

# Prognostička vrijednost omjera hemoglobina i širine distribucije eritrocita u bolesnika s difuznim B velikostaničnim limfomom

---

**Arambašić, Ivana**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2023**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:033572>

*Rights / Prava:* [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-14**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**  
**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**  
**SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I**  
**DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE**

**Ivana Arambašić**

**PROGNOSTIČKA VRIJEDNOST**  
**OMJERA HEMOGLOBINA I ŠIRINE**  
**DISTRIBUCIJE ERITROCITA U**  
**BOLESNIKA S DIFUZNIM B**  
**VELIKOSTANIČNIM LIMFOMOM**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2023.**

**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**  
**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**  
**SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I**  
**DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE**

**Ivana Arambašić**

**PROGNOSTIČKA VRIJEDNOST**  
**OMJERA HEMOGLOBINA I ŠIRINE**  
**DISTRIBUCIJE ERITROCITA U**  
**BOLESNIKA S DIFUZNIM B**  
**VELIKOSTANIČNIM LIMFOMOM**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2023.**

Rad je ostvaren na Zavodu za hematologiju Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Osijek.

Mentor rada : doc. dr. sc. Vlatka Periša, dr. med.

Diplomski rad ima 28 listova, 10 tablica i 3 slike.

## **ZAHVALE**

*Prije svega, zahvaljujem se svojoj mentorici na pomoći i odvojenom vremenu, koja je svojim znanjem i pristupačnošću pomogla prilikom pisanja ovog diplomskog rada.*

*Veliko hvala i profesorici Kristini Kralik na svojoj pomoći i susretljivosti oko obrade statističkih podataka.*

*Najviše se zahvaljujem svojim roditeljima i sestri na svojoj ljubavi i potpori tijekom studiranja. Bez vas ovo ne bi bilo moguće!*

*Hvala svim mojim prijateljima koji su olakšali i uljepšali svih šest godina studiranja.*

*Zahvaljujem se i svojim CroMSIC-ovcima bez kojih moja ljeta posljednjih šest godina ne bi bila ista.*

## SADRŽAJ

POPIS KRATICA .....	II
1. UVOD.....	1
1.1. Difuzni B-velikostanični limfom .....	1
1.1.1. Definicija i etiologija .....	1
1.1.2. Epidemiologija .....	1
1.1.3. Klinička slika.....	2
1.1.4. Klasifikacija.....	2
1.1.5. Dijagnoza .....	3
1.1.6. Prognoza.....	3
1.1.7. Liječenje.....	3
1.2. Omjer hemoglobina i širine distribucije eritrocita .....	4
2. HIPOTEZA .....	6
3. CILJEVI RADA .....	7
4. ISPITANICI I METODE .....	8
4.1. Ustroj studije.....	8
4.2. Ispitanici .....	8
4.3. Metode.....	8
4.4. Statističke metode .....	9
5. REZULTATI.....	11
6. RASPRAVA .....	19
7. ZAKLJUČAK .....	22
8. SAŽETAK .....	23
9. SUMMARY .....	24
10. LITERATURA .....	25
11. ŽIVOTOPIS .....	28

## POPIS KRATICA

AA – Ann Arbor ljestvica (engl. *Ann Arbor staging system*)

aaIPI – dobi prilagođeni međunarodni prognostički indeks (engl. *age adapted IPI*)

CAR-T - terapija T-stanicama s kimeričnim antigenim receptorima (engl. *Chimeric antigen receptor*)

CEOP - ciklofosfamid, etopozid, vinkristin, prednizon

CHOEP - ciklofosfamid, doksorubicin, vinkristin, prednizon, etopozid

CRP - C-reaktivni protein (engl. *C-reactive protein*)

CRS – sindrom oslobađanja citokina (engl. *Cytokine release syndrome*)

CT – kompjuterizirana tomografija (engl. *Computed tomography*)

DA-EPOCH - etopozid, doksorubicin, vinkristin, ciklofosfamid, prednizon

DHAP - deksametazon, citaribin, cisplatin

DLBCL - difuzni B-velikostanični limfom (engl. *diffuse large B cell lymphoma*)

ECOG - istočna kooperativna onkološka grupa (engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*)

EFS – preživljenje bez događaja (engl. *Event-free survival*)

ESHAP - etopozid, cisplatin, citarabin, metilprednizolon

GDP - gemcitabin, deksametazon, cisplatin

HRR - omjer hemoglobina i širine distribucije eritrocita (engl. *Hemoglobin-to-red cell distribution width ratio*)

ICANS – neurotoksičnost uzrokovana aktivacijom imunoloških efektorskih stanica (engl. *Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*)

ICE - ifosfamid, karoplatin, etopozid

IPI - međunarodni prognostički indeks (engl. *International Prognostic Index*)

LDH - laktat dehidrogenaza (engl. *Lactat dehydrogenase*)

NHL - ne-Hodgkin limfom (engl. *Non-Hodgkin lymphoma*)

OS - ukupno preživljenje (engl. *Overall survival*)

PET-CT – pozitronska emisijska tomografija- kompjuterizirana tomografija (engl. *Positron emission tomography-computed tomography*)

RCHOP - rituksimab, ciklofosamid, doksorubicin, vinkristin i prednizon

RDW – širina distribucije eritrocita (engl. *Red cell distribution width*)

R-IPI – revidirani međunarodni prognostički indeks (od engl. *The revised International Prognostic Index*)

SZO – Svjetska zdravstvena organizacija (engl. *World Health Organization*)

TNF – faktor nekroze tumora (engl. *Tumor necrosis factor*)



## **1. UVOD**

Difuzni B-velikostanični limfom (DLBCL) je najčešći oblik ne-Hodgkin limfoma (NHL) čija je učestalost sve češća u svijetu. S obzirom na to, ovaj tip NHL-a zasigurno je privukao pažnju istraživača kako bi se što više znalo o ovom tipu limfoma. Brojna znanstvena istraživanja o DLBCL-u usmjerena su ponajprije na pronalazak novih metoda liječenja, no sve više se pridaje važnost ispitivanju i pronalasku kliničkih parametara koji bi ukazivali na prognozu pacijenata oboljelih od DLBCL-a.

### **1.1. Difuzni B-velikostanični limfom**

#### **1.1.1. Definicija i etiologija**

DLBCL neoplazma je zrelih B stanica. Morfološki, radi se o zloćudnoj promjeni velikih stanica B-limfocitne loze koji imaju velike jezgre čija veličina doseže dvostruku od one normalne limfocitne stanice (1, 2). Točan uzrok nastanka DLBCL-a je nepoznat, no smatra se da je ono rezultat utjecaja okološnih, imunoloških i genetskih promjena. Od okolišnih čimbenika vrijedi spomenuti zračenje i virusne infekcije (najčešće Epstein-Barrovim virusom i humanim T-leukemijskim virusom). S obzirom da je uočena veća pojavnost ovog limfoma u bolesnika s autoimunim bolestima, ali i imunodeficijencijama, smatra se da postoji povezanost nastanka ovog limfoma s promjenama u imunološkom sustavu (3). Razna istraživanja dokazala su citogenetske promjene u oboljelih od DLBCL-a, a geni koji su najčešće zahvaćeni su BCL6, BCL2, CXCR4, MYC, MYD88, CD79B, PIM1, TBL1XR1, BTG1, B2M itd. (4, 5). Razlikujemo primarni i sekundarni oblik ovog limfoma. Primarni nastaje de novo, dok sekundarni nastaje iz već postojećih indolentnih limfoma (limfom malih stanica, folikularni limfom) procesom transformacije (3).

#### **1.1.2. Epidemiologija**

Globalno gledajući, učestalost malignih limfoma je u porastu. Za razliku od Hodgkinovog limfoma za kojeg je karakteristična bimodalna raspodjela pojavnosti, NHL bilježe stalni porast čija je godišnja incidencija oko 15 do 20 oboljelih na 100 000 stanovnika (3). NHL se češće pojavljuje u muškaraca nego u žena i to najčešće u petom desetljeću života.

