



Semnan University of Medical Sciences

KOOMESH

Journal of Semnan University of Medical Sciences

Volume 21, Issue 3 (Summer 2019), 395- 578

ISSN: 1608-7046

Full text of all articles indexed in:

Scopus, Index Copernicus, SID, CABI (UK), EMRO, Iranmedex, Magiran, ISC, Embase

مقایسه عوارض جانبی رژیم‌های دوستاکسل - دوکسوروبیسین و پاکلیتاکسل - دوکسوروبیسین در بیماران مبتلا به سرطان پستان

سکینه باغ بهشتی^۱ (Ph.D)، شادی بنی‌اسدی^{۲*} (Ph.D)

۱- گروه فارماکولوژی و سم‌شناسی، دانشکده داروسازی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم دارویی، تهران، ایران

۲- مرکز تحقیقات بیماری‌های نای، پژوهش‌شکده سل و بیماری‌های ریوی، مرکز آموزش شی - پژوهش‌شی و درمانی سل و بیماری‌های ریوی بیمارستان دکتر مسیح‌دانش‌سوری،

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شهید بهشتی، تهران، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۶/۸/۲۹ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۷/۱۱/۲۸

sbaniyasi@yahoo.com

* نویسنده مسئول، تلفن: ۰۲۱-۲۷۱۲۲۱۶۳

چکیده

هدف: تاگزان‌ها یکی از موثرترین گروه‌های دارویی شناخته شده در درمان بیماران مبتلا به سرطان پستان هستند که هم‌چنان سوالات بسیاری در مورد عوارض جانبی و سمیت آن‌ها مطرح می‌باشد. هدف از انجام این مطالعه مقایسه شیوع و شدت عوارض جانبی مربوط به دو رژیم درمانی حاوی تاگزان (دوستاکسل یا پاکلیتاکسل) در بیماران مبتلا به سرطان پستان بود. مواد و روش‌ها: پنجاه بیمار با تشخیص سرطان پستان غیر متاستاتیک که رژیم درمانی دو ستاکسل - دوکسوروبیسین یا پاکلیتاکسل - دوکسوروبیسین را دریافت کرده بودند وارد مطالعه شدند. رخداد عوارض جانبی در بیماران با استفاده از پرونده آن‌ها مورد بررسی قرار گرفت و شدت عوارض بر اساس معیار سمیت عمومی مشخص شد. پس از آنالیز داده‌ها شیوع و شدت عوارض بین دو گروه مقایسه گردید.

یافته‌ها: شیوع عوارض جانبی در بیماران دریافت‌کننده رژیم درمانی دوستاکسل - دوکسوروبیسین بیش‌تر از بیماران دریافت‌کننده پاکلیتاکسل - دوکسوروبیسین بود (۶۲/۰۱٪ در برابر ۳۷/۹۸٪). بیماران در گروه دو ستاکسل - دوکسوروبیسین عوارض پوستی، عضلانی و خونی بیش‌تری در مقایسه با گروه دیگر تجربه کردند ($p < 0.05$). در مقابل عوارض مربوط به سیستم عصبی مرکزی در گروه پاکلیتاکسل - دوکسوروبیسین به طور معنی‌داری بیش‌تر از گروه دیگر بود ($p < 0.05$). شدت عوارض جانبی خونی در بیماران دریافت‌کننده دوستاکسل - دوکسوروبیسین نیز بیش‌تر از بیماران دریافت‌کننده پاکلیتاکسل - دوکسوروبیسین بود ($p < 0.01$).

نتیجه‌گیری: رژیم درمانی پاکلیتاکسل - دوکسوروبیسین عوارض جانبی کم‌تری در مقایسه با رژیم درمانی دو ستاکسل - دوکسوروبیسین در بیماران مبتلا به سرطان پستان داشت. گرچه در بیماران که احتمال بروز عوارض جانبی در سیستم عصبی مرکزی بیش‌تر است انتخاب دوستاکسل - دوکسوروبیسین می‌تواند مد نظر قرار گیرد.

واژه‌های کلیدی: سرطان‌های پستان، دوستاکسل، پاکلیتاکسل، عوارض جانبی

مقدمه

سرطان پستان عبارت از رشد و تکثیر غیر عادی سلول‌های بدخیم در بافت‌های مختلف پستان مانند مجاری انتقال شیر، غدد تولیدکننده شیر و بافت‌های غیر غده‌ای پستان است [۱]. علی‌رغم تمام پیشرفت‌های اخیر در تشخیص و درمان این سرطان، متأسفانه این بیماری به یک مشکل عمده و بهداشتی در تمام کشورهای جهان تبدیل شده است. تنها در سال ۲۰۱۰ در حدود ۱/۵ میلیون مورد جدید ابتلا به سرطان در خانم‌ها گزارش شده که این رقم معادل یک چهارم کل سرطان‌های گزارش شده در خانم‌ها می‌باشد [۲]. در ایران نیز در سال

