

# Prognostička vrijednost omjera vrijednosti hemoglobina i širine distribucije eritrocita u bolesnika s Hodgkinovim limfomom

---

Pušeljić, Nika

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:152:551919>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-21**



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**

**Nika Pušeljić**

**PROGNOSTIČKA VRIJEDNOST**  
**OMJERA VRIJEDNOSTI**  
**HEMOGLOBINA I ŠIRINE**  
**DISTRIBUCIJE ERITROCITA U**  
**BOLESNIKA S HODGKINOVIM**  
**LIMFOMOM**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2023.**



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

**Nika Pušeljić**

**PROGNOSTIČKA VRIJEDNOST**  
**OMJERA VRIJEDNOSTI**  
**HEMOGLOBINA I ŠIRINE**  
**DISTRIBUCIJE ERITROCITA U**  
**BOLESNIKA S HODGKINOVIM**  
**LIMFOMOM**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2023.**

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.

Rad sadrži: 49 strana, 14 tablica i 4 slike.

## **Zahvale**

*Prije svega, iskreno zahvaljujem mentorici doc. dr. sc. Vlatki Periši, dr. med., na predloženoj temi i stručnom vodstvu tijekom izrade ovog diplomskog rada. Hvala Vam na posvećenosti, ljubaznosti i strpljenju prilikom pisanja i oblikovanja ovoga rada*

*Veliko hvala i profesorici Kristini Kralik na pomoći oko statističke obrade podataka.*

*Zahvaljujem se svojoj obitelji i prijateljima koji su bezuvjetno podupirali svaki moj korak tijekom ove nezaboravne etape života. Hvala im na strpljenju, ljubavi, razumijevanju i podršci koju su mi oduvijek pružali.*

*Najveća hvala dragome Bogu, čija me neizmjerena ljubav i providnost vode kroz sve dane mog života i bez koga sve ovo ne bi bilo moguće.*

## SADRŽAJ RADA

POPIS KRATICA .....	II
1. UVOD .....	1
1.1. Hodgkinov limfom.....	1
1.1.1. Epidemiologija .....	1
1.1.2. Etiopatogeneza .....	2
1.1.3. Patohistološka obilježja.....	3
1.1.4. Klinička slika.....	3
1.1.5. Dijagnoza.....	4
1.1.6. Ann Arbor klasifikacija .....	5
1.1.7. Diferencijalna dijagnoza.....	5
1.1.8. Liječenje .....	6
1.1.9. Prognoza.....	7
1.2. Omjer hemoglobina i širine distribucije eritrocita.....	8
2. HIPOTEZA .....	10
3. CILJEVI RADA .....	11
4. ISPITANICI I METODE .....	12
4.1. Ustroj studije.....	12
4.2. Ispitanici .....	12
4.3. Metode .....	12
4.4. Statističke metode.....	13
5. REZULTATI.....	15
6. RASPRAVA.....	28
7. ZAKLJUČAK .....	36
8. SAŽETAK.....	37
9. SUMMARY .....	38
10. LITERATURA.....	39
11. ŽIVOTOPIS .....	48

## POPIS KRATICA

ABVD – doksorubicin, bleomicin, vinblastin, dakarbazin

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

BV-AVD – (brentuksimab vedotin, doksorubicin, vinblastin, dakarbazin)

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

eBEACOPP – etopozid, bleomicin, doksorubicin, ciklofosamid, vinkristin, prokarbazin, prednizon

EBV – Epstein-Barr virus

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

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

GHSG – Njemačka studijska skupina za Hodgkinov limfom (engl. *German Hodgkin Study Group*)

HIV – virus humane imunodeficijencije (engl. *Human immunodeficiency virus*)

HL – Hodgkin limfom (engl. *Hodgkin lymphoma*)

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

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

HRS – Hodgkinove i Reed-Sternbergove stanice

IPS – međunarodni prognostički indeks (engl. *International Prognostic Score*)

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

LDHL – limfocitna deplecija (engl. *Lymphocyte-depleted Hodgkin lymphoma*)

LRHL – limfocitna dominacija (engl. *Lymphocyte-rich Hodgkin lymphoma*)

MCHL – mješovita celularnost (engl. *Mixed cellularity Hodgkin lymphoma*)

MCV – vrijednost prosječnog volumena eritrocita (engl. *Mean corpuscular volume*)

NLPHL – nodularna limfocitna predominacija (engl. *Nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma*)

NSHL – nodularna skleroza (engl. *Nodular sclerosis Hodgkin lymphoma*)

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

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

RDW – vrijednost širine distribucije eritrocita (engl. *Red blood cell distribution width*)

SE – vrijednost sedimentacije eritrocita (engl. *Erythrocyte sedimentation rate*)



## 1. UVOD

### 1.1. Hodgkinov limfom

Hodgkinov limfom (HL od engl. *Hodgkin lymphoma*), ranije poznat pod nazivom i Hodgkinova bolest, rijetka je monoklonska limfoidna neoplazma. Glavno histološko obilježje je mali broj malignih stanica nastao zloćudnom transformacijom B-limfocita unutar tumorskog tkiva koji je u najvećem postotku sastavljen od reaktivnih upalnih stanica i/ili fibroznog tkiva. Patohistološki podijeljen je u dvije različite kategorije: klasični HL i nodularna limfocitna predominacija (NLPHL od engl. *Nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma*). Ova dva entiteta bolesti pokazuju razlike u kliničkoj slici i patologiji. Klasični HL čini približno 95 % svih HL-a, a dalje se dijeli u četiri podtipa: nodularna skleroza (NSHL od engl. *Nodular sclerosis Hodgkin lymphoma*), mješovita celularnost (MCHL od engl. *Mixed cellularity Hodgkin lymphoma*), limfocitna deplecija (LDHL od engl. *Lymphocyte-depleted Hodgkin lymphoma*) i limfocitna dominacija tj. limfocitima bogat klasični HL (LRHL od engl. *Lymphocyte-rich Hodgkin lymphoma*) U klasičnom HL-u maligne stanice nazivaju se Hodgkinovim i Reed-Sternbergovim stanicama (HRS), a u NLPHL-u to su limfohistiocitna tj. LH-stanica (1, 2).

#### 1.1.1. Epidemiologija

HL rijetka je neoplazma limforetikularnog sustava. Stopa incidencija za 2019. godinu u Hrvatskoj bila je 2,6 oboljelih na 100 000 stanovnika (3). Pojavnost prati karakteristična bimodalna distribucija gdje je većina oboljelih pacijenata u dobi od 20 do 40 godina, a drugi vrh je u šestom desetljeću. Više pogađa muškarce nego žene. NSHL češći je u mladih odraslih osoba, dok MCHL ima tendenciju pogađati starije odrasle osobe. Te su razlike također u korelaciji s razlikama u socioekonomskom statusu među podtipovima. NSHL je povezan s višim socioekonomskim statusom (4), za koji se pretpostavlja da je povezan s odgođenom izloženošću uobičajenim infekcijama (5). MCHL i LDHL su češći u zemljama u razvoju i često povezani s Epstein-Barr virusnom (EBV) infekcijom (6). Učestalost klasičnog HL je sljedeća: NSHL (40 % – 80 %), MCHL (20 % – 40 %), LDHL (2 % – 15 %), LRHL (2 % – 10 %) (1, 7).

### 1.1.2. Etiopatogeneza

Točna etiologija HL-a nije poznata. Čini se da kombinacija genetskih čimbenika, autoimunih bolesti, imunosupresije i vanjskih utjecaja poput infekcije EBV-om povećava rizik od bolesti. EBV otkriven je u gotovo 45 % bolesnika s HL-om. Gubitak imunološkog nadzora predložen je kao mogući mehanizam nastanka bolesti kod EBV-pozitivne bolesti (8). Međutim, prevalencija EBV-a uvelike varira ovisno o histološkom podtipu. Utvrđeno je da je pozitivan rezultat EBV-a puno češći u MCHL u odnosu na NSHL (9, 10). Kod pacijenata s NSHL također je utvrđeno da je veća učestalost EBV-a kod starijih osoba u usporedbi s mladim pacijentima, što sugerira da ovaj podtip ima različite patogene mehanizme u određenim dobnim skupinama (11). Sama prisutnost EBV-a ima malo utjecaja na preživljenje bolesnika s HL-om (9). Pacijenti s virusom humane imunodeficijencije (HIV od engl. *Human immunodeficiency virus*) općenito imaju povećan rizik od razvoja HL-a, te se najčešće prezentira uznapredovalim stadijem, neobičnim lokalizacijama limfnih čvorova i lošijom prognozom (12, 13).

HL jedan je od limfoma s najjačom obiteljskom povezanosti (14). Značajno povećan rizik kod jednojajčanih blizanaca snažno ukazuje na ulogu genetike u HL-u (15). Za nekoliko polimorfizama u genima koji reguliraju imunološke funkcije opisano je da su povezani s povećanim rizikom od HL-a. Interakcije HRS s upalnim stanicama i dereguliranim signalnim putevima može ponuditi nove strategije za ciljane terapije (16 – 18).

U posljednje vrijeme veliki naglasak stavlja se i na epigenetiku. Epigenom važan je za normalan razvoj limfocita i normalan imunološki odgovor (19). Izvan normalnog razvoja, disregulacija epigenoma često se opaža kod karcinoma i smatra se da igra ključnu ulogu u onkogenezi kroz utišavanje tumor supresorskih gena, promjene u tumorskom mikrookruženju i imunološkom odgovoru (20). Kod HL-a za razliku od drugih B-staničnih limfoma, maligne stanice nemaju ekspresiju gotovo svih B-staničnih markera, kao što su CD19, CD20 i CD79a. Dokazano je da je ova regulacija *in vivo* posredovana, barem djelomično, epigenetskim utišavanjem preko hipermetilacije promotorskih regija ovih gena (21). Dokazane su ponavljajuće mutacije u epigenetskim regulatorima. Međutim, uloga koju oni imaju u limfogenezi i progresiji bolesti nije jasna (22).

### 1.1.3. Patohistološka obilježja

HRS patognomonično su obilježje HL-a. Klasične HRS velike su binuklearne stanice, a jezgre su smještene u zrcalnoj simetriji. Svaka jezgra sadrži goleme eozinofilne jezgre nalik na virusne inkluzije, koje ponekad imaju izgled "sovinog oka" (23). NSHL karakterizira nodularni obrazac rasta, a prisutnost fibroze ključna je značajka NSHL-a. Stupanj fibroze je izuzetno varijabilan, u rasponu od sklerotskog zadebljanja kapsule limfnog čvora bez kolagenskih traka do zahvaćenosti limfnih čvorova koja pokazuju gotovo potpunu obliterativnu fibrozu (24). U revidiranom četvrtom izdanju klasifikacijskog sustava Svjetske zdravstvene organizacije, za dijagnozu je potreban najmanje jedan nodul potpuno okružen kolagenskim trakama. Tipična tumorska stanica NSHL-a naziva se "lakunarna stanica" (23). NSHL pokazuje pozadinu visoko upalnih stanica, uključujući male limfocite i druge ne-neoplastične stanice. Kod MCHL-a, arhitektura limfnih čvorova obično je izbrisana. Na njih utječe miješana populacija HRS, limfocita, plazma stanica, eozinofila i histiocita. Iako može biti prisutna intersticijska fibroza, kapsula limfnog čvora obično nije zadebljana i ne pokazuje široku traku fibroze (25). MCHL često uključuje EBV-pozitivne tumorske stanice, koje mogu biti praćene epiteloidnim granulomima (26). LDHL ima relativno predominantne HRS i oskudne pozadinske limfocite (27). LDHL i MCHL dijele histološke značajke (28), pri čemu oba imaju visoku prevalenciju HRS koje nose EBV, što je moguće povezano s agresivnim kliničkim ponašanjem, i čini se da predstavljaju biološki kontinuirani spektar (29). LRHL morfološki oponaša NLPHL, što otežava postavljanje ove diferencijalne dijagnoze samo na temelju histopatologije. Za razliku od NLPHL-a, neoplastične stanice LRHL-a pokazuju klasični HRS imunofenotip i ne ekspimiraju B-stanične antigene, kao što je CD20 (30). Većina pokazuje nodularni rast koji sadrži male reaktivne limfocite i raspršene HRS (31).

### 1.1.4. Klinička slika

Najčešća klinička manifestacija HL-a periferna je limfadenopatija koja može biti popraćena uz slabije izražene opće B-simptome, a tumor može infiltrirati i druga tkiva te sukladno tome očitovati se određenim znakovima i simptomima. Limfni čvorovi su uvećani, bezbolni, čvrste konzistencije i pomični u odnosu na podlogu, a najčešće je zahvaćen jedan ili više limfnih čvorova cervikalne ili supraklavikularne regije. Moguća je pojava bolnosti limfnih čvorova nakon konzumacije alkohola kod manjeg broja bolesnika. U 40 % slučajeva javljaju se B-simptomi koji uključuju subfebrilne temperature uz noćno znojenje, gubitak tjelesne težine veći od 10 % unazad 6 mjeseci te umor i slabost. Jak generalizirani svrbež često je prisutan, a mogu

se pojaviti i osipi. Zbog tumorske infiltracije moguća je različita klinička prezentacija. Kašalj, bolovi u prsima, dispneja i sindrom gornje šuplje vene mogu biti rezultat infiltracije medijastinuma, pluća, perikarda ili pleure. Uslijed infiltracije kosti javlja se koštana bol, a kod intrakranijske diseminacije dolazi do glavobolja i smetnji vida (1, 7).

Postoje i neke kliničke značajke specifične za određeni podtip. NSHL se obično pojavljuje kao medijastinalna masa, koja se javlja u 80 % pacijenata. MCHL se tipično očituje perifernom limfadenopatijom, a zahvaćenost medijastinuma nije uobičajena. LDHL je često povezan s agresivnim kliničkim tijekom, raširenom zahvaćenošću, uključujući koštanu srž u trenutku dijagnoze i češćom prisutnošću B simptomima (32).

