

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**Modelagem de um escore de mielotoxicidade quimioterápica na predição de
neutropenia febril em tumores hematológicos**

ALEXANDRE VARGAS SCHWARZBOLD

Orientador: Prof. Dr. Luciano Zubaran Goldani

Dissertação de Mestrado

**Porto Alegre
Dezembro de 2006**

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**Modelagem de um escore de mielotoxicidade quimioterápica na predição de
neutropenia febril em tumores hematológicos**

ALEXANDRE VARGAS SCHWARZBOLD

Orientador: Prof. Dr. Luciano Zubaran Goldani

Dissertação de Mestrado

**Porto Alegre
Dezembro de 2006**

S411m **Schwarzbold, Alexandre Vargas**

Modelagem de um escore de mielotoxicidade quimioterápica na predição de neutropenia febril em tumores hematológicos / Alexandre Vargas Schwarzbold ; orient. Luciano Zubaran Goldani. – 2006.
61 f.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto Alegre, BR-RS, 2006.

1. Neoplasias hematológicas 2. Neutropenia 3. Quimioterapia 4. Toxicidade de drogas 5. Previsões I. Goldani, Luciano Zubaran II. Título.

NLM: WH 525

Catálogo Biblioteca FAMED/HCPA

AGRADECIMENTOS

À Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) por minha formação de qualidade.

Ao Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas. Agradecimento especial a Profa. Sandra Fuchs, dedicada e competente coordenadora do PPG, mas, sobretudo, minha principal impulsionadora na defesa dessa dissertação com suas idéias e sugestões.

Ao meu orientador Prof. Luciano Zubaran Goldani pela oportunidade e a confiança na construção de um projeto maior.

Ao meu co-orientador Prof. Jean Klastersky que meu deu uma grande oportunidade acadêmica, pelo rigor científico e a visão integral de um paciente oncológico.

À Universidade Livre de Bruxelas (ULB) e o Instituto Jules Bordet pelo apoio financeiro e estrutural para a realização de minha formação na Bélgica.

Aos meus colegas de Bruxelas, por terem facilitado minha adaptação e meu crescimento: Martine Delmelle, Frederique Muanza, Marianne Paesmans, Michel Moreau, Marie Bourguignon, Nathalie Cardinal e Aspásia Georgala.

Um agradecimento especial ao meu amigo e colega Dr. Michel Aoun pelo estímulo e aperfeiçoamento em doenças infecciosas.

Aos pacientes do Instituto Bordet que aceitando participar da pesquisa proporcionaram a conclusão do projeto, e para quem espero ter contribuído para reduzir o sofrimento causado pela doença.

À Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), e o Hospital Universitário de Santa Maria-HUSM pela confiança depositada no momento em que precisei e a quem espero retribuir após esse projeto.

À Profa. Jane M. Costa, colega que admiro pela seriedade e dedicação profissional, pelo apoio e confiança dado desde o início de nosso trabalho.

Ao meu estimado padrinho Nilo Vargas, o primeiro a estimular meu projeto pessoal de exercer a medicina.

À dois companheiros inseparáveis de viagem desde nossa infância, meus primos Rafael Mamedes e Ângelo Menuci por nossa amizade.

Ao meu amigo Osvaldo Dal Lago pela acolhida e infinita generosidade.

Às minhas irmãs Ana Paula e Carolina pela alegria e o carinho em nosso convívio.

À Lissandra, com quem partilhei de momentos ricos, pela sua luta, carinho e desejo de fazer o melhor em tudo.

Aos meus pais, Albano e Gilsy, exemplos de caráter que com sua dedicação e amor me ensinaram muito.

Ao meu filho Gabriel que me fez ver a vida com outros olhos.

DEDICATÓRIA

Aos meus pais Albano e Gilsi.

Ao meu filho Gabriel.

E à Lissandra.

RESUMO

A neutropenia induzida pela quimioterapia é o mais comum efeito adverso da quimioterapia sistêmica para o câncer e é frequentemente complicada por neutropenia febril (NF).

O uso profilático de fatores de crescimento hematopoiéticos pode reduzir o risco, a severidade e a duração da NF.

Na prática clínica atual, a decisão de administrar ao paciente profilaxia com fatores de crescimento é baseada principalmente no potencial mielotóxico dos esquemas de QT, mas riscos específicos dos regimes não são definidos.

Em muitos estudos, a toxicidade da quimioterapia é analisada em termos de alta dosagem versus baixa dosagem, sem uma regra geral que considere os diferentes esquemas de QT em uma única escala. O objetivo desse estudo é validar uma classificação de toxicidade de um esquema de QT e avaliar sua utilidade em um modelo de predição de risco de neutropenia febril em pacientes com câncer hematológico no começo de um ciclo de quimioterapia.

Foram avaliados prospectivamente duzentos e sessenta e oito pacientes e acompanhados durante 1053 ciclos de quimioterapia na Bélgica, entre 2001 e 2005. Informações relevantes foram coletadas no começo do primeiro ciclo e o número de dias de neutropenia febril foi contabilizado no acompanhamento dos pacientes [dicotomizada (sem neutropenia versus ≥ 1 dia de NF)]. A relação entre o desfecho e as co-variáveis foi analisada usando a Equação de Estimativa Generalizada (GEE).

Um regime de quimioterapia agressiva é o maior preditor de NF [razão de chances (OR) 5.2 (3.2-8.4)]. Os outros preditores independentes são: doença subjacente, o comprometimento de medula óssea, superfície corporal $\leq 2m^2$, uma contagem pré-tratamento de monócitos $<150/\mu l$ e a interação entre o primeiro ciclo na mesma linha de tratamento e uma dosagem de hemoglobina pré-tratamento. Usando as estimativas dos coeficientes de regressão, uma regra de predição clínica de NF foi desenvolvida com essas características: sensibilidade 78.6%, especificidade 62.3%, valor preditivo positivo de 42.7% e um valor preditivo negativo de 89.1%. Estudos posteriores são necessários para validar esse escore bem como investigar novos potenciais fatores com o intuito de melhor prever a NF.

Palavras-chave: Quimioterapia, neutropenia febril, tumores hematológicos, escore de mielotoxicidade, predição, modelo de risco.

ABSTRACT

Chemotherapy-induced neutropenia is the most common adverse effect of chemotherapy and is often complicated by febrile neutropenia (FN). As prophylactic use of colony-stimulating factors (CSF) can reduce the risk, severity, and duration of FN, it is of great importance to identify as soon as possible after or even before the start of chemotherapy, the patients who will develop FN.

In the current clinical practice, the decision to give to the patient a colony-stimulating factor (CSF) prophylaxis is mainly based on the myelosuppressive potential of the chemotherapy regimen.

The objective of this study is to validate a classification of aggressiveness of a chemotherapy regimen and to evaluate its usefulness in a risk prediction model of FN in patients with hematological cancer at the beginning of a chemotherapy cycle.

Two hundred and sixty-six patients were prospectively enrolled and followed during 1053 cycles. Relevant patient informations were collected at the beginning of the first cycle and the number of days of FN were counted in the follow-up [dichotomized (no FN versus ≥ 1 day of FN)].

Aggressive chemotherapy regimen is the major predictor of FN [odds ratio 5.2 (3.2–8.4)]. The other independent predictors are the underlying disease, an involvement of bone marrow, body surface $\leq 2 \text{ m}^2$, a baseline monocyte count $<150/\text{ll}$ and the interaction between the first cycle in the same treatment line and a baseline hemoglobin dosage. A rule of prediction of FN was computed with these characteristics: sensitivity 78.6%, specificity 62.3%, positive predictive value 42.7% and negative predictive value 89.1%.

Further studies are needed to validate this score.

Key words: Chemotherapy, febrile neutropenia, hematological malignancies, myelotoxicity score, prediction, risk model.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

QT – Quimioterapia

NF – Neutropenia febril

CSF – Colony- stimulating factor

G-CSF – Granulocyte colony-stimulating factor

GM-CSF – Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor

RDI – Relative Dose Intensity /Intensidade de dose relativa

LMC – Leucemia mielóide/ mielocítica crônica

LMA – Leucemia mielóide/mielocítica aguda

LLA – Leucemia linfocítica aguda

LNH – Linfoma não-Hodgkin

DBPOC – Doença bronco-pulmonar obstrutiva crônica

LDH – Lactato Desidrogenase

CRP – C- Reactive Protein/Proteína C-Reativa

ROC – Receiver operating characteristic

GLMs – Generalized Linear Models/Modelos Lineares Generalizado

GEE – Generalized Estimating Equation/Equação de Estimativa Generalizada

OR – Odds Ratio/Razão de Chances

R² – Variance /Variabilidade explicada

IDSA – *Infectious Diseases Society of America* / Sociedade Americana de Doenças Infeciosas

ASCO – *American Society of Clinical Oncology* / Sociedade Americana de Oncologia Clínica

SUMÁRIO

RESUMO	07
ABSTRACT	08
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	09
INTRODUÇÃO	11
1 REVISÃO DA LITERATURA	13
1.1 FISIOPATOLOGIA	13
1.2 TRATAMENTO E RESPOSTA CLÍNICA	13
1.3 FATORES DE CRESCIMENTO	14
1.4 FATORES DE RISCO E MODELOS PROGNÓSTICOS	15
1.5 FATORES DE RISCO ESPECÍFICOS DA DOENÇA	17
1.5.1 Tipo de tumor	17
1.6 FATORES DE RISCO ESPECÍFICOS DO PACIENTE	17
1.6.1 Idade	17
1.6.2 Estado Clínico	18
1.6.3 Anormalidades Laboratoriais	18
1.7 FATORES DE RISCO ESPECÍFICOS DO TRATAMENTO	18
1.8 LIMITAÇÕES DOS MODELOS DE RISCO ATUAIS	19
1.9 MODELOS PARA ANÁLISE DE DADOS LONGITUDINAIS	19
1.9.1 Modelos estatísticos para dados correlacionados	20
1.9.2 Equação de estimativa generalizada (GEE)	21
1.9.3 Erro padrão: estimativa baseada em modelo e baseada nos dados ou empírica	23
1.9.4 Considerações da abordagem GEE	23
2 JUSTIFICATIVA	25
3 OBJETIVOS	26
3.1 OBJETIVOS GERAIS.....	26
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	26
REFERÊNCIAS	27
APÊNDICE A – ARTIGO EM INGLÊS	34
APÊNDICE B – VERSÃO EM PORTUGUÊS	34
ANEXO A – ESCORE INDIVIDUAL DOS AGENTES DE QT	60

INTRODUÇÃO

A neutropenia induzida pela quimioterapia (QT) é a complicação mais séria do tratamento quimioterápico sistêmico e está associada com importante morbidade, mortalidade e custos (1). Neutropenia pode resultar em neutropenia febril (NF), freqüentemente necessitando hospitalização e uso de antibióticos empíricos de amplo-espectro.

Sua incidência que varia em torno de 8-20% para a maioria das neoplasias pode alcançar 33% ou mais em alguns tumores hematológicos (2,3). Combinado a um risco de mortalidade que varia em torno de 5-12% para esses tumores (1,3), a NF é ainda associada à importante perda de qualidade de vida dos pacientes, e a uma redução de doses e intervalos na administração da quimioterapia, levando ao comprometimento da resposta clínica em longo prazo de tumores que são potencialmente curáveis (4,5).

O uso profilático de fatores de crescimento hematopoiéticos (Colony-Stimulating Factors-CSF) pode reduzir o risco, a severidade e a duração da neutropenia febril severa (6,7,8). Apesar desses benefícios, os CSFs não são administrados a todos os pacientes recebendo quimioterapia mielossupressora em função dos custos associados com seu uso de rotina. O uso seletivo dos CSFs em pacientes com risco aumentado para complicações neutropênicas pode, contudo, tornar seu uso mais custo-efetivo ao dirigir o tratamento àqueles pacientes que são mais prováveis se beneficiar. Assim, é de grande importância identificar tão logo possível, ou antes do início da quimioterapia os pacientes que desenvolverão neutropenia febril.

O risco de neutropenia febril severa é geralmente baseado no regime de tratamento. Um estudo da literatura de ensaios clínicos randomizados de quimioterapia em pacientes com câncer de mama em estágio precoce e linfoma não-Hodgkin tem mostrado, entretanto, que as taxas de mielossupressão e intensidade de dose relativa (relative dose intensity-RDI) são sub-relatadas. Quando relatadas, ainda que baseadas nos mesmos e semelhantes esquemas de quimioterapia, as taxas variam muito, tornando difícil determinar o risco real de complicações neutropênicas associadas com os esquemas quimioterápicos comuns (9).

As diferenças relatadas nos estudos das taxas de complicações neutropênicas podem estar relacionadas às diferenças nas populações de pacientes e à intensidade das doses oferecidas.

Apesar de algumas controvérsias quanto as implicações econômicas, modelos baseados na análise de custos diretos e indiretos tem mostrado que o uso profilático de CSFs é custo-efetivo quando o risco de desenvolver NF é presumidamente de 20% ou mais (3,10, 11, 12).

Apesar de alguns modelos terem sido desenvolvidos e muitos fatores identificados como possíveis preditores de eventos neutropênicos, eles ainda necessitam serem validados em populações mais representativas e em estudos prospectivos antes de poderem ser usados na prática clínica (13,14).

Em muitos estudos a toxicidade da quimioterapia é analisada em termos de doses altas versus doses baixas sem uma regra geral que contemple os diferentes esquemas terapêuticos em uma escala. Na ausência de uma definição clara dos riscos atribuídos aos regimes de tratamento, os modelos preditivos de NF focalizam-se nos fatores de risco específicos do paciente e esses são provavelmente sub-ajustados.

Um estudo apresentou em seu modelo de predição uma lista de medicamentos citotóxicos associados freqüentemente com neutropenia. No entanto, mostrou-se difícil para prever o risco de neutropenia baseado num determinado esquema de tratamento e não considera a dinâmica de aparecimento de novos fármacos utilizados na combinação de tratamento quimioterápico (15).

Somente um estudo tentou classificar os diferentes medicamentos individualmente e de acordo com sua presumida toxicidade individual. Esse estudo retrospectivo determinou um escore com o objetivo de prever a duração da neutropenia em pacientes neutropênicos febris com diferentes tumores sólidos (16).

A maioria dos estudos de NF geralmente exclui tumores que podem eles próprios induzir ao aparecimento de neutropenia, tais como os tumores mielóides. Parece-nos assim interessante investigar também esses tumores hematológicos.

1 REVISÃO DA LITERATURA

1.1 FISIOPATOLOGIA

A quimioterapia citotóxica freqüentemente suprime o sistema hematopoiético, prejudicando assim, os mecanismos protetores do hospedeiro humano. Ela predispõe os pacientes com câncer a infecções ao suprimir a produção de neutrófilos e ao exercer efeito citotóxico no epitélio do trato alimentar (17).

Os neutrófilos são a primeira linha de defesa contra a infecção, pois representam o primeiro componente celular da resposta inflamatória e tem um papel chave na imunidade inata (18). Desse modo, a neutropenia impede a resposta inflamatória às infecções nascentes, permitindo a multiplicação e a invasão bacteriana.

Uma vez que a neutropenia reduz os sinais e sintomas de infecção, pacientes freqüentemente podem apresentar-se com febre como único sinal de infecção (19). A combinação de febre e neutropenia, a chamada neutropenia febril (NF) é uma complicação freqüente da quimioterapia e representa situação potencialmente ameaçadora à vida dos pacientes, requerendo imediata intervenção médica (20).

Pacientes com câncer e neutropenia podem desenvolver febre por várias razões, o que inclui causas não-infecciosas (por exemplo, alergia a medicamentos, reações às transfusões, toxicidade de medicamentos, ou ainda, resposta imunológica a transplante histologicamente incompatível) e causas infecciosas (por exemplo, infecções de corrente sanguínea relacionadas a cateter, infecções relacionadas à superfície muco-cutânea comprometida, e por fim, infecção devido ao ar contaminado ou contato com outras pessoas com infecções passíveis de transmissão). Assim, o risco de infecção nesses pacientes envolve a interação de 3 fatores: o estado de imunossupressão do paciente, as exposições ambientais e as anormalidades anatômicas que são suscetíveis a invasão microbiana (21).

1.2 TRATAMENTO E RESPOSTA CLÍNICA

Antes do advento do manejo atual da NF, as taxas de mortalidade se aproximavam de 80 %, particularmente quando associada com bacteremia causada por germes gram-negativos (22).

