

Lipid Profile in Patients with Cancer before and After Receiving Xeloda

Ali Esfanai¹, Shahrzad Yahyavi^{2*}, Naser Agamohamadzadeh¹, Shiva Ebrahimi²

¹Department of Internal Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

²School of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

Received: 27 Jan , 2015 Accepted: 3 May , 2015

Abstract

Background and Objectives: Capecitabine (Xeloda) is an orally administered pro-drug of 5-fluorouracil, which is used as chemotherapeutic agent. Some studies have raised concerns about the lipid profile changes following Xeloda. In this study we examined such probable changes in patients before and after receiving Xeloda.

Materials and Methods: Lipid profile changes were measured before and after administration of Xeloda in 100 patients with gastrointestinal cancers. Serum levels of triglyceride, total cholesterol, low-density lipoprotein (LDL), and high-density lipoprotein (HDL) were measured at baseline and 3 months after starting Xeloda. Hypertriglyceridemia was defined as serum triglyceride >200 mg/dl and hypercholesterolemia was defined as serum total cholesterol >200 mg/dl.

Results: A total of 64 male and 36 female patients with a mean age of 61.11 ± 12.51 years (range: 31-68) were recruited. The mean serum level of triglyceride increased significantly from 148.51 ± 39.28 mg/dl at baseline to 194.17 ± 78.88 mg/dl 3 months after taking Xeloda ($p < 0.001$). Similar trends were observed for serum levels of total cholesterol (from 190.29 ± 51.56 mg/dl to 197.86 ± 56.44 mg/dl; $p < 0.001$) and HDL (from 44.35 ± 9.94 mg/dl to 45.94 ± 9.13 mg/dl; $p = 0.001$). Change of serum LDL was not significant ($p = 0.10$). We found that forty-two percent and 15% of patients developed hypertriglyceridemia and hypercholesterolemia 3 months after treatment, respectively.

Conclusion: Xeloda increases serum levels of triglyceride, total cholesterol and HDL.

Keywords: Cancer, Lipid Profile, Capecitabine, Hypertriglyceridemia, Hypercholesterolemia

*Corresponding author:

E-mail: shahrzad2002000@yahoo.com

تغییرات پروفایل لیپید در بیماران مبتلا به کانسر قبل و بعد از دریافت زلودا (xeloda)

علی اصفهانی^۱، شهرزاد یحیوی^{۲*}، ناصر آقامحمدزاده^۱، شیوا ابراهیمی^۲

^۱بخش داخلی بیمارستان امام رضا، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
^۲دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

دریافت: ۹۳/۱۱/۷ پذیرش: ۹۴/۲/۱۳

چکیده

زمینه و اهداف: کاپسیتابین (زلودا) یک پیش داروی خوراکی ۵-فلوروراسیل است که بعنوان داروی شیمی درمانی بکار می‌رود. برخی مطالعات نگرانی‌هایی در مورد تغییر در پروفایل چربی در پی دریافت این دارو ابراز داشته‌اند. این مطالعه در نظر داشت چنین تغییرات احتمالی در بیماران سرطانی را قبل و پس از دریافت زلودا بررسی نماید.