۲۰۱۱ بیش از ۴۰۰۰۰ نفر از این بیماری رنج می‌بردند و سالانه بیش از ۷۰۰۰ بیمار به این تعداد افزوده می‌شود [۳]. امروزه از راهکارهای متفاوتی برای درمان سرطان پستان استفاده می‌شود که جراحی و شیمی‌درمانی از اهمیت و کاربرد بیش‌تری در این خصوص برخوردار بوده و شیمی‌درمانی به علت عدم حذف اندام ارجحیت بیش‌تری دارد [۴، ۵]. داروهایی مانند تاگزان‌ها، آنتراسیکلین‌ها، آنتی‌متابولیت‌ها، و آلکالوئیدهای وینکا به تنهایی یا به همراه یک‌دیگر در درمان سرطان پستان کاربرد دارند [۶]. معرفی تاگزان‌ها در اواسط دهه ۱۹۹۰ پیشرفت بزرگی در درمان سرطان متاستاتیک پستان بود و امروزه رژیم‌های مبتنی بر

مواد و روش‌ها

جامعه و محل انجام مطالعه در این مطالعه توصیفی تحلیلی، پرونده کلیه بیماران با تشخیص جدید سرطان که به کلینیک انکولوژی بیمارستان شهید فیاض بخش تهران از سال ۱۳۹۳ تا ۱۳۹۴ مراجعه کرده بودند مورد بررسی قرار گرفت. پس از بررسی پرونده بیماران از لحاظ معیارهای ورود به مطالعه، در نهایت ۵۰ بیمار وارد مطالعه شدند. معیارهای ورود به مطالعه شامل سن ۷۰-۲۵ سال و درمان با یکی از رژیم‌های درمانی دوستاکسل-دوکسوروبیسین یا پاکلیتاکسل-دوکسوروبیسین به مدت ۶-۷ دوره درمان بود. معیارهای خروج شامل هرگونه بیماری زمینه‌ای کلیوی، کبدی، قلبی، خونی، عصبی، ریوی، سابقه درمان سرطان یا بیمار خاص دیگر، و نیز ابتلا به سرطان پیشرفته و متاستاتیک بود. با بررسی پرونده‌های بیماران آسیب‌های خونی و غیر خونی (کبدی، کلیوی، پوستی، ریوی، و عصبی) ناشی از شیمی‌درمانی مورد بررسی قرار گرفت. شاخص‌های سمیت خونی و غیر خونی ناشی از داروهای شیمی‌درمانی و درجه سمیت ایجاد شده بر اساس معیار سمیت عمومی (CTC) common toxicity criteria تعیین شد. معیار سمیت عمومی برای شیمی‌درمانی، تقسیم‌بندی استاندارد نوع و شدت سمیت ناشی از درمان سرطان است که توسط انستیتوی ملی سرطان تعریف شده است. طبق این معیار مقدار آنزیم‌های کبدی آلکالین فسفاتاز، آلانین ترانسفراز، آسپارات ترانسفراز، و بیلی‌روبین بیمار برای تشخیص سمیت کبدی استفاده شد. سمیت کلیوی با مقدار کراتینین و نیز وجود هماچوری و پروتئین آوری مشخص شد. سمیت پوستی با وجود علائم راش، اریتم، خارش، و درماتیت تشخیص داده شد. علامت دیس پنه هنگام فعالیت یا استراحت نشانه سمیت ریوی بود. سمیت عصبی با وجود علائم اختلال خلق و خو، سر درد، اختلال شنوایی و بینایی، دیسکیتریا، لرزش، نیستاگوس، و اختلال حرکتی پیگیری شد. سمیت خونی نیز با مقدار پلاکت‌های خون، گلوبول‌های سفید و هموگلوبین مشخص گردید. اعداد مربوط به این تقسیم‌بندی و میزان حساسیت هر کدام از طریق لینک انستیتوی ملی سرطان آمریکا قابل دسترسی است [۱۵]. علاوه بر این احتمال بروز هر عارضه یا سمیت دارویی ایجاد شده با مصرف دارو با استفاده از مقیاس نارنجی مشخص گردید [۱۶].

برای بیماران که رژیم درمانی دوستاکسل-دوکسوروبیسین دریافت می‌کردند داروی دوستاکسل به میزان ۷۵ میلی‌گرم به ازای هر متر مربع سطح بدن هر سه هفته یک‌بار به صورت تزریق وریدی تجویز می‌شد. در حالی که در رژیم درمانی پاکلیتاکسل-دوکسوروبیسین داروی پاکلیتاکسل به میزان ۲۰۰-۱۵۰ میلی‌گرم به ازای هر متر مربع سطح بدن هر سه هفته

تاگزان از موثرترین و پرکاربردترین درمان‌های سیستمیک برای سرطان پستان می‌باشند [۷،۸].

