

Evaluación de Filgen JP (Filgrastim Clausen) en la recuperación de la neutropenia secundaria a quimioterapia mieloablativa para el tratamiento de tumores de órganos sólidos



Dra. Marta Aghazarián

Aux. Enf. Sandra Soto

Q. F. Susana Tchekmeyán

Dra. Estela Citrín, Departamento Médico Laboratorios Clausen S.A.

Dra. Constanza Olivera Jiménez, Departamento Médico Laboratorios Clausen S.A.

Prof. Adj. Lic. Ramón Álvarez, Prof. Adj. Estadístico

Todos los autores declaran no tener conflictos de interés.

Instituto Nacional de Cáncer (INCA) - Uruguay

RESUMEN

Los regímenes quimioterápicos, usualmente utilizados en el tratamiento de pacientes con tumores sólidos, suelen tener efectos mieloablativos. La afectación de la línea granulocítica, provoca la reducción del número de neutrófilos; condición que reviste gran importancia, por lo que debe ser tratada conjuntamente con la patología oncológica en cuestión. Para ello, se utilizan factores estimulantes de colonias granulocíticas (G-CSF), glicopéptido que regula la proliferación, diferenciación y activación funcional de los granulocitos en la médula ósea.

El G-CSF es utilizado en la clínica, para la prevención de la neutropenia y la recuperación acelerada de la misma. La neutropenia puede ser, secundaria a una enfermedad o inducida iatrogénicamente por medicación.

En este artículo se describe la experiencia de 5 años en el INCA, con el uso de Filgen JP (Filgrastim Clausen) en la prevención o en el tratamiento de la neutropenia inducida por quimioterapia mieloablativa en el tratamiento de tumores sólidos.

ABSTRACT

Chemotherapeutic agents, commonly used for the treatment of solid tumors patients, have acquaintances bone marrow adverse events. The effect on the granulocyte line determines the reduction of the neutrophil cell count, such condition

implies great importance, this is why it must be treated along with the cancer treatment. For this treatment, G-CSF is used as a colony stimulating factor, it is a glycopeptid that regulates the proliferation, differentiation and functional activation of granulocytes in the bone marrow.

G-CSF is used in clinic, both for the prevention of the neutropenia and for its recovery. Neutropenia can be, secondary to a disease or induced by medication.

In this article we described the experience of 5 years in the INCA, with Filgen JP (Filgrastim Clausen) for the prevention or the treatment of neutropenia induced by chemotherapy in the treatment of solid tumors.

INTRODUCCIÓN

La mielodepresión inducida por quimioterapia, representa una gran limitante en la conducta terapéutica oncológica a seguir. Esto se debe a que la neutropenia, una de las consecuencias de dicha mielodepresión, obliga a modificar o suspender el programa terapéutico elegido. Previo al advenimiento de los factores estimulantes de colonias granulocíticas (G-CSF), las conductas se limitaban tanto a reducir las dosis de los quimioterápicos como a espaciar las mismas, junto con la administración de antibióticos. Dichas conductas pueden tener efectos negativos, tanto en los resultados del programa terapéutico elegido, como en la calidad de vida del paciente tratado.

La introducción de los factores estimulantes de colonias granulocíticas (G-CSF) en el campo de la oncología, ha permitido que los pacientes puedan completar el régimen quimioterápico planteado, tanto con respecto a las dosis como con respecto al intervalo entre las series de quimioterapia y a la duración total del tratamiento.

Sin duda, estos beneficios, hacen de los factores estimulantes de colonias granulocíticas (G-CSF), elementos de vital importancia para un tratamiento oncológico eficaz y eficiente.

Correspondencia:

Dra. Estela Citrín

Departamento Médico Laboratorios

Clausen S.A. estela.citrin@clausen.com.uy



MARCO TEÓRICO

Los neutrófilos representan la primera línea de defensa del organismo. Juegan un papel crítico tanto en la respuesta inflamatoria aguda, atrayendo a otros neutrófilos, como en los mecanismos de defensa contra infecciones bacterianas, fagocitando y degradando bacterias.

Durante un tratamiento oncológico, se realizan de rutina, exámenes de laboratorio para monitorear de cerca el conteo de leucocitos. Los neutrófilos se miden según el NCI (Instituto Nacional del Cáncer de EE.UU.) como un "Conteo Absoluto de Neutrófilos" (CAN). Los rangos normales de los neutrófilos en pacientes sanos, oscilan entre 2.500 y 6.000/mm³ en sangre. Un CAN por debajo de 2.000 califica como neutropenia e incrementa el riesgo de infección. Un CAN por debajo de 500 ubica al paciente en severo riesgo de infección. Los leucocitos suelen alcanzar su punto más bajo, aproximadamente 10 a 14 días luego de la administración de un ciclo de quimioterapia. Algunos regímenes (por ejemplo las nitrosureas) pueden tener un nadir más tardío.

La neutropenia, según el NCI, es el conteo absoluto de neutrófilos por debajo del valor límite inferior normal (LLN). Por debajo de $1.5 \times 10^9/l$, el riesgo de infecciones aumenta. La tasa de incidencia de neutropenia, luego de los tratamientos quimioterápicos, varía considerablemente y depende de factores como ser: el tipo de tumor, el régimen de quimioterapia o el propio paciente.

Las complicaciones que siguen a una neutropenia, aumentan considerablemente la morbimortalidad de los pacientes sometidos a tratamientos quimioterápicos. Como se dijo anteriormente, la neutropenia predispone al desarrollo de infecciones, que pueden poner en riesgo la vida del paciente.

En cuanto a las infecciones, solamente el 20-30% de los casos puede documentarse clínicamente, en un porcentaje de casos menor aún, de tan solo 10-20% es posible evidenciarla microbiológicamente, y hasta en 50-70% de las veces, no es posible contar con demostración clínica ni microbiológica.

Las infecciones, a las que un paciente neutropénico está expuesto, pueden ser tanto bacterianas, virales, micóticas como parasitarias.

Las infecciones bacterianas, son las que revisten mayor importancia, debido a que son la causa más común de neutropenia febril.

