

# Prognostička vrijednost omjera c-reaktivnog proteina i albumina u pacijenata s difuznim B velikostaničnim limfomom

---

**Burić, Antonio**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2021**

*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:152:107295>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-10-01**



*Repository / Repozitorij:*

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



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

**Antonio Burić**

**PROGNOSTIČKA VRIJEDNOST  
OMJERA C-REAKTIVNOG PROTEINA I  
ALBUMINA U PACIJENATA S  
DIFUZNIM B VELIKOSTANIČNIM  
LIMFOMOM**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2021.**



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

**Antonio Burić**

**PROGNOSTIČKA VRIJEDNOST  
OMJERA C-REAKTIVNOG PROTEINA I  
ALBUMINA U PACIJENATA S  
DIFUZNIM B VELIKOSTANIČNIM  
LIMFOMOM**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2021.**

Ovaj rad izrađen je na Zavodu za hematologiju Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Osijek.

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

Diplomski rad ima 24 strane, 5 tablica i 1 sliku.

## **ZAHVALE**

*Prije svega, zahvaljujem mentorici na odvojenom vremenu, pomoći, stručnošću, a posebice gledano s ljudske strane; zahvaljujem se na izrazitoj susretljivosti, ljubaznosti i strpljenju prilikom pisanja i oblikovanja ovoga rada. Stoga za sve navedeno, još jednom veliko hvala!*

*Zahvaljujem se svojoj obitelji bez koje sve ovo ne bi bilo moguće. Hvala im na strpljenju, безусловnoj ljubavi i potpori koju su mi oduvijek pružali.*

*Zahvaljujem se i prijateljima koji su bili sastavni dio ovoga puta, kao i svima koji su na bilo koji način pomogli u ostvarenju ovoga rada.*

*Još jednom veliko Vam hvala svima!*

## 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. Dijagnostika.....	2
1.1.6. Liječenje .....	3
1.2. Omjer C- reaktivnog proteina i albumina.....	3
2. HIPOTEZA .....	5
3. CILJEVI RADA.....	6
4. ISPITANICI I METODE.....	7
4.2. Ispitanici .....	7
4.3. Metode .....	7
5. REZULTATI.....	9
6. RASPRAVA .....	15
7. ZAKLJUČAK .....	18
8. SAŽETAK .....	19
9. SUMMARY.....	20
10. LITERATURA.....	21
11. ŽIVOTOPIS .....	24

## POPIS KRATICA

AUR – površina ispod krivulje (engl. *Area under curve*)

CAR – omjer C-reaktivnog proteina i albumina (engl. *C-reactive protein-to-albumin ratio*)

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

CHEOP - ciklofosfamid, doksorubicin, vinkristin, prednizon i etopozid

CNS – središnji živčani sustav (engl. *Central nervous system*)

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

DHAP - deksametazon, citarabin, cisplatina

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*)

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

HR - omjer rizika (engl. *Hazard ratio*)

IL-1 – interleukin 1

IL-6 – interleukin 6

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

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

NHL – non-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, ciklofosfamid, doksorubicin, vinkristin i prednizon

ROC – krivulja operativnih karakteristika (engl. *Receiver-operator characteristic curve*)



## 1. UVOD

Difuzni B-velikostanični limfom (DLBCL od engl. *Diffuse large B-cell lymphoma* ), kao jedna od najčešćih limfoproliferativnih bolesti današnjice, predmet je interesa brojnih istraživanja. Osim što je sve veći broj istraživanja usmjereno na ispitivanje i pronalaženje novih oblika liječenja navedene bolesti, podjednaka važnost je stavljena na ispitivanje i otkrivanje brojnih različitih parametara koji bi mogli biti relevantan prognostički čimbenik u liječenju ili ishodu liječenja ovog oblika limfoma.

### 1.1. Difuzni B-velikostanični limfom

#### 1.1.1. Definicija i etiologija

DLBCL agresivna je limfoproliferativna bolest okarakterizirana zloćudnom preobrazbom T i B limfocita unutar limforetikularnog sustava (1). Etiopatogeneza DLBCL-a nije u potpunosti razjašnjena, no suvremeno je mišljenje da ulogu u nastanku bolesti imaju citogenetske promjene, okolišni te imunološki čimbenici. Ovisno o tome nastaje li bolest de novo ili preobrazbom već postojećih indolentnih limfoma razlikujemo primarni, odnosno sekundarni oblik. Uzimajući u obzir citogenetske i histološke razlike, DLBCL se djeli na nekoliko različitih oblika, a kao najčešći se navode nespecificirani DLBCL, medijastinalni B-velikostanični limfom i B-velikostanični limfom koji obiluje T-stanicama ili histiocitima (1).

#### 1.1.2. Epidemiologija

Maligni tumori limfatičnog tkiva sve su češća bolest današnjice. Dok se Hodgkin limfomi, koje prati stabilna bimodalna raspodjela, javljaju rjeđe nego ne-Hodgkin limfomi (NHL od engl. *Non-Hodgkin lymphoma*), frekventnost NHL-a sve je veća s godišnjom incidencijom od 15 do 20 oboljelih na 100 000 stanovnika (1). Bolest češće pogađa muškarce nego žene, a dokazana je i veća prevalencija NHL B-stanične loze u geografskim krajevima s umjerenom klimom, dok tumori T-stanične loze prevladavaju u tropskim krajevima (1). Obuhvaćajući 25 – 35 % sveukupnog broja NHL-a, DLBCL predstavlja najčešći oblik limfoma (2).