مواد و روش‌ها: تغییرات پروفایل چربی ۳ ماه پس از تجویز زلودا در ۱۰۰ بیمار مبتلا به بدخیمی‌های دستگاه گوارش بررسی شد. سطوح سرمی تری گلیسیرید، کلسترول تام، لیپوپروتئین با چگالی کم و لیپوپروتئین با چگالی بالا قبل و ۳ ماه پس از شروع زلودا اندازه‌گیری شد. هیپرتری گلیسیریدمی بصورت سطح تری گلیسیرید سرم بیش از ۲۰۰ میلی گرم در دسی لیتر و هیپرکلسترولمی بصورت سطح کلسترول تام سرم بیش از ۲۰۰ میلی گرم در دسی لیتر در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: در مجموع ۶۴ بیمار مذکر و ۳۶ بیمار مونث با سن متوسط $61/11 \pm 12/51$ سال (محدوده: ۶۸-۳۱ سال) وارد مطالعه شدند. سطح سرمی تری گلیسیرید بطور معنی داری از $148/51 \pm 39/28$ میلی گرم در دسی لیتر در ابتدا به $194/17 \pm 78/88$ میلی گرم در دسی لیتر ۳ ماه پس از آغاز دریافت زلودا افزایش یافت ($p < 0/01$). تغییرات مشابه برای سطوح سرمی کلسترول تام (از $190/29 \pm 51/56$ به $197/86 \pm 56/44$ میلی گرم در دسی لیتر؛ $p < 0/01$) و لیپوپروتئین با چگالی بالا (از $44/35 \pm 9/94$ به $45/94 \pm 9/13$ میلی گرم در دسی لیتر؛ $p = 0/01$) مشاهده شد. تغییر سطح سرمی لیپوپروتئین با چگالی پایین معنی دار نبود ($p = 0/10$). ۴۲ و ۱۵ درصد بیماران ۳ ماه پس از درمان بترتیب دچار هیپرتری گلیسیریدمی و هیپرکلسترولمی شدند.

نتیجه‌گیری: زلودا ممکن است سطوح سرمی تری گلیسیرید، کلسترول تام و لیپوپروتئین با چگالی بالا را افزایش دهد.

کلیدواژه‌ها: سرطان، پروفایل چربی، کاپسیتابین، هیپرتری گلیسیریدمی، هیپرکلسترولمی

*ایمیل نویسنده رابط: shahrzad2002000@yahoo.com

مقدمه

از سوی شرکت سازنده دارو بروز هیپرتری گلیسیریدمی جزو دسته عوارض ناشایع دسته‌بندی شده است (بین ۰/۱ تا ۱ درصد موارد تحت درمان)، ولی بنظر می‌رسد بروز آن در گیرندگان دارو بیشتر باشد (۷).

در پنج مطالعه فاز اول انجام شده بر روی بیماران مبتلا به بدخیمی‌های گوارشی توسط پرانک و همکاران، در مجموع ۱۴۳ بیمار مورد بررسی قرار گرفتند که بروز هیپرتری گلیسیریدمی قابل توجه در هیچ یک از بیماران گزارش نشد (۸). این در حالی است که در مطالعه بزرگ فاز سوم توسط میچی و همکاران این عارضه بصورت "شایع" گزارش گردید (۹). در گزارش موردی توسط

کاپسیتابین (زلودا) یک فلوروپیریمیدین است که در محل تومور به ۵-فلوروراسیل تبدیل می‌شود و معمولاً در درمان بدخیمی‌های متاستاتیک پستان و دستگاه گوارش و به عنوان یک درمان ادجوانت در کارسینوم کولورکتال به کار می‌رود. در واقع زلودا یک پیش داروی فلوروپیریمیدین کاربامات خوراکی است که توسط آنزیم فعال می‌شود و برای ایجاد سطوح بالای ۵-فلوروراسیل در محل تومور طراحی شده است (۱-۴).

مسمومیت ناشی از این دارو جزئی بوده و به خوبی تحمل می‌شود. از جمله عوارض جانبی آن سندرم دست و پا است که چندان شایع نیست. همچنین عوارض گوارشی به ندرت دیده می‌شوند (۵، ۶). با وجود اینکه در لیست عوارض جانبی ارائه شده

