۰۰ هزار مورد مرگ در سال را باعث می‌شوند و ۶٪ بیماران بستری دچار عوارض جانبی می‌شوند (۲-۳).

به علت سالخورده شدن جمعیت جهان، افزایش رفتارهای افزایش‌دهنده‌ی ریسک سرطان خصوصاً سیگار کشیدن و مواجهه با فاکتورهای محرکی مانند مواد شیمیایی، رادیوتراپی، عادات تغذیه‌ای نامناسب و شیوه‌ی زندگی کم تحرک، سرطان به یک مشکل جهانی مبدل گشته است. اقدامات درمانی مختلف شامل شیمی‌درمانی، رادیوتراپی، جراحی، هورمون درمانی، ایمونوتراپی، درمان‌های بیولوژیک و کرایوتراپی در مدیریت سرطان بکار می‌روند. کاربرد داروهای شیمی‌درمانی عموماً با عوارض مختلف جدی و غیرجدی همراه است. معمول‌ترین این عوارض تهوع یا یا بدون استفراغ، اسهال، ریزش مو، تیره شدن پوست و ناخن‌ها، سرکوب مغز استخوان، موکوزیت، ناکارایی تخمدان‌ها، هایپراورسمی، نوروپاتی، کاردیومیوپاتی، سیستیت هموراژیک، مشکلات کلیوی و اختلالات الکترولیتی گزارش شده‌اند (۱).

هدف پایش عوارض جانبی تشخیص مشکلات ایمنی ناشناخته‌ی مرتبط با دارو، شناسایی و کمی‌سازی ریسک فاکتورهای مرتبط با مصرف داروها است. اطلاعات مربوط به عوارض جانبی می-

تواند جهت فرموله کردن گایدلاین‌های درمانی، تصمیم‌گیری در رابطه با سیاست‌های مرتبط با سلامت عمومی و در تحقیقات فارماکواکونومیک بکار روند. براساس این حقایق، مقامات نظارتی تغییراتی در بروشورهای دارویی ایجاد می‌کنند و مصرف داروها را محدود کرده یا آنها را از بازار دارویی جمع‌آوری می‌نمایند. ارزیابی عوارض جانبی دارویی ناشی از داروهای شیمی‌درمانی در بیمارستان دید مناسبی نسبت به علت، شدت و میزان قابل پیشگیری بودن عوارض جانبی ایجاد می‌کند و ممکن است از بروز مجدد عوارض مشابه در بیماران مشابه پیشگیری کند (۱-۲). همچنین تشخیص به موقع عوارض جانبی در بیماران می‌تواند پذیرش درمان در بیماران را بهبود بخشد و از قطع اجباری درمان یا کاهش دز داروها جهت کنترل عوارض جانبی که خود موجب کاهش کارایی درمان خواهد شد، پیشگیری نماید. هرچند کارآزمایی‌های بالینی بر روی داروهای جدید اطلاعاتی در رابطه با عوارض جانبی جدی آنها در دسترس قرار می‌دهد اما این گزارشات ناکافی بوده و ممکن است به طور دقیق منعکس کننده‌ی تجربیات جمعیت بیماران نباشند. یک مطالعه نشان داده است که ۲۲ داروی ضد سرطان پس از تایید FDA در طی سال ۲۰۰۰-۲۰۰۲ با ۲۵ عارضه‌ی جدی مرتبط بوده‌اند (۳).

سرطان کولورکتال شایع‌ترین سرطان دستگاه گوارش است که حدود ۱۰٪ از مرگ و میرهای ناشی از سرطان را به خود اختصاص می‌دهد. در حقیقت سرطان کولورکتال پس از سرطان ریه و پستان شایع‌ترین علت مرگ و میر ناشی از سرطان بوده و در رتبه سوم قرار دارد. با این وجود، شیوع سرطان کولورکتال و میزان مرگ و میر ناشی از آن در نقاط مختلف جهان تا ۱۰ برابر متغیر است. کمترین شیوع در آفریقا و آسیا بوده و بیشترین آن در استرالیا و نیوزیلند، آمریکای شمالی و اروپای غربی با مرگ و میر تقریباً ۳۰٪ دیده می‌شود (۴). یک مطالعه توصیفی-تحلیلی مقطعی که در سال ۱۳۸۷ در استان خراسان رضوی انجام شده است، میزان بروز استاندارد شده

کلینیک سرپایی بیمارستان امام رضا (ع) مراجعه می‌نمودند. دانشجوی داروسازی در طول مطالعه در کلینیک حضور داشت و بیمار را در طول دریافت شیمی‌درمانی تحت نظر می‌گرفت و هرگونه عارضه‌ی حادی که در حین دریافت شیمی‌درمانی بروز پیدا می‌نمود ثبت می‌کرد. همچنین در جلسات بعدی شیمی‌درمانی در رابطه با بروز عوارض مزمن در فاصله‌ی بین دو جلسه‌ی شیمی‌درمانی بیماران را مورد بررسی قرار می‌داد. در رابطه با عوارضی که نیازمند انجام آزمایش بود نتایج آزمایشات بیماران ارزیابی می‌شد و در رابطه با عوارضی مانند تهوع و استفراغ، اسهال، سندرم دست و پا و ریزش مو بیماران را مورد بررسی و معاینه قرار می‌داد.

