



Original breve

Interpretación metodológica de análisis por subgrupos según el subtipo histológico para toripalimab perioperatorio en cáncer de pulmón no microcítico resecable

Manuel David Gil-Sierra*, Elisa Pizarro-Barron y María del Pilar Briceño-Casado

Servicio de Farmacia, Hospital Universitario de Puerto Real, Puerto Real, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 6 de mayo de 2025

Aceptado el 27 de octubre de 2025

On-line el xxxx

Palabras clave:

Toripalimab

Cáncer de pulmón

Histología comparativa

Resultado de tratamiento

Interpretación estadística de datos

RESUMEN

Objetivo: el estudio pivotal sobre toripalimab perioperatorio en cáncer de pulmón no microcítico resecable presentó diferencias poblacionales según el subtipo histológico frente a los demás esquemas immunoterápicos, generando dudas sobre su posicionamiento terapéutico. El objetivo es realizar una interpretación metodológica del análisis por subgrupos según el subtipo histológico de toripalimab perioperatorio en cáncer de pulmón no microcítico resecable.

Método: se utilizó una herramienta validada sobre aplicabilidad del análisis por subgrupos con 2 partes: cuestiones preliminares para descartar directamente los análisis sin condiciones mínimas relevantes y un *checklist*. Este *checklist* valoró la asociación estadística, la plausibilidad biológica y la consistencia de los resultados de los subgrupos, relacionando estos criterios con recomendaciones sobre su aplicabilidad.

Resultados: la cuestión preliminar sobre diferencias de efecto entre subgrupos ($p(i) < 0,1$) tuvo respuesta negativa, por lo que el *checklist* no fue aplicado debido al descarte directo. Aunque el *checklist* hubiera sido aplicado, el criterio de asociación estadística habría obtenido una valoración «nula» por ausencia de diferencias estadísticamente significativas. La plausibilidad biológica habría alcanzado una valoración «probable» por histología no escamosa como factor pronóstico negativo. La consistencia habría sido valorada como «nula» por la ausencia de heterogeneidad entre subgrupos en estudios similares.

Conclusiones: esta interpretación metodológica recomendó no aplicar los resultados de los subgrupos según histología para toripalimab perioperatorio en cáncer de pulmón no microcítico resecable, evitando descartar su uso en el subgrupo no escamoso.

© 2025 Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (S.E.F.H). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Methodological interpretation of subgroup analysis by histological subtype for perioperative toripalimab in resectable non-small-cell lung cancer

ABSTRACT

Keywords:

Toripalimab

Lung cancer

Comparative histology

Treatment outcome

Statistical interpretation of data

Objective: Pivotal study on perioperative toripalimab in resectable non-small-cell lung cancer showed population differences by histological subtype compared with other immunotherapy regimens, raising doubts about therapeutic positioning. The aim of this study was to interpret the methodological analysis by subgroups according to histological subtype of perioperative toripalimab in resectable non-small-cell lung cancer.

Methods: Validated subgroup analysis applicability tool was used. This tool had two parts: preliminary questions to directly rule out analysis without relevant minimum conditions, and checklist. This checklist assessed statistical association, biological plausibility and consistency of subgroup results, and related these criteria to recommendations on applicability.

Results: Preliminary question regarding differences in effect between subgroups $p(i) < 0.1$ was answered negatively, and checklist was not applied due to direct discard. Even if the checklist had been applied, statistical association criterion would have been rated 'null' due to absence of statistically significant differences. Biological plausibility would have been rated 'probable' due to non-squamous histology being a negative prognostic factor. Consistency would have been rated 'null' for absence of heterogeneity between subgroups in similar studies.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mangilsie@yahoo.com (M. D. Gil-Sierra).

Conclusions: This methodological interpretation recommended against applying histology-based subgroup results for perioperative toripalimab in resectable non-small-cell lung cancer, avoiding ruling out the use of toripalimab in the non-squamous subgroup.

© 2025 Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (S.E.F.H). Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La quimioterapia adyuvante tras resección quirúrgica ha sido el tratamiento estándar para el abordaje del cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) resecable durante años¹. La irrupción de la inmunoterapia en este contexto supuso un avance significativo. Por ejemplo, el uso de pembrolizumab como terapia adyuvante demostró incrementar la supervivencia libre de enfermedad en el CPNM resecable en estadio IB–IIIA².