### **1.1.5. Dijagnoza**

Na osnovi anamneze, fizikalnog pregleda, laboratorijskih nalaza i biopsije limfnog čvora postavlja se dijagnoza HL-a. Potrebno je obaviti dodatnu dijagnostičku obradu u svih pacijenata s potvrđenom dijagnozom HL-a s ciljem procjene proširenosti bolesti i planiranja liječenja.

Laboratorijski testovi uključuju kompletnu i diferencijalnu krvnu sliku, biokemiju, brzinu sedimentacije eritrocita (SE), virus hepatitisa B, virus hepatitisa C i HIV. U krvnoj slici može se uočiti leukocitoza s neutrofilijom, eozinofilija u 15 % bolesnika (33) i limfopenija koja korelira s lošijim ishodima (34, 35). Mikrocitna hipokromna anemija javlja se kod trećine bolesnika (36). Moguća je pojava autoimune pancitopenije koja se češće javlja u muških pacijenata i onih koji imaju MCHL tip (37). Određivanje vrijednosti laktat dehidrogenaze (LDH) i SE pomaže pri praćenju aktivnosti bolesti (38). Mogu se naći povišene vrijednosti serumskog bakra, haptoglobina, feritina te alfa 2 mikrogloblina (1). Frakcije serumskih imunoglobulina su normalne, ali imunoglobulin E može biti povišen (39). Preporuča se testiranje na HIV jer liječenje infekcije može poboljšati ishode kod HIV pozitivnih osoba. Serumski citokini interleukini 6 i 10 i topljivi CD25 koreliraju sa sistemskim simptomima i prognozom (7).

Osnova za postavljanje dijagnoze su biopsija limfnog čvora. Glavni nalaz koji upućuje na dijagnozu je prisutnost HRS i/ili njihovih mononuklearnih varijanti u karakterističnom heterogenom upalnom infiltratu. Kada god je moguće preporuča se učiniti ekstirpaciju cijelog limfnog čvora zbog većeg uzorka za histološku analizu. Imunofenotipizacija važan je korak dijagnostike, a uzorak se dobije citološkom punkcijom limfnog čvora. Gleda se ekspresija

biljega na staničnoj površini, a za HL-om karakterističan je imunofenotip: CD15+, CD30+, CD20- (1, 40). Histološkom analizom i imunobiokemijom možemo potvrditi dijagnozu i odrediti podtip HL.

Nakon patohistološke dijagnoze potrebna je dodatna radiološka obrada radi procjene proširenosti bolesti i planiranja daljnjeg liječenja. To najčešće uključuje radiološku snimku srca i pluća, ultrazvuk trbuha, višeslojnu kompjutoriziranu tomografiju vrata, prsnog koša, trbuha i zdjelice te biopsiju koštane srži. Zbog svoje jednostavnosti i sveobuhvatnosti pozitronska emisijska tomografija fluorodeoksiglukozome, integrirana s kompjutoriziranom tomografijom (PET/CT od engl. *Positron emission tomography/Computed tomography*) danas predstavlja najčešće korištenu metodu za procjenu proširenosti bolesti i za procjenu odgovora na liječenje (41). Nedavna istraživanja su pokazala kako je biopsije koštane srži manje osjetljiva od PET/CT-a i da možda nije potrebna kada se radi PET/CT (42). Eksploracijska laparotomija ili laparoskopija s ciljem otkrivanja proširenosti bolesti danas se uglavnom ne koriste. Magnetska rezonanca rijetko se primjenjuje je u standardnom protokolu, no u slučaju trudnoće predstavlja metodu izbora u dijagnostičkoj obradi (43).

#### **1.1.6. Ann Arbor klasifikacija**

Liječenje HL-a temelji se na kliničkom stadiju bolesti. Za određivanje stadija najčešće se koristi modificirana Ann Arbor klasifikacija. Temelji se na lokaciji limfadenopatije, broju i veličini limfnog čvora i zahvaćenosti ekстранodalnog tkiva. Prema toj klasifikaciji postoje četiri stadija (I — IV). Stadij I označava zahvaćenost samo 1 limfne regije, a stadij II ukoliko je zahvaćeno 2 ili više regije s iste strane ošita. U stadiju III zahvaćeni su limfonodi i/ili slezena s obje strane ošita, a zahvaćenost i ekстранodalnog tkiva (npr. koštana srž, pluća, jetra) označava stadij IV. Uz stadij dopisuju se dodatna slova ovisno o kliničkim karakteristikama. Slovo A označava da B simptomi nisu prisutni, a slovo B prisutnost jednog ili više B simptoma. Proširenost na slezenu označava se slovom S, a ekстранodalna lokalizacija tumora slovom E. Tumor veći od 10 cm tj. masivni oblik bolesti obilježava se slovom X. Klinički stadij važno je odrediti zbog izbora terapijskog pristupa (1).

#### **1.1.7. Diferencijalna dijagnoza**

Limfadenopatija, kao vodeći simptom HL-a, često predstavlja pravi izazov u postavljanju konačne dijagnoze. Korištenje akronima "CHICAGO" pomaže u razmatranju svih uzroka.

Tumori (engl. *Cancers*) u koje ubrajamo hematološke zloćudne bolesti te metastatske tumore dojke, pluća, bubrega i druge. Sindromi preosjetljivosti (engl. *Hypersensitivity syndrome*) kao što su serumska bolest, preosjetljivost na lijekove. Infekcije (engl. *Infections*) virusne (EBV, HIV), bakterijske (tuberkuloza) gljivične, rikeciozne (tifus) i helminti. Bolesti vezivnog tkiva (engl. *Connective tissue diseases*): sistemski eritematozni lupus, reumatoidni artritis, dermatomiozitis. Atipični limfoproliferativni poremećaji (engl. *Atypical lymphoproliferative disorders*): Castlemanova bolest, Wegenerova bolest. Granulomatozne bolesti (engl. *Granulomatous lesions*): histoplazmoza, mikobakterijske infekcije, kriptokokoza, berilioza, bolest mačjeg ogreba, silikoza i ostali rijetki uzroci (engl. *Other unusual causes*) (44).

Uz kvalitetnu anamnezu, fizikalni pregled i detaljnu dijagnostiku uspješno će se razlikovati maligni od nemalignih uzroka limfadenopatije. Upravo zbog toga najveću prepreku u konačnoj dijagnozi predstavlja, razlikovanje od drugih tipova ne-Hodgkinovih B-staničnih ili T-staničnih limfoma i niza limfoproliferacija povezanih s EBV-om.

### 1.1.8. Liječenje

Prevladavajući čimbenici koji određuju početni izbor terapije za bolesnike s HL-om su dob i nepovoljne prognostičke značajke u ranim stadijima prema Njemačkoj studijskoj skupini za Hodgkinov limfom (GHSG od engl. *German Hodgkin Study Group*) kriterijima. Ti kriteriji obuhvaćaju: zahvaćenost više od 2 regije limfnih čvorova, SE > 50 bez B simptoma ili > 30 i prisutnost B simptoma, masivna bolest, ektranodalna bolest (45). Tijekom liječenja, PET/CT igra ulogu u odlukama o dovršetku terapije prema planu ili dodavanju ili izostavljanju komponenti liječenja, a ponavlja se nakon dva ciklusa liječenja (46, 47). Deauvilleovi kriteriji je sustav koji se koristi za tumačenje PET/CT na temelju unosa glukoze od strane stanica limfoma kod pacijenata s HL-om. Deauvilleovi kriteriji kategoriziraju nalaze PET/CT-a na ljestvici od pet točaka gdje broj jedan odgovara najmanjoj raširenosti, a broj pet najveću (48).

Prema KroHem smjernicama (49) prva linija za rani stadij bez nepovoljnih značajki su 2 ciklusa ABVD protokola (doksorubicin, bleomicin, vinblastin, dakarbazin) i zračenje pogođenih regija (IFRT engl. *Involved-field radiation therapy*) s dozom od 20 Gy. Za one sa nepovoljnim značajkama primjenjuje se 2 ciklusa eBEACOPPa (etopozid, bleomicin, doksorubicin, ciklofosamid, vinkristin, prokarbazin, prednizon) plus 2 ciklusa ABVD ili 4 ciklusa ABVD protokola uz IFRT s dozom od 30 Gy.

Prva linija terapije za uznapredovali stadij za pacijente mlađe od 60 godina su 2 ciklusa eBEACOPPa kemoterapije, a zatim se procjenjuje odgovor PET/CT-om. Ovisno o rezultatu Deauville, mogu se dati dodatni ciklusi eBEACOPPa kemoterapije. Ako pacijent ima između 60 i 70 godina, preporučuje se kombinacija 6 ciklusa BV-AVD (brentuksimab vedotin, doksorubicin, vinblastin, dakarbazin) sekvencijalno, ili 2 ciklusa ABVD, a zatim procjena odgovora PET/CT-om. Nakon kemoterapije, zračenje se preporučuje za regije koje su pozitivne na PET, PET negativne regije, inicijalno velike tumorske mase, regije s nezadovoljavajućim odgovorom prema CT kriterijima, inicijalno zahvaćene ekстранodalne lokalizacije gdje je to moguće, a posebno kosti.

Unatoč visokoj stopi izlječenja s početnom terapijom, otprilike 5 % do 10 % bolesnika s HL-om otporno je na početno liječenje, a 10 % do 30 % bolesnika će se vratiti nakon postizanja početne potpune remisije (30, 50). Dakle, kemoterapija visokim dozama nakon kojeg slijedi autologna transplantacija matičnih stanica je standard skrbi za mnoge pacijente koji imaju recidiv nakon odgovora na početnu kemoterapiju. Terapija za one koji su imali povrat bolesti nakon transplantacije je brentuksimab vedotin, konjugat lijeka s antitijelima koji cilja CD30, i alogena transplantacija koštane srži. Zadnja opcija liječenja su nivolumab ili pembrolizumab, a to su monoklonalna protutijela na receptore programirane stanične smrti (1).

Ostali obećavajući pristupi u ovoj populaciji pacijenata uključuju kombinirane strategije, T-staničnu terapiju kimeričnog antigenskog receptora i nove konjugate lijekova s antitijelima. (51). Razvoj novih epigenetičkih lijekova inhibitori deoksiribonukleinske metiltransferaze i inhibitori histonske deacetilaze predstavlja jedno od područja interesa u bliskoj budućnosti (52). Rezultati su obećavajući, no nuspojave poput febrilne neutropenije (53) i trombocitopenije (54) prisutne su u velikom postotku.

### **1.1.9. Prognoza**

Za pacijente s ranim stadijem bolesti, prognostički faktori imaju malu važnost, budući da stope izlječenja prelaze 95 %. Međutim, u uznapredovalom stadiju HL-a, prognostički indeksi mogu pomoći u prepoznavanju bolesnika s vrlo niskim rizikom ili vrlo visokim rizikom te ovisno o tome izraditi plan liječenja. Najšire prihvaćen alat za stratifikaciju rizika za HL je Međunarodni prognostički rezultat (IPS od engl. *International Prognostic Score*), klinički model temeljen na ishodu približno 5000 pacijenata s uznapredovalim stadijem HL-a, od kojih je većina liječena prije 1990. IPS uključuje sedam kliničkih parametara koji su se pokazali da

su neovisno povezani s lošijim ishodom, a to su: muški spol, dob iznad 45 godina, IV stadij bolesti, hemoglobin  $< 105$  g/L, broj leukocita  $\geq 15 \times 10^9$ /L, broj limfocita  $< 0,6 \times 10^9$ /L ili  $< 8$  % diferencijala, albumin  $< 40$  g/L. Utvrđeno je da pacijenti s pet ili više čimbenika imaju 5-godišnju odsutnost od progresije od 42 %, dok su pacijenti bez negativnih prognostičkih čimbenika imali 84 % vjerojatnosti da budu bez progresije nakon 5 godina (55, 56).

## 1.2. Omjer hemoglobina i širine distribucije eritrocita

Hemoglobin je metaloprotein i sastavni je dio eritrocita. Glavna funkcija je prijenos kisik i ugljičnog dioksida. Građen je od molekule hema, koja u sebi ima željezo, i četiri globulinska lanca koja su međusobno povezana. Bilo koji poremećaj na nivou hemoglobina odražava se na oblik i funkciju eritrocita. Snižena koncentracija hemoglobina i smanjenje broja eritrocita u perifernoj krvi dovode do anemije, a ona može biti uzrokovana gubitkom krvi, nedostatkom nutrijenata kao što su željezo, vitamin B12 i folna kiselina, zbog poremećaja koštane srži, maligne bolesti, bolesti bubrega, abnormalna strukture hemoglobina i sl. Povišene vrijednosti hemoglobina mogu biti prisutne kod ljudi koji žive na visokim nadmorskim visinama i kod pušača (57).

Širina raspodjele eritrocita (RDW od engl. *Red cell distribution width*) mjera je heterogenosti veličine eritrocita i tradicionalno ima ulogu u diferencijalnoj dijagnozi anemije (58). Visoke vrijednosti RDW povezane su s povećanom smrtnošću u općoj populaciji i kod pacijenata s različitim poremećajima, osobito kod onih s najučestalijim stanjima kao što su dijabetes, kardiovaskularne bolesti, infekcije i maligna oboljenja (59 – 61). Sve više istraživanja promatra prognostičku vrijednost RDW-a, pokazalo se da RDW može biti potencijalni prognostički marker kod pacijenata s karcinomom, a visoki RDW također može biti povezan s lošim ishodima (62). Dinamičke promjene RDW-a jaki su prediktori mortaliteta, što sugerira da kontinuirano praćenje anizocitoze uz druge markere i/ili rezultate može biti korisno za utvrđivanje učinkovitosti ciljane skrbi (63).

