

Como citar este artigo:
HORNER, C.; HORNER, A. Caracterização dos pacientes oncológicos-hematológicos internados com neutropenia febril pós quimioterapia num hospital universitário. Revista Saúde (Sta. Maria). 2023; 49.

Autor correspondente:
Nome: Christine Horner
E-mail: christine.horner95@gmail.com
Formação: Mestranda do Programa de Pós-Graduação Mestrado Profissional em Ciências da Saúde
Filiação: Universidade Federal de Santa Maria (UFSM)

Endereço: Conde de Porto Alegre 1413, Bairro: Centro
Cidade: Santa Maria
Estado: RS
CEP: 97015110

Data de Submissão:
06/02/2023
Data de aceite:
19/02/2023

Conflito de Interesse: Não há conflito de interesse

DOI: 10.5902/2236583474075



Caracterização dos pacientes oncológicos-hematológicos internados com neutropenia febril pós quimioterapia num hospital universitário

Characterization of oncological-hematological patients hospitalized with febrile neutropenia after chemotherapy in a university hospital

Christine Horner, Andreas Horner

Resumo:

Introdução: A neutropenia febril (NF) é uma frequente e importante complicação nos pacientes em tratamento quimioterápico. Por uma enfermidade potencialmente fatal, é considerada uma emergência clínica, na qual a imediata administração de antibióticos de amplo espectro diminui consideravelmente a mortalidade. Apesar da gravidade dessa condição, estudos com dados disponíveis na literatura envolvendo a caracterização de pacientes internados com NF pós-quimioterapia são escassos. Objetivo: caracterizar os pacientes oncológicos-hematológicos internados com neutropenia febril pós-quimioterapia em um hospital terciário. Foi realizado um estudo observacional, transversal e retrospectivo, no qual foram incluídos dados de todos os pacientes internados no setor de oncologia-hematologia do referido hospital universitário, no período deste estudo, que possuíam diagnóstico de leucemias, linfomas, mieloma múltiplo ou síndromes mieloproliferativas, maiores de 18 anos e em vigência de tratamento quimioterápico. Resultados: houve predomínio de pacientes do gênero masculino (55,77%), média de idade de 40,60 anos, e a maioria casados (57,70%). Em se tratando da profissão, na maior parte não houve preenchimento desse dado (42,31%) em prontuário. Em relação a escolaridade, a maioria possuía o primeiro grau incompleto (42,01%), sendo que somente um paciente possuía nível superior completo, porém sem detalhamento do curso. A maior parte dos pacientes não possuía comorbidades (42,31%), e leucemia mielocítica aguda (LMA- 38,46%) foi o câncer mais frequente. Da maioria dos enfermos foram coletadas duas amostras de hemocultura (75,00%). Gram positivos foram os agentes com maior frequência de isolamento, 98,08% receberam antibioticoterapia empírica com pelo menos um medicamento, e a maioria não recebeu antifúngico empírico (73,08%). O número de sobreviventes (51,92%) no período deste estudo superou o de óbitos (48,08%). Considerações finais: O reconhecimento imediato do paciente com NF conforme o risco e o adequado tratamento com início imediato da terapia medicamentosa empírica são definidores de sobrevida do doente.

Palavras-chave: Neutropenia febril. Diagnóstico. Neutropenia Febril Induzida por Quimioterapia.

Abstract:

Introduction: Febrile neutropenia (FN) is a frequent and important complication in patients undergoing chemotherapy, potentially fatal, considered a clinical emergency, in which the immediate administration of wide spectrum antibiotics considerably reduces mortality. Studies with data available in the literature involving the characterization of hospitalized patients with post-chemotherapy FN are scarce. Objective: to characterize oncological-hematological patients hospitalized with post-chemotherapy febrile neutropenia in a tertiary hospital. It was an observational, cross-sectional and retrospective study, which included data from all patients hospitalized in the oncology sector of the aforementioned university hospital, during the period of this study, who had a diagnosis of leukemia, lymphoma, multiple myeloma or myeloproliferative syndromes, over 18 years old and undergoing chemotherapy treatment. Results: there was a predominance of male patients (55.77%), mean age of 40.60 years, and most were married (57.70%). In terms of profession, most of them did not fill in the medical record (42.31%). Regarding education, the majority had incomplete elementary school (42.01%), and only one had completed higher education, but without detailing the course. The majority had no comorbidities (42.31%), and acute myelocytic leukemia (38.46%) was the most frequent cancer. Two blood cultures were performed for most patients (75.00%) and gram positive were the agents with the highest frequency of isolation, 98.08% received empirical antibiotic therapy with at least one drug, and most did not receive antifungal empirical (73.08%). The number of survivors (51.92%) in the period of this study exceeded the number of deaths (48.08%). Final considerations: Immediate recognition of the patient with FN according to the risk and the adequate treatment with immediate initiation of empirical drug therapy define the patient's survival.