Atualmente, o tratamento para pacientes com NF é variável. A Sociedade Americana de Doenças Infecciosas (The Infectious Diseases Society of America-IDSA) publicou recomendações para a avaliação e o tratamento de pacientes neutropênicos febris com câncer (23).

Para a maioria dos pacientes com NF, hospitalização com administração de antibióticos parenterais permanece o cuidado padrão. Alguns pacientes de baixo-risco podem ser tratados com antibióticos orais de maneira ambulatorial, sendo que a adesão ao tratamento e o acompanhamento rigoroso desses pacientes é necessário (24, 25,26).

Os antibióticos devem ser escolhidos cuidadosamente, levando em consideração o perfil de infecção da instituição, a suscetibilidade antibiótica e os fatores específicos do paciente, tais como alergia aos fármacos e o potencial para toxicidade, em especial, a toxicidade renal advinda das interações dos medicamentos ou o excessivo nível sérico dos fármacos. Além disso, pacientes hospitalizados são expostos à patógenos adicionais e oportunistas, apresentando risco para infecções nosocomiais (19).

Apesar dessa cuidadosa abordagem, hospitalização com NF continua associada com importante mortalidade (8%) e com possíveis efeitos deletérios na resposta clínica dos pacientes, em função da descontinuidade do tratamento quimioterápico e o atraso ou redução de dose na administração do tratamento (1, 27,28).

O risco de infecção e a mortalidade aumentam com o grau e a duração dos episódios neutropênicos (29). Assim, o mais importante fator prognóstico em pacientes com NF é a recuperação da contagem de neutrófilos. A duração crítica da neutropenia é 7-10 dias, mas pode variar em função da natureza e da intensidade do esquema quimioterápico e de fatores ligados ao paciente, o que inclui a reserva de medula óssea, o tipo de câncer, as co-morbidades e a idade (29,30).

Um autor demonstrou uma correlação direta entre a duração da granulocitopenia e o risco de infecção. Nos pacientes em que a contagem de neutrófilos permaneceu abaixo de 1.0×10^9 /L por uma semana, a chance do desenvolvimento de infecção foi maior que 50%, e quando a duração da neutropenia aumentava, o risco aproximava-se de 100%. Além disso, este autor mostrou que os pacientes com baixa contagem de neutrófilos apresentavam uma taxa de mortalidade acima de 50% se a contagem continuasse a cair, enquanto os pacientes com aumentos de contagem tinham prognósticos mais favoráveis (30).

1.3 FATORES DE CRESCIMENTO

O uso profilático de fatores de crescimento hematopoiéticos (CSF) pode reduzir a severidade e a duração da NF (6,7,31,32,33,34,35). Assim, é de grande importância identificar tão logo possível, preferencialmente antes do início da quimioterapia, os pacientes que irão desenvolver NF.

Os fatores de crescimento hematopoiéticos são glicoproteínas que estimulam a proliferação de células progenitoras da medula óssea e a sua maturação a células sanguíneas circulantes diferenciadas (36).

Dois desses fatores - *granulocyte colony-stimulating factor* (G-CSF) e o *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor* (GM-CSF) - aumentam tanto a produção de elementos mielóides maduros quanto a função das células efectoras (37).

O G-CSF humano é um fator de crescimento hematopoiético que promove a proliferação e a diferenciação dos neutrófilos tanto *in vitro* (38) quanto *in vivo* (39). As células-alvo dessa molécula reguladora incluem um precursor ligado à linhagem neutrofílica e ao neutrófilo maduro. G-CSF também melhora as propriedades funcionais das células maduras ao aumentar a atividade fagocítica, a morte antimicrobiana e a citotoxicidade mediada por células e anticorpo-dependente (40).

Na prática clínica atual, a decisão de administrar ao paciente profilaxia com CSFs é baseada principalmente no potencial mielotóxico do esquema de quimioterapia (31). Apesar das controvérsias quanto as suas implicações econômicas, o uso de CSFs é recomendado pela Sociedade Americana de Oncologia Clínica (ASCO) quando o risco de desenvolver NF é de 20% ou mais (3).

Em algumas situações especiais, tais como idade acima de 65 anos, estado clínico deteriorado (poor performance status), tratamento prévio agressivo incluindo amplas áreas de irradiação, administração de quimioradioterapia combinada, citopenia devido ao comprometimento medular pelo tumor, doença avançada e sérias co-morbidades, o uso profilático de CSF é também recomendado, mesmo se o risco de neutropenia for menor que 20%.

Assim, a disponibilidade desses fatores de crescimento hematopoiéticos e a melhora na antibioticoterapia têm mudado muito a abordagem no manejo da neutropenia, ainda que essa complicação permaneça uma questão central na administração da quimioterapia do câncer (19).

1.4 FATORES DE RISCO E MODELOS PROGNÓSTICOS

Todos os pacientes que são tratados com quimioterapia estão em risco para o desenvolvimento de complicações neutropênicas, mas é difícil prever quais pacientes ou populações de pacientes estão em risco aumentado.

O desenvolvimento de modelos de predição clínica ou de risco para neutropenia febril baseados em fatores de risco deve possibilitar a identificação desses pacientes. Isso possibilita a aplicação mais dirigida e custo-efetiva de medidas de suporte médico, tais como os CSFs (13).

Estudos apresentaram alguns modelos de risco identificando muitos fatores como possíveis preditores de eventos neutropênicos (1,2,4,41,42,43,44,45). Nesses estudos, idade avançada, estado clínico, linfopenia, comprometimento medular, hipoalbuminemia, anemia, níveis de lactato desidrogenase (LDH), neutropenia no primeiro ciclo de quimioterapia, quimioterapia de alto risco e co-morbidades revelaram-se preditores significantes para neutropenia febril (NF).

Na maior parte dos estudos, somente alguns dos parâmetros foram estudados. A maioria dos modelos publicados não utiliza os mesmos fatores, leva em conta pacientes pré-tratados (profilaxia secundária) quando, na verdade, a informação de risco estimada deve vir antes de qualquer tratamento (19).

Além disso, esses estudos necessitam ser ainda validados em populações representativas e através de avaliação prospectiva para que possam ser utilizados na prática clínica.

Pacientes em que a neutropenia ocorreu no primeiro ciclo têm risco maior para complicações neutropênicas nos ciclos de quimioterapia subsequentes. Isso levou ao desenvolvimento de modelos condicionais que incluem os resultados do ciclo inicial como variáveis independentes ou preditores.

Os modelos condicionais que predizem NF, por exemplo, com base na contagem de neutrófilos do primeiro ciclo de quimioterapia são modelos confiáveis no seu poder preditivo, mas foram desenhados para populações específicas de pacientes, baseados em dados retrospectivos e de uso prático limitado, pois é precisamente no primeiro ciclo de quimioterapia que o risco de NF é mais alto (2,45,46,47). Isso é bem estabelecido para pacientes com linfoma não-Hodgkin tratados com quimioterapia (42).

Por essa razão, estratégias não-condicionais baseadas em fatores de risco pré-tratamento seriam preferíveis para determinar quais pacientes apresentam risco maior.

Os fatores de risco comuns para o desenvolvimento de neutropenia seguida a uma quimioterapia citotóxica e suas complicações podem ser classificados em três categorias: baseadas na doença, nas características do paciente e no tipo de tratamento.

1.5 FATORES DE RISCO ESPECÍFICOS DA DOENÇA

1.5.1 Tipo de tumor

Pacientes com tumores hematológicos têm maior risco para NF que pacientes com tumores sólidos, isso se deve tanto ao processo da doença subjacente quanto à intensidade do tratamento que é requerido (26). Consistente com essa afirmativa, uma análise de dados de pacientes hospitalizados com NF em 120 hospitais americanos mostrou que a mortalidade foi significativamente maior em pacientes com leucemia do que em pacientes com tumores sólidos ($p < .001$ para ambos) (1).

Tanto a doença avançada quanto a doença não-controlada foi preditor significativo de NF e das sérias complicações neutropênicas, incluindo a morte (4,49).

1.6 FATORES DE RISCO ESPECÍFICOS DO PACIENTE

1.6.1 Idade

O papel da idade foi investigado em vários estudos, em especial nos pacientes idosos, com idade de mais de 65 ou 70 anos.

Essa faixa etária parece ser um fator de risco para neutropenia e suas complicações (1,26,42,52,53). Idade avançada é um fator de risco independente importante porque os pacientes idosos são freqüentemente tratados com doses de quimioterapia mais baixas para diminuir a ocorrência de complicações neutropênicas (52).

Pacientes idosos podem tolerar menos a quimioterapia por dois motivos: 1 - Por prejuízo das funções orgânicas que podem alterar o metabolismo dos agentes quimioterápicos e 2 - pelas doenças associadas e reduzida reserva de medula óssea, os quais podem prejudicar a recuperação hematopoiética (46).

Uma vez que pacientes mais velhos com câncer podem obter o mesmo benefício com quimioterapia mais agressiva como os pacientes mais jovens (50), o controle eficaz do risco de neutropenia é importante para que se possa administrar doses plenas de quimioterapia nessa população.

Entretanto, freqüentemente os resultados são de difícil interpretação, pois a maior parte dos ensaios randomizados exclui os pacientes idosos dos programas de quimioterapia (51).

Além disso, a idade pode estar associada a outras características que alteram o risco. Alguns estudos, por exemplo, acharam que o estado clínico deteriorado (*poor status performance*) é um fator de risco significativo (54). Assim, a idade fisiológica do paciente melhor que a idade cronológica pode ser um preditor mais acurado do risco neutropênico.

1.6.2 Estado clínico

Três estudos mostraram que, associado à idade, o estado clínico comprometido é um fator de risco para neutropenia induzida por quimioterapia (41,54, 55).

1.6.3 Anormalidades Laboratoriais

A contagem de leucócitos e as análises bioquímicas podem indicar a extensão da doença, as co-morbidades, ou ainda, o impacto da quimioterapia citotóxica. Muitas dessas anormalidades laboratoriais tem sido identificadas como preditores. Níveis de hemoglobina <12g/dL são preditores de NF no ciclo 1 (42,43). Concentração de albumina sérica de 35 g/L ou menos, níveis de LDH acima da normalidade e comprometimento de medula óssea foram também apresentados como fatores de risco (2).

Três estudos demonstraram o valor preditivo do nadir na contagem de leucócitos no primeiro ciclo de quimioterapia (45,55,56) e a diminuição nos níveis de hemoglobina e plaquetas (55,56) para prever complicações neutropênicas nos ciclos subsequentes.

Outros estudos identificam a monocitopenia como preditor (57) e a linfopenia inicial no quinto dia de quimioterapia (D5) estando significativamente associado à NF (45,58,59). Ainda, vários outros marcadores biológicos são estudados como possíveis preditores de neutropenia e suas complicações (60, 61,62).

1.7 FATORES DE RISCO ESPECÍFICOS DO TRATAMENTO

A intensidade do esquema de quimioterapia específico é um dos determinantes primários do risco de neutropenia, com alguns regimes sendo mais mielotóxicos do que outros (45).

Doses altas de ciclofosfamida ou uso de etoposide, em pacientes com linfoma não-Hodgkin, têm sido identificados como preditores significantes para neutropenia febril (41). Quimioterapia de intensidade de dose alta foi identificada como fator de risco para neutropenia e suas complicações em pacientes idosos com linfoma não-Hodgkin (42,52).

Ao se buscar na literatura taxas de neutropenia associada aos esquemas de neutropenia, nota-se que essas são relatadas de modo infreqüente. Além disso, quando relatadas, as taxas para os mesmos esquemas variam muito, tornando-se difícil determinar o risco real (19,63,64).

Como vimos, o risco de neutropenia febril e suas complicações é também relacionado à fase da terapia, com o risco maior nos ciclos mais precoces. Em um estudo, em pacientes idosos com linfoma não-Hodgkin agressivo, 63% das mortes por toxicidade (em geral relacionada à neutropenia) ocorreram no primeiro ciclo de quimioterapia (65).

1.8 LIMITAÇÕES DOS MODELOS DE RISCO ATUAIS

Os modelos de predição clínica que têm sido desenvolvidos foram baseados em dados retrospectivos e com muitas limitações metodológicas. Um bom modelo clínico deve tentar reduzir os vieses estabelecendo as hipóteses ou proposições *a priori*, incluindo qualquer análise de subgrupo. Definir claramente a população em estudo, com critérios de inclusão e exclusão específicos e reduzindo a falta de dados. Os modelos devem ainda, ser validados num grupo diferente de pacientes dos quais eles foram desenvolvidos (13).

Os estudos revisados aqui são a rigor todos retrospectivos e a maioria não desenhados *a priori* para testar hipóteses.

Na sua grande maioria foram conduzidos em populações relativamente pequenas e nem sempre ajustados para diferentes variáveis.

Além disso, a maioria dos modelos não foi validada de forma independente, e os modelos que o fizeram, somente os modelos condicionais mostram-se confiáveis e adequados no seu poder preditivo (45,55,56).

1.9 MODELOS PARA ANÁLISE DE DADOS LONGITUDINAIS

Dados longitudinais compreendem observações repetidas no tempo em cada um de muitos indivíduos. Eles contrastam com dados transversais onde somente uma única resposta é disponível para cada pessoa. A análise estatística de dados longitudinais apresenta desafios e oportunidades especiais porque as respostas repetidas para um indivíduo tende a estar correlacionada com um outro.

Em muitos estudos, a questão científica pode ser formulada em termos estatísticos como uma regressão na qual pode ser estimada tanto de dados longitudinais ou transversais. Estudos longitudinais, entretanto, têm tipicamente duas importantes vantagens: poder aumentado e robustez para seleção de modelo (66).

É claro que há um custo analítico associado com dados longitudinais, a análise deve levar em conta a correlação nas observações repetidas para obter inferências válidas sobre os coeficientes de regressão. Ignorar correlação quando ela existe resulta em dois problemas: estimativa ineficiente dos parâmetros de regressão e, mais importante, inconsistentes estimativas de precisão (66).

Com observações independentes, os modelos lineares generalizados (GLMs) têm recentemente unificado os métodos de regressão para uma variedade de variáveis contínuas e discretas. Regressão logística para desfechos binários, regressão linear para desfechos contínuos, regressão de Poisson para variáveis quantitativas e alguns métodos de análise de sobrevivência são casos especiais (67).

O modelo de regressão logística tornou-se a ferramenta de análise padrão para desfechos binários, mas um ponto crucial nessas análises é que as observações sejam independentes uma da outra e se sabe que a violação dessa assumption resulta em inferência estatística inválida (68).

Diversos autores e livros-textos recomendam não tratar observações do mesmo *cluster* (agrupamento) como clínica, família, domicílios, pares de órgãos, salas de aula, etc. como se elas fossem independentes (69). Modelos que levam em conta a correlação extraem a quantidade apropriada de informação de dados correlacionados, assim, podemos dizer que eles podem mais eficazmente colocar em evidência diferenças significativas.

Em estudos longitudinais, cada *cluster* compreende observações/desfechos repetidos no tempo de um indivíduo. Para variáveis biológicas, o grau de correlação tende a ser maior para observações que são mais próximas no tempo do que aquelas que são longe (68,69).

1.9.1 Modelos estatísticos para dados correlacionados

Para analisar dados agrupados, deve-se modelar tanto para a regressão de y em x quanto a dependência *intra-cluster*. Há dois modelos estatísticos que levam em conta a correlação de diferentes maneiras e cujos parâmetros estimados têm diferentes interpretações: modelos marginais e modelos de efeito randômico (68).

No modelo marginal o efeito do tratamento – ou a regressão de y em x – é modelado separadamente da correlação *intra-cluster*. No modelo de efeito aleatório, se dirigem ambas as questões simultaneamente através de um único modelo (68).

No modelo marginal, a interpretação do parâmetro não depende do respectivo indivíduo, mas, melhor, é válida para toda a população de sujeitos potenciais no estudo e, na realidade, pondera o efeito do tratamento através de todos os sujeitos. Essa é a razão porque os parâmetros dos modelos marginais são também chamados parâmetros ponderados na população (*population-average models*) (70).

Com esse modelo estimamos os coeficientes de regressão e de correlação no nível da população. Como esses coeficientes representam relações entre proporções de resposta para a população, chamam-se também de marginais.

