



Original Article



Frequency of Accidental and Symptomatic Thromboembolic Events in Patients with Gastrointestinal Cancer

Erfan Rajabi^{1,*} , Sohrab Kolivand², Azar Pirdehghan³

¹ School of Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

² Department of Radiology, Faculty of Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

³ Department of Community Medicine, Faculty of Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

Abstract

Article history:

Received: 26 August 2022

Revised: 11 October 2022

Accepted: 13 November 2022

ePublished: 10 December 2022

***Corresponding author:** Erfan Rajabi, School of Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran.
Email: erfanrajabi542@gmail.com

Background and Objective: One of the complications that can cause significant death and disability in cancer patients is thromboembolic events. Since gastrointestinal cancers are among the most common cancers in the world and Iran, and there is little information about thromboembolic events associated with gastrointestinal cancers in Iran, this study was conducted to determine the frequency of asymptomatic and symptomatic thromboembolic events in patients with gastrointestinal cancer.

Materials and Methods: In this cross-sectional study, the files of patients with gastrointestinal cancer in Shahid Beheshti Hospital and Imam Khomeini Clinic in Hamadan city, Iran, during 2017-2021 were examined.

Results: In this study, 630 patients with gastrointestinal cancer were examined, and a total of 59 (9.4%) cases of thromboembolism were recorded. Most thromboses occurred in patients with stomach cancer ($P>0.05$). The relative frequencies of thrombosis in patients using and not using anticoagulants were 7.6% and 13.2%, respectively ($P<0.05$).

Conclusion: The occurrence of thrombosis in Iran is less than that in western societies and it is not related to the location of cancer, age, and gender. In the case of taking oral anticoagulants, the risk of thrombosis decreases. Most thromboembolic events occur during the first 6 months after cancer diagnosis and the first 3 months after the start of chemotherapy.

Keywords: Anticoagulants, Chemotherapy, Gastrointestinal Neoplasms, Thromboembolism.

Please cite this article as follows: Rajabi E, Kolivand S, Pirdehghan A. Frequency of Accidental and Symptomatic Thromboembolic Events in Patients with Gastrointestinal Cancer. *Avicenna J Clin Med.* 2022; 29(3): 161-168. DOI: 10.32592/ajcm.29.3.161.



فراوانی انواع وقایع ترومبوآمبولیک اتفاقی و علامت‌دار در بیماران مبتلا به سرطان دستگاه گوارش

عرفان رجبی^{۱*} ID، سهراب کولیوند^۲، آذر پیردهقان^۳^۱ دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران^۲ گروه رادیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران^۳ گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

چکیده

سابقه و هدف: یکی از عوارضی که می‌تواند باعث مرگ‌ومیر و ناتوانی‌های قابل‌ملاحظه‌ای در بیماران مبتلا به سرطان شود، وقایع ترومبوآمبولیک است. از آنجاکه سرطان‌های ناشی از دستگاه گوارش از شایع‌ترین سرطان‌ها در سراسر جهان و ایران است و اطلاعات کمی در مورد وقایع ترومبوآمبولیک همراه با سرطان‌های گوارشی در ایران وجود دارد، این مطالعه با هدف تعیین فراوانی وقایع ترومبوآمبولیک بدون علامت و علامت‌دار در بیماران مبتلا به سرطان دستگاه گوارش انجام شد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه مقطعی، پرونده بیماران مبتلا به سرطان دستگاه گوارش بیمارستان شهید بهشتی و کلینیک امام خمینی همدان طی سال‌های ۱۳۹۶-۱۴۰۰ مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها: ۶۳۰ بیمار مبتلا به سرطان دستگاه گوارش مورد بررسی قرار گرفتند که در مجموع ۵۹ مورد (۹/۴ درصد) ترومبوآمبولی ثبت گردید. بیشترین ترومبوزها در بیماران مبتلا به سرطان معده رخ داده است ($P > 0.05$). فراوانی نسبی ترومبوز در بیمارانی که آنتی‌کواگولان مصرف می‌کردند ۷/۶ درصد و در بیمارانی که آنتی‌کواگولان مصرف نمی‌کردند ۱۳/۲ درصد بود ($P < 0.05$).

نتیجه‌گیری: وقوع ترومبوز در بیماران سرطانی ایران نسبت به جوامع غربی کمتر می‌باشد و همچنین ارتباطی با محل سرطان، سن و جنسیت ندارد. در صورت مصرف آنتی‌کواگولان، ریسک بروز ترومبوز کاهش می‌یابد. بیشترین وقایع ترومبوآمبولیک طی ۶ ماهه اول پس از تشخیص سرطان و طی ۳ ماهه اول پس از شروع کموتراپی رخ می‌دهد.

واژگان کلیدی: آنتی‌کواگولان، ترومبوآمبولی، سرطان‌های دستگاه گوارش، شیمی‌درمانی

تاریخچه مقاله:

دریافت: ۱۴۰۱/۰۶/۰۴

ویرایش: ۱۴۰۱/۰۷/۱۹

پذیرش: ۱۴۰۱/۰۸/۲۲

انتشار: ۱۴۰۱/۰۹/۱۹

تمامی حقوق نشر برای دانشگاه علوم پزشکی همدان محفوظ است.

* نویسنده مسئول: عرفان رجبی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران
ایمیل: erfanzajabi542@gmail.com

استناد: رجبی، عرفان؛ کولیوند، سهراب؛ پیردهقان، آذر. فراوانی انواع وقایع ترومبوآمبولیک اتفاقی و علامت‌دار در بیماران مبتلا به سرطان دستگاه گوارش. مجله پزشکی بالینی ابن سینا، تابستان ۱۴۰۱؛ ۲۹(۳): ۱۶۸-۱۶۱.

مقدمه

[۲]. میزان بروز سرطان در کشورهای مختلف متفاوت است. پنج سرطان رایج (به‌جز سرطان پوست) در مردان ایرانی سرطان معده، پروستات، مثانه، کولورکتال و مری و در زنان سرطان پستان، کولورکتال، معده، مری و تیروئید است [۳].