درجه بندی شدت عوارض بر اساس معیار واژه‌شناسی معمول جهت عوارض جانبی-۲۴ (CTCAE-4) انجام گرفت (۷). وضعیت مدیریت عارضه‌ی بروز کرده در بیمار نیز توسط دانشجوی داروسازی مورد ارزیابی قرار گرفت. این مطالعه مورد تایید کمیته‌ی اخلاق دانشگاه علوم پزشکی مشهد بود و تمامی بیماران پیش از ورود به مطالعه فرم رضایت‌نامه جهت ورود به مطالعه را تکمیل نمودند و در صورت عدم رضایت از مطالعه کنار گذاشته شدند. پس از تکمیل فرم‌ها و بررسی پرونده‌ها، اطلاعات در نرم افزار SPSS نسخه ۱۶ وارد شد و کلیه محاسبات آماری و نتیجه گیری براساس خروجی‌های به دست آمده از این نرم افزار انجام شد. برای توصیف متغیرهای گسسته از فراوانی و درصد و برای متغیرهای پیوسته از  $mean \pm SD$  استفاده شد. در صورت نرمال بودن توزیع داده‌ها از تست آماری آنالیز واریانس یک طرفه و در صورت غیر نرمال بودن داده‌ها از تست آماری کروسکال وایس برای آنالیز آماری در گروه‌های مختلف استفاده می‌شود. در مورد داده‌های کیفی نیز از تست کای اسکوئر استفاده شد. در تمام آنالیزها P-value کمتر از ۰/۰۵ از لحاظ آماری معنادار در نظر گرفته شد.

### نتایج

در طی ۶ ماه ارزیابی بیماران مراجعه کننده به بخش شیمی

سنی (ASR) سرطان در زنان و مردان را در این استان، به ترتیب ۱۳۳ و ۱۶۷/۵٪ هزار مورد گزارش کرده است. این سرطان پنجمین سرطان شایع در استان خراسان پس از سرطان‌های پوست (۱۲/۷۰٪)، معده (۱۲٪)، پستان (۹/۵٪)، و مری (۹/۲٪) می‌باشد که ۷/۴٪ شیوع دارد (۵). طبق آمار ارائه شده از سازمان جهانی بهداشت در سال ۲۰۱۲، سرطان معده با تعداد تخمین زده شده ۹۵۱۶۰۰ مورد جدید، چهارمین سرطان شایع در جهان بوده است. بیشترین نرخ شیوع در آسیا و بخشهای زیادی از جنوب آفریقا و کمترین شیوع در شمال آمریکا و اکثر مناطق آفریقا بوده است. طبق همین گزارش سرطان معده سومین علت مرگ در اثر سرطان، در مردان و پنجمین علت در زنان می‌باشد و حدود ۷۲۳۱۰۰ نفر در جهان در سال ۲۰۱۲ به دلیل سرطان معده جان خود را از دست داده است. در ایران نیز ۵۰ درصد سرطان‌های شایع کشور مربوط به دستگاه گوارش است و در این میان سرطان معده شایع ترین بدخیمی دستگاه گوارش را تشکیل می‌دهد (۶). بنابراین، این مطالعه جهت ارزیابی عوارض جانبی ناشی از شیمی‌درمانی در بیماران مبتلا به سرطان‌های معده و کولورکتال در یک بیمارستان آموزشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد انجام شده است.

### روش کار

این مطالعه‌ی مشاهده‌ای آینده نگر در بخش شیمی‌درمانی بیمارستان امام رضا(ع) به مدت ۶ ماه از تاریخ مرداد ماه ۱۳۹۴ لغایت دی ماه ۱۳۹۴ انجام شد. بیماران دریافت کننده‌ی رژیم شیمی‌درمانی سرطان معده و کولورکتال در بخش سرپایی وارد مطالعه‌ی حاضر شدند. بیماران با سن زیر ۱۸ سال و بالای ۷۰ سال، و بیماران مبتلا به نارسایی کبدی، کلیوی و قلبی از مطالعه خارج شدند. فرم استاندارد شده‌ای جهت ثبت اطلاعات مربوط به بیماران (اطلاعات دموگرافیک و رژیم شیمی‌درمانی) طراحی گردید (ضمیمه ۱) و در اختیار متخصصین انکولوژی شاغل در مرکز قرار گرفت تا جهت بیماران دارای شرایط ورود به مطالعه تکمیل شود و در اختیار بیماران قرار گیرد. سپس بیماران با در دست داشتن فرم فوق الذکر جهت دریافت شیمی‌درمانی به

