

مقایسه اثر بخشی و عوارض Neupogen و PD-Grastim متعاقب

انجام شیمی درمانی در کودکان مبتلا به سرطان

دکتر علیرضا معافی*؛ فوق تخصص هماتولوژی کودکان، استادیار گروه کودکان دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

دکتر فهیمه سهیلی پور؛ دستیار تخصص کودکان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

دکتر عباسقلی امینی؛ متخصص کودکان، استادیار گروه کودکان دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

دکتر محمود بهشتی؛ متخصص کودکان، استاد گروه کودکان دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

خلاصه

هدف: G-CSF یا فاکتور محرک رشد کولونی گرانولوسیتها (Granulocyte Colony Stimulating factor) از داروهای جدیدی است که تأثیر آن در کاهش نوتروپنی و عفونت متعاقب انجام شیمی درمانی به اثبات رسیده است. در کشور ما دو نوع G-CSF با نامهای تجاری Neupogen و PD-Grastim و با اختلاف هزینه‌ای معادل ۷۰ درصد قابل دسترسی می‌باشد. با توجه به تفاوت بالای قیمت دو دارو، بر آن شدیم تا در این مطالعه به مقایسه اثربخشی و عوارض دو فرم دارو بپردازیم.

روش مطالعه: متعاقب هر دوره کموتراپی سنگین در دو گروه مجزا ولی مشابه در بیماران مبتلا به کانسر، بیماران ۴ روز PD-Grastin (گروه ۱) و یا Neupogen (گروه ۲) دریافت نمودند میزان نوتروفیل‌ها، گلوبول‌های سفید و پلاکت‌ها در روز ۱۵ درمان مورد ارزیابی قرار گرفت. موارد بروز تب و یا بستری به دلیل تب و نوتروپنی در طی این دوره تعیین و در فرم‌های اطلاعاتی ثبت می‌گردید.

یافته‌ها: متعاقب ۶۰ دوره کموتراپی، بیماران ۴ روز PD-Grastim و یا Neupogen دریافت نمودند (در هر گروه ۳۰ بیمار). دو گروه از لحاظ سن، نوع بیماری، نوع و میزان داروهای تجویز شده مشابه بودند. میانگین تعداد سلول‌های سفید، درصد نوتروفیل‌ها، تعداد مطلق آنها، میزان بروز نوتروپنی (نوتروفیل کمتر از ۵۰۰ در میلی‌متر مکعب)، متوسط تعداد پلاکت‌ها، و همچنین میانگین تعداد روزهای بستری بخاطر تب و نوتروپنی در دو گروه تفاوت آماری معنی‌داری نداشت. عوارض دارویی در هر دو گروه خفیف و مشابه بود. ارزان‌تر بودن هزینه درمان در گروه PD-Grastim، تنها یافته مشخص در این تحقیق بود.

نتیجه‌گیری: در ایران PD-Grastim به دلیل اثر مشابه ولی هزینه درمانی کمتر بر Neupogen می‌تواند ارجح باشد.

*مسئول مقاله، آدرس:

اصفهان، بیمارستان الزهراء، بخش
هماتولوژی اطفال

E mail: moafi@med.mui.ac.ir

تاریخ دریافت: ۸۴/۱۰/۱۰

تاریخ بازنگری: ۸۵/۲/۱

تاریخ پذیرش: ۸۵/۲/۲۷

واژه‌های کلیدی: فاکتور محرک رشد کولونی گرانولوسیتها (G-CSF)، سرطان، نوتروپنی،

تب، ترومبوسیتوپنی

مقدمه

محافظتی پس از شیمی درمانی می‌باشد [۴]. (فاکتور محرک کولونی گرانولوسیتها (G-CSF)، از جمله داروهای است که در دهه گذشته به صورت روز افزون به عنوان بخشی از اقدامات مراقبتی و محافظتی پس از شیمی درمانی استفاده می‌شود [۴، ۵]. این دارو نه تنها با کاهش بروز، شدت و مدت نوتروپنی ریسک عفونت و پیامدهای آن را کاهش می‌دهد [۶، ۷، ۸، ۹]، بلکه با امکان افزایش دوز داروهای شیمی درمانی، امکان بهبودی بیماران را بالا می‌برد [۱۰]. عوارض دارو خفیف و ناچیز، شامل دردهای استخوانی، تب، و ترومبوسیتوپنی می‌-