### 1.1.3. Klinička slika

Najčešća klinička manifestacija DLBCL-a je limfadenopatija perifernih i/ili visceralnih limfnih čvorova. U odnosu na druge oblike NHL-a, klinička slika DLBCL-a okarakterizirana je izraženijim općim ili tzv. B simptomima (1). Opći B simptomi podrazumijevaju febrilitet viši od 38°C, paradoksalnu redukciju tjelesne mase za više od 10 % unazad 6 mjeseci te obilno noćno znojenje (1). Osim nodalne lokalizacije, DLBCL je u 30 % slučajeva lokaliziran ektranodalno (3). Gastrointestinalni trakt je primarno žarište bolesti u 10 - 15 % slučajeva, što ga čini najčešćom ektranodalnom lokalizacijom ovog oblika limfoma (4). Druge češće ektranodalne lokalizacije tumora jesu testisi, koža i središnji živčani sustav (CNS od engl. *Central nervous system*), ali opisana su i druga žarišta bolesti koja se rjeđe javljaju u odnosu na spomenute lokalizacije (5). Također, primarno žarište tumora može biti limfni čvor, odakle se kao posljedica širenja tumora, metastaze pojavljuju i na ekstralimfatičnim organima poput pluća, slezene, bubrega, jetre i kostiju (5). Ektranodalne manifestacije bolesti ovise o lokalizaciji tumora.

### 1.1.4. Klasifikacija

Osim za gradaciju Hodgkin limfoma, Ann Arbor klasifikacija primjenjuje se i za stupnjevanje kliničkog stadija NHL-a (1). Ovisno o stupnju proširenosti tumora razlikuju se 4 stadija bolesti (I- IV). Uz stadij bolesti dodatno se nadopisuju slova kojima se opisuje klinička manifestacija bolesti. Ukoliko nisu prisutni opći B simptomi dopisuje se slovo A iza stadija bolesti, odnosno slovo B ako je prisutan barem jedan opći simptom. Slovo S prezentira oblik bolesti koji je proširen na slezenu, a slovo E upućuje na ektranodalnu lokalizaciju tumora (1). Masivni oblik bolesti (engl. *Bulky disease*) obilježen je slovom X. Izbor terapijskog pristupa ovisi o kliničkom stadiju bolesti.

### 1.1.5. Dijagnostika

S obzirom na to da se klinička slika i laboratorijski nalazi DLBCL-a bitnije ne razlikuju od ostalih oblika limfoma, potrebno je napraviti ekscizijsku biopsiju limfnog čvora ili okolnog limfnog tkiva (6). PET-CT (od engl. *Positron emission tomography-computed tomography*) se koristi za procjenu proširenosti tumorske mase (6), a potrebno ju je odrediti zbog izbora odgovarajuće terapije.

### 1.1.6. Liječenje

DLBCL dobre je prognoze u više od 60 % slučajeva (7), s time da na ishod liječenja utječu stadij bolesti i izbor terapije. Suvremeno liječenje bolesti provodi se režimom koji podrazumijeva provođenje kombinirane kemoterapije rituksimabom, ciklofosfamidom, onkoviinom te prednizonom (8, 9), a poznato je pod nazivom RCHOP protokol (rituksimab, ciklofosfamid, doksorubicin, onkovin, prednizon). Kao supstitucijska terapija mogu se primjenjivati drugi protokoli kao što su EPOCH-R (etopozid, prednizon, vinkristin, ciklofosfamid, doksorubicin, rituksimab) ili CHOEP (ciklofosfamid, doksorubicin, vinkristin, etopozid, prednizon) uz obveznu primjenu rituksimaba (1). Ukoliko navedeni terapijski postupci ne dovode do remisije ili nastupi relaps bolesti, prelazi se na drugi obrazac liječenja. U tom slučaju prednost se daje drugim protokolima kao što su DHAP (deksametazon, citarabin, cisplatina) ili ICE (ifosfamid, karboplatina, etopozid) i drugi (1). Nakon toga se provodi autologna transplantacija koštane srži (9). U pacijenata kod kojih transplantacija nije moguća, prelazi se na liječenje polatuzumab vedotinom kombiniranim s rituksimabom i bendamustinom (10). CAR-T (engl. *Chimeric antigen receptor*) imunostanična terapija metoda je liječenja refraktornog ili relapsnog oblika bolesti koji ne odgovara na prethodne terapije (11).

## 1.2. Omjer C- reaktivnog proteina i albumina

C- reaktivni protein (CRP od engl. *C-reactive protein*) plazmatski je protein, koji je zbog svoje pentamerne konstitucije svrstan u porodicu pentraksina (12). Primarno nastaje u jetri (13, 14), ali može biti sintetiziran i od strane masnih, endotelnih te glatko mišićnih stanica kao i makrofaga i limfocita (14). Zdrave osobe imaju niske plazmatske vrijednosti CRP-a, ali one se mogu povisiti i za skoro 1000 puta tokom odgovora na upalni podražaj ili tijekom upalnog procesa zbog čega ga se smatra visokospecifičnim markerom upale (14). IL-1 i IL-6, koji pripadaju skupini proinflamatornih citokina, imaju najveći doprinos u plazmatskom povećanju vrijednosti CRP-a (12). Osim u upalnim procesima, CRP je povišen i u nekim kardiovaskularnim bolestima (14). S obzirom da su vrijednosti CRP-a dokazano povišene i u velikog broja malignoma, na CRP se sve više gleda kao na jedan od mogućih prognostičkih parametara u malignih oboljenja (14). Albumin je s druge strane, protein globularne građe, koji je uz globulin i fibrinogen najbrojnija plazmatska bjelančevina (15).

Sintetiziran u jetri, otpušta se u intravaskularne prostore odakle se dio albumina premješta u intersticij, a 30 - 40 % preostalog albumina zaostaje u intravaskularnim prostorima (16). Albumini su odgovorni za 80 % koloidno-osmotskog tlaka plazme zbog čega imaju važnu ulogu u održavanju stabilnosti tlakova unutar mikrocirkulacije (15). U bolestima jetre, kod kojih je narušen integritet hepatocita, dolazi do smanjene sinteze albumina što rezultira hipoalbuminemijom (16). Snižene serumske vrijednosti albumina pokazale su se kao relevantan prognostički parametar u raznim oboljenjima kardiovaskularnog sustava (17). Zbog svega navedenog, albumin također postaje sve veći predmet interesa u istraživanjima različitih patoloških stanja, a posebice se istražuje njegova uloga u raznim onkološkim bolestima. Nedavna istraživanja pokazala su da omjer CRP-a i albumina (CAR, od engl. *C-reactive protein-to-albumin ratio*) značajno utječe na ishod bolesti u pacijenata liječenih u jedinici intenzivnog liječenja (18). Isto tako, različite studije ukazuju na mogući prognostički značaj navedenog omjera u različitim malignim bolestima. Tako je provedenim istraživanjima otkriven prognostički značaj navedenog omjera u pacijenata s kolorektalnim karcinomom (19), karcinomom pluća (20), kao i u drugim malignim bolestima (21). Sve do nedavno nije bio proučavan prognostički značaj omjera CRP-a i albumina u malignim hematološkim bolestima. Međutim, ovogodišnja korejska studija ukazala je na značajnu povezanost između vrijednosti omjera CRP-a i albumina s ishodom i preživljenjem pacijenata kojima je dijagnosticiran DLBCL (22).

