

Univerzitet u Beogradu

Medicinski fakultet

Dr Vladislava T. Đurašinović

UČESTALOST POTHRANJENOSTI I
NEDOSTATKA VITAMINA D KOD
BOLESNIKA SA LIMFOPROLIFERATIVNIM
OBOLJENJIMA I NJIHOV UTICAJ NA
ISHOD BOLESTI

-Doktorska disertacija-

Beograd, 2019.

University of Belgrade

Faculty of medicine

Dr Vladislava T. Đurašinović

PREVALENCE OF MALNUTRITION AND
DEFICIENCY OF VITAMIN D IN PATIENTS
WITH LYMPHOPROLIFERATIVE
DISEASES AND THEIR INFLUENCE ON
DISEASE OUTCOME

-Doctoral dissertation-

Belgrade, 2019.

MENTOR: Prof. Dr Sandra Šipetić Grujičić, epidemiolog, Medicinski fakultet
Univerziteta u Beogradu

KOMENTOR: Prof. Dr Biljana Mihaljević, hematolog, Medicinski fakultet Univerziteta
u Beogradu

Članovi komisije:

1. Prof. dr Jelena Bila, hematolog, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
2. Prof. dr Svetlana Ignjatović, medicinska biohemija i laboratorijska endokrinologija,
Farmaceutski fakultet Univerziteta u Beogradu
3. Prof. dr Goran Bjelaković, gastroenterolog, Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu
4. Prof. dr Jadranka Maksimović, epidemiolog, Medicinski fakultet Univerziteta u
Beogradu
5. Doc. dr Sonja Misirlić -Denčić, medicinska i klinička biohemija, Medicinski fakultet
Univerziteta u Beogradu

Zahvaljujem se mom mentoru prof. dr Sandri Šipetić- Grujičić na velikom strpljenju i podršci tokom izrade ove teze. Prof. dr Biljani Mihaljević za svu nesebičnu podršku i podstrek tokom rada.

Svim kolegama sa odeljenja limfoproliferativnih bolesti, kao i medicinskim sestrama.

Mojim učiteljima interne medicine i hematologije.

Mojoj porodici na nesebičnom razumevanju i podršci.

Miroslavu, Stevanu, Milici i Vladimiru

Sažetak

Uvod: Pothranjenost je česta prilikom dijagnoze malignih bolesti, uključujući i limfoproliferativne bolesti (LPB). Serumska vrednost vitamina D je niska kod većine bolesnika sa malignim i hroničnim bolestima. Ova dva parametra mogu da utiču na ishod lečenja limfoproliferativnih bolesti i preživljavanje.

Cilj: Određivanje učestalosti pothranjenosti i nedostatka vitamina D kod bolesnika sa LPB i njihov uticaj na terapijski odgovor i preživljavanje unutar jedne godine.

Metodologija: Istraživanje je obuhvatilo 153 bolesnika sa LPB lečenih na Klinici za hematologiju Kliničkog centra Srbije u periodu od januara 2014. do septembra 2016. Uključeno je 70 (45,8%) bolesnika sa difuznim B krupnoćelijskim limfomom (DBKL), 20 (13,1%) sa folikularnim limfomom (FL), 21(13,7%) sa hroničnom limfocitnom leukemijom (HLL), 22 (14,4%) sa Hodgkinovim limfomom (HL) i 20 (13,1%) sa multiplim mijelomom (MM). Isključeni su bolesnici koji su imali loše funkcionalno stanje po *Eastern Cooperative Oncology group scale* - ECOG >3. Opšti podaci su dobijeni iz istorija bolesti, uključujući podatke o telesnoj težini, visini i gubitku u telesnoj težini pre lečenja i komorbiditetima. Komorbiditetni indeks je procenjivan na osnovu kumulativnog komorbiditetnog indeksa (CIRS) i Karlsonovog komorbiditetnog indeksa (CCI). Pothranjenost je određena prema tri upitnika *Nutritional risk screening* 2002 (NRS 2002), *Mini nutritional assessment* (MNA) i indeksa telesne mase (ITM). U okviru rutinskih biohemjskih analiza rađena je vrednost serumske laktat dehidrogenaze (LDH). Vrednost seruskog 25(OH) vitamina D određivana je do 5 dana pre započinjanja lečenja, hemiluminiscentnom metodom na imunoanalizatoru Beckman Access 2, pomoću paramagnetnih partikula. Na završetku lečenja rađena je evaluacija terapijskog odgovora. Povoljan terapijski odgovor (PTO) podrazumevao je kompletnu ili parcijalnu remisiju a nepovoljan stabilnu ili progresivnu bolest (NTO). Pod progresijom se podrazumeva relaps bolesti ili smrtni ishod. Medijana praćenja bolesnika je iznosila 38 (2-53) meseci.

Rezultati: Uključeno je 69 (45,1%) žena i 84 (54,9%) muškaraca, prosečne starosti 57,2±15,6 godina. Nađeno je da je 42,0% osoba sa limfoproliferativnim oboljenjem bilo

pothranjeno prema MNA upitniku, 35,9% prema NRS 2002 i 10,5% prema ITM. Najviše pothranjenih bolesnika pre lečenja bilo je u grupi bolesnika sa DBKL i HL. Pothranjeni bolesnici su bili lošijeg funkcionalnog stanja prema ECOG skali i imali su češće infiltraciju gastrointestinalnog trakta. Nije bilo razlike u postizanju TO kod pothranjenih i nepothranjenih. Progresija bolesti tokom praćenja bila je češća kod pothranjenih prema ITM. Prosečna vrednost 25 (OH) vitamina D iznosila je $34,4 \pm 13,6$ nmol/L i nije se razlikovala među analiziranim grupama. Izrazito težak nedostatak 25(OH) vitamina D nađen je kod 62% pothranjenih bolesnika prema ITM. Remisija je bila značajno češća kod bolesnika sa 25(OH) vitaminom D ≥ 25 nmol/L, progresija kod bolesnika sa 25(OH) vitaminom D < 25 nmol/L. Serumske vrednosti 25(OH) vitamina D i laktat dehidrogenaze (LDH) pre lečenja su nezavisni faktori PTO. Pol, LDH, ECOG i CIRS ≥ 3 su nezavisni faktori jednogodišnjeg preživljavanja.

Zaključak: Pothranjenost je nađena u preko trećine bolesnika sa LPB, dok je vrednost 25(OH) vitamina D bila snižena kod svih analiziranih grupa LPB. Pothranjenost nije uticala na postizanje TO i preživljavanje, dok je izrazit nedostatak 25(OH) vitamina D bio značajan za postizanje remisije i jednogodišnje preživljavanje osoba sa LPB.

Ključne reči: limfoproliferativne bolesti, pothranjenost, 25(OH) vitamin D, remisija, preživljavanje

Naučna oblast: medicina

Uža oblast: epidemiologija

UDK broj:

ABSTRACT:

Introduction: Malnutrition is frequent in malignant diseases, including lymphoproliferative diseases (LPD). Vitamin D deficiency is also frequent in many chronic and malignant diseases. These two parameters can influence therapeutic response and survival.

Aim: To assess frequency of malnutrition and 25(OH) vitamin D deficiency in lymphoproliferative disorders (LPD) and their influence on therapeutic response and survival within one year.

Methodology: This study has included 153 patients treated at Clinic for hematology, Clinical center of Serbia between January 2014 and September 2016. It included 70 (45,8%) patients with diffuse large B cell lymphoma (DLBCL), 20 (13,1%) with follicular lymphoma (FL), 21 (13,7%) with chronic lymphocytic leukemia (CLL), 22 (14,4%) with Hodgkin lymphoma (HL) and 20 (13,1%) with multiple myeloma (MM). Patients with worse performance status according *Eastern Cooperative Oncology group scale* - ECOG >3 were excluded from the study. General data were taken from medical histories, including body weight and height, weight loss before treatment and comorbidities. Comorbidity was assessed using cumulative index for comorbidities (CIRS) and Carlson comorbidity index (CCI). Malnutrition was assessed using: *Nutritional risk screening 2002* (NRS 2002), *Mini nutritional assessment* (MNA) and body mass index (BMI). Serum lactate dehydrogenase (LDH) value was routinely assessed in context of biochemical analyses. The value of serum 25(OH) vitamin D was assessed until 5 days before treatment using chemiluminiscent method at the Beckman immunoassay Access 2 analyser, with paramagnetic particles. At the end of treatment therapy response was evaluated. Favourable response (FR) was assigned to patients who have achieved complete or partial remission, and unfavourable response (UR) to patients with stable and progressive disease, relapse or death. Median follow up was 38 (2-53) months.

Results: Study included 69 (45,1%) women and 84 (54,9%) men, average age $57,2 \pm 15,6$ years. It was found that 42,0% patients with LPD had malnutrition according to MNA assesment, 35,9% according to NRS 2002 and 10,5% by using BMI. Patients with DLBCL and HL had the most frequent malnutrition compared with other groups. Malnourished patients had worse performance status according ECOG and more frequent infiltratin of gastrointestinal tract. Malnutrition did not affect therapeutic response. Progressin of the disease was more frequent in patients with low BMI. Average 25 (OH) vitamin D concentration was $34,4 \pm 13,6$ nmol/L and no statistical significant difference was determined between examined groups. Severe 25(OH) vitamin D deficiency was found in 62% patients according BMI. Remission was more frequent in patients with serum 25(OH) vitamin D ≥ 25 nmol/L, and progression in patients with 25(OH) vitamin D < 25 nmol/L. Serum 25(OH) vitamin D and laktat dehydrogenaze (LDH) before treatment were indipendent factors for FR. Sex, LDH, ECOG and CIRS ≥ 3 were indipendent factors for survival within one year.

Conclusion: Malnutrition was found in over one third of patients with LPD, serum 25(OH) vitamin D was deficient in all analysed patients. Malnutrition did not influence therapeutic response, but severe 25(OH) vitamin D deficiency influence both remission and survival.

Key words: lymphoproliferative disorders, malnutrition, 25(OH) vitamin D, remission, survival

Scientific field: medicine

Scientific discipline: epidemiology

UDC number:

SADRŽAJ:

1. UVOD	1
1.1. NON HODGKIN LIMFOMI.....	1
1.1.1. Klasifikacija.....	1
1.1.2. Osnovne epidemiološke karakteristike.....	2
1.1.2.1. Epidemiološke karakteristike difuznog B krupnoćelijskog limfoma.....	3
1.1.2.2. Epidemiološke karakteristike folikularnog limfoma.....	3
1.1.2.3. Epidemiološke karakteristike hronične limfocitne leukemije.....	4
1.2. EPIDEMIOLOŠKE KARAKTERISTIKE HOČKINOVOG LIMFOMA.....	4
1.3. EPIDEMIOLOŠKE KARAKTERISTIKE MULTIPLOG MIJELOMA...	5
1.4. KLINIČKA SLIKA LIMFOPROLIFERATIVNIH BOLESTI.....	5
1.5. DIJAGNOSTIKA LIMFOPROLIFERATIVNIH BOLESTI.....	6
1.6. ODREĐIVANJE KLINIČKOG STADIJUMA.....	7
1.7. PROGNOСТИČKI PARAMETRI U LIMFOPROLIFERATIVNIM BOLESTIMA.....	9
1.8. POTHRANJENOST.....	12
1.9. VITAMIN D.....	18
1.9.1. Izvori vitamina D.....	19
1.9.2. Absorpcija, transport i skladištenje vitamina D.....	28
1.9.3. Uloga vitamina D.....	21
1.9.4. Toksičnost vitamina D.....	22
1.9.5. Neklasične funkcije vitamina D.....	22
1.9.6. Uloga i značaj vitamina D u malignim bolestima.....	24
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....	26

3. PACIJENTI I METODE.....	27
4. REZULTATI.....	34
4.1. Karakteristike osoba sa limfoproliferativnom bolešću.....	34
4.2. Pothranjenost.....	38
4.2.1. Karakteristike pothranjenih i nepothranjenih osoba sa limfoproliferativnom bolešću.....	37
4.2.2. Analiza pothranjenosti prema vrsti limfoproliferativne bolesti.....	58
4.3. Ishod lečenja.....	60
4.3.1. Uticaj pothranjenosti na terapijski odgovor.....	63
4.3.2. Uticaj pothranjenosti na progresiju bolesti kod osoba sa limfoproliferativnom bolešću unutar jedne godine.....	64
4.3.3. Analiza učestalosti pothranjenih i nepothranjenih osoba sa limfoproliferativnom bolešću u odnosu na progresiju bolesti tokom celog perioda praćenja.....	66
4.3.4. Analiza Kaplan-Majerove krive preživljavanja osoba sa limfoproliferativnom bolešću u odnosu na stepen uhranjenosti.....	68
4.4. Vrednosti 25(OH) vitamina D u serumu osoba sa limfoproliferativnim bolestima.....	75
4.4.1. Terapijski odgovor i progresija limfoproliferativne bolesti unutar jedne godine u odnosu na vrednost 25(OH) vitamina D u serumu...	85
4.4.2. Analiza preživljavanja osoba sa limfoproliferativnim oboljenjem bez progresije bolesti u odnosu na vrednosti 25(OH) vitamina D u serumu pre započinjanja lečenja.....	86
4.4.3. Prediktori nepovoljnog terapijskog odgovora.....	87
4.4.4. Prediktori jednogodišnjeg preživljavanja osoba sa limfoprolifera- tivnom bolešću bez progresije bolesti.....	88

4.4.5. Prediktori preživljanja osoba sa limfoproliferativnom bolešću bez progresije bolesti.....	89
5. DISKUSIJA.....	90
6. ZAKLJUČCI.....	106
7. REFERENCE.....	110

1 Uvod

1.1. NON HODGKIN LIMFOMI

Limfoproliferativne bolesti su klonalni tumori zrelih i nezrelih B-ćelija, T-ćelija ili ćelija prirodnih ubica (engl. *natural killer*-NK) [1]. One mogu voditi poreklo od limfocita na bilo kom stepenu diferencijacije, što može biti osnova klasifikacije, a i razlog heterogenosti i brojnosti ovih neoplazmi. Zahvaljujući prisustvu limfocita u skoro svim organima, limfoproliferativna bolest može nastati u bilo kom organu, ali je većina lokalizovana u limfnim čvorovima i/ili drugim limfopoeznim organima. Njihova etiologija još uvek nije u potpunosti razjašnjena [1].

1.1.1. Klasifikacija

Klasifikacija limfoproliferativnih bolesti je i dalje tema mnogobrojnih rasprava. Istorijski gledano, prethodne klasifikacije bile su bazirane na morfologiji ćelija i njihovoj diferencijaciji u toku tumorogeneze, što je odgovaralo patolozima, a druge na kliničkom aspektu bolesti što je odgovaralo hematolozima. Prvu modernu klasifikaciju predložio je *Rappaport* 1956. i ona se bazirala na morfološkim karakteristikama. Međutim, Kielska klasifikacija uvedena je 1974., a revidirana 1988. Ona je na osnovu morfoloških i imunoloških karakteristika limfocita delila bolest na B i T ćelijske limfome, niskog i visokog gradusa. Revidirana evropsko-američka klasifikacija (REAL) iz 1994. je dugo imala praktičnu vrednost i bila prihvaćena i od patologa i kliničara. Ona je uzimala u obzir morfološke, imunohistohemijske, genetske i kliničke karakteristike za definisanje različitih entiteta. Usaglašavanjem ove klasifikacije nastala je klasifikacija Svetske zdravstvene organizacije (SZO). Ona prepoznaje entitete tri glavne kategorije limfoidnih neoplazmi: B-ćelijskog porekla, T- i NK- ćelijskog porekla (tzv. nehodginske limfome) i Hodginov limfom, a prema stepenu diferencijacije ćelije od kojih nastaju na prekursorne i zrele neoplazme. I ova klasifikacija ima svoju dinamiku razvoja i usavršavanja. Trenutno je važeća klasifikacija SZO iz 2016. godine [2]. Ona klasifikuje limfome na zrele B

ćelijske neoplazme u koje spadaju: hronična limfocitna leukemija, B ćelijski Non Hodglinovi limfomi, leukemija vlasatih ćelija, monoklonska gamapatija, plazmaćelijski mijelom, ektramedularni plazmocitom, limfoplazmocitni limfom. Zatim, zrele T ćelijske neoplazme u koje spada: T hronična limfocitna leukemija, T prolimfocitna leukemija, mukozis fungoides, T ćelijski limfomi vezani za enteropatiju, leukemija T velikih granuliranih ćelija i svi T Non Hočkin limfomi. Treću celinu čini podgrupa koja obuhvata Hodglinov limfom, četvrtu limfoproliferativne bolesti nastale nakon transplantacije solidnih organa, a petu grupa histiocitno-dendritičnih neoplazmi [2].

