

Original Article

The rate of cardiac complications in patients receiving a 24-hour dose of 5-fluorouracil

Mostafa Davoodnataj¹, Mohsen Vakili Sadeghi^{2*}, Naghmeh Zieaie Amiri³, Majid Nabipour⁴, Hemmat Gholinia Ahangar⁵

¹Student Research Committee, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran

²Clinical Research Development Unit of Ayatollah Rouhani Hospital, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran

³Department of Cardiology, Faculty of Medicine, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran

⁴Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran

⁵Health Research Institute, Faculty of Medicine, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran

ARTICLE INFO

Article History:

Received: 21 Jan 2023

Accepted: 13 Mar 2023

ePublished: 15 Oct 2023

Keywords:

- Fluorouracil
- Chemotherapy
- Neoplasms
- Cardiotoxicity

Abstract

Background. Cardiotoxicity caused by fluoropyrimidines is an uncommon but potentially fatal complication. Its frequency has been 1.6 to 19% in previous studies. But there are no accurate statistics in Iran. The aim of this study was to determine the rate of cardiac complications of 5-fluorouracil (5-FU) infusion.

Methods. This prospective study was conducted in patients with gastrointestinal cancers who underwent chemotherapy with regimens containing 24-hour infusion of 5-FU at Rohani Hospital of Babol. Patients with a history of radiation therapy to the chest or epigastrium or suffering from COVID-19 disease in the last 6 weeks were excluded from the study. Each patient was examined in 2 cycles of chemotherapy. In case of complications, cardiac examinations including examination, electrocardiogram, echocardiography and if necessary, coronary angiography were done. Data analysis was done with SPSS 26 software using descriptive indices and Fisher exact test (significance ≤ 0.05).

Results. In sixty one patients, 122 courses of chemotherapy were evaluated. Underlying cancer was colorectal cancer in 32 patients, stomach cancer in people. Eight patients (13.11%) had cardiac complication, in eleven chemotherapy cycles, included 7 cases of chest pain and one case of each of complications of myocardial infarction, pulmonary edema and pericarditis. Four out of 8 patients suffered from complications only in the first round, one only in the second round and three patients in both rounds of chemotherapy ($P=0.004$). The incidence rate of complications in patients without a history of heart disease was 8.7% and in patients with a history of heart disease 26.7% ($P=0.073$), in non-smokers 10% and in smokers 30% ($P=0.084$). It was 10.6% in non-diabetic patients and 21.4% in diabetic patients ($P=0.294$).

Conclusion. Cardiac complications are common in 24-hour injection of 5-fluorouracil. A patient who has a heart complication once, might have a higher probability of having a complication in the next cycles.

Practical Implications. Due to the high prevalence of cardiac complications of 24-hour fluorouracil infusion, especially in patients with a history of heart disease, careful cardiac monitoring during hospitalization is recommended.

How to cite this article: Davoodnataj M, Vakili Sadeghi M, Zieaie Amiri N, Nabipour M, Gholinia Ahangar H. The rate of cardiac complications in patients receiving a 24-hour dose of 5-fluorouracil. *Med J Tabriz Uni Med Sciences*. 2023; 45(5):424-434. doi: 10.34172/mj.2023.044. Persian.

*Corresponding author; Email: mvakili89@gmail.com

© 2023 The Authors. This is an Open Access article published by Tabriz University of Medical Sciences under the terms of the Creative Commons Attribution CC BY 4.0 License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited

Extended Abstract

Background

Cardiotoxicity caused by fluoropyrimidines is an uncommon but potentially fatal complication. Cardiotoxicity related to 5-Fluorouracil (5-FU) has been varied in previous studies from 1.6%, which is uncommon, to 19%, which is considered common. Chest pain, typical or atypical, without myocardial infarction, is the most common complication and coronary arteries vasospasm is the most common mechanism, that has been reported. As our knowledge, there are no exact statistics in Iran. The aim of this study is to determine the frequency of cardiac complications of 5-fu infusion and its possible risk factors in gastrointestinal cancers in Ayatollah Rouhani teaching Hospital of Babol, Mazandaran province, Iran.

Methods

The cross-sectional prospective study was conducted on hospitalized patients suffering from gastrointestinal cancers in Ayatollah Rouhani teaching Hospital of Babol from February 2022 to September 2022. Patients were treated with a combination of chemotherapy containing 5-FU and oxaliplatin (FOLFOX) or 5-FU and irinotecan (FOLFIRI) or 5-FU and docetaxel and oxaliplatin (FLOT) regimens that containing 24-48 hours infusion of 5-FU. Most cases of FLOT regimen were modified by 48 hours infusion of 5-FU instead of 24 hours infusion. Gastrointestinal cancers include adenocarcinoma of esophagus, stomach, pancreas and colon. Patients who had a history of radiotherapy to the chest or epigastric area or had not received second chemotherapy cycle after first cycle, due to a reason other than cardiac complication, were excluded from the study. Also due to possible thrombogenic effects of COVID-19 disease in previous studies, the patients who had a history of this disease during the six weeks before chemotherapy were excluded from the study. Each patient was evaluated in 2 chemotherapy cycles. The patients were evaluated in the first to a maximum of fifth cycle of chemotherapy, for the first and second

rounds of the study. In case of probable cardiac complications, heart investigations including physical examination, electrocardiogram, laboratory tests and echocardiography and if necessary coronary angiographies were performed. The data was analyzed by Spss v26 software with descriptive indices including frequency, mean and standard deviation, Chi-square and fisher exact tests.

