

# PER A L'ÚS DE FACTORS ESTIMULANTS DE COLÒNIES GRANULOCÍTIQUES

2a edició: juliol de 2010

## JUSTIFICACIÓ I OBJECTIUS

La missió de l'Institut Català d'Oncologia (ICO) és treballar per reduir l'impacte del càncer a Catalunya. En el desglossament d'aquesta missió, juntament amb la prevenció i la recerca, es troba el tractament de la malaltia com a part integral. Actualment s'estan produint canvis importants en el món del tractament oncològic, amb la introducció de nous fàrmacs i noves dianes terapèutiques. Per aquesta raó, hem d'assegurar la millor utilització dels recursos disponibles en base a la millor evidència possible. El gran repte actual és l'avaluació d'aquestes noves estratègies terapèutiques i tecnològiques amb criteris d'eficiència conjuntament amb un esforç continuat d'avaluació dels resultats.

En aquest escenari, entre els objectius de la institució per assolir aquesta missió, es troba el d'oferir una atenció basada en l'evidència, a través d'una eina fonamental com són les guies de pràctica clínica (GPC). Aquestes guies ens ajuden a mantenir l'equitat terapèutica entre els pacients, i com a conseqüència, el desenvolupament, la implantació i l'avaluació de resultats de GPC es consideren eines idònies per portar endavant l'atenció basada en l'evidència. Així mateix, les GPC constitueixen una eina fonamental per a la discussió terapèutica amb el pacient, que permeti arribar a una presa compartida de decisions. En el nostre àmbit les denominarem Guies terapèutiques de l'ICO (ICOPraxi).

El punt de partida per al treball de les Guies terapèutiques de l'ICO és, òbviament i de manera natural, les ONCOGUIES ([www.aatrm.net](http://www.aatrm.net)) donada l'elevada implicació dels professionals de l'ICO en el seu desenvolupament. A partir d'elles es farà l'adaptació i concreció a la realitat de la nostra institució concentrant els esforços en la part dels tractaments, tant farmacològics com de radioteràpia.

Objectiu:

- » Desenvolupar, difondre, implementar i avaluar resultats de l'ICOPraxi per a l'ús de factors estimulants de colònies granulocítiques.
- » Disminuir la variabilitat terapèutica entre els pacients tractats en els diversos centres d'aquesta institució.
- » Implementar els resultats de la terapèutica en els pacients onco-hematològics tractats d'acord amb les recomanacions d'aquesta guia.

## DESCRIPCIÓ DE LA CONDICIÓ CLÍNICA OBJECTE DE LA GPC

Els actuals tractaments contra el càncer, amb combinacions de quimioteràpia (QT) citotòxica, solen afectar al normal funcionament de la medulla òssia, associant-se a anèmia, trombocitopènia i neutropènia. La neutropènia i, més concretament, la neutropènia febril (NF) derivada del tractament amb QT mielodepressora és una de les principals toxicitats limitants de dosi, amb important impacte en el sistema sanitari, ja que sol implicar la necessitat d'hospitalització del pacient i de tractament amb antibiòtics d'ample espectre. El desenvolupament de NF post-QT també sol associar-se a reduccions de dosi i a endarreriments dels cicles posteriors de QT, la qual cosa pot arribar a comprometre l'eficàcia del tractament citotòxic, especialment en els casos de teràpies amb intenció curativa.

Diversos estudis han demostrat que l'administració profilàctica de factors estimulants de colònies granulocítiques (FEC-G) pot reduir el risc, la gravetat i la durada de la NF, tot i que d'acord a criteris de cost-efectivitat, i en un context sanitari de recursos limitats, caldrà seleccionar bé els pacients en tractament citotòxic que són candidats a rebre profilaxi amb FEC-G.

Per altra banda, la capacitat dels FEC-G per induir un augment del recompte absolut de neutròfils en sang perifèrica i de reduir la taxa d'infeccions i de processos relacionats, els ha convertit en una eina terapèutica important en el maneig de pacients amb neutropènia, ja sigui derivada del tractament citotòxic, o en altres tipus de neutropènies no relacionades amb la QT, com en el cas de neutropènies cròniques, situacions d'aplàsia medullar o d'agranulocitosi induïda per fàrmacs.

En un altre context, els FEC-G també s'utilitzen associats o no a QT, per a la mobilització de cèl·lules progenitores hemopoètiques a sang perifèrica, amb l'objectiu de recol·lectar-les i infondre-les al pacient després d'altres dosis de QT citotòxica. Actualment, els progenitors hemopoètics de sang perifèrica (PSP) han gairebé substituït als progenitors obtinguts per aspiració medullar en els trasplantaments de precursors hemopoètics (TPH) autòlegs, alhora que són la font de progenitors hemopoètics (PH) en la majoria dels TPH al·logènics. El principal inconvenient del PSP, però, és que es troben en molt

### Institut Català d'Oncologia

Hospital Duran i Reynals  
Gran Via de l'Hospitalet, 199-203  
08907 l'Hospitalet de Llobregat, Barcelona  
Correo electrònic: [ico@iconcologia.net](mailto:ico@iconcologia.net)  
[www.iconcologia.net](http://www.iconcologia.net)

### Copyright

Se autoriza la reproducción total o parcial – el tratamiento informático, la transmisión en cualquier forma o por cualquier medio, ya sea electrónico, mecánico, por fotocopia, por registro o cualquier otro- en publicaciones científicas y médicas siempre que se citen expresamente los autores y el Instituto Catalán de Oncología, y se manifieste su logotipo adecuadamente.

petita quantitat en circulació, de manera que la seva recolecció en quantitats adequades a través de l'afèresi requerirà d'una mobilització prèvia amb FEC-G dels PH a sang perifèrica.

A continuació es presenta un recull de l'evidència disponible en relació a l'administració de FEC-G en cada una d'aquestes situacions, amb l'objectiu de definir el seu paper en el context actual, en base a criteris d'eficàcia i de cost-efectivitat.

#### IDENTIFICACIÓ DE LA POBLACIÓ D'ESTUDI.

Pacients onco-hematològics als quals s'administrin factors estimulants de colònies granulocítiques amb intenció terapèutica o profilàctica.

#### EQUIP DE DESENVOLUPAMENT DE LA GUIA

##### Integrants del grup:

Dr. Eduard Fort Casamartina. Servei de Farmàcia. ICO-Hospitalet.  
 Dr. Santiago Gardella Company. Servei d'Hematologia. ICO-Girona.  
 Dr. Xavier Hernandez Yagüe. Servei d'Oncologia Mèdica. ICO-Girona.  
 Dra. Laura Jimenez Colomo. Servei d'Oncologia Mèdica. ICO-Hospitalet.  
 Dr. David López Sisamon. Servei de Farmàcia. ICO-Badalona.  
 Dra. Natalia Lloveras Guelque. Servei d'Hematologia. ICO-Girona.  
 Dra. Mireia Margelí Vila. Servei d'Oncologia Mèdica. ICO-Badalona.  
 Dra. Isabel Sanchez-Ortega Sanchez. Servei d'Hematologia. ICO-Hospitalet.  
 Dr. Francesc Soler i Rotllant. Servei de Farmàcia. ICO-Girona.  
 Dra. Blanca Xicoy Cirici. Servei d'Hematologia Clínica. ICO-Badalona.  
 Coordinació: Dra. Maria Perayre Badia. Servei de Farmàcia. ICO-L'Hospitalet

##### Revisors externs:

Dr. Pablo Maroto Rey. Servei d'Oncologia Mèdica. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.  
 Dr. Mariano Provencio Pulla. Servei d'Oncologia Mèdica. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid  
 Dr. Miguel Angel Sanz Alonso. Cap de Servei d'Hematologia. Hospital Universitario La Fe. València.

##### Col.laboradors:

Comissió d'Oncogeriatría. Coord.: Dra Juana Saldaña Cañada. ICO-Hospitalet.

Grup d'Atenció farmacèutica de la Xarxa Oncològica. Membres: Hospital Municipal de Badalona (Dra.Muro), Hospital Blanes-Calella (Dra. Parada), Hospital Figueres (Dr. Quiñones), Hospital d'Igualada (Dr. Capdevila, Dr. Serrais), Parc Hospitalari Martí i Julià (Dra. Malla, Dra. De Puig), Hospital Martorell (Dra. Estelrich), Hospital de Mataró (Dra.Gurrera, Dra. Lianes, Dra. Plensa), Hospital de Palamós (Dra. Lòpez), Hospital de Sant Pere de Ribes (Dr. Asensio, Dra. Boleda, Dra. Pujol), Hospital de Vilafranca (Dra. Cardells, Dra. Martínez), ICO Hospitalet (Dra. Clopés, Dr. Fernández de Sevilla, Dr. Germà, Dra. Martínez, Dr. Mercadal), ICO Girona (Dr. Brunet, Dr. Gallardo, Dr. Rubió), ICO Badalona (Dr. Ribera, Dr. Trelis), Pla Director d'Oncologia (Dr. Espinàs), Servei Català de la Salut (Dra. Campanera, Dra Casas, Dr. Pelaez, Dra. Prat, Dra. Rey, Dra. Roig, Dra. Zara).

##### Responsables de l'àrea d'evidència científica:

Dra. Anna Clopés Estela. Cap de Servei de Farmàcia. ICO.  
 Dr. Josep Ramon Germà Lluch. Cap de Servei d'Oncologia Mèdica. ICO-Hospitalet.  
 Dr. José Maria Ribera Santasusana. Cap de Servei d'Hematologia Clínica. ICO-Badalona.

##### Responsable Direcció Gestió del Coneixement:

Dr. Josep Ramon Germà Lluch. Director de Gestió del Coneixement. ICO-Hospitalet.

#### DECLARACIÓ CONFLICTE D'INTERÈS

Els autors han realitzat una declaració de conflicte d'interès.

No hi ha hagut finançament extern, i els finançadors de l'ICO no han influït en les recomanacions emeses en aquesta guia.

#### REVISIÓ DE LA LITERATURA: FONTS CONSULTADES

##### Fons per a localitzar altres GPC

National Guideline Clearinghouse	<a href="http://www.guideline.gov/">http://www.guideline.gov/</a>
Guiasalud	<a href="http://www.guiasalud.es/home.asp">http://www.guiasalud.es/home.asp</a>
Guidelines International Network (GIN)	<a href="http://www.g-i-n.net/">http://www.g-i-n.net/</a>
GPC del NICE	<a href="http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=guidelines.completed">http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=guidelines.completed</a>
The Scottish Intercollegiate Guidelines (SIGN)	<a href="http://www.sign.ac.uk/">http://www.sign.ac.uk/</a>
Tripdatabase	<a href="http://www.tripdatabase.com/index.html">http://www.tripdatabase.com/index.html</a>
National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	<a href="http://www.nccn.org/">http://www.nccn.org/</a>
Cancer Care Ontario	<a href="http://www.cancercare.on.ca/index_practiceGuidelines.htm">http://www.cancercare.on.ca/index_practiceGuidelines.htm</a>
ASCO	<a href="http://www.asco.org/guidelines">http://www.asco.org/guidelines</a>
Agency for Health research and quality (AHQR)	<a href="http://www.ahrq.gov/">http://www.ahrq.gov/</a>
ONCOGuies	<a href="http://www.aatrm.net">www.aatrm.net</a>

##### Bases de dades

- Cochrane Library: <http://www.cochrane.org/>
- Medline
- Pubmed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>

#### METODOLOGIA DE REVISIÓ SISTEMÀTICA DE L'EVIDÈNCIA CIENTÍFICA I GRADACIÓ DE L'EVIDÈNCIA.

En general, es prefereix descriure els fonaments de les recomanacions en dues escales, una que descriu el nivell d'evidència i una altra sobre el grau de la recomanació.

##### Nivells d'evidència segons ASCO

Nivell	Tipus d'evidència
I	Obtinguda de metanàlisi d'estudis múltiples, ben dissenyats, controlats o d'assaigs clínics d'elevat poder aleatoritzats, controlats.
II	Obtinguda de com a mínim un estudi experimental ben dissenyat o assaig clínic controlat aleatoritzat de baix poder.
III	Obtinguda d'estudis ben dissenyats, quasi experimentals, com els estudis no aleatoritzats, casos-control, cohorts, entre d'altres.
IV	Obtinguda d'estudis ben dissenyats, no experimentals com els estudis descriptius comparatius i de casos.
V	Obtinguda de la comunicació de casos i d'experiències clíniques.

**Graus de recomanació segons ASCO**

Grau	Origen de l'evidència
A	Evidència de tipus I o de resultats consistents de múltiples estudis de tipus II, III o IV
B	Evidència de tipus II, III, o IV i resultats generalment consistents
C	Evidència de tipus II, III o IV, però resultats inconsistents
D	Poca o cap evidència empírica sistemàtica

La metodologia utilitzada per a l'elaboració de la guia es recull en el **Manual per al Desenvolupament de Guies de Pràctica Clínica i avaluació de resultats en el malalt oncològic (Manual-ICOPraxi)**.

**ÍNDICE**

<b>1. PROFILAXI PRIMÀRIA DE LA NEUTROPÈNIA FEBRIL POST-QT .....</b>	<b>9</b>
<b>2. PROFILAXI PRIMÀRIA AMB FEC-G EN EL MALALT ANCIÀ.....</b>	<b>14</b>
<b>3. ÚS DE FEC-G EN EL PACIENT AMB INFECCIÓ PEL VIH.....</b>	<b>16</b>
<b>4. PROFILAXI SECUNDÀRIA DE LA NEUTROPÈNIA FEBRIL POST-QT .....</b>	<b>18</b>
<b>5. TRACTAMENT DE LA NEUTROPÈNIA FEBRIL POST-QT .....</b>	<b>19</b>
<b>6. ÚS DE FEC-G EN LES SÍNDROMES MIELODISPLÀSTIQUES .....</b>	<b>21</b>
6.1. Ús associat a eritropoetina per al tractament de l'anèmia en les SMD .....	21
6.2. Ús en SMD i neutropènia .....	22
<b>7. ÚS DE FEC-G EN LA LEUCÈMIA MIELOIDE AGUDA .....</b>	<b>24</b>
7.1. Sensibilització de les cèl·lules leucèmiques amb FEC-G .....	24
7.2. Administració de FEC-G com a teràpia de suport per reduir la morbi-mortalitat associada a la quimioteràpia d'inducció i consolidació: .....	25
<b>8. ÚS DE FEC-G EN LA LEUCÈMIA LIMFOBLÀSTICA AGUDA.....</b>	<b>28</b>
<b>9. ÚS DE FEC-G EN EL TRASPLANTAMENT DE PROGENITORS HEMATOPOÈTICS .....</b>	<b>31</b>
9.1. Mobilització de progenitors hematopoètics de sang perifèrica .....	31
9.1.1. En el TPH autòleg o autogènic: .....	31
9.1.2. En el TPH al·logènic:.....	32
9.2. Administració de FEC-G després del TPH per reduir la durada de la neutropènia .....	33
9.2.1. Post-auto-TPH:.....	33
9.2.2. Post-al·lo-TPH:.....	34
9.2.3. Post-TPH de sang de cordó umbilical: .....	34
<b>10.1. NEUTROPÈNIA CRÒNICA: .....</b>	<b>38</b>
Ús de FEC-G en dones embarassades i neutropènia crònica greu .....	39
<b>10.2. APLÀSIA MEDULAR .....</b>	<b>41</b>
<b>10.3. AGRANULOCITOSI.....</b>	<b>43</b>
<b>11. RECOMANACIONS D'ADMINISTRACIÓ I ASPECTES PRÀCTICS DE L'ÚS DE FEC-G .....</b>	<b>45</b>
<b>BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>49</b>

## 1. PROFILAXI PRIMÀRIA DE LA NEUTROPÈNIA FEBRIL POST-QT

No està justificada la utilització rutinària de factors estimulants de colònies granulocítiques (FEC-G) en profilaxi primària.

La seva administració estarà condicionada al risc de desenvolupar neutropènia febril (NF) post-quimioteràpia (QT). Aquest risc es relaciona amb 2 factors, fonamentalment[1,2,3]:

- Incidència de NF associada al règim de QT: d'acord amb l'evidència disponible es recomana fer profilaxi primària amb FEC-G amb aquells esquemes de QT amb intenció curativa, que s'associïn a una incidència de NF >20% (taula 1 i 2) [1,2,3,4].

### • Protocols de QT amb alt risc de NF (>20%) amb els que es recomana fer profilaxi primària:

- **ONC (taula 2):**
  - TAC en ca mama adjuvant (5)(IIA),
  - Docetaxel/trastuzumab en ca mama (6) (IIB),
  - TPF en ca gàstric (7) (IIB),
  - MVAC en T. de bufeta (8) (IIA),
  - VeIP en T. germinals (1, 9,10) (IIIB),
  - EPI en T. germinals (11) (IIIB),
  - TIP en T. germinals (12) (IIIB),
  - CAE en CPCP (13) (IIA),
  - IE en sarcoma (14) (IIIB),
  - Ifosfamida/doxorubicina en sarcoma (15) (IIA),
  - Ifosfamida/epirubicina en sarcoma (16) (IIIB),
  - Ifosfamida a dosis altes en sarcoma (17) (IIIB).
- **HCL (taula 1):**
  - ESHAP en limfoma no Hodgkin (LNH) recaigut o refractari (18) (IIIB),
  - BEACOPP escalat en limfoma de Hodgkin (LH) (esquema dosi-intensitat)(19) (IIIB),
  - CHOP 14 en LBDCG (esquema de dosi-densitat) (38) (IIIB),
  - R-Hyper-CVAD en limfoma de Burkitt i limfoma del mantell (20,21) (IIIB),
  - Protocol PETHEMA en LLA inducció i consolidació (consens d'experts),
  - Protocol PETHEMA en limfoma de Burkitt (consens d'experts),
  - Esquemes de similar intensitat amb Ara-C a altes dosis, amb incidència de NF >20% (consens d'experts).

En determinats règims de QT amb risc intermig de NF (10-20%), en malalts amb tumors sòlids i intenció curativa (taula 3), es podria considerar l'opció de fer profilaxi primària amb FEC-G d'acord amb els factors de risc del pacient i el criteri clínic.

### • Protocols de QT amb risc intermig de NF (20%-10%)(taula 3):

- Inducció amb TPF en ca cap i coll amb intenció curativa (22,23,24),
- Docetaxel 100 en monoteràpia en ca mama adjuvant o neoadjuvant (25, 26).

Es considera que la profilaxi primària està justificada en el cas d'esquemes de QT amb dosis-denses/dosis-intenses, en tractaments amb intenció curativa [27-33].

- » **Factors associats al propi malalt:** l'edat, la patologia, i les característiques clíniques del malalt poden influir en el desenvolupament de NF post-QT. Segons Lyman et al, els factors de risc per desenvolupar NF en pacients amb limfoma no Hodgkin de grau intermig en tractament amb CHOP són: edat  $\geq 65$  anys (HR=1,65, IC 95% [1,18-2,32]), malaltia renal (HR=1,91, IC 95% [1,10-3,30]), malaltia cardiovascular (HR=1,54, IC 95% [1,02-2,33]), hemoglobina basal <12g/dL (HR=1,44, IC 95% [1,04-2,0])

[34].

En aquest sentit són diversos els estudis que han evidenciat l'alta incidència de NF en pacients ancians amb malaltia hematològica: 45-50% d'incidència de NF en ancians amb LNH agressiu tractats amb CHOP 21 [35,36], 64% d'incidència en ancians amb LBDCG (limfoma B difús de cèl.lula gran) en tractament amb R-CHOP21 [37].

Amb tot, en determinades situacions clíniques, en les quals una NF prolongada pot associar-se a un risc augmentat de complicacions, podria estar indicada la profilaxi primària amb FEC-G fins i tot amb règims de QT amb incidència de NF <20% [2].

Aquest grup de pacients d'alt risc de complicacions associades a la NF, en els quals estaria justificada l'administració de profilaxi primària amb FEC-G independentment de la incidència de NF associada al règim de QT, comprèn (consens d'experts):

- >65 anys amb comorbiditats o mal estat general (veure apartat 2),
- malalts immunodeprimits (SIDA, trasplantats d'òrgan sòlid, etc) (veure apartat 3),
- malalts amb infecció activa greu,
- malalts que presentin neutropènia prèvia a l'inici de la QT,
- malalts tractats amb QT per un tumor previ,
- malalts tractats amb radioteràpia (RDT) en >20% del moll d'os.

Taula 1. Règims de QT amb alt risc de neutropènia febril (>20%) en malalts hematològics.

Tipus de tumor	Ref	Estudi	Disseny estudi/Tipus pacient	Règim de QT	n	Resultats	
						NF	Mortalitat per infecció
LNH	18	Velasquez et al. 1994	Pacients refractaris o en recaiguda	ESHAP	122	30%	4,10%
	20	Romaguera et al. 2005	Fase II, limfoma de mantell prèviament no tractat	R-Hyper-CVAD alt c/21d amb R-MTX/AraC x 6-8, amb prof 1 <sup>a</sup> amb G-CSF	97	15%	3%
	21	Thomas et al. 2006	Limfoma de Burkitt	R-Hyper-CVAD alt c/21d amb R-MTX/AraC x 6-8, amb prof 1 <sup>a</sup> amb G-CSF	31	45%	
	38, 3	Brusamolino et al. 2006	LBDCG prèviament no tractat, 18-70a	R-CHOP 14 x6 amb prof 1 <sup>a</sup> amb pegG-CSF	50	16%	
LH	19, 3	Diehl et al. 2003. NCCN 2009	Randomitzat. Pacients estadi IIB-III/IIIB-IV prèviament no tractat	COPP-ABVD x8 vs BEACOPP std x8 vs BEACOPP dosi intensa-G-CSF x8	1195	>20% segons NCCN	

ESHAP: etopòsid/metilprednisolona/cisplati/citarabina; R-Hyper-CVAD: rituximab/ciclofosfamida/vincristina/ doxorubicina/dexametasona; R-MTX-AraC: rituximab-metotrexat/citarabina; R-CHOP: rituximab/ ciclofosfamida/ vincristina/doxorubicina/ prednisona; COPP-ABVD: ciclofosfamida/vincristina/procarbacin/prednisona-doxorubicina/bleomicina/vinblastina/ dacarbacin; BEACOPP: bleomicina/etopòsid/doxorubicina/ ciclofosfamida/ vincristina/procarbacin/prednisona.

NF: neutropènia febril; LNH: limfoma no-Hodgkin; LH: limfoma de Hodgkin.

Taula 2. Règims de QT amb alt risc de neutropènia febril (>20%) en malalts amb tumors sòlids.

Tipus de tumor	Ref	Estudi	Disseny de l'estudi	Règim de QT/Tractaments/	n	Resultats	
						NF	Mortalitat per infecció
Germinal	1,9	Miller et al. 1997	Restrospe ctiu. Tractament de la malaltia recurrent, 2a línia	VeIP c/21d x 4	135	67-71%	
	10	Loehrer et al. 1986	Randomitzat. Tractament de la malaltia avançada disseminada	EIP x 4	145		2,10%
	39	Nichols et al. 1998	Tractament de la malaltia refractària, 2a línia	EIP c/21d	48	26%	Leucopènia: 60%
	11	Loehrer et al. 1998	Prospectiu. Tractament de la recidiva, 2a línia	TIP c/21d x 4	46	48%	
CPCP	13	Timmer-Bonte et al. 2005	Fase III, randomitzat.	CAE amb profilaxi primària de la FN amb: - ATB sols vs - ATB+G-CSF.	175: -85 -90	24% vs 10%	0,01
Mama	5	Martin et al. 2006	Fase III, randomitzat de TAC vs FAC, en adjuvancia en pN-. Esmena per afegir G-CSF al grup TAC	TAC sol vs TAC+G-CSF	114 414	24,6% vs 6,5%	0,0001
	6	Marty et al. 2005	Fase II, randomitzat, en 1a línia de metastàtica, HER2+.	Doce 100 vs Doce 100+trastuzumab	186	17% vs 23%	
Gàstric	7	Van Cutsem et al. 2006	Fase III, randomitzat, en malaltia avançada 1a línia	PF c/28d vs TPF c/21d	445	12% vs 29%	En el grup TPF, l'administració de profilaxi secundària amb G-CSF va suposar una disminució de la neutropènia complicada del 27% sense G-CSF al 12% amb G-CSF.
Bufeta	8	Stemberg et al. 2001	Fase III, randomitzat, en malaltia avançada o metastàtica.	MVAC vs MVAC dosis denses+G-CSF	263	26% vs 10%	<0,001

Taula 2. Règims de QT amb alt risc de neutropènia febril (&gt;20%) en malalts amb tumors sòlids.

