

# Utjecaj kronične sistemske upale na ishod liječenja orofaringealnog karcinoma

---

**Marković, Stela**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2023**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:379984>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-03-11**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

Stela Marković

**Utjecaj kronične sistemske upale na ishod liječenja orofaringealnog karcinoma**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2023.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za bolesti uha, nosa i grla i kirurgiju glave i vrata pod vodstvom prof.dr.sc. Drage Prgometa i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2022./2023.

## KRATICE

AJCC- Američki zajednički odbor za rak (eng. *The American Joint Committee on Cancer*)

AUC- Površina ispod krivulje (eng. *Area Under the Curve*)

BIS- Bolnički informacijski sustav

CDC- Centri za kontrolu i prevenciju bolesti (eng. *Centers for Disease Control and Prevention*)

CRP- C reaktivni protein

CT- kompjutorizirana tomografija

ECOG- *Eastern Cooperative Oncology Group*

EGF- Epidermalni faktor rasta (eng. *Epidermal Growth Factor*)

HPV- humani papiloma virus

IL- interleukin

KBC- Klinički bolnički centar

LMR- omjer limfocita i monocita (eng. *lymphocyte to monocyte ratio*)

MALT- limfoidno tkivo povezano s mukozom (eng. *Mucosa-associated lymphoid tissue*)

MMP- matriks metaloproteinaza

MR- magnetska rezonancija

NLR- omjer neutrofila i limfocita( eng. *neutrophile to lymphocyte ratio*)

OS- ukupno preživljenje (eng. *overall survival*)

p53- protein 53

PCR- lančana reakcija polimeraze (eng. *polymerase chain reaction*)

PDGF- Faktor rasta iz trombocita (eng. *Platelet-Derived Growth Factor*)

PFS- preživljenje bez progresije (eng. *progression free survival*)

PHD- patohistološka dijagnostika

PLR- omjer trombocita i limfocita( eng. *platelet to lymphocyte ratio*)

pRb- retinoblastomski protein

RDW- širina distribucije volumena eritrocita (eng. *Red blood cell Distribution Width*)

ROC- karakteristična krivulja prijemnika (eng. *Receiver Operating Characteristic*)

SII- Indeks sistemske imunološke upale (eng. *Systemic Immune Inflammation Indeks*)

SIRI- Sistemski indeks upalnog odgovora (eng. *systemic inflammation response indeks*)

TNF- tumor nekrotizirajući faktor

TORS- Transoralna robotska kirurgija (eng. *Transoral Robotic Surgery*)

VEGF- Vaskularni endotelni faktor rasta (eng. *Vascular Endothelial Growth Factor*)

## SADRŽAJ

SAŽETAK .....	6
SUMMARY.....	7
1.UVOD.....	1
1.1. ANATOMIJA OROFARINKSA .....	1
1.2. EPIDEMIOLOGIJA I ETIOLOGIJA KARCINOMA OROFARINKSA .....	3
1.3. KLINIČKA PREZENTACIJA I DIJAGNOSTIKA KARCINOMA OROFARINKSA .....	5
1.4. KLASIFIKACIJA I LIJEČENJE KARCINOMA OROFARINKSA .....	7
1.5. POVEZANOST KRONIČNE UPALE I KARCINOMA GLAVE I VRATA .....	15
1.5.1. OMJER NEUTROFILA I LIMFOCITA( eng. neutrophile to lymphocyte ratio,.....	17
NLR).....	17
1.5.2. OMJER TROMBOCITA I LIMFOCITA (eng. platelete to lymphocyte ratio) .....	19
1.5.3. OMJER LIMFOCITA I MONOCITA (eng. lymphocyte to monocyte ratio) .....	19
1.5.4. Indeks sistemske imunološke upale (eng. Systemic Immune Inflammation .....	20
Indeks, SII).....	20
1.5.5. Sistemski indeks upalnog odgovora (eng. systemic inflammation response indeks,	
SIRI).....	21
1.5.6. Fibrinogen.....	21
1.5.7. C-REAKTIVNI PROTEIN (CRP).....	22
2. HIPOTEZA .....	23
3. CILJEVI RADA .....	23
4. ISPITANICI I METODE .....	24
5. REZULTATI .....	27
6. RASPRAVA .....	41
7. ZAKLJUČAK.....	48
8. ZAHVALE .....	49
Reference.....	50
Životopis.....	59

## SAŽETAK

### **Naslov: Utjecaj kronične sistemske upale na ishod liječenja orofaringealnog karcinoma**

Incidencija karcinoma orofarinksa u Hrvatskoj i svijetu je u porastu što predstavlja značajan javnozdravstveni problem. Unatoč identifikaciji različitih faktora rizika poput pušenja, konzumacije alkohola i infekcije HPV-om kompletna patogeneza ovih karcinoma još uvijek nije u potpunosti razjašnjena. Posljednjih godina istraživanje utjecaja kronične upale na karcinome glave i vrata, pa tako i orofarinksa privlači sve više pažnje te se nastoji pronaći visoko specifične, visoko osjetljive, jeftine i široko dostupne biomarkere koji bi se mogli koristiti u rutinskim laboratorijskim pretragama kao pouzdani indikatori ishoda bolesti kod pacijenata.

Cilj ovog rada bio je istražiti utjecaj upalnih parametara iz rutinskih laboratorijskih nalaza napravljenih prije početka liječenja na ishode liječenja orofaringealnog karcinoma. U ovo retrospektivno kohortno istraživanje uključena su 92 pacijenta koji su liječeni zbog patohistološki potvrđenog orofaringealnog karcinoma na Klinici za bolesti uha, grla i nosa Kliničkog bolničkog centra Zagreb tijekom desetogodišnjeg razdoblja.

Učinjena je Cox-ova univarijantna i multivarijantna regresijska analiza za vrijeme preživljenja bez progresije bolesti i ukupno preživljenje koja je u obzir uzela NLR, PLR, SIRI, SII, CRP i fibrinogen zajedno demografskim i kliničko-patološkim karakteristikama pacijenata. ROC analizom i primjenom Youdenova indeksa dobivene su granične vrijednosti od 2.94 za NLR, 162.3 za PLR, 1.18 za SIRI, 728.4 za SII, za fibrinogen 4.2 i 4.3. za CRP. Kaplan-Meierova krivulje ukupnog preživljenja stratificirane su prema graničnoj vrijednosti NLR, PLR, SIRI, SII, CRP i fibrinogena.

U univarijantnoj analizi za preživljenje bez progresije bolesti kao pokazatelji lošijeg ishoda pokazali su se povišeni SIRI i CRP, a u multivarijantnoj analizi povišeni NLR i PLR. Za ukupno preživljenje u univarijantnoj analizi kao indikatori lošijeg preživljenja značajnim su se pokazali NLR, PLR, SIRI, SII, fibrinogen i CRP, dok su se u multivarijantnoj analizi kao značajni zadržali PLR, SIRI, fibrinogen i CRP. U ovom istraživanju kao najznačajniji pokazatelj lošijeg ishoda pokazao se omjer trombocita i limfocita, PLR.

Potrebna su daljnja prospektivna istraživanja na većim skupinama pacijenata kako bi se utvrdila klinička primjenjivost ovih biomarkera u prognozi kod pacijenata s orofaringealnim karcinomom.

Ključne riječi: orofaringealni karcinom, prognostički faktor, upala, ukupno preživljenje, upalni parametri

## **SUMMARY**

### **Title: The impact of chronic systemic inflammation on the outcome of oropharyngeal carcinoma treatment**

The incidence of oropharyngeal cancer in Croatia and worldwide is increasing, which represents a significant public health problem. Despite the identification of various risk factors such as smoking, alcohol consumption, and HPV infection, the complete pathogenesis of these cancers is still not fully understood. In recent years, research on the impact of chronic inflammation on head and neck cancers, including oropharyngeal cancer, has been receiving increasing attention, with efforts to find highly specific, highly sensitive, cost-effective, and widely available biomarkers that could be used in routine laboratory tests as reliable indicators of disease outcomes in patients.

The aim of this study was to investigate the impact of inflammatory parameters from routine laboratory findings taken before the start of treatment on the treatment outcomes of oropharyngeal cancer. This retrospective cohort study included 92 patients who were treated for histopathologically confirmed oropharyngeal cancer at the Clinic for Ear, Nose, and Throat Diseases of the Clinical Hospital Center Zagreb during a ten-year period.

Cox univariate and multivariate regression analysis was performed for progression-free survival and overall survival, taking into account NLR, PLR, SIRI, SII, CRP, and fibrinogen, along with demographic and clinicopathological characteristics of the patients. ROC analysis and the application of the Youden index yielded cutoff values of 2.94 for NLR, 162.3 for PLR, 1.18 for SIRI, 728.4 for SII, 4.2 and 4.3 for fibrinogen and CRP, respectively. Kaplan-Meier survival curves were stratified according to the cutoff values of NLR, PLR, SIRI, SII, CRP, and fibrinogen.

In the univariate analysis for progression-free survival, elevated SIRI and CRP were identified as indicators of poorer outcomes, while elevated NLR and PLR were found significant in the multivariate analysis. For overall survival, NLR, PLR, SIRI, SII, fibrinogen, and CRP were identified as significant indicators of poorer survival in the univariate analysis, while PLR, SIRI, fibrinogen, and CRP remained significant in the multivariate analysis. The most significant indicator of poorer outcomes in this study was the platelet-to-lymphocyte ratio (PLR).

Further prospective studies on larger patient populations are needed to determine the clinical applicability of these biomarkers in the prognosis of patients with oropharyngeal cancer.

**Keywords:** inflammation, inflammatory parameters, oropharyngeal carcinoma, overall survival, prognostic factor



## 1. UVOD

### 1.1. ANATOMIJA OROFARINKSA

Orofarinks, usni dio ždrijela, proteže se u kontinuitetu od prednjeg nepčanog luka do jezične kosti na razini trećeg cervikalnog kralješka. Smješten između nazofarinksa kranijalno i hipofarinksa kaudalno čini središnji dio ždrijela. Sprijeda orofarinks komunicira s usnom šupljinom preko ždrijelnog suženja (*isthmus faucium*). Granicu prema gore čine spoj tvrdog i mekog nepca, a prema dolje su to *papillae circumvallate* na dorzalnoj strani jezika. Lateralno omeđenje čine prednji nepčani lukovi. Trupovi drugog i trećeg cervikalnog kralješka prekriveni prevertebralnom fascijom čine stražnju stijenku orofarinksa (1).

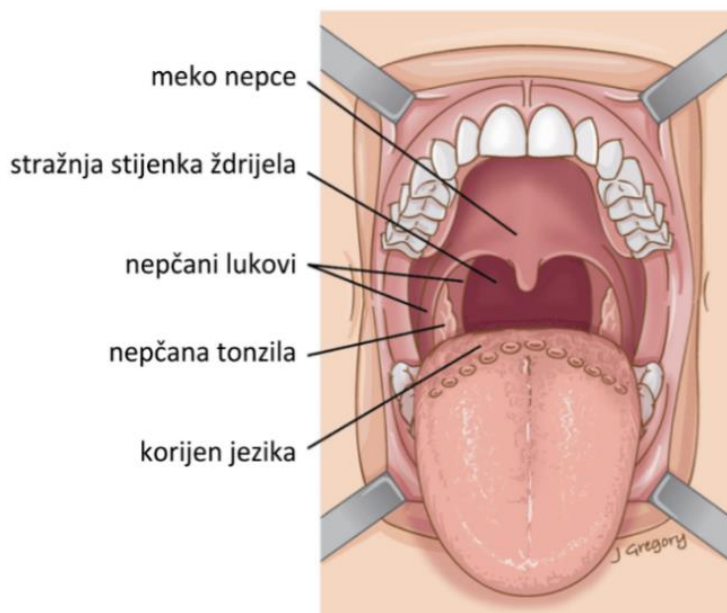
Područje orofarinksa obuhvaća sljedeće strukture:

- 1) bazu jezika iza *papilla circumvallata* zajedno s faringoepiglotskim i glossoepiglotskim naborom
- 2) tonzilarnu regiju koju čine tonzilarna udubina, prednji i stražnji tonzilarni nabor s pripadajućom tonzilom
- 3) meko nepce i uvula
- 4) lateralna i stražnja stijenka ždrijela od visine mekog nepca do visine jezične kosti

Bogatu vaskularnu opskrbu orofarinksa omogućuju ogranci vanjske karotidne arterije, a to su a. pharyngea ascendens, a. facialis, a. lingualis i a. palatina major. Venska drenaža primarno se odvija kroz vanjski faringealni pleksus i prazni se u unutarnju jugularnu venu. Senzornu i motoričku inervaciju pružaju n. maxillaris, n. glossopharyngeus i n. vagus (1). Primarna limfatična drenaža orofarinska odlazi u čvorove jugularnog lanca (II-IV), jugulodigastrične čvorove(II) te retrofaringealne čvorove koji se ne klasificiraju u razine I-VII (2). Jugulodigastrični limfni čvorovi primarno su mjesto drenaže za korijen jezika i stražnji zid ždrijela koji se dreniraju bilateralno, dok se faringealne tonzile uobičajno dreniraju ipsilateralno. U retrofaringealne čvorove primarno će se drenirati dijelovi mekog nepca i tonzilarne lože s tonzilama, dok će biti dio sekundarne drenaže za faringealne tonzile, stražnji lateralni zid ždrijela, te bazu jezika (1). Budući da se tumori u području središnje linije (korijen jezika, meko nepce i stražnja stijenka ždrijela) dreniraju podjednako na obje strane vrata često postoje i bilateralne metastaze (2). Bilateralne metastaze mogu se pronaći

u oko 25% slučajeva, osim kod dobro lokaliziranih tumora nepčane tonzile kod kojih je takva situacija rijetkost (1,3). S obzirom na bogatu limfnu opskrbu područja orofarinksa i njegovu dobru prokrvljenost, regionalne metastaze su ovisno o sublokaciji karcinoma prisutne u 15-75% pacijenata (4), dok će njih 10-15% imati i udaljene metastaze (1). Prisutnost metastaza, naravno, ovisi i o samom sijelu tumora, te će pacijenti sa zahvaćenim tonzilama i bazom jezika češće imati pozitivne limfne čvorove od pacijenata s karcinomom prisutnim na mekom nepcu ili zidu ždrijela (5). Najčešće su zahvaćeni čvorovi regija II, III i IV, dok su metastaze u regijama I i V bez metastaza u regijama II-IV vrlo rijetke (4). Također, preskačuće metastaze( eng. *skip metastases*) iznimno su rijetke. Veća stopa metastaza na vratu povezana je s višim T stadijem i perineuralnom, odnosno limfovaskularnom invazijom (1).

Orofarinks sadrži kružno područje limfoidnog tkiva povezanog s mukozom (eng. *Mucosa-associated lymphoid tissue-MALT*) koje poznajemo kao Waldeyerov tonzilarni prsten koji se naziva i čuvarom orofarinksa. U građu Waldeyerova tonzilarna prstena uključene su nepčane i jezične tonzile orofarinksa te faringealne i tubarne tonzile koje pripadaju susjednom nazofarinksu (1). Stoga, iako je najčešći karcinom ovog područja onaj pločastog epitela i to u više od 95% slučajeva, na umu treba imati i limfome koji se zbog bogate limfne mreže mogu pojaviti (2).



**Slika 1. Prikaz anatomije orofarinksa (Preuzeto i prilagođeno s:**

<https://thancguide.org/cancer-types/throat/pharyngeal/oropharyngeal/anatomy/>)

## 1.2. EPIDEMIOLOGIJA I ETIOLOGIJA KARCINOMA OROFARINKSA

Incidencija karcinoma orofarinksa, prema podacima Registra za rak Republike Hrvatske iz 2020. iznosila je 1,8 na 100 000 stanovnika s ukupno 71 oboljelih. Od ukupne brojke oboljelih, 60 je bilo muškaraca, a 11 žena. U usporedbi s godinama prije bilježi se porast incidencije, koja je za 2016. iznosila 1,5 na 100 000 stanovnika. Incidencija u muškaraca s 3 oboljela na 100 000 stanovnika 6 puta je veća nego u žena kod kojih je incidencija 0.5 oboljelih na 100 000 stanovnika, a upravo je najveća incidencija uočena kod muškaraca starijih od 50 godina (6). Podaci Zajedničkog istraživačkog centra (eng. *Joint Research Centre-JRC*) Europske komisije o procjeni opterećenju rakom u EU-27 zemljama za 2020. pokazuju da najveću incidenciju karcinoma orofarinksa u Europskoj Uniji ima Danska s 8.6 na 100 000 stanovnika oboljelih.

Rezultati slučaj-kontrola studije (eng. case control study) Blota i suradnika iz 1988. godine predstavljaju prekretnicu u epidemiologiji orofaringealnog karcinoma. U to vrijeme jedna od najvećih studija pokazala je nezavisnu povezanost između pušenja i konzumacije alkohola s povećanim rizikom za razvoj karcinoma usne šupljine i orofarinksa. Ukazali su i na značajan sinergistički učinak djelovanja pretjerane konzumacije alkohola i pušenja. U njihovoj studiji 74% karcinoma usne šupljine i orofaringealnih karcinoma bila je povezana upravo s pušenjem i konzumacijom alkohola. Blot i suradnici uveli su i nekoliko novih koncepata u epidemiologiju karcinoma orofarinksa, a ti koncepti ostaju relevantni i danas. To su etiološka heterogenost, statistički interakcijski učinci, prilagođeni udjeli pripisane pojave bolesti i razlika prema spolu, etničkoj odnosno rasnoj pripadnosti (7). Od 1988. do danas došlo je do još jednog iznimno važnog otkrića, a to je etiološka poveznica humanog papiloma virusa (HPV) i to uglavnom tipa 16 s karcinomom orofarinksa. Kao odgovor na infekciju visoko rizičnim tipom HPV-a, a posebice tipom 16 dolazi do up-regulacije p16. HPV 16 proizvodi onkoproteine E6 i E7 koji igraju glavnu ulogu u karcinogenezi. E6 se veže za tumor supresorski protein p53, dok se E7 veže za pRb što zajedno dovodi do disregulacije staničnog ciklusa i pojačane ekspresije p16. Ta pojačana ekspresija p16 služi kao biomarker HPV inducirano karcinoma. Na imunohistokemiji to vidimo kao snažno i difuzno obojenje jezgre i citoplazme na p16.

Važno je napomenuti da iako je bojenje p16 koristan surogat marker za karcinome povezane s HPV-om, ono ne daje izravne informacije o prisutnosti ili specifičnom genotipu HPV-a. Dodatno testiranje, kao što je HPV DNA testiranje, može se provesti kako bi se potvrdila prisutnost HPV infekcije i identificirao specifični HPV tip (8). Ipak, korištenje p16 kao surogatnog markera omogućuje relativno jednostavan i isplativ način identificiranja karcinoma povezanih s HPV-om, pomažući u dijagnozi, prognozi i donošenju odluka o liječenju.

U Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) danas je više od 80% karcinoma orofarinksa povezano s HPV-om (9). Upravo zbog sve veće incidencije HPV pozitivan karcinom pločastih stanica orofarinksa smatra se potencijalnom epidemijom (10). Stoga, osim prevencije pušenja i konzumacije alkohola danas kao o preventivnoj mjeri za karcinom orofarinksa možemo govoriti i o cijepljenju protiv HPV-a. Iako su potrebna dodatna istraživanja, najnoviji rezultati ukazuju na to da je cjepivo uspješno i u prevenciji orofaringealnog karcinoma, naravno ako se radi o tipu od kojeg cjepivo štiti (11,12). Dodatni problem danas predstavljaju i alternativni duhanski proizvodi kao što su e-cigarete, grijani duhanski proizvodi, nikotinske vrećice i slično koji se predstavljaju kao manje štetni, no to pitanje i dalje ostaje otvoreno za aktivna istraživanja (9).

Pacijenti dijagnosticirani s HPV pozitivnim orofaringealnim karcinomom pločastih stanica mlađi su, zdraviji, boljeg socio-ekonomskog statusa, manje puše ili ne puše, te konzumiraju manje ili ne konzumiraju alkohol u odnosu na pacijenta s HPV negativnim karcinomom(13). Stoga, kada govorimo o HPV pozitivnom i HPV negativnom karcinomu pločastih stanica orofarinksa, govorimo o dva posve različita entiteta (10)Prema podacima američkog Centra za kontrolu i prevenciju bolesti (eng. *The Centers for Disease Control and Prevention* - CDC) infekcija HPV-om danas je najčešća spolno prenosiva bolest te stoga ne čudi kako raste i incidencija HPV pozitivnih karcinoma orofarinksa. Rizični čimbenik za HPV pozitivne karcinome jest seksualno ponašanje, a uporaba kanabinoida potiče progresiju HPV pozitivnih karcinoma orofarinksa aktivacijom p38 MAPK signalnog puta (14).

