



NEUTROPENIA FEBRIL EM PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA: REVISÃO DE ENSAIOS CLÍNICOS

Febrile neutropeny in patients with breast cancer: review of clinical trials

Mariana Barros Tambelli Pires¹, Gustavo Mamprim²

^{1,2}Serviço de Clínica Médica. Hospital Universitário São Francisco na Providência de Deus (HUSF) - Bragança Paulista, SP

Resumo

Introdução: A Neutropenia Febril (NF) é a manifestação mais séria de neutropenia, que geralmente requer hospitalização e antibióticos intravenosos. Pode levar a atrasos no tratamento quimioterápico ou necessidade de redução da dose, o que potencialmente compromete a eficácia do tratamento do câncer e as perspectivas de cura. **Objetivo:** Realizar uma revisão dos ensaios clínicos que discutiram a neutropenia febril em pacientes com câncer de mama (CM). **Método:** A base de dados escolhida para seleção dos trabalhos foi a PUBMED, e a estratégia de busca elaborada para a seleção foi a seguinte: "febrile neutropenia"[title] AND breast cancer"[title]. **Resultados:** A busca, realizada no mês de janeiro de 2021, identificou 11 trabalhos. **Conclusões:** A profilaxia de NF com Pegfilgrastim (PFG) e Filgrastim (FGT) mostrou-se viável, embora com alto custo. O SNP de genótipo TT de 388 C > T FGFR4 estaria relacionado à incidência de NF durante a quimioterapia neoadjuvante. Tal dado seria possivelmente útil como um fator de risco relacionado ao paciente na avaliação da possibilidade de desenvolvimento de NF durante a quimioterapia, e ajudaria na escolha ou não do uso profilático de PFG ou FGT. Para diminuir os custos do tratamento profilático, seria interessante que o mesmo durasse apenas 5 dias. Por último, o fármaco Lenograstim associou-se a uma maior incidência de NF se comparado a PFG e FGT, o que nos leva a crer que seu uso deve ser desestimulado se PFG ou FGT estiverem disponíveis.

Palavras-chave: Clínica Médica; Câncer; Mastologia; Febre; Neutropenia.

Abstract

Introduction: Febrile Neutropenia (FN) is the most serious manifestation of neutropenia, which usually requires hospitalization and intravenous antibiotics. It can lead to delays in chemotherapy treatment or need to reduce the dose, if it potentially compromises the success of cancer treatment and as prospects for a cure. **Aim:** To conduct a review of clinical trials that discussed febrile neutropenia in patients with breast cancer (CM). **Method:** The database chosen for articles selection was PUBMED, and a search strategy designed was as follows: "febrile neutropenia" [title] AND breast cancer "[title]. **Results:** The search occurred in January 2021, and identified 11 studies. **Conclusions:** FN prophylaxis with Pegfilgrastim (PFG) and Filgrastim (FGT) is seen as feasible, albeit at a high cost. 388 C> T FGFR4 would be related to the incidence of FN during neoadjuvant chemotherapy, which would possibly be useful as a risk factor related to the patient in assessing the possibility of developing FN during chemotherapy, and would help in the choice or not of prophylactic use of PFG or FGT. To decrease the costs of prophylactic treatment, it would be interesting that it only lasted 5 days. Nograstim was associated with a greater number of NF compared to PFG and FGT, which leads us to believe that its use should be discouraged if PFG or FGT are available.

Keywords: Medical Clinic; Cancer; Mastology; Fever; Neutropenia.



Introdução

O câncer de mama é a doença maligna mais frequente em mulheres em todo o mundo, e é curável em aproximadamente 70 a 80% das pacientes com doença não metastática em estágio inicial. No entanto, o câncer de mama avançado com metástases em órgãos distantes é considerado incurável com as terapias atualmente disponíveis. Em nível molecular, o câncer de mama é uma doença heterogênea, e suas características moleculares incluem a ativação do receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2, codificado por ERBB2), ativação de receptores hormonais (receptor de estrogênio e receptor de progesterona) e / ou mutações no gene BRCA (HARBECK et al., 2019).

