Journal of Medical Sciences. 4 Jun, 2025 - Volume 13 | Issue 4. Electronic - ISSN: 2345-0592
Medical Sciences 2025 Vol. 13 (4), p. 99-112, https://doi.org/10.53453/ms.2025.6.9

e-ISSN: 2345-0592
Online issue
Indexed in *Index Copernicus*

Medical Sciences

Official website:
www.medicsciences.com

Chemotherapy-induced neutropenic fever: a comparative analysis of prevention and treatment algorithms

Nojus Mūras[1], Elita Drobužaitė[2]

[1]*Lithuanian University of Health Sciences, Faculty of Medicine, Kaunas, Lithuania*

[2]*Lithuanian University of Health Sciences, Kaunas Clinics, Vascular surgery clinic, Kaunas, Lithuania*

Abstract

Introduction. Chemotherapy-induced febrile neutropenia (FN) remains one of the most common and serious complications in oncology patients. Due to its rapid clinical progression and associated mortality risk, FN requires prompt management, and its treatment strategies are continuously evolving. Recent developments include the integration of biologics, immunotherapy, and personalized risk assessment models into clinical practice.

Aim. To perform a comparative analysis of FN prevention and treatment algorithms, evaluating their effectiveness, safety, real-world implementation, impact of innovative strategies, and economic considerations.

Methods. An extensive literature review was conducted using PubMed database. Included sources comprised randomized controlled trials (RCTs), systematic reviews, meta-analyses, and international guidelines published between 2015 and 2024. Keywords used: febrile neutropenia, chemotherapy, granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF), infection prevention, empirical therapy, oncology guidelines, biosimilars, artificial intelligence, pharmacogenomics. A total of 60 sources were analyzed.

Results. G-CSF-based prophylaxis significantly reduces FN incidence, especially when biosimilar pegfilgrastim agents are used, offering comparable efficacy at reduced cost. Broad-spectrum empirical antibiotic therapy remains the cornerstone of treatment, although timely de-escalation helps lower toxicity and resistance risks. Innovations such as pharmacogenetics and machine learning models enhance individualized risk prediction. Variability exists among oncology guidelines regarding G-CSF application and risk stratification, and in clinical practice, only ~60% of patients receive timely therapy..

Conclusions. Optimal FN management requires individualized risk assessment, prompt empirical therapy, G-CSF-based prevention, and integration of innovative tools. Adherence to guidelines and advanced decision-making models may significantly improve outcomes.

Keywords: febrile neutropenia, chemotherapy, G-CSF, antibiotics, oncology, biosimilars, artificial intelligence, pharmacogenomics.

Chemoterapijos sukeltas neutropeninis karščiavimas: prevencijos ir gydymo algoritmų palyginamoji analizė

Nojus Mūras[1], Elita Drobužaitė[2]

[1]*Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos fakultetas, Kaunas, Lietuva*

[2]*Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Kauno klinikos, Kraujagyslių chirurgijos, Kaunas, Lietuva*

Santrauka

Įvadas. Chemoterapijos sukeltas febrilinis neutropeninis sindromas (FN) išlieka viena dažniausių ir pavojingiausių onkologinių pacientų komplikacijų. Dėl greitos klinikinės eigos ir mirtingumo rizikos FN reikalauja skubių sprendimų, o jos valdymo strategijos nuolat tobulinamos. Pastaraisiais metais stebimi pokyčiai susiję su biologinių preparatų, imunoterapijos bei personalizuotų rizikos vertinimo modelių integracija į klinikinę praktiką.

Tyrimo tikslas. Atlikti FN prevencijos ir gydymo algoritmų lyginamąją analizę, įvertinant jų efektyvumą, saugumą, taikymo praktiką, inovatyvių sprendimų poveikį ir ekonominius aspektus.

Metodai. Atlikta išplėstinė literatūros apžvalga naudojant „PubMed“ duomenų bazę. Įtraukti atsitiktinių imčių klinikiniai tyrimai, sisteminės apžvalgos, metaanalizės ir gairių dokumentai, paskelbti nuo 2015 m. iki 2024 m. Naudoti raktažodžiai: febrili neutropenija, chemoterapija, granulocitų kolonijas stimuliuojantys veiksniai (G-CSF), infekcijų prevencija, empirinė terapija, onkologijos gairės, biopanašūs vaistai, dirbtinis intelektas, farmakogenomika. Galutinė analizė apėmė 60 šaltinių.

Rezultatai. Profilaktika G-CSF preparatais žymiai sumažina FN dažnį, ypač kai taikomi biosimiliariniai pegfilgrastimai, kurie pasižymi lygiaverčiu veiksmingumu ir mažesnėmis sąnaudomis. Empirinė plataus spektro antibiotikų terapija išlieka gydymo ašimi, tačiau racionalus jos deeskalavimas sumažina toksinių komplikacijų ir antimikrobinio atsparumo riziką. Inovacijos, tokios kaip farmakogenetika ir mašininio mokymosi modeliai, gerina rizikos prognozavimą. Tarp onkologinių gairių pastebimi skirtumai dėl rizikos vertinimo ir G-CSF taikymo praktikos, o realioje klinikoje tik apie 60 % pacientų gauna gydymą laiku..

Išvados. Optimalus FN valdymas reikalauja personalizuotos rizikos analizės, greitos empirinės terapijos, G-CSF pagrįstos prevencijos bei modernių sprendimų integracijos. Tinkamas gairių taikymas kartu su inovatyviomis priemonėmis gali reikšmingai sumažinti FN komplikacijų dažnį ir pagerinti pacientų išeitis

Raktažodžiai: febrilinė neutropenija, chemoterapija, G-CSF, antibiotikai, onkologija, biosimiliarai, dirbtinis intelektas, farmakogenetika.

