

شیوع عوارض در تجویز شیمی درمانی سرطان کولورکتال

تاریخ دریافت: ۹۲/۱۰/۲ - تاریخ پذیرش: ۹۳/۲/۷

خلاصه

مقدمه

سرطان کولورکتال یکی از شایع ترین سرطانهای منطقه ما است ولی بیشتر دانش پزشکان ما بر مبنای مطالعات غیر بومی است. این گزارش کوچک ممکن است نمایی از وضعیت درمان این بیماران باشد. هدف از طراحی این مطالعه به دست دادن دورنمایی از نحوه درمان و عوارض شیمی درمانی در آدنوکارسینوما کولورکتال می باشد.

روش کار

این مطالعه توصیفی همگروهی در بیمارستان امام رضا (ع) و امید مشهد از سال ۱۳۹۰-۱۳۹۱ انجام شده است. با گزینش ۱۰۹ بیمار سرطان کولون و رکتوم که کاندید شیمی درمانی با رژیمهای مختلف با پایه 5-FU یا capecitabine بوده و طی مدت مطالعه به صورت پی در پی مراجعه و تحت درمان قرار می گرفتند، گروهی از عوارض درمان به صورت آینده نگر پیگیری و ثبت شدند. اطلاعات با نرم افزار SPSS و اکسل بررسی و تجزیه و تحلیل شد.

نتایج

پس از انجام ۴۶۸ دوره شیمی درمانی و ثبت عوارض درمان در طی ۶ دوره اول و ثبت ۵۵ مورد عوارض درجه ۳ و ۴ در مجموع ۱۱/۶٪ از بیماران دچار عارضه مهم شدند. رایجترین رژیمهای به کار رفته FOLFOX4 (۳۷/۶٪) و بعد از آن Cape\OX (۲۶/۹٪) بود. در مجموع بیشترین عارضه مشاهده شده در بین همه رژیم ها نوتروپنی (۵/۳٪) و بعد از آن عوارض GI شامل تهوع و اسهال (۱/۵٪ و ۱/۳٪ به ترتیب) می باشد.

نتیجه گیری

در بررسی عوامل احتمالی موثر در میزان بروز و شدت عوارض هیچ کدام از عوامل جنسیت، سن، قومیت، وضعیت پرفورمانس، مرحله بیماری، محل تومور و رژیم شیمی درمانی تاثیر مهم آماری نداشتند.

کلمات کلیدی: پروتکل های شیمی درمانی، سرطان کولورکتال، عوارض درمان

پی نوشت: این مطالعه فاقد تضاد منافع می باشد.

^۱محبوبه صادقی ایوری
^۲امیرآل داوود
^۳رهام سالک*

^۱-رزیدنت رادیوتراپی انکولوژی، مرکز تحقیقات درمان سرطانهای توپر، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

^۲-دانشیار گروه رادیوتراپی انکولوژی، مرکز تحقیقات درمان سرطانهای توپر، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

^۳-دانشیار گروه رادیوتراپی انکولوژی، مرکز تحقیقات درمان سرطانهای توپر، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
*مشهد- دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد،

ایران

تلفن: ۴-۰۸۲-۵۱۱۸۴۲۶-۹۸+

email: salekR@mums.ac.ir

مقدمه

سرطان کولورکتال یکی از شایعترین سرطان ها است. در سال ۲۰۱۰، ۱۰٪ مرگ و میر ناشی از سرطان را در امریکا این بیماری به خود اختصاص داده بود. بیش از ۳۰٪ از بیماران با علائم بیماری متاستاتیک مراجعه می کنند و نهایتاً ۵۰-۶۰٪ از بیماران دچار متاستاز می شوند (۱، ۲).