Nos modelos de efeito randômicos ou aleatórios, podem-se distinguir observações pertencendo ao mesmo ou a diferentes sujeitos, são utilizados para estimar efeitos específicos do sujeito. Os coeficientes estimados são ajustados para a heterogeneidade dos sujeitos, o qual pode ser atribuído à variáveis não medidas tais como predisposição genética e influências não-observadas de fatores do ambiente social (70).

Assim, os modelos de efeito randômico são mais úteis quando a inferência sobre os indivíduos é o maior interesse. Entretanto, a interpretação de um fator *intra-sujeito* tal como o tempo, é complicada pela perda de dados, pois o efeito do tempo inclui tanto componentes *intra-sujeito* quanto *entre-sujeitos*.

1.9.2 Equação de Estimativa Generalizada (GEE)

Como já exaustivamente apresentado na literatura estatística, os métodos epidemiológicos tradicionais tais como análise estratificada e modelos logísticos padrão para desfechos binários independentes, não são apropriados para desfechos binários correlacionados devido à dependência das medidas repetidas (70).

A abordagem através do modelo de equação de estimativa generalizada (GEE), é uma extensão dos modelos lineares generalizados (GLMs) desenvolvido para estimar parâmetros ponderados na população (*population-average parameters*) levando em conta a dependência entre as medidas repetidas. Facilita análise de regressão de variáveis

dependentes que não são normalmente distribuídas (gaussiana). Nesse modelo, a dependência ou correlação entre medidas repetidas é considerada pela estimativa robusta das variâncias dos coeficientes de regressão (71).

Na abordagem GEE, a dependência no tempo é tratada como uma *nuisance*, ou algo que se queira eliminar, e uma matriz de correlação de análise (*working correlation matrix*) para o vetor de observações repetidas de cada sujeito é especificada para avaliar a dependência entre as observações repetidas (71). A matriz de correlação é assumida ser a mesma para todos os sujeitos, refletindo a dependência ponderada (média) entre as observações repetidas nos sujeitos.

Várias estruturas de correlação de análise (*working*) podem ser especificadas, podem ser independentes, intercambiáveis (*exchangeable*), auto-regressivas e não-estruturadas. Uma matriz de correlação de análise intercambiável assume correlações uniformes através do tempo. Uma estrutura independente assume correlação zero entre as observações repetidas (71).

A literatura mostra que sob a assunção de perdas completamente aleatórias (randômicas) a abordagem GEE oferece estimativas consistentes dos coeficientes de regressão e de suas robustas variâncias mesmo se a matriz de correlação de análise assumida é mal-especificada (67,71).

Com desfechos binários repetidos, o modelo logístico padrão gera a mesmas estimativas ponderadas na população como a GEE. Entretanto, o erro-padrão dos modelos logísticos é enviesado porque a assunção de independência é violada. Modelos de regressão ignorando a dependência do tempo tendem a superestimar o erro-padrão das co-variáveis variando com o tempo e tendem a subestimar o erro-padrão das variáveis não variando com o tempo (70).

Os modelos GEE são desejáveis quando o foco da pesquisa está nas diferenças nos desfechos ponderados na população, enquanto os modelos de efeito randômico são preferidos quando o foco é na mudança na resposta (desfecho) dos sujeitos. Esse modelo pode também ser útil em modelar estudos controle em gêmeos, onde o maior interesse é a comparação intra-par através da exposição a pares discordantes. Por outro lado, a abordagem GEE é desejável quando o objetivo é fazer inferências sobre diferenças entre grupos (70).

Uma característica útil da abordagem GEE é que não é necessária a matriz de correlação de análise (*working correlation matrix*) ser corretamente especificada para obter uma estimativa consistente e assintoticamente gaussiana e para estimar a variância consistentemente. Entretanto, essa propriedade robusta do modelo se sustenta somente quando as perdas (*missing data*) são muito pequenas ou randômicas. Isso é esperado uma vez que a maioria das abordagens estatísticas dará estimativas inconsistentes quando os

dados não são perdidos aleatoriamente ao menos que a estrutura assumida seja correta (71).

1.9.3 Erro-padrão: estimativa baseada em modelo e baseada nos dados ou empírica

Duas versões de erro-padrão são disponíveis para acompanhar estimativas de GEE. O erro-padrão baseado em modelo é baseado na correlação estimada (intercambiável). O erro-padrão empírico ou robusto usa as variações reais nas estatísticas associadas ao *cluster*. Ao menos que os dados estejam esparsos, o erro padrão empírico é provável ser mais confiável do que o erro-padrão baseado em modelo. A concordância entre ambos sugere que a estrutura de correlação assumida é razoável (69).

1.9.4 Considerações da abordagem GEE

Para ajustar o modelo de Equação de Estimativa Generalizada (GEE), deve-se especificar o seguinte: 1- a função link a ser usada; 2- a distribuição da variável dependente (desfecho); 3- a estrutura de correlação da variável dependente (72).

A estimativa da variância pode ser enviesada quando o número de sujeitos dentro das quais as observações são aninhadas é pequeno. Autores sugerem que a estimativa da variância no GEE seja usada somente quando há mais do que 20 *clusters* (72).

Assim, a eficiência é ótima com a estrutura de correlação mais apropriada, especialmente se o número de *clusters* é relativamente pequeno. GEE oferece estimativas consistentes quando o número de *clusters* é grande, mesmo se a matriz de correlação não é especificada corretamente (72).

A abordagem GEE não modela variação entre-*clusters*, ao invés disso, ela se foca e estima a similaridade intra-*cluster*, e então utiliza essa correlação estimada para reestimar os parâmetros de regressão e calcular o erro-padrão (69).

Não há ainda testes universalmente aceitos para adequação de ajuste (*goodness of fit*) para uso em modelos GEE que extendam-se além de variáveis dependentes binárias (72). Um autor introduziu uma extensão simples da estatística R^2 para modelos GEE que é referido, assim, como R quadrado (R^2) marginal. O teste mede o melhoramento no ajuste entre o modelo estimado e o modelo intercepto (nulo) (73).

R^2 marginal é interpretado como a quantidade de variância no desfecho (variável resposta) que é explicada pelo modelo ajustado. Ele tem, a rigor, as mesmas propriedades das medidas R^2 dos modelos de regressão, com exceção que ele pode ter um valor menor que zero quando o modelo que é estimado não prediz melhor que o modelo intercepto (73).

Como descrito anteriormente, para melhor ajustar GEE, deve-se especificar a distribuição da variável dependente (desfecho), e se não há clareza na sua forma de distribuição, autores recomendam o uso de testes estatísticos para dirimir a dúvida (72).

Por fim, autores lembram para a forma da perda de dados na análise. O modelo GEE assume que os dados são perdidos aleatoriamente, e os resultados do modelo podem não ser interpretáveis se a redução nos dados esteja associada com uma das co-variáveis ou à variável dependente (72).

2 JUSTIFICATIVA

Muitos fatores de risco para neutropenia induzida pela quimioterapia e suas complicações médicas têm sido identificados e vários modelos de risco vêm sendo desenvolvidos.

Até o momento nenhum estudo desenvolveu um modelo de predição de NF usando uma classificação de mielotoxicidade dos agentes quimioterápicos. Ademais, não se conhece nenhum escore que possa ser generalizado para qualquer nova combinação de medicamentos num dado tratamento ou protocolo.

O uso de tais fatores de risco para identificar os pacientes que apresentam maior risco para neutropenia, dirigindo o uso profilático de fatores de crescimento hematopoiéticos para esses, contribui para empregar melhor os recursos, limitando-os aos pacientes que realmente necessitam.

Entretanto, a utilidade desses modelos é, até então, limitada pelos seus desenhos retrospectivos, pelas pequenas e específicas populações estudadas e pelos vários fatores de risco e métodos utilizados.

Para superar essas limitações, é necessário desenvolver um modelo de risco com registro prospectivo para vários tipos de tumor e que, além disso, seja construído com base na situação pré-tratamento do paciente, em especial, antes do primeiro ciclo de QT.

Por último, esse registro deve possibilitar o desenvolvimento de um escore de risco que possa ser incorporado na prática clínica.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Validar a classificação de toxicidade de um esquema de quimioterapia proposto por Lalami e colaboradores (16) adaptado para tumores hematológicos.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar a utilidade da classificação em um modelo de predição de risco para neutropenia febril de grau quatro nos tumores hematológicos;
- Desenvolver um escore de risco para uso clínico; e,
- Determinar a incidência de neutropenia febril nessa população de pacientes com tumores hematológicos.

REFERÊNCIAS

- 1.Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Cosler LE, Lyman GH. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer* 2006; 106: 2258-2266.

- 2.Intragumtornchai T, Sutheesophon J, Sutcharitchan P, Swasdikul D. A predictive model for life-threatening neutropenia and febrile neutropenia after the first course of CHOP chemotherapy in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2000; 37:351-360.

- 3.Smith TC, Khatcheressian J, Lyman GH, Ozer H, Armitage JO, Balducci L *et al.* 2006 Update of Recommendations for the Use of White Blood Cell Growth Factors: An Evidence-Based Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3187-3205.

- 4.Lyman GH, Dale DC, Friedberg J, Crawford J, Fisher RI. Incidence and predictors of low chemotherapy dose intensity in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: a nationwide study. *J Clin Oncol* 2004; 22:4302-4311.

- 5.Kwak LW, Halpern J, Olshen RA *et al.* Prognostic significance of actual dose intensity in diffuse large-cell lymphoma: results of a tree-structured survival analysis. *J Clin Oncol* 1990; 8:963-977.

- 6.Pettengell R, Gurney H, Radford JA, Deakin DP, James R, Wilkinson PM *et al.* Granulocyte colony-stimulating factor to prevent dose-limiting neutropenia in non-Hodgkin's lymphoma: a randomized controlled trial. *Blood* 1992; 80:1430-1436.

- 7.Green MD, Koelbl H, Baselga J, Galid A, Guillem V, Gascon P *et al.* A randomized double-blind multicenter phase III study of fixed-dose single-administration pegfilgrastim versus daily filgrastim in patients receiving myelosuppressive chemotherapy. *Ann Oncol* 2003;14:29-35.

- 8.Trillet-Lenoir V, Green J, Manegold C *et al.* Recombinant granulocyte colony stimulating factor reduces the infectious complications of cytotoxic chemotherapy. *Eur J Cancer* 1993; 29A:319-324.

- 9.Dale DC, McCarter GC, Crawford J, *et al.* Chemotherapy –induced neutropenia and associated complications in randomized clinical trials: an evidence-based review. *JNCCN* 2003; 1: 440-454.

- 10.Cosler LE, Calhoun EA, Agboola O, *et al.* Effects of indirect and additional direct costs on the risk threshold for prophylaxis with colony-stimulating factors in patients at risk for severe neutropenia from cancer chemotherapy. *Pharmacotherapy* 2004; 24:488-494.
- 11.Timmer-Bonte JN, de Boo TM, Smith HL, *et al.* Cost-effectiveness of adding granulocyte colony-stimulating factor to primary prophylaxis with antibodies in small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2991-2997.

12. Vogel CL, Wojtukiewicz MZ, Carroll RR, *et al.* First and subsequent cycles use of pegfilgrastim prevents febrile neutropenia in patients with breast cancer: A multicenter, double-blind, placebo-controlled phase III study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1178-1184.
13. Lyman GH, Lyman CH, Agboola O. Risk models for predicting chemotherapy-induced neutropenia. *The Oncologist*. 2005;10:427- 437.
14. Lyman, G. H., Kuderer, N., Crawford, J., and *et al.* Validation of a risk model for early neutropenic complications in patients receiving cancer chemotherapy. Abstract of the 18th MASCC International Symposium. *Support Care Cancer* 2006; 14: 687.
15. Blay JY, Ray-Coquard I, Mermet C, Maugard C, Ravaud A, Malet M, *et al.* A multicentric prospective study of prognostic factors for febrile neutropenia after chemotherapy in general and cancer hospitals. *J Clin Oncol* 1997; 16: 56a.
16. Lalami Y, Paesmans M, Muanza F, Barette M, Plehiers B, Dubreucq L *et al.* 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; 17:507-514.
17. Segal BH, Walsh TJ, Holland SM: Infections in the cancer patients, in DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA (eds): *Cancer : Principles and Practice of Oncology* (ed 6). Philadelphia, PA, Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
18. Donnelly JP, De Pauw BE: Infections in the Immunocompromised Host: General Principles, in: Mandell G, Dolin R, Bennett J (eds): *Principles and Practice of Infectious Diseases*. (ed online). Section B, Chap 306: 3421-3427, Elsevier Ltd., 2005.
19. Crawford J, Dale DC, Lyman GH. Chemotherapy-Induced Neutropenia. Risks, consequences, and new directions for its management. *Cancer* 2004; 100:228-37.
20. Pizzo PA. Fever in immunocompromised patients. *N Engl J Med* 1999; 341:893-900.
21. Baden LR, Rubin, RH. Fever, Neutropenia, and the second law of thermodynamics. *Ann Intern Med* 2002; 137: 123-124.
22. Bryant RE, Hood AF, Hood CE, Koenig MG. Factors affecting mortality of gram-negative rod bacteremia. *Arch Intern Med* 1971; 127: 120-128.
23. Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients: recommendations of CDC, the Infectious Disease Society of America, and the American Society of Blood and Marrow Transplantation. *MMWR* 2000;49: 1-128.

24. Talcott JA, Finberg R, Mayer RJ, Goldman L. The medical course of cancer patients with fever and neutropenia. Clinical identification of a low-risk subgroup at presentation. *Arch Intern Med* 1988; 148:2561-2568.
25. Rolston KV. New trends in patients management: risk-based therapy for febrile patients with neutropenia. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 515-521.
26. 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: 3038-3051.
27. Caggiano V, Weiss RV, Rickert TS, Linde-Zwirble WT. Incidence, cost, and mortality of neutropenia hospitalization associated with chemotherapy. *Cancer* 2005; 103: 1916-1924.
28. Chrischilles E, Link B, Scott S, Delgado DJ, Fridman M. Factors associated with early termination of CHOP, and its association with overall survival among patients with intermediate-grade non-Hodgkin's lymphoma (NHL). Abstract 1539. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21:385a.
29. Bodey GP. Infection in cancer patients: a continuing association. *Am J Med* 1986; 81: 11-26.
30. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ. Quantitative relationships between circulating leucocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1966; 64:328-340.
31. Crawford J, Ozer H, Stoller R, Johnson D, Lyman G, Tabbara I *et al.* Reduction by granulocyte colony-stimulating factor of fever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1991; 325:164-170.
32. Clark OAC, Lyman GH, Castro AA, Clark, LGO, Djulbegovic, B. Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4198-4214.
33. Bohlius J, Reiser M, Schwarzer G, Engert A. Impact of granulocyte colony-stimulating factor (CSF) and granulocyte-macrophage CSF in patients with malignant lymphoma: a systematic review. *Br J Haematol* 2003; 122:413-23.
34. Berghmans T, Paesmans M, Lafitte JJ, Mascaux C, Meert AP, Jacquy C, *et al.* Therapeutic use of granulocyte and granulocyte-macrophage colony stimulating factors in febrile neutropenic cancer patients. A systematic review of the literature with meta-analysis. *Support Care Cancer* 2002; 10:181-188.

