



Neutropenia inducida por fármacos antineoplásicos: utilización de los factores estimulantes de colonias de granulocitos

A. Carrato*, C. Guillén-Ponce y E. Grande-Pulido

Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

PALABRAS CLAVE

Farmacoterapia antineoplásica;
Cáncer;
Neutropenia;
Fiebre neutropénica;
Factores estimulantes de colonias de granulocitos;
G-CSF

Resumen

Los tratamientos farmacológicos del cáncer cursan con neutropenia en un elevado porcentaje de casos. La utilización de factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF) puede evitar las complicaciones asociadas a la neutropenia. Las guías clínicas europeas y americanas recomiendan su uso profiláctico cuando se espera una incidencia de neutropenia febril (NF) mayor del 20% con el tratamiento antineoplásico, o cuando existen factores de riesgo adicionales. Su utilización se recomienda para tratar episodios de NF pero no episodios neutropénicos afebriles. Otras indicaciones aprobadas son la movilización de células madre previa al tratamiento quimioterápico de altas dosis y para la correcta cumplimentación de la farmacoterapia programada en términos de densidad de dosis e intensidad de dosis.

© 2010 SEFH. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Anticancer pharmacologic treatment;
Cancer;
Neutropenia;
Neutropenic fever;
Granulocyte colony stimulating factors;
G-CSF

Antineoplastic drug-induced neutropenia: use of granulocyte colony stimulating factors

Abstract

Neutropenia is a frequent adverse event of the pharmacologic treatment of cancer. Morbidity and mortality-associated neutropenia can be successfully treated and prevented with granulocyte-colony stimulating factors (G-CSF). European and American Guidelines recommend their prophylactic use when the expected percentage of febrile neutropenia exceeds 20% or there are concomitant risk factors. Afebrile neutropenia is not considered to benefit from G-CSF treatment. Other approved indications include stem cell mobilization, and an adequate delivery of dose-intense and dose-dense chemotherapy regimens.

© 2010 SEFH. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

*Autor para correspondencia.

Justificación

La neutropenia secundaria al tratamiento antineoplásico es muy frecuente y constituye su toxicidad limitante en la mayoría de las ocasiones. Las infecciones durante un episodio neutropénico están estrechamente relacionadas con la duración y severidad de la neutropenia. La NF es un efecto adverso amenazante de la vida del paciente y se considera una urgencia oncológica. La mortalidad en pacientes hospitalizados asociada a NF está en el rango del 7-11%. Ocasionalmente reducciones de dosis, retrasos del tratamiento antineoplásico programado, disminuye su intensidad y, en algunas ocasiones, la eficacia del mismo. Resulta en un incremento del coste económico asociado al ingreso hospitalario, utilización de antibióticos, pérdida de productividad laboral y repercusión familiar. Su coste medio está alrededor de 3.800 €^{1,2}.

Dos metaanálisis han mostrado que la utilización profiláctica del factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) reduce el riesgo de NF en un 50%^{3,4}. Uno de ellos objetivó una reducción del 45% en el riesgo de muerte asociado a la infección y estableció el umbral de riesgo de neutropenia para la profilaxis primaria en el 20%⁴. La utilización de G-CSF disminuye la morbimortalidad asociada a la NF y, consecuentemente, los costes que ocasiona.

Profilaxis primaria

El riesgo de NF, que justifique la utilización de G-CSF, puede estar aumentado en tres escenarios: un régimen de tratamiento que ocasione un porcentaje alto de aplasia medular (quimioterapia ± radioterapia ± terapia dirigida a dianas específicas, o su tratamiento previo), el paciente (edad avanzada, estado funcional ECOG ≥ 2 , neutropenia previa, hipoalbuminemia, infección por VIH, comorbilidad renal, hepática o medular) y por el propio cáncer (enfermedad avanzada, invasión de la médula ósea).

Las guías de 2006 de la Sociedad Americana de Oncología Clínica⁵ (ASCO), de 2007 de la *National Comprehensive Cancer Network*⁶ (NCCN), de 2008 de la Sociedad Europea de Oncología Médica⁷ (ESMO), de 2006 de la EORTC⁸, y de 2009 de la Sociedad Española de Oncología Médica⁹ recomiendan el uso profiláctico de G-CSF en aquellos tratamientos con un riesgo asociado de NF mayor del 20%. Se basan en los resultados publicados de un metaanálisis con ocho ensayos clínicos randomizados, de 1.144 pacientes en tratamiento con esquemas de quimioterapia, la mayoría de dosis intensa donde la utilización de G-CSF redujo significativamente el riesgo de NF y el riesgo de infección documentada⁴ y ensayos clínicos que objetivaron una reducción significativa en el riesgo de NF y en la tasa de ingresos hospitalarios y sus costes asociados¹⁰⁻¹³. Se refieren a tratamientos con intención curativa y paliativa siempre que, en estos últimos, la supervivencia global se beneficie como consecuencia del tratamiento. La reducción de dosis es la opción preferente para los pacientes que reciban quimioterapia paliativa que sólo impacte en la calidad de vida.