Results

During seven months that this study was conducted, sixty one patients were evaluated during 122 cycles of chemotherapy, of which 36 persons (59%) were men and 25 (41%) were women. The age range of patients was between 35 and 84 years. Mean age of the patients was 61.42 years. Underlying cancer was colorectal in 32(52.5%) patients, stomach cancer in 24(39.3%) patients, pancreatic in 4(4.9%) patients and esophageal in 2(3.3%) patients. In terms of underlying diseases of coronary arteries, 14(22%) people had diabetes, 22(36%) had hypertension, 14(24.6%) patients had a history of cardiovascular disease, 7 (11.5%) patients had hyperlipidemia and 10 (16.4%) people were smokers. Eight patients (13.11%) had cardiac complications on eleven cycles, including 7 cases of chest pain, one case of myocardial infarction, one case of bradycardia, one case of acute pulmonary edema and one case of pericarditis. Six (75%) of eight patients had developed cardiac complication in first cycle of chemotherapy. Four out of eight patients had cardiac complications only in the first round of the study, one only in the second round and three patients in both rounds ($P=0.004$). The rate of complications was 8.7% in patients without a history of heart disease and 26.7% in patients with a history of heart disease ($P=0.073$), was 10% in non-smokers and 30% in smokers ($P=0.084$), 10.6% in non-diabetic people and 21.4% in diabetic people ($P=0.294$). Frequency of cardiotoxicity in the recipients of FOLFOX regimen was 15.6% and of FOLFIRI regimen was 16.7% and of FLOT regimen was zero ($P=0.404$), in the recipients of the first

cycle of chemotherapy was 17% and in the other cycles was 6.45% ($P=0.241$). Comparison of different doses of 5-FU on frequency of cardiac complication did not show statistically significant difference. Three (15.8%) out of 16 patients with equal or less than 55 years old and five (12%) out of 37 patients with more than 55 years old had cardiac complications ($P=0.677$). Also, five (12%) of male patients and three (14%) of female patients had complication ($P=0.83$).

Conclusion

According to the results of this study, the frequency of heart complications in gastrointestinal cancer patients receiving 24-hour infusion of 5-Fluorouracil based chemotherapy regimen is

common (13.11%) in our center and chest pain without myocardial infarction is the most common complication. The patients who did not suffer from cardiac complications in the first cycle of chemotherapy are less likely to develop cardiac complication in the next cycles. The patients who developed cardiac complications in one cycle of 5-FU based chemotherapy are more likely to develop cardiac complications in the subsequent cycles and need close cardiac monitoring. Probably cardiac complication is higher in patients who have a history of heart disease or are smokers, but age and gender of the patients, the other risk factors of coronary heart disease and the type of 5-FU based chemotherapy regimen do not affect the frequency of heart complications.

"میزان عوارض قلبی در بیماران دریافت‌کننده دوز ۲۴ ساعته داروی ۵-فلوروراسیل"

مصطفی داود نتاج^۱، محسن وکیلی صادقی^{۲*}، نغمه ضیایی امیری^۳، مجید نبی‌پور^۴، همت قلی‌نیا آهنگر^۵

^۱ کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران
^۲ واحد توسعه تحقیقات بالینی بیمارستان آیت‌الله روحانی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران
^۳ گروه قلب و عروق، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران
^۴ گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران
^۵ پژوهشکده سلامت، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران

چکیده

زمینه. سمیت قلبی ناشی از فلوروپیریمیدین‌ها یک عارضه ناشایع اما بالقوه کشنده است. فراوانی آن در مطالعات قلبی ۱/۶ تا ۱۹ درصد بوده است. اما آمار دقیقی در ایران وجود ندارد. هدف این مطالعه تعیین میزان عوارض قلبی انفوزیون ۵-فلوروراسیل است.

روش کار. این مطالعه آینده‌نگر در بیماران مبتلا به کانسره‌های گوارشی که بیمارستان روحانی بابل تحت شیمی‌درمانی با رژیم‌های حاوی انفوزیون ۲۴ ساعته ۵-FU قرار گرفتند، انجام شد. بیماران با سابقه رادیوتراپی به قفسه سینه یا اپی‌گاستر یا ابتلا به بیماری کووید ۱۹ در ۶ هفته گذشته از مطالعه خارج شدند. هر بیمار در ۲ دوره شیمی‌درمانی بررسی شد. در صورت بروز عارضه، بررسی‌های قلبی شامل معاینه، نوار قلب، اکوکاردیوگرافی و در صورت لزوم آتریوگرافی عروق کرونر انجام شد. توصیف و تحلیل اطلاعات به وسیله نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۶ و با استفاده از شاخص‌های توصیفی و آزمون آماری دقیق فیشر در سطح معناداری ۰/۰۵ و کمتر انجام پذیرفت.

یافته‌ها. در شصت و یک بیمار، ۱۲۲ دوره شیمی‌درمانی بررسی شد. سرطان زمینه‌ای در ۳۲ بیمار، کانسر کولورکتال و در ۲۴ نفر، کانسر معده بود. در یازده دوره شیمی‌درمانی، تعداد هشت بیمار (۱۳/۱۱٪) دچار عارضه قلبی شدند که شامل ۷ مورد درد قفسه سینه و یک مورد هرپیک از عوارض انفارکتوس میوکارد، برادیکاردی، ادم ریوی حاد و پریکاردیت بوده است. چهار بیمار از ۸ بیمار فقط در اولین نوبت، یک نفر فقط در دومین و سه بیمار در هر دو نوبت شیمی‌درمانی دچار عوارض شدند ($P=0/004$). میزان بروز عوارض در بیماران بدون سابقه بیماری قلبی ۸/۷ درصد و در بیماران با سابقه بیماری قلبی ۲۶/۷ درصد ($P=0/073$)، در بیماران غیرسیگاری ۱۰ درصد و در افراد سیگاری ۳۰ درصد ($P=0/084$)، در بیماران غیردیابتی ۱۰/۶ درصد و در افراد دیابتی ۲۱/۴ درصد ($P=0/294$) گزارش شده است.