انجام شیمی درمانی در کنار پرتودرمانی و عمل جراحی، یکی از روش‌های معمول در درمان بیماران مبتلا به بدخیمی می‌باشد [۱]. شانس بهبودی از کانسر با روش‌های درمانی فوق طی دهه‌های اخیر به صورت مشخصی افزایش یافته است [۲]. ازجمله عوامل مؤثر در افزایش امکان بهبودی این بیماران، امکان تشخیص سریعتر، کشف داروهای جدید، استفاده از روش‌های درمانی مناسب‌تر و ارتقاء سطح اقدامات مراقبتی و

شرط ورود به مطالعه داشتن تعداد مطلق نوتروفیل بیش از ۱۵۰۰ و پلاکت بیش از ۱۵۰۰۰۰ در میلی متر مکعب خون و نداشتن شواهد عفونت در زمان شروع شیمی درمانی بود. هر بیمار متعاقب مراحل مشابه شیمی درمانی خود در یک دوره Neupogen و در نوبت بعدی PD-Grastim (و یا بالعکس) دریافت می نمود. پزشک معالج، والدین بیمار و آزمایشگاه هیچ کدام از نوع G-CSF دریافتی اطلاع نداشتند. در تمام بیماران تزریق G-CSF، ۲۴ ساعت پس از اتمام شیمی درمانی به مدت ۴ دوز روزانه هر دوز به میزان تقریبی ۵ mcg/kg (۷۵، ۱۰۰، ۱۵۰ و ۲۰۰ میکروگرم برای وزن های زیر ۱۵، ۲۰-۱۵، ۳۰-۲۰ و بالای ۳۰ کیلوگرم) به صورت زیر جلدی انجام گرفت [۱۶، ۱۵].

تمام بیماران در روز ۱۵ درمان، معاینه و پس از آن آزمایش فرمول شمارش سلول های خون (CBC) با دستگاه کولتر H1 به عمل آمد و تعداد سلول های سفید، درصد نوتروفیل ها، تعداد مطلق نوتروفیل ها، تعداد پلاکت ها تعیین گردید. همچنین بیماران در فاصله دوره های شیمی درمانی تحت پیگیری قرار گرفته و بروز تب و یا تعداد روزهای بستری در بیمارستان به دلیل تب و نوتروپنی مشخص گردید. بیمارانی که به هر دلیل دوره شیمی درمانی یا دوره ۴ روزه دریافت G-CSF را، به اتمام نرساندند و یا در روز مشخص جهت انجام diff و CBC مراجعه نکردند، از مطالعه خارج شدند.

در این تحقیق با لحاظ P بار مساوی ۰/۵ و دقت ۰/۰۷، حجم نمونه ۲۸ مورد محاسبه شد که ۳۰ مورد برای هر گروه انتخاب شد. از کلیه والدین بیماران قبل از انجام مطالعه رضایت کتبی اخذ گردید و انجام این مطالعه به تائید کمیته پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان رسید. داده ها پس از جمع آوری با نرم افزار SPSS (11.5) تجزیه و تحلیل گردیدند. آزمون های Student T-test و یا آزمون مجذور کای (بر حسب نوع یافته ها) استفاده شد. مقدار p کمتر از ۰/۰۵ معنی دار تلقی گردید.

یافته ها

از میان ۶۸ دوره شیمی درمانی آغاز شده، ۸ دوره به دلیل عدم مراجعه در زمان مشخص جهت تکمیل دوره شیمی درمانی، عدم دریافت منظم G-CSF یا عدم انجام CBC و diff در زمان مقرر از مطالعه خارج شده و در نهایت بیماران متعاقب ۶۰ دوره شیمی درمانی به دو گروه PD-Grastim و Neupogen تقسیم شدند، در هر گروه ۳۰ مورد شیمی درمانی و به دنبال آن تاثیر G-CSF مورد ارزیابی قرار گرفت. بیماران مبتلا به Solid Tumores به صورت راندوم یک

باشد، هر چند در موارد بسیار نادری پارگی طحال نیز گزارش شده است [۸، ۴، ۱۰].