یافته ها

۶۴ بیمار (۶۴٪) مذکر و ۳۶ بیمار (۳۶٪) مونث با سن متوسط ۶۱/۱۱±۱۲/۵۱ سال (۳۱ تا ۶۸) مطالعه شدند. از نظر نوع سرطان در ۷۶ مورد (۷۶٪) کولون، در ۱۱ مورد (۱۱٪) رکتوم، در ۱۰ مورد (۱۰٪) معده و در ۳ مورد (۳٪) دوازدهه درگیر بود. متوسط شاخص توده بدنی بیماران ۲۲/۷۸±۲/۴۸ (۱۸ تا ۲۸) کیلوگرم بر مترمربع بود. متوسط سطح سرمی تری گلیسیرید، کلسترول تام، LDL و HDL پیش از درمان و سه ماه پس از درمان به همراه متوسط میزان افزایش آنها پس از درمان در جدول ۱ خلاصه شده است. برای اساس متوسط سطح سرمی تری گلیسیرید، کلسترول تام و HDL سه ماه پس از درمان نسبت به میزان پایه بطور معنی داری افزایش پیدا کرده بود (آزمون p، paired-T، بترتیب <۰/۰۰۱، <۰/۰۰۱ و <۰/۰۰۱). تغییرات سطح سرمی LDL سه ماه پس از درمان نسبت به میزان پایه از نظر آماری معنی دار نگردید (آزمون تی جفتی، $p=0/10$). همبستگی میزان افزایش متغیرهای پروفیل چربی سه ماه پس از درمان نسبت به مقادیر پایه با سن و شاخص توده بدنی بیماران در جدول ۲ خلاصه شده است. بر این اساس در هیچ یک موارد همبستگی آماری معنی داری مشاهده نشد. متوسط میزان افزایش متغیرهای پروفیل چربی سه ماه پس از درمان نسبت به مقادیر پایه در دو جنس در جدول ۳ خلاصه و مقایسه شده است. بر این اساس در هیچ یک از موارد تفاوت آماری معنی داری بین دو جنس وجود نداشت. سه ماه پس از درمان هیپرتری گلیسیریدمی در ۴۲ بیمار (۴۲٪) و هیپرکلسترولمی در ۱۵ بیمار (۱۵٪) ثبت گردید.

جدول ۱ متوسط سطح سرمی متغیرهای پروفیل چربی قبل و سه ماه پس از دریافت زلودا و میزان افزایش

متغیر (mg/dl)	پایه	۳ ماه	p-value	میزان افزایش
تری گلیسیرید	۱۴۸/۵۱±۳۹/۲۸ (۶۰-۱۹۹)	۱۹۴/۱۷±۷۸/۸۸ (۵۰-۶۸)	<۰/۰۰۱	۴۵/۶۶[۵/۷۶]
کلسترول تام	۱۹۰/۲۹±۵۱/۵۶ (۱۱۰-۴۰۹)	۱۹۷/۸۶±۵۶/۴۴ (۱۰۴-۴۱۰)	<۰/۰۰۱	۷/۵۷[۲/۰۷]
LDL	۱۱۰/۶۷±۴۳/۱۳ (۴۴-۳۰۴)	۱۱۲/۹۶±۴۵/۱۵ (۳۹-۳۰۰)	۰/۱۰	۲/۹۹[۱/۴۰]
HDL	۴۴/۳۵±۹/۹۴ (۲۶-۷۸)	۴۵/۹۴±۹/۱۳ (۴۴-۳۰۴)	۰/۰۰۱	۱/۵۹[۰/۵۰]

داده ها بصورت (بیشترین-کمترین) انحراف معیار± میانگین و یا [خطای استاندارد میانگین] میانگین نشان داده شده اند. $p<0/05$ معنی دار در نظر گرفته شده است (آزمون تی جفتی).

جدول ۲ همبستگی افزایش متغیرهای پروفیل چربی ۳ ماه پس از درمان نسبت به مقادیر پایه با سن و شاخص توده بدنی

متغیر	سن		شاخص توده بدنی	
	Pearson r	p-value	Pearson r	p-value
تری گلیسیرید	۰/۱۲	۰/۲۳	۰/۱۰	۰/۳۱
کلسترول تام	۰/۱۰	۰/۳۴	-۰/۰۶	۰/۵۴
LDL	-۰/۰۲	۰/۸۲	-۰/۰۴	۰/۶۶
HDL	-۰/۰۲	۰/۸۸	-۰/۱۴	۰/۱۶

$p<0/05$ معنی دار در نظر گرفته شده است.