As taxas de incidência de câncer de mama aumentaram de 2006 a 2015 em aproximadamente 0,3% a 0,4% por ano entre mulheres brancas não hispânicas e hispânicas, em 0,7% a 0,8% por ano entre mulheres negras (não hispânicas) e índias americanas / nativas do Alasca, e em 1,8% ao ano entre as mulheres das Ilhas da Ásia / Pacífico. Essa tendência pode ser em parte consequência da epidemia de obesidade, bem como do declínio da paridade. Apesar disso, a taxa de sobrevivência está aumentando em até 90% para todos os estágios do câncer de mama. De fato, a taxa de mortalidade caiu 40% de 1989 a 2016, de acordo com a diminuição geral na mortalidade por câncer após o pico experimentado em 1991 (IACOVIELLO et al., 2020).

A Neutropenia Febril (NF) é definida como uma contagem absoluta de neutrófilos de 0,59109 / L, ou 1,09109 / L, com previsão de queda para valores abaixo de 0,59109 / L em 48 horas, com febre ou sinais clínicos de sepse. Trata-se de um efeito adverso sério da quimioterapia, e pode resultar em morbidade, mortalidade e custos significativos para os sistemas de saúde. A NF também está associada à entrega subótima de quimioterapia e redução da intensidade relativa da dose (RDI), que afeta adversamente os resultados do câncer e a sobrevivência em longo prazo. O risco de NF depende de fatores específicos de cada paciente, como por exemplo, tipo e estágio do câncer, comorbidades e idade, assim como da mielotoxicidade do regime de quimioterápico instituído (FUST et al., 2017).

A NF é a manifestação mais séria de neutropenia, que geralmente requer hospitalização e antibióticos intravenosos. Pode levar a atrasos no tratamento quimioterápico ou necessidade de redução da dose, o que potencialmente compromete a eficácia do tratamento do câncer e as perspectivas de cura. Nesse sentido, a presente revisão pretende fornecer um material recente e compilado, com foco nos resultados dos principais estudos clínicos envolvendo a NF, que poderá servir de fonte de consulta para clínicos no intuito de nortear a tomada da melhor decisão clínica frente a um caso de NF em pacientes com câncer de mama em uso de quimioterapia.

Objetivo

Realizar uma revisão dos ensaios clínicos que discutiram a neutropenia febril em pacientes com câncer de mama.

Método

Trata-se de uma revisão da literatura com caráter exploratório, baseada na síntese das principais evidências clínicas relacionadas ao tema proposto. A base de dados escolhida para seleção dos trabalhos foi a PUBMED, e a estratégia de busca elaborada para a seleção foi a seguinte: "*febrile neutropenia*"[title] AND *breast cancer*"[title]. Apenas ensaios clínicos randomizados foram incluídos na amostra, e nenhum corte temporal foi estabelecido.



Resultados

A busca, realizada no mês de janeiro de 2021, identificou 11 trabalhos que atenderam adequadamente aos critérios de inclusão. Um resumo com o título parcial, autores, ano de publicação e periódico onde o trabalho foi publicado pode ser verificado na Figura 1.

Title	Creator	Year	Publication
> First and subsequent cycle use of pegfilgrastim prevents febrile neutropenia in patients with brea...	Vogel et al.	2005	Journal of Clinical Oncology: Offi...
> XM02 is superior to placebo and equivalent to Neupogen in reducing the duration of severe neut...	del Giglio et al.	2008	BMC cancer
> Cost effectiveness of primary pegfilgrastim prophylaxis in patients with breast cancer at risk of fe...	Aarts et al.	2013	Journal of Clinical Oncology: Offi...
> Primary granulocyte colony-stimulating factor prophylaxis during the first two cycles only or thro...	Aarts et al.	2013	Journal of Clinical Oncology: Offi...
> Exploratory analysis of candidate germline gene polymorphisms in breast cancer patients treated...	Charehbili et al.	2015	Pharmacogenomics
> Phase III placebo-controlled, double-blind, randomized trial of pegfilgrastim to reduce the risk of...	Kosaka et al.	2015	Supportive Care in Cancer: Offici...
> A multi-center pragmatic, randomized, feasibility trial comparing standard of care schedules of fi...	Ibrahim et al.	2018	Breast Cancer Research and Treat...
> Costs associated with febrile neutropenia in Japanese patients with primary breast cancer: post-h...	Miyake et al.	2018	Japanese Journal of Clinical Onco...
> Effectiveness of biosimilar filgrastim vs. original granulocyte colony-stimulating factors in febrile ...	Puértolas et al.	2018	European Journal of Clinical Phar...
> Feasibility of using a pragmatic trials model to compare two primary febrile neutropenia prophyl...	Clemons et al.	2019	Supportive Care in Cancer: Offici...
> A multicentre, randomised trial comparing schedules of G-CSF (filgrastim) administration for pri...	Clemons et al.	2020	Annals of Oncology: Official Jour...