G-CSF یکی از داروهای در دسترس در ایران می باشد [۱۱] که با کاهش شدت عوارض کموتراپی، امکان استفاده از روش ها و برنامه های درمانی جدید را در کشورمان ممکن ساخته و اکنون جزء تفکیک ناپذیری از روش های نوین مراقبتی پس از شیمی درمانی می باشد. تا چندی پیش تنها شکل موجود از G-CSF در کشورمان فرم ساخت کشور سوئیس، با نام تجاری Neupogen تولید کارخانه Roche بوده است که با توجه به شیوع بالای کانسر [۱۲]، وسعت استفاده و قیمت بالای دارو، هزینه قابل توجهی را به خانواده بیمار، سازمان های بیمه گر و همچنین به بودجه بهداشت و درمان کشور تحمیل می ساخت. در حال حاضر G-CSF توسط یک شرکت داخلی و با نام تجاری PD-Grastim در ایران ساخته و به بازار عرضه می شود. هر چند PD-Grastim قیمتی به مراتب کمتر از Neupogen دارد (۷۰٪ اختلاف قیمت)، ولی هنوز میزان تأثیر آن در یک مقایسه بالینی استاندارد شده با Neupogen مورد مقایسه قرار نگرفته است. محققین این مطالعه در گروه همانولوژی و انکولوژی کودکان دانشگاه علوم پزشکی اصفهان به منظور ارزیابی و مقایسه تأثیر و قدرت PD-Grastim با Neupogen در یک کارآزمایی بالینی به بررسی میزان بروز نوتروپنی، شدت و طول دوره تب و نوتروپنی پس از شیمی درمانی در کودکان مبتلا به سرطان، متعاقب دریافت این دو دارو پرداختند. در این مطالعه همچنین عوارض PD-Grastim با Neupogen نیز مورد مقایسه قرار گرفته است.

مواد و روش ها

این کار آزمایی بالینی در فاصله سال های ۱۳۸۳ و ۱۳۸۴ در دو بیمارستان سیدالشهدا و الزهرا در اصفهان، به روش متقاطع (Cross Over) و به صورت دو سوکور بر کودکان مبتلا به سرطان انجام گرفت. میزان بروز نوتروپنی، شدت نوتروپنی، طول دوره تب و نوتروپنی و تعداد پلاکت ها متعاقب درمان با Neupogen و PD-Grastim پس از ۶۰ دوره شیمی درمانی در کودکان ۱ تا ۱۵ ساله مبتلا به یوئینگ سارکوما، استئوسارکوما، رابدو میوسارکوما، نورو بلاستوما، و لوسمی لنفوسیتی حاد (در مرحله Consolidation و Reconsolidation) بررسی شد. نوتروپنی تعداد مطلق نوتروفیل های کمتر از ۱۰۰۰ (و در فرم شدید کمتر از ۵۰۰) در میلی متر مکعب خون [۱۳] و تب یک بار درجه حرارت دهانی بالای ۳۸/۵ درجه سانتیگراد و یا دو بار با فاصله یک ساعت بالای ۳۸ درجه سانتیگراد تعریف گردید [۱۴].

جدول ۱- مقایسه میانگین و پراکندگی اندکس‌های خونی و روزهای بستری به دلیل تب و نوتروپنی در دو گروه Neupogen و PDGrastim

P.D.grastim		Neupogen		
پراکندگی	میانگین	پراکندگی	میانگین	
۵۵۲۲۰-۱۱۷۰	۵۵۳۴	۴۸۳۵۰-۵۳۰	۵۴۹۵	WBC
٪۶-٪۸۳	٪۷۱	٪۴-٪۸۲	٪۶۳	%Neut.
۳۳۱۳۲-۹۰	۳۲۱۲	۱۹۳۴۰-۴۳	۳۰۱۸	ANC
۴-۳	۳/۸	۲-۵	۳/۷	تعداد روز بستری به دلیل تب و نوتروپنی
۴۸۵۰۰۰-۲۰۰۰۰	۱۸۱۰۱۷	۳۴۶۰۰۰-۸۰۰۰	۱۶۷۷۷۵	Plat.

گروه Neupogen از ۸۰۰۰ الی ۳۴۶۰۰۰ و در گروه PD-Grastim از ۲۰۰۰۰ الی ۴۸۵۰۰۰ بود (جدول ۱).

