



УНИВЕРЗИТЕТ У БАЊОЈ ЛУЦИ  
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ



**Драгана Ступар**

**Хематолошки и протеински прогностички  
биомаркери у првој линији системске  
хемотерапије гастроинтестиналних  
тумора**

ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА

Бања Лука, 2025. године



UNIVERSITY OF BANJA LUKA  
FACULTY OF MEDICINE



**Dragana Stupar**

**Hematological and protein prognostic  
biomarkers in first-line systemic  
chemotherapy of gastrointestinal tumors**

DOCTORAL DISSERTATION

Banja Luka, 2025.

**Ментор:** Доц. др сци. мед. Саша Јунгић, Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци.

**Наслов докторске дисертације:** Хематолошки и протеински прогностички биомаркери у првој линији системске хемиотерапије гастроинтестиналних тумора.

**Резиме:** Хематолошки и протеински биомаркери су економски повољни и лако доступни, а ретроспективна истраживања су их препознала као прогностичке биомаркере. Ово истраживање спроведено је са циљем одређивања граничних вриједности хематолошких и протеинских биомаркера као прогностичких биомаркера и њиховог међусобног односа, као и дефинисања прогностичких група испитаника на основу утврђених граничних вриједности. У истраживање су укључени испитаници који су примали прву линију системске хемиотерапије за карцином гастроинтестиналног тракта у Клиници за онкологију Универзитетског клиничког центра Бања Лука. Сваки испитаник праћен је годину дана од дана укључивања у истраживање. У том периоду редовно су праћене вриједности Ц-реактивног протеина, комплетне крвне слике и диференцијалне крвне слике. Свим испитаницима праћено је укупно преживљавање (ОС) и прогресија болести (ПФС) до 31.1.2024.године. Анализиране су клиничко- патолошке карактеристике испитаника, те су одређене граничне вриједности односа неутрофила и лимфоцита (НЛР), моноцита и лимфоцита (МЛР), тромбоцита и средњег волумена тромбоцита (ПВР), тромбоцита и лимфоцита (ПЛР), однос лимфоцита и Ц- реактивног протеина (ЛЦР) и међусобни однос. Медијана ОС за све испитанике износила је 10,2 мјесеци, медијана ПФС за све испитанике износила је 5,1 мјесеци. Као резултат добили смо да су граничне вриједности  $НЛР > 2,66$ ,  $МЛР > 0,32$ ,  $ПВР > 21,88$ ,  $ПЛР > 130,63$ ,  $ЛЦР < 1265,7$ . Испитаници су класификовани у групу ниског ризика (без биомаркера или са једним биомаркером), средњег ризика (два или три биомаркера) или високог ризика (четири или пет биомаркера). Ово је прво проспективно истраживање које је дефинисало граничне вриједности хематолошких и протеинских биомаркера и које је

омогућило да се испитаници на основу граничних вриједности наведених биомаркера могу сврстати у прогностичке групе.

**Кључне ријечи:** карцином, гастроинтестинални тракт, преживљавање, НЛР, МЛР, ПВР, ПЛР, ЛЦР

**Научна област:** Медицинске и здравствене науке

**Научно поље:** Медицинске науке

**Ужа научна област:** Онкологија и радиотерапија

**Класификациона ознака за научну област према CERIF шифрарнику:** Б200

**Тип одабране лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за начин садржаја докторске дисертације:** Ауторство - некомерцијално – дијелити под истим условима.

**Mentor:** MD PhD Saša Jungić, Faculty of Medicine, University of Banja Luka.

**Title of Doctoral Dissertation:** Hematological and protein prognostic biomarkers in first-line systemic chemotherapy of gastrointestinal tumors

**Abstract:** Hematological and protein biomarkers are economically favorable and readily available, and retrospective studies have recognized them as prognostic biomarkers. This study was conducted with the aim of determining the cut-off values of hematological and protein biomarkers as prognostic biomarkers and their mutual relationship, as well as defining the prognostic groups of patients based on the established cut-off values. Patients who received first-line systemic chemotherapy for gastrointestinal tract cancer in Oncology Clinic of the University Clinical Center of Banja Luka were included in the research. Each patient was monitored for one year from the day of inclusion in the research. During that period, C-reactive protein values, complete blood counts and differential blood counts were regularly monitored. All patients were monitored for overall survival (OS) and progression free survival (PFS) until January 31, 2024. The clinical and pathological characteristics of the patients were analyzed, and the cut-off values of the ratio of neutrophils and lymphocytes (NLR), monocytes and lymphocytes (MLR), platelets and mean platelet volume (PVR), platelet and C- reactive protein ratio (LCR) and their mutual relationship were determined. Median OS for all patients was 10.2 months, median PFS for all patients was 5.1 months. As a result, we obtained that the cut-off values are  $NLR > 2.66$ ,  $MLR > 0.32$ ,  $PVR > 21.88$ ,  $PLR > 130.63$ ,  $LCR < 1265.7$ . Patients were classified as low risk (without biomarkers or with one biomarker), medium risk (two or three biomarkers) or high risk (four or five biomarkers). This is the first prospective study that defined the cut-off values of hematological and protein biomarkers and which allowed patients to be classified into prognostic groups based on the cut-off values of the mentioned biomarkers.

**Keywords:** cancer, gastrointestinal tract, survival, NLR, MLR, PVR, PLR, LCR

**Scientific Area:** Medical and Health sciences

**Scientific Field:** Medical sciences

**Narrow Scientific Area:** Oncology and radiotherapy

**Classification Code for the Scientific Area According to the CERIF codebook:** B200

**Type of Chosen License Creative Commons:** Authorship - nonCommercial – Share Alike

## **Захвалница,**

Доц. др сци. мед. Саши Јунгићу који је препознао моју љубав према онкологији, ентузијазам и жељу за учењем, које је уобличио и усмјерио током докторских студија, за све знање које је несебично дијелио са мном.

Родитељима Радани и Предрагу на разумијевању, љубави и безусловној подршци од почетка школовања.

Мом брату Драгану, Дијани и Симеону који су увијек вјеровали у мене и били вјетар у леђа, ослонац и подршка, неизмјерна љубав.

Пријатељима који као сунце годинама уназад ведре дан, надахнуће су и снага за све што долази, вјера да скупа можемо исписати неке нове научне и животне странице.

Посебна захвалност колективу Клинике за онкологију.

## САДРЖАЈ

1 УВОД _____	1
1.1 Епидемиологија _____	1
1.2 Опште стање испитаника и стадирање болести _____	1
1.3 Стадирање тумора _____	2
1.4 Клиничко-патолошке карактеристике које утичу на прогнозу испитаника са солидним туморима _____	2
1.5 Прогностички и предиктивни биомаркери солидних тумора _____	5
1.5.1 Јанус киназа 2/претварач сигнала и активатор транскрипције 3 _____	6
1.5.2 Прогностички и предиктивни биомаркери карцинома желуца _____	6
1.5.3 Прогностички и предиктивни биомаркери колоректалног карцинома _____	7
1.5.4 Прогностички и предиктивни биомаркери карцинома панкреаса _____	8
1.5.5 Клаудини _____	9
1.5.6 Ц- реактивни протеин _____	11
1.5.7. Однос неутрофила и лимфоцита (НЛР) _____	12
1.5.8 Однос МЛР, НЛР-ПЛР, ПЛТ-НЛР _____	13
1.5.9 Однос тромбоцита и лимфоцита _____	14
1.5.10 Однос тромбоцита и средњег волумена тромбоцита _____	14
1.5.11 Комбинован резултат односа неутрофила и лимфоцита према односу тромбоцита и лимфоцита _____	15
1.5.12 Однос броја тромбоцита и Карбохидратног антигена 19-9 _____	15
1.6 Молекуларно профилисање карцинома _____	15
2 ЦИЉЕВИ _____	20
3 ХИПОТЕЗА _____	21



4 МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ	22
4.1. Испитаници	22
4.2 Методе рада	24
4.2.1. Узимање узорака крви и анализа	24
4.2.2 Прикупљање клиничко-патолошких карактеристика испитаника	25
4.3. Анализа биомаркера из крви	27
4.4 Статистичка анализа	28
5 РЕЗУЛТАТИ	29
6 ДИСКУСИЈА	79
7 ЗАКЉУЧЦИ	90
8 ЛИТЕРАТУРА	92

## 1 УВОД

### 1.1 Епидемиологија

Према подацима *Global Cancer Statistics* процјењује се да је у свијету 2020. године забиљежено 19,3 милиона нових случајева карцинома (18,1 милион ако не рачунамо немеланомски карцином коже) и скоро 10 милиона смртних случајева од карцинома (9,9 милиона ако не рачунамо немеланомски карцином коже). Карцином дојке код жена на водећем је мјесту према броју нових случајева обољелих са процијењених 2,3 милиона нових случајева (11,7%), а затим слиједе карцином плућа (11,4%), колоректални карцином (10,0%), карцином простате (7,3%) и карцином желуца (5,6%). Карцином плућа водећи је узрок смрти од карцинома, са процијењених 1,8 милиона смртних случајева (18%), а слиједе га колоректални (9,4%), карцином јетре (8,3%), желуца (7,7%) и карцином дојке код жена (6,9%). Карцином једњака заузима седмо мјесто по учесталости (604.000 нових случајева) и шесто по укупној смртности (544.000 смртних случајева), што говори да је карцином једњака одговоран за један од 18 смртних исхода од карцинома у 2020. години. Карцином панкреаса има изузетно лошу прогнозу и седми је водећи узрок смрти од карцинома код оба пола, а број нових случајева (496.000) скоро да је приближан броју смртних случајева (466.000). Очекује се да ће глобално оптерећење карциномом бити 28,4 милиона случајева у 2040. години, што је пораст од 47% у односу на 2020. годину [1].

### 1.2 Опште стање испитаника и стадирање болести

Сигурна и ефикасна пракса у онкологији захтијева процјену могућности лијечења у контексту способности обољелог да толерише модалитете лијечења. Постизање оптималног терапијског ефекта захтијева задовољавајуће опште стање. Етаблирана скала стања пацијента је *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status* (ЕЦОГ ПС), синтетизирана скала симптома и покретљивости. ЕЦОГ ПС постоји већ дуго времена у петостепеној скали. Свакодневна употреба

ЕЦОГ ПС-а претпоставља да ће се однос ризика и користи датог третмана мијењати према бодовима на скали. Када се ЕЦОГ ПС пријављује у клиничким истраживањима, то је најчешће као клиничка карактеристика кохорти, а повремено и као варијанта у смислу користи, а само се ријетко пријављује као варијанта у погледу токсичности. Мета-анализа преко 100 рандомизованих истраживања показала је да, иако је 60% пријавило ПС подгрупе за анализу ефикасности, ни једна није то учинила за токсичност [2].

### **1.3 Стадирање тумора**

Осмо издање *American Joint Committee on Cancer Cancer Staging Manual* (АЈЦЦ), објављено је у октобру 2016. године и представља збир свих тренутно доступних информација о стадијуму карцинома код одраслих за сва клинички важна анатомска мјеста. Класификацију карцинома користећи концепт анатомског опсега тумора, лимфних чворова, метастаза (ТНМ) први је развио *Pierre Denoix* [3].

### **1.4 Клиничко-патолошке карактеристике које утичу на прогнозу испитаника са солидним туморима**

Према истраживању из 2013. године најзначајнији предиктори дужег преживљавања код испитаника са солидним туморима били су ЕЦОГ ПС 0 до 1 (*HR* 1,95), мање од 6 активних тумора (*HR* 2,70), повољно примарно мјесто тумора (*HR* 3,33) и нормалан серумски албумин (*HR* 2,09). Постојао је тренд побољшања преживљавања уз нормалан ментални статус и хистологију аденокарцинома, иако ови прогностички фактори нису достигли статистичку значајност. ЕЦОГ ПС 3 и 4 чврсто предвиђају кратко преживљавање према овом истраживању [4].

Преживљавање испитаника са карциномом једњака смањује се са повећањем величине и дубине тумора (пТ), присуству метастаза у регионалним лимфним

чворовима (пН), присуству удаљених метастаза (пМ), са већим хистолошким градусом (Г1–4) и старијом животном доби [5, 6].

На преживљавање испитаника са карциномом једњака значајно утиче патохистолошка (ПХ) диференцијација тумора, а испитаници са сквамозелуларним карциномом имају лошије преживљавање од испитаника са аденокарциномом [6].

Преко 95% карцинома желуца су аденокарциноми, који се класификују на основу анатомске локације (кардија/проксимални или некардија/дистални) и хистолошког типа (дифузни или интестинални тип) [7].

Према ретроспективном истраживању из 2019. године фактори повезани са бољом прогнозом су: синхрона метастатска болест и једно метастатско мјесто, добро опште стање (ЕЦОГ ПС<2), одговор на хемиотерапију [8]. Код узрапредовале болести карцинома панкреаса, фактори који дефинишу лошију прогнозу одређују се из кључних истраживања фазе III. Нарушено опште стање испитаника (ЕЦОГ ПС  $\geq$ 2), старост >65 година, албумин <35 грама по литри, присуство синхроних метастаза, присутне метастазе у јетри, већи број метастатских сијела и висок серумски ЦА 19-9 негативно су повезани са преживљавањем. Оптимална прва линија системске хемиотерапије је триплет ФОЛФИРИНОКС [9, 10].

Кахексија је мултифакторско стање праћено нарушеним апетитом и промјенама у саставу организма, односно губитком масти. Повезана је са лошијом прогнозом и стога негативно утиче на укупно преживљавање. Отприлике 20% свих смртних случајева од карцинома може се приписати кахексији. Значајно погоршава квалитет живота испитаника и истовремено погоршава нежељена дејства хемиотерапије. Карцином проксималног дијела гастроинтестиналног система и панкреаса има највећу стопу кахексије, која се јавља код око 80% испитаника у терминалном стадијуму болести. Осим тога, кахексија је уско повезана са 33% смртних случајева карцинома панкреаса, у комбинацији са анемијом и/или хроничном упалом, а може довести и до инхибиције толеранције на хемиотерапију [11].

Клиничко стадирање болести код испитаника са хепатоцелуларним карциномом (ХЦЦ) може обезбиједити тачнију прогностичку процјену прије и након одређене терапијске интервенције и може се користити као водила при доношењу одлуке о

лијечењу, укључујући увођење у клиничка истраживања. Кључни фактори који утичу на прогнозу код испитаника са ХЦЦ су клинички стадијум болести, брзина раста тумора, опште здравље испитаника, функција јетре и примијењени третмани [12].

Систем БЦЦЦ стадирања развијен је на основу резултата рандомизованих клиничких истраживања (РЦТ) и кохортних истраживања и повезује стадијум тумора, функцију јетре, симптоме повезане са карциномом и опште стање испитаника са алгоритмом лијечења заснованим на доказима. Систем идентификује оне испитанике са раним ХЦЦ који би могли имати користи од аблативног третмана (стадијум 0 и А), оне у средњем (стадијум Б) или узнапредовалом стадијуму (стадијум Ц) који могу имати користи од интраартеријских или системских третмана и оне са предвиђеним веома кратким животним вијеком (стадијум Д). Преживљавање без терапије је дуже од 5 година за стадијум 0 и А, испитаници у стадијуму Б живе дуже од 2,5 године, док је преживљавање за стадијум Ц дуже од 1 године. Испитаници у стадијуму Д без терапије живе приближно 3 мјесеца [13].

Употреба циљаних биолошких агенаса у комбинацији са хемиотерапијом повећала је укупно преживљавање метастатског колоректалног карцинома (мЦРЦ) на 23,5 мјесеци. Уз помоћ мутационог статуса Кирстен рас (КРАС), може се идентификовати подгрупа која је отпорна на инхибицију рецептора епидермалног фактора раста (ЕГФР) моноклонским антителима (МоАбс). Међутим, само до трећине КРАС субпопулације дивљег типа реагује на ЕГФР инхибицију. Фактор раста васкуларног ендотела (ВЕГФ) је кључни фактор у ангиогенези тумора и мета за моноклонско антитијело бевацизумаб, које је тренутно лиценцирано за употребу у метастатском колоректалном карциному (мЦРЦ). Упркос бројним истраживањима, еквивалентни предиктивни биомаркер за бевацизумаб није идентификован. Тренутно је КРАС једини биомаркер који се користи у клиничкој пракси за мЦРЦ [14].

Муцинозни карциноми чине 10% свих ЦРЦ, а прогностички исход муцинозних тумора је до одређене мјере контроверзан. Муцинозна морфологија се у почетку сматрала негативним прогностичким фактором, међутим, када се коригује за стадијум тумора, није примјећена разлика у стопама преживљавања између аденокарцинома и муцинозних тумора. Прогноза муцинозних карцинома ректума

остаје врло контроверзна. Медуларна диференцијација се сматра повољним прогностичким фактором у ЦРЦ-у и често је повезана са недостатком нодалне позитивности или екстрамуралне инвазије. Лимфоцитна инфилтрација у медуларним карциномима подстиче антитуморски инфламаторни одговор који спријечава ширење тумора и појаву микрометастаза.

Сигнет ринг тумори имају тенденцију да метастазирају у раној фази и на више локализација као што су јетра, јајници и перитонеум, док аденокарциноми углавном метастазирају само у јетру. Пупање тумора се опажа у 20-40% дијагностикованих случајева ЦРЦ и лош је прогностички знак јер се сматра да је први корак у метастазирању. Микростателитски нестабилни тумори (МСИ) се често налазе у проксималном колону и обично су слабо диференцирани, са великим бројем лимфоцита који инфилтришу тумор и перитуморском Кроновом реакцијом. Мање су склони ширењу у лимфне чворове и удаљеним метастазама, што резултира бољом прогнозом [15].

Туморско микроокружење (ТМЕ) је идентификовано као кључно у расту тумора и метастазама ЦРЦ. Овај процес укључује компоненте из бактерија и домаћина. Клиничка истраживања су показала да ремоделирање ТМЕ има велики потенцијал за побољшање терапијске ефикасности лијекова. Надаље, с обзиром да тумори имају тенденцију стицања резистенције, монотерапија је често недовољна [16].

## **1.5 Прогностички и предиктивни биомаркери солидних тумора**

Доказано је да више биомаркера има прогностички и предиктивни значај у лијечењу солидних тумора. Прогностички биомаркери предвиђају прогнозу, док предиктивни биомаркери указују на вјероватноћу позитивног одговора на примјену одређене терапије. Неки од прогностичких и предиктивних биомаркера су Јанус киназа 2/претварач сигнала и активатор транскрипције 3 (ЈАК2/СТАТ3) пут, лиганд програмиране ћелијске смрти 1 (ПД-Л1), рецептор хуманог епидермалног фактора раста 2 (ХЕР 2), мутацијско оптерећење тумора (ТМБ), позитиван Елстеин–Барр

вирус (ЕБВ) статус, присуство КРАС, НРАС, БРАФ, ПТЕН мутација и експресија Клаудина. Све ове информације помажу у идентификацији персонализованих третмана, чиме се повећава укупно преживљавање, процјењује прогноза и значајно смањује токсичност везана за лијекове [17- 27].

### **1.5.1 Јанус киназа 2/претварач сигнала и активатор транскрипције 3**

ЈАК2/СТАТ3 пут је сигнални пут који се користи за пренос сигнала из екстрацелуларног простора у интрацелуларни простор након везивања цитокина и фактора раста на екстрацелуларном домену рецептора на површини одређене ћелије. Доказано је да се аберантно активирани ЈАК2/СТАТ3 неријетко открива у гастроинтестиналним карциномима, уролошким, меланому, гинеколошким и другим солидним туморима и има улогу у онкогенези, ангиогенези и метастазама. Постоје докази који указују да аберантно активан пут ЈАК2/СТАТ3 може имати улогу у појави резистенције на стандардну терапију карцинома. Дизајнирање специфичних инхибитора ЈАК и СТАТ протеина показује обећавајуће резултате који ће имплементирати другачији приступ лијечењу солидних карцинома. Ипак, потребна су нова истраживања за детаљан опис молекуларног механизма ЈАК2/СТАТ3 у прогресији широког спектра солидних тумора и отпорности на стандардну хемиотерапију [17].

### **1.5.2 Прогностички и предиктивни биомаркери карцинома желуца**

Неколико биомаркера има прогностичку и предиктивну вриједност код карцинома желуца, а њихова преваленција може варирати зависно од стадијума болести. Тумори који експримирају лиганд програмиране ћелијске смрти 1 и тумори позитивни на рецептор хуманог епидермалног фактора раста 2 повезани су са агресивном болешћу и смањеним преживљавањем, иако још увијек постоје опречни докази. Смањен ризик од метастазирања у лимфне чворове, инвазије тумора и морталитета је у корелацији

са микросателитном нестабилношћу код карцинома желуца. Још увијек није сигурна корелација са побољшаном прогнозом, јер постоје двосмислени докази. Код карцинома желуца позитивних на ЕБВ, додатна истраживања показала су да је експресија ПД-Л1 повећана и повезана са лошијим преживљавањем. Клиничка корист од имунотерапије пријављена је у двије подгрупе испитаника са карциномом желуца, код карцинома са повишеном експресијом ПД-Л1 и код тумора са микросателитном нестабилношћу. Виђена је и корелација између ХЕР 2+ и клиничког одговора на трастузумаб. Према најновијим смјерницама *National Comprehensive Cancer Network* (НЦЦН), МСИ тестирање се предлаже код свих новодијагностикованих карцинома, а ХЕР 2 и ПД-Л1 тестирање се препоручује у свим метастатским случајевима. Високо мутацијско оптерећење тумора (ТМБ) и позитиван Епштајн-Бар вирус (ЕБВ) статус су нови предиктивни биомаркери за имунотерапију карцинома желуца [18].

### **1.5.3 Прогностички и предиктивни биомаркери колоректалног карцинома**

Колоректални карцином је успјешан модел приказа развоја генетских биомаркера у онкологији. Идентификовано је неколико предиктивних и прогностичких генетских промјена које се користе у клиничкој пракси. Породица РАС гена, која укључује КРАС и НРАС, има улогу предиктивног биомаркера за третман рецептора НРАС има негативан прогностички значај. БРАФ В600Е мутације су ријетке и јављају се углавном у карциномима који се налазе у десном колону. БРАФ је значајан прогностички и предиктивни биомаркер- преживљавање је краће за 10-16 мјесеци код испитаника са БРАФ мутацијом. Код испитаника са БРАФ мутираним карциномима који су подвргнути хепатичкој или плућној метастазектомији овај маркер може имати негативан прогностички значај. БРАФ мутација се користи и као негативан предиктивни маркер за анти-ЕГФР терапију. Два нова биомаркера су недавно додана у панел метастатског колоректалног карцинома- ХЕР 2 и микросателитска нестабилност. Док се ХЕР 2 још увијек истражује у различитим



проспективним истраживањима како би се потврдила његова прогностичка улога, микросателитна нестабилност већ има улогу у вођењу клиничког пута код узрапредовалог колоректалног карцинома. У посљедње вријеме, прекомјерна експресија ХЕР 2 повезана је са осјетљивошћу на анти-ХЕР 2 третман мЦРЦ и показало се да МСИ статус предвиђа одговор тумора на инхибиторе контролних тачака [19]. У метастатском и локално узрапредовалом колоректалном карциному, пембролизумаб показује трајну антитуморску активност, продужен ОС и контролисане нежељене ефекте код испитаника са претходно лијеченим МСИ карциномима [20].

#### **1.5.4 Прогностички и предиктивни биомаркери карцинома панкреаса**

Стандардна прва линија системске хемиотерапије карцинома главе панкреаса заснована је на флуороурацилу или гемцитабину, са или без додатка радиотерапије. Развој ефикаснијих системских терапија остаје значајна неиспуњена клиничка потреба, ако је позната чињеница да је петогодишње преживљавање свега 11%. Упркос успјесима имунотерапије у лијечењу других солидних тумора, карцином главе панкреаса као имунолошки хладан карцином, отпоран је на лијечење блокадом контролних тачака. Истраживања на блокаторима контролних тачака са једним лијеком и два лијека укључујући anti ПД-Л1 и анти-цитотоксичним Т-ћелијским лимфоцитним-4 антитијелима резултирала су укупним стопама одговора од 0% и 3%. Ови поражавајући резултати утицали су на низ истраживања да се идентификују и искористе имунолошки путеви који би могли бити кључни за имплементацију имунотерапије као перспективне опције лијечења карцинома панкреаса. Онкогени карцинома главе панкреаса и њихови нисходни производи доприносе имуносупресивном туморском микроокружењу. Мутирани КРАС, који резултира конститутивном активацијом, налази се у 92% карцинома панкреаса и повезан је са неколико низводних ефеката укључујући производњу фактора стимулације колоније гранулоцита-макрофага, што доводи до регрутације имуносупресивних мијелоидних

ћелија, промицања, формирања и одржавања фиброинфламаторне строме и регулацији експресије ПД-Л1 кроз стабилизацију мРНК, повећања експресије ЦД73 која доводи до повишеног имуносупресивног екстрацелуларног аденозина, смањења регулације главног комплекса хистокомпатибилности-1 (ХЛА-1) и повећања регулаторних Т ћелија (Трегс) и индукције имуносупресивних Тх17 и гама-делта Т ћелија. Поред имуносупресивних онкогена, ћелије карцинома главе панкреаса посједују промјенљиве механизме који нарушавају презентацију антигена и функцију цитотоксичних лимфоцита [21].

Девет истраживања објављених од 2011. до 2019. године укључено је у системски преглед. Међу њима, шест истраживања је процијенило експресију ПД-Л1 ензимским имуносорбентним тестом (ЕЛИСА) из крвног серума, а три истраживања су процијенила експресију ПД-Л1 проточном цитометријском анализом из моноклеарних ћелија периферне крви . Према екстрахованим доказима, висока експресија ПД-Л1, мјерена у крвном серуму (ПППД-Л1) или ПБМЦ, повезана је са лошим укупним преживљавњем, лошим временом без болести и лошим временом до прогресије болести. Осим тога, ПППД-Л1 је био у корелацији са повећаном величином тумора и са унапредовалим стадијумом тумора, као и васкуларном инвазијом. Као погодан серумски маркер, ПППД-Л1 би могао бити обећавајући маркер прогнозе ХЦЦ [22].

### **1.5.5 Клаудини**

Клаудини су молекули чврстог споја и имају функцију међућелијске адхезије у свим типовима ћелија. Клаудини дјелују као баријера, ограда и имају улогу у интрацелуларној сигнализацији. Клаудини делују као сигнална чворишта везивањем за више сигналних молекула. Познато је да у ћелијама карцинома активирају сигналне путеве повезане са прогресијом карцинома и метастазама. Клаудин 18 има двије алтернативно спојене варијанте и то Клаудин 18.1 у плућима и Клаудин 18.2 у желуцу. Експресија Клаудина 18.2 у нормалним ткивима ограничена је на

диферентоване епителне ћелије желучане слузнице. Клаудин 18.2 се задржава у примарним карциномима желуца и њиховим метастазама, а може се наћи и у туморима панкреаса, једњака, јајника, плућа и колоректалних тумора повезаних са колитисом. Клаудин 18.2 епитела у желуцу регулише диференцијацију ћелијске линије и блокира парацелуларно цурење желучане киселине из лумена желуца у субмукозни простор. Постоје различити извјештаји о односу између статуса експресије Клаудина 18.2 и клиничко-патолошких фактора или прогнозе испитаника са карциномом желуца. Неколико истраживања показало је да се Клаудин 18.2 задржава у карциному желуца дифузног типа, а не интестиналног типа. Ниска експресија Клаудина 18 у имунохистохемијском (ИХЦ) бојењу уско је корелирала са перинеуралном инвазијом и високим нивоима пролиферације и инвазије и указује на лошу прогнозу испитаника са карциномом желуца. Код метастатског дифузног карцинома желуца, експресија Клаудина 18.2 је смањена код испитаника са перитонеалним метастазама, међутим, повећана је у испитаника са метастазама у костима. Повећана експресија Клаудина 18.2 откривена код карцинома колоне и није била повезана са патохистолошким подтипом, локализацијом тумора, ТНМ стадијумом или укупном стопом преживљавања. Клаудин 18.2 је високо изражен у аденокарциному панкреаса и метастазама карцинома панкреаса. ИХЦ анализа је показала да је 59,2% примарних аденокарцинома панкреаса, 69,4% метастатских лимфних чворова и 65,7% метастаза у јетри позитивно на Клаудин 18.2. Супротно томе, само 20% неуроендокриних неоплазми је Клаудин 18.2 позитивно. Поред тога, Клаудин 18.2 је изражен у атипичним и цистичним лезијама као што су интраепителна неоплазија панкреаса, интрадуктална папиларна муцинозна неоплазма и муцинозна неоплазма. Експресија Клаудина 18.2 је изражена код добро диферентованог карцинома панкреаса, а испитаници са високим нивоом експресије Клаудина 18 имају дуже преживљавање у односу на оне са ниском експресијом Клаудина [23]. Процијењена је корелација између нивоа експресије Клаудин гена и стопа ПФС и ОС код 143 испитаника подијељених у двије групе (висока/ниска експресија у односу на медијану експресије Клаудин гена) исте величине. Ова анализа је открила значајну корелацију само између експресије Клаудин 2 гена

(ниска/висока) и ОС и ПФС, те између експресије Клаудин 4 гена и ОС. Како су ниска експресија Клаудин 2 и висока експресија Клаудин 4 тумора били добри прогностички фактори код испитаника са ЦРЦ, слједећи корак је био да се процијени да ли је ОС у корелацији са експресијом оба Клаудин гена. Стопа ОС је била значајно виша код испитаника са ЦРЦ који су истовремено показивали ниску Клаудин 2 и високу експресију Клаудин 4, посебно у поређењу са испитаницима са високом Клаудин 2 и ниском Клаудин 4 експресијом тумора. ОС је био више од два пута дужи код испитаника са ниским Клаудин 2/високим Клаудин 4 туморима него код оних са високим Клаудин 2/ниским Клаудин 4 туморима. Анализа корелације између експресије ОС и Клаудин 2 и Клаудин 4 гена према молекуларном подтипу ЦРЦ потврдила је значајну повезаност између експресије Клаудин 2 и Клаудин 4 и ОС [24].