Bolesnici koji imaju HPV pozitivne karcinome imaju i bolju prognozu kao i rezultate liječenja u odnosu na HPV negativne karcinome, odnosno one koje prvenstveno vežemo uz pušenje i prekomjernu konzumaciju alkohola, uz dodatni rizični čimbenik u vidu slabije oralne higijene. HPV negativni karcinomi mogu se pojaviti na svim sublokalizacijama u području orofarinksa dok HPV pozitivne najčešće nalazimo u području tonzila i baze jezika (2).

### **1.3. KLINIČKA PREZENTACIJA I DIJAGNOSTIKA KARCINOMA OROFARINKSA**

Oko 60% karcinoma orofarinksa javlja se u tonzilama koje su također i najčešće mjesto pojave tumora nepoznatog primarnog sijela. Nakon tonzila, s 30% slijedi baza jezika, dok ostatak čini većinom meko nepce. Primarna prezentacija tumora na stražnjem zidu ždrijela je najrjeđa. Karcinomi u području tonzile i baze jezika često su asimptomatski i otkriju se pri obradi uvećanog limfnog čvora na vratu. Oni su češće HPV pozitivni nego tumori mekog nepca i stražnjeg zida ždrijela, zbog kojih su potonji i agresivniji s lošijom prognozom (14). Ukoliko se u početnom stadiju karcinoma orofarinksa jave simptomi, oni većinom bivaju nespecifični. Tako se javlja grlobolja koja traje duži period i bolovi koji se šire prema uhu. Rastom tumora, odnosno povećanjem tumorske mase dolazi do otežanog gutanja i trizmusa što ukazuje da je zahvaćena okolna muskulatura, odnosno pterigoidni mišić (4). Osim otežanog i bolnog gutanja pacijenti se mogu prezentirati sa smetnjama govora koje su posljedica poremećene artikulacije, zatim osjećajem stranog tijela u ždrijelu, hemoptizom ili pojavom krvi u slini (15). Simptomi vezani za primarno tumorsko mjesto kao što su grlobolja, disfagija i odinogafija češće se javljaju kod pacijenata koji su kasnije dijagnosticirani s HPV negativnim karcinomom. Pacijenti s HPV pozitivnim karcinomom se češće javljaju zbog pojave mase na vratu kao inicijalnim simptomom (16).

Dijagnoza orofaringealnog karcinoma uključuje kombinaciju kliničke procjene, slikovnih metoda i patohistološke analize. Prvi korak u dijagnostici orofaringealnog karcinoma je detaljna anamneza i fizički pregled. Nakon detaljne i ciljane anamneze uz klasični otorinolaringološki pregled treba učiniti i fleksibilnu fiberendoskopiju gornjeg dijela dišnog i probavnog sustava. Na taj način utvrđuje se proširenost bolesti (2).

Dodatne radiološke pretrage mogu se koristiti za procjenu širenja karcinoma. To uključuje prvenstveno magnetsku rezonancu (MR) ili kompjutorsku tomografiju (CT). Ove slikovne metode pružaju detaljne informacije o veličini tumora, invaziji susjednih struktura i prisutnosti metastaza. Dokazana je superiornost MR-a nad drugim radiološkim tehnikama, no zbog nedostupnosti adekvatnih uređaja u Republici Hrvatskoj MR nije dio rutinske dijagnostike (2). Dodatno, pozitronska emisijska tomografija (PET) može se koristiti za otkrivanje udaljenih metastaza. Za procjenu metastaza služi nam i UZV vrata s citološkom punkcijom, a iz uzorka se može odrediti i p16 status metastaza. Na osnovu citologije metastaze limfnog čvora može se postaviti dijagnoza kod pacijenata koji ne mogu dobiti opću anesteziju, a tumor je nedostupan za uzimanje uzorka u lokalnoj anesteziji, a uz postojanje klinički evidentnog primarnog tumora nekom od metoda radiološke dijagnostike (2).

Endoskopija omogućuje detaljan pregled sluznice, identifikaciju sumnjivih lezija i uzimanje uzoraka tkiva za daljnju analizu i radi se kod svih pacijenata. Može se izvoditi u lokalnoj anesteziji tijekom pregleda u ambulanti ili u općoj anesteziji tijekom panendoskopije ovisno o dostupnosti lezije (2,15) . Ipak, u većini slučajeva bit će potrebna dodatna evaluacija i biopsija pod općom anestezijom. Panendoskopija pod općom anestezijom omogućuje ocjenu opsega bolesti, mogućnost uklanjanja primarnog tumora, te istovremeno pretraživanje susjednih područja ždrijela i jednjaka kako bi se isključilo postojanje drugog primarnog tumora (2). Uzimanje uzorka nužno je za patohistološku potvrdu bolesti kao i za određivanje HPV p16 statusa.

Za otkrivanje HPV infekcije u uzorcima najčešće se koriste metode molekularne dijagnostike i imunohistokemija. Koriste se amplifikacijske metode kao što je PCR te metode DNA hibridizacije. Imunohistokemija se koristi za vizualizaciju specifičnih proteina koji su povezani s prisutnošću HPV-a. Jedan od takvih proteina je p16<sup>INK4a</sup> , jednostavnije u upotrebi kao p16, koji je visoko izražen uz visokorizične tipove HPV-a. Kombinacijom HPV DNA PCR testova i p16<sup>INK4a</sup> dobivaju se rezultati veće specifičnosti (17).

## 1.4. KLASIFIKACIJA I LIJEČENJE KARCINOMA OROFARINKSA

Američki zajednički odbor za rak (engl. American Joint Committee on Cancer, . AJCC) u 8. izdanju TNM klasifikacije iz 2017. uvodi bitne promjene u klasifikaciji karcinoma orofarinksa temeljene na razlici HPV pozitivnih i HPV negativnih. U tablicama 1.-5. prikazane su razdvojene klasifikacije karcinoma orofarinksa ovisno o HPV statusu te razlike u 7. i 8. izdanju. Iako je došlo promjene u klasifikaciji, preporuke za liječenje i dalje se temelje na 7. izdanju AJCC-a (18).

**Tablica 1. Važne razlike između 7. i 8. izdanja AJCC TNM klasifikacije** (prevedeno i prilagođeno prema: (8,19))

TNM stadij	p16 negativno	p16 pozitivno
T stadij	Bez promjena u odnosu na 7. izdanje	Tis: nije uključeno T0: samo za p16+ limfne čvorove T4: ranije podijeljen na T4a i T4b, sada objedinjen u jednu kategoriju
Klinički N stadij	N3: čvorovi promjera većeg od 6 cm sada podijeljeni u N3a i N3b a temelju prisutnosti ekстранodalnog širenja	N1: ipsilateralni limfni čvorovi manji ili jednaki od 6 cm N2: bilateralni ili kolateralni limfni čvorovi manji ili jednaki od 6 cm Bez subkategorija za N2 N3: čvorovi veći od 6 cm
Patološko N stadij	Bez promjena u odnosu na 7. izdanje	N1: zahvaćanje 4 ili manje limfnih čvorova N2: više od 4 metastatska čvora N3: uklonjeno
HPV status = p16 testiranje: tumori s najmanje umjerenim intenzitetom bojenja i difuzno bojenje (≥75% tumorskih stanica) klasificirano kao vjerojatno etiologija povezana s HPV-om na temelju p16 pozitivnosti		

**Tablica 2. TNM klasifikacija karcinoma orofarinksa** (prema 8. izdanju The American Joint Committee on Cancer (AJCC), Cancer staging Manual)

PRIMARNI(T)	
Tx	Primarni tumor nije moguće procijeniti
T0	Nema dokaza o postojanju primarnog tumora
Tis	Karcinom in situ
T1	Tumor veličine do 2 cm u najvećem promjeru
T2	Tumor veličine 2 do 4 cm u najvećem promjeru
T3	Tumor veličine veći od 4 cm u najvećem promjeru ili širenje na jezičnu površinu epiglotisa
T4a	Umjereno širenje tumora Tumor zahvaća bilo koju od sljedećih struktura: grkljan, duboki mišići jezika, medijalni pterigodini mišić, tvrdo nepce ili mandibula
T4b	Uznapredovalo širenje tumora Tumor zahvaća bilo koju od sljedećih struktura: lateralni pterigodini mišić, pterigoidne nastavke, lateralnu stijenku epifarinksa, bazu lubanje ili okružuje a.carotis
REGIONALNI LIMFNI ČVOROVİ-HPV POZITIVAN(N)	
Nx	Limfne čvorove nije moguće procijeniti
cN0	Nema metastaza u regionalnim limfnim čvorovima
cN1	Metastaze u ipsilateralnim limfnim čvorovima ne većim od 6 cm u najvećem promjeru
cN2	Metastaze u bilateralne ili kontralateralne limfne čvorove ne veće od 6 cm u najvećem promjeru
cN3	Metastaze su u limfnom čvoru većem od 6 cm u najvećem promjeru
REGIONALNI LIMFNI ČVOROVİ-HPV NEGATIVAN(N)	
cNx	Limfne čvorove nije moguće procijeniti
cN0	Nema metastaza u regionalnim limfnim čvorovima
cN1	Metastaze su u jednom ipsilateralnom limfnom čvoru ne većem od 3 cm u najvećem promjeru, bez ekstrakapsularnog širenja
cN2a	Metastaze su u jednom ipsilateralnom limfnom čvoru većem od 3 cm, ali ne većem od 6 cm u najvećem promjeru, bez ekstrakapsularnog širenja



cN2b	Metastaze su u multiplim ipsilateralnim limfnim čvorovima ne većim od 6 cm u najvećem promjeru, bez ekstrakapsularnog širenja
cN2c	Metastaze su u limfnome čvoru većem od 6 cm u najvećem promjeru, bez ekstrakapsularnog širenja
cN3a	Metastaze su u limfonme čvrou većem od 6 cm u najvećem promjeru, bez ekstrakapsularnog širenja
cN3b	Metastaze su u bilo kojem čvoru s ekstrakapsularnim širenjem

**Tablica 3. Klinički stadij bolesti kod HPV pozitivnog orofaringealnog karcinoma** (prema 8. izdanju The American Joint Committee on Cancer (AJCC), Cancer staging Manual)

<b>Stadij</b>	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>
<b>I</b>	T0-2	N0-1	M0
<b>II</b>	T0-2	N2	M0
<b>II</b>	T3	N0,N1	M0
<b>III</b>	T svi	N3	M0
<b>III</b>	T4	N0-3	M0
<b>IV</b>	T svi	N svi	M1

**Tablica 4. Patohistološki stadij bolesti kod HPV pozitivnog orofaringealnog karcinoma** (prema 8. izdanju The American Joint Committee on Cancer (AJCC), Cancer staging Manual)

<b>Stadij</b>	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>
<b>I</b>	T0-2	N0-1	M0
<b>II</b>	T0-2	N2	M0
<b>II</b>	T3-4	N0-1	M0
<b>III</b>	T3-4	N2	M0
<b>IV</b>	T svi	N svi	M1

**Tablica 5. Stadij (klinički i patohistološki) bolesti kod HPV negativnog orofaringealnog karcinoma** (prema 8. izdanju The American Joint Committee on Cancer (AJCC), Cancer staging Manual)

Stadij	T	N	M
0	Tis	NO	MO
I	T1	NO	MO
II	T2	NO	MO
III	T3	NO	MO
III	T1-3	N1	MO
IV a	T4a	N0-1	MO
IV a	T1-4a	N2	MO
IV b	T svi	N3	MO
IV b	T4b	N svi	MO
IV c	T svi	N svi	M1

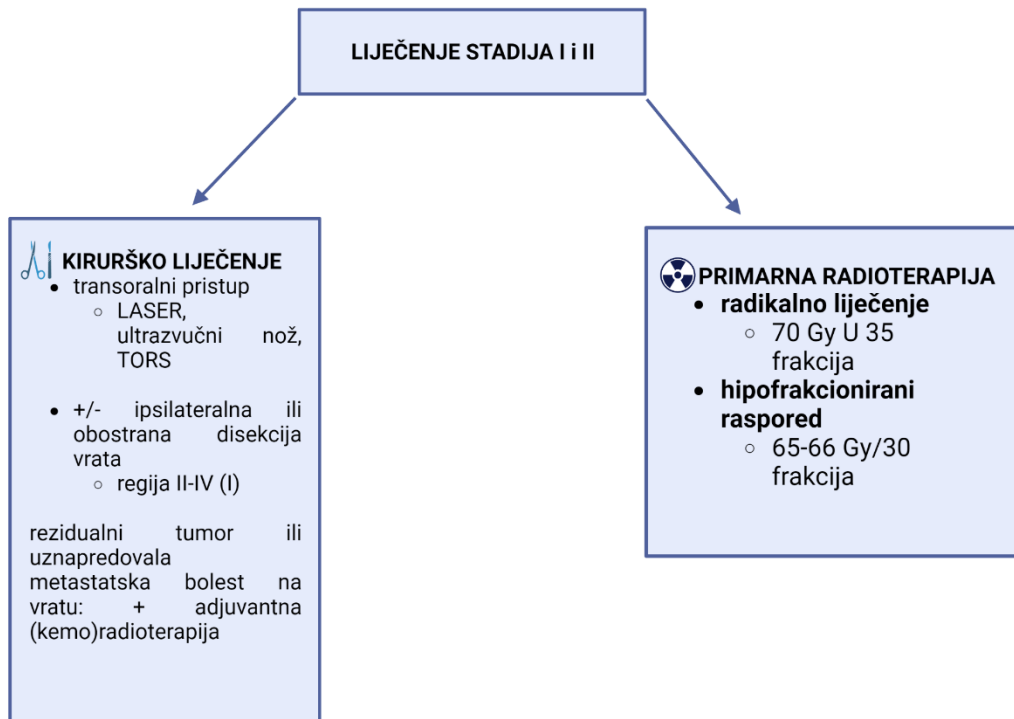
Karcinomi orofarinksa najčešće se dijagnosticiraju u uznapredovaloj fazi bolesti kada su već prisutne i metastaze u području vrata. Što je bolest u uznapredovalijoj fazi liječenje postaje kompleksnije i izazovnije. Definicija optimalnog pristupa liječenju orofaringealnog karcinoma nije jednostavna budući da niti jedan pojedinačan modalitet liječenja ne nudi jasnu prednost u preživljenju. U literaturi se spominju različite terapijske opcije, ali nema dovoljno istraživanja koje različite opcije uspoređuju (20). Danas se u liječenju tumora orofarinksa koriste složeni kirurški zahvati s brojnim rekonstrukcijama. U zemljama zapadne Europe i SAD-a sve se više koriste i primarna radioterapija ili kemoradioterapija (2). Razlikujemo liječenje kod stadija I i II, te kod stadija III i IV, a osnovni pristup liječenju prikazan je grafički na slikama 2. i 3. Glavne terapijske modalitete možemo podijeliti na: a) kirurgija, b) indukcijska/neoadjuvantna kemoterapija, c) postoperativna/adjuvantna radioterapija/kemoradioterapija (13).

Kirurško liječenje ili primarna radioterapija najčešće se koriste za orofaringealni karcinom u stadijima I i II, jer je taj oblik bolesti posebno pogodan za jednu vrstu liječenja. Danas je transoralna kirurgija gotovo u potpunosti zamijenila klasični vanjski pristup, s istovjetnim onkološkim rezultatima, ali značajno boljim funkcionalnim ishodima. Iako još uvijek nema randomiziranih studija koje uspoređuju rezultate transoralne kirurgije i radioterapije, odnosno kemoterapije za orofaringealni karcinom, provedena meta-analiza za rani stadij orofaringealnog karcinoma izvijestila je o usporedivim stopama preživljavanja specifičnih za bolest od 5 godina. Za radioterapiju iznosi 90,4% (95% CI, 85,6-95,2%), a za transoralnu kirurgiju iznosi 89,6% (95% CI, 81,8-97,3%) (13). U razvijenim zemljama koristi se i transoralna robotska kirurgija (TORS). Budući da su okultne metastaze na vratu prisutne u 10-31% pacijenata s ranim orofaringealnim karcinomom uz kirurško liječenje transoralnim pristupom nužno je učiniti i ipsilateralnu selektivnu disekciju vrata. Ukoliko je tumor blizu ili zahvaća medijalnu liniju treba procijeniti i potrebu za obostranom selektivnom disekcijom vrata. Odstranjuju se čvorovi II-IV regije, a ako se tumor širi prema usnoj šupljini valja razmisliti i o regiji I (2). Adjuvantna (kemo)radioterapija uključuje se u liječenje ukoliko patohistološki nalaz upućuje na mogućnost rezidualnog tumora ili uznapredovale metastatske bolesti na vratu. Radioterapija također može biti i primarna. Ukupna doza zračenja kod radikalnog liječenja iznosi 70 Gy u 35 frakcija. Učestalije se koristi hipofrakcionirana doza od 65 ili 66 Gy u 30 frakcija. Kod planiranja zračenja bitno je uključiti i odgovarajuće regije vrata (2).

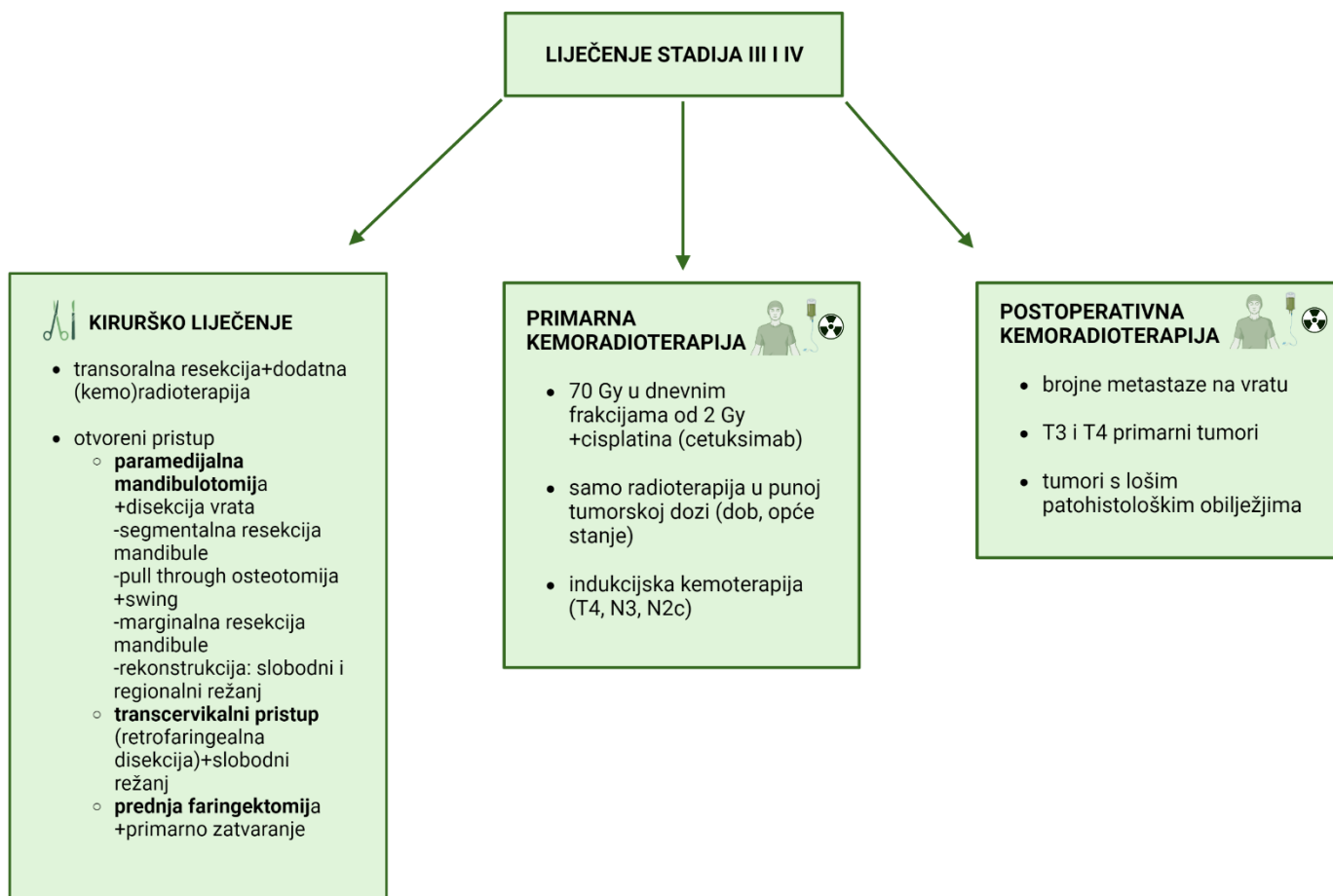
Kod uznapredovalih karcinoma danas postoji trend korištenja primarne (kemo)radioterapije kako bi se sačuvao organ. Odluka o tome treba li započeti kirurško ili onkološko liječenje ovisi o veličini, mjestu i općem gubitku funkcionalnosti pojedinog organa, budući da ne postoji dogovor ili smjernice koji bi bili određeni za takve situacije. Naravno, odluka pacijenta treba biti uzeta u obzir, kao i iskustvo institucije u kojoj će se liječenje provoditi (2). Ako je moguće potpuno ukloniti tumor s negativnim rubovima, transoralna resekcija se može koristiti čak i za T3 tumore uz dodatnu (kemo)radioterapiju. Uvijek treba uzeti u obzir kasnije funkcionalne rezultate, pa, primjerice, veće resekcije mekog nepca nisu preporučljive. Budući da oko 80% pacijenata nakon primarne kirurške intervencije podliježe i kemoradioterapiji, važno je procijeniti mogućnost adekvatne resekcije, a ako nema mogućnosti dobivanja adekvatnih slobodnih rubova, pacijent se upućuje na primarnu kemoradioterapiju (2). Osim transoralnog pristupa, koristi se i otvoreni pristup. To uključuje paramedijalnu mandibulotomiju kojom se pristupa tumoru koji se uklanja uz disekciju vrata. U klasičnoj operaciji može se izvesti i segmentalna resekcija mandibule, što pacijentima ostavlja ne samo estetski, već i funkcionalni defekt. Ako tumor ne zahvaća mandibulu, mogu se primijeniti tehnike "pull through" u kojima se kost osteotomira i ponovno spaja (swing), ili se izvodi marginalna resekcija. Za rekonstrukciju se koriste slobodni i regionalni režnjevi (2). Kod tumora smještenih na lateralnoj strani ždrijela ili korijenu jezika, koristi se transcervikalni pristup. To uključuje lateralnu faringektomiju kojom se može pristupiti retrofaringealnoj disekciji. Defekti u tom području zatvaraju se slobodnim režnjevima. Tumori smješteni na bazi jezika i stražnjem zidu ždrijela mogu se ukloniti prednjom faringektomijom, a defekt se zatvara primarno. Ako se odluči sačuvati organ, primarno se koristi kemoradioterapija. Pacijenti primaju zračenje u dozi od 70 Gy u dnevnim frakcijama od 2 Gy, dok se istodobno primjenjuje cisplatina. Umjesto cisplatine, može se koristiti i cetuksimab, koji blokira receptore epidermalnog faktora rasta. Ako pacijenti iz bilo kojeg razloga ne mogu primiti tu terapiju, mogu se koristiti samo radioterapija u punoj dozi tumora. Indukcijska kemoterapija može se koristiti kod pacijenata s uznapredovalim primarnim tumorom (T4) ili metastazama na vratu (N2c, N3). U takvim slučajevima, uloga kemoterapije je smanjenje rizika od razvoja udaljenih metastaza ili smanjenje tumora kako bi se mogla provesti radikalna kirurška resekcija ili kemoradioterapija. Postoperativna kemoradioterapija indicirana je kod brojnih metastaza na vratu, primarnih tumora stadija T3 i T4 te tumora s lošim patohistološkim obilježjima. Ako se započne s postoperativnom radioterapijom, trebala

