FACTORES PREDICTORES DE DURACIÓN PROLONGADA DE NEUTROPENIA EN PACIENTES NEUTROPÉNICOS FEBRILES

PREDICTORS OF LONG-TERM NEUTROPENIA IN FEBRILE NEUTROPENIC PATIENTS

Andrea Lavena Marzio, Agustina Failo, Juan M. Criniti, Hugo N. Catalano

RESUMEN

Objetivos. Uno de los principales factores que determinan el manejo inicial de los pacientes con neutropenia febril es el tiempo estimado de duración de la neutropenia. Aquellos en los que se prevé una duración ≥ 7 días, se asume que tienen alto riesgo de complicaciones severas, por lo que deberían ser hospitalizados para recibir tratamiento endovenoso con un agente antipseudomónico. El objetivo del presente trabajo es identificar variables que permitan predecir si la duración de la neutropenia será mayor a una semana, en pacientes con diagnóstico de neutropenia febril. **Material y métodos.** Se incluyeron pacientes internados por neutropenia febril entre enero de 2011 y julio de 2015, mediante la búsqueda en listas de internación en sala general, epicrisis y bases de datos de laboratorio de un hospital de comunidad. Se definieron como variable dependiente la duración de la neutropenia y como independientes, el tipo de enfermedad subyacente, presencia de infiltración medular, agentes quimioterápicos, recuento de leucocitos al ingreso, comorbilidades previas y variables hemodinámicas. Se realizó un análisis univariado y multivariado para determinar las variables independientes que influyen en el tiempo total de duración de neutropenia. Se estimó la *performance* del modelo mediante el área bajo la curva (AROC). **Resultados.** Se incluyeron 274 pacientes con una edad promedio de 62 años (± 14), 49% hombres (IC del 95%: 43-57). El 43% (IC del 95%: 37-49%) presentaba enfermedad oncohematológica y el 57%, (IC del 95%: 51-63) tumores de órgano sólido. El puntaje MASCC promedio fue de 21,2 ($\pm 3,9$) con un valor < 21 en el 30% de los pacientes (IC del 95%: 24-35). La duración de la neutropenia fue mayor a 7 días en el 15% de los casos (IC del 95%: 11-19). La mortalidad fue del 6% (IC del 95%: 3,3-9). En el análisis bivariado, las variables que se asociaron con neutropenia mayor a siete días fueron: la presencia de síntomas moderados (razón de probabilidades, OR [*odds ratio*]: 2,31; IC del 95%: 1,10-5,00), hipotensión arterial al ingreso (OR: 2,54; IC del 95%: 0,99-6,07), puntaje MASCC < 21 (OR: 2,59; IC del 95%: 1,22-5,48) y la enfermedad oncohematológica (OR: 8,57; IC del 95%: 3,52-23,73). El uso de platinos como QMT sería un factor predictor de duración menor con una OR de 0,29 (IC del 95%: 0,09-0,80). En el análisis multivariado, las variables que se asociaron a la duración de la neutropenia mayor a 7 días fueron: la presencia de enfermedad oncohematológica de base (OR: 12,08; IC del 95%: 4,51-32,33) y un puntaje MASCC < 21 (OR: 2,63; IC del 95%: 1,24-5,58) (AROC = 0,80). **Conclusiones.** Los pacientes oncohematológicos representan una población de alto riesgo. Independientemente del tratamiento recibido y de factores asociados a mal pronóstico, la naturaleza de su enfermedad les confiere mayor probabilidad de permanecer internados más de una semana. Esto podría tener implicancias diagnósticas y terapéuticas.

PALABRAS CLAVE. Neutropenia, fiebre, duración de neutropenia.

ABSTRACT

Objectives. One of the main factors of the initial management of patients with febrile neutropenia is the estimated duration of neutropenia. In those in which a duration of ≥ 7 days is expected, a high risk of severe complications is assumed, so they should be hospitalized to receive intravenous treatment with an antipseudomonic agent. The aim of this study is to identify variables that allow us to predict whether the duration of neutropenia will be longer than one week in patients with a diagnosis of febrile neutropenia. **Material and methods.** Patients hospitalized due to febrile neutropenia between January 2011 and July 2015 were included, through the search in records of admission to the emergency room, epicrisis and