#### **1.5.6. Ц- реактивни протеин**

Више истраживања је потврдило значај ЦРП као прогностичког биомаркера, који је недовољно испитан и искориштен у клиничкој пракси са онколошким испитаницима [25, 26, 27].

Чак и међу испитаницима са нормалним вриједностима ЦРП-а, забиљежено је статистички и клинички значајно краће преживљавање при нивоима мЦРП >5 мг/Л. [28]. Постоје докази који подржавају улогу ЦРП-а као прогностичког фактора код одређених локализованих и метастатских карцинома [ 29, 30, 31].

Код карцинома панкреаса повишен ЦРП, лош ЕЦОГ ПС и нагли губитак у тежини значили су краће преживљавање [32].

Истраживање је показало је да су двије трећине тестиране популације солидних тумора имале висок максималан Ц-реактивни протеин (мЦРП), што је било чешће код мушкараца. Ризик од смрти био је клинички и статистички значајно већи за оне са високим (или високим нормалним) нивоом мЦРП независно од свих других варијабли. То је било тачно без обзира на примарно мјесто карцинома. Поједини

карциноми (једњак, дебело цријево, ректум, мјехур и панкреас) чешће су били повезани са вишим вриједностима. Ризик од смрти био је за 46% већи када је мЦРП био висок у поређењу са нормалним. Постојала је и инверзна веза између апсолутне вриједности мЦРП-а и преживљавања чак и унутар нормалног референтног распона. Нижи нивои хемоглобина у серуму такође су забиљежени у групи високим мЦРП [33].

### 1.5.7. Однос неутрофила и лимфоцита

Нормални распон НЛР је између 1-2, вриједности веће од 3,0 и испод 0,7 код одраслих особа су патолошке. НЛР се користи као поуздан и јефтин маркер упале повезане са карциномом и ваљан показатељ прогнозе солидних тумора. НЛР се може користити за стратификацију карцинома, корелира са величином тумора, стадијумом тумора, метастатским потенцијалом и лимфном инвазијом. НЛР има независну прогностичку улогу у погледу укупног преживљавања без карцинома и преживљавања специфичног за карцином. Користан је за праћење онколошке терапије, укључујући лијечење биолошком терапијом и имунотерапијом [34].

Многа истраживања покушала су одредити граничну вриједност НЛР и значај НЛР. Резултати ретроспективног истраживања из 2020. године урађеног са циљем дефинисања значаја НЛР као прогностичког параметра код испитаника са солидним туморима, без обзира на хемиотерапију коју су примали, показало је да испитаници са нижим вриједностима НЛР живе дуже у односу на испитанике са вишим вриједностима овог односа [35].

Ретроспективно истраживање рађено је у Кореји на испитаницима који су примили прву линију палијативне хемиотерапије за мЦРЦ. Промјене у омјеру неутрофила и лимфоцита и модификованом *Glasgow* прогностичком резултату (мГПС) подијелене су у групе од ниског према ниском, високог према ниском, ниског према високом и високом према високом. Карциноембрионални антиген (ЦЕА) одговор је дефинисан као ЦЕА-потпуни одговор (ЦЕА нормализација), ЦЕА-дјелимични одговор ( $\geq 50\%$

смањење нивоа ЦЕА), ЦЕА-прогресивна болест ( $\geq 50\%$  повећање нивоа ЦЕА) и ЦЕА-стабилна болест. Укупно преживљавање и преживљавање без прогресије болести процијењено је према нивоима НЛР, мГПС и ЦЕА. Високи нивои НЛР, мГПС и ЦЕА у предхемиотерапији независно су предвидјели лоше преживљавање и одговор на хемиотерапију. Континуирано висок НЛР или промјена у високи НЛР је, такође, било повезано са лошим ОС и ПФС; међутим, континуирано низак НЛР или смањени НЛР показао је добру прогнозу. ЦЕА одговор је био независни прогностички маркер за ОС и ПФС. Високи НЛР и мГПС били су у корелацији са повишеним нивоима ЦЕА [36].

Још једно ретроспективно истраживање показало је да је повишени предхемиотерапијски НЛР био значајно повезан са лошијим укупним преживљавањем. У мултиваријантној анализи, повишени NLR у предхемиотерапији био је независни прогностички фактор за лошији ОС, али не и за ПФС. Стално повишен НЛР или повећање НЛР након хемиотерапије било је у корелацији са лошим ОС, ПФС и одговором на хемиотерапију. У мултиваријантној анализи, константно повишен НЛР је идентификован као независни предиктор смањеног ОС-а и ПФС-а. Као закључак овог истраживања може се рећи да је промјена НЛР током хемиотерапије бољи показатељ од НЛР прије хемиотерапије за предвиђање преживљавања код испитаника са метастатским карциномом желуца [37].

### **1.5.8 Однос МЛР, НЛР-ПЛР, ПЛТ-НЛР**

Ретроспективно истраживање из 2020.године на 160 испитаника са колоректалним карциномом бавило се прогностичким значајем односа моноцита и лимфоцита (МЛР) и других хематолошких прогностичких биомаркера. За процјену прогностичке вриједности апсолутног броја моноцита, омјера моноцита и лимфоцита (МЛР), комбинације омјера неутрофила и лимфоцита и омјера тромбоцита према лимфоцитима (НЛР-ПЛР) и комбинованог омјера тромбоцита и неутрофила према лимфоцитима (ПЛТ-НЛР) у узорцима периферне крви испитаника са колоректалним

карциномом који су подвргнути операцији. Анализа петогодишњег преживљавања без болести показала је да је MLR пуне крви добијен након операције независни прогностички фактор код испитаника са колоректалним карциномом [38].

### **1.5.9 Однос тромбоцита и лимфоцита**

У прегледу *Takehito Yamamoto et al.* из 2021. године анализирана је корист биомаркера повезаних са упалом код испитаника са ЦРЦ. Маркери су подјелиени у пет категорија које се односе на појединачне хематолошке и протеинске биомаркере. Однос тромбоцита према лимфоцитима (ТЛР) пријављен је као прогностички биомаркер. Треба напоменути значајну информацију од круцијалног значаја да су карактеристике укључених испитаника и граничне вриједности сваког маркера повезаног са инфламацијом увелико варирале од студије до студије и да ће за проналазак оптималне граничне вриједности бити потребне проспективне студије [39].

### **1.5.10 Однос тромбоцита и средњег волумена тромбоцита**

Ретоспективно истраживање из 2022.године имало је за циљ да истражи прогностички значај омјера тромбоцита и тромбоцита у односу на средњи волумен тромбоцита (ПЛТ/МПВ) код испитаника са узнапредовалим сквамозелуларним карциномом једњака (ЕСЦЦ) који су примали апатиниб друге или касне линије лијечења. Основни однос ПЛТ и ПЛТ/МПВ био је значајан предиктор исхода, а висок ниво основног ПЛТ и ПЛТ/МПВ омјера сугерисао је супериорни ПФС у третману апатинибом  $\geq 2$  линије за узнапредовале ЕСЦЦ испитанике [40].

### **1.5.11 Комбинован резултат односа неутрофила и лимфоцита према односу тромбоцита и лимфоцита**

Ретроспективно истраживање 2019. године анализирано је основне клиничке податке и лабораторијске параметре 480 испитаника са ЦРЦ који су подвргнути палијативној ресекцији примарних тумора и примили хемиотерапију засновану на ФОЛФОКСУ. Виши цоНЛР-ПЛР (комбиновани резултат) био је значајно повезан са нижим стопама ПФС и ОС. И униваријантне и мултиваријантне анализе показале су да је цоНЛР-ПЛР значајан независни прогностички фактор за ПФС и ОС. Закључено је да је цоНЛР-ПЛР био значајан прогностички предиктор за испитанике са ЦРЦ који су примали хемиотерапију засновану на ФОЛФОКСУ. Процјена овог индекса може прецизно предвидјети клиничке исходе лијечења након хемиотерапије [41].

### **1.5.12 Однос броја тромбоцита и Карбохидратног антигена 19-9**

Ретроспективно истраживање открило је да је повезаност смањења Карбохидратног антигена 19-9 (ЦА 19-9) са супериорним укупним преживљавањем била јача код узнапредовалог карцинома панкреаса са ниским нивоом тромбоцита у поређењу са средњим и високим нивоом тромбоцита. Слична диференцијална повезаност пронађена је између смањења ЦА 19-9 и времена до прогресије болести. Чинило се да је повезаност смањења СА19-9 са супериорним преживљавањем карцинома панкреаса изражена код испитаника са ниским нивоом тромбоцита. Овај налаз би могао пружити подршку основним механизмима ЦА19-9 укљученим у интеракцију тромбоцити/туморске ћелије [42].

## **1.6 Молекуларно профилисање карцинома**

Молекуларно профилисање карцинома помоћу секвенцирања нове генерације ткива (НГС) постало је стандард, а недавно се циркулишућа туморска ДНК (цтДНК)



појавила као алат за молекуларно профилисање карцинома. Ово је начин одређивања предиктора одговора на системско лијечење и моћан начин да се мјери минимална резидуалну болест (МРД) користећи мање инвазивне приступе. Прије десет година, лијечење колоректалног карцинома било је прво од свих малигнитета гастроинтестиналног тракта на које је утицало молекуларно профилисање. Анализиране су мутације и амплификације БРАФ, НРАС, КРАС, ПИКЗЦА и ХЕР2 гена, ПД-1 и ПД-Л1 експресија и МСИ, као предиктивни и прогностички биомаркери. Напредак у молекуларном профилисању довео је до терапијских опција усмјерених на узрапредовали карцином билијарног тракта са ИДХ1/2 мутацијама, ФГФР промјенама, ХЕР2 амплификацијама и БРАФ В600Е . Код карцинома панкреаса, тестирање БРЦА1, БРЦА2 и ПАЛБ2 у поправци хомологне рекомбинације омогућило је појаву инхибитора поли аденозин дифосфат-рибоза полимеразе-ПАРПи. Течна биопсија идентификује компоненте карцинома у крви, као што су цтДНК, циркулишуће туморске ћелије (цтц), циркулишуће туморске РНК и циркулишући туморски егзосоме. Од свих ових ентитета, цтДНК је до сада највише проучавана и садржи фрагменте ДНК без ћелија (цфДНК) који задржавају тумор-специфичне мутације и епигенетске карактеристике. Ови фрагменти се ослобађају у циркулацију спонтано или након апоптозе или некрозе. цтДНК чини врло варијабилну фракцију укупне цфДНК у периферној крви, а на ову фракцију (наводно се креће од мање од 0,1% до скоро 90%) утиче стадијум болести, тип тумора и техника анализе. Полуживот цтДНК је 16 минута до 2 сата, што омогућава индиректну карактеризацију тумора у реалном времену. Од свеобухватних геномских тестова, само два су данас одобрена од стране *Food and Drug Administration* (ФДА) и *Guardant Health Guardant360 CDx*, циљајући 55–74 гена користећи ДНК НГС и *Roche-ov FoundationOne Liquid CDx*, циљајући преко 300 гена користећи ДНК НГС. Иако су одобрени као пратећи дијагностички тестови за терапију карцинома плућа, простате, јајника и дојке, ови тестови се све више проучавају и усвајају код карцинома гастроинтестиналног тракта како би се идентификовали прогностички и предиктивни биомаркери, дјелотворне мутације са терапијама које је одобрила ФДА, одговори на лијечење и механизми резистенције.

Ови и други свеобухватни генски базирани тестови користе НГС и могу идентификовати варијанте појединачних нуклеотида (СНВ), уметање и делеције, преуређење гена, варијанте броја копија (ЦНВ), ТМБ и статус микросателита. Ови подаци наглашавају развојни потенцијал молекуларног профилисања заснованог на крви за прецизно вођење терапије и превладавање резистенције тумора користећи само минимално инвазивне процедуре. Сходно томе, клиничка испитивања код карцинома гастроинтестиналног тракта све више су фокусирана на геномско тестирање течних биопсија умјесто или у комбинацији са биопсијама туморског ткива.

Текућа биопсија је брзо интегрисана у клиничку праксу за многе солидне туморе, али тумачење резултата треба се изводити са опрезом. Узорци тумора пружају обиље туморске ДНК у поређењу са течном биопсијом. НГС на бази течности може бити ограничен нижом осетљивошћу због значајно нижих нивоа цтДНК. Често, извођење НГС-а на неколико гена значи смањену дубину секвенцирања и осјетљивост. Истраживања су показала да нивои и подударност цтДНК могу варирати у зависности од хистологије тумора, анатомске локације и стадијума. Ограничења настају ако тумор слабо одваја цтДНК. Додатно, присуство клоналне хематопоезе може довести до лажних позитивних резултата у генотипизацији. Разлике између платформи за лабораторијско тестирање могу допринијети нескладним резултатима у многим мутацијама. Упркос ограничењима тестова, геномско профилисање засновано на крви остаје обећавајуће средство за дијагностику, усмјеравање терапије и процјену прогнозе. Бројна истраживања на испитаницима са локализованим или олигометастатским ЦРЦ-ом који су подвргнути куративној операцији су показала да је детекција цтДНК након операције или пост-адјувантне терапије снажан независни прогностички маркер. Други сугеришу да нивои цтДНК корелирају са оптерећењем тумором и одговором на лијечење. Иако је спорији и скупљи, приступ заснован на туморима нуди већу осјетљивост и посебно је атрактиван у процјени минималне резидуалне болести када је ниво цтДНК низак, као у раној фази болести. Овдје се туморско ткиво тестира помоћу геномског секвенцирања и идентификују се тумор-специфичне мутације. Ове мутације су накнадно циљане у крви помоћу

персонализованог теста. Примјери укључују *SafeSeqS*, *CAPP-Seq*, *Archer DX*, *Radar i Signatera*. До данас, већина истраживања карцинома гастроинтестиналног тракта била је у ЦРЦ-у и показала је сензитивност у распону од 48 до 100%, специфичности у распону од 90 до 100%, позитивне предиктивне вриједности (ППВ) преко 98% и средње вријеме до радиолошког релапса од око 8–9 мјесеци. Утврђено је да цтДНК надмашује ЦЕА у предвиђању релапса. Истраживања која карактеришу цтДНК у пружању раних прогностичких података појављују се и код гастроезофагеалног карцинома и карцинома главе панкреаса. Позитивност цтДНК је високо прогностичка, али још увијек недостаје знање о оптималним стратегијама управљања болестима код испитаника са МРД. Док позитиван тест теоријски може убрзати дијагностику, улога ескалације локалне или системске терапије, у овом случају, није јасна, посебно у окружењу серијског, ниског нивоа цтДНК без доказа радиолошког релапса. Упркос достигнутом нивоу детекције цтДНК од 0,01% коришћењем тестова заснованих на туморима, треба узети у обзир лажно негативне резултате због тога што су нивои цтДНК испод границе детекције када се тумаче негативни резултати. Као и цтДНК, циркулишуће туморске ћелије (ЦТЦ) се добијају из периферне крви, међутим, ЦТЦ могу имати већи клинички утицај јер се могу узгајати, размножавати и опсежно проучавати ин витро и ин виво под оптималним условима. Подаци који подржавају набрајање ЦТЦ-а као предиктора клиничког исхода датирају још из 2004. године, када је показано да испитаници са метастатским карциномом дојке имају краћи мПФС и МОС ако су имали виши ниво ЦТЦ-а. Описано је да ЦТЦ често носе генетске варијације у мутацијама покретача које се разликују од примарног тумора. Ове разлике би вјероватно помогле да се објасни склоност примарних тумора да метастазирају и шире се у друге органе [43].

Према истраживању, испитаници са недетектабилном цтДНК имали су медијану укупног преживљавања од 68,4 мјесеца у односу на 15,6 мјесеци за испитанике са детектабилном цтДНК. Када су испитаници са детектабилном цтДНК сегрегирани према нивоима цтДНК већим или мањим, испитаници са нивоима цтДНК мањим од медијане су имали дуже укупно преживљавање. Међу испитаницима са

детектабилном цтДНК, већи број мутација цтДНК био је повезан са лошијим преживљавањем.

Већи волумени тумора, такође, су повезани са лошијим преживљавањем . Фактори који су значајно повезани са повећаним ризиком од смрти укључују старост, мушки пол, ЕЦОГ ПС, *Charlsonov* индекс коморбидитета, број захваћених органа и број лезија. У мултиваријантним анализама које су прилагођавале тип карцинома међу испитаницима који нису били на системском третману, повећање старости, ЕЦОГ ПС, нивои цтДНК, број мутација цтДНК и број захваћених органа били су значајно повезани са повећаним ризиком од смрти. Међу испитаницима који су претходно лијечени системским терапијама, само ЕЦОГ скор и број мутација цтДНК, али не и нивои цтДНК, били су повезани са укупним преживљавањем [44].

## **2 ЦИЉЕВИ**

1. Дефинисати граничне вриједности хематолошких и протеинских биомаркера као прогностичких биомаркера и њихов међусобни однос у првој линији системске хемиотерапије гастроинтестиналих тумора.
2. Дефинисати прогностичке групе испитаника са гастроинтестиналим туморима на основу граничних вриједности хематолошких и протеинских биомаркера.

### **3 ХИПОТЕЗА**

Хематолошки и протеински биомаркери као прогностичких биомаркери у првој линији системске хемиотерапије гастроинтестиналих тумора имају дефинисане граничне вриједности, а њихов међусобни однос може дефинисати прогностичке групе испитаника.

## 4 МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

### 4.1. Испитаници

Опсервацијско, ретроспективно- проспективно, неинтервенцијско истраживање спроведено је у Клиници за онкологију Универзитетског клиничког центра Републике Српске Бања Лука у периоду од 1.1.2022. године до 31.1. 2024. године. Испитаници су укључени на основу критеријума за укључивање. У истраживање је укључено 89 испитаника који су започели примјену прве линије системске хемиотерапије за лијечење карцинома гастроинтестиналог тракта. Дозвољена је претходна примјена неoadјувантне и адјувантне хемиотерапије, радиотерапије, хемиорадиотерапије и оперативно лијечење. Прије започињања лијечења сви испитаници су презентовани Мултидисциплинарном онколошком конзилијуму који је индиковао системску терапију. Примјена системске терапије спроводила се у Клиници за онкологију Универзитетског клиничког центра Републике Српске Бања Лука. Сви испитаници лијечени су према важећим протоколима препорученим за прву линију системске хемиотерапије гастроинтестиналних тумора, зависно од локализације примарног тумора, општег стања испитаника и других параметара.

Протокол истраживања одобрен је од стране Етичког одбора за истраживања на људима и биолошком материјалу Медицинског факултета Универзитета у Бањој Луци, као и Етичког одбора Универзитетског клиничког центра Републике Српске Бања Лука. Сваки испитаник у истраживању добио је информацију са детаљима који су у вези са истраживањем. Информисани пристанак, у писаној форми, потписан је од стране сваког испитаника, прије почетка истраживања.

Ово истраживање је у складу са Законом о заштити личних података Босне и Херцеговине.

### **Критеријуми за укључивање у истраживање:**

- Својеручно потписан Информисани пристанак за учешће у истраживању.
- Испитаници који се лијече у Клиници за онкологију, Универзитетског клиничког центра Републике Српске Бања Лука, старији од 18 година.
- Испитаници који имају метастатски или локално узнатредовали карцином гастроинтестиналног тракта, патохистолошки потврђен биопсијом или операцијом примарног тумора или метастазе.
- Испитаници који имају одлуку Мултидисциплинарног конзилијума за примјену прве линије системске хемиотерапије.

### **Критеријуми за неукључивање у истраживање:**

- Испитаници који нису потписали Информисани пристанак за учешће у истраживању.
- Солидни тумори других локализација, карцином плућа и хематолошка лимфопролиферативна обољења.
- Аутоимуна обољења и упална стања (Реуматоидни артритис, *Sjorgenov* синдром, *Morbus Bechterew*, упалне болести цријева, Системски еритемски лупус (подаци добијени увидом у медицинску историју и анамнестички).
- Испитаници који користе имуносупресиве.

### **Критеријуми за искључивање из истраживања:**

- Захтјев испитаника за искључивање из истраживања.
- Захтјев испитаника за прекид специфичног онколошког лијечења.
- Испитаници који настављају лијечење у другој установи.



## 4.2 Методе рада

Први дан апликације првог циклуса системске хемиотерапије рачуна се као датум укључења у истраживање. Сваки испитаник праћен је годину дана од дана укључивања у истраживање.

### 4.2.1. Узимање узорака крви и анализа

Непосредно прије започињања апликације првог циклуса хемиотерапије испитаницима се у Клиници за онкологију узорковала крв за анализу ККС, ДКС и ЦРП. Анализа узорковане крви радила се у Заводу за лабораторијску дијагностику Универзитетског клиничког центра Републике Српске Бања Лука. Крв за анализе узоркована је из кубиталне вене у двије епрувете. Прво се провјеравао идентитет испитаника, име, презиме и датум рођења и упоређивао се са подацима на упутници за лабораторијску дијагностику. Епрувете су се обиљежавале именом и презименом испитаника, датумом рођења, одјелом, датумом и временом узорковања, врстом претраге. Процедура самог узорковања крви започињала је тако што испитаник стисне шаку и техничар изабере мјесто убода те планирано мјесто убода дезинфикује 70% -тним изопропил алкохолем и пусти да се осуши. Потом се проксимално од кубиталне регије постављала повеска и у планирано и претходно дезинфиковано мјесто уводила се игла и узоркована је крв. Игла се није уводила у мјесто гдје постоји хематом. Повеска се није користила дуже од једне минуте. У случају да се не успије узорковати крв, поступак се понављао на другој руци након 5 минута. Једна епрувета је „*VACUETTE*“ са љубичастим чепом и користила се за одређивање комплетне крвне слике и диференцијалне крвне слике. Она садржи ЕДТА (етилендиаминтетраоцетну киселину) као антикоагулант. ЕДТА везује калцијум и спречава згрушавање крви. Минимална количина крви за анализу је 1мл. Одмах након узорковања крви, епрувете су се лагано промијешале 8-10 пута да би се антикоагулант правилно помијешао са крвљу да би се спријечило стварање угрушака. Друга епрувета је „*VACUETTE*“ са црвеним чепом. Узимало се 5мл крви. Узорак се

центрифугирао на 3000 обртаја у минути, у трајању од 10 минута. Узорак се стављао у рад у року од 2 сата.

У лабораторији, анализе су рађене на *Abbott* уређају.

Након узорковања крви мјесто убода се заштитило чистим памучним туфером. Испитаник је држао притиснут туфер на мјесту убода 3-5 минута, док је кубитална регија била испружена.

Крв се транспортовала у лабораторију у року од 2 сата, у предвиђеним транспортним кутијама, у усправном положају.

Испитаницима је анализирана комплет крвна слика и диференцијална крвна слика једном седмично, а Ц-реактивни протеин једном у двије седмице током апликације терапије до прогресије болести. Код испитаника код којих је наступила прогресија болести, праћење се настављало измјењеном динамиком. За испитанике који су хемиотерапију примали на 14 дана комплет крвна слика, диференцијална крвна слика и Ц-реактивни протеин анализирани су једном у 2 седмице, а код испитаника који су хемиотерапију примали на 21 дан једном у три седмице. Испитаницима који су хемиотерапију примали на 28 дана, анализа је рађена једном у 4 седмице. Испитаници који нису били у процесу активног лијечења на увид су доносили тражене налазе приликом сваке посјете онкологу, динамиком предвиђеном од стране надлежног онколога.

#### **4.2.2 Прикупљање клиничко-патолошких карактеристика испитаника**

У истраживању су евидентиране клиничко-патолошке карактеристике сваког укљученог испитаника, на самом почетку истраживања. Из историје болести, личне медицинске документације и Клиничког информационог система узети су подаци о полу испитаника, старости, присуству алергија и коморбидитета, одговору на прву линију системске терапије, локализацији примарног тумора, клиничком стадијуму болести, локализацији метастаза, *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*-у. Из медицинске документације утврђено је да ли су испитаници примали

хемиоррадиотерапију (ЦРТ) и ако јесу која терапија је апликована, да ли је апликована неoadјувантна терапија и ако јесте који протокол и колико циклуса, да ли су испитаници оперисани и која је врста операције урађена, подаци о патохистологији (ПХ) и градусу тумора, за оперисане испитанике ПХ карактеристике препарата и патолошки прогностички фактори и да ли су испитаници након операције примали адјувантну терапију и ако јесу коју и колико циклуса. Проспективно је вођена евиденција о протоколу прве линије системске хемиотерапије, броју апликованих циклуса, да ли је редукована доза цитостатика, да ли је уз хемиотерапију ординирана биолошка терапија, врста биолошке терапије и број циклуса биолошке терапије. За испитанике који су били на терапији одржавања евидентирано је која терапија је укључена и број циклуса. Узет је податак да ли је испитаник на почетку лијечења имао потребу за аналгетском терапијом и ако јесте да ли се радило о опиоидима или другим групама лијекова. Код испитаника код којих је наступила прогесија болести биљежен је податак да ли је испитаник примао другу линију терапије и који протокол лијечења. На основу хистологије тумора, испитаницима су праћени туморски маркери.

Сваки испитаник праћен је проспективно годину дана од дана укључивања у истраживање.

Приликом сваке посјете Клиници за онкологију, испитаници су доносили на увид налазе туморских маркера те урађене и очитане радиолошке налазе, који се раде према *National Comprehensive Cancer Network* (НЦЦН) и *European Society for Medical Oncology* (ЕСМО) смијерницама, те је детаљно узимана анамнеза и праћен клинички преглед испитаника.

Код испитаника код којих је наступила прогесија болести биљежен је податак да ли је испитаник примао другу линију терапије и који протокол лијечења. На основу хистологије тумора, испитаницима су праћени туморски маркери.

Процјена ефекта лијечења рађена је на основу РЕЦИСТ критеријума, користећи компјутеризовану томографију, магнетну резонанцу, ултрасонографију, хематолошке и биохемијске лабораторијске анализе и туморске маркере.

Прогресија болести се дефинисала као маркерска, клиничка и радиолошка, на основу раније усвојених критеријума.

Свим испитаницима укупно преживљавање и прогресија болести праћени су до 31.1.2024.године.

### **4.3. Анализа биомаркера из крви**

У овом истраживању испитивано је пет прогностичких биомаркера: однос неутрофила и лимфоцита (НЛР), однос моноцита и лимфоцита (МЛР), однос тромбоцита и средњег волумена тромбоцита (ПВР), однос тромбоцита и лимфоцита (ПЛР), однос лимфоцита и ЦРП (ЛЦР). Дефинисане су граничне вриједности свих пет прогностичких биомаркера. Одређен је однос НЛР-ПЛР и однос ПЛТ-НЛР. Израчуната је медијана ОС и ПФС за све испитанике. Израчуната је медијана ОС за НЛР, МЛР, ПВР, у групама са вриједностима испод и изнад граничних. Процијењена је аритметичка средина ОС за ПЛР и ЛЦР, у групама са вриједностима испод и изнад граничних. У односу на скор граничних вриједности биомаркера одређена је аритметичка средина преживљавања за испитанике без биомаркера, са 1 биомаркером, 2 или 3 биомаркера и код испитаника са 4 или 5 биомаркера. У односу на НЛР-ПЛР граничну вриједност одређена је аритметичка средина преживљавања за испитанике без биомаркера, са 1 биомаркером, 2 или 3 биомаркера и код испитаника са 4 или 5 биомаркера. У односу на ПЛТ-НЛР граничну вриједност одређена је аритметичка средина преживљавања за испитанике без биомаркера, са 1 биомаркером, 2 или 3 биомаркера и код испитаника са 4 или 5 биомаркера.

Израчуната је медијана ПФС за НЛР, МЛР, ПВР, ПЛР, ЛЦР у групама са вриједностима испод и изнад граничних. У односу на скор граничних вриједности биомаркера одређена је медијана ПФС за испитанике без биомаркера, са 1 биомаркером, 2 или 3 биомаркера и код испитаника са 4 или 5 биомаркера. У односу на НЛР-ПЛР граничну вриједност одређена је медијана ПФС за испитанике без биомаркера, са 1 биомаркером, 2 или 3 биомаркера и код испитаника са 4 или 5

биомаркера. У односу на ПЛТ-НЛР граничну вриједност одређена је медијана ПФС за испитанике без биомаркера, са 1 биомаркером, 2 или 3 биомаркера и код испитаника са 4 или 5 биомаркера.

Испитаници су на основу добијених резултата и броја прогностичких биомаркера које имају, сврстани у прогностичку групу ниског ризика, средњег ризика или високог ризика.

#### 4.4 Статистичка анализа

Зависно од типа варијабли и нормалности расподеле, дескрипција података је приказана као  $n$  (%), аритметичка средина±стандардна девијација или медијана (мин-мак).