کورت و همکاران نیز دو مورد هیپرتری گلیسیریدمی شدید بدنال مصرف زلودا گزارش شد (۱۰).

با وجود مطالعات محدود و گزارشات موردی انجام شده در مورد هیپرتری گلیسیریدمی ناشی از مصرف زلودا، به دلیل نبود مطالعه‌ای مشابه در کشور ما و نیز اهمیت بروز این عارضه و احتمال ایجاد پانکراتیت و مشکلات قلبی-عروقی، بر آن شدیم تا با انجام این مطالعه تغییرات پروفیل چربی را در بیمارانی که زلودا مصرف می‌کنند، بررسی نماییم.

مواد و روش ها

در این مطالعه مقطعی، توصیفی-تحلیلی، ۱۰۰ بیمار مبتلا به سرطان های دستگاه گوارش که داروی زلودا دریافت کرده بودند از نظر وضعیت پروفیل چربی خون قبل و ۳ ماه پس از درمان مورد بررسی قرار گرفتند. مکان انجام پژوهش، مرکز آموزشی-درمانی قاضی طباطبایی تبریز و مدت زمان انجام مطالعه ۱۷ ماه (فروردین ۹۲ لغایت شهریور ۹۳) بود. این مطالعه به تایید کمیته اخلاقی دانشگاه علوم پزشکی تبریز رسیده است. پیش از آغاز مطالعه رضایت نامه کتبی آگاهانه از تمامی بیمار اخذ گردید.

معیارهای ورود به مطالعه شامل ابتلا به سرطانهای گوارشی کاندید دریافت قرص زلودا، سن بالاتر از ۳۰ سال و تمایل بیمار به انجام مطالعه بود. سابقه بیماری های قلبی-عروقی پیشرفته، وجود همزمان ابتلا به دیابت ملیتوس، مصرف همزمان داروهای موثر بر پروفیل چربی، شاخص توده بدنی بالاتر از ۳۰، دریافت داروهای موثر بر سطح چربی خون پس از دریافت زلودا، قطع درمان با زلودا قبل از ۳ ماه و مرگ بیمار قبل از ۳ ماه معیارهای خروج از مطالعه بودند.

پروفیل چربی خون شامل سطح سرمی تری گلیسیرید، کلسترول تام، لیپوپروتئین با چگالی پایین (LDL) و لیپوپروتئین با چگالی بالا (HDL) قبل از درمان و نیز ۳ ماه پس از درمان بررسی و ثبت گردید. در نهایت تغییر در وضعیت پروفیل چربی قبل و پس از درمان تعیین شد. در این مطالعه هیپرتری گلیسیریدمی بصورت سطح تری گلیسیرید خون بیش از ۲۰۰ میلی گرم در دسی لیتر و هیپرکلسترولمی بصورت سطح کلسترول تام سرم بیش از ۲۰۰ میلی گرم در دسی لیتر در نظر گرفته شد.

آنالیز آماری

اطلاعات به دست آمده بصورت انحراف معیار ± میانگین و نیز فراوانی و درصد بیان شده است. جهت مقایسه داده های قبل و پس از درمان از آزمون تی جفتی و جهت مقایسه داده های کمی بین دو گروه از آزمون تی برای گروه های مستقل استفاده شد. همبستگی متغیرها با استفاده از تعیین ضریب همبستگی پیرسون (r) بررسی گردید. برنامه آماری بکار رفته SPSSTM نسخه ۱۶ است. سطح معنی دار آماری در این مطالعه کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شده است.