Posteriormente, se evaluó el uso de la inmunoterapia perioperatoria en el CPNM resecable. El abordaje perioperatorio plantea el uso de fármacos tanto de forma previa a la intervención quirúrgica como posteriormente. Varios ensayos clínicos fase III, aleatorizados, han analizado los resultados de esquemas con inhibidores de los puntos de control inmunitario en este escenario clínico^{3–6}. El beneficio obtenido por estas combinaciones resulta interesante, asociándose con incrementos en la supervivencia libre de evento.

El posicionamiento terapéutico de los diferentes regímenes inmunoterápicos perioperatorios en el CPNM resecable exige estudios que comparen indirectamente las diferentes alternativas terapéuticas⁷. Además, son necesarios análisis que determinen si estos ensayos clínicos presentan características y poblaciones comparables, o si, por el contrario, deben rechazarse estas comparaciones indirectas⁸. Existen biomarcadores como el ligando 1 de muerte programada (PD-L1, del inglés *programmed death-ligand 1*) o características de los pacientes como el número de ganglios linfáticos y la extensión de la enfermedad, que deben ser considerados para realizar las valoraciones de las diferentes terapias. Un tratamiento podría mostrar una eficacia diferente respecto a los demás, por ejemplo, niveles más altos de expresión de PD-L1 o en un estadio más temprano de la enfermedad.

El estudio Neotorch valora el uso perioperatorio de toripalimab en el CPNM resecable⁶. Este ensayo clínico presenta diferencias en la población reclutada con respecto a los demás esquemas inmunoterápicos perioperatorios evaluados. La histología escamosa estuvo presente en un 78% de los pacientes del ensayo Neotorch, frente al 43–50% de casos en el resto de estudios. Esta heterogeneidad podría ser considerada un sesgo al comparar las distintas combinaciones inmunoterápicas perioperatorias en el CPNM resecable, teniendo en cuenta la influencia que pueden tener los subtipos histológicos en el pronóstico de la enfermedad⁹. Profundizar en los resultados según el subtipo histológico podría facilitar el posicionamiento terapéutico en este contexto clínico. De esta manera, se podría evitar que malas interpretaciones de datos de los subgrupos influyan negativamente en la toma de decisiones clínicas.

El análisis por subgrupos evalúa los datos obtenidos de una intervención sanitaria en distintas subpoblaciones en función de un factor¹⁰. Su aplicación debe realizarse con cautela, ya que lleva inherente un aumento de la incertidumbre¹¹. Por una parte, las determinaciones adicionales incrementan la posibilidad de detectar diferencias aparentes realmente inexistentes (error α). Por otra, las redistribuciones de pacientes en los subgrupos de menor tamaño muestral pueden impedir detectar diferencias reales (error β). Por ello, el manejo del análisis por subgrupos requiere ser sistemático antes de tomar decisiones clínicas o posicionamientos terapéuticos.

El objetivo de este trabajo es interpretar metodológicamente el análisis por subgrupos según el subtipo histológico, en el estudio Neotorch sobre uso perioperatorio de toripalimab en CPNM resecable.

Métodos

La interpretación sistemática del análisis por subgrupos, según el subtipo histológico, se realizó mediante una herramienta validada (Gil-Sierra et al.) que facilita la aplicabilidad de los datos de subgrupos en la práctica clínica¹². Esta herramienta presenta 2 partes diferenciadas: las cuestiones preliminares, destinadas a determinar si el análisis por subgrupos abordado reúne condiciones mínimas relevantes, y un checklist.

Las cuestiones preliminares abordan el nivel de evidencia del estudio con análisis de los subgrupos, la relevancia clínica de la variable evaluada, la diferencia de efecto entre los subgrupos y la presencia del factor determinante del análisis antes de la intervención sanitaria. La respuesta positiva a todas las cuestiones preliminares permite seguir desarrollando el checklist. Sin embargo, la respuesta negativa de alguna de estas cuestiones preliminares indica el descarte directo de la aplicación del análisis por subgrupos sin entrar en la realización del checklist. De esta manera, se evitaría valorar rápidamente la aplicación de un análisis por subgrupos que ni siquiera reúne unas condiciones mínimas relevantes.

