

(ESMO 2013)

## اصول شیمی درمانی در شرایط بالینی خاص

ترجمه و گردآوری جمعی از متخصصان و اساتید کلینیکال انکولوژی  
(رادپوتراپی انکولوژی) کشور

سرپرست گروه مترجمان

**دکتر علی تقی زاده**

دانشیار دانشگاه علوم پزشکی مشهد

مترجمان (به ترتیب حروف الفبا)

**دکتر فرزاد بیدویی**

متخصص کلینیکال انکولوژی (رادپوتراپی انکولوژی)، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

**دکتر علی تقی زاده**

متخصص کلینیکال انکولوژی (رادپوتراپی انکولوژی)، دانشیار دانشگاه علوم پزشکی مشهد

**دکتر ساره حسینی**

متخصص کلینیکال انکولوژی (رادپوتراپی انکولوژی)، استادیار دانشگاه علوم پزشکی مشهد

**دکتر مهدیه دیانی**

متخصص کلینیکال انکولوژی (رادپوتراپی انکولوژی)، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

**دکتر احمد رضا زاده مافی**

متخصص کلینیکال انکولوژی (رادپوتراپی انکولوژی)، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

**دکتر علی قنبری مطلق**

متخصص کلینیکال انکولوژی (رادپوتراپی انکولوژی)، استادیار دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

**دکتر مونا ملک زاده مغانی**

متخصص کلینیکال انکولوژی (رادپوتراپی انکولوژی)، استادیار دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

**دکتر علی یعقوبی جویباری**

متخصص کلینیکال انکولوژی (رادپوتراپی انکولوژی)، استادیار دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

ویراستاران

**دکتر احمد رضا زاده مافی**

**دکتر سودابه شهید ثالث**



انتشارات ارجمند



انتشارات ارجمند

ورونیکا بالووا

### اصول شیمی درمانی در شرایط بالینی خاص (ESMO 2013)

دکتر فرزاد بیدویی، دکتر علی تقی‌زاده، دکتر ساره حسینی، دکتر مهدیه دینانی، دکتر احمد رضازاده‌مافی، دکتر علی قنبری مطلق، دکتر مونا ملک‌زاده مغانی، دکتر علی یعقوبی جویباری

فروست: ۹۶۸

ناشر: انتشارات ارجمند

صفحه‌آرایی: پرستو قدیم‌خانی

ناظر چاپ: سعید خانکشلو

چاپ: سامان، صحافی: روشنگر

چاپ اول، آذر ۱۳۹۳، ۱۵۰۰ نسخه

شابک: ۹۷۸-۹۶۴-۴۹۶-۳۰۲-۵

این اثر، مشمول قانون حمایت مؤلفان و مصنفان و هنرمندان مصوب ۱۳۴۸ است، هر کس تمام یا قسمتی از این اثر را بدون اجازه مؤلف، ناشر، نشر یا پخش یا عرضه کند مورد پیگرد قانونی قرار خواهد گرفت.

www.arjmandpub.com

سرشناسه: بالووا، ورونیکا. Ballová, Veronika

عنوان و نام پدیدآور: اصول شیمی درمانی در شرایط بالینی خاص (ESMO 2013) / [ورونیکا بالووا، ماریانو پروونسو پولا]؛ سرپرست گروه مترجمان علی تقی‌زاده؛ مترجمان علی یعقوبی جویباری... [و دیگران]؛ ویراستاران احمد رضازاده‌مافی، سودابه شهید ثالث.

مشخصات نشر: تهران: ارجمند، ۱۳۹۳.

مشخصات ظاهری: ۱۱۲ ص؛ رقعی.

شابک: ۹۷۸-۹۶۴-۴۹۶-۳۰۲-۵

یادداشت: عنوان اصلی: ESMO handbook of cancer treatments in special clinical situations.

موضوع: سرطان - شیمی‌درمانی؛ سرطان - شیمی‌درمانی -

درمانی - عوارض و عواقب؛ شیمی‌درمانی - دستنامه‌ها.

شناسه افزوده: Pulla, Mariano Provencio

تقی‌زاده، علی، مترجم؛ یعقوبی، جویباری، علی، ۱۳۵۶-

مترجم؛ رضازاده‌مافی، احمد، ۱۳۵۳ -، ویراستار؛

شهید ثالث، سودابه، ۱۳۵۵ -، ویراستار.

رده‌بندی کنگره: ۱۳۹۳ ب ۹ش / RC ۲۷۱

رده‌بندی دیویی: ۶۱۶/۹۹۴۰۶۱

شماره کتابشناسی ملی: ۳۶۳۳۷۶۹

### مرکز پخش: انتشارات ارجمند

دفتر مرکزی: تهران بلوار کشاورز، بین خ کارگر و ۱۶ آذر، پلاک ۲۹۲، تلفن ۸۸۹۸۲۰۴۰

شعبه مشهد: ابتدای احمدآباد، پاساژ امیر، انتشارات مجد دانش، تلفن ۰۵۱۱-۸۴۴۱۰۱۶

شعبه اصفهان: خیابان چهارباغ بالا، پاساژ هزارجریب، تلفن ۰۳۱۱-۶۲۸۱۵۷۴

شعبه رشت: خ نامجو، روبروی ورزشگاه عضدی، تلفن ۰۱۳۱-۳۲۳۲۸۷۶

شعبه بابل: خ گنج افروز، پاساژ گنج افروز، تلفن ۰۱۱۱-۲۲۲۷۷۶۴

شعبه ساری: بیمارستان امام، روبروی ریاست تلفن ۰۹۱۱۸۰۲۰۰۹۰

شعبه کرمانشاه: خ مدرس، پشت پاساژ سعید، کتابفروشی دانشمند تلفن ۰۸۳۱-۷۲۸۴۸۳۸

بها: ۵۰۰۰ تومان

با ارسال پیامک به شماره ۰۵۹۹ ۰۵۹۹ ۰۰۰ ۱۰۰۰ در جریان تازه‌های نشر ما قرار بگیرید:

دریافت تازه‌های نشر پزشکی به صورت پیامک	: ارسال عدد ۱
دریافت تازه‌های نشر روان‌شناسی به صورت پیامک	: ارسال عدد ۲
دریافت خبرنامه الکترونیکی انتشارات ارجمند به صورت ایمیل	: ارسال ایمیل:

## فهرست

### پیشگفتار ..... ۶

#### فصل اول درمان سرطان در دوران بارداری

۷	.....	رادیولوژی تشخیصی و پرتودرمانی
۸	.....	درمان‌های سیستمیک ضد سرطان
۱۰	.....	داروهای هورمونی در دوران بارداری
۱۰	.....	مصرف آنتی‌بادی‌های مونوکلونال در دوران بارداری
۱۱	.....	مراقبت حمایتی
۱۲	.....	پوکی استخوان و متاستاز استخوانی
۱۲	.....	مراقبت‌های مامایی و مانیترینگ بارداری
۱۳	.....	سرطان‌های شایع در دوران بارداری
۱۵	.....	تومورهای هماتولوژیک
۱۶	.....	تومورهای ژنیکولوژیک

#### فصل دوم درمان سرطان در بیماران با نارسایی کلیوی

۱۷	.....	مقدمه
۱۹	.....	تجویز داروهای ضد سرطان در بیماران با نارسایی کلیوی
۲۳	.....	سمیت کلیوی ماده حاجب
۲۴	.....	سمیت کلیوی با ضد درد مناسب
۲۵	.....	بحث

#### فصل سوم درمان بیماران سرطانی مبتلا به نقص عملکرد کبد

۲۷	.....	مقدمه
۲۷	.....	طبقه‌بندی نقص عملکرد کبد
۲۹	.....	ویژگی‌های داروها و تغییرات متابولیسم آن‌ها در زمینه نقص عملکرد کبد
۲۹	.....	نقص عملکرد کبد و شیمی‌درمانی
۳۰	.....	ترکیبات خاص (جدول ۱)

#### فصل چهارم درمان سرطان در بیماران

۳۵	.....	مقدمه
۳۵	.....	عفونت هپاتیت B
۳۶	.....	پاسخ‌های ایمنی و پاتوژنز فعال شدن مجدد
۳۶	.....	تعریف و تشخیص فعال‌سازی مجدد

۳۷.....	بیماری‌زایی و تظاهرات بالینی .....
۳۹.....	عوامل خطر .....
۴۰.....	چگونگی برخورد با بازفعالی ویروس .....
۴۱.....	درمان هپاتیت .....
۴۲.....	رویکرد پیشگیرانه .....
۴۶.....	توصیه‌های عمومی .....
۴۶.....	خلاصه نکات کلیدی بدین شرح است .....
۴۸.....	عفونت هپاتیت C .....
۴۹.....	پاتوژنز، نکات بالینی و تشخیص بازفعالی HCV .....
۵۰.....	درمان فعال شدن مجدد HCV .....
۵۰.....	پیشگیری از فعال شدن مجدد HCV .....
۵۱.....	نتیجه‌گیری .....

#### فصل پنجم درمان سرطان در بیماران مبتلا به دیابت

۵۳.....	مقدمه .....
۵۴.....	اثر دیابت بر سرطان .....
۵۴.....	عوارض دیابت و اثر آن‌ها در درمان سرطان (جدول ۱) .....
۵۵.....	عوارض عروقی دیابت .....
۵۶.....	عوارض ماکروواسکولار دیابت .....
۵۸.....	نوروپاتی دیابتی .....
۵۹.....	نفروپاتی دیابتی .....
۶۰.....	ایمنوساپرشن و بیماری‌های عفونی .....
۶۳.....	موقعیت‌های دیگر که در کلینیک باید در نظر گرفته شود .....
۶۳.....	هیپرگلیسمی در بیماران درمان شده با گلوکوکورتیکوئیدها .....
۶۴.....	دیگر درمان‌ها که ممکن است بر گلوکز خون اثر گذارد .....
۶۴.....	درمان دیابت در انتهای زندگی بیماران سرطانی .....
۶۵.....	اثر درمان‌های دیابت در ریسک سرطان و درمان آن .....
۶۵.....	تداخل‌های بالقوه دارویی با عوامل آنتی دیابتیک خوراکی .....

#### فصل ششم درمان سرطان در بیماران مبتلا به دیابت

۶۹.....	مقدمه .....
۶۹.....	تشخیص سمیت قلبی ناشی از شیمی درمانی .....
۷۱.....	بیماران مبتلا به سرطان و نارسایی قلبی .....
۷۲.....	بیماران مبتلا به سرطان و بیماری ایسکمیک قلب .....
۷۳.....	وضعیت‌های اورژانس در بیمار دارای استنت کرونر: پیشنهادهایی برای درمان ضد انعقادی .....
۷۶.....	بیماران مبتلا به سرطان و ترومبوآمبولی وریدی (VTE) .....
۷۶.....	پیشگیری اولیه از ترومبوز .....

۷۷.....	درمان ترومبوز.....
۷۸.....	بیماران مبتلا به سرطان و افیوژن پریکارد.....
۷۸.....	بیماران مبتلا به سرطان و فیبریلاسیون دهلیزی (AF).....
۷۹.....	بیماران مبتلا به سرطان و QTc طولانی.....
۷۹.....	بیماران مبتلا به سرطان و پرفشاری خون.....
۸۰.....	جمع‌بندی.....

### فصل هفتم شیمی‌درمانی در بیماران قلبی

۸۳.....	مقدمه.....
۸۳.....	اهمیت کنترل تهوع و استفراغ.....
۸۵.....	فیزیوپاتولوژی.....
۸۸.....	قدرت تهوع‌زایی داروهای شیمی‌درمانی.....
۸۹.....	داروهای مؤثر در کنترل تهوع و استفراغ ناشی از شیمی‌درمانی.....
۹۴.....	اصول درمان بیمار مبتلا به تهوع و استفراغ ناشی از شیمی‌درمانی.....

### فصل هشتم مدیریت نشت داروهای شیمی‌درمانی

۹۵.....	تعاریف.....
۹۵.....	شیوع.....
۹۷.....	عوامل خطر ساز نشت.....
۹۸.....	پیشگیری.....
۹۸.....	پروتکل پیشگیرانه برای به حداقل رساندن خطر نشت.....
۱۰۱.....	اقدامات کلی.....
۱۰۱.....	اقدامات ویژه (پادزهرها).....
۱۰۱.....	تزریق کورتیکواستروئیدهای موضعی.....
۱۰۲.....	سدیم تیوسولفات.....
۱۰۲.....	DMSO.....
۱۰۳.....	دگزرارازوکسان.....
۱۰۵.....	هیالورونیداز.....
۱۰۶.....	جراحی آسیب شدید بافتی.....
۱۰۶.....	مستندات.....
۱۰۶.....	مراحل درمانی همراه با زمان و تاریخ.....
۱۰۷.....	نشت از وسایل دسترسی به ورید مرکزی.....
۱۰۷.....	پیشگیری.....