Tipus de tumor	Ref	Estudi	Disseny de l'estudi	Règim de QT/ Tractaments	n	Resultats		Npènia grau 4	Mortalitat per infecció	p RR
						NF	p RR			
Sarcoma	14	Miser et al. 1987	Fase II, no controlat, en sarcomes recurrents.	IE + Mesna	124	33%	Neutropènia grau 3-4: 97%		1,3% Sepsis: 7%	
	15	Patel et al. 1998	2 AC consecutius, no comparatius, amb 2 dosis ≠ de doxo.	- Doxo75 + Ifos + Mesna - Doxo90 + Ifos + Mesna + G-CSF	17 17	31% 56%		85% 80%		
	16	Frustaci et al. 2006	Seguiment prospectiu de sarcoma de parts toves.	Epirubicina + Ifos + Mesna + G-CSF	55			Leucopènia: 49%		
	17	Patel et al. 1997	Fase II, no controlat, en sarcoma ossi o parts toves.	Ifos dosis altes + Mesna + G-CSF	73	27%		Npènia gr 3-4: 75%		
Tumors sòlids i limfoma	4	Kuderer et al. 2007	Metanàlisi amb 17 AC.	Control sense profilaxi primària vs profilaxi primària amb G-CSF	3493	39,5% vs 22,4%	RR 0,54 (IC95% 0,43-0,67)		2,8% vs 1,5%	RR 0,55 (IC 95% 0,34-0,90)

VeP: vinblastina/ifosfamida/cisplati; EIP: etopòsid/ifosfamida; IE: etopòsid/ifosfamida; TIP: paclitaxel/ifosfamida/cisplati; CAE: ciclofosfamida/adriamicina/etopòsid; TAC: docetaxel/adriamicina/ciclofosfamida; Doce: docetaxel; PF: cisplati/fluorouracil; TPF: docetaxel/cisplati/fluorouracil; MVAC: metotrexat/vinblastina/adriamicina/cisplati; Doxo: adriamicina; Ifos: ifosfamida; Gem: gemcitabina. ATB: antibiòtics; G-CSF: factor estimulant de colònies granulocítiques; NF: neutropènia febril; Npènia: neutropènia; gr: grau; AC: assaigs clínics; RR: risc relatiu; OR: odds ratio.

Taula 3. Règims de QT amb risc intermig de neutropènia febril (10-20%) en malalts amb tumors sòlids i intenció curativa.

Tipus de tumor	Ref	Estudi	Disseny de l'estudi	Règim de QT/ Tractaments	n	Resultats		
						NF	p	Hospitalització per NF
Cap i coll	22	Posner et al. 2007	Fase III, randomitzat, amb QT d'inducció en malaltia localment avançada, estadi III-IV, irressecable.	PF c/21d x 3 vs TPF c/21d x3	501	7% vs 12%	0,04	
	23	Vermorken et al. 2007		PF c/21d x4 vs TPF c/21d x4	358	2,8% vs 5,2%		
	24	Hitt et al. 2005		PF c/21d x 3 vs PCF c/21d x3	382	5% vs 8%		
Mama	25	Vogel et al. 2005	Fase III, randomitzat, doble cec, en pacients tractats amb Doce 100 c/3 setmanes.	Placebo vs pegfilgrastim en profilaxi primària	928	17% vs 1%	OR 15,02 (IC 95% 6,51 a 34,60)	14% vs 1% (p<0,001)
	26	O'Shaughnessy et al. 2002	Fase III, randomitzat, en malaltia localment avançada irressecable i/o metastàtica.	Doce100 c/21d vs Doce75+Cape c/21d	506	(NF grau 4) 16% vs 13%		10% vs 2% (p<0,001)

PF: cisplati/fluorouracil; TPF: docetaxel/cisplati/fluorouracil; PCF: paclitaxel/cisplati/fluorouracil; Doce: docetaxel; Cape: capecitabina. NF: neutropènia febril; d: dia; OR: odds ratio.

## 2. PROFILAXI PRIMÀRIA AMB FEC-G EN EL MALALT ANCIÀ

Tal com s'apunta en el model predictiu que constitueix l'índex MASCC (veure apartat 5 i taula 7 de la present guia), l'edat és un dels criteris de mal pronòstic per al desenvolupament de complicacions derivades de la NF post-QT (40). Això podria dur a considerar l'envelliment com un criteri d'ús profilàctic de FEC-G, independentment del risc de neutropènia associat a la QT administrada (2). Tot i així, no es disposa de prou evidència com per recomanar l'ús profilàctic de FEC-G basant-se solament en l'edat.

En aquest sentit, diversos estudis en ancians han tractat de definir els factors de risc de mortalitat relacionada amb el tractament, entre els quals no s'identifica l'edat:

- » Gómez et al, en un estudi retrospectiu amb 267 pacients >60 anys, amb LNH de grau intermig o alt tractats amb CHOP, van avaluar la influència relativa de l'edat i d'altres paràmetres clínics en la mortalitat, i en l'anàlisi multivariant només van identificar el PS 2-4 com a factor pronòstic de mort tòxica (RR 3,52 IC95% [2,98-4,06]), sense impacte de l'augment d'edat (41).
- » En un altre anàlisi retrospectiu publicat per Thieblemont et al, amb 205 pacients >80 anys amb LNH, el 32% dels quals tractats amb intenció curativa, es va observar una supervivència global (SG) mediana de 2,2 anys, sent la principal causa de mort la progressió del limfoma (57%)(42). A l'hora d'identificar factors pronòstic adversos específics en aquest grup de pacients, altra vegada l'anàlisi multivariant identificava un PS pobre i valors alts de LDH, en aquest cas sense impacte de les comorbiditats en la SG (el 87% dels malalts presentava alguna comorbiditat).
- » Hasselbom et al van publicar un anàlisi retrospectiu de base poblacional, amb 535 pacients amb LBDCG (mediana d'edat, 73 anys), el 70% dels quals es van tractar amb intenció curativa (43). En aquest grup, les taxes de remissió completa no van ser estadísticament diferents per grups d'edat (>68 vs ≤68, 61% vs 60%, p=0,86), mentre l'IPI sí que va identificar-se com a predictor de SG i supervivència lliure de progressió (SLP).

A partir d'aquesta evidència es podria concloure que el risc de mortalitat tòxica s'associa a situacions de pobre estat general, més que a l'increment de l'edat per sí mateix. I conseqüentment, el risc de NF post-QT entre els pacients >65 anys serà superior en aquells amb un pobre estat general (44).

Per altra banda, sembla que l'evidència relativa a l'impacte de la profilaxi primària amb FEC-G en la SG resta encara per demostrar. I és que l'administració de FEC-G profilàctic en el pacient ancià tractat amb QT permet mantenir la dosi-intensitat relativa del règim, fet que no sembla traduir-se en una millora en les variables d'eficàcia.

El grup HOVON va dissenyar un assaig clínic (AC) fase III per tractar de determinar l'existència d'aquest impacte (taula 4) (36). Amb una mediana de seguiment de 33 mesos es va observar que, si bé els pacients tractats amb CHOP+FEC-G rebien major intensitat relativa de dosi, la profilaxi no semblava tenir impacte en les taxes de resposta completa ni en la SG a 5 anys, alhora que la incidència d'infeccions grau 3-4, el número d'hospitalitzacions i el número de dies d'estada eren idèntics entre els 2 grups.

Igualment, Ösby et al van avaluar l'efecte d'afegir FEC-G en profilaxi primària als esquemes de CHOP o CNOP, en pacients amb LNH agressiu >60 anys, i van concloure altra vegada que, tot i que l'adició de FEC-G permetia una major intensitat de dosi, això no es traduïa en millora de la taxa de remissió completa (RC), del temps fins a la fallida del tractament ni de la SG (35). Tot i així, en aquest cas, el grup aleatoritzat a rebre CHOP o CNOP associat a FEC-G va presentar menor incidència de neutropènia grau 4 i FN que requerís hospitalització (taula 4).

Amb tot, sembla que l'impacte de la profilaxi primària amb FEC-G en la SG resta encara per demostrar, alhora que l'evidència disponible en relació a la necessitat de fer profilaxi primària de manera universal en ancians no és conclouent, podent-se establir aquesta en base a criteris de qualitat de vida i de caràcter econòmic.

Malgrat els resultats comentats, i sense tenir en compte les publicacions amb règims de dosis-denses/intenses en ancians (en aquests casos es considera que la profilaxi primària està sempre justificada en tractaments amb intenció curativa), són diversos els assajos clínics publicats amb pacients ≥60 anys amb LBDCG tractats amb esquemes tipus CHOP, que recomanen de manera sistemàtica fer profilaxi primària (45,46) i secundària (47,48) amb FEC-G, reportant taxes de NF importants (29% en el fase II de Mitchell et al).

En el cas de pacients anyosos amb tumors no hematològics, no hi ha estudis comparatius que avaluin el benefici del tractament amb FEC-G profilàctic associat a QT, tot i que, tal com s'ha comentat, l'edat >65a sembla incrementar el risc de NF i és un factor de mal pronòstic de complicacions segons l'índex MASCC (40).

A partir de tots els aspectes comentats, en la profilaxi primària amb FEC-G en ancians es recomana:

- Individualitzar l'ús de FEC-G en ancians d'acord a criteris com l'índex de NF associat a l'esquema de QT, comorbiditats, estat general o d'altres factors de risc de neutropènia (RDT amb irradiació extensa a moll d'os, RDT mediastínica, QT prèvia, alta superfície corporal) (consens d'experts).

Ref	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats				Validesa/ Observacions
					Pàrametres eficàcia	Grup exp- tal (n)	Grup con- trol (n)	p	
36	Doorduijn et al. JCO 2003 HOVON	- Fase III, aleatoritzat. - Pts ≥65a, amb LNH agressiu.	389	- Exptal: CHOP21+F - Ctrl: CHOP21.		197	192		Mediana de seguiment: 33m. Edat mediana: 72a.
					Objectiu ppal:				
					Taxa de RC:	52%	55%	0,63	
					SG a 5a:	24%	22%	0,76	
					Incidència infecció gr 3-4:	3%	3%	0,82	
NF:	44,8%	36,5%							
35	Ösby et al. Blood 2003	- AC aleatoritzat, comparatiu 2x2. - Pts >60a amb LNH d'alt gr.	455	- Exptal: CHOP21/ CNOP+F. - Ctrl: CHOP21/ CNOP.		204	204		Mediana de seguiment: 57m. Edat mediana: 71a.
					Objectiu ppal:				
					Taxa de RC:	52%	52%	NS	
					SG:			0,22	
					TTF:			0,96	
					Neutropènia gr 4:	59,5%	87,5%	<0,001	
NF:	33%	50%	<0,001						

Exptal: experimental; ctrl: control; Pts: pacients; AC: assaig clínic; LNH: limfoma no Hodgkin; a: anys; m: mesos; gr: grau; NF: neutropènia febril; NS: no significatiu. RC: remissió completa; SG: supervivència global; TTF: temps fins a la fallida del tractament. F: filgrastim; CHOP21: ciclofosfamida/adriamicina/vincristina/prednisona; CNOP: ciclofosfamida/mitoxantrona/vincristina/prednisona.

### 3. ÚS DE FEC-G EN EL PACIENT AMB INFECCIÓ PEL VIH

Els pacients infectats pel virus de la immunodeficiència humana (VIH) presenten un risc incrementat de desenvolupar neoplàsies, especialment sarcoma de Kaposi (SK) i LNH sistèmics agressius en la majoria de casos d'estirpe B (LBDCG i menys freqüentment, limfoma de Burkitt). En la era prèvia a la introducció de la teràpia antiretroviral d'alta eficàcia (TARGA), els pacients freqüentment desenvolupaven neoplàsies disseminades i en estadis avançats, difícilment abordables amb la QT en un context de funció hematopoètica compromesa conseqüència de la pròpia infecció.

Tot i així, des de la introducció de la TARGA, la incidència de les neoplàsies associades a VIH ha disminuït de manera significativa, alhora que la SG dels pacients que les desenvolupen s'ha fet comparable a la dels pacients no infectats (49,50,51). En l'estudi SHCS es va registrar una disminució en la incidència de LNH d'aproximadament el 76% en els pacients infectats pel VIH en tractament amb TARGA (52). Altres estudis no han detectat disminucions tan importants, però tot i així, en un meta-anàlisi que avaluava els resultats d'onze estudis es va estimar que la incidència de LNH associat al VIH havia caigut en un 42% durant l'era TARGA, respecte de la era pre-TARGA (53).

Ja en la era pre-TARGA es va constatar que la insuficient funció hematopoètica dels pacients infectats pel VIH exacerbava la mielosupressió associada a l'administració de QT, dificultant el correcte tractament de les neoplàsies associades al VIH i associant-se a una morbiditat significativa (54). Així, es va explorar el potencial benefici en termes d'eficàcia i seguretat, d'administrar FEC-G en els pacients amb neoplàsies associades al VIH tractats amb QT (taula 5).

En l'estudi de Ratner et al, amb pacients amb LBDCG i VIH, es va comprovar que el tractament de suport amb FEC-G permetia administrar la QT a dosis plenes, disminuint la taxa de neutropènia grau 3-4, i associant-se a taxes de resposta completa significativament superiors al grup control tractat amb el mateix esquema de QT a dosis reduïdes (CHOP modificat)(55)(taula 4). A partir d'aquests resultats, i dels d'algun altre AC en el que s'havia observat disminucions significatives en els dies i el nombre d'hospitalitzacions, així com en la incidència de NF amb l'administració de FEC-G associat a QT per al tractament de LNH associats a VIH (54,56)(taula 5), en la ICOpraxi per al tractament mèdic i amb irradiació del LBDCG s'estableix la següent recomanació: en tots els casos de LNH associats a VIH tractats amb QT, es recomana afegir tractament de suport amb FEC-G.

En canvi, l'evidència disponible en relació a l'administració profilàctica de FEC-G associat a QT en pacients infectats per VIH i tumors diferents del limfoma és molt escassa. No es disposa d'estudis realitzats per a l'avaluació del benefici de la profilaxi primària amb FEC-G en neoplàsies de cèrvix o mamàries associades a la infecció pel VIH, i l'evidència en el SK és dispersa i poc robusta (57,58,59)(taula 5). Així mateix, les principals guies disponibles que avaluen l'evidència disponible sobre l'ús de FEC-G en el càncer, no estableixen recomanacions específiques per als pacients amb VIH i tractament quimioteràpic (2,60).

Amb tot, en relació a la profilaxi primària amb FEC-G en pacients amb neoplàsies associades al VIH, el grup encarregat de l'elaboració de la present guia conclou que:

- Es recomana administrar sistemàticament FEC-G com a profilaxi primària en tots els casos de LNH associats a VIH tractats amb QT (IIB).
- En el cas dels tumors no hematològics associats a VIH tractats amb QT, no es disposa de prou evidència per recomanar l'administració profilàctica de FEC-G (consens d'experts).

Taula 5. Impacte de la profilaxi primària amb FEC-G en pacients infectats pel VIH.

Ref	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats				Validesa/Observacions
					Pàrmetres eficaçia	Grup exptal (n)	Grup ctrl (n)	p	
55	Ratner et al. JCO 2001	- AC no aleatoritzat. - Pts amb LBDCG gr intermig-alt, KPS≥70% i TARGA.	65	- Exptal: CHOP21 +F. - Ctrl: CHOP modificat.		24	40		Eficàcia F poc avaluable per intensitat de QT diferent en els 2 grups.
					Objectiu ppal:				
					Taxa de RC:	48%	30%	0,04	
					Taxa de RG:	57%	60%	NS	
					Neutropènia gr 3-4:	13%	25%	0,34	
NF:		2,50%							
54	Kaplan et al. JCO 1991	- Fase III, aleatoritzat. - Pts amb LNH associat a VIH, KPS≥60%.	26	- Exptal: CHOP + GM-F d4 - d13. - Ctrl: CHOP.		11	10		5 pts tractats amb GM-F d1-d10 de QT: resultats no reportats.
					Objectiu ppal:				
					Taxa de RC:	70%	67%	NS	
					SG (med, m):	11,4	9	NS	
					Durada neutropènia (d):	1,3	5	0,02	
					Hospitalització x NF (d/cicle):	1,8	4,9	0,002	
					NF:	27%	67%	0,001	
56	Remick et al. Am J Hematol 2001 NHL-2	- Estudi prospectiu i comparació històrica amb pts de l'NHL-1. - Pts amb LNH associat a VIH.	20	- Exptal: QT oral (CCNU/Eto/CTX/procarbazona) + F. - Ctrl: pts de l'estudi NHL-1 (=QT sense F).		20	NHL-1: 18		Grups equilibrats, tot i anàlisi indirecta.
					Objectiu ppal:				
					Taxa de RG:	70%	61%		
					SG (med, m):	7,3			
					Neutropènia gr 3-4:	51%	64%	NS	
					NF:	17%	28%	NS	
					Pts hospitalitzats x NF:	35%	72%	<0,05	
57	Northfelt et al. JCO 1998	- Fase III, aleatoritzat. - Pts amb SK avançat associat a VIH.	258	- Exptal: Dox liposomal pegilada ± F. - Ctrl: ABV ± F.		133	125		F segons criteri investigador (44% gr exptal i 53% gr ctrl).
					Objectiu ppal:				
					Taxa de RG:	45,90%	24,80%	<0,001	
					Neutropènia gr 4:	6%	14%		
					NF:	0	4%		
Sepsis:	6%	2,40%							
58	Evans et al. JCO 2002	- AC fase II. - Pts amb SK associat a VIH recaigut o refractari.	36	- Exptal: Eto c/24h x 7d c/14d.		36			Anàlisi per ITT. 47% pts reben F.
					Objectiu ppal:				
					Taxa de RG:	36,10%			
					SG (med, s):	41			
Neutropènia gr 4:	19,40%								
59	Gill et al. JCO 1999	- AC no controlat. - Pts amb SK avançat associat a VIH.	56	- Exptal: paclitaxel c/14d.		36			76% pts reben F.
					Objectiu ppal:				
					Taxa de RG:	59%			
					SG (med, m):	15,4			
Neutropènia gr 4:	36%								

Exptal: experimental; ctrl: control; Pts: pacients; AC: assaig clínic; LBDCG: limfoma B difús de cèl.lula gran; LNH: limfoma no Hodgkin; SK: sarcoma de Kaposi; VIH: virus de la immunodeficiència humana; gr: grau; NF: neutropènia febril; RAN: recompte absolut de neutròfils; NS: no significatiu; d: dia; s: setmana; m: mesos; med: mediana. TARGA: tractament antiretroviral de gran activitat; F: filgrastim; GM-F: factor estimulant de colònies granulo-macrofàgiques; CHOP21: ciclofosfamida/adriamicina/vincristina/prednisona; CCNU: lomustina; Eto: etopòsid; CTX: ciclofosfamida; Dox: doxorubicina; ABV: dox/bleomicina/vincristina. RC: resposta completa; RG: resposta global; SG: supervivència global.

#### 4. PROFILAXI SECUNDÀRIA DE LA NEUTROPÈNIA FEBRIL POST-QT

Es disposa de poca evidència respecte la realització de profilaxi secundària de la NF post-QT, i la disponible se centra fonamentalment en variables intermitjtes, sense avaluar l'impacte d'aquest abordatge terapèutic en variables clíniques més robustes, com serien supervivència, impacte en les taxes de resposta o qualitat de vida (taula 6)(2,61,62).

En pacients que han experimentat complicacions neutropèniques o episodis previs de neutropènia greu en cicles de QT anteriors pels quals no haguessin rebut profilaxi primària, l'estratègia d'elecció és la reducció dosi o el retard en l'administració del següent cicle de QT.

Tot i així, en els casos en què la reducció de dosi o l'alteració de l'interval entre cicles pogués comprometre l'èxit del tractament, o en aquells casos en què, havent fet ja una primera reducció de dosi, una reducció adicional podria tenir un impacte negatiu en l'eficàcia del tractament quimioteràpic, podria estar indicada la realització de profilaxi secundària amb FEC-G.

En aquest sentit, diverses guies publicades contempnen la possibilitat de fer profilaxi secundària en tractaments amb intenció curativa per tal de mantenir dosi i interval entre administracions (1,2,3).

Davant del fet que els estudis en profilaxi secundària avaluen l'ús de filgrastim (IIA), mentre que no es disposa d'evidència respecte l'administració de peg-filgrastim en aquest context clínic, en el sí del grup s'acorda recomanar el següent (consens d'experts):

- En el cas de tractaments amb intenció no curativa, després d'un episodi de neutropènia greu en un cicle de QT anterior, es durà a terme una reducció de la dosi de QT o alteració de l'interval entre cicles.
- En el cas de tractaments amb intenció curativa estaria justificada l'administració de filgrastim en profilaxi secundària a dosis de 5µg/kg/dia per un període d'entre 5 i 10 dies.

Taula 6. Assaigs clínics que avaluen la profilaxi secundària de la NF post-QT

Ref	Estudi	Disseny estudi	Tractaments	n	Resultats		
					NF	p	Durada med de N grau IV
61	Lalami et al. 2004	Fase III, aleatoritzat. Pacients amb tumors sòlids o limfoma amb episodis previs de neutropènia.	QT igual al cicle previ. Profilaxi secundària: - G-CSF (5µg/Kg) (n=23) vs - G-CSF (5µg/Kg) + atb (A/C) (n=25)	48	0% vs 4%	1,00	
62	Crawford et al. 1991	AC doble cec, aleatoritzat, controlat amb placebo. Pacients amb CPCP.	QT igual al cicle previ. Profilaxi secundària: - G-CSF (5µg/Kg) (n=102) vs - placebo (n=97)	199	40% vs 77%	<0,001	1 dia vs 6 dies

AC: assaig clínic; G-CSF: factor estimulant de colònies granulocítiques; QT: quimioteràpia; atb: antibiòtic; A/C: amoxicil.lina-clavulànic; CPCP: càncer de pulmó cèl.lula petita; NF: neutropènia febril; med: mediana; N: neutropènia.

#### 5. TRACTAMENT DE LA NEUTROPÈNIA FEBRIL POST-QT

No es recomana l'administració rutinària de FEC-G en pacients afebrils amb neutropènia post-QT. Alhora, l'administració concomitant de FEC-G associat a antibiòtics en el cas de NF post-QT tampoc estaria justificada de rutina a la llum de l'evidència disponible. En 2 metanàlisis (MA) amb pacients oncològics i hematològics amb NF post-QT, aleatoritzats a rebre FEC-G o tractament antibiòtic, no es van observar diferències estadísticament significatives entre els 2 grups en termes de mortalitat global, tot i que en un d'ells, el tractament amb FEC-G s'associava a menor durada d'hospitalització i de la neutropènia (taula 8)(63,64).

Malgrat el tractament de la NF post-QT amb FEC-G no ha demostrat tenir un impacte significatiu en SG, es podria considerar la seva administració en pacients amb NF que presentin un risc alt de complicacions infeccioses o amb factors de risc que prediguin una evolució clínica desfavorable.

D'acord amb les recomanacions de la guia de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO), aquestes situacions d'alt risc de complicacions infeccioses o de previsible evolució clínica desfavorable inclouen: neutropènia prevista perllongada (>10d) i profunda (<0,1.10<sup>9</sup>/L), >65a, malaltia primària no controlada, malalts amb pneumònia, hipotensió i fallada multiorgànica, malalts amb infecció fúngica invasiva, o pacients ingressats en el moment de presentar la febre (2).

Per a la determinació prospectiva del risc de complicacions derivades de la NF post-QT que presenta un pacient concret, es disposa de l'índex MASCC: model predictiu que permet identificar aquells pacients amb NF post-QT amb baix risc de complicacions, els quals no seran tributaris de rebre tractament amb FEC-G (40).

El model, desenvolupat en un AC prospectiu, observacional, amb 756 pacients (43,8% amb tumors hematològics), l'objectiu del qual era elaborar un sistema per seleccionar els pacients amb NF post-QT candidats a rebre tractament per aquesta situació clínica, inclou una sèrie de variables puntuades de manera ponderada, que sumen un màxim de 26 punts (taula 7) (40). D'acord amb la validació del model feta per Klastersky et al en 383 pacients addicionals (41,8% amb tumors hematològics), aquells pacients amb NF post-QT i puntuació MASCC ≥ 21 poden ser classificats com de baix risc de complicacions, amb un valor predictiu positiu del 91%, una especificitat del 68% i una sensibilitat del 71%.