وقایع ترومبوآمبولیک که شامل (Deep vein thrombosis) DVT و (Pulmonary embolism) PE است، باعث مرگ‌ومیر قلبی و عروقی و ناتوانی و همچنین بیماری روانی و پریشانی عاطفی

یکی از شایع‌ترین سرطان‌ها، سرطان‌های ناشی از دستگاه گوارش است که سالانه باعث بیش از ۲/۷ میلیون مرگ در جهان و تقریباً ۱۴۵ هزار مرگ در ایالات متحده می‌شود. سرطان مری، معده، پانکراتوبیلیاری، هیپاتوبیلیاری، روده باریک، کولورکتال و آنال، سرطان‌های ناشی از دستگاه گوارش هستند [۱]. در ایران سرطان دومین گروه بیماری‌های مزمن غیرواگیر و سومین عامل مرگ‌ومیر پس از بیماری‌های قلبی، تصادفات و سایر پدیده‌های طبیعی است

مطالعه مشابه در همدان و مناطق غربی کشور، این مطالعه با هدف تعیین فراوانی وقایع ترومبوآمبولیک بدون علامت و علامت‌دار در بیماران مبتلا به سرطان دستگاه گوارش انجام شد.

روش کار

در این مطالعه مقطعی پرونده تمام بیماران مبتلا به سرطان دستگاه گوارش بیمارستان شهید بهشتی و کلینیک امام خمینی همدان بررسی شد که طی سال‌های ۱۳۹۶-۱۴۰۰ مراجعه داشتند. اطلاعات بیماران شامل سن، جنس، محل سرطان، نوع شیمی‌درمانی، مصرف داروهای آنتی کوآگولان، زمان تشخیص سرطان، زمان وقوع ترومبوآمبولی، زمان شروع شیمی‌درمانی، محل وقوع ترومبوآمبولی در بدن در چک‌لیست ثبت شد. سرطان‌های دستگاه گوارش در این پژوهش شامل سرطان مری، معده، پانکراس، روده باریک، کولون، رکتوم، کبد و مجاری صفراوی بود. همچنین ارزیابی پرونده‌ها از نظر علائم آمبولی ریوی (سرفه، هموپتزی، درد قفسه سینه، تنگی نفس)، DVT (ادم و تندرنس اندام‌ها) و ترومبوز عروق احشایی (درد شکم و خون‌ریزی گوارش تحتانی) در بیمارانی بررسی شد که دچار ترومبوآمبولی شده بودند.

تأیید وجود ترومبوآمبولی در بیماران با استفاده از سونوگرافی (از بین رفتن قابلیت فشرده شدن ورید، مشاهده مستقیم ترومبوز در عروق)، سونوگرافی کالر داپلر (نبود جریان رنگی خون در عروق، عدم افزایش جریان با فشرده شدن ماهیچه ساق پا)، سی‌تی آنژیوگرافی (یک نقص پرشدگی filling defect در عروق پس از استفاده از ماده حاجب)، MR Angiography (یک نقص پرشدگی در عروق با یا بدون استفاده از گادولینیوم به همراه افزایش ضخامت دیواره عروق ادم اطراف عروق) و آنژیوگرافی (مشاهده مستقیم ترومبوز) بود. معیار ارزیابی موارد اتفاقی ترومبوآمبولی، بیماران مبتلا به سرطان دستگاه گوارش بودند که بدون داشتن علائمی مبنی بر وجود ترومبوز (شامل سرفه، هموپتزی، درد قفسه سینه، تنگی نفس، ادم و تندرنس اندام‌ها، درد شکم و خون‌ریزی گوارش تحتانی) به‌منظور staging یا restaging سرطان خود یا بررسی بیشتر اختلالات آزمایشگاهی مورد تصویربرداری قرار گرفته بودند.

معیار ورود مطالعه بیماران مبتلا به سرطان‌های دستگاه گوارش شامل سرطان مری، معده، پانکراتوبیلیاری، هیپاتوبیلیاری کارسینوما، روده باریک، کولورکتال و آنال بودند که طی سال‌های ۱۳۹۶-۱۴۰۰ مراجعه داشته‌اند. معیارهای خروج از مطالعه نیز عبارت بودند از: بیمارانی که رادیوتراپی می‌شدند، بیمارانی که طی ۱۲ هفته قبل از مراجعه به مراکز درمانی تحت عمل جراحی قرار گرفته بودند و همچنین کسانی که دچار سرطان دوم شده بودند.

نمونه‌گیری تا تکمیل شدن حجم نمونه ادامه یافت. داده‌های گردآوری شده با نرم‌افزار SPSS تجزیه و تحلیل شد. فراوانی متغیرها با جدول و نمودار نمایش داده شده است. تحلیل آماری متناسب با نوع متغیرها از جمله آزمون کای اسکوئر (Chi Square) و آزمون تی انجام شد.

می‌شود. در ایالات متحده، Surgeon General تخمین زده سالانه ۱۰۰ تا ۱۸۰ هزار مرگ ناشی از PE رخ می‌دهد و اعلام کرده است PE شایع‌ترین علت قابل پیشگیری مرگ در بیماران بستری در بیمارستان است [۴]. در بیماران مبتلا به سرطان، خطر ترومبوآمبولی‌های وریدی و شریانی افزایش می‌یابد. حوادث ترومبوآمبولیک دومین علت مرگ در مبتلایان به سرطان هستند [۱]. تخمین زده شده است ۲۰ درصد از مرگ‌ومیرهای ناشی از ترومبوآمبولی در بین بیماران مبتلا به سرطان رخ می‌دهد و خطر مرگ در بیماران مبتلا به سرطان همراه با ترومبوآمبولی وریدی (Venous thromboembolism: VTE)، سه برابر بیماران سرطانی بدون ترومبوآمبولی وریدی است [۵].

