



## Pesquisa Clínica

versão impressa ISSN 0535-5133

Invest. clin v.46 n.3 Maracaibo sep. 2005

### Neutropenia induzida por taxano e controle com fatores estimuladores de colônias.

Jesús Luis-Fernández, Juan Francisco Rangel-Mayoral, María José Estepa-Alonso  
e Francisco Javier Liso-Rubio.

Badajoz Serviço de Assistência Farmacêutica Especializado, Hospital Infanta Cristina, Complexo Hospitalar Universitário Badajoz. Badajoz, Espanha.  
E-mail: jesusluisfer@hotmail.com

**Resumo.** A utilização de derivados de taxanos (paclitaxel e docetaxel) é atualmente uma das principais armas terapêuticas no tratamento quimioterápico do câncer de mama, ovário e pulmão de células não pequenas. A neutropenia é uma das principais reações adversas experimentadas pelos doentes em tratamento, tornando-se assim o fator limitante da dose administrada. Portanto, um estudo retrospectivo foi proposto para avaliar indiretamente a neutropenia induzida após a administração de docetaxel e paclitaxel em pacientes com câncer através do consumo associado de fatores estimuladores de colônias. Foi realizada uma revisão sistemática no Hospital Infanta Cristina em Badajoz (Espanha) de todos os pacientes que receberam taxanos durante 2003, comparando o seu consumo com o consumo associado de filgrastim. Os dados de consumo de filgrastim foram obtidos por paciente, considerando tanto a dispensação como ambulatorial e sua possível administração durante a internação. Dos 140 pacientes tratados com paclitaxel, 22 necessitaram de fator estimulador de colônia; em comparação aos pacientes com docetaxel, 116 foram tratados e 27 receberam filgrastim. O consumo de filgrastim em microgramas em comparação com o consumo total de paclitaxel por miligrama foi de 1,35, enquanto para docetaxel a proporção foi de 4,17 microgramas de filgrastim administrado por miligrama de docetaxel utilizado. Se comparado com os miligramas de taxanos consumidos pelos pacientes do estudo, as relações são de 7,09 e 20,12 para paclitaxel e docetaxel, respectivamente. Se pacientes com câncer de mama e câncer de pulmão forem selecionados, essas proporções são de 0,76 e 6,48, respectivamente. Os dados obtidos mostram uma relação desfavorável para o docetaxel, sendo o consumo associado do fator estimulante da colônia 2,83 vezes maior que o do paclitaxel, quando os pacientes com câncer de ovário são excluídos, essa proporção aumenta para 3,1. Estes resultados confirmam a maior incidência e gravidade da neutropenia induzida pelo docetaxel versus paclitaxel. quando os pacientes com câncer de ovário são excluídos, essa proporção aumenta para 3,1. Estes resultados confirmam a maior incidência e gravidade da neutropenia induzida pelo docetaxel versus paclitaxel. quando os pacientes com câncer de ovário são excluídos, essa proporção aumenta para 3,1. Estes resultados confirmam a maior incidência e gravidade da neutropenia induzida pelo docetaxel versus paclitaxel.

**Palavras-chave:** Taxanos, docetaxel, paclitaxel, neutropenia, filgrastim.

### Neutropenia induzida por taxóides e seu controle com fator estimulador de colônias de granulócitos.

**Abstrato.** Atualmente, o uso de compostos derivados de taxóides constitui uma das principais armas quimioterápicas contra o câncer de mama, câncer de ovário e câncer de pulmão não-microcítico. O fator limitante na determinação da dose de taxóides a ser administrada é a ocorrência de neutropenia, que é um efeito colateral comum desta terapia. É por isso que propomos este estudo retrospectivo no qual avaliamos a neutropenia induzida por docetaxel e paclitaxel em pacientes oncológicos por meio do consumo de fatores estimuladores de colônias. Revisão sistemática do consumo de filgastrina por pacientes tratados com taxóides durante 2003 no Hospital Infanta Cristina (Badajoz). Foram realizados dados de consumo de filgastrina individualmente, considerando sua dispensação a pacientes externos, bem como a possível administração durante a internação hospitalar. 22 Dos 140 doentes tratados com paclitaxel necessitaram de fator estimulante da colônia. Por outro lado, 27 dos 116 doentes tratados com docetaxel receberam