نتیجه‌گیری. عوارض قلبی در تزریق ۲۴ ساعته داروی ۵-فلوروراسیل شایع است. بیماری که یک‌بار دچار عارضه قلبی شود، احتمال بیشتری برای بروز عارضه در سیکل‌های بعدی دارد.

پیامدهای عملی. از آنجا که عارضه قلبی انفوزیون ۲۴ ساعته فلوروراسیل، مخصوصاً در بیماران با سابقه بیماری قلبی شایع است، مونتورینگ قلبی این بیماران در طی بستری توصیه می‌شود.

اطلاعات مقاله

سابقه مقاله:

دریافت: ۱۴۰۱/۱۱/۰۱
پذیرش: ۱۴۰۱/۱۲/۲۲
انتشار برخط: ۱۴۰۲/۰۷/۲۳

کلید واژه‌ها:

- Fluorouracil
- شیمی‌درمانی
- سرطان
- عوارض قلبی

مقدمه

شایع‌ترین تظاهر سمیت قلبی، درد قفسه سینه است که به صورت درد غیرمعمول قفسه سینه، آنژین در هنگام فعالیت یا استراحت و سندرم‌های حاد کرونری مانند انفارکتوس میوکارد ظاهر می‌شود. سایر تظاهرات کمتر شایع سمیت قلبی شامل فیبریلاسیون دهلیزی (AF) و سایر آریتمی‌ها، میوکاردیت و پریکاردیت، نارسایی قلبی و حتی مرگ است.^{۱۵} سمیت قلبی فلوروپیریمیدین معمولاً

۵-فلوروراسیل (FU-۵) سومین داروی شیمی‌درمانی رایج در درمان بدخیمی‌های تویر مانند سرطان‌های سر و گردن و دستگاه گوارش در سراسر جهان است.^{۱۶} FU-۵ بعد از آنتراسایکلین‌ها دومین داروی شایع ایجادکننده سمیت قلبی است.^{۱۷} میزان بروز سمیت قلبی مرتبط با فلوروپیریمیدین‌ها در مطالعات مختلف از ۱ تا ۱۹ درصد گزارش شده است.^{۱۴-۳}

* نویسنده مسؤل: ایمیل: mvakili89@gmail.com

حق تألیف برای مؤلفان محفوظ است. این مقاله با دسترسی آزاد توسط دانشگاه علوم پزشکی تبریز تحت مجوز کپی‌رایت کامنز 4.0 (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0) منتشر شده که طبق مفاد آن هرگونه استفاده تنها در صورتی مجاز است که به اثر اصلی به نحو مقتضی استناد و ارجاع داده شده باشد.

وارد مطالعه شدند. بیماران در نوبت اول تا حداکثر نوبت پنجم دریافت FU-5 وارد مطالعه شدند. سرطان‌های گوارشی شامل سرطان معده، پانکراس و کولون بودند. رژیم شیمی درمانی شامل ترکیب FU-5 با اگزالیپلاتین (FOLFOX)، ترکیب FU-5 با ایرینوتکان (FOLFIRI) یا ترکیب FU-5 با اگزالیپلاتین و دوستاکسل (FLOT) بود. بسته به نوع رژیم شیمی‌درمانی، ۵-فلورواوراسیل طی ۲۴ تا ۴۸ ساعت انفوزیون شد. بیشتر موارد در رژیم FLOT تزریق FU-5 به جای ۲۴ ساعت در طی ۴۸ ساعت انجام شد. هر بیمار در ۲ بار تزریق بررسی شد. تمام بیماران طی بررسی‌های قبل از شروع شیمی‌درمانی، توسط متخصص قلب ویزیت شدند و اجازه شیمی‌درمانی به آنها داده شد. بیمارانی که سابقه رادیوتراپی به قفسه سینه و اپی‌گاستر داشتند و بیمارانی که به هر علت در دومین بار مطالعه شرکت نکردند از مطالعه خارج شدند. همچنین به علت اثرات احتمالی ترومبوژنیک بیماری کووید-۱۹ (COVID-19) در مطالعات قبلی بیمارانی که سابقه ابتلاء به این بیماری در ۶ هفته قبل از شیمی‌درمانی را داشتند از مطالعه خارج شدند.^{۲۱} اطلاعات بیماران در پرسش‌نامه تهیه شده توسط مجریان، جمع‌آوری شد و شامل اطلاعات دموگرافیک، عوامل خطر بیماری قلبی عروقی (مثل دیابت، BMI، فشارخون بالا و...)، نوع سرطان، رژیم شیمی‌درمانی و نوع عارضه قلبی بود. بیمارانی که حین یا بعد از دریافت وریدی FU-5، در بیمارستان دچار علائم قلبی عروقی مثل درد قفسه سینه، تنگی نفس، تپش قلب و تعریق سرد شدند تحت بررسی‌های قلبی شامل شرح حال، معاینه بالینی، نوار قلب، آزمایش تروپونین، اکوکاردیوگرافی و در موارد لزوم بر اساس تشخیص متخصص قلب، آنژیوگرافی عروق کرونر قرار گرفتند. داده‌ها پس از جمع‌آوری در نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۶ وارد شد و با شاخص‌های آماری فراوانی، درصد، میانگین و انحراف معیار توصیف شده و روابط آماری با تست دقیق فیشر آنالیز شد.