35. Lyman GH, Kuderer NM, Djulbegovic B. Prophylactic granulocyte colony-stimulating factor in patients receiving dose-intensive cancer chemotherapy: a meta-analysis. *Am J Med* 2002; 112:406-411.
36. Metcalf D. The colony-stimulating factors: discovery, development, and clinical applications. *Cancer* 1990; 65:2185-2195.
37. Gropman JE, Molina JM, Scadden DT. Hematopoietic growth factors: biology and clinical applications. *N Engl J Med* 1989; 321: 1449-1459.
38. Souza LM, Boone TC, Gabilove J, *et al.* Recombinant human granulocyte colony-stimulating factor: effects on normal and leukemic myeloid cells. *Science* 1986; 232: 61-65.
39. Cohen AM, Zsebo KM, Inoue H, *et al.* In vivo stimulation of granulopoiesis by recombinant human granulocyte colony-stimulating factor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 2484-2488.
40. Platzer E, Welte K, Gabilove J, *et al.* Biological activities of human pluripotent hematopoietic colony-stimulating factor on normal and leukemic cells. *J Exp Med* 1985; 162: 1788-17801.
41. Voog E, Bienvenu J, Warzocha K, *et al.* Factors that predict chemotherapy-induced myelosuppression in lymphoma patients: role of the tumor necrosis factor ligand-receptor system. *J Clin Oncol* 2000; 18: 325-331.
42. Lyman GH, Morrison VA, Dale DC, Crawford J, Delgado DJ, Fridman M. Risk of febrile neutropenia among patients with intermediate-grade non-Hodgkin's lymphoma receiving CHOP chemotherapy. *Leuk Lymphoma* 2003; 44:2069-2076.
43. Morrison VA, Caggiano V, Fridman M, *et al.* A model to predict chemotherapy-related severe or febrile neutropenia in cycle one among breast cancer and lymphoma patients. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 23: 742.
44. Ray-Coquard I, Borg C, Bachelot T, Sebban C, Philip I, Clapisson G, *et al.* Baseline and early lymphopenia predict for the risk of febrile neutropenia after chemotherapy. *Br J Cancer* 2003; 88: 181-186.
45. Blay JY, Chauvin F, Le Cesne A, Anglaret B, Bouhour D, Lasset C, *et al.* Early lymphopenia after cytotoxic chemotherapy as a risk factor for febrile neutropenia. *J Clin Oncol* 1996;14: 636-643.
46. Rabinowitz AP, Weiner NJ, Tronic BS, Fridman M, Liberman RF, Delgado DJ. Severe neutropenia in CHOP occurs most frequently in cycle 1: A predictive model. *Leuk Lymphoma* 2006; 47:853-858.

- 47.Rivera E, Haim EM, Fridman M, Frye D, Hortobagyi GN. First-cycle absolute neutrophil count can be used to improve chemotherapy-dose delivery and reduce the risk of febrile neutropenia in patients receiving adjuvant therapy: a validation study. *Breast Cancer Res.* 2003; 5: 114-120.
- 48.Ozer H. New directions in the management of chemotherapy-induced neutropenia: Risk models, special populations, and quality of life. *Semin Oncol* 2003; 30:18-23.
- 49.Gonzales-Barca E, Fernandez-Sevilla A, Carratala J, *et al.* Prognostic factors influencing mortality in cancer patients with neutropenia and bacteremia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999; 18: 539-544.
- 50.Balducci L, Repetto L. Increased risk of myelotoxicity in elderly patients with non-Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2004; 100: 6-11.
- 51.Balducci L. The geriatric cancer patient: equal benefit from equal treatment. *Cancer Control* 2001; 8: 1-25.
- 52.Morrison VA, Picozzi V, Scott S, Pohlman B, Dickman E, Lee M, *et al.* The impact of age on delivered dose intensity and hospitalizations for febrile neutropenia in patients with intermediate-grade non-Hodgkin's lymphoma receiving initial CHOP chemotherapy: a risk factor analysis. *Clin Lymphoma* 2001; 2: 47-56.
- 53.Lyman GH, Delgado DJ. Risk and timing of hospitalization for febrile neutropenia in patients receiving CHOP, CHOP-R, or CNOP chemotherapy for intermediate-grade non-Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2003; 98: 2402-2409.
- 54.Wilson-Royalty M, Lawless G, Palmer C, Brown R. Predictors for chemotherapy-related severe or febrile neutropenia: a review of the clinical literature. *J Oncol Pharm Pract.* 2002; 7: 141-147.
- 55.Silber JH, Fridman M, DiPaola RS, Erder MH, Pauly MV, Fox KR. First-cycle blood counts and subsequent neutropenia, dose reduction, or delay in early-stage breast cancer therapy. *J Clin Oncol* 1998; 16:2392-2400.
- 56.Savvides P, Terrin N, Erban J, *et al.* Development and validation of a patient-specific predictive instrument for the need for dose reduction in chemotherapy for breast cancer: a potential decision aid for the use of myeloid growth factors. *Support Care Cancer* 2003; 11: 313-320.
- 57.Kondo M, Oshita F, Kato Y, Yamada K, Nomura I, Noda K. Early monocytopenia after chemotherapy as a risk factor for neutropenia. *Am J Clin Oncol* 1999; 22:103-105.

58. Choi CW, Sung HJ, Park KH, Yoon SY, Kim SJ, Oh SC *et al.* Early lymphopenia as a risk factor for chemotherapy-induced febrile neutropenia. *Am J Hematol* 2003; 73:263.
59. Borg C, Ray-Coquard I, Philip I, Clapisson G, Bendriss-Vermare N, Menetrier-Caux C *et al.* CD4 lymphopenia as a risk factor for febrile neutropenia and early death after cytotoxic chemotherapy in adult patients with cancer. *Cancer* 2004; 101:2675-80.
60. Karan MA. Predictive value of higher plasma interleukin-6 levels in patients with febrile neutropenia. *Arch Med Res* 2002; 33:557-561.
61. Lehrnbecher T, Venzon D, de Haas M, Chanock SJ, Kuhl J. Assessment of measuring circulating levels of interleukin-6, interleukin-8, C-reactive protein, soluble Fc gamma receptor type III, and mannose-binding protein in febrile children with cancer and neutropenia. *Clin Infect Dis* 1999; 29:414-419.
62. Lilienfeld-Toal M, Dietrich MP, Glasmacher A, Lehmann L, Breig P, Hahn C *et al.* Markers of bacteremia in febrile neutropenic patients with hematological malignancies: procalcitonin and IL-6 are more reliable than C-reactive protein. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004; 23:539-544
63. Ray-Coquard I, Ghesquiere H, Bachelot T, Borg C, Biron P, Sebban C, *et al.* Identification of patients at risk for early death after conventional chemotherapy in solid tumours and lymphomas. *Br J Cancer* 2001; 85: 816-822.
64. Velasquez WS, Cabanillas F, Salvador P, McLaughlin P, Fridrik M, Tucker S *et al.* Effective salvage therapy for lymphoma with cisplatin in combination with high-dose Ara-C and dexamethasone (DHAP). *Blood* 1988; 71:117-122.
65. Gomez H, Hidalgo M, Casanova L, *et al.* Risk factors for treatment-related death in elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma: results of a multivariate analysis. *J Clin Oncol.* 1998; 16: 2065-2069.
66. Zeger SL, Liang KY. An overview of methods for the analysis of longitudinal data. *Statistics in Medicine* 1992; 11: 1825-1839.
67. Zeger SL, Liang KY, Albert PS. Models for longitudinal data: A generalized estimating equation approach. *Biometrics* 1988; 44: 1049-1060.
68. Liang KY, Zeger SL. Regression analysis for correlated data. *Annu Rev Pub Health* 1993; 14:4 3-68.
69. Hanley JA, Negassa A *et al.* Statistical analysis of correlated data using generalized estimating equations: an orientation. *Am J Epidemiol* 2003; 157 (4):364-375.

70. Hu FB, Goldberg J *et al.* Comparison of population-averaged and subject-specific approaches for analyzing repeated binary outcomes. *Am J Epidemiol* 1998; 147 (7):694-703.

71. Zeger SL, Liang KY. Longitudinal data analysis for discrete and continuous outcomes. *Biometrics* 1986; 42:121-130.

72. Ballinger GA. Using generalized estimating equations for longitudinal data analysis. *Organizational Research Methods* 2004; 7 (2): 127-150.

73. Zheng B. Summarizing the goodness of fit of generalized linear models for longitudinal data. *Stat Med* 2000; 19:1265-1275.

APÊNDICE A – ARTIGO ORIGINAL

A general chemotherapy myelotoxicity score to predict febrile neutropenia in hematological malignancies

M. Moreau^{1*}, J. Klastersky¹, A. Schwarzbald², F. Muanza¹, A. Georgala¹, M. Aoun¹, A. Loizidou¹, M. Barette¹, S. Costantini³, M. Delmelle¹, L. Dubreucq¹, M. Vekemans¹, A. Ferrant³, D. Bron¹ & M. Paesmans¹

¹Datacentre, Institut Jules Bordet, Brussels, Belgium; ²Service of Internal medicine, Federal University of Rio Grande do Sul, Rio Grande do Sul, Brazil; ³Service d'Hématologie, Cliniques Universitaires Saint-Luc, Brussels, Belgium

Received 8 April 2008; revised 20 August 2008; accepted 3 September 2008

Background: Chemotherapy-induced neutropenia is the most common adverse effect of chemotherapy and is often complicated by febrile neutropenia (FN). The objective of this study is to validate a classification of aggressiveness of a chemotherapy regimen and to evaluate its usefulness in a risk prediction model of FN in patients with hematological cancer at the beginning of a chemotherapy cycle.

Patients and methods: Two hundred and sixty-six patients were prospectively enrolled and followed during 1053 cycles. Relevant patient informations were collected at the beginning of the first cycle and the number of days of FN were counted in the follow-up [dichotomized (no FN versus ≥ 1 day of FN)].

Results: Aggressive chemotherapy regimen is the major predictor of FN [odds ratio 5.2 (3.2–8.4)]. The other independent predictors are the underlying disease, an involvement of bone marrow, body surface ≤ 2 m², a baseline monocyte count $<150/\mu\text{l}$ and the interaction between the first cycle in the same treatment line and a baseline hemoglobin dosage. A rule of prediction of FN was computed with these characteristics: sensitivity 78.6%, specificity 62.3%, positive predictive value 42.7% and negative predictive value 89.1%.

Conclusion: Further studies are needed to validate this score.

Key words: chemotherapy, febrile neutropenia, hematological malignancies, myelotoxicity score, prediction, risk model

background

Chemotherapy-induced neutropenia (CIN) is one of the most common serious adverse effects of cancer chemotherapy, often complicated by febrile neutropenia (FN), with an incidence rate per cycle going up to 33% or more in some hematological cancers [1]. In addition to a mortality risk $\sim 5\%$ in nonselected patient populations, FN is associated with quality-of-life deterioration, increased treatment costs and may lead to a dose reduction or delay of subsequent chemotherapy regimen, possibly jeopardizing the cure rates and long-term survival. As the prophylactic use of colony-stimulating factors (CSFs) may reduce the risk of FN [2, 3], it is of great importance to identify, as soon as possible after or even before the start of chemotherapy, patients who might develop FN [4]. Although some risk models have been developed and many factors identified as possible predictors of neutropenic events, they still need to be validated in large-scale prospective studies [4, 5] before their use in practice. Conditional models which predict FN occurrence on the basis of the nadir of the absolute

neutrophil count (ANC) after the first cycle can be reliable models in their predictive power [1, 5–7] but were developed for specific populations and on the basis of the retrospective datasets. Moreover, their practical usefulness is limited as the risk of FN is precisely the highest during the first cycle. In the current clinical practice, the decision to use CSF as prophylaxis is mainly on the basis of the myelosuppressive potential of a chemotherapy regimen [8, 9]. Prophylactic use of CSF is recommended by the American Society of Clinical Oncology [4] and more recently by the European Organisation for Research and Treatment of Cancer [10] when the risk to develop FN is expected to be at least 20%. In some circumstances, the prophylactic use of CSF is also recommended, even if the risk estimate of FN of the chemotherapy regimen does not reach the threshold of 20% [4]. These guidelines provide also a risk estimate of FN for a list of common regimens but no information is available for many other combinations. In many studies, the aggressiveness of the chemotherapy is analyzed in terms of high versus low dose for a particular drug, without integrating the information at the level of a combination. One study presented a list of drugs associated with very frequent neutropenia [11] but it does not help to predict the risk of neutropenia of a given regimen. In

*Correspondence to: Dr M. Moreau, Institut Jules Bordet, Rue Héger Bordet 1, 1000 Brussels. Tel: +32 2/5413056; Fax: +32 2/5413397 or +32 2/5386551; E-mail: michel.moreau@bordet.be

a previous study from our group, we computed a classification score for a regimen combining the supposed individual aggressiveness of each drug in the regimen to predict the further duration of neutropenia [12] in patients with fever. However, this was done in patients with solid tumors only; it appeared interesting to extend our work to a population with hematological tumors.

The objective of the present paper is to test this aggressiveness score [12], adapted and extended for hematological cancers after a review of the specific cytotoxic drugs used and to evaluate its usefulness for prediction of the development of FN.

patients and methods

Patients older than 16 years, with hematological cancer of any type, scheduled to start a new chemotherapy line, were prospectively enrolled and followed at 'Institut Jules Bordet' and 'Cliniques Universitaires St-Luc', in Belgium, from 2001 to 2005. The Institutional Ethical Review Board approved the study and the patients signed an informed consent form before inclusion. Among the 266 enrolled patients, 66 (22.9%), 116 (43.6%) and 89 (33.5%) were followed, respectively, during one cycle, two to four cycles and more than four cycles, adding up to 1053 cycles. Baseline patient's characteristics were noted including sex, age, diagnosis and comorbidities. On day 1 of each cycle, additional variables were collected, such as Karnofsky index, treatment stage, administration of concomitant radiotherapy, detailed chemotherapy regimen, as well as complete blood counts (white blood cells, neutrophil, lymphocyte, monocyte and platelets count, hemoglobinemia, albuminemia and C-reactive protein (CRP) value) and body temperature. Recent history of deep fungal infection (12 months before the beginning of the chemotherapy), mucocutaneous infection or neutropenia (2 months before the beginning of chemotherapy) was also recorded. For hospitalized patients, the temperature was recorded every day and differential blood counts were reassessed every 2 days. The outpatients were advised to consult in case of fever and at this occasion hematological counts were always assessed.

We used as end point the occurrence of FN (i.e. fever $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ once or $\geq 38^{\circ}\text{C}$ on two occasions in association with an ANC < 500 cells/ μl with or without infection) in a period of 45 days after the beginning of chemotherapy.

More than 100 chemotherapy regimens were used in the patients' population. They were scored according to the methodology presented by Lalami et al. [12]. In this system (Table 1), a weight is assigned to each drug according to its expected frequency of severe neutropenia (0 unusual; 1 very rare; 2 rare; 3 frequent; 4 very frequent). This weight was determined using data on the basis of single drug therapy [12]. For some cytotoxic agents, for which myelotoxicity is strongly related to the dose, high doses were defined as adriamycin >90 mg/ m^2 , cyclophosphamide >1000 mg/ m^2 , ifosfamide >9000 mg/ m^2 , cytarabine >1000 mg/ m^2 [11] and etoposide >100 mg/ m^2 . Because this classification has been established for individual agents and because doses are usually reduced when used in combination, the regimen's score was defined as the mean of the individual agent's weights. The denominator was defined as the number of agents received by the patient (even agents with an individual score of zero) except the corticosteroids. Finally, after preliminary statistical analysis, the different chemotherapy regimens scores were divided in two categories [very frequently aggressive (≥ 3) versus not frequently aggressive (< 3)].

Baseline neutropenia, lymphopenia, monocytopenia and thrombocytopenia were defined as a count $< 1000/\mu\text{l}$, $700/\mu\text{l}$, $150/\mu\text{l}$ and $150000/\mu\text{l}$, respectively, before the chemotherapy.

For CRP, albumin and hemoglobin, the cut-offs used were, respectively, 10 mg/l, 3 g/dl and 10–12 g/dl.

Other variables were underlying disease in six categories [chronic myelogenous leukemia (CML), acute myelogenous leukemia (AML), acute lymphocytic leukemia, lymphoma, myeloma and other], body area, prophylactic administration of CSFs, administration of prophylactic antimicrobial drugs or immunoglobulins, immunosuppressive treatment, concomitant radiotherapy, stem-cell transplantation, presence of an i.v. catheter, first cycle of a chemotherapy line or first cycle following diagnosis, treatment setting (induction, reinduction, consolidation, intensification) and bone marrow involvement (considering it negative for patients with CML or AML in complete remission).