#### Serviços Personalizados

Revista

Artigo

Indicadores

Links relacionados

Compartilhar

Permalink

filgastrina. A relação entre a filgastrina (microgramas) e o consumo de taxóides (miligramas) foi de 1,35 para o paclitaxel e 4,17 para o docetaxel. Tendo em conta o consumo de cada paciente taxóides (miligramas), os resultados foram 7,09 para paclitaxel e 20,12 para docetaxel. Ao selecionar as pacientes que sofrem de câncer de mama e câncer de pulmão, essas proporções foram de 0,76 para paclitaxel e 6,48 para docetaxel. O grupo docetaxel consumiu 2,83 mais fator estimulador de colônias do que o grupo paclitaxel. Essa proporção foi ainda maior (3,1) quando os pacientes com câncer de ovário foram excluídos. Estes resultados mostraram uma relação desfavorável para o docetaxel, confirmando assim que o uso de docetaxel provoca uma maior incidência e gravidade da neutropenia.

**Palavras-chave:** Taxóides, docetaxel, paclitaxel, neutropenia, filgrastim.

**Recebido:** 10-13-2004. **Aceito:** 02-17-2005.

## INTRODUÇÃO

Os taxanos são fármacos com estrutura diterpenoide com atividade antineoplásica que atuam promovendo a formação de microtúbulos (implícitos na formação do fuso cromático durante a mitose) por meio da união do b-tubulina formando estruturas microtubulares anormais ou excessivamente estáveis que não podem participar da mitose (1). Desta forma, geram uma interrupção do ciclo celular na fase M, causando a morte da célula. Portanto, eles são específicos para a fase M, eles não afetam diretamente o DNA, com pouca ação sobre as células que não se dividem. Drogas que atrasam a passagem das células para a fase M podem antagonizar seu efeito. O paclitaxel foi isolado de uma árvore, *Taxus brevifolia* (2), e posteriormente o docetaxel, um análogo semi-sintético do paclitaxel, emergiu.

Paclitaxel (3) é indicado atualmente para o tratamento do cancro do ovário, na primeira linha em combinação com cisplatina e na segunda linha quando a terapia padrão com derivados de platina falhou. Também é indicado no tratamento do câncer de mama, metastático ou inicial avançado em combinação com trastuzumab (em doentes cujos tumores têm sobre-expressão de HER2) ou como agente único em doentes que falharam ou não são candidatos à terapêutica padrão com derivados da antraciclina. Finalmente, também é indicado no tratamento, em combinação com cisplatina, de carcinoma pulmonar de células não pequenas em pacientes que não são candidatos a cirurgia curativa potencial e /ou radioterapia.

O docetaxel (4) é aprovado, em monoterapia, no cancro da mama localmente avançado ou metastático, após falha na terapêutica com antraciclinas ou agentes alquilantes e em associação com doxorubicina em doentes que não tenham recebido anteriormente tratamento citotóxico. Também está indicado associado à capecitabina em doentes com falha na terapêutica citotóxica, incluindo uma antraciclina. O docetaxel está indicado no tratamento de doentes com cancro do pulmão de células localmente avançado, metastático ou não pequenas após falha com quimioterapia anterior. Em associação com cisplatina, é indicado no cancro do pulmão de não pequenas células não metastático ou localmente avançado que não pode ser ressecado sem tratamento citotóxico prévio.

2

Os regimes posológicos de paclitaxel variam entre 135 mg/m<sup>2</sup> no tratamento inicial do carcinoma do ovário até 175 mg/m<sup>2</sup>, dose habitual, para o tratamento secundário do carcinoma do ovário, da mama e do carcinoma do pulmão avançado. As doses subsequentes de paclitaxel devem ser administradas de acordo com a tolerância. O tratamento não será retomado até que a contagem de neutrófilos seja de > 1500 / mm<sup>3</sup> e a contagem de plaquetas > 100000 / mm<sup>3</sup>. Os doentes com neutropenia grave (contagem de neutrófilos inferior a 500 /mm<sup>3</sup> durante mais de 7 dias) ou neuropatia periférica grave devem receber uma dose mais baixa, em 20%, em ciclos sucessivos.

2

A dosagem de docetaxel para o tratamento do cancro da mama é 100 mg/m<sup>2</sup> em monoterapia e em associação com doxorubicina ou capecitabina 75 mg/m<sup>2</sup>. No câncer de pulmão de células não pequenas, sua dosagem usual é de 75 mg/m<sup>2</sup>. Como o paclitaxel, o medicamento não será administrado até que a contagem de neutrófilos não seja de pelo menos 1500 células / mm<sup>3</sup>.

