

**GUIA
FACTORS ESTIMULANTS DE COLÒNIES
(FEC-G)
EN CÀNCER**

*Grup Treball FEC-G ICO
Comissió Farmacoterapèutica ICO*

GRUP DE TREBALL:

El grup de treball delegat per la Comissió Farmacoterapèutica del Institut Català d'Oncologia pel desenvolupament d'una guia dels factors estimulants de colònies (FEC-G) està constituït per les següents persones:

ICO Germans Trias i Pujol:

Dra Margelí
Dra. Xicoy

ICO Duran i Reynals:

Dra. Cardells
Dra. Clopés
Dra. González Barca
Dra. Montes

ICO Girona:

Dr. Gardella
Dr. Juez
Dr. Soler

Objectiu:

Desenvolupament d'una guia dels factors estimulants de colònies en el malalt amb càncer

Metodologia:

- Revisió de l'evidència científica, graduació de l'evidència segons l'ASCO. S'accepta evidència nivell I ó II.
- Discussió.
- Definició de la Guia
- Avaluació per analitzar la repercussió de l'implantació
- Revisió cada 2 anys o quan aparegui nova evidència

Profilaxis primària

No s'estableix la utilització rutinària de FEC-G en la profilaxi primària.

Es pot considerar la seva utilització per aquells malalts que:

- Criteri depenent de la QT: malalts que reben quimioteràpia (QT) amb finalitat no pal·liativa amb una expectativa d'incidència de febre neutropènia (FN) superior al 40%.

Els protocols quimioteràpics que tenen una expectativa de FN superior al 40% son:

- *Malalts hematològics:*

- LLA inducció i consolidació: protocol PETHEMA
- Linfoma Burkitt: protocol PETHEMA
- Linfoma del mantell: Hyper-CVAD
- LNH: CHOP/14
- Malaltia Hodgkin: BEACOPP escalat
- LMA inducció i consolidació (tractament amb FEC-G post-QT): protocol CETLAM. La utilització conjunta de FEC-G amb QT es considera investigacional.
- En els protocols ESHAP i DHAP es farà un estudi per avaluar l'expectativa de febre neutropènica sense donar FEC-G.

- *Malalts amb tumors sòlids:*

- T. Germinal: VeIP, EPI.
- CPCP: CAE

- Situacions especials (criteri depenent del malalt):

- Malalts amb infecció activa greu.
- Neutropènia prèvia a l'inici de la QT.
- Malalts >70 anys amb LNH o CPCP.
- Malalts SIDA amb limfomes.
- Malalts amb quimioteràpia prèvia per un tumor previ
- Malalts que reben radioteràpia en >20% del moll d'ós

Profilaxi secundària

Després d'un episodi de neutropènia greu, es considera la opció terapèutica prioritària la reducció de la dosi.

Es pot considerar la utilització de FEC-G en situacions de tractaments quimioteràpics en malalties curables i/o en aquells malalts que, havent fet ja una primera reducció de dosi, una reducció addicional podria afectar l'eficàcia del tractament.

Estan publicats estudis contradictoris que avaluen la relació entre supervivència o temps lliure de malaltia i manteniment de la intensitat de dosi amb suport de FEC-G.

Tractament de la febre neutropènica

No es recomana la utilització rutinària de FEC-G en els malalts amb febre neutropènica (<500/mcl) però es pot avaluar la utilització en malalts amb alt risc de complicacions i mal pronòstic infecció:

- Neutropènia profunda (<100/mcl) i/o perllongada (>7dies).
- Shock sèptic
- Infecció fúngica invasora
- Pneumònia.

Trasplantament autòleg de progenitors hematopoètics

Els FEC-G estan indicats per accelerar la recuperació després del trasplantament de progenitors hematopoètics.

Se inicia el tractament del dia +5 al +7.

Trasplantament al·logènic de progenitors hematopoètics

La utilització de FEC-G en aquest tipus de trasplantament es farà en protocol de investigació.