Oba laboratorijska nalaza široko su dostupni i rutinski se mjere krvnim pretragama. Omjer hemoglobina i RDW-a (HRR od engl. *Hemoglobin to red cell distribution ratio*) uveden je kao novi potencijalni marker za predviđanje kliničkog tijeka i ishoda u bolesnika s različitim vrstama karcinoma, kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih bolesti. Maligne bolesti kod kojih je ispitivana prognostička vrijednost HRR-a su: difuzni velikostanični B-limfom, plućni neuroendokrini karcinom velikih stanica, karcinom skvamoznih stanica jednjaka, karcinom



nazofarinksa i metastatski karcinom gušterače. Nizak HRR povezan je s kraćim ukupnim preživljenjem, većom učestalošću uznapredovalog stadija i s lošijim ishodom (64 – 69). Studije kardiovaskularnih bolesti otkrile su da je nizak HRR značajan prognostički alat za predviđanje smrtnosti od zatajenja srca i kardiovaskularnih hospitalizacija (70 – 72). Također je zaključeno da je nizak HRR pokazatelj mortaliteta nakon perkutane koronarne intervencije u bolesnika s koronarnom aterosklerotičnom bolešću (72). Osim mortaliteta, niži HRR pri prijemu bio je učinkovit prediktor za nefropatiju izazvanu kontrastom u starijih bolesnika s infarktom miokarda koji su podvrgnuti hitnoj perkutanoj koronarnoj intervenciji (73). Bolesnici s ishemijskim moždanim udarom s fibrilacijom atriya sa smanjenim HRR-om imaju veću vjerojatnost da će imati veći rizik od smrtnosti iz svih uzroka (74). Velika retrospektivna studija pokazala je da je nizak HRR obrnuto povezan s povećanom smrtnošću od svih uzroka u bolesnika s encefalopatijom povezanom sa sepsom u jedinicama intenzivne njege (75). Potrebne su daljnje studije kako bi se standardizirala granična vrijednost HRR-a i istražilo može li se HRR uključiti u modele procjene rizika za predviđanje nepovoljne prognoze u ovom i nekim drugim stanjima.

### 2. HIPOTEZA

U oboljelih od Hodgkinova limfoma vrijednost omjera HRR izmjerena pri utvrđivanju dijagnoze, neovisan je prognostički čimbenik ishoda bolesti, ukupnog preživljenja, OS-a (engl. *Overall survival*) i preživljenja bez događaja, EFS-a (engl. *Event-free survival*).

3. CILJEVI RADA

Ciljevi ovog rada su:

1. Ispitati je li vrijednost omjera HRR u vrijeme utvrđivanja dijagnoze neovisan prognostički čimbenik preživljenja (OS, EFS).
2. Ispitati je li vrijednost HRR-a u vrijeme utvrđivanja dijagnoze neovisni čimbenik odgovora na terapiju.
3. Ispitati međusobni odnos između HRR-a u vrijeme utvrđivanja dijagnoze i njegovu povezanost s demografskim, kliničkim i laboratorijskim obilježjima – spol, dob, klinički stadij, B simptomi, istočna kooperativna onkološka grupa-performans status (ECOG od engl. *Eastern Cooperative Oncology Group-performance status*), Međunarodni prognostički indeks (IPS od engl. *International Prognostic Score*), vrijednost LDH, vrijednost eritrocita, apsolutna vrijednost leukocita, apsolutna vrijednost limfocita, apsolutna vrijednost trombocita, serumska koncentracija albumina, serumska koncentracija hemoglobina, vrijednost SE, vrijednost prosječnog volumena eritrocita (MCV od engl. *Mean corpuscular volume*), serumska koncentracija C-reaktivnog proteina (CRP od engl. *C-reactive protein*), vrijednost RDW-a.

### 4. ISPITANICI I METODE

#### 4.1.Ustroj studije

Presječna studija s povijesnim podacima.

#### 4.2.Ispitanici

Istraživanje je provedeno na svim pacijentima s histološki verificiranim HL-om dijagnosticiranim od travnja 2005. do kolovoza 2022. godine u Kliničkom bolničkom centru Osijek, a koji ispunjavaju sljedeće kriterije.

Uključni kriteriji:

1. Dostupni su potrebni klinički podaci.

Isključni kriteriji

1. Nepotpunim klinički podaci i dokumentacija
2. Pacijenti s dijagnozom NLPHL-a

#### 4.3.Metode

Prikupljanje podataka izvršeno je pregledom medicinske dokumentacije i bolničkog informatičkog sustava za svakog pojedinog ispitanika.

Prikupljali su se:

Opći podaci o ispitaniku (spol, datum rođenja)

Promatrani ishodi odgovor su na liječenje, preživljenje – EFS i OS. EFS se računa od dana postavljanja dijagnoze do događaja: neuspjeha liječenja (progresija bolesti; započinjanje nekog drugog anti-limfomskog liječenja; relaps bolesti, smrt od bilo kojeg uzroka ili do posljednje kontrole). OS se računa od dana dijagnoze do dana smrti ili do posljednje kontrole.

Stadij proširenosti bolesti utvrđen je prema Ann Arbour klasifikaciji kliničkih stupnjeva malignih limfoma.

U bolesnika u kojih je započeto i završeno liječenje ispitan je odgovor na terapiju i to prema kriterijima odgovora Međunarodne radne skupine.

IPS vrijednost može imati vrijednost od 0 do 7, a obuhvaća sljedeće stavke: muški spol, dob iznad 45 godina, IV stadij bolesti, hemoglobin  $< 105$  g/L, broj leukocita  $\geq 15 \times 10^9$ /L, broj limfocita  $< 0,6 \times 10^9$ /L ili  $< 8$  % diferencijala, albumin  $< 40$  g/L.

Inicijalni HRR-a je dobiven dijeljenjem vrijednosti hemoglobina i širine distribucije eritrocita koje su izmjerene u vrijeme utvrđivanja dijagnoze.

Laboratorijska obilježja:

- Kompletna krvna slika (leukociti, limfociti, eritrociti, hemoglobin, MCV, RDW, trombociti, SE)
- CRP
- serumska koncentracija albumina
- LDH

Laboratorijske pretrage krvi napravljene su standardnim hematološkim i biokemijskim metodama u Kliničkom zavodu za laboratorijsku dijagnostiku Kliničkog bolničkog centra Osijek.

### 4.4. Statističke metode

Kategorički podaci su predstavljeni apsolutnim i relativnim frekvencijama. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro - Wilkovim testom. Kontinuirani podaci 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 DFS. Sve P vrijednosti su dvostrane. Razina značajnosti je postavljena na Alpha = 0,05.

#### 4. ISPITANICI I METODE

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 83 bolesnika, medijan dobi pri dijagnozi je 36 godina (interkvartilnog raspona od 25 – 57 godina), u rasponu od 19 do 82 godine. (Tablica 1).

Tablica 1. Raspodjela bolesnika obilježjima

	Broj (%) bolesnika
<b>Spol</b>	
Muški	42 (51)
Ženski	41 (49)
<b>Klinički stadij Ann Arbor</b>	
I stadij	5 (6)
II stadij	36 (43,4)
III stadij	14 (16,9)
IV stadij	28 (33,7)
<b>PHD*</b>	
Nodularna skleroza	50 (60,2)
Miješana celularnost	18 (21,7)
Limfocitna predominacija	13 (15,7)
Nije subtipiziran	2 (2,4)
<b>B simptomi prisutni</b>	<b>34 (41)</b>
<b>Protokol</b>	
ABVD†	66 (79,5)
eBEACOPP‡	11 (13,3)
BV-AVD§	2 (2,4)
ostalo	4 (4,8)

\*patohistološka dijagnoza

†doksorubicin, bleomicin, vinblastin, dakarbazin

‡etopozid, bleomicin, doksorubicin, ciklofosamid, vinkristin, prokarbazin, prednizon

§brentuksimab vedotin, doksorubicin, vinblastin, dakarbazin

Tablica 2. Procjena općeg tjelesnog stanja

Procjena općeg tjelesnog stanja	Broj (%) bolesnika
ECOG*	
od 0 do 2	74 (89,2)
3 i više	9 (10,8)

\*istočna kooperativna onkološka grupa-performans status



Omjer HRR značajno je niži kod bolesnika s kliničkim Ann Arbor stadijem III i IV i kod bolesnika koji imaju B simptome (Tablica 3).

Tablica 3. Razlike u HRR-u u odnosu na spol i klinička obilježja

	Medijan (IQR‡) HRR	§Razlika (95% raspon pouzdanosti)	P*
<b>Spol</b>			
Muški	9,03 (7,91 – 10,35)	-0,47	0,36
Ženski	8,58 (7,11 – 10,36)	(-1,42 do 0,49)	
<b>Klinički stadij Ann Arbor</b>			
I i II stadij	9,65 (8,39 – 11,01)	-1,93	<b>&lt;0,001</b>
III i IV stadij	8,14 (6,03 – 9,09)	(-2,76 do -1,09)	
<b>PHD¶</b>			
Nodularna skleroza	8,95 (7,91 – 10,43)		0,09†
Miješana celularnost	6,95 (5,59 – 9,65)		
Limfocitna predominacija	9,42 (8,20 – 10,38)		
Nije subtipiziran	8,25 (7,40 – 9,09)		
<b>B simptomi</b>			
Ne	9,42 (8,29 – 10,59)	-1,88	<b>&lt;0,001</b>
Da	7,710 (5,74 – 9,09)	(-2,82 do -0,93)	
<b>Protokol</b>			
ABVD**	9,02 (7,60 – 10,43)		0,15†
eBEACOPP††	8,85 (7,68 – 9,81)		
BV-AVD‡‡	4,76 (2,92 – 6,60)		
ostalo	7,83 (6,55 – 9,12)		

\*Mann Whitney U test

†Kruskal Wallisov test (post hoc Conover)

‡interkvartilni raspon

§Hodges-Lehmannova razlika medijana

||omjer hemoglobina i širina distribucije eritrocita

¶patohistološka dijagnoza;

\*\*doksorubicin, bleomicin, vinblastin, dakarbazin;

††etopozid, bleomicin, doksorubicin, ciklofosamid, vinkristin, prokarbazin, prednizon;

‡‡brentuksimab vedotin, doksorubicin, vinblastin, dakarbazin

Spearmanovim koeficijentom korelacije ispitala se povezanost omjera HRR s biokemijskim pokazateljima. Uočava se da što je omjer HRR niži to su i niže vrijednosti eritrocita, MCV i albumina, a više vrijednosti sedimentacije, trombocita i CRP-a , i obratno (Tablica 4).

Tablica 4. Povezanost omjera hemoglobina i širine distribucije eritrocita s biokemijskim pokazateljima (Spearmanov koeficijent korelacije)

Biokemijski pokazatelji	Spearmanov koeficijent korelacije	
	omjera HRR	
	Koeficijent korelacije $\rho$ (Rho)	$P^*$ vrijednost
Sedimentacija eritoricta	-0,698	<0,001
Eritrociti	0,637	<0,001
MCV†	0,447	<0,001
Leukociti	-0,124	0,27
Limfociti	0,076	0,50
Trombociti	-0,371	0,001
CRP‡	-0,540	<0,001
albumini	0,567	<0,001
LDH§	-0,173	0,12

\*Spearmanov koeficijent korelacije

†Sredšnji volumen eritoricta

‡ C-reaktivni protein

§Laktat dehidrogenaza

U promatranoj skupini ispitanika najveći udio postigao je kompletnu remisiju te ih je manje od 10 % preminulo. (Tablica 5).

Tablica 5. Ispitanici prema učinku terapije, relapsu i ishodu

	Broj (%) bolesnika
Učinak terapije	
Kompletna remisija	70 (84,3)
Parcijalna remisija	7 (8,4)
Progresija bolesti	6 (7,2)
Relaps	
	7 (8,4)
Ishod	
Živ	75 (90,4)
Umro	8 (9,6)

Najveći udio bolesnika imao je IPS od 0 do 2, dok je najmanje ispitanika imalo IPS od 5 do 7 (Tablica 6).

Tablica 6. Raspodjela bolesnika prema IPS vrijednosti

	Broj (%) bolesnika
IPS*	
0, 1, 2	52 (62,7)
3, 4	22 (26,5)
5, 6, 7	9 (10,8)

\*Međunarodni prognostički indeks

Promatranjem vremenskog razdoblja do postizanja kliničke remisije medijan je 9 s interkvartilnim rasponom koji se kreće 7 – 3 mjeseci s rasponom od najmanje 3 do najviše 29 mjeseci.

Analizom koeficijenta korelacije vrijeme trajanja terapije kao i razdoblje do postizanja kliničke remisije bolesti je u negativnoj korelaciji sa omjerom HRR (Tablica 7).

Tablica 7. Povezanost omjera HRR s vremenskim trajanjem terapije i razdobljem do postizanja kliničke remisije

	Spearmanov koeficijent korelacije omjera HRR†	
	Koeficijent korelacije	<i>P</i> * vrijednost
	$\rho$ (Rho)	
Trajanje terapije	-0,323	0,003
Vrijeme do kliničke remisije	-0,291	0,02

\*Spearmanov koeficijent korelacije

†omjer hemoglobina i širine distribucije eritrocita

Značajno je niži omjer HRR kod bolesnika kod kojih je došlo do parcijalne remisije, u odnosu na bolesnike s kompletnom remisijom, dok nema značajne razlike u odnosu na bolesnike s progresijom bolesti. Bolesnici kod kojih je došlo do relapsa također imaju značajno niži omjer HRR. Kod bolesnika koji su imali IPS vrijednost 3 i 4 i veću od 4 značajno je niži omjer HRR u odnosu na bolesnike s IPS vrijednosti od 0 do 2 (Tablica 8).

