

UNIVERZITET U BEOGRADU

MEDICINSKI FAKULTET

Jelena B. Dimitrijević

**Prediktivna vrednost serumskih biomarkera u
proceni kliničkog ishoda febrilne neutropenije
izazvane hemioterapijom kod onkoloških pacijenata**

Doktorska disertacija

Beograd, 2026

UNIVERSITY OF BELGRADE

SCHOOL OF MEDICINE

Jelena B. Dimitrijević

**Predictive value of serum biomarkers in the
assessment of a clinical outcomes in chemotherapy-
induced febrile neutropenia in oncology patients**

Doctoral dissertation

Belgrade, 2026

PODACI O MENTORIMA I ČLANOVIMA KOMISIJE

MENTOR:

dr sci. med. Marko Stojanović, vanredni profesor farmakologije na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu

ČLANOVI KOMISIJE:

dr sci. med. Nina Žigon, redovni profesor farmakologije na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu

dr sci. med. Marina Nikitović, redovni profesor kliničke onkologije sa radioterapijom na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu (u penziji)

dr sci. med. Olga Sič, redovni profesor farmakologije na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Novom Sadu

DATUM ODBRANE: _____

ZAHVALNICA

Zahvaljujem se:

Svom mentoru, Prof. dr Marku Stojanoviću na velikoj podršci, pomoći, korisnim savetima i poverenju da svoje ideje realizujem.

Svojim mentorima na poslu, N. Sav, dr Snežani Bošnjak i Prim. dr Snežani Šušnjar, koje su od početka mog profesionalnog putovanja nesebično delile svoje veliko znanje i iskustvo i koje su me podržavale, usmeravale i učile me šta znači biti kvalitetan lekar i požrtvovani profesionalac.

Mojim dragim mladim kolegama dr Marini Đurmez i dr Ognjenu Đurmezu, koji su mi pomagali oko kliničkog praćenja pacijenata, prikupljanja podataka i unosa podataka u bazu podataka.

Svim lekarima i medicinskom osoblju sa Klinike za internističku onkologiju, Instituta za onkologiju i radiologiju Srbije na kolegijalnosti i dugogodišnjoj saradnji. Tu bih posebno istakla lekare, medicinsko, ali i nemedicinsko osoblje na svom matičnom Odeljenju za suportivnu onkologiju i palijativno zbrinjavanje.

Kolegama iz hematološke i biohemijske laboratorije, Instituta za onkologiju i radiologiju Srbije za svaku urađenu analizu, čime su značajno doprineli izradi i kvalitetu ove doktorske disertacije.

Posebnu zahvalnost dugujem svojoj porodici koja me je tokom svih ovih godina podržala i pružala безусловnu ljubav i snagu. Tu bih posebno istakla svoju sestru Nadu i svoju sestričinu Đurđu kojoj i posvećujem ovu doktorsku disertaciju.

Zahvalnost dugujem i i svim koautorima radova, koji su objavljeni kao rezultat istraživanja u okviru ove doktorske disertacije, jer su učestvovali u:

- Kreiranju ideje i koncepta teze: Prof. dr Marko Stojanović*
- Prikupljanju podataka: dr Ognjen Đurmez i dr Marina Đurmez*
- Formalnoj i statističkoj analizi i grafičkom prikazu podataka: Prof. dr Marko Stojanović*
- Istraživanju: Prof. dr Marko Stojanović, dr Ognjen Đurmez i dr Marina Đurmez*
- Metodologiji: Prof. dr Marko Stojanović*
- Superviziji: Prof. dr Marko Stojanović*
- Pisanju-originalni nacrt: Prof. dr Marko Stojanović, dr Ognjen Đurmez i dr Marina Đurmez*
- Pisanju-recenzija i uređivanje: Prof. dr Marko Stojanović*

Prediktivna vrednost serumskih biomarkera u proceni kliničkog ishoda febrilne neutropenije izazvane hemioterapijom kod onkoloških pacijenata

SAŽETAK

Uvod: Febrilna neutropenija (FN) je ozbiljno i neretko fatalno neželjeno dejstvo hemioterapije. Za procenu rizika za razvoj komplikacija i loših ishoda FN, koriste se validirani skorovi, poput MASCC skora (eng. *Multinational Association for Supportive Care in Cancer score*). Nije u potpunosti jasno da li se klinički skorovi mogu primeniti kod svih pacijenata sa FN. Ističe se potreba za postojanjem prediktivnih sistema sa drugim parametarima, poput biomarkera, u cilju poboljšanja prediktivnih sposobnosti.

Ciljevi: Cilj je bio da se utvrdi učestalost, karakteristike FN (na osnovu MASCC skora), učestalost i tipovi dokumentovanih infekcija. Analizirana je i prediktivna vrednost, senzitivnost, specifičnost i optimalna granična vrednosti serumskih biomarkera u ranoj predikciji rizika od komplikacija i loših ishoda FN.

Materijal i metode: Uključeno je 185 pacijenata sa dijagnozom FN. Analizirane su kliničko-demografske karakteristike ispitanika, kliničke karakteristike FN i sposobnost serumskih biomarkera (C-reaktivni protein (CRP), prokalcitonin (PCT), albumin i srednji volumen trombocita) da rano detektuju pojavu komplikacija i loših ishoda FN.

Rezultati: Učestalost visokorizičnih i niskorizičnih FN bila je gotovo jednaka i iznosila je oko 50 %. Najviša učestalost bila je gastrointestinalnih infekcija (33,33 %). Ispitivani serumski biomarkeri pokazali su zadovoljavajuću prediktivnu vrednost u predikciji najtežih komplikacija i loših ishoda FN, u pojedinim i bolju od kliničkih skorova. Istovremena primena sa MASCC skorom, značajno je poboljšala stratifikaciju rizika koju postiže sam skor.

Zaključak: U odnosu na kliničke skorove, primena biomarkera pokazala se ranopravnom u predikciji komplikacija i loših ishoda. Istovremena primena biomarkera i kliničkih skorova značajno poboljšava stratifikaciju koju postižu klinički skorovi.

Ključne reči: febrilna neutropenija, serumski biomarkeri, klinički ishodi, prediktivna vrednost, senzitivnost, specifičnost, granična vrednost

Naučna oblast: Medicina

Uža naučna oblast: Medicinska farmakologija

UDK: _____

Predictive value of serum biomarkers in the assessment of a clinical outcomes in chemotherapy-induced febrile neutropenia in oncology patients

ABSTRACT

Introduction: Febrile neutropenia (FN) is a serious and often fatal chemotherapy-related adverse event. Validated scores, such as the MASCC score (Multinational Association for Supportive Care in Cancer score), are used to assess the risk of complications and poor outcomes. It is not entirely clear whether clinical scores can be applied to all patients with FN. There is a need for the predictive systems that include other parameters, such as biomarkers, to improve predictive efficacy.

Objectives: The aim was to determine the incidence, characteristics of FN (based on MASCC score) and incidence and types of documented infections. The predictive value, sensitivity, specificity, and optimal threshold values of serum biomarkers in the early risk prediction of FN complications and poor outcomes were analyzed.

Material and methods: The 185 patients diagnosed with FN were included. Patient-related clinical-demographic characteristics, clinical characteristics of FN and the ability of serum biomarkers (C-reactive protein, procalcitonin, albumin and mean platelet volume) to predict early complications and poor outcomes of FN were analyzed.

Results: The incidence of high-risk and low-risk FN was almost equal and was around 50%. The most common infection type was gastrointestinal (33.33%). Analyzed serum biomarkers showed an excellent predictive value in predicting FN complications and poor outcomes, better than clinical scores in some cases. Simultaneous application with the MASCC score significantly improved the risk stratification achieved by the score alone.

Conclusion: Compared to clinical scores, serum biomarkers proved to be equally precise, regarding early prediction of FN complications and poor outcomes. The simultaneous use of biomarkers and clinical scores significantly improved stratification achieved by clinical scores.

Key words: febrile neutropenia, serum biomarkers, clinical outcomes, predictive value, sensitivity, specificity, cut-off value

Scientific field: Medicine

Specialized scientific field: Medical pharmacology

UDK: _____

SADRŽAJ

| | |
|--|----|
| 1. UVOD | 1 |
| 1.1. Febrilna neutropenija | 1 |
| 1.1.1. Epidemiološke karakteristike febrilne neutropenije | 1 |
| 1.1.2. Etiološke karakteristike febrilne neutropenije | 2 |
| 1.2. Pristup pacijentu sa febrilnom neutropenijom | 3 |
| 1.3. Procena rizika od razvoja komplikacija kod pacijenata sa febrilnom neutropenijom | 4 |
| 1.4. Ishodi febrilne neutropenije | 6 |
| 1.5. Značaj serumskih biomarkera u infekcijama | 7 |
| 1.5.1. C-reaktivni protein | 8 |
| 1.5.2. Prokalcitonin | 8 |
| 1.5.3. Ostali serumski biomarkeri u infekcijama | 10 |
| 1.5.4. Serumski biomarkeri u febrilnoj neutropeniji | 12 |
| 2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA | 14 |
| 3. MATERIJAL I METODE | 15 |
| 3.1. Dizajn ispitivanja | 15 |
| 3.2. Selekcija ispitanika i preračunavanje broja ispitanika neophodnih za studiju | 15 |
| 3.2.1. Kriterijumi za uključenje u ispitivanje | 15 |
| 3.2.2. Kriterijumi za isključenje iz ispitivanja | 15 |
| 3.3. Etička dozvola za sprovođenje ispitivanja | 15 |
| 3.4. Prikupljanje podataka | 16 |
| 3.4.1. Definicije | 16 |
| 3.4.2. Protokol ispitivanja | 16 |
| 3.5. Metode laboratorijske obrade uzoraka | 17 |
| 3.6. Statistička obrada podataka | 17 |
| 4. REZULTATI | 19 |
| 4.1. Demografske i kliničke karakteristike ispitanika | 19 |
| 4.2. Učestalost febrilne neutropenije visokog i niskog rizika za razvoj komplikacija procenjene na osnovu MASCC skora | 20 |
| 4.3. Učestalost dokumentovanih infekcija u ispitivanoj populaciji | 20 |
| 4.4. Ostali klinički aspekti febrilne neutropenije | 23 |
| 4.4.1. Klinički ishodi febrilne neutropenije | 23 |
| 4.4.2. Pristup u lečenju febrilne neutropenije: ambulantno ili hospitalno | 23 |

| | |
|---|----|
| 4.4.3. Primena faktora stimulacije rasta granulocitnih kolonija u prevenciji i lečenju febrilne neutropenije | 24 |
| 4.4.4. Primena antibiotske terapije u lečenju febrilne neutropenije..... | 24 |
| 4.5. Biomarkeri iz krvi za ranu predikciju pojave komplikacija i ishoda febrilne neutropenije | 25 |
| 4.5.1. Primena C-reaktivnog proteina za ranu predikciju pojave komplikacija i ishoda febrilne neutropenije | 25 |
| 4.5.2. Primena prokalcitonina za ranu predikciju pojave komplikacija i ishoda febrilne neutropenije | 30 |
| 4.5.3. Primena albumina za ranu predikciju pojave komplikacija i ishoda febrilne neutropenije | 34 |
| 4.5.4. Primena srednje zapremine trombocita za ranu predikciju pojave komplikacija i ishoda.. | 37 |
| febrilne neutropenije | 37 |
| 4.5.5. Primena odnosa između različitih biomarkera kandidata za ranu predikciju pojave | 39 |
| komplikacija i ishoda febrilne neutropenije | 39 |
| 4.5.5.1. Primena odnosa C-reaktivnog proteina i albumina za ranu predikciju pojave | 40 |
| komplikacija i ishoda febrilne neutropenije | 40 |
| 4.5.5.2. Primena odnosa prokalcitonina i albumina za ranu predikciju pojave komplikacija i..... | 41 |
| ishoda febrilne neutropenije..... | 41 |
| 4.5.5.3. Primena odnosa srednje zapremine trombocita i albumina za ranu predikciju pojave komplikacija i ishoda febrilne neutropenije | 43 |
| 5. DISKUSIJA..... | 46 |
| 6. ZAKLJUČCI | 59 |
| 7. LITERATURA | 63 |

1. UVOD

1.1. Febrilna neutropenija

Febrilna neutropenija (FN) je životno ugrožavajuće neželjeno dejstvo hemioterapije. Predstavlja značajan uzrok mortaliteta i morbiditeta u populaciji onkoloških pacijenata i posledično može značajno da optereti resurse zdravstvenog sistema (1-3).

Neutropenija se definiše kao pad vrednosti neutrofilnih granulocita ispod normalnih vrednosti. Najčešće se javlja 7-12 dana (nekad i kasnije) nakon primene hemioterapije (3,4). Kod pacijenata sa FN, neutropenija se konstatuje kada vrednosti neutrofilnih granulocita padnu ispod $500/\mu\text{L}$ nakon primene antineoplastične terapije u jednom merenju ili ispod $1000/\mu\text{L}$ ukoliko se pad na vrednosti ispod $500/\mu\text{L}$ očekuje u vremenskom okviru od narednih 48h (1). Febrilnost se u okviru FN definiše kao oralna temperatura veća od 38.3°C zabeležena u jednom merenju ili povišena temperature preko 38°C u periodu od minimum 1 časa (1).

Usled narušenog imunskog sistema simptomi i znaci infekcije kod neutropeničnog pacijenta često mogu biti izmenjeni ili potpuno odsutni. Povišena telesna temperature često predstavlja jedini znak infekcije neutropeničnog pacijenta (1,4). Sistemsko praćenje pacijenta nakon primene hemioterapije, rano postavljanje dijagnoze FN, blagovremena procena rizika za komplikacije i otpočinjanje terapije predstavljaju preduslov za uspešno lečenje FN, smanjenje pojave komplikacija i loših ishoda na terenu FN i predstavljaju preduslov za uspešno sveukupno onkološko lečenje.

1.1.1. Epidemiološke karakteristike febrilne neutropenije

Prema literaturnim podacima, incidenca febrilne neutropenije, među onkološkim pacijentima koji primaju hemioterapiju, kreće se između 2% i 50%, u zavisnosti od tipa maligniteta i intenziteta hemioterapijskog režima (1,3). Pretragom dostupne literature, ne postoje objavljeni pouzdani podaci o prevalenciji i incidenciji FN u Republici Srbiji.

Učestalost pojave FN kod onkoloških pacijenata zavisi od tipa tumora i vrste hemioterapije, faktora rizika porekla pacijenta i određenih genetskih faktora koji pojedine pacijente čine osetljivijim na dejstvo hemioterapije (npr. nedostatak enzima dihidropirimidin-dehidrogenaze (DPD) povećava učestalost i težinu nehematoloških i hematoloških neželjenih efekata kod primene 5-fluorouracila ili kapecitabina) (1,3).

Febrilna neutropenija se javlja u oko 13% do 21% pacijenata sa metastatskim solidnim malignim tumorima koji se leče primenom standardnih hemioterapijskih protokola. Važno je napomenuti da je učestalost FN u ovoj populaciji pacijenata najveća tokom prvog ciklusa hemioterapije (23% do 36%) (3,5).

Učestalost FN kod pacijenata sa hematološkim malignitetima je viša i može se kretati i do 80% (1). Pod posebnim rizikom su pacijenti sa akutnim limfoblastnim i mijeloidnim leukemijama koji se leče primenom indukcionih ili konsolidacionih hemioterapijskih pristupa, pacijenti koji su kandidati za autologu ili alogenu transplantaciju matičnih ćelija hematopoeze i pacijenti koji se leče

primenom hitera antigen receptor T-ćelija (eng. *Chimeric Antigen Receptor T-cell, CAR-T cell*) (1,3).

1.1.2. Etiološke karakteristike febrilne neutropenije

Kod većine pacijenata sa febrilnom neutropenijom infekcija se ne može identifikovati kliničkim niti mikrobiološkim metodama. Podaci iz literature ukazuju da su bakterije još uvek najznačajniji uzročnici infekcije kod neutropeničnog pacijenta (1). Ukoliko se primene standardne mikrobiološke analize bakterijemija se može idnetifikovatio kod svega 20 % pacijenata sa FN (1). Važno je naglasiti da u oko 80 % mikrobiološki dokumentovanih infekcija, kod pacijenata sa FN, uzročnici su mikroorganizmi endogene flore (1).

Za razliku od epidemiološke slike u prošlosti, kada su u mikrobiološkim uzorcima preovladavale Gram negativne bakterije, poslednjih decenija u mikrobiološkim izolatima dominiraju Gram pozitivne bakterije, prisutne u oko 70% pozitivnih izolata (4). Najčešće detektovane Gram pozitivne bakterije kod neutropeničnih pacijenata su: *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, enterokoke i viridans grupa streptokoka (4). Međutim, u skorije vreme ponovo se beleži trend porasta Gram negativne bakterijemije kod pacijenata sa FN (6). Najčešći uzročnici medju Gram negativnim bakterijama su *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Citrobacter spp.*, *Acinetobacter spp.* i *Stenotrophomonas maltophilia* (4). I pored ovog trenda rasta Gram negativnih infekcija, odnos između Gram pozitivnih i Gram negativnih bakterija kao uzočnika bakterijemija kod pacijenata sa FN ostaje približno 60:40 u korist gram pozitivnih bakterija (7).

Gljivice su retko inicijalni uzročnici infekcija kod neutropeničnih pacijenata (7). Faktori rizika za pojavu gljivičnih infekcija su: duboka (vrednosti neutrofilnih granulocita ispod 100/ μ L) i prolongirana neutropenija (≥ 7 dana), produžena primena antibiotika širokog spektra i veći broj ciklusa hemioterapije. Najčešći uzročnici inavzivnih gljivičnih infekcija su gljivice iz roda: *Candida* i *Aspergillus*. Medju izolatima kod pacijenata sa kandidijemijom najčešće se viđa *Candida albicans*, dok su *Candida glabrata*, *Candida tropicalis* češće zastupljene kod pacijenata kod kojih je prethodno primenjivana antigljivična profilaksa antigljivičnim lekovima iz grupe triazola (npr. flukonazolo). Gljivice iz roda *Aspergillus* su najčešće izazivači infekcija respiratornog trakta, dok se sistemske invazivne forme infekcije viđaju kod pacijenata u toku procedure autologe odnosno alogene transplantacije matičnih ćelija hematopoeze (2).

Sve učestalija pojava rezistentnih i multirezistentnih bakterijskih i gljivičnih sojeva predstavlja značajan epidemiološki problem (1–2,8). Ovakav trend dodatno otežava izbor adekvatne empirijske terapije i može nepovoljno uticati na klinički ishod lečenja.

Virusi su, takođe, retko inicijalni uzročnici infekcija kod neutropeničnih pacijenata (6). Najčešći uzročnici virusnih infekcija kod pacijenata sa FN su herpes virusi (*Herpes simplex virus (HSV) tip 1 i 2* i *Varicella zoster virus (VZV)*) i predstavljaju reaktivacije latentnih infekcija. Reaktivacija se može manifestovati kao atipična forma sa zahvatanjem više dermatoma (VZV) ili diseminovanim formama (HSV I VZV). Uvodjenjem profilakse primenom antivirusnih lekova, smanjena je incidenca ovih infekcija.

1.2. Pristup pacijentu sa febrilnom neutropenijom

Febrilna neutropenija predstavlja urgentno stanje u onkologiji. Rana dijagnoza, procena rizika za komplikacije i loš ishod i pravovremeno otpočinjanje antibiotske značajno utiču na ishod FN.

Klinički pristup pacijentu sa FN podrazumeva skrupulozno sagledavanje svih potencijalnih simptoma i znakova infekcije. Od značaja je sveobuhvatna anamneza i kompletan klinički pregled koji treba da obuhvati sve organske sisteme uključujući i kožu (npr. prisustvo hirurških ili tumorskih rana), perinealnu regiju i usnu duplju. U okviru kliničkog pregleda potrebno je sagledati i prisustvo katetera (npr. centralni venski kateter, perkutana nefrostoma ili urinarni kateter) pošto oni mogu predstavljati ulazno mesto za infekciju i moraju se uključiti u mikrobiološku obradu (1).

Minimum mikrobiološke obrade podrazumeva uzimanje krvi za hemokulturu (najmanje dva seta iz dva različita venska puta ili iz centralnog venskog katetera) i urinokultura (urin treba uzorkovati i iz perkutane nefrostome). Proširena mikrobiološka analiza zavisi od simptoma, znakova i kliničkog nalaza i može obuhvatiti: analizu sputuma, stolice, brisa promena sa kože, itd. Ukoliko u prethodnoj medicinskoj dokumentaciji postoje pozitivni mikrobiološki nalazi njih, takodje, treba uzeti u obzir kada se razmatra antimikrobna terapija u lečenju FN. Analize na prisustvo virusnih i gljivičnih infekcija se vrše u zavisnosti od kliničkog statusa pacijenta i nalaza sprovedenih dijagnostičkih procedura.

Preporuka vodiča za laboratorijsku dijagnostičku obradu pacijenata sa dijagnozom febrilne neutropenije obuhvataju: nalaze krvne slike sa leukocitarnom formulom, biohemijske analize, skrining hemostazu i laktate u serumu. Većina aktuelnih vodiča ne definiše mesto i značaj proinflammatory biomarkera u serumu u proceni toka i ishoda FN.

Dijagnostička obrada zavisi od prisutnih simptoma i znakova infekcije i može obuhvatati ciljana radiološka ispitivanja: radiografiju ili kompjuterizovanu tomografiju grudnog koša, kompjuterizovanu tomografiju ili magnetnu rezonancu abdomena i karlice, kao i endokranijuma.

Inicijalna terapija FN je empirijska i podrazumeva primenu antibiotika širokog spektra sa antipseudomonasnim dejstvom. Pre otpočinjanja primene antibiotske terapije procenjuje se rizik od razvoja komplikacija na terenu FN. U svakodnevnoj kliničkoj praksi, za procenu rizika, najčešće se koriste validirani skorovi i pomagala. Primena antibiotske terapije bi trebalo da se otpočne u okviru jednog sata od postavljanja dijagnoze FN ("zlatni sat") (1-4). Neotpočinjanje antibiotske terapije u preporučenom vremenskom okviru povećava rizik od komplikacija, produžuje hospitalni boravak pacijenta i povećava rizik za loše ishode FN. Dalja antimikrobna terapija zavisi od stanja pacijenta i rezultata mikrobioloških, laboratorijskih analiza i dijagnostičke obrade.

Za razliku od otpočinjanja antibiotske terapije, preporuke za dužinu trajanja antimikrobne terapije nisu precizno definisane i zavise od stanja pacijenta i činjenice da li postoji dokazana infekcija. Kod pacijenata sa dokazanom infekcijom, preporuka za trajanje antimikrobne terapije treba da se bazira na preporukama za lečenje konkretnog infektivnog sindroma. Kod pacijenata sa febrilnim stanjem nepoznate etiologije koji su klinički stabilnog opšteg stanja, primena antimikrobne terapije može biti i kraćeg vremenskog toka ili se antibiotska terapija može deeskalirati (1-4).

1.3. Procena rizika od razvoja komplikacija kod pacijenata sa febrilnom neutropenijom

Na osnovu rizika za razvoj komplikacija pacijenti sa FN se mogu podeliti u dve grupe: pacijenti sa FN niskog rizika i pacijenti sa FN visokog rizika. Procena rizika od razvoja komplikacija će uticati na način na koji će se zbrinjavati pacijenti (ambulantno ili hospitalno), potrebu za primenom intravenskih antibiotika, trajanje hospitalizacije (ukoliko je ona neophodna), kao i kakav će ishod febrilna neutropenija imati (1).

Pacijenti sa FN visokog rizika zahtevaju hospitalno lečenje primenom intravenskih antibiotika. Dokazana bakterijemija ili ishodište infekcije kod ovih pacijenata utiču na lošiju prognozu (npr. pneumonija, infekcije kože i sl.). Sa druge strane, brojna randomizovana klinička ispitivanja su pokazala da je kod pacijenata sa FN niskog rizika moguće lečenje sprovoditi bezbedno u ambulantnim uslovima što doprinosi očuvanju kvaliteta života pacijenata i doprinosi smanjenju opterećenja zdravstvenog sistema (9-11).

Za kliničku procenu rizika od razvoja komplikacija, u svakodnevnoj kliničkoj praksi se koriste validirani skorovi. Najčešće se koristi skor Međunarodnog udruženja za suportivnu terapiju obolelih od malignih bolesti (*eng. Multinational Association for Supportive Care in Cancer score - MASCC score; MASCC skor*) (12) (**Tabela 1**).

Tabela 1. Skor Međunarodnog udruženja za suportivnu terapiju obolelih od malignih bolesti- MASCC skor

| Opterećenje simptomima | Teški simptomi | 0 |
|--|---------------------------------|---|
| | Umereni simptomi | 3 |
| | Bez simptoma ili blagi simptomi | 5 |
| Bez hipotenzije (sistolni pritisak > 90 mmHg) | | 5 |
| Bez hronične opstruktivne bolesti pluća | | 4 |
| Pacijent sa solidnim ili hematološkim malignitetom bez prethodne gljivične infekcije | | 4 |
| Bez dehidracije | | 3 |
| FN se razvila u vanbolničkim uslovima | | 3 |
| Godine starosti < 60 godina | | 2 |

Vrednost skora od 21 i više (MASCC ≥ 21) ukazuje na nizak rizik za razvoj komplikacija (pozitivna prediktivna vrednost 91%, specifičnošću od 68% i senzitivnošću od 71 %) (12). Vrednost skora ispod 21 (MASCC < 21) ukazuje na visok rizik od pojave komplikacija FN, potrebu za bolničkim lečenjem i primenu intravenske antibiotske terapije. Pokazano je da stopa mortaliteta kod pacijenata sa vrednostima MASCC skora ≥ 21 iznosi oko 5% (12). Stopa mortaliteta može dostići i vrednosti od 40 % ukoliko je MASCC skor ispod 15 (12).

Pored ovog skora u upotrebi je i Indeks kliničke procene stabilne febrilne neutropenije (*eng. Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia - CISNE index*) (13) (**Tabela 2**).

Tabela 2. Indeks kliničke procene stabilne febrilne neutropenije – CISNE indeks

| | |
|---|---|
| Performans status ≥ 2 * | 2 |
| Hiperglikemija indukovana stresom ≥ 6.7 mmol/L ili ≥ 13.9 mmol/L kod pacijenata sa dokazanom šećernom bolešću ili pod kortikosteroidnom terapijom | 2 |
| Prisustvo hronične opstruktivne bolesti pluća | 1 |
| Prisustvo kardiovaskularnih bolesti | 1 |
| Mukozitis \geq gradus 2 (gradirano skalom Nacionalnog instituta za rak Sjedinjenih Američkih Država (SAD)) | 1 |
| Vrednost monocita u serumu $< 200/\mu\text{l}$ | 1 |

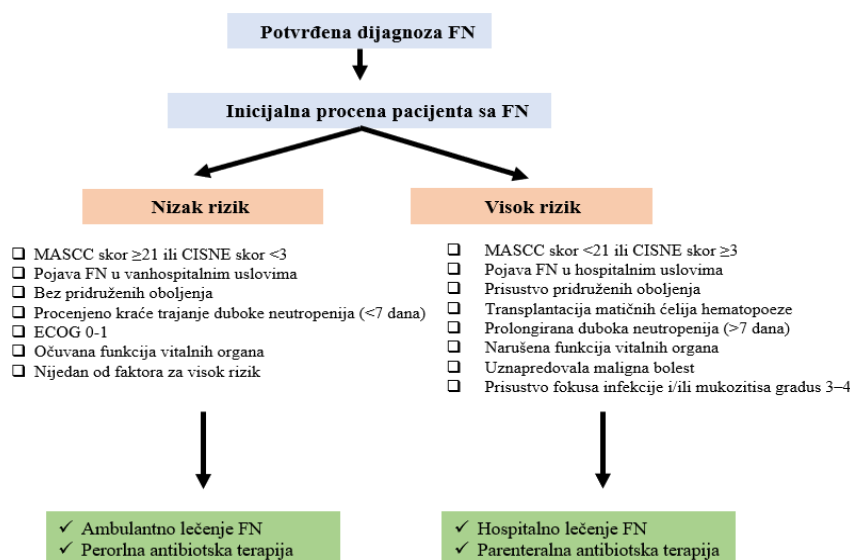
*Istočna kooperativna onkološka grupa (eng. Eastern Cooperative Oncology Group; ECOG)

Na osnovu ovog indeksa definišu se tri grupe rizika za komplikacije: nizak rizik (skor 0); srednji rizik (skor 1 do 2), visok rizik (skor 3 i preko). U kliničkom ispitivanju koje je validiralo primenu CISNE indeksa, dokazano je da se pomoću ovog indeksa prepoznaju pacijenti sa visokim rizikom od razvoja komplikacija febrilne neutropenije (pozitivna prediktivna vrednosti 36.1%, senzitivnost 77.7%, specifičnost 78.4%) u populaciji pacijenata sa naizgled stabilnom febrilnom neutropenijom (13). Od 1133 pacijenata uključenih u ovo ispitivanje, većina je bila sa dijagnozom solidnog malignog tumora, tek je 22 pacijenta imalo postavljenu dijagnozu limfoma, te su autori ovog ispitivanja u zaključku istakli da se CISNE skor može koristiti u populaciji pacijenata sa solidnim malignim tumorima, dok je su za validaciju primene ovog skora u populaciji pacijenata sa hematološkim malignim tumorima, potrebna dodatna ispitivanja (13).

Bez obzira na to što su ovi skorovi ispitivani u velikom broju kliničkih studija i što njihovo određivanje nije vremenski zahtevno, i dalje postoje nejasnoće da li su primenljivi, sa visokom specifičnošću i senzitivnošću, na sve pacijente sa FN. Oba skora obuhvataju kombinaciju kriterijuma koji se primarno baziraju na različitim kliničkim parametrima. Sve se više ističe značaj personalizovanog pristupa u lečenju FN. Podaci iz literature naglašavaju da bi prilikom procene rizika od komplikacija i odluke o prisutpu u lečenju FN u obzir trebalo uzeti različite faktore koji su u vezi sa karakteristikama pacijenta, maligne bolesti i zdravstvenog sistema (14).

Nijedan od ova dva skora ne uzima u razmatranje vrednosti biomarkera iz krvi prilikom procene rizika od razvoja komplikacija, što se posmatrano, kroz prizmu najnovijih saznanja iz ove oblasti i u eri personalizovane medicine, može smatrati i jednim od nedostatata pomenutih skorova (15).

Aktuelni vodič iz ove oblasti, pre svega, vodiči Američkog udruženja kliničkih onkologa (eng. *American Society of Clinical Oncology; ASCO*) i Američkog udruženja u oblasti infektivnih bolesti (eng. *Infectious Diseases Society of America; IDSA*), preporučuje primenu MASCC skora i određenih kliničkih kriterijuma za identifikaciju pacijenata sa FN visokog rizika (2,4). Pacijenti sa vrednostima MASCC skora < 21 i prisutnim kliničkim kriterijumima zahtevaju lečenje u intrahospitalnim uslovima primenom parenteralne antibiotske terapije. Pacijenti sa FN i MASCC skorom ≥ 21 mogu se lečiti u ambulantnim uslovima. Aktuelni vodič ESMO za procenu rizika od komplikacija FN preporučuje primenu MASCC skora (1). Vodič Mreže nacionalnih centara za lečenje malignih bolesti Sjedinjenih Američkih Država (SAD) (eng. *National Comprehensive Cancer Network; NCCN*) preporučuje primenu MASCC skora ili CISNE indeksa i nekoliko kriterijuma porekla pacijenta (3) (**Slika 1**).



Slika 1. Preporuke Mreže nacionalnih centara za lečenje malignih bolesti SAD za procenu rizika od komplikacija FN i za pristup u lečenju (*Napomena: slika je originalno delo autora disertacije*)

1.4. Ishodi febrilne neutropenije

Literaturni podaci ukazuju da se učestalost komplikacija FN kreće između 25% i 30% (13). Takođe, učestalost smrtnog ishoda tokom FN je veća u populaciji pacijenata sa pojedinim hematološkim malignitetima i kreće se i do 11 %. U posebno rizične pacijenata sa hematološkim malignitetima spadaju pacijenti sa odbacivanjem kalema (učestalost smrtnog ishoda može ići i do 80%), pacijenti sa akutnom mijeloidnom leukemijom u prva dva meseca lečenja (mortalitet se kreće od 20 do 26%), kao i pacijenti sa akutnom limfoblastnom leukemijom na indukcionoj terapiji (mortalitet se kreće od 2 do 10%) (16). U populaciji pacijenata sa solidnim tumorima učestalost smrtnog ishoda od FN se kreće oko 5%, dok je rizik od razvoja komplikacija na terenu FN u populacijama pacijenata sa niskim rizikom niži i iznosi oko 1% (1). Takođe, lošiji ishodi kod pacijenata sa FN su zabeleženi u populaciji sa dokazom bakterijemijom. Mortalitet kod pacijenata sa dokazanom bakterijemijom kreće se oko 18 % u slučaju dokazane Gram negativne bakterijemije, odnosno oko 5% u slučaju dokazane Gram pozitivne bakterijemije (izuzev bakterijemija prouzrokovanih koagulaza negativnim sojevima stafilokoka, kod kojih nije zabeležena značajna učestalost smrtnog ishoda) (17). Pacijenti sa FN i sa klinički ili dijagnostički dokazanim fokusom infekcije (npr. infekcija centralnog venskog katetera, pneumonija, apsces, itd) imali su lošiji ishod febrilne neutropenije. Učestalost smrtnog ishoda varira i u zavisnosti od vrednosti MASCC skora. Učestalost smrtnog ishoda u populaciji pacijenata sa MASCC skorom ≥ 21 je ispod 5%, dok je učestalost viša u populaciji pacijenata sa visokorizičnim FN, za vrednost MASCC skora <15 , i kreće se do 40% (18).

Pored smrtnog ishoda, produženo trajanje bolničkog lečenja i potreba za prijemom u jedinicu intenzivnog lečenja, su takođe negativni ishodi FN od kliničkog značaja, kao i od značaja za javno zdravlje. Produženo trajanje bolničkog lečenja značajno opterećuje zdravstveni sistem i čini oko 40 % do 50% ukupnih troškova za bolničko lečenje koje se potroši na aktivno lečene pacijente sa malignim bolestima (19). Ukoliko se FN prezentuje sepsom, sa septičkim šokom, čije lečenje zahteva prijem u jedinicu intenzivnog lečenja, verovatnoća razvoja smrtnog ishoda raste i do 50% (2,20).

Pokazano je da je kod pacijenata sa FN pored povišene stope ranog mortaliteta, povišena i stopa 28-dnevnog mortaliteta i kasnog mortaliteta, odnosno mortaliteta nastalog po okončanju epizode FN. Smatra se da u osnovi kasnog mortaliteta mogu biti sledeći mehanizmi: odlaganje primene hemioterapije i redukcije doza lekova kao posledica epizode FN, što može uticati na sveukupno preživljavanje, kao i pojava oštećenja organa u epizodi FN, koja može doprineti povećanju incidence smrtnog ishoda od neinfektivnih uzroka (19).