Epidemiološki podaci bilježe češću incidenciju NHL-a B-staničnog porijekla u krajevima s umjerenom klimom, dok se u krajevima s tropskom klimom češće pojavljuju tumori T-staničnog porijekla (3). DLBCL predstavlja 30 – 40 % svih NHL-a u svijetu, što ga zasigurno čini najučestalijim oblikom NHL-a. Procjenjuje se da incidencija DLBCL-a u cijelome svijetu iznosi oko 150 000 novih slučajeva godišnje (6).

### 1.1.3. Klinička slika

Prvi simptom kojeg oboljeli od DLBCL-a najčešće navode je limfadenopatija. Limfni čvorovi koji su zahvaćeni malignom transformacijom su uvećani i bezbolni na palpaciju. Najčešće zahvaćeni limfni čvorovi su vratni i ingvinalni, no moguća je i zahvaćenost medijastinalnih i retroperitonealnih limfnih čvorova (3). Osim limfadenopatije, pojavljuju se i opći ili B simptomi zbog otpuštanja citokina, a koji se mogu vidjeti u 30 % pacijenata. Oni uključuju vrućicu (iznad 38°C), noćno preznojavanje i neobjašnjiv gubitak više od 10 % tjelesne mase u posljednjih šest mjeseci (3, 7). NHL ima sposobnost nastanka u limfnim tkivu pridruženog nekom drugom organu (3). Čak jedna trećina DLBCL-a nastaje ektranodalno (4). Najčešća primarna ektranodalna lokalizacija DLBCL-a je gastrointestinalni trakt s čak 10 – 15 % slučajeva. U 60 – 75 % pacijenata zahvaćen je želudac, a nakon njega slijede tanko crijevo te ileocekalna regija (8). Druge ektranodalne lokalizacije obuhvaćaju kožu, središnji živčani sustav, dojke, testise, štitnu žlijezdu, genitourinarni trakt i kosti (4, 7, 8). DLBCL ima sposobnost hematogenog širenja, što znači da se sekundarno može proširiti na druge organe, uključujući jetru, slezenu, koštanu srž, pluća, pleuru, peritoneum i nadbubrežne žlijezde (4, 9). Stoga, klinička slika DLBCL-a, osim gore navedenih simptoma, može uključivati i simptome zahvaćenih organa.

### 1.1.4. Klasifikacija

Prema svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (SZO) DLBCL spada u agresivne NHL-e (1). Klinički je značajna Ann Arbor (AA) klasifikacija koja se osim kod Hodgkinovih, koristi i kod svih NHL-a (3). Ona se temelji na tome koliko je regija limfnih čvorova zahvaćeno i jesu li zahvaćeni ekstralimfatični organi. Razlikuju se četiri stadija bolesti (I - IV). Bitnost ove klasifikacije je da se njome utvrdi klinički stadij bolesti te na temelju toga odabere adekvatni terapijski pristup (3, 7). S obzirom na morfološke i genetske razlike, DLBCL se može podijeliti

na nekoliko oblika, ali najčešći su nespecificirani DLBCL, B-velikostanični limfom bogat T-stanicama ili histiocitima te medijastinalni B-velikostanični limfom (3).

### 1.1.5. Dijagnoza

Dijagnoza DLBCL-a se ne može uspostaviti samo na temelju kliničke slike i laboratorijskih nalaza, stoga je potrebna ekscizijska biopsija suspektnog limfnog čvora (10). Preporuča se napraviti operacijsku ekstripaciju limfnog čvora, dok se iglena biopsija izbjegava (11). Osim biopsije, potrebno je napraviti i imunofenotipizaciju malignih stanica koja će potvrditi antigene na B-limfocitima (CD19, CD20, CD22, CD79a, CD45) i površinski imunoglobulin (3, 10, 11). Za procjenu proširenosti limfoma koristi se pozitronska emisijska tomografija (PET-CT) koja ima veću osjetljivost i specifičnost od same kompjuterizirane tomografije (CT) jer omogućava ocjenu metaboličke aktivnosti tumorske mase. Procjena proširenosti je važna prvenstveno zbog odabira terapije, ali i zbog praćenja terapijskog odgovora (1, 3).

### 1.1.6. Prognoza

Kao najvažniji prognostički čimbenik u pacijenata oboljelih od DLBCL-a rabi se međunarodni prognostički indeks IPI. IPI uzima u obzir pet faktora, a to su dob od 60 i više godina, vrijednost laktatne dehidrogenaze (LDH) iznad gornje granice referentne vrijednosti, stadij bolesti III i IV, broj zahvaćenih ektranodalnih lokalizacija  $> 1$  te ECOG performance status (od engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*)  $> 1$  (11, 12). IPI svrstava bolesnike u četiri rizične skupine, na one s niskim, niskim/srednjim, srednjim/visokim i visokim rizikom. Za one mlađe od 60 godina postoji inačica, tzv. aaIPI (1). Kasnije se uvodi R-IPI kao prognostički faktor kod osoba koje primaju rituksimab. R-IPI dijeli bolesnike u tri skupine: na one s jako dobrim, dobrim i lošim ishodom (13).

### 1.1.7. Liječenje

Strategija liječenja oboljelih od DLBCL-a ovisi o kliničkom stadiju bolesti i faktorima rizika (14). S obzirom da je DLBCL kemosenzitivan i radiosenzitivan, u terapijske strategije ubrajamo kemoterapiju, radioterapiju, ali i imunoterapiju (1). U zadnjih 20 godina prvu liniju liječenja

čini imunokemoterapijski R-CHOP protokol kojeg čine rituksimab, ciklofosamid, doksorubicin, vinkristin, prednizon ili njegove varijante DA-EPOCH (etopozid, doksorubicin, vinkristin, ciklofosamid, prednizon), CHOEP (ciklofosamid, doksorubicin, vinkristin, prednizon, etopozid), CEOP (ciklofosamid, etopozid, vinkristin, prednizon) uz dodatak rituksimaba (1, 6). U oko 30 % svih slučajeva DLBCL-a dogodi se relaps (15). U tom slučaju, kao i u slučaju da prva linija liječenja ne daje rezultate, izbor terapije je druga linija terapijskih protokola: DHAP (deksametazon, citaribin, cisplatin), ESHAP (etopozid, cisplatin, citarabin, metilprednizolon), ICE (ifosfamid, karoplatin, etopozid) i GDP (gemcitabin, deksametazon, cisplatin) uz dodatak rituksimaba (1, 16). Nadalje, kao izbor terapije kod pacijenata s relapsom navodi se transplantacija autolognih matičnih stanica. U slučaju da pacijent ne odgovara na ovu vrstu terapije ili da mu nije moguće transplantirati autologne matične stanice, u obzir dolazi transplantacija alogenih matičnih stanica (16). Treću liniju liječenja čini monoklonsko protutijelo polatuzumab vedotin koje je usmjereno na površinski antigen B-limfocita CD79b, a dolazi u kombinaciji s bendamustinom i rituksimabom (17). U ostale terapijske metode ubraja se imunoterapija CAR-T stanicama. Ovaj oblik terapije koristi autologne T-stanice koje su genetski modificirane pomoću retrovirusnog ili lentivirusnog vektora da kodiraju anti-CD19 kimerični antigenski receptor (14, 18). Ova metoda pokazuje vrlo dobar terapijski odgovor s kompletnom remisijom do čak 2 godine u nekih pacijenata (16). Glavna mana ovog oblika imunoterapije je što može uzrokovati fatalnu toksičnost u vidu razvoja sindroma oslobađanja citokina (CRS) i neurotoksičnosti uzrokovanu aktivacijom imunoloških efektorskih stanica (ICANS) (14, 18).

