

Original Article

Comparison of effect of G-CSF with PEG G-CSF in the increase of neutrophil count and pain intensity after chemotherapy in patients with breast cancer

Ali Esfahani¹ , Maryam Abbasnejad^{2*} , Babak Nejati¹ , Zohreh Ghoreishi³, Mosleh Kadkhodamohammadi⁴ 

¹Hematology and Medical Oncology Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran.

²Department of Internal Medicine, School of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran.

³Nutrition Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran.

⁴Department of ENT, School of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran.

*Corresponding author; E-mail: mabbasnazhad@yahoo.com

Received: 7 January 2017 Accepted: 9 March 2017 First Published online: 17 January 2019

Med J Tabriz Uni Med Sciences Health Services. 2019 February-March; 40(6):14-20

Abstract

Background: Breast cancer, especially in women, is one of the most common cancers. Granulocyte colony stimulating factor (filgrastim), is used in the prophylaxis and treatment of neutropenia and infection in these patients. Pegylated form of this drug, pegfilgrastim, has entered the market in last decade. This study sought to examine the effects of filgrastim and pegfilgrastim in these patients.

Methods: In this semi experimental trial study, 100 patients with breast cancer in the third course of cyclophosphamide and epirubicin chemotherapy regimen were selected. Patients were divided into two groups with 50 patients equally with random allocation list. Before chemotherapy, complete blood count test was taken and drugs were injected subcutaneously 24 hours after chemotherapy. Complete blood count test was taken from all patients in the first, second and third weeks after chemotherapy and variation of white cells and neutrophils were noted. Bone pain severity after drug perception was scaled with pain assessment tool.

Results: By comparison of patients in two groups of filgrastim and pegfilgrastim there was no statistically significant difference in the white blood cells and neutrophil count in the time interval of first, second and third weeks after chemotherapy (p -value >0.05). Patients of two groups did not have significant difference in bone pain severity statistically.

Conclusion: Filgrastim and pegfilgrastim have the same effect upon increase of white blood cell and neutrophil count, treatment of neutropenia and bone pain after chemotherapy in breast cancer and have no priority to each other.

Keywords: Breast Cancer, Granulocyte Colony Stimulating Factor, Neutropenia, Chemotherapy.

How to cite this article: Esfahani A, Abbasnejad M, Nejati B, Ghoreishi Z, Kadkhodamohammadi M. [Comparison of effect of G-CSF with PEG G-CSF in the increase of neutrophil count and pain intensity after chemotherapy in patients with breast cancer]. Med J Tabriz Uni Med Sciences Health Services. 2019 February-March;40(6):14-20. Persian.

مقاله پژوهشی

مقایسه اثر G-CSF با PEG G-CSF در افزایش تعداد نوتروفیل ها و شدت درد پس از شیمی درمانی در بیماران مبتلا به سرطان پستان

علی اصفهانی^۱ ID، مریم عباس نژاد^{۲*} ID، بابک نجاتی^۱ ID، زهره قریشی^۳، مصلح کدخداحمدی^۴ ID

^۱مرکز تحقیقات هماتولوژی و مدیکال انکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران.

^۲گروه بیماریهای داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران.

^۳مرکز تحقیقات تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران.

^۴گروه گوش حلق بینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران.

*نویسنده مسئول: ایمیل: mabbasnazhad@yahoo.com

دریافت: ۱۳۹۵/۱۰/۱۸ پذیرش: ۱۳۹۵/۱۲/۱۹ انتشار برخط: ۱۳۹۷/۱۰/۲۷

مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تبریز. ۱۳۹۷ بهمن و اسفند؛ ۴۰(۶): ۱۴-۲۰

چکیده

زمینه: سرطان پستان یکی از شایع ترین سرطانها، به خصوص در زنان می باشد. فاکتور محرک کلونی گرانولوسیتها (فیلگراستیم)، در پیشگیری و درمان نوتروپنی و عفونت در این بیماران استفاده می شود. نوع پگیله شده این دارو، پگ فیلگراستیم، در دهه اخیر وارد بازار شده است. این مطالعه در نظر داشت تا اثرات فیلگراستیم و پگ فیلگراستیم را در این بیماران بررسی نماید.

مواد و روش ها: در این مطالعه کارآزمایی نیمه تجربی، ۱۰۰ بیمار با سرطان پستان در نوبت سوم رژیم شیمی درمانی سیکلوفسفامید و اپی رویسین انتخاب گردیدند. بیماران با جدول اعداد تصادفی، به دو گروه مساوی ۵۰ نفره تقسیم شدند. قبل از شیمی درمانی، آزمایش شمارش کامل سلولهای خونی، اخذ گردید و ۲۴ ساعت پس از شیمی درمانی، داروها زیرجلدی تزریق گردید. آزمایش شمارش کامل سلولهای خونی از تمام بیماران، در هفته یک، دو و سه پس از شیمی درمانی، اخذ گردید و تغییرات سلولهای سفید و نوتروفیل ها ثبت گردید. شدت درد استخوانی پس از دریافت دارو نیز با استفاده از ابزار مقیاس شدت درد سنجیده شد.