bi početi unutar 5-6 tjedana nakon kirurškog zahvata, jer je tada rizik od recidiva najmanji (2).

HPV pozitivan orofaringealni karcinom osjetljivi je na kemoterapiju i radioterapiju od HPV negativno što zapravo znači mnogo bolju prognozu liječenjem konvencionalnim metodama za tu grupu pacijenata. Kako je već naglašeno najvažniji prognostički faktor prema posljednjem AJCC-u klasifikacijskom sistemu za orofaringealni karcinom je p16 status. Ipak, ove klasične metode liječenje povezane su sa znatnim morbiditetom i imaju veliki utjecaj na kvalitetu života pacijenata. Ovaj utjecaj posebno je važan za pacijente s HPV-pozitivnim karcinomom orofarinska je su to najčešće mlađe osobe koje s posljedicama liječenja žive mnogo dulje. Zbog toga se istražuju de-intezivirane terapije za ovu skupinu bolesnika, budući da se HPV pozitivni i HPV negativni karcinomi unatoč promjeni TNM klasifikacije iz 2017. i dalje liječe istim protokolima (13). Razmatrane su različite strategije kao što je smanjenje doze radioterapije nakon indukcijske kemoterapije, samo radioterapija, korištenje minimalno invazivnih kirurških tehnika ili zamjena kemoterapije temeljene na solima platine cetuksimabom. Iako je cetuksimab pokazao dobar uspjeh u liječenju HPV negativnih oralnih karcinoma, kod HPV pozitivnih dva velika klinička ispitivanja pokazala su da to nije slučaj. Uzrok tome može biti u razlici receptora za epidermalni faktor rasta. Cisplatina je i dalje preporučena kao radiosenzitizacijsko sredstvo izbora u obje skupine pacijenata (10).



**Slika 2.** Izbor liječenja kod orofaringealnog karcinoma stadija I i II



**Slika 3.** Izbor liječenja kod orofaringealnog karcinoma stadija III i IV

## 1.5. POVEZANOST KRONIČNE UPALE I KARCINOMA GLAVE I VRATA

Karcinomi glave i vrata, uključujući orofaringealni karcinom, predstavljaju značajan javnozdravstveni problem na globalnoj razini. Unatoč identifikaciji različitih faktora rizika poput pušenja, konzumacije alkohola i infekcije HPV-om kompletna patogeneza ovih karcinoma još uvijek nije u potpunosti razjašnjena .

Davne 1863. godine Rudolf Virchow je prvi put primijetio tijesnu vezu između upale i maligniteta kada je otkrio prisutnost leukocita u neoplastičnom tkivu. Od tada pa do danas raste broj dokaza koji pokazuju da upala sudjeluje u komponentama karcinogeneze i tumorske progresije (21).

Posljednjih godina istraživanje utjecaja kronične upale na karcinome glave i vrata privlači sve više pažnje te se nastoji pronaći visoko specifične, visoko osjetljive, jeftine i široko dostupne biomarkere koji bi se mogli koristiti u rutinskim laboratorijskim pretragama kao pouzdani indikatori ishoda bolesti kod pacijenata.

Niz studija je pokazao da prisutnost upale u mikrookolišu tumora i u sistemske cirkulaciji ima važnu ulogu u progresiji karcinoma glave i vrata te je povezana s lošijom prognozom (22–24). Sustavna upala je složen proces koji uključuje različite stanične i molekularne promjene u organizmu te je povezana s nizom bolesti poput kardiovaskularnih , metaboličkog sindroma, autoimunih bolesti i karcinoma.

U slučaju orofaringealnog karcinoma, kronična sistemska upala može imati štetan utjecaj na nekoliko razina. Upala doprinosi inicijaciji karcinogeneze poticanjem oštećenja DNA, promjenama u staničnom ciklusu te poticanjem nekontrolirane proliferacije stanica. Također, upalni citokini i faktori rasta koji se oslobađaju tijekom upalnog odgovora mogu poticati angiogenezu i invaziju tumorskih stanica, olakšavajući tako širenje tumora u okolno tkivo (25). Drugo, kronična upala može negativno utjecati na imunološki sustav, uzrokujući iscrpljenost imunoloških stanica i promjene u imunosnom mikrookruženju tumora, što rezultira smanjenom imunološkom kontrolom tumora. Ova neravnoteža imunološkog sustava može potaknuti daljnji rast i progresiju orofaringealnog karcinoma (26). Nadalje, upala može utjecati na terapijski odgovor i prognozu karcinoma glave i vrata. Sustavna upala može smanjiti učinkovitost terapija poput kemoterapije i radioterapije te rezultirati otpornošću na terapiju (27). Također, povezana je s lošijim ishodima liječenja, uključujući povećanu incidenciju recidiva i

smanjeno preživljavanje. Imunološki medijatori igraju važnu ulogu u svim fazama napredovanja karcinoma, uključujući karcinogenezu, rast tumora, invaziju i metastaziranje. Tumorske stanice mogu privući i aktivirati stanice imunološkog sustava putem izravnog kontakta, citokina ili prostaglandina (28).

Iako se i dalje većinom koriste klasični prognostički faktori kao što su lokalizacija i veličina tumora, zahvaćenost limfnih čvorova, udaljene metastaze i stupanj diferenciranosti tumora kao prognostički kriteriji za karcinome glave i vrata, posebna pažnja se pridaje HPV statusu kao snažnom prognostičkom faktoru. Također, koriste se i standardne ljestvice kao ECOG ili Karnofsky za procjenu izvršavanja svakodnevnih aktivnosti.

Patohistološke karakteristike karcinoma same po sebi ne pružaju dovoljno jasne informacije o ishodima kod oboljelih. Razlog tomu vjerojatno leži u varijacijama među pacijentima i njihovom prirođenom imunološkom odgovoru, kao i genetskim čimbenicima bolesti. Način na koji se mjerenje sistemske upale može integrirati u svakodnevnu praksu je kroz najčešće naručivan laboratorijski test, odnosno kompletnu krvnu sliku (KKS). Kroz KKS dobivamo informaciju o broju bijelih krvnih stanica, što uključuje neutrofile, limfocite, monocite, eozinofile i bazofile, zatim broju crvenih krvnih stanica, hematokritu, hemoglobinu, RDW-u indeksima eritrocita (MCV, MCH, MCHC) i broju trombocita. Većina istraživanja danas govori u prilog tome da leukocitoza, trombocitoza, monocitoza i limfopenija imaju prognostičku vrijednost u pacijenata s dijagnozom karcinoma (29). Kombinacijom tih parametara nastali su omjeri NLR, PLR, LMR te indeksi SIRI i SII koji u obzir uzimaju interakcije između različitih tipova krvnih stanica i njihovu ulogu u upalnim procesima. U odnosu na promatranje samog broja krvnih stanica, pružaju nam dodatne informacije koje mogu služiti za poboljšanje stratifikacije rizika i ciljanoj terapiji za svakog pacijenta (24). Osim toga, u usporedbi s brojnim drugim prognostičkim faktorima, prednosti upalno baziranih prognostičkih parametara su jednostavnost, široka dostupnost i niska cijena kroz evaluaciju kompletne krvne slike prije početka liječenja.



Obzirom na to da je sada poznato da sistemski upalni odgovor ima važnu ulogu u invaziji tumorskih stanica putem promoviranja mikrovaskularne regeneracije, metastaza i proliferacije tumorskih stanica, upalni parametri svakako trebaju biti uzeti u obzir kao prediktivni faktori (29). Razumijevanje ovog kompleksnog interakcijskog sustava može otvoriti nove perspektive za razvoj ciljanih terapija usmjerenih na upalne procese te unaprijediti kliničku praksu i ishode liječenja ovih pacijenata.

### **1.5.1. OMJER NEUTROFILA I LIMFOCITAb( eng. neutrophile to lymphocyte ratio, NLR)**

NLR predstavlja omjer apsolutnog broja neutrofila i apsolutnog broja limfocita.

$$NLR = \frac{\text{apsolutni broj neutrofila}}{\text{apsolutni broj limfocita}}$$

Neutrofili osim što igraju ključnu ulogu u obrani od patogena inicirajući i amplificirajući upalnu reakciju imaju i svoju ulogu u razvoju karcinoma.

Neutrofili proizvode pro-angiogene citokine kao što su vaskularni endotelni faktor rasta i interleukin 6 i 8 (IL-6 i 8) , a uz to proizvode i matriks metaloproteinazu 9 (MMP-9) koja inducira angiogenezu u tumorskih stanicama. Luče i EGF koji omogućuje rast tumora. Lipokalin udružen s neutrofilnom gelatinazom povezan je s dubinom invazije i tumorskom diferencijacijom. Uz to, makrofazi i drugi leukociti iz tumorskog mikrookoliša povezani su s agresivnijim ponašanjem tumora i invazijom uz metastaze preko MMP-2 što inducira remodeliranje ekstracelularnog matriksa. Osim MMP na remodeliranje ekstracelularnog matriksa djeluju i serinska proteaza i cistein katepsin. Zbirno, degradiranjem ekstracelularnog matriksa i proteina bazalne membrane dolazi do migracije tumorskih stanica (30). Neutrofili potiču i proliferaciju epitelnih stanica, aktiviraju "uspavane" tumorske stanice i okidaju revaskularizaciju (31). Porast neutrofila ne reflektira samo sistemski već i lokalni upalni odgovor. Neutrofili mogu migrirati iz venskog sustava do tumorskih staničnih okoliša, gdje oslobađaju velike količine reaktivnih kisikovih spojeva koji mogu izazvati oštećenje DNA stanica i genetsku nestabilnost.

Zanimljivo je da neutrofili također mogu imati protutumorsku ulogu putem izravne i protutijelom posredovane citotoksičnosti prema tumorskim stanicama te aktivacijom imunoloških stanica poput T-stanica i dendritičkih stanica (24). Još jedan prikriveni doprinos neutrofila je njihova sposobnost poticanja s karcinomom povezane tromboze

putem stvaranja mreža neutrofilnih izvanstaničnih zamki (NET). Isti ti NET-ovi imaju i zaštitni učinak protiv karcinoma, budući da mogu poslužiti kao aktivatori T-stanica (32).

Smanjenje broja limfocita uključujući B limfocite, NK stanice, CD4+ i CD8+ dovodi do supresije imunološkog odgovora, ali i smanjenog izlučivanja citokina kao npr. interferona i TNF- $\alpha$  iz makrofaga koji su nužni za apoptozu tumorskih stanica (33). Zbog kontinuirane aktivacije T stanica kod pacijenata s karcinomom, T limfociti koji infiltriraju tumor mogu pomoći u poticanju tumorskih stanica na apoptozu te, putem prezentacije tumorskih povezanih antigena limfocitima, dovesti do smrti tumorskih stanica kao odgovor na kemoradioterapiju. Limfociti su stoga vrlo važni za poboljšanje adjuvantne terapije i sprječavanje recidiva tumora (34). Povišen omjer neutrofila i limfocita prije početka liječenja može predstavljati povoljno mikro okruženje za rast tumorskih stanica i agresivnost tumora, pogodujući njegovoj širenju/mikrometastazama i konačnom recidivu (22). Veza je i uz viši stadij bolesti, lošiji histološki gradus i metastaze. Povišen NLR također je neovisni prognostički faktor koronarne arterijske bolesti, hipertenzije, kronične bolesti bubrega, dijabetesa, zatajenja srca, cerebrovaskularne bolesti i periferne arterijske bolesti. Pokazano je da NLR ima visoku osjetljivost na aterosklerotske faktore rizika kao što su pušenje, konzumacija alkohola, hiperkolesterolemija i metabolički sindrom (24).

### 1.5.2. OMJER TROMBOCITA I LIMFOCITA (eng. platelet to lymphocyte ratio)

PLR je definiran kao omjer apsolutnog broja trombocita i apsolutnog broja limfocita.

$$PLR = \frac{\text{apsolutni broj trombocita}}{\text{apsolutni broj limfocita}}$$

Brojna su istraživanja pokazala kako i trombociti i limfociti imaju svoju ulogu u karcinogenezi (24). Trombociti su neophodni za održavanje hemostaze, no također imaju ulogu i u progresiji karcinoma. Osim što otpuštaju metaloproteinaze i time omogućuju ekstravazaciju tumorskih stanica, potiču i angiogenezu tkiva tumora, te rast na mjestu metastaze kroz otpuštanje faktora rasta kao što su npr. faktor angiogeneze, PDGF i VEGF (35). Nadalje, trombociti ulaze u interakcije s tumorskim stanicama putem liganda ili receptora te potpomažu rast tumora i invaziju. Selektin P molekula je adhezije koja omogućuje izravno vezanje tumorskih stanica na trombocite i može dovesti do pojačanog metastaziranja (36). Postoje istraživanja koja govore u prilog i tome da trombociti štite tumorske stanice od stanica prirodnih ubojica tako smanjujući njihovu citotoksičnu aktivnost (37). U istraživanja koja su se bavila PLR-om uočena je i pojava relativne limfocitopenije kod pacijenata što može biti uzrok oslabljenog imunološkog sustava i neadekvatne obrane (38,39).

### 1.5.3. OMJER LIMFOCITA I MONOCITA (eng. lymphocyte to monocyte ratio)

LMR je omjer apsolutnog broja limfocita i apsolutnog broja monocita

$$LMR = \frac{\text{apsolutni broj limfocita}}{\text{apsolutni broj monocita}}$$

Točan mehanizam koji stoji iza povezanosti omjera limfocita i monocita i prognoze za pacijente s karcinomom nije do kraja razjašnjen. Povišen LMR govori u prilog relativnom povećanju limfocita u odnosu na monocite. Dokazano je kako veći broj limfocita korelira s boljom prognozom (40). S druge strane, povišene razine makrofaga diferenciranih iz monocita povezane su s povećanom agresivnošću tumora i lošijim preživljavanjem. Pretpostavlja se da se to događa putem medijatora tumorskog mikrookoliša poput TNF- $\alpha$ , vaskularnog endotelnog faktora rasta i faktora rasta epidermalnih stanica (41) Monociti također potiču migraciju tumorskih stanica tako što izlučuju proteaze koje razgrađuju ekstracelularni matriks (42). LMR zapravo djeluje kao grubo obilježje pro-

tumorske naspram anti-tumorske dinamike u imunološkom sustavu što bi mogla biti i njegova najbolja prognostička sposobnost. Prognostička korisnost LMR-a demonstrirana je kod više vrsta karcinoma, uključujući i karcinome glave i vrata (43).

#### **1.5.4. Indeks sistemske imunološke upale (eng. Systemic Immune Inflammation Indeks, SII)**

$$SII = \text{apsolutni broj neutrofila} \times \frac{\text{apsolutni broj trombocita}}{\text{apsolutni broj limfocita}} \text{ (broj stanica/mm}^3\text{)}$$

Kako je rastao broj istraživanja koja su povezivala upalu i karcinome rastao je i interes za traženjem upalnih biomarkera iz periferne krvi. Osim NLR, PLR i LMR-a koji su značajno povezani i s karcinomima glave i vrata, razvili su se i neki noviji markeri kao što je indeks sistemske imunološke upale (44). SII je jedan od upalnih biomarkera baziran na omjeru između broj krvnih stanica, a u ovom slučaju neutrofila, limfocita i trombocita. Prema novijim istraživanjima SII je povezan s karcinomima, demencijom, aterosklerozom, moždanim udarom i kardiovaskularnim bolestima (45). Za SII se smatra kako dobro odražava ravnotežu između upale domaćina i imunološkog sustava(46). Prednost SII-a pred upalnim parametrima iz krvi i njihovim omjerima koji koriste jedan ili dva parametra je smanjenje mogućnost zbunjujućih čimbenika (eng. confounding faktor) kao npr. infekcija ili bolesti jetre (44). SII je također vrlo jednostavna i jeftina metoda koja se može uklopiti u rutinsku dijagnostiku.

### **1.5.5. Sistemski indeks upalnog odgovora (eng. systemic inflammation response indeks, SIRI)**

SIRI je novi i ekonomičan serumski biomarker koji je povezan s prognozom kod pacijenata s karcinomom iako njegova prognostička vrijednost još uvijek nije do kraja jasna. Ovaj biomarker razvijen je 2016. godine i računa se kao umnožak neutrofila s omjerom monocita i limfocita (47). U pojedinim istraživanjima naziva se sistemskim upalnim markerom (eng. systemic inflammatory marker, SIM) (48).

$$SIRI = \text{apsolutni broj neutrofila} \times \frac{\text{apsolutni broj monocita}}{\text{apsolutni broj limfocita}} \text{ (broj stanica/mm}^3\text{)}$$

Povećane vrijednosti SIRI mogu ukazivati na prisutnost velikog broja neutrofila koji su uključeni u upalne reakcije, dok smanjenje razine limfocita i monocita mogu biti povezano s oslabljenim imunološkim odgovorom tijela na karcinom. Uloge ovih stanica opisane su ranije pa ih ovdje nema potrebe ponavljati.

SIRI je prvi put razvijen za predviđanje preživljavanja pacijenata s naprednim karcinomom gušterače nakon kemoterapije i pokazao se korisnim u odražavanju stanja sistemskog upalnog odgovora (49).

