

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO

---

---

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
SECRETARÍA DE SALUD

**INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

REVISIÓN DE LA LITERATURA  
EVALUACIÓN DEL USO DE FACTOR ESTIMULANTE DE  
LA COLONIA DE GRANULOCITOS (G-CSF) EN  
PACIENTES CON NEOPLASIAS SÓLIDAS EN  
PEDIATRÍA

TRABAJO DE FIN DE CURSO

QUE PRESENTA LA:

DRA DEYANIRA CORTÉS ALVA

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN  
PEDIATRÍA.

MÉXICO D.F DICIEMBRE DEL 2006.



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Resumen	3
Introducción	4
Farmacología, administración y efectos biológicos	4
Efectos adversos y limitantes del empleo del G-CSF en pacientes con cancer	6
Avances en factores estimulantes	6
Administración de G-CSF en el paciente con neutropenia por quimioterapia	6
Resultados	10
Bibliografía	11

# **EVALUACIÓN DEL USO DE FACTOR ESTIMULANTE DE LA COLONIA DE GRANULOCITOS (G-CSF) EN PACIENTES CON NEOPLASIAS SÓLIDAS EN PEDIATRÍA**

**Autores:**\* Dra. Deyanira Cortés Alva. \*\*Dr. Alberto Olaya Vargas.

\*\*Residente de tercer año de pediatría del INP.\*Médico adscrito al servicio de Oncología del INP.

## **MATERIAL Y METODOS.**

### **Tipo de estudio:**

Material Objetivo: textos de oncología pediátrica, artículos reportados en la literatura internacional y nacional sobre empleo de factores de crecimiento hematopoyético en oncología pediátrica.

Material de estudio.

Artículos originales sobre empleo de factores hematopoyéticos en pediatría y en el paciente oncológico.

### **Ubicación:**

Centros de información y documentación: biblioteca del INP, Centro Medico Nacional siglo XXI, Instituto Nacional de Cancerología, Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán, bases de datos electrónicas medline, pubmed, lilacs, ovid.

### **Criterios de inclusión**

Artículos originales sobre empleo de factores de crecimiento hematopoyético y en el paciente oncológico que incluyeran el tema.

### **Criterios de exclusión.**

Artículos incompletos.

## **METODOLOGIA.**

Se recopilara Información presente en los centros de recolección de las fuentes electrónicas, empleando las palabras: granulocyte colony stimulating factor, management of neutropenia on cancer patients.

## INTRODUCCIÓN

Desde hace tres décadas se conocen los factores específicos que controlan la maduración del sistema hematopoyético. El aislamiento, purificación y clonación de estos factores dio lugar a agentes terapéuticos como la eritropoyetina, factor estimulante de la colonia de granulocitos-macrófagos (GM-CSF) y el factor estimulante de la colonia de granulocitos (G-CSF). El empleo de G-CSF se basó inicialmente en las alteraciones en la producción de neutrófilos como consecuencia de la administración de quimioterapia en pacientes con cáncer.<sup>1</sup> Posteriormente se aplicó a otros padecimientos que cursan con neutropenia como pacientes con trasplante de médula ósea, neutropenia inducida por fármacos diferentes a la quimioterapia, alteraciones congénitas, síndromes mielodisplásicos, anemia aplásica y como terapéutica coadyuvante en procesos infecciosos neonatales. Esto con la finalidad de evitar la presencia de neutropenia que se relaciona con un riesgo elevado de infecciones bacterianas y micóticas que elevan la morbimortalidad de este tipo de pacientes.<sup>2,3.</sup>

El uso de G-CSF se aprobó en 1986 en los Estados Unidos y a partir de 1991 se autorizó su empleo en pacientes con cáncer tratados con quimioterapia. Desde entonces se ha empleado en más de 70 países<sup>4</sup>. A partir de 1993 se sintetizaron productos diferentes a filgrastim con propiedades biológicas similares.

## FARMACOLOGÍA, ADMINISTRACIÓN Y EFECTOS BIOLÓGICOS.

El G-CSF pertenece a una familia de glicoproteínas con un papel fundamental para la proliferación, diferenciación y funcionalidad de las células de la médula ósea.