یافته ها: در مقایسه بیماران در دو گروه فیلگراستیم و پگ فیلگراستیم، تفاوت معنی دار آماری در شمارش سلولهای سفید خون و نوتروفیلها در بازه های زمانی هفته اول، دوم و سوم پس از شیمی درمانی تفاوت معنی دار آماری وجود نداشت ($P>0/05$). بیماران دو گروه در شدت درد استخوانی تفاوت معنی دار آماری نداشتند.

نتیجه گیری: فیلگراستیم و پگ فیلگراستیم اثر یکسانی روی افزایش تعداد سلولهای سفید خون و نوتروفیل ها، درمان نوتروپنی و درد استخوانی پس از شیمی درمانی در سرطان پستان، داشته و نسبت به هم ارجحیتی ندارند.

کلید واژه ها: سرطان پستان، فاکتور محرک کلونی گرانولوسیت ها، نوتروپنی، شیمی درمانی.

نحوه استناد به این مقاله: اصفهانی ع، عباس نژاد م، نجاتی ب، قریشی ز، کدخداحمدی م. مقایسه اثر G-CSF با PEG G-CSF در افزایش تعداد نوتروفیل ها و شدت درد پس از شیمی درمانی در بیماران مبتلا به سرطان پستان. مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تبریز. ۱۳۹۷؛ ۴۰(۶): ۱۴-۲۰

حق تألیف برای مؤلفان محفوظ است.

این مقاله با دسترسی آزاد توسط دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تبریز تحت مجوز کرییتو کامنز () 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.

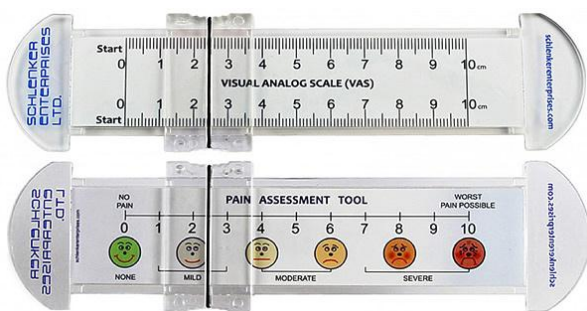
مقدمه

سرطان پستان حاصل تکثیر بدخیم سلول‌های اپیتلیال پوشاننده مجاری و لبول‌های پستان است. بدخیمی‌های اپیتلیالی شایع‌ترین نوع سرطان پستان در خانمها هستند و یک سوم موارد سرطان در خانمها می‌باشند (۱). بیشتر موارد سرطان پستان، از نوع آدنوکارسینوم داکتال انیلتره هستند و مقدار کمی نیز از نوع آدنوکارسینوم لوبولار هستند (۲). (Granulocyte Colony G-CSF Stimulating Factor) یک گلیکوپروتئین است که باعث تحریک مغز استخوان می‌شود که باعث تولید گرانولوسیت‌ها شده و آنها را وارد جریان خون می‌کند (۳). G-CSF یک سایتوکاین یا هورمون است که به وسیله بافتهای مختلف و توسط اندوتلیوم، ماکروفاژها و تعدادی سلول‌های ایمنی دیگر تولید می‌شود. آنالوگ‌های دارویی آن شامل فیلگراستیم و لنوگراستیم است و باعث افزایش بقا، تکثیر، تمایز و فعالیت پیش سازهای نوتروفیل‌ها شده و آنها را بالغ می‌کند (۴). داروهای شیمی درمانی می‌توانند باعث سرکوب مغز استخوان شده و سلولهای سفید خون کم شده و بیماران مستعد ابتلا به انواع عفونتها می‌شوند (۵). این دارو به صورت زیر جلدی یا داخل وریدی تزریق می‌شود. نوع پگیله شده آن به نام پگ فیلگراستیم نیمه عمر طولانی داشته و در نتیجه میزان دفعات تزریق روزانه را کاهش می‌دهد (۶). با توجه به اینکه نوع پگیله شده این دارو، نسبت به نوع استاندارد آن داروی جدیدی بوده و مطالعات کافی در مورد میزان اثربخشی آن در سرطان پستان، هنوز صورت نگرفته است و فقط یک نوبت پس از اتمام دوره شیمی درمانی تزریق می‌شود، استفاده از آن برای بیماران به مراتب راحت تر از مصرف روزانه فیلگراستیم می‌باشد. لذا ما در این مطالعه، این دو دارو را از نظر میزان اثربخشی در کاهش نوتروپنی بعد از شیمی‌درمانی و عوارض آنها مقایسه کردیم.