<sup>2</sup> Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4

<sup>1</sup> age standardized rate

۲/۴	سیس پلاتین و ایرینوتکان	
۳/۲	اگزالی پلاتین و کپستابین	
۷/۲	ECF	
۳/۶	کربوپلاتین و پاکلی تاکسل	
۱۲/۴	FOLFIRI	سرطان کولورکتال (%)
۳/۲	FOLFIRI+bevacizumab	
۶۸/۹	FOLFOX IV	
۱/۲	FOLFOX VI	
۴/۸	FOLFIRI+cetuximab	
۰/۴	FOLFOXFIRI	
۴	FOLFOX IV+cetuximab	
۴/۴	mFOLFOX VI	
۰/۸	mFOLFOX VI+cetuximab	

درمانی بیمارستان امام رضا(ع)، ۱۲۱ بیمار به مطالعه وارد شدند که ۶۷ بیمار مبتلا به سرطان کولورکتال و ۵۴ بیمار مبتلا به سرطان معده بودند. در مجموع در بیماران مبتلا به سرطان معده ۲۴۹ کورس شیمی درمانی و در بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال ۲۵۱ کورس شیمی درمانی ارزیابی شد. متوسط سنی بیماران مبتلا به سرطان معده و کولورکتال به ترتیب  $10/93 \pm$  و  $61/3$  و  $12/19 \pm 52/73$  سال بود.  $77/78\%$  بیماران مبتلا به سرطان معده و  $53/7\%$  در گروه سرطان کولورکتال مرد و مابقی زن بودند.

از لحاظ مرحله‌ی بیماری بیشتر بیماران مبتلا به سرطان معده در مرحله‌ی III ( $47/6\%$ ) و سرطان کولورکتال در مرحله‌ی IIIB ( $37/1\%$ ) قرار داشتند (جدول ۱).

**جدول ۱- تقسیم بندی بیماران از لحاظ مرحله‌ی بیماری**

سرطان معده	مرحله II (%)	۲۳/۸
	مرحله III (%)	۴۷/۶
	مرحله IV (%)	۲۸/۶
سرطان کولورکتال	مرحله IIA (%)	۳۰/۲
	مرحله IIB (%)	۵/۲
	مرحله IIC (%)	۹/۵
	مرحله IIIA (%)	۱/۷
	مرحله IIIB (%)	۳۷/۱
	مرحله IV A (%)	۹/۵
	مرحله IV B (%)	۶/۹

بیشتر بیماران مبتلا به سرطان معده رژیم شیمی درمانی FOLFOX (۵-فلورواوراسیل + اگزالی پلاتین) را دریافت می کردند ( $49\%$ ) و در رابطه با سرطان کولورکتال رژیم FOLFOX IV (۵-فلورواوراسیل + اگزالی پلاتین + لوکورین) پرکاربردترین رژیم شیمی درمانی بود ( $68/9\%$ ) (جدول ۲).

**جدول ۲- فراوانی رژیم‌های شیمی درمانی بکار رفته در**

بیماران مورد مطالعه

سرطان معده (%)	EOX	۲۲/۲
	FLO/FLOP	۴/۸
	اگزالی پلاتین و ۵-فلورواوراسیل	۵۷/۵

در مجموع ۴۳۱ عارضه‌ی جانبی مشاهده شد که ۲۴۹ مورد در بیماران مبتلا به سرطان معده و ۱۸۲ عارضه جانبی در بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال بروز کرد. در بیماران مبتلا به سرطان معده تمامی بیماران لاقول یک عارضه‌ی جانبی دارویی را در طول درمان تجربه کردند اما در مورد بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال تنها در  $71/6\%$  بیماران حداقل یک عارضه‌ی جانبی رخ داد (در مجموع دو سرطان مورد ارزیابی  $84/3\%$  بیماران عارضه‌ی جانبی را تجربه نمودند).  $58\%$  عوارض در بیماران زن و مابقی در بیماران مرد مشاهده شد. همچنین بر اساس گروه سنی بیماران، بیشترین عوارض در گروه سنی ۶۰-۷۰ سال در هر دو سرطان معده و کولورکتال مشاهده شد ( $48\%$  موارد). به ترتیب سه عارضه‌ی جانبی با شیوع بالا در بیماران مبتلا به سرطان معده ضعف و بیحالی ( $80/3\%$ )، نوروپاتی ( $46/6\%$ )، و بی‌اشتهایی ( $42/9\%$ ) و در سرطان کولورکتال نوروپاتی ( $92/1\%$ )، ادم ( $58/9\%$ )، و تهوع استفراغ ( $53/4\%$ ) بود. فراوانی عوارض جانبی مختلف بروز کرده در جدول شماره ۳ آورده شده است. با در نظر گرفتن سیستم‌های مختلف بدن شایع‌ترین عوارض در بیماران مبتلا به سرطان معده عوارض گوارشی و در بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال عوارض عصبی بود (جدول ۳).