## **2. HIPOTEZA**

U oboljelih od difuznog B-velikostaničnog limfoma vrijednost omjera C-reaktivnog proteina i albumina izmjerena pri utvrđivanju dijagnoze, neovisan je prognostički čimbenik ishoda bolesti, ukupnog preživljenja i preživljenja bez događaja.

### 3. CILJEVI RADA

Ciljevi ovog rada su:

1. Ispitati je li vrijednost omjera C-reaktivnog proteina i albumina u vrijeme utvrđivanja dijagnoze neovisan prognostički čimbenik preživljenja.
2. Ispitati je li vrijednost omjera C-reaktivnog proteina i albumina u vrijeme utvrđivanja dijagnoze neovisni čimbenik odgovora na terapiju.
3. Ispitati međusobni odnos između vrijednosti omjera C-reaktivnog proteina i albumina u vrijeme utvrđivanja dijagnoze i njegovu povezanost s demografskim, kliničkim i laboratorijskim obilježjima - spol, dob, klinički stadij, Međunarodni prognostički indeks, B simptomi, vrijednost laktat dehidrogenaze, vrijednost eritrocita, serumska koncentracija hemoglobina, apsolutna vrijednost leukocita, apsolutna vrijednost limfocita, apsolutna vrijednost trombocita i performance status ECOG (engl. *Eastern Cooperative Oncology Group-performance status*).

## 4. ISPITANICI I METODE

### 4.1. Ustroj studije

Studija je ustrojena kao presječna studija s povijesnim podacima (23).

### 4.2. Ispitanici

U istraživanje će biti uključeni bolesnici s histološki verificiranim, nodalnim ili ekстранodalnim DLBCL-om, dijagnosticirani od studenog 2006. do lipnja 2019. godine u Kliničkom bolničkom centru Osijek, a koji ispunjavaju sljedeće kriterije.

Uključni kriteriji:

1. Klinički stupanj proširenosti II-IV, IE ili I *bulky* oblik.
2. Inicijalno se planiralo provesti liječenje s najmanje 4 ciklusa kemoterapije.
3. Dostupni su potrebni klinički podaci.

Isključni kriteriji:

1. Bolesnici s transformiranim indolentnim limfomom.
2. Primarni DLBCL središnjeg živčanog sustava
3. Liječenje glukokortikoidima prije dobivene inicijalne vrijednosti CAR-a
4. Pacijenti s kliničkim znakovima akutne infekcije.

Pregledom arhiva Zavoda za hematologiju identificirati će se bolesnici koji ispunjavaju kriterije za uključivanje u istraživanje.

### 4.3. Metode

Svi prikupljeni kategorijski podaci prikazani su apsolutnim i relativnim frekvencijama, dok su numerički podaci prikazani medijanom i interkvartilnim rasponom. Za testiranje normalnosti distribucije korišten je Shapiro Wilksov test, a rezultati su prezentirani u tablicama i grafikonima. Za statističku analizu korištene su standardne statističke metode. Za usporedbu kategorijskih podataka korišten je Hi kvadrat test. Razlike između dvije nezavisne skupine numeričkih podataka testirane su neparametrijskim Mann Whitney U testom (24). Povezanost numeričkih podataka testirana je Spearmanovim testom korelacije, a linearna povezanost u Regresijskom modelu je testirana F testom analize varijance. ROC (engl. *receiver–operator characteristic curve*) analiza je korištena za definiranje cut-off vrijednost CAR-a, a logistička i COX-ova regresija za izradu modela predviđanja ishoda na osnovu

CAR-a . Za statističku analizu podataka korišteni su programski sustavi MedCalc (inčica 20.008, MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium) i IBM SPSS Statistics (inčica 24.0.0.0, IBM Corp, Armonk, New York, SAD) uz odabranu razinu značajnosti od  $\alpha = 0,05$ . Sve P vrijednosti su dvostrane.



## 5. REZULTATI

U istraživanju je sudjelovalo ukupno 153 ispitanika. Aritmetička sredina dobi pri postavljanju dijagnoze iznosila je 62 godine sa standardnom devijacijom od 14 godina, a u rasponu od 19 do 87 godina. Prikaz vrijednosti promatranih obilježja na svim ispitanicima prikazan je u Tablicama 1 i 2. Većina pacijenata liječenja je rituksimabom uz kemoterapijski protokol, njih 148, odnosno 96,7 %.

Tablica 1. Raspodjela promatranih kategorijskih obilježja svih ispitanika

Promatrano obilježje		Broj (%) ispitanika
Dob	manje ili jednako 60	58 (37,9)
	više od 60	95 (62,1)
Spol	Ženski	88 (57,5)
	Muški	65 (42,5)
IPI*	od 3 do 5	73 (47,7)
	od 0 do 2	80 (52,3)
LDH <sup>†</sup>	uredno	76 (49,7)
	povišeno	77 (50,3)
ECOG <sup>‡</sup>	od 0 do 1	110 (71,9)
	od 2 do 5	43 (28,1)
B simptomi	Ne	69 (45,1)
	Da	84 (54,9)
Infiltracija koštane srži	Ne	94 (61,4)
	Da	59 (38,6)
Ann Arbor stadij	I i II	44 (28,8)
	III i IV	109 (71,2)
Ishod liječenja	kompletna ili parcijalna remisija	113 (73,9)
	progresija bolesti/ bez odgovora	40 (26,1)
Ukupno		153 (100,0)