دوستاکسل و پاکلیتاکسل دو داروی متعلق به گروه تاگزان‌ها هستند که در خلال دو دهه‌ای که از معرفی آن‌ها به بازار دارویی جهان می‌گذرد به خط اول درمان سرطان پستان تبدیل شده‌اند. هر دو دارو دارای ساختار شیمیایی مشابه جهت اتصال به میکروتوبول‌ها و مهار چرخه سلولی و تقسیم سلولی در تومور می‌باشند. میکروتوبول‌ها پلیمرهای سلولی با دینامیک بالا هستند که از توبولین-آلفا بتا و پروتئین‌های وابسته تشکیل شده‌اند و نقش کلیدی در فرآیند میتوز دارند و یکی از مهم‌ترین اهداف در درمان سرطان می‌باشند. پاکلیتاکسل اولین دارو از این خانواده از داروهای ضد سرطان و اولین فرآورده طبیعی برای پایدار کردن میکروتوبول‌ها می‌باشد. این دارو به شرف سبک سلولی را از طریق آسیب سانتوزوم، القا دوک میتوزی غیر طبیعی، و مهار دینامیک میکروتوبول دوک بلوک می‌کند. دوستاکسل آنالوگ نیمه صنعتی پاکلیتاکسل است که در سال ۱۹۹۶ برای درمان سرطان پستان مورد تایید سازمان غذا و داروی آمریکا قرار گرفت. این دارو از لحاظ ساختمان شیمیایی و حلالیت در آب تفاوت اندکی با پاکلیتاکسل دارد و مکانیسم آن مشابه پاکلیتاکسل است [۹،۱۰]. شواهد بالینی حاکی از اثر بخشی قابل قبول هر دو دارو در درمان تومورهای خوش خیم، مراحل ابتدایی سرطان و حتی سرطان‌های پیشرفته و متاستاتیک می‌باشد. گرچه هر دو دارو دارای عوارض خونی و غیر خونی می‌باشند که می‌تواند برای بیمار مشکل‌زا بوده یا حتی منجر به قطع دارو گردد. در سال‌های اخیر تحقیقات زیادی بر روی استفاده ترکیبی از این دو دارو با سایر عوامل شیمی‌درمانی مانند دوکسوروبیسین، سیس پلاتین و ۵-فلوروراسیل در سرطان‌های مختلف صورت گرفته و افزایش کارایی رژیم‌های درمانی ترکیبی نسبت به داروهای منفرد مورد تایید محققین می‌باشد [۱۲،۱۱]. نتایج مطالعات قبلی نشان داده که ترکیب تاگزان‌ها و آنتراسیکلین‌ها سبب بهبود سرعت پاسخ‌دهی و افزایش زمان بقا بدون پیشرفت بیماری می‌گردد و در کشور ما نیز برای درمان سرطان پستان غیر پیشرفته از یکی از رژیم‌های درمانی دوستاکسل-دوکسوروبیسین و یا پاکلیتاکسل-دوکسوروبیسین استفاده می‌شود [۱۳]. گرچه تاکنون نتایج قطعی در مورد تفاوت عوارض جانبی و ارجحیت این دو رژیم درمانی در این بیماران وجود ندارد [۱۴]. از این رو در این مطالعه به طور گذشته‌نگر شیوع و شدت سمیت این دو رژیم درمانی را در بیماران مبتلا به سرطان پستان مقایسه می‌نماییم.

جدول ۱. سیستم ارگان‌های درگیر و تعداد عوارض مشاهده شده مربوط به هر سیستم ارگان در بیماران دریافت کننده دوستاکسل

سیستم ارگان مرتبط با بروز عارضه	تعداد عارضه	درصد
پوست و ضمام آن	۲۵	۱۹/۳
سیستم عضلانی-اسکلتی	۲۰	۱۵/۵
سیستم گوارشی	۱۹	۱۴/۷
اختلالات سلولهای قرمز خون	۱۷	۳۱/۲
اختلالات سلولهای سفید و سیستم رتیکولاندوتلیال	۱۳	۱۰/۱
سیستم تنفسی	۹	۷/۰
سیستم عصبی مرکزی و محیطی	۸	۶/۲
اختلالات انعقادی و پلاکتی	۷	۵/۴
سیستم صفراوی و کبدی	۴	۳/۱
سیستم ادراری	۴	۳/۱
اعصاب و روان	۲	۱/۵
اختلالات عمومی بدن	۱	۰/۸

جدول ۲. سیستم ارگان‌های درگیر و تعداد عوارض مشاهده شده مربوط به هر سیستم ارگان در بیماران دریافت کننده پاکلیتاکسل

سیستم ارگان مرتبط با بروز عارضه	تعداد عارضه	درصد
پوست و ضمام آن	۱۹	۲۴/۰
سیستم عصبی مرکزی و محیطی	۱۵	۱۹/۰
سیستم گوارشی	۱۳	۱۶/۴
اختلالات سلولهای قرمز خون	۸	۱۰/۱
سیستم عضلانی-اسکلتی	۸	۱۰/۱
سیستم تنفسی	۶	۷/۶
اختلالات سلولهای سفید و سیستم رتیکولاندوتلیال	۳	۳/۸
اختلالات انعقادی و پلاکتی	۳	۳/۸
اعصاب و روان	۳	۳/۸
سیستم ادراری	۱	۱/۳
سیستم صفراوی و کبدی	۰	۰
اختلالات عمومی بدن	۰	۰

جدول ۳. نوع و تعداد عوارض مشاهده شده مربوط به هر سیستم ارگان در بیماران دریافت کننده دوستاکسل

سیستم ارگان مرتبط با بروز عارضه	نوع عارضه	تعداد
اختلالات سلولهای قرمز خون	آنمی	۱۷
اختلالات سلولهای سفید و سیستم رتیکولاندوتلیال	لکوپنی	۱۱
	لکوسیتوز	۲
اختلالات انعقادی و پلاکتی	ترومبوسیتوپنی	۵
	افزایش زمان انعقاد	۳
سیستم گوارشی	تهوع	۲
	استفراغ	۴
	اسهال	۶
	سوزش معده	۸
	یبوست	۱۰

یک بار به صورت وریدی تزریق می‌گردد. تجویز داروی دوکسوروبیسیسین در هر دو رژیم درمانی به میزان ۶۰-۵۰ میلی‌گرم به ازای هر متر مربع سطح بدن به صورت تزریق وریدی بود.