Keywords: Febrile Neutropenia, Diagnosis. Chemotherapy-Induced Febrile Neutropenia

INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, houve uma crescente incidência e prevalência de doenças oncológicas assim como um aumento notável na sobrevida desses doentes, isso se devendo a um conjunto de fatores, entre eles, diagnóstico precoce e opções de tratamento¹. Apesar dos grandes avanços ocorridos na prevenção e tratamento desse tipo de doença, a neutropenia febril (NF) continua sendo uma das complicações mais frequentes e uma das principais causas de morbidade na quimioterapia do câncer¹. A neutropenia é um dos principais fatores de risco para a infecção². A mortalidade por NF tem apresentado redução, porém continua significativa¹.

A grande preocupação nos pacientes oncológicos-hematológicos com leucopenia é a neutropenia febril, uma vez que ela é considerada uma emergência médica, pois possui risco de evolução para sepse fulminante. Vale lembrar que a neutropenia febril pode ocorrer no curso de qualquer quimioterapia, assim como na pancitopenia decorrente de outras causas, como a induzida por antibióticos (cloranfenicol, penicilinas, sulfonamidas), anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), determinados diuréticos, deficiência de vitamina B12, folato, anticorpos anti-neutrófilos, idiopática, entre outras³. Contudo, a NF geralmente envolve pacientes com leucemia, uma vez que eles já apresentam pancitopenia devido à invasão medular de blastos leucêmicos, além do efeito sinérgico do tratamento quimioterápico, por vezes longos, e com grande toxicidade medular².

A neutropenia febril é uma condição definida pela presença de neutropenia grave associada à febre⁴. A febre durante a NF induzida por quimioterapia pode ser a única indicação de uma infecção grave, pois os sinais e sintomas de inflamação normalmente são atenuados. Os médicos precisam estar cientes dos riscos de infecção, métodos de diagnóstico e esquemas antimicrobianos necessários para o manejo desse tipo de pacientes durante o período neutropênico².

A neutropenia é definida pela contagem absoluta dos neutrófilos $< 1500/\text{mm}^3$, sendo considerada grave quando < 500 neutrófilos/ mm^3 ou quando é esperada uma diminuição para < 500 neutrófilos/ mm^3 nas próximas 48 horas^{2,5}. A febre é definida como temperatura oral ou timpânica $\geq 38,3^\circ\text{C}$ (equivalente a temperatura axilar $> 37,8^\circ\text{C}$) ou temperatura $\geq 38^\circ\text{C}$ sustentada por 1 hora^{2,5}.

A NF ocorre em 10-50% de todos os pacientes com neoplasias sólidas e em mais de 80% de pacientes com neoplasias hematológicas^{2,6}.

Na maioria das vezes os pacientes com NF pós-quimioterapia não têm um foco de infecção definido. Devido a isso, a conduta deve incluir coleta de hemoculturas, RX de tórax e exames laboratoriais básicos, além de outros pertinentes de acordo com a clínica apresentada pelo doente. Porém, o ponto fundamental para o tratamento desses pacientes é sua categorização, de alto ou baixo risco. Esta estratificação permite orientar a estratégia terapêutica de forma individualizada^{2,7}. O método de classificação de risco mais amplamente utilizado é o índice de prognóstico da Associação Multinacional de Cuidados e Assistência ao Câncer (*Multinational Association for Supportive Care of Cancer* - MASCC), que permite, com base exclusivamente em critérios clínicos, determinar o risco de mortalidade^{7,8}. Os classificados em alto risco devem ser internados para antibiótico terapia endovenosa, podendo os de baixo risco ser tratados em ambulatório com antibiótico terapia oral após um breve período de observação^{2,7,8}.