Table 1. Individual scores of chemotherapy agents^a

Score 0	Score 1	Score 2	Score 3	Score 4
Asparaginase	6-Thioguanin	Actinomycin D	2-CDA	Adriamycin >90 mg/ m^2
Bleomycin	5-fluorouracil	Dacarbazine	Adriamycin ≤ 90 mg/ m^2	Busulfan
Fametyl	Cisplatin	Fludarabin	Alimta	Carmustine
Rituximab	Gemcitabine	Mechloorethamin	Amsacrin	Cyclophosphamide >1 g/ m^2
Methotrexate + leucovorin	Chlorambucil	Melphalan ≤ 70 mg/ m^2	Bendamustin	Cytarabin (Ara C) >2 g/ m^2
STI 571	Vindesine	Mitomycin C	Camptothecin	Docetaxel
Thalidomide	Vinorelbin	Mitoxantron	Carboplatin	Etoposide >100 mg/ m^2
Tretinoide	Thiotepa	Purinethol	Cyclophosphamide ≤ 1 g/ m^2	Gemtuzumab
Bortezomib	Hydroxyurea	Procarbazine	Cytarabin (Ara C) ≤ 2 g/ m^2	Idarubicin
Vincristine		Temozolomid	Daunorubicin	Ifosfamide >9 g/ m^2
Campath		Vinblastin	Epirubicin	Melphalan >70 mg/ m^2
			Etoposide ≤ 100 mg/ m^2	Topotecan
			Ifosfamide ≤ 9 g/ m^2	
			Oxaliplatin	
			Teniposid	

A weight (0–4) is assigned to each drug according to its expected frequency of severe neutropenia (0 unusual, 1 very rare, 2 rare, 3 frequent, 4 very frequent). This weight was determined using data on the basis of single drug therapy.

^aDrugs actually used in the study are given in bold.

statistical analysis

The relationship between our outcome and our covariates was analyzed using the generalized estimating equation (GEE) [13]. GEE is well adapted to our data since it takes into account the repetition of the outcome measurement in the follow-up of several cycles and the covariates by adding a correlation matrix of the outcomes on the same individual in the regression model. This correlation matrix includes an estimation of the correlation coefficients between the different time points within one patient. An accessible description of this method is given in Hanley et al. [14].

Variables potentially associated with the considered outcome were examined first in univariate GEE analyses. In order to adjust for potential confounding, we also fitted multivariate GEE models using a forward procedure. The covariates were added one by one according to their statistical significance. The criterion for variable removal and entry was set up to 0.10 and 0.05, respectively. The goodness of fit of the models was assessed by a R^2 measure proposed by Zheng [15]: a value of one meaning

that the model fit exactly the data (perfect model) and a value of zero meaning that the model is useless.

In all GEE analyses, we used the empirical instead of the model-based standard errors since they are more robust against misspecification of the correlation structure.

All analyses were carried out using SAS software version 9.0 (SAS, Cary, NC) and SPSS 14.0.

results

We excluded 36 cycles for the analysis of FN because of insufficient follow-up duration (<15 days). Most of the 266 patients were <60 years, had no acute primary disease and had no coexisting comorbidities. More than 60% had a lymphoma or an Hodgkin's disease or an AML. Few patients received more than four courses of chemotherapy. The first column of Table 2 presents the characteristics of the 1017 cycles. Many different

Table 2. Potential predictors of febrile neutropenia

Predictors	Febrile neutropenia				
	n (%)	OR	Upper 95% CI	Lower 95% CI	α
≤60	686 (67.5)	1.64	1.09	2.49	0.0190
Induction	392 (38.5)	0.63	0.45	0.87	0.0051
First cycle of a line	547 (53.8)	4.40	3.48	5.56	<0.0001
First cycle of patient	137 (13.3)	1.40	1.07	1.84	0.0159
Stem-cell transplantation	169 (16.6)	4.36	2.93	6.50	<0.0001
Very aggressive chemotherapy	415 (40.8)	9.79	6.71	14.30	<0.0001
Previous chemotherapy very aggressive		2.51	1.73	3.65	<0.0001
Previous chemotherapy aggressive		1.45	1.00	2.11	0.0514
Previous chemotherapy not aggressive		1			
Concomitant radiotherapy	66 (6.7)	2.29	1.40	3.75	0.0009
Prophylactic CSF administration	491 (48.5)	1.54	1.10	1.98	0.004
Other immunosuppressor administration	78 (7.7)	2.61	1.58	4.29	0.0002
Prophylactic antimicrobial agents	647 (63.6)	4.52	3.14	6.50	<0.0001
IG administration	94 (9.2)	2.75	1.75	4.33	<0.0001
Baseline lymphopenia	343 (33.7)	1.21	0.94	1.55	0.1453
Baseline monocytopenia	285 (28.0)	2.12	1.49	3.04	<0.0001
Baseline neutropenia	106 (10.4)	2.84	1.81	4.47	<0.0001
Baseline elevated CRP	116 (10.4)	1.37	0.86	2.18	0.1826
Baseline anemia (hb <12)	727 (71.5)	1.75	1.27	2.40	0.0006
Baseline low platelets count	359 (35.3)	2.01	1.52	2.67	<0.0001
Baseline elevated LDH	791 (77.8)	0.88	0.44	1.75	0.7140
PS ≤70	288 (29.1)	1.26	0.86	1.83	0.2391
PS = 80	206 (20.8)	0.94	0.64	1.38	0.7338
PS = 90	255 (25.8)	0.95	0.65	1.38	0.7851
PS = 100	241 (24.3)	1			
Bone marrow involvement	255 (25.1)	1.54	1.11	2.12	0.0088
AML	188 (18.5)	8.87	5.00	15.74	<0.0001
CML	26 (2.6)	12.11	3.73	39.29	<0.0001
ALL	91 (8.9)	2.24	1.12	4.48	0.0226
Other	64 (6.3)	1.50	0.62	3.65	0.3694
Lymphoma and Hodgkin's disease	521 (51.2)	0.72	0.42	1.24	0.2354
Myeloma	127 (12.5)	1			
Body area ≤2 m ²	896 (88.1)	1.82	1.17	2.83	0.0084

For each predictor, the ORs and their 95% CIs were calculated by univariate GEE (columns 3–6). The prevalence in the database is given in the second column.

OR, odds ratio; CI, confidence interval; CSF, colony-stimulating factor; IG, immuno-globulin; CRP, C-reactive protein; Hb, hemoglobin; LDH, lactate dehydrogenase; PS, performance status; AML, acute myelogenous leukemia; CML, chronic myelogenous leukemia; ALL, acute lymphocytic leukemia.

regimens were used but almost half of them (46.7%) were cyclophosphamide–adriamycin–vincristine (17.2%), adriamycin–vincristine (6.6%), cisplatin–cytarabine (5.6%), cyclophosphamide–adriamycin–bleomycin–vincristine–etoposide–procarbazine (4.3%), cytarabine–amsacrine (4.4%), melphalan (4.5%) or carmustine–cytarabine–etoposide–melphalan (4.1%). About 40% of all regimens were classified as very aggressive chemotherapy.

According to the underlying disease, the percentage of FN varies from 20.0% in lymphoma and Hodgkin's disease, 25.1% in myeloma to >80.0% in CML. All together, more than one-third of the cycles (35.3%) were followed by a febrile neutropenic episode. Most of the febrile neutropenic episodes did not exceed 7 days (74.7%) and occurred following the first cycles of a chemotherapy line.

In univariate analysis (columns 2–5 of Table 2), the most important potential risk factor for FN during the follow-up of one chemotherapy cycle was the underlying disease (CML and AML) with odds ratios (ORs) of 12.1 and 8.9, respectively, using patients with myeloma as reference. A high chemotherapy score was also strongly associated with FN with an OR of 9.8 [95% confidence interval (CI) 6.7–14.3] as well as the first cycle of a new treatment line [OR 4.4 (95% CI 3.5–5.6)].

The final model is presented in Table 3: the aggressiveness of the chemotherapy was one of the major independent predictors of FN with a risk for a patient receiving a very aggressive chemotherapy to develop a FN multiplied by >5 [OR 5.2 (95% CI 3.2–8.4)], compared with those not receiving an aggressive chemotherapy. The other independent predictors of FN are the underlying disease, a baseline monocyte count <150/μl [OR 1.7

(1.1–2.4)], a bone marrow involvement [OR 2.2 (1.4–3.4)], the interaction between a baseline hemoglobinemia and the first cycle of a treatment line, body surface >2 m² [OR 2.0 (1.1–3.7)] and stem-cell transplantation [OR 2.44 (1.3–4.6)]. The R² of the model is 0.47. The predictor which explains best the occurrence of FN is the chemotherapy score with a baseline R² of 0.32, the remaining (0.15) being explained by all other variables. In this model, 79 cycles (7.8%) were excluded because of missing data for at least one of the covariates.

We used the estimates of the regression coefficients obtained in the model to compute a second score to predict FN. The Table 4 shows the weights given to the different items of the score. The maximum computed score is 35 (the higher the score, the higher the probability of FN). A cut-off of 15 for the first cycles and 10 for the other cycles were chosen by optimizing the area under the receiver operating characteristic curve in order to improve the characteristics of the test in the different subgroups. As the test is not useful in AML, its general characteristics are computed without AML. With these cut-offs, the test obtains a general sensitivity of 78.6%, a specificity of 62.3%, a positive predictive value of 42.7%, a negative predictive value of 89.1% and overall misclassification of 33.4% (Table 5). With the use of such a score, the administration of CSF would increase only a little (absolute increase of 2%) but better targeted to patients needing it.

conclusions

The incidence of chemotherapy-induced FN can vary from 9% [16] in a nonselected patients population including patients

Table 3. Baseline model for febrile neutropenia (R² = 0.47) (n = 938)

Predictors	OR	Lower 95% CI	Upper 95% CI	α
Very aggressive chemotherapy	5.15	3.16	8.39	<0.0001
AML ^a	6.04	2.62	13.89	<0.0001
CML ^a	8.86	1.28	61.34	0.027
ALL ^a	4.19	1.93	9.08	0.0003
Lymphoma and Hodgkin's disease ^a	2.29	1.16	4.54	0.0176
Other diagnosis ^a	1.78	0.69	4.59	0.23
Baseline monocytes count <150/μl	1.66	1.12	2.46	0.012
First cycle of a line and baseline Hb dosage <10 g/dl ^b	8.22	3.16	21.43	<0.0001
First cycle of a line and baseline Hb dosage between 10 and 12 g/dl ^b	8.20	3.34	20.13	<0.0001
First cycle of a line and normal baseline Hb ^b	5.59	2.21	14.14	0.0003
Other cycles and baseline Hb dosage <10 g/dl ^b	5.83	2.29	14.84	0.0002
Other cycles and baseline Hb dosage between 10 and 12 g/dl ^b	4.24	1.64	10.94	0.0028
Stem-cell transplantation	2.44	1.28	4.64	0.0068
Bone marrow involvement	2.18	1.41	3.39	0.0005
Body surface ≤2 m ²	1.97	1.05	3.68	0.034

The model is adjusted for prophylactic antimicrobial drug administration and prophylactic administration of CSF. Variables added in the forward procedure: prophylactic administration of IG, prophylactic administration of CSF, other immunosuppressor administration, baseline lymphocyte count <700, baseline monocyte count <150, baseline CRP dosage >10 mg/l, baseline Hb dosage <12, baseline platelets count <150 000, baseline albumin dosage <3 g/dl, baseline neutrophil count <1000/μl, chemotherapy score, graft, bone marrow involvement, prophylactic anti-infectious administration (antibiotic, viral or fungal), underlying disease, chemotherapy score of last cycle, first cycle, very first cycle, body surface <2 m², induction, and reinduction.

^aThe reference is myeloma.

^bThe reference are other cycles and normal baseline Hb.

OR, odds ratio; CI, confidence interval; AML, acute myelogenous leukemia; CML, chronic myelogenous leukemia; ALL, acute lymphocytic leukemia; Hb, hemoglobin; CSF, colony-stimulating factor.

with solid tumor to 31% [1] and 48% [17] in studies limited to non-Hodgkin's lymphomas. Our study considered all hematological tumors and found a 35.4% of incidence of FN per chemotherapy cycle. The median neutrophil count at nadir (median 12th day) was 56/ μ l (range 0–8750).

In the model, eight factors and an interaction were selected for inclusion: chemotherapy score, underlying disease, baseline monocyte count <150/ μ l, body surface ≤ 2 m², use of prophylactic antimicrobial agents, use of prophylactic CSF, bone marrow involvement, stem-cell transplantation and the interaction between the first cycle of a treatment line and the baseline hemoglobinemia.

Although chemotherapy is the most important determinant of the risk of neutropenia [18], no study except the one published by our group [12] attempted to develop a general scoring system to compare the aggressiveness of the different chemotherapy regimens. Up to now, the aggressiveness of

chemotherapy has been studied either in terms of delivered dose intensity or of presence or not of a particularly aggressive drug in the regimen [11] or as a simple comparison of different regimens [19, 20], making difficult the comparisons between different studies. In our study, we used the same methodology as Lalami to score chemotherapy regimens according to their myelotoxicity with the objective to develop an easy and practical score, assessable before the start of the treatment. Although the actual dose was not considered for other agents, we indirectly included it in the scoring system by taking the average toxicity score of the drugs included in the regimen. Although this agent's classification is not the result of a consensus, this methodology has the merit to be a widely applicable method of classification because it is not specific to particular chemotherapy regimens [12]. In our study, the chemotherapy's score is one of the most important factors in the development of FN. Moreover, this score explains >30% of the variance of FN (R^2) and is the highest among the nine factors of the model. The second most important factor in the model is the underlying disease; patients with AML or CML tumor have a risk to develop FN 6 and almost nine times higher, respectively, than the myeloma. We did not find any other study reporting this finding, probably because most of them exclude tumors which could by themselves induce neutropenia, such as AML [11, 12, 16]. The role of monocytopenia (measured on days 6–8) in the development of CIN has been already reported [11, 21]; interestingly, our model shows that even a baseline monocyte count <150/ μ l is an independent predictor of FN. An early anemia [19] and in general an early drop of all hematopoietic cell counts after the chemotherapy has been reported in other studies [22, 23] as potential independent predictors of FN. Indeed, we found the baseline hemoglobin level to be also predictor of FN as an interaction with number of cycle. Hemoglobinemia has probably no direct influence on FN, but might be reflecting only bone marrow depletion. As it is described in other studies [6, 7, 12, 18, 19], the first cycle of a new treatment is strongly associated with FN in our model. In our study, the variable is included as an interaction with hemoglobin levels in a general model that is already valid during the first cycle with an adjustment taking into account this characteristic. Although

Table 4. Weight of score component

Items	Weight
Very aggressive chemotherapy	6
AML	7
CML	9
ALL	6
Lymphoma and Hodgkin's disease	3
First cycle of a line and baseline Hb dosage <12 g/dl	8
First cycle of a line and baseline Hb dosage of ≥ 12 g/dl	7
Other cycles and baseline Hb dosage <12 g/dl	7
Other cycles and baseline Hb dosage ≥ 10 and <12 g/dl	6
Baseline monocytes count <150/ μ l	2
Bone marrow involvement	3
Body surface ≤ 2 m ²	3
Stem-cell transplantation	4
Total score	35

We used the estimates of the regression coefficients to obtain the weights of the items. The maximum computed score is 35 (the higher the score, the higher the probability of FN).

AML, acute myelogenous leukemia; CML, chronic myelogenous leukemia; ALL, acute lymphocytic leukemia.

Table 5. Clinical prediction rule performance ($n = 938$)

	Sensitivity	Specificity	Positive predictive value	Negative predictive value	Overall misclassification
Cycles 1 (score ≥ 15)					
Lymphoma and Hodgkin's disease	73.9% (51/69)	69.4% (84/121)	58.0% (51/88)	82.4% (84/102)	29.9% (55/190)
Other diagnosis	83.5% (76/91)	46.1% (35/76)	65.0% (76/117)	70.0% (35/50)	33.5% (56/167)
AML	100% (119/119)	0% (0/32)	78.8% (119/151)	0%	21.2% (32/151)
Cycles > 1 (score ≥ 10)					
Lymphoma and Hodgkin's disease	69% (20/29)	58.6% (150/256)	15.9% (20/126)	94.3% (150/159)	40.4% (115/285)
Other diagnosis	91.7% (11/12)	74.3% (81/109)	28.3% (11/39)	98.8% (81/82)	24.0% (29/121)
AML	100% (18/18)	0% (0/6)	75.0% (18/24)	0%	25.0% (6/24)
Total (without AML)	78.6% (158/201)	62.3% (350/562)	42.7% (158/370)	89.1% (350/393)	33.4% (255/763)

The characteristics of the prediction rule were calculated using different cut-offs for the first cycle (score ≥ 15) and for the others (score ≥ 10). AML, acute myelogenous leukemia.

older age is usually associated with a higher risk of FN in the literature [18, 20, 22], we found an opposite relation in our study in univariate analysis. Some other studies found the same relation in hematological [24] and solid tumors [25–28]. In our sample, this difference between younger and older age can only be explained by the higher proportion of stem-cell transplantation among younger patients. Anyway, age was not selected by the forward procedure in the final model. As found generally in the literature, body surface and bone marrow involvement are associated with FN and were selected in the final model [1, 20, 29]. Although the administration of prophylactic antimicrobial agents is expected to reduce the occurrence of FN, we found an opposite result. It can be easily explained by the fact that the patients are not given these drugs randomly, but only when the risk of neutropenia is higher [4] or on the basis of the medical indication.

