

USO DEL FACTOR ESTIMULANTE DE COLONIAS DE GRANULOCITOS EN HEMOPATIAS MALIGNAS EN EL HOSPITAL TEODORO MALDONADO CARBO DURANTE EL PERIODO 2008-2011

Arroyo P. Yurema*; Méndez L. Tatiana*

*Estudiantes de Medicina de Universidad Católica Santiago de Guayaquil.

Palabras clave: Factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), Filgrastim, recuento absoluto de neutrófilos, neutropenia, leucemia, linfoma.

Resumen:

Objetivos: Determinar la efectividad del uso de factor estimulante de colonias de granulocitos (filgrastim) en pacientes con leucemia y linfoma.

Metodología: Estudio retrospectivo realizado con pacientes con hemopatías malignas en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo, los cuales recibieron filgrastim y fueron comparados con el grupo control. Las variables analizadas fueron el recuento absoluto de neutrófilos (RAN), estancia hospitalaria y la mortalidad.

Resultados: Los pacientes que recibieron filgrastim tuvieron un incremento significativo del recuento absoluto de neutrófilos 4206 ± 2271 ($3656 - 4756$) $p < 0.0001$ en comparación con el grupo control 3595 ± 1.624 ($3128 - 4061$) $p = < 0.0001$; de similar forma la estancia fue menor en este grupo de pacientes 7.13 ± 3.544 ($6.2744 - 7.9903$) días en contraste con el grupo control 9.26 ± 3.762 ($8.184 - 10.346$) días $p = 0.0022$. La evaluación de la mortalidad en el grupo que recibió Filgrastim fue de 5.88% en comparación con el grupo control en los que la mortalidad fue 16.32%.

Conclusión: El tratamiento con Filgrastim resultó ser eficaz en la limitación de la neutropenia en pacientes con hemopatías malignas.

Abstract:

Objectives: To determine the effectiveness of the use of colony stimulating factor granulocyte (filgrastim) in patients with leukemia and lymphoma.

Methodology: Retrospective study of patients with hematological malignancies at the Hospital Teodoro Maldonado Carbo, who received filgrastim were compared with the control group. The variables analyzed were the absolute neutrophil count (ANC), hospital stay and mortality.

Results: Patients receiving filgrastim had a significant increase in absolute neutrophil count 4206 ± 2271 ($3656-4756$) $p = <0.0001$ compared with control group 3595 ± 1.624 ($3128 - 4061$) $p = < 0.0001$; similar form of stay was lower in this group of patients 7.13 ± 3.544 ($6.2744 - 7.9903$) days in contrast to the control group 9.26 ± 3.762 ($8184-10346$) days $p = 0.0022$. The evaluation of mortality in the group receiving filgrastim was 5.88% compared with the control group in which mortality was 16.32%.

Conclusion: Filgrastim treatment was effective in limiting neutropenia in patients with hematological malignancies.

INTRODUCCIÓN:

Las consecuencias de la ausencia de neutrófilos representan una demostración llamativa de la importancia de estas células en la defensa del hospedador (1, 2). La neutropenia febril hace referencia a la presentación clínica de fiebre (una lectura de temperatura 38.5°C o tres lecturas de 38°C por 24 h) en un paciente neutropénico (3-5). Aunque los individuos con cáncer y especialmente los pacientes con cáncer de tipo hematológico se ven sometidos a múltiples complicaciones tanto por su enfermedad de base como por su tratamiento, unas de las más importantes y que pone en riesgo la vida del individuo es la neutropenia febril, siendo esta la complicación más común y el mayor factor limitante de la dosis e intensidad de la quimioterapia, aspectos fundamentales para una adecuada respuesta al tratamiento en el paciente oncológico (6-9). La mortalidad a consecuencia de la infección incontrolada guarda una proporción inversa con el recuento de neutrófilos. Si el recuento mínimo de neutrófilos es $>1\ 000/\text{l}$, existe un riesgo escaso; si es $<500/\text{l}$, el riesgo de muerte aumenta de forma sustancial (10).

El factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) es un factor de crecimiento hematológico perteneciente a la familia de las citocinas que regula la producción y maduración de los neutrófilos (11). Su principal función a dosis terapéuticas es la de estimular la proliferación y diferenciación de las células precursoras de los polimorfonucleares neutrófilos (PMN) a nivel de la médula ósea parece favorecer además la movilización de los neutrófilos maduros desde tejidos y órganos hematopoyéticos, aumentando su supervivencia y potenciando sus actividades fagocítica y quimiotáctica (12, 13). Actualmente se dispone en la práctica clínica de Factores estimulantes de colonias de granulocitos (Filgrastim) (14).

En la actualidad en el Ecuador existen pocos estudios que indiquen la efectividad de la utilización de factor estimulante de colonia de granulocitos en pacientes con hemopatías malignas por lo que es de vital importancia realizar ensayos que confirmen su eficacia. Además debido a que las hemopatías malignas poseen una

sobrevida reducida es necesaria la búsqueda de métodos terapéuticos nuevos y alternativos que mejoren la supervivencia en este grupo de pacientes y determinar así el tipo de leucemia o linfoma en que es beneficiosa esta terapéutica siendo el objetivo del presente estudio determinar la efectividad del uso de factor estimulante de colonias de granulocitos (Filgrastim) en pacientes con leucemia y linfoma.

METODOLOGÍA:

Estudio analítico tipo retrospectivo realizado en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo con pacientes > 18 años, hombres o mujeres, con hemopatías malignas, los cuales fueron divididos en dos grupos aquellos que inician tratamiento con factor estimulante de colonias de granulocitos (Filgrastim 300ug QD SC, o BID en neutropenia severa) y el grupo control, los cuales recibieron antibioticoterapia y revisiones periódicas de su estado clínico durante el periodo de tiempo comprendido entre enero del 2008 a diciembre del 2011. Los datos fueron recolectados del departamento de estadística de los pacientes ingresados en la sala de oncología-hematología, para esto se requirió autorización previa, escrita por parte del jefe del área.

Se tomaron en cuenta los criterios de Inclusión: Pacientes con Linfoma Hodgkin utilizándose la escala de Ann Arbor para la clasificación de los mismos; pacientes con Linfoma no Hodgkin en el que el diagnóstico se realizó mediante clínica compatible, bioquímica sanguínea, biopsia de médula ósea y ganglio linfático indicando el tipo de célula afectada; pacientes con leucemia aguda o crónica; linfocítica o mielocítica con biopsia de médula ósea compatible.

Los criterios de Exclusión fueron: pacientes con Síndrome de Sweet o dermatosis neutrofílica aguda, mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, pacientes en radioterapia, con hipersensibilidad al filgrastim, o con neutropenia congénita grave (Síndrome de Kostman).

Las variables medidas fueron la presencia de neutropenia febril, evaluada mediante una lectura de temperatura de 38.5°C o tres lecturas de 38°C por 24 h

en un paciente neutropénico determinada según el recuento absoluto de neutrófilos (RAN), considerándose neutropenia leve valores $>1000-1500/\text{mm}^3$; moderada $>500 - <1000/\text{mm}^3$ y severa $< 500 \text{ mm}^3$ según la fórmula RAN (células / mm^3) = $[(\% \text{ de neutrófilos} + \text{Banda}\% \text{ de células}) \times \text{Total GB}] / 100$.

Los pacientes recibieron antibioticoterapia si presentaban neutropenia $<500 \text{ mm}^3$, dependiendo en gran intensidad de la clínica y es así que ante la persistencia de la fiebre y neutropenia $>500 \text{ mm}^3$ se prescribía cefalosporinas y aminoglucósidos. Los antimicóticos se usaban en casos severos.

Los resultados se compilaron en la hoja de datos Excel, mediante el cual se determinaron medidas de tendencia central (media aritmética) y medidas de dispersión (desviación estándar) Para comparar hipótesis se realizó el método estadístico t Student para variables pareadas e independientes.