Induce la proliferación de células mieloides, mejora la función de los neutrófilos maduros y acelera la recuperación del conteo de neutrófilos después de la administración de terapias con radiación o agentes quimioterapéuticos así como en el trasplante de médula ósea. Se produce de forma natural en el cuerpo y se une a receptores específicos de superficie en los precursores de los neutrófilos. En humanos el G-CSF es una proteína no glucosilada la codificación se encuentra en el cromosoma 17q21-22, estimula específica y selectivamente la diferenciación de los precursores de neutrófilos al unirse a un receptor específico. Es producido por monocitos, células endoteliales, fibroblastos, macrófagos y células del estroma. Sus niveles se incrementan rápidamente después de la exposición a un patógeno. Su efecto se limita a la diferenciación terminal de las células en neutrófilos y mantiene la sobrevivencia del progenitor celular previniendo la apoptosis.<sup>5</sup>

La producción basal de neutrófilos en la médula ósea es aproximadamente de  $1.0 \times 10^{11}$ /día en el adulto sano y se incrementa en respuesta a la infección. Después que los precursores mieloides maduran, se liberan en la circulación y sobreviven de 6 a 10 horas, la mitad de los neutrófilos van a la sangre periférica y la otra mitad permanece en la microcirculación adhiriéndose a las

paredes vasculares. Los neutrófilos de la microcirculación pueden ser movilizados a la circulación en situaciones de estrés por medicamentos como corticoesteroides. En contraste, la neutrofilia inducida por los factores de crecimiento es provocada por acción en los progenitores de la médula ósea provocando un incremento en la producción de neutrófilos.<sup>6</sup>

Las presentaciones comerciales (glucosiladas y no glucosiladas) tienen actividad idéntica sobre los efectos de proliferación celular y función de neutrófilos al interactuar con el receptor específico de membrana. Incrementa el número de neutrófilos en las siguientes 24 a 48 horas. Disminuye el tiempo de maduración de los neutrófilos de cinco a un día e incrementa el número de neutrófilos de la médula hacia la circulación. La administración en humanos causa un rápido incremento del conteo sanguíneo de neutrófilos en la primera hora posterior a su administración, seguida de un pico de aproximadamente 12 horas; las dosis repetidas producen neutrofilia dependiente de la dosis. La neutrofilia aguda es atribuible a la liberación de la reserva medular a la circulación, estimula la producción de neutrófilos en la médula ósea, incrementa la proliferación, acelera el tiempo de tránsito de maduración medular que incrementa el número de neutrófilos maduros en sangre periférica y la supervivencia de los neutrófilos se encuentra prolongada. Al discontinuar la terapéutica con G-CSF el conteo de neutrófilos regresa a los valores previos en varios días.<sup>7</sup>

En *ex vivo* hay estudios que sugieren que la generación de superóxidos, la fagocitosis y la actividad fungicida<sup>8</sup> contra *Candida albicans* y *Aspergillus fumigatus* se incrementa con el empleo de factores hematopoyéticos (G-CSF y GM-CSF). Dale,<sup>9</sup> en un revisión sobre el empleo de G-CSF en el paciente oncológico con neutropenia, realizada en el 2002 hace referencia al incremento de la actividad microbicida con el empleo de antibióticos y G-CSF.

La vía de administración es subcutánea o intravenosa. Se prefiere la subcutánea por relacionarse con menor presentación de efectos adversos. La depuración del G-CSF se lleva a cabo a nivel renal.

En niños la dosis óptima es desconocida, se emplea a dosis estándar de 5 mcg/kg. dosis mayores (750 mcg/m<sup>2</sup>) se han estudiado en niños con tumores sólidos<sup>10</sup> refractarios que recibieron dosis elevadas de quimioterapia, observándose menor duración de la neutropenia. Su administración permite que el intervalo de quimioterapia intensa se mantenga constante en pacientes con sarcoma de Ewing y de tejidos blandos al disminuir el periodo de neutropenia consecuente a la administración de quimioterapia<sup>11,12</sup>.