U ispitivanju koje je sprovedeno u Danskoj, a koje je uključilo 9018 pacijenata sa solidnim tumorima lečenih primenom hemioterapije, tokom perioda praćenja FN je razvilo 9.4% pacijenata. U grupi pacijenata sa FN pokazano je da je rizik od 30-dnevnog mortaliteta bio povišen u populaciji pacijenata sa pozitivnim nalazima hemokulture i niskim vrednostima limfocita, dok su pacijenti kod kojih su registrovane povišene vrednosti C-reaktivnog proteina i snižene vrednosti hemoglobina u laboratorijskim parametrima imali povišen rizik od smrtnog ishoda unutar jedne godine (21). U kohortnoj studiji koja je, takođe, sprovedena u Danskoj na 7190 pacijenata, pokazano je da su pacijenti, koji su tokom primene hemioterapije razvili bar jednu epizodu FN, imali dvoustruko viši rizik za razvoj infekcija u periodu od 6 meseci od otpočinjanja hemioterapije. Razvoj infektivnog događaja nakon završetka primene hemioterapije bio je povezan sa povišenim rizikom od smrtnog ishoda koji se održavao i u periodu od narednih 6 meseci tokom kojih je nastavljeno praćenje ovih pacijenata (22).

Faktori stimulacije rasta kolonija (engl. colony-stimulating factors – CSFs) hematopoeze smanjuju trajanje i težinu stepena neutropenije i njenih komplikacija. Profilaktička primena faktora stimulacije rasta granulocitnih kolonija (engl. granulocyte colony stimulating factor – G-CSF) smanjuje relativni rizik od pojave FN za 46 %, mortalitet povezan sa infekcijom za 45 % i rani mortalitet za 40% (23,24). Dokazi za primenu G-CSF u terapijskim indikacijama su slabiji nego što je to slučaj sa profilaktičkom primenom, iako postoji jasan klinički benefit u smanjenju trajanja hospitalizacije i skraćanju vremena do oporavka vrednosti neutrofilnih granulocita, ostaje nejasno da li ovaj klinički benefit utiče na preživljavanje kod ovih pacijenata (25,26).

1.5. Značaj serumskih biomarkera u infekcijama

Pored kliničke procene, u svakodnevnoj kliničkoj praksi dobro je poznat značaj određivanja markera zapaljenja u krvi u postavljanju dijagnoze, praćenju toka bolesti i proceni rizika od razvoja komplikacija kako kod akutnih infektivnih stanja, tako i kod brojnih hroničnih neinfektivnih stanja koja su praćena hroničnom inflamacijom, kao što je slučaj kod malignih bolesti.

U rutinskoj praksi, najčešće se koriste C-reaktivni protein (CRP) i procalcitonin (PCT), ali njihova primena ima izvesna ograničenja. C-reaktivni protein je najbolje ispitan i najčešće upotrebljavan od ovih markera (27). Vrednosti CRP mogu biti povišene u širokom spektru akutnih inflamatornih stanja, od infekcija i malignih bolesti do drugih upalnih procesa različite etiologije. (28). Ovaj izostanak specifičnosti se ujedno smatra njegovim glavnim nedostatom. Primena PCT, takođe, ima izvesna ograničenja, na prvom mestu određivanje PCT nije uvek standardizovano, razlikuje se od laboratorije do laboratorije, što može uticati na intervale referentnih vrednosti i kritične vrednosti od značaja za kliničko odlučivanje i planiranje antimikrobne terapije (29).

Neprestana je potreba za pouzdanim biomarkerima koji omogućavaju razlikovanje uzročnika infekcije, ranu dijagnozu, praćenje toka i procenu rizika od komplikacija. U tu svrhu ispitivani su interleukin-6 (IL-6), presepsin, odnos neutrofila i limfocita, interleukin-10 (IL-10), proteinski vezani lipopolisaharid, rastvorljivi pokretački receptor, receptori slični Toll-u (eng. *Toll-like receptors*, *TLRs*), TLR-2 i neutrofilni CD64 receptori, CD163, mikro RNK (miRNK), SNP polimorfizam sa jednim nukleotidom, TNF- α (faktor nekroze tumora alfa), IL-1 kinaza i vrednost

laktata u serumu, ali u ovom trenutku nema jasnih preporuka niti definicija za korišćenje nijednog od navedenih markera (30).

1.5.1. C-reaktivni protein

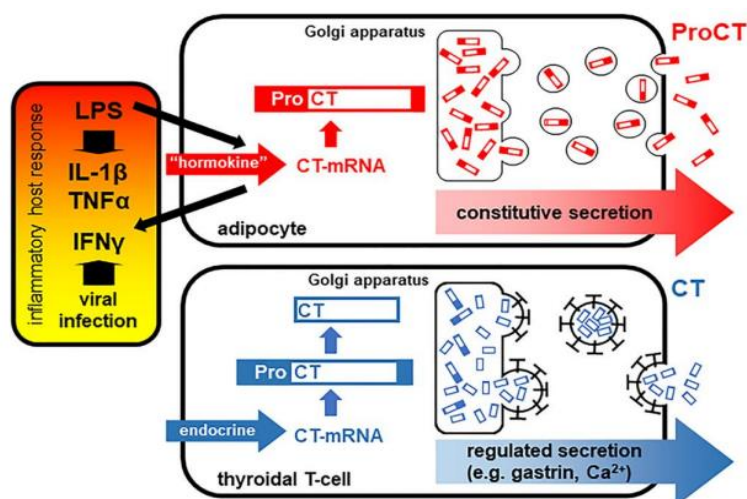
CRP pripada grupi reaktanata akutne faze. Reakcija akutne faze se karakteriše porastom nivoa (najmanje za 25%) pojedinih proteina u serumu kao odgovor na postojeći zapaljenski proces, infekciju ili oštećenje tkiva. Ovaj porast se viđa i u hroničnim stanjima (npr. maligne bolesti, hronična bubrežna slabost, itd) (27).

Postoji nekoliko izoformi CRP (31,32). Osnovna strukturna jedinica svih izoformi je monomerni neglikolizirani CRP protein (mCRP) koji se sastoji od 206 aminokiselina i ima molekulsku masu od 23 kDa (31,32). Izoforma CRP koja se nalazi u plazmi po svojoj strukturi je pentamer i predominantno ga sintetiše jetra (31,32). U odsustvu zapaljenskog procesa CRP je uskladišten u endoplazmatskom retikulumu odakle se, polako, u malim koncentracijama otpušta u krv. Njegovo pojačano otpuštanje u krv javlja se kao odgovor na prisustvo proinflamatornih citokina, najpre IL-6, kod akutnih i hroničnih zapaljeniskih stanja u kojima CRP doprinosi daljoj aktivaciju kaskade sistema komplementa, stimulaciju monocita/makrofaga (fagocitoze i sinteze citokina), aktivaciju dendritičnih ćelija i T limfocita i aktivaciju endotelnih ćelija (31,32).

Literaturni podaci ukazuju na širok raspon dijagnostičkih performansi CRP. Senzitivnost se kreće od 30 do 97%, specifičnost od 75 do 100%, a pozitivna prediktivna vrednost od 31 do 100% (33). U uslovima kada nema zapaljenskog procesa vrednosti CRP u serumu su manje od 1mg/l (33). Postoje interindividualne razlike u bazalnim vrednostima CRP u krvi koje zavise od polimorfizma gena za CRP, pola, godina starosti, pušačkog statusa, telesne mase, lipidnog statusa i vrednosti arterijskog pritiska (34). Poluživot CRP iznosi oko 19 h (35). Porast vrednosti CRP registruje se nakon 12–24 časa od aktivacije zapaljenskog procesa, sa pikom vrednosti posle 2–3 dana (35). Kod blagih i nekomplikovanih infekcija kao što su nekomplikovane infekcije kože, nekomplikovani cistitis ili bronhitis, vrednosti CRP mogu porasti na vrednosti od 50 do 100 mg/l u prvih 6 sati (36). U pojedinim bakterijskim infekcijama, vrednosti CRP mogu biti povišene i 1000 puta (37). Povišene vrednosti CRP viđaju se i kod virusnih i gljivičnih infekcija. Vrednosti CRP u serumu su proporcionalne stepenu oštećenja tkiva i izraženosti inflamacije.

1.5.2. Prokalcitonin

U kliničkim istraživanjima i kliničkoj praksi je sve učestalija primena prokalcitonina kao markera zapaljenja koji pre svega služi za procenu rizika od sistemske bakterijske infekcije. Ovaj biomarker je po strukturi peptid od 116 aminokiselina i prekursor je hormona kalcitonina (38). Gen *CALC-1* kodira pre-PCT od koga proteolitičkom razgradnjom nastaju prokalcitonin i kalcitonin (38). U normalnim okolnostima transkripcija ovog gena odvija se u medularnim ćelijama štitaste žlezde i vrednosti PCT u serumu su nedektabilne (38). U uslovima bakterijske infekcije i prisustva sistemskog zapaljenskog odgovora, pod dejstvom bakterijskih endotoksina i proinflamatornih citokina, sinteza PCT se javlja u brojnim drugim ćelijama (npr. adipociti, fibroblasti) gde dolazi do njegove akumulacije usled nemogućnosti daljeg metabolisanja što dovodi doporasta koncentracije PCT u serumu (38) (**Slika 2**).



Slika 2. Shematski prikaz sinteze procalcitonina u adipocitima stimulisan prisustvom infekcije i proinflatornih citokina (39)

Izvor: Linscheid P, Seboek D, Nylen ES, Langer I, Schlatter M, Becker KL, Keller U, Müller B. *In vitro and in vivo calcitonin I gene expression in parenchymal cells: a novel product of human adipose tissue.* *Endocrinology.* 2003;144(12):5578-5584.

Procalcitonin kao biomarker ima nekoliko prednosti u odnosu na CRP. Porast koncentracije i pik vrednosti PCT se registruje ranije u odnosu na vrednosti CRP. Vrednosti PCT nisu povišene u zapaljeniskim stanjima koje nisu posledica infekcija, ali mogu biti prolazno povišene kod teških opekotina i opsežnih operativnih zahvata kao i kod nekih malignih tumora kao što su sitnoćelijski karcinom pluća i medularni karcinom štitaste žlezde (39). Kod pacijenata sa malignim bolestima primena terapija koje stimulišu sintezu i oslobađanje citokina (npr. himera antigen receptor T-ćelija; eng. *chimeric antigen receptor T-cell, CAR-T cell*) može dovesti do povišenja vrednosti PCT u serumu (40).

U sistematskom pregledu literature koji je poredio PCT i CRP kao biomarkere za bakterijsku infekciju, vrednosti PCT su imale veću senzitivnost, 0.88 (0.80–0.93, 95% interval poverenja) prema 0.75 (0.62–0.84, 95% interval poverenja) i veću specifičnost 0.81 (0.67–0.90, 95% interval poverenja) prema 0.67 (0.56–0.77, 95% interval poverenja) u odnosu na CRP u razlikovanju bakterijskih i neinfektivnih uzročnika zapaljenskog procesa (41). Senzitivnost u diferenciranju bakterijskih i virusnih infekcija, takodje je bila veća za PCT (41).

Koncentracija PCT u serumu kod zdravih ljudi je manja od 0.1 µg/L, a poluživot PCT iznosi 24 h (42). Vrednost PCT u serumu počinju da rastu unutar prvih 3 do 6 h, uz pik koji se dostiže između 12 i 24 h, od početka bakterijske infekcije (42). Ove karakteristike čine PCT biomarkerom sa povoljnom kinetikom za postavljanje dijagnoze i praćenje toka infekcije. Porast vrednosti PCT kod bakterijskih infekcija stimulisan je proinflatornim citokinima IL-1, IL-6 i faktorom nekroze tumora-alfa (43,44). Dokazano je, takodje, da vrednost PCT korelira sa težinom infekcije (43,44). U literaturi, klinički značajne vrednosti PCT su različito definisane, što predstavlja jedan od nedostataka ovog biomarkera. Većina referentnih studija predlaže da vrednost PCT od kliničkog značaja bude veća od 0,5 ng/mL (43,44). Kod pacijenata koji nisu neutropenični, vrednosti PCT preko 2 µg/L ukazuje, sa veoma visokom verovatnoćom, da postoji sistemska bakterijska infekcija (43,44) (**Tabela 3**). Visoke vrednosti PCT se viđaju i kod pacijenata sa adisonskom krizom, teškim gljivičnim infekcijama, malarijom i medularnim karcinomom štitaste žlezde.

Tabela 3. Vrednosti PCT i interpretacija nalaza u kliničkoj praksi

| Vrednosti PCT u serumu | Klinički značaj |
|------------------------|---|
| 0.05-0.1 ng/mL | Normalne vrednosti, izuzetno mali rizik za infekciju |
| 0.1-0.25 ng/mL | Može ukazivati na lokalizovanu bakterijsku infekciju ili nizak rizik za sistemsku bakterijsku infekciju |
| 0.25-0.5 ng/mL | Može ukazivati na sistemsku bakterijsku infekciju |
| 0.5-2 ng/mL | Ukazuje na sistemski bakterijsku infekciju |
| 2-10 ng/mL | Ukazuje na sistemsku bakterijsku infekciju, sa povišenim rizikom za komplikacije |
| preko 10 ng/mL | Visok rizik od sepse/septičkog šoka |

Serijsko praćenje vrednosti PCT u serumu omogućava procenu odgovora na primenjenu terapiju. Vrednost PCT u serumu izmerena četvrtog dana od početka infekcije manja od 80% (i više), u odnosu na inicijalnu vrednost, korelira sa dobrim odgovorom na antibiotsku terapiju, povoljnim ishodom infekcije i može se koristiti kao jedan od parametara planiranja trajanja antibiotske terapije (eng. antimicrobial stewardship) (45).

1.5.3. Ostali serumski biomarkeri u infekcijama

Pored PCT i CRP čija je primena kao biomarkera sistemske bakterijske infekcije i sepse najrasprostranjenija, ispitivan je značaj i drugih biomarkera iz krvi u ranoj dijagnozi, praćenju toka i prognozi sistemske infekcije i sepse. Njihov tabelarni prikaz i potencijalni značaj za kliničku praksu, predstavljeni su u **Tabeli 4.**

Tabela 4. Primeri biomarkera iz krvi u ranoj dijagnozi, praćenju toka i prognozi sistemske infekcije i sepsa

| Biomarkeri u serumu | Značaj za kliničku praksu |
|--|---|
| Interleukin-6 (IL-6) | <ul style="list-style-type: none"> - Sintetišu ga ćelije imunskog sistema (pomoćnički T limfociti, monociti, makrofagi, B limfociti, itd), epitelne i endotelne ćelije kao odgovor na infekciju ili oštećenje tkiva - Regulacija imunskog odgovora - Stimuliše sintezu reaktanata akutne faze u jetri (CRP i fibrinogena) (46) - Stimuliše nastanak febrilnosti i mišićnog propadanja - Značajno povišene vrednosti IL-6 u sepsi (47) - Značajno i rano povišenje koncentracije u sepsi, čini IL-6 korisnim biomarkerom (48) |
| Interleukin-10 (IL-10) | <ul style="list-style-type: none"> - Sintetišu ga neutrofilni granulociti, dendritične ćelije, makrofage, B limfociti i pojedini subtipovi T limfocita - Imunomodulatorno dejstvo u kontroli proinflamatornih citokina u sepsi - U studijama označen kao koristan biomarker sepsa - Posедуje senzitivnost i specifičnost u rasponu od 80%. - Primena ograničena zbog kratkog poluživota (49) |
| Lipopolisahard vezujući protein | <ul style="list-style-type: none"> - Lipopolisaharid (endotoksin) je glavna strukturna komponenta ćelijskog zida Gram negativnih bakterija - Lipopolisaharid vezujući protein pripada grupi reaktanata akutne faze - Modulacija imunskog odgovora - Značajno povišen u bakterijskim i gljivičnim infekcijama, posebno u slučajevima sepsa i septičkog šoka (50) |
| Rastvorljivi pokretački receptor (eng. Soluble triggering receptor) | <ul style="list-style-type: none"> - Pripada superfamiliji imunoglobulina. - Prisutan na površini ćelija mijeloidne loze (makrofagi i neutrofilni granulociti) (eng. trigger receptor on myeloid cells – 1; TREM-1) - Modulator imunskog odgovora - U sepsi je povišena vrednost njegove solubilne forme (eng. soluble TREM-1) - Postoje izvesni podaci da bi mogao biti koristan biomarker u sepsi, ali i meta za terapijske pristupe koji bi bili usmereni na kontrolu prekomerene aktivacije imunskog sistema u sepsi (51) - . |
| Toll-like receptori (TLR) | <ul style="list-style-type: none"> - Modulatori imunskog odgovora u sepsi - Pojavljuju se na makrofagima, dendritičnim ćelijama - TLR-4 je specifičan za prepoznavanje lipopolisaharida - TLR-2 je koristan za prepoznavanje Gram-pozitivnih bakterijskih komponenti |
| Klaster diferencijacije 163 (eng. Cluster of differentiation-CD163) | <ul style="list-style-type: none"> - Membranski protein na površini makrofaga - U sepsi je povišena vrednost njegove solubilne forme (eng. soluble CD163) - Povišene vrednosti CD163 povezuju se sa lošim ishodom sepsa i septičkog šoka (52) |
| Mikro RNK (ribonukleinska kiselina) | <ul style="list-style-type: none"> - Rano i značajno povišene vrednosti u sepsi - Regulacija genske ekspresije, mehanizam u sepsi nije do kraja poznat - Ekspresija različitih formi mikro RNK u različitim stadijumima sepsa - Povišene vrednosti pojedinih formi mikroRNK povezuju se sa lošim ishodom sepsa i septičkog šoka (53) |
| Presepsin | <ul style="list-style-type: none"> - Presepsin je solubilna forma CD14 - Membranska forma CD14 je glukoprotein ekspresiran na membrani makrofaga, neutrofilnih granulocita i dendritičnih ćelija - Uključen je u regulisanje funkcije naslednog imuniteta - Vezuje se za lipopolisaharid (LPS) - Povišene vrednosti su prisutne u Gram negativnim infekcijama, a nivo presepsina može sugerisati i ishod infekcije, više vrednosti presepsina su povezane sa lošijim ishodom (54) |

Većina biomarkera iz krvi, navedenih u Tabeli 4 ima ograničenu primenu u široj rutinskoj praksi. Primena je, mahom, usmerena na klinička ispitivanja, a studije u kojima je ispitivan njihov značaj obuhvatale su populaciju neneutropeničnih pacijenata.

Sa druge strane, postoje indicije da vrednost albumina u serumu mogu biti značajan prediktor ishoda u infekcijama i sepsi, posebno u kombinaciji sa drugim biomarkerima iz krvi, ali značaj njegove uloge u predikciji ishoda nije do kraja definisan (55). Albumin ima zaštitnu ulogu u upalnim procesima, štiti tkiva i mikrocirkulaciju od oštećenja (56, 57). Albumin je najzastupljeniji protein u serumu i glavni je transportni molekul u ljudskom organizmu. Sintetiše se u jetri. Hipoalbuminemija, može uticati na normalno funkcionisanje naslednog i stečenog imuniteta, a niže vrednosti albumina u cirkulaciji mogu biti povezane sa većim rizikom od pojave infekcije i njenim težim tokom. Kod pacijenata sa aktivnom malignom bolešću, hipoalbuminemija je jedan od parametara koji ukazuje na prisutvo izraženog hroničnog upalnog procesa, pojačanog intenziteta kataboličkih procesa u organizmu i postojanja malnutricije (58).

U literaturi se pojavljuje sve veći broj istraživanja u okviru kojih se ispituje uloga vrednost srednje zapremine trombocita (eng. *Mean platelet volume-MPV*) u ranom otkrivanju, proceni toka i ishoda kod pacijenata sa dijagnozom sepse, posebno u pedijatrijskoj populaciji (59,60). Međutim, ova ispitivanja još uvek nisu dovela do konačnog zaključka o upotrebljivosti ovog biomarkera u sepsi niti u drugim inflamatornim procesima.

1.5.4. Serumski biomarkeri u febrilnoj neutropeniji

Pacijenti sa FN su pod povišenim rizikom od razvoja bakterijskih infekcija. Zbog niskih vrednosti neutrofilnih granulocita i narušenog imunskog odgovora usled maligne bolesti, odgovor organizma na prisustvo raznih patogena može biti izmenjen, što povećava rizik od razvoja sepse i septičkog šoka kod ovih pacijenata. Klinički znaci infekcije, takođe mogu biti izmenjeni ili odsutni. Rana dijagnoza sepse je od ključnog značaja. Zlatni standard za dokazivanje sepse je potvrda bakterijemije hemokulturom kod pacijenata sa kliničkim znacima za postojanje sindroma sistemskog inflamatornog odgovora (eng. *systemic inflammatory response syndrome, SIRS*), ali je ovaj process zahteva vreme i postoji određen rizik od kontaminacije uzoraka i lažno-pozitivnih nalaza (61). Postoji potreba za pronalaženjem dijagnostičkih testova ili biomarkera iz krvi koji bi uz kliničku procenu doprineli što ranijoj dijagnozi, stratifikaciji rizika i proceni rizika za komplikacije kod pacijenata sa FN (62).

Od biomarkera iz krvi najviše podataka u literaturi postoji za primenu CRP i PCT, ali se podaci uglavnom odnose na populaciju neneutropeničnih pacijenata bez prisutne maligne bolesti. Tumačenje vrednosti i klinička primena CRP i prokalcitonina kod pacijenata sa FN nisu adekvatno definisane niti do kraja ispitane. Na osnovu dostupne literature kao i poznavanja uloge ovih biomarkera u zapaljenjima i infekciji, može se reći da postoje određene indicije o potencijalnoj primeni ovih markera u ranoj predikciji ishoda i detekciji komplikacija febrilne neutropenije. Međutim, u ovom trenutku ne postoji dovoljna količina podataka na osnovu koje bismo mogli sa sigurnošću da koristimo ove biomarkere u febrilnoj neutropeniji (63). Usled nedostatka informacija koje bi nam dale potpunu sliku o primeni CRP i prokalcitonina u febrilnoj neutropeniji, u dostupnoj literaturi se ističe potreba za dodatnim istraživanjem kako bi se stekla nova i dopunila postojeća saznanja o potencijalnoj primeni ovih biomarkera.

Kod pacijenata sa aktivnom malignom bolešću, hipoalbuminemija je jedan od parametara koji ukazuje na prisutvo izraženog hroničnog upalnog procesa, pojačanog intenziteta kataboličkih procesa u organizmu i postojanja malnutricije (58). Kako je malnutricija jedan od faktora rizika za nastanka

febrilne neutropenije, kao i drugih neželjenih efekata hemioterapije, može se pretpostaviti da je vrednost albumina kod nekih pacijenata sa febrilnom neutropenijom, povezana sa lošijom prognozom i pojavom komplikacija (64). Za značaj hipoalbuminemije kao biomarkera za ranu detekciju prisustva sistemske bakterijske infekcije kod pacijenata sa febrilnom neutropenijom, kao i odnos albumina sa drugim biomarkerima iz krvi, iz dostupne literature, nema mnogo dostupnih podataka.

Značaj vrednosti MPV kao prediktivnog biomarkera za ranu detekciju prisustva sistemske bakterijske infekcije kod pacijenata sa febrilnom neutropenijom nije dovoljno ispitan. Postoje ograničeni podaci iz literature na osnovu rezultata jednog centra u Južnoj Koreji, koji ističu značaj primene MPV u predikciji kasnog mortaliteta kod pacijenata sa FN (65). Stoga je neophodno dalje ispitivanje u različitim populacijama kako bi se procenila klinička primenljivost i pouzdanost ovog parametra u svakodnevnoj praksi.

Podaci o značaju primene ostalih biomarkera iz krvi iz dostupne literature su oskudni. Njihovo određivanje je često vremenski i finansijski zahtevno i u većini slučajeva rezervisano samo za potrebe kliničkih ispitivanja. Zbog ovoga je naše istraživanje bilo usmereno na analizu značaja vrednosti biomarkera (CRP, prokalcitonina, MPV i albumina) u serumu i značaja njihovih različitih odnosa za ranu detekciju komplikacija i procenu ishoda febrilne neutropenije. Takođe, u okviru našeg istraživanja smo analizirali da li istovremena primena biomarkera kandidata i MASCC skora poboljšava stratifikaciju pacijenata u grupe niskog i visokog rizika od nastanka komplikacija.

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Uzimajući u obzir ozbiljnost prethodno navedenih činjenica, pre svega ozbiljnost febrilne neutropenije i posledica koje je prate, kao i činjenicu da je imperativ utvrditi nove, uspješnije načine u proceni rizika od razvoja komplikacija i neželjenih događaja ovog stanja, ciljevi ove doktorske disertacije su bili da se:

1. Utvrditi kolika je učestalost febrilnih neutropenija sa niskim odnosno visokim rizikom od komplikacija na osnovu MASCC skora, uz procenu učestalosti i tipova dokumentovanih infekcija u ovim podgrupama.
2. Proceniti prediktivnu vrednost CRP, prokalcitonina, MPV i albumina za ranu identifikaciju pacijenata sa povećanim rizikom od komplikacija i nepovoljnih ishoda febrilne neutropenije.
3. Odrediti senzitivnost, specifičnost i optimalne granične vrednosti CRP, prokalcitonina, MPV i albumina u serumu za otkrivanje sistemske infekcije kod pacijenata sa febrilnom neutropenijom.

3. MATERIJAL I METODE

3.1. Dizajn ispitivanja

Ispitivanje je sprovedeno u vidu prospektivne studije na Institutu za onkologiju i radiologiju Srbije, Klinika za internističku onkologiju.

3.2. Selekcija ispitanika i preračunavanje broja ispitanika neophodnih za studiju

U ispitivanje su bili uključeni onkološki pacijenti sa febrilnom neutropenijom izazvanom hemioterapijom. Minimalan broj ispitanika neophodan za sprovođenje ove studije je bio statistički utvrđen (eng. power analysis) sa marginom greške od 5 % i intervalom poverenja 80%. U okviru našeg ispitivanja analizirano je ukupno 185 ispitanika u periodu od početka maja 2022. godine do kraja decembra 2023 godine. Ispitanicima je usmeno, na za njih jednostavan i razumljiv način, objašnjena metodologija i cilj istraživanja. Svi potencijalni ispitanici su potpisatli informisanu saglasnost za učestvovanje u istraživanju. Relevantne podatke za istraživanje iz zdravstvenog kartona i istorije bolesti ispitanika je prikupljao istraživač, poštujući mere zaštite ličnih podataka ispitanika i principe dobre kliničke prakse.

3.2.1. Kriterijumi za uključenje u ispitivanje

Kriterijumi za uključenje u ispitivanje su bili: starost pacijenta iznad 18 godina; pacijenti sa solidnim tumorima i hematološkim malignitetima (limfomi i mijelomi) koji se leče hemioterapijom; postavljena dijagnoza febrilne neutropenije tokom lečenja hemioterapijom i data saglasnost za uključenje u istraživanje.

3.2.2. Kriterijumi za isključenje iz ispitivanja

Kriterijumi za isključenje iz ispitivanja su bili: epizode febrilne neutropenije koje se razvijaju tokom lečenja konkomitantnom hemio-radioterapijom; epizode febrilne neutropenije koje se razvijaju kao posledica lečenja radioterapijom.

3.3. Etička dozvola za sprovođenje ispitivanja

Za ispitivanja u okviru ove disertacije dobijena su odobrenja Etičke komisije Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu, broj 1322/VII-15 i Etičkog odbora Instituta za onkologiju i radiologiju Srbije, broj 1184-01. Ovo ispitivanje je sprovedeno u skladu sa Helsinškom deklaracijom.

3.4. Prikupljanje podataka

3.4.1. Definicije

Febrilna neutropenija je u ispitivanju u okviru doktorske disertacija bila definisana prema aktuelnim vodičima iz ove oblasti kao febrilnost posle primene hemioterapije (porast oralne temperature iznad 38,3 °C u jednom merenju ili dva uzastopna porasta iznad 38,0 °C u razmaku od 1h) i/ili pojava jednog ili više žarišta infekcije kod bolesnika sa neutropenijom (apsolutni broj neutrofilinih granulocita manji od $0,5 \times 10^9 / l$ ili manji od $1 \times 10^9 / l$ ako se predviđa smanjenje na vrednosti $\leq 0,5 \times 10^9 / l$ u narednih 48 h). Gradus neutropenije je procenjivan primenom Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0 kriterijuma.

Lokalizovana infekcija definisana je kao prisustvo fokusa infekcije registrovano kliničkim putem, na osnovu anamnestičkih podataka i kliničkog pregleda; primenom dostupnih dijagnostičkih metoda (radiografija, ultrasonografija, kompjuterizovana tomografija, nuklearna magnetna rezonanca); ili putem pozitivnih mikrobioloških analiza (hemokultura, urinokultura i druge ciljne mikrobiološke pretrage u skladu sa simptomima, kliničkim nalazom i rezultatima dijagnostičkih procedura).

Prisustvo bakterijemije je definisano kao bar jedna pozitivna hemokultura u uzorcima krvi za hemokulturu koji su uzimani u razmaku od 30 min iz 2 različita venska puta.

Sepsa je definisana kao prisustvo sistemskog inflamatornog odgovora (eng. Systemic Inflammatory Response Syndrome, SIRS) u uslovima postojanja infektivnog procesa (klinički, radiografski ili mikrobiološki dokumentovanog). Kriterijumi za postavljanje dijagnoze prisustva sistemskog inflamatornog odgovora su prema preporukama bili (potrebno je bar 2 kriterijuma): oralna temperatura >38 °C ili <36 °C; tahipnea >20 respiracija/min; tahikardija >90 /min; broj leukocita $>12\ 000/\mu l$ ili $<4000/\mu l$ (sa $>10\%$ mladih oblika u perifernoj krvi).

Smrtni ishod unutar epizode febrilne neutropenije bio je definisan kao pojava smrtnog ishoda kod ispitanika u toku trajanja epizode febrilne neutropenije.

Smrtni ishod unutar 28 dana bio je definisan kao pojava smrtnog ishoda unutar 28 dana od trenutka početka epizode febrilne neutropenije.

3.4.2. Protokol ispitivanja

Ispitanici su praćeni tokom čitavog trajanja epizode FN, što predstavlja uobičajenu kliničku praksu u ovoj populaciji. Klinička procena rizika za nastanak komplikacija od febrilne neutropenije vršena je primenom MASCC skora u trenutku postavljanja dijagnoze febrilne neutropenije. U okviru praćenja sprovedeno je i uzorkovanje krvi, koje se, takođe, rutinski sprovodi kod pacijenata sa FN. U okviru ovog istraživanja vrednosti biomarkera kandidata su bile određivane kod svih ispitanika u 2 merenja: prvim merenjem koje je bilo sprovedeno u trenutku postavljanja dijagnoze FN i drugim merenjem koje je bilo sprovedeno na kraju epizode FN. Za potrebe ispitivanja potencijala u ranoj predikciji komplikacija i nepovoljnih ishoda FN, analiza biomarkera kandidata i njihovih odnosa vršena je na osnovu podataka dobijenih u prvom merenju (u trenutku postavljanja dijagnoze febrilne neutropenije). Za kategorizaciju vrednosti biomarkera kandidata je korišćen Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0 kriterijuma, u situacijama kada je to bilo primenljivo.

Klinički tok febrilne neutropenije je praćen od postavljanja dijagnoze FN do trenutka oporavka vrednosti neutrofilnih granulocita $\geq 2 \times 10^9 / l$ i odustva febrilnosti tokom prethodnih 48 h.

Praćena je i analizirana pogodnost biomarkera kandidata i njihovih odnosa za ranu procenu komplikacija i nepovoljnih ishoda FN kako je definisano ciljevima ispitivanja: klinički, dijagnostički ili mikrobiološki dokumentovani fokus infekcije; prisustvo bakterijemije; prisustvo sepse i/ili septičkog šoka; pojava letalanog ishoda - ukoliko se febrilna neutropenije završila smrtnim ishodom.

Pojava smrtnog ishoda unutar 28 dana praćena je kroz elektronski medicinski karton pacijenta.

Dodatno je analiziran i prikazana metodama deskriptivne statistike: pristup u lečenju febrilne neutropenije (ambulantno ili u hospitalnim uslovima); primena faktora rasta granulocitnih kolonija (u profilaktičkim i terapijskim indikacijama); potrošnja, dužina trajanja primene, kao i ukupna doza antibiotika primenjenih tokom lečenja; potrošnja, dužina trajanje primene, kao i ukupnu doza rezervnih antibiotika primenjenih tokom lečenja.

3.5. Metode laboratorijske obrade uzoraka

Sve analize iz krvi su bile sprovedene shodno važećim procedurama i metodologiji hematološke i biohemijske laboratorije Instituta za onkologiju i radiologiju Srbije, poštujući sve principe dobre laboratorijske prakse. Za određivanje CRP, korišćena je metoda TURBIDIMETRIJA, izvođena na biohemijskom analizatoru MINDREY BS 800 (Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co., Ltd, Shenzhen, Guangdong, China), sa količinom seruma koji se pipetira, od 8 mikrolitara po analizi. Za određivanje albumina, korišćena je metoda TURBIDIMETRIJA, izvođena na biohemijskom analizatoru MINDREY BS 800 ((Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co., Ltd, Shenzhen, Guangdong, China), sa količinom seruma koji se pipetira, od 8 mikrolitara po analizi. Za određivanje PCT, korišćena je metoda ELFA (eng. *Enzyme-Linked Fluorescent Assay*), kombinacija imunoenzimske sendvič metode sa finalnim fluorescentnim očitavanjem, izvođena na analizatoru MINIVIDAS (BioMérieux Inc., Marcy-l'Étoile, France), sa količinom seruma po analizi od 200 mikrolitara. Za određivanje MPV u okviru ostalih parametara krvne slike korišćeni su Beckman Coulter DxH500, DxH800 i DxH900 hematološki brojači (Beckman Coulter, Inc., Brea, California, USA) sa količinom seruma po analizi od 12 mikrolitara.

Vreme predviđeno od uzimanja uzorka do obrade uzorka bilo je maksimalno do 60 minuta. Sve analize od značaja za istraživanje su rađene iz seruma. Za potrebe ovog ispitivanja nisu uzimane dodatne količine krvi osim krvi koja je rutinski uzorkovana prema protokolu za praćenje pacijenata sa febrilnom neutropeniju. Količina krvi koja je uzorkovana iznosila je 5 ml krvi za hematološku analizu, odnosno 5 ml krvi za biohemijsku analizu.