## پیشگفتار

### به نام خداوند جان و خرد کزین برتر اندیشه بر نگذرد

سرطان از بیماری‌های شایع در ایران است و طبق آمار سومین علت مرگ و میر در کشورمان را تشکیل می‌دهد. بر اساس پیش‌بینی سازمان بهداشت جهانی طی ۱۰ تا ۱۵ سال آینده میزان بروز سرطان دو تا سه برابر می‌شود و به دومین عامل مرگ و میر تبدیل خواهد شد.

درمان سرطان طی دهه اخیر با پیشرفت‌های زیادی همراه بوده است. تکنیک‌های جدید جراحی و رادیوتراپی و همچنین داروهای جدید شیمی‌درمانی و بیوتراپی باعث شده است بیماران زیادی از این بیماری نجات یابند.

داروهای شیمی‌درمانی و بیوتراپی دسته‌ای از داروها هستند که ملاحظات ویژه‌ای را در تجویز و مراقبت‌های لازم می‌طلبند و در صورت عدم رعایت مسائل علمی و حرفه‌ای می‌توانند خطرات عمده‌ای را برای بیماران بوجود آورند.

در بسیاری از موارد بیماران کاندید شیمی‌درمانی دارای شرایط ویژه‌ای هستند که نیاز به ملاحظات ویژه دارد؛ مانند بیماران دیابتی یا بیماران مبتلا به بیماری‌های قلبی که در اغلب فرانس‌های انکولوژی به این موارد به طور تفصیلی پرداخته نشده است. با توجه به اهمیت انجام صحیح شیمی‌درمانی، بر آن شدیم که با کمک انجمن رادیوتراپی انکولوژی ایران، اعضاء هیات علمی دانشگاه‌های کشور و متخصصین محترم کلینیکال انکولوژی (رادیوتراپی و انکولوژی) این مجموعه را گردآوری نماییم.

جا دارد در این جا از تمامی مترجمین و نویسندگان این مجموعه بخصوص جناب آقای دکتر احمد مافی که زحمات زیادی را متحمل شدند سپاسگذاری نمایم.

امیدوارم این کتاب راهنمای کاربردی خوبی برای متخصصین حوزه درمان سرطان باشد.

با احترام

دکتر علی تقی زاده

دانشیار کلینیکال انکولوژی (رادیوتراپی و انکولوژی)



## فصل ۱ | درمان سرطان در دوران بارداری

دکتر علی تقی زاده

### مقدمه

تشخیص سرطان در دوران بارداری نسبتاً غیر معمول است. با توجه به اینکه در حال حاضر زوجها تمایل بیشتری به بچه دار شدن در سنین بالا دارند، انتظار می‌رود تعداد بیشتری از زنان در طول دوره حاملگی به سرطان مبتلا شوند. با وجود اینکه تخمین زده می‌شود تقریباً از هر هزار حاملگی یکی همراه با سرطان باشد، اما علت اصلی وقوع آن هنوز ناشناخته است. سرطان در زنان باردار اغلب در آخرین مراحل بالینی تشخیص داده می‌شود، لذا این امر باعث می‌گردد که درمان بیمار تا زمان وضع حمل وی به تأخیر بیافتد، این در حالی است که در اکثر موارد، دیگر سرطان قابل علاج قطعی نمی‌باشد. در این موارد می‌توان سقط جنین را پیشنهاد داد، اگرچه که هیچ مدرکی دال بر نقش درمانی برای این روش وجود ندارد. علاوه بر این، چنین کاری از سوی برخی افراد و گروه‌های جامعه از لحاظ اخلاقی قابل قبول نمی‌باشد. در این فصل، ما نکات کلیدی را در خصوص مدیریت بیماران باردار مبتلا به سرطان ارائه داده و در مورد شایع‌ترین انواع تومورها در دوران بارداری به تفصیل بحث خواهیم کرد.

### رادیولوژی تشخیصی و پرتودرمانی

چنانچه دوز تشعشع بیشتر از 100 mGy باشد ممکنست خطر ابتلا به سرطان در دوران کودکی و نیز ناهنجاری‌های جنینی بیش از ۱٪ افزایش یابد. حتی در دوزهای



پایین تر نیز ممکن است فرد در معرض تشعشع قرار گیرد، بنابراین بهتر است استفاده از این روش‌ها در دوران بارداری به شدت محدود شود. به کمک عکسبرداری از قفسه سینه می‌توان از سلامت پلور و ریه فرد اطمینان حاصل کرد، برای انجام این کار ضروری است شکم فرد باردار را با محافظ‌های کافی پوشانند. از آنجایی که سونوگرافی شکم کاملاً بی‌خطر است می‌توان آن را برای بررسی کبد و اندام‌های شکمی به کار برد. از انجام سی تی اسکن، اسکن استخوان و پت اسکن<sup>۱</sup> در طول دوران بارداری باید اجتناب نمود. در مواردی که از طریق سونوگرافی شکم یا قفسه سینه نتوان به نتایج دقیق و قابل توجهی دست یافت، می‌توان از MRI بدون گادولینیوم به عنوان جایگزینی مناسب استفاده کرد. MRI تمام بدن، روشی جالب برای بررسی بیماران باردار مبتلا به سرطان است، چرا که در این روش می‌توان تمام بدن بیمار را خیلی سریع و دقیق مورد بررسی قرار داد، بی‌آنکه فرد در معرض اشعه یا ماده حاجب<sup>۲</sup> قرار بگیرد. لازم به ذکر است تنها مراکز اندکی در سراسر دنیا قادر به استفاده از این روش هستند.

بهتر است پرتودرمانی را تا زمان وضع حمل بیمار به تعویق انداخت. بیمارانی که دچار متاستاز مغزی شده‌اند اغلب نیازمند رادیوتراپی تسکینی<sup>۳</sup> فوری هستند. انجام این کار طی دوران بارداری در صورتی امکانپذیر است که شکم بیمار را با محافظ‌های کافی پوشانند. از پرتودرمانی تسکینی می‌توان برای مهره‌های گردن، مهره‌های فوقانی قفسه سینه و شانه‌ها نیز استفاده کرد زیرا میدان‌های تابش تا رحم فاصله زیادی دارند. در دوران بارداری از پرتودرمانی در نواحی لگن و کمر باید اجتناب نمود. در صورت نیاز فوری به پرتودرمانی، لازم است سقط جنین صورت پذیرد.