### **1.5.6. Fibrinogen**

Fibrinogen je glikoprotein akutne faze. Tradicionalno ga vežemo uz održavanje hemostaze, ključan je faktor upale, ali i progresije karcinoma (50). U in vitro studijama pokazana je važna uloga fibrinogena u indukciji proliferacije tumorskih stanica, epitelno-mezenhimalnoj tranziciji, invaziji, angiogenezi i hematogenoj diseminaciji (51). Svojim djelovanjem fibrinogen zapravo stvara zaštitnu mrežu koja olakšava migraciju, angiogenezu i invaziju karcinoma, a tumorske stanice zatim stvaraju i oslobađaju fibrinogen, pojačavajući na taj način upalni odgovor (52). Fibrinogen je vrlo dostupan, mjeri se rutinski, jeftin je i jednostavno se može implementirati u svakodnevnu kliničku praksu. Iako su potrebna dodatna istraživanja, snižavanje plazmatskog fibrinogena u pacijenata sa solidnim tumorima moglo bi značajno utjecati na njihovo bolje preživljenje (51). Dodatno, visoke razine fibrinogena nisu specifične samo za karcinom orofarinksa te se mogu javiti kod svih upalnih stanja i drugih karcinoma. Postoji i biomarker koji je kombinacija fibrinogena i NLR-a, odnosno F-

NLR. U nekoliko studija pokazao se kao uspješan neovisan prediktivni faktor preživljenja, no nije provedeno dovoljno istraživanja kako bi se donio konačan zaključak (52–54).

### **1.5.7. C-REAKTIVNI PROTEIN (CRP)**

C-reaktivni protein je protein akutne faze nespecifičnog upalnog odgovora. Oslobađa se iz jetre kao odgovor na povećane razine IL-6 koji se otpušta iz aktiviranih makrofaga. Poticaj također mogu biti i IL-1 i TNF- $\alpha$  (55). Dodatno, tumorske stanice su predložene kao potencijalni poticaj za povećanje CRP-a, budući da izlučuju IL-6 i IL-8 kako bi potaknule proizvodnju CRP-a u jetri. CRP ima poluživot od 19 sati u cirkulaciji i relativno je stabilni marker upale u usporedbi s većinom citokina, koji imaju poluživot samo nekoliko minuta (24,56). Budući da je povišenje CRP-a u serumu pokazano kao prognostički vrijedno u različitim karcinomima, a hipoalbuminemija je povezana malnutricijom i kaheksijom napravljen je Glasgow prognostic score (GPS) kao i njegova modificirana verzija. Oba su se pokazala kao prognostički važna u pacijenata sa solidnim tumorima (57). Iako ga uobičajeno poznajemo samo u akutnoj upali, CRP može biti povećan kako u slučajevima kronične upale tako i kod određenih vrsta karcinoma, uključujući one glave i vrata, a posebice onih uznapredovalih i s prisutnim metastazama. To se može objasniti činjenicom da karcinomi sami po sebi mogu uzrokovati upalne procese u tijelu. Stoga, povišene razine CRP-a mogu se pojaviti kao odgovor na prisutnost karcinoma. Važno je napomenuti da povišene razine CRP-a nisu specifične samo za kroničnu upalu ili karcinome, već se mogu pojaviti i u drugim stanjima kao što su infekcije, trauma ili autoimune bolesti (58).

## **2. HIPOTEZA**

Upalni parametri iz rutinskih laboratorijskih nalaza imaju utjecaj na ishode liječenja orofaringealnog karcinoma.

## **3. CILJEVI RADA**

1. Istražiti utjecaj upalnih parametara (leukociti, neutrofilii, limfociti, trombociti, monociti, fibrinogen, CRP) iz kompletne krvne slike učinjene prije početka liječenja na ukupno preživljenje i preživljenje bez progresije bolesti kod pacijenata s orofaringealnim karcinomom.
2. Istražiti utjecaj omjera (NLR, PLR, LMR) dobivenih od upalnih parametara iz kompletne krvne slike prije početka liječenja na ukupno preživljenje i preživljenje bez progresije bolesti kod pacijenata s orofaringealnim karcinomom.
3. Istražiti utjecaj indeksa (SIRI i SII) dobivenih od upalnih parametara iz kompletne krvne slike prije početka liječenja na ukupno preživljenje i preživljenje bez progresije bolesti kod pacijenata s orofaringealnim karcinomom.
4. Istražiti ima li razlike u skupinama s povišenim upalnim parametrima i parametrima unutar referentnih vrijednosti

#### 4. ISPITANICI I METODE

Za potrebe ovog retrospektivnog kohortnog istraživanja iz Bolničkog informacijskog sustava (BIS) Kliničkog bolničkog centra Zagreb (KBC Zagreb), a nakon dobivanja dopusnice etičkog povjerenstva KBC-a prikupljeni su podaci za 92 pacijenta koji su liječeni zbog orofaringealnog karcinoma na Klinici za bolesti uha, grla i nosa KBC-a Zagreb u razdoblju od siječnja 2011. godine do prosinca 2021. godine.

Kriteriji prema kojima su pacijenti odabrani jesu: a) dijagnoza karcinoma orofarinksa koja je potvrđena patohistološki, b) dostupnost laboratorijskih nalazi krvi do 30 dana prije početka liječenja, neovisno je li se radilo o kirurgiji, kemoterapiji, radioterapiji ili kombinacijama modaliteta liječenja c) pacijenti bez prisutne akutne infekcije, d) pacijenti bez hematoloških i reumatoloških bolesti, e) dostupnost podataka o praćenju pacijenata nakon početka liječenja i f) pacijenti kojima se mogao odrediti klinički stadij bolesti.

Iz bolničkih kartona pacijenata prikupljeni su socio-demografski podaci pacijenata i njihove kliničke karakteristike. Prikupljenu su podaci o: dobi, spolu, navikama pušenja i konzumiranja alkohola, indeksu tjelesne mase, ECOG statusu, odabiru prve linije liječenja, kliničkoj dijagnozi odnosno sublokalizaciji karcinoma orofarinksa, gradu tumora, ekстранodalnom širenju s ipsilateralne i kontralateralne strane zajedno s informacijama o proboju čahure. Klinički i patološki stadij određen je samo za pacijente koji su imali određen HPV status, odnosno imunohistokemijsko bojanje na p16 prema kriterijima 8. izdanja smjernica AJCC-a iz 2017. godine. Kod pacijenata kod kojih u dostupnim bolničkim kartonima na sastanku multidisciplinarnog tima za tumore glave i vrata ili kontroli nakon početka liječenja, a nakon patohistološke dijagnostike upisan klinički stadij korišten je u analizi neovisno o p16 statusu kako bi se pacijenti mogli grupirati. Uneseni su datumi prvog pregleda, početka prve linije liječenja i izrade laboratorijskih nalaza, datuma patohistološkog nalaza, prvog recidiva, datumi zadnjeg pregleda i smrti.

Za svakog pacijenata nađen je nalaz laboratorija, odnosno kompletne krvne slike krvi vađene iz periferne vene maksimalno 30 dana prije početka liječenja. Medijan vremena od laboratorijskog testa do liječenja iznosio je 1 dan (interkvartilni raspon IQR: 9.5).



Od interesa su bili sljedeći parametri: leukociti, neutrofili, limfociti, trombociti, monociti, fibrinogen, eritrociti, hematokrit, MCV, Hb, RDW i CRP. Izračunati su omjeri NLR (59), PLR (60), LMR (43), Hb/RDW (61) te indeksi SIRI (47) i SII (44) prema sljedećim formulama:

$$NLR = \frac{\text{apsolutni broj neutrofila}}{\text{apsolutni broj limfocita}}$$

$$PLR = \frac{\text{apsolutni broj trombocita}}{\text{apsolutni broj limfocita}}$$

$$LMR = \frac{\text{apsolutni broj limfocita}}{\text{apsolutni broj monocita}}$$

$$SIRI(SIM) = \text{apsolutni broj neutrofila} \times \frac{\text{apsolutni broj monocita}}{\text{apsolutni broj limfocita}}$$

$$SII = \text{apsolutni broj neutrofila} \times \frac{\text{apsolutni broj trombocita}}{\text{apsolutni broj limfocita}}$$

Period bez progresije bolesti (eng. PFS-Progression Free Survival) računat je od datuma dobivanja konačne dijagnoze na patohistološkom (PHD) nalazu do datuma kada je došlo do progresije bolesti, odnosno do datuma zadnje kontrole ukoliko progresije nije bilo. Medijan vremena praćenja za pacijente kod kojih je došlo do progresije bolesti bio je 9 mjeseci.

Ukupno preživljenje( eng. OS-Overall survival) računat je također od datuma PHD-a do datuma smrti iz bilo kojeg razloga, odnosno posljednje kontrole. Medijan vremena praćenja za pacijente koji su preminuli iznosio je 10 mjeseci.

Sve statističke analize provedene su korištenjem programskog paketa BlueSky Statistics v10.3.1 i programskog jezika R te RStudio interface. Granične vrijednosti dobivene su uz pomoć "Evaluate Cutpoints" (62). Korišten je Youdenov ili J indeks kao mjera za određivanje optimalnih graničnih (eng. cut-off) vrijednosti za dijagnostičke testove. Youdenov indeks (J) se računa kao:

$$J = \text{osjetljivost} + \text{specifičnost} - 1$$

Optimalna granična vrijednost određena je pronalaženjem vrijednosti testa koja daje najveći Youdenov indeks. Granična vrijednost dobivena za NLR je 2.94, za PLR 162.3, za SIRI 1.18, za SII 728.4, za fibrinogen 4.2, te za CRP 4.3.

Ukupno preživljenje korišteno je kao zavisna varijabla za izradu ROC krivulje. Površina ispod krivulje vrijednosti biomarkera iz krvi prije početka liječenja navedene su uz grafički prikaz i tablično. Za izradu ilustracija i dodatnu obradu javno dostupnih grafika korišten je alat BioRender.

Krivulje preživljenja prikazane su pomoću Kaplan-Meier metode. Nezavisni faktori povezani s preživljenjem testirani su pomoću Cox-ova regresijskog modela, univarijantnom i multivarijantnom analizom. Značajnom je smatrana p vrijednost manja od 0.05.

Za izradu univarijantne i multivarijantne analize vremena bez progresije bolesti i ukupnog preživljenja pacijenti su prema demografskim karakteristikama podijeljeni u skupine mlađih i starijih od 60 godina i na muški i ženski spol. Prema navikama pušenja i konzumacije alkohola podijeljeni su u dvije skupine aktivnih pušača i konzumenata alkohola, odnosno onih koji ne puše niti konzumiraju alkohol. Pritom je u skupinu nepušača ubrojana i skupina onih koji su tek nedavno prestali pušiti. Nadalje pacijenti su podijeljeni u skupinu ECOG 0 i skupinu onih koji su imali izmijenjen ECOG gdje spadaju ECOG 1, 2, 3 i 4. Prema izboru prve metode liječenja podijeljeni su na liječenje koje je uključivalo kirurgiju i ono koji su u liječenju imali samo ne-kirurške terapije, kemoterapiju, radioterapiju ili kombinaciju. Prema T stadiju pacijenti su grupirani u grupu T1 i T2 kao raniji stadiji, te T3 i T4 kao uznapredovali. Za N i M stadij podjela je načinjena na temelju toga jesu li postojale pozitivni čvorovi, odnosno metastaze ili ne. Za upalne biomarkere pacijenti su podijeljeni u dvije skupine, visokih i niskih vrijednosti, a prema dobivenim graničnim vrijednostima.

## 5. REZULTATI

U istraživanje je uključeno 92 pacijenata, od čega 78 muškog (84,8%) , a 14 ženskog spola (15,2%). Najstariji pacijent je u vrijeme dijagnoze imao 85, a najmlađi 36 godina. Srednja dob skupine je 61 godina. Tonzila (33,7%) je bila najčešće sijelo pojavnosti karcinoma orofarinksa u ispitivanoj skupini, a slijedila je baza jezika (25%), zatim meko nepce (12%) te stražnja stijenka ždrijela (2,2%). Više sublokalizacija bilo je zahvaćeno u 17,4% pacijenata.

Za ukupno 81 osobu iz dostupne medicinske dokumentacije dobiven je podatak o korištenju cigareta. Kao aktivni pušači u anamnezi izjasnila su se 53 pacijenta (57,6%) , njih 16 kao bivši (17,4%) , dok je za 12 osoba (13,0%) pronađen podatak kako nikada nisu pušile. Za ukupno 54 pacijenta (58,7%) pokazalo se kako alkohol konzumiraju prigodno ili svakodnevno, a njih 25 (27,2%) alkohol ne konzumira. Za 13 pacijenata podatak o konzumaciji alkohola nije bio dostupan. Podatak o tjelesnoj masi i visini iz kojeg se može izračunati BMI bio je dostupan kod 54 pacijenta te su podaci pokazali kako je 25 pacijenata uredne tjelesne mase, njih 18 je pretilo, dok ih je 11 bilo pothranjeno. Za 69 pacijenata dostupna je procjena onkologa o Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performans statusu. Kod većine pacijenata, njih 41 ECOG je bio 0 (44,6%). Ukupno 21 pacijent (22,8%) imao je ECOG 1, pet pacijenata (5,4%) imalo je ECOG 2, a po jedan pacijent (1,1%) imao je ECOG 3, odnosno ECOG 4.

Kao prvi modalitet liječenja za 9 pacijenata (9,8%) to je bila isključivo kirurgija, četvero pacijenata (4,3%) primilo je kao prvi modalitet kemoterapiju, a njih 6 (6,5%) radioterapiju. Za 31 pacijenta (33,7%) prvi modalitet liječenja bila je kemoradioterapija. Ukupno je za 10 pacijenata (10,9%) odlučeno kako će dobiti samo palijativnu i suportivnu terapiju, te nije započeto aktivno liječenje. Kirurgija uz postoperativnu kemoterapiju bila je izbor za 2 pacijenata (2,2%), za njih 10 (10,9%) radilo se o kombinaciji kirurgije i postoperativne radioterapije, dok je kod 20 pacijenata nakon kirurškog zahvata uključena kemoradioterapija (21,7%) . Većina pacijenata koja je primila kemoterapiju u prvoj liniji liječenja dobila je soli platine kao monoterapiju, dok je manji broj pacijenata uz soli platine dobio i 5-FU. Za 3 pacijenata izbor je bio EXTREME protokol, a za 2 primjena cetuksimaba. Pacijenti koji su podvrgnuti disekciji vrata najčešće su imali radikalnu disekciju vrata (40%), zatim selektivnu disekciju vrata

(25%) , a kod 15% pacijenata učinjena je modificirana radikalna disekcija vrata. Bilateralna disekcija bila je učinjena kod 22,5% pacijenata.

Ukupno je 13 pacijenata imalo stadij T1, a podjednak broj pacijenata i to njih po 21 imali su stadij T2, T3 i T4. Kod 20 pacijenata nije bilo pozitivnih čvorova na vratu, dok je njih 18 bilo N1, zatim njih 34 N3 i naposljetku 4 pacijenta bila su stadij N3. Udaljene metastaze bile su prisutne kod 7 pacijenata. Disekcijom su pronađeni pozitivni limfni čvorovi na ipsilateralnoj strani vrata kod 27 pacijenata što čini 29,3% od ukupnog broja pacijenata. Proboj čahure javio se u 17 pacijenata na ipsilateralnoj strani vrata (18,5%). Najčešća regija proboja bila je regija 2 (58,8%), zatim regija 3 (17,6%) te regija 1 (11,8%). Kod jednog pacijenata javio se proboj u regiji 4, a jedan pacijent imao je proboj u regijama 2 i 3. Do proboja na kontralateralnoj strani došlo je kod 3 pacijenta, a svi su imali i proboj na ipsilateralnoj strani. Do proboja čahure došlo je samo kod 1 pacijenta na kontralateralnoj strani i to u regiji 2.

Kod 32 (34,7 %) pacijenta pojavio se recidiv ili udaljene metastaze nakon prvog modaliteta liječenja, s napomenom da je u ovom istraživanju uključen samo prvi recidiv koji se javio budući da su neki pacijenti imali i više recidiva. Kod 75% pacijenata radilo se o lokoregionalnom recidivu. Metastaze na pluća javila su se kod 2 pacijenta (6,2%), a njih 18,8 % imalo je lokoregionalni recidiv i udaljenu metastazu istodobno. Sinkroni tumor imalo je ukupno 12 pacijenata (13%) i u svakom slučaju radilo se o karcinomu pluća. Medijan praćenja za pacijente kod kojih je došlo do progresije iznosio je 9 mjeseci, dok je kod onih koji su bili bez progresije iznosio 11 mjeseci. Za pacijente koji su preminuli medijan praćenja bio je 10 mjeseci, a pacijenti koji su praćeni do zadnje kontrole to vrijeme je iznosilo 27 mjeseci. Preminulo je 59,8% pacijenata, njih 55 od ukupno 92 čiji podaci su praćeni. HPV status bio je određen za 60,9 % pacijenata. HPV pozitivnih u ukupnoj kohorti bilo je 7.6%, a negativnih 53.3 %.

U tablici 6. demografske i kliničko-patološke karakteristike prikazane su u postotcima.

**Tablica 6.** Demografske i kliničko-patološke karakteristike pacijenata

<b>Karakteristike</b>	<b>% pacijenata</b>
<b>Dob(godine)</b>	
<60	44,6
+60	55,4
<b>Spol</b>	
Muški	84,8
Ženski	15,2
<b>Diferencijacija tumora</b>	
Slabo do umjereno	33,7
Umjereno do dobro	28,2
Nije PCC	3,3
Nepoznato	34,8
<b>T stadij</b>	
T1	14,1
T2	22,8
T3	22,8
T4	22,8
Nepoznato	17,4
<b>N stadij</b>	
N0	21,7
N1	19,6
N2	37,0
N3	4,3
Nepoznato	17,4
<b>M stadij</b>	
M0	75,0
M1	7,6
Nepoznato	17,4
<b>TNM stadij</b>	
I	7,6
II	5,4
III	16,3
IV	31,5
Nepoznato	39,1
<b>Terapija prvog izbora</b>	
Kirurgija	9,8
Primarna kemoterapija	4,3
Primarna radioterapija	6,5
Primarna kemoradioterapija	33,7
Palijativno i suportivno liječenje	10,9
Kirurgija+adjuvantna kemoterapija	2,2
Kirurgija+adjuvantna radioterapija	10,9
Kirurgija+ adjuvantna kemoradioterapija	21,7

<b>Pušenje</b>	
Aktivni	57,6
Bivši	17,4
Nepušači	13,0
Nepoznato	12,0
<b>Alkohol</b>	
Da	58,7
Ne	27,2
Nepoznato	13,1
<b>ECOG</b>	
0	44,6
1	22,8
2	5,4
3	1,1
4	1,1
Nepoznato	25,0

Broj bijelih krvnih stanica, trombocita, CRP-a i fibrinogena određen je iz periferne krvi pacijenata prije početka liječenja, a zatim su izračunati omjeri NLR, PLR, LMR, SIRI i SII čije su vrijednosti prikazane u tablicama 7. i 8.

Tijekom istraživanja praćen je period bez progresije bolesti kod pacijenata kako bi se mogla procijeniti povezanost s različitim varijablama. U tu svrhu, provedene su univarijantna i multivarijantna analiza. U univarijantnoj analizi kao značajno se pokazao izmijenjen ECOG status HR=2.70, p=0.022, odnosno pacijenti s izmijenjenim ECOG statusom imaju 2.70 puta veću vjerojatnost razvoja progresije bolesti u usporedbi s pacijentima koji su imaju ECOG 0. Ova značajnost održala se i u multivarijantnoj analizi (p<0.001). U univarijantnoj analizi značajan je bio i SIRI > 1.18 kao pokazatelj lošije prognoze HR=2.75, p=0.039. U multivarijantnoj analizi nije se pokazao kao značajan. U univarijantnoj analizi kao značajan pokazao se povišen CRP kao pokazatelj lošije prognoze, odnosno razvoja progresije, HR=2.62, p=0.020. Kada je uključeno više varijabli u multivarijantnoj analizi, CRP više nije bio značajan čimbenik. Kao značajni čimbenici samo u multivarijantnoj analizi pokazali su se dob, liječenje ne-kirurškim modalitetima i povišen PLR. Starija dob pokazala se kao nepovoljan čimbenik (p<0,001). Kirurgija se pokazala kao bolji izbor od drugih modaliteta liječenja za vrijeme bez progresije bolesti u multivarijantnoj analizi (p<0,001), odnosno pacijenti liječeni drugi modalitetima imali su lošiji ishod. Niži PLR pokazao se kao zaštitni čimbenik, a povišen kao pokazatelj lošijeg ishoda (p<0,001).