Tablica 8. Razlike u HRR-u s obzirom na učinak terapije, relaps i IPS vrijednost

	Medijan (IQR§)	‡Razlika (95 % raspon pouzdanosti)	P*
<b>Učinak terapije</b>			
Kompletna remisija	9,09 (7,91 – 10,45)		<b>0,008<sup>†</sup></b>
Parcijalna remisija	7,23 (5,83 – 8,06)		
Progresija bolesti	7,45 (6,40 – 9,09)		
<b>Relaps</b>			
Ne	9,02 (7,59 – 10,43)	-2,21	<b>0,01</b>
Da	6,62 (5,27 – 8,30)	(-3,72 do -0,69)	
<b>IPS¶</b>			
0, 1, 2	9,59 (8,50 – 10,82)		<b>&lt;0,001<sup>†</sup></b>
3, 4	7,36 (5,76 – 8,38)		
5, 6, 7	6,67 (5,46 – 9,08)		

\*Mann Whitney U test

†Kruskal Wallisov test (post hoc Conover)

‡Hodges-Lehmannova razlika medijana

§interkvartilni raspon;

||omjer hemoglobina i širine distribucije eritrocita;

¶Međunarodni prognostički indeks

Cox-ovom regresijskom analizom potvrdili smo da je prognoza lošija za bolesnike s nižim vrijednostima omjera HRR-a, kako u EFS, tako i u ukupnom preživljenju (OS) (Tablica 9).

Tablica 9. Procjena preživljenja (preživljenja bez događaja i ukupnog preživljenja) za vrijednosti omjera HRR (Cox-ova regresija)

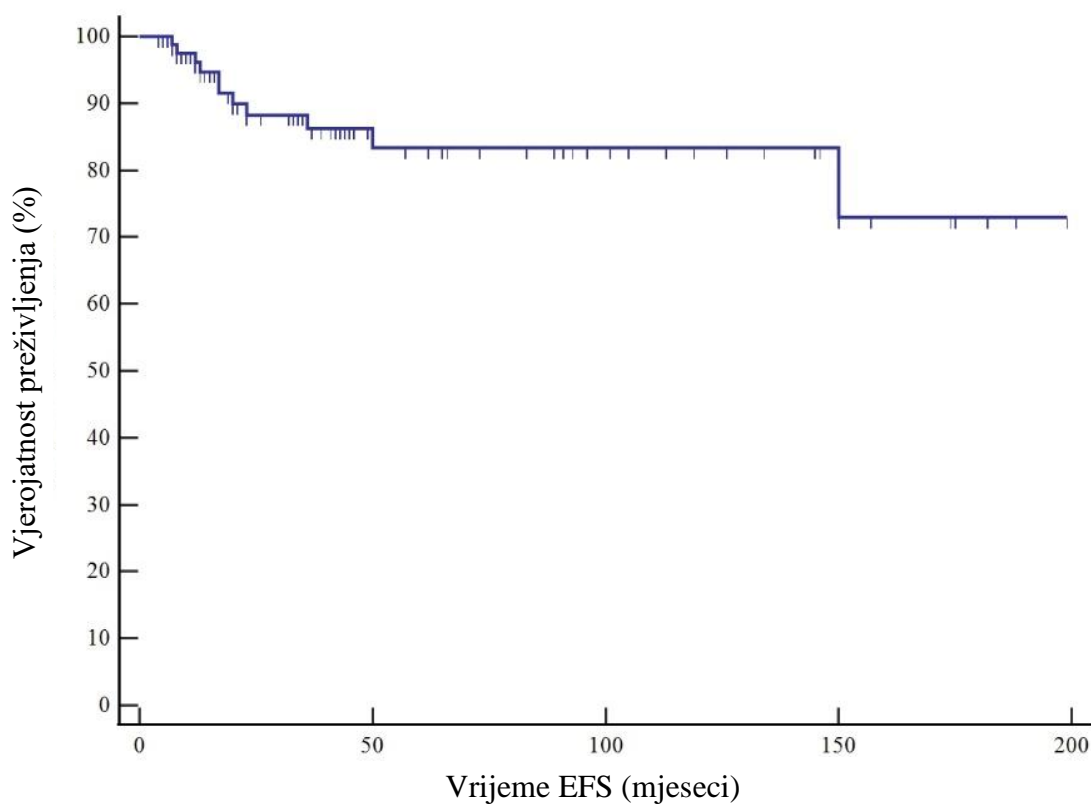
	$\beta^*$	<i>P</i>	HR <sup>†</sup> (95 % raspon pouzdanosti)
Preživljenje bez događaja			
HRR <sup>‡</sup>	-0,679	<b>&lt;0,001</b>	0,51 (0,36 do 0,72)
Ukupno preživljenje			
HRR	-0,523	<b>0,004</b>	0,59 (0,42 do 0,85)

\*regresijski koeficijent

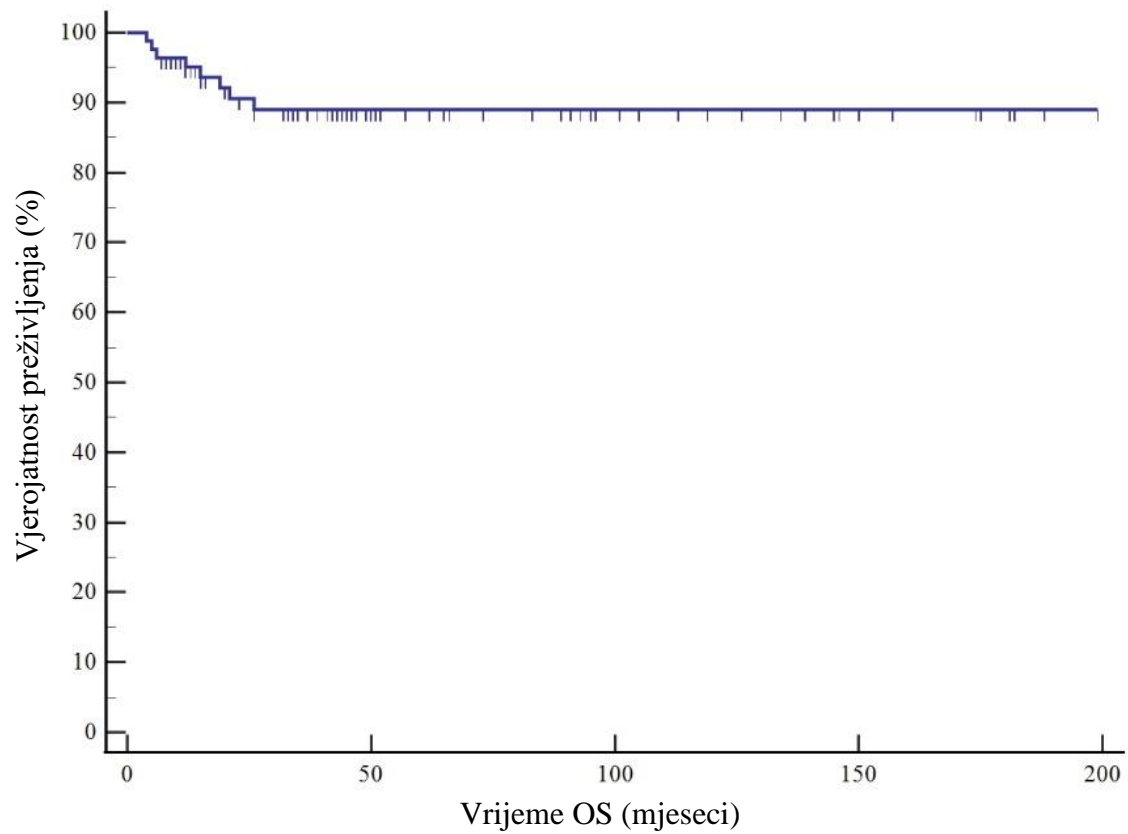
<sup>†</sup>omjer rizika (od engl. *Hazard ratio*)

<sup>‡</sup>omjer hemoglobina i širine distribucije eritrocita

Ukupno preživljenje bolesnika (OS) kao i preživljenje bez događaja (EFS) prikazano je Kaplan Meierovom krivuljom. Crtice na krivulju su cenzurirani podatci (Slika 1 i Slika 2).



Slika 1. Kaplan-Meierova krivulja preživljenja bez događaja (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 događaja (relaps, progresija, smrt) (ishod EFS) omjer HRR je značajan dijagnostički pokazatelj. Točka razlučivanja vrijednost omjera HRR za negativni ishod (smrt) je  $\leq 6,67$ , a za pojavu bolesti točka razlučivanja omjera HRR je  $\leq 8,64$  (Tablica 10, Slika 3, Slika 4).

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

Čimbenik	Površina	95% CI†	senzitivnost	specifičnost	<i>cut off</i>	Youden indeks	P
	ispod krivulje (AUC*)						
Ishod OS§							
Omjer HRR‡	0,768	0,663 – 0,854	63	84	$\leq 6,67$	0,47	<b>0,003</b>
Ishod EFS							
Omjer HRR	0,831	0,733 – 0,904	100	60	$\leq 8,64$	0,60	<b>&lt;0,001</b>

\*površina ispod krivulje (od engl. *Area under curve*)

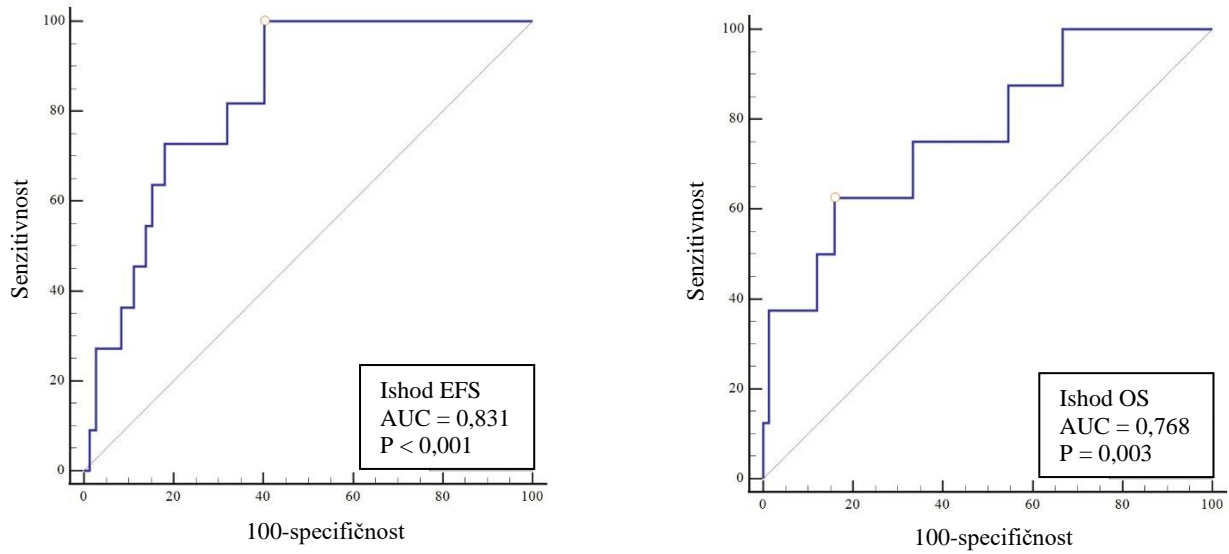
†raspon pouzdanosti

‡omjer hemoglobina i širine distribucije eritrocita

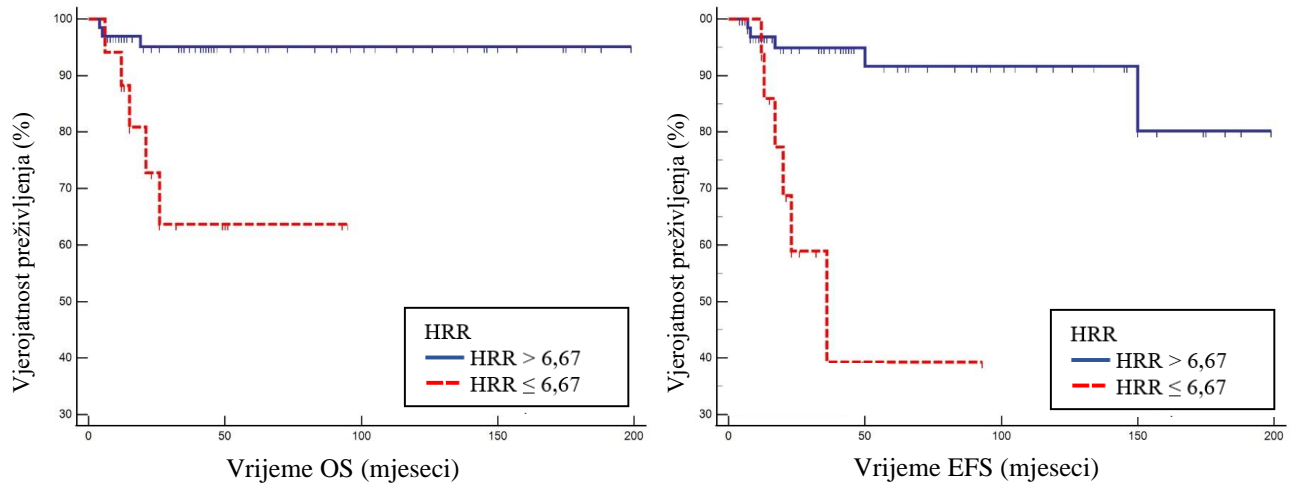
§Ukupno preživljenje

||Preživljenje bez događaja





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



Slika 4. Kaplan-Meierove krivulje ukupnog preživljenja (OS) i preživljenja bez događaja (EFS) u odnosu na HRR

Za analizu povezanosti HRR-a sa promatranim parametrima, ispitanici su podijeljeni u dvije skupine ovisno o vrijednosti HRR-a s obzirom na *cut-off* vrijednost ( $\leq 8,64$ ) dobivenu ROC analizom. Značajna povezanost vrijednosti HRR-a s obzirom na grupe ispitanika s nižim HRR-om i višim vrijednostima HRR-a nađena je za sve promatrane numeričke parametre osim kod broja leukocita, limfocita i LDH-a. Ispitanici sa  $HRR \leq 8,64$  imaju značajno veće vrijednosti SE i CRP-a te niže vrijednosti albumina i eritrocita. Također imaju niže vrijednosti MCV-a i više vrijednosti trombocita (Tablica 13).

