

A. Rodríguez-Oliver,
S. Menjon,
A. Puertas,
M. A. Calderón,
R. Rojas,
A. Herruzo

Influencia del uso de factor estimulador de colonias de granulocitos (G-CSF, filgrastim) en los esquemas de quimioterapia adyuvante en cáncer de mama

Influence of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF, filgrastim) in adjuvant chemotherapy regimens in breast cancer

SUMMARY

We analyse the modifications which the introduction and use of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF, filgrastim) has produced in our center regarding the fulfillment of adjuvant chemotherapeutic regimens in breast cancer. We have compared two groups of patients with breast cancer in stages I and II in which treatment with adjuvant chemotherapy was considered necessary by using two types of regimens: CMF and FEC60. We could use G-CSF in the second group when the neutrophilic figures were below 2,000/mm³.

Lost, incompleated or delayed cycles were fewer significant in the second group without important clinical consequences (serious leukopenias, hospitalizations).

The use of filgrastim in regimens of adjuvant chemotherapy in breast cancer permits a larger adjustement of the dosage as well as ideal intervals and does not imply important risks to patients.

Departamento de Obstetricia y Ginecología. Hospital Virgen de las Nieves. Granada.

Correspondencia:
Alfonso Herruzo Nalda.
Departamento de Obstetricia y Ginecología.
Hospital Virgen de las Nieves.
Avda. de las Fuerzas Armadas, 2.
18014 Granada.

Palabras clave

Cáncer de mama, Quimioterapia adyuvante, Factor estimulador de colonias de granulocitos.

Key words

Breast cancer, Adjuvant chemotherapy, Granulocyte colony-stimulating factor.

INTRODUCCIÓN

Uno de los mayores obstáculos para obtener el máximo rendimiento de los tratamientos quimioterápicos en pacientes oncológicos es la mielosupresión, que provoca retrasos en el tratamiento y reducción de las dosis administradas.^{1,2}

El aislamiento y síntesis de los factores estimuladores hematopoyéticos ha venido a solucionar gran parte de los problemas derivados de la mielosupresión. El factor estimulador de las colonias de granulocitos (G-CSF, filgrastim) es una glicoproteína producida por una gran cantidad de tejidos y constituye uno de los factores hematopoyéticos aislados encon-

trándose implicado en la producción y función de los neutrófilos.^{1,2}

En los primeros estudios quedó claramente demostrado que reduce el tiempo de neutropenia por quimioterapia, por lo que su uso ha permitido un mejor cumplimiento del esquema terapéutico, la prevención y tratamiento de neutropenias, la disminución de las estancias hospitalarias y ha facilitado e incrementado la aplicación de ensayos clínicos con quimioterapia intensiva.¹⁻¹¹

Analizamos las modificaciones que ha producido su introducción y empleo en nuestro centro en relación al cumplimiento de esquemas de quimioterapia convencional en cáncer de mama y con respecto al manejo y tratamiento de los efectos secundarios al tratamiento citostático.

MATERIAL Y MÉTODOS

En nuestro hospital comenzamos a usar G-CSF en enero de 1992. Tomando como referencia esta fecha hemos comparado dos grupos de pacientes con cáncer de mama en estadios I y II en los que se consideró necesario el tratamiento con quimioterapia adyuvante con dos tipos de regímenes: CMF, 12 ciclos (por tener una doble administración), y FEC60, 6 ciclos (tabla 1). El primer grupo (antes de enero de 1992) consta de 66 pacientes (35 CMF y 31 FEC60) y el segundo lo forman 71 mujeres (42 CMF y 29 FEC60). Comparamos entre ellos el número de ciclos perdidos (ciclos no realizados del total previsto), incompletos (se administra menos del 100% de la dosis calculada) y demorados (se atrasa el ciclo en el tiempo), los episodios febriles, infecciones, hospitalizaciones, episodios de neutropenias, uso de antibióticos y episodios de mucositis.

TABLA 1
ESQUEMAS DE QUIMIOTERAPIA

CMF	FEC60
Ciclofosfamida, 100 mg/m ² , oral, días 1-14.	5-fluoruracilo, 500 mg/m ² , i.v., día 1.
Methotrexate, 40 mg/m ² , i.v., días 1 y 8.	Epirrubicina, 60 mg/m ² , i.v., día 1.
5-fluoruracilo, 600 mg/m ² , i.v., días 1 y 8.	Ciclofosfamida, 500 mg/m ² , i.v., día 1.
Se administra cada 28 días.	Se administra cada 21 días.

El empleo de G-CSF se hacía valorando la analítica de sangre previa a la administración de quimioterapia. Sólo se indicaba G-CSF si las cifras de neutrófilos estaban por debajo de 2.000/mm³. En un primer tiempo se administraba durante 5 días, posteriormente se realizaba nueva analítica de sangre y si no existía recuperación de la serie blanca (>2.000 neutrófilos) se repetía la pauta de 5 días hasta la recuperación hematológica. La dosis empleada era de 5 µg/kg/día por vía subcutánea que se iniciaba al día siguiente de la quimioterapia.