Figura 1 – Resumo das principais informações relacionadas aos trabalhos previamente selecionados.

Fonte:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=%22febrile+neutropenia%22%5Btitle%5D+AND+breast+cancer%22%5Btitle%5D&filter=pubt.randomizedcontrolledtrial&sort=date>

Após a leitura dos títulos e resumos, verificou-se que todos os artigos selecionados eram pertinentes ao tema de pesquisa. Sendo assim, os 11 trabalhos foram lidos em sua íntegra, resumidos, e apresentados na seção a seguir, obedecendo a ordem do mais antigo para o mais recente.

Revisão da Literatura

Vogel et al. (2005), avaliaram a eficácia do pegfilgrastim (PFG) na redução da incidência de neutropenia febril (NF) associada ao docetaxel (DCX) em pacientes com câncer de mama (CM). Para tanto, os pacientes foram aleatoriamente designados para receber placebo ou PFG (6 mg) por via subcutânea no dia 2 de cada ciclo de quimioterapia de 21 dias de DCX (100 mg / m). O desfecho primário foi a porcentagem de pacientes que desenvolveram NF (definida como temperatura corporal $> / = 38,2^{\circ} \text{C}$ e contagem de neutrófilos $< 0,5 \times 10^9 / \text{L}$ no mesmo dia da febre ou no dia seguinte). Os desfechos secundários foram a incidência de hospitalizações associadas a um diagnóstico de NF, anti-infecciosos intravenosos (IV) necessários para NF e a capacidade de manter a dose planejada de quimioterapia dentro do prazo. Os pacientes com NF foram convertidos para PFG aberto nos ciclos subsequentes. Novecentos e vinte e oito pacientes receberam placebo ($n = 465$) ou PFG ($n = 463$). Os pacientes que receberam PFG, em comparação com os pacientes que receberam placebo, tiveram uma incidência mais baixa de NF (1% versus 17%, respectivamente; $P < 0,001$), hospitalização relacionada à NF (1% versus 14%, respectivamente; $P < 0,001$), e uso de anti-infecciosos IV (2% versus 10%, respectivamente; $P < 0,001$). A porcentagem de doentes que receberam a dose planejada dentro do prazo foi semelhante entre os doentes que receberam PFG e os doentes que receberam inicialmente o placebo (80% e 78%, respectivamente), como seria de esperar pelo desenho do estudo. PFG foi geralmente bem tolerado e seguro, e os eventos adversos relatados foram típicos desta população de pacientes. Para os autores, o uso de PFG no primeiro e subsequente ciclo com um regime de quimioterapia moderadamente mielossupressora reduziria marcadamente a NF, as hospitalizações relacionadas com a NF e o uso de anti-infecciosos IV.

Del Giglio e associados (2008), comentaram no início de seu trabalho que os fatores estimuladores de colônias de granulócitos recombinantes (G-CSF's), como Filgrastim (FGT), seriam



usados para tratar neutropenia induzida por quimioterapia. Por conta desta informação, os autores investigaram um novo G-CSF, XM02, e o compararam com a Neupogen após quimioterapia mielotóxica em pacientes com CM. Para tanto, um total de 348 pacientes com CM que recebiam tratamento quimioterápico com DCX / doxorrubicina foram randomizados para aplicação de injeções diárias (subcutânea 5 mcg / kg / dia) por pelo menos 5 dias e um máximo de 14 dias em cada ciclo de XM02 (n = 140), Neupogen (n = 136) ou placebo (n = 72). O *endpoint* primário foi a duração da neutropenia grave (DNG) no ciclo 1. Os pesquisadores observaram que a DNG média no ciclo 1 foi 1,1, 1,1 e 3,9 dias no grupo XM02, Neupogen e placebo, respectivamente. A superioridade de XM02 em relação ao placebo e a equivalência de XM02 com Neupogen puderam ser demonstradas. As toxicidades foram semelhantes entre XM02 e Neupogen. Com isso, XM02 mostrou-se superior ao placebo e equivalente a Neupogen na redução do DNG após quimioterapia mielotóxica.