Ispitivanje površinskih ćelijskih antigena i genetskih markera takođe ima značajnu ulogu u klasifikaciji limfoidnih maligniteta [2]. Međutim, nijedan antigen nije specifičan samo za jednu limfoproliferativnu bolest, te je potrebno odrediti panel antigenskih markera. Kod određenih entiteta su nađene rekurentne genetske abnormalnosti. Za mnoge se danas zna i njihov prognostički značaj.

1.1.2. Osnovne epidemiološke karakteristike

Non Hodgkin limfomi (NHL) predstavljaju najčešće hematološke malignitete u svetu [3]. U Sjedinjenim Američkim Državama (SAD), u 2014. godini, 4,3% svih maligniteta činio je NHL i bio je sedmi rangirani malignitet među muškarcima i šesti među ženama [4].

Postoji preko 40 podtipova NHL koji se razlikuju klinički, morfološki i genetski. Njihova incidencija varira u odnosu na uzrast, pol, etničku pripadnost i geografski region. Faktori rizika za nastanak ovih bolesti nisu još uvek identifikovani [3].

Internacionalni epidemiološki konzorcijum za limfome (engl. *The International Lymphoma Epidemiology Consortium*) je formiran 2001. godine da bi se pozabavio ovim problemom. Sprovedeno je nekoliko studija slučajeva-kontrola sa ciljem da se identifikuju faktori rizika za specifične podvrste NHL. Do danas su iz ovih studija

identifikovani brojni faktori okoline, životnog stila, medicinski i genetski faktori rizika [5,6]. Detaljniji prikaz faktora rizika prema vrsti NHL opisan je u daljem tekstu.

Ove studije su, takođe, identifikovale sličnosti i razlike između NHL podtipova. Na primer, pozitivna porodična anamneza hematološkog maligniteta, autoimune bolesti, atopijske konstitucije, a i pušenje je identifikovano kao primarni rizikofaktor za razvoj folikularnog limfoma [7,8].

1.1.2.1. Epidemiološke karakteristike difuznog B krupnoćelijskog limfoma

Difuzni B krupnoćelijski limfom (DBKL) je najčešći podtip NHL, i čini 25-30% NHL odraslih u zapadnim zemljama [2]. Standardizovana stopa incidencije varira 4-7 na 100.000 stanovnika sa medijanom dijagnoze bolesti u sedmoj deceniji života [4]. Prema rezultatima multivarijantne logističke regresione analize veći rizik za nastanak DBKL imaju osobe sa autoimunim bolestima nastale aktivacijom B ćelija (OR: 2,36; 95% CI: 1,80–3,09), pozitivnim hepatitis C virusnim statusom (HCV) (OR: 2,02; 95% CI: 1,47–2,76), pozitivnom porodičnom anamnezom za NHL kod prvih srodnika (OR: 1,95; 95% CI: 1,54–2,47), i povišenim indeksom telesne mase ≥ 30 kg/m² kod mlađih odraslih (OR 1,58; 95% CI: 1,12– 2,23), a manji rizik osobe boljeg socioekonomskog statusa (OR: 0,86; 95% CI: 0,79–0,94), sa atopijskim poremećajem (OR: 0,82; 95% CI: 0,76–0,89), i one koje se rekreativno više izlažu Suncu (OR 0,78; 95% CI: 0,69–0,89) [3].

1.1.2.2. Epidemiološke karakteristike folikularnog limfoma

Folikularni limfom (FL) čini oko 15-20% NHL odraslih u zapadnim zemljama i karakteriše ga indolentan klinički tok [2]. Standardizovana stopa incidencije iznosi 2-3 na 100000 stanovnika-godina, a medijana starosti pri dijagnozi bolesti je šesta decenija [4].

Prema rezultatima multivarijantne regresione analize veći rizik za nastanak FL imaju osobe koje imaju bliskog srodnika sa dijagnozom NHL (OR: 1,99; 95% CI: 1,55–2,54), povišen indeks telesne mase (OR: 1,21; 95% CI: 1,09–1,35 za 5 kg/m² povećanja) i

rad sa bojama u spreju (OR: 2,66; 95% CI: 1,36–5,24). Sa druge strane, osobe sa atopijskim poremećajem (OR: 0,87; 95% CI: 0,80–0,94), one koje su prethodno primale transfuziju krvi (OR: 0,78; 95% CI: 0,68–0,89), osobe koje se češće i duže izlažu Suncu (OR 0,74, 95% CI: 0,65–0,86), imaju zanimanje mlinara ili pekara (OR: 0,51; 95% CI: 0,28–0,93), i nastavnika na višoj školi ili Univerzitetu (OR: 0,58; 95% CI: 0,41–0,83) imaju manji rizik za nastanak FL [3].

1.1.2.3. Epidemiološke karakteristike hronične limfocitne leukemije

Hronična limfocitna leukemija (HLL) i limfom malih limfocita (SLL) su najčešći podtipovi NHL, sa standardizovanom stopom incidencije 4-8 na 100000 stanovnika-godina i medijanom starosti od 65 godina u zapadnim zemljama [3]. Multivarijantna logistička regresija pokazala je da su: porodična anamneza prvih bliskih srodnika sa bilo kojim hematološkim malignitetom (OR: 2,16; 95% CI: 1,76–2,65), pozitivan HCV virusni status (OR: 1,99; 95% CI: 1,16–3,41), rad ili život na farmi (OR: 1,20, 95% CI: 1,06–1,35), zanimanje frizer (OR: 1,77; 95% CI: 1,05–3,01) i ljudi sa višom telesnom visinom (OR: 1,09; 95% CI: 1,01–1,17, za 10 cm povišenja) povezani sa povećanim rizikom za HLL/SLL. Nasuprot tome su osobe sa atopijskim poremećajem (OR: 0,85; 95%CI: 0,77–0,94), osobe koje su primale transfuziju krvi (OR: 0,79; 95%CI: 0,66–0,95) i imale duže ukupno izlaganje Suncu (OR: 0,71; 95%CI: 0,55–0,92) bili povezani sa smanjenim rizikom za nastanak HLL/SLL. Ovi faktori rizika ukazuju da genetska predispozicija (porodična anamneza), imunski sistem (atopijski poremećaj i izlaganje Suncu) i infekcija (HCV) igraju važnu ulogu u etiologiji HLLa.

1.2. EPIDEMIOLOŠKE KARAKTERISTIKE HODGINOVOG LIMFOMA

Hodgkinov limfom (HL) je heterogena neoplazma limfnog tkiva, sagrađena od malignih Hodgkin-ovih i Reed-Sternbergovih ćelija, porekla B-ćelija germinativnog centra, karakterističnog imunofenotipa, okružena mešovitim zapaljenskim infiltratom [9]. Klasičan Hodgkinov limfom (cHL) prisutan je kod 95% slučajeva i predstavlja četiri histološka podtipa: nodularna skleroza, mešovita celularnost, limfocitima bogat klasični HL i limfocitna deplecija. Nodularna limfocitna predominacija (NLPHL) je varijanta HL

i zastupljena je kod 5% bolesnika [9]. Incidencija Hodgkinovog limfoma u zapadnim zemljama iznosi 2,8 na 100000 stanovnika, sa i dalje prisutnom bimodalnom distribucijom incidencije između adolescenata i mlađih odraslih i starijih od 55 godina [10]. Dosadašnjim studijama otkriveni su faktori rizika za nastanak Hodgkinovog limfoma. Postojanje hematološkog maligniteta kod bliskih srodnika (OR 2,06; 95% CI 1,10–3,87), izlaganje herbicidu hloropropu (OR 6,35; 95% CI 1,56–25,92) i herpes zoster infekcija (OR 2,41; 95% CI 1,38–4,22) predstavljaju faktore rizika za nastanak Hodgkinovog limfoma. Izlaganje ultravioletnom zračenju (OR 0,62; 95% CI 0,40–0,96) i bavljenje fizičkom aktivnošću najmanje 2 puta nedeljno (OR 0,58; 95% CI 0,39–0,87) smanjuju incidenciju pojave Hodgkinovog limfoma.

1.3. EPIDEMIOLOŠKE KARAKTERISTIKE MULTIPLOG MIJELOMA

Multipli mijelom (MM) predstavlja prototip neoplazije dobro diferentovanih, zrelih i obično sporo proliferišućih B limfocita, tzv. plazmocita [12]. Godišnja incidencija ove bolesti iznosi 3-4/100000 stanovnika, a prosečna starost bolesnika je 69 godina. Faktori rizika za pojavu MM su: prekomerna telesna težina (OR: 1,12; 95% CI, 1,07-1,18) ili gojaznost (OR: 1,21; 95% CI, 1,08-1,35), poslovi povezani sa izloženošću metilen hloridu (OR: 2,04; 95% CI, 1,31-3,17), bavljenje poljoprivredom (OR: 1,39; 95% CI 1,18-1,65), kao i kontakt sa pesticidima (OR: 1,47; 95% CI 1,11-1,94). Pokazano je da povećana fizička aktivnost smanjuje rizik od nastanka MM (OR: 0,86; 95% CI 0,68-1,09), kao i konzumiranje alkohola kod žena (OR: 0,79; 95% CI 0,69-0,89), dok kod muškog pola to nije slučaj (OR: 0,89, 95% CI 0,72-1,10). Nije dokazana značajna povezanost povećane učestalost MM među osobama sa pozitivnim HCV statusom ili nekim autoimunim oboljenjem [13].

1.4. KLINIČKA SLIKA LIMFOPROLIFERATIVNIH BOLESTI

Klinička slika kod bolesnika sa limfoproliferativnim oboljenjem zavisi od mesta zahvaćenosti limfomom, histološkog tipa bolesti i prisustva ili odsustva B

simptomatologije (gubitka u telesnoj težini >10% telesne mase za period kraći od 6 meseci, povišene telesne temperature >38°C, noćnog znojenja i preznojavanja). DBKL po svom kliničkom toku spada u agresivne limfome pa je njegov klinički tok brži nego kod bolesnika sa FL, HLL/SLL ili MM. Hoćkinov limfom, takođe, nema brz klinički tok. Najčešće dolazi do razvoja generalizovane, bezbolne, periferne limfadenopatije koja je kod indolentnih limfoma veoma varijabilna, za razliku od agresivnih čiji je nastanak praćen brzim uvećanjem limfnih čvorova u kratkom vremenskom periodu što zahteva brzu dijagnostiku i neophodnost hitnog lečenja [1].

1.5. DIJAGNOSTIKA LIMFOPROLIFERATIVNIH BOLESTI

Dijagnostički postupak limfoma obuhvata patohistološki pregled biopsirane limfne žlezde ili drugog zahvaćenog tkiva. Ekstirpacija limfnog čvora omogućava dobijanje najvećeg broja patohistoloških preparata na kojima je moguće pratiti stepen narušenosti arhitekture limfne žlezde, za razliku od materijala koji je dobijen klinastom resekcijom ili aspiracionom biopsijom (engl. *Fine Needle Aspiration Biopsy*) kojima se vrlo često dobija isfragmentisan materijal, neadekvatan za dalju analizu. Pored morfološke analize koristi se imunohistohemijsko bojenje u cilju precizne dijagnostike. U cilju još preciznijeg ispitivanja moguće je sprovesti citogenetska i molekularno-genetska ispitivanja [14]. Po postavljanju dijagnoze limfoma neophodno je sprovesti dodatne dijagnostičke procedure u cilju određivanja proširenosti bolesti uključujući i biopsiju kostne srži. Indolentni B ćelijski limfomi, kao što je folikularni limfom odlikuju se češćom infiltracijom kostne srži u poređenju sa agresivnim limfomima kao što je DBKL, gde je infiltracija moguća kod 27% slučajeva [14].

Dijagnoza HLL prema kriterijumima Internacionalne grupe za HLL i Američkog Nacionalnog Instituta za kancer (engl. *National Cancer Institute*) je moguća ukoliko u perifernoj krvi postoji više od $5 \times 10^9/L$ monoklonskih limfocita karakterističnog imunofenotipa [11]. Kod jedne grupe bolesnika bolest je predominantno skoncentrisana u limfnim žlezdama ili drugim organima, a maligne ćelije imaju isti fenotip kao u HLL i taj entitet je poznat kao limfom malih limfocita [11].

Dijagnoza MM postavlja se na osnovu kriterijuma Internacionalnog ekspertskog panela (engl. *International Myeloma Working Group-IMWG*) prema postojanju najmanje jednog *major* i jednog *minor* ili najmanje tri *minor* kriterijuma (Tabela 1) [12].

Tabela 1. Kriterijumi za postavljanje dijagnoze multiplog mijeloma [12].

<i>Major kriterijumi</i>	<i>Minor kriterijumi</i>
Plazmocitna infiltracija $\geq 30\%$ u aspiratu i/ili bioptatu kostne srži Plazmocitom u bioptatu tumorskog tkiva	Plazmocitna infiltracija 10-29% u aspiratu i/ili bioptatu kostne srži
Monoklonski paraprotein IgG > 35g/L; IgA > 20g/L; Bence Jones > 1g/24h	Monoklonski paraprotein u nižoj koncentraciji od navedenih
	Osteolitičke promene skeleta
	Hipogamaglobulinemija IgM < 0,5g/L; IgA < 1g/L; IgG < 6 g/L

1.6. ODREĐIVANJE KLINIČKOG STADIJUMA

Klinički stadijum određuje stepen raširenosti bolesti i prema važećim kriterijumima za određivanje raširenosti bolesti- "staganje" limfoma potrebno je staganje pomoću kompjuterizovane tomografije (engl. *computed tomography*) (CT). U poslednje vreme je u rutinsku dijagnostiku i praćenje limfoma ušao i PET-CT (engl. *Positron Emission Tomography- CT*) koji na osnovu nakupljanja fluoro-deoksi-glukoze (engl. *2-[18F] fluoro-2-deoxy-D-glucose-FDG*) može proceniti aktivnost limfoma u određenim regionima. Najnoviji kriterijumi su Lugano kriterijumi [15], čije su preporuke za dijagnostiku date u Tabeli 2.