As principais reações adversas para estas drogas são distúrbios digestivos (anorexia, diarreia, etc.), alérgicos /distúrbios dermatológicos (alopecia, erupção cutânea, etc.), distúrbios sanguíneos (anemia, neutropenia, trombocitopenia), neurológico (neuropatia periférica) e cardiovascular (arritmias, bradicardia, hipotensão, etc.).

Dentre essas reações, destaca-se a neutropenia, que é o fator limitante da dose administrada. Em relação ao paclitaxel (5), ocorre neutropenia com valores de < 2000 neutrófilos / mm<sup>3</sup> em 90% dos doentes e 52% apresentam neutropenia grave com valores de neutrófilos inferiores a 500/ÖL. A redução da contagem de neutrófilos é observada no oitavo dia pós-infusão, com uma recuperação rápida que se torna evidente entre os dias 15 e 21.

O docetaxel (6) produz algum grau de neutropenia em 99% dos doentes. Foram descritos graus 3 e 4 de neutropenia em 88% dos doentes com doses de 100 mg /m<sup>2</sup> e em 66% com doses de 75 mgs /m<sup>2</sup> ; Dados semelhantes foram descritos por Quoix et al. (7) em seu estudo de pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células onde, 72,7% dos doentes apresentaram neutropenia de grau 3-4 com a dose de 100 mg /m<sup>2</sup> e 44% com a dose de 75 mgs /m<sup>2</sup> . A neutropenia é geralmente observada entre o quinto e o nono dia após a infusão da droga com uma duração média de 7 dias (intervalo de 3 a 16 dias).

O controle da neutropenia induzida por esses fármacos foi realizado com filgrastim, um fator estimulador de colônias humanas (G-CSF humano), Esta glicoproteína regula a proliferação e mobiliza células-tronco hematopoiéticas para o sangue periférico. É indicado para reduzir a duração da neutropenia e a incidência de neutropenia febril em doentes tratados com quimioterapia citotóxica convencional. A dose recomendada de filgrastim é de 0,5 MU (5 mg) /kg /dia. A primeira dose deve ser administrada 24 horas após a administração de quimioterapia citotóxica, por via subcutânea ou por perfusão intravenosa durante 30 minutos, embora a via subcutânea seja preferida.

O principal objetivo deste estudo é comparar o consumo de filgrastim associado à administração de paclitaxel e docetaxel em pacientes com câncer, com, sendo esta uma forma indireta de determinar a neutropenia induzida por estes fármacos.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Uma revisão retrospectiva de todos os pacientes que receberam drogas citotóxicas foi realizada no Hospital Infanta Cristina em Badajoz (Espanha), na Espanha, selecionar aqueles cujo tratamento incluiu um derivado de taxanos em monoterapia e politerapia. A revisão realizada incluiu o período de 01/01/2003 a 12/31/2003. Os dados dos pacientes foram obtidos a partir do programa citostático disponível no serviço, este programa desenhado na base de dados

<sup>®</sup> ACCESS 2000 Adaptado às necessidades do serviço, permite a disponibilização dos dados clínicos e terapêuticos dos doentes, bem como a gestão das especialidades utilizadas. Os principais dados utilizados foram: diagnóstico do paciente, número de histórico médico, especialidades prescritas, data, dose utilizada pela administração e totalizada, número de ciclos e administrações, custo associado, etc.

Os dados previamente obtidos de todos os pacientes foram correlacionados através do número de histórico médico <sup>®</sup> com o programa de dispensação do serviço ambulatorial (Landtools ), obtendo-se assim a lista de pacientes com taxanos que receberam o fator estimulante da colônia e as quantidades dispensadas de ambas as dosagens de filgrastim (300 e 480 microgramas).

Finalmente, o registro de pacientes com taxanos obtidos do programa citostático foi comparado com o de drogas de uso restrito. Para a dispensação do fator estimulador de colônias em pacientes hospitalizados, é necessário que o clínico preencha o formulário de uso restrito, permitindo, controlar os possíveis períodos de hospitalização desses pacientes, bem como a quantidade do fator administrado. Registro de especialidades de uso restrito fornecido, bem como de medicamentos estrangeiros, uso compassivo, equivalentes terapêuticos e especialidades não incluídas no formulário, Foi realizado em outro banco de dados projetado especificamente para o controle e gerenciamento de todas essas especialidades.