RESULTADOS:

Los datos fueron recolectados de todos los pacientes con hemopatías malignas que se encontraban en tratamiento con factor estimulante de colonias de granulocitos, desde el año 2008 al 2011. Fueron incluidos en el estudio un total de 117 pacientes los cuales fueron divididos en dos grupos; aquellos que recibieron factor estimulante de colonias correspondiendo a 68 pacientes y el grupo control compuesto por pacientes que no recibieron G-CSF los cuales fueron 49 pacientes.

Las hemopatías malignas reportadas fueron Linfoma de Hodgkin en 11.11% (N=13); Linfoma No Hodgkin en 35.90% (N=42); Leucemia mieloide aguda 11.11% (N=13), Leucemia mieloide crónica 4.28% (N=5); leucemia linfocítica aguda 29.91% (N=35) y leucemia linfocítica crónica 7.69% (N=9) como se observa en el gráfico No 1.

Al evaluar el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) el promedio al ingreso de los pacientes que recibieron filgrastim fue de 1299 ± 0.2114 (1248 – 1351) en comparación con los resultados reportados al egreso de los pacientes en los cuales el RAN fue de 5506 ± 2293 (4915 – 6061) encontrándose una diferencia de las medias de 4206 ± 2271 (3656 – 4756) $p < 0.0001$. Al evaluar el recuento absoluto de neutrófilos en el grupo control el promedio al ingreso fue de 1248 ± 0.2324 (1182 – 1315) en comparación con los datos reportados al egreso en el cual el promedio de RAN fue de 3595 ± 1.624 (3128 – 4061) determinando una diferencia de la media de 2346 ± 1618 (1881 – 2811) $p = < 0.0001$.

Al comparar los resultados de los pacientes que recibieron filgrastim en comparación con los que no lo recibieron se obtuvo una diferencia en el recuento absoluto de neutrófilos de 19111 ± 0.382 (1153-2669) $p < 0.0001$ encontrándose un incremento del RAN en el grupo que recibió filgrastim como se observa en el gráfico No 2.

Al valorar la estancia hospitalaria entre los grupos de estudio se encontró que el grupo que recibió Filgrastim presentó una estancia hospitalaria promedio de 7.13 ± 3.544 (6.2744 – 7.9903) días en comparación con el grupo control en los cuales la estancia hospitalaria fue de 9.26 ± 3.762 (8.184 – 10.346) días, determinando una diferencia de medias de 2.133 ± 0.681 (0.7829 – 3.4830) $p = 0.0022$ como se observa en el gráfico No 3.

La mortalidad en el grupo que recibió Filgrastim fue de 5.88% (N= 4) en comparación con el grupo control en los que la mortalidad fue 16.32% (N=8) como se observa en el gráfico No 4.

TABLAS

	Grupo Filgrastim	Grupo Control
Población (N)	68	49
Edad	46.34 ± 17.99 (41.17-51.52)	48.33 ± 16.20 (44.41 – 52.26)
RAN (al ingreso)	1299 ± 0.2114 (1248 – 1351)	1248 ± 0.2324 (1182 – 1315)
RAN (al egreso)	5506 ± 2293 (4915 – 6061)	3595 ± 1.624 (3128 – 4061)
Estancia hospitalaria (días)	7.13 ± 3.544 (6.2744 – 7.9903)	9.26 ± 3.762 (8.184 – 10.346)

Tabla No. 1 - Características de los pacientes incluidos en el estudio. Los valores son expresados como media aritmética ± desviación estándar (Intervalo de confianza 95%)