رژیم های شیمی درمانی متعددی در درمان این بیماری به کار می رود که پایه و اساس همه آنها داروی 5-FU (۵-فلوراوراسیل) می باشد. داروی 5-FU تزریقی از بیش از ۴۰ سال پیش به عنوان داروی موثر در خط اول درمان متاستاز سرطان کولورکتال استفاده شده است و در بیشتر رژیم های درمانی و پالیاتیو موجود است (۳، ۴). مشتقات خوراکی این دارو نیز امروز در دسترس است که از جمله رایج ترین آنها کپسیتابین^۱ می باشد (۵). اثرات سیتوتوکسیک 5-fu از طریق متابولیت های آن اعمال می شود. دی هیدروپیریمیدین دهیدروژناز آنزیم اولیه در کاتابولیسم 5-FU است که ۸۰٪ 5-FU را در کبد تخریب می کند. فعالیت این آنزیم برای پیش بینی اثر و عوارض این دارو مهم می باشد. متاسفانه اندازه گیری فعالیت این آنزیم قبل از شروع درمان با 5-FU و مشتقات آن در کشور ما معمول نیست و در حال حاضر حداقل کاری که می توان برای بیماران کرد تعیین رژیم های موثر و کم عارضه ترکیبی شیمی درمانی می باشد.

شیمی درمانی در سرطان کولورکتال به صورت درمان کمکی به جراحی در برخی از بیماران پر خطر مرحله II بیماری و در بیماران مرحله III و حتی مرحله IV رزکتابل و نیز به صورت تسکین بخش در مرحله بیماری متاستاتیک استفاده می شود. یک متآنالیز بزرگ که مطالعات کارآزمایی بالینی تصادفی شده را در مورد درمان های کمکی از سال ۱۹۸۶ بررسی نمود، افزایش بقاء کلی و کاهش مرگ و میر در گروه شیمی درمانی کمکی را نشان داد (۶). آزمون های بالینی که رژیم بر پایه ی 5-FU را با جراحی تنها مقایسه کرده اند تاثیر قابل توجهی را در بقاء بدون بیماری ۵ساله برای بیماران مرحله III که شیمی درمانی دریافت

کرده اند را نشان داده است (۷). طول مدت شیمی درمانی ۶ ماه توصیه شده و تاثیر بیشتری در درمان های طولانی تر ۹ و ۱۲ ماهه دیده نشده است (۸). امروزه رژیم های حاوی اگزالی پلاتین و در این میان FOLFOX رایج ترین رژیم شیمی درمانی مورد استفاده است. رژیم کپسیتابین و اگزالی پلاتین Cape/OX نیز یک جایگزین مناسب برای بیماران مطمئن و با انگیزه به شمار می رود. نوروپاتی و نوتروپنی از عوارض عمده این رژیم هاست. عارضه عمده 5-FU در رژیم های مختلف سرکوب مغز استخوان، موکوزیت و اسهال می باشد. سندرم دست و پا از عوارض اصلی در درمان انفوزیون طولانی مدت ویریدی 5-FU و رژیم های حاوی کپسیتابین است. در سال های اخیر تحقیق برای یافتن رژیم های اثربخش تر و توجه به عوارض جانبی رژیم های مختلف باعث تغییرات زیادی در رژیم ها و دستورالعمل های مربوط به شیمی درمانی سرطان کولون شده است، به طوری که در مقایسه با دو دهه گذشته، تنوع راه هایی که در مسیر درمان بیماران سرطان کولون، پزشک و بیمار با آن روبرو هستند دقت و موشکافی بیشتر می طلبد.

در این مطالعه به بررسی عوارض شیمی درمانی و رابطه آن با عوامل مختلف در رژیم های مختلف پرداخته شد. از آنجا که عوارض درمان در هر گروه قومی و منطقه جغرافیایی می تواند تحت تاثیر عوامل ژنتیکی و محیطی متفاوت باشد و تا کنون گزارشی در مورد عوارض کلی یا جزئی شیمی درمانی بیماران سرطان کولون در ایران منتشر نشده است، این مطالعه بر آن است تا چشم اندازی هر چند محدود نسبت به نحوه شیمی درمانی و طیف و شدت عوارض بیماری در منطقه شمال شرق ایران ارائه دهد.

