

مقایسه کارآیی و عوارض جانبی فیلگراستیم با پی‌دی گراستیم در پیشگیری از نوتروپنی در بیماران نوروبلاستوم تحت شیمی درمانی

دکتر محمدعلی احسانی*؛ فوق تخصص هماتولوژی و آنکولوژی اطفال، استادیار دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر مهتاب اردوئی؛ دستیار کودکان، دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر پیمان سلامتی؛ متخصص پزشکی اجتماعی، استادیار دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر الهام شاهقلی؛ فوق تخصص هماتولوژی و آنکولوژی اطفال، استادیار دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر کامبیز ستوده؛ پزشک عمومی، محقق مرکز توسعه پژوهش بیمارستان کودکان بهرامی

دکتر سعید حاتمی؛ پزشک عمومی، محقق انجمن هماتولوژی و آنکولوژی کودکان ایران

دکتر حسین عجمی؛ پزشک عمومی، محقق انجمن هماتولوژی و آنکولوژی کودکان ایران

دکتر حسن ابوالقاسمی؛ فوق تخصص آنکولوژی و هماتولوژی اطفال، استاد دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله

خلاصه

هدف: درمان و پیشگیری نوتروپنی ناشی از شیمی درمانی بوسیله فاکتور محرک کلنی گرانولوسیتی تاثیر بسزایی در کاهش عوارض شیمی درمانی داشته است. این مطالعه به مقایسه کارآیی و عوارض جانبی دو داروی فیلگراستیم (فاکتور محرک کلنی گرانولوسیتی، ساخت کارخانه Roche سویس) با مشابه ایرانی آن پی‌دی گراستیم (پویش دارو) در پیشگیری از نوتروپنی در بیماران نوروبلاستوما تحت شیمی درمانی پرداخته است.

روش مطالعه: مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی تصادفی انجام شد. شرایط ورود به مطالعه تشخیص قطعی پاتولوژی، سن زیر ۱۶ سال، مرحله ۳ و ۴ بیماری، نداشتن بیماری عفونی تب دار، شمارش طبیعی سلول‌های خون (نوتروفیل بیش از ۱۰۰۰ و پلاکت بیش از ۱۰۰,۰۰۰ در میکرولیتر مکعب) و رژیم درمانی OPEC (انکووین، پلاتینیوم، توپوزاید و سیکلوفسفاماید) بود. این رژیم به صورت دوره‌های ۵ روزه تجویز و از روز ۶ تا ۹ فاکتور محرک کلنی گرانولوسیتی فیلگراستیم یا پی‌دی گراستیم با دوز روزانه ۱۰ میکروگرم به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن زیر جلدی تزریق شد. فواصل شیمی درمانی ۲۸ روز یکبار بود که برای ۱۲ دوره تکرار شد. شمارش سلول خون محیطی در روزهای ۱، ۶ و ۹ و ۱۳ درمان و سپس هفته‌ای ۲ بار تا رسیدن تعداد نوتروفیل به بالای ۱۰۰۰ انجام گردید.

یافته‌ها: در ۸ بیمار (۶ مذکر و ۲ مونث) با میانگین سنی ۲/۵ سال، سر جمع ۴۴ سیکل (کموترابی+ فاکتور محرک کلنی گرانولوسیتی) بررسی شد که در ۲۲ سیکل فیلگراستیم و در ۲۲ سیکل پی‌دی گراستیم استفاده شده بود. ده سیکل بدون نوتروپنی و ۳۴ سیکل نوتروپنی مشاهده گردید. میانگین زمان نوتروپنیک بودن به ترتیب در فیلگراستیم $6/4 \pm 4/68$ روز و در پی‌دی گراستیم $6/5 \pm 5/09$ روز بود. بین بروز، شدت و طول مدت نوتروپنیک بودن بیماران دو گروه اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد. تمامی بیماران پس از ۹ روز بدون هیچ عارضه‌ای از بیمارستان مرخص شدند. **نتیجه‌گیری:** اثر فیلگراستیم و پی‌دی گراستیم در پیشگیری از بروز نوتروپنی در بیماران نوروبلاستوم مرحله ۳ و ۴ تحت درمان با پروتکل OPEC تفاوتی ندارد.