Tablica 13. Razlika numeričkih parametara s obzirom na vrijednost omjera hemoglobina i širine distribucije eritrocita

Promatrani parametar	Medijan (interkvartilni raspon)		P*
	HRR <sup>†</sup> $\leq 8,64$	HRR $> 8,64$	
Albumini	39,6 (35,3 – 42,275)	43,35 (40,85 – 46,8)	<0,0001
CRP <sup>‡</sup>	79,05 (19,05 – 134,55)	9,8 (3,05 – 30,1)	<0,0001
Eritrociti	4,22 (3,94 – 4,52)	4,65 (4,51 – 5,05)	<0,0001
Leukociti	10,4 (6,7 – 13,78)	8,4 (6,7 – 10,85)	0,1687
LDH <sup>§</sup>	191 (161,5 – 270)	193 (167 – 210)	0,3249
Limfociti	1,33 (0,97 – 2,12)	1,48 (0,97 – 2)	0,9382
MCV <sup>  </sup>	80 (76,6 – 85,25)	85,9 (83,4 – 88,95)	0,0006
Sedimentacija eritrocita	68,5 (49,5 – 97,25)	25 (13 – 38,75)	<0,0001
Trombociti	349,5 (268,25 – 476,75)	280 (236,5 – 301)	0,0010

\*Mann-Whitney test

<sup>†</sup>Omjer hemoglobina i širine distribucije eritrocita

<sup>‡</sup>C-reaktivni protein

<sup>§</sup>Laktat dehidrogenaza

<sup>||</sup>Srednji volumen eritrocita

Za analizu povezanosti HRR-a sa promatranim parametrima, ispitanici su podijeljeni u dvije skupine ovisno o vrijednosti HRR-a s obzirom na cut-off vrijednost ( $> 8,64$ ) dobivenu ROC analizom. Značajna povezanost vrijednosti HRR-a s obzirom na grupe ispitanika nađena je za sve promatrane kategorijske parametre osim kod spola i ECOG vrijednosti. HRR manji od 8,64 imaju češće osobe starije od 60 godina. Također značajno češće manji HRR imaju ispitanici s izraženim B simptomima, s uznapredovalom bolešću i pojavom relapsa. (Tablica 14).

Tablica 14. Razlika kategorijskih parametara s obzirom na vrijednost omjera hemoglobina i širine distribucije eritrocita

Promatrani parametar	Broj (%) ispitanika		P*	
	HRR <sup>†</sup> $\leq 8,64$	HRR $> 8,64$		
Dob	$\leq 60$	27 (32,5)	13 (15,7)	<b>0,01</b>
	$> 60$	37 (44,6)	6 (7,2)	
Spol	Ženski	21 (25,3)	20 (24,1)	0,59
	Muški	19 (22,9)	23 (27,7)	
ECOG <sup>‡</sup>	0 i 1	34 (40,9)	40 (48,2)	0,24
	$> 2$	6 (7,2)	3 (3,6)	
B simptomi	DA	24 (28,9)	10 (12,0)	<b>&lt;0,001</b>
	NE	16 (19,3)	33 (39,8)	
Ann Arbor stadij	I i II	13 (15,7)	27 (32,5)	<b>&lt;0,001</b>
	III i IV	28 (33,7)	15 (18,1)	
Relaps	DA	7 (8,6)	0 (0,0)	<b>&lt;0,001</b>
	NE	32 (39,5)	42 (51,9)	

\*Hi-kvadrat test

<sup>†</sup>Omjer hemoglobina i širine distribucije eritrocita

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

## 6. RASPRAVA

HL maligna je neoplazma limforetikularnog sustava. Relativno je rijedak i čini manjinu svih slučajeva limfoma. Posrijedi je je jedan od oblika limfoma s najboljim terapijskim mogućnostima, zahvaljujući napretku u dijagnostici i liječenju tijekom godina. Posljednjih godina postignut je značajan napredak u liječenju HL-a, što je rezultiralo visokim stopama izlječenja za mnoge pacijente. Pored toga, nedavna istraživanja ističu važnost istraživanja i identifikacije različitih čimbenika koji mogu biti relevantni za prognozu i uspješno liječenje ove bolesti (55, 76, 77).

Provedena je presječna studija s povijesnim podacima na Zavodu za hematologiju Klinike za unutrašnje bolesti Kliničkog bolničkog centra u Osijeku. U istraživanje su uključeni svi pacijenti sa cjelovitom dokumentacijom oboljeli od HL-a u Kliničkom bolničkom centru Osijek, u razdoblju od travnja 2005. do kolovoza 2022. godine.

Provedenim istraživanjem ispitivan je prognostički značaj vrijednosti HRR-a u osoba s dijagnosticiranim HL-om. Rezultati istraživanja doveli su do nekoliko važnih saznanja. Prvo, utvrđena je statistički značajna korelacija između vrijednosti HRR-a prije terapije i OS-a, EFS-a i ishoda bolesti. Također, istraživanjem je dokazana povezanost između vrijednosti HRR-a i drugih demografskih, kliničkih i laboratorijskih obilježja, a koja statistički nisu zanemariva.

Do sada provedena istraživanja su se fokusirala na proučavanje različitih laboratorijskih i imunoloških markera kao potencijalnih prognostičkih faktora u različitim oblicima malignih bolesti. Nedavna istraživanja počela su u fokus stavljati RDW koji odražava varijacije u veličini eritrocita. Uobičajeno se ovaj parametar koristio za diferencijalnu dijagnozu anemija (78). Kod malignih bolesti anemija može biti prisutna zbog upale te nakon liječenja (79). RDW, kod maligniteta, odražava kroničnu upalu i loš nutritivni status (80). Moguće je da upala i pothranjenost oštećuju eritropoezu i tako doprinose povećanju RDW-a (59). Pokazalo se da RDW daje lošiju prognozu kod mnogih vrsta hematoloških zloćudnih bolesti, uključujući limfoproliferativne i mijeloproliferativne poremećaje. Kod agresivnih limfoma, poput DLBCL-a, povišene razine RDW-a pri dijagnozi bile su povezane s lošijim ECOG-om, OS-om, prisutnošću B-simptomima i lošijom prognozom (59, 81). Velika retrospektivna studija pokazala je da je RDW neovisan prognostički čimbenik OS-a i EFS-a. Pronađena je i veza s

dugoročnim razvojem sekundarnih maligniteta, što je ključni nepovoljni prognostički faktor kod maligniteta poput HL-a (82).

Osim RDW-a, istraživanja su proučavala i druge biomarkere te je ispitivan njihov prognostički značaj u malignim bolestima. Jedan od njih je i hemoglobin koji u kontekstu HL-a može pružiti vrijedne informacije o cjelokupnom zdravstvenom stanju osobe i prisutnosti određenih komplikacija povezanih s bolešću. HL može utjecati na koštanu srž, gdje se proizvode eritrociti. Kao rezultat toga, osobe s uznapredovalim ili agresivnim oblicima HL-a mogu imati smanjenje razine hemoglobina, što dovodi do anemije. Anemija kod HL-a može se pojaviti zbog nekoliko čimbenika, uključujući izravnu zahvaćenost koštane srži malignim stanicama, kroničnu upalu ili oslabljenu proizvodnju eritrocita. Praćenje razine hemoglobina bitan je dio procjene cjelokupnog zdravlja i upravljanja liječenjem osoba s HL-om (83). Kod HL-a, anemija s hemoglobinom  $< 105$  g/L jedan je od sedam kliničkih parametara koji se bilježi u IPS vrijednosti, a pokazali su da su neovisno povezani s lošijim ishodom (56).

Oba laboratorijska nalaza široko su dostupni i rutinski se mjere krvnim pretragama. HRR uveden je kao novi potencijalni marker za predviđanje kliničkog tijeka i ishoda u bolesnika s različitim vrstama karcinoma, kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih bolesti. Unazad dvije godine provedeno je nekoliko studija koje proučavaju prognostičku vrijednost HRR-a. Prema našim spoznajama ovo je prvo istraživanje koje promatra prognostičku vrijednost HRR-a u HL-u.

Predstavljeni rezultati daju vrijedan uvid u karakteristike i ishode bolesnika s HL-om. Studija je obuhvatila 83 bolesnika te nije bilo značajne razlike među muškim i ženskim spolom. Muškaraca je bilo 42 (51 %), a žena 41 (49 %). Prema Hrvatskom zavodu za javno zdravstvo u Hrvatskoj je od 2016. – 2020. godine bilo 258 (49,9 %) muškaraca i 259 (50,1 %) žena oboljelih od HL-a (3,84–87). Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji incidencija HL-a je u porastu i češće obolijevaju muškarci (58,9 %) u odnosu na žene (41,0 %) (88). U našoj studiji nije bilo značajne razlike u pojavi bolesti ovisno o spolu što odgovara epidemiološkoj slici Hrvatske. U svijetu, pojava HL-a i ostalih vrsta limfoma češća je u muškaraca nego u žena, no zadnjih nekoliko godina stopa incidencije za ženski spol je u porastu. Pokretači ovog trenda ostaju nepoznati, ali se mogu pripisati sve većoj prevalenciji životnih i metaboličkih čimbenika rizika, kao i poboljšanja u ranoj dijagnostici (88). Veliki broj studija pokazao je da je muški

spol nepovoljan čimbenik rizika, te je uvršten pri bodovanju IPS vrijednosti (56). U našoj studiji nije bilo statistički značajne povezanosti između spola i HRR vrijednosti.

Medijan dobi pri postavljanju dijagnoze je 36 godina, u rasponu od 19 do 82 godine. Prema Američkom društvu za borbu protiv raka (engl. *American Cancer Society*) medijan dobi je 39 godina što odgovara i našim rezultatima (89). Naša studija pokazala je da osobe starije od 60 godina imaju niže vrijednosti HRR-a. Starija dob nepovoljan je čimbenik rizika, te je dob iznad 45 godina uvrštena pri bodovanju IPS vrijednosti (56). Povezanost HRR-a i starije dobi predstavlja dobar potencijalni prognostički čimbenik za buduću kliničku praksu.

NSHL bila je najčešća histološka dijagnoza, primijećena u 60,2 % bolesnika, a slijedi je MCHL u 21,7 %. Studije su pokazale da je NSHL češća u mladih odraslih osoba, dok MCHL ima tendenciju pogađati starije odrasle osobe što se i poklapa sa dobnom raspodjelom naše studije. HL češći je kod mladih odraslih osoba iz ekonomski jačeg okruženja nego kod mladih odraslih osoba srednjeg ili niskog ekonomskog statusa (7). Nije bilo statistički značajne korelacije između vrijednosti HRR-a i patohistološke dijagnoze.

Većina bolesnika (43,4 %) klasificirana je u stadiju II prema Ann Arbor klasifikaciji. U uznapredovalim stadijima (stadij III i IV) bilo je 50,6 % pacijenata. U nedavnoj studiji koja je provedena na 256 pacijenata 48 % bolesnika nalazilo se u ranom stadiju, a 52 % bolesnika u uznapredovalom stadiju (90). Trenutno nema studije koja objašnjava ovakvu incidenciju. Podloga ovim rezultatima može biti u tome što pacijenti češće imaju B simptome u višim stadijima te se zbog toga odluče na posjet liječniku. Isto tako, napredak tehnologije i dijagnostike možda je jedan od razloga većem broju bolesnika dijagnosticiranim u drugom stadiju. Dodatnim prospektivnim studijama treba utvrditi stvarna incidencija pojave B simptoma i drugih sistemnih znakova bolesti u određenim stadijima. Naša studija pokazala je da je HRR bio značajno niži kod pacijenata koji su bili u uznapredovalom stadiju (III i IV). IV stadij nepovoljan je prognostički čimbenik, te je uvršten pri bodovanju IPS vrijednosti (56).

B simptomi bili su prisutni u 41 % pacijenata. U studiji provedenoj na 256 pacijenata 44 % bolesnika imalo je prisutno B simptome (90). Isto tako, u literaturi se navodi kako su B simptomi prisutni u 40% pacijenata što odgovara i našoj studiji (1, 7). HRR bio je značajno niži kod pacijenata koji su imali prisutne B simptome. Kombinacijom kliničke slike koja govori o prisutnosti B simptoma, radiološkim nalazima koji pokazuju stadij proširenosti bolesti i

laboratorijskih parametara najbolje se može odrediti prognoza bolesti. Povezanost niže vrijednosti HRR s uznapredovalim stadijem i prisutnošću B simptoma predstavlja dobar potencijalni prognostički čimbenik za buduću kliničku praksu.

Najčešće korišten protokol liječenja bio je ABVD koji je primijenjen u 79,5 % bolesnika. Prema KroHem smjernicama koje ovise o stadiju, GHSG kriterijima i dobi bolesnika, ABVD protokol zastupljen je skoro u svakom protokolu liječenja stoga ovaj postotak odgovara hrvatskim i svjetskim smjernicama za liječenje HL-a (49).

Većina bolesnika (89,2 %) imala je dobro opće stanje, procijenjeno ECOG ljestvicom statusa performansi. Potreban je veći uzorak pacijenata u kojem bi se obuhvatio i veći broj pacijenata s početno lošiji općim stanjem kako bi se pokazalo postoji li povezanost između ECOG-a i HRR-a.

Također, postojala je značajna korelacija između HRR-a i nekoliko biomarkera, uključujući broj eritrocita, MCV, razine albumina, SE, broj trombocita i razine CRP-a.

