

COMUNICADO TÉCNICO

Desabastecimento temporário de ciclofosfamida endovenosa (Genuxal® 1g) e recomendações de esquemas terapêuticos alternativos para câncer de mama

1. CONTEXTO

De acordo com comunicado oficial da empresa Baxter Hospitalar Ltda., o medicamento Genuxal® (ciclofosfamida), na apresentação de 1g pó liofilizado para uso endovenoso (cód. 26658), encontra-se em situação de desabastecimento temporário no território nacional, com previsão de normalização do fornecimento em julho de 2026.

A ciclofosfamida endovenosa é componente essencial de diversos protocolos de quimioterapia adjuvante e neoadjuvante para câncer de mama, incluindo os esquemas AC (doxorubicina + ciclofosfamida), AC-T (doxorubicina + ciclofosfamida seguido de taxano), TC (docetaxel + ciclofosfamida), entre outros. A indisponibilidade dessa formulação impacta diretamente o tratamento de pacientes em diversas situações clínicas.

É importante ressaltar que a ciclofosfamida oral (drágeas de 50 mg) permanece disponível no mercado brasileiro, o que viabiliza parte das estratégias alternativas aqui propostas.

O presente comunicado, desenvolvido pelo Comitê de Tumores Mamários da SBOC, tem como objetivo orientar oncologistas clínicos sobre alternativas terapêuticas com embasamento científico durante o período de desabastecimento, visando garantir a continuidade do tratamento oncológico sem prejuízos aos desfechos das pacientes.

As recomendações são direcionadas especialmente ao contexto de tratamento do câncer de mama inicial HER2-negativo. Para os contextos de câncer de mama inicial HER2-positivo e de câncer de mama metastática, opções de tratamento padrão já englobam esquemas sem ciclofosfamida.

Recomendamos que em casos de tratamento para doença inicial em que haja programação de etapa sem ciclofosfamida, seja priorizado o início do tratamento por esta etapa. Como exemplo, caso haja programação de início de tratamento com esquema AC-T, considerar o início do tratamento com taxano para posterior realização do AC (doxorrubicina e ciclofosfamida).

2. ALTERNATIVAS TERAPÊUTICAS

2.1 Substituição do AC por esquemas com ciclofosfamida oral

Esquema CMF: A ciclofosfamida oral possui biodisponibilidade elevada (>75%) e tem histórico de uso em protocolos clássicos de câncer de mama, como o esquema CMF (ciclofosfamida 100 mg/m²/dia oral, D1-D14, a cada 28 dias) com metotrexato e fluorouracil (Bonadonna et al., NEJM 1976). Frente a superioridade do esquema AC em comparação ao esquema CMF, consideramos que este último é uma opção reservada a casos de menor risco ou com contraindicações a antraciclinas (EBCTCG, Lancet 2012).

Tabela 1. Esquema CMF (Bonadonna et al., NEJM 1976)

Droga	Posologia
Ciclofosfamida oral	100 mg/m ² /dia VO nos dias 1–14
Metotrexato	40 mg/m ² IV nos dias 1 e 8
Fluorouracil	600 mg/m ² IV nos dias 1 e 8
Ciclos	A cada 28 dias, por 6 ciclos

Esquema CAF: O esquema CAF (ciclofosfamida oral + doxorrubicina + fluorouracil) representa uma alternativa ao esquema AC, com a vantagem de utilizar ciclofosfamida por via oral, contornando a indisponibilidade da formulação endovenosa. O estudo SWOG-8814 (INT-0100; Albain et al., Lancet 2009) foi um ensaio clínico de fase III randomizado, conduzido pelo Breast Cancer Intergroup of North America, que avaliou 1.477 mulheres pós-menopáusicas com câncer de mama receptor hormonal positivo e linfonodo positivo. O estudo comparou três braços: tamoxifeno isolado (T), CAF seguido de tamoxifeno sequencial (CAF-T) e CAF com tamoxifeno concomitante (CAFT). O esquema CAF utilizado neste estudo empregava

ciclofosfamida oral (100 mg/m²/dia nos dias 1–14), doxorrubicina 30 mg/m² IV nos dias 1 e 8, e fluorouracil 500 mg/m² IV nos dias 1 e 8, a cada 28 dias por 6 ciclos, seguidos de tamoxifeno 20 mg/dia por 5 anos.