از میان بیماران در هیچ کدام از گروهها متعاقب دریافت G-CSF موردی از پارگی طحال (Splenic Rupture) یا دردهای شدید استخوانی در حدی که منجر به استفاده از داروهای مسکن یا قطع مصرف G-CSF باشد، گزارش نشد.

بحث

در کنار استفاده از روش‌های مناسب‌تر جداسازی (Isolation) [۱۷] و آنتی‌بیوتیک‌های وسیع الطیف [۱۸، ۱۹] و همچنین داروهای جدید ضدقارچ [۲۰، ۲۱]، استفاده از G-CSF به منظور کاهش شدت و مدت نوتروپنی [۶، ۹]، منجر به امکان افزایش دوز داروهای شیمی درمانی و یا انجام دوره‌های شیمی درمانی با فواصل کمتر و در نتیجه افزایش امید به زندگی در بیماران مبتلا به کانسر شده است [۶، ۹]. هر چند که با وجود عوارض ناچیز ولی شایع دارو [۴، ۲۲، ۲۳]، کارایی بالای آن منجر به استفاده روز افزون از G-CSF گردیده است [۴]، قیمت بالای دارو در کنار سایر هزینه‌های سنگین تشخیصی و درمانی در بیماران مبتلا به سرطان گاهی بیمار یا خانواده وی را جهت تهیه دارو و ادامه درمان در تنگنای شدید اقتصادی قرار می‌دهد. این مسأله بخصوص در کشور ما که مشکلات ارزی و اقتصادی دوران سازندگی را سپری می‌کند هزینه

نوبت با Neupogen و یک نوبت با PD-Grastim درمان گردیدند و بیماران مبتلا به لوسمی حاد لنفوبلاستیک متعاقب مرحله Consolidation و Reconsolidation که از لحاظ نوع و شدت درمان مشابه است به صورت راندوم تحت درمان با هر یک از دو دارو قرار گرفتند. در مجموع کل بیماران هر دو گروه از لحاظ سن، جنس، نوع داروها و روش شیمی درمانی انجام شده مشابه بودند. میانگین سن در گروه اول ۶/۷ و در گروه دوم ۶/۷ سال بود.

تعداد متوسط گلبول‌های سفید، میانگین درصد نوتروفیل‌ها، و میانگین تعداد مطلق نوتروفیل‌ها (ANC) در دو گروه مشابه بود و تفاوت معنی داری نداشت. فاصله اطمینان ۹۵٪ تعداد مطلق نوتروفیل‌ها نیز در دو گروه شیمی درمانی هم‌پوشانی قابل توجهی داشت (جدول ۱). در هر دو گروه ۴ بیمار از مجموع ۳۰ بیمار (۱۳٪ در هر گروه) نوتروپنی (تعداد مطلق نوتروفیل‌های زیر ۱۰۰۰ در میکرولیتر) پیدا کردند. که در گروه Neupogen ۳ نفر از آنها و در گروه PD-Grastim هر ۴ نفر به خاطر تب و نوتروپنی بستری شدند. تفاوت میانگین تعداد روزهای بستری به خاطر تب و نوتروپنی هم در دو گروه از نظر آماری معنی‌دار نبود (جدول ۱). تعداد موارد پلاکت زیر ۵۰ هزار، ۵۰ تا ۱۰۰ هزار و بیش از ۱۰۰ هزار در دو گروه، مشابه بود و تفاوت معنی‌دار آماری نداشت ($p < 0.05$) (جدول ۲). پراکندگی پلاکت‌ها در

جدول ۲- مقایسه پراکندگی تعداد بیماران بر حسب تعداد پلاکت در میلی متر مکعب خون در دو گروه

Neupogen و P.D.grastim

				شمارش پلاکت گروه درمانی
کمتر از ۵۰ هزار	۵۰ تا ۱۰۰ هزار	بیشتر از ۱۰۰ هزار	کل	Neupogen
۴ (٪۱۶/۷)	۳ (٪۱۲/۵)	۱۷ (٪۷۰/۸)	۲۴	P.D.grastim
۳ (٪۱۲/۵)	۲ (٪۸/۳)	۱۹ (٪۷۹/۲)	۲۴	کل
۷ (٪۱۴/۶)	۵ (٪۱۰/۴)	۳۶ (٪۷۵)	۴۸	