Some studies found that baseline and early lymphopenia (on day 5) might be associated with FN [11, 16, 30]. We did not find an association between a low baseline lymphocyte count and FN, neither in univariate nor in multivariate analysis.

In the development of this prediction rule, we did not include prophylactic antimicrobial agents administration and prophylactic CSF administration, considering them as simple adjustment variables. A score ≥ 15 (first cycles) and 10 (further cycles) gives the best results in term of sensitivity, specificity and predictive value and could be used as cut-offs to administer CSF, which would increase a little its use (absolute increase of 2% excepted AML).

reliability and validity of the study

In this prospective study, patients with hematological malignancies received a wide variety of cytotoxic agents and regimens with different myelotoxicity, allowing us to test the usefulness of a chemotherapy score. Further, we were able to assess an important number of covariates and confounding factors. The prediction rule developed in this study is mainly on the basis of objective variables, increasing its chance to be reproducible. Moreover, the study is on the basis of a 'not selected population', improving its transportability to other settings.

Some limitations need to be discussed. Some authors [5] argue that good prediction models can only be developed if based on single occurrence in separate patients rather than on repeated occurrences in the same patient. It is true that the therapeutic attitude is different between the first and the subsequent cycles but its confounding potential is reduced by the adjustment realized. Moreover, the advantage of repeated measurements is that the random variability within a patient is lower than between patients leading to a greater power to detect effects.

A weakness of this study is that we were not able to adjust the score according to the actual delivered dose because neither the reason nor the date of the decision of the dose reduction was recorded. Finally, even with the use of different cut-offs for the first cycle and the others, the prediction rule is not applicable in AML.

In spite of some limitations, our results emphasize the need to assess neutropenia risk before chemotherapy initiation, and

to identify patients most likely to benefit from pre-emptive hematopoietic growth factor therapy.

As the results have not been validated in a different and independent population, we started a new study to assess the characteristics of our rule in another population before it can be considered to use it in routine.

Further, with such an explained variance, it is clear that we did not identify yet all the independent factors explaining FN and other factors should be investigated in future studies.

funding

Fonds National pour la Recherche Scientifique.

acknowledgements

We thank Dr J. Benanni and Miss F. Huet for their contributions to this study. MP, MA, DB, AF and JK participated in the conception and design of the research; AS, AG, SC, MD, JB, MV, AL and AF participated in the provision of patients; FM, AG, SC, MB, MD, FH, MV, AL and LD collected and assembly data; MM, MB, LD, MD and FM controlled data; MM, AS, MP and JK analyzed data; MM, AS, MP, AG, MA, DB and JK interpreted data; MM, MP, AS and JK participated in writing the paper; all authors checked the final version of the manuscript. Presented in abstract form at the 9th International Symposium on Febrile Neutropenia, Valencia, Spain, 26–27 January 2007.

references

- Intragumtornchai T, Sutheesophon J, Sutcharitchan P, Swasdikul D. A predictive model for life-threatening neutropenia and febrile neutropenia after the first course of CHOP chemotherapy in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2000; 37: 351–360.
- Pettengell R, Gurney H, Radford JA et al. Granulocyte colony-stimulating factor to prevent dose-limiting neutropenia in non-Hodgkin's lymphoma: a randomized controlled trial. *Blood* 1992; 80: 1430–1436.
- Green MD, Koelbl H, Baselga J et al. A randomized double-blind multicenter phase III study of fixed-dose single-administration pegfilgrastim versus daily filgrastim in patients receiving myelosuppressive chemotherapy. *Ann Oncol* 2003; 14: 29–35.
- Smith TC, Khatcheressian J, Lyman GH et al. 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3187–3205.
- Lyman GH, Lyman CH, Agboola O. Risk models for predicting chemotherapy-induced neutropenia. *Oncologist* 2005; 10: 427–437.
- Rabinowitz AP, Weiner NJ, Tronic BS et al. Severe neutropenia in CHOP occurs most frequently in cycle 1: a predictive model. *Leuk Lymphoma* 2006; 47: 853–858.
- Rivera E, Haim EM, Fridman M et al. First-cycle absolute neutrophil count can be used to improve chemotherapy-dose delivery and reduce the risk of febrile neutropenia in patients receiving adjuvant therapy: a validation study. *Breast Cancer Res* 2003; 5: R114–R120.
- Ozer H. New directions in the management of chemotherapy-induced neutropenia: risk models, special populations, and quality of life. *Semin Oncol* 2003; 30: 18–23.
- Crawford J, Ozer H, Stoller R et al. Reduction by granulocyte colony-stimulating factor of fever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1991; 325: 164–170.
- Aapro MS, Cameron DA, Pettengell R et al. EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumours. *Eur J Cancer* 2006; 42: 2433–2453.

11. 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: 636–643.
12. Lalami Y, Paesmans M, Muanza F et al. 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: 507–514.
13. Liang KY, Zeger SL. Longitudinal data analysis using generalized linear models. *Biometrika* 1986; 73: 13–22.
14. Hanley JA, Negassa A, Edwardes MD, Forrester JE. Statistical analysis of correlated data using generalized estimating equations: an orientation. *Am J Epidemiol* 2003; 157: 364–375.
15. Zheng B. Summarizing the goodness of fit of generalized linear models for longitudinal data. *Stat Med* 2000; 19: 1265–1275.
16. Ray-Coquard I, Borg C, Bachelot T et al. Baseline and early lymphopenia predict for the risk of febrile neutropenia after chemotherapy. *Br J Cancer* 2003; 88: 181–186.
17. Velasquez WS, Cabanillas F, Salvador P et al. Effective salvage therapy for lymphoma with cisplatin in combination with high-dose Ara-C and dexamethasone (DHAP). *Blood* 1988; 71: 117–122.
18. Crawford J, Dale DC, Lyman GH. Chemotherapy-induced neutropenia: risks, consequences, and new directions for its management. *Cancer* 2004; 100: 228–237.
19. Silber JH, Fridman M, DiPaola RS et al. First-cycle blood counts and subsequent neutropenia, dose reduction, or delay in early-stage breast cancer therapy. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2392–2400.
20. Lyman GH, Crawford J, Dale DC et al. Clinical prediction models for febrile neutropenia (FN) and relative dose intensity (RDI) in patients receiving adjuvant breast cancer chemotherapy. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: ASCO Annual Meeting.
21. Kondo M, Oshita F, Kato Y et al. Early monocytopenia after chemotherapy as a risk factor for neutropenia. *Am J Clin Oncol* 1999; 22: 103–105.
22. Wilson-Royal M, Lawless G, Palmer C, Brown R. Predictors for chemotherapy-related severe or febrile neutropenia: a review of the clinical literature. *J Oncol Pharm Pract* 2001; 7: 141–147.
22. Lyman GH, Morrison VA, Dale DC et al. Risk of febrile neutropenia among patients with intermediate-grade non-Hodgkin's lymphoma receiving CHOP chemotherapy. *Leuk Lymphoma* 2003; 44: 2069–2076.
24. Kovner F, Merimsky O, Inbar M et al. Prognostic importance of advanced age in aggressive non-Hodgkin's malignant lymphoma. *Oncology* 1996; 53: 435–440.
25. Uyar D, Frasure HE, Markman M, von Gruenigen VE. Treatment patterns by decade of life in elderly women (> or = 70 years of age) with ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2005; 98: 403–408.
26. Hensing TA, Peterman AH, Schell MJ et al. The impact of age on toxicity, response rate, quality of life, and survival in patients with advanced, Stage IIIB or IV nonsmall cell lung carcinoma treated with carboplatin and paclitaxel. *Cancer* 2003; 98: 779–788.
27. Peintinger F, Georgouloupoulos A, Ralph G, Pitswanger C. Retrospective comparison of chemotherapy-induced myelotoxicity in patients with ovarian cancer under and over 60 years of age. *J Chemother* 2006; 18: 656–661.
28. Higgins RV, Naumann RW, Gardner J, Hall JB. Is age a barrier to the aggressive treatment of ovarian cancer with paclitaxel and carboplatin? *Gynecol Oncol* 1999; 75: 464–467.
29. Dale DC, Lyman GH, Crawford J. Prevalence and Predictors of Febrile Neutropenia and Related Complications in Patients with Aggressive NHL. 16th MASCC/ISOO International Symposium, June 24–27, 2004, Miami Beach, Florida A60:2004. Ref type: Poster.
30. Choi CW, Sung HJ, Park KH et al. Early lymphopenia as a risk factor for chemotherapy-induced febrile neutropenia. *Am J Hematol* 2003; 73: 263–66.

APÊNDICE B – VERSÃO EM PORTUGUÊS

Utilidade de um escore geral de mielotoxicidade quimioterápica na predição de neutropenia febril em tumores hematológicos

M. Moreau^{1*}, A. Schwarzbald², F. Muanza¹, A. Georgala¹, M. Aoun¹, A. Ferrant A³, D. Bron¹, Paesmans¹ M. J. Klastersky¹

¹ Datacentre, Institut Jules Bordet, Brussels, Belgium

² Pós-Graduação em Ciências Médicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brazil

³ Service d'Hématologie, Cliniques Universitaires Saint-Luc, Brussels, Belgium

Palavras-chave : Quimioterapia, neutropenia febril, tumores hematológicos, escore de mielotoxicidade, predição, modelos de risco

Resumo

Introdução: A neutropenia induzida pela quimioterapia é o mais comum efeito adverso da quimioterapia sistêmica para o câncer e é frequentemente complicada por neutropenia febril (NF). O uso profilático de fatores de crescimento hematopoiéticos pode reduzir o risco, a severidade e a duração da NF. Na prática clínica atual, a decisão de administrar ao paciente profilaxia com fatores de crescimento é baseada principalmente no potencial mielotóxico dos esquemas de QT, mas riscos específicos dos regimes não são definidos. O objetivo desse estudo é validar uma classificação de toxicidade de um esquema de QT e avaliar sua utilidade em um modelo de predição de risco de neutropenia febril em pacientes com câncer hematológico no começo de um ciclo de quimioterapia.

Pacientes e métodos: Foram avaliados prospectivamente duzentos e sessenta e oito pacientes e acompanhados durante 1053 ciclos de quimioterapia na Bélgica, entre 2001 e 2005. Informações relevantes foram coletadas no começo do primeiro ciclo e o número de dias de neutropenia febril foi contabilizado no acompanhamento dos pacientes [dicotomizada (sem neutropenia versus ≥ 1 dia de NF)]. A relação entre o desfecho e as co-variáveis foi analisada usando a Equação de Estimativa Generalizada (GEE).

Resultados: Um regime de quimioterapia agressiva é o maior preditor de NF [razão de chances (OR) 5.2 (3.2-8.4)]. Os outros preditores independentes são: doença subjacente, o comprometimento de medula óssea, superfície corporal $\leq 2\text{m}^2$, uma contagem pré-tratamento de monócitos $<150/\mu\text{l}$ e a interação entre o primeiro ciclo na mesma linha de tratamento e uma dosagem de hemoglobina pré-tratamento. Usando as estimativas dos coeficientes de regressão, uma regra de predição clínica de NF foi desenvolvida com essas características: sensibilidade 78.6%, especificidade 62.3%, valor preditivo positivo de 42.7%% e um valor preditivo negativo de 89.1%.

Conclusão: Estudos posteriores são necessários para validar esse escore bem como investigar novos potenciais fatores com o intuito de melhor prever a NF.

Introdução

A neutropenia induzida pela quimioterapia é um dos mais comuns efeitos adversos da quimioterapia sistêmica para o câncer e é frequentemente complicada por neutropenia febril (NF), com uma taxa de incidência por ciclo atingindo 33% ou mais em alguns tumores hematológicos (1). Além de um risco de mortalidade próximos de 5% em populações de pacientes não selecionados, NF está associada com deterioração da qualidade de vida, aumento dos custos de tratamento e ainda pode levar a uma redução de dose ou atraso dos esquemas de quimioterapia subseqüentes, possivelmente colocando em risco as taxas de cura e a sobrevivência à longo prazo. Como o uso profilático de fatores de crescimento hematopoiéticos (CSFs) pode reduzir o risco de NF (2,3), é de grande importância identificar, tão logo possível, após ou mesmo antes do início da quimioterapia, pacientes que podem desenvolver NF (4).

Apesar de alguns modelos de risco ter sido desenvolvidos e muitos fatores identificados como possíveis preditores de eventos neutropênicos, eles ainda necessitam ser validados em estudos prospectivos de ampla escala (4,5) antes do seu uso na prática.

Modelos condicionais que predizem a ocorrência de NF com base no nadir da contagem absoluta de neutrófilos (ANC) após o primeiro ciclo de QT podem ser modelos confiáveis no seu poder preditivo (1,5-7), mas foram desenvolvidos para populações específicas e com base em dados retrospectivos. Além disso, sua utilidade prática é limitada, pois o risco de NF é precisamente mais alto durante o primeiro ciclo de QT.

Na prática clínica atual, a decisão de administrar ao paciente profilaxia com CSF é baseada principalmente no potencial mielotóxico do esquema de quimioterapia (8,9).

O uso profilático de CSF é recomendado pela Sociedade Americana de Oncologia Clínica (4) e mais recentemente pela Organização Européia para Pesquisa e Tratamento do Câncer-EORTC (10) quando o risco de desenvolver NF é esperado ser pelo menos 20%. Em algumas circunstâncias, o uso profilático de CSF é também recomendado, mesmo se o risco estimado de neutropenia não alcançar o limiar de 20% (4).

Essas recomendações oferecem também uma estimativa de risco de NF para uma lista de protocolos de QT comuns, mas nenhuma informação está disponível para muitas outras combinações de drogas. Em muitos estudos, a agressividade da QT é analisada em termos de altas doses versus baixas doses para uma droga em particular, sem integrar a informação no nível de uma combinação. Um estudo apresentou uma lista de medicamentos associada com muito frequente neutropenia (11), mas ele ainda não permite prever o risco de neutropenia de um determinado regime de tratamento.

Em um estudo prévio de nosso grupo, foi computado um escore de classificação para um regime combinando a toxicidade individual presumida da cada droga no regime para prever a duração posterior da neutropenia (12) em pacientes com febre. Entretanto isso foi feito com pacientes com tumores sólidos somente; parece-nos interessante estender nosso trabalho para uma população com tumores hematológicos. O objetivo desse estudo é testar o escore de agressividade adaptado e estendido para tumores hematológicos após uma revisão das drogas citotóxicas específicas utilizadas e avaliar sua utilidade na predição do desenvolvimento de NF.

Pacientes e métodos

Pacientes com idade superior a 16 anos, diagnosticados com tumor hematológico de qualquer tipo, agendados para iniciar uma nova linha de QT foram prospectivamente recrutados e acompanhados no “Institut Jules Bordet” (IJB) e “Cliniques St-Luc de l’Université Catholique de Louvain” (UCL), na Bélgica, entre 2001 e 2005.

O Comitê de Ética em Pesquisa Institucional aprovou o projeto e os pacientes assinaram termo de consentimento livre e esclarecido antes da inclusão.

Entre os 266 pacientes recrutados, 66 (22.9%), 116 (43.6%) e 89 (33,5%) foram acompanhados durante um ciclo, 2 a 4 ciclos e mais do que 4 ciclos, respectivamente, totalizando 1053 ciclos de quimioterapia.

Características clínicas e demográficas do paciente foram coletadas antes do primeiro ciclo (*baseline*), tais como, sexo, idade, diagnóstico e co-morbidades. No início de cada ciclo (dia1), outras variáveis foram coletadas: índice de Karnofsky, estágio do tratamento, tratamento simultâneo com radioterapia, esquema de quimioterapia detalhado, extensa coleta sanguínea para análise laboratorial, hematológica e bioquímica e medida de temperatura corporal. História recente de infecção fúngica profunda (12 meses antes do começo da QT) infecção mucocutânea ou neutropenia (2 meses antes do começo da QT) foi também coletada.