Existen una serie de factores predisponentes para el desarrollo de neutropenia, como es el caso de:

1. Factores de riesgo independientes y relacionados con la patología oncológica: Edad avanzada, Cáncer avanzado,

Bajo Performance Status Compromiso medular, Infecciones, Enfermedad renal, Inmunodepresión, Tipo de quimioterapia y su dosis.

2. Factores de riesgo previos al tratamiento: recuento de neutrófilos bajo en un tratamiento previo, antecedentes de neutropenias recurrentes inducidas por quimioterapia, neutropenia pre-existente secundaria a múltiples tratamientos de quimioterapia, radioterapia en pelvis o importantes regiones de médula ósea.

La neutropenia febril, definida como: temperatura $\geq 38^\circ C$ por más de una hora junto a un recuento de neutrófilos $<$ de $0.5 \times 10^9/l$, es una consecuencia grave de la neutropenia

La incidencia de la neutropenia febril, varía según: el tipo de régimen de quimioterapia, el tipo de tumor, y los factores de riesgo propios del paciente. Dentro de estos últimos, se encuentran: edad mayor a 65 años, bajo performance status, extensión de la enfermedad, comorbilidades serias, citopenias debidas a compromiso medular, sexo femenino, hemoglobina menor de 12 g/dl, pobre estado nutricional, tratamiento quimio-radioterápico combinado, episodios previo de neutropenia febril, infecciones o heridas abiertas.

Se observan tasas altas de mortalidad por neutropenia febril en los pacientes hospitalizados con leucemias (18%), en los pacientes con linfomas (10%) y en los pacientes con tumores sólidos (8.5%).

La neutropenia febril tiene consecuencias tanto a corto como a largo plazo. Dentro de las primeras destacamos la hospitalización debida a infecciones; dentro de las segundas se encuentra el retraso en la continuidad del tratamiento quimioterápico, comprometiendo de esa manera la eficacia del mismo.

La neutropenia febril que se presenta en pacientes con comorbilidades (insuficiencia cardíaca, enfermedades renales, enfermedades hepáticas, trombosis venosa profunda, tromboembolismo pulmonar, anemia y los requerimientos repetidos de transfusiones sanguíneas) está asociada a una mayor tasa de mortalidad.

El tratamiento con factores estimulantes de colonias granulocíticas (G-CSF) reduce tanto la intensidad como la duración de la neutropenia, y en consecuencia el riesgo de infección.

La neutropenia febril tiene impacto desde el punto de vista clínico y en los Sistemas de Gestión de la Salud. En relación al primero, destacamos la hospitalización, la administración de antibióticos, las modificaciones de los regímenes de tratamiento en tiempo y dosis, la reducción potencial en la eficacia del tratamiento, la disminución de la calidad de vida, y el aumento de riesgo de muerte. En relación al segundo, genera



un impacto importante a nivel de los costos, ya que tanto la hospitalización, como el aumento en la administración de antibióticos, implican un gran aumento en los costos directos e indirectos en salud.

El impacto clínico de la neutropenia puede ser minimizado a través del uso de G-CSF, ya sea con criterio profiláctico como terapéutico.

Cuando, los G-CSF se administran con criterio profiláctico, la intención es prevenir el desarrollo de la neutropenia o disminuir la intensidad de la misma y favorecer su rápida recuperación. Cuando estos se administran con criterio terapéutico, la neutropenia ya se encuentra instalada.

Se recomienda su administración profiláctica en pacientes con alto riesgo de desarrollar neutropenia febril. Esto tiene además consecuencias desde el punto de vista clínico y fármaco-económico ya mencionados. Es de destacar que la administración de G-CSF, permite la realización de tratamientos quimioterápicos programados, y así la obtención de una respuesta máxima, contemplando la calidad de vida de los pacientes.

Se ha comprobado en una serie de trabajos científicos, que la tasa de supervivencia en las enfermedades oncológicas (sobre todo en carcinoma de mama y en linfoma no Hodgkin), aumenta cuando los tratamientos de quimioterapia se realizan a dosis completas.

MARCO INSTITUCIONAL

El Instituto Nacional del Cáncer (INCA) es el centro de referencia en Uruguay en Oncología, en el marco del Sistema de Atención Pública. Dentro de la estructura del Ministerio de Salud Pública (MSP), depende jerárquicamente de la Dirección de Atención Especializada de Crónicos y Servicios Especiales, que a su vez depende de la Dirección General de la Administración de los Servicios de Salud del Estado (ASSE).

El INCA brinda prevención, diagnóstico y tratamiento de la patología oncológica.

Se asisten en este centro aproximadamente 1200 pacientes nuevos al año de todo el país, a los que se les ofrece cirugía, radioterapia, quimioterapia y tratamientos biológicos.

En el INCA funciona el Banco Nacional de Drogas Antitumorales, el cual proporciona las mismas, a todas las Unidades Ejecutoras del MSP del país y también al Hospital de Clínicas, el Hospital Universitario. El Banco Nacional de Drogas Antitumorales cuenta con agentes quimioterápicos, hormonales, biológicos y medicación coadyuvante.

La Cátedra de Oncología de la Universidad de la República desarrolla junto con el INCA actividades científicas y docentes, lo que enriquece a ambos Servicios desde el punto de vista científico y asistencial. De dicha interacción conjunta surge, el "Pautado Nacional de Tratamiento de las distintas Patologías Oncológicas", avalado y recomendado por el Programa Nacional de Control de Cáncer (PRONACAN) y el Ministerio de Salud Pública del Uruguay.

ANTECEDENTES G-CSF

El G-CSF actúa sobre las células hematopoyéticas por unión en receptores de superficie. Este receptor de superficie de alta afinidad se expresa tempranamente en el desarrollo de los neutrófilos, alcanzando su máxima densidad en los neutrófilos maduros. El G-CSF es un factor de crecimiento endógeno y un estimulador específico del crecimiento y diferenciación de células hematopoyéticas progenitoras destinadas a constituir el linaje de neutrófilos. También protege a los neutrófilos de la apoptosis y aumentan sus funciones (quimiotaxis, fagocitosis, etc.). El G-CSF además estimula la movilización de los neutrófilos maduros de la médula ósea.