3.6. Statistička obrada podataka

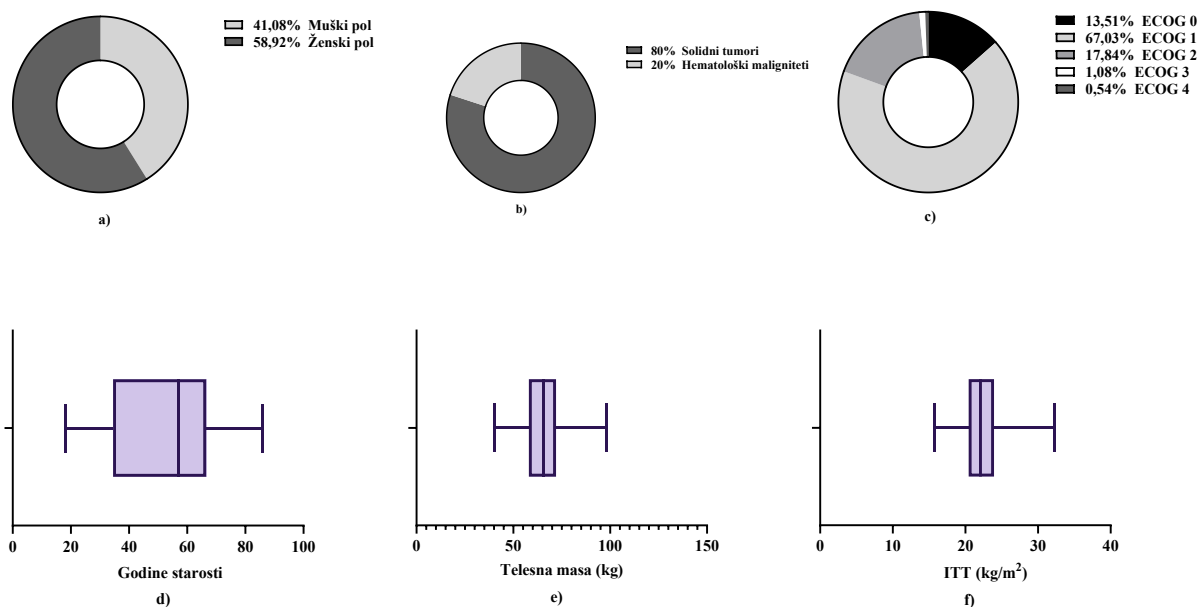
Podaci su inicijalno prikupljeni koristeći Microsoft Excel® 2016 pomoću koga je kreirana i baza podataka za ovo ispitivanje. Podaci su prikazani tabelarno i grafički. Za opis parametara od značaja, korišćene su mere centralne tendencije (aritmetička sredina, medijana), mere varijabiliteta (standardna devijacija, percentili), apsolutni i relativni brojevi u zavisnosti od tipa distribucije podataka. Rezultati su bili analizirani upotrebom odgovarajućih testova u zavisnosti od vrste obeležja i tipa distribucije.

Distribucija podataka ispitivana je korišćenjem D'Agostino-Pearson testa. Za analizu prediktivnih performansi biomarkera kandidata i njihovih odnosa u predikciji komplikacija i ishoda FN konstruisane su ROC krive (eng. receiver operating characteristic curve-ROC) Površina ispod krive (eng. area under the curve-AUC) konstruisanih ROC kriva ispitivanih biomarkera poređene su sa ROC krivom konstruisanom za MASCC indeks. Za određivanje optimalnih graničnih (cut-off) vrednosti korišćen je Youden J indeks. Dodatno za ispitivane biomarkere određivana je senzitivnosti (Sn), specifičnosti (Sp), pozitivne prediktivne vrednosti (PPV), negativne prediktivne vrednosti (NPV) i odnosa verovatnoće. Za sva statistička testiranja, prag značajnosti je bio na konvencionalnom nivou od 0.05. Statistička obrada za potrebe ove disertacije je urađena pomoću softverskog programa programa GraphPad Prism 10 Software (GraphPad Software, San Diego, CA).

4. REZULTATI

4.1. Demografske i kliničke karakteristike ispitanika

U ovo ispitivanje uključeno je 185 ispitanika koji su razvili febrilnu neutropeniju nakon primene hemioterapije. U ispitivanje je uključeno 58,92% ispitanika ženskog pola i 41,28% ispitanika muškog pola. Najveći broj ispitanika imao je dokazane solidne maligne tumore (80%) (Slika 3). Većina ispitanika imala je očuvano opšte stanje, procenjen skorom Istočne kooperativne onkološke grupe (ECOG) 1. Vrednost ECOG skora 1 je registrovan kod 67,03% ispitanika (Slika 3). Medijana godina starosti ispitanika je bila 57 godina (raspon 18-86) (Slika 3). U trenutku postavljanja dijagnoze FN, medijana telesne mase ispitanika iznosila je 65,50 kg, dok je medijana ITT (indeks telesne mase) bila 22,12 kg/m². Medijana dužine hospitalizacije iznosila je 7 dana, sa rasponom od 0 do 23 dana.



Slika 3. Osnovne demografske i kliničke karakteristike ispitanika. a) distribucija ispitanika prema polu; b) distribucija ispitanika prema karakteristikama maligne bolesti; c) distribucija ispitanika prema opštem stanju; d) distribucija ispitanika prema godinama starosti; e) distribucija ispitanika prema telesnoj masi; f) distribucija ispitanika prema indeksu telesne mase

U trenutku postavljanja dijagnoze FN, medijana apsolutnog broja neutrofilnih granulocita (ABN) iznosila je $0,1 \times 10^9/L$ (raspon ABN: $0,1 - 6,5 \times 10^9/L$), dok je medijana broja leukocita bila $1,1 \times 10^9/L$ (raspon broja leukocita: $0,34 - 9,7 \times 10^9/L$). Medijana vrednosti albumina u serumu je iznosila 36,16 g/l, vrednosti prokalcitonina 0,74 $\mu g/l$, CRP 100,8 mg/L i MPV 8,5 fL. Detaljni laboratorijski podaci predstavljeni su u **Tabeli 5**.

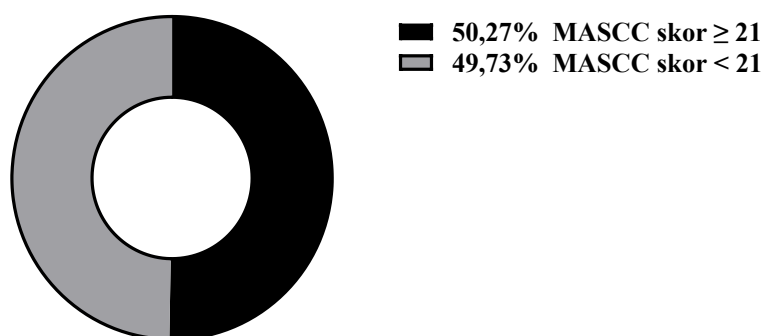
Tabela 5. Laboratorijski podaci od značaja za studijsku populaciju

| Demografske i kliničke karakteristike studijske populacije | |
|--|-------------------------------|
| Laboratorijski parametri | |
| ABN, medijana (IKR) <i>Normalan raspon: 2,1 – 6,5 X 10⁹/L</i> | 0,1 (0,27) 10 ⁹ /L |
| Leukociti, medijana (IKR) <i>Normalan raspon: 3,4 – 9,7 X 10⁹/L</i> | 1,1 (0,80) 10 ⁹ /L |
| Albumin, medijana (IKR) <i>Normalan raspon: 35 – 50 g/L</i> | 36,16 (4,99) g/L |
| PCT, medijana (IKR) <i><0,05 ng/ml – bez infekcije</i> <i><0,5 ng/ml – mali rizik za sistemsku infekciju</i> <i>0,5 – 2 ng/ml – srednji rizik za sistemsku infekciju</i> <i>> 2ng/ml – visok rizik za sistemsku infekciju</i> | 0,74 (2,00) µg/L |
| CRP, medijana (IKR) <i>Normalan raspon: 0,0 – 5,0 mg/L</i> | 100,8 (135,2) mg/L |
| MPV, medijana (IKR) <i>Normalan raspon: 7,5-11,5 fL</i> | 8,5 (0,98) fL |

ABN- apsolutni broj neutrofilnih granulocita; IKR – interkvartilni raspon; PCT-prokalcitonin; CRP- C-reaktivni protein; MPV- vrednost srednje zapremine trombocita (*eng. Mean platelet volume*)

4.2. Učestalost febrilne neutropenije visokog i niskog rizika za razvoj komplikacija procenjene na osnovu MASCC skora

Rizik za nastanak komplikacija od FN procenjivan je primenom MASCC skora. Kod naših ispitanika učestalost FN sa visokim (MASCC skor < 21), odnosno niskim rizikom za razvoj komplikacija (MASCC skor ≥ 21) bila je gotovo jednaka i iznosila je oko 50 % (**Slika 4**).



Slika 4. Učestalost febrilnih neutropenija visokog odnosno niskog rizika za razvoj komplikacija na osnovu MASCC skora

4.3. Učestalost dokumentovanih infekcija u ispitivanoj populaciji

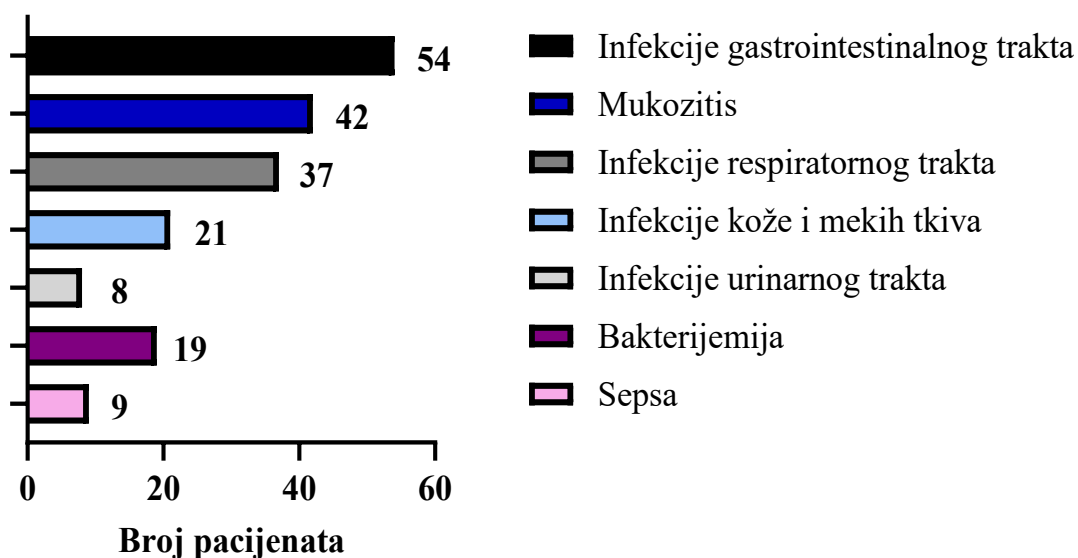
Žarište infekcije dokumentovano je u 144 ispitanika (77,84%). Među lokalizovanim infekcijama najveća učestalost je bila gastrointestinalnih infekcija (33,33%), mukozitisa (25,93%) i infekcija respiratornog trakta, mahom pneumonija (22,84 %). Pored navedenih, u našoj populaciji ispitanika zabeležili smo i infekcije urinarnog trakta, kože i mekih tkiva. Kod 12 ispitanika sa

lokalizovanom infekcijom, tok bolesti se dalje komplikovao pojavom bakterijemije. Kod pojedinih ispitanika dokumentovano je više od jednog ishodišta infekcije. Sve infekcije dokumentovane su klinički, radiografski ili mikrobiološki. Sistemska infekcija u vidu bakterijemije dokumentovana je kod ukupno 19 ispitanika (10,27 %), dok su sepsa i septički šok dokumentovani kod 9 ispitanika (4,86 %) (Slika 5).

U odnosu na MASCC skor, u populaciji pacijenata sa MASCC skorom < 21 (visok rizik), kod 86 ispitanika (92,5%) dokumentovano je žarište infekcije. Među lokalizovanim infekcijama najviša učestalost bila je infekcija porekla gastrointestinalnog trakta (26,9%). U ovoj populaciji ispitanika zabeleženo je 16 pacijenata sa bakterijemijom (11,9%) i troje pacijenata sa sepsom (6,7%). U populaciji ispitanika sa niskim rizikom za razvoj komplikacija (MASCC skor ≥ 21), kod 59 pacijenata (64,1%) dokumentovano je žarište infekcije. Infekcije gastrointestinalnog trakta bile su sa najvišom učestalosti u okviru lokalizovanih infekcija (32,1%), a interesantno je da je prisustvo bakterijemije zabeleženo kod 3 ispitanika (5,4%).

Kod ispitanika sa dokumentovanim infekcijom respiratornog trakta, mikrobiološki pozitivni nalazi u sputumu registrovani su kod samo 3 ispitanika i to sledećim redosledom: *Candida albicans*, *Aspergillus spp* i *Klebsiella-Enterobacter spp*. Najčešći mikrobiološki izolat u koprokulturi kod pacijenata sa infekcijama gastrointestinalnog trakta je bila bakterija *Clostridoides difficile*, indentifikovana kod 22,22% ispitanika. Najčešći mikrobiološki izolat kod ispitanika sa infekcijama urinarnog trakta bila je je *Escherichia coli* zabeležena u 50% pacijenata sa pozitivnim urinokulturama. Kod ispitanika sa dokazanim infekcijama kože i mekih tkiva dokumentovani su i Gram-pozitivni i Gram-negativni izolati, sa predominacijom *Pseudomonas aeruginosa*, izolovanog kod 19,05 % pacijenata.

Kod većine ispitanika sa dokazanom bakterijemijom (63,16%) u hemokulturama su izolovane Gram-negativne bakterije. *Pseudomonas aeruginosa* je izolovan kod 6 ispitanika (31,57 %), dok je kod 4 ispitanika (21,05%) izolovana *Escherichia coli*. Kod pojedinih ispitanika zabeleženo je prisustvo više od jednog bakterijskog izolata u hemokulturi. Detaljni prikaz mikrobioloških karakteristika dokumentovanih infekcija prikazan je u Tabeli 6.



Slika 5. Učestalost lokalizovanih i sistemskih infekcija

Tabela 6. Mikrobiološke karakteristike dokumentovanih infekcija

| Mikrobiološke karakteristike dokumentovanih infekcija | |
|---|-------------|
| Mikrobiološki izolati kod pacijenata sa infekcijom gastrointestinalnog trakta | |
| <i>Clostridoides difficile</i> , N (%) | 12 (22,22%) |
| <i>Candida albicans</i> , N (%) | 1 (1,85%) |
| Mikrobiološki izolati kod pacijenata sa mukozitisom | |
| <i>Herpes Simplex Virus tip 1</i> , N (%) | 4 (9,52%) |
| <i>Candida albicans</i> , N (%) | 2 (4,76%) |
| Mikrobiološki izolati kod pacijenata infekcijom respiratornog trakta | |
| <i>Klebsiella-Enterobacter spp</i> , N (%) | 1 (2,70%) |
| <i>Aspergillus spp</i> , N (%) | 1 (2,70%) |
| <i>Candida albicans</i> , N (%) | 1 (2,70%) |
| Mikrobiološki izolati kod pacijenata infekcijom kože i potkožnog tkiva | |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , N (%) | 4 (19,04%) |
| <i>Proteus mirabilis</i> , N (%) | 2 (9,52%) |
| <i>Escherichia coli</i> , N (%) | 1 (4,76%) |
| <i>Staphylococcus aureus</i> , N (%) | 1 (4,76%) |
| <i>Enterococcus spp</i> , N (%) | 1 (4,76%) |
| <i>Acinetobacter spp</i> , N (%) | 1 (4,76%) |
| Mikrobiološki izolati kod pacijenata sa infekcijom urinarnog trakta | |
| <i>Escherichia coli</i> , N (%) | 4 (50%) |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , N (%) | 1 (12,5%) |
| <i>Proteus mirabilis</i> , N (%) | 1 (12,5%) |
| <i>Klebsiella-Enterobacter spp</i> , N (%) | 1 (12,5%) |
| <i>Staphylococcus aureus</i> , N (%) | 1 (12,5%) |
| Mikrobiološki izolati kod pacijenata sa dokazanom Gram negativnom bakterijemijom | |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , N (%) | 6 (31,57%) |
| <i>Escherichia coli</i> , N (%) | 5 (26,32%) |
| <i>Klebsiella-Enterobacter spp</i> , N (%) | 1 (5,26%) |
| <i>Aeromonas sobria</i> , N (%) | 1 (5,26%) |
| <i>Enterobacter cloacae</i> , N (%) | 1 (5,26%) |
| <i>Capnocytophaga sputageni</i> , N (%) | 1 (5,26%) |
| Mikrobiološki izolati kod pacijenata sa dokazanom Gram pozitivnom bakterijemijom | |
| <i>Staphylococcus aureus</i> , N (%) | 2 (10,53%) |
| <i>Micrococcus spp</i> , N (%) | 2 (10,53%) |
| <i>Streptococcus haemolyticus</i> , N (%) | 1 (5,26%) |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> , N (%) | 1 (5,26%) |
| <i>Koagulaza negativan Staphylococcus spp</i> , N (%) | 1 (5,26%) |

Spp- (lat. Species); vrsta

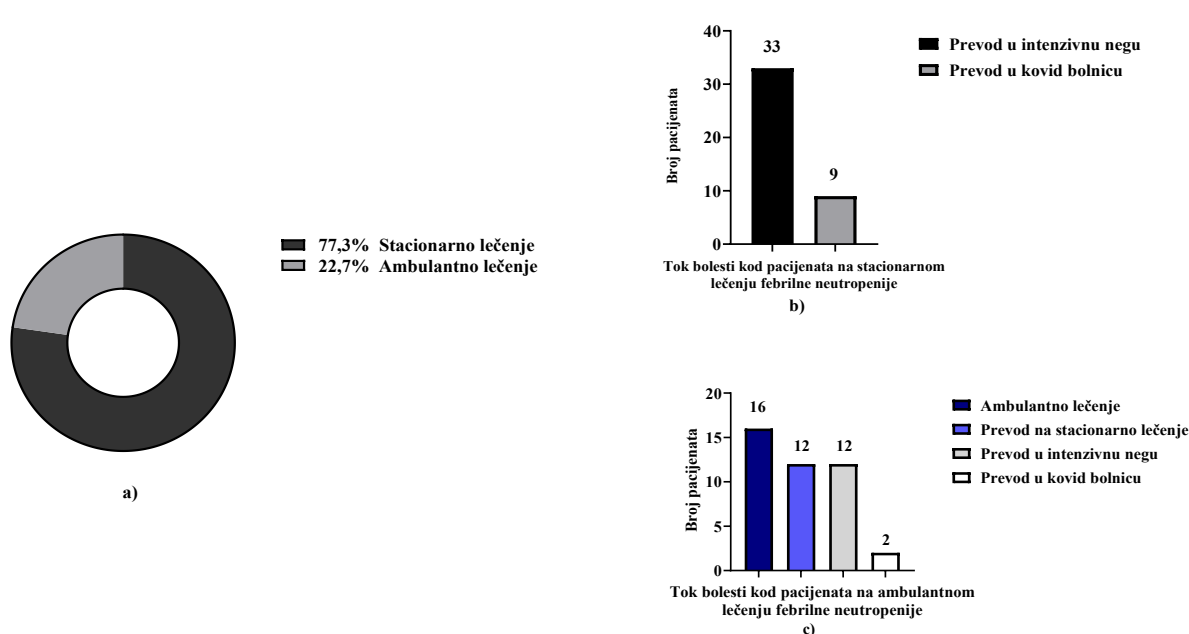
4.4. Ostali klinički aspekti febrilne neutropenije

4.4.1. Klinički ishodi febrilne neutropenije

Od negativnih ishoda FN u okviru našeg ispitivanja pratili smo pojavu smrtnog ishoda tokom FN i 28-dnevnu smrtnost. Smrtni ishod u toku epizode FN zabeležen je kod 15 ispitanika (8,11 %). Svi ispitanici su imali dokumentovano žarište infekcije, a kod troje je registrovana i sepsa. U daljem toku praćenja, pojava smrtnog ishoda unutar 28 dana zabeležena je kod ukupno 33 ispitanika (17,84 %). Kod 16 ispitanika u ovoj grupi primena hemioterapije je bila obustavljena ili su doze lekova, u okviru hemioterapije, bile redukovane kao posledica epizode febrilne neutropenije.

4.4.2. Pristup u lečenju febrilne neutropenije: ambulantno ili hospitalno

Kod većine ispitanika (77,3%) inicijalni pristup u lečenju FN je bio prijem na stacionarno lečenje u okviru Klinike za internističku onkologiju, Instituta za onkologiju i radiologiju Srbije (koji po standardima i normativima zadovoljava uslove poluintenzivne nege) (Slika 6). U okviru ove grupe pacijenata u daljem toku bolesti, 33 ispitanika (23,08 %) je prevedeno u intenzivnu negu, a 9 ispitanika (6,29 %) čiji se tok FN komplikovao razvojem teške akutne respiratorne infekcije korona virusom tip 2 (*SARS-CoV 2*) preveden je na dalje lečenje u specijalizovanu kovid bolnicu (Slika 6). Lečenje FN u ambulantnom pristupu započelo je 42 ispitanika (22,7 %), od kojih se kod 16 ispitanika (38,1%) lečenje FN sprovedeno kompletno ambulantno, dok je 26 ispitanika (61,9 %) prevedeno u daljem toku lečenje na stacionarno lečenje (12 pacijenata u intenzivnu negu; 12 ispitanika na stacionar i 2 ispitanika u specijalizovanu kovid bolnicu) (Slika 6).



Slika 6. Pristup u lečenju febrilne neutropenije. a) distribucija ispitanika prema pristupu u lečenju; b) tok febrilne neutropenije kod pacijenata na stacionarnom lečenju; c) tok febrilne neutropenije kod pacijenata na ambulantnom lečenju.

4.4.3. Primena faktora stimulacije rasta granulocitnih kolonija u prevenciji i lečenju febrilne neutropenije

Faktori stimulacije rasta granulocitnih kolonija primenjivani su i profilaktički i terapijski. Kod svih ispitanika nezavisno od indikacije, primenjivana je kratkodelujuća formulacija G-CSF primenjivana u jednoj dozi po danu primene. Ukupno 29,73% ispitanika primilo je G-CSF u profilaktičke svrhe. Kod svih pacijenata primena G-CSF je započeta unutar 24-72 h od završetka primene hemioterapije kao što je i preporučeno u vodiču. Medijana broja doza G-CSF u profilaktičkoj primeni je iznosila 8 doza (raspon broja doza: 3-13). U terapijskim indikacijama G-CSF je primenjivan kod 66,49% ispitanika. Početak primene G-CSF u terapijskim indikacijama poklapao se sa postavljanjem dijagnoze FN, a trajanje primene pratilo je normalizaciju vrednosti neutrofilnih granulocita $\geq 2 \times 10^9 /l$, u skladu sa preporukama vodiča. Medijana broja doza G-CSF u terapijskoj primeni je iznosila 7 (raspon broja doza: 1-13). Faktori stimulacije rasta granulocitnih kolonija nisu primenjivani kod 3,78% ispitanika.

4.4.4. Primena antibiotske terapije u lečenju febrilne neutropenije.

Febrilna neutropenija je lečena primenom antibiotske terapije kod svih ispitanika. Kod većine ispitanika (77,3 %) od početka postavljanja dijagnoze FN, primenjivana je parenteralna antibiotska terapija. Primena antibiotske terapije pratila je preporuke vodiča i obuhvatala je primenu antibiotika širokog spektra sa antipseudomonasnim dejstvom. Medijana broja dana primene parenteralne antibiotske terapije je bila 7,5 dana (raspon: 1-14 dana). Najčešće primenjivani antibiotik za parenteralnu primenu bio je ceftazidim. Od ispitanika koji su primali parenteralnu antibiotsku terapiju, njih 99 bilo je lečeno najmanje jednim antibiotikom iz grupe rezervnih antibiotika. Medijana broja dana primene rezervnih antibiotika je bila 8,5 dana (raspon: 1-16 dana). Medijana primenjenih doza rezervnih antibiotika bila je 144,5 g (raspon: 1–288 g). Najčešće korišćen parenteralni rezervni antibiotik iz bio je meropenem (karbapenem).

Kod 8,65% ispitanika, FN je lečena primenom isključivo peroralne antibiotske terapije prema prokotonolu za lečenje u ambulantnim uslovima. Kod ovih ispitanika primenjivana je kombinacija peroralnih penicilinskih antibiotika sa inhibitorima beta laktamaze uz fluorohinolone (amoksicilin-kalvulanska kiselina uz ciprofloksacin). Medijana broja dana trajanja antibiotske terapije u ovoj grupi ispitanika je bila 4,5 dana (raspon: 2-7 dana). Medijana ukupne doza primenjene peroralne antibiotske terapije je bila 13,5g (raspon: 6-28 g).

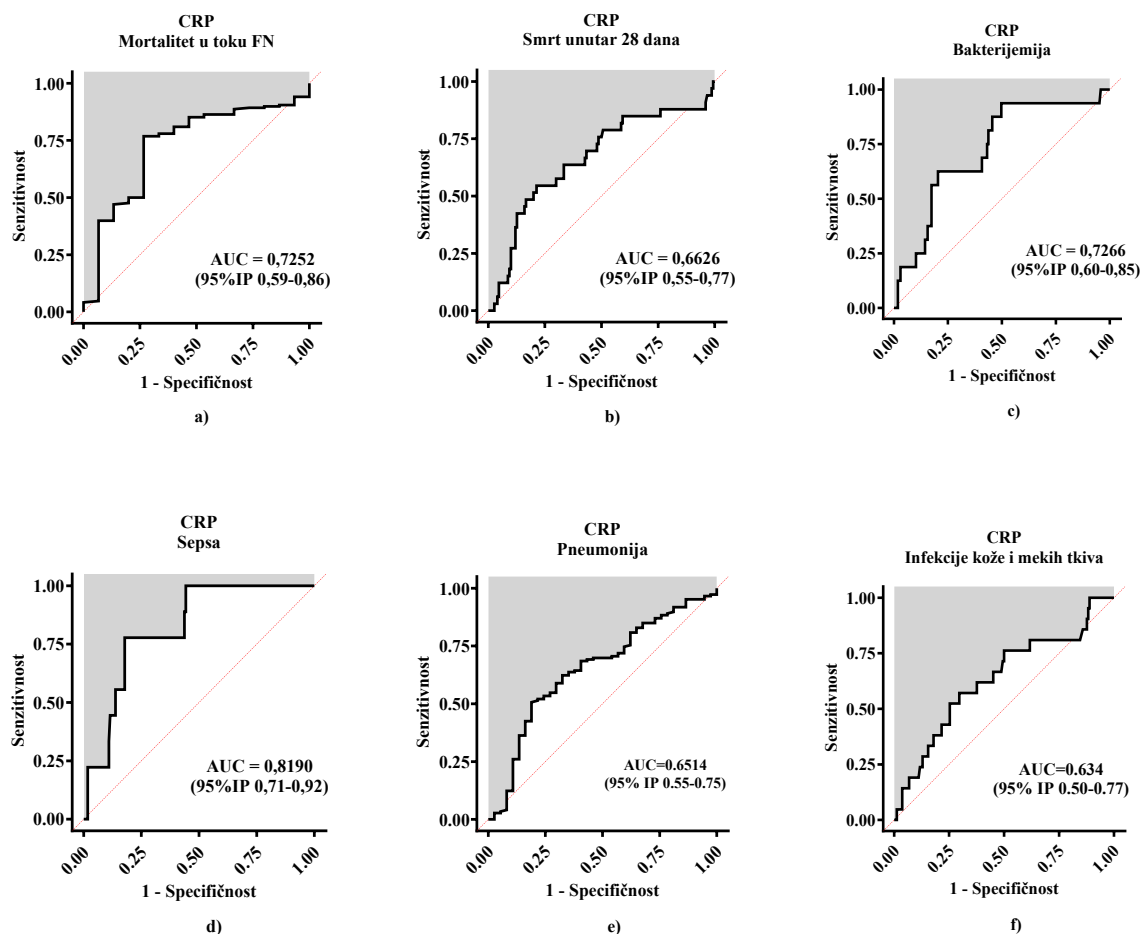
Kombinovana peroralna i parenteralna antibiotska terapija primenjivana je kod 14,05% ispitanika. Ukupno 11 ispitanika, kod kojih je otpočeta peroralna terapija prema protokolu za ambulantno lečenje FN, prevedeno je na parenteralnu terapiju. Kod 12 ispitanika kombinovana primena antibiotika bila je posledica potrebe za peroralnom primenom vankomicina u lečenju *Clostridioides difficile* infekcije. Dva ispitanika su primala kombinovanu terapiju za inicijalno lečenje vanbolničke pneumonije, dok je jedan ispitanik lečen kombinovanom terapijom radi lečenja dijareje nepoznatog uzroka.

Uz antibiotsku terapiju, druga antimikrobna terapija (antimikotici, antiviroci) primenjivana je kod 20% ispitanika.

4.5. Biomarkeri iz krvi za ranu predikciju pojave komplikacija i ishoda febrilne neutropenije

4.5.1. Primena C-reaktivnog proteina za ranu predikciju pojave komplikacija i ishoda febrilne neutropenije

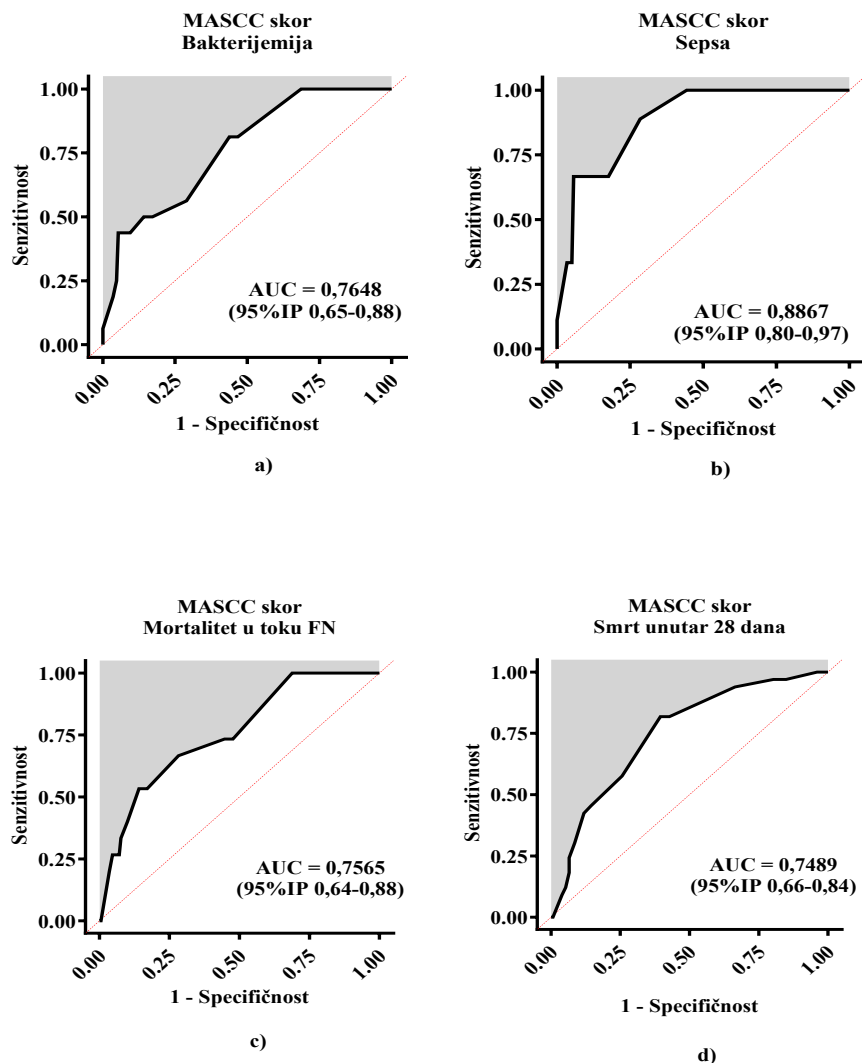
U ciju ispitivanja pogodnosti CRP kao biomarkera iz krvi za ranu predikciju pojave komplikacija i ishoda FN u našoj populaciji ispitanika, konstruisane su odgovarajuće ROC krive (Slika 7).



Slika 7. ROC krive za CRP u ranj predikciji komplikacija i nepovoljnih ishoda febrilne neutropenije. a) predikcija smrtnog ishoda u toku FN; b) predikcija mortaliteta unutar 28 dana; c) predikcijabakterijemije; d) predikcija sepse; e) predikcija pneumonije; f) predikcija infekcije kože i mekih tkiva.

ROC krive sugerišu da CRP u serumu ima potencijal, kao biomarker, da se koristi za predikciju mortaliteta tokom epizode febrilne neutropenije (AUC = 0,73) i za procenu smrtnog ishoda unutar 28 dana (AUC = 0,66). Takođe, CRP se pokazao korisnim za ranu predikciju bakterijemije (AUC = 0,73), sepse (AUC = 0,82), kao i prisustva pojedinih lokalizovanih žarišta infekcije, uključujući pneumoniju (AUC = 0,65) i infekcije kože i mekog tkiva (AUC = 0,63) (Slika 7, Tabela 7). Vrednosti CRP nisu pokazale sposobnost za ranu predikciju pojave mukozitisa i infekcije urinarnog trakta (Slika 7, Tabela 7). Paralelnom analizom ROC kriva za MASCC skor, slično kao i za CRP, pokazano je da CRP ima u određenom smislu sličan kapacitet kao i MASCC skor koji se u ovom istraživanju pokazao kao pozitivan prediktor pojave bakterijemije (AUC = 0,77), sepse (AUC = 0,89), smrtnog ishoda tokom epizode FN (AUC = 0,76), kao i smrtnog ishoda unutar 28 dana (AUC

= 0,75) (Slika 8, Tabela 7). Sa druge strane, MASCC skor nije pokazao kapacitet za predikciju mukozitisa (AUC = 0,54), urinarnih infekcija (AUC = 0,53), ali ni infekcija kože i mekih tkiva (AUC = 0,53) (Tabela 7).



Slika 8. ROC krive za MASCC skor u ranoj predikciji komplikacija i nepovoljnih ishoda febrilne neutropenije. a) predikcija smrtnog ishoda u toku febrilne neutropenije; b) predikcija mortaliteta unutar 28 dana; c) predikcija bakterijemije; d) predikcija sepse;

Vrednosti CRP u serumu pokazale su sličan AUC kao MASCC skor u predikciji bakterijemije, sepse i mortaliteta tokom epizode FN. Za predikciju pojave infekcija kože i mekih tkiva, AUC CRP-a bio je nešto viši u odnosu na MASCC skor (Tabela 7).