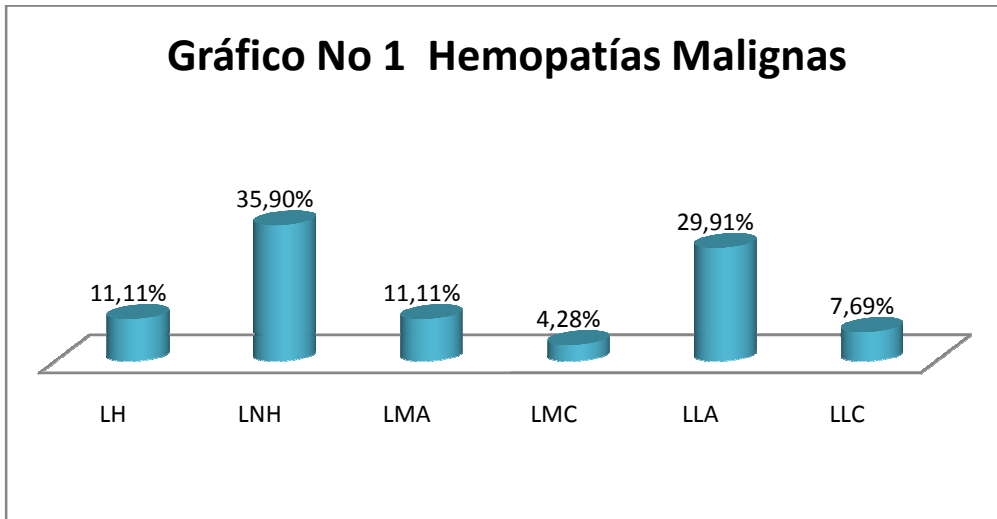


Gráfico No. 1 - Proporción de hemopatías malignas en los pacientes incluidos en el estudio; LH: Linfoma de Hodking; LNH: Linfoma no hodking; LMA: Leucemia mieloide aguda; LMC; Leucemia mieloide crónica; LLA: Leucemia linfática aguda; LLC: Leucemia linfática crónica.

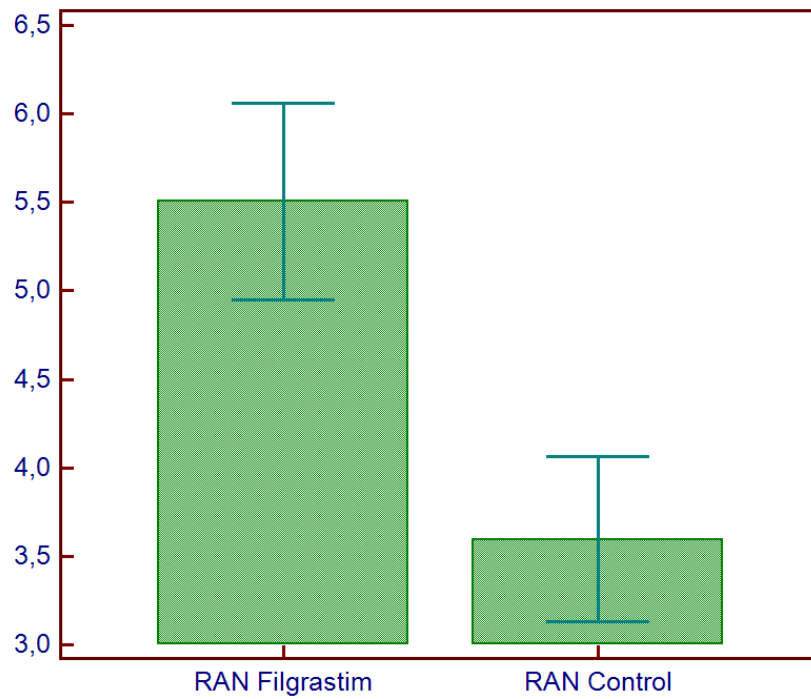


Gráfico No. 2 - Comparación del Recuento absoluto de Neutrófilos entre los pacientes incluidos en el estudio

