

Incidence of Chemotherapy-Induced Fever and Neutropenia in Different Chemotherapy Regimens in Hospitalized Patients with Non-Metastatic Breast Cancer

Mehran Sharifi¹ , Arash Ahmadi^{1*} , Amirreza Manteghinejad², Zahra Rezaeian²

¹ Department of Internal Medicine, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

² Cancer Prevention Research Center, Deputy for Research & Technology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Abstract

Article history:

Received: 04 Aug 2024

Revised: 06 Oct 2024

Accepted: 12 Nov 2024

ePublished: 14 Dec 2024

*Corresponding author: Arash Ahmadi, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.
Email: ahmadi.arash1991@yahoo.com

Background and Objective: Chemotherapy-induced fever and neutropenia are side effects of chemotherapy regimens that, in addition to disrupting the treatment process of patients, threaten their health as well. In this study, the prevalence of chemotherapy-induced fever and neutropenia in different chemotherapy regimens in hospitalized patients with non-metastatic breast cancer was investigated.

Materials and Methods: In this descriptive cross-sectional study, a total of 200 adult patients hospitalized at Seyed al-Shohada (Omid) Hospital in Isfahan, Iran, from 2016 to 2021 due to breast cancer were selected. These patients had received chemotherapy regimens including AC, AC-T, and TAXANE. The data were extracted from the breast cancer registry and the hospital's HIS systems and analyzed with the SPSS software at a 95% confidence level.

Results: The mean age of the patients was 46.90 ± 11.28 years. The frequency of chemotherapy-induced neutropenia and fever was 15.5% and 9.5%, respectively. A significant relationship was observed between chemotherapy-induced fever and neutropenia with older age, higher cancer stage, and hypertension ($P < 0.05$ for all). However, no significant relationship was found between the type of chemotherapy regimen and diabetes.

Conclusion: Chemotherapy-induced neutropenia and fever caused by neutropenia are relatively common side effects in breast cancer chemotherapy regimens. Older age, higher stage of cancer, and hypertension increased the prevalence of chemotherapy-induced neutropenia and neutropenia-induced fever.

Keywords: Breast Neoplasms, Drug Therapy, Fever, Neutropenia

Please cite this article as follows: Sharifi M, Ahmadi A, Manteghinejad A, Rezaeian Z. Incidence of Chemotherapy-Induced Fever and Neutropenia in Different Chemotherapy Regimens in Hospitalized Patients with Non-Metastatic Breast Cancer. *Avicenna J Clin Med.* 2024; 31(3): 153-160. DOI: 10.32592/ajcm.31.3.153

بررسی بروز تب و نوتروپنی ناشی از شیمی‌درمانی در رژیم‌های کموتراپی بیماران نیازمند بستری مبتلا به سرطان پستان غیرمتاستاتیک

مهران شریفی^۱ , آرش احمدی^{۱*} , امیررضا منطقی‌نژاد^۲، زهرا رضائیان^۲

^۱ گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
^۲ مرکز تحقیقات پیشگیری از سرطان، معاونت تحقیقات و فناوری، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

چکیده

تاریخچه‌ی مقاله:

دریافت: ۱۴۰۲/۰۵/۱۴
ویرایش: ۱۴۰۳/۰۷/۱۵
پذیرش: ۱۴۰۳/۰۸/۲۲
انتشار: ۱۴۰۳/۰۹/۲۴

سابقه و هدف: تب و نوتروپنی ناشی از شیمی‌درمانی در رژیم‌های کموتراپی، از عوارض جانبی است که علاوه بر اختلال در روند درمان بیماران، تهدیدکننده سلامت آنان نیز است. در این مطالعه، شیوع تب و نوتروپنی ناشی از شیمی‌درمانی در رژیم‌های کموتراپی بیماران مبتلا به سرطان پستان غیرمتاستاتیک بررسی شد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه توصیفی / مقطعی، به روش گذشته‌نگر، ۲۰۰ بیمار بزرگسال که از سال ۱۳۹۵ تا سال ۱۴۰۰ در بیمارستان سیدالشهدا (امید) اصفهان به علت سرطان پستان بستری و رژیم‌های شیمی‌درمانی AC، AC-T و TAXANE دریافت کرده بودند؛ شرکت داشتند. داده‌ها از سیستم رجیستری سرطان پستان و سیستم HIS بیمارستان استخراج و با نرم‌افزار SPSS در سطح اطمینان ۹۵٪ تحلیل شدند.

یافته‌ها: میانگین و انحراف معیار سن بیماران $46/90 \pm 11/28$ سال، فراوانی نوتروپنی ناشی از شیمی‌درمانی ۱۵/۵٪ و فراوانی تب ناشی از نوتروپنی ۹/۵٪ بود. بین شیوع نوتروپنی ناشی از شیمی‌درمانی و تب ناشی از نوتروپنی با سن بالاتر، مرحله بالاتر سرطان و بیماری زمینهای پرفشاری خون ارتباط معنادار مشاهده شد (برای همه $P < 0/05$)؛ اما با نوع رژیم درمانی و دیابت ارتباط معنادار مشاهده نشد.

نتیجه‌گیری: نوتروپنی ناشی از شیمی‌درمانی و تب ناشی از نوتروپنی از عوارض نسبتاً شایع در رژیم شیمی‌درمانی سرطان پستان است. سن بالاتر، مرحله بالاتر سرطان و پرفشاری خون باعث افزایش شیوع نوتروپنی ناشی از شیمی‌درمانی و تب ناشی از نوتروپنی شده بودند.

تمامی حقوق نشر برای دانشگاه علوم پزشکی همدان محفوظ است.