درمانی با فواصل سه هفته‌ای (درمان توصیه شده برای بیماران مذکور با تومرهای بافت نرم [۱۵]) در کودکی با وزن ۳۰ کیلوگرم (یا ۱ متر مربع سطح بدن) منجر به تفاوت هزینه ای معادل ۱۴,۲۸۰,۰۰۰ ریال در طی کل دوره درمان یک‌ساله می‌شود. این تفاوت هزینه با توجه به سایر هزینه‌های مستقیم (داروهای تجویز شده، هزینه بستری در بیمارستان، انجام اقدامات سرپائی و...) و غیر مستقیم (روزهای مراجعه پزشکی یا بستری کودک که والدین قادر به انجام کار روزانه خود نیستند، هزینه‌های رفت و آمد و ...) می‌تواند برای خانواده قابل اهمیت باشد. لازم به ذکر است که با توجه به اثبات قبلی اثر G-CSF در کاهش عوارض شیمی درمانی و دوره بستری به خاطر تب و نوتروپنی، مجموعاً G-CSF در کاهش این هزینه‌های مستقیم یا غیر مستقیم مؤثر است [۴-۱۰]، و در این زمینه نیازی به مطالعه مجدد نمی‌باشد.

بالاخره اینکه هر چند درصد قابل توجهی از هزینه‌های ذکر شده فوق، معمولاً توسط سازمان‌های بیمه پرداخت می‌شود، ولی هزینه ارزی Neupogen نکته دیگری است که قابل توجه می‌باشد.

نتیجه‌گیری

در مجموع تأثیر مشابه PD-Grastim با اثرات دانسته Neupogen در پیشگیری و کنترل نوتروپنی ناشی از شیمی درمانی (chemotherapy Induced Neutropenia)، شیوع مشابه عوارض این دو دارو و عدم بروز عوارض جدی در استفاده از آنها در کنار هزینه‌های به مراتب کمتر و عدم هزینه ارزی در استفاده از PD-Grastim، تأکیدی بر استفاده از این دارو به جای Neupogen در کشورمان ایران، می‌باشد.

سیاسگزاری

این مطالعه با حمایت معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان انجام شده که بدینوسیله از ایشان تشکر می‌گردد. همچنین محققین از بیماران والدین ایشان که در انجام این مطالعه همکاری نمودند قدردانی می‌نمایند.

هنگفتی را بر سیستم درمانی کشور و همچنین شرکت‌های بیمه تحمیل می‌نماید. در جهت کاستن این هزینه‌ها و به منظور توسعه صنایع داروئی ساخت داخلی، اخیراً فرم ایرانی G-CSF به نام تجاری PD-Grastim ساخته و به بازار عرضه شده است. نظر به اهمیت اطمینان از کارائی یا عدم کارائی مناسب این فرم دارو، در این مطالعه به مقایسه PD-Grastim با Neupogen (یا فرم از قبل موجود در بازار داروئی کشورمان) پرداخته شد.

مشابه بودن تعداد سلول‌های سفید، تعداد مطلق نوتروفیل‌ها، شیوع نوتروپنی و نیز متوسط روزهای بستری به دلیل تب و نوتروپنی در دو گروه در این مطالعه، به معنی تأثیر مشابه دو دارو در پیشگیری و کنترل نوتروپنی ناشی از شیمی درمانی می‌باشد. در خصوص عوارض G-CSF در منابع علمی به مواردی چون دردهای استخوانی، ترومبوسیتوپنی و در موارد نادری پارگی طحال اشاره شده است [۴، ۲۲، ۲۳]. با توجه به عدم تفاوت شیوع عوارض درمانی در دو گروه، و عدم بروز عارضه شدید دارویی، هر چند تعداد بیماران برای بررسی در موارد نادری پارگی طحال اشاره شده است [۴، ۲۲، ۲۳]. با توجه به عدم تفاوت شیوع عوارض درمانی در دو گروه، و عدم بروز عارضه شدید دارویی، هر چند تعداد بیماران برای بررسی عوارض دارویی کافی نیست، ولی این نتایج می‌تواند حاکی از عوارض احتمالی مشابه دو فرم دارو باشد. بررسی عوارض G-CSF هدف اصلی این پژوهش نبوده است، و تنها ما به مقایسه تأثیر و همچنین مقایسه عوارض شایع این دو فرم داروی در دسترس پرداخته‌ایم. لازم به ذکر است که به دلیل مشاهده تأثیر Neupogen در پیشگیری از نوتروپنی ناشی از شیمی درمانی در مطالعات متعدد انجام شده قبلی [۴، ۶، ۷، ۸، ۹] و به جهت رعایت اخلاق در پژوهش گروه کنترل بدون دریافت G-CSF در این مطالعه منظور نشد. به بیان دیگر تأثیر مثبت G-CSF در کاهش عوارض شیمی درمانی در این مطالعه دانسته فرض شد (هر چند شیوع پائین نوتروپنی در هر دو گروه این مطالعه نیز احتمالاً شاهدی بر همین مطلب است).