یافته‌ها

مطالعه به مدت هفت ماه طول کشید و بعد از اعمال معیارهای ورود و خروج، ۶۱ بیمار بررسی شدند. دامنه سنی ۳۵ تا ۸۴ سال با میانگین $61/42 \pm 11/70$ سال بود. از این تعداد، ۳۶ بیمار (۵۹٪) مرد و ۲۵ نفر (۴۱٪) زن بودند. سرطان زمینه‌ای در ۳۲ بیمار (۵۲/۵٪) سرطان کولورکتال و در ۲۴ نفر (۳۹/۳٪) سرطان معده بود. از نظر بیماری زمینه‌ای ۱۴ نفر (۲۳٪) مبتلا به دیابت، ۲۲ نفر (۳۶٪) مبتلا به پرفشاری خون، ۱۵ نفر (۲۴/۶٪) سابقه بیماری قلبی و ۱۰ نفر (۱۶/۴٪) سیگاری بودند. ۴۵ نفر (۷۳/۸٪) از افراد حاضر در مطالعه، تحت درمان با رژیم

در اولین چرخه تجویز رخ می‌دهد. زمان متوسط شروع علائم ۱۲ ساعت پس از شروع انفوزیون است، اگرچه سمیت قلبی می‌تواند در هر زمانی در طول انفوزیون یا حتی تا ۱ تا ۲ روز پس از انفوزیون رخ دهد.^{۱۶} مکانیسم‌های متعددی مسؤول سمیت قلبی FU-5 هستند. دو مکانیسم احتمالی مهم‌تر، ایسکمی و سمیت مستقیم میوکارد هستند. یک نظریه قوی برای ایجاد ایسکمی، اسپاسم عروق کرونر است.^{۱۷} همچنین ۵-فلورواوراسیل با ایجاد استرس اکسیداتیو می‌تواند باعث آسیب مستقیم سلول میوکارد شود.^{۱۸} در حالی که عوامل خطر سمیت قلبی در بیمارانی که فلوروپیریمیدین مصرف می‌کنند به‌طور کامل شناخته نشده است، چند عامل خطر از مطالعات مشاهده‌ای به دست آمده است، اگرچه نتایج متناقضی وجود دارد. اکثر مطالعات نتوانسته‌اند سن را به عنوان یک عامل خطر مستقل برای سمیت قلبی نشان دهند، اما نشان داده‌اند که بیماری قلبی زمینه‌ای مانند سابقه بیماری ایسکمیک قلب، انفارکتوس میوکارد یا بیماری ساختاری قلب می‌تواند با سمیت FU-5 مرتبط باشد.^{۱۹} یک بررسی نشان داد که از ۳۷۷ مورد سمیت قلبی مرتبط با FU-5، تنها ۱۴ درصد از بیماران سابقه قلبی بیماری قلبی داشتند، در حالی که ۳۷ درصد حداقل یک عامل خطر سنتی برای بیماری قلبی عروقی داشتند که سیگار کشیدن شایع‌ترین آنها بود.^۶ چانگ و همکاران در مطالعه خود نتیجه گرفتند که گرچه سابقه بیماری ایسکمیک قلبی پتانسیل عارضه ایسکمی ناشی از FU-5 را افزایش می‌دهد ولی به نظر نمی‌رسد وجود عوامل خطر بیماری قلبی بتواند به‌طور کامل ایجاد عوارض جانبی نامطلوب قلبی FU-5 را پیش‌بینی کند.^{۲۰} در هر صورت بعد از وقوع عارضه قلبی، ادامه رژیم حاوی FU-5 توصیه نشده است مگر این‌که رژیم جایگزین مناسبی وجود نداشته باشد.^۶ بر اساس دانش ما، مطالعات ایرانی در زمینه عوارض قلبی فلورواوراسیل محدودند، بنابراین این تحقیق با هدف تعیین فراوانی بروز عوارض قلبی تزریق ۲۴ ساعته ۵-فلورواوراسیل و همچنین بررسی عوامل خطر احتمالی این عوارض مثل سن، جنس، دیابت، سیگار و سابقه بیماری قلبی در بیماران بستری دارای سرطان‌های گوارشی در بیمارستان آیت اله روحانی بابل انجام شد.

روش کار

طی این مطالعه آینده‌نگر تمام بیماران مبتلا به سرطان‌های گوارشی که جهت دریافت رژیم‌های شیمی‌درمانی حاوی انفوزیون ۲۴ ساعته داروی FU-5 در بخش انکولوژی بیمارستان روحانی بابل، از بهمن سال ۱۴۰۰ تا شهریور سال ۱۴۰۱ بستری شده بودند،

عوارض قلبی در بیمارانی که سابقه بیماری قلبی نداشتند ۸/۷ درصد (چهار نفر از ۴۶ نفر) و در افرادی که سابقه بیماری قلبی داشتند ۲۶/۷ درصد (چهار نفر از ۱۵ نفر) بود. همچنین میزان عارضه در افراد غیر سیگاری ۱۰ درصد و در افراد سیگاری ۳۰ درصد حاصل شد (جدول ۳). همچنین تفاوت معناداری بین دوز داروی FU-۵ و میزان عوارض قلبی ناشی از داروی FU-۵ حاصل نشد ($P=0/638$). عوارض قلبی شامل ۷ مورد سندرم حاد کرونری (ACS)، ۱ مورد انفارکتوس میوکارد (MI)، ۱ مورد برادی کاردی، ۱ مورد ادم ریوی حاد و ۱ مورد پریکاردیت بودند. اطلاعات کامل هشت بیمار با عارضه قلبی در جدول ۴ آمده است.