Tabela 7. Vrednosti površine ispod krive i *p* vrednosti za različite komplikacije i ishode FN: CRP i MASCC skor

| | CRP | MASCC skor |
|---|---------------|--------------------|
| Pneumonija | | |
| <i>Površina</i> | 0,65 | 0,72 |
| <i>p</i> | 0,0045 | < 0,0001 |
| Mukozitis | | |
| <i>Površina</i> | 0,55 | 0,54 |
| <i>p</i> | 0,31 | 0,39 |
| Infekcije gastrointestinalnog trakta | | |
| <i>Površina</i> | 0,59 | 0,63 |
| <i>p</i> | 0,06 | 0,04 |
| Infekcije urinarnog trakta | | |
| <i>Površina</i> | 0,56 | 0,53 |
| <i>p</i> | 0,62 | 0,79 |
| Infekcije kože i mekog tkiva | | |
| <i>Površina</i> | 0,63 | 0,53 |
| <i>p</i> | 0,046 | 0,79 |
| Bakterijemija | | |
| <i>Površina</i> | 0,73 | 0,77 |
| <i>p</i> | 0,003 | 0,0005 |
| Sepsa | | |
| <i>Površina</i> | 0,82 | 0,89 |
| <i>p</i> | 0,001 | < 0,0001 |
| Mortalitet tokom FN | | |
| <i>Površina</i> | 0,73 | 0,76 |
| <i>p</i> | 0,004 | 0,001 |
| Smrtni ishod unutar 28 dana | | |
| <i>Površina</i> | 0,66 | 0,75 |
| <i>p</i> | 0,004 | < 0,0001 |

CRP – C-reaktivni protein; MASCC skor-Skor Međunarodne asocijacije za suportivnu terapiju obolelih od malignih bolesti (eng. Multinational Association for Supportive Care in Cancer); FN – febrilna neutropenija

Performanse CRP iz serumu za predikciju najtežih komplikacija i nepovoljnih ishoda febrilne neutropenije detaljno su prikazane u **Tabela 8**. Vrednosti CRP pokazale su različite prediktivne performanse u zavisnosti od tipa komplikacije i ishoda FN. Za predikciju pojave mortaliteta u toku epizode febrilne neutropenije, vrednosti CRP u serumu, pokazale su umerenu senzitivnost i umerenu specifičnost, nisku pozitivnu prediktivnu vrednost (PPV), visoku negativnu prediktivnu vrednost (NPV) i umereni odnos verovatnoće (**Tabela 8**). U slučaju pojave smrtnog ishoda unutar 28 dana, vrednosti CRP u serumu, pokazale su nižu senzitivnosti, umerenu specifičnost, nisku PPV, visoku NPV i umereni odnos verovatnoće (**Tabela 8**). Za pojavu bakterijemije vrednosti CRP u serumu pokazale su visoku senzitivnost, nisku specifičnost, nisku PPV, visoku NPV i nizak odnos verovatnoće (**Tabela 8**). Za pojavu sepse, performanse su bile slične onima za mortalitet u toku epizode febrilne neutropenije. Drugim rečima, ovi rezultati pokazuju različite performanse CRP u predikciji komplikacija i ishoda febrilne neutropenije. Različite performanse ukazuju da postoji

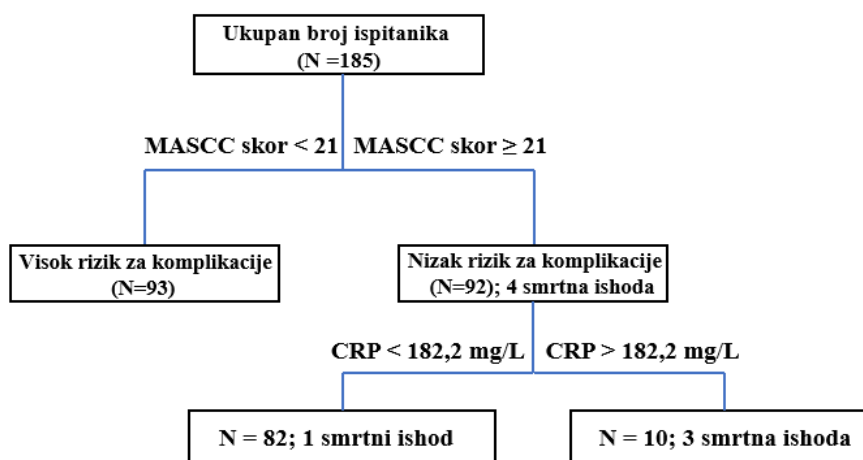
izvesna korist CRP kao prediktivnog biomarkera, kao i da bi postojala i izvesna ograničenja u njegovoj primeni.

Tabela 8. Performanse CRP u predikciji najtežih komplikacija i ishoda febrilne neutropenije

| Varijable | Granična vrednost | Senzitivnost | Specifičnost | Pozitivna prediktivna vrednost | Negativna prediktivna vrednost | Odnos verovatnoće |
|------------------------------|-------------------|--------------------------|------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-------------------|
| Mortalitet u toku epizode FN | 182,2 mg/L | 0,77 (0,697 - 0,83) | 0,73 (0,45 - 0,92) | 0,20 (0,10 - 0,48) | 0,97 (0,94 - 0,98) | 2,88 |
| Smrtnost unutar 28 dana | 182,2 mg/L | 0,55 (0,36 - 0,72) | 0,79 (0,719 - 0,85) | 0,36 (0,22 - 0,51) | 0,86 (0,84 - 0,93) | 2,56 |
| Bakterijemija | 98,5 mg/L | 0,94 (0,698 - 0,9988) | 0,50 (0,42 - 0,58) | 0,15 (0,10 - 0,18) | 0,99 (0,94 - 0,9997) | 1,89 |
| Sepsa | 226 mg/L | 0,78 (0,40 - 0,97) | 0,82 (0,76 - 0,88) | 0,18 (0,78 - 0,29) | 0,99 (0,969 - 0,9984) | 4,37 |

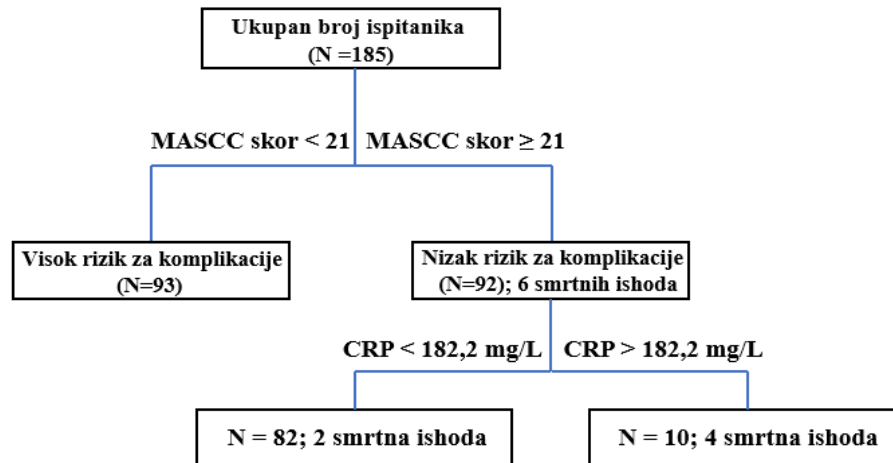
FN – febrilna neutropenija

Analizirali smo i da li istovremena primena CRP i MASCC skora poboljšava stratifikaciju ispitanika u grupe visokog odnosno niskog rizika za razvoj komplikacija i loših ishoda FN. U našoj populaciji ispitanika u grupi pacijenata sa niskim rizikom za razvoj komplikacija prema MASCC skoru (MASCC skor ≥ 21), do pojave smrtnog ishoda u toku epizode febrilne neutropenije došlo je kod 4 ispitanika (što čini 26,67 % od ukupnog broja ispitanika kod kojih je do pojave smrtnog ishoda došlo tokom febrilne neutropenije). Ovi rezultati ukazuju na nedostatke MASCC skora da samostalno precizno predvidi pojavu loših ishoda. Istovremenom primenom CRP (granična vrednost – 182,2 mg/L) identifikovano je 10 ispitanika sa povišenim rizikom za pojavu smrtnog ishoda tokom epizode FN, od kojih je kod 3 registrovan smrtni ishod, što pokazuje da je vrednost CRP bila prediktivna za dodatnih 75 % smrtnih ishoda u toku epizode FN u ovoj grupi (Slika 9).



Slika 9. Istovremena primena CRP i MASCC skora u stratifikaciji rizika od smrtnog ishoda u toku febrilne neutropenije.

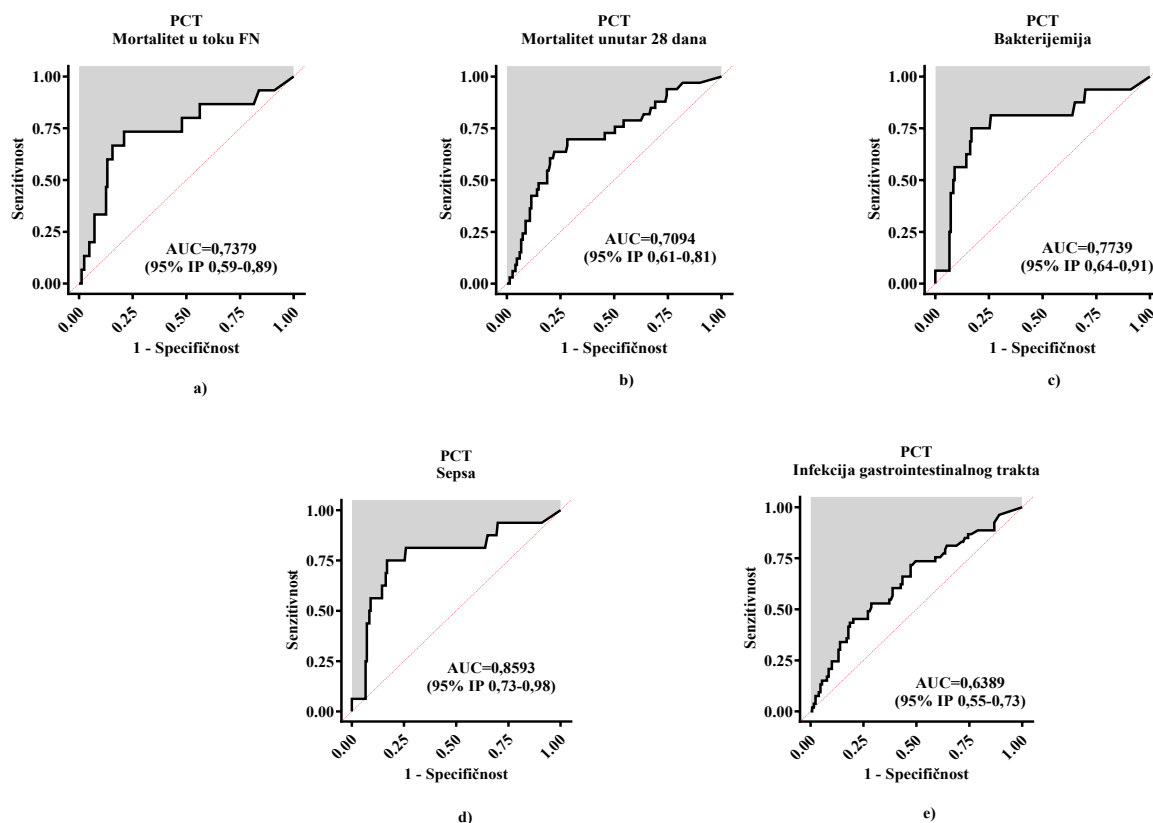
Među ispitanicima sa niskim rizikom za komplikacije prema MASCC skoru, primenom CRP-a sa graničnom vrednošću od 182,2 mg/L identifikovano je 10 ispitanika sa povišenim rizikom za smrtni ishod unutar 28 dana, od kojih je 4 preminulo. Ovaj rezultat pokazuje da je CRP poboljšao predikciju smrtnog ishoda za 66,7 % u grupi niskog rizika (**Slika 10**).



Slika 10. Istovremena primena CRP i MASCC skora u stratifikaciji rizika od smrtnog ishoda unutar 28 dana.

4.5.2. Primena prokalcitonina za ranu predikciju pojave komplikacija i ishoda febrilne neutropenije

U cilju ispitivanja primene prokalcitonina kao biomarkera iz krvi za ranu predikciju pojave komplikacija i nepovoljnih ishoda febrilne neutropenije u našoj populaciji ispitanika, konstruisane su odgovarajuće ROC krive (Slika 11).



Slika 11. ROC krive za prokalcitonin u ranoj predikciji komplikacija i nepovoljnih ishoda febrilne neutropenije. a) predikcija smrtnog ishoda u toku febrilne neutropenije; b) predikcija mortaliteta unutar 28 dana; c) predikcija bakterijemije; d) predikcija sepse; e) predikcija infekcija gastrointestinalnog trakta.

ROC krive za vrednosti PCT u serumu pokazale su potencijal PCT kao biomarkera u predikciji mortaliteta (AUC = 0,74) tokom trajanja epizode FN kao i pojave smrtnog ishoda unutar 28 dana (AUC = 0,71) (Slika 10). Takođe, ROC krive su pokazale i potencijal PCT za ranu predikciju bakterijemije (AUC = 0,77) i sepse (AUC = 0,86) kao i prisustva pojedinih lokalizovanih žarišta infekcije (infekcija gastrointestinalnog trakta) (Slika 11). Sa druge strane, vrednosti PCT nisu pokazale sposobnost ranog prepoznavanja prisustva drugih lokalizovanih žarišta infekcije analiziranih u ovom ispitivanju. Paralelnom analizom ROC kriva za PCT zajedno sa krivama MASCC skora za predikciju pojave bakterijemije, sepse, mortaliteta u toku FN i mortaliteta unutar 28 dana, pokazano je da su i PCT i MASCC skor, slabiji u predikciji pojave komplikacija u vidu prisustva većine lokalizovanih žarišta infekcije (Tabela 9).

Vrednosti PCT u serumu pokazale su sličnu vrednost površine ispod krive kao MASCC skor u predikciji infekcija gastrointestinalnog trakta, bakterijemije, sepse i mortaliteta tokom epizode FN, uključujući i 28-dnevni mortalitet (Tabela 9).

Tabela 9. Vrednosti površine ispod krive i p vrednosti za različite komplikacije i ishode FN: PCT i MASCC skor

| | PCT | MASCC skor |
|---|----------------|--------------------|
| Pneumonija | | |
| <i>Površina</i> | 0,56 | 0,72 |
| <i>p</i> | 0,296 | < 0,0001 |
| Mukozitis | | |
| <i>Površina</i> | 0,55 | 0,54 |
| <i>p</i> | 0,35 | 0,39 |
| Infekcije gastrointestinalnog trakta | | |
| <i>Površina</i> | 0,64 | 0,63 |
| <i>p</i> | 0,0033 | 0,04 |
| Infekcije urinarnog trakta | | |
| <i>Površina</i> | 0,51 | 0,53 |
| <i>p</i> | 0,94 | 0,79 |
| Infekcije kože i mekog tkiva | | |
| <i>Površina</i> | 0,61 | 0,53 |
| <i>p</i> | 0,09 | 0,79 |
| Bakterijemija | | |
| <i>Površina</i> | 0,77 | 0,77 |
| <i>p</i> | 0,0003 | 0,0005 |
| Sepsa | | |
| <i>Površina</i> | 0,86 | 0,89 |
| <i>p</i> | 0,0002 | < 0,0001 |
| Mortalitet tokom FN | | |
| <i>Površina</i> | 0,74 | 0,76 |
| <i>p</i> | 0,002 | 0,001 |
| Smrtni ishod unutar 28 dana | | |
| <i>Površina</i> | 0,71 | 0,75 |
| <i>p</i> | 0,00014 | < 0,0001 |

PCT-prokalcitonin; MASCC skor- Skor Međunarodne asocijacije za suportivnu terapiju obolelih od malignih bolesti (eng. Multinational Association for Supportive Care in Cancer); FN – febrilna neutropenija

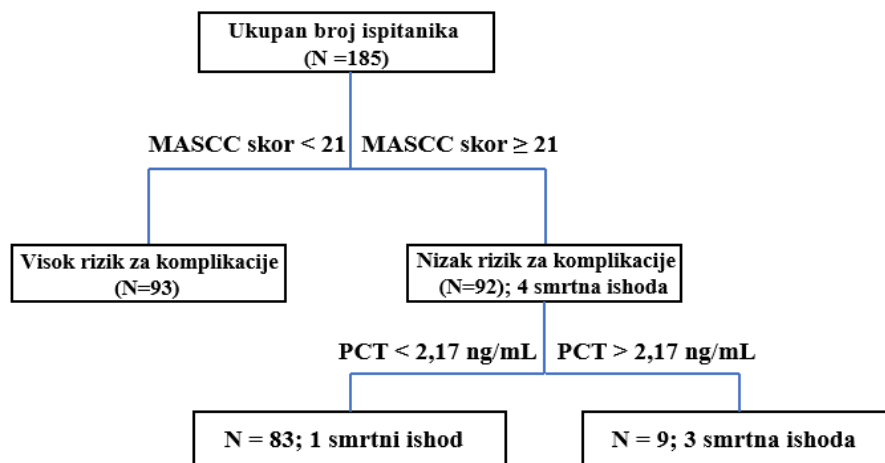
Performanse PCT iz serumu za predikciju najtežih komplikacija i nepovoljnih ishoda febrilne neutropenije sumirani su u **Tabela 10**. Vrednosti PCT su pokazale sličan profil performansi u većini analiziranih najtežih komplikacija i ishoda FN: umerenu senzitivnost i umerenu specifičnost, nisku PPV, visoku NPV i različite odnose verovatnoće, od kojih je najviši bio u slučaju sepse (**Tabela 10**). Treba istaći da su vrednosti PCT pokazale visoku senzitivnost u identifikaciji sepse. Ovi rezultati pokazuju da PCT poseduje potencijal u identifikaciji najtežih komplikacija i ishoda febrilne neutropenije, posebno u slučaju sepse.

Tabela 10. Performanse PCT u predikciji najtežih komplikacija i ishoda febrilne neutropenije

| Varijable | Granična vrednost | Senzitivnost | Specifičnost | Pozitivna prediktivna vrednost | Negativna prediktivna vrednost | Odnos verovatnoće |
|-------------------------------------|-------------------|------------------------|-----------------------|--------------------------------|--------------------------------|-------------------|
| Mortalitet u toku epizode FN | 2,17 ng/mL | 0,73 (0,45 – 0,92) | 0,79 (0,72 – 0,85) | 0,24 (0,12 – 0,35) | 0,97 (0,94 – 0,99) | 3,5 |
| Smrtnost unutar 28 dana | 1,69 ng/mL | 0,697 (0,51 – 0,84) | 0,79 (0,71 – 0,85) | 0,35 (0,24-0,47) | 0,93 (0,96-0,96) | 2,47 |
| Bakterijemija | 2,17 ng/mL | 0,75 (0,48 – 0,93) | 0,83 (0,77 – 0,89) | 0,296 (0,16 – 0,43) | 0,97 (0,94 – 0,99) | 3,66 |
| Sepsa | 2,59 ng/mL | 0,89 (0,52 – 0,997) | 0,82 (0,75 – 0,87) | 0,197 (0,095 – 0,28) | 0,99 (0,97 – 0,9998) | 4,81 |

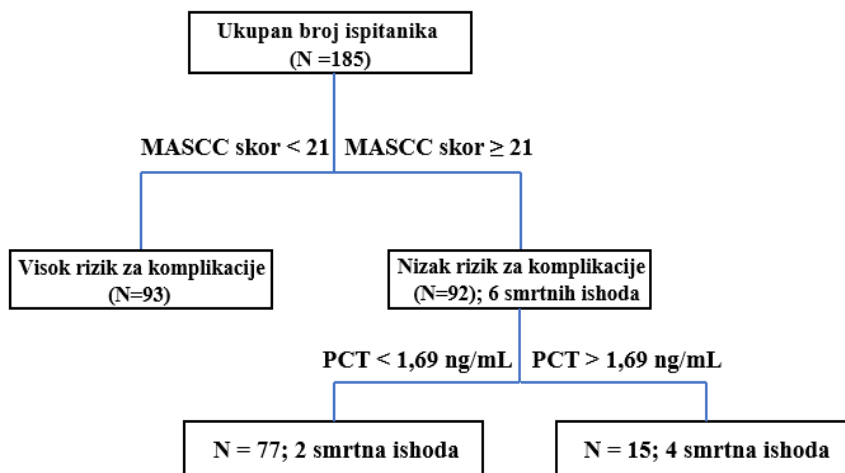
FN – febrilna neutropenija

Takođe, analizirali smo i da li istovremena primena PCT i MASCC skora poboljšava stratifikaciju ispitanika u grupe visokog odnosno niskog rizika za razvoj komplikacija i loših ishoda febrilne neutropenije. Kao što je ranije napomenuto, u našoj populaciji ispitanika u grupi ispitanika sa niskim rizikom za razvoj komplikacija prema MASCC skor (MASCC skor ≥ 21), do pojave smrtnog ishoda u toku epizode febrilne neutropenije došlo je kod 4 ispitanika. Istovremenom primenom PCT (granična vrednost 2,17 ng/mL) identifikovano je 9 ispitanika sa povišenim rizikom za pojavu smrtnog ishoda tokom epizode febrilne neutropenije u ovoj grupi ispitanika, od kojih je kod 3 registrovan smrtni ishod. Ovi rezultati ukazuju da je vrednost PCT bila prediktivna za dodatnih 75 % smrtnih ishoda u toku epizode febrilne neutropenije kod ispitanika stratifikovanih u niskorizičnu grupu prema MASCC skor (Slika 12).



Slika 12. Istovremena primena PCT i MASCC skora u stratifikaciji rizika od smrtnog ishoda u toku febrilne neutropenije

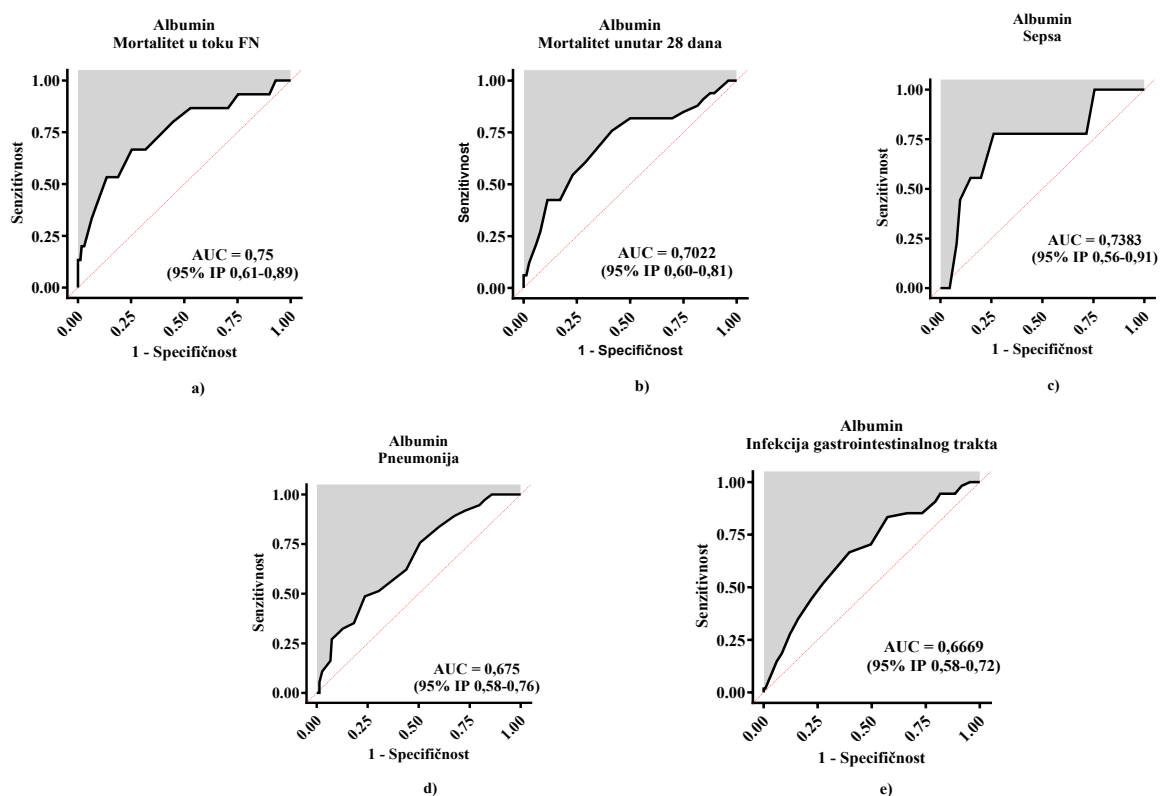
U odnosu na mortalitet unutar 28 dana, u grupi ispitanika sa niskim rizikom za razvoj komplikacija prema MASCC skoru, istovremena primena PCT (sa graničnom vrednošću od 1,69 ng/mL) identifikovala je 15 ispitanika sa povišenim rizikom, od kojih je kod 4 registrovan smrtni ishod unutar 28 dana. Ovi rezultati ukazuju da je istovremena primena PCT poboljšala predikciju za 66,67% (Slika 13).



Slika 13. Istovremena primena PCT i MASCC skora u stratifikaciji rizika od smrtnog ishoda unutar 28 dana od epizode febrilne neutropenije

4.5.3. Primena albumina za ranu predikciju pojave komplikacija i ishoda febrilne neutropenije

U cilju ispitivanja pogodnosti primene albumina kao prediktivnog biomarkera iz krvi za ranu predikciju pojave komplikacija i nepovoljnih ishoda febrilne neutropenije u našoj populaciji ispitanika, konstruisane su odgovarajuće ROC krive (Slika 14).



Slika 14. ROC krive za albumin u ranoj predikciji komplikacija i nepovoljnih ishoda febrilne neutropenije. a) predikcija smrtnog ishoda u toku febrilne neutropenije; b) predikcija mortaliteta unutar 28 dana; c) rana predikcija sepse; d) rana predikcija pneumonije; e) rana predikcija infekcija gastrointestinalnog trakta.

Analiza ROC krive pokazala je da albumin ima potencijal da se koristi kao biomarker za predikciju mortaliteta (AUC = 0,75) tokom epizode FN, mortalitet unutar 28 dana (AUC = 0,70), prisustva sepse (AUC = 0,74), pneumonije (AUC = 0,68), kao i infekcija gastrointestinalnog trakta (AUC = 0,67) (Slika 14). Ipak, rezultati istraživanja ukazuju da kod naših ispitanika albumin nije bio dovoljno precizan u predikciji bakterijemije, mukozitisa, infekcija urinarnog trakta i infekcija kože i mekih tkiva (Tabela 11). Usporedna analiza ROC krive pokazala je da je MASCC skor, u skladu sa ranije prikazanim rezultatima, poseduje dobru diskriminativnu sposobnost u predikciji mortaliteta (tokom epizode FN i unutar 28 dana), kao i sistemskih infekcija (bakterijemije i sepse) i infekcija respiratornog i gastrointestinalnog trakta. Međutim, slično serumskom albuminu, MASCC skor nije pokazao zadovoljavajuću prediktivnu vrednost za prisustvo mukozitisa, infekcija urinarnog trakta i infekcija kože i mekih tkiva (Slika 8, Slika 14, Tabela 11). Konkretno, albumin je pokazao sličnu vrednost površine ispod krive kao MASCC skor u predikciji mortaliteta tokom epizode FN, dok je MASCC skor imao nešto višu AUC za predikciju mortaliteta unutar 28 dana i infekcija respiratornog trakta (Tabela 11). Sa druge strane, albumin je imao višu AUC u predikciji infekcija gastrointestinalnog trakta u odnosu na MASCC skor (Tabela 11).

Tabela 11. Vrednosti površine ispod krive i p vrednosti za različite komplikacije i ishode FN: albumin i MASCC skor

| | Albumin | MASCC skor |
|---|---------------|--------------------|
| Pneumonija | | |
| <i>Površina</i> | 0,67 | 0,72 |
| <i>p</i> | 0,001 | < 0,0001 |
| Mukozitis | | |
| <i>Površina</i> | 0,55 | 0,54 |
| <i>p</i> | 0,34 | 0,39 |
| Infekcije gastrointestinalnog trakta | | |
| <i>Površina</i> | 0,67 | 0,63 |
| <i>p</i> | 0,0004 | 0,04 |
| Infekcije urinarnog trakta | | |
| <i>Površina</i> | 0,61 | 0,53 |
| <i>p</i> | 0,94 | 0,79 |
| Infekcije kože i mekog tkiva | | |
| <i>Površina</i> | 0,61 | 0,53 |
| <i>p</i> | 0,29 | 0,79 |
| Bakterijemija | | |
| <i>Površina</i> | 0,61 | 0,77 |
| <i>p</i> | 0,15 | 0,0005 |
| Sepsa | | |
| <i>Površina</i> | 0,74 | 0,89 |
| <i>p</i> | 0,02 | < 0,0001 |
| Mortalitet tokom FN | | |
| <i>Površina</i> | 0,75 | 0,76 |
| <i>p</i> | 0,001 | 0,001 |
| Smrtni ishod unutar 28 dana | | |
| <i>Površina</i> | 0,70 | 0,75 |
| <i>p</i> | 0,0003 | < 0,0001 |

MASCC skor- Skor Međunarodne asocijacije za suportivnu terapiju obolelih od malignih bolesti (eng. Multinational Association for Supportive Care in Cancer); FN – febrilna neutropenija.

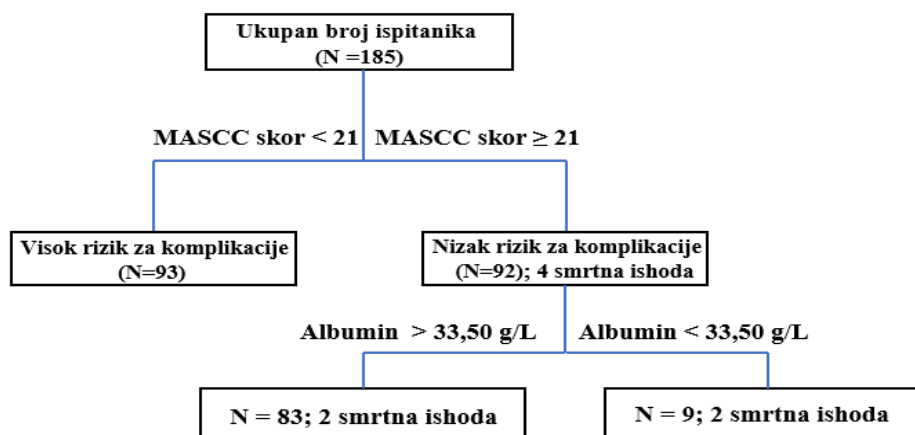
Performanse albumina, kao biomarkera za predikciju najtežih komplikacija i nepovoljnih ishoda FN prikazane su u **Tabela 12**. Vrednosti serumskog albumina pokazale su različite performanse za različite komplikacije i ishode. Za predikciju prisustva bakterijemije, sepse, mortaliteta u toku epizode FN i mortaliteta unutar 28 dana, vrednosti serumskog albumina su pokazale umerenu senzitivnost i umerenu specifičnost, nisku PPV i visoku NPV i umereni odnos verovatnoće (**Tabela 12**). Ovi rezultati pokazuju potencijal albumina kao prediktivnog biomarkera uz određena ograničenja koja se odnose na njegov potencijal za predikciju prisustva lokalizovanih infekcija.

Tabela 12. Performanse albumina u predikciji najtežih komplikacija i ishoda febrilne neutropenije

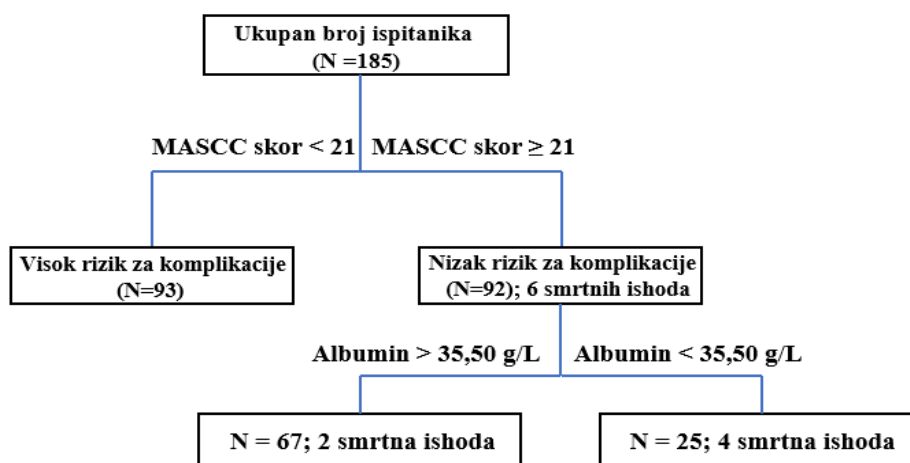
| Varijable | Granična vrednost | Senzitivnost | Specifičnost | Pozitivna prediktivna vrednost | Negativna prediktivna vrednost | Odnos verovatnoće |
|------------------------------|-------------------|-----------------------|-----------------------|--------------------------------|--------------------------------|-------------------|
| Mortalitet u toku epizode FN | 33,50 g/L | 0,75 (0,67 - 0,81) | 0,67 (0,38 - 0,88) | 0,21 (0,15 - 0,27) | 0,97 (0,93 - 0,98) | 2,24 |
| Smrtnost unutar 28 dana | 35,50 g/L | 0,59 (0,50 - 0,66) | 0,76 (0,58 - 0,89) | 0,24 (0,18-0,30) | 0,89 (0,84-0,92) | 2,42 |
| Bakterijemija | 33,50 g/L | 0,55 (0,47 - 0,63) | 0,75 (0,48 - 0,93) | 0,11 (0,08 - 0,14) | 0,94 (0,90 - 0,96) | 2,20 |
| Sepsa | 35,50 g/L | 0,74 (0,67 - 0,80) | 0,78 (0,40 - 0,97) | 0,13 (0,1 - 0,17) | 0,98 (0,96 - 0,99) | 3,32 |

FN – febrilna neutropenija

I u slučaju primene serumskog albumina, ispitivano je da li istovremena primena albumina u serumu i MASCC skora poboljšava stratifikaciju ispitanika u grupe visokog odnosno niskog rizika za razvoj komplikacija i loših ishoda febrilne neutropenije. Istovremena primena albumina u serumu (granična vrednost 33,50 g/L) bila je prediktivna za dodatnih 50 % u predikciji smrtnih ishoda nastalih tokom epizode febrilne neutropenije kod ispitanika sa niskim rizikom prema MASCC skoru (**Slika 15**). Takođe, dodatak vrednosti serumskog albumina grupi (granična vrednost 35,50 g/L) ispitanika sa niskim rizikom prema MASCC skoru pospešilo je predikciju mortaliteta unutar 28 dana za 66,67% (**Slika 16**).