* نویسنده‌ی مسئول: آرش احمدی، گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

ایمیل:

ahmadi.arash1991@yahoo.com

واژگان کلیدی: تب، سرطان پستان، شیمی‌درمانی، نوتروپنی

استناد: شریفی، مهران؛ احمدی، آرش؛ منطقی‌نژاد، امیررضا؛ رضائیان، زهرا. بررسی بروز تب و نوتروپنی ناشی از شیمی‌درمانی در رژیم‌های کموتراپی بیماران نیازمند بستری مبتلا به سرطان پستان غیرمتاستاتیک. مجله پزشکی بالینی ابن‌سینا، پاییز ۱۴۰۳؛ ۳۱(۳): ۱۵۳-۱۶۰.

مقدمه

شیمی‌درمانی در بهبود بیماری بسیار موثر بوده و مرگ و میر ناشی از سرطان را به طور چشمگیری کاهش داده است [۴]. داروهای شیمی‌درمانی با مهار تقسیم سلول‌های سرطانی از پیشرفت بیماری جلوگیری می‌کنند. در دسته‌بندی داروهای شیمی‌درمانی در داروهای متفاوت با مکانیسم، اثرات متفاوتی دیده می‌شود؛ اما از آن جایی که این داروها مستقیماً بر چرخه سلولی اثرگذار هستند، عوارض زیادی مانند سرکوب سیستم ایمنی، تهوع و استفراغ، اختلال عملکرد کبدی، موکوزیت دستگاه گوارش، درماتیت و آلورپیسی دارند [۵، ۶].

نوتروپنی ناشی از شیمی‌درمانی (CIN، Chemotherapy-

سرطان به دلیل از دست دادن مسیرهای کنترل در بقا، تکثیر و تمایز سلولی ایجاد می‌شود و به طور خلاصه رشد غیر قابل کنترل سلول تعریف می‌شود [۱]. در بین انواع سرطان، سرطان پستان (Breast Cancer, BC) شایع‌ترین تشخیص بدخیمی در زنان است و به عنوان اولین عامل مرگ و میر زنان در سراسر جهان شناخته می‌شود [۲]. در ایران نیز اولین سرطان مربوط به زنان است که به طور چشمگیر نیز در حال افزایش است [۳].

برای درمان سرطان روش‌های متفاوتی همچون جراحی، پرتودرمانی، ژن‌درمانی و همچنین استفاده از داروهای با عنوان داروهای شیمی‌درمانی به کار گرفته می‌شود. استفاده از داروهای

پستان امکان‌پذیر است. در این مطالعه بر آن شدیم تا با بررسی بروز نوتروپنی و تب ناشی از نوتروپنی در بیماران سرطان سینه، گامی موثر در جهت بهبود زندگی بیماران انکو - هماتولوژی برداریم.

روش کار

در این مطالعه مقطعی، به روش سرشماری، ۲۰۰ بیمار مبتلا به سرطان پستان تحت درمان با یکی از رژیم‌های شیمی‌درمانی AC، AC-T، TAXANE در بیمارستان سیدالشهدا (امید) اصفهان بین سال‌های ۱۳۹۵ تا ۱۴۰۰ که دارای معیارهای ورود به مطالعه بودند؛ شرکت کردند. داده‌های بیماران، شامل سن، سایر بیماری‌های زمینه‌ای، نتایج پاتولوژی، tumor stage، نوع رژیم کموتراپی که دریافت کرده بودند و تعداد جلسات کموتراپی ادجوانت و یا نئوادجوانت، بروز تب پس از شیمی‌درمانی و پارامترهای آزمایشگاهی شمارش مطلق سلول‌های خون بود که از سیستم HIS بیمارستان استخراج و در بازبینه طراحی شده که متناسب با متغیرهای پژوهش بود، ثبت شد.

با توجه به اینکه پس از تشخیص نوتروپنی و تب ناشی از نوتروپنی بر طبق نظر پزشک متخصص برای بیمار داروی G-CSF تجویز می‌شود، در صورت دریافت دارو، تاثیر G-CSF نیز بر پیشگیری از بروز نوتروپنی و تب ناشی از نوتروپنی بررسی شد. شدت نوتروپنی بر اساس تعریف‌های ارائه‌شده از نوتروپنی در شاخص CTCAE V5 در یکی از گروه‌های زیر دسته‌بندی شد [۱۸]:

- 1- mild (ANC, $1.0-1.5 \times 10^9 / L$)
- 2- moderate ($0.5-1.0 \times 10^9 / L$)
- 3- severe ($0.2-0.5 \times 10^9 / L$)
- 4- very severe, termed "agranulocytosis ($<0.2 \times 10^9 / L$)"
- 5- death

همچنین، تب ناشی از نوتروپنی با مشخصات ANC $<1000/mm^3$ و یک دمای منفرد $>38/3$ درجه سانتی‌گراد (۱۰۱ درجه فارنهایت) یا تب پایدار ≥ 38 درجه سانتی‌گراد (۱۰۰/۴ درجه فارنهایت) بیشتر از یک ساعت در نظر گرفته شد.

معیارهای ورود به مطالعه عبارت بودند از: ابتلا به سرطان پستان (بر طبق نتایج پاتولوژی)، تحت درمان با یکی از رژیم‌های شیمی‌درمانی AC، AC-T، TAXANE و سن بالای ۱۸ سال. معیارهای خروج از مطالعه نیز عبارت بودند از: ابتلا به بیماری عفونی کنترل‌نشده مانند هپاتیت یا HIV، بیماران تحت پرتودرمانی، درمان هورمونال و ناقص بودن پرونده پزشکی بیمار از نظر اطلاعات مورد نیاز.