ترومبوآمبولی وریدی یکی از عوارض شایع بدخیمی است. در بیشتر موارد، حوادث ترومبوآمبولی در شرایط بدخیمی با شواهد بالینی رخ می‌دهد [۶، ۷]. ترومبوآمبولی وریدی آشکار بالینی در حدود ۱۰ درصد از بیماران مبتلا به سرطان رخ می‌دهد، اما در اتوپسی‌های انجام‌شده روی بیماران مبتلا به سرطان میزان بیشتری از وقایع ترومبوآمبولیک توصیف شده است [۸-۱۲]. تحقیقات گسترده‌ای در زمینه نوع بدخیمی و خطر ترومبوز وریدی منتشر شده است. به‌طور کلی، سرطان پانکراس، مغز، ریه و تخمدان بیشترین خطر را ایجاد می‌کنند. علاوه بر این، در مقالات خطرات زیادی برای سرطان لنفوم، میلوم، کلیه، معده و استخوان گزارش شده است. به‌طور کلی خطرات نسبتاً کمی در بیماران مبتلا به سرطان پستان یا پروستات مشاهده می‌شود [۱۳-۱۷].

خطر کلی ترومبوآمبولی وریدی در بیماران بستری بیشتر است، اما بیشتر حوادث ترومبوآمبولی وریدی در بیماران سرپایی رخ می‌دهد (حدود ۸۰ درصد)؛ زیرا بیشتر بیماران مبتلا به سرطان در محیط سرپایی درمان می‌شوند [۱۸]. بیشتر بیماران بستری مبتلا به سرطان و یک وضعیت حاد پزشکی، در طول بستری نیاز به ترومبوپروفیلاکسی دارند. ترومبوپروفیلاکسی به‌طور معمول برای همه بیماران سرطانی توصیه نمی‌شود. ترومبوپروفیلاکسی با اپیکسابان، ریواروکسابان یا LMWH (Low molecular weight heparin) را می‌توان برای بیماران سرپایی مبتلا به سرطان تجویز کرد که خطر ترومبوآمبولی زیادی دارند [۱۹]. به بیماران سرپایی پرخطر مبتلا به سرطان (امتیاز Khorana ۲ یا بیشتر قبل از شروع رژیم شیمی‌درمانی سیستمیک جدید) ممکن است ترومبوپروفیلاکسی با اپیکسابان، ریواروکسابان یا هپارین با وزن مولکولی پایین (LMWH) پیشنهاد شود؛ مشروط بر اینکه عوامل خطر قابل توجهی برای خون‌ریزی و تداخلات دارویی وجود نداشته باشد [۱۹].

باتوجه به مطالب گفته‌شده، بیماران مبتلا به سرطان دستگاه گوارش ممکن است دچار وقایع ترومبوآمبولیک شوند. این عارضه باعث مرگ‌ومیر و ناتوانی‌های قابل‌ملاحظه‌ای در این بیماران می‌شود. از آنجا که فراوانی وقایع ترومبوآمبولیک در بیماران مبتلا به سرطان در ایران به‌خوبی شناخته نشده است و به دلیل انجام نشدن

نتایج

در این مطالعه ۶۳۰ بیمار مبتلا به سرطان دستگاه گوارش بررسی شدند که طی سال‌های ۱۳۹۶ تا ۱۴۰۰ مراجعه داشتند. از این تعداد ۲۳۰ نفر زن (۳۶/۵ درصد) و ۴۰۰ نفر مرد (۶۳/۵ درصد) بودند. بر اساس جنسیت، ۲۱ مورد (۹/۱ درصد) ترومبوآمبولی در زن‌ها رخ داد که ۳ مورد آن بدون علامت (۱/۳ درصد) و ۱۸ مورد علامت‌دار (۷/۸ درصد) بودند. در مردان ۳۸ مورد ترومبوز (۹/۶ درصد) رخ داد که ۱۱ مورد آن بدون علامت (۲/۸ درصد) و ۲۷ مورد علامت‌دار (۶/۸ درصد) بود. ارتباط جنسیت با ترومبوآمبولی‌های بدون علامت و علامت‌دار با آزمون کای‌اسکوئر بررسی شد. طبق این آزمون ارتباط معناداری بین آن‌ها وجود نداشت ($P=0/878$).

میانگین سنی بیماران مطالعه‌شده $63/72 \pm 13/1$ سال (در بازه سنی ۱۵ تا ۹۲ سال) بود. برای تحلیل بهتر داده‌ها، داده‌های مربوط به سن بیماران در ۴ دسته و چارک مربوط به خود قرار گرفتند که شامل گروه اول (۱۶ تا ۵۶ سال) $25/4$ درصد، گروه دوم (۵۷ تا ۶۴

سال) $24/8$ درصد، گروه سوم (۶۵ تا ۷۳ سال) $26/5$ درصد و گروه چهارم (۷۴ تا ۹۲ سال) $23/3$ درصد بود. ارتباط سن با ترومبوآمبولی‌های بدون علامت و علامت‌دار با آزمون آماری بررسی شد که رابطه معناداری بین آن‌ها مشاهده نشد ($P=0/715$).

از بین ۶۳۰ بیمار مبتلا به سرطان دستگاه گوارش، در ۵۹ نفر (۹/۴ درصد) ترومبوآمبولی رخ داد که به ترتیب فراوانی نسبی محل وقوع ترومبوز شامل ۲۶ مورد DVT (۴۴/۱ درصد)، ۱۷ مورد SVT (Splenic vein thrombosis) (۲۸/۸ درصد)، ۱۱ مورد PE (۱۸/۶ درصد)، ۳ مورد در آنورت شکمی (۵/۱ درصد)، ۲ مورد CVT (Cerebral venous thrombosis) (۳/۴ درصد) بود.

بر اساس محل سرطان، ۷/۸ درصد ترومبوآمبولی در زمینه سرطان معده، ۹/۶ درصد کولون، ۲۰/۴ درصد پانکراس، ۱۱ درصد مری، ۴/۳ درصد رکتوم، ۳۳ درصد روده باریک، ۹/۱ درصد کبد و ۸/۳ درصد در زمینه سرطان مجاری صفراوی رخ داده است. ارتباط محل سرطان با ترومبوآمبولی‌های بدون علامت و علامت‌دار با آزمون آماری بررسی شد که رابطه معناداری بین آن‌ها دیده نشد ($P=0/113$) (جدول ۱).