Os cálculos estatísticos foram realizados com o software SIMFIT <sup>®</sup> versão: 5.5 edição: 5.03.

Os pacientes incluídos em algum tipo de ensaio clínico foram excluídos do estudo, 3 no caso do paclitaxel. Os pacientes que receberam os dois taxanos em um dos diferentes ciclos administrados (2 pacientes) também foram excluídos.

## RESULTADOS

Durante o período do estudo, 940 pacientes com câncer foram tratados no hospital dia, para os quais 11.441 preparações de drogas citostáticas foram realizadas. Destes, 256 pacientes (27,23%) receberam em algum momento de sua terapia um derivado de taxanos, 116 docetaxel (45,3%) e 140 paclitaxel (54,7%).

Dos 140 doentes tratados com paclitaxel, 22 (15,71%) receberam o fator estimulante da colônia durante o período de estudo ([Tabela I](#)). O paclitaxel foi administrado a cada três semanas, utilizado em monoterapia em 5 doentes (22,72%) e no resto, em associação com 17 (77,28%). Das 22 pacientes, 11 tinham câncer de mama, 5 de pulmão e 6 de ovário.

### MESA I

COMPARAÇÃO DOS RESULTADOS DE CONSUMO DE G-CSF  
ASSOCIADO AO GRUPO DE ESTUDO COM PACLITAXEL OU COM DOCETAXEL

|  | Grupo com Paclitaxel | Grupo com Docetaxel |
|--|----------------------|---------------------|
| Não há doentes em tratamento               | 140                  | 116                 |
| Nenhum Doente a Receber G-CSF              | 22 (15,71%)          | 27 (23,17%)         |
| Consumo total de taxanos                   | 123.900 Mg           | 58.080 Mg           |
| Consumo de taxanos por pacientes com G-CSF | 23.715 (19,14%)      | 12.050 (20,75%)     |
| G-CSF consumo                              | 168.060 Onças        | 242.460 Onças       |
| Total G-CSF / mg microgramas de taxanos/   | 1.35                 | 4.17                |
| Microgramas de G-CSF / mg taxanos          | 7.09 (p = 0.38)      | 20.12 (p = 0.038)   |

O consumo total de paclitaxel durante o período do estudo foi de 123.900 mg, com um consumo de 23.715 mg (19,14%) por doentes a receber filgrastim. O número de ciclos administrados para estes 22 doentes foi de 104, a média foi de 4,72 por doente (desvio padrão 2,79 e mediana 4). Em relação às doses de paclitaxel administradas, para os pacientes que receberam o fator estimulante da colônia, estas variaram de 360 mg a 95 mg, respectivamente, a dose média administrada foi de 228,02 mg (mediana de 210 mg e desvio padrão de 57,17).

O consumo de filgrastim por estes 22 doentes foi de 437 unidades de 300 microgramas e 77 de 480 microgramas, num total de 168.060 ug. Em relação às 300 unidades de ntg, 21 dos 22 pacientes receberam essa dosagem com um número médio de unidades dispensadas de 20,8. Apenas 4 pacientes (três deles receberam ambas as dosagens) receberam a dose de 480 ong, com um número médio de unidades dispensadas por pacientes de 19,25. A dose de filgrastim utilizada foi de 0,5 MU (5 angg) /kg /dia. A primeira dose foi administrada 24 horas após o início da quimioterapia citotóxica por via subcutânea.

A relação estabelecida entre o consumo de paclitaxel total (140 pacientes) durante o período do estudo, em mg, e de filgrastim, em istg, foi, foi de 1,35 ivg de fator consumido por mg de paclitaxel utilizado. Essa proporção variou para 7,09 quando comparados os miligramas de paclitaxel consumidos pelos pacientes (22) que receberam filgrastim. Ao selecionar pacientes com câncer de mama (11) e câncer de pulmão (5), essas proporções foram de 0,76 e 6,48, respectivamente. A razão obtida para os pacientes em politerapia (11), excluindo aqueles que apresentaram câncer de ovário, foi de 7,60 microgramas do fator por miligrama de paclitaxel consumido.

A correlação entre os miligramas de paclitaxel por paciente e o consumo em microgramas do fator apresentou valores de  $r^2 = 0,037$ ;  $p = 0,38$ .