به منظور تجزیه و تحلیل داده‌ها از نرم‌افزار SPSS استفاده شد. اطلاعات توصیفی به صورت جدول، نمودار، درصد و شاخص‌های میانگین و انحراف معیار نشان داده شدند. در بخش آمار تحلیلی به منظور مقایسه و ارزیابی ارتباط بین رژیم شیمی‌درمانی و نوتروپنی و تب ناشی از نوتروپنی بر حسب متغیرهای کیفی از آزمون Chi-square و بر حسب متغیرهای کمی از آزمون t-test استفاده شد. همچنین $P \leq 0.05$ به عنوان معناداری آماری در نظر گرفته شد.

induced neutropenia) یکی از عوارض شایع و مهم ناشی از شیمی‌درمانی است [۷]. نوتروپنی، و به دنبال آن تب ناشی از نوتروپنی (FN، Febrile Neutropenia) یک اثر نامطلوب عمده محدودکننده دوز شیمی‌درمانی سرطان سیستمیک است. به طور کلی زمانی که تعداد مطلق نوتروفیل‌ها (ANC Absolute Neutrophil Count) از $1.5 \times 10^9 / L$ ($1500/mm^3$) کمتر باشد، به عنوان نوتروپنی در نظر گرفته می‌شود [۸]. FN نیز به عنوان یک اورژانس انکولوژیک، نه تنها تهدیدکننده زندگی است؛ بلکه در مواردی نیز منجر به توقف درمان و اختلال در بهبود کیفیت زندگی می‌شود [۹، ۱۰].

یکی از مواردی که برای پیشگیری از وقوع FN در کموتراپی استفاده می‌شود، تجویز (colony-stimulating factor G-CSF) است [۱۱]. این دارو باعث تحریک رشد نوتروفیل‌ها شده و خطر عفونت را کاهش می‌دهد و تحمل درمان‌های سرطان را بهبود می‌بخشد [۱۲، ۱۳]. دستورالعمل ASCO پیشگیری اولیه را با G-CSF در بیمارانی توصیه می‌کند که بر اساس ویژگی‌های بیمار، شرایط خاص بیماری و عوامل مرتبط با درمان، خطر تقریباً ۲۰٪ یا بالاتر برای FN دارند، در حالی که پروفیلاکسی ثانویه برای بیمارانی توصیه می‌شود که عارضه نوتروپنی قبلی را تجربه کرده‌اند. چرخه شیمی‌درمانی (که پروفیلاکسی اولیه برای آن دریافت نشده است)، کاهش دوز یا تاخیر در درمان ممکن است بقا یا بقای کلی بدون بیماری را به خطر بیندازد [۱۴].

با این حال، با وجود مزایای استفاده از G-CSF، تا حد زیادی پایبند نبودن به توصیه‌های دستورالعمل‌ها وجود دارد، نتایج برخی مطالعات نشان داده که در بیمارانی که تحت درمان‌های شیمی‌درمانی مرتبط با خطر بالای FN هستند، G-CSF به طور کافی استفاده نشده است؛ در مقابل، بیمارانی که ریسک کمتر FN دارند، G-CSF بیش از حد استفاده شده است [۱۴]. از سایر عوامل خطر بروز نوتروپنی در مطالعات مختلف به سن بالاتر بیمار، نمره عملکرد گروه انکولوژی ≤ 1 در زمان حضور و وجود متاستاز استخوان [۱۵]، وجود بیماری‌های خودایمنی و التهابی [۱۶]، سطح هموگلوبین، ANC و آلبومین قبل از شروع درمان و رژیم ترکیبی آنتراسیکلین - تاکسان [۱۷] اشاره شده است. اصولاً بیماران بر طبق نظر پزشک متخصص خود کاندیدای دریافت این دارو هستند. در اقدام‌های بالینی، تصمیم‌گیری درباره بهترین استراتژی برای جلوگیری از عوارض نوتروپنی در بیماران تحت درمان با شیمی‌درمانی چالش‌برانگیز است و اطلاعات کمی از بیماران انکولوژی - هماتولوژی ایران، درباره عوامل خطر مرتبط با CIN و مدیریت آن در بیماران مبتلا به سرطان پستان وجود دارد. بیمارستان امید اصفهان یکی از مراکز مهم درمانی برای بیماران انکو - هماتولوژی است و سالانه تعداد زیادی از بیماران در این مرکز تحت مراقبت و بستری می‌شوند که نیازمند مدیریت صحیح درمان هستند. با توجه به افزایش آمار سرطان سینه، شناسایی عوامل خطر برای نوتروپنی، مدیریت ایمن CIN در بیماران مبتلا به سرطان

سطح معناداری برای هر یک از آزمون‌ها کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

نتایج

در این مطالعه ۲۰۰ زن مبتلا به سرطان پستان (بر طبق نتایج پاتولوژی) تحت درمان با یکی از رژیم‌های شیمی‌درمانی AC، AC-T، TAXANE بررسی شدند. میانگین و انحراف معیار سن بیماران در زمان تشخیص بیماری ۱۱/۲۸ ± ۴۶/۹۰ سال (دامنه ۸۶ - ۱۸ سال) بود. از نظر ابتلا به دیابت و پرفشاری خون، از مجموع بیماران، ۳۰ نفر همزمان مبتلا به پرفشاری خون و ۱۷ نفر مبتلا به دیابت بودند.