جدول ۱: توزیع فراوانی وقایع ترومبوآمبولیک بدون علامت و علامت‌دار در بیماران مبتلا به سرطان دستگاه گوارش بر اساس محل سرطان

مجموع	ترومبوآمبولی			تعداد	
	بدون علامت	علامت‌دار	بدون ترومبوز		
۷۳	۴	۴	۶۵	تعداد	مری
۱۰۰	۵/۵	۵/۵	۸۹	درصد از محل سرطان	
۱۱/۶	۲۸/۶	۸/۹	۱۱/۴	درصد از ترومبوآمبولی	
۱۱/۶	۰/۶	۰/۶	۱۰/۳	درصد از کل	
۲۹۱	۲	۲۰	۲۶۹	تعداد	معده
۱۰۰	۰/۷	۶/۹	۹۲/۴	درصد از محل سرطان	
۴۶/۲	۱۴/۳	۴۴/۴	۴۷/۱	درصد از ترومبوآمبولی	
۴۶/۲	۰/۳	۳/۲	۴۲/۷	درصد از کل	
۳	۰	۱	۲	تعداد	روده باریک
۱۰۰	۰	۳۳/۳	۶۶/۷	درصد از محل سرطان	
۰/۵	۰	۲/۲	۰/۴	درصد از ترومبوآمبولی	
۰/۵	۰	۰/۲	۰/۳	درصد از کل	
۱۳۵	۳	۱۰	۱۲۲	تعداد	کولون
۱۰۰	۲/۲	۷/۴	۹۰/۴	درصد از محل سرطان	
۲۱/۴	۲۱/۴	۲۲/۲	۲۱/۴	درصد از ترومبوآمبولی	
۲۱/۴	۰/۵	۱/۶	۱۹/۴	درصد از کل	
۴۷	۰	۲	۴۵	تعداد	رکتوم
۱۰۰	۰	۴/۳	۹۵/۷	درصد از محل سرطان	
۷/۵	۰	۴/۴	۷/۹	درصد از ترومبوآمبولی	
۷/۵	۰	۰/۳	۷/۱	درصد از کل	
۱۱	۱	۰	۱۰	تعداد	کبد
۱۰۰	۹/۱	۰	۹۰/۹	درصد از محل سرطان	
۱/۷	۷/۱	۰	۱/۸	درصد از ترومبوآمبولی	
۱/۷	۰/۲	۰	۱/۶	درصد از کل	

۴	۰	۰	۴	تعداد	کیسه صفا
۱۰۰	۰	۰	۱۰۰	درصد از محل سرطان	
۰/۶	۰	۰	۰/۷	درصد از ترومبوآمبولی	
۰/۶	۰	۰	۰/۶	درصد از کل	
۱۲	۰	۱	۱۱	تعداد	مجاری صفراوی
۱۰۰	۰	۸/۳	۹۱/۷	درصد از محل سرطان	
۱/۹	۰	۲/۲	۱/۹	درصد از ترومبوآمبولی	
۱/۹	۰	۰/۲	۱/۷	درصد از کل	
۵۴	۴	۷	۴۳	تعداد	پانکراس
۱۰۰	۷/۴	۱۳	۷۹/۶	درصد از محل سرطان	
۸/۶	۲۸/۶	۱۵/۶	۷/۵	درصد از ترومبوآمبولی	
۸/۶	۰/۶	۱/۱	۶/۸	درصد از کل	
۶۳۰	۱۴	۴۵	۵۷۱	تعداد	مجموع
۱۰۰	۲/۲	۷/۱	۹۰/۶	درصد از محل سرطان	
۱۰۰	۱۰۰	۱۰۰	۱۰۰	درصد از ترومبوآمبولی	
۱۰۰	۲/۲	۷/۱	۹۰/۶	درصد از کل	

درصد (جدول ۳).

از بین ۶۳۰ بیمار مبتلا به سرطان دستگاه گوارش، ۵۸۶ بیمار (۹۳ درصد) کموتراپی دریافت کردند. ۴۴ بیمار (۷ درصد) کموتراپی دریافت نکردند. ۱۳۵ بیمار (۲۱/۴ درصد) رژیم کموتراپی همراه با سیس پلاتین و ۶۶ بیمار (۱۰/۵ درصد) رژیم کموتراپی بدون سیس پلاتین داشتند. نوع رژیم کموتراپی برای ۳۸۵ بیمار (۶۱/۱ درصد) در پرونده ذکر نشده بود. از بین ۲۰۱ بیمار مبتلا به سرطان که نوع کموتراپی آن‌ها در پرونده ذکر شده بود، ۱۸ مورد (۹ درصد) ترومبوز داشتند که ۷ مورد (۳/۵ درصد) آن با رژیم کموتراپی همراه سیس پلاتین و ۱۱ مورد با رژیم کموتراپی‌های بدون علامت و علامت‌دار با آزمون آماری بررسی شد که ارتباط معناداری بین آن‌ها وجود داشت ($P=0/007$).

محدوده زمانی وقوع ترومبوآمبولی پس از تشخیص سرطان به ۶ بازه زمانی تقسیم شد که عبارت بودند از: بیش از ۳ ماه قبل از تشخیص سرطان (۰ مورد، ۰ درصد)، ۱ تا ۳ ماه قبل از تشخیص سرطان (۴ مورد، ۶/۸ درصد)، ۰ تا ۶ ماه بعد از تشخیص سرطان (۳۴ مورد، ۵۷/۶ درصد)، ۷ تا ۱۲ ماه بعد از تشخیص سرطان (۹ مورد، ۱۵/۳ درصد)، ۱۲ تا ۲۴ ماه بعد از تشخیص سرطان (۸ مورد، ۱۳/۵ درصد) و بیش از ۲۴ ماه بعد از تشخیص سرطان (۴ مورد، ۶/۷ درصد) (جدول ۲).

محدوده زمانی وقوع ترومبوآمبولی پس از شروع کموتراپی به ۴ بازه زمانی تقسیم شد که عبارت بودند از: قبل از کموتراپی (۶ مورد، ۱۴/۶ درصد)، ۰ تا ۳ ماه پس از شروع کموتراپی (۱۶ مورد، ۲۴/۴ درصد)، ۳ تا ۱۲ ماه پس از شروع کموتراپی (۱۰ مورد، ۱۷/۴ درصد) و بیش از ۱۲ ماه پس از شروع کموتراپی (۹ مورد، ۱۶/۳ درصد).