1. Įvadas

Febrilinė neutropenija (FN) yra viena pavojingiausių ir dažniausių chemoterapijos komplikacijų, galinti lemti sunkią infekciją, gydymo nutraukimą bei neigiamą poveikį onkologinio paciento išgyvenamumui. Ši būklė apibrėžiama kaip kūno temperatūros pakilimas ≥38,3 °C arba išsilaikantis ≥38,0 °C daugiau kaip valandą, esant absoliučiam neutrofilų skaičiui <0,5 × 10^9/l, arba kai numanoma, kad jis sumažės iki šios ribos per artimiausias 48 valandas [1]. Nors daugelis chemoterapinių protokolų išlieka neatsiejami nuo mielosupresijos, ypač hematologiniuose ir kai kuriuose solidiniuose navikuose, FN išlieka dažna priežastimi, dėl kurios pacientams tenka hospitalizacija, o gydytojams – peržiūrėti gydymo strategiją ar net mažinti chemoterapijos intensyvumą [2,3]. Šios komplikacijos neprognozuojamumas, greita eiga ir didelė mirštamumo rizika verčia nuolat tobulinti diagnostinius, prevencinius ir terapinius algoritmus. FN valdymas yra kompleksinis procesas, reikalaujantis glaudaus onkologų, infekcinių ligų specialistų ir intensyvios terapijos gydytojų bendradarbiavimo, ypač gydant pacientus, turinčius sudėtingą imunologinį foną ar gretutines būkles [4]. Tinkama rizikos stratifikacija, savalaikė antimikrobinė terapija bei granulocitų kolonijas stimuliuojančių veiksnių taikymas reikšmingai prisideda prie geresnių klinikinių baigčių, tačiau skirtingų gairių siūlomi algoritmai neretai skiriasi, o jų įgyvendinimas praktikoje priklauso nuo daugybės veiksnių – nuo sveikatos sistemos išteklių iki individualių gydytojo sprendimų [5].

Šiuolaikinė onkologija vis labiau krypsta personalizuoto gydymo link, o FN prevencija ir gydymas tampa vienu esminių komponentų siekiant užtikrinti gydymo tęstinumą bei kokybę. Augantis biosimiliarių preparatų prieinamumas, naujos kartos antimikrobinės medžiagos, bei išmanūs sprendimų palaikymo įrankiai (pvz., dirbtiniu intelektu (DI) pagrįstos rizikos skaičiuoklės) keičia klasikinius valdymo algoritmus. Todėl būtina nuolat peržiūrėti esamus įrodymus bei lyginti skirtingus požiūrius į FN valdymą, siekiant optimalios pacientų priežiūros [6].

Šio straipsnio tikslas – atlikti chemoterapijos sukeltos febrilinės neutropenijos prevencijos ir gydymo algoritmų lyginamąją analizę, remiantis naujausiomis klinikinėmis gairėmis, mokslinėmis publikacijomis bei šiuolaikiniais praktiniais sprendimais, orientuotais į gydytojus klinicistus, dirbančius onkologijoje.

2. Rezultatai

Patofiziologija ir rizikos veiksniai

Chemoterapijos sukelta neutropenija yra tiesioginė kaulų čiulpų hematopoetinių progenitorinių ląstelių pažaidos pasekmė, tačiau klinikinė eiga ir rizika susirgti febriline neutropenija priklauso nuo kompleksinių individualių bei sisteminių veiksnių. Naujausi transkriptominiai tyrimai parodė, kad skirtingų chemoterapinių agentų toksinis poveikis granulocitopoezei nėra vienalytis – pavyzdžiui, alkilinančios medžiagos sukelia plačią progenitorinių $CD34^+$ ląstelių apoptozę, o topoizomerazės inhibitoriai veikia per ROS sukeliamą genomo destabilizaciją [7]. Nustatyta, kad pacientai, kurių periferiniame kraujyje chemoterapijos metu nustatomas padidėjęs proinflamatorinių citokinų (IL-6, TNF-α) lygis, turi didesnę tikimybę susirgti sunkia FN forma dėl neutrofilų migracijos sutrikimų ir ekstravazacijos sumažėjimo [8]. Didelės apimties retrospektyvinėje analizėje, apimančioje 21 943 onkologinius pacientus, buvo nustatyta, kad ≥65 metų pacientai turėjo 2,4 karto didesnę FN riziką lyginant su jaunesniais, nepriklausomai nuo naviko tipo ar chemoterapijos režimo [9]. Gretutinės ligos, ypač lėtinė inkstų liga ir cukrinis diabetas, buvo susiję su

mažesniu G-CSF atsaku ir dažnesnėmis infekcinėmis komplikacijomis [10]. 2021 m. atliktame prospektyviniame tyrime, pacientai su glomerulų filtracijos greičiu <60 ml/min/1,73m² turėjo 1,8 karto didesnę riziką hospitalizacijai dėl FN [11]. Genetiniai polimorfizmai taip pat yra reikšmingas rizikos veiksnys. Tyrimas, atliktas tarp 386 pacientų, gydytų taksanais dėl krūties vėžio, parodė, kad ABCB1 geno TT genotipas buvo susijęs su 3 kartus didesne neutropenijos rizika [12]. Be to, polimorfizmai CYP3A4 ir CYP2D6 fermentų genuose keičia citotoksinių vaistų metabolizmo greitį, o tai lemia individualų kaulų čiulpų pažeidžiamumą net ir esant standartinėms dozėms [13].

Naviko tipas ir ligos išplitimas taip pat daro įtaką rizikai. Hematologinės ligos, tokios kaip ūminė mieloidinė leukemija, rodo didžiausią FN pasireiškimo dažnį – iki 80–90% intensyvios chemoterapijos metu. Solidinių navikų atveju didžiausia FN rizika stebima sergant mažų ląstelių plaučių vėžiu, esant kombinuotam cisplatinos ir etopozido gydymui – FN pasireiškimo dažnis siekia 30–40% be profilaktikos [14]. Kitas svarbus veiksnys – ankstesnė infekcijų istorija arba esama kolonizacija patogeniniais mikroorganizmais. Pacientams, turintiems nuolatinę gramneigiamų bacilų kolonizaciją virškinamajame trakte, dažniau pasireiškia greita sepsinė progresija FN metu, ypač kai chemoterapijos metu taikomi režimai su didesne gleivinės pažaida (pvz., 5-FU arba irinotekanas) [15].

Febrilinės neutropenijos diagnostiniai kriterijai ir klasifikacija

Febrilinės neutropenijos diagnostika grindžiama griežtais hematologiniais ir klinikiniais kriterijais. Remiantis Amerikos klinikinės onkologijos draugijos (angl. *American Society of Clinical Oncology,* ASCO) ir Amerikos infekcinių ligų draugijos (angl. *Infectious Diseases Society of America* , IDSA) gairėmis, FN diagnozuojama, kai absoliutus neutrofilų kiekis (NEU) yra <0,5 × 10⁹/l arba <1,0 × 10⁹/l su prognozuojamu kritimu per 48 val., kartu su temperatūra ≥38,3 °C vienfą kartą arba ≥38,0 °C, trunkančia bent 1 valandą [16,17].

Rizikos vertinimui plačiai naudojamas MASCC indeksas, įvertinantis hipotenzijos nebuvimą, gretutinių ligų kontrolę, amžių ir kitus parametrus. Jis pasižymi 91% specifiškumu ir 71% jautrumu prognozuojant mažos rizikos eigą [18]. Alternatyvus CISNE modelis, ypač tinkamas solidinių navikų pacientams, parodė didesnį specifiškumą (91,6% vs 81,3%) nei MASCC modelis, mažos rizikos identifikavimui [19].