## **1.2. Omjer hemoglobina i širine distribucije eritrocita**

Hemoglobin je polifunkcionalna proteinska molekula koja se nalazi unutar eritrocita. Sastoji se od hema i globina. Hem je načinjen od četiri protoporfirinska prstena u čijoj se sredini nalazi željezo u fero-obliku. Osim primarne funkcije transporta plinova u tijelu (kisika i ugljikovog dioksida), hemoglobin ima važnu katalitičku ulogu, sudjeluje u metabolizmu dušikovog oksida, reprogramiranju metabolizma, regulaciji pH i održavanju redoks ravnoteže (19). Vrijednost hemoglobina je važan dijagnostički čimbenik jer odražava stadij anemije koja je vrlo česta u pacijenata oboljelih od limfoma. Dosadašnja istraživanja pokazala su da je anemija kronične bolesti najčešći uzrok anemije u ovih pacijenata (20). Patogeneza koja stoji iza anemije kronične bolesti vjerojatno je eritroidna hipoplazija koštane srži, skraćeno

preživljavanje eritrocita, smanjena proizvodnja eritropoetina i visoka proizvodnja upalnih citokina u stanicama limfoma (21). U pacijenata oboljelih od DLBCL-a, interleukin 6 je detektiran kao najčešći čimbenik u razvoju anemije (21). Studije su pokazale da je hemoglobin neovisan progostički čimbenik u pacijenata koji boluju od kolorektalnog karcinoma, karcinoma želuca, jetre, endometrija te karcinoma pluća malih stanica te da je niska razina hemoglobina povezana s lošijom prognozom u pacijenata (20, 21).

Širina distribucije eritrocita (RDW) je mjera varijacije u veličini cirkulirajućih eritrocita. Povišena razina ovog parametra ukazuje na prisutnost crvenih krvnih stanica različitih veličina. Kao i hemoglobin, koristi se kao klinički parametar za diferencijaciju tipova anemije (22). Dokazana je povezanost vrijednosti RDW-a i markera upale, C-reaktivnog proteina (CRP), interleukina 6 i TNF-a, odnosno da upalne promjene koje uzrokuju tumorske stanice dovode do povišene razine RDW-a (23, 24). Upravo su ove promjene odgovorne za poremećaje u metabolizmu željeza i inhibiciju eritropoeze koje rezultiraju ulaskom velikog broja nezrelih eritrocita iz koštane srži u perifernu cirkulaciju, što se laboratorijski očitava kao visoka vrijednost RDW-a (23). Osim upale, RDW može biti povišen kod malnutricije (23), kardiovaskularnih bolesti, sepse, akutne bubrežne bolesti, kronične opstruktivne bolesti, hepatitisa B, multiplog mijeloma te oksidativnog stresa (25, 24). Visoke koncentracije RDW-a dovode se u korelaciju s lošijom prognozom u oboljelih od karcinoma jednjaka (20), karcinoma pluća malih stanica (23), kolorektalnog karcinoma (24), karcinoma dojke i bubrega (26) te DLBCL-a (25). Istraživanja su pokazala da omjer hemoglobina i širine distribucije eritrocita (HRR, od eng. *Hemoglobin-to-red cell distribution width ratio*) ima utjecaj na prognozu pacijenata koji boluju od različitih malignih bolesti (27). U pacijenata s karcinomom pluća malih stanica i karcinomima glave i vrata (20), karcinomom jednjaka skvamoznih stanica (26) te karcinomom gušterače (28) dokazana je prognostička vrijednost HRR-a. Prošlogodišnje istraživanje u Kini dokazalo je povezanost HRR-a s ukupnim preživljenjem pacijenata oboljelih od DLBCL-a i preživljenjem bez progresije bolesti (29).

## 2. HIPOTEZA

Vrijednost omjera hemoglobina i širine distribucije eritrocita (HRR) koja se mjeri prilikom dijagnosticiranja difuznog B-velikostaničnog limfoma je neovisni prognostički čimbenik ukupnog preživljenja (OS-a), ishoda bolesti i preživljenja bez događaja (EFS-a).

### 3. CILJEVI RADA

Ciljevi ovog rada su:

1. Ispitati je li vrijednost HRR-a u vrijeme utvrđivanja dijagnoze u oboljelih od DLBCL neovisan prognostički čimbenik preživljenja.
2. Ispitati je li vrijednost HRR-a u vrijeme utvrđivanja dijagnoze u oboljelih od DLBCL neovisan prognostički čimbenik odgovora na terapiju.
3. Ispitati postoje li razlike u vrijednosti HRR-a u vrijeme dijagnosticiranja DLBCL s obzirom na spol, dob, klinički stadij, B simptomi, IPI, vrijednost LDH, vrijednost eritrocita, širinu distribucije eritrocita, serumsku koncentraciju hemoglobina, apsolutnu vrijednost limfocita, apsolutnu vrijednost trombocita, apsolutnu vrijednost leukocita i performance status ECOG (od engl. Eastern Cooperative Oncology Group).

## 4. ISPITANICI I METODE

### 4.1. Ustroj studije

Presječna studija s povijesnim podacima. (30)

### 4.2. Ispitanici

Tijekom istraživanja obuhvaćeni su bolesnici s histološki potvrđenim, nodalnim ili ekstrapodalnim DLBCL-om koji su dijagnosticirani od studenog 2006. do lipnja 2021. godine u Kliničkom bolničkom centru Osijek.

Kriteriji koje ispunjavaju bolesnici:

1. Klinički stupanj proširenosti II-IV, IE ili I bulky oblik.
2. Planirano liječenje kemoterapijom (barem 4 ciklusa kemoterapije).
3. Dostupnost svih potrebnih kliničkih podataka.

Kriteriji koji isključuju bolesnike:

1. Bolesnici koji boluju od transformiranog indolentnog limfoma.
2. Bolesnici koji boluju od primarnog difuznog B-velikostaničnog limfoma središnjeg živčanog sustava.
3. Pacijenti koji su liječeni glukokortikoidima prije dobivene vrijednosti HRR-a.
4. Pacijenti koji imaju kliničku sliku akutne infekcije.

Svi klinički podatci uzeti su iz arhive Zavoda za hematologiju.

### 4.3. Metode

Tijekom istraživanja promatrao se ishod bolesti, OS i EFS. OS se računao od dana postavljanja dijagnoze do dana smrti ili do posljednje kontrole. EFS se računao od dana postavljanja dijagnoze do dana kada je utvrđeno neuspješno liječenje pacijenta, odnosno kada je ustanovljena progresija bolesti, relaps bolesti, kada je započela neka druga metoda liječenja protiv limfoma, kada je došlo do smrti pacijenta od nekog drugog uzroka ili do posljednje



kontrole. Uvidom u arhivu Zavoda, preuzela se dokumentacija pacijenata koja obuhvaća demografske i kliničke značajke te laboratorijske nalaze koji uključuju stupanj AA, B simptome, IPI, vrijednost LDH, vrijednost eritrocita, RDW, serumsku koncentraciju hemoglobina, serumsku koncentraciju albumina, apsolutnu vrijednost trombocita, apsolutnu vrijednost limfocita, apsolutnu vrijednost leukocita i performace status ECOG te odgovor pacijenta na terapiju. Stupanj proširenosti limfoma u pacijenta procjenjen je po AA klasifikaciji kliničkih stupnjeva malignih limfoma. Funkcionalni status pacijenta procjenjen je na temelju ljestvice prema ECOG ljestvici. U pacijenata kod kojih je liječenje započeto, ali i završeno ispitano je kakav je odgovor na terapiju prema kriterijima Međunarodne radne skupine. Kompletna krvna slika te apsolutna vrijednost neutrofila i limfocita odredila se iz krvi pomiješane s K2EDTA ili K3EDTA antikoagulansom koja je potom analizirana na ADVIA 2100 analizatoru (Siemens Healthcare Diagnostics, Tarrytown, NY, USA). Serumsku koncentraciju albumina odredila se iz seruma pacijenta pomoću masene koncentracije spektrofotometrijom na AU 640 analizatoru (Beckam Coulter, Tokyo, Japan). Vrijednost LDH je dobivena iz seruma pacijenta određivanjem enzimske aktivnosti spektrofotometrijom na AU 680 Olympus analizatoru (Beckam Coulter, Tokyo, Japan). HRR je određen dijeljenjem vrijednosti hemoglobina i širine distribucije eritrocita izmjerene u trenutku uspostavljanja dijagnoze DLBCL-a.