Após coleta das culturas, inicia-se prontamente com antibioticoterapia empírica. A escolha do antibiótico, sempre que possível, deve ser orientada pelo perfil de sensibilidade conhecida de cada hospital, que deve ser de amplo espectro e cobrir *Pseudomonas*². O antibiótico clássico para a neutropenia febril é o cefepime, classificado como uma cefalosporina de quarta geração. Contudo, outros betalactâmicos com cobertura antipseudomonas podem ser utilizados (ceftazidime, imipenem, meropenem, piperacilina/tazobactam). Em algumas situações, um segundo antibiótico deve ser associado ao betalactâmico, e, em alguns casos, a adição de um antifúngico deve ser analisada².

A fim de salientar a importância deste tema, citamos o que Garcia e col., 2018, em sua revisão escrevem: a neutropenia febril é uma das mais graves complicações em pacientes com câncer submetidos a quimioterapia uma vez que ela exige pronta avaliação diagnóstica e instituição da terapêutica adequada e que a conduta frente a essa emergência ainda é muito discutida, apesar dos avanços ocorridos no tratamento.

O objetivo desse estudo foi caracterizar os pacientes oncológicos-hematológicos internados com neutropenia febril pós quimioterapia em um hospital terciário.

METODOLOGIA

Foi realizado um estudo observacional transversal e retrospectivo. Os critérios de inclusão foram todos os pacientes maiores de 18 anos, internados no setor de Oncologia-Hematologia do Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM), RS, no período compreendido entre janeiro a dezembro de 2020, os quais possuíam diagnóstico oncológico-hematológico (leucemias, linfomas, mieloma múltiplo e síndromes mieloproliferativas), estavam em vigência de tratamento quimioterápico e com diagnóstico de neutropenia febril de alto risco. Contemplando esses critérios, foram incluídos nesta pesquisa os dados de 52 pacientes. A coleta dos dados sociodemográficos e clínicos foi efetuada utilizando prontuário *online*, e iniciada somente após a aprovação do registro no Comitê de Ética em Pesquisa, da referida universidade pública, sob o número de parecer 5.523.181.

RESULTADOS

Como citado acima, foram incluídos neste estudo 52 pacientes, internados nesse nosocômio universitário, com neutropenia febril de alto risco. Houve predomínio de pacientes do gênero masculino (55,77%), média de idade de 40,60 anos, e a maioria casados (57,70%). Com referência à profissão, na maior parte não houve preenchimento desse dado (42,31%). Em relação à escolaridade, a maioria possuía primeiro grau incompleto (42,01%), sendo que somente um paciente possuía ensino superior completo, mas sem detalhamento do curso. A maioria não possuía comorbidades (42,31%), e leucemia mielocítica aguda foi o câncer mais freqüente (38,46%). Para a maioria dos pacientes, foram coletadas duas amostras de hemocultura (75,00%), sendo que os gram positivos foram os agentes com maior frequência de isolamento; 98,08% receberam antibióticoterapia empírica com pelo menos um medicamento, e a maioria não recebeu terapia antifúngica empírica (73,08%). O número de sobreviventes (51,92%) no período deste estudo superou o de óbitos (48,08%). Um resumo dos já citados dados sociodemográficos e clínicos estão apresentados na Tabela 1:

Tabela 1: Características sociodemográficas e clínicas dos pacientes oncológicos-hematológicos hospitalizados com neutropenia febril no período de janeiro a dezembro de 2020

| Características | Doentes n = 52 (%) |
|--|--------------------|
| Idade em anos (mediana) | 40,60 anos |
| Gênero masculino | 29 (55,77) |
| Casados | 30 (57,70) |
| Profissão: Sem preenchimento | 22 (42,31) |
| Escolaridade | 22 (42,01) |
| Sem comorbidades | 22 (42,31) |
| Câncer mais freqüente: LMA | 20 (38,46) |
| Hemocultura 2 amostras | 39 (75,00) |
| Antibiótico empírico | 51 (98,08) |
| Não recebeu antifúngico empírico | 38 (73,08) |
| Desfecho sobrevida (dados analisados no período do estudo = ano de 2020) | 27 (51,92) |