جدول ۲: توزیع محدوده زمانی وقایع ترومبوآمبولیک بعد از تشخیص سرطان در بیماران مبتلا به سرطان دستگاه گوارش

مجموع	ترومبوآمبولی			تعداد	بدون ترومبوز	تعداد	بدون ترومبوز	محدوده زمانی ترومبوز بعد از تشخیص سرطان
	بدون علامت	علامت‌دار	بدون علامت					
۵۷۱	۰	۰	۵۷۱	۵۷۱	۰	۵۷۱	۰	بدون ترومبوز
۹۱/۲	۰	۰	۹۱/۲	۹۱/۲	۰	۹۱/۲	۰	درصد
۳۴	۱۲	۲۲	۰	۳۴	۰	۳۴	۰	۰ تا ۶ ماه بعد از تشخیص سرطان
۵/۴	۱/۹	۳/۵	۰	۵/۴	۰	۵/۴	۰	درصد
۹	۰	۹	۰	۹	۰	۹	۰	۷ تا ۱۲ ماه بعد از تشخیص سرطان
۱/۴	۰	۱/۴	۰	۱/۴	۰	۱/۴	۰	درصد
۸	۲	۶	۰	۸	۰	۸	۰	طی سال دوم بعد از تشخیص سرطان
۱/۳	۰/۳	۱	۰	۱/۳	۰	۱/۳	۰	درصد
۴	۰	۴	۰	۴	۰	۴	۰	بیش از دو سال بعد از تشخیص سرطان
۰/۶	۰	۰/۶	۰	۰/۶	۰	۰/۶	۰	درصد
۶۲۶	۱۴	۴۱	۵۷۱	۶۲۶	۱۴	۵۷۱	۱۴	تعداد
۱۰۰	۲/۲	۶/۵	۹۱/۲	۱۰۰	۲/۲	۹۱/۲	۶/۵	درصد

جدول ۳: توزیع محدوده زمانی وقایع ترومبوآمبولیک بعد از شروع شیمی‌درمانی در بیماران مبتلا به سرطان دستگاه گوارش

مجموع	ترومبوآمبولی			تعداد	بدون کموتراپی
	بدون علامت	علامت‌دار	بدون ترومبوز		
۵۸۹	۴	۱۴	۵۷۱	۹۴/۴	بدون کموتراپی
۱۶	۴	۱۲	۰	۲/۲	تعداد
۲/۶	۰/۶	۱/۹	۰	۹۱/۵	درصد
۱۰	۱	۹	۰	۰ تا ۳ ماه بعد از شروع	تعداد
۱/۶	۰/۲	۱/۴	۰	کموتراپی	درصد
۹	۲	۷	۰	۳ تا ۱۲ ماه بعد از شروع	تعداد
۱/۴	۰/۳	۱/۱	۰	کموتراپی	درصد
۶۲۴	۱۱	۴۲	۵۷۱	بیش از ۱۲ ماه بعد از شروع	تعداد
۱۰۰	۱/۸	۶/۷	۹۱/۵	کموتراپی	درصد
				مجموع	

جدول ۴: توزیع فراوانی وقایع ترومبوآمبولیک بدون علامت و علامت‌دار در بیماران مبتلا به سرطان دستگاه گوارش که به دلیل ترومبوپروفیلاکسی، داروی آنتی‌کوآگولان دریافت کردند

مجموع	ترومبوآمبولی			تعداد	دارد
	بدون علامت	علامت‌دار	بدون ترومبوز		
۴۳۲	۳	۳۰	۳۹۹	۹۲/۴	مصرف آنتی‌کوآگولان
۱۰۰	۰/۷	۶/۹	۱۷۲	۸۶/۹	ندارد
۱۹۸	۱۱	۱۵	۱۷۲	۵۷۱	مجموع
۱۰۰	۵/۶	۷/۶	۹۰/۶	۹۰/۶	
۶۳۰	۱۴	۴۵	۵۷۱		
۱۰۰	۲/۲	۷/۱	۹۰/۶		

۶ نفر (۳۵/۳ درصد) بدون علائم تنگی نفس، خستگی، سرفه، درد قفسه سینه یا هموپتزی بودند [۲۰]. در مطالعه‌ای که مرتضوی‌زاده و همکاران در سال ۲۰۱۷ در ایران و در شهر یزد انجام دادند، از بین ۶۱۴ بیمار مبتلا به سرطان دستگاه گوارش، ۲۲ بیمار (۳/۶ درصد) دچار VTE شدند [۲۱]. در نتیجه فراوانی VTE در مطالعه حاضر نسبت به مطالعه‌ای که در آمریکا انجام شد، کمتر و نسبت به مطالعه‌ای که در ایران برای ترومبوآمبولی‌های علامت‌دار انجام شد، بیشتر است.

مطالعه حاضر گزارش می‌دهد ارتباط معنی‌داری بین محل سرطان و VTE علامت‌دار و بدون علامت وجود ندارد که این یافته برخلاف مطالعات Key و همکاران است که گزارش دادند بروز VTE در سرطان پانکراس و معده بیشترین میزان را دارد [۱۹]. در مطالعه مرتضوی‌زاده که در ایران انجام شد نیز تفاوت معنی‌داری بین وقوع ترومبوز و محل سرطان یافت نشد [۲۱]. در این مطالعه ارتباط معناداری بین وقوع ترومبوز و سن و جنس در بیماران مبتلا به سرطان دستگاه گوارش وجود نداشت. همچنان که در مطالعه مرتضوی‌زاده نیز ارتباط معناداری یافت نشد.