\*Međunarodni prognostički indeks

<sup>†</sup>Laktat dehidrogenaza

<sup>‡</sup>Istočna kooperativna onkološka grupa-performans status

Tablica 2. Raspodjela promatranih numeričkih obilježja svih ispitanika

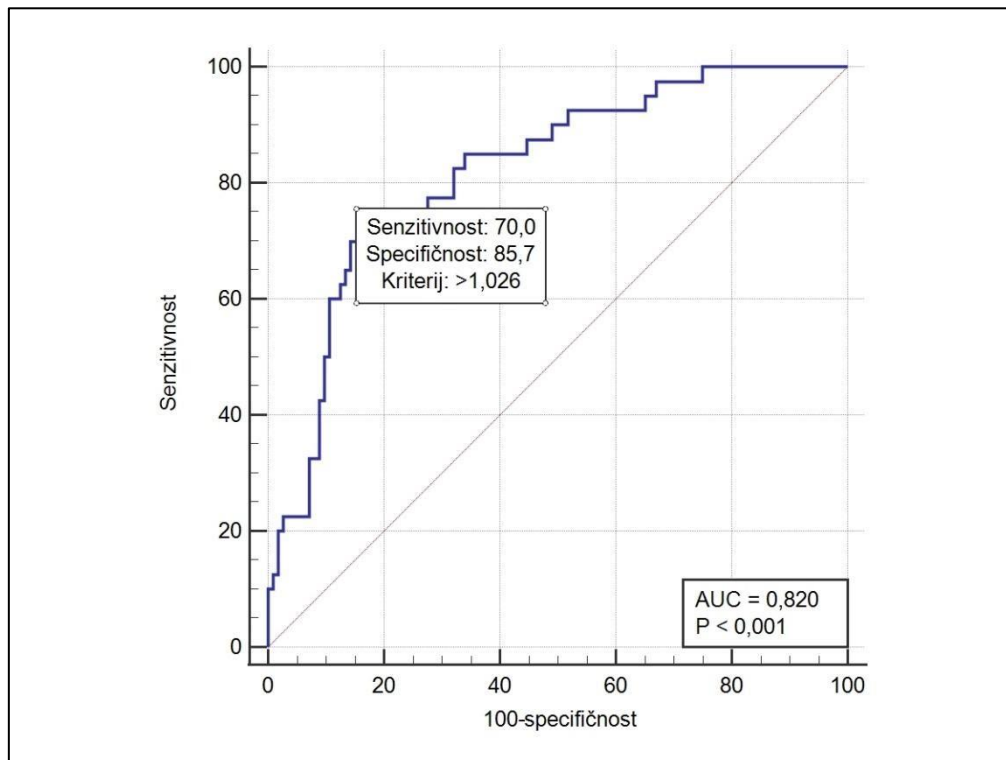
Promatrano obilježje	Medijan (interkvartilni raspon)	Ukupni raspon
Leukociti ( $\times 10^9/L$ )	7,1 (5,7 - 9,1)	1,9 - 29,7
Apsolutni broj neutrofila ( $\times 10^9/L$ )	4,76 (3,5635 - 6,52)	0,855 - 21,087
Apsolutni broj limfocita ( $\times 10^9/L$ )	1,482 (1,0115 - 2,027)	0,162 - 6,237
Trombociti ( $\times 10^9/L$ )	247 (182 - 328)	25 - 823
Eritrociti ( $10^{12}/L$ )	4,37 (3,795 - 4,685)	2 - 5,69
Hemoglobin (g/L)	125 (108 - 135)	64 - 166
CAR*	0,27111 (0,08641 - 1,19723)	0,004 - 8,425

\*Omjer C-reaktivnog proteina i albumina

Prosječna vrijednost CAR-a se statistički značajno razlikuje ovisno o ishodu liječenja (Mann-Whitney test,  $P < 0,001$ ). Pacijenti kod kojih je liječenjem postignut odgovor na terapiju (kompletna ili parcijalna remisija) imaju niže vrijednosti CAR-a (medijan iznosi 0,19 uz interkvartilni raspon od 0,06 do 0,59) u odnosu na pacijente kod kojih nije postignut odgovor na terapiju (medijan iznosi 1,66 uz interkvartilni raspon od 0,57 do 2,82).

Univarijatnom logističkom regresijom ispitivan je CAR kao prediktor ishoda. Od 153 slučaja njih 152, odnosno 99,3 % je uključeno u analizu. Model je u cijelosti statistički značajan ( $\chi^2 = 32,7$ ;  $P < 0,001$ ), i u cjelini objašnjava između 19,4 % (po Cox & Snell) i 28,3 % (po Nagelkerke) varijance lošeg ishoda i točno klasificira 76,3 % slučajeva. Omjer ishoda (OR od engl. *Odds ratio*) iznosi 2,31 uz 95% raspon pouzdanosti (CI prema engl. *Confidence interval*) od 1,64 do 3,25.

ROC analizom definirana je cut-off vrijednost CAR-a ( $> 1,026$ ) s obzirom na ishod liječenja, uz AUC (engl. *Area under curve*) značajno veći od 0,5 ( $P < 0,001$ ) i pripadajući Youdenov indeks ( $J = 0,557$ ) te visok stupanj i specifičnosti i senzitivnosti modela (Slika 1).



Slika 1. Površina ispod krivulje za omjer C-reaktivnog proteina i albumina s obzirom na ishod liječenja

Značajna je povezanost CAR-a s OS te s EFS (Spermanov test korelacije,  $P < 0,001$ ). Koeficijent korelacije rho je negativan i srednje jakosti, odnosno za veći iznos CAR-a odgovara lošiji OS i lošiji EFS. Koeficijent determinacije  $R^2$  modela jednostavne linearne regresije pokazuje da se OS može objasniti sa 12,6 % vrijednosti CAR-a, dok se EFS može objasniti sa 10,8 % vrijednosti CAR-a (Tablica 3).