La segunda parte, correspondiente al checklist, evalúa un conjunto de criterios: la asociación estadística del análisis por subgrupos, la plausibilidad biológica de las diferencias encontradas en los subgrupos y la consistencia entre datos de estudios similares. El criterio de asociación estadística se subdivide, asimismo, en la valoración de $p(i)$ (p interacción) para medir la probabilidad de que las diferencias entre los subgrupos puedan atribuirse al azar en la pree especificación del análisis por subgrupos, en los tamaños muestrales, en la cantidad de factores evaluados y en el resultado global del estudio. El valor de $p(i)$ fue cuantificado en aquellos casos en los que no se proporcionó el dato, usando la calculadora de subgrupos de Primo et al.¹³.

El checklist relacionó una puntuación con una valoración de los criterios de asociación estadística, con la plausibilidad biológica y con la consistencia de resultados. Estas asociaciones fueron las siguientes: probable (+3 puntos), posible (+2), dudosa (0) y nula (−3). La propia herramienta dispone de una guía con una serie de aclaraciones y comentarios para facilitar la asignación de las puntuaciones en la valoración de los criterios. El sumatorio global de estas puntuaciones determina una recomendación sobre la aplicación de los datos de los subgrupos en la toma de decisiones clínicas. Las puntuaciones más altas se corresponden con mayor grado de fiabilidad: probable (9–7 puntos), con la aplicabilidad de resultados por subgrupos hasta publicación de otro ECA confirmatorio; posible (5–6 puntos), con la aplicabilidad cautelosa ante la escasa tolerancia del fármaco, la dificultad de utilización o el coste de opciones terapéuticas; dudosa (3–4 puntos), con negación de aplicación salvo excepciones; y nula (<3 puntos), con rechazo de la aplicación del análisis por subgrupos.

Resultados

De las 4 cuestiones preliminares de la herramienta sobre las condiciones mínimas, 3 presentaron una respuesta positiva. El análisis por subgrupos fue desarrollado en un estudio del nivel más alto de evidencia científica, pues el ensayo Neotorch es un ensayo clínico aleatorizado fase III. Por otra parte, la variable considerada en el análisis por subgrupos es relevante, siendo seleccionada la supervivencia libre de evento (SLE). Esta variable se definió como el tiempo desde la

aleatorización hasta la progresión de la enfermedad que genere incapacidad para operar, la progresión posoperatoria, la recurrencia local o metastásica, o la muerte. Asimismo, el factor evaluado en el análisis por subgrupos (subtipo histológico) es previo a la administración del fármaco.

Sin embargo, la cuestión preliminar sobre la existencia de diferencia de efecto entre subgrupos $p(i) < 0,1$ tuvo una respuesta negativa. En el ensayo Neotorch $p(i)$ fue descrita con un valor de 0,29 entre los subgrupos según histología⁶. Por tanto, el checklist no fue aplicado por descarte directo. El criterio de asociación estadística habría obtenido una valoración «nula» (-3 puntos) por ausencia de una diferencia estadísticamente significativa entre los subgrupos con histología escamosa y no escamosa. El criterio de plausibilidad biológica habría alcanzado una valoración «probable» (+3 puntos), ya que podría existir una hipótesis basada en la literatura previa. Existen publicaciones que señalan a la histología no escamosa como un factor de pobre pronóstico⁹. Esto podría ser compatible con el *hazard ratio* (HR) e intervalos de confianza (IC) del subgrupo con histología no escamosa del ensayo Neotorch (HR = 0,54 [IC 95%: 0,26–1,08]), donde se incluye al valor neutro⁶. No obstante, la consistencia habría sido valorada como «nula» (-3 puntos). Otros estudios en los que se evaluó el uso de inmunoterapia perioperatoria no mostraron un valor de $p(i)$ estadísticamente significativo entre los subgrupos con histología escamosa y no escamosa. Para la SLE, se estimó un valor de $p(i) = 0,94$ en el uso perioperatorio de pembrolizumab, de $p(i) = 0,13$ para nivolumab y de $p(i) = 0,91$ para durvalumab (tabla 1). Estos datos respaldarían el rechazo de asumir diferencias entre ambos subgrupos, a pesar de que se observaron peores magnitudes de efecto numérico con respecto al HR en los subgrupos con el subtipo no escamoso en el uso perioperatorio de toripalimab, pembrolizumab y nivolumab. En la tabla 2 se resume la interpretación del análisis por subgrupos según el subtipo histológico del estudio Neotorch.