Como métodos estadísticos empleamos para la comparación de medias el test de Student para dos muestras independientes y para la comparación de frecuencias el test de Chi cuadrado.

RESULTADOS

La edad media de las pacientes fue similar en ambos grupos: 47,34 años en el primer grupo frente a 49,57 años del segundo. En 49 de las 71 pacientes del segundo grupo (69,0%) se consideró necesario el uso de G-CSF. Hay que mencionar el hecho de que en este grupo una mayor proporción de pacientes recibieron radioterapia locorregional, lo cual puede influir en los resultados y debe ser, por tanto, un factor a tener en cuenta (tabla 2).

Los ciclos perdidos, incompletos o demorados fueron en el primer grupo 20, 23 y 68, respectivamente, frente a 3, 2 y 30 del segundo grupo, con diferencias

TABLA 2
GRUPOS DE ESTUDIO

Sin G-CSF (66):

- 35 CMF:
 - 26 CMF.
 - 9 CMF + RT.
- 31 FEC60:
 - 19 FEC60.
 - 12 FEC60 + RT.

Con G-CSF (71):

- 42 CMF:
 - 26 CMF.
 - 16 CMF + RT.
- 29 FEC60:
 - 14 FEC60.
 - 15 FEC60 + RT.

TABLA 3
MODIFICACIONES DEL ESQUEMA TERAPÉUTICO

	Sin G-CSF	Con G-CSF	p
Ciclos perdidos	20	3	< 0,05
Ciclos incompletos	23	2	< 0,005
Ciclos demorados	68	30	< 0,005

significativas (tabla 3). La comparación según el esquema terapéutico administrado (CMF *versus* FEC60) no mostró diferencias significativas.

Por el contrario, los episodios febriles, las mucositis y el uso de antibióticos se presentaron con mayor frecuencia en el segundo grupo. La incidencia de infecciones y las necesidades de hospitalización no mostraron diferencias entre ambos grupos (tabla 4).

Aunque las neutropenias (<2.000 neutrófilos) mostraron mayor incidencia en el segundo grupo, los episodios de leucopenia grave (<1.000 leucocitos) fueron similares en ambos grupos. La anemia (considerando sólo los casos con hemoglobina inferior a 10 g/dl) fue más frecuente en el segundo grupo y no hubo diferencias significativas en la incidencia de trombopenia (teniendo en cuenta los casos con menos de 100.000 plaquetas) (tabla 5).

DISCUSIÓN

Numerosos estudios en la literatura han demostrado la utilidad del G-CSF en el tratamiento de las neutropenias, especialmente las secundarias al tratamiento quimioterápico.¹⁻¹¹

El índice de respuestas al tratamiento citostático es dosisdependiente, por lo que el correcto cumplimiento del esquema, tanto en intervalo de administración como en dosis completa, debiera influir en el

TABLA 4
PROBLEMAS CLÍNICOS ASOCIADOS

	Sin G-CSF	Con G-CSF	p
Episodios febriles	3	13	< 0,05
Infecciones	3	6	ns
Uso de antibióticos	3	12	< 0,05
Hospitalización	1	4	ns
Mucositis	6	21	< 0,05

ns: no significativo.

TABLA 5
PROBLEMAS HEMATOLÓGICOS

	Sin G-CSF	Con G-CSF	p
Anemia	6	22	< 0,05
Trombopenia	8	18	ns
Neutropenia	94	146	< 0,005
Leucopenia severa	0	4	ns

ns: no significativo.

pronóstico de las pacientes,¹²⁻¹⁶ aunque Henderson et al¹⁷ consideran que el incremento de la dosis debe ser grande.

Partiendo de esta consideración hemos analizado la repercusión que ha tenido la introducción del G-CSF en el tratamiento adyuvante convencional en pacientes con cáncer de mama en estadios I y II. En primer lugar, hay que considerar que una proporción importante de pacientes se pueden beneficiar de este tratamiento; en nuestro estudio el 69,0%.

El uso del G-CSF permite afrontar con mayor confianza el manejo de los déficit de leucocitos, lo que se traduce en un menor índice de ciclos demorados, perdidos o incompletos. Esta seguridad podría explicar el hecho de que en el grupo segundo hay más episodios de fiebre, neutropenia, mucositis o uso de antibióticos, aunque todos cursaron de forma leve. Hechos graves como leucopenias severas u hospitalizaciones fueron similares en ambos grupos.¹⁻¹¹ No debemos olvidar la mayor utilización de radioterapia locoregional en el segundo grupo, hecho que puede influir negativamente en la incidencia de neutropenias, mucositis, fiebre, etc.