تجزیه و تحلیل اطلاعات با استفاده از نرم‌افزار spss 22 انجام شد. برای مقایسه میانگین بین دو گروه از آزمون t و برای مقایسه نسبت از آزمون استقلال کای دو استفاده شد. برای نشان دادن نرمال بودن متغیرها از تست نرمالیتیه کولموگروف اسمیرنوف استفاده و در صورت نرمال نبودن متغیر، آزمون ناپارامتریک یو من‌ویتنی استفاده شد [۳]. سطح معناداری ۵ درصد در نظر گرفته شد.

نتایج

۵۰ بیمار زن، سن ۷۰-۲۵ سال، با تشخیص جدید سرطان پستان، بدون سابقه درمان سرطان، بدون سابقه بیماری‌های کلیوی، کبدی، قلبی، خونی، عصبی و ریوی که قبلاً یکی از رژیم‌های درمانی دو ستاکسل - دوکسوروبیسیسین یا پاکلیتاکسل - دوکسوروبیسیسین را به مدت ۶-۷ دوره درمان دریافت کرده بودند وارد مطالعه شدند. نیمی از بیماران رژیم درمانی دو ستاکسل - دوکسوروبیسیسین و نیمی دیگر رژیم درمانی پاکلیتاکسل - دوکسوروبیسیسین را دریافت کرده بودند. میانگین سنی بیماران مصرف‌کننده داروی دو ستاکسل 49.7 ± 10.9 سال و میانگین سنی بیماران مصرف‌کننده داروی پاکلیتاکسل 47.1 ± 12.2 سال بود.

در گروه دوستاکسل ۱۲۹ (۶۲/۰۱٪) عارضه و در گروه پاکلیتاکسل ۷۹ (۳۷/۹۸٪) عارضه مشاهده شد. سیستم ارگان‌هایی که عوارض دارویی در آنها مشاهده شد به همراه تعداد و درصد عوارض هر سیستم ارگان در جدول ۱ و ۲ آمده است.

نتیجه آنالیز حاکی از بیش‌تر بودن عوارض پوستی ($p < 0.05$)، خونی ($p < 0.01$) و عضلانی ($p < 0.05$) در گروه بیماران مصرف‌کننده داروی دوستاکسل نسبت به بیماران مصرف‌کننده پاکلیتاکسل و بیش‌تر بودن عوارض عصبی مرکزی ($p < 0.05$) در بیماران مصرف‌کننده پاکلیتاکسل بود. عوارض مربوط به هر سیستم ارگان به تفکیک برای دریافت‌کنندگان هر گروه دارویی در جدول ۳ و ۴ آمده است. عوارضی که بین دو گروه اختلاف معنی‌داری نشان داد از نظر شدت با یکدیگر مقایسه گردیدند و مشخص شد که شدت عوارض خونی در گروه مصرف‌کننده داروی دوستاکسل بیش‌تر از گروه دیگر می‌باشد ($p < 0.01$). درجه‌بندی شدت عوارض دارویی بر اساس معیار CTC در جدول ۵ آمده است.

تعداد	نوع عارضه	سیستم ارگان مرتبط با بروز عارضه
۰	افزایش آنزیم‌های کبدی	سیستم صفراوی و کبدی
۴	درد قفسه سینه	سیستم تنفسی
۰	آسم	
۲	سرفه	
۸	درد استخوان	سیستم عضلانی-اسکلتی
۸	سر درد	سیستم عصبی مرکزی و محیطی
۵	بی قراری	
۰	تب	
۲	سرگیجه	
۱۹	ریزش مو	پوست و ضامم آن
۰	ناول	
۰	درد ناخن	
۰	افزایش حساسیت	اختلالات عمومی بدن
۳	بی خوابی	اعصاب و روان

تعداد	نوع عارضه	سیستم ارگان مرتبط با بروز عارضه
۱	کرامپ شکمی	
۵	بی اشتها	
۱	آفت دهان	
۲	پروتئین اوری	سیستم ادراری
۱	هماچوری	
۲	افزایش ازت اوره خون	
۲	افزایش کراتینین	
۴	افزایش آنزیم‌های کبدی	سیستم صفراوی و کبدی
-	درد قفسه سینه	سیستم تنفسی
۲	آسم	
۷	سرفه	
۲۰	درد استخوان	سیستم عضلانی-اسکلتی
۳	سر درد	سیستم عصبی مرکزی و محیطی
۱	بی قراری	
۳	تب	
۱	سرگیجه	
۳۳	ریزش مو	پوست و ضامم آن
۱	ناول	
۱	درد ناخن	
۱	افزایش حساسیت	اختلالات عمومی بدن
۲	بی خوابی	اعصاب و روان

جدول ۵. شدت عوارض خونی بر اساس معیار CTC در دو گروه دریافت کننده دوستاکسل و پاکلیتاکسل

عارضه جانبی	شدت عوارض دوستاکسل			شدت عوارض پاکلیتاکسل	شدت عوارض دوستاکسل			شدت عوارض پاکلیتاکسل
	۱	۲	۳		۱	۲	۳	
اختلالات سلولهای قرمز خون	۳	۵	۹	۱۷	۶	۲	۸	
اختلالات سلولهای سفید و سیستم رتیکولواندوتلیال	۱	۲	۸	۱۱	۲	۱	۳	
اختلالات انعقادی و پلاکتی	۱	۴	۵	۱۱	۱	۱	۲	
			۳	۳	۱		۱	