روش کار

در این مطالعه توصیفی هم گروهی، تازه مبتلایان به آدنوکارسینوم کولون یا رکتوم پی در پی ارجاع شده به بیمارستان امام رضا (ع) و امید از مهر سال ۹۰ تا پایان دی سال ۹۱ که کاندید شیمی درمانی با پروتکل های مختلف بر مبنای 5-FU یا کپسیتابین بودند به صورت آینده نگر تحت نظر قرار گرفته و در طی ۶ دوره اول درمان از نظر عوارض بررسی شدند.

¹Capecitabine

جدول ۱- مشخصات دموگرافیک بیماران شرکت کننده در

مطالعه

تعداد بیماران		۱۰۹	
جنسیت	مرد	۶۴	۵۸٫۷٪
	زن	۴۵	۴۱٫۲٪
سن (۲۳ تا ۷۵ سال)	میانگین ۵۵		
قومیت	فارس	۹۸	۸۹٫۹٪
	ترک	۵	۴٫۶٪
	کرد	۴	۳٫۷٪
	افغان	۲	۱٫۸٪
محل تومور	کولون	۵۶	۵۱٪
	رکتوم	۵۳	۴۹٪
مرحله بیماری	مرحله II	۱۳	۱۱٫۹٪
	مرحله III	۳۱	۲۸٫۴٪
	مرحله IV	۳۵	۳۲٫۱٪
نامشخص	نامشخص	۳۰	۲۷٫۵٪
وضعیت عملکردی (کارنوفسکی)	۹۰	۸۲	۷۵٫۱٪
	۸۰	۱۹	۱۷٫۴٪
	۷۰	۴	۳٫۷٪
	۶۰	۴	۳٫۷٪

پروتکل های مختلف شیمی درمانی و درصد فراوانی آنها براساس تعداد کورس هایی که در طول مطالعه تجویز شده است در جدول ۲ آورده شده است. دز و جدول تجویز دارویی در پروتکل های مختلف مطابق با آنچه در کتب پروتکل های شیمی درمانی ذکر شده است، می باشد (۹).

فراوانی عوارض درجه ۳ و ۴ ثبت شده پس از هر دوره شیمی درمانی در جدول ۳ آورده شده است. مشاهده می شود که بیشترین عارضه نوتروپنی (۳/۵٪) و بعد از آن عوارض GI شامل تهوع و اسهال (۱/۵٪ و ۱/۳٪ به ترتیب) می باشد. یک مورد مرگ (۰/۲۲٪) به دنبال اسهال درجه ۳ و تب و نوتروپنی وجود داشت که به دنبال دریافت یک دوره Cape/OX حادث شد. جنسیت تاثیری بر بروز عوارض درجه ۳ و ۴ نداشت به طوری که ۸/۷٪ از موارد تجویز دارو در مردان و ۱۰/۴٪ در زنان منجر به ایجاد عوارض درجه ۳ و ۴ شده بود. در مقایسه عوارض در مراحل مختلف بیماری مشاهده شد که ۸/۶٪ از کسانی که در مرحله ابتدایی بیماری بودند و ۷/۹٪ از کسانی که در پیشرفته تر بیماری بودند دچار عوارض درجه ۳ و ۴ شدند که از نظر آماری معنادار نبود.

معیارهای ورود به مطالعه علاوه بر موارد ذکر شده بالا شامل حداکثر سن ۷۵ سال، داشتن وضعیت هماتولوژیک، عملکرد کلیوی و کبدی اولیه در حد طبیعی بود. بیماران نباید سابقه سرطان دیگر و هر گونه شیمی درمانی داشته باشند. بیماران دیابتی کنترل نشده و وضعیت عملکردی بر اساس معیار کارنوفسکی^۱ کمتر از ۶۰٪ از مطالعه خارج شدند. قبل از شروع شیمی درمانی آزمایشات معمول جهت تعیین وضعیت هماتولوژیک و عملکرد کبد و کلیه انجام می شد و سپس پروتکل شیمی درمانی برای بیمار تجویز می شد. تعدیل دز از مقادیر دوز استاندارد در شروع درمان بر مبنای نظر پزشک معالج تا حدود ۱۰٪ پذیرفته می شد. همچنین تعدیل دوز به دلیل بروز عوارض درجه ۳ و ۴ در صورت بروز و طبق جداول تعدیل دوز استاندارد در دوره های بعدی پذیرفته می شد.