Korelacija između HRR-a i drugih biokemijskih laboratorijskih rezultata kod HL-a područje je interesa medicinskih istraživanja. Kod HL-a HRR može pružiti uvid u težinu anemije i karakteristike eritrocita. Naša studija je pokazala da je niži HRR povezan s većom učestalošću anemije u bolesnika s HL. Anemija je česta manifestacija kod pacijenata oboljelih od limfoma i može biti posljedica raznih čimbenika, uključujući zahvaćenost koštane srži, kemoterapiju i kroničnu upalu. Praćenje HRR-a može pomoći u procjeni stupnja anemije i donošenju odluka o liječenju. MCV i broj eritrocita, pokazali su pozitivnu korelaciju sa vrijednostima HRR-a. MCV predstavlja prosječnu veličinu eritrocita i često je korišten parametar u procjeni anemije. Ova korelacija sugerira da niži HRR može biti pokazatelj manjih eritrocita, što se može uočiti u stanjima kao što su mikrocitne anemije.

U našoj studiji parametar koji također ima pozitivnu korelaciju s HRR-om je razina albumina. Nedavna studija koja je promatrala prognostičku ulogu RDW-a u HL-u ukazale su na značajnu povezanost između RDW-a i hipoalbuminemije, što je pokazatelj pothranjenosti i smrtnosti (91). Određene studije potvrđuju da citokini igraju središnju ulogu u RDW-u, povezujući ga s uznapredovalim stadijem i većom smrtnošću (92). Povišene razine proinflammatoryh citokina dovode do neadekvatne proizvodnje eritropoetina, poremećenog

sazrijevanja eritrocita, lošeg nutritivnog statusa (hipoalbuminemija) te povišene razine hepcidina i oksidativnog stresa. To su različiti biološki mehanizmi koji mogu dovesti do viših vrijednosti RDW-a. Moguće je da upala i pothranjenost oštećuju eritropoezu i tako doprinose povećanju RDW-a, što sukladno tom dovodi do nižih vrijednosti HRR-a. Vrijednosti albumina manje od 40 g/L nepovoljan su prognostički čimbenik, te su uvrštene pri bodovanju IPS vrijednosti (56).

Utvrđeno je da je HRR u obrnutoj korelaciji s parametrima kao što su SE i razine CRP-a. SE označava brzinu kojom se eritrociti talože u okomitoj cijevi tijekom određenog vremenskog razdoblja i nespecifični je marker upale (93). CRP je protein koji proizvodi jetra kao odgovor na akutnu upalu u tijelu (94). Oba parametra često se koriste u kliničkoj praksi kao nespecifični markeri upale. HL često je povezan sa sistemskom upalnom aktivnošću potaknutom citokinima, koju karakterizira vrućica ili drugi B simptomi i povišenje upalnih markera. Ova korelacija sugerira da niži HRR može biti povezan s većim upalnim opterećenjem i većim odgovorom akutne faze, a samim time i lošijom prognozom. Nedavno istraživanje utvrdilo je da je SE važan biomarker koji bi mogao imati ulogu u usmjeravanju kliničara na dijagnozu limfoma. Iako je SE nespecifična, što ograničava njegovu upotrebu u asimptomatskih pacijenata, može biti vrijedan u smanjenju ponavljajućih invazivnih postupaka kod simptomatskih pacijenata kojima je za dijagnozu potrebna biopsija cervikalnih limfnih čvorova (95).

Parametar koji također ima negativnu korelaciju s HRR-om je broj trombocita. Kod HL-a trombocitopenija češća je od trombocitoze. Trombocitopenija se može pojaviti kao rezultat nekoliko čimbenika povezanih s HL-om, uključujući zahvaćenost koštane srži, sekvestraciju slezene, autoimuno uništenje i mijelosupresiju izazvanu kemoterapijom. Temeljni mehanizmi koji dovode do trombocitopenije kod HL-a mogu varirati. S druge strane, trombocitoza rjeđa je kod HL. Može se pojaviti kao reaktivni odgovor na upalu ili infekciju povezanu s limfomom. Međutim, trombocitoza se češće opaža kod HL-a u odnose na druge vrste limfoma (96). Trombociti štite tumorske stanice od lize i odgovorni su za invaziju tumora i stvaranje metastaza i tromboze aktiviranjem putova nuklearnog faktora-kB i faktora rasta tumora B/Smad (97, 98). U jednoj od studija pokazalo se da je trombocitoza povezana s lošom prognozom kod karcinoma (99). Studija koja je promatrala parametre trombocita u HL-u dovela je do zaključka da pacijenti s vrijednošću trombocita > 388 imaju uznapredovalu bolest, te da se ta vrijednost može smatrati lošim prognostički kriterij (100). Naša studija dobila je slične rezultate. U skupini bolesnika



koji su imali vrijednost HRR-a  $\leq 8,64$  (prema ROC analizi određena kao *cut-off* vrijednosti) medijan vrijednosti trombocita je 349,5. Ovakvi rezultati svakako upućuju na moguću prognostičku vrijednost trombocita kod HL-a. Potrebna su daljnja istraživanja na većem uzorku pacijenata i u različitim ustanovama kako bi se utvrdila *cut-off* vrijednost trombocita koja bi se pouzdano mogla smatrati lošim prognostičkim kriterijem.

Nije pronađena statistički značajna povezanost između HRR-a i broja leukocita, limfocita i vrijednosti LDH. Ovi rezultati drukčiji su od dosadašnjih studija. Broj leukocita  $\geq 15 \times 10^9/L$  i broj limfocita  $< 0,6 \times 10^9/L$  ili  $< 8 \%$  diferencijala nepovoljni su prognostički čimbenici, te su uvršteni pri bodovanju IPS vrijednosti (56). Povišena razina LDH pokazala je jaku negativnu korelaciju s preživljenjem i kod pacijenata s HL-om i Non-Hodgkinovim limfomom (101). Također su otkrili da razina LDH  $> 320 U/L$ , klinički stadij limfoma i dob imaju ključni prognostički utjecaj na postizanje potpune kliničke remisije. Ova je studija pokazala da je povišeni LDH neovisni prognostički čimbenik za smanjenje EFS i povećanje stope relapsa bolesti (102). Također, LDH se uz SE koristi kao parametar praćenja aktivnosti bolesti (1). Naša studija nije dobila slične rezultate, a razlog toga možda proizlazi iz malog broja pacijenata ili različitih laboratorijskih metoda.

Vrijedno je napomenuti da HRR treba tumačiti zajedno s drugim kliničkim i laboratorijskim nalazima kako bi se dobilo sveobuhvatno razumijevanje statusa bolesti kod HL-a. Prilikom procjene korelacije između HRR-a i drugih laboratorijskih parametara treba uzeti u obzir individualne karakteristike svakog bolesnika, stadij bolesti i povijest liječenja. Zaključno, korelacija između HRR i drugih biokemijskih laboratorijskih rezultata pruža dragocjene uvide u različite fiziološke procese. Pozitivna korelacija s MCV i razinama albumina ukazuje na potencijalnu povezanost s težinom anemije, eritropoezom i pothranjenošću. Negativna korelacija sa SE, brojem trombocita i razinama CRP-a ukazuje na potencijalnu povezanost s upalom i odgovorom akutne faze. Potrebna su daljnja istraživanja kako bi se bolje razumjelo kliničko značenje ovih korelacija i njihova korisnost u medicinskoj praksi.

Ishodi liječenja pokazali su da je 84,3 % bolesnika postiglo potpunu remisiju, dok je relaps zabilježen u 8,4 % bolesnika. Studije su pokazale da pacijenti bez negativnih prognostičkih čimbenika imaju 84 % vjerojatnosti da budu bez progresije nakon 5 godina, što se poklapa sa rezultatima naše studije (55,56). Ukupna stopa smrtnosti bila je 9,6 %, što je nešto niže u odnosu na Sjedinjene Američke Države (11,1 %) (103).

Značajno je niži omjer HRR kod bolesnika kod kojih je došlo do parcijalne remisije, u odnosu na bolesnike s kompletnom remisijom, dok nema značajne razlike u odnosu na bolesnike s progresijom bolesti. Ovi nalazi naglašavaju da niži omjer HRR-a može biti povezan s lošijim terapijskim odgovorom kod HL-a.

Većina pacijenata (62,7 %) imala je IPS vrijednost između 0 i 2. Kod bolesnika koji su imali IPS vrijednost 3 i 4 i veću od 4 značajno je niži omjer HRR u odnosu na bolesnike s IPS vrijednosti od 0 do 2. Relaps je zabilježen u 8,4 % bolesnika. Kod tih pacijenata omjer HRR bio je značajno niži. Uzimajući u obzir rezultate ove studije, može se zaključiti da postoji značajna povezanost između omjera HRR i terapijskog odgovora, relapsa bolesti te IPS kod bolesnika s HL-om. Niži omjer HRR povezan je s lošijim terapijskim odgovorom, većim rizikom od relapsa i lošijim prognostičkim čimbenicima. Korelacija između HRR-a i raznih biomarkera dodatno podupire njegov potencijal kao alata za predviđanje. Ovi rezultati mogu pružiti korisne smjernice za praćenje bolesnika, predviđanje ishoda i individualizaciju terapije kod HL-a. Važno je naglasiti da daljnja istraživanja i validacija ovih rezultata su potrebni kako bi se bolje razumjela ta povezanost i njezina klinička primjena.

Cox-ovom regresijskom analizom utvrdilo se da je prognoza lošija za bolesnike s nižim vrijednostima omjera HRR, kako u EFS-u (HR = 0,51), tako i u OS-u (HR = 0,59). Ova analiza obećava da bi HRR u budućnosti mogao biti korišten kao dobra prognostička vrijednost.

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), te je procijenjena dijagnostička vrijednost HRR-a. S obzirom na negativan ishod (smrt) i na pojavu događaja (ishod EFS) HRR se pokazao kao značajan dijagnostički pokazatelj. Točka razlučivanja vrijednosti HRR-a za negativni ishod (smrt) je  $\leq 6,67$ , a za pojavu bolesti točka razlučivanja HRR-a je  $\leq 8,64$ . Obzirom na *cut-off* vrijednost ( $\leq 8,64$ ) dobivenu ROC analizom ispitanici su podijeljeni u dvije skupine te je provedena analizu povezanosti HRR-a sa kategorijskim i numeričkim parametrima. Značajna povezanost vrijednosti HRR-a s obzirom na grupe ispitanika nađena je za sve promatrane kategorijske parametre osim kod spola i ECOG vrijednosti. HRR manji od 8,64 imaju češće osobe starije od 60 godina, ispitanici s izraženim B simptomima, s uznapredovalom bolešću i

pojavom relapsa. Navedeni rezultati predstavljaju podlogu za daljnja istraživanja i detaljnije utvrđivanje točke razlučivanja za ostale laboratorijske nalaze u HL-u.

Međutim, važno je uzeti u obzir ograničenja studije. Veličina uzorka bila je relativno mala, što je moglo utjecati na generaliziranost nalaza. Osim toga, dizajn studije bio je retrospektivan, a podaci su prikupljeni iz jednog centra, što može dovesti do pristranosti. Daljnje studije s većim veličinama uzorka i prospektivnim dizajnom opravdane su za potvrdu rezultata i procjenu kliničke korisnosti HRR-a u donošenju odluka o liječenju i predviđanju ishoda HL.

Zaključno, rezultati ove studije pokazuju da je HRR povezan s kliničkim karakteristikama i ishodima liječenja u bolesnika s HL. Nalazi naglašavaju potencijal HRR-a kao prognostičkog markera i zahtijevaju daljnje istraživanje. Integracija HRR-a u stratifikaciju rizika i proces donošenja odluka o liječenju može doprinijeti personaliziranim i učinkovitijim liječenju bolesnika s HL.

### 7. ZAKLJUČAK

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

1. Vrijednost omjera hemoglobina i širine distribucije eritrocita izmjerenih pri utvrđivanju dijagnoze, neovisan je prognostički čimbenik ishoda bolesti, OS i EFS.
2. Vrijednost omjera hemoglobina i RDW-a izmjerenih pri utvrđivanju dijagnoze, neovisan je prognostički čimbenik odgovora na terapiju, s većom IPS vrijednošću i pojavom relapsa.
3. Pacijenti sa uznapredovalim oblikom bolesti, izraženijim B simptomima i stariji od 60 godina imaju značajno češće manji omjer hemoglobina i RDW-a.
4. Pacijenti s manjim vrijednostima omjera hemoglobina i RDW-a imaju značajno veće vrijednosti CRP-a, trombocita i SE te značajno niže vrijednosti MCV-a, eritrocita i albumina.
5. Nije uočena značajna povezanost između vrijednosti omjera hemoglobina i RDW-a sa spolom, ECOG vrijednošću, patohistološkom dijagnozom, apsolutnim brojem limfocita, leukocita i LDH.
6. HRR je povezan s kliničkim karakteristikama i ishodima liječenja u bolesnika s HL-om, te postoji dobar potencijal HRR-a kao prognostičkog markera, no potrebno ga je upotrijebiti i sa drugim do sada poznatim biokemijskim i hematološkim markerima.

## 8. SAŽETAK

**CILJEVI ISTRAŽIVANJA:** Ispitati je li vrijednost omjera hemoglobina i širine distribucije eritrocita (HRR) u vrijeme utvrđivanja dijagnoze Hodgkinovog limfoma (HL) neovisan prognostički čimbenik ukupnog preživljenja (OS), preživljenja bez događaja (EFS), odgovora na terapiju te ispitati međusobni odnos HRR-a s demografskim, kliničkim i laboratorijskim obilježjima.

**NACRT STUDIJE:** Presječna studija s povijesnim podacima.

**ISPITANICI I METODE:** U studiju su uključeni svi pacijenti s histološki verificiranim HL-om, a kod kojih je bolest dijagnosticirana od travnja 2005. do kolovoza 2022. godine u Kliničkom bolničkom centru Osijek.