جدول ۴. نوع و تعداد عوارض مشاهده شده مربوط به هر سیستم ارگان در بیماران دریافت کننده پاکلیتاکسل

تعداد	نوع عارضه	سیستم ارگان مرتبط با بروز عارضه	
۸	آنمی	اختلالات سلولهای قرمز خون	
۳	لکوپنی	اختلالات سلولهای سفید و سیستم رتیکولواندوتلیال	
۰	لکوسیتوز		
۲	ترومبوسیتوپنی	اختلالات انعقادی و پلاکتی	
۱	افزایش زمان انعقاد		
۶	تهوع	سیستم گوارشی	
۱	استفراغ		
۰	اسهال		
۰	سوزش معده		
۷	یبوست		
۰	کرامپ شکمی		
۷	بی اشتها		
۰	آفت دهان		
۰	پروتئین اوری		سیستم ادراری
۰	هماچوری		
۱	افزایش ازت اوره خون		
۰	افزایش کراتینین		

بحث و نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که عوارض داروی دوستاکسل با تعداد ۱۲۹ عارضه (۶۲/۰۱٪) نسبت به داروی پاکلیتاکسل با تعداد ۷۹ عارضه (۳۷/۹۸٪) بیشتر می‌باشد. در این مطالعه تفاوت معنی‌داری بین دو دارو از لحاظ عوارض پوستی، عضلانی، خونی و عصبی مشاهده گردید. نتایج نشان‌دهنده عوارض بیشتر خونی، پوستی و عضلانی در بیماران دریافت‌کننده داروی دوستاکسل بود در حالی که شیوع سمیت عصبی در گروه دریافت‌کننده داروی پاکلیتاکسل بیشتر بود. در این مطالعه شدت عوارض خونی از جمله آنمی و لکوپنی بر اساس معیار CTC در بیماران مصرف‌کننده داروی دوستاکسل با اختلاف

معنی‌داری بیشتر از بیماران مصرف‌کننده داروی پاکلیتاکسل بود.

تصمیم‌گیری برای انتخاب رژیم شیمی‌درمانی مناسب در بیماران با سرطان پستان مشکل بوده و سمیت مرتبط با هر رژیم قبل از انتخاب آن باید مد نظر قرار گیرد. امروزه ترکیب تاگزان‌ها با آنترا سیکلین‌ها از رژیم‌های درمانی پذیرفته شده در درمان سرطان پستان غیر پیشرفته می‌باشند گرچه انتخاب نوع تاگزان با توجه به میزان سمیت آن هم‌چنان مورد بحث است [۱۷]. مطالعات مختلفی به بررسی سمیت این دو تاگزان در رژیم‌های درمانی متفاوتی که در درمان سرطان‌های تخمدان و ریه مورد استفاده قرار می‌گیرند پرداخته‌اند. به عنوان مثال در سال ۲۰۰۳ یک مطالعه آینده‌نگر در کشور اسپانیا کارآیی، سمیت دو تاگزان را در ۷۱ بیمار مبتلا به سرطان ریه که درمان حاوی پلاتینوم دریافت می‌کردند مقایسه کرد. انفورزیون هفتگی داروها به مدت شش هفته انجام می‌شد. نتایج نشان داد که گرچه کارآیی دو دارو تفاوتی ندارد ولی سمیت غیر خونی (سمیت ریوی و اسهال) در بیماران مصرف‌کننده داروی دوستاکسل بیشتر از پاکلیتاکسل بود [۱۸]. در مطالعه دیگری که در سال ۲۰۰۴ بر روی بیماران مبتلا به سرطان تخمدان انجام شد سمیت دو داروی دوستاکسل و پاکلیتاکسل که به همراه کربوپلاتین تجویز شده بود مقایسه شد. نوتروپنی در گروه مصرف‌کننده دوستاکسل و نوروپاتی در گروه دریافت‌کننده پاکلیتاکسل با اختلاف معنی‌داری بیشتر بود در حالی‌که تفاوتی در کارآیی درمانی دیده نشد [۱۹]. هم‌چنین در یک کارآزمایی بالینی در سال ۲۰۰۴ تعداد ۱۰۷۷ بیمار مبتلا به سرطان تخمدان بررسی شدند و دو رژیم درمانی دوستاکسل - کربوپلاتین و پاکلیتاکسل - کربوپلاتین مورد ارزیابی قرار گرفت و مشاهده شد که اثربخشی دو درمان یک‌سان ولی نوروتوکسیسیته حاصل از درمان با دوستاکسل کم‌تر است [۲۰]. تفاوت‌هایی که در نتایج این مطالعات دیده می‌شود به دلیل تفاوت در نوع سرطان بیماران و نوع رژیم درمانی دریافتی آنها است که تفاوت از مطالعه ما می‌باشد.