Aarts e colaboradores (2013a) iniciaram seu trabalho comentando que o CM inicial seria comumente tratado com antraciclina e taxanos. No entanto, a combinação dessas drogas aumentaria o risco de mielotoxicidade e poderia exigir suporte com G-CSF. A maior incidência de NF e o maior benefício do G-CSF durante os primeiros ciclos de quimioterapia levou o grupo a questões sobre a eficácia do uso continuado de G-CSF ao longo dos ciclos posteriores de quimioterapia. Dentro deste cenário, os pesquisadores fizeram um estudo multicêntrico com pacientes com CM que foram considerados aptos o suficiente para receber poliquimioterapia por 3 semanas (mas que também tinham risco maior que 20% de desenvolverem NF) que foram aleatoriamente designados para profilaxia primária de G-CSF durante os dois primeiros ciclos de quimioterapia (braço experimental) ou para profilaxia G-CSF primária ao longo de todos os ciclos de quimioterapia (braço padrão). A hipótese de não inferioridade era que a incidência de NF seria no máximo 7,5% maior no braço experimental em comparação com o braço padrão. Os resultados observados foram que após a inclusão de 167 pacientes elegíveis, o comitê independente de monitoramento de dados aconselhou o fechamento prematuro do estudo. De 84 pacientes aleatoriamente designados para G-CSF ao longo de todos os ciclos de quimioterapia, oito (10%) experimentaram um episódio de NF. Em contraste, de 83 pacientes designados aleatoriamente para G-CSF durante os primeiros dois ciclos apenas, 30 (36%) tiveram um episódio de NF (IC de 95%, 0,13 a 0,54), com uma incidência de pico de 24% no terceiro ciclo (ou seja, primeiro ciclo sem profilaxia com G-CSF). Para os autores, em pacientes com CM precoce com alto risco para NF o uso contínuo da profilaxia primária com G-CSF durante todos os ciclos de quimioterapia é de relevância clínica e, portanto, não poderia ser abandonado.

Aarts et al. (2013b), citaram no começo de seu trabalho que as diretrizes comumente usadas em ambientes hospitalares aconselhavam a profilaxia com G-CSF durante a quimioterapia se o risco de NF for superior a 20%, mas isso teria custos consideráveis. Em vista deste cenário, os autores investigaram os custos e efeitos incrementais entre duas estratégias de tratamento profilático com PFG primário. Essa avaliação econômica utilizou uma perspectiva de saúde e foi baseada em um estudo randomizado de pacientes com CM com risco aumentado de NF, comparando a profilaxia primária de G-CSF ao longo de todos os ciclos de quimioterapia (G-CSF 1-6 ciclos) com a profilaxia durante os primeiros dois ciclos apenas (ciclos de G-CSF 1-2). O desfecho primário foi o custo-benefício expresso como custos por paciente com episódios de NF evitados. A incidência de NF aumentou de 10% no braço do estudo G-CSF 1 a 6 ciclos (oito de 84 pacientes) para 36% no braço do estudo G-CSF 1 a 2 ciclos (30 de 83 pacientes), enquanto os custos totais médios diminuíram de € 20.658 para € 17.168 por paciente, respectivamente. A quimioterapia e o G-CSF determinaram 80% dos custos totais. Como esperado, os custos relacionados ao FN foram maiores no braço de G-CSF de 1 a 2 ciclos. A relação de eficácia de custo incremental para o braço de G-CSF 1 a 6 ciclos em comparação com o braço de G-CSF 1 a 2 ciclos foi de € 13.112 por paciente com episódios de NF



prevenidos. Com isso, os pesquisadores concluíram que a profilaxia com G-CSF ao longo de todos os ciclos de quimioterapia seria mais eficaz, mas mais cara, em comparação com a profilaxia limitada aos primeiros dois ciclos. Se a profilaxia com G-CSF em todos os ciclos de quimioterapia fosse considerada econômica, isto dependeria da disposição de pagar por paciente com episódios de NF evitados.