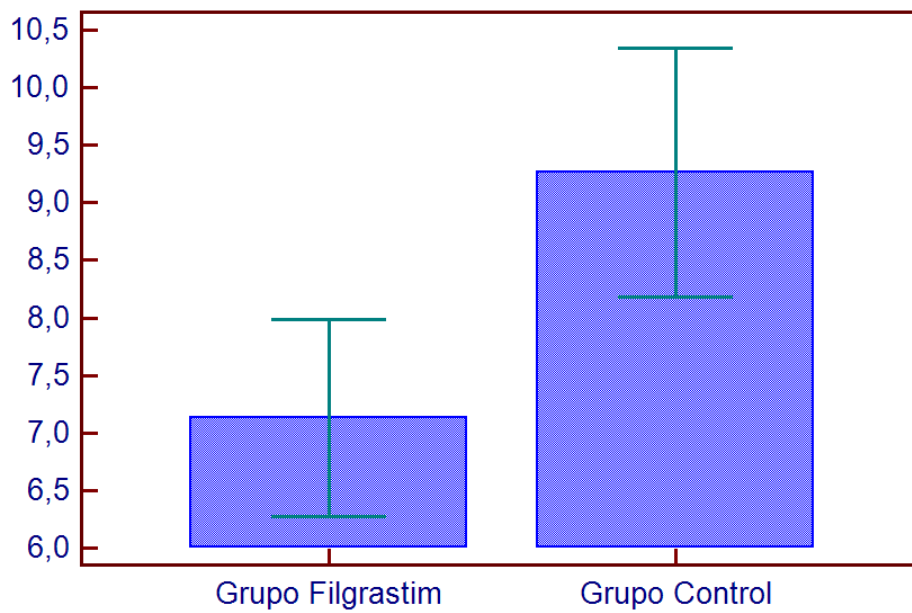


Gráfico No. 3 - Comparación de la estancia hospitalaria entre los grupos de estudio

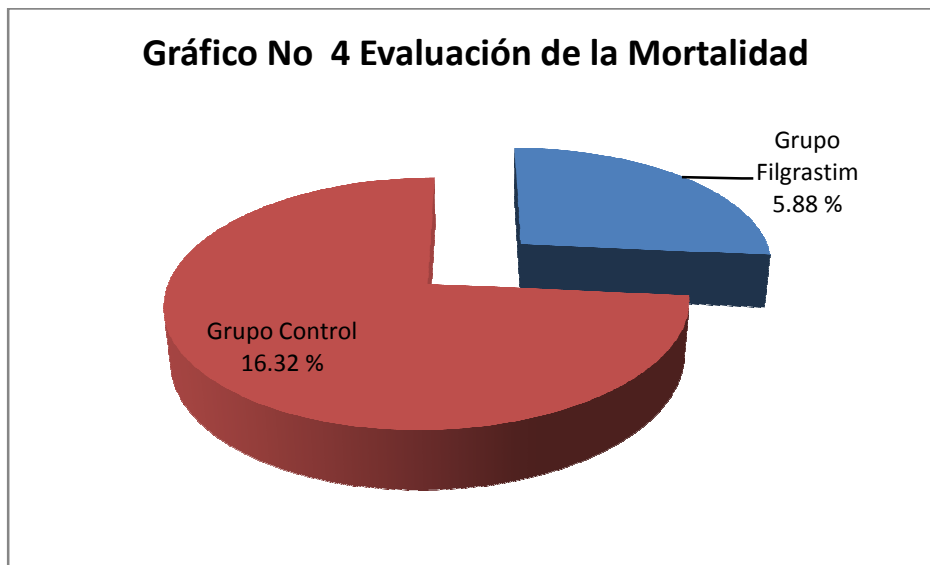


Gráfico No. 4 - Comparación de la mortalidad entre el grupo Filgrastim y grupo Control

DISCUSIÓN

Los tratamientos farmacológicos del cáncer cursan con neutropenia en un elevado porcentaje de casos (15-17). En pacientes con cáncer la fiebre puede ser la única evidencia de un proceso infeccioso incipiente que se encuentra en curso, es importante recalcar que el tiempo de presentación de la fiebre en un paciente no refleja el tiempo de la enfermedad, el estado de neutropenia es asintomático hasta que el paciente se torna febril. Además el sitio de infección es documentado en un 40 – 50% de los casos (18, 19).