El análisis de los ciclos perdidos, demorados o incompletos en ambos grupos pone de manifiesto que la repercusión en la correcta administración del esquema terapéutico es claramente beneficiosa, hechos también observados por autores como Morstyn et al⁹ y Neidhart.⁴

El uso de G-CSF en regímenes de quimioterapia adyuvante en cáncer de mama permite un mejor ajuste a las dosis e intervalos ideales y no conlleva riesgos importantes para las pacientes.^{4,5,9} Es necesario realizar ensayos clínicos controlados que determinen claramente la influencia sobre la supervivencia,¹⁸ aunque es de esperar que un mejor cumplimiento del esquema terapéutico aporte beneficios a la paciente.⁴

RESUMEN

Se analizan los cambios que ha supuesto la introducción y empleo del factor estimulador de colonias de granulocitos (G-CSF, filgrastim) en relación al cumplimiento de esquemas de quimioterapia adyuvante en cáncer de mama.

Se han comparado 2 grupos de pacientes con cáncer de mama en estadios I y II tratados con quimioterapia adyuvante (CMF o FEC60). En el segundo de estos grupos pudo emplearse G-CSF cuando las cifras de neutrófilos estaban por debajo de $2.000/m^3$.

Los ciclos perdidos, incompletos o demorados son significativamente menores en el grupo de filgrastim sin que ello tuviera consecuencias clínicas importantes (leucopenias graves u hospitalizaciones).

El uso de filgrastim en regímenes de quimioterapia adyuvante en cáncer de mama permite un mejor ajuste a las dosis e intervalos ideales y no conlleva riesgos importantes para las pacientes.

REFERENCIAS

1. Moore MAS. Colony-stimulating factors in cancer management. *Advances in Oncology* 1994;10:3-9.
2. Vadhan-Raj S. Potential clinical applications for hematopoietic growth factors. *Advances in Oncology* 1994; 10:20-9.
3. Moore MAS. The clinical use of colony stimulating factors. *Annu Rev Immunol* 1991;9:159-91.
4. Neidhart JA. Hematopoietic colony-stimulating factors. Uses in combination with standard chemotherapeutic regimens and in support of dose intensification. *Cancer* 1992;70(suppl):913-20.
5. Garrone O, Del Mastro L, Mariani GL, Ardizzoni A, Venturini M, Rosso R. Studio di fattibilità del regime ciclofosfamida, metotrexato e 5-fluorouracile somministrati per via endovenosa con e senza «granulocyte-colony stimulating factor» nel carcinoma mammario operato. *Minerva Med* 1993;84:467-72.
6. Herrmann F, Schulz G, Wieser M, Kolbe K, Nicolay U, Noack M, et al. Effect of GM-CSF on neutropenia and related morbidity induced by myelotoxic chemotherapy. *Am J Med* 1990;88:619-24.
7. Herrmann F, Schulz G, Lindemann A, Meyenburg W, Oster W, Krumwieh D, et al. Hematopoietic responses in patients with advanced malignancy treated with recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *J Clin Oncol* 1989;7: 159-67.
8. Crawford J, Ozer H, Stoller R, Johnson D, Lyman G, Tabbara I, et al. Reduction in the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in patients with small cell lung cancer by granulocyte colony-stimulating factor (r-metHuG-CSF). *N Engl J Med* 1991;315: 164-70.
9. Morstyn G, Campbell L, Lieschke G, Layton JE, Maher D, O'Connor M, et al. Treatment of chemotherapy-induced neutropenia by subcutaneously administered granulocyte colony-stimulating factor with optimization of dose and duration of therapy. *J Clin Oncol* 1989;7: 1554-62.
10. Antman KS, Griffin JD, Elías A, Socinski MA, Ryan L, Cannistra SA, et al. Effect of recombinant human granulocyte-macrophage colony stimulating factor on chemotherapy-induced myelosuppression. *N Engl J Med* 1988;319:593-8.
11. Gabrilove JL, Jakubowski A, Scher H, Sternberg C, Wong G, Grous, et al. Effect of granulocyte colony-stimulating factor on neutropenia and associated morbidity due to chemotherapy for transitional-cell carcinoma of urothelium. *N Engl J Med* 1988;318:1414-22.
12. Hryniuk WM, Figueredo A, Goodyear M. Applications of dose intensity to problems in chemotherapy of breast and colorectal cancer. *Sem Oncol* 1987;14:3-11.
13. Hryniuk WM, Levine MN. Analysis of dose intensity for adjuvant chemotherapy trials in stage II breast cancer. *J Clin Oncol* 1986;4:1162-70.
14. Rosso R, Venturini M, Mariani GL. The importance of dose intensity in cancer therapy. *Forum* 1991;1:264-75.
15. Bonadonna G, Valagussa P. Dose-response effect of adjuvant chemotherapy in breast cancer. *N Engl J Med* 1981;304:10-5.
16. Frei E, Canellos GP. Dose: a critical factor in cancer chemotherapy. *Am J Med* 1980;69:585-94.
17. Henderson IC, Hayes DF, Gelman R. Dose-response in the treatment of breast cancer: a critical review. *J Clin Oncol* 1988;6:1501-15.
18. American Society of Clinical Oncology. Recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidenced-based, clinical practice guidelines. *J Clin Oncol* 1994;12:2471-508.