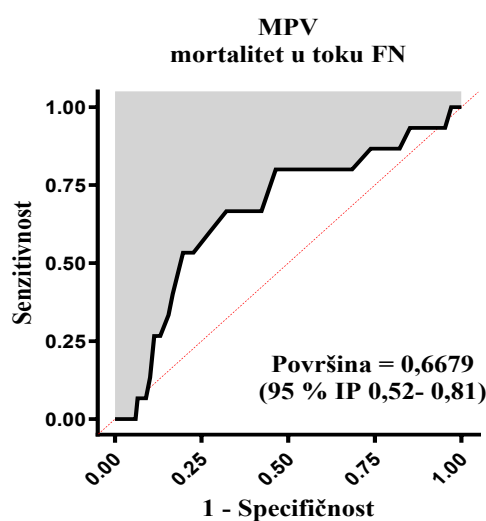
Slika 15. Istovremena primena albumina u serumu i MASCC skora u stratifikaciji rizika od smrtnog ishoda u toku febrilne neutropenije



Slika 16. Istovremena primena albumina u serumu i MASCC skora u stratifikaciji rizika od smrtnog ishoda unutar 28 dana

4.5.4. Primena srednje zapremine trombocita za ranu predikciju pojave komplikacija i ishoda febrilne neutropenije

U cilju ispitivanja pogodnosti primene MPV kao prediktivnog biomarkera iz krvi za ranu predikciju pojave komplikacija i ishoda febrilne neutropenije u našoj populaciji ispitanika, konstruisane su odgovarajuća ROC kriva. Analizom ROC krivi utvrđena je MPV u serumu može da se koristi kao biomarker za predikciju mortaliteta u toku epizode febrilne neutropenije (**Slika 17**). Vrednost MPV se nisu pokazale kao precizne za predikciju mortaliteta unutar 28 dana od početka febrilne neutropenije, prisustva sistemskih infekcija (bakterijemije i sepe) i prisustva lokaliziranih infekcija.



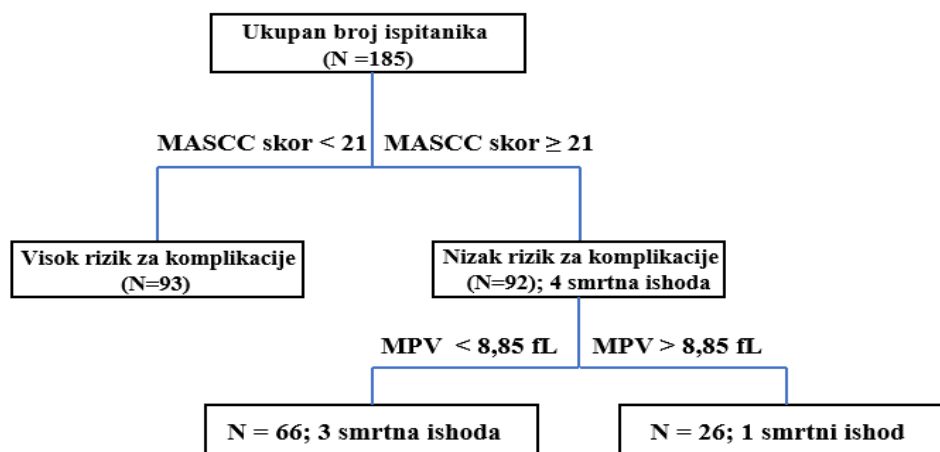
Slika 17. ROC kriva za MPV u ranoj predikciji komplikacija i nepovoljnih ishoda febrilne neutropenije

Performanse MPV u predikciji natežih komplikacija i nepovoljnih ishoda febrilne neutropenije detaljno su prikazane u **Tabela 13**. Ukratko, vrednosti MPV pokazale su različite performanse za različite komplikacije i ishode FN. Najbolje performanse MPV pokazuje za predikciju mortaliteta u toku epizode FN sa umerenom senzitivnošću i umerenom specifičnošću, niskom PPV i visokom NPV i umerenim odnos verovatnoće (**Tabela 13**). Ovi rezultati pokazuju potencijal MPV kao biomarkera predominantno u predikciji mortaliteta u toku epizode FN, dok postoje izvesna ograničenja koja se odnose na njegov potencijal za predikciju prisustva sistemskih infekcija i mortaliteta unutar 28 dana.

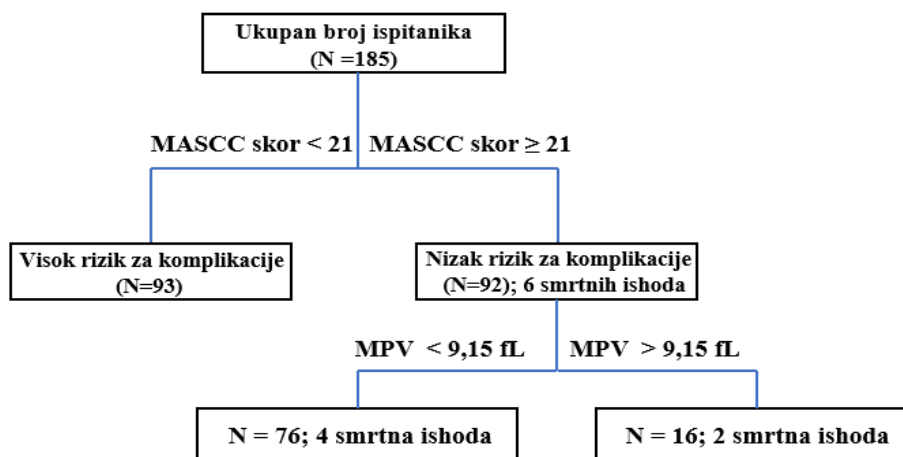
Tabela 13. Performanse MPV u predikciji najtežih komplikacija i ishoda febrilne neutropenije

| Varijable | Granična vrednost | Senzitivnost | Specifičnost | Pozitivna prediktivna vrednost | Negativna prediktivna vrednost | Odnos verovatnoće |
|------------------------------|-------------------|------------------------|------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-------------------|
| Mortalitet u toku epizode FN | 8,85 fL | 0,67 (0,38 – 0,88) | 0,68 (0,60 – 0,75) | 0,15 (0,08 – 0,24) | 0,95 (0,91 – 0,99) | 2,07 |
| Smrtnost unutar 28 dana | 9,15 fL | 0,39 (0,23 – 0,58) | 0,81 (0,74 – 0,87) | 0,31 (0,16-0,496) | 0,86 (0,82-0,91) | 2,11 |
| Bakterijemija | 8,45 fL | 0,81 (0,54 – 0,96) | 0,47 (0,395 – 0,55) | 0,13 (0,08 – 0,17) | 0,96 (0,90 – 0,99) | 1,54 |
| Sepsa | 8,15 fL | 0,89 (0,52 – 0,997) | 0,36 (0,29 – 0,44) | 0,066 (0,04 – 0,08) | 0,99 (0,92 – 0,9997) | 1,39 |

Dodatnom analizom utvrđeno je da li istovremena primena MPV i MASCC skora poboljšava stratifikaciju ispitanika u grupe visokog odnosno niskog rizika za razvoj komplikacija i loših ishoda febrilne neutropenije. Istovremenom primenom MPV (granična vrednost 8,85 fL) identifikovano je 26 ispitanika sa povišenim rizikom za pojavu smrtnog ishoda tokom epizode febrilne neutropenije u grupi sa MASCC skorom ≥ 21 , od kojih je kod 1 registrovan smrtni ishod, što pokazuje da je vrednost MPV bila prediktivna za dodatnih 25 % (1 od 4) smrtnih ishoda u toku epizode febrilne neutropenije u grupi ispitanika sa niskim rizikom prema MASCC skoru (**Slika 18**). Istovremenom primenom MASCC skora i MPV, u predikciji smrtnog ishoda unutar 28 dana od početka febrilne neutropenije, identifikovala je dodatnih 16 ispitanika, od koji je kod 2 registrovan smrtni ishod. Ovaj rezultat ukazuje da je primena MPV (granična vrednost 9.15 fL) pospešila predikciju mortaliteta unutar 28 dana za 33,33% u grupi ispitanika sa niskim rizikom prema MASCC skoru (**Slika 19**).



Slika 18. Istovremena primena MPV i MASCC skora u stratifikaciji rizika od smrtnog ishoda u toku febrilne neutropenije



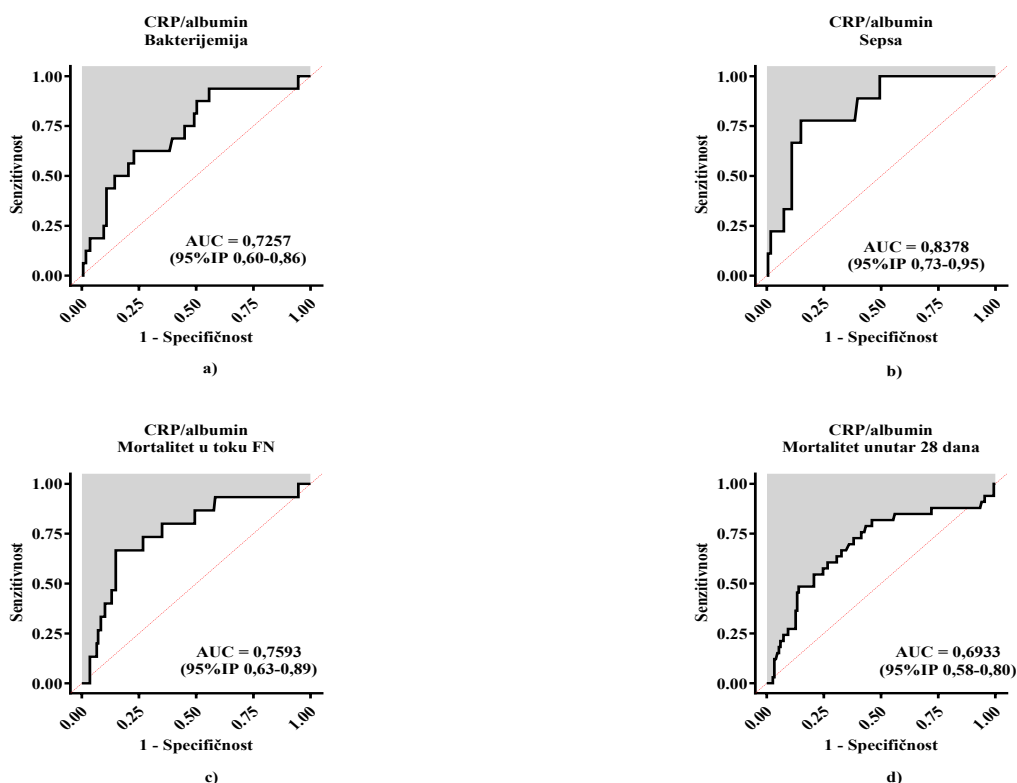
Slika 19. Istovremena primena MPV i MASCC skora u stratifikaciji rizika od smrtnog ishoda unutar 28 dana

4.5.5. Primena odnosa između različitih biomarkera kandidata za ranu predikciju pojave komplikacija i ishoda febrilne neutropenije

U okviru ove doktorske disertacije ispitivana je i primena odnosa različitih biomarkera kandidata u ranoj predikciji pojave komplikacija i ishoda febrilne neutropenije. Analizirani su odnosu CRP i albumina (CRP/albumin odnos); PCT i albumina (PCT/albumin odnos) i MPV i albumina (MPV/albumin odnos).

4.5.5.1. Primena odnosa C-reaktivnog proteina i albumina za ranu predikciju pojave komplikacija i ishoda febrilne neutropenije

U cilju ispitivanja pogodnosti primene odnosa CRP i albumin (CRP/albumin) kao prediktivnog biomarkera iz krvi za ranu predikciju pojave komplikacija i nepovoljnih ishoda febrilne neutropenije u ispitivanoj populaciji, konstruisane su odgovarajuće ROC krive (Slika 20).



Slika 20. ROC krive za CRP/albumin odnos u ranoj predikciji komplikacija i ishoda febrilne neutropenije. a) predikcija bakterijemije; b) predickija sepse; c) predikcija mortaliteta u toku epizode FN; d) predikcija mortaliteta unutar 28 dana.

U poređenju sa MASCC skorom, CRP/albumin odnos pokazuje podjednaku preciznost u predikciji bakterijemije (AUC = 0,73), sepse (AUC = 0,84) i mortaliteta u toku epizode FN (AUC = 0,76), dok je preciznost nešto slabija u odnosu na MASCC skor kada se ispituje predikcija mortaliteta unutar 28 dana (AUC = 0,69) (Slika 8, Slika 20, Tabela 7).

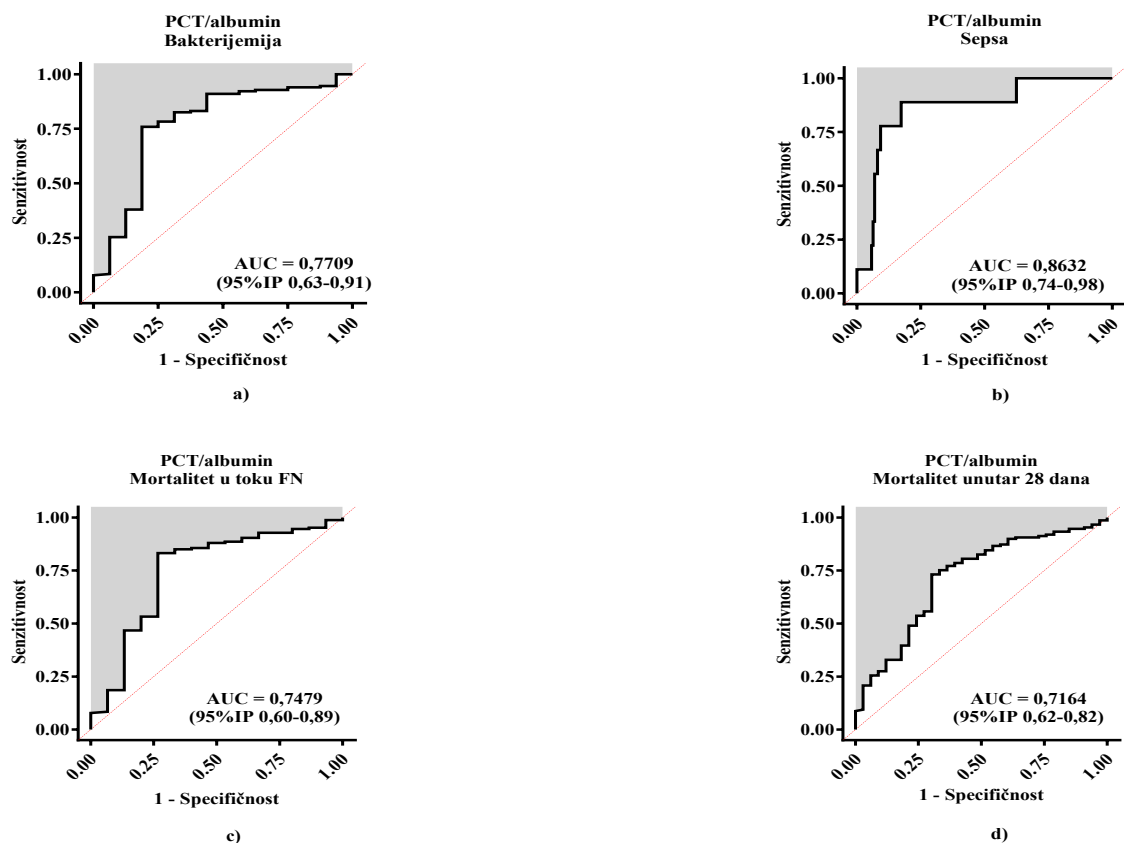
Performanse CRP/albumin odnosa u predikciji najtežih komplikacija i ishoda FN detaljno su prikazane u Tabela 14. Za predikciju prisustva bakterijemije, vrednost CRP/albumin odnosa pokazao je umerenu senzitivnost i umerenu specifičnost, nisku PPV i visoku NPV i umereni odnos verovatnoće. U odnosu na predikciju sepse i mortaliteta u toku epizode FN vrednost CRP/albumin odnosa pokazao je umerenu senzitivnost, visoku specifičnost, nisku PPV i visoku NPV, kao i umereni odnos verovatnoće za predickija sepse, odnosno visok odnos verovatnoće za predikcija mortaliteta u toku epizode FN. Za predikciju smrtnosti unutar 28 dana, CRP/albumin odnos pokazao je umerenu senzitivnost i umerenu specifičnost, nisku PPV i visoku NPV i nizak odnos verovatnoće. Ovi rezultati pokazuju potencijal CRP/albumin odnosa kao prediktivnog biomarkera za teške komplikacije FN i nepovoljnih ishoda febrilne neutropenije.

Tabela 14. Performanse CRP/albumin odnosa u predikciji najtežih komplikacija i ishoda febrilne neutropenije

| Varijable | Senzitivnost | Specifičnost | Pozitivna prediktivna vrednost | Negativna prediktivna vrednost | Odnos verovatnoće |
|-------------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-------------------|
| Mortalitet u toku epizode FN | 66,67 (38,38 – 88,18) | 85,12 (78,88 – 90,13) | 28 (14 - 44) | 97 (94 - 99) | 4,48 |
| Smrtnost unutar 28 dana | 81,82 (64,54 – 93,02) | 54 (45,68 – 62,16) | 28 (21-35) | 93 (86-98) | 1,78 |
| Bakterijemija | 62,50 (35,43 – 84,80) | 77,25 (70,13 – 84,80) | 21 (10 - 33) | 96 (92 - 98) | 2,75 |
| Sepsa | 77,78 (39,99 – 97,19) | 85,06 (78,88 - 90) | 21 (9 - 33) | 98 (96 - 99) | 5,21 |

4.5.5.2. Primena odnosa prokalcitonina i albumina za ranu predikciju pojave komplikacija i ishoda febrilne neutropenije

U cilju ispitivanja pogodnosti primene PCT/albumin odnosa kao prediktivnog biomarkera iz krvi za ranu predikciju pojave komplikacija i nepovoljnih ishoda febrilne neutropenije u našoj populaciji ispitanika, konstruisane su odgovarajuće ROC krive (**Slika 21**).



Slika 21. ROC krive za PCT/albumin odnos u ranoj predikciji komplikacija i nepovoljnih ishoda febrilne neutropenije. a) predikcija bakterijemije; b) predikcija sepsa; c) predikcija mortaliteta u toku epizode FN; d) predikcija mortaliteta unutar 28 dana.

Uporednom analizom ROC krivi, PCT/albumin odnos pokazuje podjednaku preciznost kao i MASCC skor u predikciji najtežih komplikacija (bakterijemije, AUC = 0,77; sepsa, AUC = 0,86), kao i nepovoljne ishoda febrilne neutropenije (mortaliteta u toku epizode FN, AUC = 0,75; mortaliteta unutar 28 dana, AUC = 0,72) (**Slika 8, Slika 21, Tabela 7**).

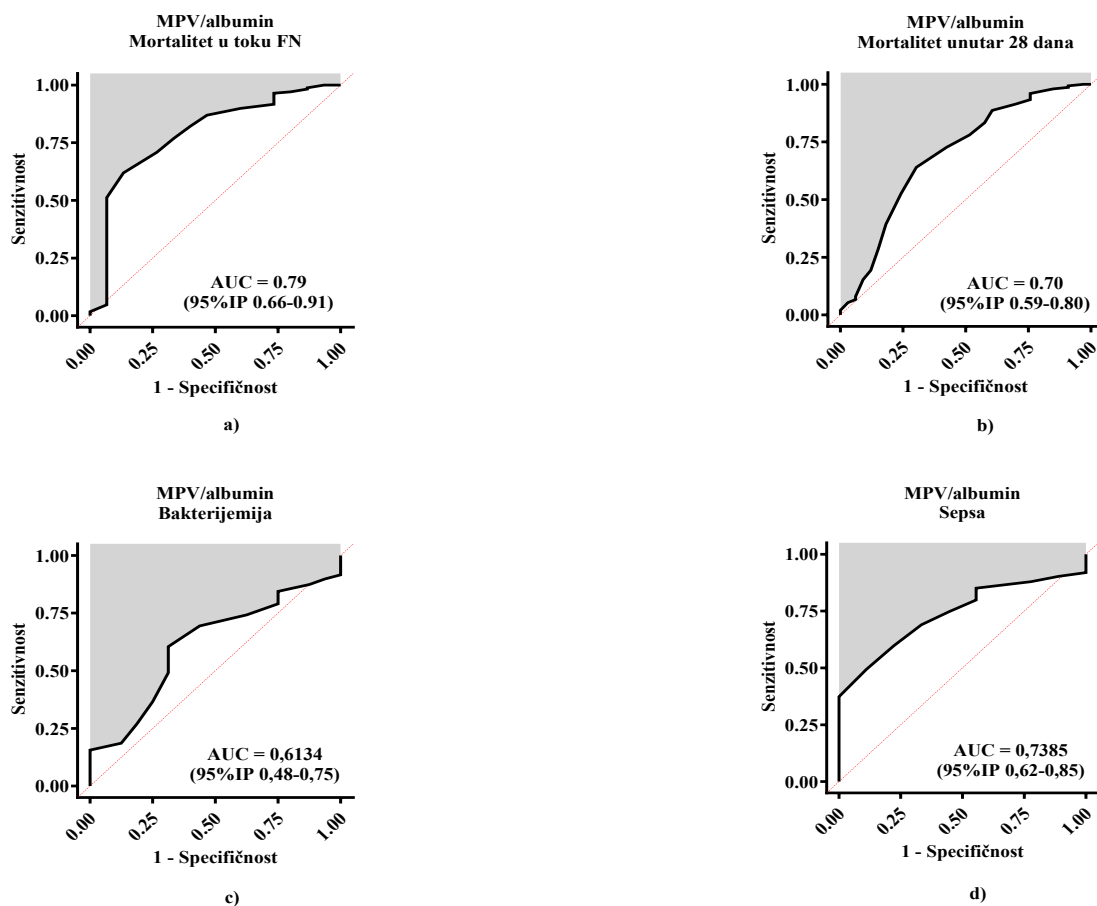
Performanse PCT/albumin odnosa u predikciji najtežih komplikacija i ishoda FN detaljno su prikazane su u **Tabela 15**. Za predikciju prisustva bakterijemije i sepsa vrednost PCT/albumin odnosa pokazao je visoku senzitivnost i visoku specifičnost, nisku PPV i visoku NPV i visok odnos verovatnoće. U odnosu na predikciju mortaliteta u toku epizode FN i mortaliteta unutar 28 dana, vrednost PCT/albumin odnosa pokazao je umerenu senzitivnost, umerenu specifičnost, nisku PPV i visoku NPV i umereni odnos verovatnoće. Ovi rezultati pokazuju potencijal PCT/albumin odnosa kao prediktivnog biomarkera za teške komplikacije, kao i nepovoljne ishoda febrilne neutropenije.

Tabela 15. Performanse PCT/albumin odnosa u predikciji najtežih komplikacija i ishoda febrilne neutropenije

| Varijable | Senzitivnost | Specifičnost | Pozitivna prediktivna vrednost | Negativna prediktivna vrednost | Odnos verovatnoće |
|-------------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-------------------|
| Mortalitet u toku epizode FN | 83,23 (76,69 – 88,56) | 73,33 (44,90 – 92,21) | 22 (11 - 50) | 98 (96 - 99) | 3,12 |
| Smrtnost unutar 28 dana | 73,15 (65,29 – 80,08) | 69,70 (51,29 – 84,41) | 34 (23-53) | 92 (87-95) | 2,41 |
| Bakterijemija | 75,90 (68,67 – 82,19) | 81,25 (54,35 – 95,95) | 28 (12 - 66) | 97 (95 - 98) | 4,05 |
| Sepsa | 82,66 (76,18 – 87,98) | 88,89 (51,75 – 99,72) | 21 (10 - 30) | 99 (97 - 99) | 5,13 |

4.5.5.3. Primena odnosa srednje zapremine trombocita i albumina za ranu predikciju pojave komplikacija i ishoda febrilne neutropenije

Prediktivni potencijal MPV/albumin odnosa takođe je ispitivan za predikciju pojave komplikacija i nepovoljnih ishoda febrilne neutropenije u našoj populaciji ispitanika korišćenjem konstruisanih ROC krivi (**Slika 22**).



Slika 22. ROC krive za MPV/albumin odnos u ranoj predikciji komplikacija i nepovljinih ishoda febrilne neutropenije. a) predikcija mortaliteta u toku epizode FN; b) predickija mortaliteta unutar 28 dana; c) predikcija bakterijemije; d) predikcija sepsa.

Uporednom analizom ROC krivi, MPV/albumin odnos pokazuje bolju preciznost u predikciji mortaliteta u toku FN (AUC = 0,79) i skoro podjednaku preciznost kao i MASCC skor u predikciji pojave mortaliteta unutar 28 dana (AUC = 0,70), dok je preciznost nešto manja kada je u pitanju predikcija bakterijemije (AUC = 0.61) i prisustva sepsa (AUC = 0,74) (Slika 8, Slika 21, Tabela 7).

Performanse MPV/albumin odnosa analizirali smo u odnosu na predikciju mortaliteta u toku epizode FN i unutar 28 dana, što je i prikazano u **Tabela 16**. Vrednost MPV/albumin odnosa pokazao je umerenu senzitivnost i visoku specifičnost, nisku PPV i visoku NPV, kao i visok odnos verovatnoće u predikciji mortaliteta tokom epizode FN. U odnosu na predikciju mortaliteta unutar 28 dana, vrednost MPV/albumin odnosa je pokazala umerenu senzitivnost, umerenu specifičnost, nisku PPV i visoku NPV i umereni odnos verovatnoće. Ovi rezultati pokazuju potencijal MPV/albumin odnosa kao prediktivnog biomarkera za nepovoljne ishode febrilne neutropenije.

Tabela 16. Performanse MPV/albumin odnosa u predikciji ishoda febrilne neutropenije

| Varijable | Senzitivnost | Specifičnost | Pozitivna prediktivna vrednost | Negativna prediktivna vrednost | Odnos verovatnoće |
|-------------------------------------|-----------------------|-----------------------|--------------------------------|--------------------------------|-------------------|
| Mortalitet u toku epizode FN | 0,62 (0,54 – 0,69) | 0,87 (0,60 – 0,98) | 0,29 (0,1 – 0,75) | 0,96 (96 - 99) | 4,77 |
| Smrtnost unutar 28 dana | 0,64 (0,56 – 0,72) | 0,69 (0,51–0,84) | 0,31 (0,20-0,50) | 0,90 (0,84-0,93) | 2,06 |

5. DISKUSIJA

Prikazano istraživanje je analiziralo 185 ispitanika kod kojih je detektovana epizoda FN. Svrha ovog istraživanja je bila da proširi dosadašnja znanja koja se odnose na predikciju ishoda FN izazvane hemioterapijom kod onkoloških ispitanika, uzimajući u obzir dosadašnje naučne činjenice iz oblasti medikalne onkologije, suportivne onkologije, farmakologije i medicinske biohemije, i da u tom procesu kreira nova naučna saznanja. Poseban fokus ove doktorske teze je bila prediktivna vrednost serumskih biomarkera u proceni kliničkog ishoda FN, pre svega u predikciji pojave komplikacija i loših ishoda FN. Takođe, cilj je bio i da se pokaže značaj njihove istovremene primene uz postojeće kliničke modele stratifikacije, a sve kako bi se poboljšala stratifikacija ispitanika u grupe niskog i visokog rizika od nastanka komplikacija.

Analizom osnovnih demografskih i kliničkih podataka u okviru ovog istraživanja utvrđeno je da je 58,92% ispitanika sa FN bilo ženskog, a 41,28% muškog pola. U sistematskom pregledu literature, Lyman i sar. (66) analizirali su faktore rizika koji potiču od karakteristika ispitanika za pojavu FN. Ženski pol je u toj analizi prepoznat kao faktor rizika za razvoj FN. U skladu s tim nalazima, i rezultati dobijeni u okviru ove doktorske disertacije ukazuju na veću zastupljenost ispitanika ženskog pola. Daljom analizom faktora rizika porekla pacijenta u spomenutom sistematskom pregledu literature, starije životno doba je istaknuto kao značajan faktor rizika za pojavu FN, kao i faktor rizika za pojavu komplikacija FN. Granične vrednosti godina starosti, koje se razmatraju u kontekstu rizika za razvoj FN, različito su definisane u studijama obuhvaćenim sistematskim pregledom literature. Iako postoji značajna heterogenost u definisanju starosnih graničnih vrednosti, najčešće se navode 60 i 65 godina (66). Starosna distribucija ispitanika u okviru ove disertacije prati navedene trendove iz naučne literature sa medijanom godina starosti koja je iznosila 57 godina. Nužno je napomenuti da su i studije, sprovedene nakon objavljivanja pomenutog sistemskog pregleda literature, a koje su se bavile analizom faktora rizika porekla pacijenta, istakle godine starosti kao jedan od najznačajnijih faktora rizika porekla pacijenta za razvoj FN (67). U analizi faktora rizika koju je sproveo Klastersky (68), pokazano je da je učestalost pojave FN viša kod ispitanika sa hematološkim malignitetima (do 80%), naspram solidnih tumora (10-50%). Nasuprot ove studije, FN u okviru ove doktorske disertacije u većem procentu je zabeležena kod ispitanika sa dijagnozom solidnog tumora (80%). Ova diskrepanca sa rezultatima iz literature se može objasniti činjenicom da se na Institutu za onkologiju i radiologiju Srbije u okviru koga se sporovodilo ovo ispitivanje, mahom leče pacijenti sa solidnim tumorima. Važno je, takođe, napomenuti da su svi pacijenti sa hematološkim malignitetima koji se leče na Institutu za onkologiju i radiologiju Srbije (hoćkinski i nehoćkinski limfomi, hronična limfocitna leukemija i multipli mijelom), a kod kojih je registrovana FN u periodu trajanja ispitivanja, takođe bili uključeni u analizu. Wondm i sar. (69) su u skorašnjoj retrospektivnoj opservacionoj studiji koja je analizirala između ostalog i sociodemografske i kliničke karakteristika ispitanika i njihov značaj za ishode FN, pokazali da je u populaciji ispitanika sa FN bilo statistički značajno više ispitanika sa niskim i normalnim ITT u odnosu na ispitanike sa prekomerenom telesnom masom i gojaznošću. Takođe, u okviru ove retrospektivne opservacione studije pacijenti sa FN su u značajno većem procentu bili lošeg opšteg stanja (ECOG 3 i ECOG 4). Treba napomenuti da je studija Wondm i sar. (69) sprovedena u onkološkim centrima u Etiopiji i da je više od polovine ispitanika koji su uključeni u studiju imalo dijagnozu akutne leukemije koju prate brojni simptomi povezani sa samom bolešću, što objašnjava ovakve rezultate koji se odnose na ECOG skor. U istraživanju koje su sproveli Borgeaud i sar. (70) u kome su između ostalog analizirane i karakteristike ispitanika hospitalizovanih zbog FN, analizirane su i ECOG karakteristike ispitanika pri prijemu na hospitalno lečenje. Rezultati ove analize su pokazali da je većina ispitanika (78%) bila očuvanog opšteg stanja (ECOG 0-1) (70). Istraživanje Borgeaud i sar. (70) obuhvatilo je i ispitanike sa solidnim tumorima koji su bili dominantna populacija ispitanika (67%) ali i ispitanike sa dijagnozom limfoma. Takođe, kod većine ispitanika u ovom istraživanju hemioterapija koja je dovela do pojave FN bila je primenjivana u

okviru kurativnog pristupa (adjuvantnog i neoadjuvantnog), što ukazuje da ispitanici nisu imali opterećenje simptomima koji prate metastatsku malignu bolest. Analizom vrednosti ITT i ECOG u populaciji ispitanika u okviru ove doktorske disertacije pokazano je da je medijana ITT bila 22,12 kg/m², a većina ispitanika je bila očuvanog opšteg stanja 80,54 % (ECOG 0-1), te se može zaključiti da rezultati doktorske disertacije u vezi sa opštim stanjem i ITT prate rezultate i zaključke iz dostupne literature. Vrednosti ECOG statusa prilikom postavljanja dijagnoze FN, takođe, se mogu objasniti predominacijom ispitanika sa solidnim tumorima, od kojih je 36,91% bilo bez znakova za metastatsku bolest lečeno primenom hemioterapije u kurativnom pristupu. Takođe, među ispitanicima sa metastatskom bolešću većina je imala jedno dokazano metastatsko mesto širenja bolesti. U trenutku primene hemoterapije koja je kasnije dovela do pojave FN, ispitanici su bili očuvanog opšteg stanja.

U prvom delu istraživanja cilj ove doktorske disertacije bio je da se analizira učestalost FN visokog i niskog rizika, definisanih prema MASCC skor, kao i učestalost i tipovi dokumentovanih infekcija u ovim podgrupama. Učestalost FN visokog, odnosno niskog rizika procenjene na osnovu MASCC skora je bila gotovo jednaka i iznosila je oko 50%. Procenat dokumentovanih žarišta infekcije je bio visok u populaciji ispitanika i iznosio je oko 77,84%. Istorijski gledano, pacijenti sa FN, mahom su lečeni kao febrilnost nepoznatog uzroka (71). Napretkom dijagnostičkih i mikrobioloških procedura poboljšano je otkrivanje žarišta infekcije, ali se bakterijemija i dalje dokazuje samo u oko 20% slučajeva kod pacijenata sa FN. U populaciji ispitanika obuhvaćenih ovom doktorskom disertacijom, najčešće su se javljale lokalizovane infekcije gastrointestinalnog trakta (33,33 %), mukozitis (25,93 %), infekcije respiratornog trakta (22,84 %), kože i mekih tkiva (14,58 %) i urinarnog trakta (5,56 %). Slične rezultate pokazali su Azerefegne i sar. (72) analizom najčešćih žarišta infekcije kod ispitanika sa hematološkim malignitetima i FN. U istraživanju Azerefegne i sar. (72) procenat nedokumentovanih žarišta infekcije bio je niži i iznosio je oko 23,4 %, što je u skladu sa rezultatima ove doktorske disertacije (72). U populaciji ispitanika ove disertacije, prisustvo sistemske infekcije u vidu bakterijemije dokumentovano je u ukupno 19 epizoda FN (10,27 %), dok su sepsa i septički šok registrovani u 9 epizoda (4,86 %). Ovi nalazi prate ranije navedene podatke iz literature.

Kada posmatramo mikrobiološke izolate, kod ispitanika sa dokumentovanom infekcijom respiratornog trakta, procenat dokazanih mikrobioloških uzročnika je bio nizak (8,1%). Ovakvi rezultati se mogu objasniti činjenicom da standardna procedura uzimanja sputuma za mikrobiološku analizu u mnogome zavisi od saradnje pacijenta i neretko se događa da kvalitet uzetog sputuma ne zadovoljava standardne za mikrobiološku obradu što su prikazali Markussen i sar. (73). Bakterija *Clostridoides difficile* bila je dominantan mikrobiološki izolat u koprokulturi kod ispitanika sa infekcijama gastrointestinalnog trakta (22,22%). Puerta-Alcalde i sar. (74) prikazali su u svom istraživanju da infekcija ovom bakterijom predstavlja značajan i ozbiljan javno-zdravstveni problem kod ispitanika obolelih od malignih bolesti sa značajnim procentom inicijalnih i rekturentnih infekcija i rizikom od ozbiljnih komplikacija. Kao potencijalni razlozi navedeni su oslabljen imunski sistem kod ispitanika sa malignim bolestima, narušavanje crevnog mikrobioma i sluznice creva primenom hemioterapije, primena antibiotske terapije širokog spektra za lečenje infekcija i neadekvatno lečenje enterokolitisa izazvanog *C. difficile* (74). Sa druge strane, Chumbita i sar. (75) u svom istraživanju, u kome su analizirali najčešće mikrobiološke izolate kod ispitanika sa FN, su pokazali da je najčešći mikrobiološki izolat u stolici kod ovih ispitanika bio upravo *C. difficile*. Rezultati ove doktorske disertacije ukazuju na važnost analize stolice, uključujući test na *C. difficile*, kod ispitanika sa FN i dijarejom. Blagovremenim započinjanjem lečenja prema antibiotskim vodičima moguće je smanjiti rizik od komplikacija. Chumbita i sar. (75) su istakli da je *Escherichia coli* čest urinarni izolat. U ovoj disertaciji, ista bakterija bila je dominantna kod 50 % ispitanika sa pozitivnom urinokulturom. Ungaro i sar. (76) su pokazali da kada se radi o mikrobiološkim karakteristikama infekcija kože i mekih tkiva, u izolatima dominira *Pseudomonas aeruginosa*, što je u skladu sa rezultatima ove doktorske disertacije gde je kod ispitanika sa dokazanim infekcijama kože i mekih tkiva *Pseudomonas aeruginosa*, dokumentovan kod 19,05 % ispitanika.