مسئول مقاله، آدرس:

تهران، خیابان دماوند، خیابان شهید
کیایی، بیمارستان کودکان بهرامی
E-mail: ehsanimmo@tums.ac.ir

دریافت: ۸۵/۱/۲۲

بازنگری: ۸۵/۴/۱۵

پذیرش: ۸۵/۴/۲۹

واژه‌های کلیدی: نوروبلاستوم، فاکتور محرک کلنی گرانولوسیتی، فیلگراستیم، پی‌دی گراستیم

مقدمه

به شمار می‌رود و بیشترین میزان نوتروپنی پس از دوزهای متداول آنتراسیکلین‌ها، آنتی فولات‌ها و آنتی‌متابولیت‌ها بین روزهای ۶ تا ۱۴ پس از شروع درمان رخ می‌دهد (۱، ۲).

سرکوب مغز استخوان و نوتروپنی یا کاهش نوتروفیل‌های خون محیطی یکی از عوارض شایع شیمی درمانی در کانسرها

بیماران نوروبلاستوم سنگین و طولانی بودن دوره‌های شیمی درمانی آنها و نیاز به بررسی تاثیر دارو بر روی تومورهای توپر در بیماران کم سن و سال بود.

مواد و روش‌ها

این مطالعه بصورت کارآزمایی بالینی تصادفی در کودکان زیر ۱۶ سال مبتلا به نوروبلاستوم که در بیمارستان کودکان بهرامی تهران از ابتدای شهریور ۱۳۸۳ لغایت شهریور ۱۳۸۴ بستری و شیمی درمانی شده بودند انجام گردید. شرایط ورود به مطالعه شامل تأیید قطعی تشخیص نوروبلاستوم با پاتولوژی، سن زیر ۱۶ سال، مرحله ۳ و ۴ بیماری، نداشتن بیماری عفونی علامت‌دار و تب، شمارش سلول طبیعی قبل از شروع هر دوره شیمی درمانی (نوتروفیل بالای ۱۰۰۰ و پلاکت بالای ۱۰۰،۰۰۰ در میکرولیتر مکعب) و رژیم درمانی OPEC (انکووین، پلاتینیوم، اتوپوزاید و سیکلوفسفاماید) بود.

بیماران وارد مطالعه شده ابتدا در بیمارستان بستری و سپس پس از انجام معاینات اولیه و آزمایشات لازم تحت شیمی درمانی با رژیم OPEC به مدت ۵ روز قرار گرفتند (جدول ۱). سپس از روز بعد از شیمی درمانی (روز ۶) به مدت ۴ روز فاکتور محرک کلنی گرانولوسیتی با دوز ۱۰ میکروگرم به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن بصورت روزانه و زیر جلدی تزریق می‌شد. فواصل پروتکل شیمی درمانی OPEC هر ۲۸ روز یکبار بود و هر بیمار جدید (که قبل شیمی درمانی نشده بود) ۱۲ دوره درمانی می‌گرفت. از آنجا که اثر فاکتور محرک کلنی گرانولوسیتی پس از چند روز به‌طور کامل از بین می‌رود، لذا هر دوره شیمی درمانی برای بیمار به منزله یک سیکل درمانی جدید جهت تحقیق در نظر گرفته شد به‌طوری که سیکل‌های درمانی در عمل از همدیگر تاثیر نمی‌پذیرفتند. در این مطالعه واحد مطالعه سیکل درمانی بود و هر سیکل درمانی شامل یک دوره شیمی درمانی با پروتکل OPEC همراه با فیلگراستیم (ROCHE) یا پی‌دی گراستیم (پویش دارو، ایران) به تناوب در نظر گرفته شد. براساس ترتیب مراجعه به بیماران شماره زوج و فرد داده شد و برای بیماران با شماره فرد در

نوتروپنی در بیماران سرطانی با عوارض خطرناکی همچون عفونت‌های فرصت طلب و افزایش طول مدت بستری شدن در بیمارستان و مرگ زودرس همراه بوده است [۱]. برای پیشگیری از بروز نوتروپنی و عوارض ناشی از آن تاکنون چند راه‌حل به کار گرفته شده است که یکی از آنها استفاده از آنتی‌بیوتیک‌های وسیع الطیف و دیگری استفاده از فاکتورهای محرک کلنی گرانولوسیتی یا G-CSF (Granulocyte - Colony Stimulating Factor) است [۲].