Discusión

Este trabajo señaló que los resultados por subgrupos según histología para el uso perioperatorio de toripalimab en el CPNM resecable, no deberían aplicarse en favor de los resultados globales. Para ello, se realizó una interpretación metodológica y ordenada de los datos de población con histología escamosa y no escamosa en el ensayo Neotorch, contextualizándola con otros estudios del uso perioperatorio de inmunoterapias en este escenario^{3–6,12}.

Los datos de toripalimab en el subgrupo escamoso mostraron un IC sin atravesar el valor neutro y un menor HR numérico con respecto al subgrupo no escamoso. Sin embargo, no se encontró interacción intergrupal entre los subgrupos de los diferentes subtipos histológicos en el estudio Neotorch⁶. El uso perioperatorio de pembrolizumab y nivolumab en el CPNM resecable también mostró mayores efectos numéricos en el subgrupo escamoso, pero sin una heterogeneidad estadísticamente significativa con respecto al subgrupo no escamoso. Además, el uso de durvalumab muestra una disposición de los subgrupos contraria a la descrita en los anteriores estudios, aunque también sin diferencias intergrupales estadísticamente significativas. Por tanto, la consistencia de ausencia de heterogeneidad entre estos

subgrupos para inmunoterapias con similar mecanismo de acción y contexto clínico, sugieren rechazar, por ahora, la consideración del análisis por subgrupos según histología. A todo esto, habría que añadir que la escasa representación de pacientes con histología no escamosa en cada rama ($N = 45$) del estudio Neotorch dificultaría aún más la aplicabilidad del análisis por subgrupos.

El presente estudio presenta como fortaleza principal la valoración metodológica de análisis por subgrupos, descartando interpretaciones basadas en presunciones arbitrarias. La evaluación sistemática de análisis por subgrupos de ensayos clínicos no suele ser frecuente en la bibliografía, otorgando una ventaja relevante frente a otros trabajos. Una limitación, inherente a la propia naturaleza de los resultados por subgrupos, es la falta de disponibilidad de datos concluyentes procedentes de los ensayos clínicos de los que se nutre nuestra investigación. Además, el esquema perioperatorio inmunoterápico del ensayo Neotorch⁶ se distribuye de la siguiente manera: 3 ciclos neoadyuvantes de toripalimab más quimioterapia previos a cirugía más otro ciclo adyuvante de toripalimab con quimioterapia, seguidos de toripalimab en monoterapia. En cambio, el resto de esquemas perioperatorios inmunoterápicos incluyeron 4 ciclos neoadyuvantes de inmunoterapia más quimioterapia antes de la cirugía, y posteriormente, el agente inmunoterápico en monoterapia como adyuvancia.

El abordaje del análisis por subgrupos requiere la interpretación ordenada de una serie de criterios estadísticos y clínicos relevantes. Existe bibliografía previa en la que se recomienda qué características de los subgrupos deben evaluarse, como la existencia de una explicación razonable del efecto observado por la intervención sanitaria en determinadas subpoblaciones o una secuencia temporal adecuada entre el factor estudiado y el fármaco empleado^{10,12}. De hecho, se ha llegado a detallar la falta de credibilidad que tendría el considerar características superfluas en el análisis de subgrupos, como el signo del zodíaco. No hay que olvidar que el carácter exploratorio que tienen los análisis por subgrupos puede generar una infinidad de hipótesis sin un respaldo fisiopatológico consistente.