جدول ۳ متوسط میزان افزایش متغیرهای پروفیل چربی ۳ ماه پس از درمان نسبت به مقادیر پایه در دو جنس

متغیر	مذکر	مونث	p-value
تری گلیسرید	۴۳/۷۲ [۸/۵۹]	۴۹/۱۱ [۸/۶۸]	۰/۶۶
کلسترول تام	۷/۶۶ [۲/۵۴]	۷/۴۲ [۳/۳۲]	۰/۶۴
LDL	۲/۳۰ [۱/۶۶]	۲/۳۰ [۲/۵۴]	۰/۹۹
HDL	۱/۴۲ [۰/۶۳]	۱/۸۹ [۰/۸۲]	۰/۹۶

داده ها بصورت [خطای استاندارد میانگین] میانگین نشان داده شده اند. $p < ۰/۰۵$ معنی دار در نظر گرفته شده است (آزمون تی برای گروه های مستقل).

بحث

در مطالعه فعلی وضعیت تغییر در پروفیل چربی در ۱۰۰ بیمار سرطانی تا ۳ ماه پس از دریافت زلودا مورد بررسی قرار گرفت.

بر اساس یافته های این مطالعه تمامی متغیرهای پروفیل چربی شامل تری گلیسرید، کلسترول تام، LDL و HDL پس از مصرف دارو افزایش پیدا کردند، هرچند تغییرات سطح LDL سرمی از نظر آماری معنی دار نگردید.

بر اساس راهنمای موجود همراه داروی زلودا که توسط کمپانی Roche تهیه شده است، بروز هیپرتری گلیسریدمی در مصرف کنندگان این دارو عارضه‌ای ناشایع عنوان شده است. بر اساس دستورالعمل های موجود، عارضه‌ای ناشایع تلقی می‌گردد که در کمتر از ۱٪ از بیماران ایجاد شود (۹).

یافته های مطالعات صورت گرفته در این زمینه ناهمگون و در برخی موارد متناقض بوده است:

برخی مطالعات اولیه نشان دادند که زلودا مشکل عمده‌ای در پروفیل چربی بیماران دریافت کننده این دارو ایجاد نمی کند (۵، ۸، ۱۱-۱۳).

حتی در یک مطالعه نسبتاً جدید فاز سه که توسط کاسیدی و همکاران صورت پذیرفت، ارتباطی بین بروز تغییرات نامطلوب در سطح سرمی تری گلیسرید و مصرف زلودا یافت نگردید (۱۴).

با این وجود، برخی مطالعات و گزارشات موردی-همراستا با یافته‌های مطالعه فعلی- بر این عقیده‌اند که بروز تغییرات پاتولوژیک در پروفیل چربی (بویژه سطح سرمی تری گلیسرید) پس از مصرف زلودا نه یک عارضه ناشایع، بلکه وضعیتی شایع و نیازمند توجه جدی است:

در مطالعه صورت گرفته توسط Michie و همکاران ۲۱۲ بیمار دریافت کننده زلودا بمدت ۱۸ ماه پس از آغاز درمان از نظر تغییرات در پروفیل چربی مورد بررسی قرار گرفتند. در ۳۷٪ این بیماران (۸ مورد) هیپرتری گلیسریدمی با اهمیت بالینی (بیش از ۵ میلی مول در لیتر) و نیازمند درمان ایجاد شد. در دو بیمار درگیر سابقه دیابت قندی و در یک بیمار سابقه هیپرلیپیدمی وجود داشت. تنها یک بیمار دچار هیپرتری گلیسریدمی دچار سکنه مغزی گردید و عارضه دیگری مشاهده نشد. با درمان کاهنده چربی خون، تمام موارد درگیر بدون نیاز به قطع زلودا درمان شدند. در نهایت نتیجه‌گیری گردید که هیپرتری گلیسریدمی ناشی از زلودا عارضه شایعی بویژه در بیماران دیابتی و دچار هیپرتری گلیسریدمی قبلی است (۹).

بایستی مدنظر داشت که تعریف هیپرتری گلیسریدمی با اهمیت بالینی در این مطالعه با آنچه در مطالعه ما در نظر گرفته شده است (بیش از ۲۰۰ میلی گرم در دسی لیتر یا بیش از ۲/۲۶ میلی مول در لیتر)، تفاوت دارد. همین امر می تواند توجیه کننده درصد پایین تر موارد دچار هیپرتری گلیسریدمی در این مطالعه در مقایسه با یافته ما (۴۲٪) باشد.