#### 4.4. Statističke metode

Kategorički podatci su predstavljeni apolutnim i relativnim frekvencijama Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro - Wilkovim testom. Kontinuirani podatci su opisani medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Za testiranje razlika kontinuiranih varijabli između dvije skupine koristio se Mann Whitney U test (uz Hodges Lehmannovu razliku i 95% raspon pouzdanosti razlike), a između tri i više nezavisnih skupina Kruskal Wallisovim testom (post hoc Conover). Ocjena povezanosti iskazana je Spearmanovim koeficijentom korelacije Rho. Coxovom regresijom ispitala se prediktivna vrijednost omjera HRR na preživljenje, koje je prikazano Kaplan – Meier-ovim krivuljama. ROC analizom se temeljem specifičnosti i senzitivnosti ocijenila dijagnostička vrijednosti omjera HRR u ishodu OS i EFS. Sve P vrijednosti su dvostrane. Razina značajnosti je postavljena na  $\text{Alpha} = 0,05$ . Za analizu podataka korišten je statistički program MedCalc® Statistical Software version

20.218 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2023) i IBM SPSS 23 (IBM Corp. Released 2015. Armonk, NY: IBM Corp.).

## 5. REZULTATI

Istraživanje je provedeno na 182 bolesnika, od kojih je 79 (43,4 %) muškarca, i 103 (56,6 %) je žena. Medijan dobi pri dijagnozi je 65 godina (interkvartilnog raspona od 55 – 43 godina), u rasponu od 19 do 90 godine. S obzirom na klinički AA stadij, najviše bolesnika, 106 (58,2 %) je IV stadija. Infiltracija koštane srži bilježi se kod 54 (29,7 %) bolesnika, dok su B simptomi prisutni kod 95 (52,2 %) bolesnika. U 1. liniji liječenja kod 178 (97,8 %) bolesnika primijenjena je imunokemoterapija (Tablica 1).

Tablica 1. Raspodjela bolesnika obilježjima

	Broj (%) bolesnika
Spol	
Muški	79 (43,4)
Ženski	103 (56,6)
Dob	
60 godina i manje	67 (36,8)
više od 60 godina	115 (63,2)
Klinički stadij Ann Arbor	
I stadij	9 (4,9)
II stadij	37 (20,3)
III stadij	30 (16,5)
IV stadij	106 (58,2)
Klinički stadij Ann Arbor	
I/II stadij	46 (25,3)
III/IV stadij	136 (74,7)
Infiltracija koštane srži	
Ne	126 (69,2)
Da	54 (29,7)
Ne zna se	2 (1)
B simptomi prisutni	95 (52,2)
Karnofsky skala procjene općeg tjelesnog stanja bolesnika	
70 % i manje	41 (22,5)
više od 70 %	141 (77,5)
1. linija liječenja	
Imunokemoterapija	178 (97,8)
Kemoterapija	3 (1,6)
Bez terapije	1 (0,5)

Najučestalije je primijenjena terapija kod 127 (69,8 %) bolesnika R-CHOP ili R-EPOCH (Tablica 2).

Tablica 2. Primijenjena terapija

	Broj (%) bolesnika
Terapija	
R-CHOP	127 (69,8)
CHOP	1 (0,5)
CVP	2 (1,1)
COEP	6 (3,3)
R-EPOCH	41 (22,5)
R_CNOP	2 (1,1)
RCVP	2 (1,1)
Terapija	
R-CHOP	127 (69,8)
R-EPOCH	41 (22,5)
R_CNOP	3 (1,6)
Ostalo	11 (6)

Medijan IPI indeksa je 2 (interkvartilnog raspona od 1 do 2) u rasponu od 0 do 5. S obzirom na vrijednosti IPI indeksa, po 50 (27,5 %) bolesnika ima nizak ili umjereno visok indeks. Po revidiranom IPI indeksu, 90 (49,5 %) bolesnika je s vrijednostima od 3 – 5 (Tablica 3).

Tablica 3. Raspodjela bolesnika prema Međunarodnom prognostičkom indeksu

	Broj (%) bolesnika
IPI	
nizak	50 (27,5)
umjereno nizak	46 (25,3)
umjereno visok	50 (27,5)
Visok	36 (19,8)
Revidirani IPI	
0	15 (8,2)
1 – 2	77 (42,3)
3 - 5	90 (49,5)
Revidirani IPI	
0 - 2	92 (50,5)
3 - 5	90 (49,5)

IPI - međunarodni prognostički indeks

Procijenjeno je opće tjelesno stanje ECOG ljestvicom, i uočava se da većina bolesnika, njih 130 (71,4 %), ima rezultat od 0 do 1 (Tablica 4).

Tablica 4. Procjena općeg tjelesnog stanja

Procjena općeg tjelesnog stanja	Broj (%) bolesnika
ECOG	
od 0 do 1	130 (71,4)
2 i više	52 (28,6)

ECOG - istočna kooperativna onkološka grupa

Uredne vrijednosti LDH imaju 94 (51,6 %) bolesnika, a povišene njih 88 (48,4 %). Ostali biokemijski pokazatelji bolesnika prikazani su u Tablici 5.

Tablica 5. Mjere sredine i raspršenja biokemijskih pokazatelja

	Medijan (interkvartilni raspon)	Raspon od najmanje do najveće vrijednosti
Eritrociti ( $\cdot 10^{12}/L$ )	4,39 (3,91 – 4,7)	2 – 5,69
Hemoglobin (g/L)	126 (109 – 136)	64 - 166
MCV (fL)	86,4 (83,2 – 89,6)	69,3 – 107,3
Leukociti ( $\cdot 10^9/L$ )	7,2 (5,7 – 9,1)	1,9 – 27,1
Limfociti ( $\cdot 10^9/L$ )	1,23 (0,43 – 1,85)	0,02 4,83
Trombociti ( $\cdot 10^9/L$ )	242,5 (181,8 – 316,5)	25 - 823
RDW	14,1 (13,1 – 15,6)	10,9 – 23,1
CRP	10,1 (3,65 – 43,85)	0,2 – 341,6
Albumini	40,1 (36 – 44,1)	22,1 – 52,1
Omjer hemoglobin/RDW (HRR)	8,97 (7,11 – 10,17)	2,81 – 13,66

MCV – prosječni volumen eritrocita; RDW – širina distribucije eritrocita; CRP – C-reaktivni protein; HRR – omjer hemoglobina i širine distribucije eritrocita

Omjer HRR značajno je viši kod bolesnika s kliničkim AA stadijem I i II (Mann Whitney U test,  $P < 0,001$ ); kod bolesnika koji nemaju izražene B simptome (Mann Whitney U test,  $P < 0,001$ ); kod onih bolesnika kojima je revidirani IPI indeks od 0 – 2 (Mann Whitney U test,  $P < 0,001$ ); kod bolesnika kojima su uredne vrijednosti LDH (Mann Whitney U test,  $P < 0,001$ ) te kod bolesnika kojima je procjena općeg tjelesnog stanja (ECOG) s vrijednostima od 0 do 1 (Mann Whitney U test,  $P < 0,001$ ).

Također, kod IPI indeksa značajno su niže vrijednosti HRR kod visokog IPI, u odnosu na sve druge skupine, i značajno su više vrijednosti HRR kod niskog IPI u odnosu na druge skupine (Kruskal Wallis test,  $P < 0,001$ ) (Tablica 6)