Tablica 3. Korelacija i regresija omjera C-reaktivnog proteina i albumina sa ukupnim preživljenjem i preživljenjem bez događaja

Promatrana obilježja		rho	95 % CI	P*
CAR <sup>‡</sup>	OS <sup>§</sup>	-0,431	-0,552 do -0,292	<0,001
	EFS <sup>  </sup>	-0,404	-0,529 do -0,262	<0,001
Promatrana obilježja		R <sup>2</sup>	jednadžba pravca	P <sup>†</sup>
CAR <sup>‡</sup>	OS <sup>§</sup>	0,126	y = 62,96 - 11,06x	<0,001
	EFS <sup>  </sup>	0,108	y = 59,69 - 10,13x	<0,001

\*Spearmanov test korelacije

†F-test analiza varijance

‡Omjer C-reaktivnog proteina i albumina

§Ukupno preživljenje

||Preživljenje bez događaja

U model COX-ove univarijatne regresije za OS uključeno je 152 slučaja, odnosno 99,3 %. Model je u cijelosti statistički značajan ( $\chi^2 = 23,5$ ;  $P < 0,001$ ), a omjer rizika (HR od engl. *Hazard ratio*) iznosi 1,48 uz 95%CI od 1,29 do 1,68.

Sličan je rezultat COX-ove univarijatne regresije za EFS. Također je uključeno 152 (99,3 %) slučaja, model je u cijelosti statistički značajan ( $\chi^2 = 23,2$ ;  $P < 0,001$ ), a HR iznosi 1,47 uz 95%CI od 1,29 do 1,67.

Za analizu povezanosti CAR-a sa promatranim parametrima, ispitanici su podjeljeni u dvije skupine ovisno o vrijednosti CAR-a s obzirom na cut-off vrijednost ( $> 1,026$ ) dobivenu ROC analizom.

Značajna povezanost vrijednosti CAR-a s obzirom na grupe ispitanika nađena je za sve promatrane kategorijske parametre osim kod dobi. CAR veći od 1,026 imaju značajno češće muški ispitanici (Hi-kvadrat test,  $P = 0,04$ ). Također značajno češće (Hi-kvadrat test,  $P < 0,001$ ) veći CAR imaju ispitanici s većim IPI (engl. *International prognostic index*), ispitanici s povišenim LDH (engl. *Lactat dehydrogenase*), ispitanici lošijeg općeg stanja prema ECOG-u, ispitanici s izraženim B simptomima, s infiltracijom koštane srži, s uznapredovalom bolešću te naravno ispitanici bez odgovora na terapiju (Tablica 4).

Tablica 4. Razlika kategorijskih obilježja s obzirom na vrijednost omjera C-reaktivnog proteina i albumina

Promatrano obilježje		Broj (%) ispitanika		P*
		CAR <sup>  </sup> ≤ 1,026	CAR <sup>  </sup> > 1,026	
Dob	manje ili jednako 60	44 (40,7)	14 (31,1)	0,26
	više od 60	64 (59,3)	31 (68,9)	
Spol	Ženski	68 (63,0)	20 (44,4)	<b>0,04</b>
	Muški	40 (37,0)	25 (55,6)	
IPI <sup>†</sup>	od 3 do 5	33 (30,6)	40 (88,9)	<b>&lt;0,001</b>
	od 0 do 2	75 (69,4)	5 (11,1)	
LDH <sup>‡</sup>	uredno	73 (67,6)	3 (6,7)	<b>&lt;0,001</b>
	povišeno	35 (32,4)	42 (93,3)	
ECOG <sup>§</sup>	od 0 do 1	90 (83,3)	20 (44,4)	<b>&lt;0,001</b>
	od 2 do 5	18 (16,7)	25 (55,6)	
B simptomi	Ne	62 (57,4)	7 (15,6)	<b>&lt;0,001</b>
	Da	46 (42,6)	38 (84,4)	
Infiltracija koštane srži	Ne	81 (75,0)	13 (28,9)	<b>&lt;0,001</b>
	Da	27 (25,0)	32 (71,1)	
Ann Arbor stadij	I i II	42 (38,9)	2 (4,4)	<b>&lt;0,001</b>
	III i IV	66 (61,1)	43 (95,6)	
Ishod liječenja	kompletna ili parcijalna remisija	96 (88,9)	17 (37,8)	<b>&lt;0,001</b>
	progresija bolesti/ bez odgovora	12 (11,1)	28 (62,2)	
Ukupno		108 (100,0)	45 (100,0)	

\*Hi-kvadrat test

†Međunarodni prognostički indeks

‡Laktat dehidrogenaza

§Istočna kooperativna onkološka grupa-performans status

||Omjer C-reaktivnog proteina i albumina

Ispitanici sa CAR većim od 1,026 imaju značajno veće vrijednosti leukocita (Mann-Whitney test,  $P < 0,001$ ) i neutrofila te značajno niži hemoglobin. Također imaju i značajno (Mann-Whitney test,  $P = 0,02$ ) niže vrijednosti eritrocita (Tablica 5).

Tablica 5. Razlika numeričkih obilježja s obzirom na vrijednost omjera C-reaktivnog proteina i albumina

Promatrano obilježje	Medijan (interkvartilni raspon)		P*
	CAR <sup>†</sup> ≤ 1,026	CAR <sup>†</sup> > 1,026	
Leukociti (x 10 <sup>9</sup> /L)	6,7 (5,4 - 8,6)	8,6 (6,6 - 12,3)	<b>&lt;0,001</b>
Apsolutni broj neutrofila (x 10 <sup>9</sup> /L)	4,26 (3,39 - 5,77)	5,68 (4,81 - 8,20)	<b>&lt;0,001</b>
Apsolutni broj limfocita (x 10 <sup>9</sup> /L)	1,52 (1,06 - 2,01)	1,34 (0,81 - 2,05)	0,23
Trombociti (x 10 <sup>9</sup> /L)	242,5 (182,5 - 314,5)	265,5 (176 - 345,5)	0,54
Eritrociti (10 <sup>12</sup> /L)	4,43 (3,985 - 4,700)	4,09 (3,650 - 4,425)	<b>0,02</b>
Hemoglobin (g/L)	129 (116 - 138)	112 (99,5 - 125)	<b>&lt;0,001</b>

\*Mann-Whitney test

†Omjer C-reaktivnog proteina i albumina

## 6. RASPRAVA

DLBCL prezentira jedno od najčešćih malignih hematoloških oboljenja današnjice. Razvoj i uključivanje novih lijekova u liječenje ove agresivne bolesti, kao i provođenje novih protokola liječenja značajno su utjecali na poboljšanje ishoda liječenja navedenog limfoma. Osim toga, novija istraživanja podjednaku važnost stavljaju i na ispitivanje i pronalaženje različitih faktora koji bi se pokazali kao relevantnim prognostičkim čimbenicima u liječenju ove bolesti.