Com mediana de seguimento de 10 anos, os grupos CAF combinados demonstraram superioridade significativa sobre tamoxifeno isolado para sobrevida livre de doença (SLD) (HR ajustado 0,76; IC 95% 0,64–0,91; p = 0,002) e para sobrevida global (SG) (HR 0,83; IC 95% 0,68–1,01; p = 0,043). As estimativas de SLD em 10 anos foram 60% para CAF-T, 53% para CAFT e 48% para tamoxifeno isolado. O braço CAF-T (sequencial) demonstrou benefício superior ao CAFT (concomitante), com SLD em 10 anos de 60% versus 53% (HR 0,84; p = 0,055), sugerindo que a administração de tamoxifeno após a conclusão da quimioterapia é preferível à administração concomitante. Nas análises secundárias, o braço CAF-T apresentou HR de 0,70 (IC 95% 0,57–0,85; p < 0,001) para SLD e HR de 0,79 (IC 95% 0,63–0,98; p = 0,032) para SG em comparação ao tamoxifeno isolado.

Esses dados fornecem suporte robusto para a utilização do esquema CAF com ciclofosfamida oral no contexto do desabastecimento atual, especialmente para pacientes pós-menopáusicas com receptor hormonal positivo e linfonodo positivo. Ressalta-se que o esquema original do estudo utilizava ciclofosfamida oral como componente essencial, o que reflete diretamente a situação clínica vigente.

Tabela 7. Esquema CAF (Albain et al., SWOG-8814)

Droga	Posologia
Ciclofosfamida oral	100 mg/m ² /dia VO nos dias 1–14
Doxorrubicina	30 mg/m ² IV nos dias 1 e 8
Fluorouracil*	500 mg/m ² IV nos dias 1 e 8
Ciclos	A cada 28 dias, por 6 ciclos, seguido de tamoxifeno 20 mg/dia VO por 5 anos (sequencial)

*Observação: frente a estudos subsequentes que não demonstraram benefício de esquemas contendo 5-fluorouracil (5-FU) comparado com esquemas sem 5-FU (Del Mastro et al., Lancet Oncol 2022), consideramos aceitável a retirada do 5-FU do esquema proposto.

Esquema AC com ciclofosfamida oral: O estudo SWOG S0012 (Ellis et al., J Clin Oncol 2011) avaliou um esquema contínuo de doxorrubicina semanal (24 mg/m²/semana IV) associada a ciclofosfamida oral diária (60 mg/m²/dia) por 15 semanas, com suporte de G-CSF (filgrastim 5 µg/kg/dia nos dias 2 a 7 de cada semana),

como neoadjuvância para câncer de mama localmente avançado. Este esquema foi comparado ao AC convencional (doxorrubicina 60 mg/m² + ciclofosfamida 600 mg/m² IV, a cada 21 dias por 5 ciclos), ambos seguidos de paclitaxel semanal por 12 semanas. Não houve diferença significativa nas taxas de resposta patológica completa nem na sobrevida livre de doença entre os braços.

O estudo **SWOG S0221** (Budd et al., J Clin Oncol 2015) confirmou, em um desenho fatorial 2x2 com 3.294 pacientes em cenário adjuvante, o esquema contínuo (doxorrubicina 24 mg/m² IV semanal + ciclofosfamida oral 60 mg/m²/dia por 15 semanas + filgrastim) versus AC dose-densa a cada 2 semanas. A randomização entre os dois esquemas de AC foi interrompida por futilidade, indicando eficácia semelhante entre as modalidades.

Assim, baseado nesses estudos, esquemas com antraciclina e ciclofosfamida oral configuram uma alternativa viável e já testada em estudos de fase III.

2.2 Esquema epirrubicina + paclitaxel (EP) comparado a EP com ciclofosfamida

Estudo de Yuan et al. (JAMA Network Open 2023): Ensaio clínico de fase III, prospectivo, aberto, de não-inferioridade, conduzido no Cancer Hospital da Chinese Academy of Medical Sciences (Pequim), que comparou o esquema EP (epirrubicina 75 mg/m² + paclitaxel 175 mg/m² a cada 21 dias por 6 ciclos) ao esquema padrão EC-P (epirrubicina 90 mg/m² + ciclofosfamida 600 mg/m² a cada 21 dias por 4 ciclos, seguido de paclitaxel 175 mg/m² a cada 21 dias por 4 ciclos) em 813 pacientes com câncer de mama receptor hormonal positivo, ERBB2 (HER2)-negativo e linfonodo positivo. Com mediana de seguimento de 94 meses, a SLD em 5 anos foi de 86% no braço EP versus 81% no braço EC-P, com sobrevida global de 95% em ambos os grupos. O estudo concluiu que o esquema EP foi não-inferior ao EC-P, representando uma opção eficaz de quimioterapia adjuvante livre de ciclofosfamida.