Tablica 6. Razlike u omjeru hemoglobin/RDW u odnosu na spol i klinička obilježja

	Medijan (IQR) omjera hemoglobin/RDW	§Razlika (95% raspon pouzdanosti)	P*
<b>Spol</b>			
Muški	9,24 (6,99 – 11,01)	-0,51	0,16
Ženski	8,90 (7,21 – 9,90)	(-1,16 do 0,19)	
<b>Klinički stadij Ann Arbor</b>			
I i II stadij	9,96 (9,22 – 11,15)	-1,52	<b>&lt;0,001</b>
III i IV stadij	8,41 (6,76 – 9,78)	(-2,24 do -0,85)	
<b>Dob</b>			
do 60 godina	9,23 (7,27 – 10,54)	-0,52	0,14
više od 60 godina	8,71 (6,92 – 10,0)	(-1,20 do 0,16)	
<b>B simptomi</b>			
Ne	9,48 (7,81 – 10,55)	-1,15	<b>&lt;0,001</b>
Da	8,08 (6,70 – 9,76)	(-1,77 do -0,51)	
<b>IPI</b>			
Nizak	10,04 (9,23 – 11,13)		<b>&lt;0,001<sup>†‡</sup></b>
Umjereno nizak	8,99 (7,71 – 10,15)		
Umjereno visok	8,16 (6,73 – 10)		
Visok	6,84 (5,67 – 8,30)		
<b>IPI revidiran</b>			
0 - 2	9,71 (8,57 – 10,89)	-1,87	<b>&lt;0,001</b>
3 - 5	7,69 (6,19 – 9,29)	(-2,48 do -1,29)	
<b>LDH</b>			
uredan	9,63 (8,15 – 10,82)	-1,68	<b>&lt;0,001</b>
povišen	7,68 (6,12 – 9,31)	(-2,29 do -1,06)	
<b>ECOG</b>			
od 0 do 1	9,29 (7,71 – 10,56)	-1,73	<b>&lt;0,001</b>
2 i više	7,60 (6,01 – 8,98)	(-2,43 do -1,09)	

IQR – interkvartilni raspon; IPI - međunarodni prognostički indeks; LDH – laktat dehidrogenaza; ECOG - istočna kooperativna onkološka grupa

\*Mann Whitney U test; †Kruskal Wallisov test (post hoc Conover); §Hodges-Lehmannova razlika medijana

‡na razini P<0,05 značajno su niže vrijednosti HRR kod visokog IPI, u odnosu na sve druge skupine, a značajno su više vrijednosti HRR kod niskog IPI u odnosu na druge skupine

Spearmanovim koeficijentom korelacije ispitala se povezanost omjera HRR s biokemijskim pokazateljima. Uočava se da što je omjer HRR veći to su i više vrijednosti eritrocita (Rho = 0,685), MCV (Rho = 0,275), a niže vrijednosti CRP-a (Rho = -0,346) i albumina (Rho = -0,576), i obratno (Tablica 7).

Tablica 7. Povezanost omjera HRR s biokemijskim pokazateljima (Spearmanov koeficijent korelacije)

Biokemijski pokazatelji	Spearmanov koeficijent korelacije omjera HRR	
	Koeficijent korelacije $\rho$ (Rho)	P vrijednost
Eritrociti	<b>0,685</b>	<b>&lt;0,001</b>
MCV	<b>0,275</b>	<b>&lt;0,001</b>
Leukociti	-0,005	0,94
Limfociti	0,110	0,14
Trombociti	-0,063	0,40
CRP	<b>-0,346</b>	<b>&lt;0,001</b>
Albumini	<b>-0,576</b>	<b>&lt;0,001</b>

MCV – prosječni volumen eritrocita; CRP – C-reaktivni protein

S obzirom na provedenu terapiju kod 108 (59,3 %) bolesnika došlo je do kompletne remisije, relaps se bilježi kod 51 (28 %) bolesnika, a umrlo je ih ukupno 54 (29,7 %) (Tablica 8).

Tablica 8. Ispitanici prema učinku terapije, relapsu i ishodu

	Broj (%) bolesnika
Učinak terapije	
Kompletna remisija	108 (59,3)
Parcijalna remisija	12 (6,6)
Progresija bolesti	61 (33,5)
Učinak terapije	
Kompletna/ parcijalna remisija	120 (65,9)
Progresija bolesti	61 (33,5)
Učinak terapije	
Kompletna/ parcijalna remisija	120 (65,9)
Progresija bolesti	61 (33,5)
Relaps	51 (28)
Ishod	
Živ	128 (70,3)
Umrlo	54 (29,7)

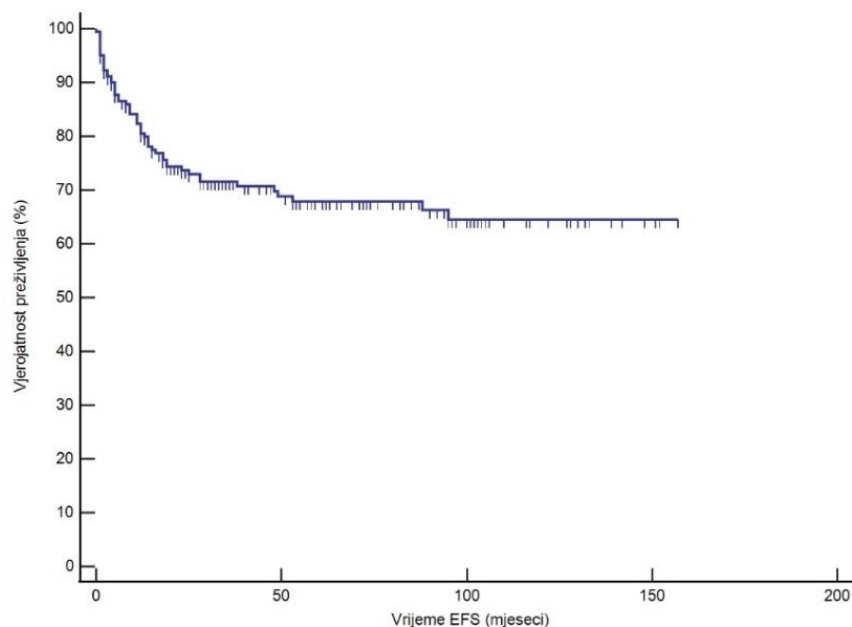
Cox-ovom regresijskom analizom potvrdili smo da je prognoza bolja za bolesnike s većim vrijednostima omjera HRR, kako u EFS-u (HR = 0,75), tako i u OS-u (HR = 0,74) (Tablica 9).

Tablica 9. Procjena preživljenja za vrijednosti omjera HRR (Cox-ova regresija)

	$\beta$	<i>P</i>	HR (95% raspon pouzdanosti)
Preživljenje bez relapsa ili progresije			
Omjer hemoglobin/RDW (HRR)	-0,29	<b>&lt;0,001</b>	0,75 (0,67 – 0,85)
Ukupno preživljenje			
Omjer hemoglobin/RDW (HRR)	-0,30	<b>&lt;0,001</b>	0,74 (0,66 – 0,84)

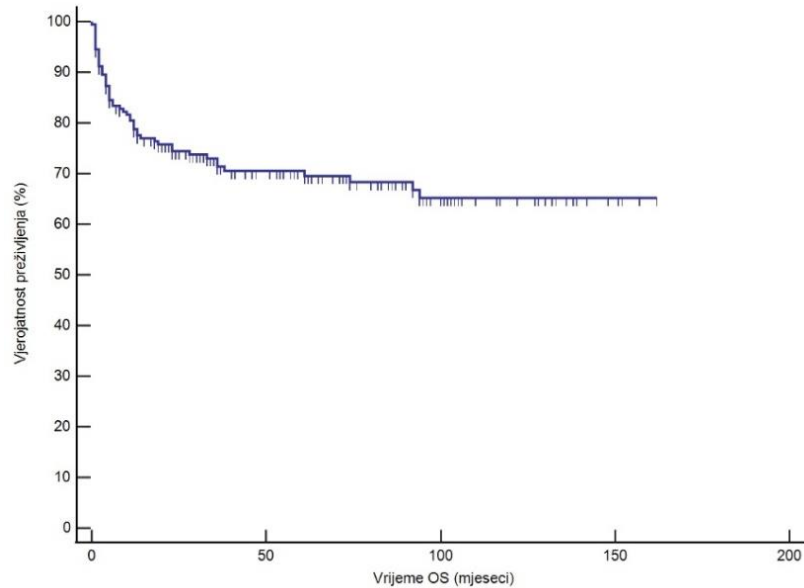
$\beta$  – regresijski koeficijent

Kaplan Meierovom krivuljom prikazali smo OS i EFS (Slika 1 i Slika 2).