روش کار

در این مطالعه مداخله‌ای نیمه تجربی (با توجه به اینکه این مطالعه کورسازی نشده است)، تعداد ۱۰۰ بیمار مبتلا به سرطان پستان (زن و مرد) که تحت شیمی‌درمانی نوبت سوم با رژیم اپی رویسین و سیکلوفسفاماید بودند و به درمانگاه‌های فوق تخصصی خون و سرطان دانشگاه علوم پزشکی تبریز مراجعه کرده بودند و شرایط ورود به مطالعه را داشتند، انتخاب و با استفاده از جدول اعداد تصادفی به صورت یک در میان، به دو گروه مساوی ۵۰ نفری تقسیم شدند. حجم نمونه با توجه به میانگین و انحراف معیار شاخص‌های مورد آزمایش در مطالعات پیشین، با سطح اطمینان ۹۰٪ و آلفای ۰/۰۵ و اندازه اثر ۰/۶ با استفاده از نرم افزار جی-پاور، حجم نمونه در هر گروه ۴۹ نفر برآورد گردید که ما تعداد ۵۰ نفر در هر گروه را انتخاب کردیم. مدت زمان انجام مطالعه ۱۲ ماه، که از اول آبان ماه سال ۱۳۹۴ لغایت اول آبان ماه سال ۱۳۹۵

بوده است. در ابتدای ورود به مطالعه یک آزمایش شمارش سلولی از بیماران اخذ گردید. بیماران بعد از ۲۴ ساعت از اتمام شیمی درمانی دوره سوم، تحت درمان با داروی (G-CSF) فیلگراستیم (۳۰۰ میکروگرم به تعداد ۲ الی ۷ عدد بر اساس شرایط بالینی و جواب آزمایش شمارش کامل سلولهای خونی قبلی و بیماریهای همراه و سن، وضعیت عملکردی و قضاوت بالینی پزشک متغیر بود) که روزانه یک عدد تزریق می‌شد یا (PEG G-CSF) پگ فیلگراستیم (۶ میلی گرم) تک دوز، که هر دو دارو زیرجلدی می‌باشند قرار گرفتند. به یک گروه فیلگراستیم و به گروه دیگر پگ فیلگراستیم تجویز شد. داروی فیلگراستیم ساخت شرکت پوش دارو و پگ فیلگراستیم ساخت شرکت سیناژن ایران به نام پگازن بودند. به دلیل اینکه هم پزشک و هم خود بیمار از نوع داروی تجویز شده اطلاع داشتند، این مطالعه به صورت نیمه تجربی انجام گرفته و کورسازی نشده است. سپس بیماران از نظر میزان تغییرات در شمارش نوتروفیل‌ها و سلولهای سفید خون و میزان استخوانی که ناشی از تزریق داروهای محرک سلولهای خونساز و گسترش مغز استخوان و کشش پرده استخوانی می‌باشد، بعد از اتمام شیمی درمانی، مقایسه شدند. آزمایش شمارش کامل سلولهای خونی، که برای بررسی اثرات شیمی درمانی و داروهای زیرجلدی در مغز استخوان است در هفته اول، دوم و سوم بعد از شیمی درمانی اخذ گردید. همه آزمایشات در یک آزمایشگاه واحد انجام گرفت. افزایش شمار سلولهای سفید و نوتروفیل‌های خون بعد از شیمی درمانی در بیماران مبتلا به سرطان پستان در این مطالعه به عنوان متغیر اصلی محسوب شد. ارزیابی میزان درد استخوانی بیماران نیز با استفاده از ابزار مقیاس شدت درد که شکل آن در ادامه آورده شده است، سنجیده شد که از نمره صفر تا ۱۰ تقسیم‌بندی شده است. نمره ۱ تا ۳ خفیف، نمره ۴ تا ۶ متوسط و نمره ۷ تا ۱۰ شدید تقسیم‌بندی می‌شود. برگه رضایت نامه آگاهانه، برای هر بیمار در ابتدای ورود به مطالعه تکمیل گردید. این مطالعه مورخه ۹۴/۳/۲۴ تحت نامه شماره ۹۴/۱-۹/۵ در دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز به تصویب رسیده و مورخه ۹۴/۹/۳۰ طی نامه شماره ۵/۴/۱۰۷۴۰ با کد اخلاقی TBZMED.REC.1394.845 به تصویب کمیته اخلاقی دانشگاه علوم پزشکی تبریز رسیده و در سایت کار آزمایشی بالینی با کد IRCT201604248397N4 ثبت گردیده است. معیارهای ورود به مطالعه عبارت بودند از: فقط کانسر پستان داشته باشد، سن بالای ۱۵ سال و زیر ۷۵ سال، بدون سابقه قبلی ابتلا به سرطان، دارا بودن وضعیت بالینی مناسب برای تحمل رژیم شیمی‌درمانی، عدم دریافت شیمی‌درمانی قبلی، عدم وجود مشکل کلیوی یا کبدی. معیارهای خروج از مطالعه شامل موارد زیر بودند دارا بودن سایر بیماریهای خونی یا سابقه آنها، سابقه مصرف داروهای شیمی-



و پگ فیلگراستیم در دو گروه بیماران تفاوت معنی دار آماری یافت نشد. بررسی شدت درد استخوانی به صورت رتبه ای بوده و پس از طبقه بندی بیماران در هر یک از گروه های با شدت درد خفیف، متوسط و شدید از آنها میانگین گرفته شده و سپس دو گروه با هم مقایسه گردیده اند که در جدول شماره ۳ خلاصه شده اند. برای آنالیز شدت درد استخوانی در دو گروه، به دلیل نرمال نبودن توزیع داده ها، از آزمون U -مان ویت نی استفاده گردیده است که با $p\text{-value}=0.311$ تفاوت معنی دار آماری یافت نشد.