DISCUSSÃO

Atualmente, apesar das inovadoras e variadas terapias disponíveis para o tratamento das neoplasias, a quimioterapia citotóxica convencional continua sendo a base terapêutica dos tumores sólidos e hematológicos. Os médicos que tratam esses doentes têm ciência que o reconhecimento imediato do paciente com NF assim como o adequado tratamento com início imediato da terapia empírica, conforme o risco do paciente, são definidores do manejo a seguir, especificando se o tratamento será realizado em regime ambulatorial ou de internação⁵.

A NF é uma importante causa de morbidade nos doentes oncológicos em geral, e o paciente que apresenta esta condição frequentemente necessita adiar e ou reduzir a dose do tratamento quimioterápico⁹.

No presente estudo houve prevalência do gênero masculino (29 - 55,77%), (feminino = 23 - 44,23%), concordando com dados de pesquisas nacionais (60,9%)⁸ e internacionais (54,5%)¹⁰.

A idade média dos pacientes de nosso estudo foi de 40, 60 anos, diferente da encontrada no estudo realizado por Pinho e colaboradores, 2019, no serviço de oncologia médica em Portugal, em que a idade média foi de 67 anos \pm 12,0, e do estudo de Oliveira e colaboradores, realizado no instituto do câncer, na Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, MS, Brasil, em 2020, em que a idade prevalente ficou na faixa de 70 a 79 anos⁸.

Com referência à profissão, na maior parte dos prontuários não houve preenchimento desse dado (22 - 42,31%). Na sequência, as outras mais citadas foram a de doméstica (7 - 13,46%) e agricultor (3 - 5,77%). Não encontramos dados na literatura para comparação com referência à profissão do paciente oncológicos-hematológico.

Em relação à escolaridade, a maioria possuía o primeiro grau incompleto (22 - 42,01%), seguido de segundo grau incompleto (17 - 32,69%) e não preenchimento desse dado (6 - 11,54%). Somente um prontuário, entre os preenchidos, citava curso superior completo, porém sem detalhamento do curso.

A maioria dos pacientes desse estudo (22 - 42,31%) não possuía comorbidades. Talcott e col., em 1988 foram pioneiros em analisar e concluir que os fatores febre domiciliar, ausência de outras comorbidades clínicas e evidência de resposta ao tratamento quimioterápico proporcionavam baixas taxas de complicação e óbito¹¹.

Leucemia mielocítica aguda (LMA - 20 - 38,46%) foi o câncer mais freqüente, seguido de linfoma não Hodgkin (6 - 11,54%) e leucemia linfocítica aguda (LLA - 5 - 9,62%).

Para a maioria dos pacientes foram efetuadas duas amostras de hemocultura (39 - 75,00%), e para um paciente foram coletadas quatro amostras (1,92%). No estudo realizado por Pinho e col., 2019⁹ foram coletadas hemoculturas em 77,9% dos pacientes e destas, em somente 20% foram isolados microrganismos, figurando os Gram negativos como mais isolados. Para seis pacientes (11,54%) não foi solicitada nenhuma amostra de cultura de sangue, e em três (5,77%) prontuários não constava o número de amostras coletadas. As bactérias isoladas foram: três *Escherichia coli*, duas *Klebsiella pneumoniae*, duas *Stenotrophomonas maltophilia*, dois *Enterococcus faecalis*, um *Staphylococcus haemolyticus*, um *Streptococcus mitis*, um *Streptococcus pyogenes* e uma *Pseudomonas aeruginosa*. O antibiótico mais receitado, no regime de monoterapia, foi o cefepime, diferente de outro estudo, em que os carbapenêmicos foram os mais receitados⁹.