بیماران پیگیری شده و در ویزیت قبل از شیمی درمانی بعدی در مورد عوارض درمان مورد سوال قرار گرفته و معاینه می شدند. برای بیماران کنترل CBC و در صورت نیاز آزمایشات بررسی فانکشن کلیه و کبد انجام می شد. فرم عوارض بر اساس معیارهای رایج سمیت (CTC)^۲ بعد از هر دوره شیمی درمانی پر می شد. برخی اطلاعات دموگرافیک شامل سن، جنس، مرحله بیماری، قومیت و پروتکل شیمی درمانی نیز ثبت می شد. با استفاده از آمار توصیفی، جداول فراوانی و توافق، آزمون کای دو فرضیات این تحقیق مورد بررسی قرار گرفته است. کلیه نتایج گرفته شده در این تحقیق با استفاده از دو نرم افزار اکسل و SPSS محاسبه شده است.

نتایج

از بین بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال ارجاع شده به بیمارستان های امید و امام رضا تعداد ۱۰۹ بیمار وارد این مطالعه شدند. این بیماران ۴۶۸ دوره شیمی درمانی دریافت کرده اند. مشخصات دموگرافیک بیماران در جدول ۱ نشان داده شده است.

¹ Karnofsky Performance Status

² Common Toxicity Criteria

جدول ۲- جدول فراوانی رژیم های دارویی

فراوانی درصد	پروتکل (دوز دارو)
(۳۷/۶)۱۷۶	FOLFOX-4 (اگرالی پلاتین ۸۵ mg/m ² روز ۱ و لکوروبین ۲۰۰ mg/m ² روز ۲ و ۵fu ۴۰۰ mg/m ² بولوس و ۶۰۰ mg/m ² انفوزیون روز ۲ و ۳ هر ۲ هفته)
(۲۶/۹)۱۲۶	Cape/Ox (کپستاتین bid ۱۰۰۰ mg/m ² تا ۱۴ روز و اگرالی پلاتین ۳۰ mg/m ² روز ۱ هر ۳ هفته)
(۳/۶)۱۷	Mayo Clinic regimen (۵fu ۴۲۵ mg/m ² روز ۱ تا ۵ و لکوروبین ۲۰۰ mg/m ² روز ۱ تا ۵ هر ۴ تا ۵ هفته)
(۱۱/۳)۵۳	FOLFOX-6 (اگرالی پلاتین ۱۰۰ mg/m ² روز ۱ و لکوروبین ۴۰۰ mg/m ² روز ۱ و ۵fu ۴۰۰ mg/m ² بولوس روز ۱ و ۲۴۰۰ mg/m ² انفوزیون ۴۶ ساعته) هر ۲ هفته
(۲/۴)۱۱	oxaliplatin+5fu (اگرالی پلاتین ۱۳۰ mg/m ² روز ۱ و ۵fu ۴۲۵ mg/m ² بولوس تا ۳ روز) هر ۳ هفته
(۳/۴)۱۶	Capacitabine+RT (Bid ۸۲۵ mg/m ² روزانه)
(۸/۸)۴۱	Capacitabine (Bid ۱۲۵۰ mg/m ² تا ۱۴ روز) هر ۳ هفته
(۱/۵)۷	Bolus 5FU+Rt (۵fu ۴۲۵ mg/m ² روز ۱ تا ۳ و لکوروبین ۲۰۰ mg/m ² روز ۳ تا ۴) هفته اول و آخر Rt
(۳/۲)۱۵	FOLFIRI (ایرینوتکان ۱۸۰ mg/m ² روز ۱ و لکوروبین ۲۰۰ mg/m ² روز ۱ و ۵fu ۴۰۰ mg/m ² بولوس روز ۱ و ۶۰۰ mg/m ² انفوزیون ۴۶ ساعته)
(۰/۶)۳	mFOLFOX-7 (اگرالی پلاتین ۱۰۰ mg/m ² روز ۱ و لکوروبین ۲۰۰ mg/m ² روز ۱ و ۵fu ۴۰۰ mg/m ² بولوس روز ۱ و ۳۰۰۰ mg/m ² انفوزیون ۴۶ ساعته) هر ۲ هفته
(۰/۲)۱	De Gramont (لکوروبین ۲۰۰ mg/m ² روز ۱ و ۵fu ۴۰۰ mg/m ² بولوس و ۶۰۰ mg/m ² انفوزیون روز ۲ و ۳ هر ۲ هفته)
(۰/۴)۲	FIOX (اگرالی پلاتین ۸۵ mg/m ² روز ۱ و ۱۵ و ۲۹ و لکوروبین ۵۰۰ mg/m ² هفتگی تا ۶ هفته و ۵fu ۴۰۰ mg/m ² بولوس هفتگی تا ۶ هفته) هر ۸ هفته
(۱۰۰)۴۶۸	کل