Quadre resum

Indicació	Inici tractament	Fàrmac	Durada tt (dies)	Dosi**	Via adm.
Profilaxi 1^a	2-6 dies després QT	Segons patologia			
		<ul style="list-style-type: none"> G-CSF - T. Germinals - LLA i LMA - Limfoma NH i H - Situacions especials: Malalts amb infecció activa greu Neutropènia prèvia a l'inici de la QT 			
		<ul style="list-style-type: none"> PEG-GCSF - Malalts >70 anys amb LNH - Malalts SIDA amb limfoma - Malalts que reben CHOP-14 	1 dia PEG-filgrastim	6mg	SC
Profilaxi 2^a	2-6 dies després QT	G-CSF	7-10* filgrastim/lenograstim	5µg/Kg/24h	SC
Tractament	-	G-CSF	Fins Neutròfils>1000 per 1 dia	5µg/Kg/24h	SC
TAMO auto	5-7 dies post TAMO	G-CSF	Fins Neutròfils>1000 per 2 dies	5µg/Kg/24h	SC

* Es realitzarà un estudi prospectiu i observacional amb l'objectiu de definició de la durada de tractament. La metodologia serà la realització d' un hemograma el dia 5 en un grup de malalts seleccionats.

** Segons pes del malalt amb arrodoniment a la dosi dels vials:

Filgrastim: pes <75kg: 300mcg/24h i pes>75 kg: 480mcg/24h. Lenograstim: pes<65 kg: 263 mcg i pes 65-85 kg:263mcg+105mcg i pes>85kg: 2 vials 263mcg
PEG-filgrastim: 6mg

Mobilització de progenitors hematopoètics

- *Factors que afecten al resultat de la mobilització:*
- Limfoma NH:
 - N° de règims administrats prèviament
 - Radioteràpia prèvia de camp estès
 - Anàlegs de purines (fludarabina)
 - Afectació moll d'os
 - Sexe femení
 - Baix grau de malignitat
- Malaltia Hodgkin
 - Administració prèvia d'alquilants
 - Múltiples règims de QT previs
 - Radioteràpia prèvia de camp estès
- Mieloma múltiple
 - Exposició prèvia a melfalà o varies línies de QT
 - Recompte baix de leucòcits i plaquetes
 - Interval inici tractament-mobilització > 6 mesos
- LMA
 - Edat avançada
 - Trets mieloidisplàsics
- Donants sans
 - Edat
 - Esquema d'administració G-CSF (cada 12 hores millor)
- *Pautes mobilització:*
- Auto-transplantament:
 - 1^a línia: G-CSF 5µ/Kg/12h o ciclofosfamida 1.5g/m² + G-CSF 5µ/Kg/24h.
 - En presència de factors que afectin a la mobilització: G-CSF 10µ/Kg/12h o ciclofosfamida 1.5g/m² o altre quimioteràpia + G-CSF 5µ/Kg/12h.
 - Donants sans: G-CSF 5µg/Kg/12h o G-CSF 8-10µg/Kg/12h si el pes del receptor es superior al del donant. S'ha de demanar consentiment informat al donant.

Bibliografia

- Alonzo TA et al. Impact of granulocyte colony-stimulating factor use during induction for acute myelogenous leukemia in children: a report from the Children's Cancer Group. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002; 24: 627-35.
- Appelbaum FR. Use of granulocyte colony-stimulating factor following hematopoietic cell transplantation: does haste make waste?. *J Clin Oncol* 2004; 22: 390-391.
- Base de datos de medicamentos. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmaceuticos 2003.
- Bennett CL et al. Cost analysis of filgrastim for the prevention of neutropenia in pediatric T-cell leukemia and advanced lymphoblastic lymphoma: a case for prospective economic analysis in cooperative group trials. *Med Pediatr Oncol* 2000; 34: 92-6.
- Bönig H et al. Glycosilated vs non-glycosilated granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF)-results of a prospective randomised monocentre study. *Bone Marr Trans* 2001; 28: 259-264.
- Bonadonna G et al. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil in node-positive breast cancer: the results of 20 years follow-up. *N Engl J Med* 1995; 332: 901-906.
- Crawford i cols. A phase II multicycle trial of pegfilgrastim compared to filgrastim after myelosuppressive chemotherapy. (abstract 922). 9TH World Conference on Lung Cancer.
- Green i cols. A randomized double-blind multicenter phase III study of fixed-dose single-administration pegfilgrastim versus daily filgrastim in patients receiving myelosuppressive chemotherapy. *Ann Oncol* 2003; 14: 29-35.
- FDA (www.fda.gov).
- Guidelines on the use of colony-stimulating factors in haematological malignancies. *Br J Haematol* 2003; 123: 22-33.
- Harousseau JL et al. Granulocyte colony-stimulating factor after intensive consolidation chemotherapy in acute myeloid leukemia: results of a randomized trial of the Groupe Ouest-Est Leucémies Aigues Myeloblastiques. *J Clin Oncol* 2000; 18: 780-7.
- Holmes i cols. Blinded, randomized, multicenter study to evaluate single administration pegfilgrastim once per cycle versus daily filgrastim as an adjunct to chemotherapy in patients with high-risk stage II or stage III/IV breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 727-731.
- Hughes WT et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infe Dis* 2002; 34: 730-51.
- Leonard RCF et al. Impact of neutropenia on delivering planned adjuvant chemotherapy: UK audit of primary breast cancer patients. *Br J Cancer* 2003; 89: 2062.
- Little MA et al. A randomised study of prophylactic G-CSF following MRC UKALL XI Intensification Regimen in childhood ALL and T-NHL. *Med Pediatr Oncol* 2002; 38: 98-103.
- Löwenberg B et al. Effect of priming with granulocyte colony-stimulating factor on the outcome of chemotherapy for acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2003; 349: 743-52
- Micromedex. Healthcare Series. Monograph of PEGfilgrastim.
- Micromedex. Healthcare Series. Monograph of Filgrastim.