Taula 7. Índex MASCC per a la identificació de pacients amb NF post-QT de baix risc de complicacions (40)

Variable	Puntuació
Càrrega de malaltia:	
• sense símptomes o amb símptomes lleus	5
• amb símptomes moderats	3
No hipotensió	5
No malaltia pulmonar obstructiva crònica	4
Tumor sòlid o no infecció fúngica prèvia en tumor hematològic	4
Pacient no ingressat	3
No deshidratació	3
Edat <60 anys	2
Puntuació màxima:	26

Índex MASCC ≥21 > pacient considerat de baix risc

A partir de l'esmentat prèviament, en el tractament de la NF post-QT es recomana tenir en compte les següents consideracions (IIA):

- Els pacients amb NF post-QT amb un índex MASCC  $\geq 21$  són considerats de baix risc de desenvolupar complicacions derivades de la neutropènia i, per tant, no seran candidats a rebre tractament amb FEC-G.

- Es pot considerar l'administració de FEC-G en el cas de pacients amb NF post-QT, amb un índex MASCC  $\leq 21$  punts, que compleixin algun dels següents criteris, considerats de mal pronòstic infeccions o d'elevat risc de complicacions:

- Neutropènia profunda ( $< 0,1 \cdot 10^9/L$ ) i/o perllongada ( $> 7$  dies),
- Xoc sèptic,
- Infecció fúngica invasora,
- Pneumònia.

**Taula 8. Metanàlisi que avaluen l'eficàcia del tractament de la NF post-QT amb FEC-G**

Ref	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats			
					Pàrmetres eficàcia	Grup exptal (n)	Grup ctrl (n)	p
63	Berghmans et al. 2002	Metanàlisi amb 11 AC fase III, aleatoritzats: 5 amb tot tipus de càncer; 1 amb pacients hematològics, 4 amb tumors sòlids/limfoma; 1 amb tumors sòlids/limfoma/LLA.	CSF (4 G, 6 GM, 1G/GM) vs tractament atb	1141	5,6% vs 8% RR 0,71 [IC 95% 0,44-1,15]			
					8 AC			
64	Clark et al. 2005	Metanàlisi amb 13 AC fase III, aleatoritzats, en pacients amb NF establerta: 3 en hematologia, 1 en pacients amb tumors sòlids, 9 amb tumors sòlid/hematològics	CSF (6 G, 6 GM, 1 G/GM) vs placebo (atb+ no tractament o placebo)	1518	OR 0,68 [IC 95% 0,43-1,08]	OR 0,51 [IC 95% 0,26-1,00]	HR 0,63 [IC 95% 0,49-0,82]	HR 0,32 [IC 95% 0,23-0,46]
					12 AC, 1303 pts	9 AC, 872pts	8 AC, 1221 pts	5 AC, 794pts

CSF: factors estimulants de colònies; G: granulocítiques; GM: granulo-monocítiques; atb: antibiòtic; AC: assaig clínic; pts: pacients; N: neutropènia; NF: neutropènia febril; RR: risc relatiu; OR: odds ratio; HR: hazard ratio.

## 6. ÚS DE FEC-G EN LES SÍNDROMES MIELODISPLÀSTIQUES

### 6.1. Ús associat a eritropoetina per al tractament de l'anèmia en les SMD

Les síndromes mielodisplàstiques (SMD) són un conjunt de desordres mieloides clonals caracteritzats per una hematopoesi ineficaç que es manifesta en forma de citopènia en sang perifèrica, especialment anèmia, i que afecten fonamentalment a pacients  $> 60$  anys (65). El 90% dels pacients desenvoluparà dependència transfusional en el decurs de la seva malaltia, amb el conseqüent impacte en la qualitat de vida; alhora que el 30-40% dels casos evolucionaran a leucèmia mielode aguda (LMA)(66). En la població general, les SMD tenen una incidència de 5 casos per cada 100.000 persones, mentre que en els  $> 70$  anys la incidència augmenta fins els 22-45 casos/100.000 habitants (60).

El tractament de les SMD varia segons el grup de risc en què es classifiquen. Així, en els pacients considerats d'alt risc (IPSS de risc intermig-2-alt), els quals presenten una alta probabilitat de progressió a LMA i menor supervivència, es recomana fer un tractament amb capacitat de modificar el curs de la malaltia (trasplantament de progenitors hematopoètics o, en cas que no sigui possible, quimioteràpia sistèmica amb agents hipometilants)(60). Per contra, en les SMD de baix risc (IPSS de risc baix-intermig-1), que representen la majoria dels pacients diagnosticats, el tractament sol tenir com a objectiu la millora de les citopènia, i sol contemplar l'administració de factors de creixement hematopoètics (FEC)(eritropoetina (EPO) sola o associada a FEC-G)(67).

L'anèmia constitueix la citopènia més freqüent en les SMD de risc baix-int-1, i generalment es presenta com una anèmia macrocítica hiporegenerativa, en ocasions amb nivells subòptims d'EPO sèrica (60,67). Tot i no tenir la indicació aprovada en SMD per part de les agències reguladores, la majoria de guies clíniques contemplen l'administració d'EPO com a tractament de primera línia de l'anèmia en les SMD de risc baix-int-1 amb requeriments de  $< 2$  unitats de concentrats d'hematies/mes i nivells d'EPO sèrica  $< 500$  mU/mL, en base a la seva capacitat de desenvolupar respostes eritroides efectives i de reduir els requeriments transfusionals. L'administració d'EPO es relaciona amb una millora de l'anèmia en les SMD en aproximadament el 20% dels pacients (68,69).

Per altra banda, diversos estudis han demostrat que els FEC-G tenen un efecte eritropoètic sinèrgic quan s'administren en combinació amb EPO, millorant considerablement les taxes de resposta eritroide (68,69,70,71). Amb la combinació d'EPO i FEC-G s'assoleixen taxes de resposta eritroide d'entre el 38% i el 80%, segons la selecció dels pacients, amb una durada mediana de la resposta d'uns 2 anys (66). Així, de manera similar a la EPO, i tot i no tenir la indicació aprovada per part de les autoritats reguladores, moltes guies clíniques consideren l'adició de FEC-G a dosis baixes al tractament de pacients amb SMD de risc baix-int-1 que no responguin al tractament amb EPO.

Davant la controvèrsia sorgida en els últims anys sobre la possibilitat que els FEC afectin negativament a l'evolució dels pacients amb càncer, i a partir d'algunes publicacions que han indicat que l'administració de FEC-G podria incrementar el risc d'evolució de l'aplàsia medul·lar a LMA (veure apartat 10.2 d'aquesta guia), el Groupe Francophone des Myéloidysplasies (GFM) va dur a terme un anàlisi retrospectiu amb 403 pacients amb SMD tractats amb EPO±FEC-G, en el que es va observar un impacte positiu en supervivència amb l'administració dels FEC, al comparar aquests pacients amb una cohort no tractada (SG a 5 anys: 64% en els pacients tractats amb EPO±FEC-G vs 39% en la cohort no tractada,  $p < 0,001$ ); alhora que la incidència de progressió a LMA a 5 anys va ser similar en les 2 cohorts (12,2% en la cohort tractada i 13,3% en la no tractada,  $p = 0,21$ )(67). En una anàlisi multivariant, el tractament amb EPO es va associar de manera independent amb una millor supervivència (HR=0,43; IC 95%[0,25-0,72]).

Amb el mateix objectiu d'identificar l'impacte en la supervivència i el risc de transformació leucèmica associat al tractament combinat d'EPO+FEC-G en pacients amb SMD, Jädersten et al van avaluar retrospectivament l'evolució a llarg termini de 129 pacients amb SMD tractats amb EPO+FEC-G, inclosos en diversos AC al llarg dels anys 90, i la van comparar amb una cohort de pacients consecutius amb SMD no tractats amb FEC (n=272)(66). El 39% dels pacients tractats amb FEC van presentar una resposta eritroide, que va durar una mediana de 23 mesos. En una anàlisi multivariant estratificada segons l'IPSS, es va observar que mentre existia una forta associació entre el tractament amb EPO+FEC-G i una millora de la SG en el grup de pacients amb IPSS de risc baix (HR=0,45; IC 95% [0,21-0,94]), aquesta associació no es manifestava en el grup de pacients de risc alt. Així mateix, estratificant segons els requeriments transfusionals ( $< 2$  unitats de concentrats d'hematies/mes vs  $\geq 2$  unitats/mes), el tractament amb EPO+FEC-G s'associava a millor SG respecte el grup control, només en els pacients amb necessitats transfusionals baixes ( $< 2$  unitats/mes, HR=0,44; IC 95% [0,29-0,66]). Per altra banda, no es va posar de manifest l'existència d'associació entre el tractament i el risc d'evolució a LMA en la cohort en general (HR=0,89; IC 95% [0,52-1,52]), ni en cap dels estrats. D'aquesta manera, es conloïa que l'administració d'EPO+FEC-G en

l'anèmia en les SDM estava justificada en termes d'eficàcia i seguretat en els pacients amb SMD de baix risc.

Concretament, en aquest grup de pacients amb anèmia simptomàtica amb SMD de baix risc és en el que s'ha dut a terme un AC fase III, aleatoritzat i prospectiu, recentment publicat, l'objectiu del qual era establir l'eficàcia clínica i la seguretat a llarg termini de l'administració d'EPO±FEC-G (65). Els pacients inclosos van ser aleatoritzats a rebre suport transfusional sol (grup A, n=57 pacients) o tractament diari amb EPO (grup B, n=53) per 4 mesos (fase 1). Al cap d'aquest temps, els pacients del grup A van començar a rebre tractament amb EPO durant 4 mesos (fase 2). Als pacients de qualsevol dels 2 grups que no presentessin resposta eritroide als 4 mesos de tractament amb EPO se'ls va afegir FEC-G (fase 3); i en cas de no resposta al tractament combinat amb EPO+FEC-G, s'augmentà la dosi d'EPO en combinació amb FEC-G (fase 4). D'acord amb els criteris de resposta eritroide IWG 2006, en la fase 1 (als 4 mesos de l'aleatorització), la taxa de resposta va ser del 5,8% en els pacients tractats amb suport transfusional solament, respecte el 34% dels tractats amb EPO (p=0,001). La taxa de resposta eritroide global després que tots els pacients haguessin rebut EPO (fase 1 i 2) va ser de 34,2%. El 22% dels pacients als qui es va afegir FEC-G al tractament amb EPO (6 de 27 pacients) van assolir una resposta eritroide, i el 50% dels qui van procedir a la fase 4 de l'AC van respondre a l'augment de dosi (6 de 12 pacients). En global, la taxa de resposta eritroide a EPO±FEC-G va ser del 46,6%. Destaca el fet que els pacients amb RARS (anèmia refractària amb sideroblastes en anell) van tendir a respondre millor a l'adició de FEC-G, tot i no assolir significació estadística (p=0,08); alhora que els predictors clínics de resposta eritroide en els pacients tractats amb EPO (fases 1 i 2) van ser un nivell basal d'EPO <200mU/mL i la presència d'anèmia refractària sense excés de blasts, de manera consistent amb els factors predictius definits pel GFM. Amb una mediana de seguiment de 5,8 anys, la SG observada va ser similar entre els grups A i B (2,6 anys vs 3,1; HR=0,77 IC95% [0,48-1,24]), i tampoc es va registrar un increment en la incidència de transformació leucèmica amb el tractament amb FEC (10,5% en el grup A vs 7,5% en el grup B; p=0,74).

En una línia diferent a l'exposat fins ara, pel que fa a l'eficàcia de l'abordatge terapèutic de l'anèmia en els malalts amb SMD, semblen anar els resultats d'un metanàlisi publicat l'any 2009 amb 15 estudis inclosos, en el que es compara la resposta eritroide (segons criteris IWG 2000) assolida amb EPO a dosis estàndard (30.000-40.000/set, n=393), EPO+FEC-G/M (n=152) o EPO a dosis altes (60.000-80.000UI/set, n=196)(72). D'acord amb aquests resultats, s'assolirien millors taxes de resposta eritroide amb el tractament d'EPO a dosis altes (64,5%) que amb EPO+FEC-G/M (50,6%, p=0,007) o EPO a dosis estàndards (49%, p<0,001). Així mateix, en avaluar solament els pacients amb dependència transfusional (n=307, 12 estudis), els resultats reportats també difereixen dels observats fins aleshores: l'adició de FEC-G/M no sembla millorar la taxa de resposta eritroide global respecte el tractament amb EPO sola (36,4% vs 41,6% respectivament, p=0,643).

Tot i així, davant l'evidència presentada, i a falta d'assajos clínics prospectius que avaluïn variables més robustes (SG) i que ajudin a definir el paper de l'EPO a dosis altes i de l'adició de FEC-G en l'anèmia en SMD, el grup de treball recomana:

- **Valorar l'administració de FEC-G associat a EPO per millorar l'anèmia, en pacients amb SMD de baix risc, necessitats transfusionals i anèmia sense resposta després de 8 setmanes d'administració d'EPO (IIB).** (Ús del FEC-G en condicions diferents de les autoritzades per les agències reguladores o fora fitxa tècnica -Sol·licitud via protocol assistencial).
- **En el cas concret dels pacients amb anèmia refractària amb sideroblastes en anell, es recomana administrar el tractament combinat amb EPO+FEC-G des de l'inici,** davant la pobra resposta d'aquests pacients a EPO sola i l'evident efecte sinèrgic quan s'associa a FEC-G (IIB).
- **No es disposa d'evidència referida a l'administració de FEC-G pegilat en aquesta situació clínica.**

## 6.2. Ús en SMD i neutropènia

Malgrat la capacitat dels FEC-G per incrementar el recompte absolut de neutròfils en pacients neutropènics amb SMD, no es disposa d'evidència suficient per recomanar l'ús rutinari de FEC-G a llarg termini de manera continuada en aquests pacients (60). Tot i així, l'administració intermitent de FEC-G es podria considerar en el subgrup de pacients amb SMD i neutropènia severa amb infeccions recurrents (2,60).

Així mateix es podria valorar l'administració de FEC-G a pacients amb SMD en tractament amb lenalidomida o fàrmacs hipometilants que presentin neutropènia abans d'iniciar el tractament, o la desenvolupin en el transcurs del mateix, a dosi de 5 µg/kg/dia sc fins obtenir un recompte de neutròfils >1x10<sup>9</sup>/L.

En el cas de pacients amb SMD i monosomia 7 s'ha suggerit la possibilitat d'una major expansió de la clona displàsica amb l'administració de FEC-G. S'ha observat que les cèl·lules CD34 de pacients amb SMD i monosomia 7 presenten una sobre-expressió del receptor de FEC-G classe IV, el qual s'associa a una senyalització defectuosa de la diferenciació cel·lular (73). Així, sembla que l'administració de FEC-G a dosis terapèutiques incrementa la proporció de cèl·lules amb monosomia 7, afavorint l'expansió indiferenciada de clons pre-existents. En aquesta situació clínica, l'ús de FEC-G no estaria indicat.

En SMD hipoplàsiques es pot valorar associar FEC-G als immunosupressors (CsA i timoglobulina), de manera similar a com es tractaria una aplàsia medul·lar (veure apartat 10.2).

- **No es recomana l'ús de FEC-G de forma rutinària en pacients amb SMD i neutropènia per a la profilaxi d'infeccions, tot i que es pot valorar la seva administració intermitent en cas de SMD amb neutropènia greu i infeccions recurrents (consens d'experts).**
- **No es recomana administrar FEC-G en pacients amb SMD i monosomia 7 (IIB).**

Taula 9. Ús de FEC-G en l'anèmia associada a les SMD

Ref	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats				Validesa/Observacions
					Pàrmetres eficaçia	Grup exptal (n)	Grup ctrl (n)	p HR [IC95%]	
67	Park et al. 2008	- Anàlisi retrospectiu. Comparació indirecta amb 1 cohort històrica. - Pts amb SMD+anèmia.	403	- Exptal: EPO 60.000UI/set ±G-CSF, mínim 12 set. - Ctrl: Cohort històrica de pts no tractats amb FEC		403	628		*L'adició de G-CSF no influència la SG.
					Objectius:				
					RE:	50% (durada mediana 20m)			
					SG a 5a:	64%*	39%	p<0,001	
					Progressió a LMA:	12,2%	13,3%	p=0,21	
El ttx amb EPO s'associa de manera independent a millor SG (HR=0,43 IC95% [0,25-0,72])									
66	Jäders-ten et al. 2008	- Anàlisi retrospectiu. Comparació indirecta amb 1 cohort històrica. - Pts amb SMD+anèmia.	121	- Exptal: EPO+G-CSF de 12-18 set. - Ctrl: Cohort comparadora sense suport de FEC		121	237		Grups no equilibrats. *En l'anàlisi multivariant
					Objectius:				
					RE:	39% (durada mediana 23m)			
					SG a 5a:	*Associació entre FEC i millor SG	0,61 [0,44-0,83]		
Progressió a LMA:	*No associació entre FEC i risc d'evolució a LMA	0,89 [0,52-1,52]							
65	Greenberg et al. 2009	- Fase III. - Pts amb SMD de baix risc + anèmia simptomàtica.	110	- Exptal: EPO ±G-CSF. - Ctrl: teràpia de suport sense FEC		57	53		Med seguiment: 5,8a.
					Objectius 2is:				
					RE als 4m:	34%	5,8%	p=0,001	
					SG a 1a:	77%	84%	0,77 [0,48-1,24]	
Progressió LMA:	7,5%	10,5%	p=0,74						
72	Mundle et al. 2009	- Metanàlisi amb 15 estudis	741	- Br 1: EPO a dosis std. - Br 2: EPO dosis altes. - Br 3: EPO+G/M-CSF.		1: 393	2: 196	3: 152	Br 1: 5 estudis. Br 2: 4 estudis. Br 3: 6 estudis.
					Objectiu ppal:				
					RE:	49%	64,5%*	50,6%	
					RE en pts amb dependència transfusional:	41,6% (n=192)	36,4% (n=115)	0,6	
					* p<0,05 al comparar 2 vs 1 i 3				

G-CSF: factor estimulant de colònies granulocítiques; EPO: eritropoetina; FEC: EPO+G-CSF; SG: supervivència global; RE: resposta eritroide; LMA: leucèmia mielòide aguda; pts: pacients; ttx: tractament; m: mesos; set: setmana; a: any; med: mediana; std: estàndard; AC: assaig clínic.

## 7. ÚS DE FEC-G EN LA LEUCÈMIA MIELOIDE AGUDA

L'administració de FEC-G en el context de les leucèmies agudes (LA) va ser una estratègia explorada en base a diverses raons:

- » en primer lloc, pel fet que la QT emprada en aquest context clínic és, generalment, més mielosupressora i per tant, més associada a complicacions infeccioses que els esquemes emprats en el tractament de tumors sòlids;
- » en segon lloc, partint de la constatació que les infeccions bacterianes i fúngiques són la principal causa de morbi-mortalitat en els pacients amb LA;
- » i per últim, a partir de l'evidència que les cèl.lules leucèmiques de línia mieloide expressen receptors funcionals de FEC, va avaluar-se la possibilitat de modificar-ne el comportament biològic amb l'objectiu d'obtenir un benefici clínic, en una estratègia anomenada "sensibilitzadora". Tot i així, també es va plantejar la hipòtesi segons la qual, aquesta mateixa propietat de les cèl.lules leucèmiques mieloides d'expressar receptors de FEC podia fer que l'administració de FEC-G afectés negativament en l'evolució de la pròpia malaltia.

### 7.1. Sensibilització de les cèl.lules leucèmiques amb FEC-G

Els FEC-G s'han administrat en el context de la leucèmia mieloide aguda (LMA) amb l'objectiu de reclutar cèl.lules leucèmiques quiescents a la fase S del cicle cel.lular, per tal d'incrementar la seva susceptibilitat a la quimioteràpia, disminuint la incidència de recaigudes (74). Amb aquesta aproximació terapèutica s'ha tractat de reduir el nombre de cèl.lules leucèmiques residuals que sobreviuen a l'efecte citotòxic de la QT en la LMA, i que serien les responsables de la posterior recaiguda o recurrència de la malaltia. Diversos AC aleatoritzats, tot i demostrar millores en supervivència lliure de malaltia (SLM) amb l'administració de FEC-G com a estratègia "sensibilitzadora", han fracassat en l'objectiu d'evidenciar beneficis en termes de SG d'aquest abordatge terapèutic.

Löwenberg et al van aleatoritzar 640 pacients amb LMA a rebre FEC-G durant els 2 cicles de QT d'inducció a la remissió, o a no rebre'n, per tal de dilucidar l'impacte de l'adició en termes de TR, SLM i SG (75)(Taula 10). Després d'una mediana de seguiment de 55 mesos, la taxa de remissió completa (RC) va ser similar entre els 2 grups ( $p=0,24$ ), i no es van observar diferències significatives en SG a 4 anys (HR=0,87, IC95% [0,72-1,06]). Tot i així, entre els pacients que assoliren RC, la SLM a 4 anys sí que va ser superior en el grup tractat amb FEC-G respecte el no tractat (HR=0,77, IC95% [0,62-0,96]). Així mateix, en un anàlisi de subgrups es va observar que en els pacients amb LMA de risc estàndard (72% dels pacients aleatoritzats), l'administració de tractament d'inducció associat a FEC-G es relacionava amb unes SG i SLM significativament millors (HR=0,75, IC95% [0,59-0,95]; HR=0,70, IC95% [0,55-0,90], respectivament). A nivell de seguretat, la incidència d'efectes adversos grau 3-4, així com la recuperació hematopoètica posterior, van ser similars en els 2 grups.

En un AC fase III del grup de leucèmia de la EORTC/GIMEMA, en 722 pacients amb LMA >61 anys, amb 4 branques de tractament, en què s'avaluava l'efecte d'administrar FEC-G durant la QT d'inducció, després de la inducció, durant i després, o no administrar-ne, es van obtenir millors taxes de RC amb l'administració de FEC-G concomitant a la QT d'inducció però, novament, aquestes no es van traduir en un impacte positiu en variables de supervivència més robustes (76)(Taula 10). Després d'una mediana de seguiment de 4,7 anys, la comparació de la SG mediana entre els grups va resultar en HR no significatiu, de manera que semblava demostrar-se en un AC ben dissenyat i amb un nombre important de pacients, que la "sensibilització" amb FEC-G no millorava els paràmetres de supervivència. Els autors conclouien que la qualitat de les remissions assolides en aquesta població d'edat avançada semblava ser pobra.

Hi ha alguna experiència publicada d'administració de FEC-G com a estratègia "sensibilitzadora" en pacients ancians amb LMA refractària o en recaiguda tractats amb gemtuzumab-ozogamicina, tot i que l'evidència al respecte és molt petita (77).

Com a síntesi de tota la informació publicada sobre la potencial eficàcia dels FEC-G en aquesta estratègia sensibilitzadora en la LMA, s'ha publicat un metanàlisi amb dades a nivell d'estudi (no individuals de pacient), amb 19 AC i 4941 pacients inclosos, aleatoritzats a rebre FEC-G/GM (granulo-monocítiques) durant la QT o placebo/no tractament, en el qual es constata que la incorporació de FEC-G/GM en l'esquema de tractament no millora la SG (RR 1,03; IC95% [0,91-1,17]), la SLM (RR 1,08; IC95% [0,94-1,25]), la taxa de RC (RR 1,02; IC95% [0,96-1,07]) ni el risc de recaiguda (RR 0,99; IC95% [0,90-1,10])(78)(taula 10).

- No es recomana l'ús de FEC-G com a estratègia sensibilitzadora en la LMA, fora del context d'un assaig clínic o protocol assistencial (IA).

### 7.2. Administració de FEC-G com a teràpia de suport per reduir la morbi-mortalitat associada a la quimioteràpia d'inducció i consolidació:

Malgrat l'administració de FEC-G després de la QT d'inducció i de consolidació en pacients amb LMA és una estratègia raonable que ha demostrat reduir la durada de la neutropènia post-QT, novament, manca evidència conclouent sobre els beneficis d'aquesta aproximació profilàctica en variables com la incidència i la gravetat de les infeccions, la taxa de RC, la SLM i la SG (74).