در گزارش موردی Koutras و همکاران دو مورد هیپرتری گلیسریدمی شدید همراه با هیپرکلسترولمی در پی مصرف زلودا گزارش شد (۱۵). در گزارش موردی Bar-Sela و Haim یک مورد هیپرتری گلیسریدمی و هیپرکلسترولمی در یک خانم مبتلا به سرطان سینه در پی مصرف زلودا گزارش شد (۱۶). در گزارش موردی دیگر توسط Javot و همکاران یک مورد هیپرتری گلیسریدمی شدید در پی مصرف زلودا در بیمار که پیش از درمان سابقه هیپرتری گلیسریدمی داشت، مورد بررسی قرار گرفت (۱۷). Duman و همکاران دو مورد هیپرتری گلیسریدمی شدید در پی مصرف زلودا را گزارش نمودند. در این گزارش موردی نیز قطع مصرف دارو و تجویز داروهای کاهنده چربی خون با رفع این وضعیت همراه بود (۱۸). در یک گزارش موردی دیگر توسط Chan و همکاران بیمار مبتلا به سرطان که زلودا دریافت کرده بود، در ادامه درمان دچار پانکراتیت نکرروزان حاد بعلت هیپرتری گلیسریدمی شدید گردید (۱۹). Han و همکاران در مطالعه خود ۲ مورد هیپرتری گلیسریدمی ناشی از مصرف زلودا در بیماران دچار سرطان کولورکتال را گزارش نمودند که با قطع مصرف دارو رفع گردیدند (۲۰).

همانگونه که ملاحظه می‌گردد، اغلب اطلاعات موجود در زمینه رابطه زلودا و تغییرات پروفیل چربی بصورت گزارشات موردی می باشند. مطالعه فعلی از جهت اینکه احتمال بروز این وضعیت را در ۱۰۰ بیمار بصورت آینده نگر بررسی کرده است؛ و همچنین از این نظر که علاوه بر تری گلیسرید، تغییرات سطح سرمی کلسترول تام، LDL و HDL را مدنظر قرار داده و به نتایج جالب توجهی دست یافته، دارای اهمیت می باشد. همانگونه که ملاحظه گردید، در برخی از گزارشات موردی اشاره شده که هیپرتری گلیسریدمی همراه با هیپرکلسترولمی بوده است. مطالعه ما نیز نشان داد که تغییرات ناشی از مصرف زلودا در پروفیل چربی تنها محدود به تری گلیسرید نمی باشد.

هنوز علت اصلی و زمینه ای بروز مشکلات در پروفیل چربی در دریافت کنندگان زلودا مشخص نشده است با این حال، از آنجایی که چنین عارضه‌ای در بیماران دریافت کننده ۵-فلورویوراسیل وجود ندارد، حدس زده می شود بروز آن وابسته به خود داروی زلودا و مراحل بینابینی تبدیل آن به ۵-فلورویوراسیل باشد (۱۶). بر اساس یک فرضیه موجود، زلودا ممکن است منجر به کاهش فعالیت لیپوپروتئین لیپاز و لیپاز تری گلیسرید کبدی شود (۷، ۲۱).

بر اساس برخی گزارشات سابقه قبلی هیپرتری گلیسریدمی ممکن است در مستعد کردن فرد به بروز این وضعیت در پی مصرف زلودا کمک کننده باشد. در توجیه این وضعیت، وجود

این مطالعه سطح بسیار افزایش یافته تری گلیسیرید (۵۰۰ میلی گرم در دسی لیتر یا بیشتر) تنها در یک بیمار مشاهده شد، ولی درصد قابل ملاحظه موارد دچار اختلال در پروفیل چربی لزوم بررسی دقیق و پیگیری بیماران در این زمینه را مورد تاکید قرار می دهد. نکته قابل توجه و منحصر بفرد دیگر در این زمینه، افزایش همزمان سطح سرمی HDL پس از مصرف زلودا می باشد. علاوه بر اهمیت پروگنوستیک این یافته (از نظر افزایش ریسک بیماری های قلبی-عروقی) افزایش همزمان HDL می تواند در رسیدن به نتیجه قطعی در زمینه تعیین فیزیوپاتولوژی دقیق تغییر پروفیل چربی در پی مصرف زلودا کمک کننده باشد.