Para os pacientes hospitalizados, a temperatura foi registrada todos os dias e hemogramas com diferencial foram abordadas novamente cada 2 dias. Os pacientes ambulatoriais foram recomendados a consultar na suspeita de febre e nessa ocasião, uma coleta sanguínea para análise hematológica foi também realizado.

Utilizamos como desfecho a ocorrência de NF (isto é, febre $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ em uma ocasião ou $\geq 38^{\circ}\text{C}$ em 2 ocasiões em associação com uma contagem absoluta de neutrófilos (ANC) < 500 células/ μl com ou sem infecção) em um período de 45 dias após o começo da QT.

Mais de 100 esquemas de QT foram usados na população de pacientes. Esses regimes foram pontuados de acordo com a metodologia apresentada por Lalami et al. (12). Nesse sistema (quadro 1), um peso é determinado para cada medicamento de acordo com a frequência esperada da neutropenia induzida (0 excepcional; 1 muito rara; 2 rara; 3 freqüente; 4 muito freqüente). Esse peso foi determinado usando dados com base em terapia usando uma única droga (12).

Escore 0 : não agressivo	Escore 1	Escore 2	Escore 3	Escore 4 : muito agressivo
Asparaginase	6-tioguanina	Actinomicina D	2-CDA	Adriamicina > 90 mg/m ²
Bleomicina	5-fluorouracil	Dacarbazina	Adriamicina <= 90 mg/m ²	Busulfan
Farnesyl	Cisplatina	Fludarabina	Alimta	Carmustina
Rituximab	Gemcitabina	Mecloretamina	Amsacrina	Ciclofosfamida > 1 g/m ²
Metotrexate+leucovorin	Clorambucil	Melfalan <= 70 mg/m ²	Bendamustina	Citarabina (Ara C) > 2gr/m ²
STI 571	Vindesina	Mitomicina C	Camptotecina	Docetaxel
Talidomida	Vinorelbina	Mitoxantrona	Carboplatina	Etoposide > 100 mg/m ²
Tretinoïde	Tiotepan	Purinetol	Ciclofosfamida <= 1g/m ²	Gemtuzumab
Bortezomib	Hidroxiuréia	Procarbazina	Citarabina (Ara C) <= 2gr/m ²	Idarubicina
Vincristina		Temozolomida	Daunorubicina	Ifosfamida > 9g/m ²
Campath		Vinblastina	Epirubicina	Melfalan > 70 mg/m ²
			Etoposide <= 100 mg/m ²	Topotecano
			Ifosfamida <= 9g/m ²	
			Oxaliplatina	
			Teniposide	

Quadro 1: Escores individuais de agentes quimioterápicos.

Para alguns agentes citotóxicos para os quais a mielotoxicidade está fortemente relacionada à intensidade da dose administrada, doses altas foram definidas como adriamicina > 90 mg/m², ciclofosfamida > 1000 mg/m², ifosfamida > 9000 mg/m², etoposide > 500mg/m² e citarabina >1000 mg/m² (11) e etoposide >100 mg/ m².

Uma vez que esta classificação foi estabelecida para os agentes individualmente e, dado que, as doses são normalmente reduzidas quando usadas em combinação, o escore do regime foi definido como a média do peso dos agentes individuais. O denominador foi definido como o número de agentes recebidos pelo paciente (mesmo agentes com escore individual de zero) exceto corticosteróides. Finalmente, após análise estatística preliminar, os diferentes escores de esquemas de quimioterapia foram categorizados em freqüentemente muito agressivo (escore >= 3) versus não-freqüentemente agressivo (escore < 3).

As variáveis basais (pré-tratamento) neutropenia, linfopenia, monocitopenia e trombocitopenia foram definidas para uma contagem menor de 1000/μL, 700/μL, 150/μL e 150000/μL, respectivamente.

Para proteína C reativa (PCR), albumina e hemoglobina, os pontos de corte usados foram, respectivamente, 10mg/L, 3g/dL e 10-12 g/dL.

Outras variáveis foram as doenças subjacentes em 6 categorias (LMC, LMA, LLA, mieloma, linfoma e outros), superfície corporal, administração profilática de CSFs, administração de profilaxia antimicrobiana ou imunoglobulinas, tratamentos imunossuppressivos, radioterapia concomitante, transplante de células-tronco, presença de um cateter intravenoso, primeiro ciclo de uma linha de QT ou primeiro ciclo seguido ao diagnóstico, fase de tratamento (indução, reindução, consolidação, intensificação) e comprometimento de medula óssea (considerando-o negativo para pacientes com LMC ou LMA em remissão completa).

Análise estatística

A relação entre o desfecho e as co-variáveis foi analisada usando a Equação de Estimativa Generalizada-GEE (13). GEE é bem adaptada aos nossos dados uma vez que ela leva em consideração a repetição das medidas de desfecho no acompanhamento de vários ciclos de QT e as co-variáveis acrescentando uma matriz de correlação dos desfechos no mesmo indivíduo no modelo de regressão. Esta matriz de correlação inclui uma estimativa dos coeficientes de correlação entre os diferentes pontos de tempo em um paciente. Uma descrição acessível deste método é apresentada por Hanley et al. (14).

Variáveis potencialmente associadas com o desfecho considerado foram examinadas primeiro nas análises univariadas de GEE. Para ajustar para potenciais fatores de confusão, nós também ajustamos modelos GEE multivariados usando um procedimento anterógrado (*forward*). As co-variáveis foram adicionadas uma a uma de acordo com a sua significância estatística. O critério para entrada e remoção de variável foi fixado em 0.05 e 0.10, respectivamente. A adequação de ajuste dos modelos foi avaliada por um R^2 , medida proposta por Zheng (15): um valor de 1 (um) significa que o modelo ajusta exatamente os dados (modelo perfeito) e um valor de 0 (zero) significa que o modelo é inútil.

Em toda a análise GEE, usamos uma estimativa empírica em vez de erros-padrão baseados em modelo, uma vez que eles são mais robustos contra erros de especificação da estrutura de correlação.

Todas as análises GEE foram realizadas usando o programa SAS versão 9.0 (SAS, Cary, NC) e SPSS 14.0.

Resultados

Foram excluídos 36 ciclos para análise de NF por causa da duração do acompanhamento insuficiente (< 15 dias). A maioria dos 266 pacientes tinha < 60 anos, não tinham uma doença primária aguda e não tinham co-morbidades. Mais do que 60% tinha um linfoma ou doença de Hodgkin ou ainda um LMA. Poucos pacientes receberam mais que quatro sessões de quimioterapia.

A primeira coluna do quadro 2 apresenta as características dos 1017 ciclos de QT.

Preditores	OR ajustado (95% IC)	Valor de P
> 60 anos < 60 anos	1.64 (1.09-2.49) referência	0.0190
Indução Nao indução	0.63 (0.45-0.87) referência	0.0051
Primeiro ciclo de uma linha Nao primeiro ciclo de uma linha	4.40 (3.48-5.56) referência	<.0001
Primeiro ciclo de um paciente Primeiro ciclo de um paciente	1.40 (1.07-1.84) referência	0.0159
Transplante de célula-tronco Não transplante	4.36 (2.93-6.50) referência	<.0001
QT muito agressiva QT não muito agressiva	9.79 (6.71-14.30) referência	<.0001
QT prévia muito agressiva QT prévia não-muito agressiva	2.51 (1.73-3.65) referência	<.0001
Radioterapia concomitante Sem radioterapia concomitante	2.29 (1.40-3.75) referência	0.0009
Administracao de fatores de crescimento Sem administração de CSFs	1.54 (1.10-1.98) referência	0.004
Administração de outros imunossupressores Sem administração de outros imunossupressores	2.61 (1.58-4.29) referência	0.0002
Tratamento profilático anti-infeccioso sem tratamento profilático	4.52 (3.14-6.50) referência	<.0001
Linfopenia pré-tratamento Sem linfopenia pré-tratamento	1.21 (0.94-1.55) referência	0.1453
Monocitopenia pré-tratamento Sem monocitopenia pré-tratamento	2.12 (1.49-3.04) referência	<.0001
PCR pré-tratamento elevada PCR pré-tratamento não-elevada	1.37 (0.86-2.18) referência	0.1826
Anemia pré-tratamento Sem anemia pré-tratamento	1.75 (1.27-2.40) referência	0.0006
Trombocitopenia pré-tratamento Sem trombocitopenia pré-tratamento	2.01 (1.52-2.67) referência	<.0001
DHL pré-tratamento elevada DHL pré-tratamento não-elevada	0.88 (0.44-1.75) referência	0.7140
karnofsky < =70	1.26 (0.86-1.83)	0.2391
karnofsky = 80	0.94 (0.64-1.38)	0.7338
karnofsky = 90	0.95 (0.65-1.38)	0.7851

karnofsky =100	referência	
Comprometimento de medula-óssea	1.54 (1.11-2.12)	0.0088
Sem comprometimento de medula-óssea	referência	
LMA	8.87 (5.00-15.74)	<.0001
LMC	12.11 (3.73-39.29)	<.0001
LLA	2.24 (1.12-4.48)	0.0226
Outra	1.50 (0.62-3.65)	0.3694
Linfoma e doença de Hodgkin	0.72 (0.42-1.24)	0.2354
Mieloma	referência	
Superfície corporal < 2 m ²	1.82 (1.17-2.83)	0.0084
Superfície corporal > 2m ²	referência	

Quadro 2: Preditores potenciais de neutropenia febril.

Muitos esquemas diferentes de QT foram usados, mas quase a metade deles (46.7%) foi: ciclofosfamida-adriamicina-vincristina (17.2%), adriamicina-vincristina (6.6%), cisplatina-citarabina (5.6%), ciclofosfamida-adriamicina-bleomicina-vincristina-etoposide-procarbazona (4.3%), citarabina-amsacrina (4.4%), melfalan (4.5%) ou carmustina-citarabina-etoposide-melfalan (4.1%). Aproximadamente 40% de todos os regimes foram classificados como quimioterapia muito agressiva.

De acordo com a doença subjacente, a percentagem de NF variou de 20% em linfomas e doença de Hodgkin, 25.1% em mieloma à > 80% em LMC. No conjunto, mais de um terço dos ciclos (35.3%) foi seguido de um episódio de neutropenia febril. A maioria dos episódios de neutropenia febril não excedeu sete dias (74.7%) e ocorreram seguidos aos primeiros ciclos de uma linha de QT.

Na análise univariada (quadro 2), o mais importante fator de risco potencial para NF durante o acompanhamento de um ciclo de QT foi a doença subjacente (LMC e LMA) com razão de chances (odds ratios-OR) de 12.1 e 8.9, respectivamente, usando pacientes com mieloma como referência. O alto escore de quimioterapia também foi fortemente associado com NF com um OR de 9.8 (95% IC 6.7-14.3) como também o primeiro ciclo de uma nova linha de tratamento (OR 4.4 [95% IC 3.5-5.6]).

O modelo final é apresentado no quadro 3: A agressividade da quimioterapia foi um dos maiores preditores independentes para neutropenia febril. Assim, um paciente recebendo uma quimioterapia muito agressiva tem um risco de desenvolver uma NF multiplicada por > 5 (OR 5.2 95% IC 3.2-8.4), comparado com aqueles não recebendo uma quimioterapia agressiva.

Preditor	OR	95% IC	Valor de P
QT muito agressiva	5.15	3.16-8.39	<.0001
LMA	6.04	2.62-13.98	<.0001

LMC	8.86	1.28-61.34	0.027
LLA	4.19	1.93-9.08	0.0003
Linfoma e doença de Hodgkin	2.29	1.16-4.54	0.0176
Outros diagnósticos	1.78	0.69-4.59	0.23
Contagem de monócitos <150 / µl	1.66	1.12-2.46	0.012
Primeiro ciclo de uma linha de QT e Hb >10g/dL	8.22	3.16-21.43	<.0001
Envolvimento de medula-óssea	2.18	1.41-3.39	0.0005
Transplanta de célula-tronco	2.44	1.28-4.64	0.0068
Superfície corporal ≤2m ²	1.97	1.05-3.68	0.034

Quadro 3: Modelo pré-tratamento para neutropenia febril (R²=0.47) (n=938).

Os outros preditores independentes de neutropenia febril são a doença subjacente, contagem pré-tratamento de monócitos <150/µl (OR 1.7 [1.1-2.4]), comprometimento de medula óssea (OR 2.2 [1.4-3.4]), a interação entre uma dosagem de hemoglobina pré-tratamento e o primeiro ciclo de uma linha de tratamento, superfície corporal > 2m² (OR 2.0 [1.1-3.7]) e transplante de células-tronco (OR 2.44 [1.3-4.6]).

O preditor que melhor explica a neutropenia febril é o escore de quimioterapia com um R² na linha de base de 0.32, o restante (0.15) sendo explicado por todas as outras variáveis. Neste modelo, 79 ciclos (7.8%) foram excluídos por causa de dados perdidos de pelo menos uma das co-variáveis.

Nós usamos as estimativas dos coeficientes de regressão obtidas dentro do modelo de pré-tratamento para determinar um segundo escore para prever neutropenia febril. O quadro 4 mostra os pesos dados aos diferentes itens do escore. O escore máximo determinado é 35 (quanto mais alto o escore mais alto a probabilidade de neutropenia febril). O ponto de corte de 15 para os primeiros ciclos e 10 para os outros ciclos foram escolhidos para otimizar a área sob a curva ROC (*receiver operating characteristic*) com vistas a melhorar as características do teste nos diferentes subgrupos. Como o teste não é útil em LMA, suas características gerais são determinadas sem LMA.

Itens	Peso
QT muito agressiva	6
LMA	7
LMC	9
LLA	6
Linfoma e doença de Hodgkin	3
Primeiro ciclo de uma linha de QT e Hb <12g/dL	8
Primeiro ciclo de uma linha de QT e Hb ≥12g/dL	7
Outros ciclos e Hb <12g/dL	7
Outros ciclos e Hb ≥10g/dL e <12g/dL	6
Contagem de monócitos <150 / µl	2

Envolvimento de medula-óssea	3
Transplante de célula-tronco	4
Superfície corporal $\leq 2m^2$	3
Total do escore	35

Quadro 4: Peso do componente do escore.

Com esses pontos de corte, o teste obtém uma sensibilidade de 78.6%, uma especificidade de 62.3%, um valor preditivo positivo de 42.7%, um valor preditivo negativo 89.1% e um erro de classificação global de 33.4% (quadro 5).

	Sensibilidade	Especificidade	Valor preditivo positivo	Valor preditivo negativo	Erro de classificação global
Ciclo 1 (escore ≥ 15)					
Linfoma e doença de Hodgkin	73.9%	69.4%	58%	82.4%	29.9%
Outros diagnósticos	83.5%	46.1%	65%	70%	33.5%
LMA	100%	0%	78.8%	0%	21.2%
Ciclo >1 (escore ≥ 10)					
Linfoma e doença de Hodgkin	69%	58.6%	15.9%	94.3%	40.4%
Outros diagnósticos	91.7%	74.3%	28.3%	98.8%	24%
LMA	100%	0%	75%	0%	25%
Total (sem LMA)	78.6%	62.3%	42.7%	89.1%	33.4%

Quadro 5: Performance da regra de predição clínica (n=938).

Com o uso de tal escore, a administração de CSF aumentaria somente um pouco (aumento absoluto de 2%), mas melhor selecionaria os pacientes que necessitam dele.

Conclusões

A incidência de NF induzida por quimioterapia pode variar de 9% (16) em uma população de pacientes não-selecionados incluindo pacientes com tumor sólido à 31% (1) e 48% (17) em estudos limitados à linfomas não-Hodgkin. Nosso estudo considerou todos os tumores hematológicos e encontrou 35.4% de incidência de NF por quimioterapia/ciclo. A mediana da contagem de neutrófilos no nadir (mediana no 12º dia) foi de 56/ μ L (intervalo de 0-8750).

No modelo, oito fatores e uma interação foram selecionados para inclusão: o escore de quimioterapia, a doença subjacente, a contagem de monócitos pré-tratamento $<150/\mu$ L, superfície corporal $\leq 2m^2$, uso de agentes antimicrobianos profiláticos, o uso de CSF profilático, comprometimento da medula óssea, transplante de células-tronco e a interação entre o primeiro ciclo de uma linha de QT e a contagem de hemoglobina pré-tratamento.