Slika 1. Kaplan-Meierova krivulja preživljenja bez relapsa ili progresije (EFS)





Slika 2. Kaplan-Meierova krivulja ukupnog preživljenja (OS)

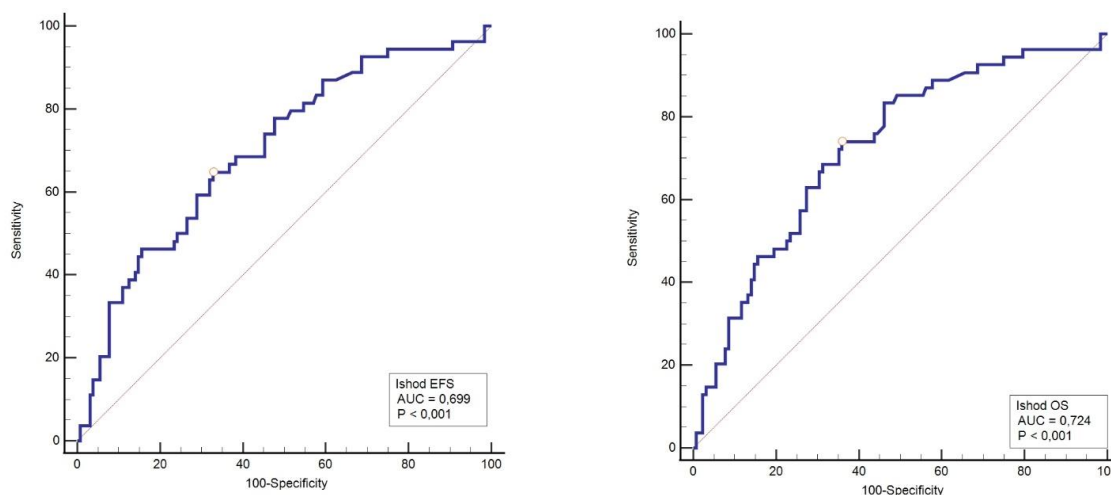
Da bi se procijenila dijagnostička vrijednost omjera HRR, upotrijebljena je metoda izračuna ROC krivulje (temeljem specifičnosti i senzitivnosti) kojom se stupnjevito mijenjaju vrijednosti koje razlučuju bolesnike s obzirom na pozitivan/negativan ishod (živ/umro).

Za pojedinu skupinu je mijenjana točka razlučivanja (engl. *cut-off point*), kako bi se stvaranjem ROC-krivulje moglo objektivno utvrditi koja vrijednost najbolje razlučuje uspoređene skupine.

U podacima, s obzirom na negativan ishod (smrt) i na pojavu bolesti (ishod EFS) omjer HRR je značajan dijagnostički pokazatelj. Točka razlučivanja vrijednost omjera HRR za negativni ishod (smrt) je  $\leq 8,74$ , a za pojavu relapsa/ progresije bolesti točka razlučivanja omjera HRR je  $\leq 8,24$  (Tablica 10, Slika 3).

Tablica 10. Vrijednosti ROC analize omjera HRR u procjeni ishoda EFS i OS

Čimbenik	Površina ispod krivulje (AUC)	95% CI	senzitivnost	specifičnost	cut off	Youden indeks	P
Ishod (živ/umro)							
Omjer HRR	0,724	0,653 – 0,788	74,1	64,1	≤ 8,74	0,38	<b>&lt;0,001</b>
Ishod (bez relapsa ili progresije bolesti)							
Omjer HRR	0,699	0,627 – 0,765	65	67	≤ 8,24	0,32	<b>&lt;0,001</b>



Sensitivity – senzitivnost; 100-Specificity – specifičnost

Slika 3. Omjer HRR kao dijagnostički pokazatelj ishoda preživljenja bez događaja (EFS) i negativnog ishoda (OS) (ROC analiza)

## 6. RASPRAVA

DLBCL, kao najčešći limfom, ali i općenito najčešća maligna bolest u hematologiji, predmet je raznih istraživanja koja proučavaju nove terapijske mogućnosti. Osim ovoga, posljednjih godina se sve više pridaje važnost laboratorijskim parametrima kao relevantnim parametrima za procjenu prognoze pacijenata koji boluju od ovog tipa limfoma.

Ovom presječnom studijom istražen je prognostički značaj omjera hemoglobina i RDW-a u osoba koje boluju od DLBCL-a. Obuhvaćeno je 182 bolesnika kojima je dijagnosticiran DLBCL na Zavodu za hematologiju Kliničkog bolničkog centra Osijek od studenog 2006. do lipnja 2021. godine. Istraživanje je pokazalo da je povezanost između HRR-a izmjerenog prije početka terapije i OS-a i EFS-a statistički značajna. HRR je također uspoređen s drugim laboratorijskim prognostičkim čimbenicima čija povezanost također ima statistički značaj.

Dosadašnja istraživanja pokazala su prognostički značaj hemoglobina, RDW-a, ali i HRR-a u pacijenata koji boluju od različitih malignih bolesti. Snižene razine hemoglobina su vrlo karakteristične za pacijente koji boluju od raznih malignih bolesti (karcinoma želuca, jetre, endometrija, pluća i klorektalnog karcinoma), no ovo stanje je ipak nešto češće u pacijenata s limfomom i multiplim mijelomom. Istraživanjem koje su 2019. godine proveli Yasmineen i suradnici dokazano je da su niže vrijednosti hemoglobina neovisan prognostički faktor s lošijim odgovorom na terapiju i s povećanom smrtnosti u pacijenata kojima je dijagnosticiran limfom (21). Studija provedena 2019. godine u Japanu, a koju su vodili Nakayama i suradnici istraživala je razinu hemoglobina i trombocita za predviđanje prognoze u pacijenata oboljelih od DLBCL-a. Ovo istraživanje dokazalo je da su niže razine hemoglobina, kao i trombocita, povezane s lošijim ukupnim preživljenjem (31).

RDW, kao laboratorijski parametar koji se rutinski mjeri u kompletnoj krvnoj slici, pokazatelj je varijacije veličine cirkulirajućih eritrocita, ali i marker sistemskog upalnog odgovora koji je povišen u raznih stanja. Kod pacijenata koji boluju od malignih bolesti prepoznat je kao važan čimbenik u prognozi tumorske progresije i prognoze samih pacijenata. Kohortna studija koju su proveli Zhou i suradnici u Kini 2017. godine na 161 pacijentu kojima je dijagnosticiran DLBCL dokazala je da veće vrijednosti RDW-a prije početka terapije ukazuju na lošiju prognozu ovih pacijenata, odnosno na njihovo OS i preživljenje bez progresije. Ova studija je pokazala i

pozitivnu korelaciju između RDW-a i drugih kliničkih parametara. U pacijenata s višom vrijednosti RDW-a češće su se pojavljivali B-simptomi, imali su viši IPI, niži ECOG, a bolest se češće manifestirala ekstrapodalno (32).

U KBC-u Osijek 2015. godine je provedena retrospektivna studija s 81 pacijentom koji boluju od DLBCL-a, a kojom je dokazano da je RDW neovisan prognostički čimbenik OS-a, ishoda bolesti i EFS-a. Povišeni RDW je povezan s lošijom prognozom, slabijim odgovorom na terapiju, višim stadijem po AA, višim CRP-om, ali nižim albuminom. S obzirom da je RDW istraživan u drugih malignih oboljenja i da je dokazan kao neovisan prognostički čimbenik, RDW je zasigurno prognostički čimbenik koji se može koristiti u procjenjivanju prognoze raznih stanja (25).

Osim što su se ovi parametri istraživali pojedinačno kao prognostički čimbenici, u posljednje vrijeme sve više njihov omjer dolazi do izražaja kao novi prognostički čimbenik u procjeni prognoze pacijenata koji boluju od raznih maligniteta. Prva studija koja je povezala HRR s nekom malignom bolesti bila je ona provedena u Kini 2016. godine koju su proveli Peng Sun i suradnici. U 362 pacijenta koji boluju od karcinoma jednjaka skvamoznih stanica ispitana je povezanost HRR-a i drugih kliničkih varijabli te OS-a. Studija je pokazala da je niži HRR povezan s lošijim ishodom pacijenata, kao i s uznapredovalim stadijem bolesti (33). Idućih godina provedena su istraživanja s ovim omjerom u pacijenata koji boluju od karcinoma pluća malih stanica (20), adenokarcinoma pluća (26), karcinoma gušterače (28) i karcinoma gornjeg dijela urinarnog trakta (34). Sva ova istraživanja potvrdila su isti rezultat kao i studija iz Kine. Studijom koja je provedena 2022. godine u Kini, a koju su vodili Dong i suradnici istražen je HRR u oboljelih od DLBCL-a. Istraživanje je provedeno na 265 pacijenata gdje se HRR pokazao kao neovisan prognostički čimbenik čija niža vrijednost znači lošiju prognozu za pacijente oboljele od ove bolesti. Osim toga, proučena je povezanost HRR-a i ostalih kliničkih parametara. Naime, uočeno je da su bolesnici s nižim HRR-om imali viši ECOG, viši klinički stadij bolesti po AA ljestvici te povišen LDH (29).