En l'AC fase III AML-13, prèviament comentat, els pacients aleatoritzats a rebre FEC-G després de la QT d'inducció i fins al dia +28 o fins a recuperació de neutròfils (branques 2 i 3; taula 10), van presentar una recuperació del recompte de neutròfils més ràpida que els pacients als qui no es va administrar FEC-G després de la inducció (branques 1 i control)(20 vs 25 dies de mediana;  $p<0,001$ ); van estar menys dies hospitalitzats durant el primer cicle d'inducció (27,2 vs 29,7 dies de mitjana;  $p<0,001$ ); i van requerir menys dies de tractament antibiòtic intravenós (16,2 vs 19 dies de mitjana)(76). Tot i així, tal com ja s'ha comentat, aquests beneficis intermitjos de l'administració de FEC-G post-inducció no es van traduir en diferències en SG (HR=0,98; IC95% [0,84-1,15]) ni en SLM després de RC (HR=1,00; IC95% [0,81-1,24]).

En un altre fase III, doble cec, controlat amb placebo, publicat per Heil et al, es van aleatoritzar 521 pacients amb LMA de recent diagnòstic a rebre FEC-G o placebo durant la QT d'inducció i de consolidació, en cas de RC (79)(taula 10). Els pacients aleatoritzats a FEC-G van experimentar una recuperació del recompte de neutròfils després del primer cicle d'inducció 5 dies abans que el grup placebo ( $p<0,05$ ), una menor durada de la febre (7 vs 8,5 dies,  $p<0,05$ ), de la necessitat d'antibiòtic intravenós (15 vs 18,5 dies,  $p<0,05$ ) i dels dies d'hospitalització (20 vs 25 dies,  $p<0,05$ ). Tot i així, la incidència de febre, tractament antibiòtic intravenós i infecció no van ser diferents entre els grups. En una actualització dels resultats als 7 anys, la SG i la SLM seguien sent iguals entre els grups tractats amb FEC-G i placebo (HR=1,0; IC95% [0,83-1,21]; HR=1,08; IC95% [0,86-1,35], respectivament), tal com ja s'havia observat en la primera publicació (80). A la llum d'aquests resultats, que van en la línia de l'observat en altres AC, els autors postulaven que l'administració de FEC-G podia reduir la morbiditat associada al tractament d'inducció i consolidació de la LMA, sense empitjorar l'evolució de la malaltia. I és que, partint de la capacitat dels FEC-G d'estimular el creixement de blasts d'LMA in vitro, un dels objectius de l'AC era avaluar si la seva administració en pacients amb LMA tenia algun impacte negatiu en seguretat, a llarg termini.

Harousseau et al van seguir explorant l'impacte de l'administració de FEC-G en la LMA, en aquest cas com a estratègia per disminuir la morbi-mortalitat associada a la QT intensiva de consolidació (ICC)(81). Cent noranta-quatre pacients en primera RC van ser aleatoritzats a rebre FEC-G o placebo després de cada un dels 2 cicles d'ICC, fins assolir la recuperació granulocítica. També en aquesta ocasió, la durada de la neutropènia i dels dies d'hospitalització després dels 2 cicles d'ICC va ser inferior en el grup FEC-G, tot i que la seva administració no va modificar l'evolució de la malaltia en termes de supervivència, ni va millorar el compliment dels 2 cicles d'ICC (taula 10).

- Davant l'evidència poc conclouent de què es disposa sobre l'impacte de l'administració de FEC-G post-QT en la LMA (tenint en compte l'impacte modest en variables d'eficàcia i d'acord amb el possible efecte estimulatori del FEC-G sobre la clona leucèmica) no es recomana administrar-los de forma rutinària (IIA). Tot i així, en situacions especials de febre neutropènica amb risc vital per al malalt, es contempla la possibilitat d'administrar FEC-G per accelerar la recuperació hemoperifèrica (consens d'experts).

Taula 10. Ús de FEC-G en pacients amb LMA

Ref	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats				Validesa/Observacions
					Pàrmetres eficàcia	Grup exptal (n)	Grup ctrl (n)	p HR [IC95%]	
75	Löwenberg et al. 2003 Grup HOVON	- AC multicèntric, aleatoritzat. - Pts amb LMA de recent diagnòstic. Objectiu: <sup>1</sup> .	640	- Exptal: 2 cicles d'IND + G-CSF. - Ctrl: 2 cicles d'IND.		321	319		Med de seguiment: 55m. Edat med: 44a.
Objectiu ppal:									
Taxa de RC:					79%	83%	0,24		
SG a 4a:					40%	35%	0,87 [0,72-1,06]		
SLM:					42%	33%	0,77 [0,62-0,96]		
76	Amadori et al. 2005 AML-13 (EORTC/GIMEMA)	- Fase III, multicèntric. - Pts amb LMA >61a de recent diagnòstic. Objectiu: <sup>1</sup> .	722	- Br 1: G-CSF durant IND. - Br 2: G-CSF després IND. - Br 3: G-CSF durant i després IND. - Ctrl: IND.		1: 180	2:180	3:180 Ctrl: 182	Med de seguiment: 4,7a. Edat med: 68a.
Objectiu ppal:									
SG (med, m):					9,2	8,4	11,5	11,5	
					- 1 vs Ctrl: HR=0,95 IC95% [0,74-1,23] - 1+3 vs 2+Ctrl: HR=0,91 IC95% [0,78-1,02]				
Objectiu 2i:									
Taxa de RC:					52,2%	48,3%	64,4%	48,9%	
					1+3 (G-CSF durant QT) vs 2+Ctrl: OR=1,48 IC95% [1,10-1,99]				
78	Sung et al. 2009	- Metanàlisi amb 19 AC aleatoritzats. - Pts amb LMA. Objectiu: <sup>a</sup> .	4941	- Exptal: G/GM-CSF durant IND. - Ctrl: placebo/no G/GM-CSF durant IND.		2475	2466		No dades individuals de pacient. *No diferent segons tipus CSF.
Objectiu ppal:									
SG (14 AC):							RR 1,03 [0,91-1,17]*		
Objectiu 2i:									
SLM (9 AC):							RR 1,08 [0,94-1,25]		
Taxa de RC (18 AC):							RR 1,02 [0,96-1,07]		
Risc recaiguda (5AC):							0,99 [0,90-1,10]		
79 80	Heil et al. 1997/ 2006	- Fase III, aleatoritzat, doble-cec. - Pts amb LMA de recent diagnòstic. Objectiu: <sup>b</sup> .	521	- Exptal: IND + CONS si RC + FEC-G. - Ctrl: IND+CONS si RC + placebo.		259	262		Grups ben equilibrats. Med seguiment: 24m per variables (*) i 7a per supervivència. *Variables post-1r cicle QT inducció.
Objectius:									
SG a 5a (%):					19	17	1 [0,83-1,21]		
SLM a 5a (%):					19	14	1,08 [0,86-1,35]		
Recuperació RAN (med)*:					20 d	25 d	0,0001		
Necessitat ATB iv(med)*:					15 d	18,5 d	0,0001		
Febre(med)*:					7 d	8,5 d	0,009		
Hospitalització (med)*:					20	25	0,0001		

Ref	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats				Validesa/Observacions
					Pàrmetres eficàcia	Grup exptal (n)	Grup ctrl (n)	p HR [IC95%]	
81	Harousseau et al. 2000 GOELAM 2	- AC prospectiu, aleatoritzat, obert. - Pts amb LMA de recent diagnòstic en primera RC. Objectiu: <sup>b</sup> .	194	- Exptal: ICC + FEC-G. - Ctrl: ICC.		100	94		Med seguiment: 26m. <sup>1</sup> Post-1r cicle d'ICC. <sup>2</sup> Post-2n cicle d'ICC.
Objectius:									
SG a 2a (%):					64	63	0,24		
SLM a 2a (%):					47	43	0,45		
Recuperació RAN (med):					12 d <sup>1</sup> 20 d <sup>2</sup>	9 d <sup>1</sup> 28 d <sup>2</sup>	<0,001 <0,001		
Hospitalització (med):					24 d <sup>1</sup> 29 d <sup>2</sup>	27 d <sup>1</sup> 34 d <sup>2</sup>	<0,001 <0,001		
Incidència septicèmia:					40% <sup>1</sup> 25% <sup>2</sup>	48% <sup>1</sup> 31% <sup>2</sup>	0,34 0,05		

Exptal: experimental; ctrl: control; Pts: pacients; AC: assaig clínic; LMA: leucèmia mieloide aguda; ppal: principal; RAN: recompte absolut de neutròfils; Br: branca; G-CSF: factor estimulant de colònies granulocítiques; GM-CSF: factor estimulant de colònies granulo-monocítiques; QT: quimioteràpia; IND: QT d'inducció a la remissió; CONS: QT de consolidació; ICC: QT intensiva de consolidació; RC: remissió completa; SG: supervivència global; SLM: supervivència lliure de malaltia; d: dies; a: any; m: mesos; med: mediana.

<sup>a</sup>Avaluació de FEC-G com a estratègia sensibilitzadora; <sup>b</sup>Avaluació de FEC-G com a suport en QT d'inducció i/o consolidació.

## 8. ÚS DE FEC-G EN LA LEUCÈMIA LIMFOBLÀSTICA AGUDA

D'acord amb l'exposat a l'inici de l'apartat 7, els FEC-G s'han administrat també en el context de la leucèmia limfoblàstica aguda (LLA) per reduir la durada de la neutropènia després del tractament quimioteràpic. Tot i així, de manera paral·lela al comentat en el cas de la LMA, els resultats referents a l'impacte de la seva administració en les complicacions infeccioses, la mortalitat relacionada amb el tractament i la supervivència a llarg termini, no són conclouents.

La utilització de FEC-G en pacients adults amb LLA tractats amb QT d'inducció i consolidació, ha estat objecte d'estudi de diversos AC prospectius aleatoritzats, els quals han confirmat que l'administració d'aquesta teràpia de suport escurça significativament la durada de la neutropènia post-QT, tot i que només en alguns d'ells s'han observat reduccions en la taxa d'infeccions, i impacte en l'evolució de la malaltia (taula 11)(82,83,84,85,86).

Inicialment, l'AC PALG 4-96 va reportar beneficis significatius en termes de SG amb l'administració de FEC-G de manera intercurrent a la QT d'inducció i consolidació, els quals no han estat confirmats en una actualització recent dels resultats (82,87). Holowiecki et al, amb 64 pacients aleatoritzats, van associar l'administració de FEC-G a una millor adherència al protocol de QT i a una millor SG (SG a 2 anys: 59% vs 27%, p=0,048), tot i que aquesta última variable no era objectiu principal de l'AC (82). Recentment, en una actualització publicada després d'una mediana de seguiment de 6,3 anys, no es confirma aquesta observació inicial: la probabilitat de SG a 6 anys (43% pel grup FEC-G vs 31% pel control), així com la SLM (41% vs 21%), no presenten diferències significatives entre els 2 grups de tractament, a llarg termini (87).

Els resultats de l'AC doble cec CALGB 9111, en el qual es van aleatoritzar 198 pacients adults amb LLA prèviament no tractada, a rebre suport amb FEC-G després de la QT d'inducció a la remissió i durant tot el tractament de consolidació, o a rebre placebo, ja havien apuntat en la mateixa direcció (83). La recuperació del recompte de neutròfils va ser significativament més ràpida en els pacients tractats amb FEC-G que en el grup placebo després de la QT d'inducció (16 vs 22 dies), i després dels cicles de consolidació (entre 6 i 9 dies menys), alhora que van estar 6 dies menys ingressats de mediana, comparat amb el grup control. Malgrat tot, les complicacions infeccioses no van ser diferents entre els grups, els pacients del grup FEC-G no van completar els 3 primers mesos planificats de QT en menor temps que el grup control (106 vs 108), ni es van obtenir diferències significatives en SLM ni SG, després de 4,7 anys de mediana de seguiment.

L'eficàcia de l'administració de FEC-G de manera concomitant a la QT d'inducció solament, després d'alguns dubtes inicials referents a la seguretat, també es va avaluar en AC prospectius (84,85,86). Geissler et al van aleatoritzar 53 pacients amb LLA a rebre FEC-G o no rebre'n durant la primera fase de la QT d'inducció, i van observar que la durada mediana de la neutropènia era menor en el grup FEC-G, el qual va presentar, en aquest cas sí, taxes d'infecció i de NF significativament inferiors a les del grup control (84). Tot i aquesta dada, tampoc es van detectar diferències entre els grups en relació a variables relacionades amb l'evolució de la malaltia (taxa de RC, SG i SLM).

De manera similar, en un AC multicèntric obert, del grup GET-LALA, amb 236 pacients amb LLA de recent diagnòstic en el qual es va administrar FEC-G durant la QT d'inducció, la incidència d'infecció severa, la durada de l'ingrés i els dies fins a la recuperació de neutròfils també van ser inferiors en el grup aleatoritzat a FEC-G, mentre que no es van observar diferències entre els grups en termes de SLM ni SG (85).

Finalment, destaca l'actualització a llarg termini, publicada recentment, dels resultats d'un AC prospectiu, obert, dut a terme a principis dels anys 90 a Suècia, amb 66 pacients aleatoritzats a rebre FEC-G durant el tractament amb QT d'inducció no intensiva, o a no rebre'n, la qual va en direcció oposada als resultats presentats fins ara (86). En aquest cas, no es van observar diferències entre els grups pel que fa a la incidència d'infeccions severes, la mortalitat temprana, la taxa de RC, ni l'adherència al protocol de QT, però la SG a 10 anys va ser significativament superior en el grup aleatoritzat a FEC-G respecte el grup control (19% vs 3%, p=0,029).

En base a l'exposat fins aquest punt, l'administració de FEC-G en els esquemes de QT emprats en la LLA, més complexos que en el cas de la LMA, no impacta en SG, tot i que pot suposar millores en variables clíniques menys potents, com la incidència d'infeccions severes o la reducció dels dies d'hospitalització, les quals poden ser clínicament rellevants en determinats pacients contribuint a millorar-ne la qualitat de vida (88). A diferència de l'evidència disponible en el cas de la LMA, el relativament petit nombre de pacients inclosos en els AC que avaluen l'eficàcia i la seguretat de l'administració de FEC-G associats a la QT en la LLA, fa difícil de concloure'n res definitiu, sobretot, pel que fa referència al potencial impacte dels FEC-G en supervivència (89).

En el context clínic de la LLA és important constatar que els FEC-G poden administrar-se de manera segura durant el

tractament continuat amb corticoides/antimetabolits, sense que aquest fet sembli implicar una major durada de la mielosupressió post-QT (2).

• El grup de treball subscriu l'establert en els protocols PETHEMA per al tractament de la LLA, els quals contemplen l'administració de FEC-G en (consens d'experts):

- profilaxi primària durant la QT d'inducció, quan s'hagi d'administrar tractament intensiu addicional per manca de resposta al primer cicle d'inducció (>5 % de blastes a moll d'os el dia +14 de tractament), el qual comportarà una neutropènia perllongada;
- profilaxi secundària durant els blocs de consolidació, a partir del dia següent de l'administració de la QT, si en algun dels cicles anteriors s'ha registrat un episodi de neutropènia <0,5.10<sup>9</sup>/L.

• En determinats pacients amb LLA o limfoma de Burkitt tractats amb QT intensiva d'inducció o consolidació, associada a alts índexs de neutropènia febril, es pot valorar l'administració de FEC-G en profilaxi primària un cop finalitzada la QT, per tal de reduir la durada de la neutropènia (veure apartat 1).

Taula 11. Administració de FEC-G durant el tractament quimioteràpic en pacients amb LLA

Ref	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats				Validesa/Observacions
					Pàrmetres eficàcia	Grup exptal (n)	Grup ctrl (n)	p HR [IC95%]	
82 87	Holowiecki et al. 2002/ Giebel et al. 2009 PALG 4-96	- AC prospectiu, aleatoritzat, obert. - Pts amb LLA de novo.	64	- Exptal: G-CSF intercurrent durant IND i CONS. - Ctrl: IND i CONS sense suport.		33	31		Edat med: 26,5a.
					Objectius:				
					SG a 2a:	59%	27%	0,048	
					Adherència al protocol de QT: millor en grup exptal				
					SG a 6a*:	43%	31%	0,25	
SLM a 6a*:	41%	21%	0,15						
Med de seguiment en l'actualització (*): 6,3a.									
83	Larson et al. 1998 CALGB 9111	- AC prospectiu, doble-cec, aleatoritzat. - Pts amb LLA de novo.	198	- Exptal: G-CSF post-IND i durant la CONS. - Ctrl: placebo post-IND i durant la CONS.		102	96		Edat med: 35a. Med seguiment: 4,7a. 1 Després del 1r cicle d'IND. 2 Durant 1r cicle de CONS.
					Objectiu ppal:				
					Recuperació RAN (med):	16 d <sup>1</sup> 20 d <sup>2</sup>	22 d <sup>1</sup> 29 d <sup>2</sup>	<0,001 <0,001	
					Objectiu 2i:				
					Febre(med): <sup>1</sup>	3 d	3 d	0,44	
					Hospitalització (med):	22 d <sup>1</sup> 7 d <sup>2</sup>	28 d <sup>1</sup> 3 d <sup>2</sup>	0,02 0,32	
					Taxa de RC:	90%	81%	0,10	
					SLM (med):	2,3 a	1,7 a	0,53	
					SG (med):	2,4 a	1,8 a	0,25	

Ref	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats				Validesa/ Observacions
					Pàrmetres eficàcia	Grup exptal (n)	Grup ctrl (n)	p HR [IC95%]	
84	Geissler et al. 1997	- Fase III, obert, aleatoritzat. - Pts amb LLA de novo.	53	- Exptal: G-CSF durant la IND. - Ctrl: IND sense suport.		25	26		Edat med: 41a. *Després de la 1a fase de la IND.
					Objectius:				
					Recuperació RAN (med):	16 d	26 d	<0,0005	
					Taxa de NF:	12%	42%	0,035	
					Taxa d'infecció:	40%	77%	0,017	
					Taxa de RC*:	96%	80%	0,192	
					SLM a 24m:	46%	55%	0,67	
SG a 28m:	47%	39%	0,96						
86	Hallböök et al. 2009	- AC prospectiu, aleatoritzat, obert. - Pts amb LMA de recent diagnòstic en primera RC.	66	- Exptal: G-CSF durant IND no intensiva. - Ctrl: IND sense suport.		33	33		Edat med: 47a.
					Objectiu ppal:				
					Taxa d'infecció severa:			Diferència NS	
					Objectius 2is:				
					Mortalitat temprana:	3%	9%	NS	
					Taxa de RC:	79%	73%	NS	
					T entre 1r i 2n cicles d'IND:	34 d	35	NS	
					SG a 10a:	19%	3%	0,029	

Exptal: experimental; ctrl: control; Pts: pacients; AC: assaig clínic; LLA: leucèmia limfoblàstica aguda; ppal: principal; G-CSF: factor estimulant de colònies granulocítiques; IND: QT d'inducció a la remissió; CONS: QT de consolidació; QT: quimioteràpia; RAN: recompte absolut de neutròfils; SG: supervivència global; SLM: supervivència lliure de malaltia; RC: remissió completa; NF: neutropènia febril; d: dies; mesos; a: any; med: mediana; t: temps.

## 9. ÚS DE FEC-G EN EL TRASPLANTAMENT DE PROGENITORS HEMATOPOÈTICS

### 9.1. Mobilització de progenitors hematopoètics de sang perifèrica

Els progenitors hematopoètics de sang perifèrica (PSP) han gairebé substituït als progenitors obtinguts per aspiració medul·lar en els trasplantaments de precursors hematopoètics (TPH) autòlegs, alhora que són la font de progenitors hematopoètics (PH) en la majoria dels TPH al·logènics. El trasplantament de PSP (TPSP) presenta una sèrie d'avantatges respecte el trasplantament de precursors obtinguts per aspiració medul·lar (TMO) (90,91):

- » l'obtenció dels PH no requereix anestèsia;
- » generalment s'aconsegueixen més PH que per aspiració medul·lar, evitant el discomfort causat per la necessitat de realitzar múltiples aspiracions;
- » la recuperació de l'hemopoesi post-TPH s'aconsegueix més ràpidament, associant-se a menys incidència d'infeccions i de morts relacionades amb el trasplantament
- » en el context de l'auto-TPH, els PSP solen contenir menys cèl·lules neoplàsiques que els PH obtinguts de medul·la òssia (MO);
- » i en relació a l'al·lo-TPH, els PSP mobilitzats tenen 10 vegades més cèl·lules T que els aspirats medul·lars, alhora que es tracta d'un mètode menys agressiu pel donant.

El principal inconvenient dels PSP és que es troben en molt poca quantitat en circulació (<0,05% dels leucòcits circulants són CD34+), de manera que la seva recolecció en quantitats adequades a través de l'afèresi requerirà d'una mobilització prèvia dels PH a sang perifèrica (90). Tot i no existir unanimitat al respecte i que TPH realitzats amb recomptes inferiors han assolit implants estables, es considera que la cel·lularitat mínima a recolectar per un auto-TPH hauria de ser de 2-4.106 CD34+/kg, mentre que en el cas de l'al·lo-TPH no està tan ben establert, ja que dependrà de la modalitat del TPH (miel. loablatiu, no miel. loablatiu, manipulació dels progenitors, etc)(92). El mecanisme d'alliberació a sang perifèrica dels PH després d'alguna de les estratègies de mobilització no està totalment descrita, tot i que a nivell molecular, se sap que és conseqüència de canvis en els mecanismes d'adhesió de les cèl·lules hematopoètiques al seu microambient a la MO (92).

#### 9.1.1. En el TPH autòleg o autogènec:

En l'auto-TPH, s'han utilitzat diverses estratègies de mobilització de PH a sang perifèrica, desde l'administració de QT no meloablative sola, FEC sols, FEC associats a QT o nous agents.

La introducció dels FEC-G com a règim estàndard de mobilització de PH en la pràctica clínica va sorgir de l'observació de que la seva administració durant la recuperació post-QT incrementava els PSP (92). Així, mentre la QT sola s'associava a un increment d'entre 5 i 15 vegades dels PSP respecte el valor basal, la combinació de QT i FEC propiciava un augment de les cèl·lules CD34+ de fins el 6% dels leucòcits circulants (90).

Els protocols de mobilització contemplen l'administració de múltiples dosis de FEC-G en dies consecutius abans de l'afèresi, ja que es va demostrar tant en voluntaris sans com en pacients, que 2 dosis diàries de FEC-G proporcionaven major rendiment en la recollida de PSP que l'administració en dosi única diària (93,94). Amb l'objectiu de millorar la comoditat dels règims de mobilització, alguns AC han avaluat l'eficàcia i la seguretat d'administrar peg-filgrastim associat a QT en aquest context (95,96,97), tot i que actualment, l'únic FEC-G aprovat per les agències reguladores per a la mobilització de PH és filgrastim.

En l'auto-TPH, l'exposició prèvia del pacient a determinats tractaments (QT, irradiació) pot associar-se a un dany medul·lar que dificulti la mobilització i la posterior recollida de prou PSP, de manera que, en la mesura del possible, és més eficient dur-les a terme en estadi inicials de la malaltia (94,98). Tot i així, per assolir una recollida de PSP adequada en pacients que mobilitzen de manera insuficient amb les pautes de FEC-G estàndard, actualment existeixen altres estratègies de rescat utilitzades en la pràctica clínica, com són l'associació de FEC-G i QT, i l'administració de nous agents.

Les pautes de rescat amb FEC-G combinat amb QT, administrades amb l'objectiu d'incrementar l'eficiència en la mobilització de PSP prèvia a un auto-TPH, milloren la recol·lecció de PH, tot i que s'associen a un risc superior d'infeccions, neutropènia i hospitalització (92). Una anàlisi retrospectiva de 1834 pacients sotmesos a auto-TPH, amb LNH, LH o mieloma múltiple (MM), va mostrar que el règim de FEC-G/QT era més efectiu que FEC-G en monoteràpia en la mobilització de cèl·lules CD34+ (recol·lecció mediana de cèl·lules CD34+ superior en el grup FEC-G/QT), tot i que la taxa de fracàs en la primera mobilització (recol·lecció de PSP <2.106 CD34+/kg) va ser similar en els 2 grups (18,8% vs 18,6% en el grup FEC-G sol; p=0,984)(99). Per altra banda, malgrat la QT prèvia al TPH pot tenir un paper en l'eliminació de malaltia residual potencialment present, els resultats no demostren que l'associació de QT a les pautes de mobilització amb FEC-G imapti en SLM ni en SG, alhora que s'observa que els règims de mobilització amb QT condicionen unes pautes de recol·lecció de PSP menys previsible que els esquemes sense QT (92).