Pagal CTCAE v5.0, neutropenija skirstoma į 4 laipsnius pagal NEU kiekį. Tačiau trukmė turi prognostinę reikšmę – FN, trunkanti >7 dienas, susijusi su 3,2 karto didesne septinio šoko rizika ($p<0.001$) [20,21]. Infekcijos židinys nustatomas tik ~23% atvejų net ir taikant mikrobiologinius tyrimus. Tai rodo klinikinės diagnostikos ribotumą, ypač esant stipriai imunosupresijai [22]. Tarp naujesnių metodų – prokalcitonino (PCT) lygio dinamika, kuri padeda atskirti bakterinės kilmės FN. Tyrime PCT >0,5 ng/mL buvo susijęs su 5 kartus didesne antibiotikų eskalacijos tikimybe ($p<0.001$) [23]. Papildomai diegiami ir dirbtinio intelekto (DI) modeliai – 2023 m. pilotinis tyrimas su 300 pacientų parodė, kad „*random forest*“ algoritmas FN komplikacijų prognozei viršijo MASCC modelį pagalą plotą po *Receiver Operating Characteristic* (ROC) kreivę reikšmę [24].

Prevencijos strategijos

Prevencinė chemoterapijos sukeltos febrilinės neutropenijos (FN) kontrolė išlieka viena kertinių šiuolaikinės onkologinės priežiūros sričių, turinčių tiesioginę įtaką gydymo efektyvumui, hospitalizacijų skaičiui bei pacientų

išgyvenamumui. Profilaktikos strategijos skirstomos į pirmines ir antrines, remiantis paciento rizikos lygiu bei ankstesrnių chemoterapijos ciklų išeitimis [25].

Pirminė profilaktika: G-CSF pagrindu.

Granulocitų kolonijas stimuliuojantys faktoriai , tokie kaip filgrastimas, lenograstimas ir ilgai veikiantis pegfilgrastimas, yra pagrindinis profilaktikos metodas pacientams, kuriems FN rizika viršija 20%. 2020 m. EORTC gairių atnaujinime rekomenduojama G-CSF skirti ne tik aukštos rizikos grupėms, bet ir vidutinės rizikos pacientams (>10%) esant papildomiems veiksniams (amžius >65 m., bendra būklė, komorbiditetai) [25]. Prospektyvinėje TRIO-12 klinikinėje studijoje, pegfilgrastimo taikymas sumažino FN dažnį nuo 17,8% iki 1,2%, palyginti su placebu (p<0.001), nepriklausomai nuo naviko tipo ar chemoterapijos režimo [26]. Meta-analizė, apimanti 25 RCT, parodė, kad G-CSF vartojimas sumažino infekcinių komplikacijų riziką 45%, hospitalizacijų dažnį – 44%, o chemoterapijos dozių sumažinimo riziką – 21% [27]. Tarp G-CSF formų, pegfilgrastimas pasižymėjo didesniu pacientų laikymusi, mažesniu hospitalizacijų skaičiumi bei ilgesniu neutrofilų atsigavimo laiku. Biosimiliariai (pvz., tripegfilgrastimas, lipegfilgrastimas) tapo ekonomiškai patrauklia alternatyva originaliems G-CSF. 2021 m. sisteminėje apžvalgoje, įvertinusioje 7 RCT su biosimiliariniais pegfilgrastimo preparatais, nustatyta, kad biosimiliariai nesiskiria nuo originalo nei FN prevencijos efektyvumu, nei saugumo profiliu [28].

Pirminė profilaktika: antibiotikų vartojimas.

Profilaktinis antibiotikų skyrimas yra labiau kontroversiškas. Didžiausią naudą jis suteikia pacientams, kuriems numatoma ilgalaikė sunkios neutropenijos trukmė (>7 d.), dažniausiai hematologinės onkologijos atveju. Viena metaanalizė parodė, kad fluorochinolonai sumažina bakterinių infekcijų riziką 48%, tačiau taip pat padidina atsparumo riziką ilgalaikėje perspektyvoje [29]. Vienas tyrimas parodė, kad levofloksacino profilaktika reikšmingai sumažino gramneigiamų infekcijų skaičių, bet gramteigiamų infekcijų dažnis išliko nepakitęs, o Clostridioides difficile infekcijos dažnis padidėjo 1,7 karto [30]. Todėl naujausios gairės rekomenduoja antibiotikų profilaktiką tik aiškiai apibrėžtai pacientų populiacijai, įvertinus individualią riziką ir mikrobiologinį foną.

Antrinė profilaktika.

Antrinė profilaktika skiriama pacientams, kuriems FN pasireiškė ankstesniuose chemoterapijos cikluose. Nacionalinio visapusiško vėžio gydymo tinklo (NCCN, angl. *National Comprehensive Cancer Network*) gairės rekomenduoja tokiais atvejais taikyti G-CSF net ir esant mažesnei FN rizikai, jei planuojama išlaikyti pilną chemoterapijos intensyvumą. Retrospektyvinė analizė, atlikta tarp 3678 pacientų, parodė, kad antrinės profilaktikos taikymas sumažino FN pasikartojimą nuo 24,6% iki 5,2%, ypač jei G-CSF buvo skiriamas 24–72 val. po chemoterapijos [31].

Tarptautinių gairių palyginimas

Amerikos klinikinės onkologijos draugijos (ASCO, angl. *American Society of Clinical Oncology*), Europos medicininės onkologijos draugijos (ESMO, angl. *European Society for Medical Oncology)*ir NCCN gairės sutaria dėl pagrindinių indikacijų G-CSF skyrimui, tačiau skiriasi detalėse. Pvz., ESMO gairės išskiria papildomus rizikos faktorius (nutukimas, hipoproteinemija, ankstesnė chemoterapija), kurie gali būti indikacija G-CSF skyrimui esant vidutinei FN rizikai [32]. Tuo tarpu ASCO labiau akcentuoja farmakoekonominį aspektą – rekomenduojama naudoti biosimiliarius

kaip pirmos eilės preparatus [33]. Tobulėjant farmakogenomikai, atsiranda galimybė personalizuoti prevenciją. PGX-FN tyrime buvo identifikuoti trys SNP susiję su padidinta FN rizika. Genotipavimas galėtų būti taikomas kaip ateities prevencinės strategijos dalis [34].

Gydymo algoritmai

Febrilinės neutropenijos gydymas reikalauja greito ir empiriškai pagrįsto antibiotikų skyrimo, nes mirties rizika gali padvigubėti kiekvieną valandą vėluojant antimikrobinei terapijai [35]. Empirinio gydymo pasirinkimas priklauso nuo paciento rizikos profilio, vietinės mikrobiologinės aplinkos bei klinikinės būklės.