Tabela 2. Kriterijumi prema mestu zahvaćenosti [15]

Tkivo	Klinički	FDG-vezujući	Test	Pozitivan nalaz
Limfne žlezde	Palpabilan	FDG vezujuće histologije Nevezujući	PET-CT CT	Povećano preuzimanje FDGa Neobjašnjivo uvećanje
Slezina	Palpabilna	FDG vezujuće histologije Nevezujući	PET-CT CT	Difuzno preuzimanje, masa Preko 13cm u dijametru
Jetra	Palpabilna	FDG vezujuće histologije Nevezujući	PET-CT CT	Difuzno preuzimanje, masa Nodularne promene
CNS	Znaci, simptomi		CT MRI CST	Masa (lezije) Leptomeningelna infiltracija Citologija (protočna citometrija)
Drugo (koža, pluća, GIT)	Zavisno od mesta zahvaćenosti		PET-CT biopsija	Zahvaćenost limfomom

* CT- kompjuterizovana tomografija; PET-CT - pozitronska emisiona tomografija CT; MRI- nuklearna magnetna rezonancija; CST- cerebrospinalna tečnost; FDG- fluorodeoksiglukoza; GIT- gastrointestinalni trakt

Sumiranjem kliničko-laboratorijskih ispitivanja limfomi se klasifikuju koristeći *Ann Arbor* klasifikaciju koja je u upotrebi unazad 20 godina (Tabela 3) [16].

Tabela 3. Ann Arbor klasifikacija [16]

Stadijum	Karakteristike
I	Zahvaćenost jedne regije limfnih čvorova ili ograničena zahvaćenost jednog ekstralimfatičnog organa (IE)
II	Zahvaćenost dve ili više regija limfnih čvorova sa iste strane dijafragme ili ograničeno zahvaćen jedan ekstralimfatični organ sa jednim ili više zahvaćenih limfnih čvorova sa iste strane dijafragme
III	Zahvaćenost više grupa limfnih čvorova sa obe strane dijafragme (III) ili lokalna zahvaćenost ekstralimfatičnog organa ili tkiva (IIIE) ili slezine (IIIS) ili oba (IIISE)
IV	Difuzno ili diseminovana zahvaćenost jednog ili više ekstralimfatičnih organa ili tkiva sa zahvaćenim limfnim čvorovima ili bez njih ili izolovani ekstralimfatični organ sa udaljenim limfnim čvorovima

S- slezina, E- ekstralimfatični organ

U slučaju HLL za određivanje kliničkog stadijuma koristi se RAI i Binnet klasifikacija [11], koji u zavisnosti od prisustva limfadenopatije, hepato i/ili splenomegalije, anemije sa hemoglobinom $< 100\text{g/L}$, ili trombocitopenije (trombociti $< 100 \times 10^9/\text{L}$) klasifikuju bolesnike u I, II, III ili IV stadijum bolesti po Raiu ili A, B ili C po Binnetu [11].

Bolesnici sa MM se svrstavaju u klinički stadijum prema Salmon-Durie klasifikaciji koja koristi parametre koncentracije hemoglobina, paraproteina i kalcijuma, kao i prisustvo osteolitičkih lezija i bolesnike svrstava u I, II ili III klinički stadijum [12].

1.7. PROGNOŠTIČKI PARAMETRI U LIMFOPROLIFERATIVNIM BOLESTIMA

Prognoza bolesnika sa NHL zavisi od patohistološkog tipa limfoma, kao i od starosti, stepena zahvaćenosti tj. kliničkog stadijuma, vrednosti laktat dehidrogenaza (LDH), opšteg funkcionalnog stanja bolesnika na prezentaciji prema skali Istočne kooperativne onkološke grupe (engl. *Eastern Cooperative Oncology group performance scale-ECOG*) [19], zahvaćenosti ekstrapodalnih lokalizacija [17]. Sve ove varijable ulaze u sastav Internacionalnog prognoznog indeksa (IPI) (engl. *International prognostic index-IPI*) koji je u upotrebi je još od 1993. godine. Nakon uvođenja rituksimaba u terapiju koristi se revidirana forma Internacionalnog prognoznog indeksa (R-IPI) (engl. *Revised International prognostic index-R-IPI*). Starosna dob od 60 godina predstavlja graničnu dob u okviru ovog indeksa, a stepen proširenosti bolesti određuje se prema prethodno spomenutoj Ann Arbor klasifikaciji [16, 18]. Od biohemijskih parametara u sastav revidiranog internacionalnog prognoznog indeksa ulazi LDH [4]. Njena povišena vrednost na prezentaciji bolesti takođe predstavlja jedan od parametara lošije prognoze.

Opšte funkcionalno stanje onkoloških bolesnika se najčešće procenjuje na osnovu skale Istočne kooperativne onkološke grupe (ECOG PS). Skala ima 5 kategorija, 0- potpuno funkcionalno sposoban bolesnik, 1- ograničenje u funkcionalnoj sposobnosti ali može da vodi računa o sebi i sposoban za lakši rad, 2 - može da funkcioniše i da se brine o sebi, van kreveta i pokretan više od 50% budnog perioda, 3 - ograničenih sposobnosti, u krevetu više od 50% vremena budnosti, 4 - ne može da se brine o sebi, potpuno nesamostalan bolesnik, 5 - smrt. ECOG PS \geq 2 predstavlja parametar loše prognoze.

Maksimalna vrednost R- IPI skora je 5 [17]. Za bolesnike koji imaju skor 0 smatra se da je u difuznom B krupnoćelijskom limfomu preživljavanje oko 90%, bolesnici sa skorom 1-2 imaju dobru prognozu, sa preživljavanjem bez progresije bolesti od 80%, a bolesnici sa skorom 3-5 lošu, sa 4-godišnjim preživljavanjem bez progresije bolesti od 50%.

Postojanje B simptoma kao što su: gubitak u telesnoj težini, znojenje, povišena temperatura zahtevaju sufiks „B“, odsustvo ovih simptoma zahteva sufiks „A“. Zahvaćenost bolesti van limfnog sistema zahteva sufiks „E“, a postojanje velike tumorske mase u prečniku preko 8 cm zahteva sufiks „M“. Bolesnici u III i IV kliničkom stadijumu smatraju se bolesnicima sa uznapredovalom bolešću, što predstavlja parametar loše prognoze.

Pre skoro dve decenije, na osnovu profila genske ekspresije, identifikovane su dve grupe u okviru DBKL: tip porekla germinativnog centra (GCB), koji najverovatnije nastaje od normalnih B ćelija germinativnog centra, i non-GCB tip ili tip aktiviranih B ćelija (ABC) koji verovatno nastaje zbog blokade tokom plazmaćelijske diferencijacije B ćelija post-germinativnog centra [20, 21]. Ove dve grupe se razlikuju u pogledu preživljavanja i prisustva genetskih aberacija koje pokazuju involviranost različitih onkogenih puteva u patogenezi tumora [20, 21].

GCB podtip se odlikuje prisustvom hromozomskih aberacija koje uključuju BCL2 kroz translokaciju (14;18)(q32;q21) i disregulaciju MYC onkogeno kroz t(8;14)(q24;q32), zatim nishodnu regulaciju tumor supresornog gena PTEN, amplifikaciju REL, kao i mutacije TP53, i EZH2 metiltransferaze. ABC podtip je prevashodno udružen sa strukturnim alteracijama koje oštećuju završnu fazu B ćelijske diferencijacije (PRDM1 inaktivacija) i posledičnim brojnim lezijama dovode do aktiviranja NF-κB (engl. *nuclear factor kappa-B*) transkripcionog kompleksa (najčešće mutacija TNFAIP3, CARD11, CD79B i MYD88). ABC podtip ima slabiju prognozu u odnosu na GCB podtip. Na osnovu analize ekspresije gena (engl. *Gene expression profile-GEP*) utvrđeno je da bolesnici sa visokim nivoom ekspresije gena normalnih B ćelija germinativnog centra (GCB podtip) imaju bolje 5-godišnje ukupno preživljavanje (60% vs. 35%) u odnosu na bolesnike sa niskim nivoom ekspresije istih gena (non-GCB podtip) [21].

S obzirom da GEP analiza nije dostupna u rutinksoj kliničkoj praksi, najnovija klasifikacija SZO iz 2016. predlaže određivanje GCB vs. non-GCB fenotipa pomoću

Hansovog algoritma koji koristi antitela na CD10, BCL-6, i IRF4/MUM1. Ovaj algoritam kao i drugi dostupni ne koreliraju tačno sa molekularnim karakteristikama i ove podgrupe ne mogu da odrede terapiju [2].

Što se tiče HL, prognoza se određuje na osnovu Internacionalnog prognoznog skora (IPS) [22]. U njegov sastav ulazi muški pol, starost >45 godina, stepen leukocitoze $\geq 15 \times 10^9/L$, stepen limfopenije $\leq 600/mL$, IV klinički stadijum prema *Ann Arbor* klasifikaciji, vrednost albumina ispod 40g/L i hemoglobin manji od 10,5 g/dL. Prema ovom skoru bolesnici sa IPS 0-1 imaju petogodišnje preživljavanje oko 95%, a bolesnici sa skorom preko 5 oko 55% [22].

Prognostički parametri u HLL-u se mogu podeliti na dve grupe: kliničke i molekularno-biološke. U kliničke se ubrajaju starosna dob i pol bolesnika, stadijum bolesti prema Rai/Binet klasifikaciji, vrednost serumske LDH, vreme udvosrtučavanja broja limfocita i vrednost beta2-mikroglobulina. U molekularno-biološke spadaju mutacioni status varijabilnog regiona teškog lanca imunoglobulina, ekspresija CD38, hromozomske abnormalnosti (del 17p, del 11q, trizomija 12), zeta povezan protein, timidin kinaza, ekspresija CD23, angiogeneza i ekspresija gena za lipoproteinsku lipazu [11].

Za određivanje prognoze bolesnika sa multiplim mijelom koristi se Internacionalni skoring sistem (engl. *International staging system*) (ISS) koji je revidiran uz dodatak citogenetike. Ranije korišćeni ISS uzimao je u obzir serumski beta2mikroglobulin < 35g/L ili albumine $\geq 35g/L$, ti bolesnici su imali ISS-1, a bolesnici sa vrednošću beta 2 mikroglobulina $\geq 5,5 mg/L$ su imali ISS- 3, dok svi ostali imaju ISS-2. Dodavanjem vrednosti serumske LDH koja je normalna ili povišena, kao i hromozomskih abnormalnosti detektovanih fluorescentnom *in situ* hibridizacijom (FISH) prisustvom del 17p i/ili translokacije (4;14) i/ili (14;16) kao visokorizičnih, formiran je revidirani Internacionalni sistem za klasifikaciju bolesnika (engl. *Revised International Staging System-R-ISS*) koji preciznije definiše grupu visokorizičnih

bolesnika čije je petogodišnje preživljavanje 40%, a 5-godišnje preživljavanje bez progresije bolesti svega 24% [23].

1.8. POTHANJENOST

Pothranjenost u trenutku postavljanja dijagnoze neke bolesti predstavlja važan faktor koji utiče na tok i ishod bolesti [24]. Kako bolesnici sa malignom bolešću predstavljaju uobičajeni profil bolesnika koji su kandidati za agresivno lečenje u hospitalnim i/ili ambulantnim uslovima, postojanje pothranjenosti može smanjiti komplikansu za primenu onkološke terapije i/ili stanje može biti pogoršano terapijom. Procena nutritivnog statusa ima ulogu u identifikaciji ovih bolesnika i u vođenju nutritivne potpore u smislu nutritivnog savetovališta tj. davanja nutritivne terapije.

Određivanje nutritivnog statusa još uvek nije rutinsko u svakodnevnoj praksi, međutim mnogi svetski centri su ovaj problem prepoznali kao značajan i imaju formirane nutritivne timove za praćenje i intervenciju u slučajevima potrebe za nutritivnom potporom. Takođe, postoje brojni radovi, od kojih su neki meta-analize, koji pokazuju značajan uticaj nutritivnog statusa bolesnika na kvalitet života i preživljavanje [25]. Pothranjenost, gojaznost, lošiji funkcionalni status osobe, prisustvo infekcije i korišćenje antibiotika povećava rizik umiranja od limfoproliferativnih oboljenja [25]. U skladu sa ovim podacima analiza nutritivnog statusa postaje jedan od obaveznih pristupa bolesnicima sa limfoproliferativnom bolešću, kao i sa drugim malignim oboljenjima.

Za određivanje nutritivnog statusa predloženo je više upitnika. Jedan od njih je NRS 2002 upitnik (engl. *Nutritional risk screening 2002*) [26,27]. On se sastoji iz dva dela. Prvi deo se odnosi na aktuelni indeks telesne mase (ITM), postojanje gubitka u telesnoj težini (TT), smanjenog unosa hrane ili potrebe za intenzivnom terapijom. Svi bolesnici koji imaju makar jedan potvrđan odgovor na jedno od pitanja nastavljaju dalji skrining. U drugom delu skrininga postoje dve grupe pitanja. Jedna grupa se odnosi na nutritivni status: nenarušen- 0 poena, postoji gubitak u TT > 5% za tri meseca, unos hrane 50-75% normalnih potreba u tekućoj nedelji- 1 poen, gubitak u TT > 5% za dva meseca ili ITM

18,5-20,5%, narušeno opšte stanje ili unos hrane 25-60% normalnih potreba u tekućoj nedelji- 2 poena, gubitak u TT > 5% za 1 mesec (>za 3 meseca) ili ITM < 18,5 uz narušeno opšte stanje ili unos hrane 0-25% normalnih potreba u tekućoj nedelji - 3 poena. Druga grupa pitanja se odnosi na težinu bolesti: normalne nutritivne potrebe - 0 poena, prelom kuka, hronična bolest sa akutnim komplikacijama, ciroza, hronična obstruktivna bolest pluća (HOBP), hronična hemodijaliza, dijabetes, maligna bolest - 1 poen, opsežna abdominalna hirurgija, cerebro-vaskularni insult (CVI), teška pneumonija, hematološki malignitet - 2 poena i povreda glave, transplantacija koštane srži, bolesnik u intenzivnoj nezi -3 poena. U konačnom zbiru sabiraju se poeni dobijeni u drugom delu upitnika. Za sve bolesnike starije od 70 godina dodaje se dodatni poen na godine starosti. Zbir koji je ≤ 2 pokazuje da osoba nije pothranjena niti je u riziku za pothranjenost. Zbir 3 ukazuje da je bolesnik u riziku i da treba vršiti ponovni skrining za nedelju dana. Ukoliko je skor ≥ 4 radi se o pothranjenom bolesniku koji zahteva primenu nutritivne potpore. Detaljan upitnik je prikazan u Prilogu 1.

Pored NRS 2002 upitnika postoji i MNA-SF upitnik (engl. *Mini nutritional assesment-short form*), koji se sastoji od 6 podgrupa pitanja. To su pitanja u vezi: apetita, 0- težak gubitak apetita, 1- umereni gubitak apetita, 2- bez gubitka apetita; gubitak u TT u poslednjih mesec dana 0- gubitak u tt više od 3kg, 1- nije mu poznato, 2- gubitak u tt 1-3kg, 3- nema gubitka u tt; pokretljivosti 0- pretežno leži ili sedi, 1- ustaje iz kreveta ali ne ide napolje, 2- izlazi napolje; postojanja fizičkog stresa ili akutne bolesti u poslednja tri meseca 0-da, 1-ne; postojanja neuropsiholoških problema 0- teška demencija ili depresija, 1- umerena depresija, 2- bez psiholoških problema; vrednosti ITM 0- ITM manje od 19, 1- ITM 19-21, 2- ITM 21-23, 3- ITM 23 i više. Sabiranjem bodova za svih 6 podgrupa dobija se ukupan skor. Maksimaln broj poena je 14. Svi koji imaju MNA-SF ≥ 12 nisu pothranjeni. Svii koji imaju MNA ≤ 11 su u nutritivnom riziku ili pothranjeni [28]. Detaljan prikaz upitnika je dat u Prilogu 2.