laboratory databases of a community hospital. Neutropenia duration was defined as a dependent variable and as independent, the type of underlying disease, the presence of spinal infiltration, chemotherapeutic agents used, leukocyte count at admission, previous comorbidities and hemodynamic variables. A univariate and multivariate analysis was performed to determine the independent variables that influence the total duration of neutropenia. The performance of the model was assessed through the area under the curve (AUC). **Results.** We included 274 patients with an average age of 62 years (± 14), 49% of them were male (95% CI: 43-57). 43% (95% CI: 37-49%) had hematologic malignancies and 57% (95% CI: 51-63), solid organ tumors. The average MASCC score value was 21.2 (± 3.9) with a value <21 in 30% of the patients (95% CI: 24-35). The duration of neutropenia was greater than 7 days in 15% of the cases (95% CI: 11-19). Mortality was 6% (95% CI: 3.3-9). In the bivariate analysis, the variables that were associated with neutropenia greater than seven days were: the presence of moderate symptoms (odds ratio [OR]: 2.31, 95% CI: 1.10-5.00), arterial hypotension at admission (OR: 2.54, 95% CI: 0.99-6.07), MASCC score <21 (OR: 2.59, 95% CI: 1.22-5.48) and hematological malignancy (OR: 8.57, 95% CI: 3.52-23.73). The use of platinum as QMT would be a predictor of shorter duration with an OR of 0.29 (95% CI: 0.09-0.80). In the multivariate analysis, the variables that were associated with the duration of neutropenia greater than 7 days were: the presence of underlying hematological malignancy (OR: 12.08, 95% CI: 4.51-32.33) and a MASCC score value <21 (OR: 2.63, 95% CI: 1.24-5.58) (AUC = 0.80). **Conclusions.** Oncohematological patients are a high-risk population. Regardless of the treatment received and the factors associated with a poor prognosis, they are more likely to remain hospitalized for more than a week due to the nature of their disease. This could have diagnostic and therapeutic implications.

KEY WORDS. Neutropenia, fever, duration of neutropenia.

Introducción

Uno de los principales factores para elegir el tratamiento empírico inicial (1-3) que deberán recibir los pacientes con neutropenia febril es el tiempo estimado que durará la neutropenia. En quienes se estima que la duración de la neutropenia será mayor o igual a siete días, se asume que tienen alto riesgo de complicaciones severas que condicionen su pronóstico (4), por lo que las guías (6) recomiendan fuertemente su hospitalización e indicación de tratamiento endovenoso con un agente antipseudomónico como cefepima, carbapenem (meropenem o imipenem) o piperacilina-tazobactam.

En cambio, los pacientes en quienes se predice que la neutropenia será menor a ese lapso pueden ser tratados, si presentan estabilidad clínica y ausencia de comorbilidades serias, con un régimen de antibióticos por vía oral (tratamiento combinado de amoxicilina-clavulánico asociado a ciprofloxacina, levofloxacina o ciprofloxacina como monoterapia, o clindamicina más ciprofloxacina) y monitoreados en forma ambulatoria (7,8).

La duración de la neutropenia determina asimismo aspectos relacionados con el manejo de los pacientes en los que se decida la internación. En el pasado, se recomendaba evitar el uso de piperacilina-tazobactam en estos pacientes porque el uso de este antibiótico se asociaba con falsos positivos de la determinación de galactomanano. Estudios recientes sugieren que las preparaciones actuales raramente se asocian a falsos positivos (9). En los pacientes con neutropenia prolongada y sospecha de infecciones fúngicas (4) puede ser necesario aplicar estrategias (6) que involucren la determinación de galactomanano. Dado que la piperacilina-tazobactam se asoció a disminución en la mortalidad en pacientes neutropénicos febriles (10), se im-

pone seleccionar cuidadosamente aquellos a los que se les va a ofrecer otro antibiótico para disponer de herramientas diagnósticas ante la ocurrencia de neutropenia prolongada.

Estos argumentos resaltan la importancia de la identificación de pacientes con alto riesgo de neutropenia prolongada para determinar conductas luego del diagnóstico de neutropenia febril.

Objetivos

Determinar el tiempo total de duración de la neutropenia febril en función del tipo de quimioterapia (QMT) y enfermedad subyacente, y las variables clínicas que influyen en la velocidad de recuperación de los neutrófilos y en el pronóstico de pacientes internados por neutropenia febril y enfermedad oncohematológica o tumores de órganos sólidos.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio de cohorte retrospectiva. Para ello se llevó a cabo una revisión de historias clínicas informatizadas de pacientes internados en sala general, epicrisis y bases de datos de laboratorio de clínica médica de un hospital privado de la comunidad desde enero de 2011 hasta julio de 2015.