از بین ۲۰۱ بیمار مبتلا به سرطان دستگاه گوارش (۱۳۵ بیمار رژیم کموتراپی همراه با سیس‌پلاتین و ۶۶ بیمار رژیم بدون سیس‌پلاتین) که نوع کموتراپی آنان مشخص بود، ۷ مورد VTE در

از بین ۶۳۰ بیمار مبتلا به سرطان دستگاه گوارش، ۴۳۲ بیمار (۶۸/۵ درصد) آنتی‌کوآگولان مصرف کردند و ۱۹۸ بیمار (۳۱/۵ درصد) آنتی‌کوآگولان مصرف نکردند. بر اساس مصرف آنتی‌کوآگولان، ۷/۶ درصد ترومبوز هم‌زمان با مصرف آنتی‌کوآگولان رخ داد. ۱۳/۲ درصد ترومبوز نیز بدون مصرف آنتی‌کوآگولان اتفاق افتاد. نتایج نشان داد بین مصرف آنتی‌کوآگولان با ترومبوآمبولی‌های بدون علامت و علامت‌دار ارتباط معناداری وجود دارد ($P=0/028$) (جدول ۴).

بحث

در این مطالعه ۶۳۰ بیمار مبتلا به سرطان دستگاه گوارش (از سال ۱۳۹۶ تا ۱۴۰۰) به‌منظور ارزیابی فراوانی نسبی انواع وقایع ترومبوآمبولیک بدون علامت و علامت‌دار بررسی شدند. طبق مطالعه حاضر، فراوانی انواع وقایع ترومبوآمبولیک بدون علامت و علامت‌دار در بیماران مبتلا به سرطان دستگاه گوارش ۹/۴ درصد بود که ۴۵ مورد (۷۶/۳ درصد) آن با علامت و ۱۴ مورد (۲۳/۷ درصد) بدون علامت رخ داده بود. در مطالعه Singh و همکاران در سال ۲۰۱۰ در آمریکا، از بین ۲۲۰ بیمار مبتلا به سرطان دستگاه گوارش، ۶۰ بیمار (۲۷/۳ درصد) دچار حوادث ترومبوآمبولیک شدند. از ۳۲ بیمار مبتلا به DVT، ۱۶ نفر (۵۰ درصد) بدون علامت کشف شد و از ۱۷ بیمار مبتلا به آمبولی ریه،

ترومبوز کاهش می‌یابد.

طبق این مطالعه، فراوانی وقایع ترومبوآمبولیک در بیماران مبتلا به سرطان در ایران نسبت به جوامع غربی کمتر است. می‌توان برای این یافته چند دلیل ذکر کرد؛ اول اینکه، همه موارد DVT علامت‌دار بودند و هیچ مورد بدون علامتی یافت نشد. در ایران برنامه غربالگری برای یافتن ترومبوز در بیماران مبتلا به سرطان نداریم که در نتیجه باعث نادیده گرفته شدن ترومبوزهای احتمالی بدون علامت در بیماران می‌شود. دوم اینکه، در مطالعات گذشته که در ایران و سایر کشورهای آسیایی مانند کره جنوبی و تایوان با هدف بررسی میزان وقوع ترومبوز در بیماران دستگاه گوارش انجام شده [۲۱، ۲۸-۳۰]، میزان ترومبوز کمتر از جوامع غربی است؛ بنابراین، می‌توان این گونه نتیجه گرفت که میزان وقوع ترومبوز در نژادهای مختلف متفاوت است.

نتیجه‌گیری

نتیجه نهایی اینکه وقوع ترومبوز در ایران نسبت به جوامع غربی کمتر است. همچنین وقوع ترومبوآمبولی با محل سرطان ارتباطی ندارد، بنابراین، شروع ترومبوپروفیلاکسی در بیماران مبتلا به سرطان در کشور باید کمی با احتیاط انجام شود. در این مطالعه مشخص شد در صورت مصرف آنتی‌کوآگولان خطر بروز ترومبوز در بیماران مبتلا به سرطان دستگاه گوارش کاهش می‌یابد. همچنین همسو با سایر مطالعات مشخص شد بیشترین وقایع ترومبوآمبولیک در بیماران مبتلا به سرطان طی ۶ ماه اول پس از تشخیص سرطان و ۳ ماه اول پس از شروع کموتراپی رخ می‌دهد؛ بنابراین، بیماران مبتلا به سرطان باید طی ماه‌های اول تشخیص سرطان از نظر ترومبوز ارزیابی شوند و آموزش‌های لازم درباره علائم ترومبوز به آن‌ها داده شود و در صورت وجود خطر زیاد برای وقوع ترومبوز، ترومبوپروفیلاکسی شروع شود.

تشکر و قدردانی

این مقاله از پایان‌نامه دوره پزشکی عمومی مصوب دانشگاه علوم پزشکی همدان به شماره ۹۹۰۹۱۱۶۲۷۴ گرفته شده است. بدین‌وسیله از تمام اساتیدی که با راهنمایی‌های ارزنده خود کمک شایانی در انجام این پژوهش داشتند، تشکر می‌کنیم.

تضاد منافع

این مطالعه هیچ‌گونه تضاد منافی برای نویسندگان نداشته است.

ملاحظات اخلاقی

این طرح با شناسه IR.UMSHA.REC.1399.604 در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی همدان تأیید شد. همچنین تمام موازین اخلاقی و پژوهشی در این مطالعه رعایت شده است.

سهم نویسندگان

نویسنده اول (پژوهشگر اصلی): مسئول مکاتبات، طراحی پروژه، تدوین پروپوزال، تدوین بخش مقدمه، نتایج، بحث و نگارش مقاله (۷۰ درصد)؛ نویسنده دوم (پژوهشگر اصلی): مشارکت در طراحی پروژه، بازنگری متون، ویرایش علمی مقاله (۲۰ درصد)؛ نویسنده سوم (پژوهشگر همکار): مشارکت در طراحی پروژه و تدوین بخش روش‌شناسی (۱۰ درصد).

بیماران دارای رژیم کموتراپی همراه با سیس‌پلاتین و ۱۱ مورد VTE در بیماران دارای رژیم کموتراپی بدون سیس‌پلاتین رخ داد. در نتیجه فراوانی وقوع ترومبوآمبولی در رژیم کموتراپی بدون سیس‌پلاتین بیشتر از رژیم کموتراپی همراه با سیس‌پلاتین است. این یافته برخلاف مطالعه Zahir و همکاران در سال ۲۰۱۷ در پاکستان است که مشخص کردند بیمارانی که شیمی‌درمانی بر پایه سیس‌پلاتین دارند، احتمال بروز VTE در آن‌ها بیشتر است [۲۲].