Provedenim istraživanjem ispitivan je prognostički značaj vrijednosti omjera CRP-a i albumina u osoba s dijagnosticiranim DLBCL-om. Rezultati istraživanja doveli su do nekoliko značajnih zapažanja. Prvo zapažanje ukazuje da je korelacija između vrijednosti omjera CRP-a i albumina prije provođenja terapije i OS-a i EFS-a statistički značajna. Sljedeće zapažanje je da postoji statistički značajna povezanost vrijednosti CRP-a i albumina s ishodom bolesti. Također, istraživanjem je uočena povezanost između vrijednosti CAR-a i drugih demografskih, kliničkih i laboratorijskih obilježja, a koja statistički nisu zanemariva. Provedeno istraživanje jedno je od prvih istraživanja u kojima je ispitivan prognostički značaj CAR-a u pacijenata s DLBCL-om.

Dosadašnja su istraživanja bila usmjerena na promatranje različitih imunoloških markera kao mogućih prognostičkih čimbenika u različitim malignim oboljenjima. Imunološki marker poput CRP-a, jedan je od najčešće promatranih parametara u takvim istraživanjima. Osim što je ovaj pentamerni protein dokazani upalni marker, sve je više istraživana njegova uloga kao tumorskog markera. Jedno od takvih istraživanja proveli su Shrotriya, Walsh i suradnici, a u njemu je ispitivan utjecaj vrijednosti CRP-a na prognozu liječenja u pacijenata s nekim oblikom solidnog tumora. Ustanovljeno je da se viša stopa mortaliteta pojavljuje u pacijenata s povišenim serumskim vrijednostima CRP-a, s time da je mortalitet pacijenta s gastrointestinalnim i renalnim malignim oboljenjima povećan za 90 %. Povišena serumska vrijednost CRP-a pokazala se povezanom i s ishodom liječenja kod solidnih tumora drugih lokalizacija, međutim statistički se pokazala manje značajnom u odnosu na renalne tumore i tumore gastrointestinalnog trakta (25). Studijom nije bio ispitivan utjecaj promatranog parametra na maligne hematološke bolesti.

Osim u navedenih malignoma, provedena su i istraživanja koja ispituju značaj CRP-a kao prognostičkog markera u malignim hematološkim bolestima. Jedan od primjera takvog istraživanja proveli su Wenqiong Qin, Qiang Yuan i suradnici, a kojim se ispitala korelacija serumskih vrijednosti CRP-a u pacijenata s dijagnosticiranim DLBCL-om s OS-om i EFS-om. Istraživanje je pokazalo da su OS i EFS statistički značajno niži što je vrijednost CRP-a izmjerenog prije početka liječenja viša (26). Istraživanjem je potvrđena hipoteza da CRP može poslužiti kao potencijalni tumorski marker u navedenom limfomu.

Osim CRP-a, istraživanja su proučavala i druge imunološke markere te je ispitivan njihov prognostički značaj u onkološkim bolestima. Albumin, kao jedan od najznačajnijih i glavnih bjelančevina plazme, postao je predmetom istraživanja brojnih studija, a najviše se ispituje njegova uloga kao potencijalnog tumorskog markera (27). Jedno od istraživanja kojim se otkrila povezanost serumskih koncentracija albumina s odgovorom na antitumorsku terapiju, bilo je ono koje su proveli Deme i Telekes, a istraživanjem je pokazano da uspješnost antitumorske terapije statistički značajno korelira ovisno o serumskim koncentracijama albumina (28).

Iako su se navedeni markeri donedavno promatrali samo kao samostalni prognostički čimbenici u malignim bolestima, suvremenim istraživanjima ispitivana je prognostička vrijednost omjera najmanje 2 imunološka markera. Nishijima, Muss i suradnici proveli su meta-analizu 29 različitih studija u koju je bilo uključeno ukupno 11 197 pacijenata. Primarni cilj bila je analiza rezultata utjecaja vrijednosti omjera limfocita i monocita na ukupno preživljenje u pacijenata sa solidnim tumorima, ali niti jedna od uključenih studija nije ispitala utjecaj navedenog omjera na hematološke malignome. Meta-analizom pokazana je statistički značajna povezanost navedenog omjera s ukupnim preživljenjem (29).

Spomenuta meta-analiza poslužila je kao primjer i poticaj za nastavak istraživanja prognostičkog značaja omjera imunoloških markera u malignim bolestima. Tako su Xu, Ma, Deng i suradnici, proveli istraživanje kojim je napravljena meta-analiza 25 studija, a uključivala je ukupno 12 097 pacijenata. U odnosu na prijašnje navedenu studiju, predmet promatranja bio je prognostički značaj vrijednosti omjera drugih imunoloških markera, ovoga puta CRP-a i albumina, a ispitivan je bio njihov prognostički potencijal u brojnih solidnih tumora. Završetkom studije, otkriveno je da slabije ukupno preživljenje imaju pacijenti s



povišenom vrijednošću navedenog omjera neovisno o obliku tumora, s iznimkom kolorektalnog karcinoma kod kojega je promatrana povezanost statistički zanemariva (21).

Našom retrospektivnom studijom, po uzoru na rezultate prijašnjih istraživanja, pokušao se otkriti prognostički značaj CAR-a u pacijenata s DLBCL-om. U studiji, u koju je bilo uključeno 153 pacijenta, vrijednost CAR-a se pokazala kao neovisan prognostički čimbenik odgovora na terapiju, ishoda liječenja, kao i OS-a te EFS-a. Isti zaključak je proizišao iz studije koju su proveli Jongheon Jung, Hyewon Lee i suradnici, a koja je ujedno bila prva objavljena studija koja je proučavala prognostički značaj CAR-a u pacijenata s DLBCL-om (22).