## **EFFECTOS ADVERSOS Y LIMITANTES DEL EMPLEO DE G-CSF EN PACIENTES CON CÁNCER.**

En general el G-CSF es bien tolerado pero las reacciones adversas incluyen reacciones locales como dolor, eritema e induración en el sitio de aplicación. En algunos casos se ha reportado la presencia de fiebre, dolor óseo (20-30%) atribuido a la estimulación de los leucocitos en la médula ósea en la cresta ilíaca, esternón y huesos largos. Este efecto adverso puede contrarrestarse con

paracetamol de 20-30 minutos antes de la administración del G-CSF. Se ha reportado edema y en raras ocasiones síndrome de Sweet. Otros efectos adversos incluyen cefalea, anemia, esplenomegalia, trombocitopenia y síndrome de fuga capilar. Los cambios de laboratorio incluyen elevación de la fosfatasa alcalina y del ácido úrico.<sup>13</sup>

Se han reportado casos de leucoencefalopatía reversible caracterizada por alteraciones visuales, alteración del estado mental, convulsiones y signos neurológicos focales asociados a hipertensión. La hipertensión intracraneal se ha asociado a terapéutica con G-CSF especialmente con molgastrim, pero se ha publicado casos de encefalopatía recurrente y estado epiléptico focal después de la administración de filgastrim, en donde se encuentran estudios de neuroimagen normales y se descarta otra etiología. La sintomatología desaparece sin dejar secuelas y la causa es incierta.<sup>14</sup>

### **AVANCES EN FACTORES ESTIMULANTES.**

Variantes bioquímicas de la molécula de G-CSF se encuentran en estudio con la finalidad de obtener ventajas como evitar la dosificación inyectable diaria, una dosis por ciclo de quimioterapia (pegfilgastrim) muestra en estudios preclínicos que tiene una vida media prolongada, administración, eficacia y toxicidad comparable con filgastrim.<sup>17</sup>

### **ADMINISTRACION DE G-CSF EN EL PACIENTE CON NEUTROPENIA POR QUIMIOTERAPIA.**

En la década de los sesenta Bodey<sup>15</sup> realiza estudios entre la relación del conteo de neutrófilos y la susceptibilidad a infecciones en pacientes con leucemia aguda. Las conclusiones de sus estudios mostraron que el riesgo de infección es directamente proporcional a la duración de la neutropenia y el riesgo incrementa cuando el conteo absoluto de neutrófilos es  $<200/\text{mm}^3$ .

La sepsis asociada a neutropenia es la mayor causa de morbimortalidad en la mayoría de los esquemas de quimioterapia. En el paciente con episodio febril se aísla foco infeccioso clínica o microbiológicamente 60-40%. En la práctica se recomienda la administración de esquema antibiótico empírico y se ha relacionado la recuperación de la cuenta de neutrófilos como un factor importante para el éxito en el tratamiento de estos pacientes.<sup>16</sup> Por lo anterior, el papel de los factores de crecimiento hematopoyético, en especial filgastrim, ha sido estudiado por medio de ensayos clínicos aleatorizados con grupo control y placebo para encontrar evidencia sobre el beneficio de su administración en el tratamiento del paciente con neutropenia febril secundaria a quimioterapia. Pizzo en 1994 menciona que es poco probable que la administración de G-CSF afecte de forma aguda la mortalidad debido a que menciona que el empleo de antibióticoterapia empírica reduce la mortalidad de este grupo de pacientes a  $<3\%$ .<sup>17</sup>

La controversia sobre la efectividad de los factores de crecimiento hematopoyético promovió la realización de guías internacionales para su administración. La primera publicación se realizó en adultos en 1994 y 1996 por la American Society of Clinical Oncology (ASCO). En 1998, las guías se revisaron y actualizaron por un grupo de hematólogos, oncólogos y neonatólogos de 13 países europeos determinando los lineamientos para su empleo en la práctica pediátrica. La última revisión con consideraciones pediátricas se publicó en el 2002 en los Estados Unidos con la finalidad de emplear juiciosamente los factores de crecimiento hematopoyético en el paciente neutropénico. Las conclusiones sobre su empleo en el paciente pediátrico con neutropenia secundaria a quimioterapia son las siguientes.<sup>18,19,20</sup>

- 1) Profilaxis primaria (iniciar G-CSF antes de la presencia de neutropenia)
- 2) Profilaxis secundaria (iniciar G-CSF en los ciclos subsecuentes de quimioterapia cuando se indujo neutropenia prolongada o neutropenia febril)
- 3) Tratamiento (inicio de G-CSF en neutropenia establecida con o sin fiebre).
- 4) Incremento de la dosis de quimioterapia.

## **1) PROFILAXIS PRIMARIA**

La administración profiláctica de rutina actualmente no se recomienda. La evidencia acumulada no muestra diferencias entre los grupos con G-CSF y los grupos que no reciben G-CSF. Por lo anterior se reserva a pacientes en quienes se espera incidencia de neutropenia febril >40% como en quimioterapia intensiva y en etapas avanzadas de algunas neoplasias como LLA, LAM, LHN (linfoma no Hodgkin) de células B. Se menciona que no existe la suficiente evidencia en neoplasias sólidas por lo cual como profilaxis primaria se indica su uso en neuroblastoma, sarcomas de tejidos blandos y osteosarcoma.