## درمان‌های سیستمیک ضد سرطان

### شیمی درمانی در دوران بارداری

شیمی درمانی در سه ماهه اول بارداری با میزان قابل توجهی سقط خودبخودی و

- 
1. PET Scan
  2. Contrast
  3. Palliative





ناهنجاری‌های مادرزادی همراه است. بنابراین در این دوران باید حتی الامکان از انجام شیمی درمانی اجتناب نمود. در مواردی که به علت پیشرفت بیماری در سه ماهه نخست بارداری نیاز فوری به شیمی درمانی باشد، ضروری است سقط جنین صورت پذیرد.

به طور کلی به نظر نمی‌رسد که شیمی درمانی در سه ماهه نخست بارداری به ویژه در کوتاه مدت منجر به وقوع عوارض خاصی در جنین شود. با این حال، وقوع زایمان زودرس و عوارض ناشی از بارداری (به عنوان مثال دیابت بارداری و پارگی زودرس غشاء) در بیماران سرطانی تحت شیمی درمانی در مقایسه با کسانی که فقط تحت عمل جراحی قرار گرفته‌اند بیشتر است. لازم به ذکر است شاید نتوان درمان استاندارد را در تمام موارد بکار برد و در برخی موارد لازم باشد از روش‌های جایگزین استفاده نمود. به نظر می‌رسد تقسیم دوز شیمی درمانی به صورت هفتگی روشی مناسب در میان روش‌های جایگزین باشد. این روش شامل پایین آوردن حداکثر غلظت پلاسمایی دارو است که احتمال عبور از جفت را کاهش می‌دهد، ضمناً این امکان را فراهم می‌آورد تا بتوان بارداری را از نزدیک کنترل کرد و در صورت نیاز به آسانی مصرف دارو را قطع نمود.

شایان ذکر است که داروهای مختلف شیمی درمانی که در دوران بارداری برای بیمار تجویز می‌شوند از نظر ایمنی<sup>۱</sup> یکسان نیستند. (جدول ۱). از تجویز برخی از این داروها حتی در سه ماهه دوم و سوم بارداری نیز باید خودداری کرد. در بخش‌های بعد به تفصیل به این موضوع خواهیم پرداخت.

فارماکوکینتیک اکثر داروهای شیمی درمانی طی دوران بارداری تغییر می‌کند. در صورت تجویز این داروها طی این دوران، آن‌ها تاحدودی توسط جفت متابولیز شده و منجر به کاهش حداکثر غلظت پلاسمایی ( $C_{max}$ ) و افزایش پاکسازی کلیه می‌شوند. با این وجود معلوم نیست که آیا این امر بر تأثیر بالینی داروها نیز اثرگذار است یا نه. استفاده از دوزهای بالاتر داروهای شیمی درمانی در طول بارداری توصیه نمی‌شود، اما وزن واقعی بدن بدون مطابقت آن با شرایط بارداری باید در نظر گرفته شود.

**جدول ۱.** تخمین ریسک عوارض بارداری با درمان‌های سیستمیک ضد سرطان در سه ماهه دوم و سوم

ریسک بالا "ممنوع"	ریسک متوسط "با احتیاط استفاده شود"	ریسک پایین "مجاز"
ایداروبیسین	سیس پلاتین	وین بلاستین
دانوروبیسین	کاربوپلاتین	وین کریستین
متوترکسات	سیکلوفسامید	دوکسوروبیسین
تراستوزوماب	ریتوکسیماب	ایپی روبیسین
بواسیزوماب	ایماتینیب	پاکلی تاکسل
تاموکسیفن	آل ترنس رتینوئید اسید	دوسه تاکسل
زولدرونیک اسید	ایفوسفامید	اینترفرون آلفا

تذکر: این طبقه بندی براساس طبقه بندی FDA نمی‌باشد، بلکه حاصل اطلاعات بالینی و پیش بالینی محدودی است که نویسنده بدان دست یافته است

## داروهای هورمونی در دوران بارداری

مطالعات نشان داده‌اند که استفاده از تاموکسیفن در حیوانات سبب ابهام جنسیتی می‌شود. در نمونه‌های انسانی نیز موارد پراکنده مشابهی گزارش گردیده است. بنابراین از مصرف تاموکسیفن در دوران بارداری باید اجتناب نمود. در بیماران جوان مبتلا به سرطان پستان که مجبور به استفاده از تاموکسیفن به عنوان بخشی از درمان کمکی خود هستند، احتیاط لازم باید بعمل آید. این بیماران باید در طول درمان از روش‌های پیشگیری از بارداری استفاده کنند. در صورت وقوع بارداری، بیماران باید از خطرات بالقوه ناشی از مصرف تاموکسیفن از جمله ناهنجاری‌های جنینی ثانویه آگاه شوند تا بتوانند در خصوص ادامه بارداری‌شان تصمیم بگیرند.

## مصرف آنتی بادی‌های مونوکلونال در دوران بارداری

آنتی بادی‌های مونوکلونال مولکول‌های بزرگی هستند که برای عبور از جفت و رسیدن به جنین نیاز به نقل و انتقال فعال دارند. این مکانیسم فقط پس از سه ماهه اول بارداری فعال می‌شود. بنابراین برخلاف داروهای شیمی‌درمانی و هورمونی، بعید به نظر می‌رسد که مصرف زودهنگام آنتی بادی‌های مونوکلونال منجر به نقایص جنینی شود. این امر در خصوص بیمارانی کاربرد دارد که در طول درمان نگهدارنده (استفاده



از تراستوزوماب در درمان سرطان پستان، ریتوکسیماب در لنفوم غیرهوچکین) به طور تصادفی باردار می‌شوند. در اینگونه موارد به محض اطلاع از باردار شدن بیمار باید مصرف دارو را قطع کرد، در اینصورت دیگر نیازی به سقط جنین نیست. استفاده طولانی مدت از آنتی بادی‌های مونوکلونال پس از سه ماهه اول بارداری می‌تواند آسیب‌های عمده ای را به جنین وارد کند.

## مراقبت حمایتی

### تهوع و استفراغ

در دوران بارداری می‌توان از درمان فعال به کمک متوکلوپرامید، دومپریدون یا اندانسترون استفاده کرد. بهتر است از پردنیزون در سه ماهه دوم بارداری استفاده نمود.