در سال ۲۰۰۵ مطالعه‌ای در آمریکا اثربخشی و عوارض جانبی تجویز هفتگی تاگزان‌ها را در سرطان پستان متاستاتیک مقایسه کرده است. رژیم درمانی هفتگی از لحاظ اثربخشی و عوارض جانبی قابل قبول ذکر شده گرچه دو دارو با هم مقایسه نشده‌اند [۲۱]. مطالعه دیگری در سال ۲۰۰۶ در کشور سنگاپور بر روی ۲۰۴ بیمار مبتلا به سرطان پستان متاستاتیک نشان داد که نوتروپنی، کم‌خونی شدید، تب و اسهال در بیماران مصرف‌کننده دوستاکسل بیشتر از پاکلیتاکسل بود. در این مطالعه تاگزان‌ها به همراه جم‌سیتابین و با دوزهای منقطع (روز یک و هشت) تجویز شده بودند [۲۲].

کرون و همکاران در مقاله‌ای مروری که در سال ۲۰۰۷ منتشر گردید به بررسی نقش تاگزان‌ها در درمان سرطان پستان پرداختند و بیان کردند که پزشکان باید یک رژیم مبتنی بر تاگزان‌ها برای بیماران مبتلا به سرطان پستان را بر اساس فارماکوکینتیک و اثربخشی بالینی متناسب با شرایط بیماران انتخاب نمایند. در این مقاله ذکر شده که با توجه به پروفایل فارماکوکینتیک، نتایج بالینی مثبت و راحت‌تر بودن نحوه تجویز، دوستاکسل داروی ارجح‌تر برای پزشکان می‌باشد ولی عوارض جانبی دو دارو مقایسه نشده است [۱۱].

کیم و همکاران در سال ۲۰۱۱ سمیت و کاهش دوز دو داروی دوستاکسل و پاکلیتاکسل را در بیماران مبتلا به سرطان پستان بررسی نمودند. این محققین مشاهده کردند که نوروپاتی محیطی و تهوع در بیماران دریافت‌کننده پاکلیتاکسل بیشتر است. در عین حال نوتروپنی تب‌دار و کاهش دوز در بیماران دریافت‌کننده دوستاکسل بیشتر بود. نتایج این مطالعه در راستای نتایج مطالعه ما می‌باشد. گرچه بیماران دریافت‌کننده دوستاکسل در مطالعه ما عوارض پوستی و عضلانی بیشتری را نیز در مقایسه با بیماران دریافت‌کننده پاکلیتاکسل تجربه کردند که می‌تواند مرتبط با تفاوت در دوز و رژیم درمانی بیماران در مطالعه ما و مطالعه مذکور باشد [۱۴].

در مقاله‌ای که در سال ۲۰۱۳ در کشور آمریکا منتشر گردیده سمیت پوستی داروی دوستاکسل بررسی شده است. محققین این مطالعه مشاهده کردند که به دلیل عدم دسترسی به پاکلیتاکسل در مقطع زمانی مشخص، مصرف داروی دوستاکسل افزایش یافته که منجر به افزایش سمیت پوستی شدید در بیماران به میزان ۱۴/۷٪ شده است. در مطالعه ما نیز سمیت پوستی به میزان بالایی مشاهده گردید. میزان شیوع سمیت پوستی به عوامل متعددی مانند دوز، فرکانس تجویز، داروهای هم‌زمان و تجویز کورتیکواستروئید به عنوان داروی پیشگیری‌کننده بستگی دارد و در مطالعات مختلف میزان متفاوتی گزارش شده است [۲۳].

در مقاله مروری منتشر شده در سال ۲۰۱۵ که در مورد کارآیی و عوارض دو داروی دوستاکسل و پاکلیتاکسل در بیماران مبتلا به سرطان غیر پیشرفته پستان و HER2 مثبت می‌باشد، محققین با استفاده از آنالیز ۱۵ کارآزمایی بالینی به این نتیجه رسیدند که اختلاف بارزی از لحاظ بروز نوتروپنی بین بیماران دریافت‌کننده این دو دارو (صرف نظر از نوع شیمی‌درمانی و میزان مهار رسپتور) HER2 وجود دارد. به گونه‌ای که بیماران دریافت‌کننده دوستاکسل ۳۲٪ بیشتر از بیماران دریافت‌کننده پاکلیتاکسل این عارضه را نشان می‌دهند. گرچه نوتروپنی به تنهایی ممکن است با علائمی همراه نباشد ولی نوتروپنی تب‌دار می‌تواند کیفیت زندگی بیمار و میزان مرگ و

اثربخشی در جهت استفاده از این داروهای جدیدتر در کشور مورد نیاز می‌باشد.

تشکر و قدردانی

نویسندگان بر خود لازم می‌دانند که از همکاری و مساعدت پرسنل بخش آنکولوژی و مدیریت محترم بیمارستان شهید فیاض‌بخش و هم‌چنین از راهنمایی سرکار خانم گلنار رادمند جهت تجزیه و تحلیل داده‌ها تشکر و قدردانی نمایند.