En general, el manejo de la neutropenia febril ha mejorado dramáticamente la sobrevida de estos pacientes, con una mortalidad atribuible a infecciones bacterianas (5, 9, 12, 20). La Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) informa anualmente los resultados de investigaciones que continúan efectuándose internacionalmente en pacientes que reciben factor de estimulador de colonias de granulocitos (21). La utilización de factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF) puede evitar las complicaciones asociadas a la neutropenia, las guías clínicas europeas y americanas recomiendan su uso profiláctico cuando se espera una incidencia de neutropenia febril (NF) mayor del 20 % con el tratamiento antineoplásico, o cuando existen factores de riesgo adicionales. Su

utilización se recomienda para tratar episodios de neutropenia febril pero no episodios neutropénicos afebriles (1, 7, 11, 17, 22)

Los factores estimuladores (FE) del crecimiento hematopoyético son una clase de citoquinas que regulan la proliferación, diferenciación y funciones de las células hematopoyéticas. El factor estimulador de colonias de granulocitos (G-CSF) regula la producción de la línea de neutrófilos (23). La administración de CSF-G a seres humanos produce un aumento dependiente de la dosis de los neutrófilos circulantes debido principalmente, a un tiempo de tránsito reducido desde la célula madre hasta el neutrófilo maduro. El GM-CSF estimula el crecimiento de colonias de granulocitos, macrófagos y eosinófilos. La administración de GM-CSF a los seres humanos produce un aumento dependiente de la dosis de los neutrófilos, eosinófilos, macrófagos y a veces los linfocitos sanguíneos (24). En los ensayos clínicos, se han probado diferentes tipos de CSF-G y GM-CSF y están disponibles en el mercado. El efecto conocido del CSF-G y de aumentar el número de neutrófilos circulantes, proporcionó los antecedentes para los estudios clínicos diseñados para evaluar su función como tratamiento complementario de los antibióticos, en pacientes con neutropenia febril (24).

El propósito de este estudio fue comparar la eficacia y seguridad de Filgrastim en los pacientes con hemopatías malignas como leucemia y linfoma. Así pues al determinar los resultados de los pacientes que recibieron factor estimulante de colonias de granulocitos en comparación con los que no lo recibieron se encontró un incremento significativo del recuento absoluto de neutrófilos. Además la valoración de la estancia hospitalaria fue menor en los pacientes que recibieron filgrastim. Es así que estudios previos han demostrado que la duración de la neutropenia y sus consecuencias clínicas después de la quimioterapia se redujeron significativamente con la adición de filgrastim, sin mayor riesgo de muerte. De igual manera la mortalidad evaluada en el grupo que recibió factor estimulante de colonias fue inferior en comparación con el grupo control, cabe mencionar que todos los pacientes se encontraban en terapéutica antibacteriana con Ceftriaxona 1g IV c/12h por 3 días; Imipenem+ ilastatina 500mg IV c/8h

por 2 días; Vancomicina 500mgIV c/12h Aminoglucósido; razón por la cual se puede determinar que existe mayor efectividad antimicrobiana en pacientes que reciben factor estimulante de colonias en comparación con el grupo control que tiene terapéutica antimicrobiana solamente.

En el presente estudio se demostró la efectividad del uso del CSF para el tratamiento de episodios de neutropenia febril en pacientes intrahospitalarios; además estos datos se encuentran justificados es así que en el último metaanálisis que compara tratamiento antibiótico más G-CSF con tratamiento antibiótico sólo, en el tratamiento de la NF asociada a la quimioterapia en pacientes con cáncer, incluye 13 ensayos clínicos randomizados. Su análisis muestra una tendencia favorable al grupo del G-CSF (25, 26).