Una interpretación inadecuada del análisis por subgrupos en función del subtipo histológico para el tratamiento perioperatorio en el CPNM resecable podría afectar negativamente al posicionamiento terapéutico, produciéndose consecuencias ineficientes como en otras interpretaciones de análisis por subgrupos del ámbito oncohematológico¹⁴. En este caso, se podría pensar erróneamente en descartar el uso de toripalimab en el subgrupo no escamoso. Esto reduciría el número de alternativas terapéuticas para el tratamiento perioperatorio del CPNM resecable, disminuyendo la competencia de precios. De esta manera, se dificultaría la adquisición de fármacos a precios menores y la óptima selección terapéutica. Por tanto, nuestro trabajo puede ser útil para evitar el uso parcial, con intereses particulares, de los resultados por subgrupos histológicos para inmunoterapia en contexto perioperatorio del CPNM resecable.

Aportación a la literatura científica

Análisis metodológico de subgrupos según histología para inmunoterapia perioperatoria en cáncer de pulmón. Estos resultados

Tabla 1

Estimaciones de $p(i)$ entre subgrupos según subtipo histológico a partir de valores de eficacia para la supervivencia libre de evento durante la valoración de consistencia

Estudio (autor y año)	Agente inmunoterápico usado en contexto perioperatorio	Valor de SLE en subgrupo con histología escamosa (hazard ratio e intervalos de confianza)	Valor de SLE en subgrupo con histología no escamosa (hazard ratio e intervalos de confianza)	$p(i)$ entre subgrupos
Heymach et al. (2023) ⁴	Durvalumab	0,71 (IC 95%: 0,49–1,03)	0,69 (IC 95%: 0,48–0,99)	0,91
Wakelee et al. (2023) ³	Pembrolizumab	0,57 (IC 95%: 0,41–0,77)	0,58 (IC 95%: 0,43–0,78)	0,94
Cascone et al. (2024) ⁵	Nivolumab	0,46 (IC 95%: 0,30–0,72)	0,72 (IC 95%: 0,49–1,07)	0,13
Lu et al. (2024) ⁶	Toripalimab	0,35 (IC 95%: 0,23–0,52)	0,54 (IC 95%: 0,26–1,08)	0,29

IC: intervalo de confianza; $p(i)$: p de interacción entre subgrupos; SLE: supervivencia libre de enfermedad.

Tabla 2

Resumen de la interpretación del análisis por subgrupos según el subtipo histológico del estudio Neotorch

Metodología	Criterios	Variable	
		Supervivencia libre de evento	
Herramienta validada (Gil-Sierra et al.) ¹²	Cuestiones preliminares	Nivel de evidencia más alto del estudio con análisis por subgrupos	Sí
		Relevancia clínica clara de variable analizada o de variable primaria subrogada	Sí
		Diferencia de efecto entre los subgrupos para el factor analizado $p(i) < 0,1$	No
		Factor determinante del análisis por subgrupos previo a la intervención sanitaria	Sí
	Checklist		No aplicado
	Asociación estadística (puntuación)		Nula (–3 puntos)
	Plausibilidad biológica (puntuación)		Probable (+3 puntos)
	Consistencia (puntuación)		Nula (–3 puntos)
	Recomendación de aplicación (sumatorio global)		«Nula» por descarte directo de cuestiones preliminares: «no considerar subgrupos»

pueden tener implicaciones en el posicionamiento terapéutico de inmunoterapia perioperatoria.

Responsabilidades éticas

Se cumplieron todas las responsabilidades éticas necesarias en lo referente a autoría y publicación redundante (la protección de personas y animales de investigación, así como el consentimiento informado no fueron necesarios por el diseño del estudio).

Financiación

Los autores declaran que no han recibido financiación.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Declaración de contribución de autoría CRediT

Manuel David Gil-Sierra: Writing – review & editing, Writing – original draft, Visualization, Validation, Supervision, Software, Resources, Project administration, Methodology, Investigation, Funding acquisition, Formal analysis, Data curation, Conceptualization. **Elisa Pizarro-Barron:** Writing – review & editing, Writing – original draft, Visualization, Validation, Supervision, Software, Resources, Project administration, Methodology, Investigation, Funding acquisition, Formal analysis, Data curation, Conceptualization. **Maria del Pilar Briceño-Casado:** Writing – review & editing, Writing – original draft, Visualization, Validation, Supervision, Software, Resources, Project administration, Methodology, Investigation, Funding acquisition, Formal analysis, Data curation, Conceptualization.