Kosaka e associados (2015), comentaram no início de seu trabalho que o PFG seria uma forma peguila de FGT, uma proteína recombinante do G-CSF, que seria usada para reduzir o risco de NF. Sendo assim, neste estudo foram relatados os resultados de um ensaio clínico de fase III de PFG em pacientes com CM recebendo quimioterapia com DCX e ciclofosfamida (CFA). O estudo foi conduzido como um teste duplo-cego, controlado por placebo e randomizado para determinar a eficácia do PFG na redução do risco de NF em pacientes com CM em estágio inicial. Um total de 351 mulheres (177 no grupo PFG e 174 no grupo placebo) entre 20 e 69 anos de idade com CM invasivo em estágio I-III que deveriam receber quimioterapia com DCX (75 mg / m) e CFA (600 mg / m) a cada 3 semanas como terapia neoadjuvante ou adjuvante foram inscritas; 346 dessas pacientes foram tratadas com PFG (n = 173) ou placebo (n = 173). Foi observado que a incidência de NF era significativamente menor no grupo PFG do que no grupo placebo (1,2 vs. 68,8%, respectivamente; $P < 0,001$). Além disso, os pacientes do grupo PFG necessitaram de menos hospitalização e antibióticos para tratamento de NF. A maioria dos eventos adversos foram consistentes com os esperados para pacientes com CM recebendo quimioterapia no citado esquema de doses de DCX e CFA. Para os autores, PFG seria seguro e reduziria significativamente a incidência de NF em pacientes com CM.

Charehbil e colaboradores (2015), avaliaram se polimorfismos de nucleotídeos simples (SNP's) poderiam estar associados aos efeitos adversos da quimioterapia e se os mesmos poderiam ser úteis como biomarcadores para prever NF. Para tanto, 187 amostras de DNA extraídas de tecidos fixados em formalina e embebidas em parafina foram genotipadas. Tais amostras provinham de pacientes com CM HER2 negativo no estágio II / III. Os SNP's candidatos foram selecionados e explorados para associação com NF e / ou resposta patológica completa. O genótipo TT de 388 C > T em FGFR4 (rs351855) demonstrou maior tendência de incidência de NF durante a quimioterapia neoadjuvante, em comparação com o genótipo CT ($p = 0,383$) e em comparação com o genótipo CC ($p = 0,068$). Para os autores, o genótipo TT de 388 C > T FGFR4 estaria relacionado à incidência de NF durante a quimioterapia neoadjuvante (DCX, doxorubicina, CFA) e seria possivelmente útil como um fator de risco relacionado ao paciente na avaliação do risco de NF.

Puértolas et al. (2018), descreveram a eficácia do FGT biossimilar e dos G-CSFs, Lenograstim e PFG, na prevenção da NF em pacientes com CM recebendo DCX / doxorubicina / CFA como tratamento adjuvante / neoadjuvante e para analisar seus padrões terapêuticos. Para tanto, um estudo de coorte farmacoeconômico foi desenvolvido em um hospital universitário (com 23 centros de saúde) com coleta retrospectiva de dados (2012-2014). A eficácia dos G-CSFs foi avaliada pela incidência de NF. Outros parâmetros analisados foram: incidência de neutropenia moderada e grave, hospitalizações relacionadas à neutropenia, dosagem e duração. Os dados foram analisados usando cada ciclo como uma unidade de análise. Foram identificados 98 pacientes, representando 518 ciclos de quimioterapia, 215 com G-CSFs originais (35 Lenograstim e 180 PFG) e 303 com FGT (3,3% biossimilar; $p = 0,79$). Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas na incidência de neutropenia moderada e grave (4,7 vs. 6,3%; $p = 0,43$) ou hospitalizações relacionadas à neutropenia (3,3 vs. 3,6%; $p = 0,19$). Quando os três fármacos foram avaliados separadamente, uma maior incidência de NF foi observada com Lenograstim do que com PFG ou biossimilar ($p = 0,024$). A dosagem e a duração do biossimilar foram menores do que o Lenograstim (4,9 vs. 5,7 $\mu\text{g} / \text{kg} / \text{dia}$; 5 vs. 7 dias; $p < 0,001$). Os autores concluíram que num curso abreviado de 5 dias, FGT biossimilar



forneceu profilaxia primária ideal contra a NF pós-quimioterapia em pacientes com CM. A relevância clínica da maior incidência de NF na coorte de Lenograstim requereria mais atenção da comunidade médica