Do danas ne postoji precizno preporučeni upitnik za procenu nutritivnog statusa. Formirana je radna grupa za pothranjenost i ona je definisala je tzv. GLIM kriterijume

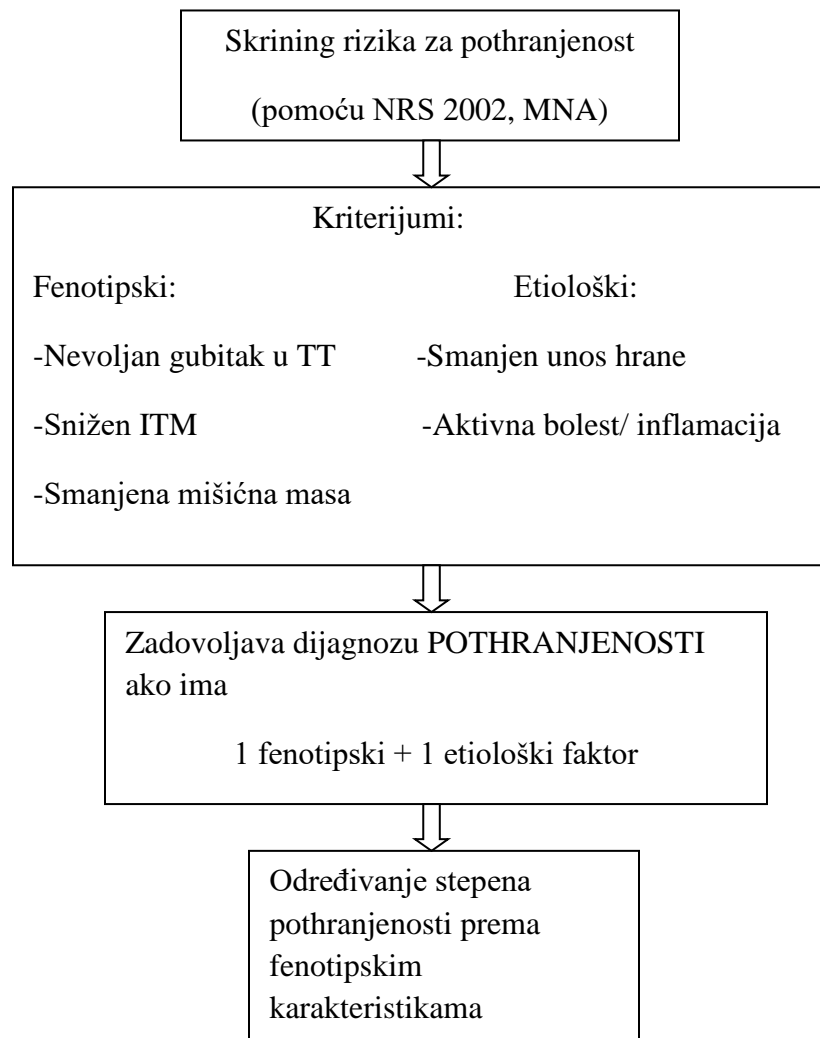
(engl. *Global Leadership in Malnutrition*) [29] koji se dele na fenotipske i etiološke (Tabela 4).

Tabela 4. GLIM kriterijumi za određivanje pothranjenosti

<i>Fenotipski</i>		
Procenat gubitka u TT (%)	ITM (kg/m²)	Smanjena mišićna masa
>5% TT za 6 meseci Ili >10% preko 6 meseci	<20 ako je >70 g <22 ako je <70 g Azija: <18.5 ako je >70 g <20 ako je <70 g	Smanjena na osnovu validiranih tehnika merenja
<i>Etiološki</i>		
Smanjeni unos hrane ili absorpcija	Inflamacija	
≤50% od energetske potrebe >1 nedelje ili bilo koja redukcija za >2 nedelje ili neko hronično GI stanje koje utiče na prihvatanje hrane ili absorpciju	Akutna bolest/povreda ili hronična pridružena bolest	

GLIM- Radna grupa za pothranjenost; ITM- indeks telesne mase; GI- gastrointestinalni.

Algoritam dijagnostike pothranjenosti prema radnoj grupi za pothranjenost prikazan je na grafikonu 1.



TT- telesna težina; ITM- indeks telesne mase; NRS 2002- *Nutritional risk screening 2002*; MNA- *Mini nutritional assesment*.

Grafikon 1. Algoritam procene pothranjenosti prema preporukama radne grupe za pothranjenost (prerađeno po ugledu na referencu 29)

Za određivanje stepena pothranjosti definisani su sledeći fenotipski kriterijumi koji uključuju gubitak u telesnoj težini u procentima, ITM i procenu mišićne mase (Tabela 5) [29].

Tabela 5. Definisanje stepena pothranjenosti [29]

	Fenotipski kriterijumi		
	Gubitak u telesnoj težini (%)	Smanjen ITM (kg/m ²)	Smanjena mišićna masa
Stadijum 1 Umerena pothranjenost (najmanje jedan fenotipski kriterijum)	5-10% unutar 6 meseci, Ili 10-20% preko 6 meseci	< 20 ako je < 70 godina < 22 ako je ≥ 70 godina	Blagi do umereni deficit
Stadijum 2 Teška pothranjenost (najmanje jedan fenotipski kriterijum)	> 10% unutar 6 meseci, ili > 20% preko 6 meseci	< 18,5 ako je < 70 godina < 20 ako je ≥ 70 godina	Težak deficit

ITM- indeks telesne mase.

1.9. VITAMIN D

Vitamin D je liposolubilni vitamin koji je dugo povezivan samo sa skeletnim rastom i metabolizmom kostiju. Ova asocijacija je stvorena još početkom XX veka, jer je pokazano da rahitis, bolest dece koja je povezana sa nepravilnim razvojem kostiju, može da se prevenira ishranom, unosom u masti rastvorljivog faktora D ili izlaganjem tela dejstvu ultravioletne svetlosti. Do ovh saznanja je došao E. McCollum, koji je i odgovoran za otkriće vitamina D [30].

Strukturalno, vitamin D je izveden iz steroida i smatra se sekosteroidom, jer je jedan od njegova četiri prstena polomljen. Sastoji se od tri cela prstena (A, C i D) sa presekom između ugljenika 9 i 10 u B prstenu (Grafikon 2).

Ovaj vitamin i njegovi metaboliti ispoljavaju neuobičajenu konformacionu fleksibilnost koja im omogućava da interreaguju sa vezujućim proteinima [31].

1.9.1. Izvori vitamina D

Izvori vitamina D su primarno hrana životinjskog porekla, naročito jetra, junetina i jaja (prvenstveno žumance); mlečni proizvodi kao mleko, sir i puter, neke morske ribe, uključujući haringe, lososa, tunu i sardine [30]. U SAD se vrši obogaćivanje mleka, jogurta, sira, margarina kao i nekih sokova narandže, hleba i žitarica vitaminom D. Vitamin D u hrani je stabilan, otporan je na kuvanje, stajanje i gubitke tokom pripreme hrane.

U biljkama, najčešći steroid, ergosterol, aktivira se pod uticajem Sunca i formira ergokalciferol (koji se takodje naziva vitamin D₂ ili erkalciol (Slika 1) [30]. Ovo je forma vitamina koji se komercijalno prodaje. Ergosterol ne postoji kod životinja, ali drugi steroid, 5,7-holestradienol, često nazivan 7-dehidroholesterol, nalazi se i u biljkama i životinjama. Steroid 7-dehidroholesterol se sintetiše u lojnim žlezdama kože, i može da se resorbuje na različitim slojevima kože. Smatra se da se uniformno distribuira kroz epidermis i dermis [30]. Dvostruka konjugovana veza (pet do sedam) u prstenu B 7-dehidroholestera omogućava absorpciju specifične talasne dužine svetlost iz

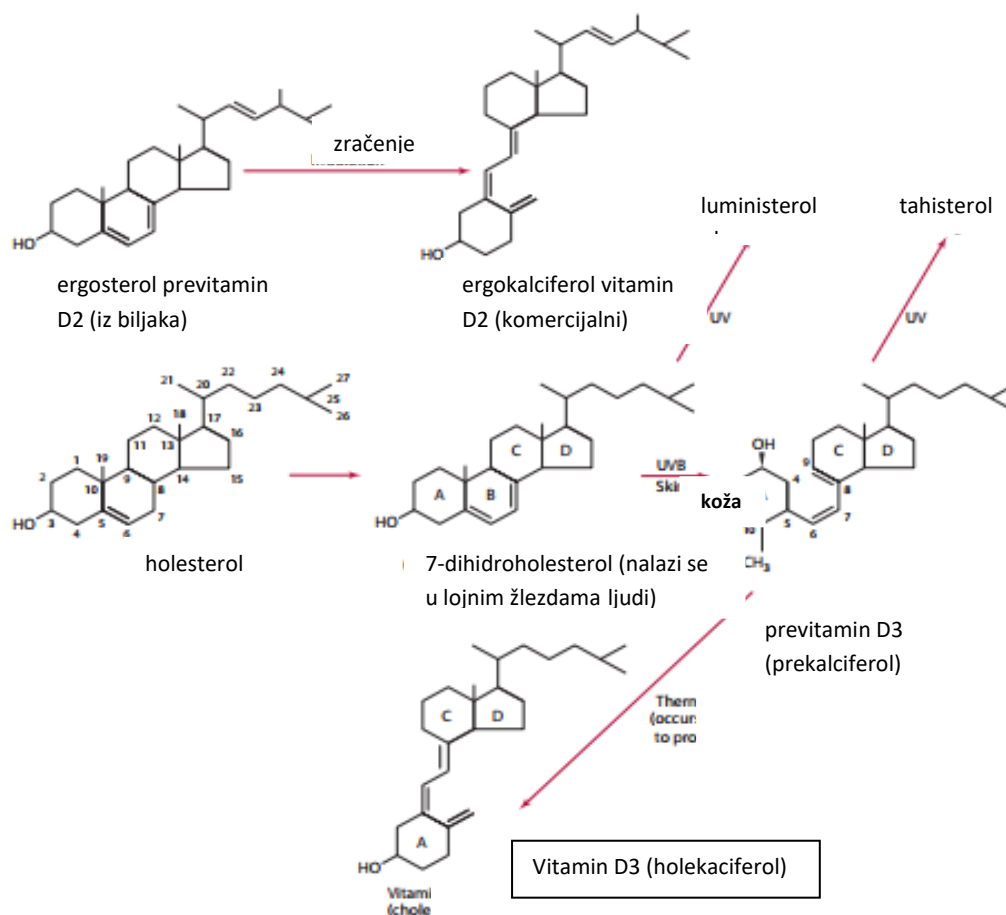
ultravioletnog spektra. Stoga, tokom izloženosti Sunčevoj svetlosti, ultravioletni B fotoni (talasne dužine od 285 do 320 nm) prodiru kroz dermis i epidermis. 7-dehidroholesterol u koži pod uticajem UV zračenja prelazi u holekalciferol (cepa se veza između C9-C10 tj. otvara se prsten B). U jetri se holekalciferol prevodi u 25-holekalciferol (kalcidiol) koji se prenosi krvlju vezan za transkalciferin, specifičan globulin plazme. U proksimalnim tubulima bubrega se pod uticajem PTH dešava još jedna hidroksilacija na C1 prstena A (1- α -hidroksilaza) i tako nastaje kalcitriol tj. 1,25-dihidroksiholekalciferol. Kalcitriol je aktivna forma vitamina D [30].

Holekalciferol se transportuje pomoću 2-globulin D-vitamin vezujućeg proteina (DVP), tzv. transkalciferina, koji se sintetise u jetri [31].

1.9.2. Absorpcija, transport i skladištenje vitamina D

Iz hrane se vitamin D absorbuje pasivnom difuzijom uz pomoć žučnih soli, najbrže u proksimalnom delu duodenuma, ali i celom dužinom tankog creva.

Unutar intestinalnih ćelija, vitamin D se najpre inkorporira u hilomikrone, koji zatim ulaze u limfatični sistem, a zatim postepeno u krv. Hilomikroni transportuju holekalciferol do jetre [30,31]. U jetri, 25 hidroksilaza hidroksiliše holekalciferol u mitohondrijama na poziciji ugljenika 25 u formu 25-OH (vitamin) D₃, tzv. kalcidiol ili 25-OH holekalciferol (Grafikon 2) [30, 31].



Grafikon 2. Poreklo i nastanak holekalciferola (preuzeto iz reference 30)

Efikasnost jetrine 25-hidroksilaze u konvertovanju holekalciferola u 25(OH) vitamin D zavisi od koncentracije vitamina D i njegovih metabolita [30]. Stvoreni 25(OH) vitamin D se oslobađa iz jetre u cirkulaciju, koja služi kao najveći izvor ovog vitamina i gde njegov poluživot u normalnim okolnostima iznosi oko 2-3 nedelje [31]. Vrlo mala količina ostaje u jetri, mišićima i masnom tkivu koja predstavljaju rezervoar ovog vitamina. Količine u rezervi nisu velike i u slučaju nedostatka ne mogu da održavaju njegovu koncentraciju. U bubrezima se 25(OH) vitamin D konvertuje u hormon kalcitriol- 1,25(OH)₂ vitamin D koji je najaktivniji biološki metabolit u sintetskom putu vitamina D. To se odigrava u bubrenim tubulama pomoću enzima 1- α -hidroksilaze koji je zavisna od NADP. On se u najvećoj koncentraciji nalazi u bubrezima, ali takodje i u makrofazima, koži, crevima, kostima i drugim tkivima [30].

Ovaj korak je precizno kontrolisan stimulusom paratiroidnog hormona (PTH), inhibicijom fibroblastnog faktora rasta (FGF-23) i cirkulišućim vrednostima kalcijuma, fosfora i $1,25(\text{OH})_2$ vitamina D [28]. PTH i snižen serumski kalcijum stimulišu aktivnost $1-\alpha$ -hidroksilaze, kao i niska koncentracija $1,25(\text{OH})_2$ vitamin D (kalcitriola), dok ga visoka inhibiše. Visok unos fosfora smanjuje serumski $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, dok nizak unos stimuliše njegovu produkciju.

Cirkulšući nivo $25(\text{OH})$ vitamin D je međutim oko 500–1000 puta viši nego nivo $1,25(\text{OH})_2$ vitamin D, a oba $25(\text{OH})$ vitamin D i $1,25(\text{OH})_2$ vitamin D su većinom vezani za proteine u cirkulaciji. Zaista, samo 0.03% $25(\text{OH})$ vitamin D je slobodno, oko 88% vezano za DVP, a ostatak za albumine [35].

Serumski nivo $25(\text{OH})$ vitamin D odražava ukupne depoe vitamina D od izlaganja Suncu i unosa hranom [33]. U normalnim okolnostima on je najbolji indikator statusa vitamina D [37]. Neobično je da samo jednim korakom prelazi u metabolički aktivnu formu i služi za njegovu adekvatnost. Ne manje važno je da je $25(\text{OH})$ vitamin D najkorisniji metabolit vitamina D. Njegova relativna sistemska stabilnost ga čini dobrim indikatorom zaliha vitamina D u opštoj populaciji. Međutim, skoriji dokazi ukazuju da značajno variranje nivoa $25(\text{OH})$ vitamin D može da nastane iz sata u sat tokom akutnih poremećaja i da jedno uzimanje uzorka može biti netačno za određivanje statusa vitamina D kod takvih bolesnika [36]. Suprotno tome, $1,25(\text{OH})_2$ vitamin D je prisutan u pikomolarnim koncentracijama i zbog njegove tesne regulacije njegova koncentracija ostaje normalna ili čak biva povišena uprkos dokazu o deficijenciji [35]. Poluživot $1,25(\text{OH})_2$ vitamin D je samo par sati [34]. S druge strane, merenje $1,25(\text{OH})_2$ vitamin D može biti poremećeno usled tehničkih problema u pripremi eseja, u uslovima bubrežne insuficijencije ili kod starijih zbog smanjene aktivnosti $1-\alpha$ -hidrolaze, koja je glavni uzrok niskog nivoa $1,25(\text{OH})_2$ vitamin D nezavisno od zaliha vitamina D [33].