منابع

- [1] Fossati R, Confalonieri C, Torri V, Ghislandi E, Penna A, Pistotti V, et al. Cytotoxic and hormonal treatment for metastatic breast cancer: a systematic review of published randomized trials involving 31,510 women. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3439-3460.
- [2] Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69-90.
- [3] Semnani V, Farhidzadeh E, Mirmohammadkhani M, Ghahremanfard F. Investigation of blood levels of vitamin D in women with breast cancer and its correlation with prognostic markers. *Koomesh* 2017; 19: 735-774. (Persian).
- [4] Akhtar MS, Kousar F, Masood M, Fatimi S, Kokab. Evaluation of paclitaxel and carboplatin versus combination chemotherapy with fluorouracil, doxorubicin and cyclophosphamide as a neoadjuvant therapy in patients with inoperable breast cancer. *J Coll Physicians Surg Pak* 2010; 20: 748-752.
- [5] Cobleigh MA. Other options in the treatment of advanced breast cancer. *Semin Oncol* 2011; 38: S11-16.
- [6] Gradishar WJ. Taxanes for the treatment of metastatic breast cancer. *Breast Cancer (Auckl)* 2012; 6: 159-171.
- [7] Ghersi D, Wilcken N, Simes RJ. A systematic review of taxane-containing regimens for metastatic breast cancer. *Br J Cancer* 2005; 93: 293-301.
- [8] Nowak AK, Wilcken NR, Stockler MR, Hamilton A, Ghersi D. Systematic review of taxane-containing versus non-taxane-containing regimens for adjuvant and neoadjuvant treatment of early breast cancer. *Lancet Oncol* 2004; 5: 372-380.
- [9] Abal M, Andreu JM, Barasoain I. Taxanes: microtubule and centrosome targets, and cell cycle dependent mechanisms of action. *Curr Cancer Drug Targets* 2003; 3: 193-203.
- [10] Binder S. Evolution of taxanes in the treatment of metastatic breast cancer. *Clin J Oncol Nurs* 2013; 17: 9-14.
- [11] Crown J, O'Leary M, Ooi WS. Docetaxel and paclitaxel in the treatment of breast cancer: a review of clinical experience. *Oncologist* 2004; 9: 24-32.
- [12] Ringel I, Horwitz SB. Studies with RP 56976 (taxotere): a semisynthetic analogue of taxol. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83: 288-191.
- [13] Faradmal J, Kazemnejad A, Khoda Bakhshi R, Hajizadeh E, Gohari M R. Comparing three adjuvant chemotherapy regimens after modified radical mastectomy in breast cancer patients using log-logistic model. *Koomesh* 2010; 11: 279-286. (Persian).
- [14] Kim WY, Woo SU, Seo JH, Son GS, Lee JB, Bae JW. Toxicities, dose reduction and delay of docetaxel and paclitaxel chemotherapy in breast cancer without distant metastases. *J Cancer Res Ther* 2011; 7: 412-415.
- [15] https://www.ucdmc.ucdavis.edu/clinicaltrials/StudyTools/Documents/NCL_Toxicity_Table.pdf. Accessed 2018.
- [16] Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 30: 239-245.
- [17] Carbognin L, Sperduti I, Nortilli R, Brunelli M, Vicentini C, Pellini F, et al. Balancing activity and tolerability of neoadjuvant paclitaxel- and docetaxel-based chemotherapy for HER2-positive early stage breast cancer: sensitivity analysis of randomized trials. *Cancer Treat Rev* 2015; 41: 262-270.
- [18] Esteban E, González de Sande L, Fernández Y, Corral N, Fra J, Muñiz I, et al. Prospective randomised phase II study of docetaxel versus paclitaxel administered weekly in patients with non-

میر را تحت تاثیر قرار دهد. نوروپاتی محیطی نیز یکی از عوارض مهم تاگزرها می‌باشد که در این آنالیز نشان داده شد بیماران دریافت‌کننده پاکلیتاکسل نوروتوکسیسیتی بیشتری را تجربه می‌کنند. در این مطالعه که نتایج آن با مطالعه ما هم‌خوان می‌باشد سایر عوارض بررسی نشده‌اند ولی توسعه فرمولاسیون‌های جدید تاگزرها و نیز اشکال خوارکی این داروها به عنوان راه‌کارهای مناسب برای کاهش سمیت این داروها مطرح شده است [۲۴].

در مقاله مروری دیگری در سال ۲۰۱۶، م صرف تاگزرها در درمان سرطان پستان بر مبنای سن بیماران مبتلا مورد بررسی قرار گرفته است. در این مطالعه مشخص شد که گرچه سرطان پستان در زنان مسن‌تر شایع‌تر بوده و مراقبت دقیق از آن‌ها ضروری می‌باشد ولی درمان‌هایی که سبب بهبود و افزایش مدت و کیفیت زندگی می‌شود نباید محدود به سن باشد. در این مطالعه مشخص شد که در افراد مسن با متاستاز، پاکلیتاکسل هفتگی یا دو ستاکسل هر سه هفته یک بار برای درمان مناسب بوده و دارای عوارض قابل تحمل‌تر می‌باشد هم‌چنین سمیت خونی ناشی از تاگزرها با برنامه تجویز هفتگی قابل کنترل‌تر می‌گردد. گرچه نوروپاتی محیطی هم‌چنان یک عارضه مهم و درگیرکننده بیماران تا ۴۰٪ موارد گزارش می‌شود [۲۵].

از محدودیت‌های این مطالعه گذشته‌نگر بودن آن و استفاده از اطلاعات پرونده بیماران بود که احتمال دارد برخی از عوارض در پرونده ثبت نشده باشد. هم‌چنین فقط دو رژیم درمانی در بیماران مبتلا به سرطان پستان مورد بررسی قرار گرفت. مطالعات آینده‌نگر جهت مقایسه سایر رژیم‌های درمانی حاوی تاگزرها توصیه می‌شود.