Actualment es disposa d'un nou fàrmac aprovat en combinació amb FEC-G per a la obtenció de PSP prèvia a un auto-TPH, en pacients amb limfoma i MM refractaris a les pautes de mobilització habituals, que podria suposar una alternativa per aquells pacients els PH dels quals mobilitzen amb dificultat. Es tracta de plerixafor, antagonista selectiu reversible del receptor de quimiocina CXCR4 que bloqueja la unió del factor derivat de les cèl·lules estromals • (SDF-1•), indicat per a la mobilització de PH en pacients que no hagin aconseguit mobilitzar un número suficient de PSP amb els esquemes habituals (100). L'autorització d'aquest nou fàrmac en combinació amb FEC-G (veure descripció de l'esquema en la taula 12) s'ha dut a terme en base als resultats de 2 AC pivotals, fase III, controlats amb placebo, en pacients amb LNH i MM candidats a mobilització en primera línia (taula 12)(101,102), tot i que la indicació aprovada és en pacients refractaris als règims de mobilització habituals. La causa d'aquesta discrepància radica en els interrogants que la EMEA planteja sobre la possibilitat que plerixafor mobilitzi també cèl·lules tumorals, hipòtesi que no queda contradita en cap dels 2 fases III, per manca de dades a llarg termini (100). A l'espera de dades madures de supervivència que confirmen que plerixafor presenta una relació benefici-risc favorable, l'EMEA ha considerat adequat restringir la seva indicació a pacients mobilitzadors pobres, que no hagin aconseguit prou PSP per a la realització de l'auto-TPH amb una pauta d'estimulació amb FEC-G o FEC-G/QT, per als quals, aquest fàrmac suposaria disposar d'una alternativa per poder assolir l'objectiu final de l'auto-TPH.

En aquest sentit, el laboratori fabricant de plerixafor, abans de la seva autorització, va establir un programa d'ús compassiu per a l'administració de plerixafor en la mobilització de PSP en pacients amb LNH, MM i LH refractaris a altres règims, els resultats del qual poden aportar evidència referent a l'ús d'aquest nou agent en la indicació pròpiament aprovada. D'acord amb aquest programa, i segons les dades publicades en 115 pacients, el percentatge de pacients refractaris als esquemes habituals que assoliren mobilitzacions  $\geq 2.106$  cèl·l/kg amb plerixafor associat a FEC-G de rescat, va ser del 60,3% en els pacients amb LNH, 71,4% en el grup amb MM, i 76,5% en els pacients amb LH (103).

### 9.1.2. En el TPH al·logènic:

En relació a l'al·lo-TPH, la mobilització de PSP amb FEC-G també és actualment l'estratègia estàndard per a la seva posterior recol·lecció i trasplantament. Tot i així, la substitució del TMO per part d'aquesta pràctica va ser posterior a l'ocorregut en l'auto-TPH, a causa de la controvèrsia sobre el seu impacte en relació a la incidència d'EICH, mortalitat o control de la malaltia, entre d'altres variables. L'any 2005 es va publicar un metanàlisi amb dades individuals de pacients, amb 9 AC i 1111 pacients adults, el qual aportava evidència important sobre l'impacte de l'al·lo-TPH respecte el TMO en l'evolució de la malaltia (104). D'acord amb els seus resultats, el TPSP s'associa significativament a menys temps de recuperació del RAN i de plaquetes (OR=0,31 [IC95% 0,25-0,38] i OR=0,52 [IC95% 0,44-0,61, respectivament]), a una reducció de la taxa de recaiguda a 3 anys (OR=0,71 [IC95% 0,54-0,93]), i a una SLM a 3 anys superior (OR=0,80 [IC95% 0,67-0,97]) que el TMO. Tot i així, no s'observa benefici significatiu del TPSP respecte TMO en SG (OR=0,87 [IC95% 0,72-1,06]), alhora que la incidència d'EICH aguda grau III-IV i crònica és superior en els pacients que reben un TPSP (OR=1,39 [IC95% 1,03-1,88] i OR=1,92 [1,47-2,49], respectivament).

Malgrat aquests resultats controvertits, els PSP s'utilitzen per a l'al·lo-TPH en la pràctica clínica, pels avantatges descrits inicialment i per l'impacte positiu en variables intermitges demostrat en el metanàlisi. En aquest cas, l'objectiu del règim de mobilització serà aconseguir una migració de PSP important, que permeti realitzar els mínims procediments d'afèresi possible i reduir al màxim l'exposició del donant al FEC-G (91). I és que a nivell de seguretat cal tenir en compte que s'han reportat efectes adversos greus amb l'administració de FEC-G en donants sans, tipus complicacions tromboembòliques, accidents cerebrovasculars, reaccions anafilàctiques o alguns casos de ruptura esplènica (91). Per aquest motiu és important disposar del consentiment informat del donant de PSP abans de l'administració del FEC-G.

L'evidència disponible indica que la mobilització de PSP en donants sans és depenent de la dosi i l'esquema, de manera

que, tenint present els aspectes de seguretat i d'eficàcia així com les característiques farmacocinètiques de filgrastim, sembla que l'administració d'entre 10-16µg/kg/dia dividit en 2 dosis, i durant 4 o 5 dies, és el que millor relació eficiència recol·lectora-risc tindria (91). Per últim, atesos els potencials riscos d'aquest procediment, caldrà sol·licitar el consentiment informat del donant i dur a terme un seguiment clínic durant un període de com a mínim 5 anys.

A partir de l'evidència disponible, les pautes de mobilització de PSP recomanades pel grup, en el context del TPH, són les següents:

Trasplantament autòleg:	<p><b>Pautes de mobilització de PSP (IIA):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>FEC-G 10µg/kg/12h sc x 5-7 dies.</li> <li>Ciclofosfamida (1,5 g/m<sup>2</sup> iv per 1 dia) + FEC-G 5µg/kg/12h sc a partir del segon dia i fins a la recol·lecció de progenitors (monitorització de cèl·lules CD34 a sang perifèrica a partir de xifra de leucòcits &gt;1x10<sup>9</sup>/L i inici de les afèresis a partir de xifra de CD34+ = 10/µL).</li> </ul>
	<p><b>Pautes de mobilització de rescat amb FEC-G i quimioteràpia associada (IIIB):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>En LNH: <ul style="list-style-type: none"> <li>ESHAP + FEC-G 5µg/kg/dia sc a partir del dia +1 de la finalització de la QT i fins a la recol·lecció de progenitors, aproximadament el dia +9 (monitorització de cèl·lules CD34 a sang perifèrica a partir de xifra de leucòcits &gt;1x10<sup>9</sup>/L i inici de les afèresis a partir de xifra de CD34+ = 10/µL).</li> <li>Ifosfamida + Etopòsid + Prednisona + FEC-G 5µg/kg/dia sc a partir del dia +1 de la finalització de la QT i fins a la recol·lecció de progenitors (monitorització de cèl·lules CD34 a sang perifèrica a partir de xifra de leucòcits &gt;1x10<sup>9</sup>/L i inici de les afèresis a partir de xifra de CD34+ = 10/µL).</li> </ul> </li> <li>En LMA: citarabina + FEC-G 5µg/kg/dia sc a partir del dia +1 de la finalització de la QT i fins a la recol·lecció de progenitors (monitorització de cèl·lules CD34 a sang perifèrica a partir de xifra de leucòcits &gt;1x10<sup>9</sup>/L i inici de les afèresis a partir de xifra de CD34+ = 10/µL).</li> </ul>
	<p><b>Pauta de mobilització en pacients refractaris a les pautes de mobilització estàndard (IIA):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>En MM i limfomes: FEC-G 10µg/kg/24h sc al matí x 4 dies (màxim 7 dies) + Plerixafor 240µg/kg/24h (màxim 40mg/dia)(105) sc 6-11h abans de l'afèresi, des del 4t dia de FEC-G i màxim 4 dosis (veure esquema taula 12).</li> </ul>
Trasplantament al·logènic	<p><b>Pautes de mobilització de PSP en donant sa (IIIB):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>FEC-G 5µg/kg/12h sc x 5 dies.</li> <li>Si el pes de receptor és &gt; pes del donant: FEC-G 8-10µg/kg/12h sc x 5 dies.</li> </ul>

## 9.2. Administració de FEC-G després del TPH per reduir la durada de la neutropènia

### 9.2.1. Post-auto-TPH:

Els FEC-G s'han administrat en el post-trasplantament en pacients sotmesos a auto-TPSP, amb l'objectiu d'accelerar la recuperació hemoperifèrica. En un AC doble cec però amb pocs pacients (n=38), aleatoritzats a rebre filgrastim a dosis baixes (50µg/m<sup>2</sup>) o placebo a partir del primer dia post-auto-TPSP i fins a la recuperació del RAN (>0,5.10<sup>9</sup>/L), es va observar que el FEC-G post-TPH s'associava a una reducció significativa del temps necessari per a la recuperació del RAN (10 dies vs 14, p<0,0001), fet que condicionava una menor necessitat de tractament antibiòtic iv (68% vs 89% en el grup placebo), una menor durada de la febre i una disminució significativa dels dies d'hospitalització (13 dies amb FEC-G vs 16, p<0,001)(taula 13)(106). Així es conloïa que l'administració de FEC-G post-auto-TPSP suposava un estalvi en termes d'hospitalització i de costos mèdics totals.

Tot i així, mentre l'ús de FEC-G per a la mobilització de PSP en l'auto i l'al·lo-TPH, així com per a reduir la durada de la neutropènia post-auto-TPH, són pràctiques ben establertes, el seu paper després d'un al·lo-TPH no està tan clarament definit (2).

### 9.2.2. Post-al.lo-TPH:

Una anàlisi econòmica basada en els resultats d'un AC fase III publicat per Bishop et al, en el que 50 pacients sotmesos a al.lo-TPSP van ser aleatoritzats a rebre filgrastim (10µg/kg/dia) o placebo a partir del dia del TPH per accelerar la recuperació hemoperifèrica, va demostrar que, tot i que el FEC-G reduïa en 4,5 dies la neutropènia post-al.lo-TPH, en aquest cas no s'associava a menys dies d'hospitalització (21 amb FEC-G vs 22 amb placebo), a menys necessitat de tractament antibiòtic iv (16 dies vs 18 dies, p=NS) ni a menors necessitats transfusionals (veure taula 13)(107,108). D'aquesta manera, el cost adicional de l'administració de FEC-G post-al.lo-TPH no es compensava amb un estalvi en els costos mèdics derivats dels 4,5 dies de millora en la durada de la neutropènia i, per tant, el seu ús no estaria plenament justificat.

Per altra banda, a part d'aquests criteris de cost-eficàcia, hi ha controvèrsia sobre la seguretat d'administrar FEC-G després d'un al.lo-TPH, ja que el seu ús en aquest context s'ha relacionat en alguna publicació amb un augment de la incidència d'EICH greu i amb una disminució de la supervivència (2). En una avaluació retrospectiva amb 1789 pacients sotmesos a al.lo-TMO i 434 a al.lo-TPSP, l'administració de FEC-G post-al.lo-TMO va associar-se a un increment de la incidència d'EICH aguda grau II-IV (50% amb FEC-G vs 39% pel grup control, RR=1,33 [IC95% 1,08-1,64]) i crònica (37% vs 28%, RR=1,29 [IC95% 1,02-1,61]), amb un augment de la mortalitat relacionada amb el trasplantament a 2 anys (27% vs 17%, RR=1,73 [1,3-2,32]) i amb una disminució de la supervivència (SG a 2 anys 48% pel grup FEC-G vs 58% del grup control, RR=0,59 [IC95% 0,46-0,75]), respecte els pacients no tractats amb FEC-G després de l'al.lo-TMO (109). Destaca, però, que aquests efectes negatius del FEC-G post-TPH no es van evidenciar en el grup de pacients sotmesos a al.lo-TPSP; de la mateixa manera que en el fase III prèviament comentat publicat per Bishop et al, les diferències en termes d'incidència d'EICH i de supervivència, no van ser significativament diferents entre els grups FEC-G post-al.lo-TPSP i control (taula 13)(107).

Els resultats d'una anàlisi retrospectiva publicada posteriorment, amb 2719 pacients sotmesos a al.lo-TPH, inclosos en els registres del Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR), van en la direcció oposada al comentat anteriorment (110). Després d'una mediana de seguiment de més de 30 mesos, l'inici de tractament amb FEC-G durant els 7 dies posteriors a l'al.lo-TPH (TMO i TPSP) reduïa el període de neutropènia post-TPH, però, en aquest cas, sense afectar significativament la mortalitat relacionada amb el trasplantament ni impactar en la incidència d'EICH aguda grau II-IV o crònica, amb independència del tipus d'empelt (taula 13). L'anàlisi multivariant confirmava en aquesta avaluació que l'administració de FEC-G després de l'al.lo-TPH no condicionava el risc d'EICH ni la supervivència, i que, per tant, l'acceleració de la recuperació hemoperifèrica amb FEC-G després de l'al.lo-TPH no suposava cap inconvenient però tampoc cap benefici a llarg termini.

### 9.2.3. Post-TPH de sang de cordó umbilical:

La sang de cordó umbilical (SCU) constitueix una font alternativa de PH, especialment atractiva en pacients que precisen un trasplantament urgent, ja que no es requereix una compatibilitat amb el receptor tan estreta com en el cas dels PH d'origen medullar (111). La facilitat en la obtenció dels PH, la manca de risc pel donant, la menor reactivitat immunològica que comporta menor incidència d'EICH i que permet utilitzar SCU no totalment histocompatible, així com un menor risc de transmissió de malalties infeccioses, són alguns dels avantatges de la utilització de PH de SCU. Tot i així, el TPH de SCU (TSCU) presenta alguns inconvenients que han limitat el seu ús, especialment en pacients adults, en els quals es disposa de menys evidència que en pacients pediàtrics (112,113,114,115). L'inconvenient principal, a part de la manca d'experiència a llarg termini, és la presència d'un número limitat de PH en les unitats de SCU, que pot resultar insuficient per assegurar una reconstitució completa de l'hematopoesi en pacients de pes elevat, alhora que retarda la recuperació hemoperifèrica, incrementant la durada d'hospitalització i els requeriments transfusionals dels pacients trasplantats. Per tal de minimitzar aquest retard en la recuperació del RAN i les conseqüències que d'ell poguessin derivar-se, de manera anàloga als TPH d'origen medullar, l'administració de FEC-G post-TSCU sembla tenir un impacte positiu en la reducció del temps necessari per a la recuperació hemoperifèrica, tot i la poca evidència a llarg termini disponible (116,117).

- Es recomana administrar FEC-G per accelerar la recuperació hemoperifèrica després d'un auto-TPH, a partir del dia +7, a dosis de 5µg/kg/dia sc fins que el recompte de neutròfils es mantingui >1.10<sup>9</sup>/L durant 2 dies consecutius (IIA).
- En el cas d'auto-TPH per LMA, no hi ha evidència que suporti el seu ús, de manera que l'administració de FEC-G es reservarà per aquells casos de neutropènia perllongada post-TPH o sepsi greu que posi en perill la vida del malalt (consens d'experts).

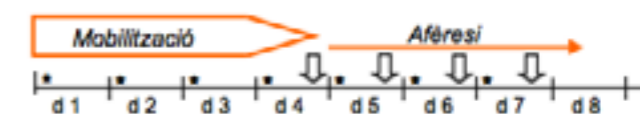
- Davant la controvèrsia en relació a la seguretat de l'administració de FEC-G després de l'al.lo-TPH, només es recomana la seva administració en els protocols de condicionament d'intensitat reduïda a partir del dia +14, si el malalt no ha iniciat la recuperació hemoperifèrica (consens d'experts).
- En el TPH de sang de cordó umbilical, el FEC-G s'inicia a partir del dia +7 (consens d'experts).

Taula 12. Plerixafor per a la mobilització de PSP per a l'auto-TPH.

Ref	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats				Validesa/Observacions
					Pàrmetres eficàcia	Grup exptal (n)	Grup ctrl (n)	p HR [IC95%]	
101	DiPersio et al. 2009	- Fase III, aleatoritzat, doble-cec. - Pts amb MM candidats a mobilització en 1ª línia per auto-TPH.	302	Mobilització amb:  - Exptal: G-CSF 10µg/kg/d x 8d + plerixafor 240µg/kg/d a partir del d 4 x 4d o fins recol.lecció ≥6.106 cèl/kg.  - Ctrl: G-CSF 10µg/kg/d x 8d + placebo.		148	154		Pauta G-CSF control < a dosi estàndard.  * Després de rescat amb pauta exptal: 100% mobilitzen correctament.
					Objectius ppals:				
					Pts amb CD34+ ≥6.106 cèl/kg en ≤2d afèresis:	71,6%	34,4%	<0,001	
					Dies x recol.lectar ≥6.106 cèl/kg (med):	1d	4d	<0,001	
					Objectius 2is:				
					Pts amb CD34+ ≥6.106 cèl/kg en ≤4d afèresis:	75,7%	51,3%	<0,001	
					Pts amb CD34+ ≥2.106 cèl/kg en ≤4 afèresis:	95,3%	88,3%	0,031	
					Med cèl CD34+ trasplantades(cèl/kg):	5,37. 106	3,98. 106	-	
					SG a 12m:	95,3%	96,1%		
					Pts amb mobilització subòptima:	7*	0		
102	DiPersio et al. 2009	- Fase III, aleatoritzat, doble-cec. - Pts amb LNH candidats a 1ª mobilització per auto-TPH.	302	Mobilització amb:  - Exptal: G-CSF 10µg/kg/d x 8d + plerixafor 240µg/kg/d a partir del d 4 x 4d o fins ≥5.106 cèl/kg.  - Ctrl: G-CSF 10µg/kg/d x 8d + placebo.		150	148		Pauta G-CSF control < a dosi estàndard.  * Després de rescat amb pauta exptal: 59,7% mobilitzen correctament.
					Objectius ppals:				
					Pts amb CD34+ ≥5.106 cèl/kg en ≤4 afèresis:	59,3%	19,6%	<0,001	
					Dies x recol.lectar ≥5.106 cèl/kg (med):	3d	na	<0,001	
					Objectius 2is:				
					Pts amb CD34+ ≥2.106 cèl/kg en ≤4 afèresis:	86,7%	47,3%	<0,001	
					Med cèl CD34+ trasplantades(cèl/kg):	5,41. 106	3,85. 106	<0,001	
					SG a 12m:	88%	87,2%		
					Pts amb mobilització subòptima:	10*	52*		

### Esquema de mobilització amb plerixafor+FEC-G:

- G-CSF 10µg/kg/d sc al matí (màx 7d)
- Plerixafor 240µg/kg/d sc 6-11h abans de l'afèresi (màx 4)



Exptal: experimental; ctrl: control; G-CSF: factor estimulant de colònies granulocítiques; Pts: pacients; LNH: limfoma no Hodgkin; auto-TPH: trasplantament autòleg de progenitors hematopoètics; ppal: principal; d: dies; m: mesos; med: mediana; na: no avaluable; mobilització subòptima: <2.106 cèl/kg en ≤4 afèresis.

Taula 13. Evidència sobre l'ús de FEC-G per a la recuperació hemoperfèrica després del TPH.

Ref	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats			Validesa/Observacions
					Pàrmetres eficàcia	Grup exptal (n)	Grup ctrl (n)	
106	Mc Quaker et al. 1997	- AC aleatoritzat, doble-cec. - Pts amb desordres limfoproliferatius, sotmesos a auto-TPSP.	38	- Exptal: G-CSF 50µg/m <sup>2</sup> /d del dia +1 fins RAN >0,5.10 <sup>9</sup> /L.  - Ctrl: placebo post-TPSP.		19	19	
					Objectius:			
					D fins RAN>0,5.10 <sup>9</sup> /L (med):	10	14	<0,0001
					% pts que requereixen Atb iv:	68%	89%	
					% pts que requereixen amfo:	16%	58%	0,029
				Dies hospitalització:	13	16	0,0003	
107	Bishop et al. 2000	- Fase III, aleatoritzat, doble-cec. - Pts sotmesos a al.lo-TPSP.	50	- Exptal: G-CSF 10µg/kg/d del dia 0 fins RAN >1.10 <sup>9</sup> /L x 3d.  - Ctrl: placebo post-TPSP.		26	24	
					Objectius:			
					D fins RAN>0,5.10 <sup>9</sup> /L (med):	10,5	15	0,0082
					EICH aguda grau II-IV:	48%	61%	0,41
					EICH crònica*:	58%	45%	0,53
					SG a 100d:	73%	83%	0,50
						26	24	
					EICH aguda:	52%	60%	NS
					SG a 100d:	74%	86%	NS
					D hospitalització (med):	21	22	0,82
Dies de NPT (med):	6,5	5,5	0,73					
Dies de ttx Atb (med):	16	18	0,42					
Cost total (ingrés +ambulatori):	76.577\$	78.577\$	0,93					
108	Stinson et al. 2000	- Anàlisi farmacoeconòmica.	1789 (al.lo-TMO)	- Exptal: G-CSF just després del TPH.  - Ctrl: no G-CSF post-TPH.		501	1288	
					Objectius:			
					D fins RAN>0,5.10 <sup>9</sup> /L (med):	16	20	RR 1,67 [1,39-2,00]
					EICH aguda grau II-IV:	50%	39%	RR 1,33 [1,08-1,64]
					EICH crònica:	37%	28%	RR 1,29 [1,02-1,61]
					MRL a 2a:	27%	17%	RR 1,73 [1,3-2,32]
					SG a 2a:	48%	58%	RR 0,59 [0,46-0,75]
						175	259	
					D fins RAN>0,5.10 <sup>9</sup> /L (med):	12	15	0,0035 RR 1,49
					EICH aguda grau II-IV:	33%	35%	0,43
					EICH crònica:	54%	53%	0,58
					MRL a 2a:	19%	18%	0,71
					SG a 2a:	52%	47%	0,68

Ref	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats			Validesa/Observacions
					Pàrmetres eficàcia	Grup exptal (n)	Grup ctrl (n)	
110	Khoury et al. 2006	- Anàlisi retrospectiva amb 2719 pts.  - Pts amb LMA i LMC, sotmesos a al.lo-TPH.	675 (al.lo-TMO DnE)	- Exptal: G-CSF iniciat en els 7d després del TPH.  - Ctrl: no G-CSF post-TPH.		270	405	
					Objectius:			
					D fins RAN>0,5.10 <sup>9</sup> /L (med):	16	20	<0,001
					D hospitalització (med):	34	31	0,24
					EICH aguda grau II-IV:	52%	50%	RR 0,83 [0,65-1,04]
					EICH crònica:	35%	39%	RR 0,85 [0,63-1,15]
					MRL:			RR 0,79 [0,60-1,03]
					SG:			RR 0,83 [0,67-1,03]
						216	393	
					D fins RAN>0,5.10 <sup>9</sup> /L (med):	13	16	<0,001
					D hospitalització (med):	24	23	0,4
					EICH aguda grau II-IV:	42%	35%	RR 1,24 [0,95-1,62]
					EICH crònica:	46%	41%	RR 1,24 [0,94-1,63]
					MRL:			RR 1,18 [0,86-1,63]
					SG:			RR 1,07 [0,84-1,37]

AC: assaig clínic; exptal: experimental; ctrl: control; ppal: principal; G-CSF: factor estimulant de colònies granulocítiques; Atb: antibiòtic; NPT: nutrició parenteral total; amfo: amfotericina B; Pts: pacients; al.lo: al.logènic; TPSP: trasplantament de progenitors hematopoètics de sang perifèrica; TMO: trasplantament de precursors d'origen medul·lar; DnE: donant no emparentat; TPH: trasplantament de progenitors hematopoètics; LAM: leucèmia mieloide aguda; LAL: leucèmia limfoblàstica aguda; LMC: leucèmia mieloide crònica; EICH: malaltia de l'empelt contra l'hoste; RAN: recompte absolut de neutròfils; MRL: mortalitat relacionada amb el trasplantament; d: dies; m: mesos; a: anys; med: mediana; ttx: tractament.

## 10. ÚS DE FEC-G EN ALTRES SITUACIONS DE NEUTROPÈNIA

### 10.1. NEUTROPÈNIA CRÒNICA:

La neutropènia crònica (NC) es defineix com aquella situació clínica que es presenta amb un recompte absolut de neutròfils (RAN) per sota de  $0,5 \cdot 10^9/L$  que dura mesos o anys. Segons l'origen o el comportament clínic, es defineixen diversos tipus de NC:

- » **1. Neutropènia severa congènita:** grup al qual pertanyen la síndrome de Kostmann i la síndrome de Shwachman-Diamond, més freqüents en pediatria. Són un tipus de neutropènies que, per al seu maneig terapèutic, acostumen a requerir dosis més altes de FEC-G que la resta de NC (118,119)(Taula 14).