### درد

پاراستامول (استامینوفن) یک داروی ضد درد است. ضروری است از مصرف داروهای ضد التهابی غیراستروئیدی (NSAIDs) اجتناب شود، چرا که این داروها سبب نقایص جنینی، خطر سقط جنین و اولیگوهایدرآمنیوس می‌شوند. در مواردی که درد شدید است می‌توان از مخدرها استفاده کرد، اما بهتر است از مصرف آن‌ها در اواخر دوران بارداری اجتناب نمود زیرا ممکن است سبب ایجاد سندروم محرومیت در نوزاد شود.

### عفونت‌ها

مصرف سفالوسپورین‌ها، مترونیدازول و کلاریترومایسین در دوران بارداری خطری را به همراه ندارد. در خصوص مصرف ایمی پنم و مروپنم اطلاعات چندانی در دسترس نیست. از مصرف کینولون‌ها و آمینوگلیکوزیدها در طول دوران بارداری باید اجتناب نمود، زیرا این داروها سبب ناهنجاری مادرزادی در جنین می‌شوند.

### کم خونی و لکوپنی

از مصرف اریتروپوئیتین و فاکتور محرک کولونی گرانولوسیت (G-CSF) جز در موارد اورژانس باید اجتناب کرد. اطلاعات چندانی مبنی بر بی خطر بودن این دارو در دوران بارداری در دسترس نمی‌باشد.



## پوکی استخوان و متاستاز استخوانی

بررسی‌ها نشان داده‌اند که مصرف بی فسفونات‌ها در مدل‌های جانوری سبب نقایص اسکلتی در جنین می‌شوند. همچنین این داروها می‌توانند سبب هیپوکلسمی در مادر و در نتیجه انقباضات رحمی شوند، بنابراین از مصرف آن‌ها باید اجتناب کرد.

## مراقبت‌های مامایی و مانیتورینگ بارداری

بیماران مبتلا به سرطان باید در صورت امکان در مراکزی که تحت نظارت تیم‌های متخصص اعم از انکولوژیست، متخصص زنان، متخصص نوزادان و نیز روانشناس هستند، تحت درمان قرار گیرند. این بارداری‌ها باید جزو بارداری‌های پرخطر در نظر گرفته شوند، از این رو نیازمند مراقبت‌های ویژه هستند. به منظور کنترل رشد جنین به ویژه در مادرانی که شیمی درمانی می‌شوند یا مادرانی که دچار سرطان پیشرفته هستند، ضروری است سونوگرافی هر ماه انجام شود. جهت پیشگیری از ترومبوز وریدی عمقی به ویژه در بیماران چاق و نیز افراد بالای ۳۵ سال، با در نظر گرفتن وضعیت انعقاد خون زن باردار و نیز تأثیر پروترومبوتیک سرطان می‌توان از هپارین با وزن مولکولی پایین استفاده کرد.

هرگونه تلاشی برای تکمیل دوره بارداری باید صورت پذیرد، چرا که زایمان زودرس سبب بروز عوارض جانبی کوتاه مدت و بلند مدت بر روی نوزاد می‌شود. به علاوه این امر هیچ گونه پیامد مثبتی در پیش آگهی مادر ندارد. در مواردی که امکان تکمیل دوره بارداری میسر نمی‌باشد، زایمان زودرس (یعنی شروع هفته ۳۵) می‌تواند جایگزین مناسبی باشد. بیمارانی که تحت شیمی درمانی سیستمیک قرار می‌گیرند، نباید در طول دوره افت سلول‌های خونی<sup>۱</sup> وضع حمل کنند. در بیمارانی که تحت درمان با رژیم ۳ هفته‌ای قرار می‌گیرند، باید از شیمی درمانی پس از هفته ۳۴ بارداری اجتناب کرد، چرا که این رژیم‌ها دوره nadir طولانی مدت دارند. رژیم‌های هفتگی، دوره‌های nadir کوتاه تری دارند و از این رو می‌توانند در صورت لزوم نزدیک به زمان وضع

---

1. Nadir



حمل تجویز شوند. صرف نظر از رژیم انتخاب شده، باید شمارش تعداد گلبول‌های خون و تست عملکرد کبد و کلیه قبل از تجویز هر شیمی درمانی انجام شود. در بیمارانی که نیاز به شیمی درمانی در مدت کوتاهی پس از زایمان دارند، زایمان طبیعی به سزارین ترجیح داده می‌شود، چرا که بهبودی فرد پس از زایمان طبیعی معمولاً سریع‌تر انجام می‌شود. علائم حیاتی، وزن، قد، دور سر و آپگار تمام نوزادان باید بررسی شود. بسیار توصیه می‌شود که پیگیری (فالوآپ) بلند مدت جنین صورت پذیرد و بهتر است که این کار از طریق برنامه‌های رجیستری که در حال حاضر در دسترس می‌باشند، انجام شود.

([www.cancerinpregnancy.org](http://www.cancerinpregnancy.org) or [www.pregnantwithcancer.org](http://www.pregnantwithcancer.org))

## سرطان‌های شایع در دوران بارداری

### سرطان پستان

سرطان پستان شایع‌ترین سرطان تشخیص داده شده در دوران بارداری است. به محض تشخیص سرطان، با در نظر گرفتن سن حاملگی در زمان تشخیص، باید با این بیمار همانند یک بیمار جوان مبتلا شده به سرطان پستان رفتار کرد. برای بیماران مبتلا به تومورهای کوچک موضعی محدود، باید نخست عمل جراحی در نظر گرفته شود. به طور کلی، عمل جراحی را می‌توان در هر زمان در طول بارداری انجام داد، اما کنترل دقیق شرایط مادر و جنین به ویژه بعد از هفته ۲۵ حاملگی توصیه می‌شود. انتخاب نوع عمل همانند شرایط غیر بارداری می‌باشد. در بیمارانی که تحت عمل جراحی حفظ پستان قرار می‌گیرند، باید از پرتو درمانی کمکی استفاده شود، که عموماً باید تا بعد از زایمان به تعویق افتد. درخصوص بیمارانی که نیاز به عمل جراحی در سه ماهه اول بارداری دارند و لاجرم فاصله زیادی بین جراحی و شروع رادیوتراپی وجود دارد، ممکن است به دلیل احتمال بالای عود موضعی، انجام ماستکتومی رادیکال ضرورت پیدا کند. با توجه به اطلاعات به چاپ رسیده مختصری که در این زمینه در دست می‌باشد، هیچگونه نقص جنینی به علت بیوپسی غده لنفاوی پیشاهنگ (SLNB) مشاهده نشده است. از این رو، می‌توان در مراکزی که SLNB در آن‌ها در شرایط غیر



بارداری عملی‌ترین محسوب می‌شود در نظر گرفت.