За оцјену тачности биомаркера у дискриминативности смртог исхода кориштена је РОЦ анализа, вредности прага детекције (*cut-off*) одређене су на основу оптималног односа сензитивности и специфичности (*Youdenov* критеријум). За анализу преживљавања кориштена је *Kaplan- Meier* метода, за процјену функције преживљавања ових испитаника у зависности од позитивности биомаркера Long Rank тест, а за проналажење независног предиктора смртог исхода *Cox* пропорционални регресиони модел са 95% интервалом повјерења. Подаци су цензорисани из сљедећих разлога: испитаник преживио цјелокупан период праћења или је изгубљен из евиденције.

Статистичке хипотезе су тестиране на нивоу статистичке значајности (алфа ниво) од 0,05.

Сви подаци су обрађени у *IBM SPSS Statistics 24 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)* софтверском пакету или R програмском окружењу (*R Core Team, 2023*).

## 5 РЕЗУЛТАТИ

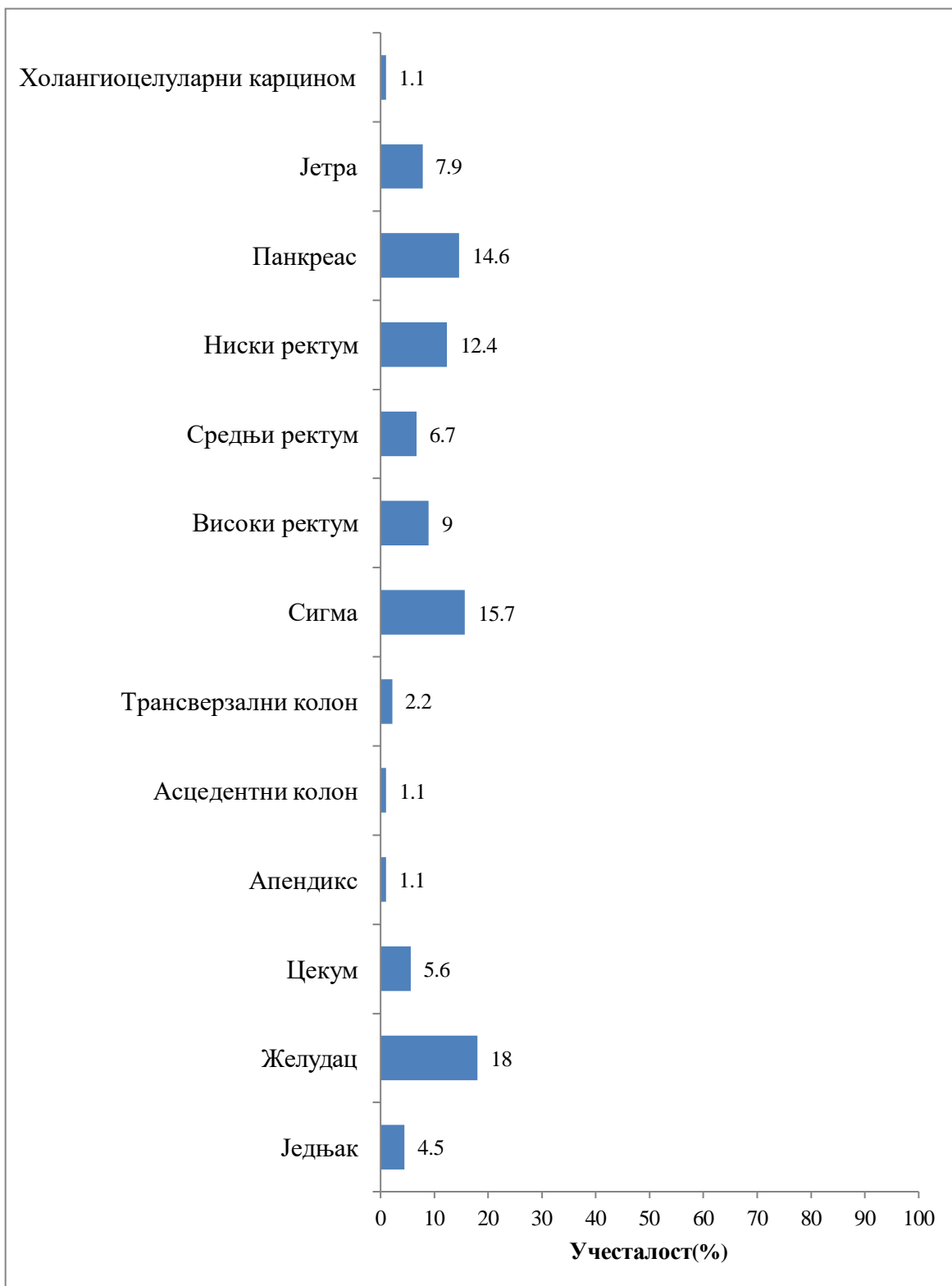
Просјечна старост свих испитаника у истраживању износила је  $62,7 \pm 9,1$  годину. Најмлађи испитаник имао је 30, а најстарији 77 година. Од укупно 89 испитаника, алергија је била присутна код њих 8 (9,0%). Од алерија на лијекове, најчешћа је била на оксалиплатин 3 (3,4%). Коморбидитете су имала 44 испитаника (49,4%). Од коморбидитета, према учесталости на првом мјесту налазила се хипертензија 32 (36,0%), а на другом мјесту дијабетес мелитус 14 (15,7%). У табели 1. приказане су клиничке карактеристике испитаника.

Табела 1. Клиничке карактеристике испитаника

Карактеристике	<i>n</i>	%	
Пол	Жене	29	32,6
	Мушкарци	60	67,4
Старост (године)	$\leq 65$	50	56,2
	$> 65$	39	43,8
Алергије	Присутна	8	9,0
	Није присутна	91	91,0
Коморбидитети	Присутни	44	49,4
	Нису присутни	45	50,6

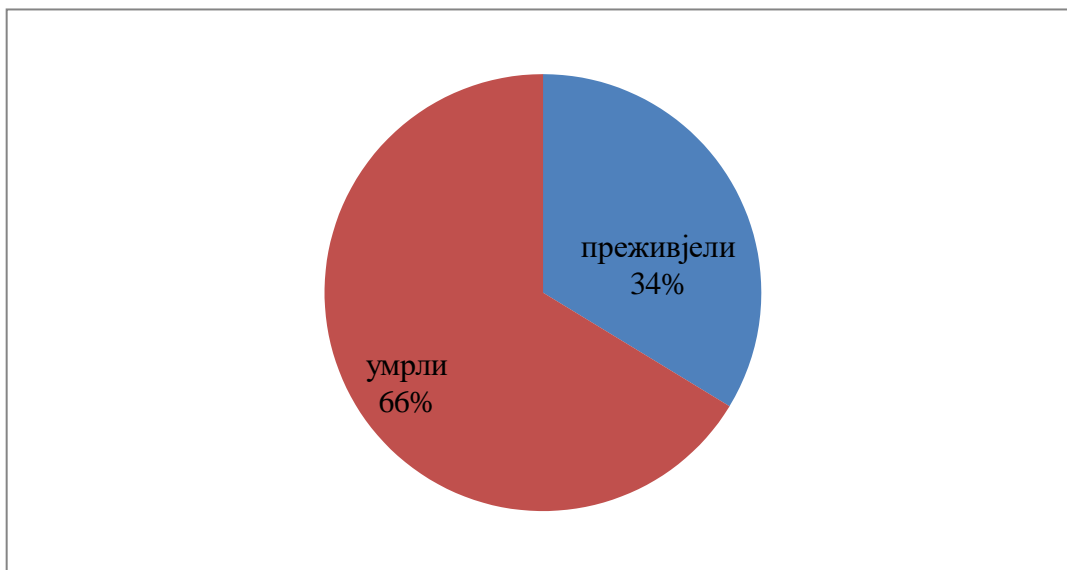
Најчешћа локализација примарног тумора била је желудац 16 (18,0%), када смо карциноме дебелог цријева подијелили на карциноме цекума, апендикса, асцедентног колона, трансверзалног колона, сигме. Карциноме ректума подијелили смо на карциноме високог, средњег и ниског ректума (слика 1).

Примарни карцином дебелог цријева и ректума имало је 48 испитаника (53,9%), хепатобилијарни карцином 8 (9,0%), једњака и желуца 20 (22,5%), панкреаса 13 (14,6%).



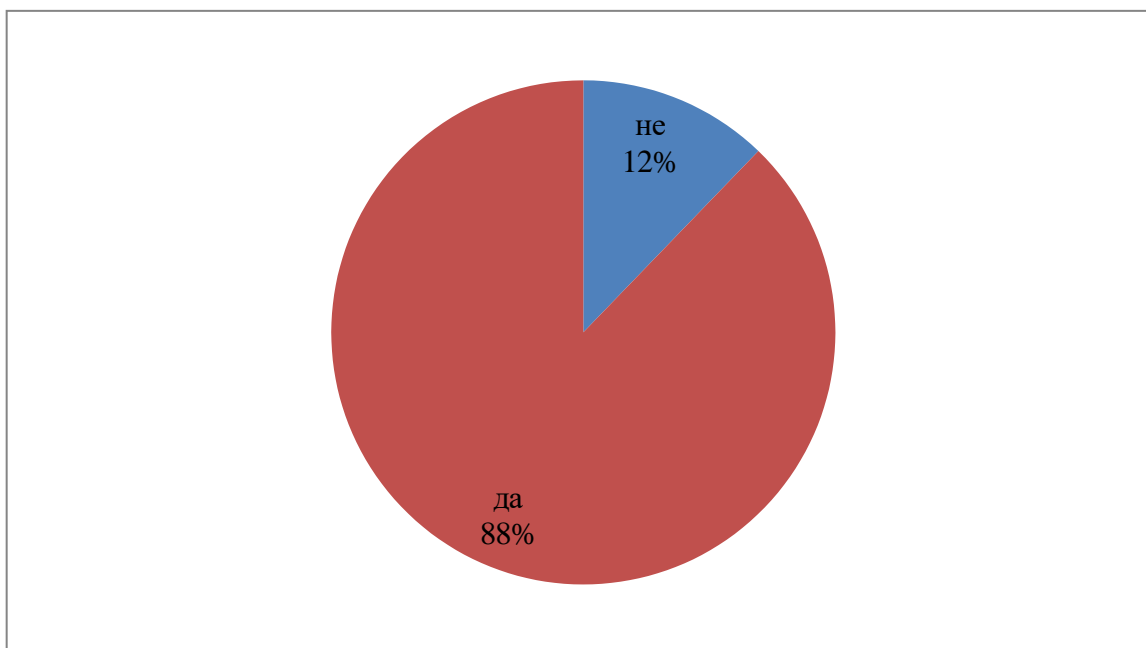
Слика 1. Локализација примарног тумора

Од свих испитаника укључених у истраживање, смртни исход имало је 59 (66,3%) испитаника, док је 30 (33,7%) испитаника преживјело период праћења (слика 2).



Слика 2. Дистрибуција испитаника према укупном преживљавању (ОС)

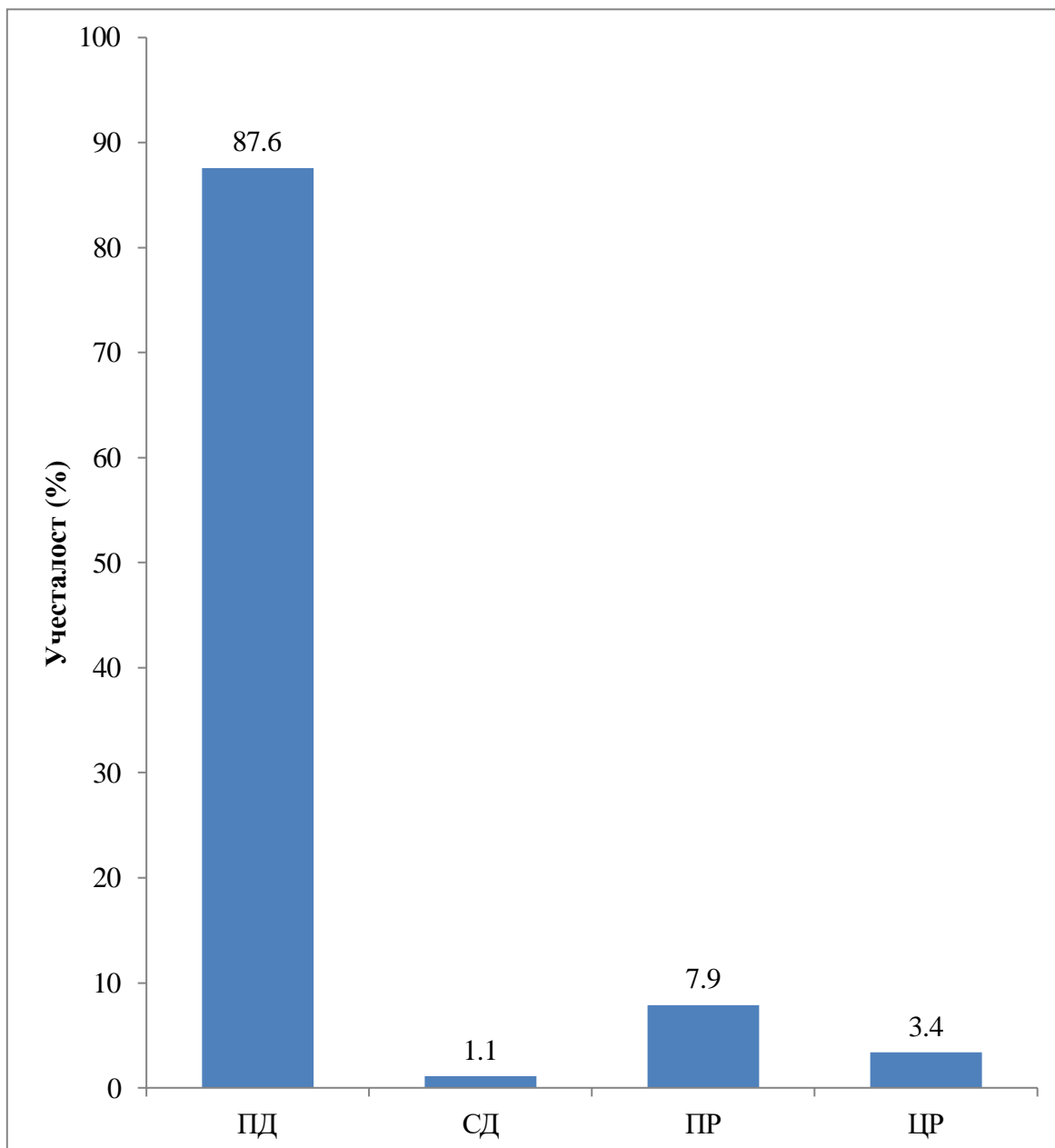
Од свих испитаника укључених у истраживање (89), прогресију болести (ПФС) имало је 78 (87,6%) испитаника (слика 3).



Слика 3. Дистрибуција испитаника према прогресији болести (ПФС)



Испитаници су као исход лијечења најчешће имали прогресију болести 78 (87,6%), што је приказано на слици 4.



Слика 4. Исход лијечења

ПД- прогресија болести, СД- стабилна болест, ПР- парцијална регресија, ЦР- комплетна регресија.

Од свих испитаника укључених у истраживање у односу на иницијани клинички стадијум болести, локално узрапредовалу болест имало је 12 (13,5%), док је 77 (86,5%) испитаника имало метастазе. Најчешћа локализација метастаза била је јетра (табела 2).

Табела 2. Структура испитаника према локализацији метастаза

Локализација метастаза	<i>n</i>	%
Кости	3	3,4
Перитонеум	13	14,6
Јетра	56	62,9
Лимфни чворови	38	42,7
Плућа	14	15,7
Друго	7	7,9

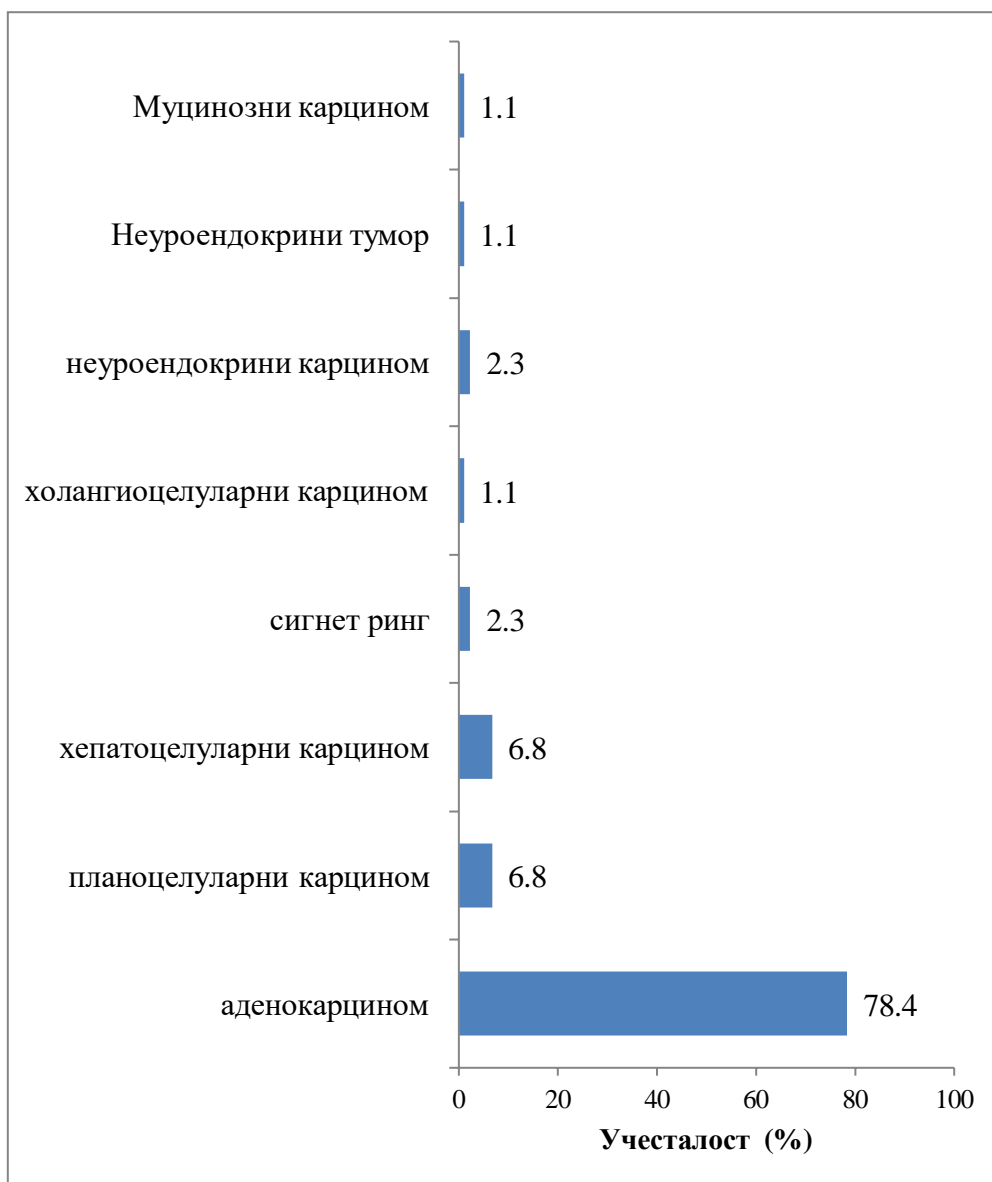
У односу на иницијални ЕЦОГ ПС, испитаници су најчешће имали ЕЦОГ ПС 0 55 (61,8%) испитаника, ЕЦОГ ПС 1 24 (27,0%), ЕЦОГ ПС 2 10 (11,2%) испитаника.

Од свих испитаника у истраживању (89), радиотерапију или хемиорадиотерапију имало је 22 (24,7) испитаника. Ни један испитаник није добијао неoadјувантну хемиотерапију. Врсте хемиорадиотерапије и радиотерапије наведене су у табели 3.

Табела 3. Структура испитаника према врсти хемиотерапије и радиотерапије

Врста хемиотерапије и радиотерапије	<i>n</i>	%
Неoadјувантна хемиорадиотерапија	14	63,6
Адјувантна хемиотерапија	1	4,5
Палијативна радиотерапија	7	31,8
Укупно	22	100,0

Оперативни захват имало је 84 (94,4%) испитаника. Према врсти операције, операцију примарног тумора прије системске терапије имало је 25 (29,8%) исптаника, радикалну операцију примарног тумора и метастаза прије системске хемиотерапије 3 (3,6% испитаника), радикалну операцију послије системске хемиотерапије 4 (4,8%) испитаника и палијативну операцију 52 (61,9%) испитаника. На дефинитивном патохистолошком налазу најчешћи је био аденокарцином, 78 % (слика 5).



Слика 5. Структура испитаника према дефинитвном патохистолошком налазу

У односу на патохистолошки градус, најчешће је био заступљен градус 2 који је био код 66 (79,5%) испитаника, потом градус 3 код 14 (16,9%) испитаника, а градус 1 код 3 (3,6%) испитаника.

Тридест четири испитаника имала су податак о броју извађених и позитивних лимфних чворова (табела 4). Медијана броја извађених лимфних чворова износила је 10,5 (опсег, 1-29). Код испитаника који су имали тај податак (34), медијана броја позитивних лимфних чворова износила је 2 (опсег, 0-22).

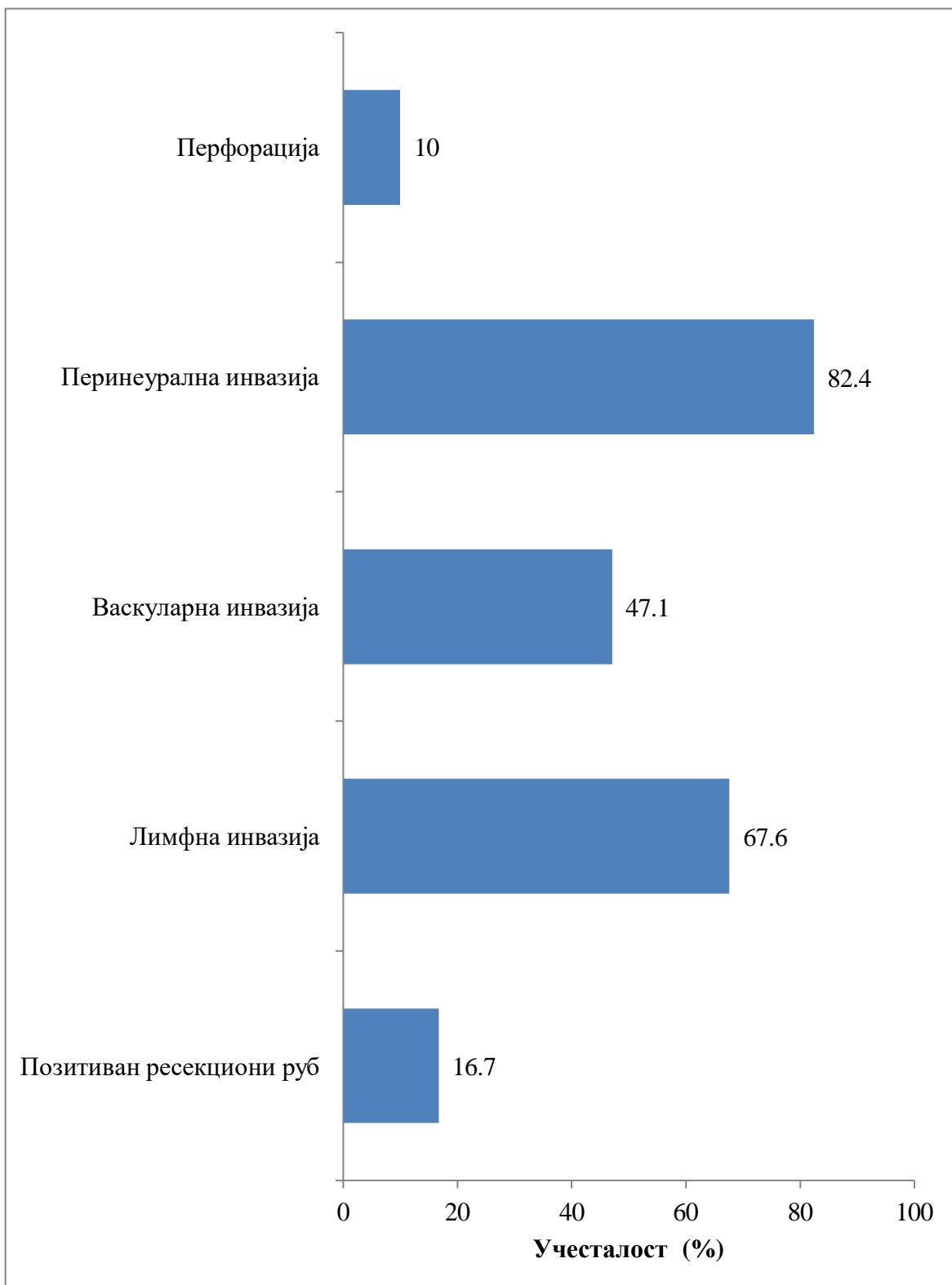
Табела 4. Број извађених и позитивних лимфних чворова

Варијабле	<i>n</i>	ас	сд	мед	мин	макс
Број извађених лгл	34	11,4	6,8	10,5	1,0	29,0
Број позитивних лгл	34	3,7	4,8	2,0	0,0	22,0

лгл- лимфни чвор, *n*-број, ас- аритметичка средина, сд-стандардна девијација, мед- медијана, мин- минимално, макс- максимално

Код испитаника који су имали податак о патолошком Т стадијуму болести (35), најчешће је био заступљен стадијум пТ3 23 (65, 75%), а потом пТ4 10 (28,6%) и пТ2 2(5,7%). Што се тиче патолошког стадијума лимфних чворова, најчешће је био заступљен Н1 20 (57,1%), Н2 9 (25,7%), Н0 5(14,3), док је код једног испитаника (2,9%) непознат. М стадијум болести, од оперисаних 35 испитаника, патохистолошки је потврђен код 10 (38,6%) испитаника.

Што се тиче високо ризичних патолошких карактеристика, позитиван ресекциони руб имало је 5 испитаника, лимфну инвазију 23, васкуларну инвазију 16, перинеуралну инвазију 28, перфорацију 3 испитаника (слика 6).



Слика 6. Високо ризичне патолошке карактеристике

Туморски депозити били су негативни код 21 испитаника (74,2%), а позитивни код 8 (27,6%) од укупно 29 испитаника који су имали тај податак. Лимфоцитни инфилтрат био је умјерен код 2 испитаника (66,7%), а оскудан код 1 (33,3%) испитаника, од укупно три испитаника са познатим податком.

Перитуморски лимфоцитни инфилтрат умјерен био је код 2 (1,3%) испитаника, а код 12 (85,7%) није било одговора, од укупно 14 испитаника код којих је познат овај податак.

Адјувантну хемиотерапију, примило је 78 (87,6%) испитаника након завршеног оперативног лијечења, а прије примјене системске хемиотерапије. Један (1,1%) испитаник примио је адјувантну хемиотерапију након прве линије системске хемиотерапије и оперативног лијечења, док 78 (87,6%) испитаника није примило адјувантну терапију. Најчешће су апликовани 5ФУ-ЛВ 4 (36,4), КСЕЛОКС 3 (27,3%) и Капецитабин 3 (27,3%). Протоколи адјувантне хемиотерапије приказани су у табели 5.

Табела 5. Протоколи адјувантне хемиотерапије

Протокол	<i>n</i>	%
КСЕЛОКС	3	27,3
ФОЛФОКС	1	9,1
КАПЕЦИТАБИН	3	27,3
5ФУ-ЛВ	4	36,4
УКУПНО	11	100

Испитаницима је најчешће апликовано шест циклуса адјувантне хемиотерапије (табела 6).

Табела 6. Број апликованих циклуса адјувантне терапије

Број циклуса	<i>n</i>	%
3	1	9,1
4	3	27,3
6	4	36,4
7	1	9,1
8	2	18,2
Укупно	11	100

У првој линији системске хемиотерапије најчешће кориштен протокол био је ФОЛФОКС, који је апликован код 50 (56,2%) испитаника. На другом мјесту према учесталости налазио се ЦДДП-5ФУ (табела 7).

Табела 7. Протоколи у првој линији системске терапије

Хемиотерапија	<i>n</i>	%
ЦДДП-5ФУ	12	13,5
ЦДДП-ГЕМ	2	2,2
ФОЛФИРИ	6	6,7
ФОЛФОКС	50	56,2
ДЦФ или ЕЦФ	4	4,5
мФОЛФИРИНОКС	8	9,0
ФЛОТ	2	2,2
ПЕ	2	2,2
ВЕПЕСИД-ЦДДП	1	1,1
КСЕЛИРИ	1	1,1
Терапија преомштавања па Сорафениб	1	1,1
Укупно	89	100

У првој линији системске хемиотерапије најчешће је апликовано шест циклуса

терапије и то код 17 (19,1%) испитаника, а најмање 11 циклуса. Један до три циклуса хемиотерапије примио је 21 (23,6%) испитаник, четири до шест циклуса 31 (34,8%) испитаник, седам до девет циклуса 15(16,9%) испитаника и више од десет циклуса 22 (24,7%) испитаника (табела 8).

Редукција дозе хемиотерапије била је потребна код 7 (7,9%) испитаника од укупно 89 испитаника.