**جدول ۳-** فراوانی عوارض جانبی شناخته شده ناشی از شیمی درمانی و ارگان درگیر در مبتلایان به سرطان معده و کولورکتال (%)

سرطان کولورکتال	سرطان معده	شدت	عارضه جانبی
۴/۸	۱۰/۸	درجه یک (%)	اسهال
۵/۶	۱۸/۹	درجه دو (%)	
۰/۴	۰/۸	درجه سه (%)	
۱۰/۸	۳۰/۵	مجموع	
۲/۹۹	۲/۸	درجه یک (%)	یبوست
۱/۴۹	۵/۲	درجه دو (%)	
۴/۴۸	۸	مجموع	
۱/۶	۴	درجه یک (%)	درد شکمی
۱/۲	۸	درجه دو (%)	
۰/۸	-	درجه سه (%)	
۳/۶	۱۲	مجموع	گوارشی
۲۱/۹	۲۸/۵	درجه یک (%)	تهوع و استفراغ
۲۱/۵	۱۰/۸	درجه دو (%)	
۱۰	۱/۶	درجه سه (%)	
۵۳/۴	۴۰/۹	مجموع	
۵/۹۷	۲۵/۷	درجه یک (%)	بی اشتها
۲/۹۹	۶/۸	درجه دو (%)	
۰	۱۰/۴	درجه سه (%)	
۸/۹۶	۴۲/۹	مجموع	
۲/۹۹	۱۲/۹۷	موکوزیت	
۹۷/۷	۳۰/۱	درجه یک (%)	نوروپاتی
۱۲	۱۶/۵	درجه دو (%)	
۰/۴	-	درجه سه (%)	
۹۲/۱	۴۶/۶	مجموع	
۱۱/۲	۱/۸۵	درجه یک (%)	سرگیجه
۳/۲	-	درجه دو (%)	
۱۴/۴	۱/۵	مجموع	
۴/۸	-	درجه یک (%)	سردرد
۵/۶	۵/۵۶	درجه دو (%)	
۰/۴	-	درجه سه (%)	
۱۰/۸	۵/۵۶	مجموع	
۱/۴۹	-	تشنج	
۱/۶	۵۱/۸	درجه یک (%)	ضعف و بیحالی
۱/۲	۲۸/۵	درجه دو (%)	
۰/۸	-	درجه سه (%)	
۳/۶	۸۰/۳	مجموع	عمومی

۴۵/۸	-	درجه یک (%)	
۱۳/۱	۹/۲۶	درجه دو (%)	ادم
۵۸/۹	۹/۲۶	مجموع	
۲۵/۳۷	۱۶/۹۴	درد عضلانی (%)	
۱۰/۴۴	۱۲/۹۶	آنمی (%)	
۲/۹۹	۳/۷	نوتروپنی (%)	هماتولوژیک
۱/۴۹	۳/۷	ترومبوسیتوپنی (%)	
۱۰/۴۴	۹/۲۶	ریزش مو (%)	
۲۰/۹	۳/۷	کهیر، راش یا خارش جلدی (%)	پوستی
۱/۴۹	-	افت فشار (%)	
۸/۹۶	-	تنگی نفس (%)	متفرقه
۸/۹۶	-	سکسکه (%)	

معنادار در بیماران دریافت کننده رژیم EOX ( $p \leq 0.001$ ) و عارضه نوروپاتی، اسهال، درد شکمی، و ضعف عضلانی به طرز معناداری در دریافت کنندگان رژیم اگزالی پلاتین و ۵-فلوئورووراسیل (FOLFOX) ( $p \leq 0.001$ ) در حالیکه در بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال تنها عارضه‌ی نوروپاتی در بیماران دریافت کننده‌ی رژیم FOLFOX IV شایع‌تر بود ( $p \leq 0.001$ ).

مدیریت عوارض جانبی در ۸۳/۱۴ موارد در بیماران مبتلا به سرطان معده و ۶۰/۹۹ بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال انجام گرفت (جدول ۴).

از لحاظ میزان احتمال ارتباط عارضه در بیماران با داروهای شیمی درمانی از معیار نارنجو (naranjo's algorithm) استفاده شد که ۵۸/۸۲٪ موارد عوارض probable، ۲۲/۰۶٪ موارد possible، ۶/۶۲٪ موارد قطعی و مابقی مورد شک بود (۱۲/۵٪).