از دهه ۱۹۸۰ میلادی و با معرفی سیتوکاین‌های محرک مغز استخوان روزه جدیدی برای درمان نوتروپنی در بیماران تحت کموتراپی پیدا شد. فاکتور محرک کلنی گرانولوسیتی با نام تجاری فیلگراستیم (Filgrastim) اولین فاکتور رشد میلوئیدی بود که به تأیید اداره غذا و دارو آمریکا رسید [۲، ۳]. امروزه مصرف فاکتورهای محرک کلنی گرانولوسیتی نوترکیب هم به‌صورت پروفیلاکسی و هم بصورت درمانی جایگاه خاصی در شیمی درمانی پیدا کرده است [۳]. تجویز همزمان فاکتور محرک کلنی گرانولوسیتی با دوره‌های شیمی درمانی با کاهش مدت نوتروپنی، کاهش مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها و کاهش دوره بستری شدن در بیمارستان همراه بوده است [۴]. هر چند فاکتورهای محرک کلنی گرانولوسیتی با عوارض نادری نظیر درد استخوان، تب، پاسخ‌های آلرژیک، خواب‌آلودگی و افزایش آنزیم‌هایی نظیر LDH و آلکالین فسفاتاز نیز همراه بوده است [۴، ۵]، ولی اثرات مفید آن بسیار بیشتر از عوارض جانبی آن بوده است [۴، ۷]. به‌تازگی در ایران با تلاش محققان ایرانی، مشابه داخلی داروی فیلگراستیم به روش نوترکیب ساخته شده و بنام پی‌دی گراستیم (PDgrastim) (ساخت شرکت پویش دارو) به بازار عرضه شده است. به کارگیری این داروی ساخت ایران در طب بالینی محتاج انجام کارآزمایی‌های بالینی و آزمایشات علمی و عملی متعددی بوده است. پی‌دی گراستیم از نظر خصوصیات فارماکولوژیک و Bioassay به طور کامل مشابه فیلگراستیم می‌باشد و به تأیید وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی نیز رسیده است. این مطالعه جهت مقایسه کارایی داروی ایرانی با مشابه خارجی آن بر روی بیماران نوروبلاستوم انجام شده است. علت انتخاب

جدول ۱- مشخصات پروتکل شیمی درمانی OPEC

مخفف	نام دارو	مقدار (میلیگرم به ازاء هر مترمربع سطح بدن)	زمان تجویز	نحوه تجویز
O	انکووین یا وین کریستین	۱/۵	روز اول درمان	وریدی
P	پلاتینیوم یا سیس پلاتین	۶۰	روز دوم درمان	وریدی
E	اتوپوزاید (VP16)	۱۰۰	روزهای ۳، ۴ و ۵	وریدی
C	سیکلوفسفاماید	۶۰۰	روز اول درمان	وریدی

های آماری مجذور کای و t-test استفاده شد و مقادیر $P < 0.05$ با ارزش تلقی گردید.

جدول ۲ - درجه بندی شدت نوتروپنی در این مطالعه

درجه بندی	تعداد مطلق نوتروفیل (ANC)*
خفیف	۵۰۰ تا ۱۰۰۰ عدد در میکرولیتر
متوسط	۲۰۰ تا ۴۹۹ عدد در میکرولیتر
شدید	کمتر از ۲۰۰ عدد در میکرولیتر

*Absolute Neutrophil Count

یافته‌ها

در مجموع ۸ بیمار با نوروبلاستوم مرحله ۳ و ۴ مورد مطالعه قرار گرفتند که ۶ بیمار مذکر و ۲ بیمار مونث بودند. میانگین سنی بیماران ۲ سال و ۶ ماه و محدوده سنی آنها (۱۳ ماهه تا ۷ ساله) بود. در مجموع برای ۸ بیمار ۴۴ سیکل درمانی (G-CSF+OPEC) انجام شد که در نیمی از سیکل‌ها از فیلگراستیم و در نیم دیگر پی‌دی گراستیم استفاده شد. دو بیمار تازه تشخیص داده شده بودند و هر کدام ۱۲ دوره شیمی درمانی دریافت نموده بودند و ۶ بیمار دیگر از اوایل یا اواخر دوره شیمی درمانی وارد مطالعه شده بودند. از ۲۲ سیکل درمانی با پی‌دی گراستیم در ۱۸ دوره نوتروپنی یافت شد، در حالی که از ۲۲ سیکل درمانی با داروی فیلگراستیم در ۱۶ دوره نوتروپنی مشاهده شد. شدت نوتروپنی در هر گروه در جدول ۳ آورده شده است. وضعیت وجود یا عدم وجود نوتروپنی در دو نوع دارو با هم مقایسه شد و مشخص شد که فراوانی نسبی نوتروپنی در دو گروه تفاوت آماری معنی‌داری با هم ندارد ($P=0/4$).