**REZULTATI:** U istraživanju je sudjelovalo ukupno 83 ispitanika s bimodalnom distribucijom dobi, medijanom dobi 36 godina, u rasponu od 19 do 82 godina. Pronađena je značajna razlika prosječne vrijednosti HRR-a ovisno o ishodu liječenja, OS te EFS. Niži omjer HRR povezan je s lošijim terapijskim odgovorom, većim rizikom od relapsa, lošijim prognostičkim čimbenicima. Isto tako, niži HRR prisutan je u osoba s B simptomima i starijih od 60 godina. Pronađena je pozitivna korelacija HRR-a s MCV-om, brojem eritrocita i razinama albumina, te negativna korelacija sa SE, brojem trombocita i razinama CRP-a.

**ZAKLJUČAK:** Niži HRR-a povezan je s nepovoljnim kliničko-patološkim karakteristikama HL-a, te postoji dobar potencijal HRR-a kao prognostičkog markera, no potrebno ga je upotrijebiti i sa drugim do sada poznatim biokemijskim i hematološkim markerima.

**KLJUČNE RIJEČI:** hemoglobin; Hodgkinov limfom; širina distribucije eritrocita

## 9. SUMMARY

**Prognostic value of hemoglobin to red cell distribution width ratio for patients with Hodgkin lymphoma**

**OBJECTIVES:** To examine whether the value of the hemoglobin to the red blood cell distribution width ratio (HRR) at the time of diagnosis of Hodgkin's lymphoma (HL) is an independent prognostic factor of overall survival (OS), event-free survival (EFS), response to therapy, and to test the interrelations of HRR and with demographic, clinical and laboratory characteristics.

**STUDY DESIGN:** A cross – sectional study with historical data.

**PARTICIPANTS AND METHODS:** The study included patients with histologically verified HL, and in whom the disease was diagnosed from April 2005 to August 2022 at the Clinical Hospital Center Osijek.

**RESULTS:** A total of 83 subjects with a bimodal age distribution, median age 36 years, ranging from 19 to 82 years, participated in the research. A significant difference in the average value of HRR was found depending on the outcome of treatment, OS, and EFS. A lower HRR ratio is associated with a worse therapeutic response, a higher risk of relapse, and worse prognostic factors. Likewise, a lower HRR is present in people with B symptoms and over 60 years of age. A positive correlation of HRR with MCV, number of erythrocytes, and albumin level was found, and a negative correlation with SE, number of platelets and CRP levels.

**CONCLUSION:** Lower HRR is associated with unfavorable clinical and pathological characteristics of HL, and there is a good potential for HRR as a prognostic marker, but it should be applied with other known biochemical and hematological markers.

**KEYWORDS:** hemoglobin; Hodgkin's lymphoma; red blood cell distribution width

## 10. LITERATURA

1. Mihić D, Mirat J, Včev A, Steiner R, Mihaljević S, Maričić L, et al. Interna medicina - udžbenik za studente medicine. Osijek: Medicinski fakultet Osijek; 2021. 1062–1065 p.
2. Swerdlow SH, CE, HNL, JES, PSA, SH, . . . & VJW. World Health Organization classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 2008;
3. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2019. Zagreb; 2021.
4. Clarke CA, Glaser SL, Keegan THM, Stroup A. Neighborhood socioeconomic status and Hodgkin's lymphoma incidence in California. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005 Jun;14(6):1441–7.
5. MACMAHON B. Epidemiological evidence of the nature of Hodgkin's disease. *Cancer.* 1957;10(5):1045–54.
6. Karube K, Niino D, Kimura Y, Ohshima K. Classical Hodgkin lymphoma, lymphocyte depleted type: clinicopathological analysis and prognostic comparison with other types of classical Hodgkin lymphoma. *Pathol Res Pract.* 2013 Apr;209(4):201–7.
7. Kaseb H, Babiker HM. Hodgkin Lymphoma. 2022.
8. Pallesen G, Hamilton-Dutoit SJ, Rowe M, Young LS. Expression of Epstein-Barr virus latent gene products in tumour cells of Hodgkin's disease. *The Lancet.* 1991 Feb;337(8737):320–2.
9. Chang KC, Khen NT, Jones D, Su IJ. Epstein-Barr virus is associated with all histological subtypes of Hodgkin lymphoma in Vietnamese children with special emphasis on the entity of lymphocyte predominance subtype. *Hum Pathol.* 2005 Jul;36(7):747–55.
10. Lee JH, Kim Y, Choi JW, Kim YS. Prevalence and Prognostic Significance of Epstein–Barr Virus Infection in Classical Hodgkin's Lymphoma: A Meta-analysis. *Arch Med Res.* 2014 Jul;45(5):417–31.
11. Asano N, Kinoshita T, Ohshima K, Yoshino T, Niitsu N, Tsukamoto N, et al. Clinicopathological Features of Nodular Sclerosis-Type Classical Hodgkin Lymphoma In the Elderly: Multicenter Study of Hodgkin Lymphoma In Japan. *Blood.* 2010 Nov 19;116(21):2677–2677.

12. Hernández-Ramírez RU, Shiels MS, Dubrow R, Engels EA. Cancer risk in HIV-infected people in the USA from 1996 to 2012: a population-based, registry-linkage study. *Lancet HIV*. 2017 Nov;4(11):e495–504.
13. Biggar RJ, Jaffe ES, Goedert JJ, Chaturvedi A, Pfeiffer R, Engels EA. Hodgkin lymphoma and immunodeficiency in persons with HIV/AIDS. *Blood*. 2006 Dec 1;108(12):3786–91.
14. Goldin LR, Björkholm M, Kristinsson SY, Turesson I, Landgren O. Highly increased familial risks for specific lymphoma subtypes. *Br J Haematol*. 2009 Jul;146(1):91–4.
15. Mack TM, Cozen W, Shibata DK, Weiss LM, Nathwani BN, Hernandez AM, et al. Concordance for Hodgkin’s Disease in Identical Twins Suggesting Genetic Susceptibility to the Young-Adult Form of the Disease. *New England Journal of Medicine*. 1995 Feb 16;332(7):413–9.
16. van Roosbroeck K, Cox L, Tousseyn T, Lahortiga I, Gielen O, Cauwelier B, et al. JAK2 rearrangements, including the novel SEC31A-JAK2 fusion, are recurrent in classical Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2011 Apr 14;117(15):4056–64.
17. Schmitz R, Hansmann ML, Bohle V, Martin-Subero JI, Hartmann S, Mechttersheimer G, et al. TNFAIP3 (A20) is a tumor suppressor gene in Hodgkin lymphoma and primary mediastinal B cell lymphoma. *Journal of Experimental Medicine*. 2009 May 11;206(5):981–9.
18. Küppers R, Engert A, Hansmann ML. Hodgkin lymphoma. *J Clin Invest*. 2012 Oct;122(10):3439–47.
19. Shaknovich R, Cerchiatti L, Tsikitas L, Kormaksson M, De S, Figueroa ME, et al. DNA methyltransferase 1 and DNA methylation patterning contribute to germinal center B-cell differentiation. *Blood*. 2011 Sep 29;118(13):3559–69.
20. Marks DL, Olson R Lo, Fernandez-Zapico ME. Epigenetic control of the tumor microenvironment. *Epigenomics*. 2016 Dec;8(12):1671–87.
21. Ushmorov A, Leithäuser F, Sakk O, Weinhäusel A, Popov SW, Möller P, et al. Epigenetic processes play a major role in B-cell-specific gene silencing in classical Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2006 Mar 15;107(6):2493–500.
22. Mata E, Díaz-López A, Martín-Moreno AM, Sánchez-Beato M, Varela I, Mestre MJ, et al. Analysis of the mutational landscape of classic Hodgkin lymphoma identifies disease heterogeneity and potential therapeutic targets. *Oncotarget*. 2017 Dec 19;8(67):111386–95.



23. Parente P, Zanelli M, Sanguedolce F, Mastracci L, Graziano P. Hodgkin Reed-Sternberg-Like Cells in Non-Hodgkin Lymphoma. *Diagnostics (Basel)*. 2020 Nov 27;10(12).
24. von Wasielewski S, Franklin J, Fischer R, Hübner K, Hansmann ML, Diehl V, et al. Nodular sclerosing Hodgkin disease: new grading predicts prognosis in intermediate and advanced stages. *Blood*. 2003 May 15;101(10):4063–9.
25. Campo E, HNL, JES, PSA, SH, TJ, & VJW. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th ed. S. H. Swerdlow, editor. Vol. 2. Lyon: International agency for research on cancer; 2008. 439 p.
26. Delsol G, Brousset P, Chittal S, Rigal-Huguet F. Correlation of the expression of Epstein-Barr virus latent membrane protein and in situ hybridization with biotinylated BamHI-W probes in Hodgkin's disease. *Am J Pathol*. 1992 Feb;140(2):247–53.
27. Mani H, Jaffe ES. Hodgkin lymphoma: an update on its biology with new insights into classification. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2009 Jun;9(3):206–16.
28. Miller TP, Byrne GE, Jones SE. Mistaken clinical and pathologic diagnoses of Hodgkin's disease: a Southwest oncology group study. *Cancer Treat Rep*. 1982 Apr;66(4):645–51.
29. Klimm B, Franklin J, Stein H, Eichenauer DA, Haverkamp H, Diehl V, et al. Lymphocyte-depleted classical Hodgkin's lymphoma: a comprehensive analysis from the German Hodgkin study group. *J Clin Oncol*. 2011 Oct 10;29(29):3914–20.
30. Diehl V, Sextro M, Franklin J, Hansmann ML, Harris N, Jaffe E, et al. Clinical presentation, course, and prognostic factors in lymphocyte-predominant Hodgkin's disease and lymphocyte-rich classical Hodgkin's disease: report from the European Task Force on Lymphoma Project on Lymphocyte-Predominant Hodgkin's Disease. *J Clin Oncol*. 1999 Mar;17(3):776–83.
31. Anagnostopoulos I, Hansmann ML, Franssila K, Harris M, Harris NL, Jaffe ES, et al. European Task Force on Lymphoma project on lymphocyte predominance Hodgkin disease: histologic and immunohistologic analysis of submitted cases reveals 2 types of Hodgkin disease with a nodular growth pattern and abundant lymphocytes. *Blood*. 2000 Sep 1;96(5):1889–99.
32. Klimm B, Franklin J, Stein H, Eichenauer DA, Haverkamp H, Diehl V, et al. Lymphocyte-depleted classical Hodgkin's lymphoma: a comprehensive analysis from the German Hodgkin study group. *J Clin Oncol*. 2011 Oct 10;29(29):3914–20.

33. Cyriac S, Sagar TG, Rajendranath R, Rathnam K. Hypereosinophilia in hodgkin lymphoma. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2008 Jun;24(2):67–8.
34. Porrata LF, Ristow K, Colgan JP, Habermann TM, Witzig TE, Inwards DJ, et al. Peripheral blood lymphocyte/monocyte ratio at diagnosis and survival in classical Hodgkin's lymphoma. *Haematologica.* 2012 Feb;97(2):262–9.
35. Frint E, Guo X, Gavrilova T. Isolated B-cell lymphopenia and autoimmune hemolytic anemia as a curious combination of findings at the time of advanced Hodgkin lymphoma diagnosis: a pediatric case report. *AME Case Rep.* 2021;5:26.
36. Hohaus S, Giachelia M, Cuccaro A, Voso MT, Leone G. Iron in Hodgkin's lymphoma. *Crit Rev Oncog.* 2013;18(5):463–9.
37. Lechner K, Chen YA. Paraneoplastic autoimmune cytopenias in Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2010 Mar;51(3):469–74.
38. Ahmed R, Tariq F, Ashfaq J, Thakur W, Zafar S, Danish A, et al. The Outcome of Hodgkin Lymphoma With Reference to Prognostic Markers. *Cureus.* 2022 Aug;14(8):e28421.
39. Samoszuk M. IgE in Reed-Sternberg cells of Hodgkin's disease with eosinophilia. *Blood.* 1992 Mar 15;79(6):1518–22.
40. Wang HW, Balakrishna JP, Pittaluga S, Jaffe ES. Diagnosis of Hodgkin lymphoma in the modern era. *Br J Haematol.* 2019 Jan;184(1):45–59.
41. Al-Ibraheem A, Mottaghy FM, Juweid ME. PET/CT in Hodgkin Lymphoma: An Update. *Semin Nucl Med.* 2023 May;53(3):303–19.
42. Cortés-Romera M, Sabaté-Llobera A, Mercadal-Vilchez S, Climent-Esteller F, Serrano-Maestro A, Gámez-Cenzano C, et al. Bone Marrow Evaluation in Initial Staging of Lymphoma. *Clin Nucl Med.* 2014 Jan;39(1):e46–52.
43. Nicklas AH, Baker ME. Imaging strategies in the pregnant cancer patient. *Semin Oncol.* 2000 Dec;27(6):623–32.
44. Habermann TM, Steensma DP. Lymphadenopathy. *Mayo Clin Proc.* 2000 Jul;75(7):723–32.
45. <https://en.ghsg.org/disease-stages> [Internet]. German Hodgkin Study Group .
46. Zinzani PL, Magagnoli M, Chierichetti F, Zompatori M, Garraffa G, Bendandi M, et al. The role of positron emission tomography (PET) in the management of lymphoma patients. *Ann Oncol.* 1999 Oct;10(10):1181–4.
47. Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF, Najjar F, Paulus P, Rigo P, et al. Whole-body positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose for posttreatment

- evaluation in Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma has higher diagnostic and prognostic value than classical computed tomography scan imaging. *Blood*. 1999 Jul 15;94(2):429–33.
48. Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, Meignan M, Hutchings M, Müller SP, et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *J Clin Oncol*. 2014 Sep 20;32(27):3048–58.
  49. Igor Aurer BDZMIHDVMMIMMAMDDKMJGRDGNFHMSM. Preporuke za Sustavno liječenje limfoma – V 4 . KroHem; 2022.
  50. Horning SJ. *Textbook of Medical Oncology*. 2nd ed. London, England: Martin Dunitz Publishers; 2000. 461–474 p.
  51. Diefenbach CS, Hong F, Ambinder R, Cohen J, Robertson M, David K, et al. EXTENDED FOLLOW-UP OF A PHASE I TRIAL OF IPILIMUMAB, NIVOLUMAB AND BRENTUXIMAB VEDOTIN IN RELAPSED HODGKIN LYMPHOMA: A TRIAL OF THE ECOG-ACRIN RESEARCH GROUP (E4412). *Hematol Oncol*. 2019 Jun;37:123–4.
  52. Rosenthal AC, Munoz JL, Villasboas JC. Clinical advances in epigenetic therapies for lymphoma. *Clin Epigenetics*. 2023 Mar 4;15(1):39.
  53. Janku F, Park H, Call SG, Madwani K, Oki Y, Subbiah V, et al. Safety and Efficacy of Vorinostat Plus Sirolimus or Everolimus in Patients with Relapsed Refractory Hodgkin Lymphoma. *Clin Cancer Res*. 2020 Nov 1;26(21):5579–87.
  54. Nieto Y, Valdez BC, Thall PF, Jones RB, Wei W, Myers A, et al. Double epigenetic modulation of high-dose chemotherapy with azacitidine and vorinostat for patients with refractory or poor-risk relapsed lymphoma. *Cancer*. 2016 Sep 1;122(17):2680–8.
  55. Moccia AA, Donaldson J, Chhanabhai M, Hoskins PJ, Klasa RJ, Savage KJ, et al. International Prognostic Score in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: altered utility in the modern era. *J Clin Oncol*. 2012 Sep 20;30(27):3383–8.
  56. Hasenclever DVDJOADAMBEBGPC et al. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. *New England Journal of Medicine*. 1998;339(21):1506–14.
  57. Gell DA. Structure and function of haemoglobins. *Blood Cells Mol Dis*. 2018 May;70:13–42.
  58. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of Chronic Disease. *New England Journal of Medicine*. 2005 Mar 10;352(10):1011–23.