G-CSF ASOCIADO A LA QUIMIOTERAPIA ANTINEOPLÁSICA CONVENCIONAL

La neutropenia asociada a la quimioterapia antineoplásica convencional es posiblemente uno de los principales factores vinculados con la alta morbimortalidad de estos tratamientos, debido al incremento en la susceptibilidad a infecciones cuando el recuento de neutrófilos cae por debajo de $500/\text{mm}^3$. Luego de ciclos repetidos de quimioterapia, la recuperación del recuento granulocitario generalmente es incompleto, lo que obliga a una disminución, acortamiento o suspensión del tratamiento antineoplásico. Esto trae como consecuencia que muchos pacientes no puedan obtener un beneficio completo de dichos tratamientos.

En pacientes con neoplasias malignas, la administración de G-CSF luego de la administración de la quimioterapia convencional, ha llevado desde una reducción significativa en la incidencia de neutropenia asociada a dichos tratamientos, hasta una completa supresión de la misma, resultando en ambos casos en una reducción significativa de los episodios infecciosos.



MATERIAL Y MÉTODOS

El INCA realiza aproximadamente 1500 tratamientos oncológicos anuales, lo que lo convierte en un centro con gran experiencia en el manejo de todas las complicaciones de estos tratamientos: en este caso, el interés principal se centra en las complicaciones hematológicas de los mismos.

Se procedió a revisar las historias clínicas de los pacientes que cumplieran con los criterios de inclusión definidos en el protocolo de investigación:

- Pacientes portadores de neoplasias malignas sometidos a terapias mieloablativas que hayan sido asistidos en el INCA entre enero de 2002 y marzo de 2007.
- Pacientes que hayan recibido tratamiento de soporte con Filgen JP (Filgrastim Clausen), como único factor estimulante de colonias granulocitarias.

El objetivo primario de este estudio fue el de evaluar la recuperación del recuento de neutrófilos con el uso de Filgen JP (Filgrastim Clausen) administrado con criterio terapéutico.

Como objetivos secundarios se plantearon:

- Documentar las complicaciones infecciosas y la necesidad de traslado del enfermo para su mejor asistencia.
- Evaluar la continuidad del tratamiento oncológico.

Se incluyeron 243 historias clínicas de pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión. Los datos inherentes al estudio fueron recogidos en un cuaderno de recolección de datos (CRD), diseñado para el estudio.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se trata de un estudio descriptivo, retrospectivo, longitudinal, donde se siguen grupos de pacientes del INCA que cumplen los criterios de inclusión-exclusión. En ese grupo de pacientes considerados se toman en cuenta los diferentes ciclos de aplicación de Filgrastim concomitantes a las diferentes series

de quimioterapia recibidas por los pacientes.

- las variables en análisis
- de las características de estas (simetría)
- número de observaciones

Por lo tanto según sea el caso se recurrirá a estas para avanzar en el análisis univariado primario.

En la etapa de modelado se usarán y combinarán diferentes técnicas estadísticas teniendo en cuenta que trabajamos con datos longitudinales y que tenemos variables de respuesta como son el conteo de neutrófilos y leucocitos; la lista a considerar es la siguiente

- Análisis de Cluster o de Grupos (Unsupervised Learning)
- Modelos de variable de respuesta discreta (Regresión Logística, Modelo Probit) o métodos CART (Supervised Learning)

Utilizamos la media geométrica (MG) como medida de resumen para las variables con distribución asimétrica, como es la recuperación de la neutropenia y el nadir, siendo además la media geométrica el indicador generalmente utilizado para medir el crecimiento.

RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN

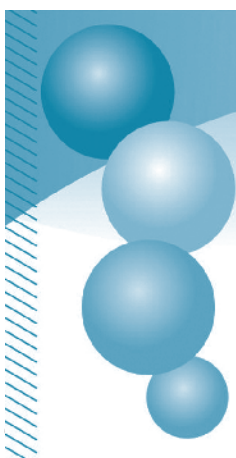
Se recogieron los datos de 243 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión.

La distribución de estos pacientes en cuanto al sexo es 166 mujeres (68%), 77 hombres (32%).

La edad promedio de los pacientes es 55 años [20-82].

En relación a la procedencia, 119 pacientes son de Montevideo, 91 del Interior urbano del país y 33 del interior rural.

En cuanto a las patologías observadas en esta población vemos 113 casos de Cáncer de mama (46.5%), 29 pacientes



CENTRO DE CIENCIAS BIOMÉDICAS
M A E S T R Í A S
MEDICINA FAMILIAR Y COMUNITARIA
FARMACOLOGÍA CLÍNICA
MEDICINA DE EMERGENCIA*
MASTOLOGÍA*
TRAUMATOLOGÍA



UNIVERSIDAD DE MONTEVIDEO
706 76 30 int.13

*Sujetos al pronunciamiento de la autoridad pública competente



con cáncer de pulmón (11.9%), 17 neoplasmas de colon y recto (7%), 12 pacientes con Linfoma no Hodgkin (4.9%), 10 pacientes con cáncer de testículo (4.1%), 7 pacientes con tumores nasofaríngeos (2.9%), 6 casos de linfomas (2.5%), como patologías más frecuentes. La distribución completa de las patologías y su frecuencia se observa en la Tabla 1.

Tabla 1. Distribución de las patologías

Sitio del tumor primario	N	%
Mama	113	46,5
Pulmón	29	11,9
Colorrectal	17	7
Lnh	12	4,9
Testículo	10	4,1
Nasofaringe	7	2,9
Linfomas (Extraganglionares)	6	2,5
Eh	5	2,1
Esófago	5	2,1
Próstata	5	2,1
Sarcomas	5	2,1
Vejiga	5	2,1
Tiroides	4	1,6
Canal Anal	2	0,8
Cervix	2	0,8
Leucemia Linfoide Crónica	2	0,8
Mieloma Múltiple	2	0,8
Neoplasia Germinal	2	0,8
Primitivo Desconocido	2	0,8
Tumor Mediastinal	1	0,4
Estómago	1	0,4
Mielodisplasia	1	0,4
Ovario	1	0,4
Páncreas	1	0,4
Sarcoma de Kaposi	1	0,4
Tumor de Askin	1	0,4
Sin dato	1	0,4
Total	243	100

LNH = Linfoma no Hodgkin, EH= Enfermedad de Hodgkin.