به طور خلاصه می‌توان گفت که مطالعات متعددی بر روی سمیت دو داروی دوستاکسل و پاکلیتاکسل در سرطان‌های مختلف انجام شده و دیده شده که بسته به نوع سرطان بیمار و رژیم درمانی استفاده شده سمیت دو دارو تفاوت‌هایی دارد. با توجه به این که شیوع عوارض جانبی داروها می‌تواند بسته به جمعیت مورد مطالعه نیز متفاوت باشد بررسی عوارض جانبی و سمیت این دو دارو در جهت انتخاب رژیم درمانی مناسب در بیماران مبتلا به سرطان پستان بسیار حائز اهمیت است.

این مطالعه نشان داد که به جز عوارض عصبی سایر عوارض جانبی پاکلیتاکسل از دو ستاکسل کم‌تر بوده و می‌تواند انتخاب مناسب‌تری برای بیماران با سرطان غیر پیشرفته پستان باشد. از طرف دیگر فرمولاسیون‌های جدیدتر تاگزرها مانند نب- پاکلیتاکسل که گران‌تر هستند ولی کارایی بیشتری و عوارض کم‌تری دارند در کشور ما موجود نمی‌باشند. مطالعات هزینه-

docetaxel in metastatic breast cancer: a randomised phase II study. *Eur J Cancer* 2006; 42: 1797-1806.

[23] Poi MJ, Berger M, Lustberg M, Layman R, Shapiro CL, Ramaswamy B, et al. Docetaxel-induced skin toxicities in breast cancer patients subsequent to paclitaxel shortage: a case series and literature review. *Support Care Cancer* 2013; 21: 2679-2686.

[24] Carbognin L, Sperduti I, Nortilli R, Brunelli M, Vicentini C, Pellini F, et al. Balancing activity and tolerability of neoadjuvant paclitaxel- and docetaxel-based chemotherapy for HER2-positive early stage breast cancer: sensitivity analysis of randomized trials. *Cancer Treat Rev* 2015; 41: 262-270.

[25] Biganzoli L, Aapro M, Loibl S, Wildiers H, Brain E. Taxanes in the treatment of breast cancer: Have we better defined their role in older patients? A position paper from a SIOG Task Force. *Cancer Treat Rev* 2016; 43: 19-26.

small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *Ann Oncol* 2003; 14: 1640-1647.

[19] Hsu Y, Sood AK, Sorosky JI. Docetaxel versus paclitaxel for adjuvant treatment of ovarian cancer: case-control analysis of toxicity. *Am J Clin Oncol* 2004; 27: 14-18.

[20] Vasey PA, Jayson GC, Gordon A, Gabra H, Coleman R, Atkinson R, et al. Phase III randomized trial of docetaxel-carboplatin versus paclitaxel-carboplatin as first-line chemotherapy for ovarian carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 1682-1691.

[21] Eniu A, Palmieri FM, Perez EA. Weekly administration of docetaxel and paclitaxel in metastatic or advanced breast cancer. *Oncologist* 2005; 10: 665-685.

[22] Khoo KS, Manzoor Zaidi SH, Srimuninnimit V, Song S, Nair R, Ngelangel CA, et al. Gemcitabine and split-dose paclitaxel or

Comparing adverse effects of docetaxel-doxorubicin and paclitaxel-doxorubicin regimens in breast cancer patients

Sakineh Baghbeheshti (Ph.D)¹, Shadi Baniyadi (Ph.D)^{*2}

1 -Dept. of Toxicology & Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Pharmaceutical Sciences Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

2 -Tracheal Diseases Research Center, National Research Institute of Tuberculosis and Lung Diseases (NRITLD), Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

* Corresponding author. +98 21-27122163 sbaniyadi@yahoo.com

Received: 20 Nov 2017; Accepted: 17 Feb 2019

Introduction: Taxanes have emerged as one of the most active agents in the treatment of patients with breast cancer. Nevertheless, questions remain with regard to their toxicity profiles. This study aimed to compare prevalence and severity of adverse effects of two chemotherapy regimens including taxanes (docetaxel or paclitaxel) in breast cancer patients.

Materials and Methods: Fifty patients with non-methastatic breast cancer who had received docetaxel-doxorubicin or paclitaxel-doxorubicin regimens included in the study. Adverse drug reactions were recorded from patients' files and graded according to common toxicity criteria. The prevalence and severity of the reactions were compared between two groups of the patients.

Results: The prevalence of adverse drug reactions was higher in the patients who received docetaxel-doxorubicin compared to the patients with paclitaxel-doxorubicin regimen (%62.01 vs %37.98). In this account, the patients in docetaxel-doxorubicin group experienced more frequent adverse drug reactions in skin, musculo-skeletal, and blood systems ($P < 0.05$). However, central nervous system reactions were significantly higher in paclitaxel-doxorubicin group ($P < 0.05$). Severity of adverse drug reactions related to blood system was significantly greater in patients with docetaxel-doxorubicin regimen ($p < 0.01$).

Conclusion: Paclitaxel-doxorubicin had fewer adverse effects in comparison with docetaxel-doxorubicin in breast cancer patients. However, patients who are more vulnerable to central nervous system reactions are better candidates for docetaxel-doxorubicin regimen.

Keywords: Breast Neoplasms, Docetaxel, Paclitaxel, Adverse Effect,