شدت عوارض رخ داده بر اساس معیار CTCAE version 4 درجه بندی شد که در رابطه با شایع‌ترین عوارض در جدول ۳ آورده شده است. برای تعیین وجود ارتباط بین عوارض و انواع رژیم های شیمی درمانی از تست Chi square استفاده شد. در بیماران مبتلا به سرطان معده، عارضه تهوع و استفراغ به طور

#### جدول ۴- مدیریت عوارض جانبی تشخیص داده شده

سرطان کولورکتال	سرطان معده	مدیریت عارضه‌ی جانبی
۲۰/۴۷	۳۸/۹۶	عدم تغییر رژیم شیمی درمانی + افزودن دارودرمانی کمکی برای عارضه (%)
۳۵/۵۲	۴۴/۱۸	تغییر رژیم شیمی درمانی (کاهش دوز/ قطع) (%)
۴۴/۰۱	۱۶/۸۶	عدم تغییر رژیم شیمی درمانی و یا افزودن دارودرمانی کمکی (%) سرانجام عارضه‌ی جانبی
۷۰/۸۸	۷۹/۵۲	بهبود (%)
۱۹/۲۳	۱۶/۰۶	ادامه یافتن عارضه (%)
۹/۷	۴/۴۲	نامشخص (%)

شیمی درمانی در بیماران مبتلا به سرطان معده و کولورکتال مراجعه کننده به یک مرکز درمانی دانشگاهی دانشگاه علوم

#### بحث

این مطالعه به بررسی عوارض جانبی رخ داده ناشی از داروهای

پزشکی مشهد در بازه‌ی زمانی مرداد ماه لغایت دی ماه ۱۳۹۵ می‌پردازد. در مجموع ۴۳۱ عارضه‌ی جانبی در ۱۲۱ بیمار وارد شده به مطالعه در طول ۵۰۰ کورس شیمی‌درمانی مورد بررسی قرار گرفته رخ داد و ۸۴/۳٪ بیماران لااقل یک عارضه‌ی جانبی را در طول شیمی‌درمانی تجربه کردند. مطالعات مشابه دیگری در سایر کشورها به ارزیابی میزان بروز عوارض جانبی در بیماران تحت شیمی‌درمانی پرداخته است. مطالعه‌ی آنتونی که در سال ۲۰۱۶ در کشور هند بر روی ۱۲۰ بیمار مبتلا به سرطان‌های مختلف شامل پستان، سر و گردن، تخمدان، رحم، کولورکتال، مری و معده، پانکراس، ریه، لنفوم، و بیضه انجام شد ۱۶۱ عارضه‌ی جانبی در ۱۰۰ بیمار گزارش شد که تعداد عوارض جانبی گزارش شده بسیار کمتر از مطالعه‌ی حاضر بود اما مشابه مطالعه‌ی حاضر ۸۳/۳۳٪ بیماران لااقل یک عارضه را تجربه نمودند (۱). مطالعه‌ی مشابه دیگر در هند نیز که توسط پراساد و همکاران انجام شده نیز بروز عوارض جانبی بدنبال شیمی‌درمانی را ۸۶/۵۳٪ گزارش کرده است (۸). در مطالعه‌ی واهلانگ و همکاران نیز که بر روی ۱۱۹ بیمار انجام شد، ۵۸/۸۲٪ بیماران دچار حداقل یک عارضه‌ی جانبی شدند (۲). در مجموع بنظر می‌رسد شیوع عوارض ناشی از شیمی‌درمانی در ایران بیشتر یا نهایتاً برابر با کشورهای در حال توسعه‌ی دیگر باشد. با توجه به اینکه تمامی بیماران وارد شده به مطالعه سرپایی درمان می‌شدند و بسیاری از شهرستان‌های اطراف به این مرکز مراجعه می‌کردند و در بین جلسات شیمی‌درمانی دسترسی به آنها وجود نداشت، عدم امکان پایش منظم بیماران از نظر بروز عوارض جانبی عامل مهمی در بروز بیشتر عوارض جانبی خصوصاً با شدت بالا می‌گردید. در این مطالعه علیرغم بیشتر بودن جمعیت بیماران مرد مبتلا به سرطان معده و کولورکتال، بیشتر عوارض جانبی در بیماران زن بروز کرده است. در مطالعات دیگر نیز نتایج مشابهی گزارش شده است. در مطالعه‌ی آنتونی نیز ۵۴٪ عوارض در بیماران زن بروز کرده است. در مطالعه‌ی پودار و همکاران و چوپرا و همکاران نیز به ترتیب ۵۲٪ و ۷۳/۶٪ عوارض در بیماران زن بروز کرده است (۹-۱۰). در مطالعه‌ی حاضر ضعف و بیحالی، نوروپاتی، و عوارض