شیمی‌درمانی FOLFOX، ۱۰ نفر (۱۶/۴٪) با رژیم FLOT و ۶ نفر (۹/۸٪) تحت درمان با رژیم FOLFIRI بودند. اطلاعات بیشتر در جدول ۱ درج شده است. از ۱۲۲ چرخه شیمی‌درمانی که در ۶۱ بیمار بررسی شد، هشت بیمار (۱۳/۱۱٪) در یازده چرخه دچار عارضه قلبی شدند. ۳ بیمار در هر دو مرتبه مطالعه، ۴ نفر فقط در اولین بار و یک نفر فقط در دومین بار دچار عارضه قلبی شدند (جدول ۲). از ۱۲۲ چرخه شیمی‌درمانی، ۲۹ بیمار در چرخه اول تزریق FU-۵ بودند که در ۵ تزریق (۱۷/۲۴٪) دچار عوارض قلبی شدند. ۳۶ بیمار در چرخه دوم تزریق FU-۵ بودند که هیچ‌یک از آنان دچار عوارض قلبی نشدند. ۵۷ نفر در چرخه‌های سوم به بعد بودند که ۶ تزریق (۱۰/۵٪) دچار عارضه قلبی شد.

جدول ۱. اطلاعات زمینه‌ای بیماران بر حسب متغیرهای مطالعه شده

متغیرها	فراوانی (N)	درصد	
عوامل خطر عروق قلبی	دیابت	۱۴	۲۳
	فشارخون	۲۲	۳۶
	هیپرلیپیدمی	۷	۱۱/۵
	مصرف سیگار	۱۰	۱۶/۴
نوع سرطان	سابقه بیماری قلبی عروقی	۱۵	۲۴/۶
	مری	۲	۳/۳
	معهده	۲۴	۳۹/۳
نوع رژیم شیمی‌درمانی	پانکراس	۴	۴/۹
	کولورکتال	۳۲	۵۲/۵
	FOLFOX	۴۵	۷۳/۸
	FOLFIRI	۶	۳۹/۳
دوز دریافتی ۵-فلورواوراسیل (میلی‌گرم در روز)	FLOT	۱۰	۱۶/۴
	۱۲۵۰	۱	۱/۶
	۱۵۰۰	۱۲	۱۹/۷
	۱۷۵۰	۲۵	۴۱
		۲۰۰۰	۳۴/۴
		۲۲۵۰	۳/۳

جدول ۲. مقایسه عوارض قلبی در مرتبه اول و دوم مطالعه

دوره اول شیمی‌درمانی	دوره دوم شیمی‌درمانی	بدون عارضه (درصد)	عارضه دار (درصد)	* P
بدون عارضه	۹۸/۵۳٪	۹۸/۵۳	۲/۱٪	۰/۰۰۴
عارضه دار	۵/۷۴٪	۵/۷۴	۴۳/۳٪	

* بر اساس تست دقیق فیشر (fisher exact test)

جدول ۳. فراوانی عوارض قلبی در بیماران تحت شیمی‌درمانی حاوی FU-۵ بر حسب عوامل خطر شریان کرونر، سابقه بیماری قلبی، سن، جنس و نوع رژیم شیمی‌درمانی

متغیر	فراوانی افراد بدون عارضه (درصد)	فراوانی افراد عارضه دار (درصد)	* P
سن	۱۶ (۸۴/۲٪)	۳ (۱۵/۸٪)	۰/۶۷۷
	۳۷ (۸۸٪)	۵ (۱۲٪)	
جنس	۳۱ (۸۸٪)	۵ (۱۲٪)	۰/۸۳
	≤ ۵۵ سال		
	> ۵۵ سال		
	مرد		

۰/۲۹۴	۳ (۱۴٪)	۲۲ (۸۶٪)	زن	دیابت
۰/۴۸۴	۵ (۱۰/۶٪)	۴۲ (۸۹/۴٪)	غیر دیابتی	دیابت
۰/۲۷۵	۳ (۲۱/۴٪)	۱۱ (۷۸/۶٪)	دیابتی	فشار خون
۰/۰۷۳	۶ (۱۵/۴٪)	۳۳ (۸۴/۶٪)	فشار خون طبیعی	چربی خون
۰/۰۸۴	۲ (۹/۱٪)	۲۰ (۹۰/۹٪)	فشار خون بالا	سابقه بیماری قلبی
۰/۴۰۴	۸ (۱۴/۸٪)	۴۶ (۸۵/۲٪)	چربی خون طبیعی	مصرف سیگار
	۰	۷ (۱۰۰٪)	چربی خون بالا	نوع رژیم شیمی درمانی
	۴ (۸/۷٪)	۴۲ (۹۱/۳٪)	بدون بیماری قلبی	FOLFOX
	۴ (۲۶/۷٪)	۱۱ (۷۳/۳٪)	دارای بیماری قلبی	FOLFIRI
	۵ (۱۰٪)	۴۶ (۹۰٪)	غیرسیگاری	FLOT
	۳ (۳۰٪)	۷ (۷۰٪)	سیگاری	
	۷ (۱۵/۶٪)	۳۸ (۸۴/۴٪)	FOLFOX	
	۱ (۱۶/۷٪)	۵ (۸۳/۳٪)	FOLFIRI	
	۰	۱۰ (۱۰۰٪)	FLOT	

بر اساس تست دقیق فیشر (fisher exact test)