در مطالعه حاضر مشخص شد فراوانی نسبی ترومبوز در بیمارانی که آنتی‌کوآگولان مصرف می‌کردند، ۷/۶ درصد و در بیمارانی که آنتی‌کوآگولان مصرف نمی‌کردند، ۱۳/۲ درصد بود. در نتیجه فراوانی نسبی وقوع ترومبوآمبولی در بیمارانی که آنتی‌کوآگولان مصرف نمی‌کنند، بیشتر از بیمارانی است که آنتی‌کوآگولان مصرف می‌کنند. مطالعه Pederson و همکاران در سال ۲۰۱۰ مشخص کرد بروز تجمعی ترومبوآمبولی وریدی طی ۹۰ روز پس از عمل جراحی در بین بیماران با تعویض کامل لگن که ترومبوپروفیلاکسی دارویی دریافت کردند، ۱ درصد بود [۲۳]. طبق مطالعات انجام‌شده، بیمارانی که به دلیل ترومبوآمبولی تحت درمان با داروهای آنتی‌کوآگولان هستند و پلاکت کمتر از ۸۰ هزار دارند، خطر خون‌ریزی مائور در آن‌ها ۵/۸ درصد است [۲۴]. در صورت داشتن پلاکت کمتر از ۸۰ هزار خطر بروز ترومبوز در بیماران ۲ تا ۴ برابر افزایش می‌یابد [۲۵].

نتایج نشان داد از بین ۶۳۰ بیمار مبتلا به سرطان دستگاه گوارش، ۵۹ مورد (۹/۴ درصد) ترومبوآمبولی رخ داد که فراوانی محل وقوع ترومبوز به ترتیب شامل ۲۶ مورد DVT (۴۴/۱ درصد)، ۱۷ مورد SVT (۲۸/۸ درصد)، ۱۱ مورد PE (۱۸/۶ درصد)، ۳ مورد آئورت شکمی (۵/۱ درصد) و ۲ مورد CVT (۳/۴ درصد) بود. در مطالعه Singh و همکاران، ۳۲ مورد (۳۸/۶ درصد) DVT، ۱۷ مورد (۲۰/۵ درصد) آمبولی ریه، ۲۵ مورد (۳۱/۱ درصد) SVT و ۹ مورد (۱۰/۸ درصد) ترومبوز شریانی گزارش شد.

طبق مطالعه حاضر، ۵/۴ درصد از ترومبوزهای رخ داده طی ۶ ماه اول پس از تشخیص سرطان، ۱/۴ درصد ترومبوز طی ۷ تا ۱۲ ماه پس از تشخیص سرطان، ۱/۳ درصد ترومبوزها طی سال دوم پس از تشخیص سرطان و ۰/۶ درصد ترومبوزها پس از سال دوم تشخیص سرطان رخ داده است. نتایج مطالعه Alcalay و همکاران در سال ۲۰۰۶ نشان داد بیشترین میزان بروز VTE در بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال در ۶ ماه اول پس از تشخیص بود و پس از آن به سرعت کاهش یافت [۲۶]. در نتیجه بیشترین زمان وقوع VTE طی ۶ ماهه اول پس از تشخیص سرطان است.

در این مطالعه خطر بروز ترومبوز از ۲/۶ درصد طی ۳ ماهه اول پس از شروع کموتراپی، به ۱/۶ درصد طی ۳ تا ۱۲ ماه پس از شروع کموتراپی و ۱/۴ درصد یک سال پس از شروع کموتراپی کاهش یافت. در مطالعه Lyman و همکاران در سال ۲۰۱۳ مشخص شد خطر بروز تجمعی ترومبوز از ۷/۳ درصد طی ۳/۵ ماه اول پس از شروع کموتراپی به ۶/۲ درصد طی ۳/۵ تا ۱۲ ماه پس از شروع کموتراپی کاهش یافته است [۲۷]. در نتیجه با گذشت زمان از شروع کموتراپی خطر وقوع

این مطالعه از سوی دانشگاه علوم پزشکی همدان حمایت مالی شده است.