گوارشی جزو عوارض شایع بروز کرده بودند. در مطالعه‌ی آنتونی و همکاران اما عوارض هماتولوژیک شایع‌ترین عارضه‌ی جانبی بروز کرده بود (۳۷/۸۸٪) (۱). در مطالعه‌ی خاندل‌وال و همکاران نیز که بر روی ۳۸۷ بیمار تحت شیمی‌درمانی انجام شد، نتیجه‌ی مشابهی حاصل شده است (۱۱). اما در مطالعه‌ی پودار و همکاران (۹) و واهلانگ و همکاران (۲) (به ترتیب ۵۲٪ استفراغ ناشی از شیمی‌درمانی و ۱۵/۰۹٪ تهوع استفراغ ناشی از شیمی‌درمانی) و چوپرا و همکاران نیز عوارض گوارشی شیوع بیشتری داشته است (۱۰). علت نتیجه‌ی متفاوت این مطالعات جمعیت مورد مطالعه‌ی متفاوت مشتمل بر بیماران مبتلا به سرطان‌های پستان، دهان و زبان و تخمدان است در حالیکه در مطالعه‌ی ما بیماران اختصاصاً مبتلا به سرطان کولورکتال یا معده بودند و همچنین نوع رژیم‌های شیمی‌درمانی دریافتی نیز در مطالعه‌ی فوق‌الذکر بیشتر سیس‌پلاتین بود که عوارض هماتولوژیک با آن شایع‌تر از اگزالی‌پلاتین است که در مطالعه‌ی حاضر پرکاربردترین داروی مشتق پلاتینوم بود. در مقابل عوارض نورولوژیک با اگزالی‌پلاتین شیوع بالاتری دارد که چنین نتیجه‌ای در این مطالعه حاصل گردید. همچنین در مطالعه‌ی آنتونی و واهلانگ پیش‌درمان قوی با داروهای ضد تهوع شامل دگزامتازون تزریقی، رانیتیدین، و اندانسترون و سپس سه دوز اندانسترون برای سه روز پس از شیمی‌درمانی را دلیل کمتر دیدن تهوع و استفراغ ذکر کرده است (۲-۱). البته در مطالعه‌ی حاضر نیز بیماران براساس گایدلاین و براساس نوع شیمی‌درمانی و میزان تهوع زایی داروها از داروهای ضدتهوع شامل اپریپنت، آمپول دگزامتازون و اندانسترون و آمپول گرانی‌سترون استفاده نموده‌اند. بنابراین میزان تهوع استفراغ نسبت به برخی مطالعات از جمله پودار و همکاران (۸) کمتر است. شیوع یبوست در این مطالعه نسبت به مطالعه واهلانگ و همکاران (۲) بسیار کمتر است. دلیل شیوع ۱۲/۲۶٪ یبوست در آن مطالعه استفاده از پیش‌درمانی با داروهایی مانند کلرفنیرآمین مالئات از دسته آنتی‌هیستامین‌ها ذکر شده است که خاصیت آنتی‌کولی‌نرژیک دارد و البته اکثر موارد یبوست گرید یک بوده‌اند. استفاده از کلرفنیرآمین تنها در حدود ۱۵٪ بیماران به

عنوان پیش درمانی در مطالعه‌ی حاضر نیز صورت گرفته است که به نسبت مطالعه واهلانگک بسیار کمتر است. شیوع عوارض هماتولوژیک در مطالعه‌ی واهلانگک و همکاران (۲) نیز بیشتر در بیماران دریافت کننده‌ی سیکلوفسفامید، دوکسوروبیسین و وین کریستین دیده شد که در مطالعه‌ی حاضر بندرت تجویز شده‌اند و می‌تواند دلیل کمتر بروز کردن عوارض هماتولوژیک باشد. همچنین بیشتر بیماران دچار عوارض هماتولوژیک مبتلا به سرطان‌های خون مانند لنفوما بوده‌اند در حالیکه در مطالعه‌ی حاضر کلیه‌ی بیماران مبتلا به سرطان معده یا یا کولورکتال هستند.

ریزش مو نیز در مطالعه‌ی حاضر حدود ۱۰٪ شیوع داشته که از مطالعات دیگر [واهانگک و همکاران (۲)؛ ۲۰/۷۵٪، سورندیران (۱۲)؛ ۵۱٪ و پودار (۹)؛ ۵۸٪] بسیار کمتر است و این تفاوت نیز می‌تواند به دلیل توزیع متفاوت بیماران و رژیم‌های شیمی‌درمانی در مطالعات فوق باشند.

در مطالعه‌ی حاضر عارضه‌ی تهوع و استفراغ در بیماران دریافت کننده‌ی رژیم EOX (اپی‌روبیسیسین و اگزالی‌پلاتین) بطور معناداری بیشتر بروز کرده بود. با توجه به اینکه هر دو داروی فوق‌الذکر جزو داروهای با تهوع‌زایی متوسط هستند و دریافت رژیم‌های ضدتهوع پیشگیرانه در بیماران، ممکن است عوارض خود بیماری نیز در ذکر این مشکل توسط بیماران دخیل بوده باشد و تمامی موارد عارضه‌ی دارویی نباشند. عارضه‌ی نوروپاتی نیز در بیماران دریافت کننده‌ی اگزالی‌پلاتین و ۵-فلورواوراسیل بطور معناداری بیشتر گزارش شد که با توجه به اینکه نوروپاتی عارضه‌ی محدود کننده‌ی دوز بوده و شیوع بین ۷۶-۹۲٪ برای آن گزارش شده است این همراهی منطقی است. در مطالعه‌ی آنتونی نیز گزارش شده است که بیماران دریافت کننده‌ی سیس‌پلاتین، ۵-فلورواوراسیل و رژیم‌های شیمی‌درمانی FAC، CHOP و PC مانیتور دقیق از لحاظ بروز عوارض جانبی از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است و بیشتر در معرض عوارض هستند (۱).