A los efectos del análisis posterior se separaron las patologías en “Hematológicas” y “Tumores Sólidos”.

A la hora de evaluar la extensión lesional de los procesos mencionados, vemos que la estadificación de acuerdo a los criterios internacionales, muestra una alta proporción de estadios avanzados: un 35% en estadio IV y un 36.7% en estadio III, como se observa en la Tabla 2.

Tabla 2. Extensión lesional

Estadificación	N	(%)
Estadio I	3	1
Estadio II	61	26
Estadio III	88	38
Estadio IV	80	34
Total	243	100

Los esquemas de quimioterapia que requirieron apoyo con factores de crecimiento del tipo de Filgrastim, utilizados durante este periodo de tiempo en el INCA, fueron extremadamente variados.

Debido a ello, se realizó una búsqueda sistemática en la literatura, para intentar agrupar dichos esquemas de QT, de acuerdo a un criterio de riesgo de desarrollar neutropenia.

Existen otros factores que influyen en el riesgo de desarrollar neutropenia, que fueron citados anteriormente en este trabajo.

De acuerdo a la información disponible, se reagrupó los diferentes esquemas de QT, siguiendo diferentes artículos, publicaciones y guías comúnmente utilizadas para el manejo del programa terapéutico en vistas a la prevención de la neutropenia grave, y sus complicaciones.

De esta manera, a los efectos de facilitar el análisis se agruparon los esquemas en 3 grupos, de acuerdo al porcentaje de neutropenia grado 3 y 4 que desarrollan. Definimos así, regímenes de quimioterapia de bajo riesgo de desarrollo de neutropenia grupo de riesgo intermedio y grupo de riesgo alto.

La Tabla 3, a continuación, muestra la clasificación mencionada.



Tabla 3. Regímenes de Quimioterapia reclasificada

	Riesgo bajo	Riesgo intermedio	Riesgo alto
Esquemas de quimioterapia	5FU/LCV	Capecitabine Docetaxel	ADM/ DOC
	AC	CDDP/GEM	CDDP/VP
	ABV	DHAP	CFM/FLU
	ADM	Vinorelbine	CHOP
	Carboplatino/ Paclitaxel	FAC	EP
	CDDP	DAP	PAC/ADM
	CDDP/5FU	PEB	
	CMF	Ifm/Adm	
	CVP		
	DEP		
	Docetaxel Semanal		
	Gemcitabine		
	VIP		
	Talidomida		
Paclitaxel			

En cuanto a la descripción de la recuperación de la neutropenia en nuestra población, debemos aclarar que debido a la naturaleza retrospectiva del estudio, no contamos con valores en serie de recuento de neutrófilos y leucocitos.

PACIENTES EXCLUIDOS

Siguiendo el criterio de recuperación de neutrófilos con valores de más de 2.000 células por mm³, hay 6 pacientes que no logran recuperarse en la ventana temporal del estudio.

Entre éstos, contamos 3 pacientes portadoras de cáncer de mama, 1 neoplasma pulmonar, 1 caso de LNH y un cáncer de testículo. Cuatro de los 6 pacientes fueron estadificados como estadio IV y los otros 2 Estadio III.

En cuanto al nadir de neutrófilos del que partieron, 4 pacientes tenían recuentos ≤ 0.6 neutrófilos/mm³, en un caso el recuento fue de 0.8 y en otro caso de 1.9, este último, muy cercano a valores normales pero, estrictamente, al ser un valor menor a 2.0, lo consideramos neutropenia.

La dosis utilizada en 3 casos fue de 900 mcg, en un caso 1.200 mcg, en otro de 1.500 mcg y en el caso restante de

1.800 mcg.

Al momento de evaluar la recuperación del recuento de neutrófilos, vemos que un paciente tuvo un recuento de 0.7 neutrófilos/mm³, y los demás pacientes tuvieron recuentos de 1.1, 1.2, 1.5, 1.7 y 1.8 neutrófilos/mm³ cada uno.

La limitante para catalogar a estos pacientes como “no recuperación de la neutropenia” pensamos que se basa en la característica retrospectiva del estudio. En estos pacientes, vemos que tenemos un control hematológico al segundo día de tratamiento en 2 casos, un control al tercer día y uno al cuarto; en los 3 casos restantes el control se realizó en 2 pacientes al séptimo día y en el restante a los 9 días.

Es probable que en algún caso, de haberse re evaluado al paciente más tardíamente se hubiera podido constatar la recuperación, sin embargo, esto no puede más que inferirse, por lo que no consideramos a estos pacientes para el análisis final.

Se excluyeron del análisis que presentamos a continuación, no sólo los pacientes que recibieron Filgen JP con criterio profiláctico, que fueron solamente 2 casos, sino también 9 pacientes que no estaban recibiendo de manera continua tratamiento quimioterápico, pero que si presentaban neutropenia o leucopenia como consecuencia de la progresión de la enfermedad; por lo que el análisis final se hace sobre 227 pacientes.

Se analizó si existían diferencias para las variables nadir de neutrófilos, tiempo a la recuperación, incremento del recuento de neutrófilos, velocidad de recuperación y velocidad de incremento, entre el grupo de los pacientes finalmente analizados y el grupo de estos 9 pacientes excluidos y los resultados de las pruebas de hipótesis aplicadas (No paramétricas de Mann Whitney y de Kolmogorov Smirnov) muestran diferencias no significativas al 5%.

PACIENTES INCLUIDOS

Mostramos aquí los datos de los 227 pacientes incluidos en relación a la recuperación de la neutropenia, refiriéndonos al primer ciclo en el cual el paciente requirió apoyo con factores. El mismo puede no coincidir necesariamente con la primera serie de quimioterapia.

