

Comentario CTO.

Clinical & Translational Oncology



Spanish Society of Medical Oncology Consensus for the use of Haematopoietic Colony-Stimulating Factors in Cancer Patients

A. Carrato, L. Paz Ares, A. Rodríguez Lescure, A.M. Casas Fernández de Tejerina, E. Díaz Rubio, P. Pérez Segura, M. Constela Figueiras, R. García Carbonero, J. Gómez Codina, A. Lluch Hernández, J. P. Maroto Rey, M. Martín Jiménez, J. I. Mayordomo Cámara, J. A. Moreno Nogueira, A. Rueda Domínguez.
Clin. Trasl Oncol (2009) 11:446-454.

El uso de factores estimulantes de colonias ha reducido considerablemente el riesgo de aparición de fiebre y neutropenia tras quimioterapia, así como los retrasos y las reducciones de las dosis de quimioterapia.

La Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) ha constituido un grupo de trabajo para revisar el uso de los factores estimuladores de colonias (CSF) y poder establecer unas pautas de consenso para su utilización.

Métodos

La SEOM constituyó un grupo de trabajo formado por 15 oncólogos médicos que basaron su trabajo en una revisión de la literatura expuesta en una reunión en Madrid en mayo de 2006.

Se siguieron las definiciones de la ASCO (American Society of Clinical Oncology) para los niveles de evidencia y los grados de recomendación.

Resultados

PROFILAXIS PRIMARIA

La neutropenia es el efecto adverso hematológico más frecuente y una de las toxicidades dosis-limitante más comunes. La duración y la severidad de la neutropenia son determinantes para el riesgo de infección durante el episodio. La neutropenia febril es una de las emergencias oncológicas más importantes con una mortalidad asociada estimada entre un 7-11%.

Dos metanálisis han demostrado que el uso de factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF) disminuye el riesgo de fiebre y neutropenia un 50%. La disminución del riesgo de fiebre y neutropenia debe ser el objetivo de la administración de G-CSF.

Son esquemas considerados de dosis intensa con riesgo mayor del 20% de requerir profilaxis secundaria el TAC (taxotere, adriamicina, ciclofosfamida), AC-T (adriamicina, ciclofosfamida seguido de taxotere), AT (adriamicina, taxotere), MVAC (metotrexate, vinblastina, adriamicina, cisplatino), CAE (ciclofosfamida, adriamicina, etopósido) y VIP (vinblastina, cisplatino, etopósido).

Recomendaciones:

- Las guías de ASCO recomiendan el uso de CSF de forma profiláctica con esquemas de quimioterapia con riesgo de fiebre y neutropenia del 20% (en vez del 40% que se consideraba en las guías anteriores). Esto se basa en un metanálisis en el que se observó un descenso del

45% en el riesgo de muerte relacionado con una infección, y en un ensayo clínico randomizado que muestra un descenso significativo del riesgo de fiebre y neutropenia (17% vs 1%) en la rama de pegfilgrastim frente a placebo. En pacientes con tratamientos paliativos cuyo único objetivo es mejorar la calidad de vida, es preferible disminuir la dosis de quimioterapia.

- Estas guías no recomiendan el uso de CSF como profilaxis primaria en pacientes con un riesgo menor del 10% de fiebre y neutropenia.
- Para pacientes con riesgo intermedio (10-20%) se debe individualizar.

PROFILAXIS SECUNDARIA

Un episodio de fiebre y neutropenia es un factor de riesgo para eventos neutropénicos en ciclos posteriores. La profilaxis secundaria tiene un doble objetivo. Por una parte identificar un grupo de pacientes con más posibilidades de beneficiarse y evitar el uso de CSF en pacientes que no lo necesitan, disminuyendo costes y evitando complicaciones.