1.9.3. Uloga vitamina D

Uloga vitamina D kao biomarkera bolesti je i dalje kontroverzna. Postoje mnogi pokušaji da se definiše rizik bolesti u okviru kliničkih istraživanja [43]. Stoga, do danas ne postoji konsensus o tome koji nivo predstavlja njegov nedostatak. Prema literaturi

nivo 25(OH) vitamin D koji se preporučuje je u rangu od 40 do 120nmol/L (16 do 48 ng/mL) [37]. Određivanje 25(OH) vitamina D u serumu još uvek nije standardizovano [33], a postoje i razlike u istraživanjima koje posmatraju klasične i neklasične efekte vitamina D. Klasična funkcija vitamina D je u regulaciji homeostaze kalcijuma regulišući absorpciju jona kalcijuma iz lumena creva u enterocite. Smatra se da je najniži normalni nivo 25(OH) vitamin D 10ng/ml (za konverziju u nmol/L množi se sa 2,496), jer taj nivo se smatra značajnim za rahitis i osteomalaciju [38]. Nizak nivo vitamina D stimuliše sekreciju PTH koji poveća intestinalnu absorpciju i resorpciju iz kosti i ima za cilj da održava stabilnu serumsku koncentraciju kalcijuma. Stoga je preporučeno da dovoljan nivo vitamina D bude onaj koji maksimalno suprimuje PTH [39, 40], i definisan je kao nivo 25(OH) vitamin D od 70nmol/L (28ng/mL) [41]. U dosadašnjim studijama mnogi istraživači su usvojili definiciju insuficijencije vitamina D kao nivo 25(OH) vitamin D manji od 75nmol/L (30 ng/mL), a nedostatak ispod 50nmol/L (20 ng/mL) [35, 40].

Međutim, 2011. je objavljeno da se adekvatna koncentracija vitamina D kao nivo 25(OH) vitamin D smatra od 50 do 125 nmol/L. Do ove vrednosti se došlo na bazi proračuna da nivo 25(OH) vitamin D od 50 nmol/L štiti 97,5% zdrave populacije od osteomalacije, kao i zbog visoke toksičnosti vitamina D iznad nivoa od 125 nmol/L [42].

1.9.4. Toksičnost vitamina D

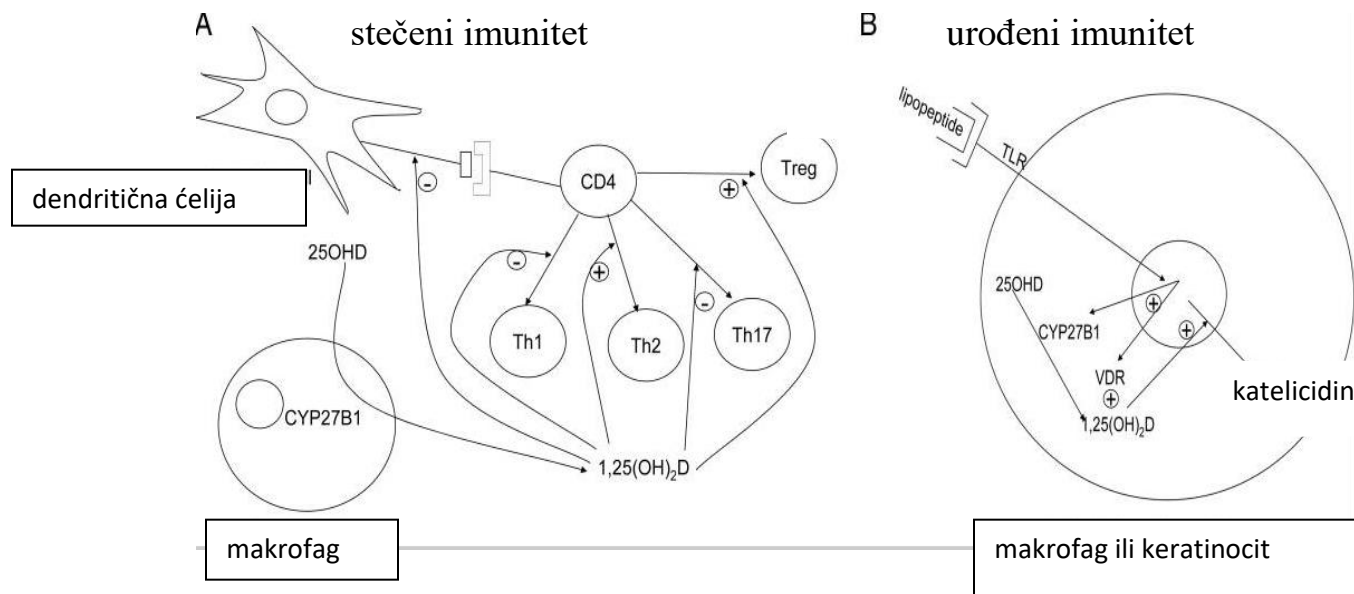
Nivo 25(OH) vitamin D viši od 375 nmol/L je povezan sa toksičnošću. Egzogeni unos je najčešći način intoksikacije. Ovo je opisano 1950-tih godina u Engleskoj kada došlo do intoksikacije kod dece koja su uzimala 2000-3000 IU na dan. Simptomi intoksikacije su bili anoreksija, mučnina, povraćanje, bubrežna insuficijencija. Preporučeni unos kod odraslih je 2000 IU na dan, mada mnogi smatraju da ni to nije dovoljno [30].

1.9.5. Neklasične funkcije vitamina D

Neklasične funkcije vitamina D uključuju regulaciju ćelijske proliferacije i diferencijacije, regulaciju sekrecije i imune funkcije [43, 44]. Ovi efekti se odigravaju na ćelijskom nivou i direktno zavise od nivoa 25(OH) vitamin D [45, 46].

Ranije se verovalo da su ciljna tkiva za dejstvo kalцитriola creva, kosti i bubrezi. Međutim, danas se zna da je receptor za vitamin D (VDR) eksprimiran na membrani mnogih organa i tkiva, kao što su: srce, mišići, pankreas, mozak, koža, hematopoezno tkivo i imuni sistem [30, 32]. Ova tkiva imaju 1- α - hidroksilazu i mogu da sintetišu aktivnu formu vitamina D, a regulacija te sinteze ne zavisi od metaboolizma kalcijuma. Tako nastali 1,25(OH)₂ vitamin D se ne oslobadja u krv, već se koristi unutar tkiva gde je nastao. Stoga, potrebno je da postoji dovoljna količina 25(OH) vitamin D da bi moglo da se proizvede dovoljno 1,25(OH)₂ vitamina D u ciljnim tkivima.

Nova saznanja su dovela do razjašnjenja funkcije vitamina D u okviru imunog sistema (slika 2) [46]. Aktivna forma 1,25(OH)₂vitamina D suprimuje stečeni imuni odgovor inhibicijom maturacije dendritičnih ćelija i smanjenjem kapaciteta za prezentovanje antigena CD4 pozitivnim ćelijama (Grafikon 3) [46]. Dalje, 1,25(OH)₂vitamina D smanjuje proliferaciju i diferencijaciju CD4 pozitivnih ćelija u Th 1 i Th17 ćelije a stimuliše produkciju Th2 i Th regulatornih ćelija (Grafikon 3) [46]. S druge strane, stimuliše urođeni imunitet u kome kada dođe do aktivacije makrofaga preko TLR (engl. *Toll like-receptor*), VDR ili CYP27B1 indukuje produkciju 1,25(OH)₂vitamina D u njima, a to indukuje sintezu katelicidina, snažnog antimikrobnog peptida (Grafikon 3) [46].



TLR- *Toll-like* receptor; CYP27B1 - ciklin kinazni zavisni inhibitori; Th1- *T helper* limfocit 1; Th2- *T helper* limfocit 2; Th 17- *T helper* limfocit 17, T reg- *T regularni* limfocit

Grafikon 3. Regulacija urođenog i stečenog imuniteta dejstvom 1,25(OH)₂vitamina D (prerađeno po ugledu na referencu 46)

Najnovija istraživanja povezala su prisustvo proteina katelicidina i sa malignitetima. Naime, aktivna forma katelicidina, 37 aminokiselinskih ostataka sa dileucinom na N-kraju- LL-37, ima uticaja i na angiogenezu, indukuje tumorogeni efekat na tumor jajnika, pluća, dojke, prostate, pankreasa. Suprotno, antikancerski efekat ima kod karcinoma kolona, želudca, hematološke malignitete i skvamocelularni karcinom [48]. Dosadašnja istraživanja pokazuju da nivo 25(OH) vitamin D od oko 75–87,5 nmol/L može biti dovoljan za vitamin D da optimizuje njegov katelicidinski efekat [47].

1.9.6. Uloga i značaj vitamina D u malignim bolestima

Postoje studije koje ukazuju da nizak nivo 25(OH) vitamin D može biti povezan sa većom učestalošću malignih bolesti. Takođe, postoji obrnut odnos između nivoa

cirkulišućeg vitamina D i maligne bolesti kod bolesnika obolelih od kolorektalnog i karcinoma dojke [49,50]. Studija slučaj-kontrola ukazuje da unosom vitamina D hranom dolazi do smanjenja rizika od NHL [51]. Sumirani rezultati 10 studija su pokazali da visok nivo rekreativnog izlaganja Suncu smanjuje rizik od NHL [52]. Neke studije pokazuju da nizak nivo 25(OH) vitamin D u vreme dijagnoze kolorektalnog i karcinoma dojke, kao i u multiplom mijelomu doprinose lošijoj prognozi bolesti [53, 54]. U radu Drake i saradnika iz 2010. godine [55] prospektivnom kohortnom studijom od 983 novodijagnostikovanih bolesnika sa NHL skoro svaki drugi (44%) imao je insuficijentan nivo 25 (OH)D unutar 120 dana od dijagnoze malignoma. Analizom preživljavanja nađeno je lošije preživljavanje bez relapsa bolesti, kao i ukupno preživljavanje kod bolesnika sa DBKL i T ćelijskim limfomom [55]. Takođe, bolesnici sa FL koji su imali deficit 25(OH) vitamina D imali su kraće preživljavanje [56].

U okviru kliničke studije RECOVER 60 uočeno je da je antitelom posredovana citotoksičnost rituksimaba, tj. antiCD20 antitela, značajno manja kod bolesnika sa teškim deficitom 25(OH) vitamina D, manjim od 20nmol/L [57]. Ispitivanje je sprovedeno korišćenjem LDH oslobađajućeg eseja sa rituksimabom, anti CD20 antitelom na CD20 pozitivnim Daudi ćelijskim linijama. Svi bolesnici koji su nakon substitucije postigli normalan nivo 25(OH) vitamin D imali su statistički značajno višu rituksimab posredovanu ćelijski citotoksičnost [57].

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

2.1. Ciljevi ovog istraživanja su:

1. Ispitavanje učestalosti javljanja pothranjenosti i nedostatka 25(OH) vitamina D kod pacijenata sa limfoproliterativnim oboljenjem.
2. Identifikovanje nezavisnih prediktora potpune ili delimične remisije obolelih od limfoproliterativne bolesti.
3. Određivanje nezavisnih prediktora jednogodišnjeg preživljavanja, kao i preživljavanja bez progresije bolesti, obolelih od limfoproliterativne bolesti.

3. PACIJENTI I METODE

3.1. Tip studije

Sprovedena je prospektivna kohortna studija koja je obuhvatila pacijente kod kojih je po prvi put postavljena dijagnoza limfoproliferativnog oboljenja koje zahteva lečenje hemioterapijom.

3.2. Mesto i period istraživanja

Studijsku kohortu su činili bolesnici koji su lečeni na Klinici za hematologiju Kliničkog centra Srbije u period od januara 2014. do septembra 2016. godine.

3.3. Selekcija ispitanika i instrumenti merenja

U okviru ove prospektivne kohortne studije bilo je uključeno 153 bolesnika sa histopatološki potvrđenom dijagnozom limfoproliferativne bolesti (difuzni B krupnoćelijski limfom - 70 bolesnika, folikularni limfom - 20, hronična limfocitna leukemija- 21, Hodgkinova bolest - 22 i multipli mijelom - 20).

Kriterijumi za uključivanje ispitanika u studiju su bili: osobe kod kojih je po prvi put postavljena dijagnoza limfoproliferativne bolesti, starije od 18 godina i koje su dale pisani pristanak za učešće u studiji.

Iz studije su bile isključene osobe sa nekim drugim malignim oboljenjem, malapsorcionom bolešću (celijakija i inflamatorne bolesti creva), lečeni palijativnom terapijom, lošeg funkcionalnog stanja sa skorom većim od 2 prema skali opšteg funkcionalnog stanja prema *engl. Eastern Cooperative Oncology group* - ECOG skali, bolesnici sa dokazanom HIV infekcijom ili akutnom infekcijom koja zahteva primenu antibiotske terapije neposredno pre početka lečenja.

Opšti upitnik

Opštim upitnikom su prikupljeni sledeći podaci: demografske karakteristike ispitanika (pol, starost, mesto stanovanja), pušački status, lična anamneza (prethodne akutne i hronične bolesti i operacije, gubitak telesne težine tokom poslednjih 6 meseci).

Procena opšteg funkcionalnog stanja osoba

Funkcionalno stanje obolelih je procenjeno na osnovu ECOG skale. Skala ima 5 kategorija, 0- potpuno funkcionalno sposoban bolesnik, 1- ograničenje u funkcionalnoj sposobnosti ali može da vodi računa o sebi i sposoban za lakši rad, 2- može da funkcioniše i da se brine o sebi, van kreveta i pokretan više od 50% budnog perioda, 3- ograničenih sposobnosti, u krevetu više od 50% vremena budnosti, 4- ne može da se brine o sebi, potpuno nesamostalan bolesnik, 5- smrt.

Iz istorije bolesti su uključeni sledeći podaci: histopatološka dijagnoza osnovnog oboljenja, klinički stadijum bolesti i postojanje infiltracije gastrointestinalnog trakta. Korišćen je IPI (objašnjen u uvodu) za bolesnike sa difuznim B krupnoćelijskim limfomom. U okviru rutinskih biohemijskih analiza bio je određen nivo CRPa i LDH, kao i vrednost 25(OH) vitamina D.

Procena pothranjenosti

Pre davanja hemioterapije pothranjenost bolesnika je procenjena ne samo na osnovu ITM, nego i na osnovu procenta izgubljenih kilograma tokom poslednjih 6 meseci i procenta redukcije indeksa telesne težine. Svakom pacijentu je izmerena telesna visina i telesna težina i izračunat je indeks telesne mase (ITM) kao količnik telesne mase izražene u kilogramima (kg) i kvadrata telesne visine u centrimetrima (cm²). Kategorizacija prema ITM definisana je sledećim vrednostima: pothranjeni 15-19,9 kg/m², normalno uhranjeni 20-24,9 kg/m², prekomerno uhranjeni 25-29,9 kg/m² i gojazni preko 30 kg/m² [109]. U našem istraživanju je prag za potranjenost podrazumavao ITM manji od 20,5 kg/m² jer je ta vrednost uzimana i kao deo NRS 2002 upitnika. Normalno uhranjenim su smatrane osobe sa ITM > 20,5 kg/m², dok su u kategoriju gojaznih

svrsatni oni sa $ITM > 30 \text{ kg/m}^2$. Nutritivni rizik, kojim se procenjuje postojanje pothranjenost bolesnika do 5 dana pre primene hemioterapije, je određen na osnovu upitnika za nutritivni rizik (engl. *Nutritional risk skrining 2002- NRS 2002*). Detaljan upitnik je predstavljen u prilogu 1. Ukoliko je skor NRS 2002 jednak 3 osoba je u riziku za pothranjenost, a $NRS 2002 \geq 4$ znači da je pothranjena [26]. Drugi upitnik za procenu nutritivnog rizika je kratka nutritivna procena (engl. *Mini nutritional assesment-short for-MNA-SF*), koji se sastoji od 6 pitanja. Bolesnici koji imaju $MNA \leq 11$ su u nutritivnom riziku [28]. Upitnik se sastoji od 6 kategorija sa do tri podkategorije koja nosi 0, 1 ili 2 poena. Ukupan zbir predstavlja vrednost MNA-SF skora. Detaljan upitnik je predstavljen u prilogu 2.