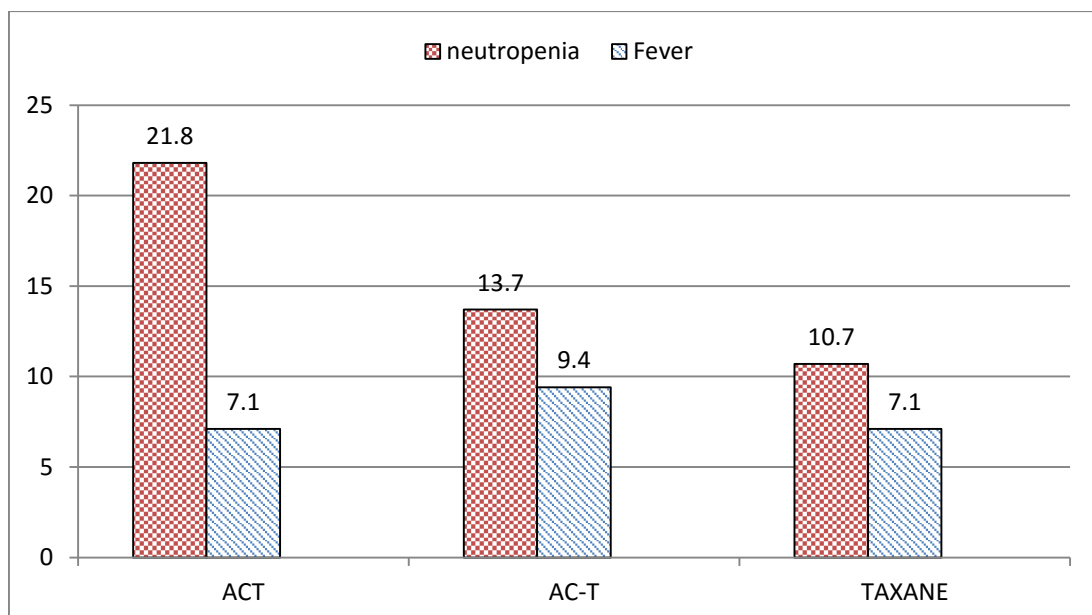
درباره نوع رژیم کموتراپی، ۲۷/۵٪ رژیم AC، ۵۸/۵٪ رژیم AC-T و ۱۴٪ رژیم TAXANE دریافت کرده بودند. ۲۵ نفر (۱۲/۵٪) داروی GCSF دریافت کرده بودند. میزان بروز نوتروپنی ۳۱ نفر (۱۵/۵٪) و تب ناشی از نوتروپنی ۱۹ نفر (۹/۵٪) بود. از نظر شدت نوتروپنی، ۵۴/۸٪ خفیف، ۳۵/۵٪ متوسط و ۹/۷٪ شدید بود. در بیماران مبتلا به سرطان پستان، بین نوع رژیم کموتراپی با نوتروپنی، شدت نوتروپنی و تب ناشی از نوتروپنی تفاوت معنادار مشاهده نشد (جدول ۱).

در شکل (۱) فراوانی بروز نوتروپنی و تب ناشی از نوتروپنی در زنان مبتلا به سرطان پستان بر حسب نوع رژیم کموتراپی مشاهده می‌شود.

جدول ۱: فراوانی بروز نوتروپنی، شدت نوتروپنی و تب ناشی از نوتروپنی در زنان مبتلا به سرطان پستان بر حسب نوع رژیم کموتراپی

P.value*	رژیم درمانی			متغیر
	TAXANE تعداد (درصد)	AC-T تعداد (درصد)	AC تعداد (درصد)	
				نوتروپنی
				خیر
۰/۳۲۷	۲۵ (۸۹/۳)	۱۰۱ (۸۶/۳)	۴۳ (۷۸/۲)	بلی
	۳ (۱۰/۷)	۱۶ (۱۳/۷)	۱۲ (۲۱/۸)	مجموع
	۲۸ (۱۰۰)	۱۱۷ (۱۰۰)	۵۵ (۱۰۰)	
				شدت نوتروپنی
				خفیف
۰/۲۲۵	۰ (۰)	۹ (۵۶/۳)	۸ (۶۶/۷)	متوسط
	۳ (۱۰۰)	۵ (۳۱/۳)	۳ (۲۵/۰)	شدید
	۰ (۰)	۲ (۱۲/۴)	۱ (۸/۳)	مجموع
	۲۸ (۱۰۰)	۱۱۷ (۱۰۰)	۵۵ (۱۰۰)	
				تب ناشی از نوتروپنی
				خیر
۰/۸۸۹	۲۶ (۹۲/۹)	۱۰۶ (۹۰/۶)	۴۹ (۹۲/۹)	بلی
	۲ (۷/۱)	۱۱ (۹/۴)	۶ (۷/۱)	مجموع
	۲۸ (۱۰۰)	۱۱۷ (۱۰۰)	۵۵ (۱۰۰)	

*. آزمون دقیق فیشر



شکل ۱: فراوانی بروز نوتروپنی و تب ناشی از نوتروپنی در زنان مبتلا به سرطان پستان بر حسب نوع رژیم کموتراپی

در مرحله ۱ سرطان، هیچ موردی از تب ناشی از نوتروپنی مشاهده نشد، اما در مرحله ۲ و ۳ به ترتیب ۵/۴ و ۳۲/۳٪ بیماران دچار تب ناشی از نوتروپنی شدند. بین فراوانی بروز نوتروپنی در زنان مبتلا به سرطان پستان تحت کموتراپی بر حسب مرحله سرطان ($P=0/006$) تفاوت معنادار مشاهده شد، فراوانی بروز تب ناشی از نوتروپنی در بیماران با و بدون دریافت داروی GCSF به ترتیب ۶۰ و ۲/۴ درصد ($P<0/001$) بیماران با و بدون سابقه فشار خون بالا ۲۰ و ۷/۶ درصد ($P=0/027$) بود که تفاوت از نظر آماری معنادار بود؛ اما بر حسب دیابت ($P=0/308$) تفاوت معنادار مشاهده نشد (جدول ۳).

در مرحله ۱ سرطان، هیچ موردی از نوتروپنی مشاهده نشد، اما در مرحله ۲ و ۳ به ترتیب ۲۰ و ۳۷/۵٪ بیماران دچار نوتروپنی شدند. بین فراوانی بروز نوتروپنی در زنان مبتلا به سرطان پستان تحت کموتراپی بر حسب مرحله سرطان ($P=0/006$) تفاوت معنادار مشاهده شد، فراوانی بروز نوتروپنی در بیماران با و بدون دریافت داروی GCSF به ترتیب ۱۰۰ و ۳/۴ درصد ($P<0/001$) بیماران با و بدون سابقه فشارخون بالا ۳۰ و ۱۲/۹ درصد ($P=0/027$) بود که تفاوت از نظر آماری معنادار بود؛ اما بر حسب دیابت ($P=0/308$) تفاوت معنادار مشاهده نشد (جدول ۲).