Na diretriz em conjunto emitida pela Sociedade Americana de Oncologia Clínica (ASCO) com a Sociedade de Doenças Infecciosas Americanas (IDSA), após um consenso de especialistas, em 2018⁷, sobre o tratamento ambulatorial de pacientes adultos com neutropenia febril, resolveram ratificar a versão anterior da mesma diretriz, ou seja, de que pacientes com NF recebam doses iniciais de terapia antibacteriana empírica dentro de 1

hora após a triagem e continuem monitorados por 4 horas ou mais antes da alta. Uma fluoroquinolona oral mais amoxicilina/clavulanato (ou clindamicina, se alérgico à penicilina) é recomendada como terapia ambulatorial empírica, a menos que a profilaxia com fluoroquinolona tenha sido utilizada antes do desenvolvimento da febre. Pacientes em que não há melhora da febre após 2 a 3 dias de um regime inicial de antibióticos empíricos de amplo espectro devem ser reavaliados e considerados candidatos a tratamento hospitalar⁷.

Podemos situar que até o ano de 1970, era comum aguardar o isolamento do agente etiológico da infecção ou até uma melhor definição do sítio de infecção para o início do tratamento. Porém, em 1971, Schimpff e col., ao analisarem que na maioria dos casos não era possível identificar um foco definido, e as culturas, geralmente, eram negativas, estabeleceram o uso imediato e empírico de antibióticos de amplo espectro, como maneira para conseguir diminuir a taxa de mortalidade da NF nesses pacientes que era ao redor de 50% a 80%¹². Essa forma imediata de tratamento reduziu a mortalidade¹³. Após as citadas pesquisas, a NF começou a ser compreendida como uma emergência médica, direcionando a conduta médica para o tratamento intra-hospitalar e o uso do tratamento de antibiótico de amplo espectro endovenoso. Porém, foi evidenciado que os episódios de NF figuravam-se em um grupo muito heterogêneo entre si, contendo múltiplas variáveis as quais influenciavam diretamente na evolução dos casos¹⁴.

A maioria dos doentes desse estudo não receberam antifúngico empírico (38 - 73,08%), e 14 (26,92%) receberam pelo menos um antifúngico empírico, que foi: micafungina (2 - 3,85%), anfotericina B + fluconazol (3 - 5,76%), voriconazol + anfotericina B (1 - 1,92%) somente voriconazol (5 - 9,62%), voriconazol + anfotericina B (1 - 1,92%) e anidulafungina (1 - 1,92%). *Cryptococcus neoformans* foi o fungo isolado em dois pacientes. Somente um paciente não recebeu antibioticoterapia empírica nem antifúngico (evoluindo à óbito).

O número de sobreviventes (27 - 51,92%) no período deste estudo superou o de óbitos (25 - 48,08). A mortalidade associada à NF vem reduzindo de forma constante ao longo dos anos, contudo, mantém-se significativa, variando entre 5% a 20%¹⁵.

Interessante lembrar o que Bellesso e col.¹³ citam em sua revisão: embora haja consenso na classificação de baixo e alto risco da NF pelo índice MASCC, ainda não é amplamente aceito que pacientes com NF de baixo risco possam ser tratados com antibiótico

via oral em regime ambulatorial, mas que pesquisas mais recentes têm demonstrado haver segurança do tratamento ambulatorial nos pacientes com NF de baixo risco. Somente ele não indica as literaturas nas quais se baseou nessa afirmação.

Pinho e col, 2019 citam que o Serviço de Medicina Interna (SMI) do Serviço de Oncologia Médica de Portugal possui um protocolo desde 2010, com o objetivo de uniformizar a abordagem do doente neutropênico, no qual é feita a monitorização da estratificação de risco dos doentes, prescrição de antibiótico de acordo com a gravidade clínica e uso adequado de fatores de crescimento de colônias de granulócitos/granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF)¹⁰.