جدول ۴. اطلاعات بیماران دچار عارضه قلبی

ردیف	جنس	سن	سابقه بیماری قلبی	سابقه بیماری قلبی	مصرف سیگار	سرطان (stage)	رژیم شیمی درمانی (دوز*)	نوبت کموتراپی	نوع عارضه
۱	مرد	۷۲	دیابت	سابقه PCI ۲ سال قبل	+	معده (متاستاتیک)	FOLFOX (۱۷۵۰ میلی گرم)	۴ و ۵	درد قفسه سینه
۲	زن	۴۰	-	-	-	کولورکتال (A۳)	FOLFOX (۲ گرم)	۱	درد قفسه سینه، تنگی نفس، برادی کاردی
۳	مرد	۷۵	فشار خون بالا	۳ مرتبه PCI** دارد ICD***	+	معده (متاستاتیک)	FOLFOX (۱۵۰۰ میلی گرم)	۱	برادی کاردی
۴	مرد	۷۲	-	-	-	معده (B۳)	FOLFIRI (۱۵۰۰ میلی گرم)	۳	تنگی نفس، تنگی نفس حمله‌ای شبانه
۵	زن	۵۸	دیابت	فشار خون بالا	-	کولورکتال (A۲)	FOLFOX (۱۵۰۰ میلی گرم)	۱ و ۴	درد قفسه سینه، تروپونین مثبت
۶	مرد	۵۴	-	-	-	کولورکتال (B۳)	FOLFOX (۲ گرم)	۱ و ۵	درد قفسه سینه، تنگی نفس
۷	مرد	۶۳	-	CABG# شده ۲۲ سال قبل	+	سر پانکراس	FOLFOX (۱۷۵۰ میلی گرم)	۱	درد قفسه سینه
۸	زن	۵۰	دیابت	-	-	کولورکتال (B۳)	FOLFOX (۲ گرم)	۳	پریکاردیت

* دوز روزانه FU-۵ Percutaneous coronary intervention**

*** Coronary artery bypass grafting # implantable cardioverter defibrillator

بحث

در مطالعه حاضر فراوانی عوارض قلبی فلورووراسیل ۱۳/۱۱ درصد و شایع بود. فراوانی بروز این عوارض در مطالعات مختلف از ۱/۶ درصد (ناشایع) تا ۱۳ درصد در مطالعه اسکلیسون^{۲۱} و ۱۹ درصد در مطالعه واکر (شایع) متغیر است.^۸ شایع‌ترین عارضه در بیشتر مطالعات - همانند این مطالعه - درد قفسه سینه بدون ایجاد سکنه حاد قلبی بود.^{۳-۱۴} در حالی که در مطالعه خان، شایع‌ترین عارضه، برادی کاردی گزارش شد.^{۲۳} در مطالعه ما میزان عوارض قلبی در افراد بالا و زیر ۵۵ سال تفاوتی نداشت ($P=۰/۶۷۷$) و در مطالعه لابیانکال نیز سن در شیوع عوارض قلبی مؤثر نبود.^۴ در مطالعه حاضر، عوامل خطر سنتی قلبی شامل دیابت، فشارخون بالا و چربی خون بالا اثری روی فراوانی بروز عوارض قلبی ناشی از FU-۵ نداشتند که در مطالعات سیف و جان هوآچنگ نیز همین نتیجه حاصل شد.^{۶-۲۰} در مطالعه ما بروز عوارض قلبی ناشی از FU-۵ در بیمارانی که سیگار می‌کشیدند بیشتر از بیمارانی غیرسیگاری بود ولی از نظر آماری معنادار نبود ($P=۰/۰۸۴$). احتمال می‌رود در مطالعه با حجم نمونه بالاتر، فاصله جزئی تا سطح معناداری حذف شود. در مطالعات قلبی سیگار به عنوان عامل خطر نبود. در مطالعه حاضر، بروز عوارض

در مطالعه حاضر فراوانی عوارض قلبی فلورووراسیل ۱۳/۱۱ درصد و شایع بود. فراوانی بروز این عوارض در مطالعات مختلف از ۱/۶ درصد (ناشایع) تا ۱۳ درصد در مطالعه اسکلیسون^{۲۱} و ۱۹ درصد در مطالعه واکر (شایع) متغیر است.^۸ شایع‌ترین عارضه در بیشتر مطالعات - همانند این مطالعه - درد قفسه سینه بدون ایجاد سکنه حاد قلبی بود.^{۳-۱۴} در حالی که در مطالعه خان، شایع‌ترین عارضه، برادی کاردی گزارش شد.^{۲۳} در مطالعه ما میزان عوارض قلبی در افراد بالا و زیر ۵۵ سال تفاوتی نداشت ($P=۰/۶۷۷$) و در مطالعه لابیانکال نیز سن در شیوع عوارض قلبی مؤثر نبود.^۴ در مطالعه حاضر، عوامل خطر سنتی قلبی شامل دیابت، فشارخون بالا و چربی خون بالا اثری روی فراوانی بروز عوارض قلبی ناشی از FU-۵ نداشتند که در مطالعات سیف و جان هوآچنگ نیز همین نتیجه حاصل شد.^{۶-۲۰} در مطالعه ما بروز عوارض قلبی ناشی از FU-۵ در بیمارانی که سیگار می‌کشیدند بیشتر از بیمارانی غیرسیگاری بود ولی از نظر آماری معنادار نبود ($P=۰/۰۸۴$). احتمال می‌رود در مطالعه با حجم نمونه بالاتر، فاصله جزئی تا سطح معناداری حذف شود. در مطالعات قلبی سیگار به عنوان عامل خطر نبود. در مطالعه حاضر، بروز عوارض

قدردانی

از کارکنان محترم واحد توسعه تحقیقات بیمارستان روحانی جهت کمک در تنظیم این مقاله و کارکنان محترم بخش خون و انکولوژی بیمارستان آیت اله روحانی تشکر می‌کنیم.