- Monografia Euprothin®.
- Monografia Granocyte®.
- Monografia Neulasta®.
- Monografia Neupogen®.
- Nabholtz JM et al. Phase III trial comparing granulocyte colony-stimulating factor to leridistim in the prevention of neutropenic complications in breast cancer patients treated with docetaxel/doxorubicin/cyclophosphamide: results of the BCIRG 004 trial. *Clin Breast Cancer* 2002; 3: 268-75.
- Omura GA et al. Phase III trial of paclitaxel at two dose levels, the higher dose accompanied by filgrastim at two dose levels in platinum-pretreated epithelial ovarian cancer: an intergroup study. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2843-2848.
- Ösby E et al. CHOP is superior to CNOP in elderly patients with aggressive lymphoma while outcome is unaffected by filgrastim treatment: results of a Nordic Lymphoma Group randomized trial. *Blood* 2003; 101: 3840-48.
- Ozer H et al. 2000 Update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based, clinical practice guidelines. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3558-3585.
- Paridaens R et al. Delivering optimal adjuvant chemotherapy in primary breast cancer: the role of rHuG-CSF. *Eur J Cancer* 2003; Suppl 9: 1-12.
- Pfreundschuh M et al. 2-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of elderly patients with aggressive lymphomas: results of the NHL-B2 trial of the DSHNHL. *Blood on line* 2004; March 11.
- Rahiala J et al. Prospective and randomized comparison of early versus delayed prophylactic administration of granulocyte colony-stimulating factor (filgrastim) in children with cancer. *Med Ped Oncol* 1999; 32: 326-330.
- Recommendations for the application of hematopoietic growth factors (hGFs). ESMO Guidelines Task Force. April 2002.
- Remick SC et al. Oral Combination chemotherapy in conjunction with filgrastim in the treatment of AIDS-related non-hodgkin's lymphoma: evaluation of the role of G-CSF; quality-of-life analysis and long-term follow-up. *Am J Hemat* 2001; 66: 178-188.
- Repetto L et al. Guías del Grupo de trabajo de la EORTC para el uso de factores estimuladores de colonias en pacientes de edad avanzada con cáncer. *Eur J Cancer (Ed Española)* 2003; 3: 259-264.
- Ringdén O et al. Treatment with granulocyte colony-stimulating factor after allogeneic bone marrow transplantation for acute leukemia increases the risk of graft-versus-host disease and death: a study from the acute leukemia working party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 2004; 22: 416-423.
- Rusthoven J et al. Use of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) in patients receiving myelosuppressive chemotherapy for the treatment of cancer. Cancer Care Ontario Program. Practice Guidelines No 12-2.
- Scientific Discussion EMEA 2002. (www.emea.eu).
- Shogan i cols. Pegfilgrastim shows safety and efficacy similar to filgrastim in elderly patients with breast cancer (abstract 260). ASCO Meeting; 2002.
- The use of chemotherapy and growth factors in older patients with newly diagnosed, advance-stage, aggressive histology non-Hodgkin's lymphoma. Cancer Care Ontario Program. Practice Guidelines Report 6-7.
- Viens P et al. Randomized, controlled, dose-range study of Ro 25-8315 given before and after a high-dose combination chemotherapy regimen in

patients with metastatic or recurrent breast cancer patients. J Clin Oncol 2001; 20: 24-36.

- Vose i cols. Randomized, multicenter, open-label study of pegfilgrastim compared with daily filgrastim after chemotherapy for lymphoma. J Clin Oncol 2003; 21: 514-519.
- Yoshida M et al. Effect of granulocyte-colony stimulating factor on empiric therapy with flomoxef sodium and tobramycin in febrile neutropenic patients with hematological malignancies. Kan-etsu Hematological Disease and Infection Study Group