مابقی مورد شک بودند. در مطالعه‌ی آنتونی اعداد به ترتیب ۶۰/۹٪، ۳۱/۱٪، و ۵/۶٪ گزارش شده‌اند که تقریباً با مطالعه‌ی حاضر مشابهت داشت. مطالعه‌ی پراساد و همکاران نیز نتایج مشابهی را گزارش نمود (۸). در مطالعه‌ی خاندل‌وال و همکاران تمامی عوارض رخ داده probable ذکر شده‌اند (۱۱) و در مطالعه‌ی گویال و همکاران (۱۳) ۶۱٪ موارد probable بوده‌اند. با توجه به اینکه بسیاری از عوارض گزارش شده از جمله عوارض گوارشی و ضعف و بیحالی ممکن است خصوصاً در مطالعه‌ی اخیر که بر بیماران مبتلا به سرطانهای گوارشی متمرکز است، ناشی از خود بیماری زمینه‌ای باشد قضاوت در رابطه با ارتباط قطعی عارضه‌ی گزارش شده با دارو و نه بیماری کار آسانی نیست. شیوع عوارض probable در برخی مطالعات مانند واهلانگک بسیار کمتر (۱۳/۲٪) گزارش شده است. در بیماران مبتلا به هر دو سرطان کولورکتال و معده بیش از ۷۰٪ عوارض جانبی به طور کامل برطرف شدند، حدود ۲۰٪ موارد ادامه یافتند و مابقی سرنوشت نامشخص داشتند. یک مورد بیمار مبتلا به سرطان کولورکتال بدنال اسهال ناشی از شیمی‌درمانی فوت شد. در مطالعه‌ی آنتونی بازیابی کامل در ۸۱/۴٪ موارد حاصل شد در حالیکه ۱۴/۹۱٪ موارد این اتفاق نیفتاد (۱) که تقریباً این میزان با مطالعه‌ی حاضر مطابقت دارد. کوتاه بودن طول دوره‌ی مطالعه، امکان فراموشی عوارض جانبی بروز کرده در فواصل جلسات شیمی‌درمانی در بیماران سرپایی و عدم گزارش آنها در زمان مراجعه به کلینیک و دستی بودن سیستم گزارش‌گیری عوارض جانبی از محدودیتهای این مطالعه بود.

### نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشانگر این مساله است که درصد بالایی از بیماران مبتلا به سرطان معده و کولورکتال در مرکز درمانی مورد ارزیابی عوارض جانبی ناشی داروهای شیمی‌درمانی را تجربه می‌کنند. بنظر می‌رسد بیماران زن و با سن بالا بیشتر در معرض بروز عارضه هستند. همچنین در تعدادی از بیماران هیچ اقدام درمانی جهت کنترل عارضه صورت نگرفته است. بسیاری از این عوارض با تشخیص سریع، تنظیم صحیح دوز دارو براساس سطح

براساس معیار ارزیابی نارنجو ۵۸/۸۲٪، ۵۸/۸۲٪ موارد probable، ۲۲/۰۶٪ موارد possible و ۶/۶۲٪ موارد قطعی و

براساس معیار ارزیابی نارنجو ۵۸/۸۲٪، ۵۸/۸۲٪ موارد probable، ۲۲/۰۶٪ موارد possible و ۶/۶۲٪ موارد قطعی و



بیماران و خانواده ایشان را نسبت به این عوارض افزایش داد تا در بدو بروز با مراجعه به پزشک به مدیریت آن کمک نمایند. معاونت پژوهشی این دانشگاه به جهت تامین هزینه‌های انجام این طرح سپاسگزاری می‌نمایند.

بدن، وزن و وضعیت عملکرد کلیه و کبد بیمار و انجام اقدامات پیشگیرانه قابل به حداقل رساندن هستند. همچنین باید آگاهی

### تشریح و قدردانی

این مقاله بخشی از پایان نامه‌ی داروسازی عمومی دو دانشجوی داروسازی دانشگاه علوم پزشکی مشهد بوده است. نویسندگان از