Se incluyó a pacientes internados en la sala general por neutropenia (PMN <1000 células/mm³) y fiebre (mayor a 38,3 grados o 38 grados sostenidos por 1 hora) secundaria a QMT por enfermedad hematológica (linfoma, leucemia, mieloma múltiple) o tumor de órgano sólido (pulmón, mama, colon, próstata). Se definió neutropenia leve a un recuento

de 1000-500 células/mm³, moderada, de 500-100 células/mm³ y extrema, de menos de 100 células/mm³. Se excluyó a los pacientes internados por neutropenia febril de otras causas y a quienes recibieron QMT de inducción para trasplante de médula ósea.

Se definió como variable dependiente a la duración de la neutropenia, valorada mediante solicitud de hemograma cada 24 horas, mortalidad y pase a unidad cerrada. Se definió como día de comienzo de la neutropenia el del primer laboratorio con recuento de neutrófilos inferior a 1000 células/mm³ y como fin de la neutropenia al del primer recuento por encima de 1000 neutrófilos/mm³.

Se planteó evaluar diez variables. Estimándose una incidencia de 60% de neutropenia mayor a una semana en pacientes neutropénicos febriles, para obtener la cantidad suficiente de eventos por cada variable incluida en el modelo de regresión se calculó un tamaño de muestra de 100 pacientes (11-13).

Como variables independientes se consideraron: la edad (mayor o menor a 65 años), el sexo, el tipo de enfermedad de base (tumor sólido o enfermedad oncohematológica), la presencia o no de infiltración medular, quimioterapia realizada (rituximab, ciclofosfamida, antraciclinas o platinos), recuento de leucocitos al ingreso, puntaje MASCC, administración de factores estimulantes de colonias, comorbilidades previas (enfermedad pulmonar obstructiva crónica) y variables hemodinámicas (presión arterial y requerimiento o no de expansiones de volumen al inicio de la neutropenia). La selección de las variables se definió a partir de aquellas que componen reglas de predicción clínica definidas para predecir el pronóstico general de neutropenia, además de variables que se asociaron a mal pronóstico en estos pacientes (7,13-15,19-20).

Se midieron como desenlace primario el tiempo estimado de neutropenia y como secundario la mortalidad intrahospitalaria y el pase a unidad cerrada.

Para comunicar los resultados: en las variables cuantitativas se utilizó la media como medida de tendencia central, acompañada del desvío estándar en los casos de distribución normal. En caso contrario se informaron como mediana y rango intercuartílico. Las variables cualitativas nominales u ordinales se resumieron mediante porcentajes de cada categoría.

Para determinar si existía asociación entre la intervención y las variables de resultado binarias se empleó una prueba de χ^2 o prueba exacta de Fisher, según correspondiera.

Las variables cuantitativas fueron analizadas mediante una prueba de Student o prueba de rangos logarítmicos de Wilcoxon, según las consideraciones hechas sobre su distribución.

Se formuló un modelo de regresión logística para determinar la asociación independiente de las variables consignadas con la duración de la neutropenia mayor a siete días. Se consideraron para el modelo todas las variables que en el modelo bivariado hayan tenido $p < 0,1$, cuya asociación con el desenlace haya sido demostrada previamente, o cuando hayan sido considerados como relevantes clínicamente. Se generó el modelo mediante la técnica *stepwise* usando como mecanismo de *forward selection*.

Todas las pruebas se realizaron a dos colas, y se consideró significativo un valor de $p < 0,05$.

Resultados

Se incluyeron 274 pacientes con una edad promedio de 62 años (± 14), de los cuales el 49% eran hombres (IC del 95%: 43-57). Considerando sus comorbilidades previas, sólo el 17% (IC del 95%: 3-9) presentaba enfermedad pulmonar obstructiva crónica. El tipo de enfermedad de base fue enfermedad oncohematológica en el 43% de los pacientes (IC del 95%: 37-49) y tumor de órgano sólido en el 57% (IC del 95%: 51-63) de los casos.

Dentro de los tumores de órgano sólido, el 19% (IC del 95%: 13-25) presentaba neoplasia de mama, seguido por pulmón en el 10,5% (IC del 95%: 5-15). El linfoma no Hodgkin agresivo fue la enfermedad oncohematológica más frecuente, con el 16% (IC del 95%: 9-23), seguido por la leucemia mieloide aguda en el 8% (IC del 95%: 3-13).