La utilización de G-CSF en quimioterapia de alta densidad de dosis, en la que se programa la administración de uno o más fármacos quimioterápicos, a intervalos más cortos que

los habituales, es necesaria para mantener la dosis original. La hipótesis se fundamenta en que la producción de células tumorales sigue ciertos modelos matemáticos¹⁴. Incrementa la supervivencia global en pacientes con cáncer de mama con ganglios afectados, en el tratamiento quimioterápico adyuvante, y en pacientes con linfoma de células grandes B de tipo difuso. La utilización de G-CSF permitió la administración del tratamiento cada dos semanas en vez de cada tres semanas, como es habitual, manteniendo la intensidad de dosis, tanto en pacientes jóvenes como mayores, y con una incidencia de NF e infecciones similar o inferior a la incidencia observada en el esquema de cada tres semanas. Se utilizó filgrastim, 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$, durante 8 días en el ensayo del cáncer de mama adyuvante y durante 10 días en el ensayo del linfoma¹⁵⁻¹⁷.

Profilaxis secundaria

Consiste en el uso de G-CSF en los ciclos siguientes a episodios de neutropenia prolongada o NF. Un episodio previo de NF es un factor de riesgo para la aparición de nuevos episodios neutropénicos en ciclos posteriores y representa la causa más importante de prescripción de CSF.

Los pacientes que pueden beneficiarse del tratamiento con G-CSF son aquellos con riesgo de NF e infecciones en ciclos posteriores que puedan suponer una amenaza para la vida, o aquellos en los que se pueda ocasionar una reducción en la eficacia como consecuencia de retrasos, reducciones de dosis o falta de cumplimiento del tratamiento. En pacientes con intención paliativa y sin incremento demostrado de la supervivencia, la reducción y/o retraso del tratamiento es lo recomendable¹⁸⁻²¹.

Profilaxis en grupos de mayor riesgo

La utilización de G-CSF puede ser conveniente cuando se asocian otros factores de riesgo y aumenta la incidencia de neutropenia. Son situaciones como el tratamiento de pacientes ancianos, VIH, y con otros factores de riesgo que puedan incrementar la incidencia de neutropenia.

Los pacientes con edad avanzada tienen una menor reserva medular, una disminución de la funcionalidad orgánica que puede ocasionar una farmacocinética distinta, mayor fragilidad de la piel y mucosas, junto con otras patologías y su medicación, con el riesgo de interacciones farmacológicas. Todo ello constituye un factor de riesgo que puede incrementar la posibilidad de NF²²⁻²⁴. Apenas hay datos de ensayos clínicos con pacientes ancianos, que, generalmente, son excluidos. Las guías recomiendan el uso de G-CSF en pacientes con 70 años o más para reducir la toxicidad asociada a la quimioterapia. En cualquier caso, el riesgo para el paciente debería ser establecido por la edad biológica más que por la cronológica.

Los pacientes VIH, con medicación múltiple, incluyendo inhibidores de la proteasa, y posibles anomalías en la mielopoyesis, cuando reciben tratamientos quimioterápicos tienen un mayor riesgo de neutropenia. Se ha descrito, en ocasiones, la presencia de anticuerpos antineutrófilos en estos pacientes^{25,26}.