Табела 8. Број циклуса хемиотерапије у првој линији системске хемиотерапије

Број циклуса	<i>n</i>	%
1	9	10,1
2	8	9,0
3	4	4,5
4	7	7,9
5	7	7,9
6	17	19,1
7	4	4,5
8	4	4,5
9	7	7,9
10	5	5,6
11	3	3,4
12	14	15,7
Укупно	89	100

Уз хемиотерапију, 31 (34,8%) испитаник примао је биолошку терапију, док је 58 (65,25) испитаника примало само хемиотерапију у првој линији. Најчешће је аликован бевацизумаб (табела 9).



Табела 9. Биолошка терапија апликована у првој линији системске терапије

Биолошки лијек	<i>n</i>	%
Бевацизумаб	27	87,1
Цетуксимаб	2	6,5
Трастузумаб	2	6,5
Укупно	31	100

Од укупног броја испитаника (89) на терапији одржавања након прве линије системске хемиотерапије било је 7 (7,9%) испитаника, док су 82 (92,1%) испитаника примала само системску хемиотерапију. Најчешће је апликован АВАКС (табела 10).

Табела 10. Терапија одржавања након прве линије системске хемиотерапије

Терапија одржавања	<i>n</i>	%
АВАКС	6	85,7
Капецитабин	1	14,3
Укупно	7	100

Након што је наступила прогресија болести, од укупног броја (89) испитаника 28 (31,5%) примало је другу линију системске терапије, док је 58 (65,2%) испитаника било без терапије.

Најчешћи протокол у другој линији системске терапије био је ФОЛФИРИ или КСЕЛИРИ 10 (35,7%) и то је приказано у табели 11.

Табела 11. Протоколи у другој линији системске терапије

Протокол	<i>n</i>	%
Сорафениб	3	10,7
ФОЛФОКС	ИЛИ 5	17,9
КАПОКС		
ЦГ	2	7,1
ФОЛФИРИ	ИЛИ 10	35,7
КСЕЛИРИ		
ФЛОТ	2	7,1
КАПЕЦИТАБИН	2	7,1
ИРИНОТЕКАН-ЦДДП	1	3,6
ИРИНОТЕКАН	1	3,6
КСИА	1	3,6
ТАКСОЛ-	1	3,6
КАРБОПЛАТИНА		
Укупно	28	100

Прије прогресије болести, 24 (27,0%) испитаника примило је трансфузију деплазматисаних еритроцита, док 65 (73,0%) испитаника није примило трансфузије.

Прије прогресије болести, 25 (28,1%) испитаника примило је факторе стимулације колоније гранулоцита, док 64 (71,9%) испитаника није примило факторе стимулације колоније гранулоцита.

У табели 12. Приказана је учесталост КРАС, НРАС и БРАФ мутација, као и ХЕР2 амплификација.

Табела 12. Учесталост генских мутација и амплификација

Мутација/амплификација	статус	<i>n</i>	%
КРАС мутација	не	14	38,9
	да	22	61,1
НРАС мутација	не	32	88,9
	да	4	11,1
БРАФ мутација	не	29	87,9
	да	4	12,1
ХЕР2 амплификација	не	16	88,9
	да	2	11,1

Код 24 (32,9) испитаника иницијални туморски маркери били су у референтном интервалу, док су код 49 (67,1%) били повишени. Статус других анализираних туморских маркера приказан је у табели 13.

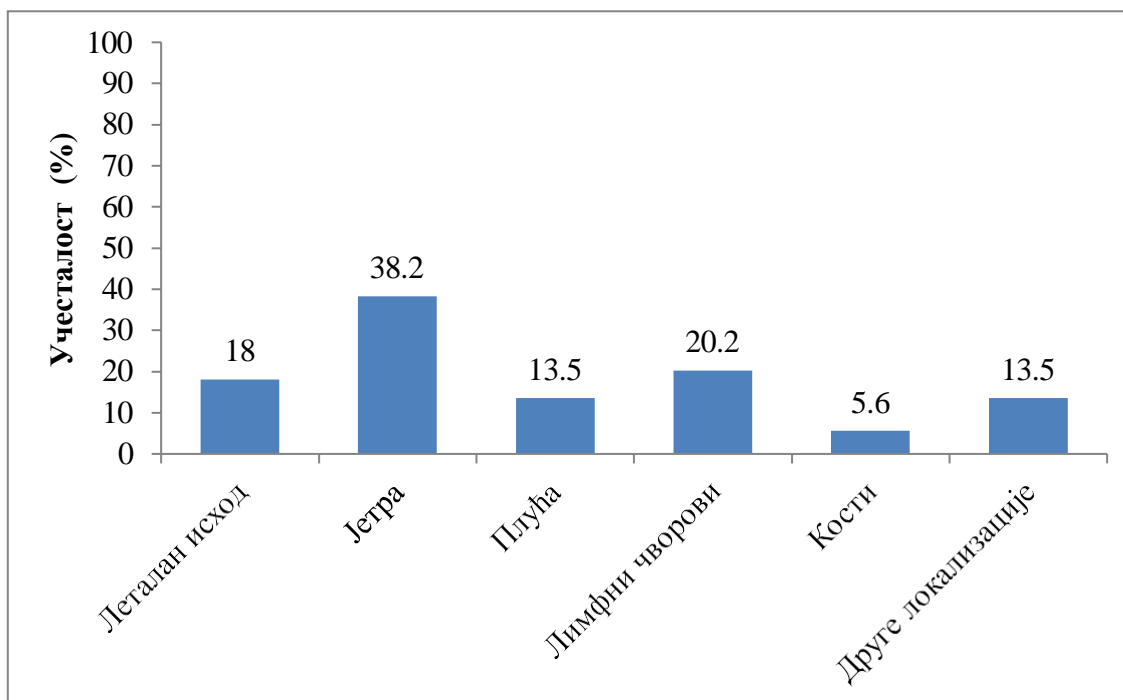
Табела 13. Вриједност туморских маркера

Туморски маркер	вриједност	<i>n</i>	%
ЦЕА	нормалан	24	32,9
	повишен	49	61,7
ЦА 19-9	нормалан	30	42,3
	повишен	41	57,7
ЦА 72-4	нормалан	8	44,4
	повишен	10	55,6
ЦА 125	нормалан	2	22,2
	повишен	7	77,8
АФП	нормалан	7	50,0
	повишен	7	50,0

НСЕ	нормалан	6	75,0
	повишен	2	25,0
ЦИФРА 21-1	нормалан	4	66,7
	повишен	2	33,3

Прогресија болести се најчешће манифестовала маркерски, радиолошки и клинички 32 (44,0%), потом клинички 21 (29,2%), клинички и радиолошки 8 (11,1%), радиолошки 5 (6,9%), маркерски и радиолошки 3 (4,2%), клинички и маркерски 3 (4,2%).

Испитаници су најчешће имали прогресију болести у јетру (38,2%) што је приказано на слици 7.



Слика 7. Структура испитаника према начину прогресије болести

На почетку испитивања 22 испитаника нису користила аналгетике (табела 14.)

Табела 14. Структура испитаника према кориштењу аналгетика

Кориштење аналгетика	<i>n</i>	%
Не	67	75,3
Да	22	24,7
Укупно	89	100

Испитаници су чешће користили опиоидне аналгетике 18 (81,8%), док су нестероидне антиинфламатоне лијекове користила 4 (18,2%) испитаника, од укупног броја испитаника који су користили аналгетике (22).

Вриједности варијабли комплетне крвне слике и диференцијалне крвне слике и Ц-реактивног протеина прије прогресије болести, за све испитанике укупно, приказане су у табели 15.

Табела 15. Вриједности варијабли крвне слике и Ц-реактивног протеина прије прогресије болести

Варијабле (пре)	<i>n</i>	ас	сд	мед	мин	макс
Леукоцити	89	6,39	2,81	5,60	2,37	16,67
Лимфоцити	89	1,68	0,76	1,63	0,36	3,63
Неутрофили	89	3,86	2,51	3,18	1,14	15,18
Моноцити	89	0,61	0,25	0,58	0,16	1,72
Еозинофили	89	0,08	0,09	0,06	0,00	0,44
Базофили	89	0,021	0,018	0,020	0,000	0,100
Еритроцити	89	3,93	0,51	3,89	2,73	5,01
Хемоглобин	89	114,43	13,87	115,50	78,00	146,00
Хематокрит	89	0,34	0,04	0,35	0,25	0,44
Тромбоцити	89	222,10	84,61	205,00	67,00	451,00
ЦРП	89	25,26	34,22	10,25	0,70	189,00
МПВ	89	9,96	0,91	9,90	8,30	13,40

Вриједности варијабли комплетне крвне слике, диференцијалне крвне слике и Ц-реактивног протеина прије и после прогресије болести, за све испитанике укупно, приказане су у табели 16.

Табела 16. Вриједности варијабли крвне слике и Ц-реактивног протеина прије и после прогресије болести

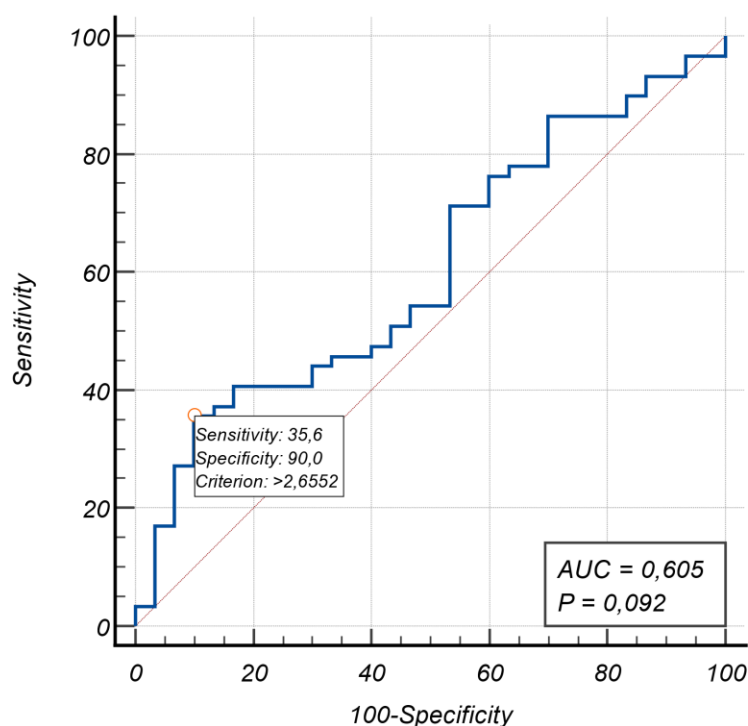
<b>Варијабле (укупно)</b>	<b><i>n</i></b>	<b>ас</b>	<b>сд</b>	<b>мед</b>	<b>мин</b>	<b>макс</b>
Леукоцити	89	6,58	2,98	5,84	2,46	18,54
Лимфоцити	89	1,65	0,75	1,56	0,36	3,56
Неутрофили	89	4,01	2,53	3,19	1,19	14,19
Моноцити	89	0,62	0,25	0,59	0,22	1,69
Еозинофили	89	0,08	0,08	0,06	0,00	0,44
Базофили	89	0,022	0,020	0,020	0,000	0,130
Еритроцити	89	3,88	0,48	3,84	2,84	5,00
Хемоглобин	89	114,42	12,93	116,00	85,00	145,00
Хематокрит	89	0,34	0,04	0,35	0,25	0,42
Тромбоцити	89	216,99	83,00	204,00	68,00	440,00
ЦРП	89	30,79	44,39	10,35	0,70	203,00
МПВ	89	9,96	0,91	9,90	8,30	13,40

У табели 17. наведене су вриједности хематолошких прогностичких биомаркера прије прогресије болести.

Табела 17. Вриједности хематолошких прогностичких биомаркера прије прогресије болести

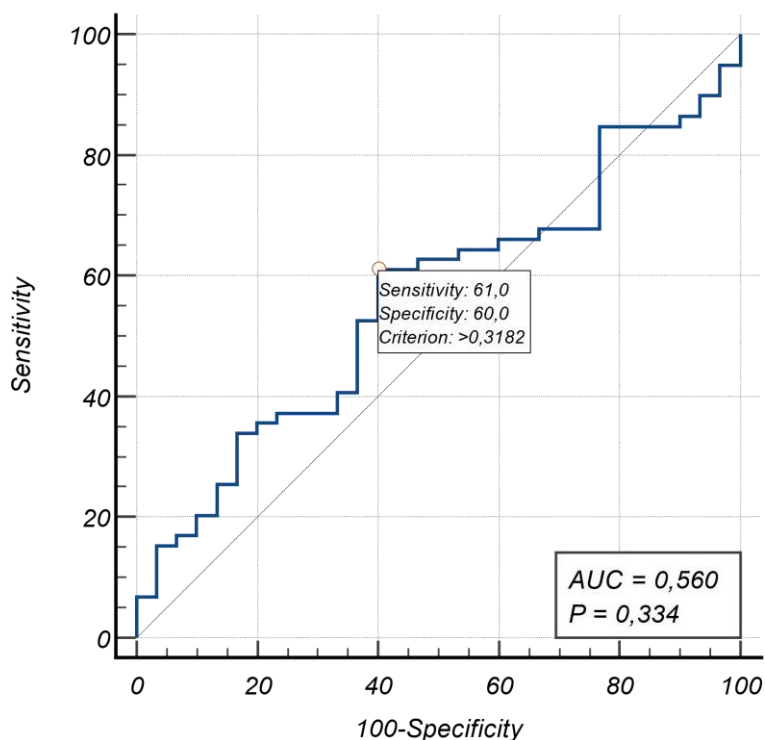
Биомаркери (пре)	<i>n</i>	ас	сд	мед	мин	Макс
НЛР	89	3,18	3,66	1,98	0,53	21,69
МЛР	89	0,45	0,32	0,34	0,14	1,67
ПВР	89	22,78	9,67	21,24	5,00	49,65
ПЛР	89	173,10	137,96	115,10	36,74	775,00
ЛЦР	89	4035,98	5735,26	1263,57	49,21	31700,00

Медијана вриједности НЛР свих испитаника у истраживању, прије прогресије болести, износила је 1,98 (опсег, 0,53-21,69). Оцјене тачности НЛР у дискриминативности ОС приказане су на слици 8.



Слика 8. Оцјене тачности НЛР у дискриминативности ОС износе: сензитивност = 36,5% и специфичност = 90,0%. Оптимална вриједност прага износи >2,66. Површина испод криве износи 60,5% ( $p=0,092$ ).

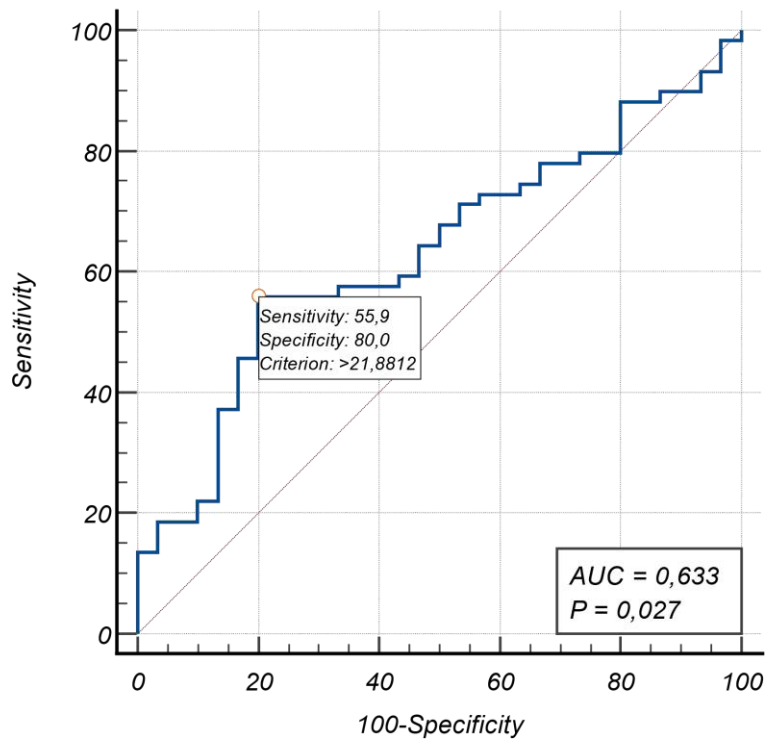
Медијана вриједности МЛР свих испитника у истраживању прије прогресије болести износила је 0,34 (опсег 0,14-1,67). Оцјене тачности МЛР у дискримитивности ОС приказане су на слици 9.



Слика 9. Оцјене тачности МЛР у дискримитивности ОС износе: сензитивност = 61,0% и специфичност = 60,0%. Оптимална вриједност прага износи >0,32. Површина испод криве износи 56,0% ( $p=0,334$ ).

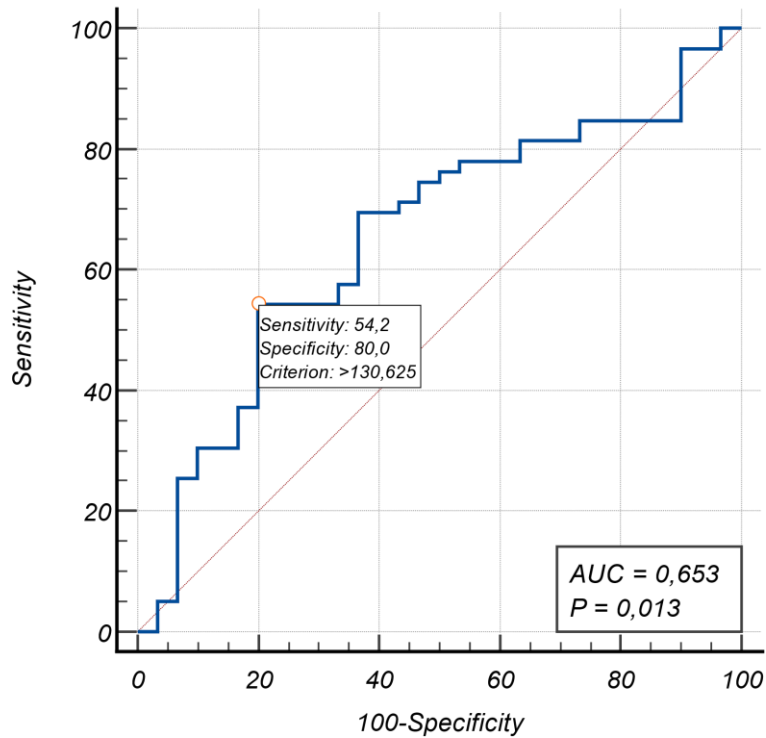
Медијана вриједности ПВР свих испитаика у истраживању износила је 21,24 (опсег, 5,00-49,65). Оцјене тачности ПВР у дискримитивности ОС приказане су на слици 10.





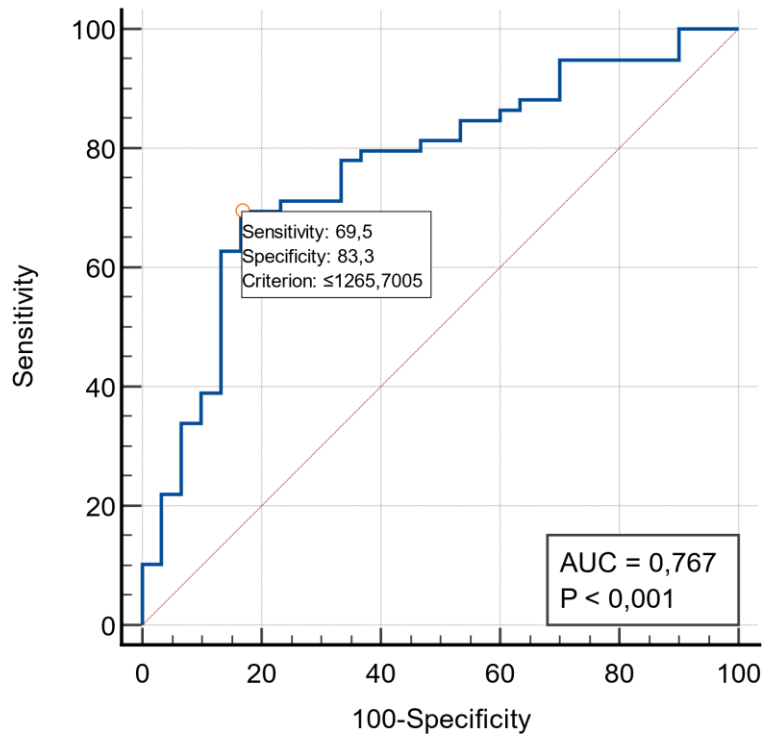
Слика 10. Оцјене тачности ПВР у дискриминативности ОС износе: сензитивност = 55,9% и специфичност = 80,0%. Оптимална вриједност прага износи >21,88. Површина испод криве износи 63,3% ( $p=0,027$ ).

Медијана вриједности ПЛР свих испитаника у истраживању износила је 115,10 (опсег, 36,74-775,00). Оцјене тачности ПЛР у дискримитивности ОС приказане су на слици 11.



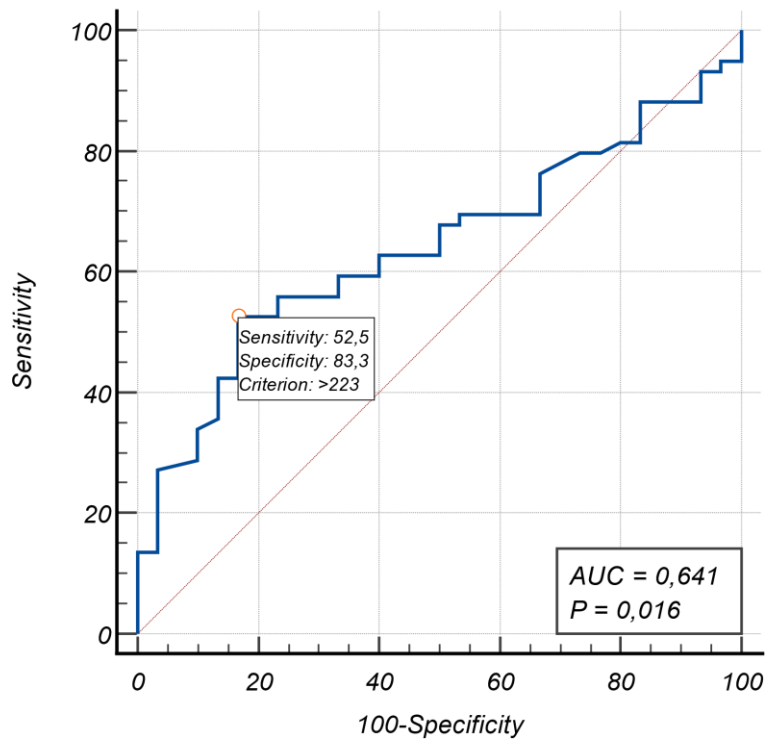
Слика 11. Оцјене тачности ПЛР у дискриминативности ОС износе: сензитивност = 54,2% и специфичност = 80,0%. Оптимална вриједност прага износи >130,63. Површина испод криве износи 65,3% ( $p=0,013$ ).

Медијана вриједности ЛЦР свих испитаника у истраживању износила је 1263,57 (опсег, 49,21-31700,0). Оцјене тачности ЛЦР у дискримитивности ОС приказане су на слици 12.



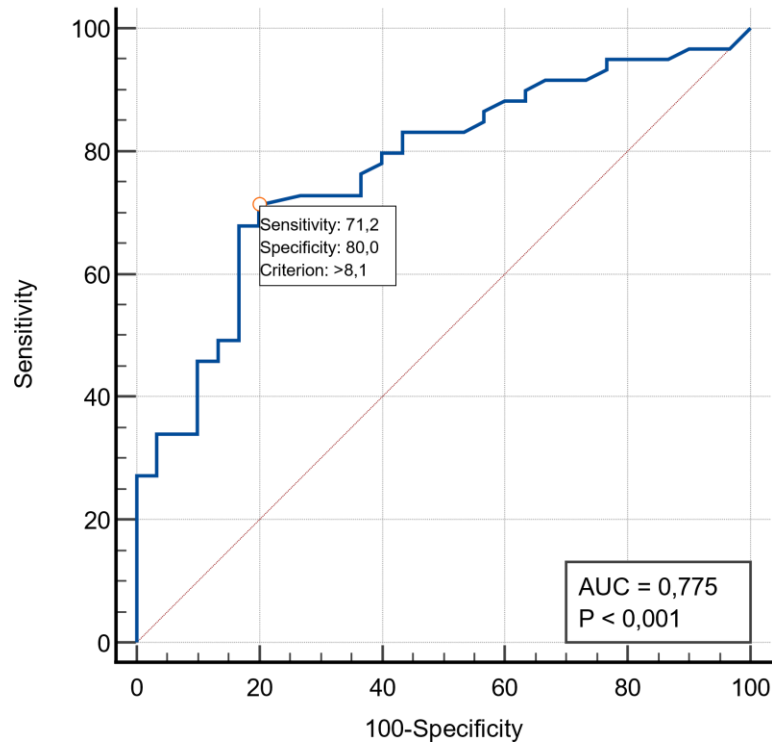
Слика 12. Оцјене тачности ЛЦР у дискриминативности ОС износе: сензитивност = 69,5% и специфичност = 83,3%. Оптимална вриједност прага износи <math>\leq 1265,70</math>. Површина испод криве износи 76,7% ( $p < 0,001$ ).

На слици 13. приказане су оцјене тачности тромбоцита у дискриминативности ОС прије прогресије болести.



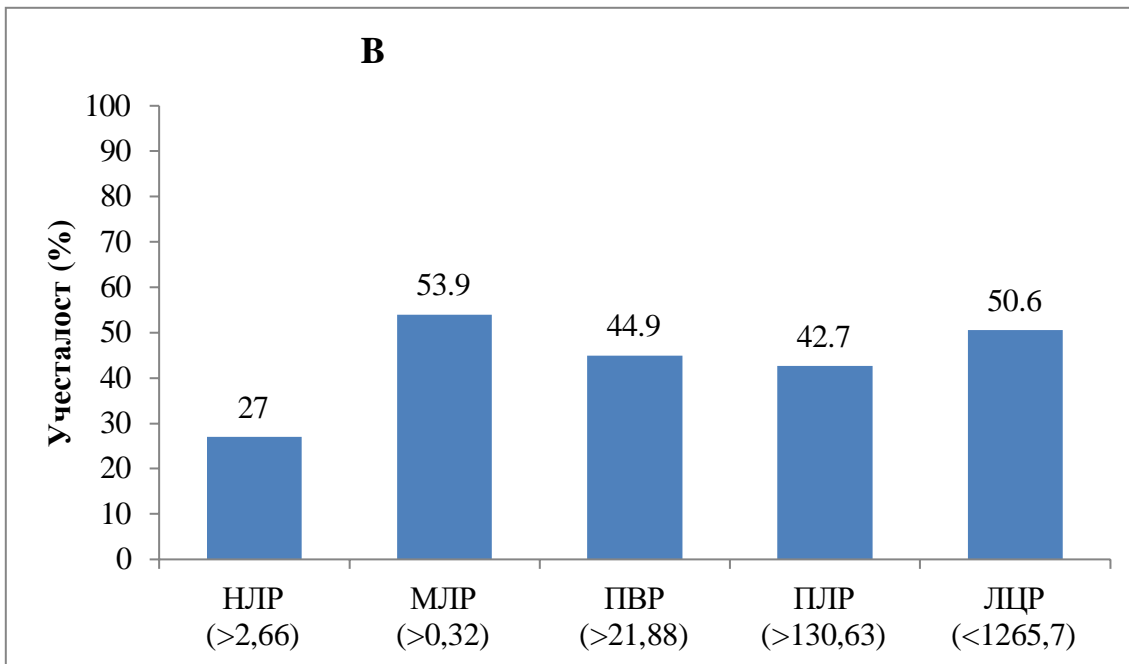
Слика 13. Оцјене тачности тромбоцита у дискриминативности ОС износе: сензитивност = 52,5% и специфичност = 83,3%. Оптимална вриједност прага износи >223. Површина испод криве износи 64,1% ( $p=0,016$ ).

На слици 14. приказане су оцјене тачности ЦРП у дискриминативности ОС прије прогресије болести.



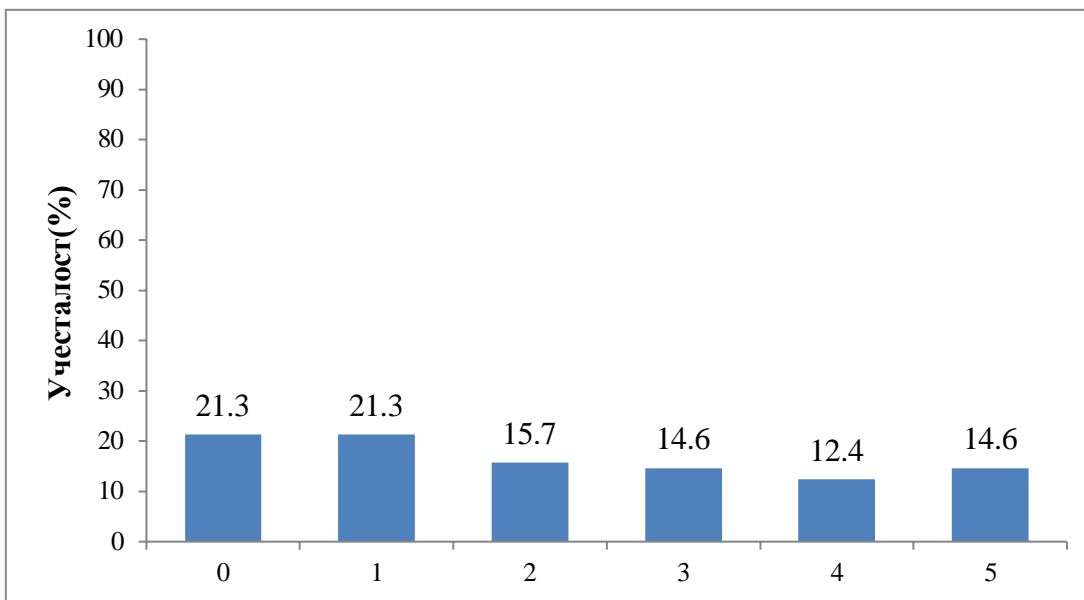
Слика 14. Оцјене тачности ЦРП у дискриминативности ОС износе: сензитивност = 71,2% и специфичност = 80,0%. Оптимална вриједност прага износи >8,1. Површина испод криве износи 77,5% ( $p < 0,001$ ).