جدول ۳- شیوع شدت نوتروپنی در دو گروه دریافت کننده فاکتور محرک کلنی گرانولوسیتی

شدت	پی‌دی گراستیم	فیلگراستیم	جمع
ندارد	۴ (۱۸٪)	۶ (۲۷٪)	۱۰ (۲۳٪)
خفیف	۲ (۹٪)	۶ (۲۷٪)	۸ (۱۸٪)
متوسط	۸ (۳۶٪)	۷ (۳۲٪)	۱۵ (۳۴٪)
شدید	۸ (۳۶٪)	۳ (۱۴٪)	۱۱ (۲۵٪)
جمع	۲۲ (۱۰۰٪)	۲۲ (۱۰۰٪)	۴۴ (۱۰۰٪)

جهت مقایسه شدت نوتروپنی در ۲ گروه یکبار موارد نوتروپنی خفیف و متوسط با هم ادغام و با شدید مقایسه شدند و یکبار هم موارد نوتروپنی متوسط و شدید با هم ادغام و با خفیف مقایسه شدند که در هر دو حالت شدت نوتروپنی در دو گروه تفاوت آماری قابل توجهی با هم نداشت (به ترتیب $P=0/1$, $P=0/1$). میانگین زمان نوتروپنیک بودن بیماران در

سیکل‌های زوج داروی فیلگراستیم و در سیکل‌های فرد داروی پی‌دی گراستیم و در بیماران با شماره زوج در سیکل‌های فرد داروی فیلگراستیم و در سیکل‌های زوج داروی پی‌دی گراستیم تجویز شد. علت استفاده متناوب از داروی پی‌دی گراستیم و فیلگراستیم در هر بیمار، کمبود تعداد بیماران واجد شرایط و نیاز به مطالعه دوره‌ای طولانی‌تر بود.

از هر بیمار در روز اول بستری در پایان پروتکل شیمی درمانی و قبل از شروع فاکتورهای محرک کلنی گرانولوسیتی (روز ۶ درمان) شمارش سلول‌های خونی به عمل آمد و سپس در روزهای ۹ و ۱۳ و پس از آن هر هفته ۲ بار شمارش سلول‌های خونی تکرار گردید تا اینکه تعداد نوتروفیل‌ها به بالای ۱۰۰۰ رسید. در طول مدتی که بیمار دارو دریافت می‌کرد روزانه ویزیت و از نظر وجود تب و عوارض دارویی نظیر آلرژی، درد عضلانی یا هرگونه عارضه دیگری نظیر افت شمارش سلول‌های خونی بررسی شد. تب به‌صورت درجه حرارت زیر بغل مساوی یا بیشتر از ۳۸ درجه سانتیگراد که به فاصله ۴ ساعت دوبار تکرار شود در بیماری که داروی دیگری نگرفته و سایر عوامل مولد تب در وی یافت نشود، تعریف گردید.

پس از اتمام دریافت دارو در صورت عدم وجود تب و یا مشکلی دیگر، بیمار مرخص می‌گردید و توصیه می‌شد برای انجام آزمایش شمارش سلول‌های خونی بصورت سرپایی به آزمایشگاه بیمارستان مراجعه نماید. به بیماران گوشزد شد در صورت بروز هرگونه عارضه یا علامت غیرمعمولی سریع به بیمارستان مراجعه نمایند. در صورت وجود شمارش مطلق نوتروفیل کمتر از ۱۰۰۰ در در میکرولیتر مکعب، بیمار نوتروپنیک در نظر گرفته شد. روز شروع نوتروپنی ثبت و پس از بهبودی و افزایش نوتروفیل به بالای ۱۰۰۰ در میکرولیتر مکعب یعنی روز خروج از نوتروپنی نیز ثبت گردید و فاصله این دو به‌عنوان طول مدت نوتروپنی در نظر گرفته شد. نوتروپنی بیماران به درجات خفیف، متوسط و شدید درجه بندی گردید (جدول ۲). طول مدت بستری بیماران به‌علت نوتروپنی و همچنین عوارض جانبی فاکتورهای محرک کلنی گرانولوسیتی یعنی بروز تب، درد عضلانی و حساسیت دارویی (به‌صورت پوستی، تنفسی و ...) و کاهش شمارش سلول‌های خونی نیز ثبت گردید.