از نقطه نظر هزینه‌ها تفاوت ۷۰ درصدی قیمت Neupogen و PD-Grastim با احتساب ۱۷ دوره شیمی

Comparing efficacy and side effects of Pd-Grastim and Neupogen for prevention of neutropenia after chemotherapy in children

A Moafi *; MD, Assistant Professor of Pediatrics, Isfahan University of Medical Sciences

F Soheilipoor; MD, Resident of Pediatrics, Isfahan University of Medical Sciences

A Amini; MD, Professor of Pediatrics, Isfahan University of Medical Sciences

M Beheshti; MD, Assistant Professor of Pediatrics, Isfahan University of Medical Sciences

*Correspondence author,
Address: Alzahra Hospital,
Isfahan, I.R Iran
E.mail: moafi@med.mui.ac.ir

Received: 30/12/2005

Revised: 1/5/2006

Accepted: 16/5/2006

Abstract

Background: G-CSF is one of the new medications that may reduce duration and severity of neutropenia after chemotherapy. Two forms of G-CSF are now available in Iran: Neupogen (original form), and new production of Iran named Pd-Grastin. We decided to compare the efficacy and side effects of these two forms of the drug.

Methods: Absolute Neutrophil count (ANC), total WBC, platelet count (on the 15th day of chemotherapy), and event of fever and neutropenia in this period, were measured after 60 courses of chemotherapy and 4 days of G-CSF, in two separate but the same patients groups, Pd-Grastim (group 1) and Neupogen (group 2).

Findings: Mean values of WBC count, ANC, and platelet count were similar ($P.V.>0.05$). No significant difference was observed for episodes of neutropenia ($ANC < 500$), event of fever and neutropenia, and days of hospitalization between these groups. Effectiveness and also side effects of Pd-Grastin and Neupogen were similar. Lower cost of Pd-Grastim was the only significant difference between these two forms of G-CSF.

Conclusion: Pd-Grastim may be preferred to Neupogen in Iran, because of the same effectiveness but lower cost.

Key Words: G-CSF, cancer, chemotherapy, neutropenia, fever

REFERENCES:

1. Vincet TD. Principles of Cancer Management: chemotherapy. In: Vincet TD, Halerman S, Rosenberg S. Cancer Principles and Practice of Oncology. Vol 1. 6th ed. Philadelphia, Saunders. 2001 Pp:286- 304.
2. Malcolm A, Smith Lynn A, Gloeckler Ries. Childhood Cancer: Incidence, Survival and Mortality. In: Pizzo PA, Poplack DG, Principles and Practice of Pediatric Oncology. 4th ed. Philadelphia, Saunders. 2002 Pp1-11.
3. Hochenberry MJ, Kline NE, Nursing Support of the child with Cancer .In: Pizzo PA, Poplack DG. Principles and Practice of Pediatric Oncology. 4th ed. Philadelphia, Saunders. 2002 Pp:1333-47.
4. Rogers Z, Aquino V, Buchanan G: Hematologic Supportive Care and Hematopoietic Cytokines In: Pizzo PA, Poplack DG. Principles and Practice of Pediatric Oncology. 4th ed. Philadelphia, Saunders. 2002 Pp: 1223-5.
5. Glaspy JA. Hematopoietic management in oncology practice. Part 1. Myeloid growth factors. Oncology (Huntingt). 2003; 17(11): 1593-603.
6. Crawford J. Once-per-Cycle pegfilgrastim (Neulasta) for the management of chemotherapy induced neutropenia. Semin Oncol. 2003; 30(4 Suppl): 24-30.