D'acord amb els resultats de seguiment a llarg termini dels pacients inclosos en el Registre Internacional de Neutropènies Cròniques, els pacients amb neutropènies congènites presenten un risc més elevat que la resta de NC de desenvolupar SMD (10% dels pacients aproximadament)(118,119)(Taula14). Per aquest motiu, aquells casos de neutropènies congènites en què sigui necessari administrar dosis de FEC-G superiors als  $8-10\mu g/kg/dia$ , en situacions de tractament continuat o en cas de pacients no responedors, es recomana dur a terme un seguiment estret per part d'hematòlegs experts amb l'objectiu de detectar l'aparició de SMD afegides que puguin presentar-se. Tot i així, no s'ha establert una clara relació de causalitat entre el desenvolupament d'aquestes SMD i el tractament amb FEC-G, i es pensa que l'aparició d'aquesta síndrome en pacients amb neutropènia congènita pot estar relacionada amb la patologia que ocasiona la pròpia neutropènia, per un defecte en la cèl.lula progenitora.

- » **2. Neutropènia cíclica:** es tracta d'una situació clínica que cursa amb episodis de neutropènia cada 3 setmanes, acompanyada d'afes orals. En aquest cas, el seguiment clínic requerirà una avaluació amb hemograma cada 2-4 setmanes, a causa de les oscil·lacions de la pròpia malaltia. Segons el Registre Internacional prèviament comentat, el risc de desenvolupament de SMD en aquest grup de NC està al voltant de l'1% (118)(Taula 14).
- » **3. Neutropènia idiopàtica i neutropènia autoimmunitària:** en aquest tipus de NC, englobades sovint sota el terme general de neutropènies idiopàtiques atès el seu comportament clínic similar, es recomana fer tractament amb FEC-G a la dosi mínima que permeti assolir una xifra de neutròfils al voltant dels  $1 \cdot 10^9/L$ , amb dosis diàries, cada 48h o cada 72h, segons les necessitats. Aquestes dosis baixes seran eficaces i permetran evitar la febre i els dolors ossis.
- » **4. Neutropènia crònica associada a tractaments mielosupressors:** les NC iatrogèniques (neutropènies que persisteixen més enllà de 3 mesos després del darrer cicle de QT) o diferides no són infreqüents d'ençà de la incorporació de determinats tractaments a la pràctica clínica diària, sobretot en l'àmbit de l'hematologia, com seria el cas dels règims en combinació amb fludarabina i/o rituximab (120,121,122,123,124)(Taula 15), especialment en pacients amb leucèmia limfàtica crònica (LLC) que a més associen fenòmens autoimmunitària.

Les NC associades al rituximab es donen sovint de forma diferida, amb RAN que poden estar per sota dels  $0,5 \cdot 10^9/L$  (120,121,122,123,124)(Taula 15). S'ha postulat que el mecanisme subjacent al desenvolupament d'aquesta NC diferida podria ser l'augment de BAFF (factor estimulant de la limfopoesi B)(125), responsable de la inhibició del creixement de les colònies granulopoètiques, i el desequilibri dels components limfoides, associant-se a una disminució de les immunoglobulines. En una sèrie descrita per Lai et al amb 121 pacients tractats amb R-CHOP, el 13,2% van presentar neutropènies diferides grau 3-4, amb una durada mediana de la neutropènia de 69 dies (3-349)(120)(Taula 15). El 56% d'aquests pacients van rebre tractament amb FEC-G i solament 1/121 va presentar un episodi infecciós no greu.

Per la seva banda, l'etiologia de les NC associades al tractament amb fludarabina sembla estar més relacionada amb una noxa a la cèl.lula mare, derivada de l'alteració en la reparació del DNA promoguda per l'agent quimioteràpic. En aquest context, en un estudi retrospectiu amb 61 pacients tractats amb fludarabina en combinació, es va detectar una incidència de neutropènia perllongada del 26% (incidència de neutropènia grau 3-4 del 15%), amb una durada mediana de 9 mesos (121)(Taula 15). El 9,8% dels pacients amb NC van rebre tractament amb FEC-G, i a nivell de complicacions infeccioses, es va registrar un episodi infecciós en el 19% dels pacients amb neutropènia (incidència del 8% d'episodis infecciosos considerats com a greus).

La taula 15 recull els resultats d'altres estudis que han avaluat el paper dels FEC-G en les neutropènies diferides per rituximab i fludarabina.

El benefici concret de l'administració de FEC-G en aquestes situacions de NC associades al tractament quimioteràpic està poc avaluat, de manera que les dosis a utilitzar no estan ben definides. Així mateix, l'ús de FEC-G únicament no sol ser suficient per evitar l'aparició d'aquestes citopènies diferides que poden comprometre la finalització del tractament quimioteràpic, i és per això que diversos autors proposen avaluar règims de QT alternatius que minimitzin l'aparició d'aquesta complicació, com podrien ser esquemes amb dosis baixes de fludarabina o tractaments seqüencials, especialment en grups de més risc, com els pacients afectes de LLC majors de 65 anys (126,127,128).

- En pacients amb neutropènia crònica diferida o iatrogènica es recomana administrar FEC-G com a profilaxi secundària després d'un episodi infecciós mentre es mantingui la situació de neutropènia. En casos de neutropènies llargues amb recompte absolut de neutròfils  $<0,5 \cdot 10^9/L$ , valorar l'administració de FEC-G com a profilaxi primària (consens d'experts).
- Seguint una estratègia similar a l'emprada en la dosificació dels FEC-G en les neutropènies cròniques congènites, es recomana administrar la dosi mínima eficaç que permeti mantenir un recompte de neutròfils  $>0,5 \cdot 10^9/L$  (consens d'experts).

### Ús de FEC-G en dones embarassades i neutropènia crònica greu

Tot i ser considerat un fàrmac de categoria C de la FDA (no hi ha estudis en humans ni en animals, o els estudis en animals han demostrat un efecte advers sobre el fetus però no hi ha estudis clínics adequats en dones embarassades), en determinades situacions es pot plantejar la necessitat de valorar l'administració de FEC-G en pacients embarassades amb neutropènia crònica greu. L'evidència al respecte és molt escassa, i prové de sèries de casos.

En els resultats de seguiment dels pacients inclosos en el Registre Internacional de Neutropènies Cròniques, publicat per Dale et al, s'inclouïa el cas de 20 pacients amb neutropènia crònica greu que van rebre FEC-G durant l'embaràs (119). La dosi mediana rebuda va ser de  $2,7\mu g/kg/dia$ , administrada diàriament o a dies alterns durant una mediana de dos trimestres. De les 20 embarassades exposades a FEC-G, 13 van donar a llum nadons nascuts vius, tots ells sense anormalitats físiques o complicacions majors. En el mateix Registre es van incloure també 105 embarassades amb neutropènia crònica greu que no van ser exposades a FEC-G, 77 de les quals van tenir nadons nascuts vius i 5 nounats amb complicacions mèdiques majors. La proporció d'abortaments espontanis va ser del 40% en les pacients amb neutropènia crònica greu que no van rebre FEC-G i del 15% en les pacients que van rebre FEC-G.

Per altra banda, es disposa d'informació sobre el tractament i els resultats d'una altra sèrie de casos amb 31 pacients amb neutropènia crònica greu que van rebre FEC-G durant l'embaràs (129). La dosi mediana també va ser de  $2,7\mu g/kg/dia$  ( $0,2-12,0\mu g/kg/dia$ ) administrada diàriament, a dies alterns, setmanalment o segons les necessitats, durant una mediana de dos trimestres. En comparar les pacients exposades i les no exposades a FEC-G incloses en la sèrie, la taxa de nascuts vius corresponent al grup de dones tractades amb FEC-G va ser del 70%, idèntica a la de les dones embarassades que no van rebre FEC-G per al tractament de la seva neutropènia crònica greu ( $n=139$ ). Els abortaments espontanis també van ser més freqüents en les dones no tractades amb FEC-G (22% respecte el 13%) i només es van observar complicacions en els neonats nascuts de pacients que no havien rebut FEC-G (4% dels naixements).

- Davant la manca d'evidència al respecte, i tenint en compte que es tracta d'un fàrmac de categoria C de la FDA, caldrà valorar individualment la relació benefici potencial-risc fetal de l'administració de FEC-G en cada cas (consens d'experts).

Taula 14. Evidència sobre l'ús de FEC-G en les neutropènies cròniques congènites, cíclics o idiopàtiques.

Ref	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats			Validesa/Observacions	
					NC <sub>1</sub> :526	NC <sub>2</sub> :205	NC <sub>3</sub> :417		
118	Dale et al. 2006	Estudi observacional, retrospectiu, de pts amb NC inclosos en un registre internacional.	1163	G-CSF	Pàrametres eficàcia			Seguiment a 10a.	
					Dosi G-CSF (µg/kg/dia, med):	7,3 (0,01-242,4)	2,4		1,5
					Evolució a SMD/LMA:	10,1%	(0,004-15)		(0,004-70)
					Reducció episodis infecciosos, hospitalització, ús ATB, millora QoL.				
119	Dale et al. 2003	Fase III, aleatoritzat. Pts NC <sub>1,2,3</sub> severa i infeccions recurrents.	731	G-CSF c/24-48h	Pàrametres eficàcia			Seguiment a 6a.	
					Dosi G-CSF (µg/kg/dia, med):	5,00 (0,25-190)	2,03 (0,17-10,14)		1,08 (0,01-16,67)
					Augment RAN:				
					-RAN basal (X):	0,22.10 <sup>9</sup> /L	0,56.10 <sup>9</sup> /L		0,39.10 <sup>9</sup> /L
					-RAN 1ra (X):	2,88.10 <sup>9</sup> /L	5,48.10 <sup>9</sup> /L		3,84.10 <sup>9</sup> /L
Evolució a SMD/LMA:	9%	-	-						
130	Dale et al. 1998	Fase III, aleatoritzat. Pts NC <sub>1,2,3</sub> severa i infeccions recurrents.	123	G-CSF 3,45-11,50 µg/kg/dia: - Exptal: inici im-mediat. - Ctrl: inici després de 4m d'obs.	Pàrametres eficàcia			*ES respecte el grup ctrl abans de rebre FEC-G. En 108/120 pts el RAN >1,5.10 <sup>9</sup> /L durant el ttx.	
					RAN (med):	6,10.10 <sup>9</sup> /L*	0,21.10 <sup>9</sup> /L		8,67.10 <sup>9</sup> /L*
					Episodis infecciosos:				
					- incidència (med):	0,20*	0,50		0,33*
					- durada (med, d):	3,4*	6,63		2,86*
					Ús ATB:				
					- incidència (med):	0,20*	0,49		0,20*
- durada (med, d):	3,4*	9,83	3,19*						
Hospitalitzacions:									
- incidència (X):	0,10	0,24	0,08						

Pts: pacients; Exptal: experimental; ctrl: control; NC: neutropènia crònica; NC1: NC congènita; NC2: NC cíclica; NC3: NC idiopàtica i autoimmunitària; SMD: síndrome mielodisplàstica; a: any; m: mes; ES: diferència estadísticament significativa; G-CSF: factor estimulant de colònies granulocítiques; med: mediana; X: mitjana; obs: observació; ttx: tractament; ATB: antibiòtic; QoL: qualitat de vida; RAN: recompte absolut de neutròfils

Taula 15. Evidència sobre l'ús de FEC-G en les neutropènies iatrogèniques o diferides.

Ref	Estudi	Disseny de l'estudi	n	QT prè- via	Resultats			
					Neutropènia gr 3-4		Incidència infecció	Ús de FEC-G
					Incidència	Durada (d)		
122	Fukuno et al 2006	Retrospectiu, observacional, pts amb LNH.	53	Ritu associat a QT	5,6%			5,6%
123	Nitta et al 2007	Retrospectiu, observacional, pts auto-TPH	107	Ritu associat a QT intensiva	21%	106	0,9%	0,9%
124	Lai et al 2009	Retrospectiu, observacional	121	R-CHOP	13%	69	6,25%	56%
120	Tam et al 2008	Fase II, prospectiu, no controlat.	224	FCR	Citopènia llarga: 19% Citopènia diferida: 23%	>180	8%	No quantificat
121	Gill et al 2010	Retrospectiu, de cohorts	61	F en combinació	15%	270	8,2%	9,8%

Pts: pacients; gr: grau; LNH: limfoma no Hodgkin; d: dies; QT: quimioteràpia; Ritu: rituximab; R-CHOP: rituximab/ciclofosfamida/adriamicina/vincristina/prednisona; FCR: fludarabina/ciclofosfamida/rituximab; F: fludarabina; auto-TPH: trasplantament autòleg de progenitors hematopoètics.

## 10.2. APLÀSIA MEDULAR

L'aplàsia medular (AM) és una malaltia poc freqüent, caracteritzada per pancitopènia en sang perifèrica i hipocel·lularitat medular (<25% de cel·lularitat) demostrada per biòpsia, en absència d'infiltració neoplàstica, tractament quimioteràpic previ o fibrosi (131,132,133). D'acord amb el protocol PETHEMA GETH-2001, la seva incidència aproximada al nostre entorn se situa al voltant dels 2-4 casos nous/any per milió d'habitants.

L'AM pot ser congènita, amb fracàs de l'hematopoesi per lesió dels progenitors, o adquirida, mediada per limfocits T citotòxics de manera similar a l'observat en determinades malalties autoimmunitàries (133). Aquesta forma adquirida afecta preferentment a adults joves i a majors de 60 anys (131). El diagnòstic diferencial caldrà fer-lo respecte a d'altres situacions clíniques que cursen amb pancitopènia o hipocel·lularitat medular, com l'anèmia de Fanconi, l'hemoglobinúria paroxística nocturna (HPN) o les SMD (131,132). Es considera el diagnòstic d'AM quan existeixen ≥2 citopènies (hemoglobina <10g/L, neutròfils <1,5.10<sup>9</sup>/L o plaquetes <50.10<sup>9</sup>/L), juntament amb un moll d'os amb cel·lularitat <25% (o entre 25-50% amb <30% de cèl·lules residuals hematopoètiques), un cop descartades altres causes que les poguessin justificar (134).

Amb objectius fonamentalment terapèutics, l'AM es divideix en 3 categories de gravetat (Adaptació del protocol PETHEMA per al diagnòstic i tractament de l'AM GETH09):

- » l'AM severa o greu, en la qual es compleixen 2 dels 3 criteris següents: plaquetes <20.10<sup>9</sup>/L, reticulòcits <60.10<sup>9</sup>/L o dependència transfusional, i RAN <0,5.10<sup>9</sup>/L (131);
- » l'AM molt severa o molt greu, en la qual es compleixen els criteris anteriors, però amb RAN <0,2.10<sup>9</sup>/L (132);
- » i l'AM moderada, que cursa amb hipocel·lularitat medular i pancitopènia, amb RAN >0,5.10<sup>9</sup>/L (132).

Així, es considera que l'AM severa i molt severa són les entitats clíniques que requeriran tractament específic (133). Les dues aproximacions terapèutiques estàndard per a l'AM adquirida severa i molt severa són el trasplantament de progenitors hematopoètics (TPH) i el tractament immunosupressor (TIS)(131,132,133,135). L'edat del pacient, la disponibilitat de donant i altres factors de risc com la presència d'infecció activa o el grau de dependència transfusional, determinaran el tipus de tractament més adequat en cada cas (131,133,135). Tot i que en una anàlisi retrospectiva no es van detectar diferències en supervivència entre la població general de pacients amb AM adquirida tractats amb TPH i amb TIS (63% vs 61%), les diferències van ser evidents en el grup de pacients de menys de 20 anys (64% vs 38%)(131). En general, es va observar que aquells pacients amb menors RAN responien millor al tractament amb TPH, i és que el temps necessari per

a la resolució de la neutropènia és menor amb aquesta aproximació terapèutica respecte el TIS (els pacients amb AM i TIS poden trigar fins a 6 mesos a mostrar millora de la neutropènia)(131).

Tot i no ser el tractament d'elecció, el TIS és l'alternativa per aquells pacients no candidats a TPH i comprèn l'administració d'immunoglobulina anti-timocítica (ATG) i ciclosporina A (CsA), associades o no a factors de creixement hematopoètics (FEC)(131,132,133,135). Diversos estudis han reportat taxes de supervivència a llarg termini amb la combinació d'ATG i CsA properes al 80% (136), alhora que en un estudi del National Institute of Health es van observar taxes de resposta al voltant del 70% amb la combinació d'immunosupressors (137).

L'adició de FEC-G com a teràpia de suport en l'AM severa o molt severa en pacients candidats a TIS es va establir a partir de la publicació de l'estudi GITMO/EBMT (138), en base a la seva capacitat d'estimular la proliferació i diferenciació de precursors de granulòcits, de potenciar la funcionalitat dels neutròfils madurs, de millorar la neutropènia i disminuir-ne les seves complicacions, però també gràcies al seu efecte estimulador sobre els precursors hematopoètics pluripotencials que permet la recuperació de les diverses línies hematològiques, d'acord amb el descrit en alguns pacients amb AM tractats amb FEC-G (133,135).

Posteriorment, diversos AC aleatoritzats han tractat de definir l'impacte dels FEC-G associats al TIS en l'AM, i els resultats no han estat conclouents en termes de benefici en supervivència (132). Teramura et al van observar en 101 pacients amb AM severa aleatoritzats a rebre ATG+CsA amb o sense FEC-G que, mentre la taxa de resposta hematològica global als 6 mesos era superior en el grup tractat amb FEC-G (77% vs 57%, p=0,03), aquesta no mostrava diferències al cap d'1 any (79% vs 76%, p=0,46), alhora que tampoc hi havia diferències entre els grups en termes de SG a 4 anys (94% en el grup tractat amb FEC-G vs 88% en el grup no tractat, p=0,44)(135). De manera similar, Gluckman et al van avaluar l'impacte d'administrar FEC-G durant les 12 primeres setmanes de TIS en 102 pacients amb AM severa prèviament no tractada, i van observar un augment en la proporció de pacients amb resposta neutròfila completa (83%vs 45%, p < 0,05), la qual s'assolia en un menor temps (6,3 setmanes de mediana amb FEC-G vs 16,1 setmanes sense FEC-G, p<0,05)(139). Tot i així, després d'una mediana de seguiment de 5 anys, no s'observaven diferències entre els 2 grups en termes de supervivència ni de resposta hematològica.

Un problema associat al TIS en aquests pacients és l'evolució de l'AM a SMD o leucèmia mieloide aguda (LMA). Alguns estudis retrospectius han relacionat l'adició de FEC-G al TIS amb un increment en el risc d'aquests pacients de desenvolupar desordres clonals. Malgrat tot, la relació causa-efecte no està clara ja que els pacients no-respondors al TIS són més propensos a desenvolupar desordres clonals, alhora que seran els qui rebran tractament amb FEC-G de manera més prolongada (132). En l'avaluació retrospectiva que Socie et al van dur a terme de 840 pacients amb AM en TIS (43% amb FEC-G associat i 57% sense FEC-G), la incidència acumulada de SMD i LMA a 10 anys va ser de 10,9% en el grup tractat amb FEC-G vs 5,8% en el grup sense FEC-G (p=0,07)(136). És destacable, però, que en els 2 AC aleatoritzats citats anteriorment, no es van evidenciar diferències en relació al risc de desenvolupar desordres clonals entre els grups tractats amb o sense FEC-G (135,139).

Gurion et al han publicat recentment un metanàlisi que inclou 6 AC aleatoritzats i controlats, amb un total de 414 pacients tractats amb TIS ± factors de creixement hematopoètics (FEC-G, FEC-GM i FEC-GM+EPO), en el qual han avaluat l'impacte de l'adició de FEC-G al TIS en pacients amb AM, en termes de mortalitat, resposta hematològica i desenvolupament de desordres clonals (133). Els resultats obtinguts no semblen avalar l'ús rutinari dels FEC associats al TIS: no s'observen diferències en mortalitat a 1 any (RR=0,90; IC 95% [0,50-1,63]; 5AC) ni a 5 anys (RR=0,89; IC 95% [0,55-1,46]; 3AC) entre els grups tractats amb TIS+FEC vs TIS sense FEC; no s'obtenen diferències en resposta hematològica global entre els 2 grups a 3 mesos (RR=1,13; IC 95% [0,88-1,45]; 6AC) ni a 1 any (RR=1,21; IC 95% [0,78-1,86]; 3AC); i l'administració de FEC no disminueix la incidència d'infeccions clínicament documentades (RR=1,10; IC 95% [0,90-1,33]; 5AC), ni d'infeccions considerades greus (RR=0,88; IC 95% [0,58-1,34]; 4AC) respecte el control. Tot i així, el risc de recaiguda (avaluada als 4-5 anys de seguiment) al llarg del període d'estudi és significativament menor en el grup de pacients tractats amb TIS+FEC (RR=0,45; IC 95% [0,30-0,68]; 3AC). Destaca també que l'adició de FEC no s'associa a un increment significatiu d'evolució clonal de l'AM a SMD/LMA (RR=1,59; IC 95% [0,39-6,51]; 5AC). En l'anàlisi separat per FEC-G i FEC-GM, no s'observen diferències significatives en la taxa de desordres clonals secundaris entre els tractats amb TIS+FEC respecte el control, en cap dels 2 grups. Els autors conclouen que l'ús rutinari de FEC en l'AM en TIS no està justificat fora del context d'un AC.

D'acord amb la conclusió del metanàlisi podríem dir que en l'actualitat es disposa de poca evidència que recolzi l'administració rutinària de FEC-G en l'AM amb TIS, a partir de la manca de benefici en supervivència de la seva associació, així com per la incertesa sobre la seva capacitat d'incrementar el risc de desenvolupar desordres clonals. En el nostre

contexte clínic, el diagnòstic i tractament de l'AM es duu a terme d'acord amb el protocol assistencial PETHEMA GETH09, el qual recomana associar FEC-G al TIS durant un període determinat de temps i sota unes condicions concretes. El grup de treball responsable de l'elaboració de la present guia adopta com a recomanació l'establert en aquest protocol assistencial GETH09, segons el qual:

- No es recomana l'ús rutinari de FEC-G associats al TIS en pacients amb AM (consens d'experts).
- La seva administració s'hauria de plantejar només en el context d'un assaig clínic o protocol assistencial, o en casos d'infecció neutropènica greu en un pacient amb AM en el que s'hagi demostrat resposta a FEC-G (consens d'experts).
- En qualsevol d'aquests supòsits, caldrà administrar dosis moderades (5µg/kg/dia) i evitar tractaments perllongats (consens d'experts).

### 10.3. AGRANULOCITOSI

L'agranulocitosi induïda per fàrmacs és una situació clínicament poc freqüent, amb una incidència estimada de 2,4-15,4 casos/milió d'habitants i any (140), que s'associa a l'administració de diversos fàrmacs, com els anti-tiroïdals, els antibiòtics, la ticlopidina, la sulfasalazina o el metamizol (141,142). La taxa de mortalitat associada reportada en estudis més antics se situa al voltant del 10% (10%-16%)(140,143,144,145), tot i que els avanços introduïts en el seu tractament, així com l'aplicació de mesures de suport, n'han millorat el pronòstic, traduint-se en taxes de mortalitat al voltant del 5% (2,5-10%) en estudis més recents (141,146,147).

Es coneix poc sobre els factors que afecten la durada de la neutropènia en aquesta situació clínicament, tot i que diverses publicacions han definit els següents com els factors de mal pronòstic en l'agranulocitosi induïda per fàrmacs: l'edat >65 anys, un recompte de neutròfils <0,1.109/L, el desenvolupament d'infecció greu intercurrent i la presència de comorbilitats (especialment, insuficiència renal)(145,146,147,148).

En el tractament de l'agranulocitosi induïda per fàrmacs, el primer pas a tenir en compte és la suspensió de qualsevol fàrmac que pugui ser susceptible d'haver causat el quadre, i en el cas de pacients febrils o amb signes d'infecció, és fonamental la instauració d'antibioticoteràpia (140). En els darrers 15 anys s'ha extès també la pràctica d'administrar FEC-G en aquest context clínic, particularment en pacients amb neutropènia greu (neutròfils <0,1x109/L) o amb factors de mal pronòstic, malgrat ser un ús fora d'indicació (140). Tot i així, el seu ús en l'agranulocitosi no induïda per QT és actualment controvertit (149).