نتیجه گیری

بر اساس یافته های این مطالعه، تغییرات پاتولوژیک در پروفیل چربی بیماران سرطانی پس از دریافت زلودا قابل ملاحظه و شایع است. بهمین دلیل کنترل و پیگیری دقیق از این نظر ضروری بوده و توصیه می شود. همچنین در این مطالعه، همراستا با تری گلیسیرید و کلسترول توتال، سطح سرمی HDL نیز در پی مصرف زلودا افزایش یافته بود. این یافته می تواند در رسیدن به پاتوفیزیولوژی دقیق تاثیر زلودا بر پروفیل چربی کمک کننده باشد.

References

- Miwa M, Ura M, Nishida M, Sawada N, Ishikawa T, Mori K, et.al. Design of a novel oral fluoropyrimidine carbamate, capecitabine, which generates 5-fluorouracil selectively in tumours by enzymes concentrated in human liver and cancer tissue. *Eur J Cancer* 1998; **34**(8): 1274-1281.
- Blum JL, Jones SE, Buzdar AU, LoRusso PM, Kuter I, Vogel C, et.al. Multicenter phase II study of capecitabine in paclitaxel-refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1999; **17**(2): 485-493.
- Diasio RB. An evolving role for oral fluoropyrimidine drugs. *J Clin Oncol* 2002; **20**(4): 894-896.
- Van Cutsem E, Twelves C, Cassidy J, Allman D, Bajetta E, Boyer M, et.al. Xeloda Colorectal Cancer Study G. Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: results of a large phase III study. *J Clin Oncol* 2001; **19**(21): 4097-4106.
- Mackean M, Planting A, Twelves C, Schellens J, Allman D, Osterwalder B, et.al. Phase I and pharmacologic study of intermittent twice-daily oral therapy with capecitabine in patients with advanced and/or metastatic cancer. *J Clin Oncol* 1998; **16**(9): 2977-2985.
- Cartwright TH, Cohn A, Varkey JA, Chen YM, Szatrowski TP, Cox JV, et.al. Phase II study of oral capecitabine in patients with advanced or metastatic pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2002; **20**(1): 160-164.
- Stathopoulos GP, Koutantos J, Lazaki H, Rigatos SK, Stathopoulos J, Deliconstantinos G. Capecitabine (Xeloda) as monotherapy in advanced breast and colorectal cancer: effectiveness and side-effects. *Anticancer Res* 2007; **27**(3B): 1653-1656.
- Pronk LC, Vasey P, Sparreboom A, Reigner B, Planting AS, Gordon RJ, et.al. A phase I and pharmacokinetic study of the combination of capecitabine and docetaxel in patients with advanced solid tumours. *Br J Cancer* 2000; **83**(1): 22-29.
- Michie CO, Sakala M, Rivans I, Strachan MW, Clive S. The frequency and severity of capecitabine-induced hypertriglyceridaemia in routine clinical practice: a prospective study. *Br J Cancer* 2010; **103**(5): 617-621.
- Kurt M, Babaoglu MO, Yasar U, Shorbagi A, Guler N. Capecitabine-induced severe hypertriglyceridemia: report of two cases. *Ann Pharmacother* 2006; **40**(2): 328-331.
- Budman DR, Meropol NJ, Reigner B, Creaven PJ, Lichtman SM, Berghorn E, et.al. Preliminary studies of a novel oral fluoropyrimidine carbamate: capecitabine. *J Clin Oncol* 1998; **16**(5): 1795-1802.
- Villalona-Calero MA, Weiss GR, Burris HA, Kravak M, Rodrigues G, Drengler RL, et.al. Phase I and pharmacokinetic study of the oral fluoropyrimidine capecitabine in combination with paclitaxel in patients with advanced solid malignancies. *J Clin Oncol* 1999; **17**(6): 1915-1925.
- Cassidy J, Dirix L, Bissett D, Reigner B, Griffin T, Allman D, et.al. A Phase I study of capecitabine in combination with oral leucovorin in patients with intractable solid tumors. *Clin Cancer Res* 1998; **4**(11): 2755-2761.
- Cassidy J, Clarke S, Diaz-Rubio E, Scheithauer W, Figier A, Wong R, et.al. Randomized phase III study of