Nesses mesmo estudo, Pinho e col. referem que são escassos os estudos disponíveis na literatura sobre doentes oncológicos internados por NF com a caracterização dos doentes e da abordagem referente ao regime de internamento¹⁰.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O reconhecimento imediato do paciente com NF conforme o risco e o adequado tratamento com início imediato da antibioticoterapia empírica são definidores de qualidade e de sobrevida. Os dados desta pesquisa de caracterização dos pacientes oncológicos-hematológicos maiores de 18 anos de idade, de alto risco, internados com neutropenia febril em hospital terciário, impactam na minimização do número de óbitos e melhoria na prestação dos cuidados à saúde. Tivemos dificuldade em justificar a discussão devido ao pequeno número de estudos, nacionais e internacionais com caracterização epidemiológica de pacientes oncológicos-hematológicos classificados como de alto risco, que necessitam de internação. Reproduzindo a citação de Pinho e colaboradores, 2019, “Os dados disponíveis na literatura sobre doentes oncológicos-hematológicos internados por neutropenia febril são escassos¹⁰.”

REFERÊNCIAS

1. Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, Rapoport B, Maschmeyer G, Aapro M, Herrstedt J; ESMO Guidelines Committee. Management of febrile neutropaenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2016 Sep;27(suppl 5):v111-v118. doi: 10.1093/annonc/mdw325. PMID: 27664247.

-
2. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Raad II, et al, Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2011;52:56-93. doi: 10.1093/cid/cir073.
 3. LONG, Dan L. et al. *Medicina interna de Harrison*. 18. ed. Porto Alegre, RS: AMGH Ed., 2013. 2 v.
 4. Ferreira, JN et al. Manejo da neutropenia febril em pacientes adultos oncológicos: revisão integrativa da literatura. (*Rev Bras Enferm* , nov-dez;70(6):1371-8, 2017.
 5. Garcia, RCL, et al. NEUTROPENIA FEBRIL: ABORDAGEM DIAGNÓSTICA E TERAPÊUTICA *ACTA MED*. (Porto Alegre) 39(2): 269-279, 2018.
 6. Bergstrom C, Nagalla S, Gupta A. Management of patients with febrile neutropenia a teachable moment. *JAMA Intern Med*. 2018;178(4):558–9.
 7. Taplitz RA, Kennedy EB, Flowers CR: Outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline update summary. *J Oncol Pract* 14:250-255, 2018.
 8. Oliveira, MD de, Souza, RF, Canuto, DKS, Machado, AM, & Machado, AR da SR (2020). Avaliação do perfil epidemiológico das neoplasias onco-hematológicas de pacientes atendidos pelo instituto de câncer de três lagoas, no período de 2014 a 2018 *Brazilian Journal of Development* , 6 (2), 7301–7314. <https://doi.org/10.34117/bjdv6n2-144>
 9. R. Fonseca M, Jorge I, Rodrigues G. A Propósito de “Sete Anos de Neutropenias Febris num Serviço de Medicina Interna”. *RPMI* [Internet]. 20 de Setembro de 2019 [citado 3 de Fevereiro de 2023];26(3):247-8. Disponível em: <https://revista.spmi.pt/index.php/rpmi/article/view/419>

10. Pinho M, Rodrigues C, Guedes L, Costa E, Gonçalves E, Sete Anos de Neutropenias Febris num Serviço de Medicina Interna. *Rev Soc Port Med Interna*. 2019; 26: 97-105.
11. Talcott JA, Finberg R, Mayer R, 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(12):2561-8.
12. Schimpff S, Satterlee W, Young VM, Serpick A. Empiric therapy with carbenicillin and gentamicin for febrile patients with cancer and granulocytopenia. *N Engl J Med*. 1971;284(19):1061-5.
13. Bellesso M., Figueiredo, S,C.D. Costa e Chamone, D.A.F. et al. Triagem para o tratamento ambulatorial da neutropenia febril. *Rev Bras Hematol Hemoter*. Vol. 32(5):402-408. DOI: 10.1590/S1516-84842010000500014.
14. Marcelo Bellesso, Silvia Figueiredo Costa e Dalton Alencar Fischer Chamone et al. Triagem para o tratamento ambulatorial da neutropenia febril. *Rev Bras Hematol Hemoter*. Vol. 32(5):402-408. DOI: 10.1590/S1516-84842010000500014.
15. Naurois J, Klastersky J, Rolston K, Rapoport B, Maschmeyer G, Aapro M, et al. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2016; 27:111-8. doi: 10.1093/annonc/mdw325.