### References

- 1- Antony A, Joel JJ, Shetty J, Umar NF. Identification and analysis of adverse drug reactions associated with cancer chemotherapy in hospitalized patients. *Int J Pharm Pharmaceut Sci* 2016; 6:3-7.
- 2- Wahlang JB, Laishram PD, Brahma DK, Sarkar C, Lahon J, Nongkynrih BS. Adverse drug reactions due to cancer chemotherapy in a tertiary care teaching hospital. *Ther Adv Drug Saf* 2017; 8:61-6.
- 3- Hassett MJ, O'Malley AJ, Pakes JR, Newhouse JP, Earle CC. Frequency and cost of chemotherapy-related serious adverse effects in a population sample of women with breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98:1108-17.
- 4- Herdrich K, Weinberger H. Selected schedules in the therapy of malignant tumors part I: hematologic malignancies. 17<sup>th</sup> ed. Frankfurt: Baxter Oncology; 2014. P. 119-47.
- 5- Antony A, Joel JJ, Shetty J, Umar NF. Identification and analysis of adverse drug reactions associated with cancer chemotherapy in hospitalized patients. *Med J Mashhad Univ Med Sci* 2016; 6:3-7. (Persian)
- 6- Asmariyan NS, Kavousi A, Salehi M, Mahaki B. Mapping of stomach cancer rate in Iran using area-to-area Poisson Kriging. *J Health Syst Res* 2012; 8:681-7.
- 7- Common terminology criteria for adverse events V4.0 (CTCAE). National Institutes of Health NCI. Available at: URL: [http://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/ctc.htm](http://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm); 2013.
- 8- Prasad A, Datta PP, Bhattacharya J, Pattanayak C, Ashok, Chauhan AS, et al. Pattern of adverse drug reactions due to cancer chemotherapy in a tertiary care teaching hospital in eastern India. *J Pharmacovigilance* 2013; 1:107.
- 9- Poddar S, Sultana R, Sultana R, Akbor MM, Azad MA, Hasnat A. Pattern of adverse drug reactions due to cancer chemotherapy in a tertiary care teaching hospital in Bangladesh. *Dhaka Univ J Pharm Sci* 2009; 8:11-6.
- 10- Chopra D, Rehan HS, Sharma V, Mishra R. Chemotherapy-induced adverse drugs reactions in oncology patients: A prospective observational survey. *Indian J Med Pediatr Oncol* 2016; 37:42-6.
- 11- Khandelwal S, Bairy KL, Vidyasagar MS, Chogtu B, Sharan K. Adverse drug reaction profile of cancer patients on chemotherapy in a tertiary care hospital. *Int J Pharm Bio Sci* 2015; 6:233-44.
- 12- Surendiran A, Balamurugan N, Gunaseelan K, Akhtar S, Reddy K, Adithan CK. Adverse drug reaction profile of cisplatin-based chemotherapy regimen in a tertiary care hospital in India: an evaluative study. *Ind J Pharmacol* 2010; 42:40-3.
- 13- Goyal YN, Solanki KC, Mistry RA, Joshi ND, Singh AP, Gajera MV. The pattern of adverse drug reactions due to cancer chemotherapy in a tertiary care teaching hospital in Gujarat. *Int J Sci Res* 2014; 3:77-9.

## Original Article

### Identification and analysis of adverse drug reactions associated with colorectal and gastric cancer chemotherapy in hospitalized patients

Received: 20/02/2018 - Accepted: 22/05/2018

Azar Fani Pakdel(MD)<sup>1</sup>  
Sepideh Elyasi(PhD)<sup>2\*</sup>  
Mohamad-Mehdi Kooshyar(MD)<sup>3</sup>  
Mahdi Jannati Yazdan Abad(PharmD)<sup>4</sup>  
Anoosheh Maruzi (PharmD)<sup>4</sup>  
Mitra Asgarian (PharmD)<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Cancer Research Center, Faculty of Medicine, Omid Hospital, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

<sup>2</sup>Department of Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

<sup>3</sup> Department of Hematology and Oncology, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

<sup>4</sup> Faculty of Pharmacy, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

\*Mashhad, University of Pharmacy, School of Pharmacy, clinical pharmacy

Tel: +98513018588  
Email: elyasis@mums.ac.ir

#### Abstract

**Introduction:** Adverse drug reactions (ADRs) are one of the most important problems in all hospitalized patients. It is especially more common and problematical in cancer chemotherapy. In this study we tried to evaluate the incidence of ADRs associated with chemotherapeutic drugs in colorectal and gastric cancer patients in a teaching hospital.

**Material and methods:** A prospective observational study was carried out on patients with colorectal or gastric cancer who referred to outpatient chemotherapy unit of Imam Reza Hospital, Mashhad, Iran, between July and December 2016. The identified ADRs were assessed for causality, severity and preventability.

**Results:** Among 121 patients (67 with colorectal cancer and 54 with gastric cancer) followed during 251 and 249 chemotherapy courses respectively, in 182 and 249 courses ADRs occurred. All patients with gastric cancer experienced at least one ADR but 28.4% of patients with colorectal cancer passed their chemotherapy course without any adverse reaction. Gastrointestinal tract complication and neurologic problems were the most common ADRs in gastric and colorectal cancer patients, respectively. Nausea and vomiting was significantly more common in gastric cancer patients who received EOX regimen and also muscular weakness in patients who received FOLFOX regimen. The same correlation was found between neuropathy and FOLFOX IV regimen in patients with colorectal cancer.

**Conclusion:** Patients undergoing cancer chemotherapy have higher chances to develop ADRs. Those patients on chemotherapy should be strictly monitored for the early detection and prompt management of the ADR to prevent morbidity and mortality.

**Keywords:** Adverse drug reactions, Colorectal cancer, Gastric cancer, Chemotherapy

**Acknowledgement:** There is no conflict of interest.