En 1997 Lynn realiza un estudio<sup>21</sup> sobre el beneficio de la administración de G-CSF en pacientes con episodios de neutropenia y fiebre establecidos. El estudio se realizó a doble ciego, con administración en pacientes afebriles con quimioterapia que induce neutropenia. La duración de la neutropenia fue significativamente menor en el grupo que recibió G-CSF ( $p < 0.001$ ). No encontró diferencia entre la incidencia de procesos infecciosos en ambos grupos ( $p = 0.7$ ), ni diferencia entre los días de hospitalización ( $p = 0.5$ ). Concluye que la administración de G-CSF en el paciente neutropénico afebril reduce la duración de la neutropenia, pero no parece otorgar beneficio clínico.

La dosis recomendada de G-CSF es de 5 mcg/kgd, se inicia de 1 a 5 días después de concluida la quimioterapia o por un lapso mayor si la vida media del agente quimioterapéutico es prolongada. Debe administrarse hasta que el conteo absoluto de neutrófilos exceda  $0.5 \times 10^9/l$  por dos días. No se ha

observado diferencia estadísticamente significativa en relación al día de la administración<sup>22</sup>

Burdach<sup>23</sup> realiza un estudio aleatorizado, prospectivo, aleatorizado en niños con neoplasias sólidas (sarcoma de tejidos blandos, sarcoma de Ewing, neuroblastoma) en donde compara 42 ciclos de quimioterapia idénticos (doxirrubicina, ifosfamida, vincristina, etopósido) con administración de GM-CSF dos días posteriores al término de la quimioterapia contra 42 ciclos sin administración de GM-CSF. Encontró menos días de duración de neutropenia severa ( $p < 0.003$ ), menor incidencia de procesos infecciosos ( $p = 0.034$ ) en el grupo que recibió GM-CSF y sin diferencia en los días de administración de antibióticos en ambos grupos ( $p > 0.05$ ).

## **2) PROFILAXIS SECUNDARIA.**

El uso de G-CSF en la profilaxis secundaria se reserva a pacientes que han desarrollado neutropenia y fiebre prolongada o neutropenia prolongada en los ciclos previos de quimioterapia. La finalidad es mantener la intensidad de la dosis de quimioterapia, reducir las infecciones documentadas, el empleo de antibióticos, reducción de los días de hospitalización y de complicaciones infecciosas.

Bennett<sup>24</sup> y colaboradores realizaron un cuestionario para el empleo de los factores estimulantes en pacientes con cáncer. Los resultados muestran que los médicos eligen emplearlos como profilaxis secundaria cuando se requiere reducción igual o mayor al 85% de las dosis para tratar de evitar así la duración y severidad de los efectos adversos de la quimioterapia.

En la última revisión de las guías de administración de G-CSF se menciona que no hay estudios aleatorizados, prospectivos con grupo control y placebo que evalué la eficacia de la profilaxis secundaria<sup>25</sup>. Ante la falta de evidencia se acepta su uso como profilaxis secundaria en niños con un episodio previo de neutropenia severa o prolongada (>7 días) con el riesgo de infección bacteriana o fúngica que requiere la modificación de las dosis de quimioterapia o dos episodios previos de neutropenia severa y prolongada con o sin infección.

## **3) TERAPEUTICA.**

La terapéutica es la administración concomitante de G-CSF con antibióticos en los episodios de neutropenia y fiebre ya establecidos. Los resultados no son concluyentes. En 1994 Riikonen<sup>26</sup> publica un estudio aleatorizado con grupo control (administración de 5 mcg/kgd de GM-CSF) y grupo placebo junto con antibióticoterapia. Los resultados obtenidos reportan menor día de empleo de antibióticos ( $p < 0.01$ ) y menor duración de la neutropenia ( $p < 0.05$ ) respectivamente.

En 1997 Mitchell<sup>27</sup> publicó un estudio aleatorizado en niños con episodios de neutropenia febril establecida. Administró G-CSF 5 mcg/kgd y antibióticos al grupo control y antibióticos al grupo placebo. El total de episodios de neutropenia severa febril fue de 186. Los resultados obtenidos fueron disminución de los días de antibiótico ( $p < 0.05$ ) y en días de hospitalización ( $p < 0.05$ ) en el grupo que recibió G-CSF.