U univarijantnoj analizi nema statistički značajne razlike u ukupnom preživljenju između osoba mlađih i starijih od 60 godina, međutim u multivarijantnoj analizi osobe starije od 60 godina imaju značajno niži rizik od smrti (HR=0,03, p<0,001) u usporedbi s mlađim osobama. Prema multivarijantnoj analizi žene imaju značajno niži rizik smrti od muškaraca (HR = 0.05, p<0.001) dok u univarijantnoj analizi nije bilo značajne razlike. Značajna razlika u preživljenju pušača i nepušača u univarijantnoj analizi nije nađena, no u multivarijantnoj analizi nepušači imaju gotovo 19 puta niži rizik od smrti u odnosu na pušače (HR = 18.79, p=0.006). Za razliku od pušenja, konzumacija alkohola ima statistički značaj samo u univarijantnoj analizi gdje osobe koje konzumiraju alkohol imaju veći rizik od smrti (HR = 2.41, p=0.018).

U usporedbi s pacijentima koji imaju neizmijenjeni ECOG status, pacijenti s izmijenjenim ECOG statusom (ECOG 1,2,3 4) imaju značajno veći rizik od smrti u univarijantnoj analizi (HR = 2.49, p = 0.007). Ova povezanost ostaje statistički značajna i u multivarijantnoj analizi (HR = 63.89, p < 0.001), što ukazuje na važnost ECOG statusa za kliničke ishode. Usporedba kirurškog modaliteta s ostalim modalitetima (kemoterapija, radioterapija, kemoradioterapija i palijativno/suportivno liječenje) pokazuje da pacijenti koji su podvrgnuti kirurškom tretmanu kao prvoj liniji liječenja imaju značajno niži rizik od smrti u usporedbi s drugim modalitetima (HR = 2.73, p = 0.001) u univarijantnoj analizi. Ova povezanost ostaje statistički značajna u multivarijantnoj analizi (HR = 303.39, p < 0.001). cT (klinički stadij tumora): Pacijenti s kasnijim stadijem tumora (T3+T4) imaju značajno veći rizik od smrti u usporedbi s pacijentima s ranijim stadijem (T1+T2) u univarijantnoj analizi (HR = 1.96, p = 0.034). Međutim, u multivarijantnoj analizi dolazi do Simpsonova paradoksa, odnosno pojave da se jedan trend pojavljuje u univarijantnoj analizi, a preokreće se u multivarijantnoj analizi kada se u obzir uzima više varijabli. U ovom slučaju do toga je vjerojatno došlo jer svi promatrani podskupovi nemaju jednaku raspodjelu. Simpsonov fenomen bit će objašnjen u daljnjem tekstu. cN (klinički stadij limfnih čvorova): Nema statistički značajne razlike u preživljavanju između pacijenata s N0 i N1-3 statusom u univarijantnoj analizi (p = 0.603). Međutim, u multivarijantnoj analizi, pacijenti s N1-3 statusom imaju značajno veći rizik od smrti u usporedbi s pacijentima s N0 statusom (HR = 60.30, p < 0.001).

Pacijenti s NLR vrijednošću većom od 2.94 imaju značajno veći rizik od smrti u usporedbi s onima s nižom vrijednošću (HR = 2.06, 95% CI 1.18-3.57, p = 0.010). U multivarijantnoj analizi, ta povezanost nije statistički značajna (HR = 0.91, 95% CI 0.25-3.35, p = 0.886). Pacijenti s PLR vrijednošću većom od 162.3 imaju značajno veći rizik od smrti u usporedbi s onima s nižom vrijednošću (HR = 2.09, 95% CI 1.21-3.58, p = 0.008). Također, u multivarijantnoj analizi, ta povezanost ostaje statistički značajna (HR = 143.59, 95% CI 35.40-582.46, p < 0.001). Pacijenti s SIRI vrijednošću većom od 1.18 imaju značajno veći rizik od smrti u usporedbi s onima s nižom vrijednošću (HR = 2.61, 95% CI 1.23-5.55, p = 0.013). U multivarijantnoj analizi, ta povezanost nije statistički značajna (HR = 1.06, 95% CI 0.28-4.00, p = 0.929). Pacijenti s SII vrijednošću većom od 728.4 imaju značajno veći rizik od smrti u usporedbi s onima s nižom vrijednošću (HR = 2.17, 95% CI 1.25-3.79, p = 0.006). Također, u multivarijantnoj analizi, ta



povezanost ostaje statistički značajna (HR = 5.18, 95% CI 1.54-17.41, p = 0.008). Pacijenti s fibrinogen vrijednošću većom od 4.2 g/L imaju značajno veći rizik od smrti u usporedbi s onima s nižom vrijednošću (HR = 2.60, 95% CI 1.36-4.99, p = 0.004). U multivarijantnoj analizi, ta povezanost ostaje statistički značajna (HR = 105.55, 95% CI 35.19-316.64, p < 0.001). Pacijenti s CRP vrijednošću većom od 4.3 mg/L imaju značajno veći rizik od smrti u usporedbi s onima s nižom vrijednošću (HR = 2.88, 95% CI 1.45-5.72, p = 0.003). Također, u multivarijantnoj analizi, ta povezanost ostaje statistički značajna (HR = 0.01, 95% CI 0.00-0.02, p < 0.001), iako uz potpunosti suprotan trend HR u odnosu na univarijantnu analizu. Kod vrijednosti analize za CRP uočava se Simpsonov paradoks.

Rezultati za CRP koji mijenjaju smjer mogu se objasniti različitim utjecajem drugih varijabli u multivarijabilnoj analizi. U univarijantnoj analizi, visok CRP (CRP > 4.3) povezan je s većim rizikom od smrti. Međutim, u multivarijantnoj analizi, kada se kontroliraju druge varijable, visok CRP pokazuje obrnutu povezanost s rizikom od smrti. Ovo sugerira da prisutnost visokog CRP-a može biti suprotan pokazatelj rizika od smrti kada se uzmu u obzir drugi faktori. Vjerojatno su neke od tih drugih varijabli snažno povezane s preživljavanjem i imaju veći utjecaj na rezultate. Simpsonov paradoks je pojava u kojoj se povezanost između dvije varijable mijenja ili čak obrće kada se uzmu u obzir druge varijable. Ovaj paradoks može se objasniti konfuzijom ili interakcijom između različitih varijabli koje su bile uključene u multivarijantnu analizu. Stoga je važno uzeti u obzir sve varijable i njihove međusobne interakcije prilikom tumačenja rezultata i donošenja zaključaka (63).

Zajednički značajni parametri u multivarijantnoj analizi za PFS i OS bili su dob, izmijenjen ECOG, nekirurški modaliteti liječenja i PLR. U obje analize dob starija od 60 godina, ECOG različit od 0, liječenje koje ne uključuje kirurški zahvat i povišen PLR pokazani su kao pokazatelji lošijeg ishoda.

Podaci za univarijantnu i multivarijantnu analizu ukupnog preživljenja prikazani su u tablici 10.

Elementi crvene krvne slike (eritrociti, hematokrit, MCV, Hb, RDW, omjer Hb/RDW) nisu se pokazali kao značajni niti u jednoj analizi, te stoga nisu ni opisani.

Za značajne biomarkere u analizi ukupnog preživljenja izrađene su Kaplan-Meierove krivulje preživljenja (slika 5.-9.). Iako se NLR i SIRI nisu pokazali kao značajni u

multivarijantnoj analizi kada je u obzir uzeto više parametara, te postoji Simpsonov paradoks za parametar CRP, krivulje su napravljene kako bi vidjeli izolirani utjecaj na preživljenje s pronađenim graničnim vrijednostima specifično za ovu skupinu pacijenata.

U tablici 7. i 8. prikazane su srednje vrijednosti i medijani upalnih biomarkera i njihovih omjera.

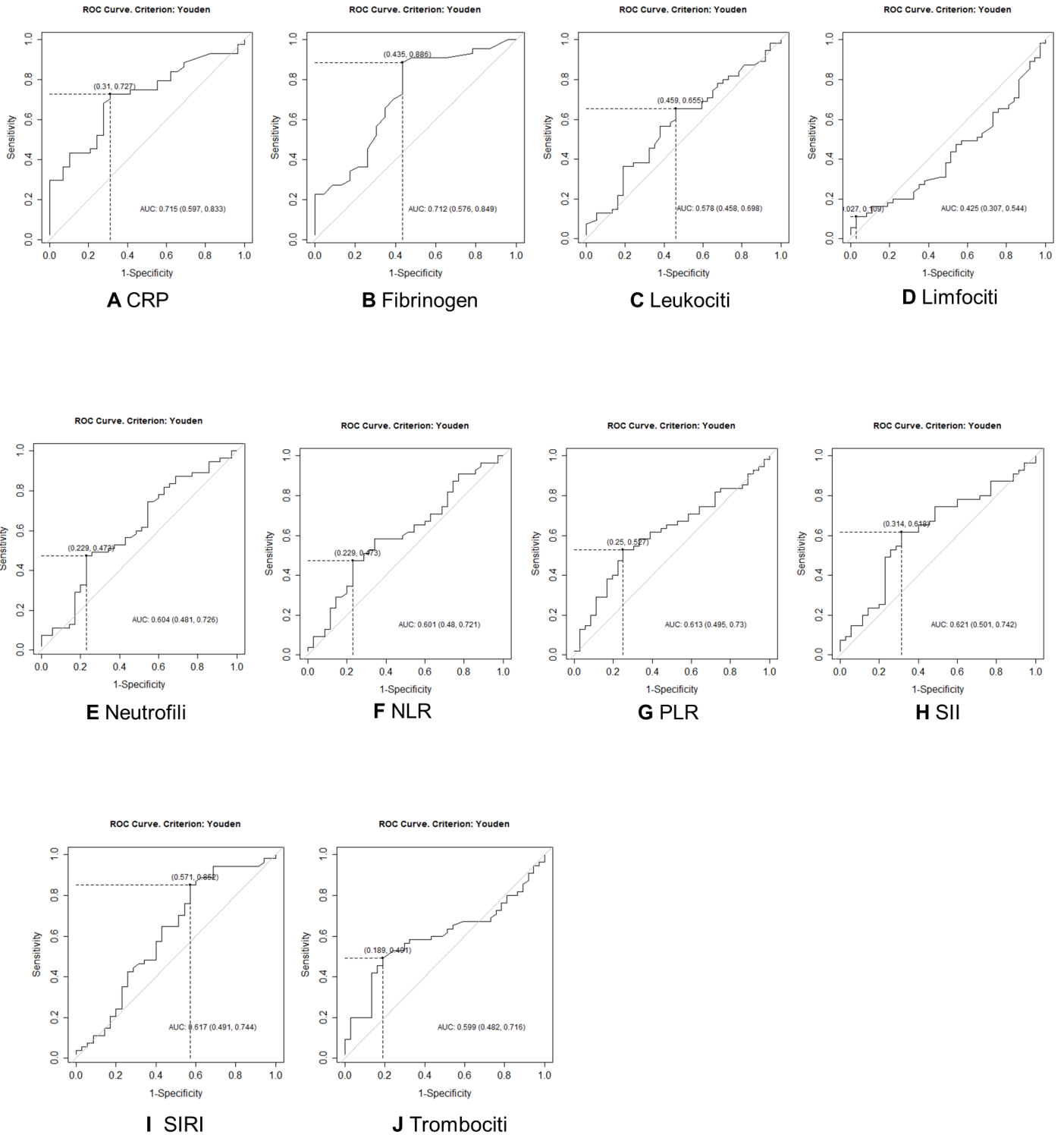
Slika 4. i tablica 9. prikazuju ROC krivulje (eng. *Receiver Operating Characteristic curve*) i vrijednosti površine ispod ROC krivulje (AUC, eng. *Area Under the Curve*). Sve vrijednosti, osim one za limfocite značajne su budući da je AUC veća od 0.5.

**Tablica 7.** Evaluacija upalnih biomarkera iz periferne krvi 92 pacijenta prije početka liječenja

<b>Diferencijalna krvna slika</b>	
<b>Parametar</b>	<b>Srednja vrijednost ± SD, medijan (raspon)</b>
Broj neutrofila, 10 <sup>9</sup> /L	6.75±5.29, 5.16 (3.70-37.10)
Broj limfocita, 10 <sup>9</sup> /L	1.73±0.68, 1.65 (0.66-3.75)
Broj trombocita, 10 <sup>9</sup> /L	259.50±86.27, 242.00 (85.00-528.00)
Broj monocita, 10 <sup>9</sup> /L	0.81±0.69, 0.66 (0.03-5.70)

**Tablica 8.** Evaluacija omjera upalnih biomarkera, CRP-a i fibrinogena iz periferne krvi 92 pacijenta prije početka liječenja

<b>Izračunati omjeri</b>	
<b>Parametar</b>	<b>Srednja vrijednost ± SD, medijan (raspon)</b>
NLR	4.76±4.67, 2.86(0.96-28.91)
PLR	171.45±85.65, 149.38 (48.95-445.45)
SII	1328.17±1695.13, 716.88 (143.85-12576.84)
SIRI	4.51±8.20, 2.10 (0.08-61.31)
LMR	3.06±4.31, 2.29 (0.16-41.33)



**Slika 4 (A-J).** ROC krivulje graničnih vrijednosti neovisnih parametara kronične upale značajnih za ukupno preživljenje pacijenata s orofaringealnim karcinomom koje su korištene u univarijantnoj i multivarijantnoj analizi Cox-ova regresijskog modela.

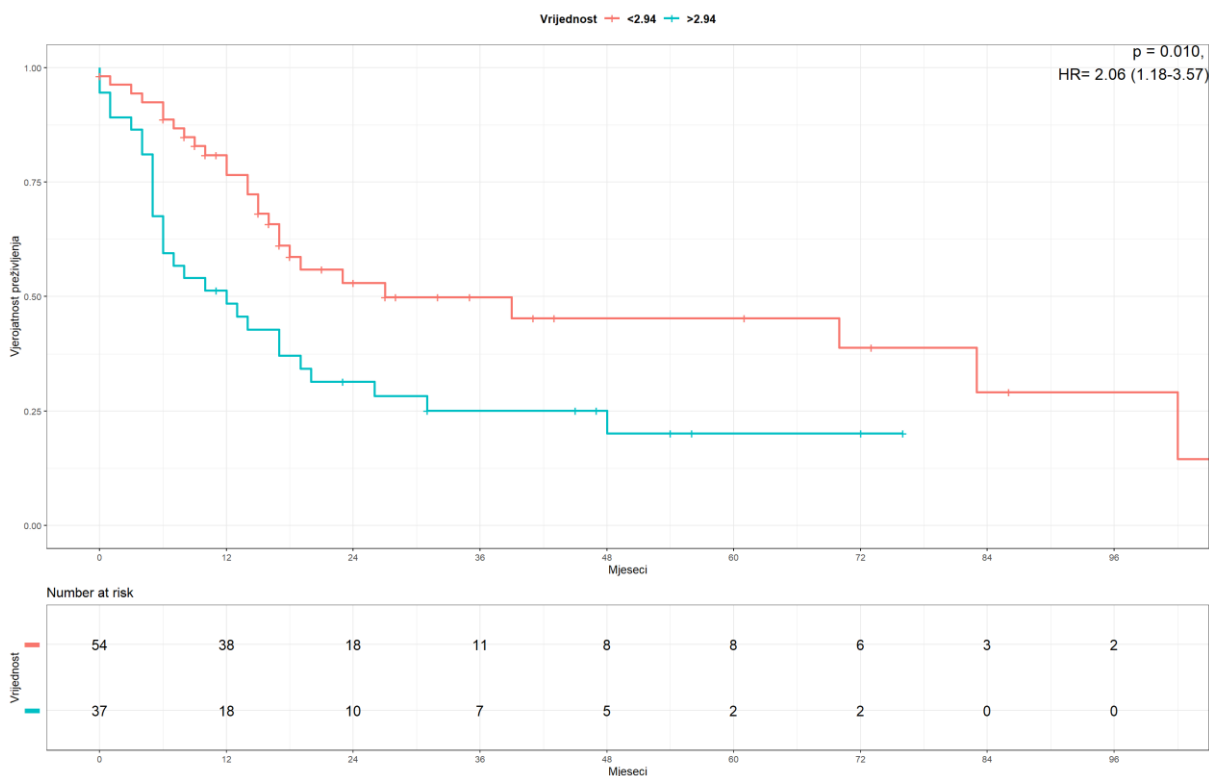
**Tablica 9.** Vrijednosti AUC za parametre na slici 4.

<b>Parametar</b>	<b>AUC</b>
<b>A</b> CRP	0.715
<b>B</b> Fibrinogen	0.712
<b>C</b> Leukociti	0.578
<b>D</b> Limfociti	0.425
<b>E</b> Neutrofili	0.604
<b>F</b> NLR	0.601
<b>G</b> PLR	0.613
<b>H</b> SII	0.621
<b>I</b> SIRI	0.617
<b>J</b> Trombociti	0.599

**Tablica 10.** Univarijantna i multivarijantna analiza parametara povezanih s ukupnim preživljenjem u ispitivanoj skupini

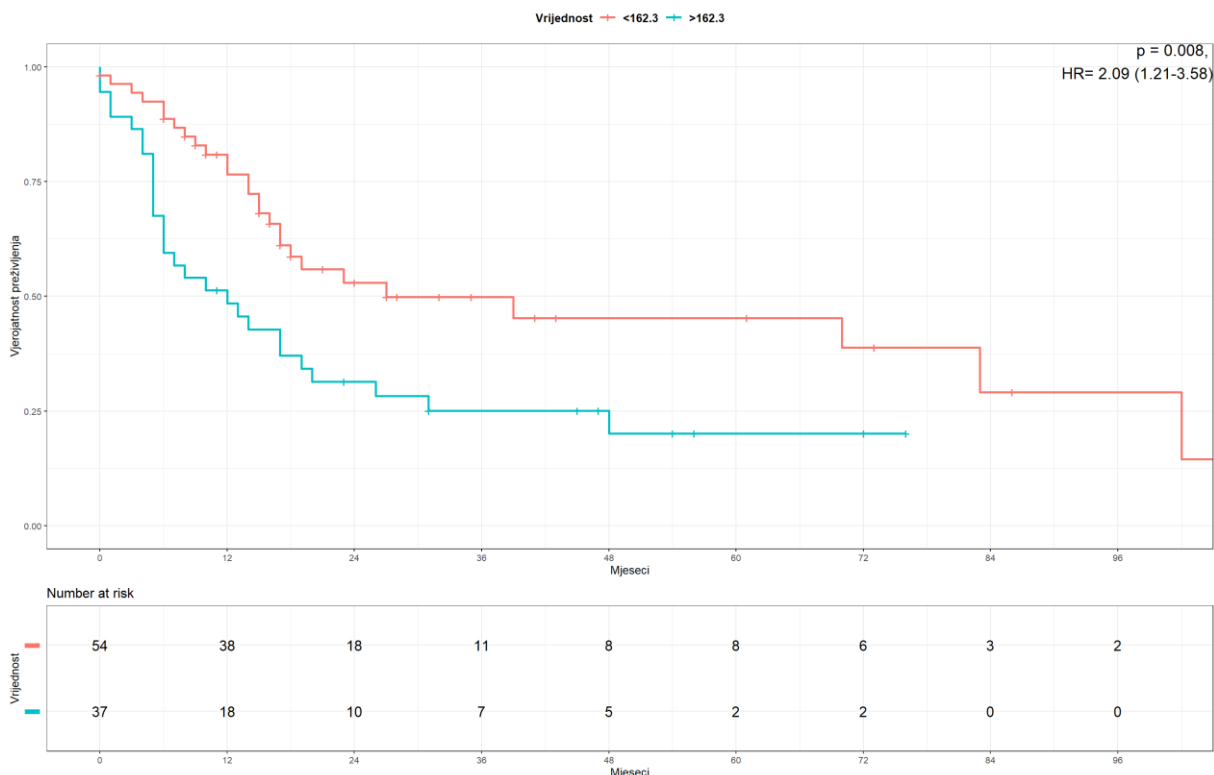
Overall survival		n(%)	HR (univariable)	HR (multivariable)
Dob	<60	41 (45.6)	-	-
	60+	49 (54.4)	1.21 (0.70-2.09, p=0.491)	0.03 (0.01-0.08, p<0.001)
Spol	M	78 (84.8)	-	-
	Z	14 (15.2)	0.83 (0.39-1.77, p=0.633)	0.05 (0.01-0.19, p<0.001)
Pušenje	Da	69 (85.2)	-	-
	Ne	12 (14.8)	0.56 (0.20-1.56, p=0.266)	18.79 (2.31-152.72, p=0.006)
Alkohol	Ne	25 (31.6)	-	-
	Da	54 (68.4)	2.41 (1.16-5.00, p=0.018)	1.74 (0.22-13.89, p=0.599)
ECOG	Neizmijenjen	41 (59.4)	-	-
	Izmijenjen	28 (40.6)	2.49 (1.28-4.84, p=0.007)	63.89 (20.70-197.18, p<0.001)
Prvi_modalitet	Kirurško	41 (44.6)	-	-
	Ostalo	51 (55.4)	2.73 (1.53-4.87, p=0.001)	303.39 (97.93-939.90, p<0.001)
cT	T1+T2	34 (37.0)	-	-
	T3+T4	42 (45.7)	1.96 (1.05-3.66, p=0.034)	0.18 (0.06-0.57, p=0.003)
	x	16 (17.4)	2.05 (0.91-4.61, p=0.082)	20.54 (1.84-229.40, p=0.014)
cN	N0	21 (22.8)	-	-
	N1-3	59 (64.1)	1.19 (0.62-2.29, p=0.603)	60.30 (18.08-201.19, p<0.001)
	x	12 (13.0)	1.77 (0.75-4.16, p=0.192)	550289940.21 (49163194.38-6159465878.80, p<0.001)
cM	0	69 (75.0)	-	-
	1	7 (7.6)	1.32 (0.52-3.35, p=0.564)	0.00 (0.00-0.02, p<0.001)
	x	16 (17.4)	1.62 (0.84-3.12, p=0.149)	0.00 (0.00-0.00, p<0.001)
NLR	NLR < 2.94	46 (51.1)	-	-
	NLR > 2.94	44 (48.9)	2.06 (1.18-3.57, p=0.010)	0.91 (0.25-3.35, p=0.886)
PLR	PLR < 162.3	54 (59.3)	-	-
	PLR > 162.3	37 (40.7)	2.09 (1.21-3.58, p=0.008)	143.59 (35.40-582.46, p<0.001)
SIRI	SIRI < 1.18	23 (25.8)	-	-
	SIRI > 1.18	66 (74.2)	2.61 (1.23-5.55, p=0.013)	1.06 (0.28-4.00, p=0.929)
SII	SII < 728.4	46 (51.1)	-	-
	SII > 728.4	44 (48.9)	2.17 (1.25-3.79, p=0.006)	5.18 (1.54-17.41, p=0.008)
Fibrinogen	Fibrinogen < 4.2	27 (40.3)	-	-
	Fibrinogen > 4.2	40 (59.7)	2.60 (1.36-4.99, p=0.004)	105.55 (35.19-316.64, p<0.001)
CRP	CRP < 4.3	32 (43.8)	-	-
	CRP > 4.3	41 (56.2)	2.88 (1.45-5.72, p=0.003)	0.01 (0.00-0.02, p<0.001)
p16	Negativan	49 (53.3)	-	-
	Pozitivan	7 (7.6)	1.08 (0.33-3.61, p=0.896)	5088.09 (1013.56-25542.31, p<0.001)
	Nepoznato	36 (39.1)	2.15 (1.24-3.74, p=0.007)	4309.35 (1279.58-14512.94, p<0.001)