جدول ۲: فراوانی نوتروپنی در زنان مبتلا به سرطان پستان بر حسب مرحله سرطان، دریافت داروی GCSF و فشار خون و دیابت

متغیر	نوتروپنی			P.value*
	خیر تعداد (درصد)	بلی تعداد (درصد)	مجموع تعداد (درصد)	
مرحله سرطان				
۱	۲ (۱۰۰)	۰ (۰)	۲ (۱۰۰)	
۲	۱۴۷ (۸۸/۰)	۲۰ (۱۲/۰)	۱۶۷ (۱۰۰)	۰/۰۰۶
۳	۲۰ (۶۴/۵)	۱۱ (۳۷/۵)	۳۱ (۱۰۰)	
دریافت GCSF				
خیر	۱۶۹ (۹۶/۶)	۶ (۳/۴)	۱۷۵ (۱۰۰)	<۰/۰۰۱
بلی	۰ (۰)	۲۵ (۱۰۰)	۲۵ (۱۰۰)	
فشار خون بالا				
خیر	۱۴۸ (۸۷/۱)	۲۲ (۱۲/۹)	۱۷۰ (۱۱)	۰/۰۲۷
بلی	۲۱ (۷۰/۰)	۹ (۳۰/۰)	۳۰ (۱۰۰)	
دیابت				
خیر	۱۵۶ (۸۵/۳)	۲۷ (۱۴/۸)	۱۸۳ (۱۱)	۰/۳۰۸
بلی	۱۳ (۷۶/۵)	۴ (۲۳/۵)	۱۷ (۱۰۰)	

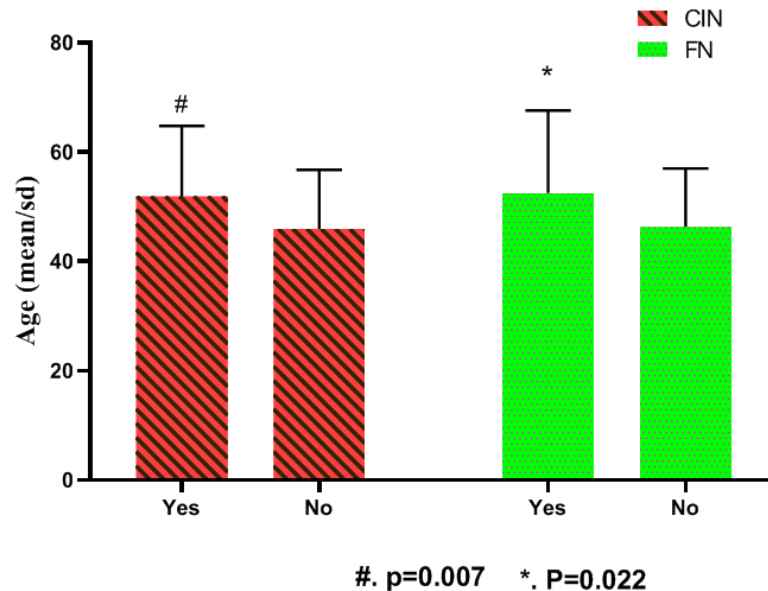
*. آزمون دقیق فیشر

جدول ۳: فراوانی تب ناشی از نوتروپنی در زنان مبتلا به سرطان پستان بر حسب مرحله سرطان، دریافت داروی GCSF و فشار خون و دیابت

متغیر	تب ناشی از نوتروپنی			P.value*
	خیر تعداد (درصد)	بلی تعداد (درصد)	مجموع تعداد (درصد)	
مرحله سرطان				
۱	۲ (۱۰۰)	۰ (۰)	۲ (۱۰۰)	
۲	۱۵۸ (۹۴/۶)	۹ (۵/۴)	۱۶۷ (۱۰۰)	<۰/۰۰۱
۳	۲۱ (۶۷/۷)	۱۰ (۳۲/۳)	۳۱ (۱۰۰)	
دریافت GCSF				
خیر	۱۷۱ (۹۷/۷)	۴ (۲/۳)	۱۷۵ (۱۰۰)	<۰/۰۰۱
بلی	۱۰ (۴۰/۰)	۱۵ (۶۰/۰)	۲۵ (۱۰۰)	
فشار خون بالا				
خیر	۱۵۷ (۹۲/۴)	۲۴ (۷/۶)	۱۷۰ (۱۰۰)	۰/۰۴۵
بلی	۱۳ (۸۰/۰)	۶ (۲۰/۰)	۳۰ (۱۰۰)	
دیابت				
خیر	۱۶۷ (۹۱/۳)	۱۶ (۸/۷)	۱۸۳ (۱۰۰)	۰/۲۰۹
بلی	۱۴ (۸۲/۴)	۳ (۱۷/۶)	۱۷ (۱۰۰)	

*. آزمون دقیق فیشر

میانگین و انحراف معیار سن بیماران مبتلا به نوتروپنی و غیر مبتلا به ترتیب $51/93 \pm 12/86$ و $45/98 \pm 10/75$ سال ($P=0/007$) و با و بدون تب ناشی از نوتروپنی ترتیب $52/52 \pm 15/07$ و $46/31 \pm 10/69$ سال ($P=0/022$) بود. در هر دو عارضه، مبتلایان به نوتروپنی و تب ناشی از نوتروپنی، میانگین سنی بالاتر داشتند (شکل ۲).



شکل ۲: میانگین و انحراف معیار سن بیماران مبتلا به سرطان پستان بر حسب بروز نوتروپنی و تب ناشی از نوتروپنی

بحث

مطالعه ما، در پژوهش Salako و همکاران (۲۰۲۱)، بیشتر موارد نوتروپنی پس از شیمی‌درمانی سرطان پستان از نوع خفیف و متوسط بوده است [۱۵]، اما بروز نوتروپنی شدید، در مطالعه Joseph و همکاران (۲۰۲۳)، بیشتر از یافته‌های ما (۲۳/۳٪ در مقابل ۹/۷٪) گزارش شده است [۱۹].