Sin embargo, la recomendación de las guías para el empleo de factores de crecimiento hematopoyético en la modalidad terapéutica es su aplicación concomitante con antibióticos en los pacientes que se consideran de alto riesgo (infectados por Pseudomonas, infecciones fúngicas, disfunción orgánica múltiple, neumonía y pacientes menores de 1 año de edad). El tratamiento debe ser administrado hasta que el conteo de neutrófilos exceda  $0.5 \times 10^9/l$  por dos días consecutivos o hasta que la sepsis se resuelva.

#### **4) INCREMENTO EN LA DOSIS DE QUIMIOTERAPIA.**

El éxito de la quimioterapia, especialmente en los tumores quimiosensibles, requiere una dosis suficiente de la droga lo cual puede acompañarse de toxicidad intolerable. La administración de G-CSF permite intensificar la dosis tratando de disminuir los efectos adversos.

En las guías para el empleo pediátrico de G-CSF no se considera que exista justificación para su uso cuando se incrementa la dosis de quimioterapia, sin embargo Carbonero<sup>28</sup> cuestiona esta indicación con los resultados obtenidos en un estudio multicéntrico aleatorizado, con población adulta, publicado en 2001. Administró de forma profiláctica G-CSF sin las características recomendadas por las guías y se encontró menor número de días de hospitalización ( $p.0004$ ), menor días de antibióticos ( $p.0013$ ) y menos días de hospitalización ( $p=.015$ )

## **RESULTADOS.**

Los factores de crecimiento hematopoyético se han estudiado desde hace treinta años y se ha logrado su síntesis comprobando los mismos efectos que los factores de crecimiento hematopoyéticos endógenos. Uno de los primeros en sintetizarse fue el factor de crecimiento de la colonia de granulocitos (G-CSF). De las primeras aplicaciones que se le dieron fue tratar de evitar la neutropenia en los pacientes oncológicos sometidos a quimioterapia, obteniendo como resultados menor número de días de neutropenia que inicialmente se correlaciono con menor incidencia de procesos infecciosos, que incrementan la morbimortalidad de estos pacientes.

Posteriormente se aplico a otros padecimientos hemato-oncológicos con la misma finalidad, lo anterior motivo la realización de guías internacionales para su empleo teniendo como antecedente las indicaciones publicadas en 1994 por la Academia Americana de Oncología, mismas que se fueron modificando a lo largo de los años, hasta 1998 cuando en Europa se realiza un consenso sobre su uso en pacientes pediátricos, en esta publicación las modificaciones se enfocaron a los padecimientos congénitos y las indicaciones para el paciente oncológico neutropénico se mantuvieron sin cambios en relación a su uso en adultos. La eficacia del G-CSF ha sido cuestionada con base en ensayos clínicos aleatorizados con resultados diversos. En la última revisión se cuestionan los marcadores empleados para demostrar su eficacia en el paciente oncológico, se menciona que son marcadores indirectos de procesos infecciosos (días de hospitalización, días de antibiótico duración de la neutropenia, incidencia de procesos infecciosos y mortalidad) y se menciona también que en algunas de las modalidades y especialmente en pacientes con tumores sólidos no existen los ensayos clínicos suficientes en la practica pediátrica para apoyar o declinar su empleo, por lo anterior algunas de las indicaciones en adultos continúan con vigencia en la práctica pediátrica..