Neutrophile to lymphocyte ratio (NLR)

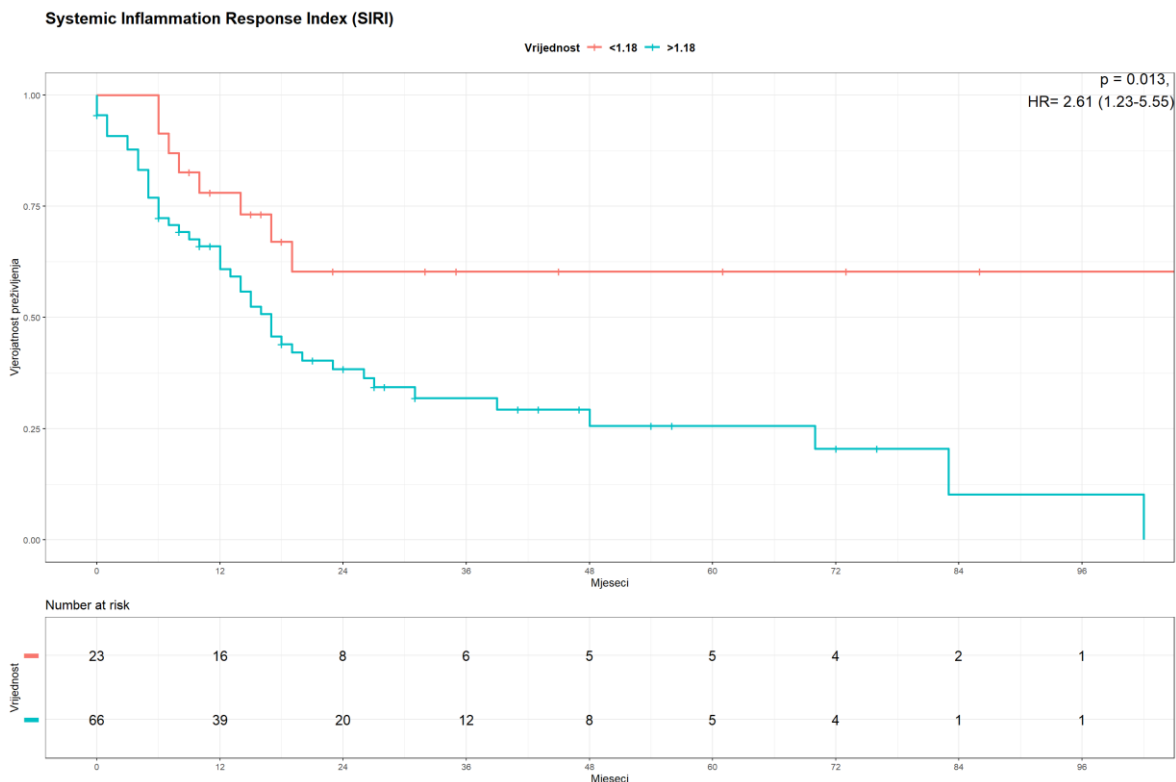


**Slika 5.** Kaplan-Meierova krivulja ukupnog preživljenja stratificirana prema graničnoj vrijednosti omjera neutrofila i limfocita (NLR). U gornjem desnom kutu p vrijednost i HR.

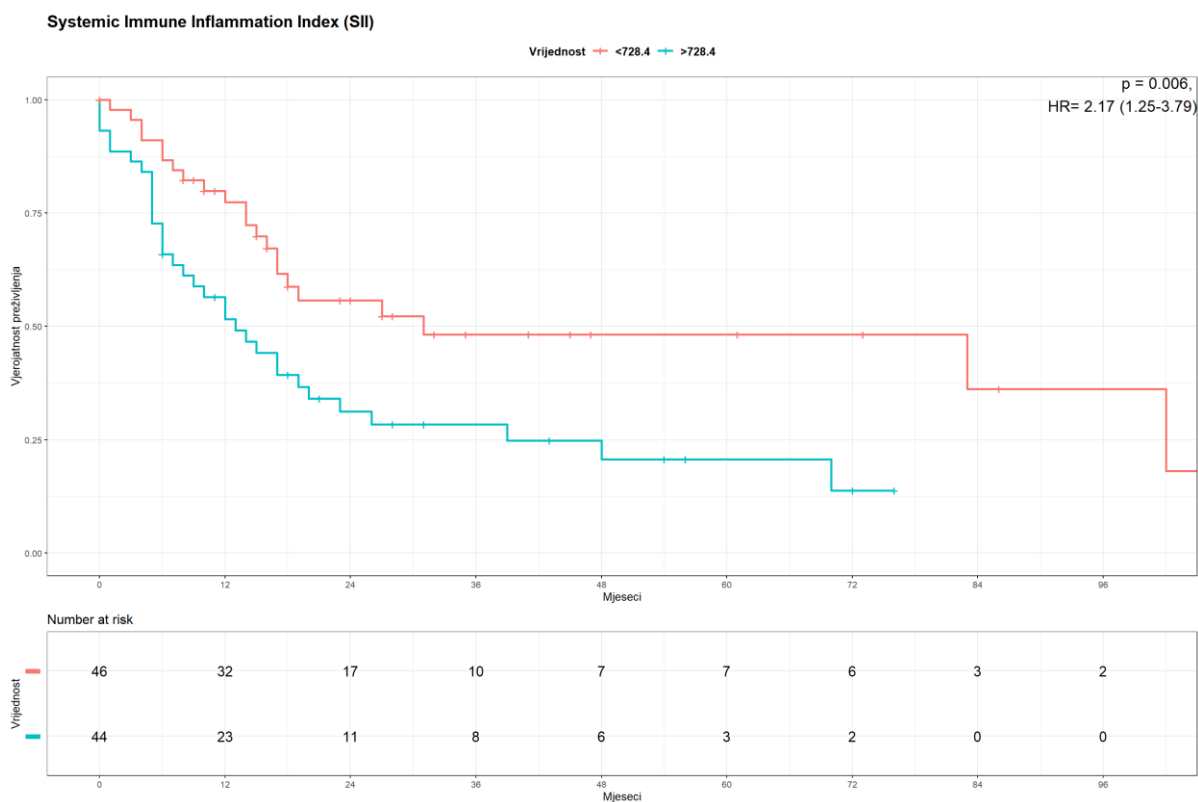
Platelet to Lymphocyte ratio (PLR)



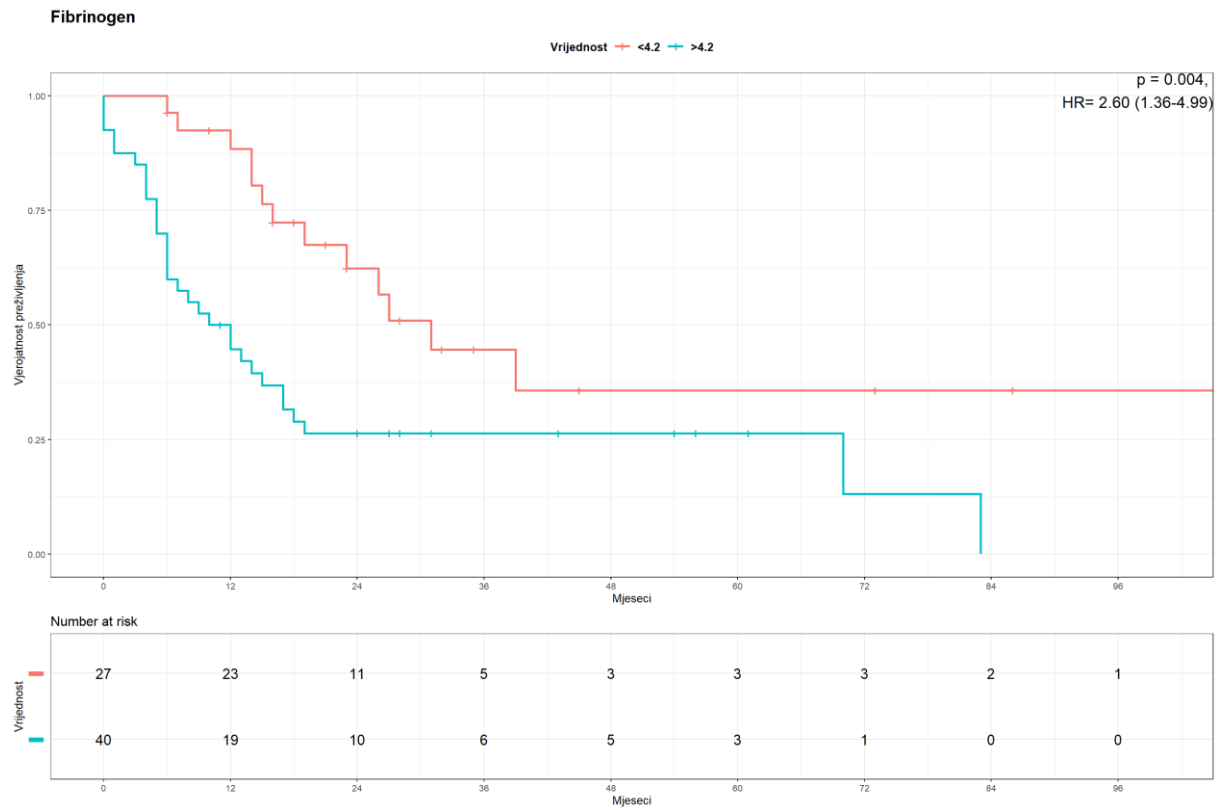
**Slika 6.** Kaplan-Meierova krivulja ukupnog preživljenja stratificirana prema graničnoj vrijednosti omjera trombocita i limfocita (PLR). U gornjem desnom kutu p vrijednost i HR.



**Slika 7.** Kaplan-Meierova krivulja ukupnog preživljenja stratificirana prema graničnoj vrijednosti indeksa SIRI. U gornjem desnom kutu p vrijednost i HR.



**Slika 8.** Kaplan-Meierova krivulja ukupnog preživljenja stratificirana prema graničnoj vrijednosti indeksa SII. U gornjem desnom kutu p vrijednost i HR.



**Slika 9.** Kaplan-Meierova krivulja ukupnog preživljenja stratificirana prema graničnoj vrijednosti fibrinogena. U gornjem desnom kutu p vrijednost i HR.



## 6. RASPRAVA

Kao što je navedeno u uvodu, ponašanje karcinoma orofarinksa i prognoza bolesti ne ovise samo o kliničkom stadiju. Analiziranjem kliničkih i patohistoloških parametara brojnih istraživanja uočeno je kako neki karcinomi glave i vrata višeg stadija imaju manju stopu recidiva, dok primjerice uznapređovali stadiji imaju dobre stope preživljenja (64). TNM sustav klasifikacije stadija bolesti uz određivanje p16 statusa svakako jesu najvažniji prognostički faktori za odabir terapije i prognozu orofaringealnog karcinoma, no nedovoljno su precizni i trebali bi biti nadopunjeni dodatnim drugim pokazateljima. Napredovanje karcinoma povezano je s kompleksnim interakcijama između tumora i imunološkog odgovora domaćina na upalu. Pritom se oslobađaju medijatori koji mogu poticati kroničnu upalu, proliferaciju stanica i aktivaciju biokemijskih putova koji inače nisu prisutni. Tim procesima dolazi do nepovratnog oštećenja DNA pacijenta (58).

Više upalnih parametara iz periferne krvi prije početka liječenja pokazalo se kao važan prognostički faktor u velikom spektru maligniteta, pa tako i karcinomima glave i vrata, odnosno orofarinksa (65).

U istraživanju koje je provela Millrud sa suradnicima dokazana je povećana prisutnost ukupnih leukocita, neutrofila i monocita kod pacijenata s karcinomom glave i vrata u usporedbi s kontrolnom zdravom skupinom. Istodobno, pacijenti s karcinomom pokazuju viši omjer neutrofila i limfocita. U rezultatima je primijećeno da omjer neutrofila i limfocita, kao i status aktivacije neutrofila, monocita i T-pomagačkih stanica prilikom dijagnoze karcinoma, korelira s očekivanim trajanjem života pacijenta. Istraživanje zaključuje kako povećani broj neutrofila, monocita i visoki omjer neutrofila i limfocita predstavljaju potencijalne biomarkere za dijagnozu, praćenje i predviđanje ishoda kod pacijenata s karcinomom glave i vrata. Osim toga, visoki omjer neutrofila i limfocita čini se da je sinonim za smanjenu stopu preživljavanja, što ukazuje na povezanost visoke sistemske upale s očekivanim trajanjem života pacijenata (26). Nekoliko multifaktorskih analiza različitih istraživanja pokazalo je da samo jedan parametar povezan s upalom neovisno predviđa prognozu (24). Yu i suradnici u svojoj su meta-analizi pokazali kako povišen NLR korelira sa smanjenjem ukupnog preživljenja, preživljenja bez bolesti i preživljenja bez progresije bolesti. Uočen je i trend porasta rizika mortaliteta, lokalnog recidiva i udaljenih metastaza s višim NLR-

om. Ipak, postoje nejasnoće i problemi koji se moraju razriješiti. Prije svega to je traženje odgovarajuće granice za NLR koja u radovima varira između 2.1 i 4.39 te je teško uspoređivati istraživanja. Mu i suradnici u svom istraživanju u kojem su dobili rezultate koji govore u prilog povišenom NLR-u kao nezavisnom prognostičkom faktoru za lošije preživljenje granična vrijednost bila je 5.71 (66). Na vrijednost NLR-a utječu infektivne bolesti, kronične infekcije, korištenje glukokortikoida, koronarna bolest srca i neke druge bolesti. Također NLR je usko vezan s drugim varijablama koje su vezane uz sistemsku upalu kao što je CRP i PLR što može utjecati na visoku kolinearnost u multivarijantnoj analizi po Coxu (30). Iako postoje brojne studije koje su pronašle poveznicu između vrijednosti NLR-a i preživljenja u različitim tumorskim sijelima, pa tako i na glavi i vratu, uključujući orofarinks, (66,67), postoje i studije koje nisu pronašle značajnu povezanost (68,69). U ovom istraživanju povišen NLR se pokazao kao značajan za kraće vrijeme bez progresije bolesti u multivarijantnoj analizi. Za ukupno preživljenje pokazao se kao značajan u univarijantnoj analizi gdje je pokazano da pacijenti u ovoj skupini imaju dva puta lošije preživljenje ukoliko imaju NLR viši od 2.94.

Studije pokazuju da je visoki PLR prije početka liječenja povezan sa smanjenim preživljavanjem i PLR značajno doprinosi metastatskom procesu. Trombociti imaju važnu ulogu u procesu metastaziranja. Čine to tako što stvaraju štit oko metastatskih stanica i "skrivaju" ih od napada imunološkog sustava. Osim toga, induciraju i aktiviraju MMP-9 koja dovodi do povećane remodelacije izvanstaničnog matriksa i olakšava diseminaciju tumorskih stanica. Osim toga, trombociti povećavaju i propusnost mikrovaskularnih struktura što dovodi do intravazacije tumorskih stanica u cirkulaciju. Zbog ovog poznatog mehanizma i dobivenih podataka u multi-centričnoj retrospektivnoj kohortnoj studiji Boscolo-Rizzo i suradnici predlažu PLR za surogatni marker sklonosti tumorskih stanica prema metastaziranju. U njihovoj studiji PLR se pokazao kao superiorniji NLR-u kao prediktivni faktor za metastaze u vratnim limfnim čvorovima u oralnom karcinomu, a slično je pokazano i u istraživanju na drugim sijelima (48). U istraživanju Tazeena i suradnika na kohorti od 130 pacijenata s karcinomom usne šupljine PLR je bio superiorniji NLR-u kod određivanja preživljenja bez bolesti (DFS) i ukupnog preživljenja (OS) te ga predlažu kao neovisni prognostički pokazatelj kod karcinoma usne šupljine. Pacijenti s visokim PLR-om imali su kraće preživljenje i lošiju prognozu, a također je bio neovisni faktor u određivanju recidiva i smrtnosti (22). Povećane razine omjera trombocita prema limfocitima značajan su

prognostički faktor za lošiju prognozu u smislu ukupnog preživljenja pacijenata u brojnim studijama koje istražuju područje karcinoma glave i vrata (24). Istraživanje negativnih prognostičkih markera na orofaringealni karcinom Oka i suradnika pokazalo je značajno bolje preživljenje pacijenata s nižim PLR-om (70). Slični rezultati dobiveni su i u ovom istraživanju, gdje je povišen PLR zapravo i najznačajniji faktor lošijeg ishoda, odnosno snižen boljeg. To se pokazalo u analizi ukupnog preživljenja, ali i preživljenju bez progresije bolesti.

Međutim, prognostička vrijednost PLR-a ostaje kontroverzna, jer se nije pokazao uspješnim prediktorom u nekoliko studija (71–73).

Istraživanja nam ukazuju na to kako su NLR i PLR surogati za biološki fenotip koji još nije u potpunosti razjašnjen, a oni mogu biti indikativni za prisutnost određenih upalnih procesa. Moguće je da klinička procjena ovih upalnih biomarkera predstavlja jednostavnu mjeru za procjenu prognostičkog "citokinskog potpisa". Prognostički "citokinski potpis" odnosi se na specifičan skup citokina ili upalnih molekula koji su prisutni ili promijenjeni u određenim bolestima. Međutim, detaljnije razumijevanje ovog biološkog fenotipa i njegove veze s upalnim procesima zahtijeva daljnje istraživanje (74).

Tsai i suradnici u svom su retrospektivnom istraživanju pokazali da pacijenti s višim LMR-om prije početka liječenja imaju značajno bolje preživljenje od onih s niskim LMR-om. LMR je bio neovisan prognostički faktor za previđanje ukupnog preživljenja i u istraživanjima koja su promatrala utjecaj na orofaringealni karcinom (70,75). Meta-analiza koju su proveli Tham i suradnici zaključuje kako povišeni LMR može biti indikator boljeg prognoze i preživljenja za pacijente s karcinomima glave i vrata, no s oprezom budući da ne postoji dovoljno studija, a rezultati se temelje na 7 retrospektivnih kohortnih studija sa graničnim vrijednostima LMR-a računanim za svaku posebno (43). U ovom istraživanju LMR se nije pokazao kao značajan faktor i nije korišten u analizi preživljenja.