Tabela 5. Esquema EP (sem ciclofosfamida)

Droga	Posologia
Epirrubicina	75 mg/m ² IV no D1
Paclitaxel	175 mg/m ² IV no D1
Ciclos	A cada 21 dias, por 6 ciclos

Como alternativa, consideramos aceitável o esquema de doxorubicina e paclitaxel (AT). O estudo da EORTC 10961 (Biganzoli et al., J Clin Oncol 2002) foi um ensaio de fase III que comparou doxorubicina 60 mg/m² + paclitaxel 175 mg/m² versus doxorubicina 60 mg/m² + ciclofosfamida 600 mg/m² como quimioterapia de primeira linha no câncer de mama metastático, demonstrando eficácia comparável entre os dois esquemas em termos de sobrevida livre de progressão e taxa de resposta. No entanto, o regime AT foi associado a maior incidência de neutropenia febril (32% vs 9%), sendo recomendado uso de fator estimulador de colônia de granulócito. Adicionalmente, um estudo de fase III conduzido por Di Leo et al. (J Clin Oncol 2010) comparou, no contexto adjuvante de alto risco, o esquema AP-WP (doxorubicina 50 mg/m² + paclitaxel 200 mg/m² a cada 21 dias por 4 ciclos, seguido de paclitaxel 80 mg/m² semanal por 12 semanas) ao esquema AC→P convencional, não identificando diferença em sobrevida livre de doença entre os braços.

Tabela 6. Esquema AT (sem ciclofosfamida)

Droga	Posologia
Doxorrubicina	60 mg/m ² IV no D1
Paclitaxel	175 mg/m ² IV no D1
Ciclos	A cada 21 dias

*Com suporte de fator estimulador de colônia de granulócitos.

2.3 Esquema paclitaxel + carboplatina (PCb) comparado a um esquema contendo antraciclina, ciclofosfamida e taxano para câncer de mama triplo-negativo

Estudo PATTERN (Yu et al., JAMA Oncol 2020): Ensaio clínico de fase III, randomizado, aberto, multicêntrico, conduzido na China, que comparou o esquema adjuvante paclitaxel + carboplatina (PCb) por 6 ciclos versus o esquema padrão CEF-T (3 ciclos de ciclofosfamida 500 mg/m² + epirrubicina 100 mg/m² + fluorouracil 500 mg/m², seguidos de 3 ciclos de docetaxel 100 mg/m²). Foram incluídas 647 pacientes com CMTN operável (tumor >10 mm e/ou linfonodo positivo). Com mediana de acompanhamento de 62 meses, a sobrevida livre de doença (SLD) em 5 anos foi de 86,5% no braço PCb versus 80,3% no braço CEF-T (HR 0,65; IC 95% 0,44–0,96; p = 0,03). A sobrevida global não diferiu significativamente (93,4% vs 89,8%; HR 0,71; p = 0,22). Os autores concluíram que o esquema PCb representa uma alternativa eficaz de quimioterapia adjuvante para pacientes com CMTN operável.

Tabela 3. Esquema PCb (PATTERN)

Druga	Posologia
Paclitaxel	80 mg/m ² IV nos dias 1, 8 e 15
Carboplatina	AUC 2 IV nos dias 1, 8 e 15
Ciclos	A cada 28 dias, por 6 ciclos

Como alternativa ao esquema PATTERN, pode ser considerado o uso de carboplatina AUC 1,5 D1, D8, D15, com ciclos cada 21 dias, de forma similar a primeira fase de neoadjuvância do regime KEYNOTE-522 (Schmid et al., N Engl J Med 2020; Schmid et al., N Engl J Med 2024).

Tabela 4. Esquema PCb modificado

Droga	Posologia
Paclitaxel	80 mg/m ² IV nos dias 1, 8 e 15
Carboplatina	AUC 1,5 IV nos dias 1, 8 e 15
Ciclos	A cada 21 dias, por 6 ciclos

2.4 Substituição de ciclofosfamida endovenosa por ciclofosfamida oral

A dose habitualmente utilizada de ciclofosfamida endovenosa de 600 mg/m² a cada 21 dias seria farmacologicamente comparável a dose de ciclofosfamida oral de 50 mg/m²/dia por 14 dias a cada 21 dias em termos de dose cumulativa aproximada por ciclo. No entanto, outros fatores relacionados a farmacocinética das duas formulações também podem influenciar em diferenças de eficácia e segurança.

É importante ressaltar que não existem ensaios clínicos que tenham avaliado diretamente a substituição do esquema TC contendo docetaxel e ciclofosfamida intravenosa por esquemas adaptados utilizando ciclofosfamida oral em posologia equivalente.