## BIBLIOGRAFIA.

- 1) Gabriolove J, Jakubowski. **Granulocyte colony stimulating factor: preclinical studies.** Hematology/Oncology clinics of North Am 1989 Sep 3 (3):427-440
- 2) Geissler G, Ganser A. **Myelodysplastic syndromes. A guide of treatment with epoetin and colony stimulating factors.** BioDrugs 1998 Aug 10 (2):97-109.
- 3) Thierry Vidal MD. **Treatment of drug induced agranulocytosis with hematopoietic growth factors** Biodrugs Mar 11 (3) 1999: 185-200
- 4) Welte K, Gabrilove J. **Filgrastim (r-metHuG-CSF): the first 10 years.** Blood. 88 (6) 1996: 1907-29.
- 5) Weisbart R, Golde D. **Physiology of granulocyte and macrophage colony-stimulating factors in host defense.** Hematology/oncology of clinics of North Am Sep 3 (3):401-409.
- 6) Lieschke G, Burgess AW. **Granulocyte colony stimulating factor and granulocyte macrophage colony stimulating factor** N Engl J Med part I. Jul 1992; 327: 28-35
- 7) Lieschke G, Burgess AW. **Granulocyte colony stimulating factor and granulocyte macrophage colony stimulating factor** N Engl J Med part II. Jul 1992; 372: 99-106.
- 8) Roilides, Emmanuel; Meletiadis J. **Role of cytokines against invasive aspergillosis:evidence from preclinical studies.** Reviews in Medical Microbiology. April 2003.14(2):63-72,
- 9) Dale D. **Colony-simulating factor for management of neutropenia on cancer patients.** Drugs 2002 :62 suppl
- 10) Furman W, Fairclough D. **Therapeutic effects and pharmacokinetics of recombinant human granulocyte macrophage colony stimulating factor in childhood cancer patients receiving myelosuppressive chemotherapy.** J Clin Oncol 1991 9:1022-28.
- 11) Womer RB, Daller RT **Granulocyte colony stimulating factor permits dose intensification by interval compression in the treatment of Ewing's sarcomas and soft tissue sarcoma in children.** Eur J of Ca 2000 36:87-94
- 12) Burney A, Salam A. **Comparison of low dose-dose versus standad-dose colony stimulating factor in patients with chemotherapy-induced febrile neutropenia.** Oncol 2003; 65:283-4
- 13) Rechner I, Filden J. **Systemic capillary leak syndrome after granulocyte colony stimulating factor (G-CSF).** Hematol J 4 2003:54-6.

- 14) Leniger, T; Kastrup MD **Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome induced by granulocyte stimulating factor filgrastim** Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry Aug 2000 69(2): 280-82
- 15) Dale D, Conrad L. **Review: granulocyte colony stimulating factor- role and relationships in infectious diseases.** J Infect Dis Oct 172 1995:1061-75
- 16) Maher D.W, Lieschke G. **Filgrastim in patients with chemotherapy-induced febrile neutropenia a double blind, placebo controlled trial.** Oct 1994 121 (7):429-501
- 17) Lehrnbecher Thomas MD. **Hematopoietic growth factors in children with neutropenia.** British J Hematol. 2002 116:28-56.
- 18) Parsons S MD. **Oncology practice patterns in the use of hematopoietic growth factors** Current opinion in pediatrics 2000; 12:10-7.
- 19) **Update of recommendations for use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence- based clinical practice guidelines.** Journal of clinical oncol 1996; 14 (6): 1957-60.
- 20) Schaison G, Henze G, Kamps W. **Recommendations on the use of colony stimulating factors in children: conclusions of European panel.** Eur J pediatr 1988;157:955-66.
- 21) Hartmann L, Loren K. **Granulocyte Colony-Stimulating Factor in Severe Chemotherapy-Induced Afebrile Neutropenia.** N Engl J Med 1997 Jan 336 (5) 1997:1776-80.
- 22) Rahialia J MD, Perkkiö M. **Prospective and randomized comparison of early versus delayed prophylactic administration of granulocyte colony stimulating factor (filgrastim) in children with cancer.** Medical and pediatric oncology 1999; 32, 326-30
- 23) Burdach S. **Granulocyte macrophage-colony stimulating factor for prevention of neutropenia and infections in children and adolescents with solid tumors.** Cancer 1995; 76:510-13
- 24) Bennet CL, Smith TJ. **Use hematopotetic colony stimulating factor: the American Society of Clinical Oncology survey: the health service research committee of the American Society of clinical Oncology.** J Clin Oncol 1996; 14:2511-20
- 25) Liang D. **The role of colony stimulating factors and granulocyte transfusion in treatment options for neutropenia in children with cancer.** Pediatr Drugs 2003; 5 (10): 673-684
- 26) Riikonen P, Saarinen UM. **Recombinant human granulocyte-macrophage colony stimulating factor in the treatment of febrile neutropenia in children** J Pediatr Infect Dis 13:1024-25
- 27) Mitchell, B Morland. **Granulocyte colony stimulating factor in established febrile neutropenia: a randomized study of pediatric patients.** J of Clinic Oncol 1997 15:1163-70

- 28) Carbonero G, Mayordomo I. **Granulocyte colony stimulating factor in the treatment of high risk febrile neutropenia.** J Nat Ca Jan 93 (1) 2001