En la Tabla 4 a continuación, vemos un resumen del nadir de neutrófilos y leucocitos, los valores a la recuperación y los días que insumió la misma.

Se analiza la media geométrica (MG) de neutrófilos, leucocitos en el nadir y recuperación, ya que es un parámetro que permite analizar más fielmente las características de la po-



blación.

Vemos que la MG de leucocitos en el nadir fue de 1819 células/mm³, y el de neutrófilos es de 0.70 neutrófilos/mm³ [0-2.8]. El valor de 2.80 neutrófilos/mm³ en el rango superior de este promedio no indica una neutropenia, corresponde a un paciente que fue tratado con Filgrastim por presentar una leucopenia; no se tuvo en cuenta el valor de los neutrófilos para esa indicación particular.

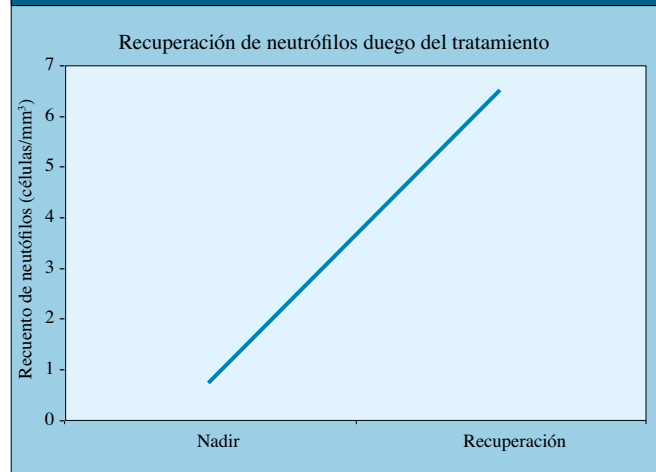
El promedio de los días transcurridos a la recuperación es de 5.64 [1-20].

La variable tiempo presenta algunas características particulares. Este parámetro se calcula como los días transcurridos entre el nadir y el hemograma que muestra la recuperación de la neutropenia. Debido al tipo de estudio, en algunos casos constatamos que los pacientes no cuentan con controles hematológicos hasta pasados varios días, lo que afecta el valor promedio.

El promedio de dosis utilizada es de 900 mcg, la vía de administración fue SC en todos los casos, tras esta dosis, se observa que la MG de recuento de leucocitos es de 7.338 células/mm³ y el de neutrófilos 6.05 neutrófilos/mm³.

La evolución de los recuentos de neutrófilos se observan en la Gráfica 1 a continuación.

Gráfico 1. Evolución de la Media Geométrica de los recuentos de neutrófilos luego del tratamiento con Filgen JP



Se opta por trabajar no con el valor absoluto del recuento de la recuperación, sino con el incremento absoluto, para de esta manera poder establecer una relación entre el nadir y la recuperación (Incremento absoluto = Recuento final de neutrófilos - recuento inicial), que sí se puede explicar por el tiempo transcurrido desde el nadir.

Tabla 4. Característica de la recuperación de la neutropenia

	Nadir de Leucocitos Células/mm ³	Nadir de Neutrófilos X10 ³ Células/mm ³	Recuperación Leucocitos Células/mm ³	Recuperación Neutrófilos X10 ³ Células/mm ³	Tiempo hasta la recuperación (Días)
N	226	227	227	227	227
Mínimo	200	0,1	400	2	1
Mediana	1900	0,8	7500	5,9	5
Promedio	1971,6	0,85	9638,9	9,0	5,6
Máximo	4500	2,8	48000	93,9	20
MG	1819,5	0,70	7338,8	6,5	
DS	710,98	0,49	7485,13	10,25	3,41

Tabla 5. Resumen del incremento (absoluto y relativo) de neutrófilos, velocidad de recuperación y velocidad de incremento

	Δ absoluto Células/mm ³	Δ relativo Células/mm ³	Velocidad de recuperación Células/día	Velocidad de incremento Células/día
N	227	227	221	227
Mínimo	0.20	0.10	0.14	0.03
Mediana	5.10	7.94	1.26	1.13
Promedio	8.20	16.37	2.21	2.07
Máximo	93.0	220.0	46.95	46.5
MG	5.21	7.37	1.30	1.06
DS	10.32	27.99	3.85	3.81



El decidir trabajar con el incremento, en parte también es consecuencia del diseño del estudio, ya que al no contar con valores en serie de recuento de neutrófilos, hay pacientes que muestran valores de recuperación muy altos.

El incremento absoluto puede relativizarse al tener en cuenta el nadir, obteniendo entonces el incremento relativo al nadir (incremento relativo = incremento absoluto/nadir de neutrófilos).

El recuento final en relación al tiempo en el cual recupera, nos permite obtener la velocidad de recuperación (velocidad de recuperación = recuento final/tiempo).

El incremento absoluto en relación al tiempo nos permite obtener la velocidad de incremento (Velocidad de incremento

=incremento absoluto/tiempo).

Estas tres variables redefinidas se resumen en la Tabla 5.

DISCUSIÓN

En cuanto al objetivo primario planteado, vemos que la recuperación de los neutrófilos se alcanzó en todos los pacientes analizados, a valores mayores a 2.000 células/mm³ luego del tratamiento con Filgen JP (Filgrastim Clausen).