El 58% de los pacientes (IC del 95%: 52-64) presentó un recuento menor a 500 neutrófilos/mm³ al inicio de la neutropenia. La duración promedio de la enfermedad fue de tres días (IC del 95%: 2-5).

Con respecto a las drogas quimioterapéuticas, el 26% de los pacientes (IC del 95%: 21-31) recibieron ciclofosfamida, el 30% (IC del 95%: 24-35), platinos, el 27% (IC del 95%: 21-32), antraciclinas y el 12% (IC del 95%: 8-16), rituximab. El puntaje MASCC promedio de los pacientes con neutropenia febril fue de 21,2 ($\pm 3,9$) con un valor < 21 en el 30% de los pacientes (IC del 95%: 24-35). De ellos, el 14% (IC del 95%: 10-18) presentó tensión arterial sistólica menor a 90 mm Hg al ingreso, con requerimiento de expansiones en el 16% (IC del 95%: 11-20) de los pacientes al inicio de la neutropenia. Se administraron factores estimulantes de colonias en el 97% de los pacientes (IC del 95%: 95-99) y además, el 19% (IC del 95%: 14-24) presentaba infiltración medular conocida.

En el 15% de los casos (IC del 95%: 11-19), la duración de la neutropenia fue mayor a siete días y se observó una mortalidad por todas las causas del 6% (IC del 95%: 3,3-9).

En el análisis bivariado, las variables que se asociaron con neutropenia mayor a siete días fueron: la presencia de síntomas moderados con una razón de probabilidades (OR [*odds ratio*]) de 2,31 (IC del 95%: 1,10-5,00), hipotensión arterial al ingreso con una OR de 2,54 (IC del 95%: 0,99-6,07), un puntaje MASCC < 21 con una OR de 2,59 (IC del 95%: 1,22-5,48) y la enfermedad oncohematológica con una OR de 8,57 (IC del 95%: 3,52-23,73). El uso de platinos como QMT sería un factor predictor de duración menor con una OR de 0,29 (IC del 95%: 0,09-0,80).

En el análisis multivariado, las variables que se asociaron a la duración de la neutropenia mayor a 7 días fueron: la presencia de enfermedad oncohematológica de base con una OR de 12,08 (IC del 95%: 4,51-32,33) y un puntaje MASCC > 21 con una OR de 2,63 (IC del 95%: 1,24-5,58).

Discusión

Como se mencionó anteriormente, es importante valorar pacientes con fiebre y neutropenia, ya que el riesgo de presentar una enfermedad de más de siete días de duración se asocia a un aumento del riesgo de infecciones severas (16). Esta valoración permitiría condicionar el tipo de antibiótico, la vía de administración (6) y la duración del tratamiento, así como la posibilidad de manejar a los pacientes en forma ambulatoria o con internación (1,3).

Numerosos estudios han intentado estratificar a los pacientes al ingreso hospitalario en alto y bajo riesgo de complicaciones infecciosas severas. La categorización de "alto riesgo" ha sido establecida mediante reglas de predicción de clínica que incluyen variables (14,19,22,23) como neutropenia profunda (recuento total de neutrófilos menor a 100 células/mm³), inestabilidad clínica (dolor no controlado, deterioro del nivel de conciencia, hipotensión, neumonía, mucositis severa), comorbilidades clínicamente significativas (enfermedad oncológica no controlada, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, pobre estado funcional o edad avanzada), enfermedad oncológica subyacente (leucemia aguda) y/o intensidad de la QMT utilizada (inducción para leucemia aguda o trasplante de medula ósea) (17). La mayoría de estas reglas no incluye la duración de la neutropenia como variable. Sin embargo, las guías de manejo de neutropenia febril (6) la usan como un elemento importante para efectuar el pronóstico y tomar decisiones respecto al tratamiento de estos pacientes. Esto se basa en experiencias que asocian la duración de la neutropenia con infecciones por gérmenes multirresistentes o infecciones fúngicas (4,24).

En este análisis retrospectivo se puede observar que, como sugieren las guías de práctica clínica, la enfermedad oncohematológica podría asociarse a una duración de la neutropenia mayor a siete días. Esta asociación se identificó en el análisis univariado manteniendo su significación en el análisis multivariado. Las enfermedades oncohematológicas se han descrito como factores predictores de internación prolongada en pacientes con neutropenia febril, pero no hemos encontrado estudios en nuestro medio que las asocien con neutropenia prolongada.