جدول شماره ۱: مقایسه تعداد سلول های سفید خون قبل از دریافت شیمی درمانی، هفته اول، دوم و سوم پس از شیمی درمانی و تزریق فیلگراستیم و پگ فیلگراستیم در دو گروه بیماران

P	پگ فیلگراستیم	فیلگراستیم	تعداد سلول های سفید خون
۰/۲۹۱	۷۲۱۴/۹۱۱±۱۰۷۶/۱۶۶	۷۷۷۵±۱۹۷۰/۰۶	سلول های سفید اولیه
۰/۸۲۲	۵۰۱۵/۱۶۲±۱۰۹۹/۱۸۸	۵۳۸۶/۸±۶۱۰۴۳۶۶	سلول های سفید هفته اول
۰/۵۲۸	۹۲۰۹/۲۴۱±۱۹۲۹/۱۳۹	۹۱۹۱/۴±۱۰۸۶۷/۰۲۳	سلول های سفید هفته دوم
۰/۴۰۸	۶۷۰۹/۸۸۶±۹۱۴/۶۲۴۴	۶۹۹۴±۵۹۰۴/۱۴۲	سلول های سفید هفته سوم

داده ها به صورت انحراف معیار $\pm$ میانگین نشان داده شده اند...

جدول شماره ۲: مقایسه تعداد نوتروفیل های خون قبل از دریافت شیمی درمانی، هفته اول، دوم و سوم پس از شیمی درمانی و تزریق فیلگراستیم و پگ فیلگراستیم در دو گروه بیماران

P	پگ فیلگراستیم	فیلگراستیم	تعداد نوتروفیل های خون
۰/۳۲۲	۴۸۰۶/۳۳۸±۸۰۰/۲۴۷	۴۷۶۶/۷۶±۴۵۹۲/۳۴۷	نوتروفیل های اولیه
۰/۵۳۴	۳۰۹۶/۹۳۲±۶۱۰/۵۸۸	۲۹۹۹/۶۱۸±۳۴۳۷/۶۳۷	نوتروفیل های هفته اول
۰/۵۷۸	۶۸۶۶/۳۸۲±۱۸۹۴/۹۶۸	۶۸۱۷/۵۸±۱۰۶۳۳/۳۲۲	نوتروفیل های هفته دوم
۰/۸۰۴	۵۱۱۹/۹۰۸±۱۵۸۵/۹۴۹	۶۱۶۶/۶±۱۰۲۶۲/۰۸	نوتروفیل های هفته سوم

داده ها به صورت انحراف معیار $\pm$ میانگین نشان داده شده اند...

جدول شماره ۳: شدت درد استخوانی ناشی از تجویز فیلگراستیم و پگ فیلگراستیم

P	میانگین شدت درد (درصد)	دارو
۰/۳۱۱	۴۷/۷۱	فیلگراستیم
	۵۳/۲۹	پگ فیلگراستیم

بحث

در این مطالعه دو داروی G-CSF و نوع پگیله آن در دو گروه بیماران مقایسه گردید. تعداد بیماران ۱۰۰ مورد بود و با جدول اعداد تصادفی به دو گروه ۵۰ نفری تقسیم شده بودند. به دلیل اثر اختلالات کبدی و کلیوی در کلیانس داروهای شیمی درمانی (۷)، بیماران مشکل کبدی یا کلیوی که اختلالی در پاکسازی این داروها ایجاد کند و در نتایج مطالعه اثرگذار باشد نداشتند. برای جلوگیری

درمانی، عدم تمایل بیمار به شروع یا ادامه درمان، عدم امکان ادامه درمان به دلیل وضعیت بالینی بیمار. در این مطالعه پیامد اولیه شامل تغییرات شمارش سلول های سفید خون و نوتروفیلها در اثر تجویز داروی زیرجلدی بود. پیامدهای ثانویه شامل میزان بستری به دلیل تب های همراه با نوتروپنی، ابتلا به عفونت های ناشی از کاهش تعداد نوتروفیل ها و همچنین شدت درد استخوانی بیماران به دلیل تحریک مغز استخوان بود. در این مطالعه برای گزارش متغیرهای رتبه ای و کیفی از فراوانی و درصد و متغیرهای کمی میانگین و انحراف معیار استفاده شد. برای مقایسه تعداد سلول های سفید خون و نوتروفیلها، در بازه های زمانی متفاوت از آزمون آماری مدل خطی تعمیم یافته استفاده شد. با توجه به اینکه از آمار توصیفی از قبیل اطلاعات به دست آمده به صورت میانگین $\pm$ انحراف معیار برای متغیرهای کمی و فراوانی برای متغیرهای کیفی بیان شده است. برنامه آماری به کار رفته SPSS نسخه ۱۸ است. سطح معنی دار آماری در این مطالعه برای میزان سلول های سفید خون، نوتروفیل ها و شدت درد استخوانی کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شده است.