Испитаници у истраживању од испитиваних биомаркера најчешће су за дискриминативност ОС имали МЈР (>32)(53,9%). На слици 15. приказана је структура испитаника према биомаркерима у односу на граничне вриједности.



Слика 15. Структура испитаника према биомаркерима у односу на граничне вриједности

Испитаници у истраживању су у односу на скор биомаркера изнад или испод граничне вриједности најчешће имали 0 или 1 биомаркер (по 21,3%) (слика 16).



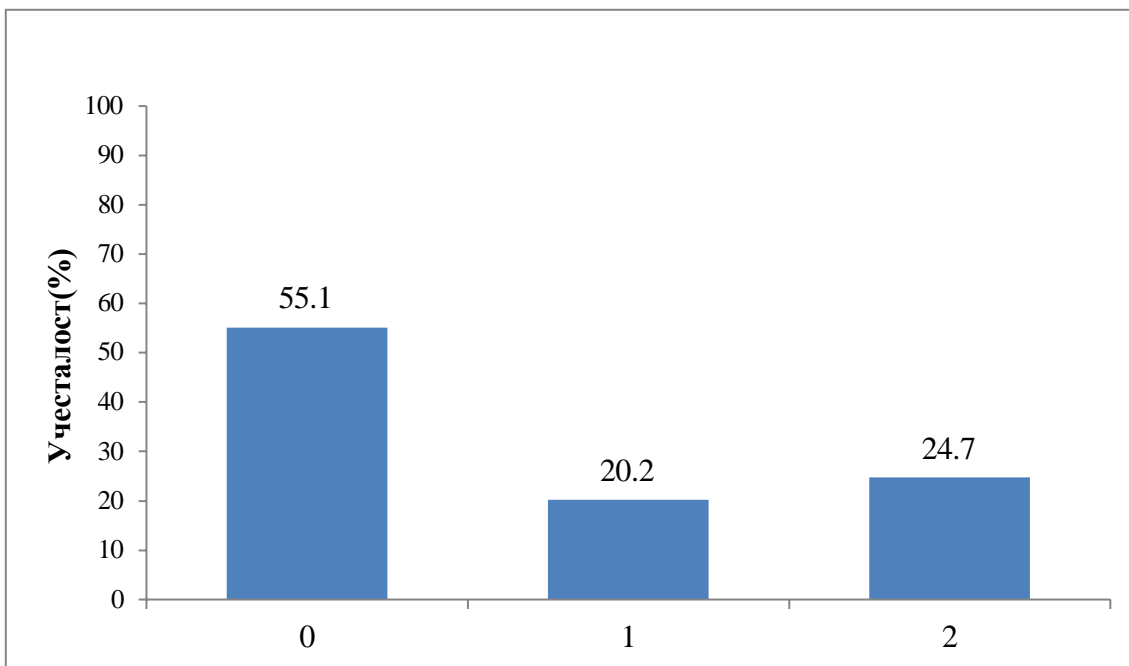
Слика 16. Структура испитаника у односу на скор биомаркера изнад или испод граничне вриједности

Испитаници у истраживању су у односу на скор биомаркера изнад или испод граничних вриједности најчешће имали 2+3 биомаркера (табела 18).

Табела 18. Структура испитаника у односу на скор биомаркера

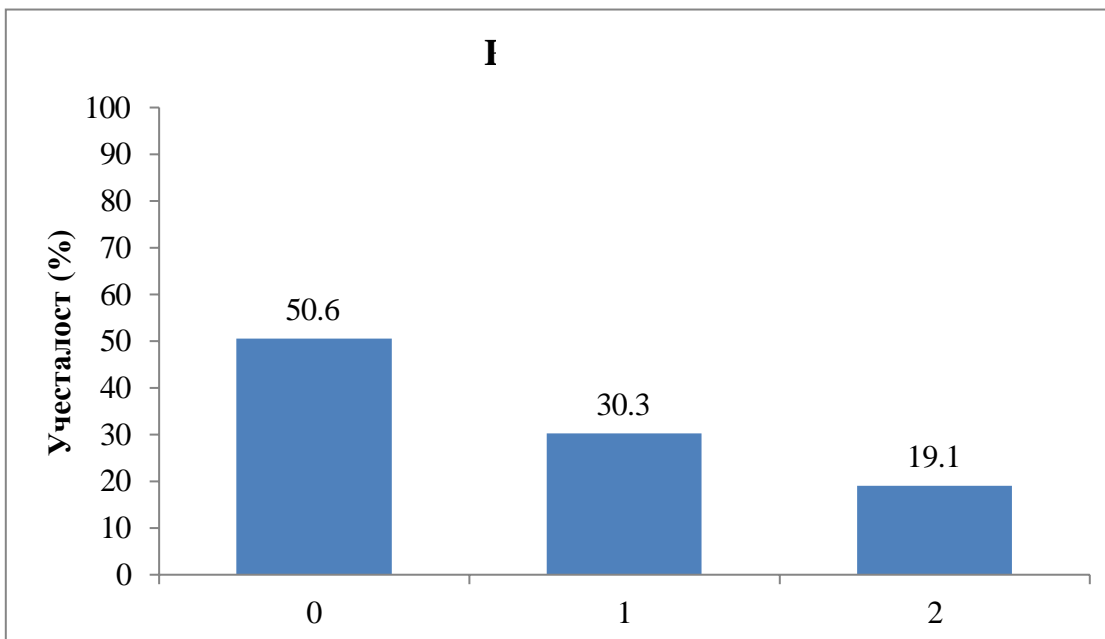
Биомаркери скор	<i>n</i>	%
0	19	21,3
1	19	21,3
2+3	27	30,3
4+5	24	27,0
Укупно	89	100,0

Испитаници у истраживању од испитиваних биомаркера најчешће су као однос НЛР-ПЛР имали 0 49 (55,1%), приказано на слици 17.



Слика 17. Структура испитаника према односу НЛР-ПЛР

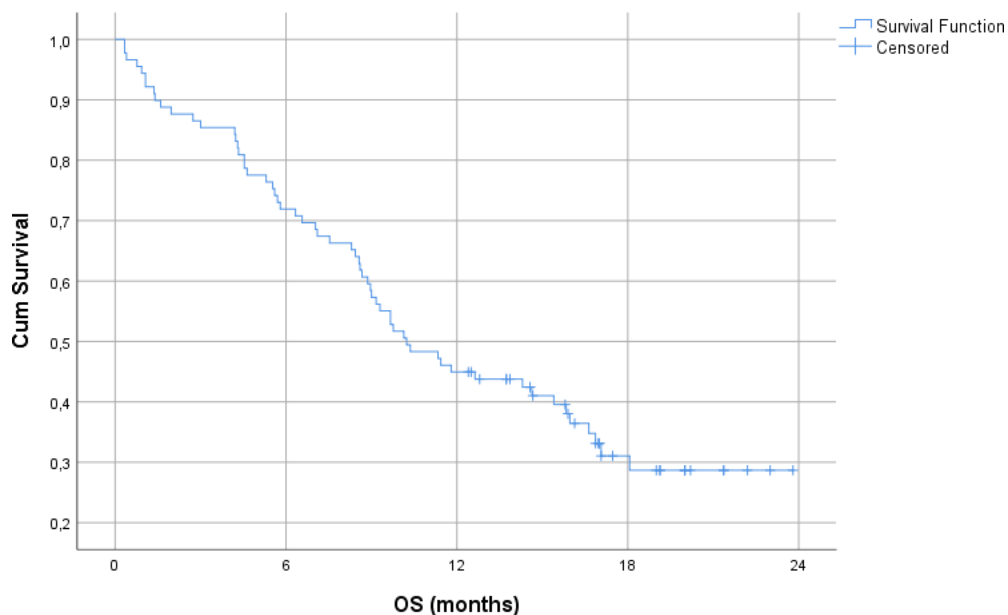
Испитаници у истраживању од испитиваних биомаркера најчешће су као однос ПЛТ-НЛР имали 0 45(50,6%), приказано на слици 18.



Слика 18. Структура испитаника према односу ПЛТ-НЛР

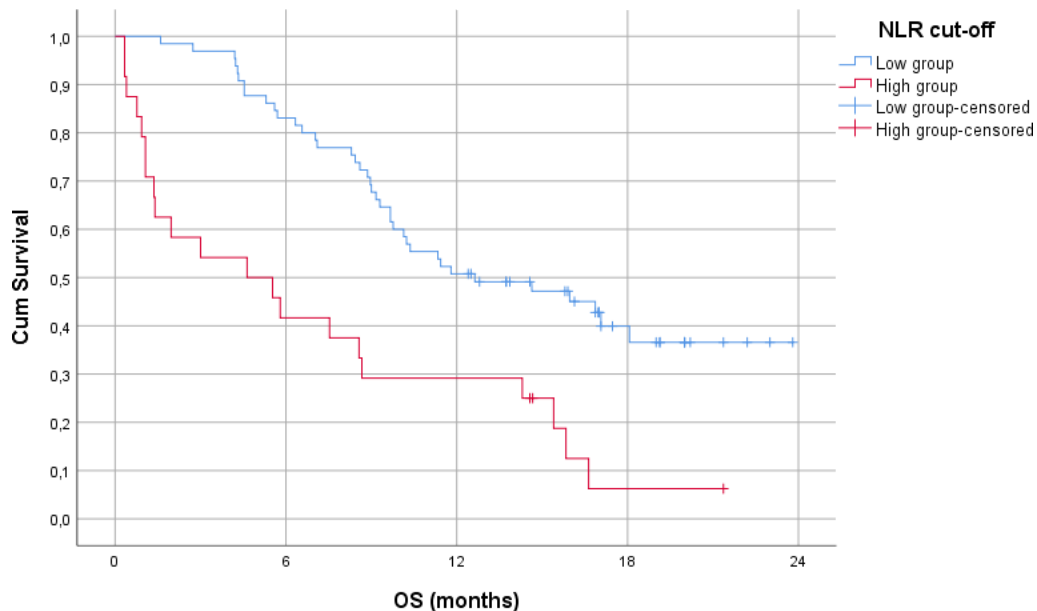


Медијана преживљавања свих испитаника у истраживању износила је 10,2 мјесеци (95% CI 7,7-12,8) (слика 19.)



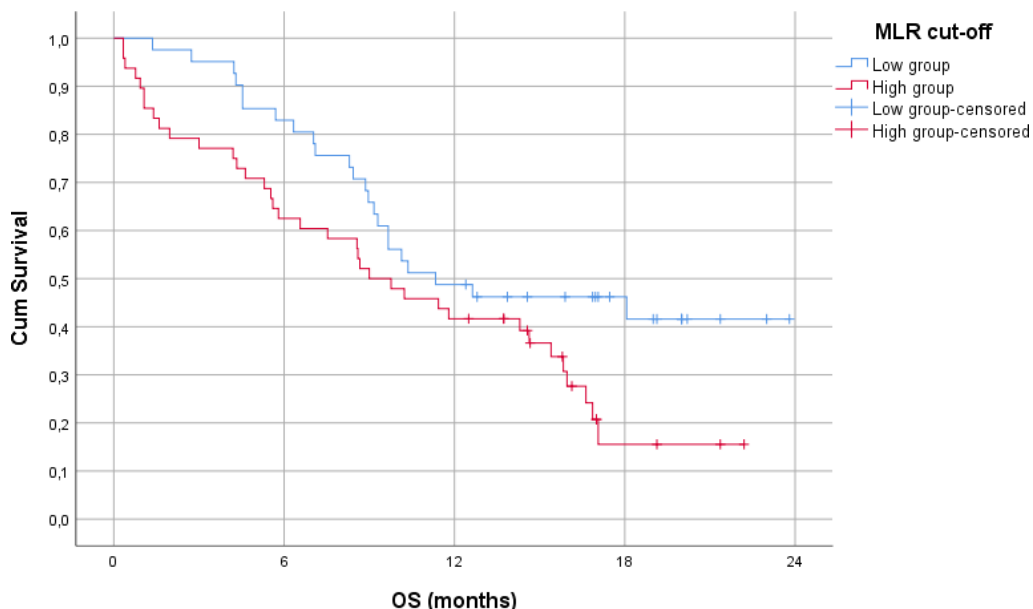
Слика 19. Медијана ОС свих испитаника

У односу на НЛР граничну вриједност ( $>2,66$ ) медијана преживљавања испитаника групе са вриједностима једнаким или испод граничне вриједности износила је 12,6 мјесеци (95% CI 6,4-18,9), док је код испитаника групе изнад граничне вриједности износила 4,6 мјесеци (95% CI 0,03-9,2). Постоји статистички значајна разлика у дужини преживљавања у односу на НЛР граничну вриједност (хи-квадрат=15,672;  $p<0,001$ ) (слика 20).



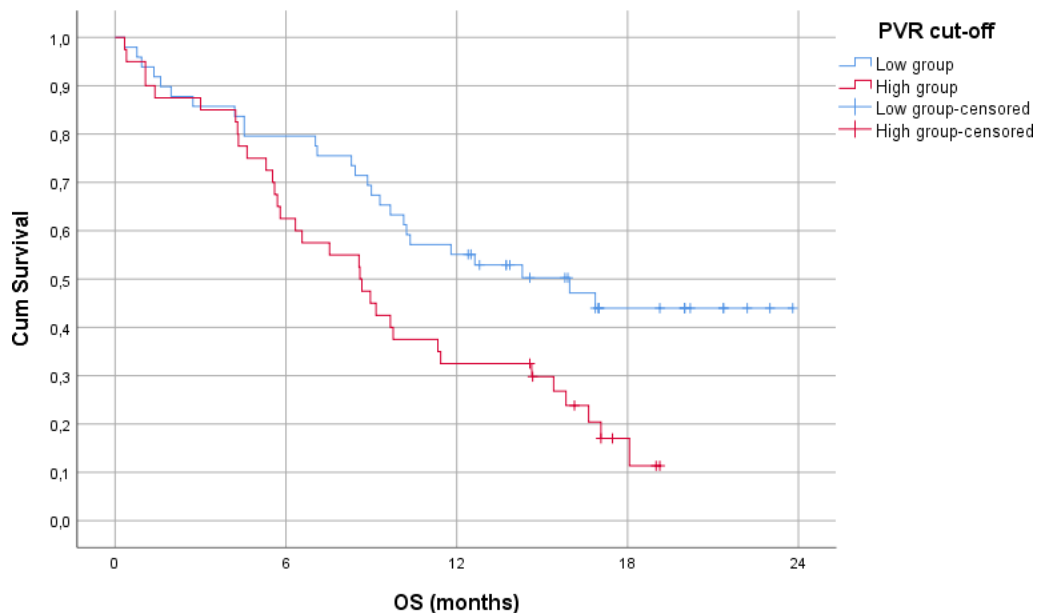
Слика 20. ОС у односу на НЛР вриједност

У односу на МЛР граничну вриједност ( $>0,32$ ) медијана преживљавања испитаника са вриједностима једнаким или испод граничне износила је 11,3 мјесеци (95% CI 2,5-20,2), док је код испитаника групе изнад граничне вриједности износила 9,0 мјесеци (95% CI 5,8-12,2). Постоји статистички значајна разлика у дужини преживљавања у односу на МЛР граничну вриједност (хи-квадрат=4,237;  $p=0,040$ ) (Слика 21).



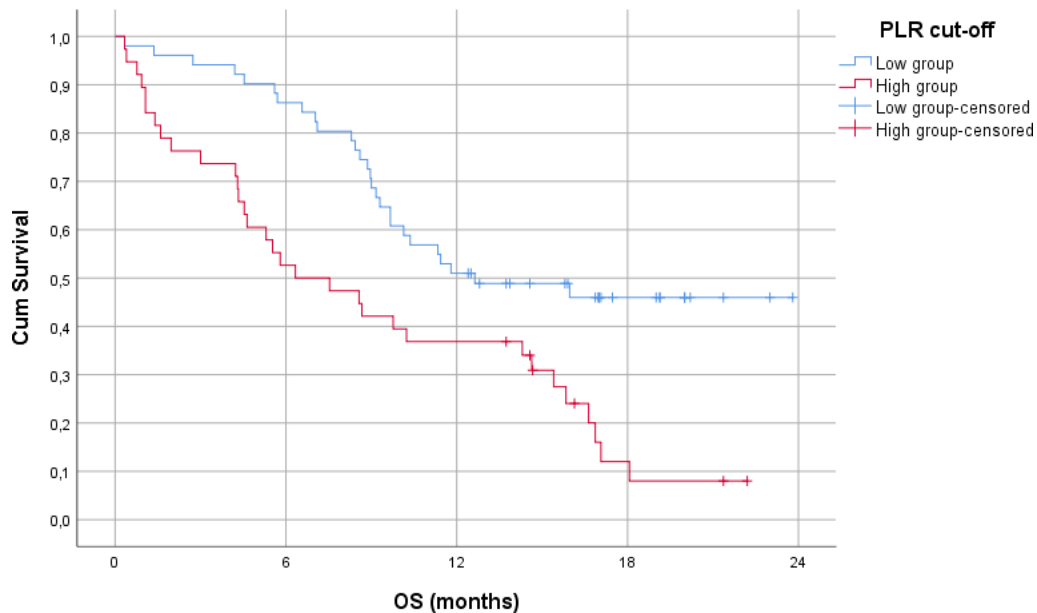
Слика 21. ОС у односу на МЛР вриједност

У односу на ПВР граничну вриједност ( $>21,88$ ) медијана преживљавања испитаника групе са вриједностима једнаким или мањим у односу на граничну вриједност износила је 16,0 мјесеци (95% CI 9,3-22,6), док је код испитаника групе са вриједности већом од граничне износила 8,6 мјесеци (95% CI 6,4-10,8). Постоји статистички значајна разлика у дужини преживљавања у односу на ПВР граничну вриједност ( $\chi^2=7,327$ ;  $p=0,007$ ) (слика 22).



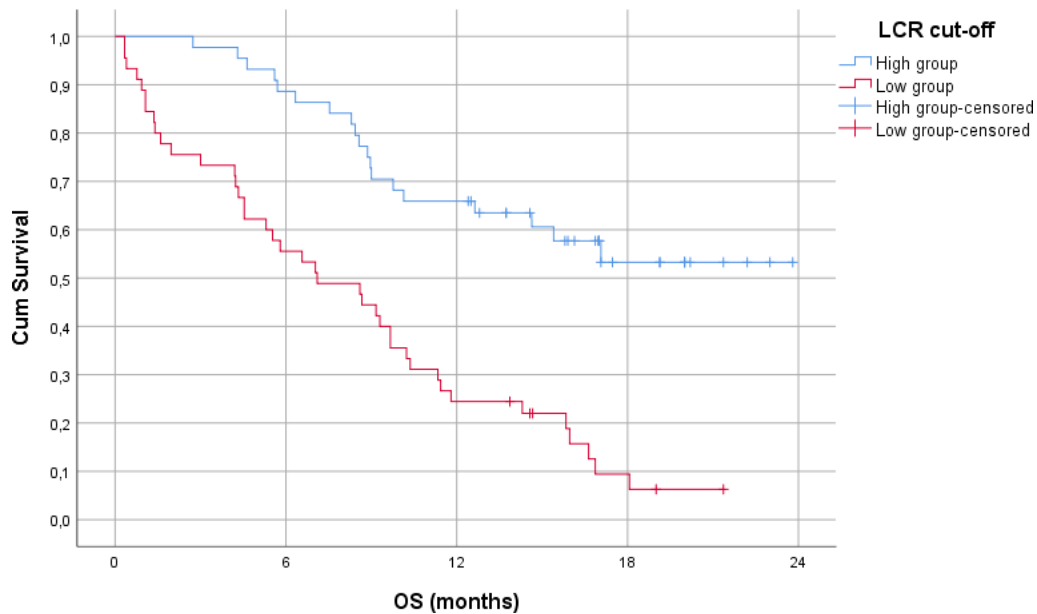
Слика 22. ОС у односу на ПВР вриједност

У односу на ПЛР граничну вриједност (>130,63) процијењена аритметичка средина преживљавања испитаника ниске групе (вриједности мање или једнаке у односу на граничну) износила је 15,4 мјесеци (95% CI 13,1-17,7), док је код испитаника високе групе износила 9,2 мјесеци (95% CI 6,9-11,4). Постоји статистички значајна разлика у дужини преживљавања у односу на ПЛР граничну вриједност (хи-квадрат=11,062;  $p=0,001$ ) (слика 23).



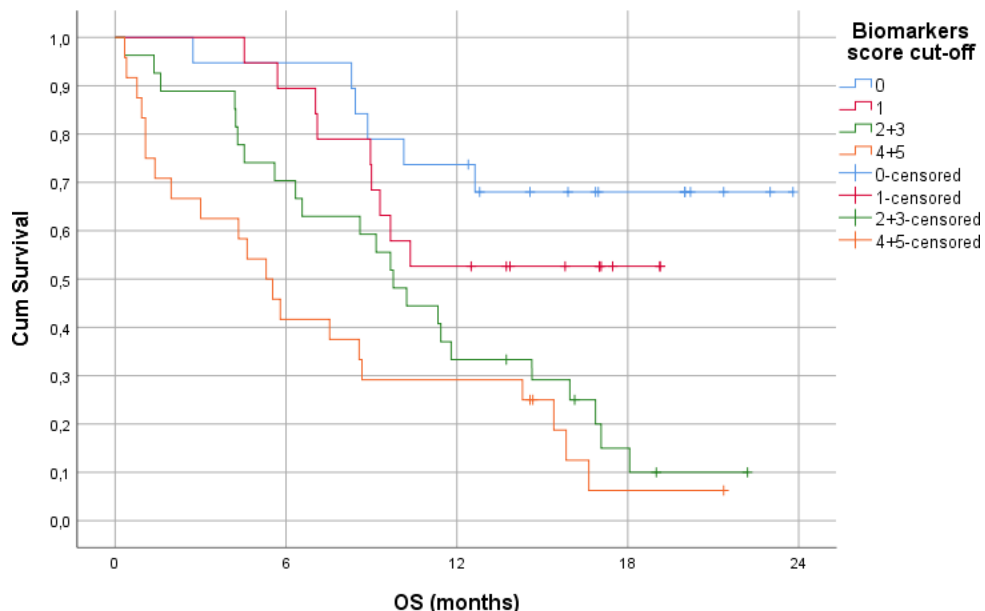
Слика 23. ОС у односу на ПЛР вриједност

У односу на ЛЦР граничну вриједност (<1265,7) процијењена аритметичка средина преживљавања испитаника ниске групе износила је 8,4 мјесеци (95% CI 6,5-10,2), док је код испитаника високе групе (вриједности веће или једнаке у односу на граничну) износила 17,1 мјесеци (95% CI 14,7-19,4). Постоји статистички значајна разлика у дужини преживљавања у односу на ЛЦР граничну вриједност (хи-квадрат=23,235;  $p<0,001$ ) (слика 24).



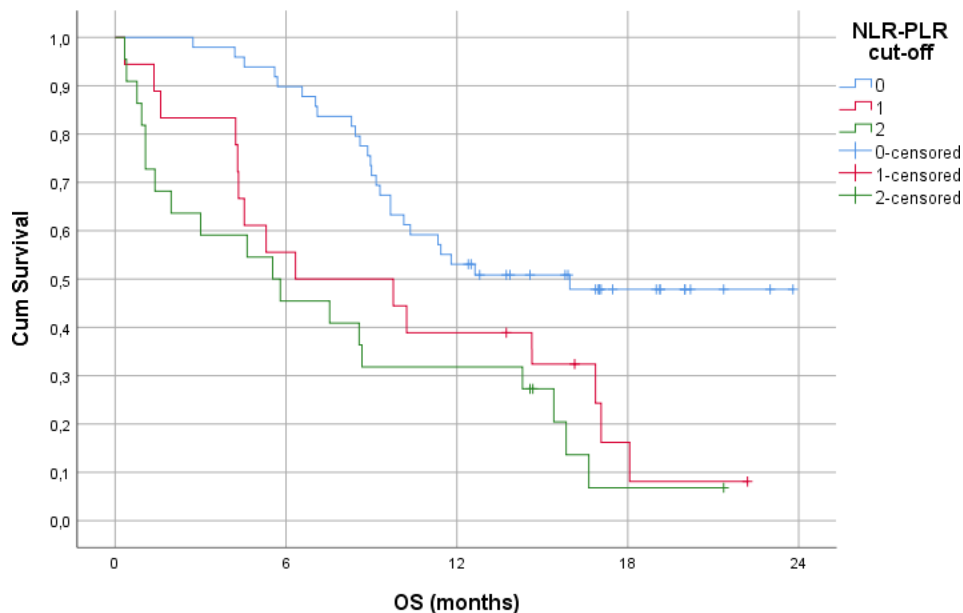
Слика 24. ОС у односу на ЛЦР вриједност

У односу на скор граничне вриједности биомаркера процијењена аритметичка средина преживљавања испитаника без биомаркера износила је 18,9 мјесеци (95% CI 15,6-22,2), код испитаника са једним биомаркером износила је 13,8 мјесеци (95% CI 11,3-16,4), код испитаника са 2 или 3 биомаркера износила је 10,6 мјесеци (95% CI 8,2-13,0), док је код испитаника са 4 или 5 биомаркера износила 7,5 мјесеци (95% CI 4,8-10,1). Постоји статистички значајна разлика у дужини преживљавања у односу на скор граничне вриједности биомаркера (хи-квадрат=23,831;  $p < 0,001$ ) (слика 25).



Слика 25. ОС у односу на скор граничне вриједности биомаркера

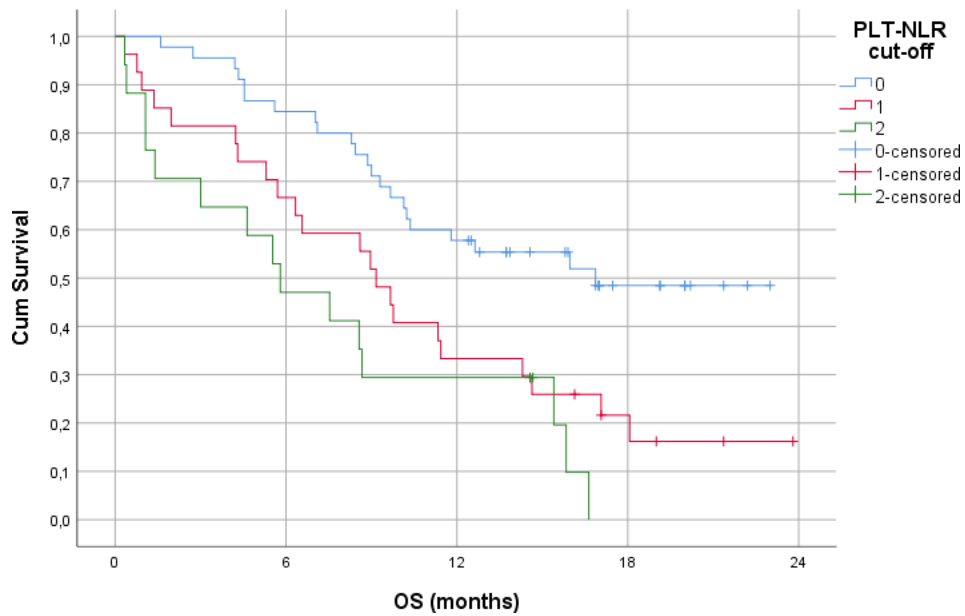
У односу НЛР-ПЛР граничну вриједност процијењена аритметичка средина преживљавања испитаника без биомаркера износила је 16,0 мјесеци (95% CI 13,8-18,2), код испитаника са једним било којим биомаркером износила је 9,9 мјесеци (95% CI 6,6-13,1), док је код испитаника са сва три биомаркера износила 7,7 мјесеци (95% CI 4,8-10,6). Постоји статистички значајна разлика у дужини преживљавања у односу на НЛР-ПЛР граничну вриједност биомаркера (хи-квадрат=16,230;  $p < 0,001$ ) (слика 26).