Ibrahim e associados (2018), comentaram no início de seu artigo que até então a duração mais eficaz de FGT como profilaxia de NF em pacientes com CM inicial era desconhecida. Apesar das diferenças significativas no custo e na toxicidade, nenhum estudo prospectivo teria sido realizado para otimizar a prática. Dentro deste cenário, os autores propuseram uma avaliação da viabilidade do uso de um novo modelo de ensaio pragmático na comparação de esquemas comumente usados de FGT. Para tanto, pacientes com CM em fase inicial de quimioterapia foram randomizados para 5, 7 ou 10 dias de PFG como profilaxia de NF primária. A metodologia do estudo integrou critérios de elegibilidade amplos, desfechos definidos, um modelo de consentimento integrado incorporando consentimento oral e randomização *web*-baseada na clínica. A viabilidade foi refletida por meio de uma combinação de desfechos primários, incluindo o envolvimento do paciente e do médico (se > 50% dos pacientes apropriados abordados concordaram em participar, e se > 50% dos médicos abordaram os pacientes para o estudo). Os desfechos secundários incluíram as primeiras taxas de ocorrência de NF, admissão hospitalar relacionada ao tratamento ou reduções / atrasos / descontinuação da dose de quimioterapia. De maio de 2015 a agosto de 2016, 142 pacientes abordados concordaram em participar e foram randomizados. Dezesete de 24 médicos oncologistas abordaram e randomizaram os pacientes. Os 142 pacientes receberam um total de 495 ciclos de quimioterapia. As incidências agregadas de um primeiro evento de NF por paciente foram de 5,6%, a hospitalização relacionada ao tratamento foi 4,2%, a descontinuação da quimioterapia foi de 4,9%, os atrasos da quimioterapia foram de 3,5% e a redução da dose de quimioterapia foi de 12,7%. No geral, 31,7% dos pacientes e 9,0% dos ciclos de quimioterapia foram associados a um desses primeiros eventos. Para os autores, este estudo atingiu seus desfechos de viabilidade. Para eles, essa nova abordagem de ensaio pragmática ofereceria um meio de comparar os tratamentos padrão de maneira prática e econômica. Também foi comentado que o ensaio seria expandido para comparar as taxas de NF entre os três esquemas de FGT.

Miyake et al. (2018), estimaram os custos médicos diretos associados ao tratamento de NF em pacientes com CM em um ensaio clínico com PFG. Para tanto, foram obtidos dados de 346 pacientes japonesas com CM em um ensaio clínico randomizado controlado por placebo comparando a incidência de NF devido à quimioterapia adjuvante (DCX 75 mg / m², CFA 600 mg / m²) entre os grupos tratados com PFG e placebo. Foram estimados os custos médios para medicamentos de quimioterapia, medicamentos para todos os efeitos adversos e NF e hospitalização para todos os efeitos adversos e NF. Também foram calculados os custos médios associados a medicamentos e hospitalização por NF especificamente para pacientes que desenvolveram a condição no grupo de placebo. Para os grupos PFG e placebo, o custo total durante o primeiro ciclo de quimioterapia foi de ¥ 189 135 e ¥ 98 106. Esta diferença estaria associada ao uso profilático de PFG. Para os autores, sua análise esclareceu no grupo de placebo que os incidentes de NF de 119/173 (68,6%), o custo médio do medicamento relacionado a todos os efeitos adversos e hospitalizações causados pelo primeiro ciclo de quimioterapia foi de ¥ 14.411 e ¥ 11.180, respectivamente. O custo de cada um para o tratamento com NF foi de ¥ 16 429 para o grupo de placebo. O custo médio do tratamento para pacientes que desenvolveram NF no grupo placebo foi de ¥ 11.145 para medicamentos e ¥ 28.420 para medicamentos e hospitalização. A conclusão do trabalho foi de que o PFG reduziu os custos incorridos com medicamentos e hospitalização para efeitos adversos, bem como NF, embora o custo médico total durante a quimioterapia tenha aumentado.