یافته ها

میانگین سنی جامعه مورد مطالعه $47/06 \pm 9/38$ سال بود. میانگین سنی بیماران گروه فیلگراستیم $48/29 \pm 8/61$ و میانگین سنی بیماران گروه پگ فیلگراستیم $45/86 \pm 10/02$ بود. بر اساس آزمون آماری تی، همسان سازی سنی انجام شده است ($p=0/202$). بر اساس آزمون آماری کولموگراف اسمیرنوف، توزیع سنی دو گروه نرمال بودند. از ۱۰۰ بیمار مورد بررسی ۹۷٪ زن و ۳٪ مرد بودند. از ۵۰ مورد بیمار دریافت کننده فیلگراستیم، ۲٪ مرد و ۹۸٪ زن و در گروه دریافت کننده پگ فیلگراستیم، ۴٪ مرد و ۹۶٪ زن بودند. تعداد سلول های سفید خون بیماران در دو گروه در آزمایش قبل از شروع شیمی درمانی، هفته اول و دوم و سوم پس از شیمی درمانی و تزریق داروهای زیرجلدی با استفاده از آزمون آماری مدل خطی تعمیم یافته به صورت میانگین و انحراف معیار در جدول شماره ۱ خلاصه شده اند. طبق آنالیزهای آماری در جدول ۱، در بررسی تعداد سلول های سفید خون قبل از درمان، هفته اول، دوم و سوم پس از دریافت شیمی درمانی و تزریق فیلگراستیم و پگ فیلگراستیم در دو گروه بیماران تفاوت معنی دار آماری یافت نشد. تعداد نوتروفیل های خون بیماران در دو گروه در آزمایش قبل از شروع شیمی درمانی، هفته اول و دوم و سوم پس از شیمی درمانی و تزریق داروهای زیرجلدی با استفاده از آزمون آماری مدل خطی تعمیم یافته به صورت میانگین و انحراف معیار در جدول شماره ۲ خلاصه شده اند. طبق آنالیزهای آماری در جدول ۲، در بررسی تعداد نوتروفیل های خون قبل از درمان، هفته اول، دوم و سوم پس از دریافت شیمی درمانی و تزریق فیلگراستیم

از خطاهای آزمایشگاهی، آزمایشات در یک آزمایشگاه واحد انجام گرفت. همانند مطالعات انجام شده توسط Volpi و همکاران در سال ۲۰۰۱، تعداد سلولهای سفید خون و نوتروفیل ها قبل از تزریق این داروها و سپس هفته های اول، دوم و سوم پس از اتمام شیمی درمانی مقایسه گردید (۸). همچنین درد ناشی از تزریق این داروها که باعث گسترش سلولهای مغز استخوان و کشش پریوست می شوند (۱۰ و ۱۱) با استفاده از ابزار سنجش شدت درد بررسی و سپس مقایسه گردید. بر اساس یافته های این مطالعه، ابتدا بیماران قبل از شروع مطالعه نوتروپنی نداشتند و تعداد سلولهای سفید خون آنان بالای ۴۰۰۰ عدد در میکرولیتر و نوتروفیل بالای ۱۵۰۰ عدد در میکرولیتر داشتند. در هفته اول پس از شیمی درمانی دچار کاهش تعداد سلولهای سفید و نوتروفیل ها شدند. به طوری که تعداد سلولهای سفید خون زیر ۴۰۰۰ و تعداد نوتروفیل ها زیر ۱۵۰۰ بود. همانند مطالعات انجام شده در این زمینه (۱۲) در هفته دوم افزایش سلولهای سفید و نوتروفیل های خون مشاهده گردید و در هفته سوم مجدداً تعداد سلولها کاهش پیدا کرده و به حد نرمال و تعداد قبل از شروع شیمی درمانی رسید. در مطالعه فعلی مقدار افزایش سلولها در هفته دوم پس از شیمی درمانی در گروه دریافت کننده داروی پگیله بیشتر بود، به طوری که بیماران دچار یک جهش در افزایش تعداد سلولهای سفیدخون و نوتروفیل ها شدند، ولی در مطالعات مشابه صورت گرفته، این جهش افزایشی در گروه فیلگراستیم بیشتر بوده است و گروهی که پگ فیلگراستیم دریافت کرده بودند، به علت نیمه عمر طولانی آن و پاکسازی کندتر آن، کمتر این جهش را تجربه کرده بودند (۱۲). در مطالعه ای که توسط Spunt و همکاران در سال ۲۰۱۲ صورت گرفته این افزایش جهشی نوتروفیل ها، بر خلاف مطالعه حاضر، در گروه پگ فیلگراستیم کمتر بوده است (۱۳). علت این اختلاف یافته ها، شاید مربوط به شرکت تهیه کننده این داروها باشد. در مطالعه فعلی فقط داروی پگازن ساخت شرکت سیناژن ایران، تجویز شده بود، و بهتر است که محصولات شرکت های مختلف با یکدیگر مقایسه شود. اما در مورد نتیجه نهایی و میزان نوتروفیل ها، کوتاه کردن فاز نوتروپنی و متعاقب آن، کاهش میزان عفونت و بستری های بیمارستانی، بر اساس آنالیزهای آماری صورت گرفته، هیچ تفاوت معنی دار نداشته و دو دارو یکسان بودند. در مطالعه ای که در مورد فراورده های پگیله انجام شده بود، اعلام شده بود که زمان پاکسازی نامشخص و غیر قابل پیشگویی، برای فراورده های پگیله شده، ممکن است باعث تجمع ترکیبات با وزن مولکولی بالا در کبد شده و باعث تشکیل اجسام انکلوژیونی با مسمومیت ناشناخته شوند و این یکی از محدودیت های استفاده از انواع پگیله شده می باشد (۱۴). ولی در مطالعات دیگر این یافته ها تایید نگردید. در اکثر دستورالعمل ها بین فیلگراستیم و پگ فیلگراستیم تفاوتی ذکر نشده است (۱۵). بر اساس مطالعات قبلی انجام شده در این زمینه تعداد