59. 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.
60. Yousefi B, Sanaie S, Ghamari AA, Soleimanpour H, Karimian A, Mahmoodpoor A. Red Cell Distribution Width as a Novel Prognostic Marker in Multiple Clinical Studies. *Indian J Crit Care Med*. 2020 Jan;24(1):49–54.
61. Lippi G, Mattiuzzi C, Cervellin G. Learning more and spending less with neglected laboratory parameters: the paradigmatic case of red blood cell distribution width. *Acta Biomed*. 2016 Jan 16;87(3):323–8.
62. Hu L, Li M, Ding Y, Pu L, Liu J, Xie J, et al. Prognostic value of RDW in cancers: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017 Feb 28;8(9):16027–35.
63. Salvagno GL, Sanchis-Gomar F, Picanza A, Lippi G. Red blood cell distribution width: A simple parameter with multiple clinical applications. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2015;52(2):86–105.
64. Dong XY, Tang GF, Chen W, Cao J, Cheng H, Li ZY, 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 Jun;30(3):765–70.
65. 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 Jul 5;7(27):42650–60.
66. Zhao W, Shi M, Zhang J. Preoperative hemoglobin-to-red cell distribution width ratio as a prognostic factor in pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma: a retrospective cohort study. *Ann Transl Med*. 2022 Jan;10(2):42–42.
67. Lin Z, Zhang X, Luo Y, Chen Y, Yuan Y. The value of hemoglobin-to-red blood cell distribution width ratio (Hb/RDW), neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) for the diagnosis of nasopharyngeal cancer. *Medicine*. 2021 Jul 16;100(28):e26537.
68. 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):473–82.

69. 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):2060–7.
70. Rahamim E, Zwas DR, Keren A, Elbaz-Greener G, Ibrahimli M, Amir O, et al. The Ratio of Hemoglobin to Red Cell Distribution Width: A Strong Predictor of Clinical Outcome in Patients with Heart Failure. *J Clin Med.* 2022 Feb 8;11(3):886.
71. Song J, Yu T, Yan Q, Zhang Q, Wang L. Association of Hemoglobin to Red Blood Cell Distribution Width-Standard Deviation (RDW-SD) Ratio and 3-Month Readmission in Elderly Chinese Patients with Heart Failure: A Retrospective Cohort Study. *Int J Gen Med.* 2023 Jan;Volume 16:303–15.
72. Xiu WJ, Zheng YY, Wu TT, Hou XG, Yang Y, Ma YT, et al. Hemoglobin-to-Red-Cell Distribution Width Ratio Is a Novel Predictor of Long-Term Patient Outcomes After Percutaneous Coronary Intervention: A Retrospective Cohort Study. *Front Cardiovasc Med.* 2022 Feb 16;9.
73. Sun X, Zhang R, Fan Z, Liu Z, Hua Q. Predictive value of hemoglobin-to-red blood cell distribution width ratio for contrast-induced nephropathy after emergency percutaneous coronary intervention. *Perfusion.* 2022 Aug 11;026765912211194.
74. Qin Z, Liao N, Lu X, Duan X, Zhou Q, Ge L. Relationship Between the Hemoglobin-to-Red Cell Distribution Width Ratio and All-Cause Mortality in Ischemic Stroke Patients with Atrial Fibrillation: An Analysis from the MIMIC-IV Database. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2022 Feb;Volume 18:341–54.
75. Huang X, Yuan S, Ling Y, Tan S, Huang T, Cheng H, et al. The Hemoglobin-to-Red Cell Distribution Width Ratio to Predict All-Cause Mortality in Patients with Sepsis-Associated Encephalopathy in the MIMIC-IV Database. *Int J Clin Pract.* 2022 Dec 31;2022:1–10.
76. Ansell SM. Hodgkin lymphoma: A 2020 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2020 Aug 8;95(8):978–89.
77. Ahmed R, Tariq F, Ashfaq J, Thakur W, Zafar S, Danish A, et al. The Outcome of Hodgkin Lymphoma With Reference to Prognostic Markers. *Cureus.* 2022 Aug;14(8):e28421.
78. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of Chronic Disease. *New England Journal of Medicine.* 2005 Mar 10;352(10):1011–23.

79. Maccio A, Madeddu C, Gramignano G, Mulas C, Tanca L, Cherchi MC, et al. The role of inflammation, iron, and nutritional status in cancer-related anemia: results of a large, prospective, observational study. *Haematologica*. 2015 Jan 1;100(1):124–32.
80. Wang PF, Song SY, Guo H, Wang TJ, Liu N, Yan CX. Prognostic role of pretreatment red blood cell distribution width in patients with cancer: A meta-analysis of 49 studies. *J Cancer*. 2019;10(18):4305–17.
81. 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 Jun 20;8(25):40724–31.
82. Herraez I, Bento L, Del Campo R, Sas A, Ramos R, Ibarra J, et al. Prognostic Role of the Red Blood Cell Distribution Width (RDW) in Hodgkin Lymphoma. *Cancers (Basel)*. 2020 Nov 4;12(11):3262.
83. de La Motte Rouge T, Schneider M. [Anemia in lymphoma]. *Bull Cancer*. 2005 May 1;92(5):429–31.
84. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2016., Bilten 41, Zagreb, 2019.
85. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2017., Bilten 42, Zagreb, 2020.
86. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2018., Bilten 43, Zagreb, 2020.
87. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2020., Bilten 45, Zagreb, 2022.
88. Huang J, Pang WS, Lok V, Zhang L, Lucero-Prisno DE, Xu W, et al. Incidence, mortality, risk factors, and trends for Hodgkin lymphoma: a global data analysis. *J Hematol Oncol*. 2022 Dec 11;15(1):57.
89. American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2023*. Atlanta, Ga: American Cancer Society; 2023.
90. Herraez I, Bento L, Del Campo R, Sas A, Ramos R, Ibarra J, et al. Prognostic Role of the Red Blood Cell Distribution Width (RDW) in Hodgkin Lymphoma. *Cancers (Basel)*. 2020 Nov 4;12(11):3262.
91. Wang PF, Song SY, Guo H, Wang TJ, Liu N, Yan CX. Prognostic role of pretreatment red blood cell distribution width in patients with cancer: A meta-analysis of 49 studies. *J Cancer*. 2019;10(18):4305–17.

92. Lippi G, Targher G, Montagnana M, Salvagno GL, Zoppini G, Guidi GC. Relation between red blood cell distribution width and inflammatory biomarkers in a large cohort of unselected outpatients. *Arch Pathol Lab Med*. 2009 Apr;133(4):628–32.
93. Turan Erkek E, Bozkurt OF, Demirağ Evman M. Erythrocyte Sedimentation Rate May Predict Diagnosis of Lymphoma Without Fine-needle Aspiration Biopsy: A Retrospective Study. *Bagcilar Medical Bulletin*. 2021 May 26;6(2):190–7.
94. Sproston NR, Ashworth JJ. Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection. *Front Immunol*. 2018;9:754.
95. Krzysztof Bochen AKSMMKAPGD. Erythrocyte sedimentation rate – an old marker with new applications. *Journal of Pre-Clinical and Clinical Research*. 2011;5(2):50–5.
96. Randi ML, Rossi C, Barbone E, Pietrogrande F, Girolami A. Incidence of thrombocytosis in lymphomas. *Leuk Lymphoma*. 1992 May;7(1–2):139–41.
97. Buergy D, Wenz F, Groden C, Brockmann MA. Tumor-platelet interaction in solid tumors. *Int J Cancer*. 2012 Jun 15;130(12):2747–60.
98. Gay LJ, Felding-Habermann B. Contribution of platelets to tumour metastasis. *Nat Rev Cancer*. 2011 Feb 24;11(2):123–34.
99. Zhang X, Lv Z, Yu H, Zhu J. The clinicopathological and prognostic role of thrombocytosis in patients with cancer: A meta-analysis. *Oncol Lett*. 2017 Jun;13(6):5002–8.
100. Akdeniz A, Mehtap Ö, Karakuş V, Ünal S, Aygün K, Örekici Temel G, et al. Are Platelet-related Parameters Predictive of the Prognosis of Hodgkin's Lymphoma? *Bakirkoy Tip Dergisi / Medical Journal of Bakirkoy*. 2021 Dec 17;17(4):367–74.
101. Ding J, Karp JE, Emadi A. Elevated lactate dehydrogenase (LDH) can be a marker of immune suppression in cancer: Interplay between hematologic and solid neoplastic clones and their microenvironments. *Cancer Biomark*. 2017 Jul 4;19(4):353–63.
102. García R, Hernández JM, Caballero MD, González M, Galende J, del Cañizo MC, et al. Serum lactate dehydrogenase level as a prognostic factor in Hodgkin's disease. *Br J Cancer*. 1993 Dec;68(6):1227–31.
103. National Cancer Institute: Surveillance, Epidemiology, and End Results Program; Dostupno na: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/hodg.html> [Internet]. 2020. Cancer Stat Facts: Hodgkin Lymphoma.

## 11. ŽIVOTOPIS

Nika Pušeljić

Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku

Medicinski fakultet

Studij medicine

Josipa Huttlera 4, 31000 Osijek

Tel. 031/512-800

Datum i mjesto rođenja:

26. srpnja 1999., Osijek

Daruvarska 42, Osijek 31000

Tel. 091/592 504

e-mail: [nika.puseljic1@gmail.com](mailto:nika.puseljic1@gmail.com)

**Obrazovanje:**

2017. – 2023. – studij medicine, Medicinski fakultet, Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku

2013. – 2017. – III. Gimnazija Osijek, Osijek

**Članstva u udrugama:**

2017. – 2023. – članica studentske udruge CROMSIC

**Stručne aktivnosti:**

2023. – predsjednica organizacijskog odbora i aktivni sudionik kongresa OSCON

2023. – članica znanstvenog odbora MedRi 2023

2022. – aktivni sudionik na 12th ISABS CONFERENCE

2022. – aktivni sudionik na CROSS-u 17 - Croatian Student Summit 2022

2022. – predsjednica organizacijskog odbora i aktivni sudionik kongresa OSCON-

2021. – aktivni sudionik na 2. Kongresu genetike u BiH - GENuBiH 2021

2021. – aktivni sudionik na NeuRi-a 2021 - studentski kongres neuroznanosti

2021. – predsjednica organizacijskog odbora i aktivni sudionik kongresa OSCON

2020. – aktivni sudionik na CROSS-u 16 - Croatian Student Summit 2020

2020. – potpredsjednica organizacijskog odbora i aktivni sudionik kongresa OSCON

2020. – aktivno sudjelovanje na Tjednu mozga, SENZOS Osijek

2019. – dvomjesečna stručna praksa na neurologiji i pedijatriji u sklopu Erasmus+ projekta, Salzkammergut Klinikum Vöcklabruck, Vöcklabruck, Austrija

2019. – aktivni sudionik na Kongresu genetike u BiH - GENuBiH 2019

2019. – Članica znanstvenog odbora i aktivni sudionik kongresa OSCON



2019. – demonstrator na kolegiju Temelji neuroznanosti, Katedra za anatomiju i neuroznanost  
2018. – 2023. – sudjelovanje i organizacija radionice Osnove znanstvenog istraživanja (OZI)  
2018. – jednomjesečna IFMSA znanstvena razmjena studenata na kardiologiji, Sofija, Bugarska  
2017. – aktivno sudjelovanje na Festivalu znanosti

**Nagrade:**

2023. – Rektorova nagrada za izvrstan uspjeh  
2022. – Nagrada Lions kluba za najbolje studente  
2022. – Dekanova nagrada za uspješnost u studiranju u akademskoj godini 2021./2022.  
2021. – Dekanova nagrada za izvannastavne aktivnosti koje doprinose ugledu fakulteta u akademskoj godini 2020./2021  
2021. – Dekanova nagrada za izvannastavne aktivnosti koje doprinose ugledu fakulteta u akademskoj godini 2019./2020.  
2021. – Dekanova nagrada za uspješnost u studiranju u akademskoj godini 2019./2020.