Komorbiditet

Komorbiditet bolesnika je ispitivan na osnovu upitnika za procenu kumulativnog rizika za komorbiditete (engl. *Cumulative illness ratio score- CIRS*) [59] koji se sastoji od 14 pitanja za svaki sistem organa. Maksimalan broj poena je 56, s tim što je za svaki sistem organa određeno 5 kategorija, od 0-4 sa rastućim stepenom oštećenja. Detaljan uvid u ovaj upitnik dat je u prilogu 3. Drugi korišćeni upitnik za procenu komorbiditeta je bio Karlsonov komorbiditetni indeksa (engl. *Charlson comorbidity index*) (*CCI*) [60], koji se sastoji od 16 pitanja. U okviru ovog upitnika neke kategorije nose jedan, a neke 2 i više poena. Ukupan indeks se dobija kao zbir svih komorbiditeta. Detaljan upitnik prikazan je u prilogu 4.

Određivanje vitamina D kod pacijenata

25-Hidroksiholekalciferol (25(OH)D) je ključni, u krvi najzastupljeniji, intermedijer u metabolizmu hormona D, tj. aktivirane forme vitamina D. Njegova količina zavisi od dnevnog unosa vitamina D (kao biljnog ergosterola tj. vitamina D₂ ili animalnog holekalciferola tj. vitamina D₃) i endogene sinteze vitamina D (iz prekursora 7-dehidroholesterol) u koži. Dakle, u cirkulaciji se za vezujući protein, DBP, nalazi vezan vitamin D trojnog porekla.

U cilju određivanja ukupnog 25(OH)D u uzorcima krvi tj. seruma pacijenata korišćen je hemiluminiscentni imunoesej *Access 25(OH) Vitamin D Total* (Beckman Coulter, Brea, CA, USA) dizajniran za istoimeni aparat *Access2 Immunoassay Systems* (Beckman Coulter, Brea, CA, USA).

Uzorci

Uzorci krvi su dobijeni venepunkcijom. Serum je alikvotiran i čuvan na sobnoj temperaturi na 15 °C do 30 °C ne duže od 72h. U slučaju da unutar 72h od uzorkovanja nije bilo moguće odrediti 25(OH)D, uzorci su stavljeni u frižider na 4 °C. Ukoliko određivanje 25(OH)D nije bilo izvodljivo u roku od 7 dana od uzorkovanja, uzorci su zamrzavani na -20 °C. U zamrzivaču se uzorci seruma smatraju stabilnim za određivanje 25(OH)D do isteka 1 godine od uzorkovanja. Uzorak seruma nikada nije odmrzavan i zamrzavan ponovo više od 3 puta. Svi uzorci seruma su bili bistri. Jako lipemični i hemolizirani uzorci su bili isključeni.

Reagensi

Svi korišćeni reagensi su dobijeni kao gotovi u sastavu ovog komercijalnog hemiluminiscentnog imunoeseja. Čuvani su u frižideru u uspravnom položaju. Paramagnetne partikule u sastavu reagensa R1a unutar reakcione kivete su pre stavljanja u aparat energično vorteksovane na mešalici u kontinuitetu 20-30s u cilju boljeg suspendovanja partikula.

Spisak reagenasa unutar komercijalnog imunoeseja:

- **R1a:** Paramagnetne partikule (*Dynabeads particles; Dynal A.S., Oslo, Norway*) obložene ovčijim monoklonskim anti-25(OH)D vitamin antitelom rastvorene u puferovanom TRIS sonom rastvoru; kozji IgG imunoglobulini; goveđi serum albumin; < 0.1% natrijum- azide, i 0.1% ProClin™ 300 (*The Dow Chemical Company*)
- **R1b:** Reagens koji omogućava odvajanje 25(OH)D od DBP: mravlja kiselina, poli (vinil alkohol) i 0.1% ProClin™ 300

- **R1c:** Reagens koji omogućava odvajanje 25(OH)D od DBP: mravlja kiselina, poli (vinil alkohol) i 0.1% ProClin™ 300
- **R1d:** Vitamin D analog-alkalna fosfataza konjugat, ACES, < 0.1% natrijum-azide, i 0.1% ProClin™ 300 (The Dow Chemical Company)
- Hemiluminiscentni substrat *Lumi-Pfos 530*

Metoda

Ovaj imunoesej je dizajniran za merenje koncentracije 25(OH)D u rasponu od 7,0 - 120 ng/mL (17,5 - 300 nmol/L). Izvodi u više koraka. U prvom se uzorak seruma u reakcionoj kiveti inkubira sa reagensom koji omogućava odvajanje 25(OH)D od DBP. Zatim sledi dodavanje reagensa sa paramagnetnim česticama koje su obložene ovčijim monoklonskim anti-25(OH)D antitelom, za koje će se oslobođeni 25(OH)D vezivati. Zatim se dodaje analog 25(OH)D vitamina koji je konjugovan (obeležen) sa enzimom alkalnom fosfatazom. Ovaj enzimom obeleženi analog vitamina D konkuriše 25(OH)D iz seruma za vezivanje za anti-25(OH)D antitela. Nakon inkubacije, kiveta se prebacuje automatski u magnetno polje koje imobilise tj. zadžava paramagnetne partikule sa vezanim 25(OH)D ili enzimom obeležnim analog-konjugatom 25(OH)D, a sve nevezao se spira. Sledi automatsko dodavanje hemiluminiscentnog substrata *Lumi-Pfos 530* i odigrava se hemijska reakcija koja rezultuje oslobađanjem energije u vidu svetlosti koju detektuje luminometar aparata. Intenzitet detektovane svetlosti je obrnuto proporcionalan koncentraciji 25(OH)D u uzorku seruma. Količina tj. koncentracija 25(OH)D se od strane aparata izračunava na osnovu kalibracione krive koju izrađuje sam aparat u toku postupka kalibracije. Za kalibraciju su korišćeni komercijalno dostupni kalibratori (rastvori 25(OH)D koncentracije 0, 7, 18, 35, 74 and 167 ng/mL) koji su kupovani nezavisno od imunoeseja. Kalibracionu krivu pravi procesor aparata i čuva je u svojoj memoriji.

Vrednosti 25(OH) vitamina D 75-250 nmol/L predstavljaju normalne vrednosti, a 50-75 nmol/L nedostatak, 25-50 nmol/L težak nedostatak, a < 25 nmol/L izrazito težak nedostatak ovog vitamina [41].

Terapija

Bolesnici su lečeni prema aktuelnim preporukama Evropskog društva za medicinsku onkologiju (engl. *European Society of Medical Oncology*- ESMO) i to: bolesnici sa DBKL i FL po protokolu RCHOP (rituksimab 375 mg/m² i.v. D0, ciklofosamid 750 mg/m² i.v. D1, adriablastin 50 mg/m² D1, vinkristin 2mg i.v. D1, pronison 100 mg D1-5) protokolom koji je zavisno od srčane funkcije bolesnika primenjen uz redukciju antraciklina 50%. Bolesnici sa HLL/SLL lečeni su RFC (rituksimab 375 mg/m², fludarabin 25 mg/m² D1-3, ciklofosamid, 250 mg/m² D1-D3) protokolom, a HL ABVD protokolom (adriablastin, 25 mg/m² D1,15, Bleomicin, 15mg i.v. D1,15, Vinblastin i.v. 10 mg D1,15, Diticen, 375 mg/m² D1,15). Bolesnici sa MM lečeni su uglavnom CTD protokolom (18/20) (ciklofosamid, amp. 500mg D1,8 i 15, Dexazon, amp. 40mg i.v. D1,15, talidomid, tabl. 100mg svakodnevno), 1 bolesnik je lečen MPT (melfalan, tabl. p.o. 7 mg/m² i Pronison, tabl. 60mg p.o. D1-4, talidomid, tabl. 100 mg svakodnevno) protokolom a jedan VTD (bortezomib, amp. 1,3 mg/m² D1,4,8,15, Dexason, amp. 20mg p.o. D1,2, 4,5, Talidomid, tabl. 100 mg svakodnevo) protokolom.

Procena terapijskog odgovora

Terapijski odgovor u LPB se određuje na osnovu rezultata evaluacije koji uključuju nalaze kompjuterizovane tomografije, rezultate patohistološke analize i nalaze krvne slike i biohemijskih analiza na početku i na kraju lečenja. Kod bolesnika kod kojih dolazi do potpunog ili delimičnog povlačenja bolesti kažemo da je postignut povoljan terapijski odgovor- tj. kompletna remisija (engl. *complete remision*- CR) ili parcijalna remisija (engl. *partial remision*-PR). Kod bolesnika kod kojih se pak registruje progresija bolesti (engl. *progresive disease* (PD)) ili stabilna bolest (engl. *stable disease* (SD)) kažemo da nije postignut povoljan terapijski odgovor.

U prvom delu istraživanja je određena učestalost javljanja pothranjenosti i deficita vitamina 25-OH D vitamina, a u drugom su određeni prediktori terapijskog odgovora, jednogodišnjeg preživljavanja, kao i preživljavanja bez progresije bolesti osoba sa limfoproliferativnim oboljenjem. Poseban akcenat je stavljen na analizu razlike u

postizanju terapijskog odgovora i preživljavanja (jednogodišnjeg i bez progresije bolesti) obolelih od limfoproliferativne bolesti u odnosu na nivo vitamina D u serumu, stepen uhranjenosti, nutritivni rizik, komorbiditet i funkcionalni status.

3.4. Statistička analiza

U cilju statističke analize podataka za opisivanje grupe korišćeni su testovi deksriptivne statistike. Za analizu značajnosti učestalosti korišćeni su χ^2 i Fišerov test, kao i neparametarska analiza varijanse. Za parametarske podatke t-test i parametarska analiza varijanse. Statistička značajnost je potvrđivana na nivou $p < 0,05$, a visoka statistička značajnost na nivou $p < 0,001$. Za analizu korelacije korišćen je Spearmanov koeficijent korelacije.

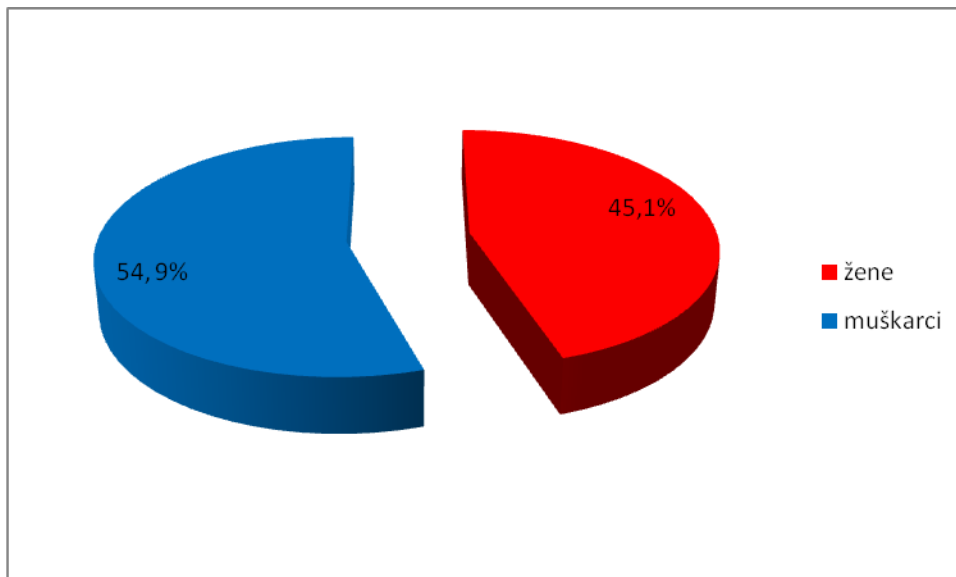
U okviru dela koji se odnosi na preživljavanje pacijenata do potpune ili delimične remisije obolelih, kao i u odnosu na fatalni ishod (jednogodišnje preživljavanje) korišćeni su Long rank test i Kaplan Majerova kriva preživljavanja. U cilju identifikacije prediktora terapijskog odgovora i jednogodišnjeg preživljavanja korišćen je binarni logistički model. Za analizu faktora značajnih za preživljavanje bez progresije bolesti korišćen je univarijantni i multivarijantni Koksov regresioni model. Podaci su obrađivani pomoću SPSS programa, verzija 22.0

4. REZULTATI

4.1. Karakteristike osoba sa limfoproliferativnom bolešću

U ovo istraživanje uključeno je 153 bolesnika sa limfoproliferativnom bolešću (LPB), prosečne starosti $55,2 \pm 15,2$ godine, medijane starosti 58 (18-84) godine, i to 69 (45,1%) žena i 84 (54,9%) muškaraca (Grafikon 4).

U grupi bolesnika sa: DBKL prosečna starost je iznosila $57,2 \pm 15,6$ godina, medijana 61,5(18-84) godine; FL prosečna starost je iznosila $56,6 \pm 10,3$ godina, medijana 58 (38-74) godine; MM prosečna starost je iznosila $59,3 \pm 12,8$ godina, medijana 59 (38-77) godine; HLL prosečna starost je iznosila $61,4 \pm 9$ godina, medijana 62 (40-73) godine; HL prosečna starost je iznosila $37,9 \pm 12,2$ godina, medijana 34,5 (19-60) godine.



Grafikon 4. Distribucija osoba sa limfoproliferativnom bolešću u odnosu na pol

U Tabeli 6 prikazane su demografske karakteristike bolesnika, kao i vrsta limfoproliferativne bolesti od koje su bili lečeni. Neznatno veći procenat bolesnika je bio

mlađi od 60 godina (53,6%). Skoro svaka druga osoba je imala DBKL (45,8%), 13,1% je imalo FL i MM, 13,7% HLL, a 14,4% HL.

Tabela 6. Distribucija osoba prema starosti i tipu limforpoliferativne bolesti

	Broj bolesnika N=153	Procenat bolesnika
Starost (godina)		
<60	82	53,6
≥60	71	46,4
Vrsta limforpoliferativne bolesti		
Difuzni B krupnoćelijski limfom	70	45,8
Folikularni limfom	20	13,1
Hronična limfocitna leukemija	21	13,7
Hočkinov limfom	22	14,4
Multipli mijelom	20	13,1

Karakteristike bolesnika prema kliničkom stadijumu, prisustvu ekstrapodalne bolesti i povišene LDH prikazane su u Tabeli 7. Od 153 bolesnika sa LPB 57,6% je imalo III, IV ili V klinički stadijum bolesti, jedna trećina ekstrapodalnu bolest, a 12,4% infiltraciju gastrointestinalnog trakta.