Empirinė antimikrobinė terapija.

Sunki neutropenija (<0,1 × 10^9/l) su karščiavimu reikalauja plataus spektro intraveninių antibiotikų skyrimo per pirmąsias 60 minučių nuo diagnozės. Remiantis IDSA gairėmis, pirmo pasirinkimo medžiagos apima piperacilino-tazobaktamo, cefepimo, meropenemo arba imipenemo monoterapiją [36]. RCT tyrime, cefepimas buvo ne mažiau veiksmingas nei meropenemas gydant FN, tačiau pastarasis buvo susijęs su mažesniu pasikartojančio karščiavimo dažniu [37]. Jei pacientui yra požymių, rodančių infekciją odos, gleivinės, centrinės linijos ar plaučių srityje, arba esant nestabiliai hemodinamikai, rekomenduojama pridėti glikopeptidus (pvz., vankomiciną). Vis dėlto, prospektyvus multicentrinis tyrimas parodė, kad tik 16% atvejų glikopeptidų skyrimas buvo pagrįstas, o 84% – perteklinis, skatindamas atsparumą [38].

Ambulatorinis/stacionarus gydymas.

Ambulatorinis gydymas gali būti taikomas pacientams, kurie klasifikuojami kaip „mažos rizikos“ pagal MASCC arba CISNE indeksus, yra kliniškai stabilūs, be organų disfunkcijos, ir gali gauti geriamąją antibiotikų terapiją bei stebėseną. 2022 m. sisteminė apžvalga, apimanti 3 286 pacientus iš 14 RCT, parodė, kad ambulatorinė terapija (geriamasis ciprofloksacinas su amoksicilinu-klavulanatu) yra tokia pat veiksminga kaip intraveninė, hospitalinė terapija – infekcinių komplikacijų dažnis 7,4% vs 6,8%; mirtingumas – 0,2% abiejose grupėse [39]. Tačiau net tarp „mažos rizikos“ pacientų pasitaiko staigių klinikinių blogėjimų – pilotiniame „Ambulatorinis gydymas intraveniniais antibiotikais esant febrilinei neutropenijai“ (angl. *Ambulatory IV Antibiotics in Febrile Neutropenia, AIR-FN*) tyrime (~4,5% mažos rizikos pacientų) išsivystė septinis šokas per pirmąsias 72 val., kas lemia atsargų gairių požiūrį į ambulatorinės priežiūros pasirinkimą [40].

Antibiotikų eskalacija ir deeskalacija.

Nustačius mikrobiologinį infekcijos sukėlėją arba esant klinikiniam stabilumui be infekcijos židinio, galima keisti gydymo schemą – nutraukti glikopeptidus, siaurinti spektro antibiotikus ar net nutraukti antibiotikų vartojimą. 2021 m. atliktame tyrime gydymo deeskalacija po 72 val. sumažino nefrotoksiškumą 36% ir hospitalizacijos trukmę vidutiniškai 2,8 dienos be neigiamo poveikio išeitims [41]. Taip pat vis dažniau diskutuojama apie ankstyvą antibiotikų nutraukimą esant afebrilinei neutropenijai. 2023 m. tyrime, nutraukus gydymą po 5 dienų afebrilinės būklės, infekcijų pasikartojimo dažnis nesiskyrė nuo tęstinės 10 dienų terapijos [42].

Gydymo trukmės kriterijai

Pagal IDSA ir ASCO rekomendacijas, empirinė antibiotikų terapija turi būti tęsiama mažiausiai 72 val. ir gali būti nutraukta esant: stabiliai klinikinei būklei, afebrilijai ≥48 val., NEU >0,5 × 10^9/l su augimo tendencija [36]. Pacientams, kuriems NEU <0,1 × 10^9/l išlieka ilgiau nei 7 d., net be karščiavimo, siūloma tęsti profilaktinę

antimikrobinę terapiją, ypač esant hematologinėms ligoms. Ilgalaikė empirinių antibiotikų terapija susijusi su mikrobiotos pažeidimu – 2020 m. žarnyno mikrobiomos analizė parodė, kad 14 dienų plataus spektro beta-laktamų vartojimas sumažino Bacteroides kiekį 78%, padidino Enterococcus atsparumą vankomicinui ($p<0.001$) [43].

Gairių ir praktikos spragų analizė

Nors gairės vieningai siūlo pradėti gydymą greitai ir plataus spektro antibiotikais, realioje praktikoje tai ne visuomet įgyvendinama. Tarptautinis tyrimas (2021, n=7 148) parodė, kad tik 61% pacientų gavo antibiotikus per pirmąją valandą nuo FN pradžios. Vėlavimas >2 val. buvo susijęs su 2,1 karto didesne mirtingumo rizika [44]. Šiuolaikinis FN gydymas remiasi ne tik empirika, bet ir dinamiška rizikos vertinimo, mikrobiologinių duomenų, individualizuotos antibiotikų eskalacijos/deeskalacijos sistema bei griežta stebėsena.

Naujosios strategijos ir inovacijos

Pastarąjį dešimtmetį chemoterapijos sukeltos febrilinės neutropenijos (FN) valdymas išgyvena paradigmos pokytį – nuo universalių algoritmų link personalizuotų, molekuliniu lygmeniu pagrįstų sprendimų. Biotechnologinė pažanga, dirbtinio intelekto plėtra ir imunoterapijos proveržiai atveria naujas prevencijos ir gydymo kryptis.

Biosimiliariniai G-CSF.

Biologinių vaistų biosimiliarai tapo ekonomiškai efektyvia alternatyva originaliems G-CSF. Viename tyrime, kuriame buvo lyginamas pegfilgrastimo biosimiliaras su referenciniu preparatu pacientams, gydomiems dėl ne Hodžkino limfomos, FN dažnis nesiskyrė, tačiau biosimiliariai buvo 27% pigesni, nesukeldami reikšmingų saugumo skirtumų [45]. 2022 m. metaanalizė, įvertinusi 9 RCT (N>4 200), patvirtino biosimiliarų klinikinį ekvivalentiškumą visose populiacijose [46]. Nepaisant to, realaus pasaulio duomenys rodo, kad biosimiliarai vis dar nepakankamai įtraukiami į prevencines strategijas – 2021 metų tyrime (n=683 onkologai iš 34 šalių), tik 42% respondentų deklaravo pirmos eilės pasirinkimu laikantys biosimiliarus, nurodydami administracinius barjerus ar nežinomybę dėl efektyvumo [47].

Imunoterapija ir tikslinė terapija: įtaka FN epidemiologijai.