مشارکت پدیدآوران

مصطفی داود نتاج جمع‌آوری اطلاعات، تهیه پیش‌نویس، محسن وکیلی صادقی ایده‌پردازی، طراحی اثر، تحلیل یا تفسیر داده‌ها و نقد و بررسی پیش‌نویس از جهت محتوای فکری، مجید نبی‌پور نقد و بررسی پیش‌نویس از جهت محتوای فکری و همت قلبی‌نیا آنالیز و تحلیل یا تفسیر داده‌ها را عهده داشتند.

منابع مالی

این اثر حمایت مالی نداشته است.

دسترس‌پذیری داده‌ها

داده‌های ایجاد شده در این مطالعه به دلیل رعایت اصول اخلاق پزشکی در دسترس عموم نیست، اما در صورت درخواست معقول از پدیدآور رابط ارائه می‌شود.

ملاحظات اخلاقی

اطلاعات بیماران بدون آوردن نام و محرمانه ثبت شده است. این مقاله از پایان‌نامه با عنوان "بررسی فراوانی بروز عوارض قلبی در بیماران بستری دریافت‌کننده داروی ۵-فلورواوراسیل" استخراج شده و با کد اخلاق IR.MUBABOL.HRI.REC.1400.177 در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی بابل تصویب شده است.

تعارض منافع

پدیدآوران اعلام می‌کنند که این اثر حاصل یک پژوهش مستقل بوده و هیچ تضاد منافی با سازمان‌ها و اشخاص دیگر ندارد.

قلبی ناشی از FU-۵ در بیمارانی که سابقه بیماری قلبی داشتند بیشتر از بیماران بدون این سابقه بود و از لحاظ آماری نزدیک به سطح معناداری است که این نتیجه هم می‌تواند با افزایش تعداد افراد مورد بررسی، کاملاً معنادار شود. در مطالعات لابی‌انکال، مایر و جان هواجانگ سابقه بیماری قلبی با فراوانی بالاتر عوارض قلبی همراه بود^{۲۰،۲۳} اما در مطالعات خان و جنسن سابقه بیماری قلبی اثری بر میزان عوارض ناشی از FU-۵ نداشت.^{۲۱} در مطالعه دیل-پولک نتیجه‌گیری شد که سابقه بیماری قلبی بر عوارض ناشی از کاپسیتابین (شکل خوراکی FU-۵) مؤثر است اما بر عوارض ناشی از داروی FU-۵ تزریقی مؤثر نیست.^{۲۳} در مطالعه مایر، رژیم شیمی‌درمانی حاوی FU-۵ و اتوپوزاید باعث افزایش میزان عوارض قلبی شده بود.^{۲۳} خان و همکاران نتیجه گرفتند که رژیم شیمی‌درمانی حاوی FU-۵ و سیس پلاتین باعث بروز بیشتر عوارض قلبی می‌شود.^{۲۲} نتایج مطالعه حاضر نشان داد که داروهای همراه با FU-۵ در رژیم‌های مختلف شیمی‌درمانی مثل اگزالی‌پلاتین و ایرینوتکان تأثیری بر میزان بروز عوارض قلبی ندارند ($P=0/404$). همچنین دوز FU-۵ بر میزان عوارض ناشی از دارو تأثیری ندارد که با مطالعه سیف هم‌راستا است.^۶ در مطالعه ما فراوانی عوارض در چرخه اول شیمی‌درمانی بیشتر از دومین چرخه به بعد بود (۱۷ درصد عارضه در چرخه اول در مقابل ۶/۴۵ درصد در چرخه‌های دوم به بعد). همچنین ۷۵ درصد بیماران عارضه‌دار (۶ نفر) در اولین شیمی‌درمانی دچار عارضه شدند. در مطالعه مایدان نیز همین نتیجه حاصل شد.^{۲۴} از طرف دیگر معنادار بودن ارتباط بین نوبت شیمی‌درمانی و ایجاد عارضه نشان می‌دهد که احتمال عارضه قلبی - در صورت عدم وقوع آن در اولین تزریق به‌طور قابل ملاحظه‌ای کمتر است، در عوض بیمارانی که یک بار دچار عارضه شدند در صورت ادامه شیمی‌درمانی با FU-۵ به احتمال زیاد با تکرار عارضه مواجه و نیازمند مونیتورینگ قلبی و توجه بیشتر حین تزریق هستند.

نتیجه‌گیری

با توجه به نتایج این مطالعه، فراوانی بروز عوارض قلبی در تزریق ۲۴ ساعته داروی ۵-فلورواوراسیل در مرکز ما شایع است. همچنین ممکن است میزان بروز عوارض قلبی در بیمارانی که سیگاری هستند، سابقه بیماری قلبی دارند یا در چرخه اول تزریق دارو هستند، بیشتر باشد، اما متغیرهای سن، جنس و سایر عوامل خطر بیماری قلبی تأثیری بر میزان عوارض قلبی ندارند. در صورت عدم وقوع عارضه قلبی در اولین تزریق، احتمال بروز آن در دفعات بعد کم می‌شود.