حمایت مالی

REFERENCES

- Benjamin IJ, Griggs RC, Wing EJ, Fitz JG. Andreoli and Carpenter's Cecil essentials of medicine. 9th ed. Philadelphia PA: Elsevier Health Sciences; 2016.
- Dolatkhah R, Somi MH, Kermani IA, Ghojzadeh M, Jafarabadi MA, Farassati F et al. Increased colorectal cancer incidence in Iran: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2015;**15**:1-14. PMID: 26423906 DOI: 10.1186/s12889-015-2342-9
- Rafiemaneh H, Rajaei-Behbahani N, Khani Y, Hosseini S, Pournamdar Z, Mohammadian-Hafshejani A, et al. Incidence trend and epidemiology of common cancers in the center of Iran. *Glob J Health Sci*. 2015;**8**(3):146-55. PMID: 26493417 DOI: 10.5539/gjhs.v8n3p146
- Fauci SA, Longo DA, Kasper DL, Jameson JL, Loscalzo L, Hauser SL. Harrison's principles of internal medicine. 20th ed. New York: McGraw-Hill; 2018.
- Sørensen HT, Møller-Jensen L, Olsen JH, Baron JA. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2000;**343**(25):1846-50. PMID: 11117976 DOI: 10.1056/NEJM200012213432504
- Maraveyas A, Johnson M. Does clinical method mask significant VTE-related mortality and morbidity in malignant disease? *Br J Cancer*. 2009;**100**(12):1837-41. PMID: 19491905 DOI: 10.1038/sj.bjc.6605091
- Goldenberg N, Kahn SR, Solymoss S. Markers of coagulation and angiogenesis in cancer-associated venous thromboembolism. *J Clin Oncol*. 2003;**21**(22):4194-9. PMID: 14615447 DOI: 10.1200/JCO.2003.05.165
- Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, Cannegieter SC. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood*. 2013;**122**(10):1712-23. PMID: 23908465 DOI: 10.1182/blood-2013-04-460121
- Pabinger I, Thaler J, Ay C. Biomarkers for prediction of venous thromboembolism in cancer. *Blood*. 2013;**122**(12):2011-8. PMID: 23908470 DOI: 10.1182/blood-2013-04-460147
- Barsam SJ, Patel R, Arya R. Anticoagulation for prevention and treatment of cancer-related venous thromboembolism. *Br J Haematol*. 2013;**161**(6):764-77. PMID: 23560605 DOI: 10.1111/bjh.12314
- Falanga A, Marchetti M, Vignoli A. Coagulation and cancer: biological and clinical aspects. *J Thromb Haemost*. 2013;**11**(2):223-33. PMID: 23279708 DOI: 10.1111/jth.12075
- Sproul EE. Carcinoma and venous thrombosis: The frequency of association of carcinoma in the body or tail of the pancreas with multiple venous thrombosis. *Am J Cancer*. 1938;**34**(4):566-85. DOI: 10.1158/ajc.1938.566
- Horsted F, West J, Grainge MJ. Risk of venous thromboembolism in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2012;**9**(7):1-19. PMID: 22859911 DOI: 10.1371/journal.pmed.1001275
- Walker AJ, Card TR, West J, Crooks C, Grainge MJ. Incidence of venous thromboembolism in patients with cancer - a cohort study using linked United Kingdom databases. *Eur J Cancer*. 2013;**49**(6):1404-13. PMID: 23146958 DOI: 10.1016/j.ejca.2012.10.021
- Chew HK, Wun T, Harvey D, Zhou H, White RH. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med*. 2006;**166**(4):458-64. PMID: 16505267 DOI: 10.1001/archinte.166.4.458
- Blom JW, Vanderschoot JPM, Oostindier MJ, Osanto S, van der Meer FJM, Rosendaal FR. Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66,329 cancer patients: results of a record linkage study. *J Thromb Haemost*. 2006;**4**(3):529-35. PMID: 16460435 DOI: 10.1111/j.1538-7836.2006.01804.x
- Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J Thromb Haemost*. 2007;**5**(3):632-4. PMID: 17319909 DOI: 10.1111/j.1538-7836.2007.02374.x
- Khorana AA. Venous thromboembolism prevention in cancer outpatients. *J Natl Compr Canc Netw*. 2013;**11**(11):1431-8. PMID: 24225974 DOI: 10.6004/jnccn.2013.0164
- Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, Bohlke K, Lee AYY, Arcelus JI, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2020;**38**(5):496-520. PMID: 31381464 DOI: 10.1200/JCO.19.01461
- Singh R, Sousou T, Mohile S, Khorana AA. High rates of symptomatic and incidental thromboembolic events in gastrointestinal cancer patients. *J Thromb Haemost*. 2010;**8**(8):1879-81. PMID: 20492461 DOI: 10.1111/j.1538-7836.2010.03929.x
- Mortazavizadeh M, Ayoughi Y, Bashardoost N, Fadavi P. Low rates of symptomatic venous thromboembolism in patients with gastrointestinal cancer: an Iranian study. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2017;**28**(5):351-5. PMID: 27661390 DOI: 10.1097/MBC.0000000000000601
- Zahir MN, Shaikh Q, Shabbir-Moosajee M, Jabbar AA. Incidence of Venous Thromboembolism in cancer patients treated with Cisplatin based chemotherapy - a cohort study. *BMC Cancer*. 2017;**17**(1):1-8. PMID: 28093087 DOI: 10.1186/s12885-016-3032-4
- Pedersen AB, Sorensen HT, Mehnert F, Overgaard S, Johnsen SP. Risk factors for venous thromboembolism in patients undergoing total hip replacement and receiving routine thromboprophylaxis. *J Bone Joint Surg Am*. 2010;**92**(12):2156-64. PMID: 20844157 DOI: 10.2106/JBJS.I.00882
- Di Micco P, Ruiz-Giménez N, Nieto JA, Aujesky D, del Molino F, Valle R, et al. Platelet count and outcome in patients with acute venous thromboembolism. *Thromb Haemost*. 2013;**110**(5):1025-34. PMID: 23925476 DOI: 10.1160/TH13-04-0352
- Warner MA, Woodrum D, Hanson A, Schroeder DR, Wilson G, Kor DJ. Preprocedural platelet transfusion for patients with thrombocytopenia undergoing interventional radiology procedures is not associated with reduced bleeding complications. *Transfusion*. 2017;**57**(4):890-8. PMID: 28130779 DOI: 10.1111/trf.13996
- Alcalay A, Wun T, Khatri V, Chew HK, Harvey D, Zhou H, et al. Venous thromboembolism in patients with colorectal cancer: incidence and effect on survival. *J Clin Oncol*. 2006;**24**(7):1112-8. PMID: 16505431 DOI: 10.1200/JCO.2005.04.2150
- Lyman GH, Eckert L, Wang Y, Wang H, Cohen A. Venous thromboembolism risk in patients with cancer receiving chemotherapy: a real-world analysis. *Oncologist*. 2013;**18**(12):1321-9. PMID: 24212499 DOI: 10.1634/theoncologist.2013-0226
- Oh SY, Kim JH, Lee KW, Bang SM, Hwang JH, Oh D, et al. Venous thromboembolism in patients with pancreatic adenocarcinoma: lower incidence in Asian ethnicity. *Thromb Res*. 2008;**122**(4):485-90. PMID: 18234292 DOI: 10.1016/j.thromres.2007.12.015
- Kang MJ, Ryou BY, Ryu MH, Koo DH, Chang HM, Lee JL, et al. Venous thromboembolism (VTE) in patients with advanced gastric cancer: an Asian experience. *Eur J Cancer*. 2012;**48**(4):492-500.
- Chew TW, Gau CS, Wen YW, Shen LJ, Mullins CD, Hsiao FY. Epidemiology, clinical profile and treatment patterns of venous thromboembolism in cancer patients in Taiwan: a population-based study. *BMC Cancer*. 2015;**15**:1-10. PMID: 25925555 DOI: 10.1186/s12885-015-1200-6