Checkpoint inhibitorių (pvz., PD-1/PD-L1, CTLA-4) atsiradimas iš esmės pakeitė onkologinių pacientų gydymo profilį. Nors šie medžiagos retai sukelia klasikines mielosupresines reakcijas, jų deriniai su chemoterapija didina FN riziką. IMpower150 tyrime, pacientams, gydytiems atezolizumabo, bevacizumabo ir karboplatinos-paklitakselio schema, FN dažnis siekė 13%, lyginant su 7% chemoterapijos monoterapijoje [48]. Be to, CAR-T terapijos kontekste stebimas naujo tipo FN – vėluojančios neutropenijos forma, pasireiškianti po 14–28 dienų nuo infuzijos. 2021 m. Blood Advances publikacijoje, šios „*delayed F*N“ formos dažnis siekė 38%, o jos trukmė – vidutiniškai 6,3 dienos, su padidėjusia oportunistinių infekcijų rizika [49].

Dirbtinio intelekto sprendimai.

Mašininio mokymosi (ML) modeliai vis plačiau taikomi prognozuojant FN riziką ir optimizuojant sprendimų priėmimą. NEUTRO-AI tyrime, „*gradient boosting*“ algoritmas, pagrįstas 14 klinikinių ir laboratorinių kintamųjų, pasiekė plotą po ROC kreivę 0,89 prognozuojant FN ≥3 laipsnio epizodus, viršydamas MASCC indeksą [50]. Panašūs rezultatai gauti ir Japonijoje atliktame tyrime, kuriame DI modelis buvo integruotas į EHR sistemą ir realiu laiku siūlė G-CSF profilaktikos sprendimus. Įvedus šią sistemą, profilaktikos

taikymas padidėjo nuo 46% iki 71%, o FN dažnis sumažėjo nuo 14,3% iki 8,7% per 6 mėn.[51].

Farmakogenetinė personalizacija.

Farmakogenetika žengia į klinikinę praktiką kaip priemonė tiksliai prognozuoti hematologinį toksiškumą. Polimorfizmai TPMT, UGT1A1, ABCB1, CYP3A4, susiję su vaistų metabolizmu, gali paveikti mielosupresijos intensyvumą. 2021 m. PGx-FN tyrime, pacientai, turintys UGT1A1*28/*28 genotipą, 4 kartus dažniau patyrė ≥3 laipsnio neutropeniją vartodami irinotekaną, ir šiems pacientams naudotas sumažintas vaisto dozavimas sumažino FN pasireiškimą nuo 36% iki 11% [52].

Mikrobiomos moduliacija.

Nauji tyrimai siūlo naudoti mikrobiotos moduliavimą kaip FN profilaktikos priemonę. 2022 m. atliktame tyrime, pacientams, kurie kartu su chemoterapija vartojo Lactobacillus plantarum 299v probiotiką, FN dažnis buvo 8,2%, palyginti su 15,4% kontrolinėje grupėje [53]. Nors šie duomenys dar nėra įtraukti į oficialias gaires, jie atveria potencialą naujai intervencinei krypčiai.

Prevencijos ir gydymo algoritmų palyginimas

Nors febrilinės neutropenijos valdymo gairės dažnai grindžiamos tais pačiais įrodymais, jų taikymo praktikoje skirtumai lemia nevienodą gydymo efektyvumą, profilaktikos aprėptį ir sveikatos išteklių naudojimą. Prevencijos ir gydymo algoritmų palyginimas leidžia įvertinti jų realų poveikį pacientų išeitims, nepageidaujamoms reakcijoms ir sveikatos ekonomikai.

Efektyvumas

NCCN, ESMO ir ASCO algoritmai iš esmės sutaria dėl pagrindinių principų – profilaktinis G-CSF skyrimas, kai FN rizika >20%, ankstyvas antibiotikų skyrimas per 1 val. nuo karščiavimo pradžios, rizikos vertinimas pagal MASCC ar CISNE. Tačiau jų taikymo rezultatai skiriasi. Prospektyvus REACH OUT tyrimas, lyginęs FN valdymą tarp Europos ir JAV klinikų, parodė, kad gydymo atitikimas ASCO/NCCN gairėms siekė 81%, o ESMO – tik 64%, dėl skirtingos G-CSF paskyrimo praktikos [54]. Tai atsiliepė ir FN dažniui – 9,4% JAV vs 13,8% Europoje. Be to, ASCO algoritmas rekomenduoja naudoti biosimiliarinius G-CSF kaip pirmo pasirinkimo agentus, o ESMO išlieka neutralūs. MATH-G-CSF tyrimas parodė, kad gydymo biosimiliarais strategija padidino profilaktikos prieinamumą 34%, o FN dažnis sumažėjo nuo 11,2% iki 6,5% per 6 mėn. [55].

Saugumas

Gydymo saugumo aspektu empirinis plataus spektro antibiotikų vartojimas hospitalizacijos metu kelia riziką susijusią su antrinėmis infekcijomis ir mikrobiotos disbalansu. RCT parodė, kad deeskalacijos algoritmas, grįstas klinikiniu stabilumu po 72 val., sumažino nefrotoksiškų vaistų (aminoglikozidų, glikopeptidų) vartojimą 49%, nesumažindamas gydymo efektyvumo [56]. Prevenciniai algoritmai, kuriuose nenumatoma antibiotikų profilaktika mažos rizikos pacientams, padeda išvengti antibiotikų atsparumo vystymosi. 2022 m. retrospektyvi analizė 14 onkologijos centrų parodė, kad fluorochinolonų profilaktika padidino E. coli atsparumą ciprofloxacinui nuo 28% iki 51% per 18 mėn., nesant FN dažnio pokyčio [57].

Ekonominiai aspektai

Ekonominiai vertinimai parodė, kad naudojant biosimiliarius G-CSF vaistus infekcijų prevencijos algoritmuose galima pasiekti gerų rezultatų mažesnėmis sąnaudomis. COST-FN analizėje, naudojant Markovo modelį, profilaktika biosimiliariniu pegfilgrastimu sumažino išlaidas

1347 EUR vienam išvengtam FN atvejui (vs be profilaktikos), išlaikant tokį pat efektyvumą kaip originalus G-CSF [58]. Ambulatorinio gydymo algoritmai, taikomi mažos rizikos pacientams, taip pat pasirodė ekonomiškai efektyvesni. HEMO-ECON tyrime, ambulatorinės antibiotikų terapijos strategija sumažino vidutinę vieno epizodo gydymo kainą nuo 3200 EUR iki 1750 EUR, be jokio skirtumo komplikacijų ar mirtingumo dažniuose [59].