### شیمی‌درمانی باید در بیمارانی مورد استفاده قرار گیرد که:

- ۱- هنگام تظاهر بیماری دچار متاستاز هستند.
- ۲- به علت وجود تومورهای بزرگ نیاز به شیمی‌درمانی نئوآدجوانت دارند.
- ۳- به علت ویژگی‌های نامطلوب پیش‌آگهی در عمل جراحی نیاز به شیمی‌درمانی ادجوانت دارند.

شیمی‌درمانی انتخابی در دوران بارداری، رژیم‌های مبتنی بر آنتراسیکلین می‌باشد. استفاده از اپی‌روبیسین و دوکسوروبیسین بی‌خطر هستند. انتقال این داروها به جفت همانند رژیم مبتنی بر تاکسان بسیار پایین است و داده‌های بالینی نشانگر بی‌خطر بودن آن‌ها می‌باشد. قبل از استفاده هفتگی از پاکلی‌تاکسل نیازی به آماده‌سازی بدن به کمک داروهای استروئیدی با دوز بالا نیست. همچنین این دارو در مقایسه با دوسه‌تاکسل ۳ هفته‌ای سمیت کمتری دارد و از این رو استفاده از آن در بیماران باردار مبتلا به سرطان پستان ارجحیت دارد. از سوی دیگر، با توجه به میزان بالای سقط جنین در اثر متوترکسات و عدم اهمیت خاص چنین رژیم‌هایی در درمان کنونی سرطان پستان، باید از رژیم‌هایی مانند سیکلوفسفامید، متوترکسات و فلوئورواوراسیل (CMF) به طور کامل اجتناب کرد.

درمان به کمک ترکیب ضد Her-2 در بیماران مبتلا به سرطان پستان Her-2 مثبت استفاده می‌شود. تراستوزوماب، خطر ابتلا به اولیگوهایدرآمنیوس را افزایش می‌دهد، در واقع همان حالتی که منجر به زایمان زودرس، موربیدیت و مورتالیتت جنین می‌شود. این عارضه احتمالاً به دلیل اثر تراستوزوماب بر روی کلیه جنین که تولیدکننده مایع آمنیوتیک بوده و Her-2 را اکسپرس می‌کند ایجاد می‌شود. در حال حاضر، هیچ اطلاعاتی مبنی بر بی‌خطر بودن دیگر ترکیبات ضد Her-2 در دست نمی‌باشد. از این رو باید از تمام ترکیبات ضد Her-2 در دوران بارداری اجتناب کرد.

گاهی اوقات، بیماران باردار مبتلا به سرطان پستان با توده کوچک (به عنوان مثال pT1) و لنف نود منفی، گرید پایین و حساس به هورمون‌درمانی (به عنوان مثال سرطان پستان نوع لومینال-A) تشخیص داده می‌شوند. در حالت غیر حاملگی نیز شیمی‌درمانی برای این بیماران



توصیه نمی‌شود. با توجه به این که استفاده از عوامل هورمونی در دوران بارداری منع می‌شود، تنها عمل جراحی برای این بیماران توصیه می‌شود و درمان هورمونی همراه با پرتو درمانی را در صورت لزوم باید به پس از زایمان موکول کرد.

### تومورهای هماتولوژیک

زنان باردار مبتلا به لوسمی حاد یا لنفوم تهاجمی اغلب نیاز به شروع سریع شیمی درمانی دارند. از این رو، در اکثر موارد تشخیص داده شده در چند هفته اول بارداری، باید سقط جنین انجام شود، چرا که تأخیر در شروع درمان می‌تواند تأثیر قابل توجهی بر پیش آگهی بیمار داشته باشد.

در لنفوم، استفاده از رژیم‌های استاندارد ABVD (دوکسوروبیسین، بلئومایسین، وین بلاستین و داکاربازین) و CHOP (سیکلوفسفامید، هیدروکسی دوکسوروبیسین، وین کریستین و پردنیزون) را می‌توان پس از سه ماهه اول بارداری بی هیچ خطری به ترتیب در بیماران مبتلا به هوچکین و لنفوم غیر هوچکین تجویز کرد بدون آن که افزایش آشکاری در عوارض مربوط به جنین یا بارداری مشاهده شود. نشان داده شده است که استفاده از ریتوکسیماب در بیماران مبتلا به لنفوم سلول B، با کاهش سلول B نوزاد هنگام تولد در ارتباط است که به طور کلی برگشت پذیر است. از این رو، در بیمارانی که مجبور به استفاده از ریتوکسیماب در دوران بارداری می‌باشند، این دارو را می‌توان تجویز کرد، اما این مطلب را باید در نظر داشت که ممکن است این دارو تأثیری گذرا بر ایمنی جنین در هنگام زایمان داشته باشد. مدیریت لوکمی حاد در دوران بارداری بسیار چالش برانگیز است. ترجیحاً در دوران بارداری و حتی پس از سه ماهه اول باید از مصرف آنالوگ‌های آنتراسیکلین همانند دانوروبیسین و ایداروبیسین اجتناب کرد. این داروها بسیار چربی دوست هستند و صرف نظر از زمان تأثیرگذاریشان، به مقدار زیاد از جفت عبور می‌کنند و عوارض جدی برای جنین به همراه خواهند داشت. دوکسوروبیسین را می‌توان جایگزین این دارو کرد که در دوران بارداری کم خطرتر می‌باشد و نیز فعالیت قابل توجهی در لوکمی حاد دارد. بیماران مبتلا به لوسمی پرومیلوسیتیک نیاز به درمان با آل ترانس رتینوئیک اسید دارند که استفاده از آن در شروع سه ماهه دوم بارداری بی خطر است. نشان داده شده است که



استفاده از ایماتینیب در بیماران مبتلا به لوسمی میلوئیدی مزمن پس از سه ماهه اول بارداری خطری به همراه ندارد. هنگامی که درمان در سه ماهه اول مورد نیاز است، اینترفرون می‌تواند به عنوان یک جایگزین استفاده شود، چرا که یک مولکول بزرگ است و از جفت عبور نمی‌کند. علاوه بر این، داده‌های بالینی به طور واضح ایمنی استفاده از این دارو را در سه ماهه اول بارداری تأیید می‌کنند.