Tabla 1 Comparación de los cuatro fármacos G-CSF disponibles en farmacia

	Ratiograstim®	Neupogen®	Granocyte®	Neulasta®
Principio activo	Filgrastim	Filgrastim	Lenograstim	Pegfilgrastim
Administración	Una vez al día 5-10 días	Una vez al día 5-10 días	Una vez al día 5-10 días	Una vez por ciclo
Indicaciones	<ul style="list-style-type: none"> – Neutropenia inducida por QT – Neutropenia causada por tto. mieloablativo seguido de TMO – Movilización de células progenitoras de sangre periférica – Neutropenia severa congénita, cíclica o idiopática 	<ul style="list-style-type: none"> – Neutropenia inducida por QT – Neutropenia causada por tto. mieloablativo seguido de TMO – Movilización de células progenitoras de sangre periférica – Neutropenia severa congénita, cíclica o idiopática 	<ul style="list-style-type: none"> – Neutropenia inducida por QT – Neutropenia causada por tto. mieloablativo seguido de TMO – Movilización de células progenitoras de sangre periférica 	<ul style="list-style-type: none"> – Neutropenia inducida por QT
Células	<i>E. coli</i>	<i>E. coli</i>	CHO	<i>E. coli</i>
Glicosilación	No	No	AA 133	No
Modificaciones	Met N-terminal	Met N-terminal	No	Met N-terminal + PEG
Almacenamiento	2-8°C	2-8°C	Polvo liofilizado Solución: 2-8°C	2-8°C

tto.: tratamiento.

Valoración del riesgo de NF

Los pacientes con episodios de NF deben considerarse dentro de un determinado grupo de riesgo, mayor o menor, para predecir la posibilidad de complicaciones graves, y diseñar la estrategia terapéutica adecuada^{27,28}. Son pacientes de menor riesgo los que hayan hecho su NF fuera del hospital, sean menores de 60 años, sin comorbilidades ni infección manifiesta. Son de alto riesgo los que adquieran su NF en el hospital, tengan alguna morbilidad asociada, un estado funcional ECOG > 2, o una neutropenia inferior a 100 neutrófilos/ μ l o de una duración estimada mayor de una semana.

Utilización de G-CSF en NF

El uso del CSF para el tratamiento de episodios de NF en pacientes intrahospitalarios está justificado. El último metaanálisis que compara tratamiento antibiótico más G-CSF con tratamiento antibiótico sólo, en el tratamiento de la NF asociada a la quimioterapia en pacientes con cáncer, incluye 13 ensayos clínicos randomizados. Carece de la potencia estadística necesaria para encontrar diferencias en mortalidad. Su análisis muestra una tendencia favorable al grupo del G-CSF, sin significación estadística. La mortalidad por infección fue más baja en el grupo del G-CSF, sin significación estadística (HR 0,51; $p = 0,05$; IC del 95% 0,26-1,00). La duración de la hospitalización y la duración de la neutropenia fueron menores en el grupo del G-CSF, con resultados estadísticamente significativos (HR 0,63; $p = 0,0006$; IC del 95% 0,49-0,82 y HR 0,32; $p < 0,0001$; IC del 95% 0,23-0,46, respectivamente). No se encontraron diferencias cuando se analizó la duración de la fiebre. El dolor óseo y las artralgiás

fueron más comunes en el grupo del G-CSF. Los costes económicos no pudieron ser evaluados²⁹.

Existen en la actualidad cuatro fármacos G-CSF en el mercado: Filgrastim (Neupogen®), Pegfilgrastim (Neulasta®), Lenograstim (Granocyte®), y un nuevo filgrastim biosimilar, Ratiograstim®. En la tabla 1 se muestran sus características e indicaciones.

Utilización de G-CSF en neutropenias afebriles

Las neutropenias afebriles no se benefician del uso de G-CSF. Los ensayos clínicos sólo muestran una reducción en la duración de la neutropenia cuando se utiliza G-CSF, sin ningún otro beneficio clínico añadido³⁰.

Bibliografía

1. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, et al. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer*. 2006;106:2258-66.
2. Caggiano V, Weiss RV, Rickert TS, et al. Incidence, cost, and mortality of neutropenia hospitalization associated with chemotherapy. *Cancer*. 2005;103:1916-24.
3. Lyman GH, Kuderer NM, Djulbegovic B. Prophylactic granulocyte colony-stimulating factor in patients receiving dose-intensive cancer chemotherapy: a meta-analysis. *Am J Med*. 2002; 112:406-11.
4. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Lyman GH. Impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor on febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy: a systematic review. *J Clin Oncol*. 2007;25: 3158-67.

5. Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, et al. 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol.* 2006;24:3187-205.
6. Crawford J, Althaus B, Armitage J, et al. Myeloid growth factors. Clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2007;5:188-202.
7. Greil R, Psenak O, Roila F. ESMO Guidelines working group. ESMO recommendations for the applications. *Ann Oncol.* 2008;19(Suppl 2):ii116-8.
8. Aapro MS, Cameron DA, Pettengell R, et al. EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumours. *Eur J Cancer.* 2006;42:2433-53.
9. Carrato Mena A, Paz Ares L, Rodríguez Lescure A, et al. Spanish Society of Medical Oncology consensus for the use of haematopoietic colony-stimulating factors in cancer patients. *Clin Transl Oncol.* 2009;11:446-54.
10. Vogel CL, Wojtukiewicz MZ, Carroll RR, et al. First and subsequent cycle use of pegfilgrastim prevents febrile neutropenia in patients with breast cancer: a multicentre, doubleblind, placebo controlled phase III study. *J Clin Oncol.* 2005;23:1178-84.
11. Timmer-Bonte JN, de Boo TM, Smit HJ, et al. Prevention of chemotherapy induced febrile neutropenia by prophylactic antibiotics plus or minus granulocyte colony-stimulating factor in small cell lung cancer: a Dutch Randomized Phase III Study. *J Clin Oncol.* 2005;23:7974-84.
12. Gabrilove JL, Jakubowski A, Scher H, et al. Effect of granulocyte colony-stimulating factor on neutropenia and associated morbidity due to chemotherapy for transitional-cell carcinoma of the urothelium. *N Engl J Med.* 1988;318:1414-22.
13. Martin M, Lluch A, Segui MA, et al. Toxicity and health-related quality of life in breast cancer patients receiving adjuvant docetaxel, doxorubicin, cyclophosphamide (TAC) or 5-fluorouracil, doxorubicin and cyclophosphamide (FAC): impact of adding primary prophylactic granulocyte-colony stimulating factor to the TAC regimen. *Ann Oncol.* 2006;17:1205-12.
14. Norton L, Simon R. The Norton-Simon hypothesis revisited. *Cancer Treat Rep.* 1986;70:163-9.
15. Citron ML, Berry DA, Cirincione C, et al. Randomized trial of dose dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol.* 2003;21:1431-9.
16. Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M, et al. Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20 + B-cell lymphomas: a randomized controlled trial (RICOVER-60). *Lancet Oncol.* 2008;9:84-6.
17. Pfreundschuh M, Trümper L, Kloess M, et al. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of young patients with good-prognosis (normal LDH) aggressive lymphomas: results of the NHL-B1 trial of the DSHNHL. *Blood.* 2004;104:626-33.
18. Scott SD, Chrischilles EA, Link BK, et al. Days of prophylactic filgrastim use to reduce febrile neutropenia in patients with non-Hodgkin's lymphoma treated with chemotherapy. *J Manag Care Pharm.* 2003;9(Suppl 2):15-21.
19. Almenar D, Mayans J, Juan O, et al. Pegfilgrastim and daily granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF). Patterns of use and neutropenia related outcomes in cancer patients in Spain: results of the Learn Study. *Blood.* 2005;106(Suppl):abstract 4263.
20. Lyman GH, Kuderer NM. Epidemiology of febrile neutropenia. *Supp Cancer Ther.* 2003;1:23-5.
21. Crawford J, Dale DC, Lyman GH. Chemotherapy-induced neutropenia: risks, consequences, and new directions for its management. *Cancer.* 2004;100:228-37.
22. Repetto L. Greater risks of chemotherapy toxicity in elderly patients with cancer. *J Supp Oncol.* 2003;4:18-24.
23. Lichtman SM, Skirvin JA, Vemulapalli S. Pharmacology of antineoplastic agents in older cancer patients. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2003;46:101-14.
24. Balducci L, Extermann M. Management of cancer in the older person: a practical approach. *Oncologist.* 2005;5:224-37.
25. Bower M, McCall-Peat N, Ryan N, et al. Protease inhibitors potentiate chemotherapy-induced neutropenia. *Blood.* 2004;104:2943-6.
26. Harbol AW, Liesveld JL, Simpson-Haidaris PJ, Abboud CN. Mechanisms of cytopenia in human immunodeficiency virus infection. *Blood Rev.* 1994;8:241-51.
27. Talcott JA, Siegel RD, Finberg R, Goldman L. Risk assessment in cancer patients with fever and neutropenia: a prospective, two-center validation of a prediction rule. *J Clin Oncol* 1992;10:316-22.
28. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, et al. The multinational association for supportive care in cancer risk index: a multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol.* 2000;18:3038-51.
29. Clark OA, Lyman GH, Castro AA, et al. Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Oncol.* 2005;23:4198-214.
30. Hartmann LC, Tschetter LK, Habermann TM, et al. Granulocyte colony-stimulating factor in severe chemotherapy-induced afebrile neutropenia. *N Engl J Med.* 1997;336:1776-80.