Analizom prisustva sistemskih bakterijskih infekcija i bakterijemija kod većine ispitanika sa dokazanom bakterijemijom (63,16 %) u hemokulturama su izolovane Gram-negativne bakterije. *Pseudomonas aeruginosa* je izolovan kod 6 ispitanika (31,57 %), dok je kod 4 ispitanika (21,05%) izolovana *Escherichia coli*. Ovaj trend učestalosti prati podatke iz literature koji pokazuju da je kod pacijenata sa FN i dokazanom bakterijemijom odnos između Gram-negativnih bakterija i Gram-pozitivnih bakterija u hemokulturama oko 60:40 (7). Istraživanje Chumbita i sar. (75), takođe je potvrdilo nalaze blage predominacije Gram-negativnih bakterijemija. Ovi podaci zajedno sa rezultatima ove doktorske disertacije imaju višestruki klinički značaj, jer je potvrđena Gram-negativna bakterijemija povezana sa povišenim mortalitetom kod pacijenata sa FN, te je blagovremena dijagnoza, prilagođavanje antibiotskih protokola za lečenje i trajanja lečenja od ključnog značaja.

U okviru ove doktorske disertacije analizirani su i klinički ishodi FN. Febrilna neutropenija predstavlja jedno od najozbiljnijih neželjenih efekata primene hemioterapije kod onkoloških pacijenata. Lyman i sar. (77) su analizirali, u velikoj kohortnoj studiji, učestalost pojave smrtnog ishoda kod ispitanika sa FN. Ova studija je pokazala da se učestalost pojave smrtnog ishoda kretala oko 6 % za ukupni mortalitet odnosno oko 9% za rani mortalitet. Ovi rezultati prate podatke iz drugih studija, gde se učestalost pojave smrtnog ishoda kretala između 7% i 20 %, sa većom verovatnoćom pojave kod ispitanika sa dokumentovanom sepsom i septičkim šokom (19). Nakon analize učestalosti pojave smrtnog ishoda u toku epizode FN i 28-dnevnog mortaliteta, u okviru ove doktorske disertacije, može se reći da naši rezultati prate prikazane podatke iz literature. Pojava smrtnog ishoda u toku epizode FN zabeležena je kod 8,11 % ispitanika, dok je pojava smrtnog ishoda unutar 28 dana zabeležena kod ukupno 17,84 % ispitanika. Važno je napomenuti da je kod skoro polovine ispitanika (48,48%) u ovoj grupi primena hemioterapije bila obustavljena ili su doze lekova u okviru hemioterapije bile redukovane kao posledica epizode FN, što dodatno ističe značaj rane predikcije pojave komplikacija i unapređenje predikcije kliničkih ishoda FN u cilju efikasnog saniranja FN i sveukupnog lečenja onkoloških pacijenata.

Pored kliničkih ishoda analiziran je i pristup u lečenju FN. Većina ispitanika lečena je u stacionarnim hospitalnim uslovima (77,3%). U okviru ove grupe, stacionarno lečenih ispitanika, 23,08 % ispitanika je zbog ozbiljnosti kliničke slike prevedeno na intenzivnu negu, a 6,29 % ispitanika je zbog kovid infekcije prebačeno na lečenje u specijalizovanu kovid bolnicu. Lečenje FN u ambulantnom pristupu započelo je 22,7% ispitanika, od kojih je kod 38,1% ispitanika lečenje FN sprovedeno kompletno ambulantno, dok je 61,9 % ispitanika zahtevalo prevod, u daljem toku lečenja, na stacionarno lečenje. Medijana dužine hospitalizacije iznosila je 7 dana, sa rasponom od 0 do 23 dana. Lyman i sar. (77) analizirali su u svom istraživanju i učestalost hospitalizacija kod ispitanika sa dijagnozom FN i pokazali su da je ukupna učestalost hospitalizacije iznosila oko 44,41 %. Makhani i sar. (78) sprovedli su istraživanje u kome su analizirali prevalencu FN kao uzroka za prijem na hospitalno lečenje koristeći nacionalnu bazu podataka u Sjedinjenim Američkim Državama. Analizirajući podatke iz 2019. godine, pokazali su da je 118965 hospitalizacija imalo febrilnost ili neutropeniju kao jednu od zabeleženih dijagnoza pri prijemu. U okviru tih hospitalizacija 24444 hospitalizacija (20,55%) imalo je FN kao primarnu dijagnozu zabeleženu prilikom prijema na hospitalno lečenje. Dužina hospitalizacije je bila značajno duža kod ispitanika čiji se tok FN komplikovao lošim ishodom naspram ispitanika kod kojih je tok FN okončan sa oporavkom (12,9 naspram 4,3 dana; $p < 0,001$). U istraživanju koje su sprovedli Gaddipati i sar. (79), koji su slično prethodnom istraživanju koristili nacionalnu bazu podataka u Sjedinjenim Američkim Državama, analizirani su podaci koji se odnose na FN kao razlog prijema na hospitalno lečenje. Studija se razlikovala od prethodne i po tome što su se opredelili za duži vremenski period koji je u ovoj studiji obuhvatio petogodišnji period od 2016. do 2020. godine (79). Rezultati ovog istraživanja su pokazali da je u analiziranom periodu 235 210 ispitanika sa FN primljeno na stacionarno hospitalno lečenje sa srednjom dužinom trajanja hospitalizacije od 7,2 dana. Visok procenat hospitalizacija registrovanih u populaciji ispitanika u okviru ove doktorske disertacije može se objasniti lokalnom kliničkom

praksom na osnovu koje su se pacijenti sa dijagnozom FN mahom primali na stacionarno hospitalno lečenje bez obzira na procenjeni rizik za pojavu komplikacija od FN. Što se tiče dužine trajanja hospitalnog lečenja, naši rezultati prate podatke iz dostupne literature sa kraćim trajanjem hospitalizacije kod nekomplikovane FN naspram onih kod kojih se klinički tok komplikovao. Značaj FN i koinfekcije korona virusom tip 2 (SARS-CoV-2) takođe zaslužuje posebno isticanje. Pandemija COVID-19 bila je od izrazitog epidemiološkog i javnozdravstvenog značaja sa značajnim uticajem na sve nivoe zdravstvene zaštite kako u svetu tako i kod nas. U našoj populaciji ispitanika njih 11 je imalo zabeleženu koinfekciju korona virusom tip 2 (SARS-CoV 2) i zahtevalo je prevod u specijalizovanu kovid bolnicu. Kaya i sar. (80) su u svom radu analizirali pojedinačne prikaze slučajeva ispitanika sa FN i COVID-19 infekcijom uz prikaz sistematskog pregleda literature. Analizom 19 slučajeva je pokazano da su pojedini ispitanici u okviru ove analize imali posebno komplikovan tok FN koji je imao nepovoljan ishod. Dužina hospitalizacije kod ovih ispitanika je bila produžena. Kod dva ispitanika je zabeležena pojava akutnog teškog respiratornog distres sindroma odraslih (eng. Acute respiratory distress syndrome, ARDS) nakog primene faktora stimulacije rasta granulocitnih kolonija u fazi oporvaka vrednosti leukocita u serumu. Imajući u vidu da se slučajevi COVID-19 infekcije sada javljaju sezonski, bitno je napomenuti da kod pacijenata sa FN uvek treba uzeti u obzir mogućnost prisustva i COVID-19 infekcije, pogotovu ukoliko postoje simptomi od strane respiratornog trakta.

U okviru rezultata analizirana je i primena faktora stimulacije rasta granulocitnih kolonija. Faktori stimulacije rasta granulocitnih kolonija primenjivani su u profilaktičkom i terapijskom pristupu i primena je sprovedena na osnovu preporuka aktuelnih vodiča. Faktor stimulacije rasta granulocitnih kolonija kao profilaksa primenjen je kod 29,73% ispitanika sa medijanom broja doza koja je iznosila 8 doza (raspon broja doza: 3-13). Faktor stimulacije rasta granulocitnih kolonija terapijski je primenjen kod 66,49% ispitanika, dok je medijana broja doza iznosila 7 (raspon broja doza: 1-13). Faktori stimulacije rasta granulocitnih kolonija nisu primenjivani kod 3,78% ispitanika. Analiza podataka iz literature ističe značaj primene faktora rasta, posebno u profilaktičkim indikacijama. Kuderer i sar. (23) su u sistematskom pregledu literature i meta-analizi u koje je uključeno 17 randomizovanih kliničkih studija sa ukupno 3493 ispitanika, prikazali da je primarna profilaksa primenom faktora stimulacije rasta granulocitnih kolonija značajno smanjila pojavu smrtnog ishoda povezanog sa infekcijom (relativni rizik = 0,55; 95% IP 0,33-0,90; P = 0,018), pojavu ranog mortaliteta od svih uzroka (relativni rizik = 0,60; 95% IP 0,43-0,83; P = 0,002), i pojavu FN (relativni rizik = 0,54; 95% IP, 0,43-0,67; P < 0,001). Takođe, prosečan relativni intenzitet doze bio je viši u grupi ispitanika kod kojih je faktor stimulacije rasta granulocitnih kolonija primenjen u okviru primarne profilakse FN u poređenju sa kontrolnom grupom (P < 0,001). Značajno smanjenje incidence FN pokazano je i u onim kliničkim ispitivanjima kod kojih je bilo moguće primenjivati faktor stimulacije rasta granulocitnih kolonija u okviru sekundarne profilakse u kontrolnoj grupi. Sva klinička ispitivanja izuzev jednog u okviru ove meta-analize, analizirala su primenu kratkododelujućih formulacija G-CSF. U našem ispitivanju, korišćena je isključivo kratkododelujuća formulacija G-CSF. Dale i sar. (81) su u meta-analizi koja se odnosila na analizu efikasnosti i podnošljivosti primene filgrastima, jednog od kratkododelujućih formulacija faktora stimulacije rasta granulocitnih kolonija, obuhvatili 1194 članaka iz literature i analizu sprovedli na 18 randomizovanih kliničkih studija, 2 nerandomizovane kliničke studije i 5 opservacionih studija. Rezultati ove meta-analize su pokazali da primena filgrastima u profilaktičkim indikacijama značajno smanjuje učestalost pojave FN (relativni rizik 0,63; 95% IP 0,53–0,75) kao i učestalost pojave neutropenije gradus 3 i 4 (relativni rizik 0,50, 95% IP 0,37–0,68) u poređenju sa kontrolnom grupom. Na osnovu preporuka vodiča, terapijska primena faktora stimulacije rasta granulocitnih kolonija može se razmotriti kod pacijenata sa FN sa visokim rizikom od komplikacija (1-3). U sistematskom pregledu literature japanskih autora, Tsuchihashi i sar. (82) analizirali su podatke koji se odnose na terapijsku primenu faktora stimulacije rasta granulocitnih kolonija za period od 1990-2019. godine. Za analizu su korišćene PubMed, Cochrane i Ichushi-Web baze podataka (82). Poredeći podatke koji su se odnosili na mortalitet od infektivnih uzroka, učestalost nakon primene faktor stimulacije rasta granulocitnih kolonija u

terapijskim indikacijama, bila je 3,73%, naspram 4,65% u grupi koja nije primala ovu terapiju (relativni rizik= 0,83; 95% IP 0,27-2,58; p = 0,54), uz izostanak statističke značajnosti (82). Uzimajući u obzir ove rezultate, zaključak autora je bio da se terapijska primena faktora stimulacije rasta granulocitnih kolonija može, razmatrati kod pacijenata sa FN sa visokim rizikom od komplikacija.

Jedan od zadataka ove doktorske disertacije je bila i detaljna analiza primene antibiotoka u lečenju FN. Febrilna neutropenija je lečena primenom antibiotske terapije kod svih ispitanika. Parenteralna antibiotska terapija primenjivana je kod 77,3 % ispitanika. Medijana broja dana primene parenteralne antibiotske terapije je bila 7,5 dana (raspon: 1-14 dana). Primenom rezervnih antibiotika lečeno je 99 ispitanika. Medijana broja dana primene rezervnih antibiotika je bila 8,5 dana (raspon: 1-16 dana). Najčešće korišćen parenteralni rezervni antibiotik bio je meropenem (karbapenem). Oko 20 % ispitanika je uz antibiotsku terapiju, lečeno i drugom antimikrobnom terapijom. Na osnovu preporuka vodiča, inicijalna antibiotska terapija u lečenju FN je empirijska i preporučuje se da se otpočne idealno unutar jednog sata od postavljanja dijagnoze FN (1-3). Preporučuje se primena antibiotika širokog spektra sa antipseudomonasnim dejstvom (ceftazidim, cefepim, piperacilin-tazobaktam, meropenem i imipenem-cilastatin) (1-3). U novijoj publikaciji Cui i sar. (83) su analizirali primenu antibiotske terapije u lečenju FN kod ispitanika sa hematološkim malignitetima. Autori su istakli značaj rane primene empirijske antibiotske terapije kao i odabira antibiotika u lečenju FN kao značajan faktor koji smanjuje verovatnoću pojave komplikacija i smrtnog ishoda. Takođe, istaknut je značaj procene adekvatnog trajanja antibiotske terapije i razmatranja deeskalacije i ranijeg obustavljanja primene antibiotske terapije u situacijama kada je to klinički indikovano (npr. kod klinički stabilnih pacijenata kod kojih nije utvrđeno nijedno ishodište infekcije svim dostupnim dijagnostičkim metodama) sa ciljem smanjenja pojave multirezistentnih bakterijskih sojeva kao i sojeva rezistentnih na antibiotike iz grupe rezervnih antibiotika. Praveći paralelu sa rezultatima našeg ispitivanja gde je medijana trajanja parenteralne antibiotske terapije bila 7,5 dana, a za primenu antibiotika iz grupe rezervnih antibiotika 8,5 dana, može se izvesti zaključak da su ovi podaci od velikog kliničkog značaja u smislu prikazivanja aktuelne kliničke prakse u Srbiji čime se otvaraju mogućnosti za njeno dalje unapređenje.

U drugom delu doktorske disertacije analizirana je sposobnost predikcije biomarkera CRP, PCT, albumina i MPV iz seruma i njihove performanse kao prediktivnih biomarkera u ranom otkrivanju komplikacija i negativnih ishoda FN.

Kao što je ranije napomenuto FN predstavlja potencijalno životno ugrožavajuće neželjeno dejstvo primene hemioterapije (12). Klinička prezentacija FN može biti veoma heterogena, od febrilnosti bez jasnog ishodišta infekcije do komplikovanih infekcija praćenih sepsom, septičkim šokom i smrću (4). Određeni faktori porekla pacijenta (godine starosti i prisustvo pridruženih stanja i bolesti) i porekla maligne bolesti (tip tumora i prisustvo metastatske maligne bolesti) mogu biti povezani sa većom verovatnoćom pojave komplikacija i smrtnog ishoda od FN (66, 84). Febrilna neutropenija i njene komplikacije mogu dovesti do odlaganja antineoplastičnog lečenja i redukcije doze citotoksične terapije, što može uticati na efikasnost antineoplastičnog lečenja i ukupno preživljavanje pacijenata (85). Iz tog razloga je rana predikcija pojave komplikacija i unapređenje predikcije kliničkih ishoda FN od krucijalnog značaja za efikasno lečenje FN i sveukupno lečenje onkoloških pacijenata.

Procena pojave komplikacija od FN u svakodnevnoj kliničkoj praksi mahom je bazirana na primeni odgovarajućih validiranih skorova. Kao što je napomenuto u uvodu, najčešće se koriste MASCC i CISNE skor (12). MASCC skor primarno je validiran da detektuje pacijente sa niskim rizikom za razvoj komplikacija od FN koji su pogodni za lečenje u ambulantnim uslovima (12, 13). Prednost primene MASCC skora je u tome što je validiran i u populaciji pacijenata sa solidnim tumorima i hematološkim malignitetima i jednostavan je za primenu. Sa druge strane, primena MASCC skora ima izvesne nedostatke. Kao jedan od glavnih nedostataka navodi se smanjena

senzitivnost MASCC skora da prepozna potencijalno rizične pacijente u grupi pacijenata sa naizgled niskim rizikom za razvoj komplikacija (MASCC skor ≥ 21), smanjenu senzitivnost u uslovima primene na odeljenjima za pružanje urgentne pomoći, izvestan subjektivni karakter određenih kriterijuma u sklopu MASCC skora, kao i nedostatak objektivnih laboratorijskih parametara (86-88). CISNE skor je dizajniran da detektuje potencijalno rizične pacijente u populaciji pacijenata sa „stabilnom“ FN. Za razliku od MASCC skora, CISNE skor je validiran preominantno u populaciji pacijenata sa solidnim tumorima, što predstavlja glavni nedostatak za njegovu primenu (13). U uvodu je navedeno da biomarkeri iz krvi, u odnosu na kliničke skorove, predstavljaju potencijalni surogat za ranu predikciju pojave komplikacija i loših ishoda FN, ali i da u kombinaciji sa kliničkim skorovima postoje indicije da imaju potencijal da dodatno poboljšaju performanse kliničkih skorova.

Analizirajući potencijal vrednosti CRP kao biomarkera za predikciju komplikacija i ishoda FN, u populaciji ispitanika iz ovog istraživanja, vrednosti CRP u serumu pokazale su bolji potencijal za predikciju pojave infekcija kože i mekih tkiva u odnosu na MASCC skor ($AUC_{CRP}=0,82$ naspram $AUC_{MASCC}=0,89$). Vrednost MASCC skora bila je diskretno bolja u predikciji pojave respiratornih infekcija u odnosu na vrednosti CRP ($AUC_{CRP}=0,65$ naspram $AUC_{MASCC}=0,72$) i pojave smrtnog ishoda unutar 28 dana ($AUC_{CRP}=0,66$ naspram $AUC_{MASCC}=0,75$). Vrednosti CRP su pokazale skoro podjednak potencijal kao MASCC skor u predikciji bakterijemije ($AUC_{CRP}=0,73$ naspram $AUC_{MASCC}=0,77$), sepse ($AUC_{CRP}=0,82$ naspram $AUC_{MASCC}=0,89$) i mortaliteta tokom epizode FN ($AUC_{CRP}=0,73$ naspram $AUC_{MASCC}=0,76$). Analizom performansi vrednosti CRP pokazale su različite prediktivne performanse u zavisnosti od tipa komplikacije i ishoda FN. Najbolje performanse CRP je pokazao u predikciji mortaliteta u toku epizode FN (sa graničnom vrednošću od 182,2 mg/L) i pojave sepse (sa graničnom vrednošću od 226 mg/L). Performanse CRP u predikciji pojave smrtnog ishoda unutar 28 dana i pojavu bakterijemije bile su nešto niže. Performanse CRP u predikciji mortaliteta unutar 28 dana bile su ograničene nižom senzitivnošću, uz visok NPV što se može objasniti relativno niskom učestalošću pojave smrtnog ishoda u ispitivanoj populaciji, sa druge strane performanse CRP u predikciji pojave bakterijemije bile su ograničene njegovom niskom specifičnošću.

Istorijski gledano, ali i na osnovu podataka iz novije literature, primena CRP kao biomarkera za predikciju komplikacija i ishoda FN su kontroverzni. Mahom, podaci su bazirani na populacijama pacijenata sa hematološkim malignitetima i to akutnim leukemijama (89-94). Takođe, većina istraživanja u kojima je CRP analiziran kao prediktivni biomarker obuhvatila su populaciju pedijatrijskih pacijenata (15, 63, 95-97). U većini navedenih istraživanja CRP je analiziran zajedno sa drugim biomarkerima (PCT, interleukin-6, interleukin 8, presepsin, itd) i u tome postoje paralele sa našim ispitivanjem. Torella Esteban i sar. (98) su u svom ispitivanju analizirali značaj biomarkera u stratifikaciji rizika kod ispitanika sa solidnim tumorima koji su razvili FN nakon primene hemioterapije. Akcenat u ovom istraživanju je bio na analizi korisnosti pro-adrenomedulina kao biomarkera za predikciju komplikacija FN. Pored pro-adrenomedulina, u cilju ispitivanja predikcije komparacija analizirana je i prediktivna vrednost PCT, CRP i MASCC skor. Rezultati koji se odnose na potencijal CRP za ranu predikciju komplikacija od FN pokazali su da AUC ove ROC krive iznosi 0,79; sa 95% IP 0,71-0,86. U porednom analizom sa našim rezultatima, može se reći da je u populaciji naših ispitanika sa predominantno solidnim tumorima, CRP pokazao bolje prediktivne potencijale kada se radi o najtežoj komplikaciji FN, sepsi ($AUC=0,82$; 95% IP 0,71-0,92). CRP kao samostalni biomarker pokazuje potencijale za ranu predikciju komplikacija i loših ishoda FN, njegova primena je otežana činjenicom da ne postoji precizno definisana korelacija između nivoa inicijalne vrednosti CRP u trenutku postavljanja dijagnoze FN i težine infekcije i da tumačenje vrednosti CRP može biti otežano time što vrednosti CRP mogu biti povišene i nezvezano za prisustvo infekcije (99). Naše ispitivanje je ipak, pokazalo, pozitivne rezultate u odnosu na prediktivni potencijal CRP u ranoj detekciji komplikacija od FN i predikciji negativnih ishoda u populaciji predominantno ispitanika sa

solidnim tumorima, za koje nema mnogo podataka u dostupnoj literaturi, čime se otvara mogućnost za dalje unapređenje svakodnevne kliničke prakse u odnosu na pristupe u proceni i lečenju FN.

Pored analize prediktivne sposobnosti CRP kao samostalnog biomarkera, analiziran je i njegov potencijal da poboljša stratifikaciju rizika od strane MASCC skora. U populaciji ispitanika sa niskim rizikom za razvoj komplikacija prema MASCC skoru (MASCC skor ≥ 21), istovremena primena CRP (granična vrednost – 182,2 mg/L) poboljšala je predikciju smrtnog ishoda u toku epizode FN za dodatnih 75 %, odnosno predikciju smrtnog ishoda unutar 28 dana za dodatnih 66,7%. Drugim rečima, istovremena primena CRP u populaciji ispitanika sa naizgled niskim rizikom za razvoj komplikacija i loših ishoda FN, posmatrano na osnovu MASCC skora, doprinela je detekciji dodatnih pacijenata koji su pod rizikom, a koje MASCC skor nije detektovao. U skladu sa ovim rezultatima bili su i rezultati studije Combariza i sar. (88), koji su u svom istraživanju analizirali da li istovremena primena MASCC skora i CRP poboljšava stratifikaciju rizika kod ispitanika sa hematološkim malignitetima i FN kao posledicom primene hemioterapije. U njihovom retropektivnog istraživanja, u analizu su uključili inicijalnu vrednost CRP u trenutku postavljanja dijagnoze FN kao srednju vrednost CRP merenu u toku 5 dana toka FN. Kao granična vrednost definisana je vrednost CRP od 15 mg/dl za obe varijable. Na osnovu univarijantne i multivarijantne analize, autori su definisali 4 grupe rizika na osnovu vrednosti MASCC skora i srednje vrednosti CRP. Analizom dobijenih grupa rizika, pokazali su da je u grupi sa MASCC skorom ≥ 21 (nizak rizik) i srednjom vrednosti CRP < 15 mg/dl, preživljavanje ispitanika bilo 100 % unutar 30 dana od epizode FN, dok je u grupi sa MASCC < 21 (visok rizik) i povišenom srednjom vrednosti CRP ≥ 15 mg/dl, bilo značajno niže, 64 %. Oba ispitivanja, iz različitih pozicija ističu potencijal CRP da poboljša performanse MASCC skora u predikciji komplikacija FN.

Analizirajući PCT kao biomarkera za predikciju komplikacija i ishoda FN, u populaciji ispitanika u okviru doktorske disertacije, utvrđeno je da su vrednosti PCT u serumu pokazale bolji potencijal za predikciju pojave infekcija gastrointestinalnog trakta u odnosu na MASCC skor ($AUC_{PCT}=0,64$ naspram $AUC_{MASCC}=0,63$). Vrednost MASCC skora bila je bolja u predikciji pojave pneumonija u odnosu na vrednosti PCT ($AUC_{PCT}=0,56$ naspram $AUC_{MASCC}=0,72$). Vrednosti PCT su pokazale skoro podjednak potencijal kao MASCC skor u predikciji bakterijemije ($AUC_{PCT}=0,77$ naspram $AUC_{MASCC}=0,77$), sepse ($AUC_{PCT}=0,86$ naspram $AUC_{MASCC}=0,89$), mortaliteta tokom epizode FN ($AUC_{PCT}=0,74$ naspram $AUC_{MASCC}=0,76$) i mortaliteta unutar 28 dana od epizode FN ($AUC_{PCT}=0,71$ naspram $AUC_{MASCC}=0,75$). Analizom performansi vrednosti PCT pokazale su zadovoljavajuće performanse u predikciji najtežih komplikacija i loših ishoda FN. Među njima, najbolje performanse PCT je pokazao u predikciji pojave sepse (sa graničnom vrednošću od 2,59 mg/L), sa visokom senzitivnošću i specifičnošću uz nisku PPV i visoku NPV.

Primena PCT u predikciji komplikacija i loših ishoda sepse predominantno je ispitivana kod imunokompetentnih pacijenata sa infekcijom. Njegova primena kao prediktivnog markera za pojavu loših ishoda je često ispitivana i kod pacijenata sa infekcijama donjeg respiratornog trakta. Sheutz i sar. (100) su u sistematskom pregledu literature sa meta-analizom, analizirali podatke iz 26 ispitivanja koja su obuhvatila ukupno 6708 ispitanika sa infekcijama donjeg respiratnog trakta. Rezultati ove meta-analize pokazuju da je u grupi ispitanika, kod kojih je antibiotska terapija rukovođena vrednošću PCT, pojava smrtnog ishoda unutar 30 dana bila značajno niža (286 smrtnih ishoda u grupi od 3336 ispitanika ili 9%) u odnosu na kontrolnu grupu (336 smrtnih ishoda u grupi od 3372 ispitanika ili 10%) ($OR = 0,83$; 95% CI 0,70-0,99, $P=0,037$). Sa druge strane podaci koji se odnose na značaj primene PCT kao dijagnostičkog biomarkera kod pacijenata sa sepsom u literaturi su heterogeni. Becker i sar. (110) su u svom radu naglasili značaj porasta vrednosti PCT kao biomarkera koji može sugerisati prisustvo sistemskih bakterijskih infekcija kod imunokompetentnih pacijenata. Zlatni standard za postavljanje dijagnoze sepse pored kliničkih kriterijuma ostaje pozitivan nalaz na prisustvo bakterija u hemokulturi. Jekarl i sar. (102) su u istraživanju koje je obuhvatilo 248 ispitanika sa suspektom bakterijskom infekcijom primljenih u jedinice za pružanje urgentne pomoći, zaključili da PCT ima prediktivni potencijal za negativne ishode kod ispitanika sa sepsom, dok njegov

potencijal za postavljanje dijagnoze sepse ostaje nejasan. Nekoliko meta-analiza postavilo je pitanje da li je PCT kao samostalni biomarker dovoljan za postavljanje dijagnoze sepse i za predikciju ishoda kod imunokompetentnih pacijenata sa sepsom. Tan i sar. (103) su u meta-analizi koja je obuhvatila 9 prospektivnih studija i randomiziranih kliničkih studija, u kojima je bilo 495 ispitanika sa sepsom i 873 pacijenta u kontrolnoj grupi, analizirali dijagnostički potencijal CRP i PCT u postavljanju dijagnoze sepse. Oba biomarkera su pokazala umerenu dijagnostičku vrednost za sepsu, pri čemu je PCT bio pouzdaniji od CRP (103). Zaki i sar. (104) su svojom meta-analizom obuhvatili 2890 odraslih ispitanika sa dijagnozom sepse. Rezultati ove meta-analize su odveli do zaključka da PCT ima veći potencijal, kao rani biomarker, za isključivanje dijagnoze sepse i procenu njene težine (104). Chuang i sar. (105) su meta-analizom, u kojoj su analizirali dijagnostičke performanse PCT i CRP u postavljanju dijagnoze sepse, obuhvatili 44 studija sa 10755 ispitanika (105). Autori su pokazali da PCT pokazuje bolje performanse za postavljanje dijagnoze sepse u odnosu na CRP, sa optimalnom graničnom vrednošću PCT od 0,54 ng/ml (senzitivnost 0,70; specifičnost: 0,67), ali uz zaključak da primena PCT kao samostalnog biomarkera za postavljanje dijagnoze sepse ostaje diskutabilna kod imunokompetentnih pacijenata.

Kada je reč o pacijentima sa FN, podaci o potencijalnoj primeni PCT su još više heterogeni. U uslovima izmenjenog imunskog odgovora, kod neutropeničnih pacijenata postoji visok rizik za razvoj infekcija, posebno teških formi (bakterijemije i sepse). Kako je navedeno u uvodu, u uslovima izmenjenog imunskog odgovora, simptomi i znaci infekcije kod pacijenata sa FN su izmenjeni ili odsutni, a nalazi pozitivnih hemokultura su prisutni u oko 20% pacijenata (1). U okviru ove disertacije focus je bio na predikciji potencijala PCT za rano otkrivanje komplikacija i loših ishoda FN u populaciji adultnih ispitanika. Meta-analize koje su za cilj imale da ispituju prediktivni potencijal biomarkera fokusirale su se na dostupne podatke iz literature koji su dostupni samo za pedijatrijsku populaciju. Haeusler i sar. (96) su u svojoj meta-analizi analizirali podatke dobijene iz 37 studija kojima je obuhvaćeno 4689 epizoda FN zabeleženih kod dece (96). U okviru ove meta-analize prikazali su da ispitivani biomarkeri, poput PCT, CRP, interleukin-6 i interleukin-8, imaju prediktivni potencijal za ranu detekciju teških komplikacija i negativnih ishoda FN. Autori u zaključku ističu PCT kao obećavajući prediktivni biomarker, ali navode i određena ograničenja ove meta-analize koja se odnose pre svega na heterogenost podatka izdvojenih iz studija na osnovu kojih je meta-analiza i sprovedena, nedostatak podataka za analizu, kao i nereproducibilnost određenih podataka. Još jedna meta-analiza koja je sprovedena na populaciji ispitanika pedijatrijskog uzrasta, ispitivala je prediktivni potencijal biomarkera kod dece koja su razvila FN tokom primene hemioterapije (15). Meta-analizom je obuhvaćeno 8319 epizoda febrilne neutropenije, registrovanih kod 4843 pacijenta. Autori su prikazali da su ispitivani biomarkeri CRP, PCT, interleukin-6 i interleukin-8 bili konzistentni u predikciji bakterijemije i sepse, dok su kod drugih ispitivanih komplikacija (klinički dokumentovana sepsa) i ishoda FN (prevod u jedinicu intenzivnog lečenja i razvoj smrtnog ishoda) podaci bili heterogeni. Takođe, važno je napomenuti da su definisane granične vrednosti od značaja za svaki od analiziranih biomarkera varirale među studijama obuhvaćenih ovom meta analizom, što dodatno otežava interpretaciju nalaza PCT i biomarkera, uopšte, kada govorimo o njihovoj primeni u svakodnevnoj kliničkoj praksi kod pacijenata sa FN.

Podaci koji se odnose na potencijal PCT u predikciji komplikacija i loših ishoda FN kod odraslih pacijenata nisu ujednačeni ni u pogledu prediktivnog potencijala ni u pogledu graničnih vrednosti od značaja. Carnino i sar. (106) su pokazali da je vrednost PCT povišena kod adultnih ispitanika sa FN i sa bakterijskim i gljivičnim infekcijama kada se poredi sa prisustvom virusnih infekcijama i sa neinfektivnim inflamatornim stanjima. Delevax i sar. (107) su pokazali da PCT sa graničnom vrednošću koja je veća od 1,2 ng/mL sa umerenom senzitivnošću (senzitivnost=65%) i visokom specifičnošću (specifičnost=96%) može biti rani prediktor postojanja bakterijske infekcije. Literaturni podaci ukazuju na varijacije u graničnim vrednostima PCT za detekciju bakterijemije (0,5–1,3 ng/mL), kao i na razlike u njegovim prediktivnim performansama (senzitivnost 44–88%, specifičnost 61–88%) (108). Shilpakar i sar. (93) su u prospektivnoj opservacionoj studiji koja je

obuhvatila 124 epizode FN nakon primene hemioterapije, detektovanih kod 67 ispitanika sa akutnom mijeloidnom leukemijom, pokazali da PCT može biti koristan biomarker u predikciji prisustva bakterijskih infekcija (93). U ovom istraživanju, medijana vrednosti PCT u populaciji ispitanika sa bakterijemijom bila je 3,25 ng/mL. Takođe, pokazano je da je PCT bio bolji u predikciji prisustva bakterijske infekcije od CRP. Međutim, razlika između PCT i CRP nije detektovana u pogledu sposobnosti predikcije smrtnog ishoda. Sa druge strane, Verlinden i sar. (92) nisu našli razliku između vrednosti PCT i CRP u predikciji pojave bakterijemije, kod ispitanika sa hematološkim malignitetima koji su primali visoko-doznu hemioterapiju. Jedno od objašnjenja ovih rezultata može biti i činjenica da su jedan od izvora PCT leukociti čije su vrednosti značajno i dugotrajno snižene u ovoj populaciji pacijenata sa hematološkim malignitetima (92). Iako je najveći broj dostupnih podataka iz literature poredio PCT u odnosu na CRP za predikciju komplikacija i ishoda FN, postoji i manji broj ispitivanja koja su poredila prediktivne vrednosti serumskih biomarkera sa MASCC skorom. Uys i sar. (109) su u svome prospektivnom istraživanju poredili preformanse različitih biomarkera u serumu (PCT, CRP, serumski amiloid tip A, interleukin-1 β , interleukin-6, interleukin-8 i interleukin 10) sa MASCC skorom za predikciju komplikacija i loših ishoda kod 63 ispitanika, kod kojih je registrovano 78 epizoda FN. Rezultati ovog istraživanja su pokazali da se MASCC skor pokazao kao bolji u predikciji loših ishoda i komplikacija FN u odnosu na analizirane biomarkere ($P < 0,0001$) (109). Yadav i sar. (110) su u prospektivnom istraživanju koje je obuhvatilo 100 predominantno ispitanika sa hematološkim malignitetima, među kojima je bilo i pedijatrijskih ispitanika, pokazali da PCT sa graničnom vrednošću 1,42 ng/mL ima bolji prediktivni potencijal za bakterijemiju i pojavu smrtnog ishoda u odnosu na MASCC skor. Chaftari i sar. (86) su analizirali prediktivne sposobnosti PCT u detekciji loših ishoda FN u poređenju sa MASCC skorom. Ova retrospektivna analiza obuhvatila je 550 ispitanika sa FN. Rezultati studije su pokazali da je vrednost PCT $\geq 0,25$ ng/mL bila bolji prediktor bakterijemije u poređenju sa MASCC skorom ($P < 0.0001$). Rezultati ove doktorske disertacije nisu pokazali inferiornost PCT u odnosu na MASCC skor za predikciji teških komplikacija i loših ishoda FN (bakterijemije, pojave smrtnog ishoda u toku epizode FN i smrtnog ishoda unutar 28 dana). Štaviše, koncentracija PCT pokazala se kao pouzdaniji pokazatelj u predikciji sepse u poređenju sa MASCC skorom. Kada se radi o lokalizovanim žarištima infekcije zanimljivo je da su se PCT i MASCC skor pokazali podjednako efikasnim jedino u predikciji infekcija gastrointestinalnog trakta, dok kod ostalih lokalizovanih infekcija ni PCT ni MASCC skor nisu pokazali prediktivni potencijal. Može se reći da ispitivanje sprovedeno u okviru ove doktorke teze potvrđuje značaj PCT u predikciji teških komplikacija i nepovoljnih ishoda FN, budući da je njegov prediktivni potencijal prospektivno analiziran. U poređenju sa prospektivnim istraživanjem Uys i ser. (109), u našoj studiji je bio uključen veći broj ispitanika. Takođe, za razliku od istraživanja Yadav i sar. (110), populacija ispitanika iz studije sprovedene u okviru ove disertacije je bila isključivo adulta, sa predominantno solidnim tumorima za koje u literaturi ne postoje, prema našim saznanjima, prospektivna istraživanja koja poredi PCT i MASCC skor. Chaftari i sar. (86) sprovedli su analizu na većem broju ispitanika u odnosu na naše ispitivanje, ali je to bila retrospektivna analiza i samim tim istraživanje sa izvesnim ograničenjima. Granične vrednosti od značaja u našem ispitivanju bile su nešto više od onih preporučenih u ispitivanju Chaftari i sar. (86) i kretale su se u rasponu od preko 1,69 ng/ml (bakterijemija) do preko 2,59 ng/ml (sepsa), ali generalno gledano ne odstupaju od podataka iz literature.