### تومورهای ژنیکولوژیک

سرطان سرویکس، دومین تومور شایعی است که در دوران بارداری تشخیص داده می‌شود. پرتو درمانی، درمان استاندارد در مراحل اولیه است، اما بارداری را به مخاطره می‌اندازد و باید از آن اجتناب کرد. در غیر اینصورت، سقط جنین باید صورت پذیرد. لنفادنکتومی باید در بیماران مبتلا به غدد لنفاوی مثبت مورد استفاده قرار گیرد و تا زمان زایمان، شیمی‌درمانی نئوآدجوانت با یک رژیم مبتنی بر سیس پلاتین بکار گرفته شود. سرطان اپیتلیال تخمدان اغلب در مراحل پیشرفته تشخیص داده می‌شود و نیاز به شیمی‌درمانی سیستمیک دارد. استفاده هفتگی از ترکیب پاکلی تاکسل و کربوپلاتین تا زمان زایمان توصیه می‌شود. هیچ گونه اطلاعات بالینی مبنی بر بی‌خطر بودن بواسیزوماب در دوران بارداری در دسترس نیست. با این حال، داده‌های بالینی، آنومالی‌های تکاملی و تداخل در رشد و نمو جنین را نشان داده‌اند. از این رو، در حال حاضر نباید از بواسیزوماب در دوران بارداری استفاده نمود. استفاده از رژیم‌های استاندارد BEP (بلئومایسین، اتوپوزاید و سیس پلاتین) یا EP (اتوپوزاید و سیس پلاتین) در طول بارداری میسر به نظر می‌رسد، اگر چه نشان داده شده است که استفاده از اتوپوزاید در دوران بارداری عوارض نسبتاً پرخطری را برای جنین و مادر به همراه دارد. پاکلی تاکسل و سین پلاتین می‌توانند به عنوان داروهای جایگزین مورد استفاده قرار گیرند. تا کنون هیچ گونه افزایش آشکاری در میزان مسمومیت جنین در اثر استفاده از این رژیم‌ها گزارش نشده است.





## فصل ۲ | درمان سرطان در بیماران با نارسایی کلیوی

دکتر علی یعقوبی جویباری

### مقدمه

نارسایی کلیوی به GFR کمتر از  $60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ ، اطلاق می‌گردد و وقتی برای سه ماه این وضعیت پایدار باقی بماند به عنوان نارسایی کلیوی مزمن نامیده خواهد شد. بطور روتین ارزیابی نارسایی کلیوی براساس سطح کراتینین انجام می‌شود، که یک تصویر ناکامل از عملکرد کلیه را برای ما فراهم می‌کند. توجه به این نکته ضروری است که سطح کراتینین خون خیلی خوب بیان کننده وضعیت GFR نخواهد بود: در مطالعه<sup>۱</sup> IRMA، ۴۳٪ بیماران با کراتینین نرمال از GFR بین ۶۰ تا ۹۰ میلی‌لیتر در دقیقه برخوردار بوده و ۱۶٪ GFR بین ۳۰ تا ۵۹ میلی‌لیتر در دقیقه داشتند.

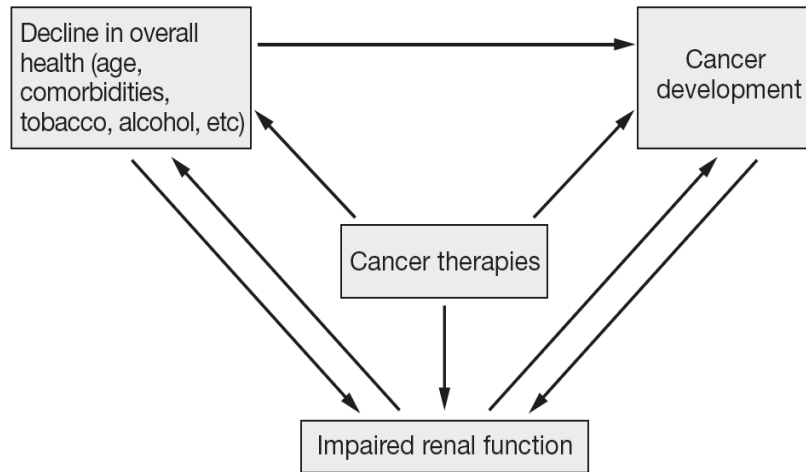
در سال ۲۰۰۷ دو مطالعه انجام شد تا به این سؤال که بهترین روش محاسبه GFR چیست پاسخ دهد. هر دو مطالعه نتیجه‌گیری کردند که عملکرد کلیه بوسیله متد<sup>۲</sup> MDRD یا فرمول Cockcroft-Gault قابل محاسبه است، ولی در افراد مسن هیچ متدی برای ارزیابی GFR به تأیید نرسید. چندین مطالعه جدید پیشنهاد می‌کنند که MDRD نسبت به روش کاککرافت - گالت در بیماران انکولوژی و افراد مسن از ارزش اعتباری بیشتری برخوردار می‌باشد. در نهایت در سال ۲۰۱۳، MDRD به عنوان روش پیشنهادی برای محاسبه GFR انتخاب شد. بطور متوسط، GFR بعد از سن ۴۰ سالگی ۰/۷۵ میلی‌لیتر در دقیقه در سال افت پیدا خواهد کرد. اما بطور متوسط یک سوم افراد