Слика 26. ОС у односу на скор граничне вриједности НЛР-ПЛР биомаркера

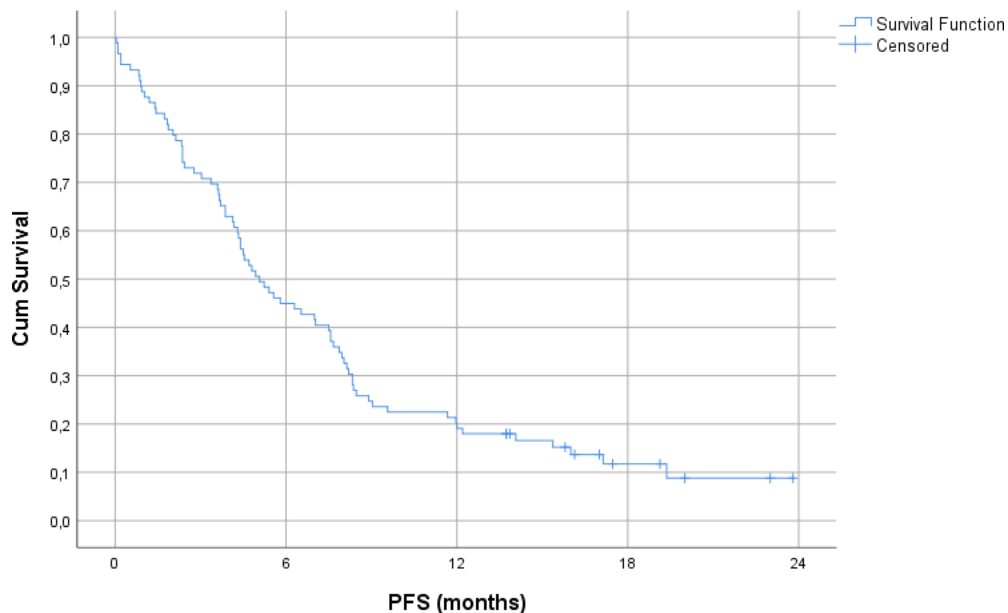
У односу ПЛТ-НЛР граничну вриједност процијењена аритметичка средина преживљавања испитаника без биомаркера износила је 15,6 мјесеци (95% CI 13,4-17,9), код испитаника са једним било којим биомаркером износила је 10,6 мјесеци (95% CI 7,7-13,5), док је код испитаника са сва три биомаркера износила 7,5 мјесеци (95% CI 4,5-10,5). Постоји статистички значајна разлика у дужини преживљавања у односу на ПЛТ-НЛР граничну вриједност биомаркера (хи-квадрат=15,175;  $p=0,001$ ) (Слика 27).





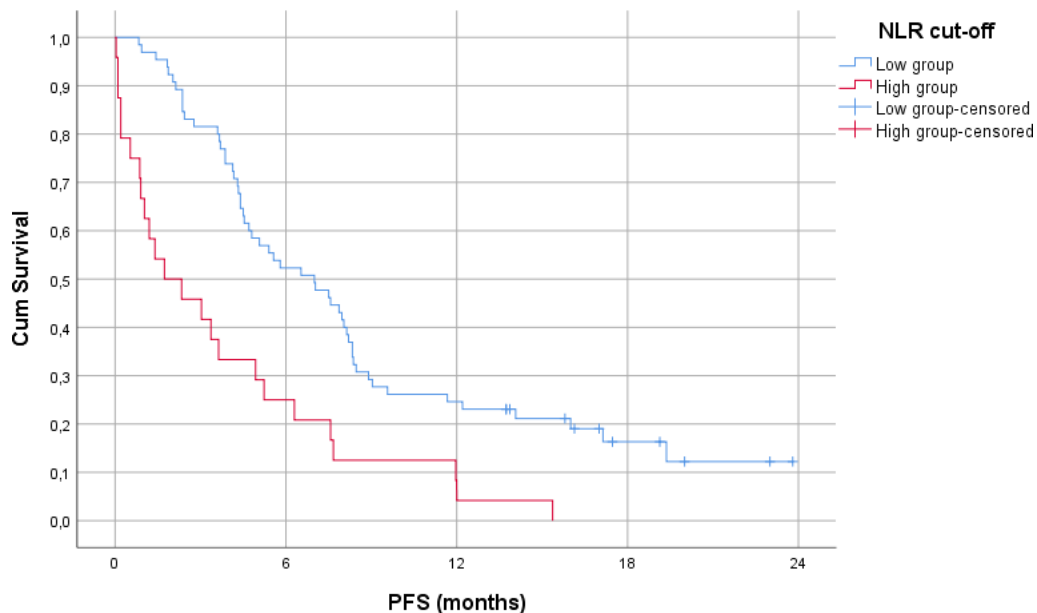
Слика 27. ОС у односу на скор граничне вриједности ПЛТ-НЛР биомаркера

Медијана ПФС свих испитаника у истраживању износила је 5,1 мјесеци (95% CI 3,7-6,4) (слика 28).



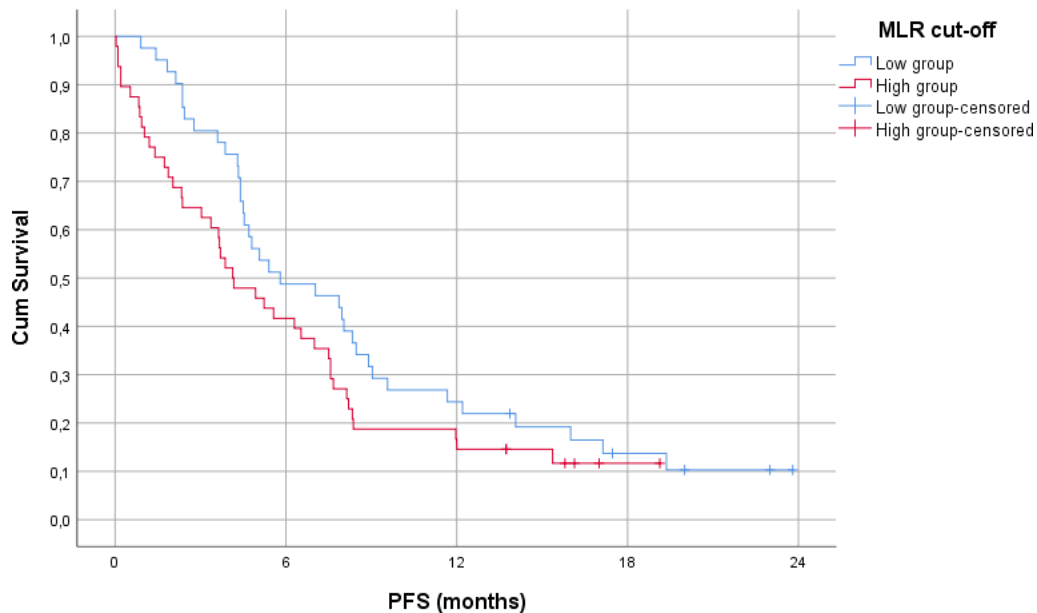
Слика 28. Медијана ПФС свих испитаника

У односу на НЛР граничну вриједност ( $>2,66$ ) медијана ПФС испитаника ниске групе (вриједности мање или једнаке у односу на граничну вриједност) износила је 7,0 мјесеци (95% CI 4,6-9,4), док је код испитаника високе групе (вриједности веће у односу на граничну вриједност) износила 1,7 мјесеци (95% CI 0,0-3,9). Постоји статистички значајна разлика у дужини ПФС у односу на НЛР граничну вриједност (хи-квадрат=15,704;  $p<0,001$ ) (слика 29).



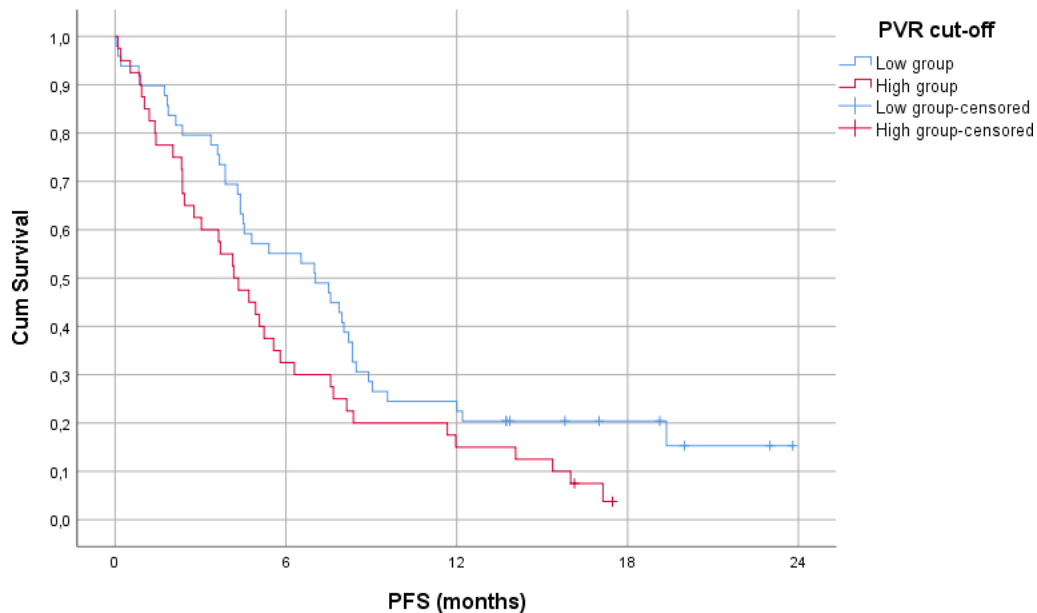
Слика 29. ПФС у односу на НЛР вриједност

У односу на МЛР граничну вриједност (>0,32) медијана ПФС испитаника ниске групе (вриједности мање или једнаке у односу на граничну вриједност) износила је 5,8 мјесеци (95% CI 2,0-9,6), док је код испитаника високе групе (вриједности веће у односу на граничну вриједност) износила 4,1 мјесеци (95% CI 2,4-5,9). Не постоји статистички значајна разлика у дужини ПФС у односу на МЛР граничну вриједност (хи-квадрат=2,456;  $p=0,117$ ) (Слика 30).



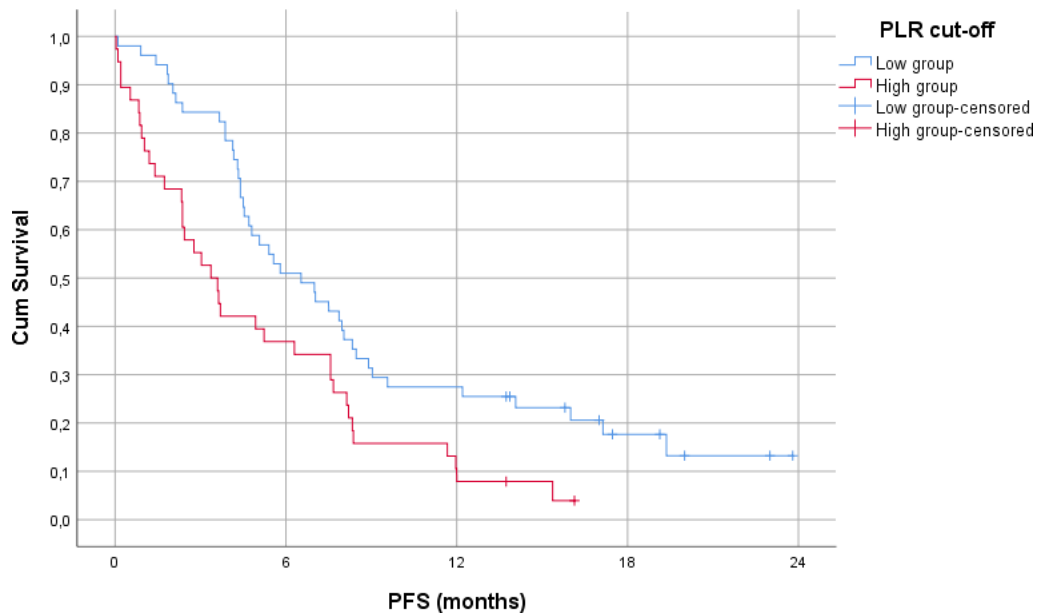
Слика 30. ПФС у односу на МЛР вриједност

У односу на ПВР граничну вриједност ( $>21,88$ ) медијана ПФС испитаника ниске групе (вриједности мање или једнаке у односу на граничну вриједност ) износила је 7,0 мјесеци (95% CI 4,1-10,0), док је код испитаника високе групе (вриједности веће у односу на граничну вриједност) износила 4,2 мјесеци (95% CI 2,6-5,7). Постоји статистички значајна разлика у дужини ПФС у односу на ПВР граничну вриједност (хи-квадрат=3,881;  $p=0,049$ ) (слика 31).



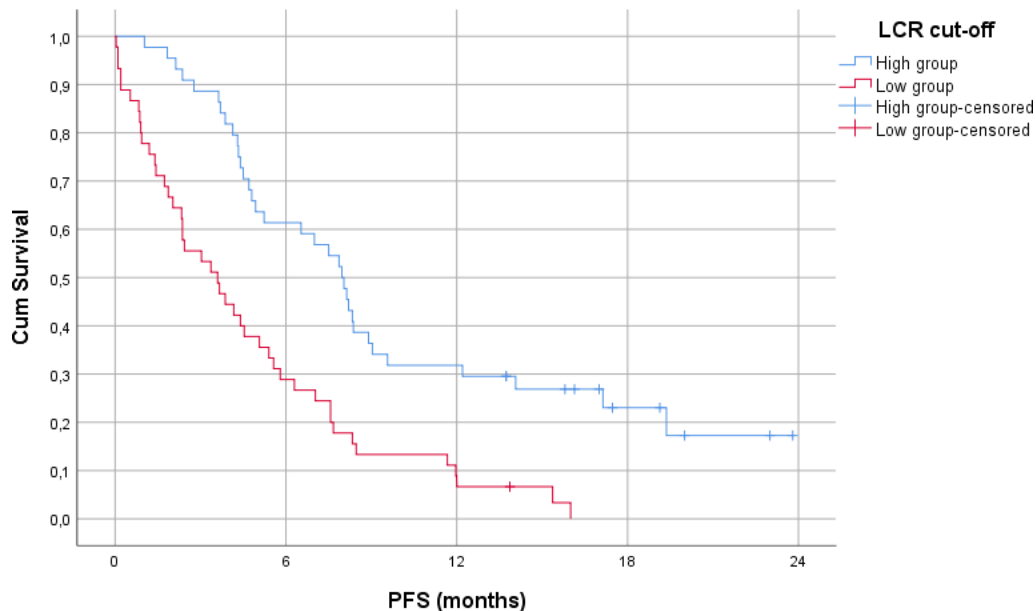
Слика 31. ПФС у односу на ПВР вриједност

У односу на ПЛР граничну вриједност медијана ( $>130,63$ ) ПФС испитаника ниске групе (вриједности мање или једнаке у односу на граничну вриједност) износила је 6,5 мјесеци (95% CI 4,1-9,0), док је код испитаника високе групе (вриједности веће у односу на граничну вриједност) износила 3,4 мјесеци (95% CI 2,1-4,7). Постоји статистички значајна разлика у дужини ПФС у односу на ПЛР граничну вриједност (хи-квадрат=7,738;  $p=0,005$ ) (слика 32).



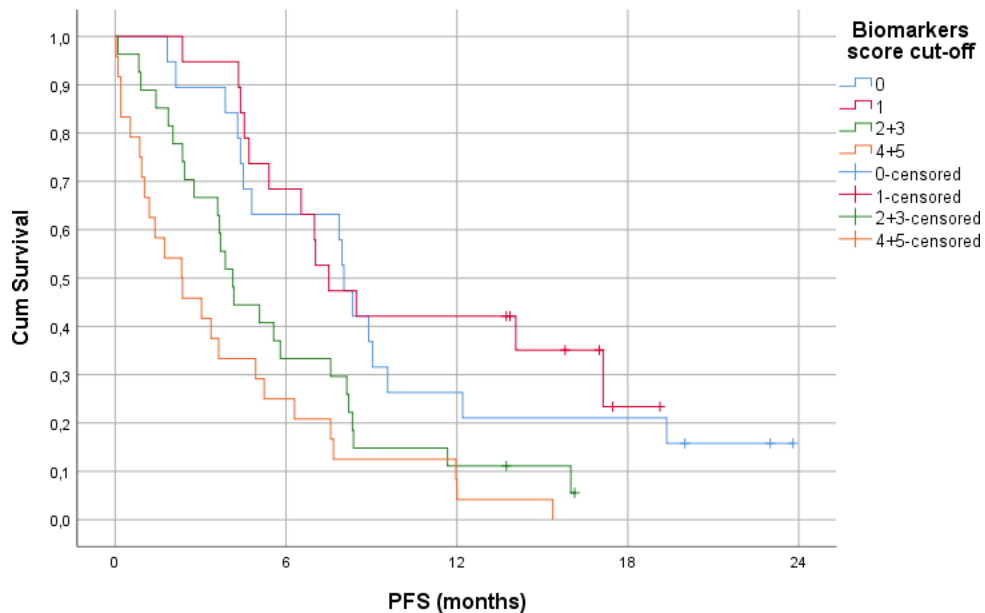
Слика 32. ПФС у односу на ПЛР вриједност

У односу на ЛЦР граничну вриједност (<1265,7) медијана ПФС испитаника ниске групе (вриједности мање у односу на граничну вриједност) износила је 3,6 мјесеци (95% CI 1,7-5,5), док је код испитаника високе групе (вриједности веће или једнаке у односу на граничну вриједност) износила 8,0 мјесеци (95% CI 6,7-9,3). Постоји статистички значајна разлика у дужини ПФС у односу на ЛЦР граничну вриједност (хи-квадрат=17,220;  $p < 0,001$ ) (слика 33).



Слика 33. ПФС у односу на ЛЦР вриједност

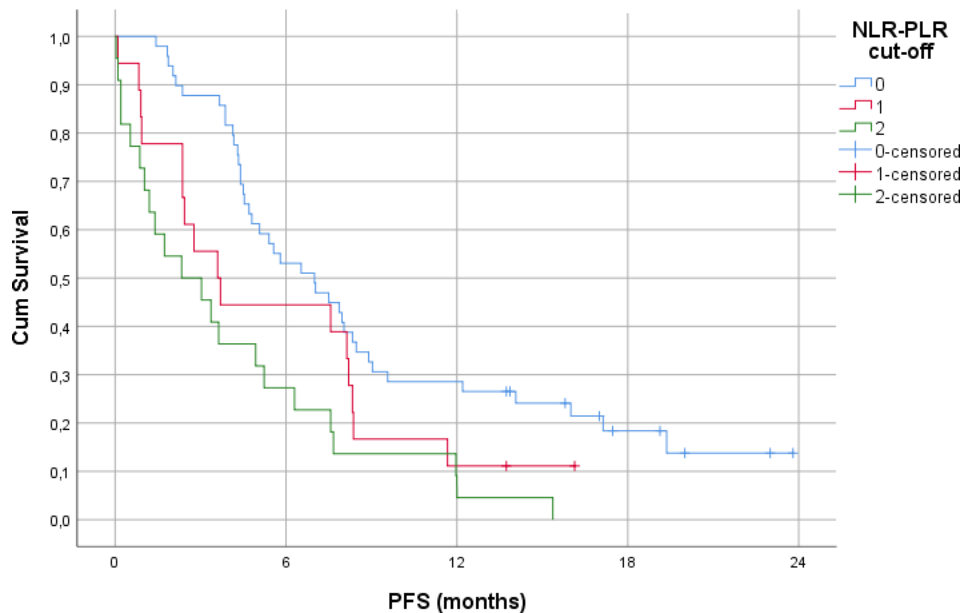
У односу на скор граничну вриједност биомаркера медијана ПФС испитаника без биомаркера износила је 8,0 мјесеци (95% CI 7,4-8,7), код испитаника са једним биомаркером износила је 7,5 мјесеци (95% CI 5,4-9,6), код испитаника са 2 или 3 биомаркера износила је 4,1 месеци (95% CI 3,3-4,9), док је код испитаника са 4 или 5 биомаркера износила 2,3 мјесеци (95% CI 0,4-4,3). Постоји статистички значајна разлика у дужини ПФС у односу на скор граничне вриједности биомаркера (хи-квадрат=21,441;  $p < 0,001$ ) (слика 34).



Слика 34. ПФС у односу на скор граничне вриједности биомаркера

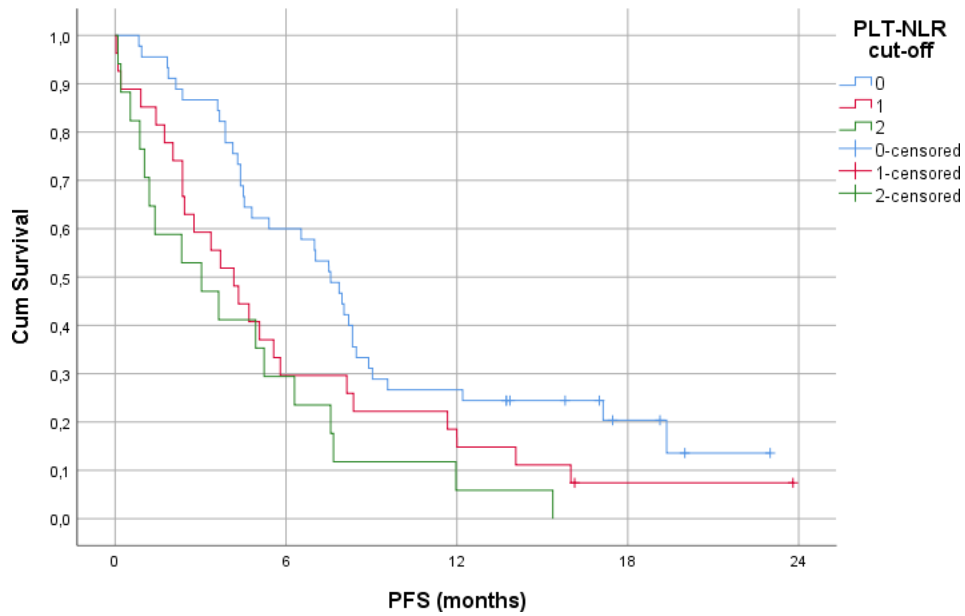
У односу НЛР-ПЛР граничну вриједност медијана ПФС испитаника без биомаркера износила је 7,0 мјесеци (95% CI 4,3-9,7), код испитаника са једним било којим биомаркером износила је 3,6 мјесеци (95% CI 1,7-5,5), док је код испитаника са сва три биомаркера износила 2,3 мјесеци (95% CI 0,07-4,6). Постоји статистички значајна разлика у дужини ПФС у односу на НЛР-ПЛР граничну вриједност биомаркера ( $\chi^2=13,689$ ;  $p=0,001$ ) (слика 35).





Слика 35. ПФС у односу на скор граничне вриједности НЛР-ПЛР биомаркера

У односу ПЛТ-НЛР гранична вриједност медијана ПФС испитаника без биомаркера износила је 7,6 мјесеци (95% CI 6,3-8,8), код испитаника са једним било којим биомаркером износила је 4,2 мјесеци (95% CI 2,5-5,8), док је код испитаника са сва три биомаркера износила 3,0 мјесеци (95% CI 0,03-6,0). Постоји статистички значајна разлика у дужини ПФС у односу на ПЛТ-НЛР граничну вриједност биомаркера (хи-квадрат=10,927;  $p=0,004$ ) (слика 36).



Слика 36. ПФС у односу на скор граничне вриједности ПЛТ-НЛР биомаркера

Униваријантни Соx регресиони модели са смртним исходом као зависном варијаблом приказан је у табели 19.

Табела 19. Униваријантни Сох регресиони модели са смртним исходом

Независна варијабла	В	р	HR	95% интервал повјерења	
				доња граница	горња граница
Старост (године)	-0,001	0,951	1,00	0,97	1,03
Пол (мушки / женски)	0,258	0,362	1,29	0,74	2,26
Коморбидитети	0,134	0,608	1,14	0,69	1,91
Локализација тумора					
дебело цријево и ректум	референтна категорија				
хепатобилијарни	0,898	0,023	2,69	1,14	6,32
једњак и жлудец	0,937	0,004	2,55	1,34	4,86
панкреас	1,372	<0,001	3,94	1,92	8,10
Иницијални клинички стадијум болести	0,099	0,806	1,10	0,50	2,44
Иницијални ЕЦОГ ПС	0,603	<0,001	1,83	1,30	2,56
ПХ градус	0,912	0,002	2,49	1,39	4,46
НЛР	1,042	<0,001	2,84	1,65	4,86
МЛР	0,546	0,042	1,73	1,02	2,93
ПВР	0,699	0,008	2,01	1,20	3,38
ПЛР	0,848	0,001	2,33	1,40	3,91
ЛЦР	1,278	<0,001	3,59	2,06	6,25
Биомаркери скор					
0	референтна категорија				
1	0,588	0,266	1,80	0,64	5,07
2+3	1,385	0,003	3,99	1,62	9,84
4+5	1,832	<0,001	6,24	2,50	15,62
НЛР-ПЛР					
0	референтна категорија				

1	0,813	0,013	2,26	1,19	4,28
2	1,137	<0,001	3,12	1,71	5,69
ПЛТ-НЛР					
0	референтна категорија				
1	0,775	0,010	2,17	1,20	3,93
2	1,213	<0,001	3,36	1,73	6,54

---

У мултиваријантни Сох регресиони модел укључене су оне варијабле које су у униваријантним моделима биле статистички значајне и скор биомаркера. Цијели модел са свим предикторима био је статистички значајан ( $p < 0,001$ ).

У мултиваријантном Сох регресионом моделу 1 варијабле које су повезане са повећаним хазардом за појаву смртог исхода су локализација тумора [хепатобилијарни ( $B=1,529$ ;  $p=0,003$ ) и панкреас ( $B=1,639$ ;  $p < 0,001$ ) у односу на локализацију у дебелом цријеву и ректуму као референтну категорију], виши степен иницијалног ЕЦОГ ( $B=0,623$   $p=0,004$ ), виши ПХ градус ( $B=1,210$ ;  $p=0,001$ ) и скор биомаркера [2+3 ( $B=1,462$ ;  $p=0,002$ ) и 4+5 ( $B=1,642$ ;  $p=0,001$ ) у односу на ни један позитиван биомаркер као референтну категорију] (табела 20).

Табела 20. Мултиваријантни Сох регресиони модел 1

Независна варијабла	В	р	HR	95% интервал повјерења	
				доња граница	горња граница
Локализација тумора					
дебело criјево и ректум	референтна категорија				
хепатобилијарни	1,529	0,003	4,62	1,69	12,60
једњак и желудац	0,380	0,312	1,46	0,70	3,06
панкреас	1,639	<0,001	5,15	2,29	11,60
Иницијални ЕЦОГ ПС	0,623	0,004	1,87	1,22	2,86
ПХ градус	1,210	0,001	3,35	1,65	6,83
Биомаркери скор					
0	референтна категорија				
1	0,424	0,451	1,53	0,51	4,61
2+3	1,462	0,002	4,32	1,70	10,94
4+5	1,642	0,001	5,16	1,88	14,22

У мултиваријантни Сох регресиони модел укључене су оне варијабле које су у униваријантним моделима биле статистички значајне и НЛР-ПЛР однос. Цијели модел са свим предикторима био је статистички значајан ( $p < 0,001$ ).

У мултиваријантном Сох регресионом моделу 2 варијабле које су повезане са повећаним хазардом за појаву смртог исхода су локализација тумора [хепатобилијарни ( $B=1,933$ ;  $p < 0,001$ ) и панкреас ( $B=1,584$ ;  $p < 0,001$ ) у односу на локализацију у дебелом цреву и ректуму као референтну категорију], виши степен иницијалног ЕЦОГ ( $B=0,608$   $p=0,003$ ), виши ПХ градус ( $B=1,250$ ;  $p=0,001$ ) и НЛР-ПЛР [1 ( $B=1,168$ ;  $p=0,002$ ) и 2 ( $B=1,034$ ;  $p=0,005$ ) у односу на ни један као референтну категорију] (табела 21).

Табела 21. Мултиваријантни Сох регресиони модел 2

Независна варијабла	B	p	HR	95% интервал повјерења	
				доња граница	орња граница
Локализација тумора					
дебело црево и ректум	референтна категорија				
хепатобилијарни	1,933	<0,001	6,91	2,47	19,32
једњак и желудац	0,358	0,333	1,43	0,69	2,95
панкреас	1,584	<0,001	4,87	2,21	10,73
иницијални ЕЦОГ ПС	0,608	0,003	1,84	1,23	2,75
ПХ градус	1,250	0,001	3,49	1,72	7,09
НЛР-ПЛР					
0	референтна категорија				
1	1,168	0,002	3,22	1,56	6,64
2	1,034	0,005	2,81	1,36	5,82

У мултиваријантни Сох регресиони модел укључене су оне варијабле које су у униваријантним моделима биле статистички значајне и ПЛТ-НЛР однос. Цијели модел са свим предикторима био је статистички значајан ( $p < 0,001$ ).

У мултиваријантном Сох регресионом моделу 3 варијабле које су повезане са повећаним хазардом за појаву смртог исхода су локализација тумора [хепатобилијарни ( $B=2,068$ ;  $p < 0,001$ ) и панкреас ( $B=1,681$ ;  $p < 0,001$ ) у односу на локализацију у дебелом цријеву и ректуму као референтну категорију], виши степен иницијалног ЕЦОГ ( $B=0,614$   $p=0,003$ ), виши ПХ градус ( $B=1,185$ ;  $p=0,002$ ) и ПЛТ-НЛР [1 ( $B=1,065$ ;  $p=0,002$ ) и 2 ( $B=1,047$ ;  $p=0,009$ ) у односу на ни један као референтну категорију] (табела 22).