در بررسی عوارض در محل های مختلف تومور این نتیجه به دست آمد که عوارض درجه ۳ و ۴ در سرطان کولون در ۱۰/۶٪ موارد و در سرطان رکتوم در ۶/۸٪ موارد تجویز دارو رخ داده است که این تفاوت نیز معنادار نبود. همینطور همزمانی انجام رادیوتراپی منجر به افزایش عوارض نشد. در بیماران با درجه کارنوفسکی ≤ 80 عوارض درجه ۳ و ۴ در ۸/۸٪ موارد و در بیماران با کارنوفسکی > 80 در ۱۴/۸٪ از کورس های شیمی درمانی مشاهده شد. بیماران ۶۵ سال یا بیشتر در ۳/۴٪ موارد و بیماران کمتر از ۶۵ سال در ۹/۱٪ موارد تجویز دارو دچار عوارض شدند.

در جدول (۴) رابطه بین عوامل مختلف و بروز عوارض درجه ۳ و ۴ نشان داده شده است.

در مقایسه عوارض پروتکل های درمان حاوی 5-FU تزریقی و کپستاتین خوراکی مشاهده شد که رژیم های حاوی کپستاتین در ۷/۷٪ موارد و رژیم های حاوی 5-FU در ۱۰/۹٪ موارد تجویز دارو منجر به عوارض درجه ۳ و ۴ شدند ($p=0/248$) که این بیشتر بودن عوارض از نظر آماری معنادار نبود.

جدول ۳ - جدول فراوانی عوارض درجه ۳ و ۴ رژیم های دارویی

عارضه	فراوانی	درصد
آمی	۲	۰/۴
لکوبینی	۸	۱/۷
نوتروپنی	۲۵	۵/۳
ترومبوسیتوپنی	۲	۰/۴
سندرم دست و پا	۱	۰/۲
تغییرات ناخن	۱	۰/۲
اسهال	۶	۱/۳
تهوع	۷	۱/۵
استفراغ	۱	۰/۲
استوماتیت	۳	۰/۶
کل	۵۵	۱۱/۶

جدول ۴- رابطه فراوانی عوارض با عوامل مختلف

فراوانی عوارض درجه ۳ و ۴				
	تعداد	درصد	P	
کارنوفسکی	۸۰ ≤	۳۶	۸/۸	۰/۱۴۴
	۸۰ >	۹	۱۴/۸	
جنسیت	مرد	۲۵	۹/۱	۰/۶۴۶
	زن	۲۰	۱۰/۴	
مرحله بیماری	III و II	۱۷	۸/۶	۰/۱۷۶
	IV	۲۲	۱۲/۹	
محل تومور	کولون	۲۸	۱۱	۰/۱۲۱
	رکتوم	۱۴	۶/۸	
سن	≥ ۶۵ سال	۳۰	۹/۱	۰/۱۴۳
	< ۶۵ سال	۲	۳/۴	
بیماری همراه	ندارد	۳۸	۱۰/۳	۰/۳۱۷
	دارد	۷	۷	