Em relação aos 116 doentes com docetaxel, 27 (23,27%) receberam filgrastim para tratar a neutropenia. Nestes doentes, a administração foi realizada em monoterapia em 4 deles (14,81%) e em 23 (85,19%) em associação com outro citostático, 14 Tinham câncer de pulmão e 13 de mama.

O consumo de docetaxel associado aos 116 pacientes foi de 58.080 mg, enquanto para os 27 pacientes selecionados o consumo foi de 12.050 mg (20,75%). Foram administrados 113 ciclos, a média dos ciclos administrados foi de 4,18 (desvio padrão 3,9 e mediana 2). Em relação às doses administradas, estas variaram de 190 mg a 35 mg, sendo a dose média de 106,64 mg (mediana 120 e desvio padrão 40,02).

As unidades de filgrastim utilizadas nestes 27 doentes foram 597 para a dose de 300 microgramas e 132 para a de 400 microgramas, sendo a soma total de 242.460 microgramas. Dos 27 pacientes, 25 receberam a dose de 300 microgramas com uma média de 23,88 unidades por paciente. A dose de 480 microgramas foi administrada a 7 doentes (5 doentes receberam ambas as doses), a média das unidades administradas por doente foi de 18,85. O fator foi administrado de forma semelhante ao descrito para pacientes que receberam paclitaxel.

A relação entre o consumo de docetaxel e filgrastim tendo em conta o consumo total de docetaxel (116 doentes) e os microgramas consumidos de filgrastim foi de 4,17 microgramas do fator por miligrama de taxano prescrito. Este valor varia para 20,12 se os microgramas de filgrastim consumidos por miligrama de docetaxel consumidos pelos 27



pacientes no estudo estiverem relacionados. Se os pacientes em politerapia forem selecionados, a proporção obtida é de 18,31 microgramas do fator por miligrama de docetaxel consumido pelos 23 pacientes.

A correlação entre as duas variáveis apresentou um valor  $r^2 = 0.16$ ;  $p = 0.038$ .

## DISCUSSÃO

A utilização de derivados de taxanos é atualmente uma das principais armas terapêuticas no tratamento quimioterápico do câncer de mama, ovário e pulmão de não pequenas células, isso é algo que observamos na realidade diária, onde mais de 25% (27,23%) dos pacientes com câncer recebem paclitaxel ou docetaxel. Em relação à proporção de pacientes do grupo paclitaxel e do grupo docetaxel que necessitaram do fator estimulante da colônia, deve-se notar que, apesar do menor número de pacientes no grupo grupo de docetaxel versus paclitaxel, o número de pacientes que receberam o fator foi maior.

O consumo de paclitaxel nos últimos 3 anos no Hospital Infanta Cristina apresentou certa estabilização, com consumo de aproximadamente 120.000 mg ano, destacando-se a diminuição que ocorreu em relação ao seu consumo no ano 2000, que foi de 153.860 mg. Em contraste, o docetaxel experimentou um aumento acentuado no seu consumo no mesmo período, passando de 29.100 mg consumidos em 2000 para 64.720 mg em 2001. Posteriormente, o seu consumo estabilizou-se em cerca de 60.000 mg por ano.

A relação estabelecida entre o consumo de ambos os taxanos, em miligramas, e o consumo do fator estimulante da colônia, em microgramas, foi desfavorável para o docetaxel. Com base nos resultados obtidos, podemos estabelecer que, para cada mg de docetaxel prescrito, 3,10 microgramas seriam usados mais do que se fosse prescrito um mg de paclitaxel. Esta relação mantém-se quando os doentes com docetaxel são comparados com os doentes com paclitaxel, excluindo os doentes com cancro do ovário. Quando as pacientes com câncer de mama e de pulmão são selecionadas, essa proporção diminui para 2,40 microgramas, esta diminuição deve-se ao maior número de doentes em monoterapia no grupo do paclitaxel 5 em comparação com 4 no grupo do docetaxel e ao maior consumo em miligramas de paclitaxel por pacientes com câncer de ovário.