Pored analize prediktivne sposobnosti PCT kao samostalnog biomarkera, analiziran je i njegov potencijal da poboljša stratifikaciju rizika od strane MASCC skora. U okviru našeg ispitivanja, u populaciji ispitanika sa niskim rizikom za razvoj komplikacija prema MASCC skor (MASCC skor ≥ 21), istovremena primena PCT (granična vrednost – 2,17 ng/mL) poboljšala je predikciju smrtnog ishoda u toku epizode FN za dodatnih 75 %. Istovremena primena PCT (granična vrednost – 1,69 ng/mL) poboljšala je predikciju smrtnog ishoda unutar 28 dana za dodatnih 66,7%. Istovremena primena PCT u populaciji ispitanika sa naizgled niskim rizikom za razvoj komplikacija i loših ishoda FN (na osnovu MASCC skora), doprinela je detekciji dodatnih pacijenata sa rizikom od komplikovanog toka FN. Ahn i sar. (111) su u svom istraživanju analizirali da li istovremena primena

MASCC skora i PCT poboljšava stratifikaciju rizika kod ispitanika sa FN nastalom nakon primene hemioterapije. U okviru ovog prospektivnog istraživanja, autori su pokazali da su vrednost PCT $\geq 0,5$ ng/mL (odnos verovatnoće 3,96; 95 % IP 1,51–10,40), vrednost trombocita $< 100 \times 10^3/\text{mm}^3$ (odnos verovatnoće 2,50; 95 % IP 1,10–5,66) i vrednost MASCC skora < 21 (odnos verovatnoće 2,45; 95 % IP 1,03–5,85) bili nezavisni prediktori bakterijemije, odnosno da su vrednosti PCT $\geq 1,5$ ng/mL (odnos verovatnoće 29,78; 95 % IP 9,10–97,39) i vrednost MASCC skora < 21 (odnos verovatnoće 9,46; 95 % IP 3,23–27,72) bili nezavisni prediktori septičkog šoka (111). U ovom istraživanju od 306 ispitanika sa procenjenim MASCC skorom ≥ 21 (nizak rizik), 52 ispitanika je imalo vrednosti PCT $\geq 0,5$ ng/mL, među kojima je 23,1% imao dokazanu bakterijemiju. Trideset i jedan ispitanik je imao vrednosti PCT $\geq 1,5$ ng/mL, od kojih je 22,6% razvilo septički šok. Zaključak ovog istraživanja je bio da istovremena primena PCT i MASCC skora može poboljšati stratifikaciju rizika kod pacijenata sa FN kada se radi o komplikacijama FN. Rezultati našeg istraživanja koreliraju sa navedenim rezultatima, sa tom razlikom što je fokus bio na negativnim ishodima FN (smrtnim ishodom u toku epizode FN i smrtnim ishodom unutar 28 dana).

Analizirajući prediktivni potencijal albumina u serumu naše ispitivanje je pokazalo da albumin poseduje potencijal za ranu procenu pojave komplikacija i nepovoljnih ishoda FN. Rezultati su posebno istakli predikciju mortaliteta u toku epizode FN kao i mortaliteta unutar 28 dana od postavljanja dijagnoze FN prilikom čega se prediktivni potencijal albumina može porediti sa prediktivnim potencijalom MASCC skora ($AUC_{\text{albumin}}=0,75$ naspram $AUC_{\text{MASCC}}=0,76$, odnosno $AUC_{\text{albumin}}=0,70$ naspram $AUC_{\text{MASCC}}=0,75$). Rezultati ove disertacije su ukazali i na činjenicu da je albumin dobar marker za predikciju određenih komplikacija FN. Ovde se pre svega misli na pojavu gastrointestinalnih infekcija gde je njegov prediktivni potencijal superioran u odnosu na MASCC skor ($AUC_{\text{albumin}}=0,67$ naspram $AUC_{\text{MASCC}}=0,63$), dok se u predikciji pojave pneumonije pokazao podjednako efikasan kao MASCC skor ($AUC_{\text{albumin}}=0,67$ naspram $AUC_{\text{MASCC}}=0,72$). Važno je istaći i uspešnost albumina u predikciji pojave sepse, kao i činjenicu da se nije pokazao kao bolja opcija u odnosu na MASCC skor. Albumin se kao prediktivni marker najbolje pokazao u predikciji sepse (sa graničnom vrednošću od 35,5 g/L). Takođe, albumin sa pokazao kao biomarker sa zadovoljavajućim performansama u predikciji pojave mortaliteta tokom FN (granična vrednost 33,5 g/L), odnosno mortaliteta unutar 28 dana (granična vrednost 35,5 g/L).

Vrednosti albumina u serumu predstavljaju jedan od ključnih parametara za procenu nutritivnog statusa kod pacijenata sa malignim bolestima (64, 112). Pored značaja koji ima za procenu nutritivnog statusa, albumin je jedan od ključnih parametara pomoću kojih se procenjuje status inflamacije u organizmu (58). Narušen nutritivni status i prisustvo hronične inflamacije značajno povećavaju rizik od pojave neželjenih efekata tokom primene onkološke terapije i samim tim može se pretpostaviti i njegov značaj kod pacijenata sa FN, koja predstavlja jedan od najtežih neželjenih efekata primene hemioterapije (113). Postoje izvesni podaci da hipoalbuminemija može biti prediktor pojave smrtnog ishoda kod hospitalizovanih pacijenata (114, 115). Sa druge strane, prema našim saznanjima albumin kao prediktivni biomarker za komplikacije i ishode nije analiziran u populaciji pacijenata sa FN kroz prospektivna ispitivanja. Prednost primene albumina je i u tome što se rutinski određuje u okviru biohemijskih analiza kao obavezan parametar kod pacijenata sa malignim oboljenjima. Može se reći da su prikazani rezultati sa albuminom obećavajući, pogotovu kada se radi o predikciji pojave mortaliteta (u toku febrilne neutropenije i unutar 28 dana). Posmatrajući PPV (relativno nizak PPV) i NPV (visok NPV), može se izvesti zaključak da vrednost albumina bolje predviđa preživljavanje u odnosu na pojavu smrtnog ishoda (116). Umerena senzitivnost bila je uslovljena niskim PPV koja se objašnjava niskom incidencom smrtnog ishoda tokom epizode FN. U ispitivanoj populaciji, od 185 ispitanika u toku epizode febrilne neutropenije do pojave smrtnog ishoda došlo je kod 15 ispitanika što čini 8,11 %, što je značajno manja učestalost u odnosu na podatke koji se mogu naći u literaturi, gde se učestalost pojave smrtnog ishoda u toku epizode febrilne neutropenije kreće i do 30% (117). Predikcija pojave komplikacija značajno utiče na stratifikaciju rizika i samim tim na odabir adekvatne terapije i pristupa u lečenju FN. U našem

ispitivanju, vrednosti albumina su pokazale prediktivni potencijal za pojavu infekcija gastrointestinalnog i respiratornog trakta. Prediktivni potencijal albumina za ranu pojavu gastrointestinalnih infekcija se pokazao boljim od MASCC skora, dok se u slučaju pojave respiratornih infekcija MASCC skor pokazao boljim. U slučaju predikcije infekcija gastrointestinalnog trakta, može se reći da vrednost AUC nije bila adekvatna ni za jedan dijagnostički test. Međutim, u poređenju sa drugim ispitivanim biomarkerima kao i zlatnim standardom, MASCC skorom, albumin se pokazao superiornijim ($AUC_{\text{albumin}}=0,67$ naspram $AUC_{\text{PCT}}=0,63$ naspram $AUC_{\text{MASCC}}=0,63$).

Pored analize prediktivne sposobnosti albumina kao samostalnog biomarkera, analiziran je i njegov potencijal da poboljša stratifikaciju rizika od strane MASCC skora u populaciji naizgled niskorizičnih ispitanika za razvoj komplikacija (MASCC skor ≥ 21). Istovremena primena albumina (granična vrednost – 33,5 g/l) poboljšala je predikciju smrtnog ishoda u toku epizode FN za dodatnih 50 %, kao i predikciju smrtnog ishoda unutar 28 dana za dodatnih 66,7%. Uzimajući u obzir činjenicu da ne postoje podaci u prospektivnim studijama koji se odnose na prediktivni potencijal albumina za komplikacije i loše ishode FN, može se reći da na osnovu naših rezultata albumin pokazuje obećavajući potencijal kao samostalni biomarker za predikciju, ali i kao dopunski parametar koji poboljšava stratifikaciju od strane MASCC skora.

Vrednosti MPV su povišene u stanjima gde postoji sistemska inflamacija, oslikavajući aktivaciju trombocita kao reakciju organizma na prisutni upalni proces (118). Vélez-Páez i sar. (60) su pokazali da povišene vrednosti MPV mogu biti prediktor lošeg toka i pojave smrtnog ishoda kod ispitanika sa sepsom (60). U retrospektivnoj analizi, Choi i sar. (65) analizirali su prediktivni potencijal parametara krvne slike, uključujući i MPV u predikciji komplikacija i ishoda FN kod 378 ispitanika primljenih u jedinicu urgentne pomoći (65). Od svih analiziranih parametara krvne slike, jedino je vrednost MPV pokazala prediktivni potencijal za komplikacije i loše ishode FN, posebno u predikciji mortaliteta unutar 28 dana od početka FN. U populaciji ispitanika u okviru ove doktorske disertacije vrednosti MPV pokazale su potencijal za predikciju smrtnog ishoda u okviru epizode FN ($AUC_{\text{MPV}}=0,67$, $P=0,031$). Analizom MPV kao biomarkera, pokazalo se da za graničnu vrednost od 8,85 fL najbolje performanse MPV ima u predikciji smrtnog ishoda tokom epizode FN. Njegove performanse za predikciju teških komplikacija (bakterijemija i sepsa) i smrtnog ishoda unutar 28 dana bile su umerene, sa niskim PPV i visokim NPV. Slično kao i za vrednosti albumina i ovde je važno napomenuti da je umerena senzitivnost bila uslovljena niskim PPV što se može objasniti niskom incidencom smrtnog ishoda u toku epizode FN u ispitivanoj populaciji (8,11 %), što je u suprotnosti sa literaturnim podacima gde učestalost smrtonosti u toku epizode FN ide i do 30% (117).

Pored analize prediktivne sposobnosti MPV kao samostalnog biomarkera, u okviru ove doktorske disertacije, analiziran je i njegov potencijal da poboljša stratifikaciju rizika od strane MASCC skora u populaciji naizgled niskorizičnih ispitanika za razvoj komplikacija (MASCC skor ≥ 21). Kao samostalni biomarker MPV je bio nešto slabiji prediktor kada se radi o pojavi smrtnog ishoda u toku FN u odnosu na MASCC skor ($AUC_{\text{MPV}}=0,67$ naspram $AUC_{\text{MASCC}}=0,76$). Sa druge strane, istovremena primena MPV (granična vrednost – 8,85 fL) poboljšala je predikciju smrtnog ishoda od strane MASCC skora u toku epizode FN za dodatnih 25 % i predikciju smrtnog ishoda unutar 28 dana za dodatnih 33,3% (granična vrednost – 9,15 fL). Istovremena primena MPV u populaciji ispitanika sa naizgled niskim rizikom za razvoj komplikacija i loših ishoda FN (na osnovu MASCC skora), dodatno je doprinela detekciji ispitanika sa rizikom od komplikovanog toka FN. Slično kao i za vrednosti albumina, imajući u vidu da ne postoje podaci u prospektivnim studijama koji se odnose na prediktivni potencijal MPV za komplikacije i loše ishode FN, može se reći da na osnovu rezultata ovog istraživanja MPV poseduje izvestan potencijal kao samostalni biomarker za predikciju, ali i kao dopunski parametar koji poboljšava stratifikaciju od strane MASCC skora. Ipak, neophodno je napomenuti da su dalja prospektivna ispitivanja potreba kako bi se ovi rezultati potvrdili.

U trećem delu doktorske disertacije analizirana je primena odnosa različitih biomarkera kandidata u ranoj proceni pojave najtežih komplikacija (bakterijemije i sepsa) i loših ishoda FN. Kao što je ranije napomenuto, vrednost albumina se ističe kao značajan parametar u proceni nutritivnog statusa i intenziteta hronične inflamacije kod pacijenata sa malignim oboljenjima. Oba ova klinička aspekta, ukoliko postoji narušen nutritivni status i izražen stepen hronične inflamacije su povezana sa povećanim rizikom od razvoja teških komplikacija na primenu onkološke terapije (113). Stepem hronične inflamacije, najčešće se iskazuje kroz modifikovani Glazgov prognostički indeks (eng. *modified Glasgow prognostic score, mGPS*) koji objedinjuje vrednosti CRP i albumina na osnovu kojih se gradira izraženost inflamacije gradusima od 0 do 2 (119). Najviši gradus 2 podrazumeva vrednosti CRP >10 mg/L i vrednosti albumina <35 g/L. Pokazano je da je prisustvo izražene sistemske inflamacije (modifikovani Glazgov prognostički indeks 2) povezan sa kraćim preživljavanjem kod pacijenata sa raznim tipovima solidnih tumora (120,121). Tang i sar. (123) su svom ispitivanju, pokazali da snižene vrednosti albumina i samostalno mogu biti prediktori kraćeg preživljavanja kod ispitanika sa malignim bolestima, nezavisno od tipa i agresivnosti maligne bolesti (123). Sa druge strane odnos CRP/albumin istaknut je kao jedan od prediktora lošeg toka kod neneutropeničnih pacijenata sa sepsom (123-125). Sve prethodno navedene činjenice su bile razlog zbog koga su u okviru ove doktorske disertacije analizirani upravo odnosi CRP i albumina (CRP/albumin odnos); PCT i albumina (PCT/albumin odnos) i MPV i albumina (MPV/albumin odnos) u predikciji najtežih komplikacija i loših ishoda FN. Prema našim saznanjima odnosi biomarkera nisu do sada prospetkivno ispitivani kada se radi o predikciji komplikacija i loših ishoda kod pacijenata sa FN.

Kada se poredi sa MASCC skorom, CRP/albumin odnos pokazuje podjednaku preciznost u predikciji bakterijemije ($AUC_{CRP/albumin}=0,73$ naspram $AUC_{MASCC}=0,77$), sepse ($AUC_{CRP/albumin}=0,84$ naspram $AUC_{MASCC}=0,89$) i mortaliteta u toku epizode FN ($AUC_{CRP/albumin}=0,76$ naspram $AUC_{MASCC}=0,76$), dok je preciznost bila nešto slabija u odnosu na MASCC skor kada se ispituje predikcija mortaliteta unutar 28 dana ($AUC_{CRP/albumin}=0,69$ naspram $AUC_{MASCC}=0,75$). Najbolje performanse CRP/albumin pokazao je u predikciji sepse sa umerenom senzitivnošću, visokom specifičnošću uz nizak PPV i visok NPV. Performanse za predikciju smrtnog ishoda u toku epizode FN pokazale su se bolje u odnosu na performanse kada se radi o predikciji smrtnog ishoda unutar 28 dana.

U poređenju sa MASCC skorom, PCT/albumin odnos pokazuje podjednaku preciznost kao i MASCC skor u predikciji najtežih komplikacija FN (bakterijemije: $AUC_{PCT/albumin}=0,77$ naspram $AUC_{MASCC}=0,77$; sepse: $AUC_{PCT/albumin}=0,86$ naspram $AUC_{MASCC}=0,89$) kao i nepovoljnih ishoda FN (mortaliteta u toku epizode FN: $AUC_{PCT/albumin}=0,75$ naspram $AUC_{MASCC}=0,77$; mortaliteta unutar 28 dana: $AUC_{PCT/albumin}=0,72$ naspram $AUC_{MASCC}=0,75$).

Kada se analiziraju performance PCT/albumin odnosa, najbolje performanse ovaj odnos biomarkera pokazuje u predikciji sepse sa visokom senzitivnošću i specifičnošću uz nizak PPV i visok NPV. Slično kao i za CRP/albumin odnos, performanse za predikciju smrtnog ishoda u toku epizode FN pokazale su se bolje u odnosu na performanse kada se radi o predikciji smrtnog ishoda unutar 28 dana.

Odnos MPV/albumin pokazuje bolju preciznost u predikciji mortaliteta u toku FN u odnosu na MASCC skor ($AUC_{MPV/albumin}=0,79$ naspram $AUC_{MASCC}=0,77$) i skoro podjednaku preciznost u predikciji pojave mortaliteta unutar 28 dana ($AUC_{MPV/albumin}=0,70$ naspram $AUC_{MASCC}=0,75$), dok je preciznost bila nešto manja kada je u pitanju predikcija bakterijemije ($AUC_{MPV/albumin}=0,61$ naspram $AUC_{MASCC}=0,77$) i sepse ($AUC_{MPV/albumin}=0,74$ naspram $AUC_{MASCC}=0,89$). Analizom performansi MPV/albumin odnosa performanse su bolje u slučaju predikcije smrtnog ishoda unutar epizode febrilne neutropenije (umerena senzitivnost, visoka specifičnost, niska PPV i visoka NPV) nego što je to slučaj sa smrtnim ishodom unutar 28 dana.

Na osnovu analiziranih podataka može se reći da odnosi biomarkera pokazuju potencijal za predikciju komplikacija i loših ishoda febrilne neutropenije i da su u tome, mahom, ravnopravni sa MASCC skorom. U slučaju MPV/albumin odnosa, pokazano je da je superiorniji u predikciji smrtnog ishoda u toku FN nego MASCC skor. Na osnovu ovih rezultata ne možemo reći da odnosi biomarkera mogu u potpunosti zameniti MASCC skor u predikciji i stratifikaciji rizika, ali mogu biti korisni dopunski laboratorijski parametri koji bi dodatno doprineli objektivnoj stratifikaciji rizika.

6. ZAKLJUČCI

Na osnovu dobijenih rezultata i prema postavljenim ciljevima ove doktorske disertacije izvedeni su sledeći zaključci:

1. Rezultati našeg istraživanja pokazali su sledeće demografske i kliničke karakteristike ispitanika sa dijagnozom febrilne neutropenije:
 - Većina ispitanika je bila ženskog pola (58,92%), dok je 41,28% ispitanika bilo muškog pola.
 - Najveći broj ispitanika uključenih u ispitivanje je imalo dijagnozu nekog tipa solidnog tumora (80%).
 - Većina ispitanika je bila očuvanog opšteg stanja sa ECOG 0 ili 1, zabeleženim kod 80,54% ispitanika.
 - Medijana godina starosti ispitanika u trenutku postavljanja dijagnoze febrilne neutropenije je bila 57 godina sa rasponom od 18 do 86 godina.
 - Medijana vrednosti telesne mase ispitanika u trenutku postavljanja dijagnoze febrilne neutropenije bila je 65, 50 kg.
 - Medijana vrednosti indeksa telesne mase ispitanika u trenutku postavljanja dijagnoze febrilne neutropenije bila je 22,12 kg/m².
 - Medijana dužine hospitalizacija zbog febrilne neutropenije uznosila je 7 dana sa rasponom od 0 do 23 dana.
 - U trenutku postavljanja dijagnoze febrilne neutropenije, medijana apsolutnog broja neutrofilnih granulocita iznosila je $0,1 \times 10^9/L$ (raspon: $0,1 - 6,5 \times 10^9/L$), medijana broja leukocita bila $1,1 \times 10^9/L$ (raspon: $0,34 - 9,7 \times 10^9/L$), medijana vrednosti albumina u serumu je iznosila 36,16 g/l (raspon: 35 – 50 g/L), medijana vrednosti prokalcitonina 0,74 µg/l, medijana vrednosti CRP 100,8 mg/L (raspon: 0-5 mg/L) i medijana vrednosti MPV 8,5 fL (raspon: 7,5-11,5 fL).
2. Učestalost febrilnih neutropenija sa visokim (MASCC skor < 21), odnosno niskim rizikom za razvoj komplikacija (MASCC skor ≥ 21) bila je gotovo jednaka i iznosila je oko 50 %.
3. Analizom prisustva infekcije kod ispitanika sa febrilnom neutropenijom zaključeno je da je prisustvo infekcije registrovano kod ukupno 144 ispitanika (77,84%), i to:
 - Među lokalizovanim infekcijama najviša učestalost bila je gastrointestinalnih infekcija (33,33 %), mukozitisa (25,93%) i infekcija respiratornog trakta, među kojima je dominirala pneumonija (22,84 %).
 - Kod pojedinih ispitanika dokumentovano je više od jednog ishodišta lokalizovane infekcije.
 - Kod 12 ispitanika sa dokumentovanom lokalizovanom infekcijom dalji tok se komplikovao razvojem bakterijemije.
 - Sistemska infekcija u vidu dokumentovane bakterijemije, sepse ili septičkog šoka dokumentovana je kod 10,26 % ispitanika (bakterijemija), odnosno 4,86% (sepsa i septički šok).
4. Analizom ostalih kliničkih aspekata febrilne neutropenije izvedeni su sledeći zaključci:
 - Klinički nepovoljni ishodi febrilne neutropenije, smrtni ishod u toku epizode febrilne neutropenije dokumentovan je kod 8,11 % ispitanika. Smrtni ishod unutar 28 dana dokumentovan je kod 17,84 % pacijenata (u okviru koji je kod 16 ispitanika kao posledica febrilne neutropenije došlo do redukcije doze lekova u narednim ciklusima hemioterapije ili do potpune obustave primene hemioterapije).

- U odnosu na pristup u lečenju febrilne neutropenije, kod 77,3 % ispitanika inicijalni pristup u lečenju febrilne neutropenije je bio prijem na stacionarno lečenje (u daljem toku bolesti, 23,08 % ispitanika je prevedeno u intenzivnu negu, dok je 6,29 % ispitanika prevedeno u kovid bolnicu). Ambulantno lečenje započelo je 22,7 % ispitanika (kod 38,1 % ispitanika lečenje febrilne neutropenije sprovedeno je kompletno ambulantno, dok je 61,9 % prevedeno u daljem toku lečenja na stacionarno lečenje).
 - U odnosu na primenu G-CSF, 29,73% ispitanika primilo je G-CSF u profilaktičke svrhe. Medijana broja doza G-CSF u profilaktičkoj primeni je iznosila 8 doza (raspon broja doza: 3-13). U terapijskim indikacijama G-CSF je primenjivan kod 66,49% ispitanika sa medijanom doza u terapijskoj primeni 7 (raspon broja doza: 1-13). G-CSF nije primenjivan kod 3,78% ispitanika.
 - Antibiotička terapija sprovedena je kod svih ispitanika sa febrilnom neutropenijom. Kod 77,3 % primenjivana je parenteralna antibiotička terapija sa medijanom broja dana primene 7,5 dana (raspon: 1-14 dana) i medijanom vrednosti doza 56,25 g (raspon: 0,5-112 g) (u okviru ove grupe ispitanika njih 99 bilo je lečeno najmanje jednim antibiotikom iz grupe rezervnih antibiotika sa medijanom broja dana primene 8,5 dana (raspon: 1-16 dana) i medijanom vrednosti doza od 144,5 g (raspon: 1–288 g). Kod 8,65% pacijenata, febrilna neutropenija je lečena primenom isključivo peroralne antibiotičke terapije sa medijanom broja dana trajanja terapije od 4,5 dana (raspon: 2-7 dana) i medijanom ukupne doze od 13,5g (raspon: 6-28 g).
5. Prediktivna vrednost CRP pokazana je za ranu predikciju mortaliteta tokom epizode febrilne neutropenije (AUC 0,73), smrtnog ishoda unutar 28 dana (AUC 0,66), bakterijemije (AUC = 0,73) i sepse (AUC = 0,82), kao i prisustva pojedinih lokalizovanih žarišta infekcije, uključujući pneumoniju (AUC = 0,65) i infekcije kože i potkožnog tkiva (AUC = 0,63).
 6. Za predikciju bakterijemije, sepse i mortaliteta tokom epizode FN, CRP je bio podjednako efikasan kao MASCC skor, dok se u predikciji pojave infekcija kože i mekih tkiva, pokazao efikasnijim od MASCC skora.
 7. Postoje izvesna ograničenja u prediktivnoj vrednosti CRP za predikciju prisustva mukozitisa i infekcija urinarnog trakta, što je, takođe, pokazano i kada se radi o MASCC skoru
 8. Najbolje performanse CRP kao prediktivnog markera pokazane su za predikciju mortaliteta u toku epizode febrilne neutropenije za graničnu vrednost od 182 mg/L (Sn-0,77; Sp-0,73; PPV-0,20; NPV-0,97).
 9. Istovremeno korišćenje MASCC skora i CRP, dodatno poboljšava stratifikaciju rizika za 75 % kada se radi o pojavi smrtnog ishoda u toku epizode febrilne neutropenije, odnosno za 66,7% kada se radi o pojavi smrtnog ishoda unutar 28 dana.
 10. Prediktivna vrednost PCT pokazana je u ranoj predikciji mortaliteta (AUC = 0,74) tokom trajanja epizode FN, pojave smrtnog ishoda unutar 28 dana (AUC = 0,71), bakterijemije (AUC = 0,77) i sepse (AUC = 0,86) kao i prisustva pojedinih lokalizovanih žarišta infekcije (infekcija gastrointestinalnog trakta) (AUC = 0,64)

11. PCT bio je podjednako efikasan kao i MASCC skor u predikciji infekcija gastrointestinalnog trakta, bakterijemije, sepse i mortaliteta tokom epizode FN, uključujući i 28-dnevni mortalitet.
12. PCT slično kao i MASCC skor pokazuje ograničenja u predikciji prisustva većine lokalizovanih žarišta infekcije.
13. Najbolje performanse PCT kao prediktivnog markera pokazane su za predikciju sepse za graničnu vrednost od 2,59 ng/mL (Sn-0,89; Sp-0,82; PPV-0,197; NPV-0,99).
14. Istovremeno primena MASCC skora i PCT, dodatno poboljšava stratifikaciju rizika za 75 % kada se radi o pojavi smrtnog ishoda u toku epizode febrilne neutropenije, odnosno za 66,7% kada se radi o pojavi smrtnog ishoda unutar 28 dana.
15. Prediktivna vrednost albumina u serumu pokazana je u ranoj predikciji mortaliteta tokom epizode febrilne neutropenije (AUC = 0,75), mortaliteta unutar 28 dana (AUC = 0,70), prisustva sepse (AUC = 0,74), kao i pneumonije (AUC = 0,68) i infekcija gastrointestinalnog trakta (AUC = 0,67).
16. Albumin je podjednako efikasan kao i MASCC skor u predikciji mortaliteta tokom epizode FN, dok je MASCC skor bio nešto efikasniji u predikciji mortaliteta unutar 28 dana, sepse i infekcija respiratornog trakta. Albumin je bio efikasniji u predikciji infekcija gastrointestinalnog trakta u odnosu na MASCC skor.
17. Slično MASCC skoru, serumski albumin nije bio prediktivan za prisustvo mukozitisa, infekcija urinarnog trakta i infekcija kože i mekih tkiva.
18. Najbolje performanse albumina kao prediktivnog biomarkera pokazane su za predikciju sepse za graničnu vrednost od 35,5 g/L (Sn-0,74; Sp-0,78; PPV-0,13; NPV-0,98).
19. Istovremena primena albumina i MASCC skora pospešuje predikciju MASCC skora za dodatnih 50% kada se radi o pojavi smrtnog ishoda u toku epizode febrilne neutropenije, odnosno za dodatnih 66,7% kada se radi o pojavi smrtnog ishoda unutar 28 dana.
20. Utvrđeno je da se MPV u serumu može da se koristi kao biomarker za predikciju mortaliteta u toku epizode febrilne neutropenije.
21. Vrednosti MPV se nisu pokazale kao precizne za predikciju mortaliteta unutar 28 dana od početka febrilne neutropenije, prisustva bakterijemije i sepse kao ni prisustva lokalizovanih infekcija.
22. Najbolje performanse MPV kao prediktivnog biomarkera pokazane su za predikciju mortaliteta u toku epizode febrilne neutropenije za graničnu vrednost od 8,85 fL (Sn-0,67; Sp-0,68; PPV-0,15; NPV-0,95).
23. Istovremeno primena MASCC skora i MPV, dodatno pospešuje predikciju pojave smrtnog ishoda u toku epizode febrilne neutropenije za 25 %, odnosno za 33,3 % kada se radi o pojavi smrtnog ishoda unutar 28 dana.

24. U poređenju sa MASCC skorom, CRP/albumin odnos pokazuje podjednaku preciznost u predikciji bakterijemije (AUC = 0,73), sepse (AUC = 0,84) i mortaliteta u toku epizode FN (AUC = 0,76), dok je preciznost bila nešto slabija u u predikciji mortaliteta unutar 28 dana (AUC = 0,69).
25. Najbolje performanse CRP/albumin odnosa pokazane su za predikciju sepse (Sn-77,8; Sp-85,1; PPV-21; NPV-98).
26. PCT/albumin odnos pokazuje podjednaku preciznost kao i MASCC skor u predikciji bakterijemije (AUC = 0,77), sepse (AUC = 0,86) kao i mortaliteta u toku epizode FN (AUC = 0,75) i mortaliteta unutar 28 dana (AUC = 0,72).
27. Najbolje performanse PCT/albumin odnosa pokazane su za predikciju sepse (Sn-82,7; Sp-88,9; PPV-21; NPV-99).
28. U poređenju su MASCC skorom, MPV/albumin odnos pokazuje bolju preciznost u predikciji mortaliteta u toku FN (AUC = 0,79) i skoro podjednaku preciznost predikciji pojave mortaliteta unutar 28 dana (AUC = 0,70), dok je preciznost bila nešto manja kada je u pitanju predikcija bakterijemije (AUC = 0,61) i sepse (AUC = 0,74).ž
29. Najbolje performanse MPV/albumin odnosa pokazane su za predikciju mortaliteta u toku epizode FN (Sn-0,62; Sp-0,87; PPV-0,29; NPV-0,96).
30. Rezultati ovog ispitivanja mogu predstavljati značajan napredak ka daljoj stratifikaciji rizika kod pacijenata sa febrilnom neutropenijom. Primena biomarkera i njihovih odnosa pokazala se ranopravnom u odnosu na kliničke skorove za predikciju rizika od pojave većine najtežih komplikacija i loših ishoda, a u pojedinim komplikacijama i nepovoljnim ishodima je bila i bolja od kliničkih skorova. Sa druge strane, istovremena primena biomarkera i kliničkih skorova značajno poboljšava stratifikaciju koju postižu klinički skorovi i ostavlja prostor za stvaranje stratifikacionih sistema čime bi se bolje, brže i objektivnije procenjivao rizik od komplikacija febrilne neutropenije. U tom smislu rezultati ove doktorske disertacije mogu podstaći druge istraživače da učestvuju u daljim istraživanjima biomarkera za predikciju rizika od komplikacija i nepovoljnih kliničkih ishoda febrilne neutropenije kod pacijenata sa febrilnom neutropenijom, jer febrilna neutropenija i dalje predstavlja jedno od najtežih i potencijalno životno ugrožavajućih neželjenih efekata primene hemioterapije.