Ova retrospektivna studija istraživala je prognostičku vrijednost HRR-a u bolesnika s DLBCL-om. U studiju je bilo uključeno 182 bolesnika, a njome je dokazano da je HRR neovisan prognostički čimbenik s obzirom na ishod bolesti, OS i EFS, što je potvrdilo zaključke prethodno navedenih studija. Odnosno, veće vrijednosti HRR-a znače bolju prognozu za pacijente.

S obzirom na spol, pojavnost DLBCL-a je u ovoj studiji češća u žena nego u muškaraca, što je drugačije u odnosu na epidemiološke podatke u svijetu (11). Također je značajno spomenuti povezanost HRR-a i parametara koji su dobar prognostički pokazatelj poput nižeg kliničkog stadija po AA ljestivici, odsutnost B simptoma, niži revidirani IPI, uredne vrijednosti LDH i niže vrijednosti po ECOG ljestivici. Isto tako, ova studija je dokazala pozitivnu korelaciju HRR-a s biokemijskim parametrima kao što su vrijednosti eritrocita i MCV, a negativnu korelaciju s vrijednostima CRP-a i albumina. Uzrok ove korelacije nije u potpunosti poznat.

Provedeno istraživanje ima nekoliko nedostataka. Prvi nedostatak je što je ova studija provedena na bolesnicima u samo jednom kliničkom bolničkom centru i to na relativno malom broju pacijenata. Drugi nedostatak je što je ova studija retrospektivna te se rezultati prognostičke vrijednosti HRR-a, da bi bili relevantni, trebaju potvrditi kohortnom studijom.

Zaključno, vrijednost HRR-a bi mogla biti relevantan prognostički čimbenik u oboljelih od DLBCL-a, no ta se tvrdnja svakako treba potvrditi daljnjim istraživanjima. S obzirom na dosadašnje radove i studije, ovom omjeru zasigurno treba pridati pažnju prilikom procjene ne samo u ovom tipu limfoma, već i u ostalim malignim oboljenjima.

## 7. ZAKLJUČAK

Na temelju provedenog istraživanja i dobivenih rezultata mogu se izvesti sljedeći zaključci:

- Vrijednost HRR-a koja je izmjerena prilikom dijagnosticiranja neovisan je prognostički čimbenik ishoda bolesti, OS i EFS.
- Vrijednost HRR-a koja je izmjerena prilikom dijagnosticiranja neovisan je prognostički čimbenik odgovora na terapiju.
- Veća vrijednost HRR-a nalazi se u muških pacijenata.
- Veća vrijednost HRR-a nalazi se u pacijenata s nižim kliničkim stadijem bolesti po Ann Arbor ljestvici.
- Veća vrijednost HRR-a nalazi se u pacijenata koji nemaju izražene B simptome.
- Veća vrijednost HRR-a nalazi se u pacijenata koji imaju niži revidirani IPI indeks.
- Veća vrijednost HRR-a nalazi se u pacijenata koji imaju niži IPI indeks.
- Veća vrijednost HRR-a nalazi se u pacijenata koji su boljeg općeg stanja po ECOG ljestivici.
- Veća vrijednost HRR-a nalazi se u pacijenata koji imaju uredne vrijednosti LDH.
- Veća vrijednost HRR-a nalazi se u pacijenata kojima je izmjerena viša vrijednost eritrocita i MCV-a.
- Veća vrijednost HRR-a nalazi se u pacijenata kojima je izmjerena niža vrijednost CRP-a i albumina.
- Pacijenti s većim vrijednostima omjera HRR imaju bolju prognozu, kako u EFS, tako i u OS.
- Značajna povezanost nije uočena između HRR s dobi, brojem leukocita, limfocita i trombocita.

## 8. SAŽETAK

**Cilj:** Ispitati je li vrijednost omjera hemoglobina i širine distribucije eritrocita (HRR) u vrijeme utvrđivanja dijagnoze u oboljelih od difuznog B velikostaničnog limfoma (DLBCL) neovisan prognostički čimbenik ukupnog preživljenja (OS), preživljenja bez događaja (EFS), odgovora na terapiju te ispitati postoje li razlike u vrijednosti HRR-a s obzirom na kliničke, demografske i laboratorijske parametre.

**Nacrt studije:** Presječna studija s povijesnim podacima.

**Ispitanici i metode:** Studija je obuhvatila bolesnike s histološki potvrđenim, nodalnim ili ektranodalnim DLBCL-om koji su dijagnosticirani od studenog 2006. do lipnja 2021. godine u Kliničkom bolničkom centru Osijek. Klinički stupanj proširenosti bolesti koji je obuhvaćen je II-IV, IE ili I bulky oblik. Pacijenti su primili barem 4 ciklusa kemoterapije. Kod svih pacijenata je zatražena medicinska dokumentacija.

**Rezultati:** Studija je obuhvatila 182 bolesnika čiji je medijan dobi bio 65 godina, u rasponu od 19 do 90 godina. Potvrđena je povezanost vrijednosti HRR-a s ishodom liječenja, OS i EFS. Osim toga, uočena je povezanost većeg HRR-a s pozitivnim prognostičkim čimbenicima.

**Zaključak:** Veći HRR povezan je s kliničkim parametrima koji su povoljni po pacijente oboljele od DLBCL-a. Obzirom da se vrijednost HRR može vrlo jednostavno izračunati u svakodnevnoj kliničkoj praksi, ona zasigurno može pomoći da se pacijenti koji imaju veći rizik za neželjeni ishod što ranije prepoznaju i započnu liječiti adekvatnom terapijom.

**Ključne riječi:** difuzni B-velikostanični limfom; hemoglobin; širina distribucije eritrocita

## 9. SUMMARY

### **Prognostic value of hemoglobine to red cell distribution width ratio for patients with diffuse large B cell lymphoma**

**Objectives:** The purpose of this study is to examine whether the value of the ratio of hemoglobin to the distribution width of erythrocytes (HRR) at the time of diagnosis in patients with diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) is an independent prognostic factor of overall survival (OS), event-free survival (EFS), response to therapy, and to examine whether there are differences in the value of HRR with regard to clinical, demographic and laboratory parameters.

**Draft:** Cross study with historic data.

**Subjects and methods:** The study included patients with histologically confirmed, nodal or extranodal DLBCL who were diagnosed from November 2006 to June 2021 at the Osijek Clinical Hospital Center. The clinical stage of disease expansion covered is II-IV, IE or I bulky form. Patients received at least 4 cycles of chemotherapy. Medical documentation was requested for all patients.

**Results:** The study included 182 patients whose median age was 65 years, ranging from 19 to 90 years. The association of HRR values with treatment outcome, OS and EFS was confirmed. In addition, an association of higher HRR with positive prognostic factors was observed.

**Conclusion:** A higher HRR is associated with clinical parameters that are favorable for patients with DLBCL. Given that the HRR value can be calculated very easily in daily clinical practice, it can certainly help to identify patients who have a higher risk for an adverse outcome as early as possible and start treating them with adequate therapy.