Tabela 7. Distribucija osoba sa limfoproliferativnom bolešću prema kliničkom stadijumu, prisustvu ekстранodalne bolesti, gastrointestinalne infiltracije i povišenoj laktat dehidrogenazi u serumu pre lečenja

	Broj bolesnika N=153	Procenat bolesnika
Klinički stadijum		
I	13	8,5
II	52	34,0
III	42	27,5
IV	45	29,4
V	1	0,7
Ekстранodalna bolest	50	32,7
Gastrointestinalna infiltracija	19	12,4
Povišena LDH	45	29,4

LDH-laktat dehidrogenaza

Analizom opšteg funkcionalnog statusa ispitanika po ECOG skali 30,1% imalo je ECOG PS 2 (tabela 8). Prema Karlsonovom komorbiditetom indeksu (CCI) 54,2% ispitanika je imalo $CCI \geq 3$, a prema CIRS skoru 47,1% $CIRS \geq 2$. Serumsku vrednost CRP-a > 15 mg/L je bila prisutna kod 32,7% bolesnika (Tabela 8).

Tabela 8. Distribucija osoba sa limfoproliferativnom bolešći u odnosu na funkcionalno stanje bolesnika prema ECOG skali, komorbiditetnim indeksima i serumskoj vrednosti C-reaktivnog proteina pre lečenja

Karakteristike	Broj bolesnika (N=153)	Procenat bolesnika
ECOG		
0	30	19,6
1	77	50,3
2	46	30,1
CCI		
2	69	45,1
3	37	24,2
4	38	24,8
5	8	5,2
6	1	0,7
CIRS		
0	54	35,3
1	27	17,6
2	30	19,6
3	28	18,3
4	14	9,2
CRP > 15 mg/L	50	32,7

ECOG skala za procenu funkcionalnog statusa: 0- potpuno funkcionalno sposoban bolesnik; 1- ograničenje u funkcionalnoj sposobnosti ali može da vodi računa o sebi i sposoban za lakši rad; 2- može da funkcioniše i da se brine o sebi, van kreveta i pokretan više od 50% budnog perioda; CCI- Karlsonov komorbiditetni indeks koji boduje prisustvo prethodnog akutnog infarkta miokarda, srčane slabosti, dijabetesa, hronične plućne bolesti, demencije, imunološke bolesti, hemiplegije, jetrene ili bubrežne slabostu; CIRS-kumulativni komorbiditetni indeks podrazumeva kategorizaciju oštećenja organa od 0-4 za sve sisteme organa i njegov maksimaln skor je 14; CRP-C reaktivni protein u serumu pre početka lečenja

4.2. Procena pothranjenosti pre terapije

4.2.1. Karakteristike pothranjenih i nepotranjenih osoba sa limfoproliferativnom bolešću pre terapije

Tabeli 9 prikazuje je distribuciju ispitanika sa LPB u odnosu na pothranjenost određivanu korišćenjem ITM, NRS 2002 i MNA upitnikom. Srednja vrednost ITM u ispitivanoj grupi iznosila je $25,22 \pm 0,3 \text{ kg/m}^2$, a medijana 25 (16,8-39) kg/m^2 . Oko 10% bolesnika sa LPB imalo je $\text{ITM} < 20,5 \text{ kg/m}^2$ i nešto manje od 10% $\text{ITM} > 30 \text{ kg/m}^2$. Medijana vrednosti MNA indeksa iznosila je 12 (5-14), pothranjenost ($\text{MNA} \leq 11$) je imalo 41,8% osoba sa LPB pre početka lečenja. Medijana vrednosti NRS 2002 skora kod osoba sa LPB pre lečenja iznosila je 3 (2-6), a vrednost $\text{NRS 2002} \geq 4$ (koji ukazuje na pothranjenost) imalo je nešto više od trećine bolesnika.

Tabela 9. Distribucija osoba sa limfoproliferativnom bolešću prema indeksu telesne mase i potranjenosti procenjenoj MNA i NRS 2002 upitnikom pre lečenja

Kategorije	Broj bolesnika N=153	Procenat bolesnika
ITM <20,5kg/m ²	16	10,5
≥20,5-29.9kg/m ²	122	79,7
>30kg/m ²	15	9,8
MNA		
5	2	1,3
6	1	0,7
7	1	0,7
8	22	14,4
10	25	16,3
11	13	8,5
12	70	45,8
13	3	2,0
14	16	10,5
NRS 2002		
2	75	49,0
3	24	15,7
4	28	18,3
5	23	15,0
6	3	2,0

ITM-indeks telesne mase; MNA- *Mini nutritional assessment*; NRS 2002- *Nutritional risk screening 2002*.

Više od polovine bolesnika (61,4%) je gubilo manje od 5% u telesnoj težini pre lečenja, petina je gubila 5-10%, a preko 10% telesne težine nešto manje od petine ispitanika sa LPB, što je prikazano na Tabeli 10.

Tabela 10. Distribucija osoba sa limfoproliferativnom bolešću prema procentu gubitka u telesnoj težini pre lečenja

Procentat gubitka u telesnoj težini	Broj osoba N=153	Procentat osoba
0-5%	94	61,4%
5-10%	31	20,3%
>10%	28	18,3%

Analizom razlike u učestalosti pothranjenih osoba sa LPB pre lečenja nađena je statistički visoko značajno veća učestalost ($p < 0,001$, Fisherov test) pothranjenosti korišćenjem MNA i NRS 2002 upitnika u odnosu na ITM (Tabela 11 i 12).

Tabela 11. Distribucija osoba sa limfoproliferativnom bolešću u odnosu na pothranjenost pre lečenja (procenjena na osnovu indeksa telesne mase i MNA upitnika)

MNA Broj(%)	ITM $\leq 20,5 \text{ kg/m}^2$	ITM $> 20,5 \text{ kg/m}^2$	Ukupno Broj (%)
	Broj (%)	Broj (%)	
≥ 12	1 (6,3)	88 (64,2)	89 (58,2)
≤ 11	15 (93,8)	49 (35,8)	64 (41,8)
Ukupno	16 (10,5)	137 (89,5)	153 (100)

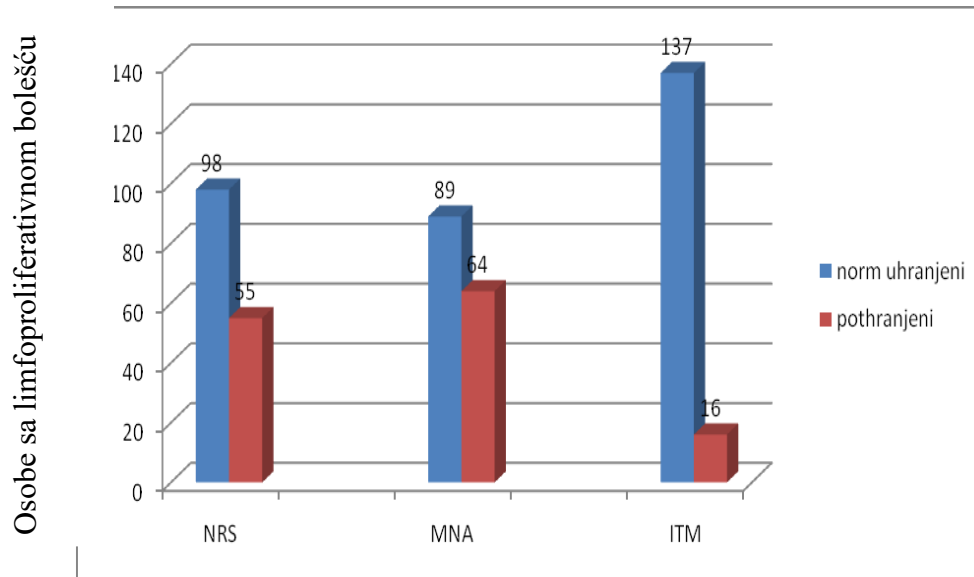
* $p < 0,001$ za Fišerov test

Tabela 12. Distribucija osoba sa limfoproliferativnom bolešću u odnosu na pothranjenost (procenjena na osnovu indeksa telesne mase i NRS 2002 upitnika) pre lečenja

NRS2002	ITM $\leq 20,5 \text{ kg/m}^2$	ITM $> 20,5 \text{ kg/m}^2$	Ukupno Broj (%)
	Broj (%)	Broj (%)	
≤ 3	3 (18,8)	95 (69,3)	98 (64,1)
≥ 4	13 (81,2)	42 (30,7)	55 (35,9)
Ukupno	16 (10,5)	137 (89,5)	153 (100)

* $p < 0,001$ za Fišerov test

Prema MNA upitniku 89 (42,0%) osoba sa LPB je bilo pothranjeno pre lečenja, prema NRS 2002 55 (35,9%) i 16 (10,5%) na osnovu ITM (grafikon 5).



Grafikon 5. Učestalost pothranjenosti osoba sa limfoproliferativnom bolešću na osnovu indeksa telesne mase, NRS 2002 i MNA upitnika

Statistički značajna korelacija dobijena je između skorova za NRS 2002 i MNA upitnike (Spearman $\rho=0,86$, $p<0,001$), a značajno negativne korelacije ova dva parametra sa ITM (Spearman $\rho=-0,32$, $p<0,01$, Spearman $\rho=-0,36$, $p<0,01$) (Tabela 13).

Tabela 13. Korelacija između indeksa telesne mase i skorova dva upitnika za procenu stepena uhranjenosti (NRS 2002 i MNA)

	NRS2002	MNA
NRS2002		
MNA	$\rho=0,86$, $p<0,001$	
ITM	$\rho=-0,32$, $p<0,01$	$\rho=-0,36$, $p<0,01$

* ρ je Spearmanov koeficijent korelacije

Između muškaraca i žena sa LPB nije bilo statistički značajne razlike u odnosu na pothranjenost ni prema jednom indeksu (Tabela 14 a,b,c).

Tabela 14. Distribucija muškaraca i žena sa limfoproliferativnom bolešću prema pothranjenosti

a) Procena pothranjenosti prema NRS 2002 upitniku

pol	Pothranjeni	Nepothranjeni	Ukupno
	NRS 2002 ≥ 4	NRS 2002 ≤ 3	
	Broj (%)	Broj (%)	Broj (%)
Muški	30 (54,5)	54 (55,1)	84 (54,9)
Ženski	25 (45,6)	44 (44,9)	69 (45,1)

*p=0,947 za χ^2 test

b) Procena pothranjenosti prema MNA upitniku

pol	Pothranjeni	Nepothranjeni	Ukupno
	MNA ≤ 11	MNA > 12	
	Broj (%)	Broj (%)	Broj (%)
Muški	34 (53,1)	50 (56,2)	84 (54,9)
Ženski	30 (46,9)	39 (43,8)	69 (45,1)

*p=0,708 za χ^2 test

c) Procena pothranjenosti prema ITM

pol	Pothranjeni	Nepothranjeni	Ukupno
	ITM \leq 20,5 kg/m ²	ITM $>$ 20,5 kg/m ²	
	Broj(%)	Broj(%)	Broj (%)
Muški	9 (56,3)	75 (54,7)	84 (54,9)
Ženski	7(43,7)	62 (45,3)	69 (45,1)

*p=0,909 za χ^2 test

Između mlađih (< 60 godina) i starijih (\geq 60 godina) ispitanika sa LPB nije bilo statistički značajne razlike u odnosu na pothranjenost ni prema jednom indeksu (Tabela 15 a,b,c).

Tabela 15. Distribucija mlađih i starijih osoba sa limfoproliferativnom bolešću prema pothranjenosti

a) Procena pothranjenosti prema NRS 2002 upitniku

Starost (godine)	Pothranjeni	Nepothranjeni	Ukupno
	NRS 2002 \geq 4	NRS 2002 \leq 3	
	Broj(%)	Broj(%)	Broj (%)
<60	27 (49,1)	55 (56,1)	82 (53,6)
\geq60	28 (50,9)	43 (43,9)	71 (46,4)

*p=0,403 za χ^2 test

b) Procena pothranjenosti prema MNA upitniku

Starost (godine)	Pothranjeni	Nepothranjeni	Ukupno Broj (%)
	MNA\leq11 Broj(%)	MNA\geq12 Broj(%)	
<60	31 (48,4)	51 (57,3)	82 (53,6)
\geq60	33 (51,6)	38 (42,7)	71 (46,4)

*p=0,278 za za χ^2 test

c) Procena pothranjenosti prema ITM

Starost (godine)	Pothranjeni	Nepothranjeni	Ukupno Broj (%)
	ITM\leq20,5kg/m² Broj(%)	ITM$>$20,5kg/m² Broj(%)	
<60	11 (68,8)	71 (51,8)	82 (53,6)
\geq60	5 (31,2)	66 (48,2)	71 (46,4)

*p=0,199 za za χ^2 test

Između ispitanika sa različitim kliničkim stadijumima LPB nije bilo statistički značajne razlike u odnosu na pothranjenost ni prema jednom indeksu (Tabela 16 a,b,c).

Tabela 16. Distribucija osoba sa limfoproliferativnom bolešću prema kliničkom stadijumu i pothranjenosti

a) Procena pothranjenosti prema NRS 2002 upitniku

Klinički stadijum	Pothranjeni	Nepothranjeni	Ukupno
	NRS 2002 ≥ 4	NRS 2002 ≤ 3	
	Broj (%)	Broj (%)	Broj (%)
I-II	22 (40,0)	44 (44,9)	66 (43,1)
III-IV	33 (60,0)	54 (55,1)	87 (56,9)

* p=0,557 za χ^2 test

b) Procena pothranjenosti prema MNA upitniku

Klinički stadijum	Pothranjeni	Nepothranjeni	Ukupno
	MNA ≤ 11	MNA ≥ 12	
	Broj (%)	Broj (%)	Broj (%)
I-II	25 (39,0)	41 (46,1)	66 (43,1)
III-IV	39 (61,0)	48 (53,9)	87 (56,9)

* p=0,388 za χ^2 test

c) Procena pothranjenosti prema ITM

Klinički stadijum	Pothranjeni	Nepothranjeni	Ukupno
	ITM ≤ 20,5 kg/m²	ITM > 20,5 kg/m²	
	Broj (%)	Broj (%)	Broj (%)
I-II	9 (56,3)	57 (41,6)	66 (43,1)
III-IV	7 (43,7)	80 (58,4)	87 (56,9)

* p=0,263 za χ^2 test

Pothranjene osobe (prema NRS 2002 i MNA upitniku) sa LPB su znatno češće bile lošijeg funkcionalnog statusa, tj. pokretne više od 50% budnog perioda prema ECOG skali (ECOG 2) nego nepothranjene osobe (Tabela 17 a i b). Nije bilo statistički značajne razlike u odnosu na funkcionalni status između pothranjenih i nepothranjenih na osnovu ITM (Tabela 17 c).