Para Clemons et al. (2019), a profilaxia ideal em casos de NF para pacientes que recebem quimioterapia com DCX-CFA seria desconhecida. Portanto, o grupo avaliou a viabilidade de usar um novo ensaio pragmático de eficácia comparativa na comparação de opções de tratamento padrão. Para tanto, pacientes com CM em estágio inicial recebendo quimioterapia DCX-CFA foram randomizados para ciprofloxacina ou G-CSF. A metodologia do ensaio consistiu em critérios de elegibilidade amplos, desfechos definidos de forma simples, modelo de consentimento integrado que incorporou consentimento oral e randomização *web*-baseada na clínica. Os desfechos de viabilidade primários incluíram o envolvimento do paciente e do médico (se > 50% dos pacientes abordados concordaram em participar e se > 50% dos médicos abordaram os pacientes para o estudo). Os desfechos clínicos secundários incluíram o seguinte: taxas de primeira ocorrência de NF, hospitalização relacionada ao tratamento ou redução / atraso / descontinuação da dose de quimioterapia, bem como a satisfação do paciente com o processo de consentimento oral. Dos 204 pacientes abordados, 91,2% concordaram com a randomização e dezesseis de vinte oncologistas participantes randomizaram seus pacientes. A idade média dos pacientes era 57,7, variando de 31,8 a 84,1 e estes receberam 557 ciclos de quimioterapia. As incidências gerais dos primeiros eventos por paciente foram as seguintes: 21,43% apresentaram NF, 3,10% foram hospitalizados devido ao tratamento, 22,62% reduziram sua quimioterapia, 19,05% descontinuaram suas quimioterapias e 5,95% tiveram atrasos na quimioterapia. Um total de 37,77% dos pacientes e 12,39% dos ciclos de quimioterapia tiveram pelo menos um desses primeiros eventos. Os pacientes ficaram muito satisfeitos com o processo de consentimento oral. Desta forma, concluiu-se que este estudo atingiu seus desfechos de viabilidade. Para os autores, esse modelo ofereceria um meio de comparar os tratamentos padrão de maneira prática e econômica.

E finalmente Clemons e associados (2020), citaram que a duração ideal de FGT como profilaxia da NF em pacientes com CM inicial seria desconhecida, sendo 5, 7 ou 10 dias comumente prescritos. Portanto, o ensaio realizado pelo grupo avaliava se 5 dias de FGT não seriam inferiores a 7/10 dias do mesmo tratamento. Para tanto, este ensaio clínico randomizado aberto foi realizado com pacientes com CM precoce que deveriam receber FGT como profilaxia para NF. Os sujeitos do estudo foram alocados aleatoriamente em 5 versus 7 versus 10 dias de FGT para todos os ciclos de quimioterapia. Uma emenda ao protocolo em novembro de 2017 permitiu que pacientes subsequentes (N = 324) fossem randomizados para 5 ou 7/10 dias. O desfecho primário foi um composto de NF ou hospitalizações relacionadas ao tratamento. Os desfechos secundários incluíram reduções, atrasos e descontinuação da dose de quimioterapia. As análises foram realizadas por protocolo (primário) e por intenção de tratar, sendo a margem de não inferioridade fixada em 3% para o risco de ter NF e / ou internação por ciclo de quimioterapia. Os pacientes (N = 466) foram randomizados para receber 5 (184, 39,5%) ou 7/10 (282, 60,5%) dias de FGT. Numa análise primária, a diferença no risco de NF ou hospitalização relacionada ao tratamento por ciclo foi de -1,52% [intervalo de confiança de 95% (IC): -3,22% a 0,19%], sugerindo não inferioridade de um esquema de FGT de 5 dias em comparação com 7/10 dias. A diferença em eventos por ciclo para NF foi de 0,11% (IC 95%: -1,05 a 1,27), enquanto para hospitalizações relacionadas ao tratamento foi -1,68% (IC 95%: -2,73% a -0,63%). As proporções gerais de pacientes com pelo menos uma ocorrência de NF ou hospitalização relacionada ao tratamento foram 11,8% e 14,96% para os grupos de 5 e 7/10 dias, respectivamente (diferença de risco: -3,17%, IC de 95%: - 9,51% a 3,18%). Como conclusão temos que cinco dias de FGT não foram inferiores a 7/10 dias. Para os autores, dado o custo e a toxicidade desse agente, 5 dias deveriam ser considerados como o padrão profilático para o uso de FGT.



Conclusões

Segundo os artigos consultados, o tratamento de NF em pacientes com CM inicial, tanto com PFG quanto com FGT, seriam marcadamente efetivos na diminuição das taxas de incidência de NF em pacientes naqueles que passaram por esquemas quimioterápicos com DCX-CFA ou DCX-doxorrubicina-CFA. Portanto, profilaxia com PFG e FGT seria viável, e estimulada pela comunidade médico-científica. Porém, mesmo que essa profilaxia reduza os custos incorridos com medicamentos e hospitalização para efeitos adversos quimioterápicos, como a própria NF, o custo médico total durante a quimioterapia mostrou-se sempre mais elevado quando o uso profilático de PFG ou FGT era empregado.