Rezultati nekoliko kliničkih studija govore u prilog tome kako visok plazmatski fibrinogen prije početka liječenja korelira s kraćim ukupnim preživljenjem i preživljenjem u više tipova karcinoma, uključujući karcinome glave i vrata (65,76–80). U meta-analizi Perisanidisa i suradnika koja se bavi prognostičkom ulogom razine fibrinogena u plazmi prije početka liječenja kod pacijenata sa solidnim tumorima

zaključak je kako je povišen fibrinogen snažan nezavisni pokazatelj lošijeg preživljenja. Nadalje, najveći efekt pokazan je kod karcinoma bubrega, a odmah nakon slijede karcinomi glave i vrata. Danas je prihvaćena kompleksna uloga fibrinogena koja povezuje koagulaciju, upalni odgovor i razvoj karcinoma (51). U ovom istraživanju povišen fibrinogen (>4.2) bio je pokazatelj lošijeg ukupnog preživljenja u univarijantnoj i multivarijantnoj analizi. Kao značajan faktor nije se pokazao u analizi za vrijeme bez progresije bolesti. Fibrinogen je dostupna, jeftina, rutinska pretraga iz periferne krvi koja svakako ima ulogu u identifikaciji pacijenata s većim rizikom od recidiva ili lošijim ishodom i može biti od pomoći u personalizaciji terapije i praćenju bolesti (51). Feng i suradnici analizirali su podatke pacijenata s lokalno uznapredovalim orofaringealnim karcinomom koji su primali indukcijsku kemoterapiju. Rezultati su pokazali da su pacijenti s visokim plazmatskim fibrinogenom imali značajno manju stopu odgovora na indukcijsku kemoterapiju u usporedbi s pacijentima s niskim fibrinogenom. Također je zabilježena niža stopa preživljavanja bez recidiva kod pacijenata s visokim fibrinogenom (76). Više istraživanja karcinoma glave i vrata naglašava važnost utjecaja povišenog fibrinogena prije početka liječenja na lošiju prognozu za oboljele (65,76,77,81)

Prognostička vrijednost SII dokazan je u hepatocelularnom karcinomu, karcinomu želudca, kolorektalnom karcinomu, sitnostaničnom karcinomu pluća, mokraćnog mjehura i cerviksa (46,82). Mali je broj studija koje se bave povezanošću SII i karcinoma glave i vrata te je u meta-analizi Wanga i suradnika analizirano 12 publikacija koje istražuju ulogu SII-a kao prediktora za karcinome glave i vrata. Prema njihovim rezultatima visoki SII prije početka liječenja bio je povezan s višim T stadijem i metastazama u limfne čvorove. Nije pronađena povezanost SII-a i spola kao ni povezanost s diferencijacijom karcinoma (82). Pacijenti sa SII većim od 728.4 u ovom istraživanju imali su lošije ishode u multivarijantnoj i univarijantnoj analizi ukupnog preživljenja u odnosu na one sa SII manjim od 728.4. Hung i suradnici za istraživanje utjecaja SII-a na oralni karcinom koristili su istu metodu dobivanja graničnih vrijednosti kao i ovo istraživanje. Oni su pokazali kako povećane vrijednosti SII-a povećavaju rizik od loših kliničkih ishoda kod pacijenata s oralnim karcinomom koji su liječeni kurativnom resekcijom i adjuvantnom kemoradioterapijom. S obzirom na veći rizik od sistemskog neuspjeha u ovoj skupini pacijenata, preporučuju temeljito praćenje u sklopu redovitog nadzora i naglašavaju važnost budućih istraživanja (83).

Kao što je ranije objašnjeno limfociti igraju ključnu ulogu u terapiji raka. Infiltracija tumorskog tkiva limfocitima potiče proizvodnju više pro-upalnih faktora koji potiču citotoksičnu smrt stanica, inhibiraju proliferaciju i migraciju tumorskih stanica. Na drugoj su strani neutrofil koji pokazuju svojstva inicijacije i poticanja rasta tumora. Čine to na način da potiču angiogenezu i preživljavanje tumorskih stanica. Monociti pak diferenciraju u tumorske makroage i izlučuju TNF  $\alpha$  i VEGF čime omogućuju rast tumora i angiogenezu (84). Kombinacijom limfocita, neutrofila i monocita dobiven je SIRI koji se pokazao kao učinkovit prognostički pokazatelj. Budući da je neinvazivan, ekonomičan i lako dostupan, njegova prognostička vrijednost testirana je u mnogim vrstama karcinoma, uključujući karcinome glave i vrata. Do 2019. godine, jedanaest studija i sistematskih pregled tih članaka pokazali su da je SIRI prije početka liječenja koristan prediktivni marker nepovoljne prognoze (85). U meta-analizi koju su proveli Zhou i suradnici analiza 30 retrospektivnih studij pokazala je kako je visoka vrijednost SIRI-a povezana s kraćim ukupnim preživljenjem te s preživljenjem bez progresije bolesti. U toj analizi njegov prognostički utjecaj bio je univerzalan kod različitih vrsta karcinoma, što ukazuje da je SIRI obećavajući prognostički marker za pacijente oboljele od raka. Također, SIRI je privukao značajnu pažnju kao prognostički pokazatelj karcinoma u 2020. godini. Istraživanja su ga testirala u različitim vrstama karcinoma, što je omogućilo detaljnije istraživanje klasifikacije i prognostičke vrijednosti SIRI u tim karcinomima. Unatoč tome što su mnoge studije potvrdile vrijednost SIRI u prognozi, nekoliko studija je došlo do suprotnih zaključaka ili nije uključilo SIRI u multivarijantnu analizu (42,86,87) .

Plazmatski CRP nije selektivan za bilo koji tip karcinoma, no povišene razine CRP-a povezane su s aktivnom bolesti, uznapredovalim karcinomom, metastazama i lošom prognozom (88). U SAD-u, CRP je drugi najvažniji uzrok smrti povezane s rakom među muškarcima i treći kod žena. Povećana razina IL-6 potvrđena je kod pacijenata s karcinomima pločastih stanica glave i vrata. IL-6 regulira ekspresiju gena povezanih s upalom i proliferacijom putem JAK-STAT signalnog puta ,povišene razine IL-6 su dokazano povezane s povišenim razinama CRP u serumu. IL-6 može dovesti do upale i angiogeneze, što će zatim povećati razine CRP-a. Ovi mehanizmi objašnjavaju zašto su povišene razine CRP-a povezane s metastazama u limfnim čvorovima, visokim stadijem tumora i lošijom prognozom (58).

Postoji velika varijacija u granicama koje se uzimaju u obzir u različitim studijama, što može uzrokovati heterogenost. Prema preglednom radu Alpdogana i suradnika, njih oko 34% koristi granicu CRP manju od 10 mg/L, dok druge studije obuhvaćaju raspon od 2 do 50 mg/L. Razlog zbog kojeg mogu postojati različite granice može djelomično ležati u visoko varijabilnoj prirodi CRP vrijednosti dobivenih iz periferne krvi (24). Kako bi se smanjila varijabilnost mjerenja CRP-a, neki istraživači su umjesto toga kvantificirali tumoralni CRP u odnosu na serumski CRP za prognozu i predviđanje recidiva (89). Potrebno je provesti veće studije kako bi se utvrdio značaj CRP-a kao prediktivnog biomarkera o stadiju i prognozi bolesti, što naglašava i meta-analiza Chen-a i suradnika koja je obuhvatila 17 radova (58). Budući da je za vrlo mali broj pacijenata u ovoj kohorti bila poznata vrijednost albumina prije početka liječenja nije bilo moguće računat Glasgow-ski prognostički zbroj niti njegovu modificiranu verziju. Kako je objašnjeno u rezultatima kod analize CRP-a javio se Simpsonov paradoks i iako se CRP pokazao kao značajan u univarijantnim analizama za PFS i OS, te i multivarijantnoj analizi za OS pri tumačenju ovih rezultata treba biti oprezan.

Širina distribucije volumena eritrocita (eng. Red cell Distribution Width) također je rutinski laboratorijski test iz periferne krvi. Osim što njime procjenjujemo funkciju koštane srži, može služiti i kao upalni indeks. Povišeni RDW povezan je s anemijom, kroničnom upalom i malnutricijom što je često povezane s uznapredovalijim karcinomima. Osim toga, kronična upala može dodatno ubrzati ili dovesti do karcinogeneze i neoangiogeneze zbog upalnih citokina, a povišeni RDW se pokazao kao negativni prognostički faktor u mnogim malignim tumorima (67). Također, koristi se i omjer hemoglobina i RDW-a koji je u nekoliko istraživanja pokazan kao nezavisni faktor ukupnog preživljenja, no u ovom istraživanju niti jedan parametar crvene krvne slike nije bio značajan za progresiju bolesti i ukupno preživljenje (61,67,90,91).

Retrospektivne studije, kao što je i ova koja je provedena, nose određene nedostatke koji mogu utjecati na interpretaciju rezultata. Ovo istraživanje temeljilo se na već prikupljenim i pohranjenim podacima iz BIS-a. Podaci za sve pacijente nisu bili jednako kvalitetni, a budući da istraživanje seže 10 godina u natrag dio podataka nije bio dostupan. Važan aspekt koji treba uzeti u obzir je i promjena u klasifikaciji karcinoma orofarinksa koja se dogodila 2017. godine. Tako su pacijenti prije 2017. klasificirani prema starijoj klasifikaciji i p16 status nije uziman u obzir prilikom odabira liječenja, a reevaluacija TNM stadija napravljena je prema dostupnim podacima. Zajednički

problem istraživanja u ovom području je određivanje graničnih vrijednosti koje će se uzimati prilikom analize upalnih biomarkera (74). U nekim istraživanjima, a tako i ovom vrijednosti su odabrane putem analize osjetljivosti kako bi se maksimizirala površina ispod karakteristične krivulje prijelnika operativnih karakteristika (ROC krivulja). Ta metoda osigurava visoku prediktivnu vrijednost samo u toj određenoj kohorti na kojoj se istraživanje provodi i pitanje je koliko je primjenjiva na veću populaciju, a to naravno otežava provjeru istraživanja i prijenos rezultata u kliničku praksu. S druge strane, neka istraživanja uzimala su granične vrijednosti drugih, već provedenih istraživanja ili meta-analiza, što ponovno možda nije optimalno rješenje budući da se skupine razlikuju, ali ipak nude priliku za usporedbu većeg broja studija i većeg broja pacijenata iz pojedinačnih studija.

## 7. ZAKLJUČAK

U zaključku, dosad provedena kao i ovo istraživanje sugeriraju da karcinomi glave i vrata, uključujući orofarinks, imaju kompleksnu interakciju s upalnim procesima i imunološkim odgovorom. Klinički i patohistološki parametri, poput TNM sustava klasifikacije i p16 statusa, igraju važnu ulogu u odabiru terapije i prognozi, ali nisu dovoljno precizni i trebali bi se nadopuniti drugim pokazateljima. Prikupljenim i statistički obrađenim podacima visoki NLR, PLR, SIRI, SIIM, fibrinogen i CRP u perifernoj krvi prije početka liječenja pokazali su se kao potencijalni biomarkeri za dijagnozu, praćenje i predviđanje ishoda kod karcinoma glave i vrata, uključujući orofarinks. Time je potvrđena hipoteza ovog rada, te ispunjeni ciljevi. Međutim, postoji nekonzistentnost u rezultatima različitih studija, što može biti posljedica varijabilnosti određenih graničnih vrijednosti i utjecaja drugih faktora poput infektivnih bolesti ili korištenja određenih lijekova. Prognostička vrijednost ovih biomarkera još uvijek ostaje kontroverzna, ali svakako mogu predstavljati jednostavne mjerne pokazatelje upalnih procesa i potencijalne ciljeve za terapijsko usmjeravanje. Daljnja istraživanja su potrebna kako bi se bolje razumjela biologija i veze ovih biomarkera s tumorskim procesima u orofaringealnom karcinomu.



## 8. ZAHVALE

Zahvaljujem se svom mentoru, prof.dr.sc. Dragi Prgometu na svojoj pomoći, podršci i samoj prilici za pisanje ovog rada.

Velika zahvala doc.dr.sc. Dinku Leoviću koji mi je ustupio bazu pacijenata za izradu ovog rada i usmjeravao me tijekom cijelog procesa prateći nastanak ovog diplomskog rada od početka do kraja. Zahvalna sam na svakom savjetu, strpljenju i ljubaznosti.

Hvala Josipu, statistički najznačajnijoj osobi u mom životu, strpljivom pomagaču oko statistike i osobi koja me redovito uvjerava da nije kraj svijeta kada sam ja sigurna da je.

Hvala mojoj mami Snješki koja je bila uz mene kada je bilo najteže i vjerovala u mene u svakom trenutku.

Hvala mojim divnim prijateljima koji su bili tu i uz smijeh i uz suze!

I naposljetku, hvala tati Slavku, mom najvećem Suncu čije su me zrake pratile svih ovih 6 godina iako više nije s nama.

## Reference

1. Fossum CC, Chintakuntlawar A V., Price DL, Garcia JJ. Characterization of the oropharynx: anatomy, histology, immunology, squamous cell carcinoma and surgical resection. *Histopathology* [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2023 Jun 6];70(7):1021–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/his.13140>
2. Bilić M. Tumori orofarinksa. In: Prgomet D, editor. *Tumori glave i vrata*. Medicinska naklada; 2019. p. 189–200.
3. O’Sullivan B, Huang SH, Su J, Garden AS, Sturgis EM, Dahlstrom K, et al. Development and validation of a staging system for HPV-related oropharyngeal cancer by the International Collaboration on Oropharyngeal cancer Network for Staging (ICON-5): a multicentre cohort study. *Lancet Oncol* [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2023 Jun 8];17(4):440–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26936027/>
4. Lukšić Ivica. Zloćudni tumori glave i vrata. In: Lukšić I, editor. *Maksilofacijalna kirurgija*. Naklada LJEVAK d.o.o.; 2019. p. 178–95.
5. Gourin CG, Johnson JT. Surgical treatment of squamous cell carcinoma of the base of tongue. *Head Neck* [Internet]. 2001 [cited 2023 Jun 8];23(8):653–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11443748/>
6. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Incidencija raka u Hrvatskoj 2020. Vol. Bilten 45, Registar za rak Republike Hrvatske. 2022.
7. Blot WJ, et al. Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. *Cancer Res*. 1988;(11):3282-7.
8. Lechner M, Liu J, Masterson L, Fenton TR. HPV-associated oropharyngeal cancer: epidemiology, molecular biology and clinical management. *Nature Reviews Clinical Oncology* 2022 19:5 [Internet]. 2022 Feb 1 [cited 2023 May 19];19(5):306–27. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41571-022-00603-7>
9. Chaturvedi AK, Freedman ND, Abnet CC. The Evolving Epidemiology of Oral Cavity and Oropharyngeal Cancers. *Cancer Res* [Internet]. 2022 Aug 15 [cited 2023 Jun 8];82(16):2821–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35971675/>
10. Oosthuizen JC, Doody J. De-intensified treatment in human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer. *The Lancet* [Internet]. 2019 Jan 5 [cited 2023 Jun 8];393(10166):5–7. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673618329301/fulltext>
11. Nielsen KJ, Jakobsen KK, Jensen JS, Grønhøj C, Von Buchwald C. The effect of prophylactic hpv vaccines on oral and oropharyngeal hpv infection—a systematic review. *Viruses* [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2023 Jun 8];13(7). Available from: [/pmc/articles/PMC8310210/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34810210/)
12. Macilwraith P, Malsem E, Dushyanthen S. The effectiveness of HPV vaccination on the incidence of oropharyngeal cancers in men: a review. *Infect Agent Cancer* [Internet]. 2023 Dec

- 1 [cited 2023 Jun 8];18(1):1–12. Available from:  
<https://infectedagentscancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13027-022-00479-3>
13. Lancaster J, Evans M, Jones TM. What is the Current Evidence Base for Management of Oropharyngeal Cancer? *Int J Head Neck Surg*. 2018;9(2):47–53.
  14. Liu C, Sadat SH, Ebisumoto K, Sakai A, Panuganti BA, Ren S, et al. Cannabinoids promote progression of HPV positive head and neck squamous cell carcinoma via p38 MAPK activation. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2020 Jun 6 [cited 2023 Jun 10];26(11):2693. Available from: </pmc/articles/PMC7538010/>
  15. Cancer of the Oropharynx: Risk Factors, Diagnosis, Treatment, and Outcomes - American Head & Neck Society [Internet]. [cited 2023 Jun 15]. Available from: <https://www.ahns.info/oropharyngeal-carcinoma-overview/>
  16. McIlwain WR, Sood AJ, Nguyen SA, Day TA. Initial Symptoms in Patients With HPV-Positive and HPV-Negative Oropharyngeal Cancer. *JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery* [Internet]. 2014 May 1 [cited 2023 Jun 8];140(5):441–7. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamaotolaryngology/fullarticle/1847508>
  17. Prigge ES, Arbyn M, von Knebel Doeberitz M, Reuschenbach M. Diagnostic accuracy of p16INK4a immunohistochemistry in oropharyngeal squamous cell carcinomas: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2023 Jun 15];140(5):1186–98. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ijc.30516>
  18. Prgomet D. Karcinom glave i vrata – trenutne mogućnosti i perspektive u liječenju. *Lijec Vjesn* [Internet]. 2021 Sep 12 [cited 2023 Jun 8];143(7–8):284–93. Available from: <https://doi.org/10.26800/LV-143-7-8-9>
  19. Machczyński P, Majchrzak E, Niewinski P, Marchlewska J, Golusiński W. A review of the 8th edition of the AJCC staging system for oropharyngeal cancer according to HPV status. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2023 Jun 14];277(9):2407. Available from: </pmc/articles/PMC7410862/>
  20. PDQ Adult Treatment Editorial Board. Oropharyngeal Cancer Treatment (Adult) (PDQ®). Bethesda, MD: National Cancer Institute [Internet]. 2022 [cited 2023 Jun 14];1–41. Available from: <https://www.cancer.gov/types/head-and-neck/hp/adult/oropharyngeal-treatment-pdq>
  21. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *The Lancet*. 2001 Feb 17;357(9255):539–45.
  22. Tazeen S, Prasad K, Harish K, Sagar P, Kapali AS, Chandramouli S. Assessment of Pretreatment Neutrophil/Lymphocyte Ratio and Platelet/Lymphocyte Ratio in Prognosis of Oral Squamous Cell Carcinoma. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2020 Jun 1;78(6):949–60.
  23. Muhaxheri G, Vučićević Boras V, Gabrić D, Terlević D, Vrdoljak B, Filipović M. THE SIGNIFICANCE OF ROUTINE BLOOD TESTS IN PATIENTS WITH HEAD AND NECK CANCERS. *REVIEW Libri Oncol*. 2017;45(1):19–22.
  24. Alpdogan O, Isidori A, Pappalardo F, Sylman JL, Mitrugno A, Atallah M, et al. The Predictive value of inflammation-Related Peripheral Blood Measurements in Cancer Staging and Prognosis. 2018 [cited 2023 Jun 6];8. Available from: [www.frontiersin.org](http://www.frontiersin.org)