Također, studijom je otkrivena pozitivna korelacija između povišenih vrijednosti CAR-a i negativnih prognostičkih faktora poput prisutnosti B simptoma, infiltracije koštane srži, uznapredovalog stadija bolesti, povišenih vrijednosti LDH-a, kao i ECOG-PS vrijednosti i IPI vrijednosti. Uzrok navedene povezanosti nije poznat, ali na temelju rezultata dobivenih studijom, rast i invazivni potencijal tumora mogu biti odraz vrijednosti CAR-a. Isto tako, studijom je otkrivena pozitivna korelacija vrijednosti CAR-a s brojem leukocita i apsolutnim brojem neutrofila, kao i negativna korelacija vrijednosti CAR-a s vrijednošću eritrocita i hemoglobina. Uzrok navedenog zapažanja nije u cijelosti poznat.

Provedena studija ima nekoliko bitnijih nedostataka koje treba uzeti u obzir. Jedan od nedostataka je taj da je u istraživanju sudjelovao relativno malen broj pacijenata, a istraživanje je provedeno na pacijentima liječenima samo u jednom kliničkom centru. Slijedeći nedostatak je taj da se rezultat prognostičke vrijednosti CAR-a dobiven retrospektivnom studijom, ne može sa sigurnošću uzeti kao relevantan, već se mora potvrditi kohortnom studijom.

Zaključno, vrijednost CAR-a može biti relevantan prognostički faktor u pacijenata s navedenim oblikom limfoma, no s obzirom na dosadašnje radove i proizišlih saznanja na ovu temu, potrebno je provesti veći broj istraživanja kako bi hipoteza sa sigurnošću bila potvrđena.

## 7. ZAKLJUČAK

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

- Vrijednost omjera C-reaktivnog proteina i albumina izmjerenih pri utvrđivanju dijagnoze, neovisan je prognostički čimbenik ishoda bolesti, OS i EFS.
- Vrijednost omjera C-reaktivnog proteina i albumina izmjerenih pri utvrđivanju dijagnoze, neovisan je prognostički čimbenik odgovora na terapiju.
- Veću vrijednost omjera C-reaktivnog proteina i albumina imaju muški ispitanici.
- Veća vrijednost omjera C-reaktivnog proteina i albumina značajno je češća u pacijenata s većom IPI vrijednošću.
- Pacijenti sa većom vrijednosti omjera C-reaktivnog proteina i albumina imaju povišene vrijednosti LDH.
- Pacijenti sa infiltracijom koštane srži, kao i oni s uznapredovalim oblikom bolesti i izraženijim B simptomima imaju značajno češće veći omjer CRP-a i albumina.
- Značajno češće veći omjer C-reaktivnog proteina i albumina imaju pacijenti lošijeg općeg stanja prema ECOG ljestvici.
- Pacijenti s većim vrijednostima omjera C-reaktivnog proteina i albumina imaju značajno veće vrijednosti leukocita i neutrofila te značajno niže vrijednosti hemoglobina i eritrocita.
- Nije uočena povezanost između vrijednosti omjera CRP-a i albumina s dobi, apsolutnim brojem limfocita niti s apsolutnim brojem trombocita.

## 8. SAŽETAK

**Cilj:** Ispitati je li vrijednost omjera C-reaktivnog proteina i albumina (CAR) u vrijeme utvrđivanja dijagnoze difuznog B-velikostaničnog limfoma (DLBCL) neovisan prognostički čimbenik ukupnog preživljenja (OS), preživljenja bez događaja (EFS), odgovora na terapiju te ispitati međusobni odnos CAR-a s demografskim, kliničkim i laboratorijskim obilježjima.

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

**Ispitanici i metode:** U studiju su uključeni bolesnici s histološki verificiranim, nodalnim ili ektranodalnim DLBCL-om kliničkog stupnja proširenosti II-IV, IE ili I bulky oblikom, a kod kojih je bolest dijagnosticirana od studenog 2006. do lipnja 2019. godine u Kliničkom bolničkom centru Osijek. Pacijenti su liječeni s najmanje 4 ciklusa kemoterapije, a kod svih pacijenata su dostupni zatraženi klinički podaci.

**Rezultati:** U istraživanju je sudjelovalo ukupno 153 ispitanika. Aritmetička sredina dobi pri postavljanju dijagnoze iznosila je 62 godine sa standardnom devijacijom od 14 godina, a u rasponu od 19 do 87 godina. Pronađena je značajna razlika prosječne vrijednosti CAR-a ovisno s ishodom liječenja, OS te EFS. Također je pronađena značajna povezanost CAR-a s negativnim prognostičkim faktorima.

**Zaključak:** Veći CAR-a povezan je s nepovoljnim kliničko-patološkim karakteristikama DLBCL-a. U svakodnevnoj kliničkoj praksi vrijednost CAR -a je dostupna te može poslužiti za pravodobno prepoznavanje pacijenata s DLBCL -om pod većim rizikom od neželjenih ishoda.

**Ključne riječi:** C-reaktivni protein; difuzni B-velikostanični limfom; kemoterapija

## 9. SUMMARY

### **Prognostic value of C-reactive protein to albumin ratio for patients with diffuse large B cell lymphoma**

**Objectives:** The aim of the study is to test whether the value ratio of C-reactive protein and albumin (CAR) at the time of diagnosing diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) is an independent prognostic factor on overall survival (OS), event free survival (EFS), or as an answer to the therapy and to test the interrelations of CAR with the demographic, clinical and laboratory features.

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

**Subjects and methods:** Subjects of the study are patients with histologically verified, nodal or extra nodal DLBCL clinical stage of distribution II-IV, IE or I bulky disease. The patient's illness has been diagnosed between November 2006 and June 2019 at the Clinical Medical Centre in Osijek. The patients have been treated with at least four cycles of chemotherapy, and all the patients have available requested clinical data.

**Results:** The study involved a total of 153 test subject with the average age during diagnosis between  $62 \pm 14$  at the range of 19 to 87 years of age. The study has shown a significant difference in the average value of CAR depending on the outcome of the treatment, OS and EFS. Also, there has been found a significant connection of CAR with negative prognostic factors.