Табела 22. Мултиваријантни Соx регресиони модел 3

Независна варијабла	B	p	HR	95% интервал	
				повјерења	
				доња граница	горња граница
Локализација тумора					
дебело црево и ректум	референтна категорија				
хепатобилијарни	2,068	<0,001	7,91	2,76	22,66
једњак и желудац	0,626	0,082	1,87	0,92	3,79
панкреас	1,681	<0,001	5,37	2,43	11,85
Иницијални ЕЦОГ ПС	0,614	0,003	1,85	1,23	2,79
ПХ градус	1,185	0,002	3,27	1,53	7,01
ПЛТ-НЛР					
0	референтна категорија				
1	1,065	0,002	2,90	1,50	5,62
2	1,047	0,009	2,85	1,29	6,28

Прогностичке групе испитаника:

1. Група ниског ризика: без биомаркера или са једним биомаркером
2. Група средњег ризика: са два или три биомаркера
3. Група високог ризика: са четири или пет биомаркера

## 6 ДИСКУСИЈА

Ова докторска дисертација представља искуство једног онколошког центра, са једне стране и нови алат за унапријеђење свакодневне клиничке праксе са друге стране. У истраживање, које је крунисано значајним резултатима, укључени су испитаници који су проспективно праћени годину дана, у контролисаним условима и под будним оком истраживача и ово је, заправо, прво проспективно истраживање ове врсте са циљевима које смо јасно поставили- дефинисање граничних вриједности хематолошких и протеинских биомаркера и сврставање испитаника у прогностичке групе на основу њих.

Истраживање је обухватило испитанике који су примали прву линију системске хемиотерапије за гастроинтестиналне туморе. Сви испитаници су презентовани Онколошком конзилијуму Универзитетског клиничког центра Републике Српске. Одлука о првој линији системске хемиотерапије донесена је према важећим европским и америчким смијерницама, у складу са преференцама испитаника, надлежног онколога, општег стања испитаника, а све у договору са свим члановима мултидисциплинарног тима.

Од укупног броја испитаника са гастроинтестиналним туморима најчешћи примарни карцином био је карцином дебелог цријева и ректума, 53,9% . На другом и трећем мјесту налазили су се карцином једњака и желуца и карцином панкреаса са учесталости 22,5% и 14,6%. Наши резултати су дјелимично у складу са подацима *Globocan*. Наиме, према подацима *Globocan*, извучени су подаци о учесталости гастроинтестиналних тумора и на првом мјесту се налази колоректални карцином са 1,8 милиона нових случајева годишње. Стопе инциденце и даље брзо расту у мање развијеним земљама. Друго мјесто заузима карцином желуца, са преко милион нових случајева годишње у свијету. Од почетка биљежења инциденце, стални пад се биљежи у свим регионима. На трећем мјесту налази се хепатоцелуларни карцином са 841 000 нових случајева годишње. Инциденца је у порасту у Сједињеним америчким државама, Аустралији и Европи док опада у азијским земљама [45].



У нашем истраживању, смртни исход имало је 66,3% испитаника, док је 33,7% преживјело период праћења. Прогресију болести имало је 87,6% испитаника. Медијана ОС свих испитаника износила је 10,2 мјесеци, а медијана ПФС 5,1 мјесеци. Петогодшње преживљавање код колоректалног карцинома креће се око 14% [46].

Резултати контролисаног рандомизованог истраживања објављеног 2023.године подржавају лоше преживљавање забиљежено у нашем проспективном истраживању. Ова студија фазе III рандомизовала је испитанике да у првој линији системске хемиотерапије приме триплет хемиотерапију за метастатски колоректални карцином уз антиВГФР или антиЕГФР. У обе студијске групе медијана укупног преживљавања износила је 12,9 мјесеци и 17,1 мјесеци [47].

Према резултатима објављеним у *The Lancet*, још лошије преживљавање је за метастатски карцином желуца, код испитаника у првој линији системске хемиотерапије, гдје је медијана преживљавања мања од годину дана [48]. У поређењу са симптоматско- супортивном терапијом, прва линија системске хемиотерапије продужава медијану преживљавања за 6,7 мјесеци [49].

Карцином панкреаса, и према другим студијама, има лоше укупно преживљавање без обзира на хемиотерапијски протокол у првој линији, што је потврдила студија чији су резултати објављени 2024.године. Медијана ОС износила је 10,4 мјесеци за гемцитабин уз набпаклитаксел и ФОЛФИРИНОКС 11.7 мјесеци и НАЛИРИФОКС 11,1 мјесеци [50]. Наши испитаници су у првој линији терапије, имали опцију наставка апликације терапије одржавања уколико су остварили терапијски одговор. Према студији из 2024.године, медијана ПФС кретала се од 10,0 до 12,2 мјесеци за ФОЛФИРИ или деескалацију терапије [51]. У складу са нашим резултатима, лош је ПФС код испитаника са карциномом желуца, било да су примали ФЛОТ или ДЦФ у првој линији системске хемиотерапије, за које медијана ПФС износи 10,1 и 7,4 мјесеци [52].

Посебна пажња посвећена је пет прогностичких хематолошких и протеинских биомаркера који су анализирани у овом истраживању и тема су докторске дисертације, као и њихов утицај на укупно преживљавање и прогресију болести.

Први од њих је однос неутрофила и лимфоцита (НЛР). Медијана вриједности НЛР свих испитаника износила је 1.98.

Ретроспективна студија урађена на 320 испитаника са различитим солидним туморима показала је да испитаници са вишим вриједностима НЛР имају значајно краћи ОС у поређењу са испитаницима који имају ниже вриједности. Испитаници који су имали вриједности НЛР веће од 4 имали су краћи ОС за 5,2 мјесеци. Медијана ОС за све испитанике у њиховој студији износила је 6,7 мјесеци. Медијана ОС за испитанике са вриједностима НЛР мањим или једнаким од граничних износила је 9,3 мјесеци, а за испитанике са већим вриједностима 4,1 мјесеца. Гранична вриједност односа НЛР у овој студији износила је 4 [35]. У нашем истраживању гранична вриједност била је >2,66. У односу на граничну вриједност, испитаници са вриједностима нижим или једнаким у односу на граничну живјели су дуже 8 мјесеци у поређењу са другом групом испитаника ( 12,6 мјесеци у поређењу са 4,6 мјесеци). Не може се оспорити ни утицај односа НЛР на ПФС. У ниској групи ПФС је 7,0 мјесеци, а у групи са високим НЛР 1,7 мјесеци. Статистички значајан бенефит од 5,3 мјесеци доказан је у нашем истраживању.

Студија објављена 2020.године испитивала је прогностички значај односа неутрофила и лимфоцита код испитаника са метастазама солидних тумора у јетру и стереотактичном радиотерапијом метастаза. Гранична вриједност односа неутрофила и лимфоцита износила је 3,16. Мултиваријантна анализа показала је да је однос неутрофила и лимфоцита независни прогностички биомаркер укупног преживљавања [53]. Интересантни су резултати ретроспективне студије из 2023.године на испитаницима са колоректалним метастазама у перитонеум код којих је рађена циторедуктивна хирургија са куративним циљем са или без хајпека. Гранична вриједност односа неутрофила и лимфоцита износила је 3,56. Према униваријантној анализи, вриједности више од граничних сугерисале су лошије укупно преживљавање [54].

Гранична вриједност односа моноцита и лимфоцита у истраживању које је предмет

дисертације износила је  $>0,32$ . Испитаници са вриједностима мањим или једнаким у односу на граничну вриједност имали су медијану укупног преживљавања 11,3 мјесеци, док су испитаници са вриједностима МЛР већим од граничних имали медијану ОС 9,0 мјесеци. Бенефит у преживљавању био је 2,3 мјесеци што је статистички значајно. За разлику од статистички значајног ОС-а, не постоји статички значајна разлика у прогресији болести. У групи са ниским МЛР ПФС био је 5,8 мјесеци, а у групи са високим МЛР 4,1 мјесец.

Ретроспективно истраживање из 2020.године у корелацији је са резултатима које смо ми добили, вриједност односа која је изнад граничног била је предиктор лоше прогнозе испитаника. У питању је ретроспективно истраживање спроведно на 160 испитаника са колоректалним карциномом. Гранична вриједност МЛР била је 1,46. Анализа петогодишњег преживљавања без болести показала је да су МЛР пуне крви добијене после операције и статус метастаза у лимфним чворовима независни прогностички фактори код испитаника са колоректалном карциномом [38]. Студија из 2023.године укључила је испитанике са хепатоцелуларним карциномом који су примали имуноterapiју. Гранична вриједност МЛР износила је 0,28, што је приближно вриједности у нашем истраживању. И они су потврдили прогностички значај односа моноцита и лимфоцита. Испитаници који су имали прогресију болести након имуноterapiје имали су значајно више вриједности односа МЛР од граничних [55].

ПВР представља однос тромбоцита и средњег волумена тромбоцита. Медијана вриједности ПВР у нашем истраживању била је 21,24. Гранична вриједност била је  $>21,88$ . Испитаници са вриједностима мањим или једнаким у односу на граничну вриједност имали су медијану преживљавања 16,0 мјесеци, док је код испитаника у групи са вриједностима изнад граничне медијана преживљавања 8.6. Из резултата се јасно види да постоји статистичка значајност и да су испитаници из ниске групе односа ПВР имали медијану преживљавања већу за 7.4 мјесеци. Статистички је значајна била и разлика у прогресији болести између испитаника у ниској и високој групи. Наиме, медијана ПФС код испитаника у ниској групи износила је 7,0 мјесеци,

док је код испитаника у високој групи 4,2 мјесеца. Закључак је да су испитаници ниске групе имали дужу мПФС за 2,8 мјесеци.

*Rixin Su* је урадила ретроспективну студију на 80 испитаника са сквамoцелуларним карциномом једњака који су примали апатиниб у другој или некој сљедећој линији терапије. Она се бавила прогностичким утицајем односа тромбоцита и средњег волумена тромбоцита. Гранична вриједност односа тромбоцита и средњег волумена тромбоцита износила је 15,9. Закључак њене студије не корелира са резултатима које ми добили, испитаници са нижим вриједностима овог односа имали су краћи ПФС и краће укупно преживљавање. ПФС у ниској групи износио је 85 дана у поређењу са 175 дана у високој групи [40]. Ограничења ове студије су та што је студија ретроспективна, студија је спроведена на испитаницима са сквамoцелуларним карциномом и испитаници су примали апатиниб, а не хемиотерапију. У стручној литератури нису позната друга истраживања која су испитивала однос тромбоцита и средњег волумена тромбоцита.

Однос тромбоцита и лимфоцита је прогностички биомаркер чији је значај препознат у више ретроспективних студија. У нашем истраживању медијана вриједности односа тромбоцита и лимфоцита износила је 115,10. Гранична вриједност ПЛР износила је >130,63. Аритметичка средина преживљавања испитаника у групи са вриједностима испод или једнаких граничној износила је 15,4 мјесеци, док је у групи са вриједностима изнад граничне 9,2 мјесеци. Статистички је значајна разлика у дужини преживљавања у односу на ПЛР. Испитаници са вриједностима испод или једнаких граничној живе дуже 6,2 мјесеци. Статистички је значајна била и разлика у ПФС између испитаника ниске и високе групе. Медијана ПФС износила је 6,5 мјесеци у групи испитаника са вриједностима испод или једнаких граничној, док је код испитаника у групи са вриједностима изнад граничне 3 мјесеца. Испитаници ниске групе имали су дужу медијану укупног преживљавања за 6,2 мјесеци.

У ретроспективној студији из 2023.године на испитаницима са колоректалним метастазама у перитонеум код којих је рађена циторедуктивна хирургија са куративним циљем са или без хајпека уочена је статистички значајна повезаност

између ПЛР и времена без болести. Испитаници са вриједностима ПЛР  $\geq 75$ . перцентила имали су медијану времена без болести од 43 мјесеца у односу на 16,5 мјесеци за испитанике са ПЛР  $\leq 185,4$ . Статистички значајна независност ПЛР као предиктивног фактора заДФС потврђена је мултиваријантном анализом [54]. Важно је напоменути да је у питању ретроспективна студија и да су у питању испитаници који су радикално лијечени, што није случај у нашем истраживању.

Студија из 2023. године на испитаницима са хепатоцелуларним карциномом који су примали имунотерапију испитивала је ретроспективно значај односа тромбоцита и лимфоцита. Гранична вриједност ПЛР износила је 227,18. Међу испитаницима са почетним нижим односом ПЛР, смањење ПЛР било је повезано са већим стопама парцијалне регресије и стабилне болести, а накнадна промјена односа тромбоцита и лимфоцита у другом циклусу имунотерапије није била повезана са укупним преживљавањем и временом до прогресије болести. Међу испитаницима са неповољним почетним ПЛР  $\geq 227,18$ , смањење ПЛР у другом циклусу било је значајно повезано са дужим ПФС, али промјена ПЛР није била значајно повезана са парцијалном регресијом или стабилном болешћу [55]. Циљ ретроспективне студије из 2023. године био је да се испита прогностички значај биомаркера заснованих на инфламацији код колоректалног карцинома. Ретроспективно је анализирано 118 испитаника са колоректалним карциномом који су били подвргнути куративној ресекцији између 2012. и 2017. године. Медијана преоперативног ПЛР била је 156 [56]. Циљ ретроспективне студије из 2016. године био је да се процијени прогностички утицај ПЛР код испитаника са колоректалним карциномом. Укључили су 1314 испитаника који су били подвргнути операцији ЦРЦ између 2005. и 2011. године. Анализиран је преоперативни ниво ПЛР. Више вриједности ПЛР биле су значајно повезане са лошијим укупним преживљавањем. Средња преоперативна вриједност ПЛР односа била је 169,1. Мултиваријантна анализа је показала да је ПЛР независан фактор ризика за укупно преживљавање. Повишени преоперативни ПЛР је независно повезан са повећаним ризиком од морталитета код испитаника са ЦРЦ [57]. Ретроспективна студија из 2021. године бавила се односом тромбоцита и лимфоцита код испитаника са *de novo* метастатским колоректалним карциномом.

Ретроспективно је анализирано укупно 229 испитаника. Гранична вредност за ПЛР је 196,5. Код испитаника који припадају групи са нижим вриједностима од граничних средње време до прогресије болести износило је 25,8 мјесеци. Код испитаника у групи са вриједностима вишим од граничних, медијана времена до прогресије болести износила је 10, 6 мјесеци. У корелацији са нашим резултатима је и укупно преживљавање. Наиме, испитаници са вриједностима ПЛР односа нижим од граничног имали су медијану укупног преживљања 38,9 мјесеци, у поређењу са 16,7 мјесеци код испитаника у високој групи [58].

Медијана вриједности односа лимфоцита и Ц- реактивног протеина у нашем истраживању износила је 1263,57. Гранична вриједност односа лимфоцита и Ц- реактивног протеина била је <1265,7. У односу на ЛЦР граничну вриједност процијењена аритметичка средина преживљавања испитаника са вриједностима испод граничне износила је 8,4 мјесеци. Код испитаника високе групе (вриједности веће или једнаке у односу на граничну) аритметичка средина преживљавања износила је 17,1 мјесеци. Евидентно је да постоји статистички значајна разлика у дужини преживљавања и да је преживљавање боље у високој групи, бенефит 8,7 мјесеци. Истраживање је показало да постоји и статистички значајна разлика у дужини ПФС у односу на ЛЦР граничну вриједност. Медијана ПФС испитаника ниске групе износила је 3,6 мјесеци, док је медијана ПФС у високој групи износила 8,0 мјесеци, бенефит за високу групу био је 4,4 мјесеца. Наши резултати подржани су резултатима ретроспективне студије из 2022.године. Студија је укључивала испитанике са карциномом желуца. Одређиван је преоперативни и постоперативни однос лимфоцита и Ц- реактивног протеина. И ова студија је дошла до закључка да однос лимфоцита и Ц- реактивног протеина нижи од граничног сугерише лошије исходе. Средња преоперативна вриједност односа лимфоцита и Ц- реактивног протеина износила је 39,65, постоперативна 41,48 [59]. Исто су показали и резултати мета анализе из 2023.године. Систематски су претраживали базе података *PubMed*, *EMBASE*, *Cochrane*, *Web of Science* да би добили сродне студије о односу између ЛЦР и карцинома једњака, желуца и карцинома езофагогастричног споја. Закључак је

да се ЛЦР може користити као прогностички маркер за испитанике са карциномом горњег гастроинтестиналног тракта, а испитаници са нижим ЛЦР могу имати лошу прогнозу. Веза између ЛЦР и ОС је пријављена у осам студија без значајне хетерогености између студија. Мета анализа је показала да испитаници са нижим нивоима ЛЦР имају значајно лошији ОС. Однос између ЛЦР и периода без болести је пријављен у шест студија и није било хетерогености између студија. Резултати Мета анализе су показали да испитаници са нижим нивоом ЛЦР имају значајно лошији период без болести [60]. Још један систематски преглед и мета анализа из 2023. године потврдили су прогностички значај ЛЦР. Претражене су базе података *PubMed*, *EMBASE*, *Cochrane*, *Web of Science* до маја 2024. године да би се процијенила повезаност између ЛЦР-а и прогнозе код испитаника са карциномом гастроинтестиналног тракта. Главни исходи укључивали су укупно преживљавање, преживљавање без рецидива и преживљавање без болести. Ова мета анализа 21 кохортне студије открива значајну повезаност између смањених нивоа ЛЦР и лоше прогнозе карцинома гастроинтестиналног тракта. Нижи нивои ЛЦР били су повезани са лошијим укупним преживљавањем, преживљавањем без рецидива и преживљавањем без болести [61]. Још једна ретроспективна студија из 2020. године у корелацији је са нашим резултатима. Испитаници са карциномом једњака са ниским ЛЦР показали су лош исход и у укупном преживљавању и преживљавању без болести у поређењу са испитаницима који су имали висок ЛЦР. Мултиваријантне анализе ове студије показале су да је смањени ЛЦР независан прогностички фактор и за лоше укупно преживљавање и за преживљавање без болести. Поред тога, ЛЦР је био користан за идентификацију испитаника са карциномом једњака који ће вјероватно имати лош исход међу испитаницима са и без неoadјуватне хемотерапије [62].

У односу на НЛР-ПЛР граничну вриједност процијењена аритметичка средина преживљавања испитаника без биомаркера износила је 16,0 мјесеци, са једним биомаркером 9,9 мјесеци, док је код испитаника са сва три биомаркера износила 7,7 мјесеци. То је статистички значајна разлика у дужини преживљавања. Статистички је

значајна разлика и у ПФС. Медијана ПФС у односу на граничну вриједност без биомаркера износила је 7 мјесеци, 3,6 мјесеци код испитаника са једним биомаркером, док је код испитаника са сва три биомаркера износила 2,3 мјесеци.

Ретроспективно истраживање из 2018.године имало је циљ одређивање ПФС током прве линије палијативне хемотерапије код испитаника са колоректалним карциномом. Испитаници су стратификовани у добру, средњу и лошу групу са резултатом 1 до 3, док су испитаници без повишеног НЛР и ПЛР, само једним повишеним, или оба повишена, имали комбиновани НЛР-ПЛР скор (цНПС) 1 до 3, респективно. цНПЛДС је израчунат множењем резултата диференцијације тумора и цНПС. Оптималне граничне тачке за НЛР и ПЛР биле су 3,04 и 223. Кроз униваријантну анализу и анализу преживљавања, лоша диференцијација, висок НЛР, висок ПЛР, висок цНПС и висок цНПЛДС сугерисали су лошији ПФС током прве линије палијативне хемотерапије. Испитаници су даље класификовани у групе ниског до високог ризика према цНПЛДС-у. Групе са повишеним НЛР, ПЛР, цНПС и цНПЛДС су показале нижу стопу контроле болести. У поређењу са другим параметрима, цНПЛДС је значајно побољшао тачност у предвиђању прве прогресије [63]. Још једна ретроспективна студија из 2020.године у корелацији је са нашим резултатима. Ова студија имала је за циљ да истражи потенцијалну повезаност НЛР, ПЛР и НЛР-ПЛР резултата са прогнозом испитаника са стадијумом ИВ карцинома желуца. Испитаници су подељени у три групе према њиховом НЛР-ПЛР резултату. Медијан укупног преживљавања и преживљавање без прогресије били су 15,5 мјесеци и 6,7 мјесеци. Резултати НЛР, ПЛР и НЛР-ПЛР били су у корелацији са клиничким исходима као што су ОС и ПФС. Медијан ОС за испитанике са НЛР-ПЛР скором од 0, 1 и 2 био је 22,5, 15,7 и 11,2 мјесеца. Медијан ПФС за испитанике са овим НЛР-ПЛР резултатима од 0,1 и 2 био је 7,8, 7,1 и 5,2 мјесеца. Високи НЛР-ПЛР резултати предвиђали су лоше преживљавање [64].

У нашем истраживању, однос ПЛТ-НЛР процијењена аритмичка средина преживљавања без биомаркера износила је 15,6 мјесеци, са једним 10,6, а код испитаника са сва три биомаркера износила је 7,5 мјесеци. Доказали смо да постоји



статистички значајна разлика у дужини преживљавања у односу на ПЛТ-НЛР граничну вриједност биомаркера. Медијана ПФС испитаника без биомаркера износила је 7,6 мјесеци, са једним биомаркером 4,2 мјесеци, док је код испитаника са сва три биомаркера износила 3,0 мјесеци. Доказали смо да постоји статистички значајна разлика у дужини ПФС у односу на ПЛТ-НЛР граничну вриједност.

У другој студији, анализа НЛР-ПЛР статуса измјереног послје операције показала је само тенденцију краћег 5-годишњег ДФС-а у нижој групи. Штавише, резултати ПЛТ-НЛР статуса добијени након операције показали су тенденцију краћег трогодишњег и петогодишњег времена без болести у нижој групи у поређењу са високом групом. Високи омјери НЛР-ПЛР и ПЛР-НЛР у узорцима крви добијеним након операције били су позитивно повезани са хистолошким типом карцинома и процентом муцинозне компоненте. Анализа петогодишњег преживљавања без болести показала је да су МЛР пуне крви добијене након операције и статус метастаза у лимфним чворовима били независни прогностички фактори код испитаника са колоректалним карциномом [38].

У првом дијелу дискусије говорило се о граничним вриједностима прогностичких биомаркера, њиховој корелацији и утицају на клиничке исходе испитаника, што је један од два циља истраживања. Други циљ је сврставање испитаника у прогностичке групе на основу скорa граничних вриједности биомаркера. Ово истраживање испунило је своје циљеве и испитанике смо сврстали у прогностичке групе на основу граничних вриједности биомаркера и њиховог скорa. У односу на граничну вриједност биомаркера процијењена аритметичка средина преживљавања испитаника без биомаркера износила је 18,9 мјесеци, код испитаника са једним биомаркером 13,8 мјесеци, код испитаника са 2 или 3 биомаркера 10,6 мјесеци, док је код испитаника са 4 или 5 биомаркера износила 7,5 мјесеци. У односу на скор граничних вриједности биомаркера медијана ПФС испитаника без биомаркера износила је 8 мјесеци, са једним биомаркером 7,5 мјесеци, са два или три биомаркера 4,1 мјесеци, док је код испитаника са четири или пет биомаркера износила 2,3 мјесеци. Испитанике смо сврстали у групу ниског ризика (испитаници без биомаркера или са једним

биомаркером), средњег ризика (испитаници са два или три биомаркера) или високог ризика (испитаници са четири или пет биомаркера).

Према доступним подацима, ово истраживање је прво које је на основу збира наведених прогностичких биомаркера испитанике са гастроинтестиналим туморима сврстало у прогностичке групе. Ово је засигурно потенцијално јак алат у свакодневном клиничком раду са онколошким пацијентима јер је доступна, економски прихватљива и поуздана метода за предвиђање преживљавања и прогресије болести код пацијената са гастроинтестиналним туморима који примају прву линију системске хемиотерапије.

## 7 ЗАКЉУЧЦИ

На основу спроведеног опсервацијског, ретроспективно- проспективног, неинтервенцијског истраживања могу се донијети сљедећи закључци:

1. Медијане вриједности биомаркера износиле су: НЛР 1,98, МЛР 0,34, ПВР 21,24, ПЛР 115,10, ЛЦР 1263,57.
2. Гранична вриједност за НЛР ( $>2,66$ ). МОС испитаника са вриједностима мањим или једнаким у односу на граничну износила је 12,6 мјесеци (мПФС 7,0 мјесеци), док је код испитаника са вриједностима већим од граничне МОС 4,6 мјесеци (мПФС 1,7 мјесеци).
3. Гранична вриједност за МЛР ( $>0,32$ ). МОС испитаника са вриједностима мањим или једнаким у односу на граничну износила је 11,3 мјесеци (мПФС 5,8 мјесеци), док је код испитаника са вриједностима већим од граничне МОС 9,0 мјесеци (мПФС 4,1 мјесеци).
4. Гранична вриједност за ПВР ( $>21,88$ ). МОС испитаника са вриједностима мањим или једнаким у односу на граничну износила је 16,0 мјесеци (мПФС 7,0 мјесеци), док је код испитаника са вриједностима већим од граничне МОС 8,6 мјесеци (мПФС 4,2 мјесеци).
5. Гранична вриједност за ПЛР ( $>130,63$ ). Аритметичка средина ОС испитаника са вриједностима мањим или једнаким у односу на граничну износила је 15,4 мјесеци (мПФС 6,5 мјесеци), док је код испитаника са вриједностима већим од граничне аритметичка средина ОС 9,2 мјесеци (мПФС 3,4 мјесеци).
6. Гранична вриједност за ЛЦР ( $<1265,7$ ). Аритметичка средина ОС испитаника са вриједностима мањим у односу на граничну износила је 8,4 (мПФС 3,6 мјесеци), док је код испитаника са вриједностима већим или једнаким у односу на граничну аритметичка средина ОС 17,1 мјесеци (мПФС 8 мјесеци).
7. У односу НЛР-ПЛР граничну вриједност аритметичка средина ОС испитаника без биомаркера износила је 16,0 мјесеци (мПФС 7 мјесеци), код испитаника са

- једним било којим биомаркером аритметичка средина ОС је 9,9 (мПФС 3,6 мјесеци), док је код испитаника са сва три биомаркера аритметичка средина ОС 7,7 мјесеци (мПФС 2,3 мјесеци).
8. У односу ПЛТ-НЛР граничну вриједност аритметичка средина ОС испитаника без биомаркера износила је 15,6 мјесеци (мПФС 7,6 мјесеци), код испитаника са једним било којим биомаркером аритметичка средина ОС је 10,6 мјесеци (мПФС 4,2 мјесеци), док је код испитаника са сва три биомаркера аритметичка средина ОС 7,5 мјесеци (мПФС 3,0 мјесеци).
  9. Испитаници у истраживању су у односу на скор биомаркера изнад или испод граничних вриједности најчешће имали 2+3 биомаркера.
  10. У односу на скор граничне вриједности биомаркера аритметичка средина ОС испитаника без биомаркера износила је 18,9 мјесеци (мПФС 8,0 мјесеци), код испитаника са једним биомаркером аритметичка средина ОС је 13,8 мјесеци (мПФС 7,5 мјесеци), код испитаника са 2 или 3 биомаркера аритметичка средина ОС је 10,6 мјесеци (мПФС 4,1 мјесеци), док је код испитаника са 4 или 5 биомаркера аритметичка средина ОС 7,5 мјесеци (мПФС 2,3 мјесеци).
  11. У добру прогностичку групу сврстали смо испитанике без биомаркера или са једним биомаркером, у средњу прогностичку групу испитанике са два или три биомаркера, у лошу прогностичку групу испитанике са четири или пет биомаркера.

## 8 ЛІТЕРАТУРА

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021 May;71(3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660. Epub 2021 Feb 4. PMID: 33538338.
2. Simcock R, Wright J. Beyond Performance Status. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2020 Sep;32(9):553-561. doi: 10.1016/j.clon.2020.06.016. Epub 2020 Jul 16. PMID: 32684503; PMCID: PMC7365102.
3. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, Meyer L, Gress DM, Byrd DR, Winchester DP. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin.* 2017 Mar;67(2):93-99. doi: 10.3322/caac.21388. Epub 2017 Jan 17. PMID: 28094848.
4. Kao J, Gold KD, Zarrili G, Copel E, Silverman AJ, Ramsaran SS, Yens D, Ryu S. Clinical predictors of survival for patients with stage IV cancer referred to radiation oncology. *PLoS One.* 2015;10(e0124329) doi: 10.1371/journal.pone.0124329.
5. Rice TW, Apperson-Hansen C, DiPaola LM, et al. Worldwide Esophageal Cancer Collaboration: clinical staging data. *Dis Esophagus* 2016;29:707-714.
6. Rice TW, Gress DM, Patil DT, et al. Cancer of the esophagus and esophagogastric junction-major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin* 2017;67:304-317.
7. Ma J, Shen H, Kapesa L, Zeng S. Lauren classification and individualized chemotherapy in gastric cancer. *Oncol Lett* 2016;11:2959- 2964.
8. Ben Kridis W, Marrekchi G, Mzali R, Daoud J, Khanfir A. Prognostic factors in metastatic gastric carcinoma. *Exp Oncol.* 2019 Jun;41(2):173-175. doi: 10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-41-no-2.13283. PMID: 31262152.
9. Von Hoff D.D, Ervin T, Arena F.P., et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med.* 2013; 369: 1691-1703.

10. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus Gemcitabine for Metastatic Pancreatic Cancer. *N Engl J Med*. 2011; 364: 1817-1825.
11. Poulia KA, Sarantis P, Antoniadou D, Koustas E, Papadimitropoulou A, Papavassiliou AG, Karamouzis MV. Pancreatic Cancer and Cachexia-Metabolic Mechanisms and Novel Insights. *Nutrients*. 2020 May 26;12(6):1543. doi: 10.3390/nu12061543. PMID: 32466362; PMCID: PMC7352917.
12. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2001;35:421-430.
13. Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 2018; 391: 1301-1314)
14. Asghar U, Hawkes E, Cunningham D. Predictive and prognostic biomarkers for targeted therapy in metastatic colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer*. 2010 Dec;9(5):274-81. doi: 10.3816/CCC.2010.n.040. PMID: 21208841.
15. Sagaert X, Vanstapel A, Verbeek S. Tumor Heterogeneity in Colorectal Cancer: What Do We Know So Far? *Pathobiology*. 2018;85(1-2):72-84. doi: 10.1159/000486721. Epub 2018 Feb 7. PMID: 29414818.
16. Leowattana W, Leowattana P, Leowattana T. Systemic treatment for metastatic colorectal cancer. *World J Gastroenterol*. 2023 Mar 14;29(10):1569-1588. doi: 10.3748/wjg.v29.i10.1569. PMID: 36970592; PMCID: PMC10037252.
17. Mengie Ayele T, Tilahun Muche Z, Behaile Teklemariam A, Bogale Kassie A, Chekol Abebe E. Role of JAK2/STAT3 Signaling Pathway in the Tumorigenesis, Chemotherapy Resistance, and Treatment of Solid Tumors: A Systemic Review. *J Inflamm Res*. 2022 Feb 25;15:1349-1364. doi: 10.2147/JIR.S353489. PMID: 35241923; PMCID: PMC8887966
18. Lengyel CG, Hussain S, Trapani D, El Bairi K, Altuna SC, Seeber A, Odhiambo A, Habeeb BS, Seid F. The Emerging Role of Liquid Biopsy in Gastric Cancer. *J Clin Med*. 2021 May 13;10(10):2108. doi: 10.3390/jcm10102108. PMID: 34068319; PMCID: PMC8153353.

19. Afrăsânie VA, Marinca MV, Alexa-Stratulat T, Gafton B, Păduraru M, Adavidoaiei AM, Miron L, Rusu C. KRAS, NRAS, BRAF, HER2 and microsatellite instability in metastatic colorectal cancer - practical implications for the clinician. *Radiol Oncol.* 2019 Sep 24;53(3):265-274. doi: 10.2478/raon-2019-0033. PMID: 31553708; PMCID: PMC6765160.
20. Le DT, Diaz LA Jr, Kim TW, Van Cutsem E, Geva R, Jäger D, Hara H, Burge M, O'Neil BH, Kavan P, Yoshino T, Guimbaud R, Taniguchi H, Élez E, Al-Batran SE, Boland PM, Cui Y, Leconte P, Marinello P, André T. Pembrolizumab for previously treated, microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient advanced colorectal cancer: final analysis of KEYNOTE-164. *Eur J Cancer.* 2023 Jun;186:185-195. doi: 10.1016/j.ejca.2023.02.016. Epub 2023 Feb 24. PMID: 37141828.
21. Ullman NA, Burchard PR, Dunne RF, Linehan DC. Immunologic Strategies in Pancreatic Cancer: Making *Cold* Tumors *Hot*. *J Clin Oncol.* 2022 Aug 20;40(24):2789-2805. doi: 10.1200/JCO.21.02616. Epub 2022 Jul 15. PMID: 35839445; PMCID: PMC9390820.]
22. Sun DW, An L, Huang HY, Sun XD, Lv GY. Establishing peripheral PD-L1 as a prognostic marker in hepatocellular carcinoma patients: how long will it come true? *Clin Transl Oncol.* 2021 Jan;23(1):82-91. doi: 10.1007/s12094-020-02390-y. Epub 2020 May 27. PMID: 32462395.
23. Kyuno D, Takasawa A, Takasawa K, Ono Y, Aoyama T, Magara K, Nakamori Y, Takemasa I, Osanai M. Claudin-18.2 as a therapeutic target in cancers: cumulative findings from basic research and clinical trials. *Tissue Barriers.* 2022 Jan 2;10(1):1967080. doi: 10.1080/21688370.2021.1967080. Epub 2021 Sep 5. PMID: 34486479; PMCID: PMC8794250.
24. Cherradi S, Martineau P, Gongora C, Del Rio M. Claudin gene expression profiles and clinical value in colorectal tumors classified according to their molecular subtype. *Cancer Manag Res.* 2019 Feb 13;11:1337-1348. doi: 10.2147/CMAR.S188192. PMID: 30863148; PMCID: PMC6389001.

25. Kong F, Gao F, Chen J, Zheng R, Liu H, Li X, Yang P, Liu G, Jia Y. Elevated serum C-reactive protein level predicts a poor prognosis for recurrent gastric cancer. *Oncotarget*. 2016 Aug 23;7(34):55765-55770. doi: 10.18632/oncotarget.9910. PMID: 27303917; PMCID: PMC5342452.
26. Kim SH, Kim JW, Hwang IG, Jang JS, Hong S, Kim TY, Baek JY, Shin SH, Sun S, Hong DS, Kim HJ, Hong YS, Woo IS, Lee JH, Kim JH. Serum biomarkers for predicting overall survival and early mortality in older patients with metastatic solid tumors. *J Geriatr Oncol*. 2019 Sep;10(5):749-756. doi: 10.1016/j.jgo.2019.03.015. Epub 2019 Apr 2. PMID: 30952517.
27. Starzer AM, Steindl A, Mair MJ, Deischinger C, Simonovska A, Widhalm G, Gatterbauer B, Dieckmann K, Heller G, Preusser M, Berghoff AS. Systemic inflammation scores correlate with survival prognosis in patients with newly diagnosed brain metastases. *Br J Cancer*. 2021 Mar;124(7):1294-1300. doi: 10.1038/s41416-020-01254-0. Epub 2021 Jan 21. Erratum in: *Br J Cancer*. 2022 Apr;126(6):968. PMID: 33473170; PMCID: PMC8007827.
28. Shrotriya S, Walsh D, Nowacki AS, Lorton C, Aktas A, Hullihen B, Benanni-Baiti N, Hauser K, Ayvaz S, Estfan B. Serum C-reactive protein is an important and powerful prognostic biomarker in most adult solid tumors. *PLoS One*. 2018 Aug 23;13(8):e0202555. doi: 10.1371/journal.pone.0202555. PMID: 30138391; PMCID: PMC6107177 .
29. He X, Li JP, Liu XH, Zhang JP, Zeng QY, Chen H, et al. Prognostic value of C-reactive protein/albumin ratio in predicting overall survival of Chinese cervical cancer patients overall survival: comparison among various inflammation based factors. *J Cancer*. 2018;9(10):1877–84. Epub 2018/05/29. 10.7150/jca.23320.
30. Shinohara S, Sugaya M, Onitsuka T, Machida K, Matsuo M, Tanaka F. Prognostic Impact of Postoperative C-reactive Protein for Non-small Cell Lung Cancer Following Lobectomy. *Anticancer Res*. 2018;38(5):3193–8. Epub 2018/05/02. 10.21873/anticancer.12584.
31. Amano K, Maeda I, Morita T, Miura T, Inoue S, Ikenaga M, et al. Clinical Implications of C-Reactive Protein as a Prognostic Marker in Advanced Cancer



- Patients in Palliative Care Settings. *J Pain Symptom Manage*. 2016;51(5):860–7. Epub 2016/01/31. 10.1016/j.jpainsymman.2015.11.025.
32. Barber MD, Ross JA, Fearon KC. Changes in nutritional, functional, and inflammatory markers in advanced pancreatic cancer. *Nutr Cancer*. 1999;35(2):106-10. doi: 10.1207/S15327914NC352\_2. PMID: 10693162.
  33. 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 Dec 30;10(12):e0143080. doi: 10.1371/journal.pone.0143080. PMID: 26717416; PMCID: PMC4705106
  34. Zahorec R. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, past, present and future perspectives. *Bratisl Lek Listy*. 2021;122(7):474-488. doi: 10.4149/BLL\_2021\_078. PMID: 34161115.)
  35. Zucker A, Winter A, Lumley D, Karwowski P, Jung MK, Kao J. Prognostic role of baseline neutrophil-to-lymphocyte ratio in metastatic solid tumors. *Mol Clin Oncol*. 2020 Oct;13(4):25. doi: 10.3892/mco.2020.2095. Epub 2020 Jul 16. PMID: 32774855; PMCID: PMC7406889.
  36. Kim IH, Lee JE, Yang JH, Jeong JW, Ro S, Lee MA. Clinical significance of changes in systemic inflammatory markers and carcinoembryonic antigen levels in predicting metastatic colorectal cancer prognosis and chemotherapy response. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2018 Jun;14(3):239-246. doi: 10.1111/ajco.12784. Epub 2017 Oct 18. PMID: 29044941.
  37. Bozkurt O, Firat ST, Dogan E, Cosar R, Inanc M, Ozkan M. The prognostic value of the change in neutrophil-to-lymphocyte ratio during first-line palliative chemotherapy in patients with metastatic gastric cancer: A retrospective study. *J BUON*. 2019 Sep-Oct;24(5):1992-1999. PMID: 31786866.
  38. Jakubowska K, Koda M, Grudzińska M, Kańczuga-Koda L, Famulski W. Monocyte-to-lymphocyte ratio as a prognostic factor in peripheral whole blood samples of colorectal cancer patients. *World J Gastroenterol*. 2020 Aug

- 21;26(31):4639-4655. doi: 10.3748/wjg.v26.i31.4639. PMID: 32884222; PMCID: PMC7445871.
39. Yamamoto T, Kawada K, Obama K. Inflammation-Related Biomarkers for the Prediction of Prognosis in Colorectal Cancer Patients. *Int J Mol Sci.* 2021 Jul 27;22(15):8002. doi: 10.3390/ijms22158002. PMID: 34360768; PMCID: PMC8348168.
40. Su R, Zhu J, Wu S, Luo H, He Y. Prognostic Significance of Platelet (PLT) and Platelet to Mean Platelet Volume (PLT/MPV) Ratio During Apatinib Second-Line or Late-Line Treatment in Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma Patients. *Technol Cancer Res Treat.* 2022 Jan-Dec;21:15330338211072974. doi: 10.1177/15330338211072974. PMID: 35072577; PMCID: PMC8808027.
41. Tao Y, Yuan D, Pang H, Wu H, Liu D, Jin N, Wu N, Qiu J, Cao Y. Dynamic impact of inflammation-based indices in colorectal cancer patients receiving FOLFOX-based chemotherapy. *Cancer Manag Res.* 2019 Apr 10;11:2817-2829. doi: 10.2147/CMAR.S191712. PMID: 31114335; PMCID: PMC6497472.
42. Chen Y, Wang YR, Deng GC, Dai GH. CA19-9 decrease and survival according to platelet level in patients with advanced pancreatic cancer. *BMC Cancer.* 2019 Aug 30;19(1):860. doi: 10.1186/s12885-019-6078-2. PMID: 31470818; PMCID: PMC6716806.
43. Mukherji R, Yin C, Hameed R, Alqahtani AZ, Kulasekaran M, He AR, Weinberg BA, Marshall JL, Hartley ML, Noel MS. The current state of molecular profiling in gastrointestinal malignancies. *Biol Direct.* 2022 Jun 6;17(1):15. doi: 10.1186/s13062-022-00322-0. PMID: 35668531; PMCID: PMC9172079.
44. Hsiehchen D, Espinoza M, Gerber DE, Beg MS. Clinical and biological determinants of circulating tumor DNA detection and prognostication using a next-generation sequencing panel assay. *Cancer Biol Ther.* 2021 Sep 2;22(7-9):455-464. doi: 10.1080/15384047.2021.1963166. Epub 2021 Aug 14. PMID: 34392779; PMCID: PMC8489910.
45. Arnold M, Abnet CC, Neale RE, Vignat J, Giovannucci EL, McGlynn KA, Bray F. Global Burden of 5 Major Types of Gastrointestinal Cancer. *Gastroenterology.*

- 2020 Jul;159(1):335-349.e15. doi: 10.1053/j.gastro.2020.02.068. Epub 2020 Apr 2. PMID: 32247694; PMCID: PMC8630546.
46. Siegel RL, Wagle NS, Cercek A, Smith RA, Jemal A. Colorectal cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin.* 2023 May-Jun;73(3):233-254. doi: 10.3322/caac.21772. Epub 2023 Mar 1. PMID: 36856579.
47. Sebastian Stintzing et al., FOLFOXIRI Plus Cetuximab or Bevacizumab as First-Line Treatment of *BRAF*<sup>V600E</sup>-Mutant Metastatic Colorectal Cancer: The Randomized Phase II FIRE-4.5 (AIO KRK0116) Study. *JCO* **41**, 4143-4153(2023). DOI:10.1200/JCO.22.01420
48. Smyth EC, Nilsson M, Grabsch HI, van Grieken NC, Lordick F. Gastric cancer. *Lancet.* 2020 Aug 29;396(10251):635-648. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31288-5. PMID: 32861308.
49. Wagner AD, Syn NL, Moehler M, Grothe W, Yong WP, Tai BC, Ho J, Unverzagt S. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Aug 29;8(8):CD004064. doi: 10.1002/14651858.CD004064.pub4. PMID: 28850174; PMCID: PMC6483552.
50. Nichetti F, Rota S, Ambrosini P, Pircher C, Gusmaroli E, Droz Dit Busset M, Pusceddu S, Sposito C, Coppa J, Morano F, Pietrantonio F, Di Bartolomeo M, Mariani L, Mazzaferro V, de Braud F, Nigam M. NALIRIFOX, FOLFIRINOX, and Gemcitabine With Nab-Paclitaxel as First-Line Chemotherapy for Metastatic Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Netw Open.* 2024 Jan 2;7(1):e2350756. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.50756. PMID: 38190183; PMCID: PMC10774994.
51. Pinto C, Orlandi A, Normanno N, Maiello E, Calegari MA, Antonuzzo L, Bordonaro R, Zampino MG, Pini S, Bergamo F, Tonini G, Avallone A, Latiano TP, Rosati G, Cogoni AA, Ballestrero A, Zaniboni A, Roselli M, Tamberi S, Barone C. Fluorouracil, Leucovorin, and Irinotecan Plus Cetuximab Versus Cetuximab as Maintenance Therapy in First-Line Therapy for *RAS* and *BRAF* Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: Phase III ERMES Study. *J Clin Oncol.* 2024 Apr

- 10;42(11):1278-1287. doi: 10.1200/JCO.23.01021. Epub 2024 Jan 5. PMID: 38181312; PMCID: PMC11095858.
52. Gürler F, Güven DC, Aydemir E, Sütçüoğlu O, İnci BK, Arık Z, Yalçın Ş, Özdemir N, Özet A, Yazıcı O. Retrospective comparison of flot and modified dcf as first-line chemotherapy in metastatic gastric adenocarcinoma. *Turk J Med Sci.* 2022 Oct;52(5):1559-1568. doi: 10.55730/1300-0144.5496. Epub 2022 Oct 19. PMID: 36422493; PMCID: PMC10395706.
53. Xie X, Shan J, Zhou X, Liu H, Sun X. Neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor for stereotactic body radiotherapy treatment of metastatic liver tumors. *Transl Cancer Res.* 2020 Sep;9(9):5566-5573. doi: 10.21037/tcr-20-1335a. PMID: 35117920; PMCID: PMC8798095.
54. El Asmar A, Delcourt M, Kamden L, Khaled C, Bohlok A, Moreau M, Sclafani F, Donckier V, Liberale G. Prognostic Value of Preoperative Serological Biomarkers in Patients Undergoing Curative-Intent Cytoreductive Surgery for Colorectal Cancer Peritoneal Metastases. *Ann Surg Oncol.* 2023 Mar;30(3):1863-1869. doi: 10.1245/s10434-022-12736-1. Epub 2022 Nov 9. PMID: 36350459; PMCID: PMC9908702.
55. Liu S, Xu W, Shu H, Dai Y, Du Y, Liu Y, Huang L, Sun G. Associations of circulating immunomarkers with the efficacy of immunotherapy for primary hepatic carcinoma. *Cancer Med.* 2023 Dec;12(24):21830-21848. doi: 10.1002/cam4.6754. Epub 2023 Dec 6. PMID: 38054365; PMCID: PMC10757102.
56. Nakamoto S, Ohtani Y, Sakamoto I, Hosoda A, Ihara A, Naitoh T. Systemic Immune-Inflammation Index Predicts Tumor Recurrence after Radical Resection for Colorectal Cancer. *Tohoku J Exp Med.* 2023 Nov 25;261(3):229-238. doi: 10.1620/tjem.2023.J074. Epub 2023 Sep 7. PMID: 37673651.
57. You J, Zhu GQ, Xie L, Liu WY, Shi L, Wang OC, Huang ZH, Braddock M, Guo GL, Zheng MH. Preoperative platelet to lymphocyte ratio is a valuable prognostic biomarker in patients with colorectal cancer. *Oncotarget.* 2016 May 3;7(18):25516-27. doi: 10.18632/oncotarget.8334. PMID: 27027440; PMCID: PMC5041922.

58. Acikgoz O, Cakan B, Demir T, Bilici A, Oven BB, Hamdard J, Olmuscelik O, Olmez OF, Seker M, Yildiz O. Platelet to lymphocyte ratio is associated with tumor localization and outcomes in metastatic colorectal cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Nov 5;100(44):e27712. doi: 10.1097/MD.00000000000027712. PMID: 34871263; PMCID: PMC8568374.
59. Miyatani K, Sawata S, Makinoya M, Miyauchi W, Shimizu S, Shishido Y, Matsunaga T, Yamamoto M, Tokuyasu N, Takano S, Sakamoto T, Hasegawa T, Saito H, Fujiwara Y. Combined analysis of preoperative and postoperative lymphocyte-C-reactive protein ratio precisely predicts outcomes of patients with gastric cancer. *BMC Cancer*. 2022 Jun 11;22(1):641. doi: 10.1186/s12885-022-09716-9. PMID: 35690739; PMCID: PMC9188155.
60. Ye Y, Wu G, Yuan H, Zheng Y, Wang Y, Guo Q. Prognostic role of preoperative lymphocyte/C-reactive protein associated with upper gastrointestinal cancer: a meta-analysis. *Front Oncol*. 2023 Oct 2;13:1181649. doi: 10.3389/fonc.2023.1181649. PMID: 37849797; PMCID: PMC10578962.
61. Liu X, Zhang J, An H, Wang W, Zheng Y, Wei F. The role of lymphocyte-C-reactive protein ratio in the prognosis of gastrointestinal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Front Oncol*. 2024 Aug 29;14:1407306. doi: 10.3389/fonc.2024.1407306. PMID: 39267838; PMCID: PMC11390424.
62. Yamamoto A, Toiyama Y, Okugawa Y, Ichikawa T, Imaoka H, Yasuda H, Fujikawa H, Okita Y, Yokoe T, Ohi M. Clinical implications of the preoperative lymphocyte C-reactive protein ratio in esophageal cancer patients. *Surg Today*. 2021 May;51(5):745-755. doi: 10.1007/s00595-020-02166-5. Epub 2020 Nov 1. PMID: 33130991.
63. Huang Z, Liu Y, Yang C, Li X, Pan C, Rao J, Li N, Liao W, Lin L. Combined neutrophil/platelet/lymphocyte/differentiation score predicts chemosensitivity in advanced gastric cancer. *BMC Cancer*. 2018 May 2;18(1):515. doi: 10.1186/s12885-018-4414-6. PMID: 29720123; PMCID: PMC5932840.
64. Wang H, Ding Y, Li N, Wu L, Gao Y, Xiao C, Jiang H, Zheng Y, Mao C, Deng J, Wang H, Xu N. Prognostic Value of Neutrophil-Lymphocyte Ratio, Platelet-

Lymphocyte Ratio, and Combined Neutrophil-Lymphocyte Ratio and Platelet-Lymphocyte Ratio in Stage IV Advanced Gastric Cancer. *Front Oncol.* 2020 Jun 19;10:841. doi: 10.3389/fonc.2020.00841. PMID: 32637353; PMCID: PMC7317009.

## 9 ПРИЛОЗИ

### 9.1 Списак скраћеница

ЕЦОГ ПС- Статус учинка Еастерн Цооперативе Онцологи Гроуп

АЛЦЦ- Амерички заједнички одбор за карцином

ТНМ- тумор, нодус, метастаза систем стадирања болести

ХП- хистопатолошки

пТ- патолошки стадијум тумора

пН- патолошки стадијум нодуса

пМ- патолошки стадијум метастазе

Г- градус

ХЦЦ- хепатоцелуларни карцином

ЦРЦ- колоректални карцином

мЦРЦ- метастатски колоректални карцином

БЦЦЦ- Барселона систем за стадирање хепатоцелуларног карцинома

РТЦ- рандомизовано клиничко истраживање

ЕГФР- епидермални фактора раста

МоАбс- моноклонска антителијела

ВЕГФ- Фактор раста васкуларног ендотела

МСИ- Микростателитски нестабилни тумори

ТМЕ-Туморско микроокружење

ЈАК2/СТАТ3 пут- Јанус киназа 2/претвараач сигнала и активатор транскрипције 3,

ПД-Л1- лиганд програмиране ћелијске смрти 1

ХЕР 2- рецептор хуманог епидермалног фактора раста 2

ТМБ- мутацијско оптерећење тумора позитиван Епстеин–Барр вирус

ЕБВ- Епштајн Бар вирус

НЦЦН- Национална свеобухватна мрежа за карцином

ОС- укупно преживљавање

ПФС- прогресија болести

мПФС- медијана прогресије болести  
мОС- медијана укупног преживљавања  
ДНК- дезоксирибонуклеинска киселина  
РНК- рибонуклеинска киселина  
мРНА- гласничка рибонуклеинска киселина  
ХЛА-1- главни комплекс хистокомпатибилности-1  
Трегс- регулаторне Т ћелије  
ЕЛИСА- имуносорбентни тестом  
ПППД-Л1- ниво периферног лиганда програмиране ћелијске смрти 1  
ПБМЦ- периферне мононуклеарне ћелије крви  
ИХЦ- имунохистохемија  
ЦРП- Ц-реактивни протеин  
мЦРП-максималан Ц-реактивни протеин  
ЦЕА- карциноембионални антиген  
Ца - карбохидратни антиген  
мГПС- модификовани Гласгов прогностички резултат  
ЕСЦЦ- сквамозелуларни карцином једњака  
ПЛТ/МПВ- однос тромбоцита и средњег волумена тромбоцита  
цoНЛР-ПЛР(комбиновани резултат неутрофила и лимфоцита према односу  
тромбоцита и лимфоцита  
НГС- секвенцирања нове генерације  
цтДНК- циркулишућа туморска ДНК  
МРД- минимална резидуалну болест  
ПАРПи- инхибитори поли аденозин дифосфат-рибоза полимеразе-  
ЦТЦ- циркулишуће туморске ћелије  
цфДНК- ДНК без ћелија  
ФДА-Управа за храну и лијекове  
СНВ- варијанте појединачних нуклеотида  
ЦНВ- варијанте броја копија  
ППВ- позитивна предиктивна вриједност



ДФС- вријеме до релапса  
ККС- комплет крвна слика  
ДКС- диференцијална крвна слика  
ЕДТА-етилендиаминтетраоцетна киеслина  
ЦРТ- хемиорадиотерапија  
ЕСМО- Евопско удружење за медицинску онкологију  
НЛР- однос неутрофила и лимфоцита  
МЛР- однос моноцита и лимфоцита  
ПВР-однос тромбоцита и средњег волумена тромбоцита  
ПЛР-однос тромбоцита и лимфоцита  
ЛЦР- однос лимфоцита и Ц- реативног протеина.  
НЛР-ПЛР- однос неутрофила и лимфоцита према односу тромбоцита и лимфоцита  
ПЛТ-НЛР- Тромбоцити према односу неутрофила и лимфоцита  
ПД- прогресија болести  
СД- стабилна болест  
ПР- парцијална регресија  
ЦР- комплетна регресија.  
лгл- лимфни чвор  
ас- аритметичка средина  
сд-стандардна девијација  
мед- медијана  
мин- минимално  
макс- максимално  
ЦИ- интервал повјерења  
КСЕЛОКС- капецитабине, оксалиплатин  
ФОЛФОКС- флуороурацил, леуковорин, оксалиплатин  
5ФУ-ЛВ- флуороурацил, леуковорин  
ЦДДП-5ФУ- цисплатин, флуороурацил  
ЦДДП-ГЕМ- цисплатин, гемцитабин  
ФОЛФИРИ- флуороурацил, леуковорин, иринотекан

ДЦФ- доцетаксел, цисплатин, флуороурацил

ЕЦФ- епирубицин, цисплатин, флуороурацил

мФОЛФИРИНОКС- модификовани флуороурацил, леуковорин, иринотекан, оксалиплатин

ФЛОТ- доцетаксел, флуороурацил, леуковорин, оксалиплатин

ПЕ- цисплатин, етопосид

ВЕПЕСИД-ЦДДП- вепесид, цисплатин

КСЕЛИРИ- капецитабин, иринотекан

АВАКС- капецитабин, бевацизумаб

КСИА- иринотекан, капецитабин

ЦДДП- цисплатин

ЦГ- цисплатин, гемцитабин

АФП- алфа фето протеин

НСЕ- неурон специфична енолаза

МПВ- средњи волумен тромбоцита

## 10 БИОГРАФИЈА

Драгана Ступар рођена је 09. децембра 1990.године у Бањој Луци. Основну школу и Средњу медицинску школу завршила је у Приједору. У току средњошколског образовања објавила је двије збирке пјесама под називом „Мојим птицама“ и „Полети са мном“. 2009.године уписала је Медицински факултету Универзитета у Бањој Луци, а дипломирала је у фебруару 2016.године, одбраном дипломског рада под називом „Хронична венска инсуфицијенција доњих удова“. Након завршеног факултета започиње стручни рад као доктор медицине у ЈЗУ „ДОМ ЗДРАВЉА“ Приједор. Од августа 2019.године запослена је у болници ЈЗУ „Др Младен Стојановић“ Приједор као доктор медицине. У септембру 2019.године започиње специјализацију из интернистичке онкологије на Медицинском факултету Универзитета у Бањој Луци. Специјализацију је завршила у октобру 2024.године. Докторску дисертацију под називом „Хематолошки и протеински прогностички биомаркери у првој линији системске хемотерапије гастроинтестиналних тумора“ израдила је под менторством доц. др сци. мед. Саше Јунгића, примаријуса. У свакодневном раду са испитаницима изузетно залагање и интресовање др Драгана Ступар посебно је показала у раду са испитаницима обољелим од гастроинтестиналних тумора, а то је и данас тема њеног даљег усавршавања.

## Изјава 1

### ИЗЈАВА О АУТОРСТВУ

#### Изјављујем

да је докторска дисертација/докторски умјетнички рад

Наслов дисертације/рада „Хематолошки и протеински прогностички биомаркери у првој линији системске хемиотерапије гастроинтестиналних тумора“

Наслов дисертације/рада на енглеском језику „Hematological and protein prognostic biomarkers in first-line systemic chemotherapy of gastrointestinal tumors“

- резултат сопственог истраживачког/умјетничког рада,
- да докторска дисертација/докторски умјетнички рад, у цјелини или у дијеловима, није била предложена за добијање било које дипломе према студијским програмима других високошколских установа,
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио интелектуалну својину других лица.

Потпис докторанда

Драгана Ступар

Dragana Stupar

У Бањој Луци, децембар 2024

## Изјава 2

### Изјава којом се овлашћује Универзитет у Бањој Луци да докторску дисертацију/докторски умјетнички рад учини јавно доступним

Овлашћујем Универзитет у Бањој Луци да моју докторску дисертацију/докторски умјетнички рад под насловом

„Хематолошки и протеински прогностички биомаркери у првој линији системске хемиотерапије гастроинтестиналних тумора“

која је моје ауторско дјело, учини јавно доступним.

Докторску дисертацију/докторски умјетнички рад са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију/докторски умјетнички рад похрањену у дигитални репозиторијум Универзитета у Бањој Луци могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (*Creative Commons*) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство
2. Ауторство – некомерцијално
3. Ауторство – некомерцијално – без прераде
4. Ауторство – некомерцијално – дијелити под истим условима
5. Ауторство – без прераде
6. Ауторство – дијелити под истим условима

У Бањој Луци, децембар 2024.

Потпис докторанда

Драгана Ступар

Dragana Stupar

### Изјава 3

#### Изјава о идентичности штампане и електронске верзије докторске дисертације/докторског умјетничког рада

Име и презиме аутора Драгана Ступар

Наслов дисертације/рада Хематолошки и протеински прогностички биомаркери у првој линији системске хемиотерапије гастроинтестиналних тумора

Ментор доц. др сци. мед. Саша Јунгић, примаријус

Изјављујем да је штампана верзија моје докторске дисертације/докторског умјетничког рада идентична електронској верзији коју сам предао/ла за дигитални репозиторијум Универзитета у Бањој Луци.

У Бањој Луци, децембар 2024.

Потпис докторанда

Драгана Ступар

Dragana Stupar