El nadir de neutrófilos tuvo una MG de 0,70 células/mm³ y a la recuperación de 6,53 células/mm³, en 5,64 días promedio. Vemos además que la MG del incremento fue de 5.21 células/mm³, la velocidad de recuperación fue de 7.37 células/día

Tabla 6. Análisis de Clusters

		Nadir de Neutrófilos	Tiempo hasta la recuperación	Δ absoluto (incremento de neutrófilos)	Velocidad de Incremento
Método de Ward	A	N	48	48	48
		Mínimo	1	3	0,7
		Mediana	1,5	6	3
		Promedio	1,51	5,83	3,86
		Máximo	2,8	12	14,3
		Media Geométrica	1,47		2,97
		DS	0,34	2,00	2,97
	B	N	159	159	159
		Mínimo	0,1	1	1,2
		Mediana	0,7	4	6,6
		Promedio	0,62	4,55	9,83
		Máximo	1,3	9	93
		Media Geométrica	0,55		6,61
		DS	0,26	1,75	11,66
	C	N	18	18	18
		Mínimo	0,2	8	0,2
		Mediana	0,85	14,5	3,15
		Promedio	1,18	14,88	5,66
		Máximo	2,2	20	26,2
		Media Geométrica	0,97		2,88
		DS	0,69	3,72	6,54
Total	N	225	225	225	
	Mínimo	0,1	1	0,2	
	Mediana	0,8	5	5,2	
	Promedio	0,86	5,65	8,22	
	Máximo	2,8	20	93	
	Media Geométrica	0,719		5,22	
	DS	0,49	3,43	10,37	



y la velocidad de incremento 1.06 células/día. En cuanto a los objetivos secundarios, 99,2% de los pacientes no requirió traslado a otro centro para el tratamiento de complicaciones infecciosas y 96,3% no debió suspender o demorar el tratamiento oncológico. Solamente 0,8% de los pacientes presentó complicaciones infecciosas.

A los efectos de plantear guías que puedan ser de utilidad para el clínico, se procedió a combinar técnicas de análisis, tratando además de comprender mejor el comportamiento de la recuperación de los neutrófilos.

El análisis de Cluster o de grupos (Cluster analysis) nos permitió formar 3 grupos de pacientes de acuerdo a:

- Valor del nadir
- Δ absoluto (Incremento de valor de neutrófilos)
- Tiempo para ese incremento

Se obtienen 3 grupos, a partir del algoritmo jerárquico ascendente de Ward (que maximiza la relación varianza entre grupos y varianza dentro de los grupos) trabajando sobre las variables previamente estandarizadas.

La Tabla 6 resume las características de los 3 grupos.

El gráfico 2 representa los 3 grupos obtenidos en el análisis de Cluster de acuerdo al nadir de neutrófilos en función del incremento del recuento de neutrófilos.

Gráfico 2. Análisis de Cluster representando nadir de neutrófilos en función de su incremento.

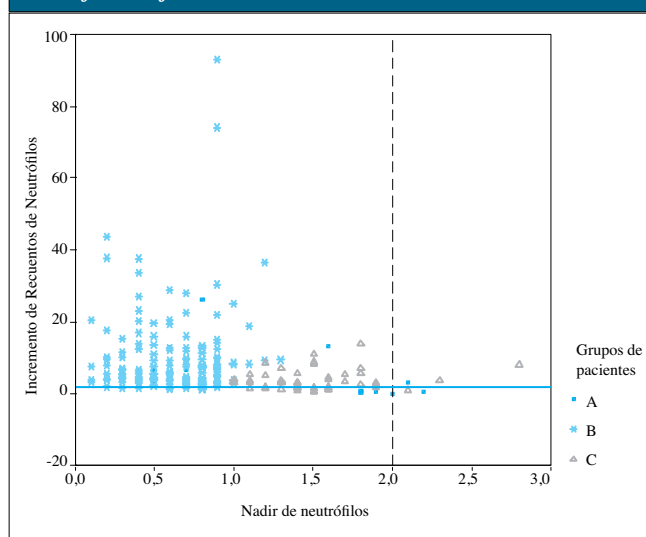
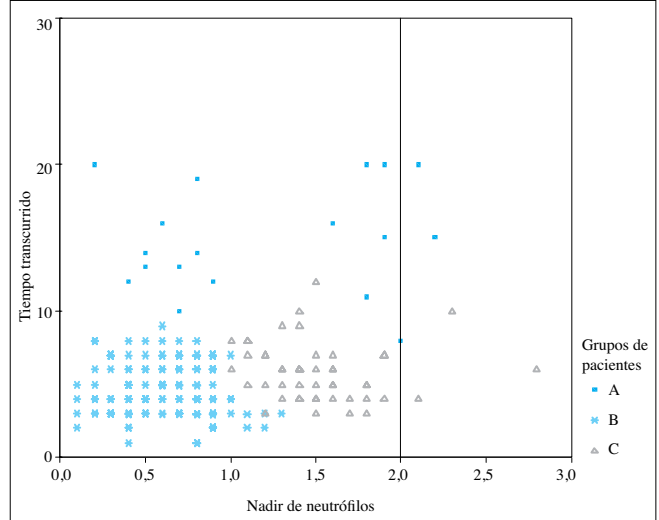


Gráfico 3. Análisis de Cluster, nadir de neutrófilos en función del tiempo.



Del análisis de las Gráficas 2 y 3 vemos tres grupos bien definidos de pacientes, de acuerdo al comportamiento al nadir y a la recuperación.

Todos los pacientes logran la recuperación del recuento de neutrófilos, por encima de 2.000, existiendo 3 patrones de comportamiento.

El grupo B, formado por 159 pacientes, parte de valores de neutrófilos en el nadir, con una MG de 0.55 neutrófilos/mm³, lo que representa una neutropenia grave, tienen una velocidad de recuperación de 1.57 neutrófilos/día y un incremento de neutrófilos de 6.61 neutrófilos/mm³ en 4,2 días en promedio.

Estos pacientes presentan en conjunto una recuperación adecuada, siendo 69.2% mujeres (110) y 30.8% hombres (49). El promedio de edad en este grupo es de 53 años.

El 91.1% (144) de los pacientes de ese grupo tenían tumores sólidos y sólo el 8.9% (14) tumores hematológicos, en cuanto al estadio de la enfermedad 31.6% (50) de los pacientes estaban en estadio I-II de la enfermedad, 34.2% (54) en estadio III y otros 54 pacientes (34.2%) en estadio IV. El estadio de la enfermedad parece estar distribuido en tercios.

En este grupo, el 94.3% (150) no habían recibido radioterapia concomitante al tratamiento quimioterápico, mientras que el 5.7% (9) si lo recibió.