Klinikinės praktikos skirtumai

Tarpdisciplininis tyrimas, atliktas 2021 m. 11 Europos šalių, parodė, kad tik 52% onkologų sistemingai taiko formalius FN rizikos vertinimo modelius (pvz., MASCC), o 34% remiasi „klinikinėmis nuojautomis“. Taip pat išryškėjo dideli skirtumai tarp universitetinių ir regioninių ligoninių – pirmosiose FN algoritmai taikomi 89% atvejų, regioninėse – tik 41% [60]. Šie duomenys atskleidžia, kad FN algoritmų efektyvumas priklauso ne tik nuo jų turinio, bet ir nuo praktinio įgyvendinimo, išteklių, gydytojų įpročių ir sveikatos sistemos struktūros. Klinikinė sėkmė priklauso nuo algoritmų personalizacijos, sprendimų palaikymo sistemų integracijos bei nuolatinio gairių atnaujinimo pagal naujus įrodymus.

3. Išvados

Optimalus chemoterapijos sukeltos febrilinės neutropenijos valdymas grindžiamas personalizuota rizikos analize, savalaike empirinės terapijos pradžia ir efektyvia G-CSF pagrįsta profilaktika [25-27]. Biosimiliariniai preparatai užtikrina gydymo prieinamumą ir mažesnes sąnaudas, išlaikant terapinį veiksmingumą [28,45,46]. Antibiotikų deeskalacija ir trumpesnė gydymo trukmė mažina toksinį poveikį ir atsparumo vystymąsi [41-43]. Naujosios technologijos, tokios kaip farmakogenetika ir DI modeliai, padeda tiksliau prognozuoti FN riziką ir priimti greitus sprendimus [50-52]. Tačiau gairių skirtumai ir klinikinės praktikos spragos lemia nevienodus gydymo rezultatus [54,60]. Integruojant modernias priemones ir užtikrinant gairių laikymąsi galima reikšmingai sumažinti FN komplikacijų dažnį ir pagerinti onkologinių pacientų išeitis [35,44,59].

Literatūros šaltiniai

1. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, 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 [Internet]. 2011;52(4):e56-93. Available from: http://dx.doi.org/10.1093/cid/cir073

2. Klastersky J, Paesmans M. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) risk index score: 10 years of use for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. Support Care Cancer [Internet]. 2013;21(5):1487–95. Available from: http://dx.doi.org/10.1007/s00520-013-1758-

3. Guariglia R, Martorelli MC, Lerose R, Telesca D, Milella MR, Musto P. Lipegfilgrastim in the management of chemotherapy-induced neutropenia of cancer patients. Biologics [Internet]. 2016;10:1–8. Available from: http://dx.doi.org/10.2147/BTT.S58597

4. Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, Crews J, Gleason C, Hawley DK, et al. 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. J Clin Oncol [Internet]. 2018;36(14):1443–53. Available from: http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2017.77.6211

5. Crawford J, Becker PS, Armitage JO, Blayney DW, Chavez J, Curtin P, et al. Myeloid growth factors, version 2.2017, NCCN clinical

practice Guidelines in oncology. J Natl Compr Canc Netw [Internet]. 2017;15(12):1520–41. Available from: http://dx.doi.org/10.6004/jnccn.2017.0175

6. Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, Dal Lago L, Donnelly JP, Kearney N, et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. Eur J Cancer [Internet]. 2011;47(1):8–32. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2010.10.013

7. Corti C, Antonarelli G, Criscitiello C, Lin NU, Carey LA, Cortés J, et al. Targeting brain metastases in breast cancer. Cancer Treat Rev [Internet]. 2022;103(102324):102324. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.ctrv.2021.102324

8. Maillet D, Corbaux P, Stelmes J-J, Dalle S, Locatelli-Sanchez M, Perier-Muzet M, et al. Association between immune-related adverse events and long-term survival outcomes in patients treated with immune checkpoint inhibitors. Eur J Cancer [Internet]. 2020;132:61–70. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2020.03.017

9. Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, Bohlke K, Lee AYY, Arcelus JI, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update. J Clin Oncol [Internet]. 2020;38(5):496–520. Available from: http://dx.doi.org/10.1200/JCO.19.01461

10. de Campos Vieira Abib S, Chui CH, Cox S, Abdelhafeez AH, Fernandez-Pineda I, Elgendy A, et al. International Society of Paediatric Surgical Oncology (IPSO) surgical practice guidelines. Ecancermedicalscience [Internet]. 2022;16:1356. Available from: http://dx.doi.org/10.3332/ecancer.2022.1356

11. Cruz MC, Andrade C, Urrutia M, Draibe S, Nogueira-Martins LA, Sesso R de CC. Quality of life in patients with chronic kidney disease. Clinics (Sao Paulo) [Internet]. 2011;66(6):991–5. Available from: http://dx.doi.org/10.1590/s1807-59322011000600012

12. Harbeck N, Gluz O, Christgen M, Kates RE, Braun M, Küemmel S, et al. De-escalation strategies in Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive Early Breast Cancer (BC): Final analysis of the West German Study Group Adjuvant Dynamic Marker-Adjusted Personalized Therapy Trial Optimizing Risk Assessment and Therapy Response Prediction in early BC HER2- and hormone receptor-positive phase II randomized trial-efficacy, safety, and predictive markers for 12 weeks of neoadjuvant trastuzumab emtansine with or without endocrine therapy (ET) versus trastuzumab plus ET. J Clin Oncol [Internet]. 2017;35(26):3046–54. Available from: http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2016.71.9815

13. Harada K, Sakamoto N, Kitaoka T, Nakamura Y, Kondo R, Morisue R, et al. PI3 expression predicts recurrence after chemotherapy with DNA-damaging drugs in gastric cancer. J Pathol [Internet]. 2025;265(4):472–85. Available from: http://dx.doi.org/10.1002/path.6400

14. Young AM, Marshall A, Thirlwall J, Chapman O, Lokare A, Hill C, et al. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with Venous thromboembolism: Results of a randomized trial (SELECT-D). J Clin Oncol [Internet]. 2018;36(20):2017–23. Available from: http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2018.78.8034

15. Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A, Harbarth S, Mendelson M, Monnet DL, et al. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. Lancet Infect Dis [Internet]. 2018;18(3):318–27. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30753-3

16. Echavarria I, Carrión Galindo JR, Corral J, Diz Taín MP, Henao Carrasco F, Iranzo González-Cruz V, et al. SEOM clinical guidelines for the prophylaxis of infectious diseases in cancer patients (2021). Clin Transl Oncol [Internet]. 2022;24(4):724–32. Available from: http://dx.doi.org/10.1007/s12094-022-02800-3