**Key words:** diffuse large B-cell lymphoma; hemoglobin; red cell distribution width



**10. LITERATURA**

1. Boris Labar i suradnici. Hematologija. Zagreb: Školska knjiga; 2017.
2. Caimi PF, Hill BT, Hsi ED, Smith MR. Clinical approach to diffuse large B cell lymphoma. *Blood Rev.* 2016 Nov;30(6):477-491.
3. Mihić D, Mirat J, Včev A. Interna medicina udžbenik za studente medicine. Osijek : Medicinski fakultet Osijek; 2021.
4. Shen R, Xu P-P, Wang N, Yi H-M, Dong L, Fu D, et al. Influence of oncogenic mutations and tumor microenvironment alterations on extranodal invasion in diffuse large B-cell lymphoma. *Clin Transl Med.* 2020;10(7):e221
5. Bal E, Kumar R, Hadigol M, Holmes AB, Hilton LK, Loh JW, et al. Super-enhancer hypermutation alters oncogene expression in B cell lymphoma. *Nature.* 2022;607(7920):808–815.
6. Nair R, Bhurani D, Rajappa S, Kapadia A, Reddy Boya R, Sundaram S, et al. Diffuse large B-cell lymphoma: Clinical presentation and treatment outcomes from the OncoCollect Lymphoma registry. *Front Oncol.* 2021;11:796962.
7. Padala SA, Kallam A. Diffuse Large B-Cell Lymphoma. StatPearls Publishing; 2023.
8. Olszewska-Szopa M, Wróbel T. Gastrointestinal non-Hodgkin lymphomas. *Adv Clin Exp Med.* 2019;28(8):1119–24
9. Ollila TA, Olszewski AJ. Extranodal diffuse large B cell lymphoma: Molecular features, prognosis, and risk of central nervous system recurrence. *Curr Treat Options Oncol.* 2018;19(8):38.
10. Liu Y, Barta SK. Diffuse large B-cell lymphoma: 2019 update on diagnosis, risk stratification, and treatment. *Am J Hematol.* 2019 May;94(5):604-616.
11. Schmitz N, Stelljes M, Bazarbachi A. Diffuse Large B-Cell Lymphoma. In: *The EBMT Handbook.* Cham: Springer International Publishing; 2019. p. 633–41.
12. International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 1993;329(14):987–94.
13. Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M, Fitzgerald C, Gill K, Hoskins P i sur. The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood.* 2007;109(5):1857–61

14. Susanibar-Adaniya S, Barta SK. 2021 Update on Diffuse large B cell lymphoma: A review of current data and potential applications on risk stratification and management. *Am J Hematol.* 2021;96(5):617–29.
15. *Annals of oncology.* Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Dostupno na adresi: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)47184-6/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)47184-6/fulltext). Datum pristupa: 08.06.2023.
16. Gisselbrecht C, Van Den Neste E. How I manage patients with relapsed/refractory diffuse large B cell lymphoma. *Br J Haematol.* 2018;182(5):633–43
17. Sehn LH, Herrera AF, Flowers CR, Kamdar MK, McMillan A, Hertzberg M, et al. Polatuzumab vedotin in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2020;38(2):155–65.
18. Sermer D, Brentjens R. CAR T-cell therapy: Full speed ahead. *Hematol Oncol.* 2019;37 Suppl 1(S1):95–100
19. Ahmed MH, Ghatge MS, Safo MK. Hemoglobin: Structure, Function and Allostery. *Subcell Biochem.* 2020;94:345-382.
20. Wu F, Yang S, Tang X, Liu W, Chen H, Gao H. Prognostic value of baseline hemoglobin-to-red blood cell distribution width ratio in small cell lung cancer: A retrospective analysis. *Thorac Cancer.* 2020 Apr;11(4):888-897.
21. Yasmeen T, Ali J, Khan K, Siddiqui N. Frequency and causes of anemia in Lymphoma patients. *Pak J Med Sci.* 2019 Jan-Feb;35(1):61-65.
22. May JE, Marques MB, Reddy VVB, Gangaraju R. Three neglected numbers in the CBC: The RDW, MPV, and NRBC count. *Cleve Clin J Med.* 2019 Mar;86(3):167-172.
23. Chen JL, Wu JN, Lv XD, Yang QC, Chen JR, Zhang DM. The value of red blood cell distribution width, neutrophil-to-lymphocyte ratio, and hemoglobin-to-red blood cell distribution width ratio in the progression of non-small cell lung cancer. *PLoS One.* 2020 Aug 24;15(8):e0237947.
24. Wen ZL, Zhou X, Xiao DC. Is red blood cell distribution width a prognostic factor for colorectal cancer? A meta-analysis. *Front Surg.* 2022 Oct 3;9:945126.
25. Periša V, Zibar L, Sinčić-Petričević J, Knezović A, Periša I, Barbić J. Red blood cell distribution width as a simple negative prognostic factor in patients with diffuse large B-cell lymphoma: a retrospective study. *Croat Med J.* 2015 Aug;56(4):334-43.

26. Petrella F, Casiraghi M, Radice D, Cara A, Maffeis G, Prisciandaro E, et al. Prognostic value of the hemoglobin/red cell distribution width ratio in resected lung adenocarcinoma. *Cancers (Basel)*. 2021;13(4):710.
27. Chi G, Lee JJ, Montazerin SM, Marszalek J. Prognostic value of hemoglobin-to-red cell distribution width ratio in cancer: a systematic review and meta-analysis. *Biomark Med*. 2022 Apr;16(6):473-482.
28. İlhan A, Gurler F, Yilmaz F, Eraslan E, Dogan M. The relationship between hemoglobin-RDW ratio and clinical outcomes in patients with advanced pancreas cancer. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2023 Mar;27(5):2060-2067.
29. Dong X-Y, Tang G-F, Chen W, Cao J, Cheng H, Li Z-Y, et al. Influence of the ratio of peripheral hemoglobin-to-red cell distribution width on the prognosis of patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*. 2022;30(3):765–70.
30. Marušić M i sur. Uvod u znanstveni rad u medicini. 4. izd. Udžbenik. Zagreb: Medicinska naklada; 2008
31. Nakayama S, Matsuda M, Adachi T, Sueda S, Ohashi Y, Awaji S, et al. Novel prognostic index based on hemoglobin level and platelet count for diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified in the R-CHOP era. *Platelets*. 2019;30(5):637–45.
32. Zhou S, Fang F, Chen H, Zhang W, Chen Y, Shi Y, et al. Prognostic significance of the red blood cell distribution width in diffuse large B-cell lymphoma patients. *Oncotarget*. 2017;8(25):40724–31.
33. Sun P, Zhang F, Chen C, Bi X, Yang H, An X, et al. The ratio of hemoglobin to red cell distribution width as a novel prognostic parameter in esophageal squamous cell carcinoma: a retrospective study from southern China. *Oncotarget*. 2106;7(27):42650–60.
34. Su Y-C, Wen S-C, Li C-C, Su H-C, Ke H-L, Li W-M, et al. Low hemoglobin-to-red cell distribution width ratio is associated with disease progression and poor prognosis in Upper Tract urothelial carcinoma. *Biomedicines*. 2021;9(6):672.

## **11. ŽIVOTOPIS**

### **OPĆI PODACI**

Ime i prezime: Ivana Arambašić

Datum i mjesto rođenja: 14. veljače 1999., Osijek

Adresa: Cvjetna 9, 31 000 Osijek

Telefon: 091 131 2010

Email: ivana.arambasic1@gmail.com

### **OBRAZOVANJE**

2005. – 2013. : Osnovna škola Ljudevita Gaja, Osijek

2013. – 2017. : II. gimnazija Osijek, Osijek

2017. – 2023. : Medicinski fakultet Osijek, Sveučilišni integrirani preddiplomski i diplomski studij medicine, Osijek

### **NAGRADE**

Dekanova nagrada za izvannastavnu aktivnost u akademskoj godini 2021./2022. za angažman u Međunarodnoj udruzi studenata medicine Hrvatske – CroMSIC na nacionalnoj razini i u Podružnici Osijek, te organizaciju projekata i događanja koji su pridonijeli ugledu Medicinskog fakulteta Osijek

### **OSTALE AKTIVNOSTI**

2018. – 2020. Asistent lokalne dužnosnice za znanstvene razmjene u udruzi studenata medicine Hrvatska – CroMSIC

2020. – 2023. Lokalna dužnosnica za profesionalne razmjene u udruzi studenata medicine Hrvatska – CroMSIC

2018. – 2019. Demonstratorica na Katedri za anatomiju