7. LITERATURA

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;27(suppl 5): v111-v118.
2. 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.* 2018;36(14):1443-1453.
3. National Comprehensive Cancer Network. Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections. (Version 3.2024) http://www.https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/infections.pdf. Accessed December 10, 2024
4. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Infectious Diseases Society of America. 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(4):427-431.
5. Weycker D, Li X, Edelsberg J, Barron R, Kartashov A, Xu H, Lyman GH. Risk and Consequences of Chemotherapy-Induced Febrile Neutropenia in Patients with Metastatic Solid Tumors. *J Oncol Pract.* 2015;11(1):47-54.
6. Montassier E, Batard E, Gastinne T, Potel G, de La Cochetière MF. Recent changes in bacteremia in patients with cancer: a systematic review of epidemiology and antibiotic resistance. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2013;32(7):841-850.
7. Gudiol C, Bodro M, Simonetti A, Tubau F, González-Barca E, Cisnal M, et al. Changing aetiology, clinical features, antimicrobial resistance, and outcomes of bloodstream infection in neutropenic cancer patients. *Clin Microbiol Infect.* 2013;19(5):474-479.
8. Mikulska M, Viscoli C, Orasch C, Livermore DM, Averbuch D, Cordonnier C, Akova M; Fourth European Conference on Infections in Leukemia Group (ECIL-4), a joint venture of EBMT, EORTC, ICHS, ELN and ESGICH/ESCMID. Aetiology and resistance in bacteraemias among adult and paediatric haematology and cancer patients. *J Infect.* 2014;68(4):321-331.
9. Elting LS, Lu C, Escalante CP, Giordano SH, Trent JC, Cooksley C, et al. Outcomes and cost of outpatient or inpatient management of 712 patients with febrile neutropenia. *J Clin Oncol.* 2008;26(4):606-611.
10. Freifeld A, Marchigiani D, Walsh T, Chanock S, Lewis L, Hiemenz J, et al. A double-blind comparison of empirical oral and intravenous antibiotic therapy for low-risk febrile patients with neutropenia during cancer chemotherapy. *N Engl J Med.* 1999;341(5):305-311.
11. Kern WV, Cometta A, De Bock R, Langenaeken J, Paesmans M, Gaya H. Oral versus intravenous empirical antimicrobial therapy for fever in patients with granulocytopenia who are

- receiving cancer chemotherapy. International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *N Engl J Med.* 1999;341(5):312-318.
12. 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.* 2000;18(16):3038-3051.
 13. 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.* 2015;33(5):465-471.
 14. Wijeratne DT, Wright K, Gyawali B. Risk-Stratifying Treatment Strategies for Febrile Neutropenia-Tools, Tools Everywhere, and Not a Single One That Works? *JCO Oncol Pract.* 2021;17(11):651-654.
 15. Arif T, Phillips RS. Updated systematic review and meta-analysis of the predictive value of serum biomarkers in the assessment and management of fever during neutropenia in children with cancer. *Pediatr Blood Cancer.* 2019;66(10):e27887.
 16. Hämäläinen S, Kuittinen T, Matinlauri I, Nousiainen T, Koivula I, Jantunen E. Neutropenic fever and severe sepsis in adult acute myeloid leukemia (AML) patients receiving intensive chemotherapy: Causes and consequences. *Leuk Lymphoma.* 2008;49(3):495-501.
 17. Klastersky J, Ameye L, Maertens J, Georgala A, Muanza F, Aoun M, et al. Bacteraemia in febrile neutropenic cancer patients. *Int J Antimicrob Agents.* 2007;30 (Suppl 1):S51-S59.
 18. Innes H, Lim SL, Hall A, Chan SY, Bhalla N, Marshall E. Management of febrile neutropenia in solid tumours and lymphomas using the Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) risk index: feasibility and safety in routine clinical practice. *Support Care Cancer.* 2008;16(5):485-491.
 19. 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(10):2258-2266.
 20. Legrand M, Max A, Peigne V, Mariotte E, Canet E, Debrumetz A, et al. Survival in neutropenic patients with severe sepsis or septic shock. *Crit Care Med.* 2012;40(1):43-49.
 21. Aagaard T, Reekie J, Jørgensen M, Roen A, Daugaard G, Specht L, et al. Mortality and admission to intensive care units after febrile neutropenia in patients with cancer. *Cancer Med.* 2020;9(9):3033-3042.
 22. Nordvig J, Aagaard T, Daugaard G, Brown P, Sengeløv H, Lundgren J, Helleberg M. Febrile Neutropenia and Long-term Risk of Infection Among Patients Treated With Chemotherapy for Malignant Diseases. *Open Forum Infect Dis.* 2018;5(10): ofy255.
 23. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Lyman GH. Impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor on febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy: a systematic review. *J Clin Oncol.* 2007;25(21):3158-3167.

24. Aapro M, Crawford J, Kamioner D. Prophylaxis of chemotherapy-induced febrile neutropenia with granulocyte colony-stimulating factors: where are we now? *Support Care Cancer*. 2010;18: 529–541.
25. Estcourt LJ, Stanworth SJ, Hopewell S, Doree C, Trivella M, Massey E. Granulocyte transfusions for treating infections in people with neutropenia or neutrophil dysfunction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4(4):CD005339.
26. Lucas AJ, Olin JL, Coleman MD. Management and Preventive Measures for Febrile Neutropenia. *P T*. 2018;43(4):228-232.
27. Markanday A. Acute Phase Reactants in Infections: Evidence-Based Review and a Guide for Clinicians. *Open Forum Infect Dis*. 2015 Jul 3;2(3):ofv098.
28. Bray C, Bell LN, Liang H, Haykal R, Kaiksow F, Mazza JJ, Yale SH. Erythrocyte Sedimentation Rate and C-reactive Protein Measurements and Their Relevance in Clinical Medicine. *WMJ*. 2016;115(6):317-321.
29. Chambliss AB, Hayden J, Colby JM. Evaluation of procalcitonin immunoassay concordance near clinical decision points. *Clin Chem Lab Med*. 2019;57(9):1414-1421.
30. Niu D, Huang Q, Yang F, Tian W, Li C, Ding L, et al. Serum biomarkers to differentiate Gram-negative, Gram-positive and fungal infection in febrile patients. *J Med Microbiol*. 2021;70(7):10.1099/jmm.0.001360.
31. Yao Z, Zhang Y, Wu H. Regulation of C-reactive protein conformation in inflammation. *Inflamm Res*. 2019;68(10):815-823.
32. Wu Y, Potempa LA, El Kebir D, Filep JG. C-reactive protein and inflammation: conformational changes affect function. *Biol Chem*. 2015;396(11):1181-1197.
33. Tang BM, Eslick GD, Craig JC, McLean AS. Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2007;7(3):210-217.
34. Hage FG, Szalai AJ. C-reactive protein gene polymorphisms, C-reactive protein blood levels, and cardiovascular disease risk. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(12):1115-1122.
35. Ortega M, Rovira M, Almela M, de la Bellacasa JP, Carreras E, Mensa J. Measurement of C-reactive protein in adults with febrile neutropenia after hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2004;33(7):741-744.
36. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest*. 2003;111(12):1805-1812.
37. Thompson D, Pepys MB, Wood SP. The physiological structure of human C-reactive protein and its complex with phosphocholine. *Structure*. 1999;7(2):169-177.
38. Becker KL, Snider R, Nylen ES. Procalcitonin in sepsis and systemic inflammation: a harmful biomarker and a therapeutic target. *Br J Pharmacol*. 2010;159(2):253-264.

39. Linscheid P, Seboek D, Nylen ES, Langer I, Schlatter M, Becker KL, et al. In vitro and in vivo calcitonin I gene expression in parenchymal cells: a novel product of human adipose tissue. *Endocrinology*. 2003;144(12):5578-5584.
40. Powell MZ, Mara KC, Bansal R, Hathcock MA, Khurana A, Bennani NN, et al. Procalcitonin as a biomarker for predicting bacterial infection in chimeric antigen receptor T-cell therapy recipients. *Cancer Med*. 2023;12(8):9228-9235.
41. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2004;39(2):206-217.
42. Snider RH Jr, Nylen ES, Becker KL. Procalcitonin and its component peptides in systemic inflammation: immunochemical characterization. *J Investig Med*. 1997;45(9):552-560.
43. Meisner M. Procalcitonin - Biochemistry and Clinical Diagnosis. 1st ed. Bremen: UNI-MED; 2010.
44. Covington EW, Roberts MZ, Dong J. Procalcitonin Monitoring as a Guide for Antimicrobial Therapy: A Review of Current Literature. *Pharmacotherapy*. 2018;38(5):569-581.
45. Bouadma L, Luyt CE, Tubach F, Cracco C, Alvarez A, Schwebel C, et al; PRORATA trial group. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;375(9713):463-474.
46. Uciechowski P, Dempke WCM. Interleukin-6: A Masterplayer in the Cytokine Network. *Oncology*. 2020;98(3):131-137.
47. Rose-John S. IL-6 trans-signaling via the soluble IL-6 receptor: importance for the pro-inflammatory activities of IL-6. *Int J Biol Sci*. 2012;8(9):1237-1247.
48. Hou T, Huang D, Zeng R, Ye Z, Zhang Y. Accuracy of serum interleukin (IL)-6 in sepsis diagnosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(9):15238-15245.
49. Zhang W, Wang W, Hou W, Jiang C, Hu J, Sun L, et al. The diagnostic utility of IL-10, IL-17, and PCT in patients with sepsis infection. *Front Public Health*. 2022;10:923457.
50. Kumpf O, Gürtler K, Sur S, Parvin M, Zerbe LK, Eckert JK, et al. A Genetic Variation of Lipopolysaccharide Binding Protein Affects the Inflammatory Response and Is Associated with Improved Outcome during Sepsis. *Immunohorizons*. 2021;5(12):972-982.
51. Siskind S, Brenner M, Wang P. TREM-1 Modulation Strategies for Sepsis. *Front Immunol*. 2022;13:907387.
52. Mierzchała-Pasierb M, Lipińska-Gediga M, Lewandowski Ł, Krzystek-Korpacka M. Alterations in Serum Concentration of Soluble CD163 within Five Study Days from ICU Admission Are Associated with In-Hospital Mortality of Septic Patients-A Preliminary Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2023;20(3):2263.

53. Bindayna K. MicroRNA as Sepsis Biomarkers: A Comprehensive Review. *Int J Mol Sci.* 2024;25(12):6476.
54. Stankovic S. Presepsin as a Diagnostic and Prognostic Biomarker in Sepsis [Internet]. *Heat Illness and Critical Care.* Intech Open; 2024. Available from: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.107955>
55. Kunutsor SK, Laukkanen JA. Serum C-reactive protein-to-albumin ratio is a potential risk indicator for pneumonia: Findings from a prospective cohort study. *Respir Med.* 2022; 199:106894.
56. Hariri G, Joffre J, Deryckere S, Bigé N, Dumas G, Baudel JL, et al. Albumin infusion improves endothelial function in septic shock patients: a pilot study. *Intensive Care Med.* 2018;44(5):669-671.
57. Bihari S, Bannard-Smith J, Bellomo R. Albumin as a drug: its biological effects beyond volume expansion. *Crit Care Resusc.* 2020;22(3):257-265.
58. McMillan DC. The systemic inflammation-based Glasgow Prognostic Score: a decade of experience in patients with cancer. *Cancer Treat Rev.* 2013;39(5):534-540.
59. Toro-Huamanchumo CJ, Cabanillas-Ramirez C, Quispe-Vicuña C, Caballero-Alvarado JA, León-Figueroa DA, Cruces-Tirado N, Barboza JJ. Mean Platelet Volume in Neonatal Sepsis: Meta-Analysis of Observational Studies. *Children (Basel).* 2022;9(12):1821.
60. Vélez-Páez JL, Legua P, Vélez-Páez P, Irigoyen E, Andrade H, Jara A, et al. Mean platelet volume and mean platelet volume to platelet count ratio as predictors of severity and mortality in sepsis. *PLoS One.* 2022;17(1):e0262356.
61. Suberviola B, Márquez-López A, Castellanos-Ortega A, Fernández-Mazarrasa C, Santibáñez M, Martínez L. Microbiological Diagnosis of Sepsis: Polymerase Chain Reaction System Versus Blood Cultures. *Am J Crit Care.* 2016; 25 (1): 68–75.
62. Vincent JL, Beumier M. Diagnostic and prognostic markers in sepsis. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2013;11(3):265-275.
63. Doerflinger M, Haeusler GM, Li-Wai-Suen CSN, Clark JE, Slavin M, Babl FE, et al. Procalcitonin and Interleukin-10 May Assist in Early Prediction of Bacteraemia in Children With Cancer and Febrile Neutropenia. *Front Immunol.* 2021;12:641879.
64. Muscaritoli M, Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, et al. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer. *Clin Nutr.* 2021;40(5):2898-2913.
65. Choi A, Park I, Lee HS, Chung J, Kim MJ, Park YS. Usefulness of complete blood count parameters to predict poor outcomes in cancer patients with febrile neutropenia presenting to the emergency department. *Ann Med.* 2022;54(1):599-609.
66. Lyman GH, Abella E, Pettengell R. Risk factors for febrile neutropenia among patients with cancer receiving chemotherapy: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2014;90(3):190-199.

67. Min SY, Baek SK, Maeng CH, et al. Risk factors of febrile neutropenia in early breast cancer patients receiving anthracycline-based chemotherapy. *Clin Oncol*. 2020;5:1763.
68. Klastersky J. Management of fever in neutropenic patients with different risks of complications. *Clin Infect Dis*. 2004;39(Suppl 1):S32-S37.
69. Wondm SA, Tarekegn GY, Dagne FN, Dagne SB, Moges TA, Zeleke TK, et al. Clinical Outcome of Febrile Neutropenia and Associated Factors Among Adult Patients with Cancer Treated at Ethiopian Oncology Centers: A Retrospective Observational Study. *Oncol Ther*. 2025;13(3):711-734.
70. Borgeaud M, Perano S, Addeo A, Tsantoulis P. Rates of febrile neutropenia and its causes in the real world. *Future Oncology*. 2024;20(29):2203-2212.
71. 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):1061-1065.
72. Azerefegne EF, Azibte GT, Bekele FS, Kotiso KS, Abera BM, Molla BA, et al. Clinical profile, treatment, and outcomes of febrile neutropenia in hematologic disorders: a look at 30-day mortality predictors. *Sci Rep*. 2025;15(1):23905.
73. Markussen DL, Ebbesen M, Serigstad S, Knoop ST, Ritz C, Bjørneklett R, et al. The diagnostic utility of microscopic quality assessment of sputum samples in the era of rapid syndromic PCR testing. *Microbiol Spectr*. 2023;11(5):e0300223.
74. Puerta-Alcalde P, O'Keefe J, Woolstencroft R, Kaul S, López N, Cronin K, et al. *Clostridioides difficile* infection and recurrence in cancer patients (CIRCA): A multicentre, international study. *Int J Infect Dis*. 2025;153:107785.
75. Chumbita M, Peyrony O, Teijón-Lumbreras C, Monzó-Gallo P, Aiello TF, Gallardo-Pizarro A, et al. Current microbiological testing approaches and documented infections at febrile neutropenia onset in patients with hematologic malignancies. *Int J Infect Dis*. 2024;147:107183. Erratum in: *Int J Infect Dis*. 2025;153:107848.
76. Ungaro R, Mikulska M. The skin and soft tissue infections in hematological patients. *Curr Opin Infect Dis*. 2020;33(2):101-109.
77. Lyman GH, Michels SL, Reynolds MW, Barron R, Tomic KS, Yu J. Risk of mortality in patients with cancer who experience febrile neutropenia. *Cancer*. 2010;116(23):5555-5563.
78. Makhani SS, Abro C, Ketineni S, Zhu X, Prakash V, Agarwal I, et al. Inpatient Burden and Clinical Outcomes of Febrile Neutropenia in Cancer Patients: A National Inpatient Sample Database Analysis. *Blood*. 2022;140 (Suppl 1): 5154–5155.
79. Gaddipati G, Mensah B, Malak Bilalaga M, Sainatham C, Singh T, Singh S, et al. Inpatient Burden and Outcomes of Neutropenic Fever in Cancer Patients: A Study Using the National Inpatient Database Sample from 2016- 2020. *Blood*. 2024;144 (Suppl 1): 7687.

80. Kaya T, Dilek A, Ozaras R, Balcik OS, Leblebicioglu H. COVID 19 and febrile neutropenia: Case report and systematic review. *Travel Med Infect Dis.* 2022;47:102305.
81. Dale DC, Crawford J, Klippel Z, Reiner M, Osslund T, Fan E, et al. A systematic literature review of the efficacy, effectiveness, and safety of filgrastim. *Support Care Cancer.* 2018;26(1):7-20.
82. Tsuchihashi K, Ito M, Okumura Y, Nio K, Ozaki Y, Nishio H, et al. Therapeutic use of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) in patients with febrile neutropenia: a comprehensive systematic review for clinical practice guidelines for the use of G-CSF 2022 from the Japan Society of Clinical Oncology. *Int J Clin Oncol* 2024;29(6):700–705.
83. Cui Y, Liu X, Feng S. Clinical Characteristics and Optimization of Empirical Antimicrobial Therapy for Febrile Neutropenia in Patients With Hematologic Malignancies. *Infect Drug Resist.* 2025;18:715-729.
84. Dimitrijević J, Čalamać M, Đurmez O, Krstić D, Stojanović M. Serum Albumin as a Prognostic Biomarker for Febrile Neutropenia Outcome and Complications: A Prospective Observational Trial. *Clin Med Insights Oncol.* 2024;18:11795549241281330.
85. Dimitrijević J, Čalamać M, Đurmez O, Stojanović M. Mean Platelet Volume-to-Albumin Ratio as a Predictor of Mortality in Patients with Febrile Neutropenia: An Observational Study. *Medicina (Kaunas).* 2025;61(4):601.
86. Chaftari P, Chaftari AM, Hachem R, Yeung SJ, Dagher H, Jiang Y, et al. The role of procalcitonin in identifying high-risk cancer patients with febrile neutropenia: A useful alternative to the multinational association for supportive care in cancer score. *Cancer Med.* 2021;10(23):8475-8482.
87. Bhardwaj PV, Emmich M, Knee A, Ali F, Walia R, Roychowdhury P, et al. Use of MASCC score in the inpatient management of febrile neutropenia: a single-center retrospective study. *Support Care Cancer.* 2021;29(10):5905-5914.
88. Combariza JF, Lombana M, Pino LE, Arango M. C-reactive protein and the MASCC risk index identify high-risk patients with febrile neutropenia and hematologic neoplasms. *Support Care Cancer.* 2015;23(4):1009-1013.
89. Carcò D, Markovic U, Castorina P, Iachelli V, Pace T, Guardo P, et al. C-Reactive Protein Monitoring and Clinical Presentation of Fever as Predictive Factors of Prolonged Febrile Neutropenia and Blood Culture Positivity after Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation—Single-Center Real-Life Experience. *J Clin Med.* 2022; 11(2):312.
90. Moustafa R, Albouni T, Aziz G. The role of procalcitonin and presepsin in the septic febrile neutropenia in acute leukemia patients. *PLoS One.* 2021;16(7):e0253842.
91. Yang M, Choi SJ, Lee J, et al. Serum procalcitonin as an independent diagnostic markers of bacteremia in febrile patients with hematologic malignancies. *PLoS One.* 2019;14(12):e0225765.
92. Verlinden A, De Vroey V, Goossens H, Roelant E, Van De Velde AL, Berneman ZN, et al. Comparison of the Power of Procalcitonin and C-Reactive Protein to Discriminate between

Different Aetiologies of Fever in Prolonged Profound Neutropenia: A Single-Centre Prospective Observational Study. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2019;11(1):e2019023.

93. Shilpakar R, Paudel BD, Neupane P, Shah A, Acharya B, Dulal S, et al. Procalcitonin and C-Reactive Protein As Markers of Bacteremia in Patients With Febrile Neutropenia Who Receive Chemotherapy for Acute Leukemia: A Prospective Study From Nepal. *J Glob Oncol.* 2019;5:1-6.
94. Michel CS, Teschner D, Wagner EM, Theobald M, Radsak MP. Diagnostic value of sTREM-1, IL-8, PCT, and CRP in febrile neutropenia after autologous stem cell transplantation. *Ann Hematol.* 2017;96(12):2095-2101.
95. Cerasi S, Leardini D, Lisanti N, Belotti T, Pierantoni L, Zama D, et al. The role of presepsin in pediatric patients with oncological and hematological diseases experiencing febrile neutropenia. *Sci Rep.* 2023;13(1):6464. Erratum in: *Sci Rep.* 2023;13(1):10356.
96. Haeusler GM, Carlesse F, Phillips RS. An updated systematic review and meta-analysis of the predictive value of serum biomarkers in the assessment of fever during neutropenia in children with cancer. *Pediatr Infect Dis J.* 2013;32(10):e390-e396.
97. Lin SG, Hou TY, Huang DH, He SY, Lin YD, Zhang LY, Hsieh PS. Role of procalcitonin in the diagnosis of severe infection in pediatric patients with fever and Neutropenia--a systemic review and meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J.* 2012;31(10):e182-e188.
98. Torrella Esteban P, Rodríguez Rojas C, Wikström Fernández S, Murillo Herrera A, Garrido Orta P, Montoro Jorquera E, et al. Usefulness of mid-regional pro-adrenomedullin for stratifying risk in emergency department patients with solid tumors attended for febrile neutropenia secondary to chemotherapy. *Emergencias.* 2024;36(6):417-424.
99. Phillips RS, Wade R, Lehrnbecher T, Stewart LA, Sutton AJ. Systematic review and meta-analysis of the value of initial biomarkers in predicting adverse outcome in febrile neutropenic episodes in children and young people with cancer. *BMC Med.* 2012;10:6.
100. Schuetz P, Wirz Y, Sager R, Christ-Crain M, Stolz D, Tamm M, et al. Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on mortality in acute respiratory infections: a patient level meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2018;18(1):95-107.
101. Becker KL, Snider R, Nylen ES. Procalcitonin in sepsis and systemic inflammation: a harmful biomarker and a therapeutic target. *Br J Pharmacol.* 2010;159(2):253-264.
102. Jekarl DW, Lee S, Kim M, Kim Y, Woo SH, Lee WJ. Procalcitonin as a prognostic marker for sepsis based on SEPSIS-3. *J Clin Lab Anal.* 2019;33(9):e22996.
103. Tan M, Lu Y, Jiang H, Zhang L. The diagnostic accuracy of procalcitonin and C-reactive protein for sepsis: A systematic review and meta-analysis. *J Cell Biochem.* 2019;120(4):5852-5859.
104. Zaki HA, Bensliman S, Bashir K, Iftikhar H, Fayed MH, Salem W, et al. Accuracy of procalcitonin for diagnosing sepsis in adult patients admitted to the emergency department: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev.* 2024;13(1):37.

105. Chuang CL, Yeh HT, Niu KY, Chen CB, Seak CJ, Yen CC. Diagnostic performances of procalcitonin and C-reactive protein for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Emerg Med.* 2025;32(4):248-258.
106. Carnino L, Betteto S, Loiacono M, Chiappella A, Giacobino A, Ciuffreda L, et al. Procalcitonin as a predictive marker of infections in chemoinduced neutropenia. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2010;136(4):611-615.
107. Delèveaux I, André M, Colombier M, Albuissou E, Meylheuc F, Bègue RJ, et al. Can procalcitonin measurement help in differentiating between bacterial infection and other kinds of inflammatory processes? *Ann Rheum Dis.* 2003;62(4):337-340.
108. Sakr Y, Sponholz C, Tuche F, Brunkhorst F, Reinhart K. The role of procalcitonin in febrile neutropenic patients: review of the literature. *Infection.* 2008;36(5):396-407.
109. Uys A, Rapoport BL, Fickl H, Meyer PW, Anderson R. Prediction of outcome in cancer patients with febrile neutropenia: comparison of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer risk-index score with procalcitonin, C-reactive protein, serum amyloid A, and interleukins-1beta, -6, -8 and -10. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2007;16(6):475-483.
110. Yadav S, Mathew R, Sahu AK, Jamshed N, Mohindra R, Aggarwal P, et al. Prognostic Value of Serum Procalcitonin Levels in Patients With Febrile Neutropenia Presenting to the Emergency Department. *J Emerg Med.* 2021;60(5):641-647.
111. Ahn S, Lee YS, Lim KS, Lee JL. Adding procalcitonin to the MASCC risk-index score could improve risk stratification of patients with febrile neutropenia. *Support Care Cancer.* 2013;21(8):2303-2308.
112. Arends J, Strasser F, Gonella S, Solheim TS, Madeddu C, Ravasco P, et al. Cancer cachexia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *ESMO Open.* 2021;6(3):100092.
113. Martin L, Senesse P, Gioulbasanis I, Antoun S, Bozzetti F, Deans C, et al. Diagnostic criteria for the classification of cancer-associated weight loss. *J Clin Oncol.* 2015;33(1):90-99. Erratum in: *J Clin Oncol.* 2015;33(7):814.
114. Jellinge ME, Henriksen DP, Hallas P, Brabrand M. Hypoalbuminemia is a strong predictor of 30-day all-cause mortality in acutely admitted medical patients: a prospective, observational, cohort study. *PLoS One.* 2014;9(8):e105983.
115. Akirov A, Masri-Iraqi H, Atamna A, Shimon I. Low Albumin Levels Are Associated with Mortality Risk in Hospitalized Patients. *Am J Med.* 2017;130(12):1465.e11-1465.e19.
116. Parikh R, Mathai A, Parikh S, Chandra Sekhar G, Thomas R. Understanding and using sensitivity, specificity and predictive values. *Indian J Ophthalmol.* 2008;56(1):45-50.
117. Sereaphinan C, Kanchanasuwan S, Julamanee J. Mortality-associated clinical risk factors in patients with febrile neutropenia: A retrospective study. *IJID Reg.* 2021;1:5-11.

118. Korniluk A, Koper-Lenkiewicz OM, Kamińska J, Kemonia H, Dymicka-Piekarska V. Mean Platelet Volume (MPV): New Perspectives for an Old Marker in the Course and Prognosis of Inflammatory Conditions. *Mediators Inflamm.* 2019;2019:9213074.
119. Forrest LM, McMillan DC, McArdle CS, Angerson WJ, Dunlop DJ. Evaluation of cumulative prognostic scores based on the systemic inflammatory response in patients with inoperable non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer.* 2003;89(6):1028-1030.
120. Proctor MJ, Morrison DS, Talwar D, Balmer SM, Fletcher CD, O'Reilly DS, et al. A comparison of inflammation-based prognostic scores in patients with cancer. A Glasgow Inflammation Outcome Study. *Eur J Cancer.* 2011;47(17):2633-2641.
121. Hacker UT, Hasenclever D, Baber R, Linder N, Busse H, Obermannova R, et al. Modified Glasgow prognostic score (mGPS) is correlated with sarcopenia and dominates the prognostic role of baseline body composition parameters in advanced gastric and esophagogastric junction cancer patients undergoing first-line treatment from the phase III EXPAND trial. *Ann Oncol.* 2022;33(7):685-692.
122. Tang Q, Li X, Sun CR. Predictive value of serum albumin levels on cancer survival: a prospective cohort study. *Front Oncol.* 2024;14:1323192.
123. Kim MH, Ahn JY, Song JE, Choi H, Ann HW, Kim JK, et al. The C-Reactive Protein/Albumin Ratio as an Independent Predictor of Mortality in Patients with Severe Sepsis or Septic Shock Treated with Early Goal-Directed Therapy. *PLoS One.* 2015;10(7):e0132109. Erratum in: *PLoS One.* 2019;14(11):e0225620.
124. Karampela I, Chrysanthopoulou E, Simitsis P, Skyllas G, Christodoulatos GS, Antonakos G, et al. *Europ Resp Jour* 2020;56(64): 2751.
125. Turcato G, Zaboli A, Sibilio S, Brigo F. Prognostic role of albumin, lactate-to-albumin ratio and C-reactive protein-to-albumin ratio in infected patients. *Am J Emerg Med.* 2024;78:42-47.

SPISAK SKRAĆENICA

FN - febrilna neutropenija

ESMO - Evropsko udruženje medikalnih onkologa (eng. *European Society for Medical Oncology*)

NCCN - Mreža nacionalnih onkoloških udruženja Sjedinjenih Američkih Država (eng. *National Comprehensive Cancer Network*)

CDC - Central za kontrolu i prevenciju bolesti Sjedinjenih Američkih Država (eng. *Central for Disease Control and Prevention*)

DPD - dihidropirimidin-dehidrogenaza

CAR-T cell - himera antigen receptor T ćelija (eng. *Chimeric Antigen Receptor T-cell*)

IDSA - Udruženje infektologa Sjedinjenih Američkih Država (eng. *The Infectious Disease Society of America*)

HSV - Herpes simpleks virus

VZV - Varičela zoster virus

MASCC - Međunardono udruženje za suportivnu terapiju obolelih od malignih bolesti (eng. *Multinational Association for Supportive Care in Cancer*)

CISNE - Indeks kliničke procene stabilne febrilne neutropenije (eng. *Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia*)

ASCO - Američko udruženje kliničkih onkologa (eng. *American Society of Clinical Oncology*)

SAD - Sjedinjene Američke Države

CSFs - faktori stimulacije kolonija (eng. *Colony stimulating factors*)

G-CSF - faktor stimulacija rasta granulocitnih kolonoja (eng. *Granulocyte colony stimulating factor*)

CRP - C-reaktivni protein

PCT - prokalcitonin

IL-6 - interleukin-6

IL-10 - interleukin-10

TLRs - receptori slični Toll-u (eng. *Toll-like receptors*)

TLR-2 - receptor sličan Toll-u 2 (eng. *Toll-like receptors 2*)

CD - klaster diferencijacije (eng. *Cluster of differentiation*)

CD64 - klaster diferencijacije 64 (eng. *Cluster of differentiation 64*)

CD163 - klaster diferencijacije 163 (eng. *Cluster of differentiation 163*)

mikro RNK - mikro ribonukleinska kiselina

SNP- eng. *Single nucleotide polymorphism*

TNF alfa - faktor tumorske nekroze alfa (eng. *Tumor necrosis factor alpha, TNF- α*)

IL-1 - interleukin -1

PPV - pozitivna prediktivna vrednost

Pre-PCT- pre-prokalcitonin

TREM-1 - receptor izražen na mijeloidnim ćelijama 1 (eng. *Trigger receptor on myeloid cells – 1*)

TLR-4 - receptor sličan Toll-u 4 (eng. *Toll-like receptors 4*)

CD14 - klaster diferencijacije 14 (eng. *Cluster of differentiation 14*)

LPS - lipopolisaharid

MPV - srednja zapremina trombocita (eng. *Mean platelet volume*)

SIRS - sindrom sistemskog inflamatornog odgovora (eng. *Systemic inflammatory response syndrome, SIRS*)

CTCAE - eng. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*

ROC kriva - eng. *Receiver operating characteristic curve, ROC*

AUC - površina ispod krive (eng. *Area under the curve*)

Sn - senzitivnost

Sp - specifičnost

NPV - negativna prediktivna vrednost

ECOG - Istočna kooperativna onkološka grupa (eng. *Eastern Cooperative Oncology Group*)

ABN – apsolutni broj neutrofilnih granulocita

Spp - vrsta (lat. *Species*)

IP – interval poverenja

ARDS – Akutni respiratorni distress sindrom (eng. *Acute respiratory distress syndrome*)

Publikovani radovi iz teze

1. Dimitrijević J, Čalamać M, Đurmez O, Stojanović M. PCT-to-albumin ratio and CRP-to-albumin ratio as predictors of febrile neutropenia complications: a prospective observational trial. *Support Care Cancer* 2025;33(4):262. doi:10.1007/s00520-025-09329-5 **M21a IF 3.4**
2. Dimitrijević J, Čalamać M, Đurmez O, Stojanović M. Mean Platelet Volume-to-Albumin Ratio as a Predictor of Mortality in Patients with Febrile Neutropenia: An Observational Study. *Medicina (Kaunas)*. 2025; 61(4):601. doi:10.3390/medicina61040601 **M21 IF 2.8**
3. Dimitrijević J, Čalamać M, Đurmez O, Krstić D, Stojanović M. Serum Albumin as a Prognostic Biomarker for Febrile Neutropenia Outcome and Complications: A Prospective Observational Trial. *Clinical Medicine Insights: Oncology* 2024;18 :11795549241281330. doi:10.1177/11795549241281330 **M22 IF 2.1**
4. Dimitrijević J, Stojanović M. Prophylaxis and management of chemotherapy-induced febrile neutropenia: the role of myeloid growth factors. *MedPodml* 2022;73(2):1-5. doi:10.5937/mp73-36780 **M52**

BIOGRAFIJA AUTORA

Dr Jelena (Borislav) Dimitrijević rođena je 19.12.1979. godine u Beogradu. Diplomirala je na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu 2006. godine sa prosečnom ocenom 9,86. Specijalistički ispit iz Interne medicine položila je 28.06.2016. godine na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu sa odličnom ocenom. Od maja 2007. godine zaposlena je na Klinici za internističku onkologiju, Instituta za onkologiju i radiologiju Srbije.

Rad uže specijalizacije iz onkologije “Trajanje i karakteristike febrilne neutropenije kod pacijentkinja sa karcinomom dojke lečenih na Institutu za onkologiju i radiologiju Srbije hemioterapijom umerenog rizika za razvoj febrilne neutropenije “odbranila je 2021. godine na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu, mentor N. Sav, dr Snežana Bošnjak. Izabrana za kliničkog asistenta na predmetu Klinička onkologija sa radioterapijom, Medicinskog fakulteta u Beogradu marta 2023. godine.

Autor je i koautor više stručnih i naučnih radova. Koautor je nekoliko poglavlja u 2 udžbenika namenjenim studentima integrisanih akademskih studija medicine i za posle diplomsko usavršavanje lekara. Koautor je Nacionalnog vodiča dobre kliničke prakse “Tromboprofilaksa i lečenje venskog tromboembolizma kod pacijenata sa malignitetom“ kao i nekoliko brošura za pacijente iz raznih tema suportivne onkologije i onkologije.

Dr Jelena Dimitrijević je dugogodišnji aktivni član Designated Centre Task Force, pod okriljem Evropskog udruženja medikalnih onkologa (eng. European Society for Medical Oncology, ESMO) koje se aktivno bavi intergacijom suportivne onkologije u svakodnevnu onkološku praksu

Изјава о ауторству

Име и презиме аутора др Јелена Димитријевић

Број индекса МФ01/12

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

„Предиктивна вредност серумских биомаркера у процени клиничког исхода фебрилне неутропеније изазване хемиотерапијом код онколошких пацијената“

- резултат сопственог истраживачког рада;
- да дисертација у целини ни у деловима није била предложена за стицање друге дипломе према студијским програмима других високошколских установа;
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио/ла интелектуалну својину других лица.

У Београду, 21.01. 2026.године

Потпис аутора

**Изјава о истоветности штампане и електронске верзије
докторског
рада**

Име и презиме аутора др Јелена Димитријевић

Број индекса МФ01/12

Студијски програм Медицинска фармакологија

Наслов рада

**„Предиктивна вредност серумских биомаркера у процени клиничког исхода фебрилне
неутропеније изазване хемиотерапијом код онколошких пацијената“**

Ментор Ванредни Проф. др сци мед Марко Стојановић

Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла ради похрањивања у **Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду**.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског назива доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

У Београду, 21.01. 2026.године

Потпис аутора

Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

„Предиктивна вредност серумских биомаркера у процени клиничког исхода фебрилне неутропеније изазване хемиотерапијом код онколошких пацијената“

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду и доступну у отвореном приступу могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство (CC BY)

2. Ауторство – некомерцијално (CC BY-NC)

3. Ауторство – некомерцијално – без прерада (CC BY-NC-ND)

4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима (CC BY-NC-SA)

5. Ауторство – без прерада (CC BY-ND)

6. Ауторство – делити под истим условима (CC BY-SA)

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци.

Кратак опис лиценци је саставни део ове изјаве).

У Београду, 21.01.2026.године

Потпис аутора

1. **Ауторство.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце, чак и у комерцијалне сврхе. Ово је најслободнија од свих лиценци.
2. **Ауторство – некомерцијално.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела.
3. **Ауторство – некомерцијално – без прерада.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела. У односу на све остале лиценце, овом лиценцом се ограничава највећи обим права коришћења дела.
4. **Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада.
5. **Ауторство – без прерада.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела.
6. **Ауторство – делити под истим условима.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада. Слична је софтверским лиценцама, односно лиценцама отвореног кода.