Davant l'escassa freqüència amb què es presenta aquest quadre clínic, es fa difícil disposar d'AC prospectius i aleatoritzats, per la qual cosa, la major part d'evidència disponible sobre l'ús de FEC-G en l'agranulocitosi induïda per fàrmacs prové de revisions retrospectives (140,142,143,150). Tot i així, Fukata et al van publicar l'any 1999 els resultats de l'únic AC prospectiu, aleatoritzat, amb 24 pacients que havien desenvolupat agranulocitosi induïda per fàrmacs anti-tiroïdals, en el qual van demostrar que l'administració de FEC-G no s'associava a una menor durada de la neutropènia (mitjana de temps de recuperació neutròfila: 6,9 dies en el grup tractat respecte 7,6 dies en el grup no tractat amb FEC-G, p= NS) (151).

En una de les sèries de casos publicades més recentment, amb una cohort 135 pacients registrats consecutivament i 145 episodis d'agranulocitosi induïda per fàrmacs no quimioteràpics, tampoc es van demostrar diferències entre els qui van ser tractats amb FEC-G i els que no (152). En aquest estudi de cohorts, en el que es va administrar FEC-G en el 69,6% dels episodis d'agranulocitosi, la taxa de mortalitat global als 28 dies va ser del 10,4%, sense diferències significatives entre els tractats (8,9%) i els no tractats (11,4%). Tot i així, l'administració de FEC-G va associar-se a una reducció significativa del temps necessari per assolir un recompte de neutròfils  $\geq 1 \times 10^9/L$ : 5 dies de mediana en el grup tractat vs 7 dies de mediana en el grup no tractat (HR=1,58 [IC 95% 1,1-2,3]).

Així mateix, en un altre estudi de cohorts amb 90 pacients (48 tractats amb FEC-G i 42 no tractats) publicat per Andrès et al, l'administració de FEC-G es va associar a una reducció del temps necessari per a la recuperació hematològica (recompte neutròfils  $> 1,5 \times 10^9/L$ )(durada mitjana 10,7 dies sense FEC-G vs 6,3 amb FEC-G, p<0,001), i a una menor durada del tractament antibiòtic (11,5 vs 7,7, p<0,001) i del temps d'hospitalització (12,3 vs 9,1, p=0,01), encara que no es va observar impacte en supervivència (153).

Els resultats obtinguts en aquestes sèries són similars als d'altres estudis de cohorts publicats amb pacients amb agranulocitosi induïda per fàrmacs tractats amb FEC-G o FEC-GM (147,149,154,155,156,157). En general, es podria dir que l'administració de FEC-G en aquest context clínic permet accelerar la recuperació hemopoètica escurçant la durada de la neutropènia en 2-3 dies de mediana, sense que això es tradueixi en un impacte clar en la supervivència del pacient.

Com a eina de suport en la presa de decisions terapèutiques destaca, en aquest cas, la manca d'estudis farmacoeconòmics que abordin l'ús dels FEC-G en l'agranulocitosi induïda per fàrmacs.

- Davant l'escassa evidència sobre l'eficàcia dels FEC-G en l'agranulocitosi induïda per fàrmacs no quimioteràpics, seria adequat restringir el seu ús a aquells pacients considerats de mal pronòstic: edat avançada, recompte de neutròfils  $<1 \times 10^9/L$ , infecció clínica evident, insuficiència renal o situacions que amenacin la vida del pacient (consens d'experts). En qualsevol cas, mai s'administrarà el FEC-G quan el malalt es trobi en fase de recuperació (manifestada inicialment per un augment de monòcits a sang perifèrica, seguida de l'aparició ràpida de granulòcits).

## 11. RECOMANACIONS D'ADMINISTRACIÓ I ASPECTES PRÀCTICS DE L'ÚS DE FEC-G

Consideracions generals:

- » Hi ha evidència que dona suport a l'ús profilàctic de FEC-G en règims de QT administrats cada 3 setmanes (3).
- » No es recomana l'ús profilàctic de FEC-G en pacients tractats de manera concurrent amb QT i RDT (3).
- » Filgrastim vs Peg-filgrastim (taula 16):
  - Peg-filgrastim en profilaxi primària ha demostrat ser superior a placebo en termes de reducció de la incidència de NF en el global de cicles (OR 15 [IC 95% 6,51-34,6]), en pacients amb càncer de mama tractades amb docetaxel, aleatoritzades a rebre FEC-G o placebo (25).
  - En un altre AC de Minckwitz et al, amb pacients amb càncer de mama tractades amb TAC (docetaxel/adriamicina/ciclofosfamida) neoadjuvant, en el qual no s'havia previst inicialment la comparació entre règims de profilaxis primària, a mesura que es disposava de dades de toxicitat es va anar modificant el protocol de profilaxi primària de manera que, finalment, es van analitzar 4 grups no pre-especificats: profilaxi amb antibiòtic, antibiòtic+filgrastim, peg-filgrastim i antibiòtic+peg-filgrastim (158). En aquest anàlisi no definit inicialment com a objectiu s'observa que amb els règims profilàctics amb peg-filgrastim s'assoleix una reducció de la incidència de NF significativament superior a l'obtinguda amb la profilaxi primària amb filgrastim o sense FEC-G.
  - Per altra banda, Green et al i Holmes et al demostren en 2 AC aleatoritzats, doble cec, de no inferioritat, en pacients amb càncer de mama tractades amb docetaxel, que filgrastim i peg-filgrastim són equivalents en termes d'eficàcia (159,160).
  - En la mateixa línia, un AC fase II, obert, aleatoritzat, en pacients amb limfoma Hodgkin o no-Hodgkin (93%), recaigut o refractari, tractats amb ESHAP, demostra l'equivalència de filgrastim i peg-filgrastim en profilaxi primària en malalt hematològic (incidència de NF del 21% i 19%, respectivament)(161).
  - En el context de la LMA, un AC fase II, aleatoritzat, doble-cec, va demostrar l'equivalència en termes d'eficàcia i seguretat entre filgrastim i peg-filgrastim, pel que fa a la recuperació neutròfila posterior a la QT d'inducció i consolidació, en pacients amb LMA de recent diagnòstic de risc baix-intermig (162).
- » Peg-filgrastim només està aprovat per al seu ús en profilaxi de la NF post-QT. No està indicat en cas de SMD o LMC, ni en el context del TPH (mobilització ni tractament posterior).
- » Algunes guies destaquen la manca de dades de seguretat a llarg termini en l'ús de peg-filgrastim, alhora que expresen dubtes sobre el seu potencial leucocitòsic, i l'associen amb la possibilitat de desencadenar neutropènia tardana en el moment de discontinuar el tractament (2).

Taula 16. Assajos clínics que comparen l'eficàcia i la seguretat de filgrastim i PEG-filgrastim.

Ref	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats				Validesa/Observacions			
					Pàrmetres eficàcia	Grup exptal (n)	Grup control (n)	p		OR/RR (IC 95%)		
25	Vogel et al. JCO 2005	Fase III, aleatoritzat, doble cec, en pts amb ca mama tractats amb Doce 100 c/3s.	928	- Exptal: Peg-F dosi única en PP. - Ctrl: placebo.	Objectiu ppal:				15,02 [6,51-34,6]			
					NF en el global de c.:	1%	17%	<0,001				
					Objectius 2is:							
					Hospitalitzacions per NF:	1%	14%	<0,001			11,99 [5,17-27,78]	
163	Siena et al. Oncol Rep 2003	Anàlisi retrospectiu, pts amb ca mama en ttx amb QT, inclosos en 2 AC pivotals, doble cec.	448	- Exptal: Peg-F dosi única en PP. - Ctrl: F en PP.	Objectiu ppal:				0,56 [0,35-0,89]			
					Incidència de NF :	11%	19%					
					Peg-F: 6mg sc 1dosi per c. / F: 5µg/kg/d sc fins RAN≥10.109/L o 14d.							
					Necessitat d'ATB iv:	2%	10%	<0,001			7,47 [3,35-16,67]	
158	Minc-kwitz et al. Ann Oncol 2008	AC en pts amb ca mama T2-T4 tractats amb 6-8 cicles de TAC neoadjuvant, amb 4 esquemes de profilaxi de FN.	1256	- Branca 1: Cipro c/12h d 5-14. - Branca 2: F 5µg/kg/d d 5-10. - Branca 3: Peg-F dosi única. - Branca 4: Peg-F + cipro.	Br 1 n=253	Br 2 n=377	Br 3 n=305	Br 4 n=321	* <0,001 vs br1 i 2	Grups equilibrats. Comparació entre règims de PP no establerta en protocol inicial.		
					Objectiu ppal:							
					Incidència de NF (per pts):	22%	18%	7%*			5%*	
					Objectius 2is:							
					Neutropènia gr 4 (per pts):	62%	58%	37%*			34%*	* <0,001 vs br1 i 2
					Neutropènia gr 4 (per c.):	33%	27%	15%			16%	* <0,001 vs br1 i 2
159	Green et al. Ann Oncol 2003	Fase III, aleatoritzat, doble cec, en pts amb ca mama tractats amb Doce 75+Doxo 60 c/3s x4.	157	- Exptal: Peg-F dosi única en PP. - Ctrl: F 5µg/kg/d sc fins RAN≥ 10.10 <sup>9</sup> /L o 14 d, en PP.	Objectiu ppal:				Anàlisi de no-inferioritat (*límit superior <1 dia). No diferències en durada neutropènia gr 4 entre grups de diferent pes.			
					Durada neutropènia gr 4 (al c.1):	1,8 d	1,6 d	0,23 (IC 95% [-0,15 a 0,63*])				
					Objectius 2is:							
					Neutropènia gr 4 (al c.1):	84%	83%					
					Incidència de NF (al c.1):	9%	15%	6%				
					Taxa d'hospitalització:	18%	31%	13%				
160	Holmes et al. JCO 2002	AC aleatoritzat, doble cec, pts amb ca mama E II-III/IV tractats amb Doce 75+Doxo 60 c/3s x4.	310	- Exptal: Peg-F dosi única en PP.	Objectiu ppal:				Anàlisi de no-inferioritat. Anàlisi per ITT modificat. Grups equilibrats.			
					Durada neutropènia gr 4 (al c.1):	1,7 d	1,8 d	0,03 (IC 95% [-0,36 a 0,30])				
					Objectius 2is:							
					Neutropènia gr 4 (al c.1):	77%	79%	2%		NS		
					Incidència de NF (al c.1):	7%	12%	4,9%		NS		
					Necessitat d'ATB iv:	19%	20%	1%		NS		

Ref	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats				Validesa/Observacions
					Pàrmetres eficàcia	Grup exptal (n)	Grup control (n)	p	
161	Vose et al. JCO 2003	Fase II, aleatoritzat, en pts amb LH o LNH recaigut o refractari, tractats ESHAP.	66	- Exptal: Peg-F dosi única en PP. - Ctrl: F 5µg/kg/d sc fins RAN≥ 10.109/L o 12d, en PP.	Objectiu ppal:				Branca ctrl més proporció EIV.
					Durada de la neutropènia gr 4:	2,8 d	2,4 d	0,43	
					Objectius 2is:				
					Neutropènia gr 4 (al c.1):	69%	68%		
162	Sierra et al. BMC Cancer 2008	Fase II, aleatoritzat, doble-cec, en pts amb LMA de recent diagnòstic, risc baix-intermig, post cada cicle de QT d'inducció i consolidació.	83	- Exptal: Peg-F dosi única. - Ctrl: F 5µg/kg/d sc fins RAN≥ 1.109/L x 3 d o ≥10.109/L x 1d.	Objectiu ppal:				AC tancat prematurament per error estadístic. *Post 1a inducció **Post-consolidació
					Recuperació RAN (med):				
					Incidència de NF (*):	81%	88%		
					Objectius 2is:				
					Durada de la NF (med) (*):	15 d	14 d	1,3%	
					Necessitat d'ATB iv (**):	82%	67%		

F: filgrastim; Doce: docetaxel; TAC: docetaxel/adriamicina/ciclofosfamida; cipro: ciprofloxacino; ESHAP: cisplati/etopòsid/citarabina/metilprednisolona; doxo: adriamicina.

Exptal: experimental; ctrl: control; Pts: pacients; c: cicles; s: setmanes; d: dies; med: mediana; PP: profilaxi primària; NF: neutropènia febril; ATB: antibiòtic; AC: assaig clínic; RAN: recompte absolut de neutròfils; gr: grau; LH: limfoma de Hodgkin; LNH: limfoma no Hodgkin; E: estadi; t: temps.

Taula 17. Recomanacions d'administració

Indicació	Fàrmac	Inici ttx	Durada del ttx	Dosi	Observacions
Profilaxi primària: • Peg-filgrastim/Filgrastim: • malalts >65a amb LNH • malalts VIH amb limfoma • malalts tractats amb CHOP-14 • Filgrastim: resta d'indicacions	Filgrastim	24-72h post-QT	5-10 dies	5µg/kg/24h sc	
	Peg-filgrastim	24h post-QT	1 dosi per cicle (Evidència disponible en règims de c/3 setmanes)	6mg/dosi	
Profilaxi secundària	Filgrastim	24-72h post-QT	5-10 dies	5µg/kg/24h sc	En els protocols PETHEMA, es contempla profilaxi secundària si en algun bloc de consolidació anterior s'ha registrat neutropènia <0,5.109/L.
Tractament	Filgrastim	-	Fins assolir recompte neutròfils >1.109/L durant 1 dia.	5µg/kg/24h sc	

Indicació		Fàrmac	Inici ttx	Durada del ttx	Dosi	Observacions
Auto-TPH	Auto-TPH: mobilització de progenitors de sang perifèrica	Filgrastim	Com a mín 4 dies abans de la primera afèresi.	Fins l'afèresi	10µg/kg/12h sc 5µg/kg/12h sc combinat amb QT.	* Pauta Filgrastim als assajos pivotals: 10µg/kg/dia els 4 matins previs a la 1a dosi de plerixafor, i cada matí fins a l'afèresi.
	Post- Auto-TPH		Considerar a partir del dia +7 després del TPH.	Fins assolir recompte neutròfils > 1.109/L durant 2 dies.	5µg/kg/24h sc	
	Auto-TPH: mobilització de progenitors de sang perifèrica en pacients refractaris a mobilització estàndard en LNH i MM	Plerixafor	6-11h prèvia afèresi després de pre-tractament amb FEC-G durant 4 dies*.	Dosi única (repetible fins a 2-4 dies consecutius).	240µg/kg/dosi sc	Dosificació segons pes ideal si pes real >175% pes ideal.
Al.lo-TPH	Al.lo-TPH: mobilització en donant sa	Filgrastim	5 dies abans de l'afèresi.	5 dies	5µg/kg/12h sc*	* En cas que el pes receptor > pes donant: 8-10µg/kg/12h sc
	Post Al.lo-TPH amb condicionament d'intensitat reduïda		Considerar a partir del dia +14 després del TPH si no recuperació hemoperifèrica	Fins assolir recompte neutròfils > 1.109/L durant 2 dies.	5µg/kg/24h sc	
	Post TPH de sang de cordó		Considerar a partir del dia +7 després del TPH.			

QT: quimioteràpia; TPH: trasplantament de progenitors hemopoètics; auto-TPH: TPH autòleg; al.lo-TPH: TPH al·logènic.

## BIBLIOGRAFIA

1. [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.
2. [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.
3. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Practice Guidelines in Oncology: Myeloid Growth Factors. v.1.2009.
4. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, et al. [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. Martín M, Lluch A, Seguí 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.
6. [Marty M, Cognetti F, Maraninchi D](#), et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. [J Clin Oncol](#) 2005;23:4265-74.
7. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, et al. [Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group](#). [J Clin Oncol](#) 2006;24:4991-7.
8. Sternberg CN, de Mulder PH, Schornagel JH, et al. [Randomized phase III trial of high-dose-intensity methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin \(MVAC\) chemotherapy and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor versus classic MVAC in advanced urothelial tract tumors: European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol no. 30924](#). [J Clin Oncol](#) 2001;19:2638-46.
9. [Miller KD, Loehrer PJ, Gonin R](#), et al. Salvage chemotherapy with vinblastine, ifosfamide, and cisplatin in recurrent seminoma. [J Clin Oncol](#) 1997;15:1427-31.
10. [Loehrer PJ Sr, Gonin R, Nichols CR](#), et al. Vinblastine plus ifosfamide plus cisplatin as initial salvage therapy in recurrent germ cell tumor. [J Clin Oncol](#) 1998; 16:2500-4.
11. [Loehrer PJ Sr, Einhorn LH, Williams SD](#). VP-16 plus ifosfamide plus cisplatin as salvage therapy in refractory germ cell cancer. [J Clin Oncol](#) 1986;4:528-36.
12. Kondagunta GV, Bacik J, Donadio A, et al. [Combination of paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin is an effective second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell tumors](#). [J Clin Oncol](#) 2005;23:6549-55.
13. [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.
14. [Miser JS, Kinsella TJ, Triche TJ](#), et al. Ifosfamide with mesna uroprotection and etoposide: an effective regimen in the treatment of recurrent sarcomas and other tumors of children and young adults. [J Clin Oncol](#) 1987;5:1191-8.
15. [Patel SR, Vadhan-Raj S, Burgess MA](#), et al. Results of two consecutive trials of dose-intensive chemotherapy with doxorubicin and ifosfamide in patients with sarcomas. [Am J Clin Oncol](#) 1998;21:317-21.
16. Frustaci S, Berretta M, Comandone A, et al. [Adjuvant treatment of high-risk adult soft tissue sarcomas: a survey by the Italian Sarcoma Group](#). [Tumori](#) 2006;92:92-7.

17. Patel SR, Vadhan-Raj S, Papadopolous N, et al. [High-dose ifosfamide in bone and soft tissue sarcomas: results of phase II and pilot studies--dose-response and schedule dependence.](#) *J Clin Oncol* 1997;15:2378-84.
18. [Velasquez WS, McLaughlin P, Tucker S](#), et al. ESHAP--an effective chemotherapy regimen in refractory and relapsing lymphoma: a 4-year follow-up study. *J Clin Oncol* 1994;12:1169-76.
19. [Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M](#), et al. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 2003;348:2386-95.
20. [Romaguera JE, Fayad L, Rodriguez MA](#), et al. High rate of durable remissions after treatment of newly diagnosed aggressive mantle-cell lymphoma with rituximab plus hyper-CVAD alternating with rituximab plus high-dose methotrexate and cytarabine. *J Clin Oncol* 2005;23:7013-23.
21. [Thomas DA, Faderl S, O'Brien S](#), et al. Chemoimmunotherapy with hyper-CVAD plus rituximab for the treatment of adult Burkitt and Burkitt-type lymphoma or acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2006;106:1569-80.
22. [Posner MR, Hershock DM, Blajman CR](#), et al. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2007;357:1705-15.
23. Vermorken JB, Remenar E, van Herpen C, et al. [Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer.](#) *N Engl J Med* 2007;357:1695-704.
24. Hitt R, López-Pousa A, Martínez-Trufero J, et al. [Phase III study comparing cisplatin plus fluorouracil to paclitaxel, cisplatin, and fluorouracil induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy in locally advanced head and neck cancer.](#) *J Clin Oncol* 2005;23:8636-45.
25. Vogel CL, Wojtukiewicz MZ, Carroll RR, et al. [First and subsequent cycle use of pegfilgrastim prevents febrile neutropenia in patients with breast cancer: a multicenter, double-blind, placebo-controlled phase III study.](#) *J Clin Oncol* 2005;23:1178-84.
26. [O'Shaughnessy J, Miles D, Vukelja S](#), et al. Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: phase III trial results. *J Clin Oncol* 2002;20:2812-23.
27. Sonneveld P, van Putten W, Holte H, et al. Intensified CHOP with Rituximab for Intermediate or High-Risk Non-Hodgkin's Lymphoma: Interim Analysis of a Randomized Phase III Trial in Elderly Patients by the Dutch HOVON and Nordic Lymphoma Groups. *Blood* 2005; 106: Abstract 16.
28. [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 randomised controlled trial (RICOVER-60). *Lancet Oncol* 2008;9:105-16.
29. [Verdonck LF, Notenboom A, de Jong DD](#), et al. Intensified 12-week CHOP (I-CHOP) plus G-CSF compared with standard 24-week CHOP (CHOP-21) for patients with intermediate-risk aggressive non-Hodgkin lymphoma: a phase 3 trial of the Dutch-Belgian Hemato-Oncology Cooperative Group (HOVON). *Blood* 2007;109:2759-66.
30. [Blayney DW, LeBlanc ML, Grogan T](#), et al. Dose-intense chemotherapy every 2 weeks with dose-intense cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone may improve survival in intermediate- and high-grade lymphoma: a phase II study of the Southwest Oncology Group (SWOG 9349). *J Clin Oncol* 2003;21:2466-73.
31. [Kewalramani T, Zelenetz AD, Nimer SD](#), et al. Rituximab and ICE as second-line therapy before autologous stem cell transplantation for relapsed or primary refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2004 ;103:3684-8.
32. [Gisselbrecht C, Haioun C, Lepage E](#), et al. Placebo-controlled phase III study of lenograstim (glycosylated recombinant human granulocyte colony-stimulating factor) in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: factors influencing chemotherapy administration. Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *Leuk Lymphoma* 1997;25:289-300.
33. [Pfreundschuh M, Trümper L, Kloess M](#), et al. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide

- de 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.
34. [Lyman GH, Morrison VA, Dale DC](#), et al. Risk of febrile neutropenia among patients with intermediate-grade non-Hodgkin's lymphoma receiving CHOP chemotherapy. *Leuk Lymphoma* 2003;44:2069-76.
  35. [Osby E, Hagberg H, Kvaløy S](#), 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;101:3840-8.
  36. [Doorduijn JK, van der Holt B, van Imhoff GW](#), et al. CHOP compared with CHOP plus granulocyte colony-stimulating factor in elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2003;21:3041-50.
  37. [Coiffier B, Lepage E, Briere J](#), et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002;346:235-42.
  38. [Brusamolino E, Rusconi C, Montalbetti L](#), et al. Dose-dense R-CHOP-14 supported by pegfilgrastim in patients with diffuse large B-cell lymphoma: a phase II study of feasibility and toxicity. *Haematologica* 2006;91:496-502.
  39. Nichols CR, Catalano PJ, Crawford ED, et al. [Randomized comparison of cisplatin and etoposide and either bleomycin or ifosfamide in treatment of advanced disseminated germ cell tumors: an Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, and Cancer and Leukemia Group B Study.](#) *J Clin Oncol* 1998;16:1287-93.
  40. [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.
  41. [Gómez H, Hidalgo M, Casanova L](#), et al. Risk factors for treatment-related death in elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma: results of a multivariate analysis. *J Clin Oncol* 1998;16:2065-9.
  42. Thieblemont C, Grosseoevre A, Houot R, et al. [Non-Hodgkin's lymphoma in very elderly patients over 80 years. A descriptive analysis of clinical presentation and outcome.](#) *Ann Oncol* 2008;19:774-9.
  43. Hasselblom S, Ridell B, Nilsson-Ehle H, et al. The impact of gender, age and patient selection on prognosis and outcome in diffuse large B-cell lymphoma—a population-based study. *Leuk Lymphoma* 2007;48:736-45.
  44. Kouroukis CT, Browman GP, Esmail R, et al. [Chemotherapy for older patients with newly diagnosed, advanced-stage, aggressive-histology non-Hodgkin lymphoma: a systematic review.](#) *Ann Intern Med* 2002;136:144-52.
  45. [Mitchell PL, Marlton P, Grigg A](#), et al. A phase II study of liposomal daunorubicin, in combination with cyclophosphamide, vincristine and prednisolone, in elderly patients with previously untreated aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2008;49:924-31.
  46. [Visani G, Guiducci B, D'Adamo F](#), et al. Cyclophosphamide, pegylated liposomal doxorubicin, vincristine and prednisone (CDOP) plus rituximab is effective and well tolerated in poor performance status elderly patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2005;46:477-9.
  47. [Feugier P, Van Hoof A, Sebban C](#), et al. Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol* 2005;23:4117-26.
  48. [Sonnen R, Schmidt WP, Kuse R](#), et al. Treatment results of aggressive B non-Hodgkin's lymphoma in advanced age considering comorbidity. *Br J Haematol* 2002;119:634-9.
  49. Engels EA, Goedert JJ. Human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome and cancer: past, present, and future. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(6): 407-409.
  50. Navarro WH, Kaplan LD. AIDS-related lymphoproliferative disease. *Blood* 2006; 107(1): 13-20.