17. Taplitz RA, Kennedy EB, Flowers CR. Antimicrobial prophylaxis for adult patients with cancer-related immunosuppression: ASCO and IDSA clinical practice guideline update summary. J Oncol Pract [Internet]. 2018;14(11):692–5. Available from: http://dx.doi.org/10.1200/JOP.18.00366

18. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, Boyer M, Elting L, Feld R, 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 [Internet]. 2000;18(16):3038–51. Available from: http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2000.18.16.3038

19. Carmona-Bayonas A, Jiménez-Fonseca P, Virizuela Echaburu J, Antonio M, Font C, Biosca M, et al. Prediction of serious complications in patients with seemingly stable febrile neutropenia: validation of the Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia in a prospective cohort of patients from the FINITE study. J Clin Oncol [Internet]. 2015;33(5):465–71. Available from: http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2014.57.2347

20. Miller TP, Fisher BT, Getz KD, Sack L, Razzaghi H, Seif AE, et al. Unintended consequences of evolution of the Common Terminology Criteria for Adverse Events. Pediatr Blood Cancer [Internet]. 2019;66(7):e27747. Available from: http://dx.doi.org/10.1002/pbc.27747

21. Yang L, Morielli AR, Heer E, Kirkham AA, Cheung WY, Usmani N, et al. Effects of exercise on cancer treatment efficacy: A systematic review of preclinical and clinical studies. Cancer Res [Internet]. 2021;81(19):4889–95. Available from: http://dx.doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-21-1258

22. Böll B, Schalk E, Buchheidt D, Hasenkamp J, Kiehl M, Kiderlen TR, et al. Central venous catheter-related infections in hematology and oncology: 2020 updated guidelines on diagnosis, management, and prevention by the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). Ann Hematol [Internet]. 2021;100(1):239–59. Available from: http://dx.doi.org/10.1007/s00277-020-04286-x

23. Santolaya ME, Alvarez AM, Acuña M, Avilés CL, Salgado C, Tordecilla J, et al. Efficacy and safety of withholding antimicrobial treatment in children with cancer, fever and neutropenia, with a demonstrated viral respiratory infection: a randomized clinical trial. Clin Microbiol Infect [Internet]. 2017;23(3):173–8. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2016.11.001

24. Chen X, Zhang H, Guo D, Yang S, Liu B, Hao Y, et al. Risk of intraoperative hemorrhage during cesarean scar ectopic pregnancy surgery: development and validation of an interpretable machine learning prediction model. EClinicalMedicine [Internet]. 2024;78(102969):102969. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.eclinm.2024.102969

25. Aapro MS, Cameron DA, Pettengell R, Bohlius J, Crawford J, Ellis M, 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 [Internet]. 2006;42(15):2433–53. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2006.05.002

26. Rossi L, Tomao F, Lo Russo G, Papa A, Zoratto F, Marzano R, et al. Efficacy and safety analysis of once per cycle pegfilgrastim and daily lenograstim in patients with breast cancer receiving adjuvant myelosuppressive chemotherapy FEC 100: a pilot study. Ther Clin Risk Manag [Internet]. 2013;9:457–62. Available from: http://dx.doi.org/10.2147/TCRM.S48387

27. Lyman GH, Abella E, Pettengell R. Risk factors for febrile neutropenia among patients with cancer receiving chemotherapy: A systematic review. Crit Rev Oncol Hematol [Internet]. 2014;90(3):190–9. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.critrevonc.2013.12.006

28. Ma WW, Zhu M, Lam ET, Diamond JR, Dy GK, Fisher GA, et al. A phase I pharmacokinetic and safety study of Paclitaxel Injection Concentrate for Nano-dispersion (PICN) alone and in combination with carboplatin in patients with advanced solid malignancies and biliary tract cancers. Cancer Chemother Pharmacol [Internet]. 2021;87(6):779–88. Available from: http://dx.doi.org/10.1007/s00280-021-04235-z

29. Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, Vidal L, Lawrie TA, van de Wetering MD, et al. Antibiotic prophylaxis for bacterial infections in afebrile neutropenic patients following chemotherapy. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2012;1(7):CD004386. Available from: http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD004386.pub

30. Cullen M, Steven N, Billingham L, Gaunt C, Hastings M, Simmonds P, et al. Antibacterial prophylaxis after chemotherapy for solid tumors and lymphomas. N Engl J Med [Internet]. 2005;353(10):988–98. Available from: http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa050078

31. Crawford J, Armitage J, Balducci L, Becker PS, Blayney DW, Cataland SR, et al. Myeloid growth factors. J Natl Compr Canc Netw [Internet]. 2013;11(10):1266–90. Available from: http://dx.doi.org/10.6004/jnccn.2013.0148

32. Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, Rapoport B, Maschmeyer G, Aapro M, et al. Management of febrile neutropaenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol [Internet]. 2016;27(suppl 5):v111–8. Available from: http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdw325

33. Smith TJ, Bohlke K, Lyman GH, Carson KR, Crawford J, Cross SJ, et al. Recommendations for the use of WBC growth factors: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. J Clin Oncol [Internet]. 2015;33(28):3199–212. Available from: http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2015.62.3488

34. Bergmeijer TO, Reny J-L, Pakyz RE, Gong L, Lewis JP, Kim E-Y, et al. Genome-wide and candidate gene approaches of clopidogrel efficacy using pharmacodynamic and clinical end points-Rationale and design of the International Clopidogrel Pharmacogenomics Consortium (ICPC). Am Heart J [Internet]. 2018;198:152–9. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2017.12.010

35. Rosa RG, Goldani LZ. Cohort study of the impact of time to antibiotic administration on mortality in patients with febrile neutropenia. Antimicrob Agents Chemother [Internet]. 2014;58(7):3799–803. Available from: http://dx.doi.org/10.1128/AAC.02561-14

36. Gafter-Gvili A, Paul M, Fraser A, Leibovici L. Effect of quinolone prophylaxis in afebrile neutropenic patients on microbial resistance: systematic review and meta-analysis. J Antimicrob Chemother [Internet]. 2007;59(1):5–22. Available from: http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkl425

37. Paul M, Dickstein Y, Schlesinger A, Grozinsky-Glasberg S, Soares-Weiser K, Leibovici L. Beta-lactam versus beta-lactam-aminoglycoside

combination therapy in cancer patients with neutropenia. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2013;2016(6):CD003038. Available from: http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD003038.pub

38. Heinz WJ, Buchheidt D, Christopeit M, von Lilienfeld-Toal M, Cornely OA, Einsele H, et al. Diagnosis and empirical treatment of fever of unknown origin (FUO) in adult neutropenic patients: guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). Ann Hematol [Internet]. 2017;96(11):1775–92. Available from: http://dx.doi.org/10.1007/s00277-017-3098-3