در مطالعه حاضر، فراوانی تب ناشی از نوتروپنی در زنان مبتلا به سرطان پستان غیر متاستاتیک تحت شیمی‌درمانی ۹/۵٪ بود. این میزان در مطالعه Salako و همکاران (۲۰۲۱) در نیجریه، ۵/۳ درصد بود [۱۵]. در بررسی مراقبت‌های مرتبط با تب نوتروپنی در بیماران مسن (بالای ۶۶ سال) مبتلا به سرطان پستان، اپیزود FN در بیماران بستری در بیمارستان ۸۸/۱٪ گزارش شده است [۸]. در مطالعه Bacrie و همکاران (۲۰۱۸) در فرانسه، در بررسی نوتروپنی و تب ناشی از شیمی‌درمانی کمکی و نئوادجوانت برای سرطان پستان، بروز کلی تب ناشی از نوتروپنی ۱۷٪ بود [۱۶] و در مطالعه Joseph و همکاران (۲۰۲۳) میزان بروز تب ناشی از نوتروپنی ۳۷/۲۸٪ بود [۱۹]. یافته‌های ما از نظر فراوانی تب ناشی از نوتروپنی در بیماران مبتلا به سرطان پستان، در دامنه مقادیر گزارش شده در پژوهش‌های Salako و همکاران و Bacrie و همکاران است. ممکن است دلایل نوسان در دامنه مقادیر گزارش شده، همان عللی باشد که درباره ناهمگن بودن نتایج مطالعات در زمینه بروز نوتروپنی ناشی از شیمی‌درمانی باشد که اشاره شد.

در مطالعه حاضر، بین شیوع نوتروپنی ناشی از شیمی‌درمانی و تب ناشی از نوتروپنی با سن بالاتر بیماران ارتباط معنادار مشاهده

در مطالعه حاضر، ۱۵/۵٪ از زنان مبتلا به سرطان پستان غیر متاستاتیک تحت شیمی‌درمانی، دچار نوتروپنی ناشی از شیمی‌درمانی شدند. در مطالعه Hutajulu و همکاران (۲۰۲۳) در اندونزی، در بررسی بروز و عوامل خطر نوتروپنی ناشی از شیمی‌درمانی در بیماران مبتلا به سرطان پستان که پروفیلاکسی اولیه G-CSF دریافت نکرده بودند؛ بروز نوتروپنی درجه ۴ ناشی از شیمی‌درمانی در سیکل اول درمان ۳۰/۶٪ و تجربه حداقل یک بار نوتروپنی ناشی از شیمی‌درمانی در طول درمان نوتروپنی ناشی از شیمی‌درمانی ۷۸٪ بود [۱۷]. در مطالعه Joseph و همکاران (۲۰۲۳) درباره بیماران مبتلا به سرطان پستان، ۵۹/۷٪ بیماران مبتلا به نوتروپنی شده بودند [۱۹]. در مطالعه Salako و همکاران (۲۰۲۱) در نیجریه، نوتروپنی ناشی از شیمی‌درمانی در میان بزرگسالان مبتلا به سرطان پستان ۳۱/۹٪ بود [۱۵]. همان طور که مشاهده می‌شود، فراوانی نوتروپنی ناشی از شیمی‌درمانی در بیماران مبتلا به سرطان پستان در مطالعات بیان شده ۳۰/۶٪ تا ۷۸٪ گزارش شده است. ممکن است علت ناهمگن بودن نتایج، ناشی از تفاوت در مرحله بیماری (در مطالعه ما بیماران غیر متاستاتیک بررسی شدند)، نوع دارو، دوز شیمی‌درمانی و یا سایر عوامل مرتبط با بیمار باشد که نیاز به بررسی بیشتر دارد.

در مطالعه حاضر، از نظر شدت نوتروپنی، عمدتاً خفیف (۵۴/۱٪) و متوسط (۳۵/۵٪) بودند. فقط ۹/۷٪ بیماران دچار نوتروپنی شدید بعد از شیمی‌درمانی شدند. همسو با یافته‌های

در مطالعه حاضر، از نظر شدت نوتروپنی، عمدتاً خفیف (۵۴/۱٪) و متوسط (۳۵/۵٪) بودند. فقط ۹/۷٪ بیماران دچار نوتروپنی شدید بعد از شیمی‌درمانی شدند. همسو با یافته‌های

همچنین، با توجه به گذشته‌نگر بودن مطالعه و گردآوری داده‌ها از یک مرکز درمانی واحد، درباره استنتاج علت و معلولی و تعمیم نتایج باید احتیاط کرد. پیشنهاد می‌شود در مطالعات آتی، به روش کوهورت آینده‌نگر، به صورت چندمرکزی و با در نظر گرفتن عوامل محیطی و ژنتیکی، هم عوامل موثر بر بروز نوتروپنی و تب ناشی از نوتروپنی و هم تاثیر بروز نوتروپنی پس از شیمی‌درمانی و همچنین تب ناشی از نوتروپنی بر روند درمان و پیامد و بقای بیماران مبتلا به سرطان پستان متاستاتیک و غیر متاستاتیک بررسی شود.

نتیجه‌گیری

نوتروپنی ناشی از شیمی‌درمانی و تب ناشی از نوتروپنی از عوارض نسبتاً شایع در رژیم شیمی‌درمانی سرطان پستان است. سن بالاتر، مرحله بالاتر سرطان، دریافت GCSF و پرفشاری خون باعث افزایش شیوع نوتروپنی ناشی از شیمی‌درمانی و تب ناشی از نوتروپنی می‌شود؛ بنابراین، با شناسایی عوامل خطر بروز نوتروپنی در بیماران مبتلا به سرطان پستان تحت شیمی‌درمانی و تب ناشی از نوتروپنی و انجام اقدامات پروفیلاکسی اولیه نسبت به کاهش بروز نوتروپنی و تب ناشی از نوتروپنی می‌توان اقدام کرد.

تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از پایان‌نامه دوره دستیاری رشته داخلی مصوب دانشگاه علوم پزشکی اصفهان است. نویسندگان از حمایت‌های مادی و معنوی معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه و بیماران ارجمندی که در انجام این پژوهش همکاری کردند، تشکر و قدردانی می‌کنند.

تضاد منافع

نتایج مطالعه با منافع نویسندگان در تضاد نیست.

ملاحظات اخلاقی

این مطالعه دارای تاییدیه اخلاق در پژوهش از کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اصفهان با شناسه IR.MUI.REC.1402.035 است.

سهم نویسندگان

نویسنده اول (پژوهشگر اصلی): طراحی پروژه، مشارکت در تدوین بخش‌های مختلف طرح، تفسیر نتایج، ویرایش علمی مقاله (۳۰ درصد)؛ نویسنده دوم (پژوهشگر اصلی): مسئول مکاتبات، تدوین پروپوزال، جمع‌آوری داده‌ها، مشارکت در تدوین بخش‌های مختلف طرح، نگارش مقاله (۳۰ درصد)؛ نویسنده سوم (پژوهشگر همکار): مشارکت در جمع‌آوری داده‌ها و تفسیر نتایج، تدوین بخش روش‌شناسی، مرور مقاله (۲۰ درصد)؛ نویسنده چهارم (پژوهشگر همکار): مشارکت در جمع‌آوری داده‌ها، تدوین پیشینه پژوهش و بازنگری متون، مرور مقاله (۲۰ درصد).

حمایت مالی

معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی اصفهان از طرح حاضر حمایت مالی کرده است.

شد. در تایید یافته‌های ما، در مطالعه Joseph و همکاران (۲۰۲۳) و Salako و همکاران (۲۰۲۱) بروز نوتروپنی ناشی از شیمی‌درمانی و تب ناشی از نوتروپنی در بیماران مسن‌تر بروز بیشتری داشته است. در مطالعه حاضر، بین شیوع نوتروپنی ناشی از شیمی‌درمانی و تب ناشی از نوتروپنی با مرحله بالاتر تومور ارتباط معناداری مشاهده شد. در مطالعه Joseph و همکاران (۲۰۲۳) بین نوتروپنی ناشی از کموتراپی و مرحله تومور ارتباط معنادار مشاهده شد. در مطالعه Salako و همکاران (۲۰۲۱) نمره عملکرد گروه انکولوژی ≤ 1 وجود متاستاز استخوان از جمله عوامل خطر مرتبط با ابتلا به نوتروپنی بودند [۱۵].

در مطالعه حاضر، بین شیوع نوتروپنی ناشی از شیمی‌درمانی و تب ناشی از نوتروپنی با دریافت GCSF ارتباط معنادار مشاهده شد. شیوع نوتروپنی ناشی از شیمی‌درمانی و تب ناشی از نوتروپنی در بیمارانی که GCSF دریافت کرده بودند، بیشتر از بیمارانی بود که GCSF دریافت نکرده بودند. با وجود آنکه تجویز GCSF به عنوان پروفیلاکسی اولیه باعث کاهش بروز کلی نوتروپنی و تب ناشی از شیمی‌درمانی می‌شود [۱۶]، علت شیوع بیشتر نوتروپنی ناشی از شیمی‌درمانی و تب ناشی از نوتروپنی در بیمارانی که GCSF دریافت کرده‌اند، ممکن است به این دلیل باشد که GCSF به جای پروفیلاکسی اولیه، پس از بروز نوتروپنی و تب ناشی از نوتروپنی تجویز شده است.

در مطالعه حاضر، بین شیوع نوتروپنی ناشی از شیمی‌درمانی و تب ناشی از نوتروپنی با پرفشاری خون ارتباط معنادار مشاهده شد، اما با دیابت، ارتباط معنادار مشاهده نشد. در مطالعه Joseph و همکاران (۲۰۲۳) بین نوتروپنی ناشی از کموتراپی با دیابت ارتباط معنادار مشاهده شد.

در مطالعه حاضر، بین شیوع نوتروپنی ناشی از شیمی‌درمانی و تب ناشی از نوتروپنی با نوع رژیم شیمی‌درمانی ارتباط معنادار مشاهده نشد. بر خلاف نتایج پژوهش ما، برخی مطالعات نشان داده‌اند که نوع رژیم شیمی‌درمانی با بروز و شدت نوتروپنی پس از شیمی‌درمانی مرتبط است [۱۶، ۱۷، ۱۹].

از سایر متغیرهایی که به عنوان عامل خطر بروز نوتروپنی ناشی از شیمی‌درمانی و تب ناشی از نوتروپنی در انواع مختلف سرطان گزارش شده‌اند، می‌توان به افزایش دوره‌های شیمی‌درمانی [۱۵]، فریتین بالا، نرخ فیلتراسیون گلومرولی پایین، شاخص توده بدنی کمتر از ۲۳ کیلوگرم بر مترمربع [۲۰] اشاره کرد.

نقص در ثبت کامل داده‌ها در پرونده پزشکی بیماران از محدودیت‌های مطالعه بوده است که در صورت امکان، از طریق تماس تلفنی از نظر برخی متغیرها جهت تکمیل داده‌ها پیگیری می‌شدند. در غیر این صورت بیمار از مطالعه حذف می‌شد.