کودکان و والدین آنان در بدو ورود به مطالعه نسبت به اهداف انجام این مطالعه توجیه شده و رضایت آنان جهت شرکت در مطالعه اخذ شد. انجام این مطالعه به تایید کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی تهران رسید. همچنین شرکت پویش دارو این اختلاف هزینه دو داروی ایرانی و خارجی را تقبل نمود. اطلاعات گردآوری شده با نرم‌افزار SPSS ویرایش ۱۰ مورد آنالیز آماری قرار گرفت. جهت آنالیز داده‌ها از آزمون-

شدت دوز (Dose Intensity) داروی شیمی درمانی را زیاد نماید[۹]. داروهای شیمی درمانی استفاده شده در مطالعه ذکر شده [۹] شبیه مطالعه Michon [۸] بود. در مطالعه‌ای که در سال ۱۳۸۱ در بیمارستان امام خمینی انجام شد بین اثر دو داروی فیلگراستیم و پی‌دی‌گراستیم در ۵۰ بیمار بزرگسال مبتلا به کانسر هماتولوژی با میانگین سنی ۲۸ سال در پیشگیری و درمان نوتروپنی تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد.

این مطالعه اولین مطالعه‌ای به شمار می‌رود که تاثیر فاکتور محرک کلنی گرانولوسیتی را بر روی نوتروپنی ناشی از کموتراپی در تومورهای توپر در سنین کودکی و در ایران بررسی کرد، زیرا اکثر مطالعاتی که تاثیر فاکتور را در کودکان سرطانی بررسی کرده‌اند بر روی بیماران لوسمی یا لنفوم انجام شده‌است. یافته‌های مطالعه حاضر نشان داد بین گروه‌های مصرف کننده داروی خارجی و ایرانی تفاوتی وجود نداشت. همچنین این مطالعه اثرات مثبت فاکتور محرک کلنی گرانولوسیتی را بر روی نوتروپنی ناشی از کموتراپی در تومور نوروبلاستوم نشان داد و از این جهت با نتایج مطالعات Housholder، Michon، و Kushner همخوانی داشت [۷]، [۸]، [۹]. هرچند که پروتکل شیمی درمانی استفاده شده در مطالعه حاضر (OPEC) با مطالعات فوق‌الذکر متفاوت بوده است لیکن قابلیت داروهای این پروتکل در ایجاد نوتروپنی بالا بوده و از جهت ایجاد نوتروپنی با سایر پروتکل‌های درمانی قابل مقایسه می‌باشد. در این مطالعه علیرغم پیگیری‌ها و آزمایشات بعمل آمده هیچگونه عارضه دارویی از این دو دارو مشاهده نشد. این موضوع ممکن است به دلیل تعداد اندک بیماران و سیکل‌های درمانی مورد استفاده بوده باشد.

تعداد کم بیماران این مطالعه و تعداد سیکل‌های شیمی درمانی همراه با فاکتور محرک کلنی گرانولوسیتی از محدودیت‌های مطالعه بود که با استفاده از داروها به صورت متقاطع در همه بیماران تاحدی از این محدودیت کاسته شد.

نتیجه‌گیری

این بررسی نشان داد که بین اثرات فیلگراستیم و پی‌دی‌گراستیم در پیشگیری از بروز نوتروپنی در بیماران نوروبلاستوم مرحله ۳ و ۴ تحت درمان با پروتکل OPEC تفاوت معنی‌داری وجود ندارد.

سپاسگزاری

بدینوسیله از زحمات سرکار خانم زهره جلیلی طهماسبی در آماده سازی این مقاله تقدیر و تشکر می‌گردد. همچنین از شرکت پویش دارو به جهت تقبل بخشی از هزینه‌های دارویی بیماران تشکر می‌گردد.

گروه پی‌دی‌گراستیم ۶/۵ (۵/۰۹±) روز و در گروه فیلگراستیم ۶/۴ (۴/۶۸±) روز بود که این دو مقدار نیز از لحاظ آماری تفاوت عمده‌ای با هم نداشتند (P=۰/۹). در تمامی دوره‌های درمانی کلیه بیماران پس از ۹ روز از بیمارستان مرخص شده بودند و هیچکدام از بیماران دچار مشکلی که نیاز به افزایش طول مدت بستری شدن داشته باشد نداشتند. در هیچکدام از سیکل‌های درمانی عارضه دارویی مربوط به فاکتور محرک کلنی گرانولوسیتی مشاهده نگردید.