1. Renal Insufficiency and Anticancer Medications  
2. Modification of Diet in Renal Disease



مسن عملکرد کلیوی خود را در حد نرمال تا زمان مرگ حفظ می‌نمایند. پیشرفت‌های شگرف اخیر که در حوزه انکولوژی حاصل شده باعث افزایش بقای بیماران با سرطان‌های مختلف از جمله کولون، پستان، کلیه، سر و گردن و بدخیمی‌های خونی شده است. این بهبود در بقای بیماران بخشی به دلیل کشف روش‌های درمانی جدید است اما مدیریت عوارض درمان و بیماری و کشف زودرس عود بیماری نیز نقش بسزایی را ایفاء می‌کنند. اگر چه ایندکس درمانی کلی چنین روش‌هایی بهبود پیدا کرده است ولی آن‌ها به مولکول‌های نفروتوکسیکی نظیر نمک‌های پلاتینیوم، درمان‌های Anti-VEGF مواد حاجب<sup>۱</sup> و ریدی حاوی ید وابسته هستند. در ضمن بالا رفتن هرم سنی جامعه نیز موجب افزایش بروز سرطان شده است. احتمالاً ۶۰٪ موارد سرطان در سنین بالای ۶۵ سال دیده می‌شود که عملکرد کلیوی بطور متوسط ۴۰ درصد کاهش یافته است. در مطالعه IRMA، از ۴۶۸۴ بیمار سرطانی مورد ارزیابی، فقط ۷٪ بیماران کراتینین بیشتر از  $110 \mu\text{mol/L}$  ( $1/24 \text{mg/dl}$ ) داشتند. براساس محاسبات کاککرافت - گالت و MDRD، ۵۷/۴٪ و ۵۲/۹٪ عملکرد کلیوی نامتناسب را نشان می‌دادند. از بین ۷۱۸۱ نسخه‌ای که برای بیماران سرطانی ثبت شد، ۵۳/۴٪ بیماران یک تغییر دوز متناسب با عملکرد کلیوی نیاز داشتند. مطالعه IRMA2 نیز نشان می‌دهد که GFR کمتر از ۶۰ میلی‌لیتر در دقیقه یک ریسک فاکتور مستقل در مرگ زودرس محسوب می‌شود. برای کل جمعیت مورد مطالعه، نارسایی کلیه با یک کاهش بقاء ۸/۶ ماه در مقایسه با بیماران با عملکرد کلیوی مناسب همراه بود.

بطور خلاصه، نارسایی کلیوی یک وضعیت پزشکی شایع در بزرگسالان و افراد مسن بوده و پیش‌بینی کننده کاهش بقاء در این گروه می‌باشد، همانطور که در شکل ۱ نشان داده شد، سرطان و درمان‌های مرتبط با آن بر روی عملکرد کلیوی تأثیر گذاشته و این سیکل به دفعات زیاد تکرار می‌شود. بنابراین پزشک معالج با این درگیری ذهنی که چگونه عملکرد کلیوی بیمار را ارزیابی کرده و کاهش دوز مورد نیاز فرد را با توجه به GFR اعمال نماید که با اثربخشی درمانی این دارو منعی نداشته باشد مواجه است.



تغییرات در استراتژی درمانی بیمار در تمامی جنبه‌هایی که عملکرد کلیوی مناسب نیازمند است ضرورت دارد. این جنبه‌ها از درمان‌های اختصاصی سرطان (شیمی درمانی) تا اقدامات تسکینی (کنترل درد) و ارزیابی‌های تکمیلی (ماده حاجب سی تی اسکن) متفاوت می‌باشد.

## تجویز داروهای ضد سرطان در بیماران با نارسایی کلیوی

### شیمی درمانی

آگاهی ما در مورد فارماکولوژی مهارکننده‌های میتوزی در بیماران با نارسایی کلیوی کامل نبوده و نیازمند بررسی‌های بیشتری است. به صورت تئوری افزایش سمیت<sup>۱</sup> کلیوی بخاطر تأخیر در ترشح مواد دفعی از کلیه (کربوپلاتین، اگزالی پلاتین، متوتروکسات، بلئومایسین) یا داشتن یک متابولیت فعال (سیتارابین با دوز بالا) حاصل می‌شود. در چنین شرایطی کاهش دوز دارویی ضرورت دارد. نکته مهمی که چندین مطالعه نشان دادند این است که هیچ ارتباطی بین عملکرد کلیوی و افزایش سمیت



جدول ۱. تعدیل دوز در نارسایی کلیوی

Agent	Dose based on patient's creatinine clearance (CCr)			
	90–60 ml/min	60–30 ml/min	30–15 ml/min	<15 ml/min and/or haemodialysis
Ifosfamide	<b>Intermittent</b> dose/day: 1.5 to 3 g/m <sup>2</sup> ; dose/cycle: 5 to 10 g/m <sup>2</sup>			<b>Intermittent</b> dose/day: 1.13 to 2.25 g/m <sup>2</sup> dose/cycle: 3.75 to 7.5 g/m <sup>2</sup>
	<b>Continuous</b> dose/day: 5 to 8 g/m <sup>2</sup>	<b>Continuous</b> dose/day: 5 to 8 g/m <sup>2</sup>	<b>Continuous</b> dose/day: 5 to 8 g/m <sup>2</sup>	<b>Continuous</b> dose/day: 3.75 to 6 g/m <sup>2</sup>
Melphalan	<b>Oral</b> 0.15 to 0.25 mg/ kg/d	<b>Oral</b> 0.11 to 0.19 mg/kg/d per os for 4 to 7 days		<b>Oral</b> Multiple myeloma: 0.075 to 0.125 mg/kg/d per os for 4 to 7 days per os for 4 to 7 days
	<b>IV</b> 100 to 200 mg/m <sup>2</sup> or 2.5 to 5.0 mg/kg for 2 or 3 days	<b>IV</b> 75 to 150 mg/m <sup>2</sup> or 1.88 to 3.75 mg/kg for 2 or 3 days		<b>IV</b> 20 to 100 mg/m <sup>2</sup> or 1.25 to 2.5 mg/kg for 2 or 3 days
Carboplatin	Adjust according to patient using a formula such as the Calvert or Chatelut formula			
Cisplatin	50 to 120 mg/m <sup>2</sup> every 3 to 6 weeks	Not recommended. Carboplatin would be preferable despite a loss of activity (except for germinal tumour)		Not recommended. Carboplatin would be preferable despite a loss of activity (except for germinal tumour)
Oxaliplatin	85 or 100 mg/m <sup>2</sup> every 2 weeks or 130 mg/m <sup>2</sup> every 3 weeks			Contraindicated
Fludarabine	<b>IV</b> 25 mg/m <sup>2</sup> /d	<b>IV</b> 20 mg/m <sup>2</sup> /d	<b>IV</b> 15 mg/m <sup>2</sup> /d	<b>IV</b> 15 mg/m <sup>2</sup> /d
Methotrexate	<b>IV</b> Solid tumours: 30 to 50 mg/m <sup>2</sup>	<b>IV</b> Solid tumours: 20 to 40 mg/m <sup>2</sup>	<b>IV</b> Solid tumours: 15 to 25 mg/m <sup>2</sup>	Contraindicated
		High-dose methotrexate contraindicated		