Bibliografía

1. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol.* 2008;26(21):3552–3559. doi:10.1200/JCO.2007.13.9030.
2. O'Brien M, Paz-Ares L, Marreaud S, et al. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy for completely resected stage IB–IIIA non-small-cell lung cancer (PEARLS/KEYNOTE-091): an interim analysis of a randomised, triple-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2022;23(10): 1274–1286. doi:10.1016/S1470-2045(22)00518-6.
3. Wakelee H, Liberman M, Kato T, et al. Perioperative pembrolizumab for early-stage non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2023;389(6): 491–503. doi:10.1056/NEJMoa2302983.
4. Heymach JV, Harpole D, Mitsudomi T, et al. Perioperative durvalumab for resectable non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2023;389(18): 1672–1684. doi:10.1056/NEJMoa2304875.
5. Cascone T, Awad MM, Spicer JD, et al. Perioperative nivolumab in resectable lung cancer. *N Engl J Med.* 2024;390(19):1756–1769. doi:10.1056/NEJMoa2311926.
6. Lu S, Zhang W, Wu L, et al. Perioperative toripalimab plus chemotherapy for patients with resectable non-small cell lung cancer: the Neotorch randomized clinical trial. *JAMA.* 2024;331(3):201–211. doi:10.1001/jama.2023.24735.
7. Mei T, Zhou Q, Gong Y. Comparison of the efficacy and safety of perioperative immunochemotherapeutic strategies for resectable non-small cell lung cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2024;36(2):107–118. doi:10.1016/j.clon.2023.12.006.
8. Ortega A, Fraga MD, Alegre-del-Rey EJ, et al. A checklist for critical appraisal of indirect comparisons. *Int J Clin Pract.* 2014;68(10):1181–1189. doi:10.1111/ijcp.12487.
9. Khan OA, Fitzgerald JJ, Field ML, et al. Histological determinants of survival in completely resected T1–2N1M0 non small cell cancer of the lung. *Ann Thorac Surg.* 2004;77(4):1173–1178. doi:10.1016/j.athoracsur.2003.08.080.
10. Sun X, Ioannidis JPA, Agoritsas T, Alba AC, Guyatt G. How to use a subgroup analysis: users' guide to the medical literature. *JAMA.* 2014;311(4):405–411. doi:10.1001/jama.2013.285063.
11. Brookes ST, Whitley E, Peters TJ, Mulheran PA, Egger M, Davey Smith G. Subgroup analyses in randomised controlled trials: quantifying the risks of false-positives and false-negatives. *Health Technol Assess.* 2001;5(33): 1–56. doi:10.3310/hta5330.
12. Gil-Sierra MD, Fénix-Caballero S, Abdel Kader-Martin L, et al. Checklist for clinical applicability of subgroup analysis. *J Clin Pharm Ther.* 2020;45(3):530–538. doi:10.1111/jcpt.13102.
13. Primo J, Escrig J. Metasurv: calculadora Excel para metaanálisis de supervivencia; 2008 [consultado 01 May 2025]. Disponible en: https://www.google.es/search?q=primo+j+metasurv+redcaspe&sca_esv=a4c5c968ead58a07&ei=nkGNZ9OBCMSigPzLWRyAk&ved=0ahUKEwjTyPHmvokLAXve0AIHHcxabJkQ4dUDCBA&uact=5&oq=primo+j+metasurv+redcaspe&gs_lp=Egxn3Mtd16LNlcnAiGXByaW1vIGogbVV0YXN1cnYgcmVky2FzGUyBRAhGKABMgUQIRigAUjpHVAWP4ccAB4AJABAjgBrAKgAbEOqgEHMC44LjEuMbgBA8gBAPgBAZgCCqAC4w7CAggQABiABBiBMICBxAhGKABGAqYAwCSBwcwLjguMS4xoAffIA&client=gws-wiz-serp
14. Gil-Sierra MD, Briceño-Casado MDP, Sánchez-Hidalgo M. Clinical and pharmacoeconomic impact of subgroup analysis in onco-hematological patients. *Support Care Cancer.* 2022;30(5):3761–3772. doi:10.1007/s00520-022-06823-y.