Além disso, há também escassez de evidência científica quanto a ajustes terapêuticos para realização de esquemas de AC dose-densa com uso de ciclofosmida oral. Nos estudos em que a ciclofosfamida oral foi utilizada de forma contínua em combinação com doxorrubicina, foi realizado uso de fator estimulador de colônia de granulócitos de curta ação (filgrastim) diário (Budd et al., J Clin Oncol 2015) ou nos D2 a D7 de cada semana (Ellis et al., J Clin Oncol 2011). Em caso de regimes intermitentes (a cada 2 a 3 semanas), o fator estimulador de colônia de granulócitos de longa ação (tal como peg-filgrastim) é equivalente ao uso de filgrastim diário, porém não há evidência robusta que demonstre equivalência no caso de quimioterápico utilizado de forma diária.

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

- Diante dos estudos aqui apresentados e discutidos, é possível considerar esquemas contendo ciclofosfamida oral ou esquema sem ciclofosfamida para o tratamento das pacientes nesse período de desabastecimento.
- As recomendações aqui contidas têm caráter temporário e excepcional, devendo ser revisadas após a normalização do fornecimento de ciclofosfamida endovenosa.
- A decisão terapêutica deve ser sempre individualizada, considerando subtipo tumoral, estágio, comorbidades, perfil de toxicidade e preferências da paciente.
- Para pacientes que já iniciaram esquemas contendo ciclofosfamida IV, recomenda-se a discussão em equipe multidisciplinar sobre a melhor estratégia de continuação, que pode incluir troca de via (oral) ou mudança de protocolo.
- Este comunicado não substitui protocolos institucionais vigentes, devendo ser utilizado como referência adicional para tomada de decisão.

4. REFERÊNCIAS

1. Ellis GK, Barlow WE, Gralow JR, et al. Phase III comparison of standard doxorubicin and cyclophosphamide versus weekly doxorubicin and daily oral cyclophosphamide plus granulocyte colony-stimulating factor as neoadjuvant therapy for inflammatory and locally advanced breast cancer: SWOG 0012. J Clin Oncol. 2011;29(8):1014–1021.
2. Budd GT, Moore HCF, Barlow WE, et al. SWOG S0221: A phase III trial comparing chemotherapy schedules in high-risk early-stage breast cancer. J Clin Oncol. 2015;33(1):58–64.
3. Yu KD, Ye FG, He M, et al. Effect of adjuvant paclitaxel and carboplatin on survival in women with triple-negative breast cancer: a phase 3 randomized clinical trial (PATTERN). JAMA Oncol. 2020;6(9):1390–1396.
4. Yuan P, Hu X, Sun T, et al. Effect of epirubicin plus paclitaxel vs epirubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel on disease-free survival among patients with operable ERBB2-negative and lymph node-positive breast cancer: a randomized clinical trial. JAMA Netw Open. 2023;6(2):e230300.
5. Bonadonna G, Brusamolino E, Valagussa P, et al. Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer. N Engl J Med. 1976;294(8):405–410.

6. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet*. 2012;379(9814):432–444.
7. Albain KS, Barlow WE, Ravdin PM, et al. Randomized adjuvant chemotherapy and tamoxifen timing in postmenopausal, endocrine-responsive, node-positive breast cancer (SWOG-8814, INT-0100). *Lancet*. 2009;374(9707):2055–2063.
8. Del Mastro L, Poggio F, Blondeaux E, et al. Fluorouracil and dose-dense adjuvant chemotherapy in patients with early-stage breast cancer (GIM2): end-of-study results from a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2022;23(12):1571–1582.
9. Schmid P, Cortes J, Puztai L, et al. Pembrolizumab for early triple-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(9):810–821.
10. Schmid P, Cortes J, Dent R, et al. Overall survival with pembrolizumab in early-stage triple-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2024;391(18):1680–1691.
11. Biganzoli L, Cufer T, Bruning P, et al. Doxorubicin and paclitaxel versus doxorubicin and cyclophosphamide as first-line chemotherapy in metastatic breast cancer: the European Organization for Research and Treatment of Cancer 10961 Multicenter Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2002;20(14):3114–3121.
12. Di Leo A, Desmedt C, Bartlett JM, et al. Phase III multicenter trial of doxorubicin plus cyclophosphamide followed by paclitaxel compared with doxorubicin plus paclitaxel followed by weekly paclitaxel as adjuvant therapy for women with high-risk breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(18):2937–2944.
13. Aapro M, Boccia R, Leonard R, et al. Refining the role of pegfilgrastim (a long-acting G-CSF) for prevention of chemotherapy-induced febrile neutropenia: consensus guidance recommendations. *Supportive Care in Cancer*. 2017 Nov;25(11):3295–304.