Apesar de o tratamento quimioterápico constituir o mais importante determinante do risco de neutropenia (18), nenhum estudo, exceto o publicado por nosso grupo (12), tentou

desenvolver um sistema de escore geral para comparar a agressividade dos diferentes esquemas de quimioterapia.

Até agora, a agressividade dos tratamentos de quimioterapia foi estudada ou em termos de intensidade da dose aplicada ou em termos de presença ou não de uma droga particularmente agressiva no tratamento (11), ou ainda como uma simples comparação de diferentes esquemas (19,20), o que torna difícil a comparação entre os diferentes estudos.

Em nosso estudo, usamos a mesma metodologia de Lalami para determinar um escore para os esquemas de quimioterapia de acordo com sua mielotoxicidade com o objetivo de desenvolver um fácil e prático escore, utilizável antes do início do tratamento.

Apesar de que a dose real não foi considerada para outros agentes, nós indiretamente a incluímos no sistema de determinação do escore ao tomar o escore de toxicidade média das drogas incluída no esquema.

Embora a classificação do agente não seja o resultado de um consenso, esta metodologia tem o mérito de ser um método de classificação amplamente aplicável, porque ele não é específico a esquemas de QT particular (12). Em nosso estudo, o escore de quimioterapia é um dos mais importantes fatores no desenvolvimento de NF. Além disso, esse escore explica > 30% da variância de NF (R^2) e é o mais alto entre os nove fatores do modelo.

O segundo mais importante fator no modelo é a doença subjacente, pacientes com LMA ou LMC têm um risco de desenvolver NF 6 (seis) e quase 9 (nove) vezes mais alto, respectivamente, do que mieloma. Não achamos nenhum estudo relatando esse achado, provavelmente devido ao fato da maioria deles excluírem tumores os quais poderiam eles próprios induzirem neutropenia, tais como LMA (11,12,16).

O papel da monocitopenia (medida nos dias 6-8) no desenvolvimento de CIN (neutropenia induzida pela quimioterapia) tem sido já relatado (11,21); de modo interessante, nosso modelo mostra que mesmo uma contagem de monócitos pré-tratamento <150/ μ l é um preditor independente de NF. Uma anemia precoce (19), e, em geral, uma queda precoce de todas as células hematopoiéticas após a quimioterapia tem sido relatado em outros estudos (22,23) como potenciais preditores independentes de NF. Na realidade, achamos que o nível de hemoglobina pré-tratamento pode ser também preditor de NF quando em interação com o número do ciclo de QT. O nível de hemoglobina não tem provavelmente influência direta na NF, pode estar refletindo, na realidade, somente uma depleção da medula óssea.

Como é descrito em outros estudos (6,7,12,18,19), o primeiro ciclo de uma nova linha de tratamento é fortemente associado com NF em nosso modelo. Em nosso estudo, a variável é incluída como uma interação com níveis de hemoglobina em um modelo geral que

já está válido durante o primeiro ciclo com um ajustamento levando em conta essa característica.

Apesar de idade mais avançada ser geralmente associada com um risco mais alto de NF na literatura (18, 20, 22), achamos uma relação oposta em nosso estudo na análise univariada. Alguns outros estudos acharam a mesma relação em tumores hematológicos (24) e sólidos (25-28). Em nossa amostra, essa diferença entre mais jovens e mais velhos só pode ser explicada pela proporção mais alta de transplante de células-tronco entre os pacientes mais jovens. De qualquer maneira, a idade não foi selecionada pelo procedimento anterógrado no modelo final.

Como geralmente encontrado na literatura, superfície corporal e comprometimento medular estão associados com NF e foram selecionados no modelo final (1,20,29). Apesar da administração de agentes antimicrobianos ser esperado reduzir a ocorrência de NF, nós achamos um resultado oposto. Isso pode ser facilmente explicado pelo fato que esses medicamentos não são dados de modo randômico aos pacientes, mas somente quando o risco de neutropenia é mais alto (4) ou com base na indicação médica.

Alguns estudos acharam que a linfopenia precoce (no 5º dia) e na linha de base (pré-tratamento) pode estar associada com NF (11,16,30). Não achamos uma associação entre uma contagem de linfócitos baixa pré-tratamento e NF, nem na análise univariada nem na análise multivariada.

No desenvolvimento dessa regra de predição, nós não incluímos administração de agentes antimicrobianos profiláticos e administração de CSF profilático, considerando-os como simples variáveis de ajuste. Um escore ≥ 15 (primeiros ciclos) e 10 (ciclos posteriores) dão os melhores resultados em termos de sensibilidade, especificidade e valor preditivo e poderia ser usado como pontos de corte para administrar CSF, na qual aumentaria um pouco seu uso (aumento absoluto de 2% esperado em LMA).

Adequabilidade e validade do estudo

Nesse estudo prospectivo, pacientes com neoplasias hematológicas receberam uma ampla variedade de agentes e esquemas citotóxicos com diferente mielotoxicidade, permitindo-nos testar a utilidade de um escore de quimioterapia. No seguimento, nós pudemos abordar uma ampla variedade de co-variáveis e fatores de confusão. A regra de predição desenvolvida nesse estudo é baseada principalmente em variáveis objetivas, aumentando sua chance para ser reproduzível. Além disso, esse estudo é baseado em uma população não- selecionada, aumentando sua validade externa.

Algumas limitações precisam ser discutidas. Alguns autores (5) arguem que um bom modelo clínico de predição somente pode ser obtido se baseado em única ocorrência em

pacientes separados em vez de ocorrências repetidas no mesmo paciente. É verdade que a atitude terapêutica é diferente entre o primeiro e os ciclos subsequentes, mas seu potencial de confusão é reduzido pelos ajustes realizados. Além disso, a vantagem de medições repetidas é que a variabilidade não-sistemática (randômica) em um paciente é mais baixa do que entre pacientes levando a um maior poder para detectar efeitos.

Uma fragilidade neste estudo é que nós não pudemos ajustar o escore de acordo com a real dose fornecida porque nem a razão nem a data da decisão de redução da dose foram registradas. Finalmente, mesmo com o uso de diferentes pontos de corte para o primeiro ciclo e os outros, a regra de predição não é aplicável a LMA.

Apesar de algumas limitações, nossos resultados enfatizam a necessidade de abordar risco de neutropenia previamente ao início do tratamento quimioterápico e identificar os pacientes mais prováveis a se beneficiar de terapia pré-emptiva com fatores de crescimento hematopoiético (CSFs).

Como os resultados não foram validados em uma população diferente e independente, nós iniciamos um novo estudo para abordar as características de nossa regra em outra população antes que ela possa ser considerada para uso na rotina.

Por fim, dado a variância explicada, está claro que nós não identificamos ainda todos os fatores independentes que explicariam o surgimento da NF. Outros fatores devem ser investigados em estudos futuros.

Financiamento

Fundo Nacional para a Pesquisa Científica-FNRS

Agradecimentos

Agradecemos a Dr. J. Benani e senhorita F. Huet por suas contribuições ao estudo. MP, MA, DB, AF e JK participaram na concepção e desenho da pesquisa; AS, AG, SC, MD, JB, MV, AL e AF participaram no recrutamento de pacientes; FM, AG, SC, MB, MD, FH, MV, AL e LD coletaram e organizaram os dados; MM, MB, LD, MD e FM controlaram os dados; MM, AS, MP, e JK analisaram os dados; MM, AS, MP, AG, MA, DB, e JK interpretaram os dados; MM, MP, AS, e JK participaram na redação do artigo; todos os autores revisaram a versão final do manuscrito. Apresentado em forma de resumo no 9th Simpósio Internacional de Neutropenia Febril, Valência, Espanha, 26 à 27 de Janeiro de 2007.

Referências

1. Intragumtornchai T, Sutheesophon J, Sutcharitchan P, Swasdikul D. A predictive model for life-threatening neutropenia and febrile neutropenia after the first course of CHOP chemotherapy in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma* 37:351-60, 2000.
2. Pettengell R, Gurney H, Radford JA, Deakin DP, James R, Wilkinson PM et al. Granulocyte colony-stimulating factor to prevent dose-limiting neutropenia in non-Hodgkin's lymphoma: a randomized controlled trial. *Blood* 80:1430-1436, 1992.
3. Green MD, Koelbl H, Baselga J, Galid A, Guillem V, Gascon P et al. A randomized double-blind multicenter phase III study of fixed-dose single-administration pegfilgrastim versus daily filgrastim in patients receiving myelosuppressive chemotherapy. *Ann Oncol* 14:29-35, 2003.
4. Smith TC, Khatcheressian J, Lyman GH, Ozer H, Armitage JO, Balducci L et al. 2006 Update of Recommendations for the Use of White Blood Cell Growth Factors: An Evidence-Based Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 24:3187-3205, 2006.
5. Lyman GH, Lyman CH, Agboola O. Risk models for predicting chemotherapy-induced neutropenia. *The Oncologist* 10:427-437, 2005.
6. Rabinowitz AP, Weiner NJ, Tronic BS, Fridman M, Liberman RF, Delgado DJ. Severe neutropenia in CHOP occurs most frequently in cycle 1: A predictive model. *Leuk Lymphoma* 47:853-858, 2006.
7. Rivera E, Haim EM, Fridman M, Frye D, Hortobagyi GN. First-cycle absolute neutrophil count can be used to improve chemotherapy-dose delivery and reduce the risk of febrile neutropenia in patients receiving adjuvant therapy: a validation study. *Breast Cancer Res* 5:114-120, 2003.
8. Ozer H. New directions in the management of chemotherapy-induced neutropenia: Risk models, special populations, and quality of life. *Semin Oncol* 30:18-23, 2003.
9. Crawford J, Ozer H, Stoller R, Johnson D, Lyman G, Tabbara I et al. Reduction by granulocyte colony-stimulating factor of fever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 325:164-170, 1991.

10. Aapro MS, Cameron DA, Pettengell R et al. EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adults patients with lymphomas and solid tumours. *Eur J Cancer* 42: 2433-2453, 2006.
11. Blay JY, Chauvin F, Le Cesne A, Anglaret B, Bouhour D, Lasset C, et al. Early lymphopenia after cytotoxic chemotherapy as a risk factor for febrile neutropenia. *J Clin Oncol* 14: 636-643, 1996.
12. Lalami Y, Paesmans M, Muanza F, Barette M, Plehiers B, Dubreucq L et al. Can we predict the duration of chemotherapy-induced neutropenia in febrile neutropenic patients, focusing on regimen-specific risk factors? A retrospective analysis. *Ann Oncol* 17:507-14, 2006.
13. Liang KY, Zeger SL. Longitudinal data analysis using generalized linear models. *Biometrika* 1986; 73:13-22.
14. Hanley JA, Negassa A, Edwardes MD, Forrester JE. Statistical analysis of correlated data using generalized estimating equations: an orientation. *Am J Epidemiol* 157:364-75, 2003
15. Zheng B. Summarizing the goodness of fit of generalized linear models for longitudinal data. *Stat Med* 19:1265-75, 2000.
16. Ray-Coquard I, Borg C, Bachelot T, Sebban C, Philip I, Clapisson G, et al. Baseline and early lymphopenia predict for the risk of febrile neutropenia after chemotherapy. *Br J Cancer* 88:181-186, 2003.
17. Velasquez WS, Cabanillas F, Salvador P, McLaughlin P, Fridrik M, Tucker S et al. Effective salvage therapy for lymphoma with cisplatin in combination with high-dose Ara-C and dexamethasone (DHAP). *Blood* 71:117-22,1988.
18. Crawford J, Dale DC, Lyman GH. Chemotherapy-Induced Neutropenia. Risks, consequences, and new directions for its management. *Cancer* 100:228-37, 2004.
19. Silber JH, Fridman M, DiPaola RS, Erder MH, Pauly MV, Fox KR. First-cycle blood counts and subsequent neutropenia, dose reduction, or delay in early-stage breast cancer therapy. *J Clin Oncol* 16:2392-400,1998.
20. Lyman GH, Crawford J, Dale DC, Chen H , Agboola Y, Clinical prediction models for febrile neutropenia (FN) and relative dose intensity (RDI) in patients receiving adjuvant breast cancer chemotherapy . *Proc Am Soc Clin Oncol* 20 , 2001.

21. Kondo M, Oshita F, Kato Y, Yamada K, Nomura I, Noda K. Early monocytopenia after chemotherapy as a risk factor for neutropenia. *Am J Clin Oncol* 22:103-5, 1999.
22. Wilson-Royalty M, Lawless G, Palmer C, Brown R. Predictors for chemotherapy-related severe or febrile neutropenia: a review of the clinical literature. *J Oncol Pharm Pract* 7: 141-147, 2002.
23. Lyman GH, Morrison VA, Dale DC, Crawford J, Delgado DJ, Fridman M. Risk of febrile neutropenia among patients with intermediate-grade non-Hodgkin's lymphoma receiving CHOP chemotherapy. *Leuk Lymphoma* 44:2069-76, 2003.
24. Kovner F, Merimsky O, Inbar M et al. Prognostic importance of advanced age in aggressive non-Hodgkin's malignant lymphoma. *Oncology* 1996; 53: 435-440.
25. Uyar D, Frasura HE, Markman M, von Gruenigen VE. Treatment patterns by decade of life in elderly women (> or = 70 years of age) with ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2005; 98: 403-408.
26. Hensing TA, Peterman AH, Schell MJ et al. The impact of age on toxicity, response rate, quality of life, and survival in patients with advanced, Stage IIIB or IV nonsmall cell lung carcinoma treated with carboplatin and paclitaxel. *Cancer* 2003; 98: 779-788.
27. Peintinger F, Georgoulopoulos A, Ralph G, Piswanger C. Retrospective comparison of chemotherapy-induced myelotoxicity in patients with ovarian cancer under and over 60 years of age. *J Chemother* 2006; 18: 656-661.
28. Higgins RV, Naumann RW, Gardner J, Hall JB. Is age a barrier to the aggressive treatment of ovarian cancer with paclitaxel and carboplatin? *Gynecol Oncol* 1999; 75: 464-467.
29. Dale DC, Lyman GH, Crawford J. Prevalence and Predictors of Febrile Neutropenia and Related Complications in Patients with Aggressive NHL. 16th MASCC/ISOO International Symposium, June 24-27, 2004, Miami Beach, Florida A60:2004. Ref type: Poster.
30. Choi CW, Sung HJ, Park KH, Yoon SY, Kim SJ, Oh SC et al. Early lymphopenia as a risk factor for chemotherapy-induced febrile neutropenia. *Am J Hematol* 73:263, 2003.

ANEXO A – ESCORES INDIVIDUAIS DOS AGENTES DE QUIMIOTERAPIA¹

¹ Medicamentos em negrito são os utilizados no estudo

Escore 0 : não agressivo	Escore 1	Escore 2	Escore 3	Escore 4 : muito agressivo
Asparaginase	6-tioguanina	Actinomicina D	2-CDA	Adriamicina > 90 mg/m²
Bleomicina	5-fluorouracil	Dacarbazina	Adriamicina <= 90 mg/m²	Busulfan
Farnesyl	Cisplatina	Fludarabina	Alimta	Carmustina
Rituximab	Gemcitabina	Mecloretamina	Amsacrina	Ciclofosfamida > 1 g/m²
Metotrexate+leucovorin	Clorambucil	Melfalan <= 70 mg/m²	Bendamustina	Citarabina (Ara C) > 2gr/m²
STI 571	Vindesina	Mitomicina C	Camptotecina	Docetaxel
Talidomida	Vinorelbina	Mitoxantrona	Carboplatina	Etoposide > 100 mg/m²
Tretinoide	Tiotepan	Purinetol	Ciclofosfamida <= 1g/m²	Gemtuzumab
Bortezomib	Hidroxiuréia	Procarbazina	Citarabina (Ara C) <= 2gr/m²	Idarubicina
Vincristina		Temozolomida	Daunorubicina	Ifosfamida > 9g/m²
Campath		Vinblastina	Epirubicina	Melfalan > 70 mg/m²
			Etoposide <= 100 mg/m²	Topotecano
			Ifosfamida <= 9g/m²	
			Oxaliplatina	
			Teniposide	