Las recomendaciones de la ESMO (European Society of Medical Oncology) sobre la profilaxis secundaria incluyen que el riesgo de fiebre y neutropenia en ciclos siguientes pueda ser peligroso para la vida o que la eficacia se vea comprometida al disminuir la dosis o retrasar el tratamiento.

Recomendaciones:

- Administrar profilaxis secundaria con CSF tras un episodio de fiebre y neutropenia o de neutropenia sería en casos de quimioterapia adyuvante o tumores quimiosensibles.
- Reducir la dosis de quimioterapia tras episodios de fiebre y neutropenia en pacientes con quimioterapia paliativa.

PROFILAXIS PRIMARIA EN SITUACIONES ESPECIALES

Las tasas de neutropenia en algunos esquemas de quimioterapia aumentan al asociar otros factores.

Quimioterapia y radioterapia concurrente. Un estudio clínico randomizado publicado en 1995 en el que se comparaba quimioterapia concomitante con radioterapia frente a quimioterapia sola en pacientes con cáncer de pulmón, mostró una incidencia mayor de trombopenia grado 3-4 en los pacientes que estaban recibiendo G-CSF.

Recomendación:

- Se debe evitar el uso de CSF en pacientes con quimiorradioterapia en los que el campo de irradiación incluya el mediastino.

Pacientes de edad avanzada. Se asocia con más riesgo de fiebre y neutropenia debido a cambios en el perfil farmacocinético de los citotóxicos, la frecuente polifarmacia y las comorbilidades asociadas.

Recomendación:

- Debe usarse profilaxis primaria en pacientes mayores de 70 años que reciban un esquema de quimioterapia moderadamente mielosupresor para el tratamiento del cáncer de mama, pulmón, urotelial o el linfoma (nivel I de evidencia).

Pacientes VIH. Presentan mayor riesgo de neutropenia. Hay datos de estudios fase II que muestran una reducción de complicaciones al utilizar CSF pero no un beneficio en la supervivencia global.

Recomendación:

- Se debe administrar CSF como profilaxis primaria en pacientes con VIH sometidos a esquemas de quimioterapia moderadamente mielosupresores (nivel I de evidencia).

Dosis densas. El uso de CSF ha permitido la administración de esquemas de quimioterapia previamente pautados cada 3 semanas, cada 2 semanas (adriamicina-ciclofosfamida seguido de taxol o CHOP) manteniendo la intensidad de dosis. No hay estudios comparativos fase III entre pegfilgrastim y filgrastim.

Recomendaciones:

- Los esquemas de dosis densas deben administrarse con profilaxis primaria de CSF (nivel I de evidencia).
- El CSF de elección es Filgrastim y debe administrarse en el día +3 o +4 a 5µg/Kg/día (nivel I de evidencia).
- La duración no debe ser menor de 8 días en cáncer de mama ni de 10 en linfomas (nivel de evidencia II, recomendación grado A).
- Pegfilgrastim una dosis por ciclo a las 24 horas de la administración de la quimioterapia es una opción válida (nivel de evidencia II, grado de recomendación A).

Quimioterapia a altas dosis (movilización y profilaxis de fiebre y neutropenia). CSF se utilizan tanto con quimioterapia como sin ella para la movilización previa al trasplante. Los beneficios en la prevención o la disminución de morbimortalidad de la fiebre y neutropenia en la recuperación de la quimioterapia a altas dosis no han sido demostrados.

USO TERAPEÚTICO DE CSF

La neutropenia febril requiere una intervención médica inmediata, el pronóstico depende de la duración y el grado de la neutropenia. El uso de CSF ha sido discutido porque los distintos estudios mostraban resultados controvertidos. Tras los últimos metanálisis las recomendaciones son:

- La evidencia disponible apoya el uso de CSF para el tratamiento de la neutropenia febril en pacientes hospitalizados. No así en pacientes con neutropenia febril de bajo riesgo que puedan ser manejados de forma ambulatoria.
- La evidencia actual, no apoya el uso de CSF en pacientes con neutropenia afebril.