El 65.2 % de estos pacientes (103) recibieron 900 mcg de Filgen JP, el 14.6% (23) menos de 900 mcg y 20.3% (32) recibieron más de 900 mcg.



Acerca de la reclasificación de la quimioterapia recibida, el 54.1% (86) recibió quimioterapia de bajo riesgo, 25.2% (40) de riesgo intermedio y 20.8% (33) de alto riesgo.

El grupo C, formado por 18 pacientes, también parte de valores de MG al nadir, bajos, de 0.97, mostrando un incremento satisfactorio, con MG de 2.88 y una velocidad de recuperación de 0.20, en 14.88 días promedio.

Este grupo, tiene una recuperación aceptable, contando en su constitución con 61.1% (11) mujeres y 38.9% (7) hombres El promedio de edad en este grupo es de 50.6 años.

En este grupo el 83.3% (15) de los pacientes son portadores de tumores sólidos, y 16.7% (3) de los pacientes tenían tumores hematológicos. En cuanto a la Estadificación, el 27.8% (5) están en estadio I y II de la enfermedad, el 55.6% (10) en estadio III y el 16.7% (3) en estadio IV.

En este grupo, comprobamos que el 77.8% (14) no recibió radioterapia concomitante mientras que el 22.2% (4) si la recibió.

Acerca de la dosis vemos que 3 (16.7%) pacientes recibieron hasta 900 mcg, 11 (61.1%) recibieron 900 mcg y 4 (22.2%) más de 900 mcg.

Si vemos ahora respecto la reclasificación de la quimioterapia recibida por estos pacientes, está distribuida en tercios, 33.6% (6) recibieron quimioterapia de riesgo alto, moderado y bajo.

Por último, el grupo A, con 48 pacientes, tiene un comportamiento diferente a los anteriores, si bien como dijimos, todos los pacientes recuperan a valores mayores de 2.0, este grupo, parte de nadires con MG, más alto, de 1.47, con una velocidad de recuperación de 0.53, un delta de 2.97 neutrófilos/mm³ en 5.52 días promedio.

Estos pacientes son 68.8% (33) mujeres y 31.3% (15) hombres, El promedio de edad en este grupo es de 56.83 años.

La distribución por patologías es predominantemente tumores sólidos 83.3% (40) y 16.7% (8) tumores hematológicos. Referente al estadio, 20.8% (10) están en el estadio I-II de la enfermedad, 41.7% (20) en Estadio III y 37.5% en estadio IV.

Respecto a la dosis 44.7% (21) recibieron hasta 900 mcg, 38.3% (18) recibieron 900 mcg y 17.0% (8) recibieron más de 900 mcg. Con relación a la agresividad de la quimioterapia recibida, el 54.2% (26) recibió quimioterapia de bajo riesgo, 29.2% (14) recibió drogas de riesgo intermedio y 16.7% (8) recibió drogas de riesgo alto.

A modo de conclusión, la diferencia entre los 3 grupos antes definidos se da fundamentalmente en el tiempo a la recuperación. La misma se constata como adecuada en todos los

casos, siendo siempre a valores de neutrófilos mayor a 2.000 células/mm³.

El grupo mayoritario, el grupo B, tuvo el nadir más bajo, logrando en el menor tiempo (4,5 días) la recuperación. En este grupo, el 70% eran portadores de tumores en estadios III y IV que recibieron QT de riesgo intermedio y alto en 45% del total del grupo.

En el grupo C, vemos que el nadir es más alto, y que en su mayoría (79%) son portadores de tumores en estadios III y IV, recibiendo como tratamiento en más del 50% de los casos, QT de riesgo bajo de desarrollo de neutropenia, logrando también una recuperación en un tiempo adecuado (5.5 días). No llama la atención que la distribución en todos los casos sea predominantemente de tumores sólidos, debido a la población de pacientes que se asiste en el INCA.

En el grupo A, el nadir es cercano a 1, destacamos que el tiempo es 14.88 días. Esto se debe a que el primer control hematológico con que se cuenta es a partir del octavo día.

Tomando el grupo inicial de 234 pacientes, al estudiar la dosis indicada notamos que a 50 pacientes se les indicó hasta 900 mcg como dosis total, 138 pacientes recibieron 900 mcg, y 46 pacientes más de 900 mcg. Las características de las dosis a la interna de cada grupo se describieron antes.

La vía de administración en todos los casos es subcutánea.

El presente estudio evaluación del Filgen JP (Filgrastim Clausen) en la recuperación de la neutropenia secundaria a quimioterapia mieloablativa, permite conocer más detalladamente las características de los pacientes asistidos en el INCA, aunque con limitantes metodológicas ya mencionadas.

Constituye sin embargo el primer trabajo nacional en este sentido, creando un antecedente fundamental para estudios prospectivos.

Consideramos que a los efectos de ajustar estos hallazgos deben realizarse estudios prospectivos, que permitan definir de antemano los registros de los controles hematológicos a intervalos regulares, para poder conocer más fielmente la recuperación en cada caso.

AGRADECIMIENTOS

Una vez más los autores desean agradecer al Director del INCA, Dr. Alberto Viola, al personal del Banco de Drogas Antitumorales y al Servicio de Archivo, por su apoyo y colaboración durante el desarrollo del presente trabajo de investigación.