O SNP de genótipo TT de 388 C > T FGFR4 estaria relacionado à incidência de NF durante a quimioterapia neoadjuvante. Tal dado seria possivelmente útil como um fator de risco relacionado ao paciente na avaliação da possibilidade de desenvolvimento de NF durante a quimioterapia, e ajudaria na escolha ou não do uso profilático de PFG ou FGT. Além disso, para diminuir os custos do tratamento profilático, seria interessante que o mesmo durasse apenas 5 dias, visto que protocolos de 7 e 10 dias obtiveram resultados equivalentes aos de 5 dias.

Por último, o fármaco Lenograstim demonstrou uma maior incidência de NF se comparado a PFG e FGT, o que nos leva a crer que seu uso deve ser desestimulado se PFG ou FGT estiverem disponíveis para a profilaxia de NF em pacientes com CM inicial.

Referências

AARTS, M. J. et al. Primary granulocyte colony-stimulating factor prophylaxis during the first two cycles only or throughout all chemotherapy cycles in patients with breast cancer at risk for febrile neutropenia. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, v. 31, n. 34, p. 4290–4296, 2013a.

AARTS, M. J. et al. Cost effectiveness of primary pegfilgrastim prophylaxis in patients with breast cancer at risk of febrile neutropenia. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, v. 31, n. 34, p. 4283–4289, 2013b.

CHAREHBILI, A. et al. Exploratory analysis of candidate germline gene polymorphisms in breast cancer patients treated with neoadjuvant anthracycline-containing chemotherapy and associations with febrile neutropenia. *Pharmacogenomics*, v. 16, n. 11, p. 1267–1276, 2015.

CLEMONS, M. et al. Feasibility of using a pragmatic trials model to compare two primary febrile neutropenia prophylaxis regimens (ciprofloxacin versus G-CSF) in patients receiving docetaxel-cyclophosphamide chemotherapy for breast cancer (REaCT-TC). *Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, v. 27, n. 4, p. 1345–1354, 2019.

CLEMONS, M. et al. A multicentre, randomised trial comparing schedules of G-CSF (filgrastim) administration for primary prophylaxis of chemotherapy-induced febrile neutropenia in early stage breast cancer. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, v. 31, n. 7, p. 951–957, 2020.

DEL GIGLIO, A. et al. XM02 is superior to placebo and equivalent to Neupogen in reducing the duration of severe neutropenia and the incidence of febrile neutropenia in cycle 1 in breast cancer patients receiving docetaxel/doxorubicin chemotherapy. *BMC cancer*, v. 8, p. 332, 2008.

FUST, K. et al. Cost-Effectiveness analysis of prophylaxis treatment strategies to reduce the incidence of febrile neutropenia in patients with early-stage breast cancer or non-Hodgkin lymphoma. *Pharmacoeconomics*, v. 35, n. 4, p. 425–438, 2017.

HARBECK, N. et al. Breast cancer (Primer). *Nature Reviews: Disease Primers*, p. 5:66, 2019.



- IACOVIELLO, L. et al. Epidemiology of breast cancer, a paradigm of the “common soil” hypothesis. *Seminars in Cancer Biology*, p. in press, 2020.
- IBRAHIM, M. F. K. et al. A multi-center pragmatic, randomized, feasibility trial comparing standard of care schedules of filgrastim administration for primary febrile neutropenia prophylaxis in early-stage breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*, v. 168, n. 2, p. 371–379, 2018.
- KOSAKA, Y. et al. Phase III placebo-controlled, double-blind, randomized trial of pegfilgrastim to reduce the risk of febrile neutropenia in breast cancer patients receiving docetaxel/cyclophosphamide chemotherapy. *Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, v. 23, n. 4, p. 1137–1143, 2015.
- MIYAKE, O. et al. Costs associated with febrile neutropenia in Japanese patients with primary breast cancer: post-hoc analysis of a randomized clinical trial. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, v. 48, n. 5, p. 410–416, 2018.
- PUÉRTOLAS, I. et al. Effectiveness of biosimilar filgrastim vs. original granulocyte colony-stimulating factors in febrile neutropenia prevention in breast cancer patients. *European Journal of Clinical Pharmacology*, v. 74, n. 3, p. 315–321, 2018.
- VOGEL, C. L. et al. First and subsequent cycle use of pegfilgrastim prevents febrile neutropenia in patients with breast cancer: a multicenter, double-blind, placebo-controlled phase III study. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, v. 23, n. 6, p. 1178–1184, 2005.