7. Miles DW, Fogarty O, Ash CM, et al. Received dose-intensity: a randomized trial of weekly chemotherapy with and without granulocyte colony-stimulating Factor in small-cell lung. *J Chin Oncol.* 1994; 12(1): 77-84.
8. Esser M, Brunner H. Economic evaluation of Granulocyte colony stimulatory Factor in prevention and treatment of chemotherapy induced neutropenia. *Pharmacoeconomics.* 2003; 21(18): 1295-313.
9. Gebbia V, Testa A, Valenza R, et al. A Prospective evaluation of the activity of human granulocyte- Colony stimulating Factor on the Prevention of chemotherapy related neutropenia in patients with advanced carcinoma. *J Chemother.* 1993; 5: 186-90.
10. Mucenshi JW, Shogan JE. Maximizing the outcomes in cancer patient's receiving chemotherapy through optimal use of colony stimulating factor. *J Manage Care Pharm.* 2003; 9(2suppl): 10-4.
۱۱. شهرآز، دکتر سعید، غازیانی، دکتر طاهره: درسنامه جامع داروهای رسمی ایران. چاپ اول ص ۳۰۱، موسسه فرهنگی انتشاراتی تیمورزاده: نشر طبیب، تهران ۱۳۸۱.
12. Smith MA, Gurney JG. Cancer Incidence and Survival among children and adolescent: united States SEER Program 1975–1995. Bethesda, MA: National Cancer Institute, SEER Program. NIH (Pub.no.99-4649). 1999: 17-34.
13. Michaels MG, Green M: Infections in Immunocompromised Persons. In: Behrman R, Jenson H. Nelson Textbook of Pediatrics. Vol. 1. 17th ed. Philadelphia, Saunders. 2004 Pp:851-3.
14. Lorin M. Fever: pathogenesis and Treatment. In: Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, Kaplan SL. Text book of Pediatric Infectious Diseases. Val 1,5th ed. Pp 100-101. Pennsylvania, Saunders. 2004 Pp:100-1.
15. Lansky P. Rhabdomyosarcoma and other soft-tissue Sarcomas. In: Lansky P. Manual of Pediatric Hematology and Oncology. 4th ed. San Diego, Elsevier Science & Technology Books. 2005 Pp: 570-3.
16. Scott SD, Chrischilles EA, Link BK, et al. Days of prophylactic filgrastim use to reduce febrile neutropenia in patient with non- Hodgkin's lymphoma treated with chemotherapy. *J Manage Care Pharm.* 2003; 9(2 suppl): 15- 21.
17. Alexander SW, Walsh TJ, Freifeld, et al. Infections Complications in Pediatric Cancer Patients. In: Pizzo PA, Poplack DG. Principles and Practice of Pediatric Oncology. 4th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia. 2002 Pp: 1270-5.
18. Kutlut T, Kurne O, Akyuz C, et al. Cefepime vs. Meropenem as empirical therapy for neutropenic fever in children with lymphoma and solid tumors. *Pediatric Blood Cancer.* 2004; 42(3): 284-6.
19. Ishiguro H, Fang MC, Sauata T, et al. Evidence- based Management of neutropenia and fever. *Gun to Kagaku Ryoho.* 2003; 30(9): 1365-71.
20. Vardakas KZ, Michalopoulos A, Falagos ME. Fluconazole versus itraconazole Patients with Hematological malignancies. *Br J Haematol.* 2005; 131(1): 22-8
21. Wang SM, Yang YJ, Chen JS, et al. Invasive Fungal Infections in Pediatric Patients with Leukemia: emphasis on pulmonary and dermatological manifestations. *Acta Paediatr Taiwan.* 2005; 46(3); 149-55.
22. Luna-Fineman S, Shanon KM, Blazar BR. The use of Hematopoietic Growth Factors in children with Cancer. In: Ablin AR. Supportive Care of children with Cancer : Current Therapy and Guidelines from the Children's Cancer Group. 2nd ed. Colifornia, Johns Hopkins University Press. 1997 Pp:68-71..
23. Lieschke GJ, Burgess AW. Granulocyte Colony Stimulating Factor and Granulocyte-macrophage colony Stimulating Factor. *N Engl J Med.* 1992; 327 (pt 2): 99-106.