همچنین عوارض درجه ۳ و ۴ در پروتکل درمان FOLFOX6 بیشتر از FOLFOX4 بود (۱/۱۵/۱) در مقابل ۸/۵/۸ با $p=0/۱۶۳$ که از نظر آماری معنادار نبود. این عوارض در رژیم Mayo clinic با نسبت ۱۶/۷٪ در مقایسه با سایر رژیمها (۹/۶٪) نیز نه بصورت قابل توجه اما بیشتر بود. مقایسه عوارض رژیمهای انفوزیونی 5-FU با انواع تزریق بولوس آن تفاوتی نشان نداد (۱۱/۴٪ در برابر ۱۰/۹٪).

بحث

هدف این مطالعه گزارش شیوع و مقایسه عوارض درجه ۳ و ۴ ناشی از شیمی درمانی بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال با توجه به متغیرهای سن، جنس، قومیت، وضعیت پرفورمانس، محل تومور و رژیم شیمی درمانی بود. شایعترین پروتکل درمانی بکار رفته در دو مرکز درمانی شرکت کننده در این مطالعه FOLFOX4 (۳۷/۶٪ موارد) و بعد از آن Cape\OX (۲۶/۹٪) بود. در مجموع بیشترین عارضه مشاهده

شده در بین همه رژیم ها نوتروپنی (۵/۳٪) و بعد از آن عوارض GI شامل تهوع و اسهال (۱/۵٪ و ۱/۳٪ به ترتیب) می باشد.

بیماران در مطالعه حاضر با میانگین سنی ۵۵ سال به مراتب از آنچه در مطالعات بین المللی و معمولاً با میانگین سنی بالای ۶۰ و حتی ۶۵ سال جوانترند. در این مطالعه عوارض درجه ۳/۴ در ۱۱/۶٪ از موارد شیمی درمانی ها رخ داد. این نسبت کمتر است از آنچه در بیشتر مطالعات بین المللی گزارش شده که ممکن است علل مختلفی در آن نقش داشته باشند. اول اینکه به طور کلی عوارض در میان بیماران این مطالعه کمتر باشد که این مورد سوال است، اما ممکن است جستجو و ثبت نوع عوارض در کاهش این نسبت نقشی داشته است. برای مثال در مطالعه OPTIMAX در ۴۸٪ تا ۵۴٪ موارد عوارض درجه ۳ و ۴ گزارش شده و در این میان بخش قابل توجهی عوارض حوادث عروقی تا ۳/۵٪ و نوروپاتی تا ۱۸٪ بودند که در مطالعه حاضر به دلیل نوع طراحی این نوع عوارض بررسی نشد (۱۰). در هر صورت نسبت به گزارش های بین المللی عوارض شدید کمتری وجود داشت که ممکن است علاوه بر دلیل قبلاً گفته شده یعنی جستجو و ثبت طیف عوارض کمتری در مطالعه حاضر، انتخاب طیف بیماران جوان تر و یا سالم تر هم در این امر نقش داشته باشد. مطالعه حاضر برای ثبت Dose Intensity طراحی نشده بود و گر نه ممکن است در صورت کمتر بودن این معیار از حدود متوسط و قابل قبول، عامل دیگری در وجود این تفاوت می بود.

در این مطالعه تفاوت قابل توجه در نسبت بروز عوارض در میان رژیم های مختلف تجویزی بدست نیامد، اگر چه به صورت نسبی عوارض در روشهای درمانی بر پایه کپستابین در مقایسه با پایه 5-FU و نیز FOLFOX4 در مقایسه با FOLFOX6 و سرانجام رژیمهای دیگر در مقایسه با رژیم Mayo clinic کمتر بودند. در مطالعه هاف^۱ و همکاران مقایسه دو درمان 5Fu/LV بولوس و کپستابین عوارض درجه ۳ و ۴ مجموعاً حدود ۴۰٪ ذکر شد. از این نظر تفاوتی در شیوع عوارض مزبور بین دو درمان 5Fu/LV و کپستابین دیده نشد، اگر چه نوع عوارض متفاوت و نوتروپنی درجه بالا و موکوزیت در روش کپستابین به مراتب کمتر بود (۱۱). در بررسی دیگری به منظور مقایسه دو رژیم