بحث

تاکنون مطالعات محدودی به بررسی تاثیر پروفیلاکتیک فاکتور محرک کلنی گرانولوسیتی در کودکان دارای تومور توپر نظیر نوروبلاستوم پرداخته‌اند. برای مثال در ده مطالعه گزارش شده طی سال‌های ۱۹۹۴ تا ۱۹۹۹، تعداد بیماران بررسی شده بین ۶ تا ۲۶ نفر در هر مطالعه بوده است و در همه این مطالعات تاثیر فاکتور محرک کلنی گرانولوسیتی به صورت تسریع در افزایش تعداد نوتروفیل‌ها پس از شیمی درمانی بوده است [۶]. Housholder و همکاران تاثیر فاکتور محرک کلنی گرانولوسیتی را بر روی تعداد محدودی از کودکان (۱۶ بیمار) نوروبلاستوم تحت شیمی درمانی بررسی نمودند و متوجه شدند که تجویز این فاکتور توانسته طول مدت نوتروپنی را تقلیل دهد ولی بروز تب در گروه کنترل و گیرندگان فاکتور یکسان بود. آنها نتیجه گرفتند که برای رسیدن به نتایج قابل اعتنا می‌بایست در هر گروه ۲۲۰ دوره شیمی درمانی را با هم مقایسه نمایند [۷].

Michon و همکاران تاثیر فیلگراستیم را در ۵۹ بیمار با نوروبلاستوم متاستاتیک ارزیابی نمودند و متوجه شدند تجویز همزمان فیلگراستیم با شیمی درمانی (پروتکل CADO شامل ۴ سیکل سیکلوفسفامید، وین کریستین و دوکسوروبیسین با فواصل ۲۱ روز همراه با سیس پلاتین و اتوپوزاید) باعث کاهش طول مدت نوتروپنی و کاهش مصرف آنتی‌بیوتیک شده بود در حالی که طول مدت بستری شدن و بروز تب و نوتروپنی بدون تغییر مانده بود [۸]. دو مطالعه ذکر شده از بیمارانی که قبل از کشف فاکتور محرک کلنی گرانولوسیتی تحت درمان قرار گرفته بودند به عنوان گروه شاهد استفاده کرده بودند.

Kushner و همکاران در یک مطالعه مورد-شاهدی در ۵۸ بیمار نوروبلاستوم مرحله ۴ که سیکل‌های متعددی از داروهای شیمی درمانی سرکوب کننده قوی مغز استخوان را دریافت نموده بودند نشان دادند اگرچه مصرف پروفیلاکتیک فاکتور محرک کلنی گرانولوسیتی نوتروپنی را در گروه بیماران تسریع از گروه شاهد بر طرف نموده است ولی تاثیر فاکتور روی اپیزودهای تب و میزان بروز عفونت اندک بوده و نتوانسته

Evaluation of efficacy and side effects of FILGRASTIM versus PD-Grastim in prevention of neutropenia in patients with neuroblastoma under treatment with OPEC chemotherapy protocol – A Comparative Study

MA Ehsani*; MD, Assistant Professor of Pediatrics, Tehran University of Medical Sciences
M Ordooei; MD, Resident of Pediatrics, Tehran University of Medical Sciences
P Salamati; MD, Assistant Professor of Community Medicine, Trauma and Surgery Research Center, Tehran University of Medical Sciences
E Shahgholi; MD, Pediatric Hematologist, Assistant Professor of Pediatrics, Tehran University of Medical Sciences
K Sotoudeh; MD, Researcher Development Center, Bahrami Children Hospital
S Hatami; MD, Researcher, Iranian Pediatric Hematology & Oncology Society
H Ajami; MD, Researcher, Iranian Pediatric Hematology & Oncology Society
H Abolghasemi; MD, Pediatric Hematologist, Baghiyat-allah University of Medical Sciences

Abstract

Background: The purpose of this study was to compare the efficacy and side effects of Filgrastim (Granulocyte, Colony Stimulating Factor [G-CSF] made by Roche, Swiss) and PD-grastim (An G-CSF Analogous made by Pooyesh Daru, IRAN) on chemotherapy related neutropenia in neuroblastoma patients.