داروی G-CSF تزریقی به بیماران از ۲ تا ۷ عدد متغیر بود (۱۵). این تعداد متفاوت بر اساس وضعیت بالینی بیمار، کوموریدیتی های همراه، آزمایشات شمارش سلولی دوره های قبل و شدت نوتروپنی و میزان عوارض ناشی از آن مثل عفونت یا تب منجر به بستری یا مصرف آنتی بیوتیک و نهایتاً قضاوت بالینی خود پزشک، با در نظر داشتن موارد فوق انتخاب شده بودند. در مطالعه صورت گرفته، بیماری که دو عدد آمپول دریافت کرده بود، فاز نوتروپنی شبیه دیگر بیماران داشته و در آزمایش شمارش سلولی هفته دوم جهش افزایش کمتری، در تعداد سلولهای سفید خون داشتند و در هفته سوم نیز آزمایش نرمال بوده و به حد پایه رسیده بود. وقتی این بیماران را، با بیمارانی که ۷ عدد آمپول فیلگراستیم دریافت کرده بودند، مقایسه کردیم تفاوت معنی داری یافت نشد. به نظر می رسد که بهتر است هم برای مقرون به صرفه بودن و هم نداشتن تفاوت معنی دار، از تجویز تعداد اضافی G-CSF به بیماران، اجتناب نمود و در تعیین تعداد مورد نظر و لازم به هر بیمار، دقت نمود. در دیگر مطالعات کارآزمایی بالینی نیز، اینگونه بوده و موافق یافته های بیماران ما بودند و تعداد سلولها و نوتروفیل ها در تعداد بالای G-CSF فقط کمی بیشتر از تعداد کم آنها بود. ولی در مطالعه انجام شده لیو و همکاران سال ۲۰۰۹، به طور متوسط ۹-۱۴ تزریق روزانه فیلگراستیم در هر دوره لازم بوده، ولی پگ فیلگراستیم یک نوبت تزریق می گردد و پگ فیلگراستیم در کاهش تب و نوتروپنی به طور قابل توجهی موثرتر از فیلگراستیم بود (۱۶). در یک مطالعه که توسط لیو و همکارانش در سال ۲۰۰۹ در بین زنان ۴۵ سال با مرحله ۲ کانسر پستان که ۴ نوبت شیمی درمانی دریافت می کردند انجام شد، خطر نوتروپنی ۵/۵٪ در گروه دریافت کننده پگ فیلگراستیم کمتر از فیلگراستیم ۱۱ روزه و ۱۰/۵٪ کمتر از گروه فیلگراستیم ۶ روزه بوده و هزینه آن نیز کمتر بود (۱۶) که این یافته بر خلاف یافته های مطالعه حاضر بود. در سایر مطالعات صورت گرفته در مقایسه اثرات دو دارو میزان اثربخشی آنها یکسان بوده است (۱۷ و ۱۸). در مطالعه ما، میزان کاهش تعداد نوتروفیل ها و سلولهای سفید خون، سپس افزایش تعداد نوتروفیل ها نیز در دو گروه G-CSF و نوع پگیله آن معنی دار نبود. در طول مدت یک هفته پس از تزریق داروها بیماران از نظر شدت دردهای استخوانی پایش شدند. شدت درد بیماران به چهار دسته تقسیم شد: بدون درد، درد خفیف، درد متوسط و شدید. در طول مطالعه شدت دردهای ناشی از پگ فیلگراستیم مختصری بیشتر از گروه G-CSF بود ولی تفاوت معنی دار آماری پیدا نشد. یافته های مطالعات صورت گرفته در زمینه میزان نوتروپنی و شدت دردهای استخوانی ناهمگون و ضد و نقیض می باشند. در یک مطالعه که توسط Ip و همکاران در سال ۲۰۰۸ روی شدت درد استخوانی انجام شده بود، در طول مطالعه میزان درد در گروه پگ فیلگراستیم کمتر بوده و از نظر آماری نهایتاً نتیجه یکسان بوده است (۱۹). در حالیکه در

تجویز هر کدام از آنها پیشنهاد می شود. این دو دارو به یک میزان شدت درد استخوانی داشته و از این نظر نیز قابل قیاس بوده و تجویز هر کدام از آنها می تواند صورت بگیرد و ارجحیتی نسبت به هم ندارند.