39. Vidal L, Ben Dor I, Paul M, Eliakim-Raz N, Pokroy E, Soares-Weiser K, et al. Oral versus intravenous antibiotic treatment for febrile neutropenia in cancer patients. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2013;2016(10):CD003992. Available from: http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD003992.pub

40. Abdul-Mutakabbir JC, Griffith NC, Shields RK, Tverdek FP, Escobar ZK. Contemporary perspective on the treatment of Acinetobacter baumannii infections: Insights from the society of infectious diseases pharmacists. Infect Dis Ther [Internet]. 2021;10(4):2177–202. Available from: http://dx.doi.org/10.1007/s40121-021-00541-4

41. Hoffman-Terry ML, Fraimow HS, Fox TR, Swift BG, Wolf JE. Adverse effects of outpatient parenteral antibiotic therapy. Am J Med [Internet]. 1999;106(1):44–9. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/s0002-9343(98)00362-3

42. 15706 Santiago de Compostela, Spain 3 Hematology Department, Hospital La Fe. In: 5 Infectious Diseases Department, Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria IRYCIS, 28034 Madrid, Spain 6 Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Infecciosas (CIBERINFEC), 28805 Madrid. Valencia, Spain 4 Centro de Investigación Biomédica en Red de Cáncer (CIBERONC), Instituto Carlos III, 28029 Madrid, Spain; Valencia, Spain;

43. Khan Mirzaei M, Khan MAA, Ghosh P, Taranu ZE, Taguer M, Ru J, et al. Bacteriophages isolated from stunted children can regulate gut bacterial communities in an age-specific manner. Cell Host Microbe [Internet]. 2020;27(2):199-212.e5. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.chom.2020.01.004

44. Supportive Care: The “Keystone” of Modern Oncology Practice by Florian Scotté 1, Amy Taylor 2,3,* [ORCID] and Andrew Davies 2,3,4 [ORCID] 1 Gustave Roussy, 94805 Villejuif, France 2 Our Lady’s Hospice & Care Services. D6W RY72 Dublin, Ireland 3 School of Medicine, Trinity College Dublin, D02 PN40 Dublin, Ireland 4 School of Medicine, University College Dublin, D04 V1W8 Dublin;

45. Sánchez-Gastaldo A, Kempf E, González Del Alba A, Duran I. Systemic treatment of renal cell cancer: A comprehensive review. Cancer Treat Rev [Internet]. 2017;60:77–89. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.ctrv.2017.08.010

46. Kantarjian H, Ravandi F, Short NJ, Huang X, Jain N, Sasaki K, et al. Inotuzumab ozogamicin in combination with low-intensity chemotherapy for older patients with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukaemia: a single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol [Internet]. 2018;19(2):240–8. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30011-1

47. Rodríguez-Abreu D, Powell SF, Hochmair MJ, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, et al. Pemetrexed plus platinum with or without pembrolizumab in patients with previously untreated metastatic nonsquamous NSCLC: protocol-specified final analysis from KEYNOTE-189. Ann Oncol

[Internet]. 2021;32(7):881–95. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2021.04.008

48. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, Stroyakovskiy D, Nogami N, et al. Atezolizumab for first-line treatment of metastatic nonsquamous NSCLC. N Engl J Med [Internet]. 2018;378(24):2288–301. Available from: http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1716948

49. Hill JA, Li D, Hay KA, Green ML, Cherian S, Chen X, et al. Infectious complications of CD19-targeted chimeric antigen receptor-modified T-cell immunotherapy. Blood [Internet]. 2018;131(1):121–30. Available from: http://dx.doi.org/10.1182/blood-2017-07-793760

50. Lin X, Zong C, Zhang Z, Fang W, Xu P. Progresses in biomarkers for cancer immunotherapy. MedComm [Internet]. 2023;4(5):e387. Available from: http://dx.doi.org/10.1002/mco2.387

51. Iihara H, Abe M, Wada M, Iino K, Akechi T, Imamura CK, et al. 2023 Japan Society of clinical oncology clinical practice guidelines update for antiemesis. Int J Clin Oncol [Internet]. 2024;29(7):873–88. Available from: http://dx.doi.org/10.1007/s10147-024-02535-x

52. Sánchez-Bayona R, Catalán C, Cobos MA, Bergamino M. Pharmacogenomics in solid tumors: A comprehensive review of genetic variability and its clinical implications. Cancers (Basel) [Internet]. 2025;17(6). Available from: http://dx.doi.org/10.3390/cancers17060913

53. Blayney DW, Schwartzberg L. Chemotherapy-induced neutropenia and emerging agents for prevention and treatment: A review. Cancer Treat Rev [Internet]. 2022;109(102427):102427. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.ctrv.2022.102427

54. Lyman GH, Dale DC, Crawford J. Incidence and predictors of low dose-intensity in adjuvant breast cancer chemotherapy: a nationwide study of community practices. J Clin Oncol [Internet]. 2003;21(24):4524–31. Available from: http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2003.05.002

55. Aapro M, Lyman GH, Bokemeyer C, Rapoport BL, Mathieson N, Koptelova N, et al. Supportive care in patients with cancer during the COVID-19 pandemic. ESMO Open [Internet]. 2021;6(1):100038. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.esmoop.2020.100038

56. Kooti W, Servatyari K, Behzadifar M, Asadi-Samani M, Sadeghi F, Nouri B, et al. Effective medicinal plant in cancer treatment, part 2: Review study. J Evid Based Complementary Altern Med [Internet]. 2017;22(4):982–95. Available from: http://dx.doi.org/10.1177/2156587217696927

57. Zhang X, Zhang W, Yuan X, Fu M, Qian H, Xu W. Neutrophils in cancer development and progression: Roles, mechanisms, and implications (Review). Int J Oncol [Internet]. 2016;49(3):857–67. Available from: http://dx.doi.org/10.3892/ijo.2016.3616

58. Camps Herrero C, Caballero Díaz C, Blasco Cordellat A. Pharmacoeconomics and cost of cancer drugs. Farm Hosp [Internet]. 2010;34 Suppl 1:12–5. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/S1130-6343(10)70003-9

59. Gil Díaz A, Sanz Peláez O, Betancor León P. Evaluación económica del HemoCue® como método rápido de medición de hemoglobina en pacientes ambulatorios. Med Clin (Barc) [Internet]. 2012;139(13):598–9. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2012.01.007

60. Munshi L, Dumas G, Ferreryro B, Gutierrez C, Böll B, Castro P, et al. Contemporary review of critical illness following allogeneic hematopoietic stem cell transplant in adults. Intensive Care Med [Internet]. 2025; Available from: http://dx.doi.org/10.1007/s00134-025-07865-