BIBIOGRAFÍA CONSULTADA

1. Amadori D, Nanni O, Marangolo M, et al. Disease-free survival advantage of adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in patients with node-negative, rapidly proliferating breast cancer: a randomized multicenter study. *J Clin Oncol.* 2000;18:3125–34.
2. Belani CP, Barstis J, Perry MC, et al. Multicenter, randomized trial for stage IIIB or IV non-small-cell lung cancer using weekly paclitaxel and carboplatin followed by maintenance weekly paclitaxel or observation. *J Clin Oncol.* 2003;21:2933–39.
3. Biganzoli L, Cufer T, Bruning P, et al. Doxorubicin and paclitaxel versus doxorubicin and cyclophosphamide as first-line chemotherapy in metastatic breast cancer: The European Organization for Research and Treatment of Cancer 10961 Multicenter Phase III Trial. *J Clin Oncol.* 2002;20:3114–21.
4. Bleiberg H, Conroy T, Paillet B, et al. Randomised phase II study of cisplatin and 5-fluorouracil (5-FU) versus cisplatin alone in advanced squamous cell oesophageal cancer. *Eur J Cancer.* 1997;33:1216–20.
5. Bolis G, Scarfone G, Polverino G, et al. Paclitaxel 175 or 225 mg per meters squared with carboplatin in advanced ovarian cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol.* 2004;22:686–90.
6. Chau I, Harries M, Cunningham D, et al. Gemcitabine, cisplatin and methylprednisolone chemotherapy (GEM-P) is an effective regimen in patients with poor prognostic primary progressive or multiply relapsed Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol.* 2003;120:970–77.
7. Fisher B, Anderson S, Wickerham DL, et al. Increased intensification and total dose of cyclophosphamide in a doxorubicin-cyclophosphamide regimen for the treatment of primary breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-22. *J Clin Oncol.* 1997;15:1858–69.
8. Fukuoka M, Furusa K, Saijo N, et al. Randomized trial of cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine versus cisplatin and etoposide versus alternation of these regimens in small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1991;83:855–61.
9. Fumoleau P, Delgado FM, Delozier T, et al. Phase II trial of weekly intravenous vinorelbine in first-line advanced breast cancer chemotherapy. *J Clin Oncol.* 1993;11:1245–52.
10. Gravis G, Franck B, Salem N, et al. Weekly administration of docetaxel for symptomatic metastatic hormone-refractory prostate carcinoma. *Cancer.* 2003;98:1627–34.
11. Gridelli C, Perrone F, Gallo C, et al. Chemotherapy for elderly patients with advanced non small cell lung cancer: the multicenter Italian lung cancer in elderly study (MILES) phase III randomized trial. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95:362–72.
12. Hagenbeek A, Eghbali H, Monfardini S et al. Phase III intergroup study of fludarabine phosphate compared with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone chemotherapy in newly diagnosed patients with stage III and IV low-grade malignant non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2006;24:1590-96.
13. Motzer RJ, Sheinfeld J, Mazumdar M, et al. Etoposide and cisplatin adjuvant therapy for patients with pathologic stage II germ cell tumors. *J Clin Oncol.* 1995;13:2700–04.
14. Nichols CR, Catalano PJ, Crawford ED, Vogelzang NJ, Einhorn LH, Loehrer PJ. 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.
15. Nielsen OS, Dombernowsky P, Mouridsen H, et al. High-dose epirubicin is not an alternative to standard-dose doxorubicin in the treatment of advanced soft tissue sarcomas. A study of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Br J Cancer.* 1998;78:1634–39.
16. O'Connell MJ. A phase III trial of 5-fluorouracil and leucovorin in the treatment of advanced colorectal cancer. A Mayo Clinic/North Central Cancer Treatment Group study. *Cancer.* 1989;63:1026–30.
17. Osby E, Hagberg H, Kvaloy 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;101:3840-48.
18. 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.
19. 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.
20. Perez EA, Vogel CL, Irwin DH, Kirshner JJ, Patel R. Multicenter phase II trial of weekly paclitaxel in women with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2001;19:4216–23.
21. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MHA, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med.* 2004;351:1513–20.
22. Singhal S, Mehta J, Desikan R, et al. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N Engl J Med.* 1999;341:1565–71.
23. Sparano JA, O'Neill A, Schaefer PL, Falkson CI, Wood WC. Phase II trial of doxorubicin and docetaxel plus granulocyte colony-stimulating factor in metastatic breast cancer: Eastern Cooperative Oncology Group study E1196. *J Clin Oncol.* 2000;18:2369–77.
24. Stewart DJ, Evans WK, Shepherd FA, et al. Cyclophosphamide and fluorouracil combined with mitoxantrone versus doxorubicin for breast cancer: superiority of doxorubicin. *J Clin Oncol.* 1997;15:1897–905.
25. Tam CS, Wolf MM, Januszewicz EH, Prince HM, Westerman D, Seymour JF. Fludarabine and cyclophosphamide using an attenuated dose schedule is a highly effective regimen for patients



- with indolent lymphoid malignancies. *Cancer*. 2004;100:2181–89.
26. Velasquez WS, Cabanillas F, Salvador P, et al. Effective salvage therapy for lymphoma with cisplatin in combination with high-dose Ara-C and dexamethasone (DHAP). *Blood*. 1988;71:117–22.
27. Yeo W, Mok TS, Zee B, et al. A randomized phase III study of doxorubicin versus cisplatin/interferon alfa 2b/doxorubicin/fluoracil (PIAF) combination chemotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97:1532-38.
28. Dexter, T.M. «How does cancer therapy cause neutropenia?» *Clinician* 7 (1989): 11
29. Lieschke, G.J. and A.W. Burgess. «Granulocyte colony-stimulating factor and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (in two parts).» *N Engl J Med* 327 (1992): 28

PLANTA FARMACÉUTICA DE ALTA TECNOLOGÍA

Proyecto Productivo Exportador CLAUSEN: emprendimiento único en Uruguay





PLANTA FARMACÉUTICA DE ALTA TECNOLOGÍA

- ▣ 6.500 m² de construcción.
- ▣ Planta de sólidos segregada dedicada a inmunosupresores y antiproliferativos.
- ▣ Planta biotecnológica de llenado de proteínas recombinantes en jeringas.
- ▣ Su construcción y equipamiento ha sido acorde al marco regulatorio vigente en buenas prácticas de fabricación según, EMEA (Unión Europea), FDA (Estados Unidos), OMS (Organización Mundial de la Salud) y normas ISO.
- ▣ 3 laboratorios de control de calidad, Físico-químico, Microbiológico y Biotecnológico.



 **LABORATORIOS
CLAUSEN**
HACER LO QUE IMAGINAMOS, ES CRECER

Bulevar Artigas 3896
Tel: (598 2) 209 0909* - Fax: (598 2) 209 0868
CP 11.700 - Montevideo - Uruguay
www.clausen.com.uy