51. Mounier N, Spina M, Gisselbrecht C. Modern management of non-Hodgkin lymphoma in HIV-infected patients. *British Journal of Haematology* 2007;136(5):685-698.
52. [Clifford GM, Polesel J, Rickenbach M](#), et al. Cancer risk in the Swiss HIV Cohort Study: associations with immunodeficiency, smoking, and highly active antiretroviral therapy. *J Natl Cancer Inst*. 2005 Mar 16;97(6):425-32.
53. International Collaboration on HIV and Cancer. Highly active antiretroviral therapy and incidence of cancer in human immunodeficiency virus-infected adults. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(22):1823-30.
54. [Kaplan LD, Kahn JO, Crowe S](#), et al. Clinical and virologic effects of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients receiving chemotherapy for human immunodeficiency virus-associated non-Hodgkin's lymphoma: results of a randomized trial. *J Clin Oncol* 1991;9:929-40.
55. Ratner L, Lee J, Tang S, et al. [Chemotherapy for human immunodeficiency virus-associated non-Hodgkin's lymphoma in combination with highly active antiretroviral therapy](#). *J Clin Oncol* 2001;19:2171-8.
56. [Remick SC, Sedransk N, Haase RF](#), et al. Oral combination chemotherapy in conjunction with filgrastim (G-CSF) 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 Hematol* 2001;66:178-88.
57. [Northfelt DW, Dezube BJ, Thommes JA](#), et al. Pegylated-liposomal doxorubicin versus doxorubicin, bleomycin, and vincristine in the treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma: results of a randomized phase III clinical trial. *J Clin Oncol* 1998;16:2445-51.
58. [Evans SR, Krown SE, Testa MA](#), et al. Phase II evaluation of low-dose oral etoposide for the treatment of relapsed or progressive AIDS-related Kaposi's sarcoma: an AIDS Clinical Trials Group clinical study. *J Clin Oncol* 2002;20:3236-41.
59. Gill PS, Tulpule A, Espina BM, et al. Paclitaxel Is Safe and Effective in the Treatment of Advanced AIDS-Related Kaposi's Sarcoma. *J Clin Oncol* 1999;17:1876-83.
60. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Practice Guidelines in Oncology: Myelodysplastic Syndromes. v.2.2010.
61. [Lalami Y, Paesmans M, Aoun M](#), et al. A prospective randomised evaluation of G-CSF or G-CSF plus oral antibiotics in chemotherapy-treated patients at high risk of developing febrile neutropenia. *Support Care Cancer* 2004;12:725-30.
62. [Crawford J, Ozer H, Stoller B](#), et al. Reduction by granulocyte colony-stimulating factor of fever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 1991;325:164-70.
63. [Berghmans T, Paesmans M, Lafitte JJ](#), et al. Therapeutic use of granulocyte and granulocyte-macrophage colony-stimulating factors in febrile neutropenic cancer patients. A systematic review of the literature with meta-analysis. *Support Care Cancer* 2002;10:181-8.
64. [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.
65. Greenberg PL, Sun Z, Miller KB, et al. [Treatment of myelodysplastic syndrome patients with erythropoietin with or without granulocyte colony-stimulating factor: results of a prospective randomized phase 3 trial by the Eastern Cooperative Oncology Group \(E1996\)](#). *Blood* 2009;114:2393-400.
66. [Jädersten M, Malcovati L, Dybedal I](#), et al. Erythropoietin and granulocyte-colony stimulating factor treatment associated with improved survival in myelodysplastic syndrome. *J Clin Oncol* 2008;26:3607-13.
67. Park S, Grabar S, Kelaidi C, et al. GFM group (Groupe Francophone des Myélodysplasies). [Predictive factors of response and survival in myelodysplastic syndrome treated with erythropoietin and G-CSF: the GFM experience](#). *Blood* 2008;111:574-82.

68. [Hellström-Lindberg E, Ahlgren T, Beguin Y](#), et al. Treatment of anemia in myelodysplastic syndromes with granulocyte colony-stimulating factor plus erythropoietin: results from a randomized phase II study and long-term follow-up of 71 patients. *Blood* 1998;92:68-75.
69. [Mantovani L, Lentini G, Hentschel B](#), et al. Treatment of anaemia in myelodysplastic syndromes with prolonged administration of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor and erythropoietin. *Br J Haematol* 2000;109:367-75.
70. [Negrin RS, Stein R, Doherty K](#), et al. Maintenance treatment of the anemia of myelodysplastic syndromes with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor and erythropoietin: evidence for in vivo synergy. *Blood* 1996;87:4076-81.
71. Jädersten M, Montgomery SM, Dybedal I, et al. [Long-term outcome of treatment of anemia in MDS with erythropoietin and G-CSF](#). *Blood* 2005;106:803-11.
72. Mundle S, Lefebvre P, Vekeman F, et al. [An assessment of erythroid response to epoetin alpha as a single agent versus in combination with granulocyte- or granulocyte-macrophage-colony-stimulating factor in myelodysplastic syndromes using a meta-analysis approach](#). *Cancer* 2009;115:706-15.
73. [Sloand EM, Yong AS, Ramkissoon S](#), et al. Granulocyte colony-stimulating factor preferentially stimulates proliferation of monosomy 7 cells bearing the isoform IV receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103:14483-8.
74. [Wadleigh M, Stone RM](#). The role of myeloid growth factors in acute leukemia. *J Natl Compr Canc Netw* 2009;7:84-91.
75. Löwenberg B, van Putten W, Theobald M, 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.
76. Amadori S, Suci S, Jehn U, et al. [Use of glycosylated recombinant human G-CSF \(lenograstim\) during and/or after induction chemotherapy in patients 61 years of age and older with acute myeloid leukemia: final results of AML-13, a randomized phase-3 study](#). *Blood*. 2005 Jul 1;106(1):27-34.
77. Leone G, Rutella S, Voso MT, et al. [In vivo priming with granulocyte colony-stimulating factor possibly enhances the effect of gemtuzumab-ozogamicin in acute myeloid leukemia: results of a pilot study](#). *Haematologica* 2004;89:634-6.
78. [Sung L, Alibhai SM, Beyene J](#), et al. Hematopoietic colony-stimulating factor priming does not influence survival in acute myeloid leukemia: a meta-analysis of randomized trials. *Leukemia* 2009;23:811-3.
79. Heil G, Hoelzer D, Sanz MA, et al. [A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of filgrastim in remission induction and consolidation therapy for adults with de novo acute myeloid leukemia. The International Acute Myeloid Leukemia Study Group](#). *Blood* 1997;90:4710-8.
80. Heil G, Hoelzer D, Sanz MA, et al. [Long-term survival data from a phase 3 study of Filgrastim as an adjunct to chemotherapy in adults with de novo acute myeloid leukemia](#). *Leukemia* 2006;20:404-9.
81. Harousseau JL, Witz B, Liou B, 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.
82. Hołowiecki J, Giebel S, Krzemień S, et al. [G-CSF administered in time-sequenced setting during remission induction and consolidation therapy of adult acute lymphoblastic leukemia has beneficial influence on early recovery and possibly improves long-term outcome: a randomized multicenter study](#). *Leuk Lymphoma* 2002;43:315-25.
83. Larson RA, Dodge RK, Linker CA, et al. [A randomized controlled trial of filgrastim during remission induction and consolidation chemotherapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: CALGB study 9111](#). *Blood* 1998;92:1556-64.
84. Geissler K, Koller E, Hubmann E, et al. [Granulocyte colony-stimulating factor as an adjunct to induction chemotherapy for adult acute lymphoblastic leukemia--a randomized phase-III study](#). *Blood* 1997;90:590-6.

85. Thomas X, Boiron JM, Hugué F, et al. [Efficacy of granulocyte and granulocyte-macrophage colony-stimulating factors in the induction treatment of adult acute lymphoblastic leukemia: a multicenter randomized study](#). *Hematol J* 2004;5:384-94.
86. Hallböök H, Björkholm M, Hägglund H, et al. [Does granulocyte colony-stimulating factor improve long-term outcome in adult acute lymphoblastic leukemia?](#) *Leuk Lymphoma* 2009;50:1872-4.
87. Giebel S, Holowiecki J, Krawczyk-Kulis M, et al. [Impact of granulocyte colony stimulating factor administered during induction and consolidation of adults with acute lymphoblastic leukemia on survival: long-term follow-up of the Polish adult leukemia group 4-96 study](#). *Leuk Lymphoma* 2009;50:1050-3.
88. Ottmann OG, Bug G, Krauter J. Current status of growth factors in the treatment of acute myeloid and lymphoblastic leukemia. *Semin Hematol* 2007;44:183-92.
89. Ram R, Raanani P. The role of myeloid colony-stimulating factors in the treatment of acute lymphoblastic leukemia—more questions than answers? *Leuk Lymphoma* 2009;50:1737-9.
90. Arslan O, Moog R. Mobilization of peripheral blood stem cells. *Transfus Apher Sci* 2007;37:179-85.
91. Kröger N, Zander AR. Dose and schedule effect of G-CSF for stem cell mobilization in healthy donors for allogeneic transplantation. *Leuk Lymphoma* 2002;43:1391-4.
92. Vose JM, Ho AD, Coiffier B, et al. Advances in mobilization for the optimization of autologous stem cell transplantation. *Leuk Lymphoma* 2009;50:1412-21.
93. Kröger N, Renges H, Krüger W, et al. [A randomized comparison of once versus twice daily recombinant human granulocyte colony-stimulating factor \(filgrastim\) for stem cell mobilization in healthy donors for allogeneic transplantation](#). *Br J Haematol* 2000;111:761-5.
94. Kröger N, Zeller W, Hassan HT, et al. [Stem cell mobilization with G-CSF alone in breast cancer patients: higher progenitor cell yield by delivering divided doses \(2 x 5 microg/kg\) compared to a single dose \(1 x 10 microg/kg\)](#). *Bone Marrow Transplant* 1999;23:125-9.
95. Kroschinsky F, Hölig K, Ehninger G. [The role of pegfilgrastim in mobilization of hematopoietic stem cells](#). *Transfus Apher Sci* 2008;38:237-44.
96. Bruns J, Steidl U, Kronenwett R, et al. A single dose of 6 or 12 mg of pegfilgrastim for peripheral blood progenitor cell mobilization results in similar yields of CD34+ progenitors in patients with multiple myeloma. *Transfusion* 2006;46:180-5.
97. Steidl U, Fenk B, Bruns J, et al. Successful transplantation of peripheral blood stem cells mobilized by chemotherapy and a single dose of pegylated G-CSF in patients with multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 2005;35:33-6.
98. Visani G, Lemoli RM, Tosi P, et al. Fludarabine-containing regimens severely impair peripheral blood stem cells mobilization and collection in acute myeloid leukaemia patients. *Br J Haematol* 1999;105:775-9.
99. Pusic I, Jiang SY, Landua S, et al. Impact of mobilization and remobilization strategies on achieving sufficient stem cell yields for autologous transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14:1045-56.
100. <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/mozobil/H-1030-en6.pdf>
101. DiPersio JF, Stadtmauer EA, Nademanee A, et al. Plerixafor and G-CSF versus placebo and G-CSF to mobilize hematopoietic stem cells for autologous stem cell transplantation in patients with multiple myeloma. *Blood* 2009;113:5720-6.
102. DiPersio JF, Micallef IN, Stiff PJ, et al. Phase III prospective randomized double-blind placebo-controlled trial of plerixafor plus granulocyte colony-stimulating factor compared with placebo plus granulocyte colony-stimulating factor for autologous stem-cell mobilization and transplantation for patients with non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2009;27:4767-73.

103. Calandra G, McCarty J, McGuirk J, et al. [AMD3100 plus G-CSF can successfully mobilize CD34+ cells from non-Hodgkin's lymphoma, Hodgkin's disease and multiple myeloma patients previously failing mobilization with chemotherapy and/or cytokine treatment: compassionate use data](#). *Bone Marrow Transplant* 2008;41:331-8.
104. [Stem Cell Trialists' Collaborative Group](#). Allogeneic peripheral blood stem-cell compared with bone marrow transplantation in the management of hematologic malignancies: an individual patient data meta-analysis of nine randomized trials. *Clin Oncol* 2005;23:5074-87.
105. Wagstaff AJ. Plerixafor en pacientes con linfoma no hodgkin o mieloma múltiple. *Drugs* 2009;69:319-326.
106. McQuaker IG, Hunter AE, Pacey S, et al. Low-dose filgrastim significantly enhances neutrophil recovery following autologous peripheral-blood stem-cell transplantation in patients with lymphoproliferative disorders: evidence for clinical and economic benefit. *J Clin Oncol* 1997;15:451-7.
107. Bishop MR, Tarantolo SR, Geller RB, et al. [A randomized, double-blind trial of filgrastim \(granulocyte colony-stimulating factor\) versus placebo following allogeneic blood stem cell transplantation](#). *Blood* 2000;96:80-5.
108. Stinson TJ, Adams JR, Bishop MR, et al. [Economic analysis of a phase III study of G-CSF vs placebo following allogeneic blood stem cell transplantation](#). *Bone Marrow Transplant* 2000;26:663-6.
109. Ringdén O, Labopin M, Gorin NC, 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;22:416-23.
110. Khoury HJ, Loberiza FR Jr, Ringdén O, et al. Impact of posttransplantation G-CSF on outcomes of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2006;107:1712-6.
111. Sanz MA. [Cord-blood transplantation in patients with leukemia—a real alternative for adults](#). *N Engl J Med* 2004;351:2328-30.
112. Rocha V, Labopin M, Sanz G, et al. Transplants of umbilical-cord blood or bone marrow from unrelated donors in adults with acute leukemia. *N Engl J Med* 2004;351:2276-85.
113. Laughlin MJ, Eapen M, Rubinstein P, et al. Outcomes after transplantation of cord blood or bone marrow from unrelated donors in adults with leukemia. *N Engl J Med* 2004;351:2265-75.
114. Takahashi S, Iseki T, Ooi J, et al. Single-institute comparative analysis of unrelated bone marrow transplantation and cord blood transplantation for adult patients with hematologic malignancies. *Blood* 2004;104:3813-20.
115. Hwang WY, Samuel M, Tan D, et al. A meta-analysis of unrelated donor umbilical cord blood transplantation versus unrelated donor bone marrow transplantation in adult and pediatric patients. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007;13:444-53.
116. Ooi J, Takahashi S, Tomonari A, et al. [Unrelated cord blood transplantation after myeloablative conditioning in adults with acute myelogenous leukemia](#). *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14:1341-7.
117. Ooi J. [Cord blood transplantation in adults](#). *Bone Marrow Transplant* 2009;44:661-6.
118. Dale DC, Bolyard AA, Schwinger BG, et al. The Severe Chronic Neutropenia International Registry: 10-Year Follow-up Report. *Support Cancer Ther* 2006;3(4):220-31.
119. Dale DC, Cottle TE, Fier CJ, et al. Severe chronic neutropenia: treatment and follow-up of patients in the Severe Chronic Neutropenia International Registry. *Am J Hematol* 2003;72(2):82-93.
120. Tam CS, O'Brien S, Wierda W, et al. Long-term results of the fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab regimen as initial therapy of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2008;112(4):975-80.

121. Gill S, Carney D, Ritchie D, et al. The frequency, manifestations, and duration of prolonged cytopenias after first-line fludarabine combination chemotherapy. *Ann Oncol*; 2010; 21(2):331-4.
122. Fukuno K, Tsurumi H, Ando N, et al. Late-onset neutropenia in patients treated with rituximab for non-Hodgkin's lymphoma. *Int J Hematol* 2006;84(3):242-7.
123. Nitta E, Izutsu K, Sato T, et al. A high incidence of late-onset neutropenia following rituximab-containing chemotherapy as a primary treatment of CD20-positive B-cell lymphoma: a single-institution study. *Ann Oncol* 2007;18(2):364-9.
124. Lai GG, Lim ST, Tao M, Chan A, Li H, Quek R. Late-onset neutropenia following RCHOP chemotherapy in diffuse large B-cell lymphoma. *Am J Hematol* 2009;84(7):414-7.
125. Terrier B, Ittah M, Tourneur L, et al. Late-onset neutropenia following rituximab results from a hematopoietic lineage competition due to an excessive BAFF-induced B-cell recovery. *Haematologica* 2007;92:e20-3.
126. Foon KA, Boyiadzis M, Land SR, et al. Chemoimmunotherapy with low-dose fludarabine and cyclophosphamide and high dose rituximab in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2009;27:498-503.
127. Lamanna N, Jurcic JG, Noy A, et al. Sequential therapy with fludarabine, high-dose cyclophosphamide, and rituximab in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia produces high-quality responses: molecular remissions predict for durable complete responses. *J Clin Oncol* 2009;27:491-7.
128. Eichhorst BF, Busch R, Stilgenbauer S, et al. First-line therapy with fludarabine compared with chlorambucil does not result in a major benefit for elderly patients with advanced chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2009;114:3382-91.
129. Schwinger BG, Zeidler C, Bolyard AA, et al. Pregnancies in Neutropenia. *Proc Am Soc Hematol* 2003; 102: 963a.
130. Dale DC, Bonilla MA, Davis MW, et al. A randomized controlled phase III trial of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (filgrastim) for treatment of severe chronic neutropenia. *Blood* 1993;81(10):2496-502.
131. Bagby GC, Lipton JM, Sloan EM, et al. [Marrow failure](#). *Hematology* 2004;318-36.
132. Bacigalupo A. [Aplastic anemia: pathogenesis and treatment](#). *Hematology* 2007;23-8.
133. Gurion R, Gafter-Gvili A, Paul M, et al. Hematopoietic growth factors in aplastic anemia patients treated with immunosuppressive therapy-systematic review and meta-analysis. *Haematologica* 2009;94:712-9.
134. Marsh JC, Ball SE, Cavenagh J, et al. Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anaemia. *Br J Haematol* 2009;147:43-70.
135. Teramura M, Kimura A, Iwase S, et al. Treatment of severe aplastic anemia with antithymocyte globulin and cyclosporin A with or without G-CSF in adults: a multicenter randomized study in Japan. *Blood* 2007;110:1756-61.
136. Socie G, Mary JY, Schrezenmeier H, et al. Granulocyte-stimulating factor and severe aplastic anemia: a survey by the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Blood* 2007;109:2794-6.
137. Rosenfeld S, Follmann D, Nunez O, et al. Antithymocyte globulin and cyclosporine for severe aplastic anemia: association between hematologic response and long-term outcome. *JAMA* 2003;289:1130-5.
138. Bacigalupo A, Bruno B, Saracco P, et al. [Antilymphocyte globulin, cyclosporine, prednisolone, and granulocyte colony-stimulating factor for severe aplastic anemia: an update of the GITMO/EBMT study on 100 patients. European Group for Blood and Marrow Transplantation \(EBMT\) Working Party on Severe Aplastic Anemia and the Gruppo Italiano Trapianti di Midollo Osseo \(GITMO\)](#). *Blood* 2000;95:1931-4.

139. Gluckman E, Rokicka-Milewska R, Hann J, et al. Results and follow-up of a phase III randomized study of recombinant human-granulocyte stimulating factor as support for immunosuppressive therapy in patients with severe aplastic anaemia. *Br J Haematol* 2002;119:1075-82.
140. [Andrès E, Maloisel F, Zimmer J](#). The role of haematopoietic growth factors granulocyte colony-stimulating factor and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in the management of drug-induced agranulocytosis. *Br J Haematol* 2010. [Epub ahead of print]
141. [Andrès E, Maloisel F](#). [Idiosyncratic drug-induced agranulocytosis or acute neutropenia](#). *Curr Opin Hematol* 2008;15:15-21.
142. Palmblad J, Papadaki HA, Eliopoulos G. Acute and chronic neutropenias. What is new? *J Intern Med* 2001; 250: 476-91.
143. Kaufman DW, Kelly JP, Levy M, Shapiro S. The Drug Etiology of Agranulocytosis and Aplastic Anemia: The International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study. New York: Oxford University Press, 1991.
144. [Andrès E, Kurtz JE, Maloisel F](#). Nonchemotherapy drug-induced agranulocytosis: experience of the Strasbourg teaching hospital (1985-2000) and review of the literature. *Clin Lab Haematol* 2002;24:99-106.
145. [Juliá A, Olona M, Bueno J](#), et al. Drug-induced agranulocytosis: prognostic factors in a series of 168 episodes. *Br J Haematol* 1991;79:366-71.
146. [Ibáñez L, Vidal X, Ballarín E](#), et al. Population-based drug-induced agranulocytosis. *Arch Intern Med* 2005;165:869-74.
147. [Andersohn F, Konzen C, Garbe E](#). Systematic review: agranulocytosis induced by nonchemotherapy drugs. *Ann Intern Med* 2007;146:657-65.
148. [Maloisel F, Andrés E, Kaltenbach G](#), et al. Prognostic factors of hematologic recovery in nonchemotherapy drug-induced agranulocytosis. *Haematologica* 2003;88:470-1.
149. [Beauchesne MF, Shalansky SJ](#). Nonchemotherapy drug-induced agranulocytosis: a review of 118 patients treated with colony-stimulating factors. *Pharmacotherapy* 1999;19:299-305.
150. Medina PJ, George JN. Drug-associated blood dyscrasias. *Adv Drug React Bull* 2001;210:803-806.
151. [Fukata S, Kuma K, Sugawara M](#). Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) does not improve recovery from antithyroid drug-induced agranulocytosis: a prospective study. *Thyroid* 1999;9:29-31.
152. [Ibáñez L, Sabaté M, Ballarín E](#), et al. Use of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) and outcome in patients with non-chemotherapy agranulocytosis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008;17:224-8.
153. [Andrés E, Maloisel F, Kurtz JE](#), et al. Modern management of non-chemotherapy drug-induced agranulocytosis: a monocentric cohort study of 90 cases and review of the literature. *Eur J Intern Med* 2002;13:324-328.
154. [Andrés E, Maloisel F](#). Granulocyte-Colony Stimulating Factor (G-CSF) Therapy in Antithyroid Drug-induced Agranulocytosis. *Endocr J* 2005;52:383.
155. [Tajiri J, Noguchi S](#). Antithyroid drug-induced agranulocytosis: how has granulocyte colony-stimulating factor changed therapy? *Thyroid* 2005;15:292-7.
156. [Andrés E, Kurtz JE, Martin-Hunyadi C](#), et al. Nonchemotherapy drug-induced agranulocytosis in elderly patients: the effects of granulocyte colony-stimulating factor. *Am J Med* 2002;112:460-4.
157. [Sprickelman A, de Wolf JT, Vellenga E](#). The application of hematopoietic growth factors in drug-induced agranulo-

cytosis: a review of 70 cases. [Leukemia](#) 1994;8:2031-6.

158. von Minckwitz G, Kümmel S, du Bois A, et al. [Pegfilgrastim +/- ciprofloxacin for primary prophylaxis with TAC \(doxorubicin/etoposide/cyclophosphamide\) chemotherapy for breast cancer. Results from the GEPARTRIO study.](#) [Ann Oncol](#) 2008;19:292-8.

159. [Green MD](#), [Koelbl H](#), [Baselga J](#), et al. 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.

160. [Holmes FA](#), [O'Shaughnessy JA](#), [Vukelja S](#), et al. 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;20:727-31.

161. [Vose JM](#), [Crump M](#), [Lazarus H](#), et al. Randomized, multicenter, open-label study of pegfilgrastim compared with daily filgrastim after chemotherapy for lymphoma. [J Clin Oncol](#) 2003;21:514-9.

162. [Sierra J](#), [Szer J](#), [Kassis J](#), et al. A single dose of pegfilgrastim compared with daily filgrastim for supporting neutrophil recovery in patients treated for low-to-intermediate risk acute myeloid leukemia: results from a randomized, double-blind, phase 2 trial. [BMC Cancer](#) 2008;8:195.

163. [Siena S](#), [Piccart MJ](#), [Holmes FA](#), et al. A combined analysis of two pivotal randomized trials of a single dose of pegfilgrastim per chemotherapy cycle and daily Filgrastim in patients with stage II-IV breast cancer. [Oncol Rep](#) 2003;10:715-24.

## Institut Català d'Oncologia

### ICO l'Hospitalet

Hospital Duran i Reynals  
Gran Via de l'Hospitalet, 199-203  
08907 l'Hospitalet de Llobregat  
Tel. 932 607 780

### ICO Badalona

Hospital Germans Trias i Pujol  
Ctra. del Canyet s/n  
08916 Badalona  
Tel. 934 978 788

### ICO Girona

Hospital Doctor Trueta  
Av. França s/n  
17007 Girona  
Tel. 972 22 58 35

[www.iconcologia.net](http://www.iconcologia.net) - [ico@iconcologia.net](mailto:ico@iconcologia.net)



Generalitat de Catalunya  
**Departament  
de Salut**