Por otro lado, el análisis univariado identificó factores que hubieran podido asociarse a mayor duración de neutropenia (la presencia de síntomas moderados, hipotensión arterial al ingreso). Si bien existen pruebas (25) que identificaron la edad mayor a 65 años y la infiltración medular como factores de duración de neutropenia mayor a una semana, en nuestro análisis estos factores pierden su relevancia estadística cuando se efectuó tanto el análisis univariado como el multivariado.

Como se describe en una cohorte retrospectiva de 112 pacientes tratados con diferentes esquemas de quimioterapia (26), se ha descrito diferente efecto mielosupresor de acuerdo al esquema quimioterapéutico que se hubiera

utilizado. Dentro de estos, la ciclofosfamida en dosis altas, el etopósido (utilizado en pacientes con linfoma no Hodgkin) y las dosis altas de antraciclinas se han identificado como predictores significativos de neutropenia prolongada. En otras series se ha categorizado a agentes como paclitaxel, docetaxel, etopósido, irinotecán, doxorubicina, ciclofosfamida y cisplatino (27,28) como agentes con alto riesgo de neutropenia prolongada. En nuestra cohorte, sin embargo, se identificó únicamente en el análisis univariado al uso de platinos como agente quimioterapéutico asociado a neutropenia prolongada, sin ser significativa la asociación en el análisis multivariado. Ningún otro tratamiento predijo duración prolongada de neutropenia. Vale aclarar que las publicaciones antes mencionadas no realizaron análisis multivariado para comprobar la asociación independiente de los diferentes esquemas citotóxicos con la duración de la neutropenia. Dentro de las fortalezas de nuestro trabajo remarcamos la posibilidad de obtener una muestra homogénea y consecutiva gracias al acceso a historias clínicas informatizadas. Como debilidades del estudio consideramos el tamaño pequeño de la muestra y su estudio retrospectivo.

Realizar un abordaje terapéutico del paciente oncológico basado en la probabilidad de presentar neutropenia prolongada podría ocasionar una reducción de los costos y de la tasa de infecciones, mejor utilización de recursos y mejor calidad de vida. Nuestra experiencia subraya la importancia de jerarquizar el antecedente de enfermedad oncohematológica en estos pacientes identificándolos como un grupo de particular riesgo. Estos resultados son coincidentes con otras experiencias (22). No se pudo identificar asociación entre factores descriptos por otras series y duración de la neutropenia. Más allá de la necesidad de estudios aleatorizados que comparen esquemas de manejo de pacientes con neutropenia febril, de estos resultados se puede desprender que, si bien se debe valorar cada caso en particular, se puede contemplar la utilización de algoritmos de manejo ambulatorio con administración de antibióticos por vía oral en pacientes con neoplasia de órgano sólido independientemente de la presencia de otros factores de riesgo. [RAM](#)