References

1. Myers CE. The pharmacology of the fluoropyrimidines. *Pharmacological reviews*. 1981;33(1):1-5.
2. Grem JL. 5-Fluorouracil: forty-plus and still ticking. A review of its preclinical and clinical development. *Investigational new drugs*. 2000;18:299-313. doi: 10.1023/a:1006416410198
3. Anand AJ. Fluorouracil cardiotoxicity. *Annals of Pharmacotherapy*. 1994;28(3):374-8.
4. Labianca R, Beretta G, Clerici M, Frascini P, Luporini G. Cardiac toxicity of 5-fluorouracil: a study on 1083 patients. *Tumori Journal*. 1982;68(6):505-10. doi: 10.1177/030089168206800609
5. Akhtar SS, Salim KP, Bano ZA. Symptomatic cardiotoxicity with high-dose 5-fluorouracil infusion: a prospective study. *Oncology*. 1993;50(6):441-4. doi: 10.1159/000227226
6. Saif MW, Shah MM, Shah AR. Fluoropyrimidine-associated cardiotoxicity: revisited. *Expert opinion on drug safety*. 2009;8(2):191-202. doi: 10.1517/14740330902733961
7. De Forni M, Malet-Martino MC, Jaillais P, Shubinski RE, Bachaud JM, Lemaire L, et al. Cardiotoxicity of high-dose continuous infusion fluorouracil: a prospective clinical study. *Journal of Clinical Oncology*. 1992;10(11):1795-801. doi: 10.1200/jco.1992.10.11.1795
8. Wacker A, Lersch C, Scherpinski U, Reindl L, Seyfarth M. High incidence of angina pectoris in patients treated with 5-fluorouracil. *Oncology*. 2003;65(2):108-12. doi: 10.1159/000072334
9. Jensen SA, Hasbak P, Mortensen J, Sørensen JB. Fluorouracil induces myocardial ischemia with increases of plasma brain natriuretic peptide and lactic acid but without dysfunction of left ventricle. *Journal of clinical oncology*. 2010;28(36):5280-6. doi: 10.1200/jco.2009.27.3953
10. Peixoto P, Lansiaux A. Histone-deacetylases inhibitors: from TSA to SAHA. *Bulletin du cancer*. 2006;93(1):27-36.
11. Tsibiribi P, Descotes J, Lombard-Bohas C, Barel C, Bui-Xuan B, Belkhiria M, et al. Cardiotoxicity of 5-fluorouracil in 1350 patients with no prior history of heart disease. *Bulletin du cancer*. 2006;93(3):10027-30. doi: 10.1191/0960327106ht628oa
12. Lestuzzi C, Vaccher E, Talamini R, Lleshi A, Meneguzzo N, Viel E, et al. Effort myocardial ischemia during chemotherapy with 5-fluorouracil: an underestimated risk. *Annals of oncology*. 2014;25(5):1059-64. doi: 10.1093/annonc/mdl055
13. Meyer CC, Calis KA, Burke LB, Walawander CA, Grasela TH. Symptomatic cardiotoxicity associated with 5-fluorouracil. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 1997;17(4):729-36.
14. Shanmuganathan JW, Kragholm K, Tayal B, Polcwiartek C, Poulsen LØ, El-Galaly TC, et al. Risk for myocardial infarction following 5-fluorouracil treatment in patients with gastrointestinal cancer: a nationwide registry-based study. *Cardio Oncology*. 2021;3(5):725-33. doi: 10.1016/j.jacc.2021.11.001
15. Petty RD, Cassidy J. Novel fluoropyrimidines: improving the efficacy and tolerability of cytotoxic therapy. *Current Cancer Drug Targets*. 2004;4(2):191-204. doi: 10.2174/1568009043481533
16. Sara JD, Kaur J, Khodadadi R, Rehman M, Lobo R, Chakrabarti S, et al. 5-fluorouracil and cardiotoxicity: a review. *Therapeutic advances in medical oncology*. 2018;10:1-18. doi: 10.1177/1758835918780140
17. Luwaert RJ, Descamps O, Majois F, Chaudron JM, Beauduin M. Coronary artery spasm induced by 5-fluorouracil. *European heart journal*. 1991;12(3):468-70. doi: 10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a059919
18. Lamberti M, Porto S, Marra M, Zappavigna S, Grimaldi A, Feola D, et al. 5-Fluorouracil induces apoptosis in rat cardiocytes through intracellular oxidative stress. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*. 2012;31(1):1-8. doi: 10.1186/1756-9966-31-60
19. Jensen SA, Sørensen JB. Risk factors and prevention of cardiotoxicity induced by 5-fluorouracil or capecitabine. *Cancer chemotherapy and pharmacology*. 2006;58:487-93. doi: 10.1007/s00280-005-0178-1
20. Chong JH, Ghosh AK. Coronary artery vasospasm induced by 5-fluorouracil: proposed mechanisms, existing management options and future directions. *Interventional Cardiology Review*. 2019;14(2):89. doi: 10.15420/icr.2019.12
21. Eskilsson J, Albertsson M. Failure of preventing 5-fluorouracil cardiotoxicity by prophylactic treatment with verapamil. *Acta Oncologica*. 1990;29(8):1001-3. doi: 10.3109/02841869009091790
22. Khan MA, Masood N, Husain N, Ahmad B, Aziz T, Naeem A. A retrospective study of cardiotoxicities induced by 5-fluorouracil (5-FU) and 5-FU based chemotherapy regimens in Pakistani adult cancer

- patients at Shaukat Khanum Memorial Cancer Hospital & Research Center. JPMA-Journal of the Pakistan Medical Association. 2012;62(5):430.
23. Dyhl-Polk A, Vaage-Nilsen M, Schou M, Vistisen KK, Lund CM, Kümler T, et al. Incidence and risk markers of 5-fluorouracil and capecitabine cardiotoxicity in patients with colorectal cancer. *Acta Oncologica*. 2020;59(4):475-83. doi: 10.1080/0284186X.2019.1711164
24. Meydan N, Kundak I, Yavuzsen T, Oztop I, Barutca S, Yilmaz U, et al. Cardiotoxicity of de Gramont's regimen: incidence, clinical characteristics and long-term follow-up. *Japanese journal of clinical oncology*. 2005;35(5):265-70. doi: 10.1093/jjco/hyi071