Methods: This randomized clinical trial was performed on children with Neuroblastoma. The inclusion criteria were: histopathologic proven neuroblastoma, age < 16 years, Stage 3 or 4, without fever and infection, Absolute neutrophil count more than 1000/ μ l and platelet more than 100,000/ μ l and OPEC chemotherapy protocol which consists of (Oncovin, Platinum, Etoposide and Cyclophosphamide). This protocol was used every 28 days for 12 courses, in each course after chemotherapy 10 μ g/kg G-CSF (Filgrastim or PD-grastim) was used for 4 days. Patients were assigned randomly as odd and even numbers. Odd number patients received PD-grastim in odd courses & Filgrastim in even courses and vice versa in even number patients. Cell blood counts was taken in the beginning and in the 6, 9, 13 days of the treatment, then two times weekly until neutrophil count reached 1000 μ l/dl.

Findings: Eight Neuroblastoma (6 males and 2 females) with mean Age 2.5 years were studied. Two cases were new and others were in the middle of their chemotherapy courses. Forty four cycles (Chemotherapy plus G-CSF) were studied which in 22 cycles Filgrastim and in 22 cycles PD-grastim were used. Neutropenia was found in 34 cycles. The mean time of neutropenia in Filgrastim group was 6.4 \pm 4.68 days and in PD-grastim group was 6.5 \pm 5.09 days. Among the 2 groups there was no significant difference in the incidence, intensity, and duration of neutropenia. All patients were discharged after 9 days without any complications or side effect.

Conclusion: This study shows that there are no significant differences in the efficacy and side effects of Filgrastim versus PD-grastim in prevention of neutropenia after OPEC protocol chemotherapy treatment in stage 3 & 4 neuroblastoma patients.

Key Words: Neuroblastoma, Granulocyte Colony Stimulating Factor, G-CSF, Filgrastim, PDgrastim

*Correspondence author,
Address: Bahrami Children
Hospital, Shaheed Kiaee St,
Damavand Ave, Tehran, IR
Iran
E.mail:ehsanimo@tums.ac.ir

Received: 11/4/06
Revised: 6/7/06
Accepted: 20/7/06

REFERENCES

1. Ater JL. Neuroblastoma. In: Behrman RE, Kleigman RM, Jenson HB. Nelson Textbook of Pediatrics. 17th ed. Philadelphia, Saunders. 2004 Pp: 1709-11.
2. Gariria JM, Liles WE, Dale DC. The influence of colony stimulating factor on neutrophil production/distribution and function. In: Wingard JR, Demetri GD. Clinical Application of Cytokines and Growth Factor. Massachusetts, Kluwer Academic Publishers. 1999 Pp: 1180-9.
3. Hammond WP, Price JV, Souza LM, et al. Treatment of Cyclic Neutropenia with Granulocyte Colony Stimulating Factor. N Eng J Med. 1989; 320: 1306-11.
4. Lieseke GD, Burgess AW. Granulocyte - Colony Stimulating Factor and Granulocyte - Macrophage Colony Stimulating Factor. N Eng J Med. 1992; 327: 990-96.
5. Hillman RS. Hematopoietic. In: Hardman JI, Limbird L. Goodman Gilman: the Pharmacological Basis of Therapeutics. 10th ed. Philadelphia, Saunders. 2002 Pp: 1492-3.
6. Ozer H, Armitage JO, Bennett R, et al. Update of recommendation for the use of hematopoietic Colony Stimulating Factor. Evidence Based Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol. 2000; 18: 3558-64.
7. Housholder SE, Rackoff WR, Goldman J, et al. A case control retrospective study of the efficacy of Granulocyte Colony Stimulating Factor in children with neuroblastoma. Am J Pediatr Hematol Oncol. 1994; 16(2): 132-7.
8. Michon JM, Hartman O, Bouffet E, et al. An open label, multicenter, randomized phase 2 study of recombinant granulocyte colony- stimulating factor (Filgrastim) as an adjuvant to combination chemotherapy in pediatric patient with metastatic neuroblastoma. Eur J Cancer. 1998; 34(71); 1063-9.
9. Kushner BH, Heller K. Granulocyte Colony Stimulating Factor and multiple cycles of strongly myelosuppressive alkylator based combination chemotherapy in children with neuroblastoma. Cancer. 2000; 89: 1022-30.

Archive of SID