**Conclusion:** Larger quantity of CAR relates to unfavourable clinical-pathological characteristics of DLBCL. In everyday clinical practice the value of CAR is available and can be used to recognize patients with DLBCL under greater risk of unwanted outcomes in good time.

**Key words:** C-reactive protein; diffuse large B-cell lymphoma; chemotherapy

**10. LITERATURA**

1. Mihić D, Mirat J, Včev A. Interna medicina udžbenik za studente medicine. Osijek : Medicinski fakultet Osijek; 2021.
2. Periša V, Zibar L, Knezović A, Periša I, Sinčić-Petričević J, Aurer I. Prognostic nutritional index as a predictor of prognosis in patients with diffuse large B cell lymphoma. *Wien Klin Wochenschr.* 2017;129(11–12):411–9
3. 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.
4. Olszewska-Szopa M, Wróbel T. Gastrointestinal non-Hodgkin lymphomas. *Adv Clin Exp Med.* 2019;28(8):1119–24.
5. 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.
6. Liu Y, Barta SK. Diffuse large B-cell lymphoma: 2019 update on diagnosis, risk stratification, and treatment. *Am J Hematol.* 2019;94(5):604–16
7. Rutherford SC, Leonard JP. DLBCL cell of origin: What role should it play in care today? *Oncology (Williston Park).* 2018;32(9):445–9.
8. Kumar A, Persky DO. Treatment of early (limited)-stage DLBCL. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2020;20 Suppl 1:S34–6
9. 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
10. 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.
11. Sermer D, Brentjens R. CAR T-cell therapy: Full speed ahead. *Hematol Oncol.* 2019;37 Suppl 1(S1):95–100.
12. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Stanična i molekularna imunologija. 8.izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2018.
13. Sproston NR, Ashworth JJ. Role of C-reactive protein at sites of inflammation and infection. *Front Immunol.* 2018;9:754.

14. Deme D, Telekes A. A C-reaktív protein (CRP) plazmaszintjének prognosztikai jelentősége az onkológiában. *Orv Hetil.* 2017;158(7):243–56.
15. Hall JE. *Guyton i Hall Medicinska fiziologija-udžbenik*. 13.izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2017.
16. Garcia-Martinez R, Caraceni P, Bernardi M, Gines P, Arroyo V, Jalan R. Albumin: pathophysiologic basis of its role in the treatment of cirrhosis and its complications. *Hepatology.* 2013;58(5):1836–46.
17. Arques S. Human serum albumin in cardiovascular diseases. *Eur J Intern Med.* 2018;52:8–12.
18. Park JE, Chung KS, Song JH, Kim SY, Kim EY, Jung JY, et al. The C-reactive protein/albumin ratio as a predictor of mortality in critically ill patients. *J Clin Med [Internet].* 2018;7(10).
19. Tominaga T, Nonaka T, Sumida Y, Hidaka S, Sawai T, Nagayasu T. The C-reactive protein to albumin ratio as a predictor of severe side effects of adjuvant chemotherapy in Stage III colorectal cancer patients. *PLoS One.* 2016;11(12):e0167967.
20. Zhang F, Ying L, Jin J, Chen K, Zhang N, Wu J, et al. The C-reactive protein/albumin ratio predicts long-term outcomes of patients with operable non-small cell lung cancer. *Oncotarget.* 2017;8(5):8835–42.
21. Xu H-J, Ma Y, Deng F, Ju W-B, Sun X-Y, Wang H. The prognostic value of C-reactive protein/albumin ratio in human malignancies: an updated meta-analysis. *Onco Targets Ther.* 2017;10:3059–70.
22. Jung J, Lee H, Heo JY, Chang MH, Lee E, Park WS, et al. High level of pre-treatment C-reactive protein to albumin ratio predicts inferior prognosis in diffuse large B-cell lymphoma. *Sci Rep.* 2021;11(1):2674.
23. Marušić M i sur. *Uvod u znanstveni rad u medicini*. 4. izd. Udžbenik. Zagreb: Medicinska naklada; 2008
24. Ivanković D i sur. *Osnove statističke analize za medicinare*. Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1988.
25. Shrotriya S, Walsh D, Bennani-Baiti N, Thomas S, Lorton C. C-reactive protein is an important biomarker for prognosis tumor recurrence and treatment response in adult solid tumors: A systematic review. *PLoS One.* 2015;10(12):e0143080.
26. Qin W, Yuan Q, Wu J, Yu H, Wang Y, Chen Q. Prognostic value of pre-therapy C-reactive protein level in diffuse large B-cell lymphoma: a meta-analysis. *Leuk Lymphoma.* 2019;60(2):358–66.

27. Andersson, C., Lonroth, C., Moldawer, L. L., Ternell, M. & Lundholm, K. Increased degradation of albumin in cancer is not due to conformational or chemical modifications in the albumin molecule. *J. Surg. Res.* 49, 23–29 (1990).
28. Deme D, Telekes A. *Orv Hetil.* 2018;159(3):96–106.
29. Nishijima TF, Muss HB, Shachar SS, Tamura K, Takamatsu Y. Prognostic value of lymphocyte-to-monocyte ratio in patients with solid tumors: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev.* 2015;41(10):971–8.

## **11. ŽIVOTOPIS**

### **OPĆI PODACI**

Antonio Burić

Medicinski fakultet Osijek

J. Huttlera 4, 31 000 Osijek

Datum i mjesto rođenja: 9. veljače 1995., Osijek

Adresa: Ivane Brlić-Mažuranić 7, 31551 Belišće

Telefon: 0911505094

Email: aburic@mefos.hr

### **OBRAZOVANJE**

2014. – 2021. : Medicinski fakultet Osijek, Sveučilišni integrirani preddiplomski i diplomski studij medicine, Osijek

2009. – 2013. : Srednja škola Valpovo, Valpovo

2001. – 2009. : Osnovna škola Ivana Kukuljevića, Belišće

### **OSTALE AKTIVNOSTI**

2014. - 2021. : Stručna praksa u Domu zdravlja Osijek (40 sati godišnje, obavezno po odluci Fakulteta)