CONCLUSIÓN

La aplicación de factor estimulante de colonias de granulocitos (filgrastim) resultó ser eficaz en la limitación de la neutropenia en pacientes con hemopatías malignas, como se estima en los resultados observados en estos pacientes. Además existe una reducción de la estancia hospitalaria y la mortalidad en este grupo de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jorge Sierra, Jeffrey Szer, Jeannine Kassis, Richard Herrmann, Mario Lazzarino, Xavier Thomas, Stephen J Noga, Nigel Baker, Roger Dansey and Alberto Bosi; 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.
2. Rohatiner AZS, Lister TA. The clinical course of follicular lymphoma. *Best Pract Res Clin Haematol* 2005;18:1–10.
3. John F. DiPersio; Edward A. Stadtmauer; Auayporn Nademanee; Ivana N. M. Micallef; Patrick J. Stiff; Jonathan L. Kaufman; Richard T. Maziarz; Chitra Hosing; Stefan Fröhne; Mitchell Horwitz; Dennis Cooper; Gary Bridger; Gary Calandra; 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*, 4 JUNE 2009 _ VOLUME 113, NUMBER 23.
4. G. Borthakur, E. Jabbour, X. Wang, J. E. Cortes, F. Ravandi Kashani, T. M. Kadia, J. Bass, M. Brandt and H. Kantarjian; Effect of front-line therapy with fludarabine, cytarabine, filgrastim, and gemtuzumab ozogamicin (FLAG-GO) on outcome in core-binding factor associated acute myelogenous leukemia (CBF-AML); *Journal of Clinical Oncology*, 2010 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). Vol 28, No 15_suppl; 2010: 6552.
5. Alexander DD, Mink PJ, Adam HO, et al. The non-Hodgkin lymphomas: A review of the epidemiologic literature. *Int J Cancer* 2007;120:1–39.
6. Chabner BA, Myers CE. Clinical pharmacology of cancer chemotherapy. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Co.; 2002:349-95.
7. A Ramos Cedeño, Julio Dámaso Fernández Águila, Dra. Tamara Guerra, Maritza Cabrera Zamora, Lic. Hailen Bobillo López Evaluation of ior ® Leukocim efficacy on patients with Neutropenia; *Medisur* 2007; 5(3); ISSN:1727-897X.
8. Pizzo Pa; Current concepts: Fever in immunocompromised patients. Review article. *N Engl J Med* 2005; 341: 893-900.
9. Larson RA; Dodge RK, Linker C, Stone RM, Powell, Lee et al; Randomized controlled trial of filgrastim during remission induction and consolidation chemotherapy for adults with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1998; 2: 1556-64.
10. Talcotte J, Siegel, Finberg R; Risk assessment in cancer patients with fever and neutropenia. A prospective two-center validation of a prediction rule. *J Clin Oncol* 1992; 10: 316-22.
11. Stone, Mayer RJ. The approach to the elderly patient with acute myeloid leukemia. *Haematol Oncol Clin North Am* 1993; 7: 65.
12. Heil G, Hoelzer D, Sanz MA, Lechner K, Liu Yin JA, Papa G, Noens L, Szer J, Ganser A, O'Brien C, Matcham J, Barge A: 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* 2007, 90:4710-4718.
13. Godwin JE, Kopecky KJ, Head DR, Willman CL, Leith CP, Hynes HE, Balcerzak SP, Appelbaum FR: A double-blind placebo-controlled trial of granulocyte colony-stimulating factor in elderly patients with previously untreated acute myeloid leukemia: A Southwest Oncology Group study (9031). *Blood* 2008, 91:3607-3615.
 14. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ: Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1966, 64:328-340. 7. Lyman GH, Kuderer NM, Djulbegovic B: Prophylactic granulocyte colony-stimulating factor in patients receiving dose-intensive cancer chemotherapy: a meta-analysis. *Am J Med* 2002, 112:406-411.
 15. Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, Ozer H, Armitage JO, Balducci L, Bennett CL, Cantor SB, Crawford J, Cross SJ, Demetri G, Desch CE, Pizzo PA, Schiffer CA, Schwartzberg L, Somerfeld MR, Somlo G, Wade JC, Wade JL, Winn RJ, Wozniak AJ, Wolff AC: 2006 Update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2006, 24:3187-3205.
 16. Glaspy JA, Baldwin GC, Robertson PA, Souza L, Vincent M, Ambersley J, Golde DW: Therapy for neutropenia in hairy cell leukemia with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor. *Ann Intern Med* 109:789, 2004
 17. Oken MM, Creech LH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP: Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 5:649, 1982 14. Golomb HM, Catovsky D, Golde DW: Hairy cell leukemia. A clinical review based on 71 cases. *Ann Intern Med* 89:677, 1978 15. Mace AE: Sample-Size Determination. Huntington, Krieger, 2001
 18. Lieschke GJ, Burgess AW: Granulocyte colony-stimulating factor and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor *N Engl J Med* 327:99, 1992 17. American Society of Clinical Oncology: Recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: Evidence-based clinical practice guidelines. *J Clin Oncol* 12:2471, 1994 18. Buchner Th, Hiddemann W, Rottmann R, Wörmann B, Maschmeyer G, Ludwig W-D, Sauerland C, Frisch J, Schulz G: Multiple course chemotherapy with or without GM-CSF priming and longterm administration for newly diagnosed AML. *Proc Am Soc Clin Oncol* 12:301, 2003
 19. Bettelheim P, Valent P, Andreeff M, Tafuri A, Haimi J, Gorishek C, Muhm M, Sillaber Ch, Haas O, Vieder L, Maurer D, Schulz G, Speiser W, Geissler K, Kier P, Hinterberger W, Lechner K: Recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in combination with standard induction chemotherapy in de novo myeloid leukemia. *Blood* 77:700, 2000
 20. Melvin H. Freedman, Mary Ann Bonilla, Carol Fier, Audrey Anna Bolyard, Debra Scarlata, Laurence A. Boxer, Sherri Brown, Bonnie Cham, George Kannourakis, Sally E. Kinsey, Pier Giorgio Mori, Tammy Cottle, Karl Welte, and David C. Dale; Myelodysplasia syndrome and acute myeloid leukemia