¹Hoff

همچنین در برخی مطالعات بر تفاوت بروز عوارض تحت تاثیر نژاد و برای مثال کمتر بودن عوارض درجه ۳ و ۴ در نژاد سیاه آمریکایی در مقایسه با نژاد قفقازی تاکید شده که در مطالعه حاضر احتمالاً تحت تاثیر دو عامل تعداد کم و نیز تفاوت هایی که در مقوله نژاد با قومیت وجود دارد این مسئله باعث ایجاد تفاوت در عوارض نشد (۱۶).

نتیجه گیری

عوارض درجه ۳ و ۴ بر اثر شیمی درمانی در بیماران کم است. دلایل بر شمرده شامل متوسط سنی پایین بیماران، تفاوت در نحوه گزارش و پیگیری برخی عوارض، بهتر بودن کلی پرفورمانس علاوه بر احتمال متفاوت بودن عوامل فارماکوژنتیک می تواند بیان شود. این مسئله باید مبنای یک مطالعه جامعتر در آینده باشد. در این مطالعه رابطه ی معناداری بین شدت عوارض و جنسیت زن، سن بالا، وجود بیماری همراه خصوصاً دیابت، محل تومور، پرفورمانس، همزمانی رادیوتراپی لگن و مرحله بیماری پیشرفته تر مشاهده نشد.

تشکر و قدردانی

از تمامی اساتید و همکاران محترم بیمارستان امید و امام رضا (ع) صمیمانه سپاسگزاری می شود. این مقاله منتج از پایان نامه تخصصی شماره ۲۶۴۶-ت دانشکده پزشکی مشهد است.

FOLFOX4 و Cape/OX عوارض درجه ۳ نوتروپنی FOLFOX4 تا ۴۴٪ و تب و نوتروپنی ۵٪ ذکر شده در حالی که در مقایسه در رژیم Cape/OX این موارد صرفاً به ترتیب در ۱٪ و ۷٪ بیماران رخ دادند. به طور کلی عوارض درجه ۳ و ۴ در این مطالعه با FOLFOX4 در حدود ۷۸٪ و با Cape/OX در حدود ۷۲٪ ذکر شد (۱۲). بدون در نظر گرفتن اثربخشی مطالعات زیادی (هاف و همکاران، کاسیدی^۲ و همکاران و براندولت^۳) نتایج مشابه مبنی بر عوارض کمتر کپستاتین نسبت به 5-FU داشته اند (۱۱-۱۳). با این وجود در مقاله منتشر شده توسط پفیفر^۴ که در مطالعه ای به بررسی ترجیح بیماران به استفاده از داروی خوراکی یا تزریقی شیمی درمانی پرداخته است و بیماران به طور متقاطع در دوره های ۱۲ هفته ای با یکی از دو رژیم تحت درمان قرار می گرفتند بیماران در رژیم کپستاتین عوارض بیشتری نشان دادند (۶۱٪ در مقابل ۳۹٪) و در انتخاب دو رژیم بیشتر بیماران 5-FU را ترجیح دادند. این مطالعه نشان می دهد که علی رغم روش مصرف آسانتر کپستاتین میزان بروز عوارض جانبی گزینه اصلی در ترجیح بیمار به استفاده از رژیم درمانی است (۱۴). در مطالعه حاضر تفاوتی در شیوع عوارض شدید در دو جنس دیده نشد. در برخی مطالعات بین المللی نشان داده شد که زنان در مقایسه مردان شانس بیشتری برای گرفتاری عوارض درجه ۳ و ۴ دارند (۱۵). در این مطالعه شاید به دلیل کم بودن تعداد بیماران، این نتیجه به دست نیامد.