قدردانی

این تحقیق در دانشگاه علوم پزشکی تبریز در قالب پایان نامه با شماره ۹۴/۱-۹/۵ انجام شده است. از بیمارستان شهید قاضی طباطبایی و کلینیکهای فوق تخصصی دانشگاه علوم پزشکی تبریز و اساتید گرانقدر گروه خون و سرطان شناسی به دلیل معرفی بیماران و پیگیری ایشان صمیمانه قدردانی می گردد.

ملاحظات اخلاقی

پروتکل این مطالعه در کمیته پزشکی معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی تبریز استان آذربایجان شرقی به شماره مرجع ۵/۴/۱۰۷۴۰ به تایید رسیده است.

منافع متقابل

مؤلف اظهار می دارد که منافع متقابلی از تالیف یا انتشار این مقاله ندارد.

مشارکت مولفان

ع.ا.م.ع و همکاران طراحی، اجرا و تحلیل نتایج مطالعه را بر عهده داشتند. ع.ا. همچنین مقاله را تالیف نموده و نسخه نهایی آن را مطالعه و تایید نموده است.

References

- Marc E (2015). Lippman. Breast Cancer. In: *Harrison: Harrison's principles of internal medicine*, vol.1, 18e. McGraw-Hill Company, United States of America, 523.
- Robert F (2010). Todd. Solid Tumors. In: Thomas E: *Cecil essentials of medicine*. China, 609.
- Aarts M J, Peters F P, Mandigers C M, Dercksen M W, Stouthard J M, Nortier H J, et al. Primary granulocyte colony-stimulating factor prophylaxis during the first two cycles only or throughout all chemotherapy cycles in patients with breast cancer at risk for febrile neutropenia. *J Clin Oncol* 2013; **31**(34): 4290-4296. doi: 10.1200/JCO.2012.44.6229.
- Renner P, Milazzo S, Liu J P, Zwahlen M, Birkmann J, Horneber M. Primary prophylactic colony-stimulating factors for the prevention of chemotherapy-induced febrile neutropenia in breast cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; **10**. doi: 10.1002/14651858. CD007913.pub2.
- Jurczak W, Kalinka-Warzocha E, Chmielowska E, Duchnowska R, Wojciechowska-Lampka E, Wieruszewska K. Multicentre, Prospective Observational Study of Pegfilgrastim Primary Prophylaxis in Patients at High Risk of Febrile Neutropenia in Poland: PROFIL Study. *Contemp Oncol (Pozn)* 2015; **19**(3): 214-219. doi: 10.5114/wo.2015.52657.
- Fiegl M, Steger G G, Studnicka M, Eisterer W, Jaeger C, Willenbacher W. Pegfilgrastim prophylaxis in patients at different levels of risk for chemotherapy-associated febrile neutropenia: an observational study. *Curr Med Res Opin* 2013; **29**(5): 505-515. doi: 10.1186/1471-2407-13-11
- Lyman G H, Dale D C, Culakova E, Poniewierski M S, Wolff D A, Kuderer N M, et al. The impact of the granulocyte colony-stimulating factor on chemotherapy dose intensity and cancer survival: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann*

مطالعه حاضر در طول بررسی بیماران این نتیجه عکس مطالعه مذکور بود. در مطالعه فعلی، هیچ کدام از بیماران به دلیل تب و نوتروپنی بستری بیمارستانی نداشتند. ۳ نفر در گروه دریافت کننده G-CSF و ۲ نفر در گروه پگیله دارو دچار تب و علائم عفونت ریه شدند. دلیل این یافته می تواند مربوط به سن نسبتاً کم بیماران و عدم وجود بیماری های همراه و وضعیت عملکردی مناسب بیماران باشد. مطالعه فعلی از جهت اینکه میزان نوتروپنی و شدت درد استخوانی را در دو گروه پگ فیلگراستیم و فیلگراستیم، در بیماران مبتلا به سرطان پستان می سنجد و به صورت پیگیری منظم و رو در رو و تماس های تلفنی می باشد و به یافته های قابل توجه دست یافته حائز اهمیت می باشد. با توجه به اینکه نوع پگیله GCSF به نام داروی پگازن در ایران، داروی نسبتاً جدیدی بوده و به صورت یک نوبت، تزریق می شود و هزینه کمتری داشته مطالعه و مقایسه آن با فیلگراستیم حائز اهمیت است. در این مطالعه، برای قابل قیاس بودن و جلوگیری از عوامل مخدوش کننده، کاملاً بیماران از نظر نوع سرطان و بیماری های همراه و وضعیت عملکردی، کارکرد کلیه و کبد و اینکه همه بیماران در یک نوبت شیمی درمانی خاص با رژیم یکسان بودند، وارد مطالعه شدند. بدین صورت، احتمال تاثیر این عوامل مخدوش کننده بر نتایج نهایی از بین رفته است و از این جهت نیز، مطالعه فعلی حائز اهمیت بوده و منحصر به فرد در بین مطالعات انجام شده تاکنون می باشد.