in patients with congenital neutropenia receiving G-CSF therapy; BLOOD, 15 JULY 2007 x VOLUME 96, NUMBER 2

21. Stull D, Bilmes R, Kim H, Fichtl R. Comparison of sargramostim and filgrastim in the treatment of chemotherapy-induced neutropenia. *Am J Health-Syst Pharm.* 2005;62:83-7.
22. Trillet-Lenoir V, Green J, Manegold C, Von Pawel J, Gatzemier U, Lebeau B, et al. Recombinant granulocyte colony stimulating factor reduce the infectious complication of cytotoxic chemotherapy. *Eur J Cancer.* 2008;29:319.
23. Jorge Sierra, Jeffrey Szer, Jeannine Kassis, Richard Herrmann, Mario Lazzarino, Xavier Thomas, Stephen J Noga, Nigel Baker, Roger Dansey and Alberto Bosi; 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 doi:10.1186/1471-2407-8-195
24. Lee SW, Jung HJ, Park Je; Complete Remission Induced by Filgrastim (rhG-CSF) in the Case of Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia after Unrelated Cord Blood Transplantation; *Clin Pediatr Hematol Oncol.* 2008 Oct;15(2):134-138. Korean
25. Clark OAC, Lyman G, Castro AA, Clark LGO, Djulbegovic B; FACTORES ESTIMULADORES DE COLONIAS PARA LA NEUTROPENIA FEBRIL INDUCIDA POR QUIMIOTERAPIA; Biblioteca Cochrane Plus, 2008
26. Hartmann P, Lammertink J, Mansmann G, Hubel K, Salzburger B, Engert A, et al. A randomized, placebo-controlled study of the use of filgrastim in non-neutropenic patients with nosocomial pneumonia. *European Journal of Medical Research* 2005;10(1):29-35. 15737951.