Esses dados indicam indiretamente a maior incidência e gravidade das reações hematológicas (neutropenia) associadas ao docetaxel em comparação ao paclitaxel em nosso hospital, que já foram referenciados por vários autores. Hsu et al. (8) em seu estudo eles comparam a toxicidade do docetaxel contra o paclitaxel associado à carboplatina no tratamento do câncer de ovário, eles estabelecem dois grupos de 20 pacientes, dos quais 9 pacientes (45%) apresentaram neutropenia de grau III e IV no grupo do docetaxel versus 3 (15%) no grupo do paclitaxel ( $p < 0,05$ ). Dados semelhantes foram apresentados por Vasey et al. (9), Markman et al. (10) e por Rigas (11), Este último em seu estudo em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas compara a combinação de um taxano com um derivado de platina em comparação com outras combinações que associam um derivado de platina. A associação de paclitaxel com carboplatina tem uma taxa de neutropenia e neutropenia febril de grau 3 e 4 inferior à associação de docetaxel com carboplatina.

Diante desses resultados, uma medida importante seria a revisão dos protocolos existentes para uso restrito do fator estimulador de colônias, dar um controlo especial aos critérios de indicação, bem como aos dados analíticos de cada doente em pormenor, controlando que os critérios de indicação são atendidos em cada um dos pacientes.

Seria importante a realização de novos estudos em que pacientes com a mesma indicação e estágio da doença fossem selecionados para verificar se os resultados obtidos apresentam uma boa correlação, a influência da dose inicial de taxanos no uso do fator, bem como a realização de estudos de sobrevida para verificar a maior eficácia de um taxano em relação ao outro.

## REFERÊNCIAS

um. **Abal M, Andreu JM, Barasoain I.** Taxanos: alvos de microtúbulos e centróides e mecanismos de ação dependentes do ciclo celular. Curr Metas de Drogas contra o Câncer 2003; 3 (3): 193-203

2. **Oberlies NH, DJ Kroll.** Camptotecina e taxol: conquistas históricas na pesquisa de produtos naturais. J Nat Prod 2004; 67 (2): 129-135.

3. **Taxol®.** Folha de dados de especialidade. Agência Espanhola de Medicamentos. <http://sinaem.agemed.es:83/presentacion/principal.asp>. [ [Links](#) ]

4. **Taxotere®.** Folha de dados de especialidade. Agência Europeia de Avaliação dos Medicamentos (EMA). <http://www.eudra.org/emea>. [ [Links](#) ]

5. **Drugdex®** Equipe Editorial. Paclitaxel. Em: Micromedex Healthcare Series Vol. 121 expira em 9/2004. [ [Links](#) ]

6. **Drugdex®** Equipe Editorial. Docetaxel. Em: Micromedex Healthcare Series Vol. 121 expira em 9/2004. [ [Links](#) ]

7. **Quoix E, Lebeau B, Depierre A, Ducolone A, Moro-Sibilot D, Milleron B, Breton JL, Lemarie E, Pujol JL, Brechot JM, Zalcman G, Debieuvre D, Vaylet F, D, Vergnenègre A, Clouet P.** Estudo de fase II randomizado e multicêntrico que avaliou duas doses de docetaxel (75 ou 100 mg /m<sup>2</sup>) como monoterapia de segunda linha para câncer de pulmão de não pequenas células. *Ann Oncol* 2004; 15 (1): 38-44.
8. **Hsu Y, Sood AK, Sorosky JL.** Docetaxel versus paclitaxel para tratamento adjuvante do cancro do ovário: análise caso-controle da toxicidade. *Am J Clin Oncol* 2004; 27 (1): 14-28.
9. **Vasey PA, Jyason GC, Gordon A, Gabra H, Coleman R, Atkinson R, Parkin D, Paul J, Hay A, Kaye SB.** Ensaio randomizado de fase de docetaxel-carboplatina versus paclitaxel-carboplatina como quimioterapia de primeira linha para carcinoma de ovário. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96:1682-1691.
10. **Markman J, Zanotti K, Webster K, Belinson J, Peterson G, Kulp B, Markman M.** Experiência com o tratamento da neutropenia em pacientes com câncer ginecológico que recebem quimioterapia à base de carboplatina. *Ginecol Oncol* 2004; 92 (2): 592-595.
- onze. **Rigas JR.** Combinações de taxano-platina em câncer de pulmão de células não pequenas avançado: uma revisão. *Oncologista* 2004; 9 (Supl 2): 16-23.

---

**Instituto de Pesquisa Clínica "Dr. Americo Negrette", Faculdade de Medicina, Universidade de Zulia.  
Maracaibo, Edo. Zulia. Venezuela. Telefone: + 58 0414 630 5451**



[e-mail: riclinicas@gmail.com](mailto:riclinicas@gmail.com)