نتیجه گیری

داروی فیلگراستیم و پگ فیلگراستیم از نظر افزایش تعداد سلولهای سفید خون و نوتروفیل ها و درمان فاز کاهش نوتروفیلها و خطر عفونت اثر یکسانی داشته و بر اساس صلاحدید پزشک

- Oncol* 2013; **24**(10): 2475-2484. doi: 10.1200/JCO.2009.24.7643.
8. Volpi I, Perruccio K, Tosti A, Capanni M, Ruggeri L, Posati S, et al. Post grafting administration of granulocyte colony-stimulating factor impairs functional immune recovery in recipients of human leukocyte antigen haplotype mismatched hematopoietic transplants. *Blood* 2001; **97**: 2514-2521. doi: 10.1182/blood.V97.8.2514.
9. Holmes F A, Jones S, O'Shaughnessy J, Vukelja S, George T, Savin M, et al. Comparable efficacy and safety profiles of once-per-cycle pegfilgrastim and daily injection filgrastim in chemotherapy induced neutropenia: a multicenter dose-finding study in women with breast cancer. *Ann Oncol* 2002; **13**: 903-909. doi: 10.1093/annonc/mdf130.
10. Kohmei K, Yasuhiko M, Tohru M, Ryutaro S, Noriko U, Akio U, et al. A randomized, double-blind trial of pegfilgrastim versus filgrastim for the management of neutropenia during CHASE(R) chemotherapy for malignant lymphoma: *British Journal of Hematology* 2016; **174**: 563-570. doi: 10.1111/bjh.14088.
11. Laetitia G, Mark L, Ahmad A, André B, Greet B, Veronique C, et al. The use of chemotherapy regimens carrying a moderate or high risk of febrile neutropenia and the corresponding management of febrile neutropenia: an expert survey in breast cancer and non-Hodgkin's lymphoma. *BMC Cancer* 2010; **10**(642): 1471. doi: 10.1186/1471-2407-10-642.
12. Pinto L, Liu Z, Doan Q, Bernal M, Dubois R, Lyman G. Comparison of pegfilgrastim with filgrastim on febrile neutropenia, grade IV neutropenia and bone pain: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Curr Med Res Opin* 2007; **23**: 2283-2295. doi: 10.1185/030079907X219599
13. Spunt S L, Irving H, Frost J, Sender L, Guo M, Yang B-B, et al. Phase II, randomized, open-label study of peg filgrastim-supported VDC/IE chemotherapy in pediatric sarcoma patients. *Journal of Clinical Oncology* 2012; **28**(8): 1329-1336. doi: 10.1200/JCO.2009.24.8872.
14. Lodato F, Azzaroli F, Tamè M R, Di Girolamo M, Buonfiglioli F, Mazzella N, et al. G-CSF in Peg-IFN induced neutropenia in liver transplanted patients with HCV recurrence. *World journal of gastroenterology: WJG* 2009; **15**(43): 5449. doi: 10.3748/wjg.15.5449.
15. Aapro M, Crawford J, Kamioner D. Prophylaxis of chemotherapy-induced febrile neutropenia with granulocyte colony-stimulating factors: where are we now? *Support Care Cancer* 2010; **18**(5): 529-541. doi: 10.1007/s00520-010-0816-y.
16. Liu Z, Doan Q V, Malin J, Leonar R. The economic value of primary prophylaxis using pegfilgrastim compared with filgrastim in patients with breast cancer in the UK. *Applied health economics and health policy* 2009; **7**(3): 193-205. doi: 10.2165/11314740.
17. Miyazaki Y, Kubo K, Murayama T, Usui N, Urabe A, Tamura K, et al. A multicenter, double-blind, randomized Phase III study comparing KRN125 with filgrastim in lymphoma. *The Japanese Journal of Clinical Hematology* 2013; **7**: 54-64. doi: 45.3331/21.484974.
18. Weycker DMJ, Barron R, Edelsberg J, Kartashov A, Oster G. Comparative effectiveness of filgrastim, pegfilgrastim, and sargramostim as prophylaxis against hospitalization for neutropenic complications in patients with cancer receiving chemotherapy. *Am J Clin Oncol* 2011. doi: 10.1097/COC.0b013e31820dc075.
19. Ip E J, Lee-Ma A, Troxell L S, Chan J. Low-dose filgrastim in patients with breast cancer treated with docetaxel, doxorubicin, and cyclophosphamide. *Am J Health Syst Pharm* 2008; **65**: 1552-1555. doi: 10.2146/ajhp070489