²Cassidy

³Brandolt

⁴P. Pfeiffer

References:

1. Midgley R, Kerr D. Colorectal cancer. *Lancet* 1999 Jan 30; 353(9150):391-399.
2. Williams NS, Northover JMA, Arnott SJ. Colorectal tumors. In: Peckham M, Pinedo H, Veronesi U, editors. *Oxford Textbook of Oncology*. 1st ed. Oxford United Kingdom: Oxford University Press; 1995.1133-1168.
3. Blijham GH. Chemotherapy of colorectal cancer. *Anticancer Drugs* 1991 Jun; 2(3):233-245.
4. Mayer RJ. Chemotherapy for metastatic colorectal cancer. *Cancer* 1992 Sep 1; 70(5 Suppl):1414-1424.
5. Benson AB 3rd. Therapy for advanced colorectal cancer. *Semin Oncol* 1998 Oct; 25(5 Suppl 11):2-11.
6. Conley BA, Kaplan RS, Arbuck SG. National Cancer Institute Clinical Trials Program in Colorectal Cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1998; 42 Suppl: S75-79.
7. Libutti SK, Saltz LB, Willett CG. Cancer Of The Colon. In: Devita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA. *Cancer Principles & Practice Of Oncology*. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.1084-1126.
8. De Gramont A, Figuer A, Seymour M, Homerin M, Hmissi A, Cassidy J, *et al*. Leucovorin and Fluorouracil With or Without Oxaliplatin as First-Line Treatment in Advanced Colorectal Cancer. *Bonetti J Clin Oncol* 2000 Aug; 18(16):2938-2947.
9. Copur MS, Chu EC, Harrold LJ, Deshpande H, Levy AI. Common Chemotherapy Regimens in Clinical Practtice. In: Chu E, Devita VT. *physicians Cancer Chemotherapy Drug Manual*. 2th ed. Massachusetts: Jones and Bartlett Publishers; 2010.427-429.
10. Tournigand C, Cervantes A, Figuer A, Lledo G, Flesch M, Buyse M. OPTIMOX1: A Randomized Study of FOLFOX4 or FOLFOX7 With Oxaliplatin in a Stop-and-Go Fashion in Advanced Colorectal Cancer—A GERCOR Study. *J Clin Oncol* 2008 Jan; 24(3):394-400.
11. Hoff PM, Ansari R, Batist G, Cox J, Kocha W, Kuperminc M, *et al*. Comparison of Oral Capecitabine Versus Intravenous Fluorouracil Plus Leucovorin as First-Line Treatment in 605 Patients With Metastatic Colorectal Cancer: Results of a Randomized Phase III Study. *J Clin Oncol* 2001 Apr; 19(8):2282-2292.
12. Cassidy J, Clarke S, Di'az-Rubio E, Scheithauer W, Figuer A, Wong R, *et al*. XELOX vs FOLFOX-4 as first-line therapy for metastatic colorectal cancer: NO16966 updated results *Br J Cancer* 2011 Jun;105(1):58-64.
13. Brandolt GL, Ely LS, Engroff P, Almeid TW, Azambuja AA, Gomes I, *et al*. Toxicity of capecitabine compared with 5-fluorouracil in elderly patients with breast or gastrointestinal tract cancer. *Applied Cancer Research* 2011; 31(4):113-131.
14. Pfeiffer P, Mortensen JP, Bjerregaard B, Eckhoff L, Schønnemann K, Sandberg E, *et al*. Patient preference for oral or intravenous chemotherapy: a randomised cross-over trial comparing capecitabine and Nordic fluorouracil/leucovorin in patients with colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2006 Nov; 42(16):2738-2743.
15. Sloan JA, Goldberg RM, Sargent DJ, Vargas-Chanes D, Nair S, Cha SS, *et al*. Women Experience Greater Toxicity With Fluorouracil- Based Chemotherapy for Colorectal Cancer. *J Clin Onco* 2002 Mar; 20(6):1491-1498.
16. McCollum AD, Catalano PJ, Haller DJ, Mayer RJ, Macdonald JS, Benson AB 3rd, *et al*. Outcomes and Toxicity in African-American and Caucasian Patients in a Randomized Adjuvant Chemotherapy Trial for Colon Cancer. *J Nat Cancer Inst* 2002; 94:1160-1167.