25. Zhao H, Wu L, Yan G, Chen Y, Zhou M, Wu Y, et al. Inflammation and tumor progression: signaling pathways and targeted intervention. *Signal Transduction and Targeted Therapy* 2021 6:1 [Internet]. 2021 Jul 12 [cited 2023 Jun 16];6(1):1–46. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41392-021-00658-5>
26. Millrud CR, Månsson Kvarnhammar A, Uddman R, Björnsson S, Riesbeck K, Cardell LO. The activation pattern of blood leukocytes in head and neck squamous cell carcinoma is correlated to survival. *PLoS One* [Internet]. 2012 Dec 10 [cited 2023 Jun 16];7(12). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23251433/>
27. Singh N, Baby D, Rajguru J, Patil P, Thakkannavar S, Pujari V. Inflammation and Cancer. *Ann Afr Med* [Internet]. 2019 Jul 1 [cited 2023 Jun 16];18(3):121. Available from: </pmc/articles/PMC6704802/>
28. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature* [Internet]. 2002 Dec 26 [cited 2023 Jun 9];420(6917):860–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12490959/>
29. Hsueh C, Tao L, Zhang M, Cao W, Gong H, Zhou J, et al. The prognostic value of preoperative neutrophils, platelets, lymphocytes, monocytes and calculated ratios in patients with laryngeal squamous cell cancer. *Oncotarget* [Internet]. 2017 Mar 15 [cited 2023 Jun 6];8(36):60514–27. Available from: <https://europepmc.org/articles/PMC5601158>
30. Yu Y, Wang H, Yan A, Wang H, Li X, Liu J, et al. Pretreatment neutrophil to lymphocyte ratio in determining the prognosis of head and neck cancer: A meta-analysis. *BMC Cancer*. 2018 Apr 4;18(1).
31. Schwartzburd PM. Age-promoted creation of a pro-cancer microenvironment by inflammation: pathogenesis of dyscoordinated feedback control. *Mech Ageing Dev* [Internet]. 2004 [cited 2023 Jun 12];125(9):581–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15491675/>
32. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, Fauler B, Uhlemann Y, Weiss DS, et al. Neutrophil Extracellular Traps Kill Bacteria. *Science* (1979) [Internet]. 2004 Mar 5 [cited 2023 Jun 16];303(5663):1532–5. Available from: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.1092385>
33. Hanahan D, Coussens LM. Accessories to the Crime: Functions of Cells Recruited to the Tumor Microenvironment. *Cancer Cell*. 2012 Mar 20;21(3):309–22.
34. Kubota K, Ito R, Narita N, Tanaka Y, Furudate K, Akiyama N, et al. Utility of prognostic nutritional index and systemic immune-inflammation index in oral cancer treatment. *BMC Cancer* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2023 Jun 16];22(1):1–11. Available from: <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-022-09439-x>
35. Bambace NM, Holmes CE. The platelet contribution to cancer progression. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2011 Feb [cited 2023 Jun 9];9(2):237–49. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21040448/>
36. Kim YJ, Borsig L, Varki NM, Varki A. P-selectin deficiency attenuates tumor growth and metastasis. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 1998 Aug 4 [cited 2023 Jun 10];95(16):9325–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9689079/>

37. Nieswandt B, Echtenacher B, Wachs FP, Schröder J, Gessner JE, Schmidt RE, et al. Acute Systemic Reaction and Lung Alterations Induced by an Antiplatelet Integrin gpIIb/IIIa Antibody in Mice. *Blood* [Internet]. 1999 Jul 15 [cited 2023 Jun 10];94(2):684–93. Available from: <https://dx.doi.org/10.1182/blood.V94.2.684>
38. Nakashima H, Matsuoka Y, Yoshida R, Nagata M, Hirose A, Kawahara K, et al. Pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio predicts the chemoradiotherapy outcome and survival in patients with oral squamous cell carcinoma: a retrospective study. *BMC Cancer* [Internet]. 2016 Jan 26 [cited 2023 Jun 10];16(1). Available from: [/pmc/articles/PMC4728793/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2628793/)
39. Spontaneous Apoptosis of Circulating T Lymphocytes in Patients with Head and Neck Cancer and Its Clinical Importance<sup>1</sup> | *Clinical Cancer Research* | American Association for Cancer Research [Internet]. [cited 2023 Jun 10]. Available from: <https://aacrjournals.org/clincancerres/article/8/8/2553/199760/Spontaneous-Apoptosis-of-Circulating-T-Lymphocytes>
40. Gooden MJM, De Bock GH, Leffers N, Daemen T, Nijman HW. The prognostic influence of tumour-infiltrating lymphocytes in cancer: a systematic review with meta-analysis. *Br J Cancer* [Internet]. 2011 Jun 28 [cited 2023 Jun 17];105(1):93–103. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21629244/>
41. Pollard JW. Tumour-educated macrophages promote tumour progression and metastasis. *Nat Rev Cancer* [Internet]. 2004 [cited 2023 Jun 17];4(1):71–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14708027/>
42. Chao B, Ju X, Zhang L, Xu X, Zhao Y. A Novel Prognostic Marker Systemic Inflammation Response Index (SIRI) for Operable Cervical Cancer Patients. *Front Oncol* [Internet]. 2020 May 13 [cited 2023 Jun 17];10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32477958/>
43. Tham T, Olson C, Khaymovich J, Herman SW, Costantino PD. The lymphocyte-to-monocyte ratio as a prognostic indicator in head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2023 Jun 9];275(7):1663–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29651542/>
44. Wang YT, Kuo LT, Weng HH, Hsu CM, Tsai MS, Chang GH, et al. Systemic Immune Inflammation Index as a Predictor for Head and Neck Cancer Prognosis: A Meta-Analysis. *Front Oncol* [Internet]. 2022 Jun 24 [cited 2023 Jun 9];12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35814369/>
45. Nam KW, Kwon HM, Jeong HY, Park JH, Kwon H. Systemic immune-inflammation index is associated with white matter hyperintensity volume. *Scientific Reports* 2022 12:1 [Internet]. 2022 May 5 [cited 2023 Jun 13];12(1):1–6. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-022-11575-0>
46. Lu Z, Yan W, Liang J, Yu M, Liu J, Hao J, et al. Nomogram Based on Systemic Immune-Inflammation Index to Predict Survival of Tongue Cancer Patients Who Underwent Cervical Dissection. *Front Oncol* [Internet]. 2020 Mar 11 [cited 2023 Jun 7];10:341. Available from: [/pmc/articles/PMC7078378/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3478378/)
47. Zhou Q, Su S, You W, Wang T, Ren T, Zhu L. Systemic Inflammation Response Index as a Prognostic Marker in Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of 38 Cohorts.

- Dose-Response [Internet]. 2021 Dec 11 [cited 2023 Jun 9];19(4):1–14. Available from: /pmc/articles/PMC8689621/
48. Boscolo-Rizzo P, D'Alessandro A, Polesel J, Borsetto D, Tofanelli M, Deganello A, et al. Different inflammatory blood markers correlate with specific outcomes in incident HPV-negative head and neck squamous cell carcinoma: a retrospective cohort study. *BMC Cancer* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2023 May 19];22(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35248020/>
  49. Qi Q, Zhuang L, Shen Y, Geng Y, Yu S, Chen H, et al. A novel systemic inflammation response index (SIRI) for predicting the survival of patients with pancreatic cancer after chemotherapy. *Cancer* [Internet]. 2016 Jul 15 [cited 2023 Jun 17];122(14):2158–67. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27152949/>
  50. Steinbrecher KA, Horowitz NA, Blevins EA, Barney KA, Shaw MA, Harmel-Laws E, et al. Colitis-associated cancer is dependent on the interplay between the hemostatic and inflammatory systems and supported by integrin  $\alpha$ M $\beta$ 2 engagement of fibrinogen. *Cancer Res* [Internet]. 2010 Apr 1 [cited 2023 Jun 12];70(7):2634–43. Available from: <https://dx.doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-09-3465>
  51. Perisanidis C, Psyrris A, Cohen EE, Engelmann J, Heinze G, Perisanidis B, et al. Prognostic role of pretreatment plasma fibrinogen in patients with solid tumors: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev* [Internet]. 2015 [cited 2023 Jun 12];41(10):960–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26604093/>
  52. Wu M, Ye P, Zhang W, Zhu H, Yu H. Prognostic role of an inflammation scoring system in radical resection of oral squamous cell carcinoma. 2022 [cited 2023 Jun 6]; Available from: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1419016/v1>
  53. De Felice F, Rubini FL, Romano L, Bulzonetti N, Caiazzo R, Musio D, et al. Prognostic significance of inflammatory-related parameters in patients with anal canal cancer. *Int J Colorectal Dis* [Internet]. 2019 Mar 6 [cited 2023 Jun 16];34(3):519–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30617412/>
  54. Wang H, Zhao J, Zhang M, Han L, Wang M, Xingde L. The combination of plasma fibrinogen and neutrophil lymphocyte ratio (F-NLR) is a predictive factor in patients with resectable non small cell lung cancer. *J Cell Physiol* [Internet]. 2018 May 1 [cited 2023 Jun 16];233(5):4216–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29057536/>
  55. Black S, Kushner I, Samols D. C-reactive Protein. *J Biol Chem* [Internet]. 2004 Nov 19 [cited 2023 Jun 16];279(47):48487–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15337754/>
  56. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *Journal of Clinical Investigation* [Internet]. 2003 Jun 6 [cited 2023 Jun 19];111(12):1805. Available from: /pmc/articles/PMC161431/
  57. Nozoe T, Matono R, Ijichi H, Ohga T, Ezaki T. Glasgow Prognostic Score (GPS) Can Be a Useful Indicator to Determine Prognosis of Patients With Colorectal Carcinoma. *Int Surg* [Internet]. 2014 [cited 2023 Jun 16];99(5):512. Available from: /pmc/articles/PMC4253916/
  58. Chen Y, Cong R, Ji C, Ruan W. The prognostic role of C-reactive protein in patients with head and neck squamous cell carcinoma: A meta-analysis. *Cancer Med* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2023 Jun 19];9(24):9541–53. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cam4.3520>

59. Zahorec R. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, past, present and future perspectives. *Bratisl Lek Listy* [Internet]. 2021 [cited 2023 Jun 6];122(7):474–88. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34161115/>
60. Zhou X, Du Y, Huang Z, Xu J, Qiu T, Wang J, et al. Prognostic Value of PLR in Various Cancers: A Meta-Analysis. *PLoS One* [Internet]. 2014 Jun 26 [cited 2023 Jun 9];9(6). Available from: </pmc/articles/PMC4072728/>
61. Tham T, Olson C, Wotman M, Teegala S, Khaymovich J, Coury J, et al. Evaluation of the prognostic utility of the hemoglobin-to-red cell distribution width ratio in head and neck cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol* [Internet]. 2018 Nov 1 [cited 2023 Apr 10];275(11):2869–78. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30251123/>
62. Ogłuszka M, Orzechowska M, Jędrozka D, Witas P, Bednarek AK. Evaluate Cutpoints: Adaptable continuous data distribution system for determining survival in Kaplan-Meier estimator. *Comput Methods Programs Biomed*. 2019 Aug 1;177:133–9.
63. Ameringer S, Serlin RC, Ward S. Simpson’s paradox and experimental research. *Nurs Res* [Internet]. 2009 Mar [cited 2023 Jun 18];58(2):123–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19289933/>
64. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2023 Jun 19];67(1):7–30. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21387>
65. Kuwahara T, Takahashi H, Sano D, Matsuoka M, Hyakusoku H, Hatano T, et al. Fibrinogen and Neutrophil-to-lymphocyte Ratio Predicts Survival in Patients with Advanced Hypopharyngeal Squamous Cell Carcinoma. *Anticancer Res* [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2023 Jun 12];38(9):5321–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30194184/>
66. Ma SJ, Yu H, Khan M, Gill J, Santhosh S, Chatterjee U, et al. Evaluation of Optimal Threshold of Neutrophil-Lymphocyte Ratio and Its Association With Survival Outcomes Among Patients With Head and Neck Cancer. *JAMA Netw Open* [Internet]. 2022 Apr 1 [cited 2023 Jun 9];5(4):e227567–e227567. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2791158>
67. Staniewska E, Tomasik B, Tarnawski R, Łaszcznych M, Miszczyk M. The prognostic value of red cell distribution width (RDW), neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) in radiotherapy for oropharyngeal cancer. *Reports of Practical Oncology and Radiotherapy* [Internet]. 2021 [cited 2023 Jun 6];26(6):1010–8. Available from: <https://journals.viamedica.pl/rpor/article/view/RPOR.a2021.0126>
68. Raunkaewmanee S, Tangjitgamol S, Manusirivithaya S, Srijaipracharoen S, Thavaramara T. Platelet to lymphocyte ratio as a prognostic factor for epithelial ovarian cancer. *J Gynecol Oncol* [Internet]. 2012 [cited 2023 Jun 16];23(4):265–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23094130/>
69. Stevens L, Pathak S, Nunes QM, Pandanaboyana S, Macutkiewicz C, Smart N, et al. Prognostic significance of pre-operative C-reactive protein and the neutrophil-lymphocyte ratio in resectable pancreatic cancer: a systematic review. *HPB (Oxford)* [Internet]. 2015 Apr 1 [cited 2023 Jun 16];17(4):285–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25431369/>

70. Oka T, Sato F, Ono T, Kawaguchi T, Murotani K, Sueyoshi S, et al. Prognostic values of systemic inflammation and nutrition-based prognostic indices in oropharyngeal carcinoma. *Laryngoscope Investig Otolaryngol* [Internet]. 2023 [cited 2023 Jun 6]; Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/lio2.1070>
71. Zhou X, Du Y, Huang Z, Xu J, Qiu T, Wang J, et al. Prognostic Value of PLR in Various Cancers: A Meta-Analysis. *PLoS One* [Internet]. 2014 Jun 26 [cited 2023 Jun 16];9(6):e101119. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0101119>
72. Kim EY, Lee JW, Yoo HM, Park CH, Song KY. The Platelet-to-Lymphocyte Ratio Versus Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio: Which is Better as a Prognostic Factor in Gastric Cancer? *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2015 Mar 25 [cited 2023 Jun 16];22(13):4363–70. Available from: <https://europepmc.org/article/med/25805235>
73. Xu Z, Xu W, Cheng H, Shen W, Ying J, Cheng F, et al. The Prognostic Role of the Platelet-Lymphocytes Ratio in Gastric Cancer: A Meta-Analysis. *PLoS One* [Internet]. 2016 Sep 1 [cited 2023 Jun 16];11(9):e0163719. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0163719>
74. Mehra R. Reevaluating how we define inflammation in head-and-neck cancers. *Cancer Research, Statistics, and Treatment* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2023 Jun 7];3(3):564–5. Available from: [https://journals.lww.com/crst/Fulltext/2020/03030/Reevaluating\\_how\\_we\\_define\\_inflammation\\_in.24.aspx](https://journals.lww.com/crst/Fulltext/2020/03030/Reevaluating_how_we_define_inflammation_in.24.aspx)
75. Tsai MH, Huang TL, Chuang HC, Lin YT, Fang FM, Lu H, et al. Clinical significance of pretreatment prognostic nutritional index and lymphocyte-to-monocyte ratio in patients with advanced p16-negative oropharyngeal cancer-a retrospective study. *PeerJ* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2023 Jun 10];8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33344090/>
76. feng L yuan yuan W wei li J. Effect of plasma fibrinogen on the curative effect and prognosis of locally advanced oropharyngeal cancer after induction chemotherapy. [https://doi.org/101200/JCO20224016\\_suppl.e18062](https://doi.org/101200/JCO20224016_suppl.e18062). 2022 Jun 2;40(16\_suppl):e18062–e18062.
77. Tang LQ, Chen QY, Guo SS, Chen WH, Li CF, Zhang L, et al. The impact of plasma Epstein-Barr virus DNA and fibrinogen on nasopharyngeal carcinoma prognosis: an observational study. *Br J Cancer* [Internet]. 2014 [cited 2023 Jun 12];111(6):1102–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25051405/>
78. Sheng L, Luo M, Sun X, Lin N, Mao W, Su D. Serum fibrinogen is an independent prognostic factor in operable nonsmall cell lung cancer. *Int J Cancer* [Internet]. 2013 Dec 1 [cited 2023 Jun 12];133(11):2720–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23716344/>
79. Son HJ, Park JW, Chang HJ, Kim DY, Kim BC, Kim SY, et al. Preoperative plasma hyperfibrinogenemia is predictive of poor prognosis in patients with nonmetastatic colon cancer. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2013 Sep [cited 2023 Jun 12];20(9):2908–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23612884/>
80. Qi Q, Geng Y, Sun M, Chen H, Wang P, Chen Z. Hyperfibrinogen Is Associated With the Systemic Inflammatory Response and Predicts Poor Prognosis in Advanced Pancreatic Cancer. *Pancreas*



- [Internet]. 2015 Aug 25 [cited 2023 Jun 12];44(6):977–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25931258/>
81. Selzer E, Grah A, Heiduschka G, Kornek G, Thurnher D. Pre-therapeutic fibrinogen levels are of prognostic significance in locally advanced head and neck cancer. *Wien Klin Wochenschr* [Internet]. 2016 May 1 [cited 2023 Jun 19];128(9–10):320–8. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00508-016-0963-3>
  82. Wang YT, Kuo LT, Weng HH, Hsu CM, Tsai MS, Chang GH, et al. Systemic Inflammation Index as a Predictor for Head and Neck Cancer Prognosis: A Meta-Analysis. *Front Oncol* [Internet]. 2022 Jun 24 [cited 2023 Jun 7];12:1. Available from: </pmc/articles/PMC9263088/>
  83. Hung SP, Chen PR, Ho TY, Chang KP, Chou WC, Lee CH, et al. Prognostic significance of the preoperative systemic immune-inflammation index in patients with oral cavity squamous cell carcinoma treated with curative surgery and adjuvant therapy. *Cancer Med* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2023 Jun 19];10(2):649. Available from: </pmc/articles/PMC7877364/>
  84. Hu M, Xu Q, Yang S, Han S, Zhu Y, Lin Q, et al. Pretreatment systemic inflammation response index (SIRI) is an independent predictor of survival in unresectable stage III non-small cell lung cancer treated with chemoradiotherapy: a two-center retrospective study. *Ann Transl Med* [Internet]. 2020 Oct [cited 2023 Jun 19];8(20):1310–1310. Available from: <https://atm.amegroups.com/article/view/54436/html>
  85. Zhang Y, Liu F, Wang Y. Evidence of the Prognostic Value of Pretreatment Systemic Inflammation Response Index in Cancer Patients: A Pooled Analysis of 19 Cohort Studies. *Dis Markers* [Internet]. 2020 [cited 2023 Jun 17];2020. Available from: </pmc/articles/PMC7479458/>
  86. Chen L, Kong X, Wang Z, Wang X, Fang Y, Wang J. Pretreatment Systemic Inflammation Response Index in Patients with Breast Cancer Treated with Neoadjuvant Chemotherapy as a Useful Prognostic Indicator. *Cancer Manag Res* [Internet]. 2020 [cited 2023 Jun 17];12:1543. Available from: </pmc/articles/PMC7060771/>
  87. Zeng X, Liu G, Pan Y, Li Y. Development and validation of immune inflammation–based index for predicting the clinical outcome in patients with nasopharyngeal carcinoma. *J Cell Mol Med* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2023 Jun 17];24(15):8326. Available from: </pmc/articles/PMC7412424/>
  88. Hart PC, Rajab IM, Alebraheem M, Potempa LA. C-Reactive Protein and Cancer—Diagnostic and Therapeutic Insights. *Front Immunol*. 2020 Nov 19;11:595835.
  89. Nakatsu T, Motoyama S, Maruyama K, Usami S, Sato Y, Miura M, et al. Tumoral CRP expression in thoracic esophageal squamous cell cancers is associated with poor outcomes. *Surg Today* [Internet]. 2012 Jul 21 [cited 2023 Jun 16];42(7):652–8. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00595-012-0147-3>
  90. Tham T, Bardash Y, Teegala S, Herman WS, Costantino PD. The red cell distribution width as a prognostic indicator in upper aerodigestive tract (UADT) cancer: A systematic review and meta-analysis. *American Journal of Otolaryngology - Head and Neck Medicine and Surgery*. 2018 Jul 1;39(4):453–8.

91. Lin Z, Zhang X, Luo Y, Chen Y, Yuan Y. The value of hemoglobin-to-red blood cell distribution width ratio (Hb/RDW), neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) for the diagnosis of nasopharyngeal cancer. *Medicine (United States)* [Internet]. 2021 Jul 16 [cited 2023 Jun 6];100(28):E26537. Available from: [https://journals.lww.com/md-journal/Fulltext/2021/07160/The\\_value\\_of\\_hemoglobin\\_to\\_red\\_blood\\_cell.13.aspx](https://journals.lww.com/md-journal/Fulltext/2021/07160/The_value_of_hemoglobin_to_red_blood_cell.13.aspx)

## **Životopis**

Rođena sam 7.5.1997. u Zagrebu. Paralelno sam uz osnovnu školu završila i Školu za klasični balet u Zagrebu, a nakon toga uz XV gimnaziju pohađala Školu suvremenog plesa Ane Maletić do 3. razreda srednje škole. Medicinski fakultet u Zagrebu upisala sam 2017. godine. Od osnutka Studentske sekcije za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata aktivno sudjelujem u radu sekcije, a od 2021. obnašam ulogu predsjednice. Aktivno sudjelujem i u radu studentske sekcije Hipokart i udruge studenata medicine CroMSIC. Tijekom studija pisala sam za studentski časopis "Medicinar". Nakon pete godine studija mjesec dana ljetne prakse provela sam na odjelu otorinolaringologije u Yeditepe University Hospital u Istanbulu. Autorica sam ili koautorica više kongresnih sažetaka, te sam koautorica na 2 znanstvena rada objavljena u indeksiranim časopisima. U akademskoj godini 2018./2019. nagrađena sam Rektorovom nagradom za sudjelovanje na projektu "Pogled u sebe" kao vršnjački edukator.