Referencias bibliográficas

1. Freifeld A, Marchigiani D, Walsh T, et al. A double-blind comparison of empirical oral and intravenous antibiotic therapy for low-risk febrile patients with neutropenia during cancer chemotherapy. *N Engl J Med* 1999;341:305-11
2. Gardembas-Pain M, Desablens B, Sensebe L, et al. Home treatment of febrile neutropenia: an empirical oral antibiotic regimen. *Ann Oncol* 1991;2:485-7
3. Innes HE, Smith DB, O'Reilly SM, et al. Oral antibiotics with early hospital discharge compared with in-patient intravenous antibiotics for low-risk febrile neutropenia in patients with cancer: a prospective randomised controlled single centre study. *Br J Cancer* 2003;89:43-9
4. Rosa RG, Goldani LZ, dos Santos RP. Risk factors for multidrug-resistant bacteremia in hospitalized cancer patients with febrile neutropenia: a cohort study. *Am J Infect Control* 2014 Jan;42(1):74-6. doi: 10.1016/j.ajic.2013.06.025. Epub 2013 Nov 8
5. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases* 2011;52(4):e56-e93
6. Malik IA, Khan WA, Karim M, et al. Feasibility of outpatient management of fever in cancer patients with low-risk neutropenia: results of a prospective randomized trial. *Am J Med* 1995;98:224-31
7. Rubin MM, Hathorn JW, Pizzo PA. Controversies in the management of febrile neutropenic cancer patients. *Cancer Invest* 1988;6(2):167-84
8. Mikulska M, Furfaro E, Del Bono V, et al. Piperacillin/tazobactam (Tazocin™) seems to be no longer responsible for false-positive results of the galactomannan assay. *Journal of antimicrobial chemotherapy* 2012; dks111
9. Hess U, Böhme C, Rey K, Senn HJ. Monotherapy with piperacillin/tazobactam versus combination therapy with ceftazidime plus amikacin as an empiric therapy for fever in neutropenic cancer patients. *Supportive care in cancer* 1998;6(4):402-9
10. Concato J, Peduzzi P, Holford TR, Feinstein AR. Importance of events per 35 independent variable in proportional hazards analysis. I. Background, goals, and general strategy. *J Clin Epidemiol* 1995;48:1495-501
11. Peduzzi P, Concato J, Feinstein AR, Holford TR. Importance of events 36 per independent variable in proportional hazards regression analysis. II. Accuracy and precision of regression estimates. *J Clin Epidemiol* 1995;48:1503-10
12. Vittinghoff E, McCulloch CE. Relaxing the rule of ten events per variable 37 in logistic and Cox regression. *Am J Epidemiol* 2007;165:710-8
13. Kern WV. Risk assessment and treatment of low-risk patients with febrile neutropenia. *Clin Infect Dis* 2006;42:533-40
14. Klastersky J. Management of fever in neutropenic patients with different risks of complications. *Clin Infect Dis* 2004;39(Suppl 1):S32-7
15. Rolston KV. New trends in patient management: risk-based therapy for febrile patients with neutropenia. *Clin Infect Dis* 1999;29:515-21
16. Rosenberg PS, Alter BP, Bolyard AA, et al. The incidence of leukemia and mortality from sepsis in patients with severe congenital neutropenia receiving long-term G-CSF therapy. *Blood* 2006;107:4628-35
17. Rubenstein EB, Rolston K, Benjamin RS, et al. Outpatient treatment of febrile episodes in low-risk neutropenic patients with cancer. *Cancer* 1993;71:3640-6
18. Talcott JA, Siegel RD, Finberg R, et al. Risk assessment in cancer patients with fever and neutropenia: a prospective, two-center validation of a prediction rule. *J Clin Oncol* 1992;10:316-22
19. Lee YM, Lockwood C. Prognostic factors for risk stratification of adult cancer patients with chemotherapy-induced febrile neutropenia: a systematic review and meta-analysis. *Int J Nurs Pract* 2013 Dec;19(6):557-76. doi: 10.1111/ijn.12099. Epub 2013 Jun 14
20. Kern WV, Cometta A, De Bock R, et al. Oral versus intravenous empirical antimicrobial therapy for fever in patients with granulocytopenia who are receiving cancer chemotherapy. International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *N Engl J Med* 1999;341:312-8
21. Klastersky J, Paesmans M. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer Risk Index: A Multinational Scoring System for Identifying Low-Risk Febrile Neutropenic Cancer Patients. *J Clin Oncol* 2000;18(16):3038-51
22. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: a multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* 2000;18:3038-51
23. Lee YM, Lockwood C. Prognostic factors for risk stratification of adult cancer patients with chemotherapy-induced febrile neutropenia: a systematic review and meta-analysis. *Int J Nurs Pract* 2013 Dec;19(6):557-76. doi: 10.1111/ijn.12099. Epub 2013 Jun 14
24. Lyman GH, Abella E, Pettengell R. Risk factors for febrile neutropenia among patients with cancer receiving chemotherapy: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2014 Jun;90(3):190-9. doi: 10.1016/j.critrevonc.2013.12.006. Epub 2013 Dec 12
25. Blay JY, Chauvin F, Le Cesne A, et al. Early lymphopenia after cytotoxic chemotherapy as a risk factor for febrile neutropenia. *J Clin Oncol* 1996;14(2):636-43
26. Lalami Y, Paesmans M. Can we predict the duration of chemotherapy-induced neutropenia in febrile neutropenic patients, focusing on regimen-specific risk factors? A retrospective analysis. *Ann Oncol* 2006;17(3):507-14. doi: 10.1093/annonc/mdj092
27. San Matías S, Clemente M. Predicting the duration of chemotherapy-induced neutropenia: new scores and validation. *Ann Oncol* 2011;22(1):181-7. doi: 10.1093/annonc/mdq332