نقص در لیوپروتئین لیپاز در افرادی که مبتلا به هیپرتری گلیسیریدی می باشند، بعنوان عامل توجیه کننده مطرح شده است (۱۰). بدین جهت، ما در مطالعه فعلی تنها مواردی را وارد بررسی نمودیم که سابقه قبلی هیپرتری گلیسیریدی نداشتند. بدین صورت، احتمال تاثیر این عامل مخدوش کننده بر نتایج نهایی از بین رفته است و از این جهت نیز مطالعه فعلی دارای اهمیت بوده و منحصر بفرد می باشد.

میزان بروز هیپرتری گلیسیریدی و هیپرکلسترولمی در مطالعه فعلی بترتیب ۴۲ و ۱۵ درصد بوده است. نکته قابل توجه در این مطالعه این است که علی رغم درصد فراوانی قابل ملاحظه هیپرتری گلیسیریدی و هیپرکلسترولمی پس از تجویز زلودا، درمان هیپرتری گلیسیریدی و هیپرکلسترولمی پس از آغاز درمان با زلودا تنها در ۲ بیمار تجویز شده بود که در یکی از این بیماران نیز سطح سرمی تری گلیسیریدی ۵۰۰ میلی گرم در دسی لیتر گزارش شده بود. این امر می تواند نشانگر عدم توجه کادر درمانی به عارضه مهم زلودا در زمینه تغییر در پروفیل چربی باشد.

همان گونه که پیشتر مورد اشاره قرار گرفت، بر اساس راهنمای داروی زلودا که توسط کارخانه سازنده تهیه شده است، این عارضه غیرشایع گزارش شده است و همین امر می تواند توجیه کننده عدم بذل توجه کافی به این مورد باشد. هرچند در

- capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; **26**(12): 2006-2012.
15. Koutras AK, Habeos IG, Vagenakis AG, Kalofonos HP. Capecitabine-induced hypertriglyceridemia: a report of two cases. *Anticancer Res* 2006; **26**(3B): 2249-2251.
 16. Bar-Sela G, Haim N. Uncontrolled hypertriglyceridemia induced by capecitabine: case report and review of the literature. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009; **63**(5): 779-782.
 17. Javot L, Spaeth D, Scala-Bertola J, Gambier N, Petitpain N, Gillet P. Severe hypertriglyceridaemia during treatment with capecitabine. *Br J Cancer* 2011; **104**(7): 1238-1239.
 18. Duman BB, Paydas S, Tetiker T, Gunaldi M, Afsar CU, Ercolak V, et.al. Capecitabine-induced hypertriglyceridemia and hyperglycemia: two cases. *Pharmacology* 2012; **90**(3-4): 212-215.
 19. Chan HY, Ng CM, Tiu SC, Chan AO, Shek CC. Hypertriglyceridaemia-induced pancreatitis: a contributory role of capecitabine? *Hong Kong Med J* 2012; **18**(6): 526-529.
 20. Han GH, Huang JX. Hypertriglyceridemia and hyperglycemia induced by capecitabine: A report of two cases and review of the literature. *J Oncol Pharm Pract* 2014 (Ahead of Print).
 21. Garg R, Angus E, Fincher S. Capecitabine-induced severe hypertriglyceridaemia and diabetes: a case report and review of the literature. *Diabet Med* 2009; **26**(12): 1308-1309.