REFERENCES

- Jain V, Jain S, Mahajan S. Nanomedicines based drug delivery systems for anti-cancer targeting and treatment. *Curr Drug Deliv*. 2015;12(2):177-91. PMID: 25146439 DOI: 10.2174/1567201811666140822112516
- Sancho-Garnier H, Colonna M. Breast cancer

- epidemiology. *Presse Medicale* (Paris, France. 1983.
3. Shamshirian A, Heydari K, Shams Z, Aref AR, Shamshirian D, Tamtaji OR, et al. Breast cancer risk factors in Iran: a systematic review & meta-analysis. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2020;**41**(4):20200021. PMID: 33079703 DOI: [10.1515/hmbci-2020-0021](https://doi.org/10.1515/hmbci-2020-0021)
 4. Spei M-E, Samoli E, Bravi F, La Vecchia C, Bamia C, Benetou V. Physical activity in breast cancer survivors: a systematic review and meta-analysis on overall and breast cancer survival. *Breast*. 2019;**44**:144-52. PMID: 30780085 DOI: [10.1016/j.breast.2019.02.001](https://doi.org/10.1016/j.breast.2019.02.001)
 5. Liu Y-Q, Wang X-L, He D-H, Cheng Y-X. Protection against chemotherapy-and radiotherapy-induced side effects: A review based on the mechanisms and therapeutic opportunities of phytochemicals. *Phytomedicine*. 2021;**80**:153402. PMID: 33203590 DOI: [10.1016/j.phymed.2020.153402](https://doi.org/10.1016/j.phymed.2020.153402)
 6. Schirmacher V. From chemotherapy to biological therapy: A review of novel concepts to reduce the side effects of systemic cancer treatment. *Int J Oncol*. 2019; **54**(2):407-19. PMID: 30570109 DOI: [10.3892/ijco.2018.4661](https://doi.org/10.3892/ijco.2018.4661)
 7. Sapkota B, Shrestha R, Chapagai S, Shakya DK, Bista P. Validation of risk of chemotherapy-induced neutropenia: experience from oncology hospital of Nepal. *Cancer Manag Res*. 2020:3751-8. DOI: [10.2147/CMAR.S243916#d1e181](https://doi.org/10.2147/CMAR.S243916#d1e181)
 8. Boccia R, Glaspy J, Crawford J, Aapro M. Chemotherapy-Induced Neutropenia and Febrile Neutropenia in the US: A Beast of Burden That Needs to Be Tamed? *Oncologist*. 2022;**27**(8):625-636. PMID: 35552754 DOI: [10.1093/oncolo/oyac074](https://doi.org/10.1093/oncolo/oyac074)
 9. Kasi PM, Grothey A. Chemotherapy-induced neutropenia as a prognostic and predictive marker of outcomes in solid-tumor patients. *Drugs*. 2018;**78**:737-45. DOI: [10.1007/s40265-018-0909-3](https://doi.org/10.1007/s40265-018-0909-3)
 10. Pelzer F, Tröger W. Complementary treatment with mistletoe extracts during chemotherapy: safety, neutropenia, fever, and quality of life assessed in a randomized study. *J Altern Complement Med*. 2018;**24**(9-10):954-61. PMID: 30247950 DOI: [10.1089/acm.2018.0159](https://doi.org/10.1089/acm.2018.0159)
 11. Van Dooijeweert C, van der Wall E, Baas I. Chemotherapy-induced febrile neutropenia: primary G-CSF prophylaxis indicated during docetaxel cycles. *Neth J Med*. 2019;**77**(77):7. [Link](#)
 12. Theyab A, Algahtani M, Alsharif KF, Hawsawi YM, Alghamdi A, Alghamdi A, et al. New insight into the mechanism of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) that induces the mobilization of neutrophils. *Hematology*. 2021;**26**(1):628-36. DOI: [10.1080/16078454.2021.1965725](https://doi.org/10.1080/16078454.2021.1965725)
 13. Lyman G, Yau L, Nakov R, Krendyukov A. Overall survival and risk of second malignancies with cancer chemotherapy and G-CSF support. *Ann Oncol*. 2018;**29**(9):1903-10. PMID: 30099478 DOI: [10.1093/annonc/mdy311](https://doi.org/10.1093/annonc/mdy311)
 14. Smith TJ, Bohlke K, Lyman GH, Carson KR, Crawford J, Cross SJ, et al. Recommendations for the use of WBC growth factors: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2015;**33**(28):3199-212. PMID: 26169616 DOI: [10.1200/JCO.2015.62.3488](https://doi.org/10.1200/JCO.2015.62.3488)
 15. Salako O, Okunade KS, Adeniji AA, Fagbenro GT, Afolaranmi OJ. Chemotherapy induced neutropenia and febrile neutropenia among breast cancer patients in a tertiary hospital in Nigeria. *Ecancermedicalscience*. 2021;**15**:1188. PMID: 33777181 DOI: [10.3332/ecancer.2021.1188](https://doi.org/10.3332/ecancer.2021.1188)
 16. Bacrie J, Laurans M, Iorio P, Fourme E, Volters AB, Bozec L, et al. Febrile neutropenia in adjuvant and neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: a retrospective study in routine clinical practice from a single institution. *Support Care Cancer*. 2018;**26**:4097-103. DOI: [10.1007/s00520-018-4280-4](https://doi.org/10.1007/s00520-018-4280-4)
 17. Hutajulu SH, Oktariani S, Sunggoro AJ, Bintoro BS, Astari YK, Wiranata JA, et al. The occurrence and risk factors of chemotherapy-induced neutropenia in patients with breast cancer not receiving primary G-CSF prophylaxis. *Ecancermedicalscience*. 2023;**17**:1618. PMID: 38414951 DOI: [10.3332/ecancer.2023.1618](https://doi.org/10.3332/ecancer.2023.1618)
 18. Savarese D. Common terminology criteria for adverse events. UpToDate Waltham, MA: UpToDate. 2013:1-9. [Link](#)
 19. Joseph A, Joshua JM, Mathews SM. Chemotherapy-induced neutropenia among breast Cancer patients in a tertiary care hospital: Risk and consequences. *J Oncol Pharm Pract*. 2023;**29**(3):529-33. DOI: [10.1177/10781552221074004](https://doi.org/10.1177/10781552221074004)
 20. Razzaghdoust A, Mofid B, Zangeneh M. Predicting chemotherapy-induced thrombocytopenia in cancer patients with solid tumors or lymphoma. *J Oncol Pharm Pract*. 2020;**26**(3):587-94. DOI: [10.1177/1078155219861423](https://doi.org/10.1177/1078155219861423)