Tabela 17. Distribucija pothranjenih i nepothranjenih osoba sa limfoproliferativnom bolešću prema funkcionalnom statusu prema ECOG skali

a) Procena pothranjenosti prema NRS 2002 upitniku

Funkcionalni status prema ECOG skali	Pothranjeni	Nepothranjeni	Ukupno
	NRS 2002 ≥ 4	NRS 2002 ≤ 3	
	Broj (%)	Broj (%)	Broj (%)
0-1 (sposoban i za lakši rad)	29 (52,7)	77 (78,6)	106 (69,3)
2 (pokretan više od 50% budnog perioda)	26 (47,3)	21 (21,4)	47 (30,7)

* p=0,002 za χ^2 test ECOG skala za procenu funkcionalnog statusa: 0- potpuno funkcionalno sposoban bolesnik; 1- ograničenje u funkcionalnoj sposobnosti ali može da vodi računa o sebi i sposoban za lakši rad; 2- može da funkcioniše i da se brine o sebi, van kreveta i pokretan više od 50% budnog perioda.

b) Procena pothranjenosti prema MNA upitniku

Funkcionalni status prema ECOG skali	Pothranjeni	Nepothranjeni	Ukupno
	MNA \leq 11 Broj (%)	MNA \geq 12 Broj (%)	
0-1 (sposoban i za lakši rad)	35 (54,7)	71 (79,8)	106 (69,3)
2 (pokretan više od 50% budnog perioda)	29 (45,3)	18 (20,2)	47 (30,7)

*p=0,001 za χ^2 test

ECOG skala za procenu funkcionalnog statusa: 0- potpuno funkcionalno sposoban bolesnik; 1- ograničenje u funkcionalnoj sposobnosti ali može da vodi računa o sebi i sposoban za lakši rad; 2- može da funkcioniše i da se brine o sebi, van kreveta i pokretan više od 50% budnog perioda.

c) Procena pothranjenosti prema ITM

Funkcionalni status prema ECOG skali	Pothranjeni	Nepothranjeni	Ukupno
	ITM \leq 20,5kg/m ² Broj (%)	ITM $>$ 20,5kg/m ² Broj (%)	
0-1 (sposoban i za lakši rad)	8 (50,0)	98 (71,5)	106 (69,3)
2 (pokretan više od 50% budnog perioda)	8 (50,0)	39 (28,5)	47 (30,7)

*p=0,090 za χ^2 test

ECOG skala za procenu funkcionalnog statusa: 0- potpuno funkcionalno sposoban bolesnik; 1- ograničenje u funkcionalnoj sposobnosti ali može da vodi računa o sebi i sposoban za lakši rad; 2- može da funkcioniše i da se brine o sebi, van kreveta i pokretan više od 50% budnog perioda.

Pothranjene osobe (prema NRS 2002) su statistički značajno češće imale veći komorbiditetni indeks prema CIRS-u nego nepothranjene osobe (tabela 18 a). Između posmatranih grupa nije bilo značajne razlike u odnosu na komorbiditetni indeks prema CIRS-u kada je stepen uhranjenosti procenjen prema MNA i ITM (Tabela 18 pod b i c).

Tabela 18. Distribucija pothranjenih i nepothranjenih osoba sa limfoproliferativnom bolešću u odnosu na komorbiditetni indeks prema CIRS-u

a) Procena pothranjenosti prema NRS 2002 upitniku

Komorbiditetni indeks prema CIRS-u	Pothranjeni	Nepothranjeni	Ukupno
	NRS 2002 ≥ 4	NRS 2002 ≤ 3	
	Broj (%)	Broj (%)	Broj (%)
0-2	35 (63,6)	78 (79,6)	113 (73,9)
≥ 3	20 (36,4)	20 (20,4)	40 (26,1)

*p=0,036 za χ^2 test

CIRS- kumulativnim komorbiditetni indeks koji se dobija zbrajanjem oštećenja sistema organa od kojih je svaki gradiran prema skali 0-4, 0- bez oštećenja organa, 4- teško oštećenje

b) Procena pothranjenosti prema MNA upitniku

Komorbidityetni indeks prema CIRS_u	Pothranjeni	Nepothranjeni	Ukupno Broj (%)
	MNA\leq11 Broj(%)	MNA\geq12 Broj(%)	
0-2	43 (67,2)	70 (78,7)	113 (73,9)
\geq3	21 (32,8)	19 (21,4)	40 (26,1)

*p=0,136 za χ^2 test

CIRS- kumulativnim komorbidityetni indeks koji se dobija zbrajanjem oštećenja sistema organa od kojih je svaki gradiran prema skali 0-4, 0- bez oštećenja organa, 4- teško oštećenje

c) Procena pothranjenosti prema ITM

Komorbidityetni indeks prema CIRS_u	Pothranjeni	Nepothranjeni	Ukupno Broj (%)
	ITM\leq20,5kg/m² Broj (%)	ITM$>$20,5kg/m² Broj (%)	
0-2	12 (75,0)	101 (73,7)	113 (73,9)
\geq3	4 (25,0)	36 (26,3)	40 (26,1)

*p=0,912 za Fišerov test

CIRS- kumulativnim komorbidityetni indeks koji se dobija zbrajanjem oštećenja sistema organa od kojih je svaki gradiran prema skali 0-4, 0- bez oštećenja organa, 4- teško oštećenje

Između pothranjenih i nepothranjenih osoba sa LPB nije bilo statistički značajne razlike u odnosu na komorbiditetni status prema Karlsonovom indeksu (CCI) bez obzira na to da li je pothranjenost procenjena na osnovu ITM, ili na osnovu NRS 2002 ili MNA upitnika (Tabela 19 a,b,c).

Tabela 19. Distribucija pothranjenih i nepothranjenih osoba sa limfoproliferativnom bolešću u odnosu na komorbidite prema Karlosonovom komorbiditetnom indeksu (CCI)

a) Procena pothranjenosti prema NRS 2002

Komorbiditetni indeks prema Karlsonu (CCI)	Pothranjeni NRS 2002 ≥4 Broj (%)	Nepothranjeni NRS 2002 ≤3 Broj (%)	Ukupno Broj (%)
0-2	22 (40,0)	48 (49,0)	70 (45,8)
≥3	33 (60,0)	50 (51,0)	83 (54,2)

*p=0,314 za χ^2 test CCI- Karlsonov komorbiditetni indeks koji uključuje postojanje hroničnih bolesti, malignih bolesti, kao i limfoma ili leukemije

b) Procena pothranjenosti prema MNA

Komorbiditetni indeks prema Karlsonu (CCI)	Pothranjeni MNA ≤11 Broj (%)	Nepothranjeni MNA ≥12 Broj (%)	Ukupno Broj (%)
0-2	25 (39,1)	45 (50,6)	70 (45,8)
≥3	39 (60,9)	44 (49,4)	83 (54,2)

*p=0,189 za χ^2 test CCI- Karlsonov komorbiditetni indeks koji uključuje postojanje hroničnih bolesti, malignih bolesti, kao i limfoma ili leukemije

c) Procena pothranjenosti prema ITM

Komorbidityetni indeks prema Karlsonu (CCI)	Pothranjeni ITM\leq20,5kg/m² Broj (%)	Nepothranjeni ITM$>$20,5kg/m² Broj (%)	Ukupno Broj (%)
0-2	11 (68,8)	59 (43,1)	70 (45,8)
\geq3	5 (31,2)	78 (56,9)	83 (54,2)

*p=0,065 za χ^2 test CCI- Karlsonov komorbidityetni indeks koji uključuje postojanje hroničnih bolesti, malignih bolesti, kao i limfoma ili leukemije

Kod pothranjenih osoba (prema NRS 2002) sa LPB bilo je značajno više osoba sa infiltracijom GIT u odnosu na nepothranjene (tabela 20 a). Međutim, nepothranjeni prema MNA i ITM su bili značajno češće bez infiltracije GIT-a u odnosu na pothranjene (Tabela 20 b i c).

Tabela 20. Distribucija pothranjenih i nepothranjenih osoba salimfoproliferativnom bolešću u odnosu na prisustvo infiltracije gastrointestinalnog trakta

a) Procena pothranjenosti prema NRS 2002

Infiltracija gastrointestinalnog trakta	Pothranjeni NRS 2002 \geq4 Broj (%)	Nepothranjeni NRS 2002 \leq3 Broj (%)	Ukupno Broj (%)
Da	11 (20,0)	8 (8,2)	19 (12,4)
Ne	44 (60,0)	90 (91,8)	134 (87,6)

*p=0,042 za χ^2 test

b) Procena pothranjenosti prema MNA

Infiltracija gastrointestinalnog trakta	Pothranjeni	Nepothranjeni	Ukupno
	MNA≤11	MNA≥12	
	Broj (%)	Broj (%)	Broj (%)
Da	12 (18,8)	7 (7,8)	19 (12,4)
Ne	52 (81,2)	82 (92,1)	134 (87,6)

*p=0,050 za χ^2 test

c) Procena pothranjenosti prema ITM

Infiltracija gastrointestinalnog trakta	Pothranjeni	Nepothranjeni	Ukupno
	ITM≤20,5kg/m²	ITM>20,5kg/m²	
	Broj (%)	Broj (%)	Broj (%)
Da	5 (31,2)	14 (10,2)	19 (12,4)
Ne	11 (68,8)	123 (89,8)	134 (87,6)

*p=0,031 za χ^2 test

Pothranjeni na osnovu NRS 2002 i MNA imali su znatno češće ektranodularnu infiltraciju nego nepothranjeni (tabela 21 a i b). Između pothranjenih i nepothranjenih

prema ITM nije bilo značajne razlike u odnosu na ekstranodalnu infiltraciju (Tabela 21 c).

Tabela 21. Distribucija pothranjenih i nepothranjenih osoba sa limfoproliferativnom bolešću u odnosu na prisustvo ekstranodalne infiltracije

a) Procena pothranjenosti prema NRS 2002

Ekstranodalna infiltracija	Pothranjeni	Nepothranjeni	Ukupno
	NRS 2002 ≥ 4	NRS 2002 ≤ 3	
	Broj (%)	Broj (%)	Broj (%)
Ne	31 (56,4)	72 (73,5)	103 (67,3)
Da	24 (43,6)	26 (26,5)	50 (32,7)

*p=0,033 za χ^2 test

b) Procena pothranjenosti prema MNA

Ekstranodalna infiltracija	Pothranjeni	Nepothranjeni	Ukupno
	MNA ≤ 11	MNA ≥ 12	
	Broj (%)	Broj (%)	Broj (%)
Ne	37 (57,8)	66 (74,2)	103 (67,3)
Da	27 (42,2)	23 (25,8)	50 (32,7)

*p=0,038 za χ^2 test

c) Procena pothranjenosti prema ITM

Ekstranodalna infiltracija	Pothranjeni	Nepothranjeni	Ukupno
	ITM\leq20,5kg/m²	ITM$>$20,5kg/m²	
	Broj (%)	Broj (%)	Broj (%)
Ne	11 (68,8)	92 (67,2)	103 (67,3)
Da	5 (31,2)	45 (32,8)	50 (32,7)

*p=0,897 za χ^2 test

Između pothranjenih i nepothranjenih osoba sa LPB nije nađena statistički značajna razlika u odnosu na pušački status ni prema jednom korišćenom indeksu za procenu uhranjenosti (Tabela 22 a, b, c).

Tabela 22. Distribucija pothranjenih i nepothranjenih osoba sa limfoproliferativnom bolešću u odnosu na pušački status

a) Procena pothranjenosti prema NRS 2002

Pušački status	Pothranjeni	Nepothranjeni	Ukupno
	NRS 2002 \geq4	NRS 2002 \leq3	
	Broj (%)	Broj (%)	Broj (%)
Ne	29 (52,7)	60 (61,2)	89 (65,0)
Da	26 (47,3)	38 (38,8)	64 (35,0)

*p=0,307 za χ^2 test

b) Procena pothranjenosti prema MNA

Pušački status	Pothranjeni	Nepothranjeni	Ukupno
	MNA \leq 11	MNA \geq 12	
	Broj (%)	Broj (%)	Broj (%)
Ne	36 (56,3)	53 (59,6)	89 (65,0)
Da	28 (43,7)	36 (40,4)	64 (35,0)

*p=0,741 za χ^2 test

c) Procena pothranjenosti prema ITM

Pušački status	Pothranjeni	Nepothranjeni	Ukupno
	ITM \leq 20,5 kg/m ²	ITM $>$ 20,5 kg/m ²	
	Broj (%)	Broj (%)	Broj (%)
Ne	11 (68,8)	78 (56,9)	89 (65,0)
Da	5 (31,2)	59 (43,1)	64 (35,0)

*p=0,431 za χ^2 test

4.2.2. Analiza pothranjenosti prema različitim vrstama limfoproliferativne bolesti pre terapije

Non Hodgkin limfomi

U ovo istraživanje uključeno je ukupno 70 bolesnika sa dijagnozom DBKL. Među osobama sa DBKL bilo je 45,7% pothranjenih prema NRS 2002 upitniku, 51,4% prema MNA i svega 11% prema ITM (Tabela 23).

Tabela 23. Distribucija pothranjenih i nepothranjenih osoba sa difuznim B krupnoćelijskim limfom

	NRS 2002		MNA		ITM	
Kategorije	Nepothranjeni	Pothranjeni	Nepothranjeni	Pothranjeni	Nepothranjeni	Pothranjeni
	≤ 3	≥ 4	≥ 12	≤ 11	$> 20,5 \text{ kg/m}^2$	$\leq 20,5 \text{ kg/m}^2$
N=70						
Broj (%)	38 (54,3)	32 (45,7)	34 (48,6)	36 (51,4)	62 (88,6)	8 (11,4)

Od 20 osoba sa FL trećina je bila pothranjena prema NRS2002 i MNA upitniku, a svega 10% prema ITM (Tabela 24).

Tabela 24. Distribucija pothranjenih i nepothranjenih osoba sa folikularnim limfom

	NRS 2002		MNA		ITM	
Kategorije	Nepothranjeni	Pothranjeni	Nepothranjeni	Pothranjeni	Nepothranjeni	Pothranjeni
	≤ 3	≥ 4	≥ 12	≤ 11	$> 20,5 \text{ kg/m}^2$	$\leq 20,5 \text{ kg/m}^2$
N=20						
Broj (%)	14 (70%)	6 (30%)	14 (70%)	6 (30%)	19 (90%)	2 (10%)

Ispitana je 21 osoba sa HLL i nađeno je da je oko 10% ovih ispitanika bilo pothranjeno prema NRS 2002 i ITM, a čak trećina prema MNA upitniku (Tabela 25).

Tabela 25. Distribucija pothranjenih i nepothranjenih osoba sa hroničnom limfocitnom leukemijom

Kategorije	NRS 2002		MNA		ITM	
	Nepothranjeni	Pothranjeni	Nepothranjeni	Pothranjeni	Nepothranjeni	Pothranjeni
	≤3	≥4	≥12	≤11	>20,5 kg/m ²	≤20,5 kg/m ²
N=21						
Broj (%)	19(90,5%)	2 (9,5%)	14(70%)	6(30%)	19(90%)	2(10%)

Oko 60% osoba sa HL je bilo pothranjeno na osnovu NRS2002, 50% na osnovu MNA upitnika, a oko 13% prema ITM (Tabela 26).

Tabela 26. Distribucija pothranjenih i nepothranjenih osoba sa Hodgkinovim limfomom

Kategorije	NRS 2002		MNA		ITM	
	Nepothranjeni	Pothranjeni	Nepothranjeni	Pothranjeni	Nepothranjeni	Pothranjeni
	≤3	≥4	≥12	≤11	>20,5 kg/m ²	≤20,5 kg/m ²
N=22						
Broj (%)	13 (59,1%)	9 (40,9%)	11 (50%)	11 (50%)	19 (86,4%)	3 (13,6%)

Oko trećine ispitivanih osoba sa MM je bilo pothranjeno na osnovu NRS2002 i MNA upitnika, a 10% na osnovu ITM (Tabela 27).

Tabela 27. Distribucija pothranjenih i nepothranjenih osoba sa multiplim mijelomom

Kategorije	NRS 2002		MNA		ITM	
	Nepothranjeni	Pothranjeni	Nepothranjeni	Pothranjeni	Nepothranjeni	Pothranjeni
	≤3	≥4	≥12	≤11	>20,5 kg/m ²	≤20,5 kg/m ²
N=20						
Broj (%)	14 (70%)	6 (30%)	14 (70%)	6 (30%)	18 (80%)	2 (10%)

4.3. Ishod lečenja

Terapijski odgovor u LPB se određuje na osnovu rezultata evaluacije koji uključuju nalaze kompjuterizovane tomografije, rezultate patohistološke analize i nalaze krvne slike i biohemijskih analiza na početku i na kraju lečenja. Kod bolesnika kod kojih dolazi do potpunog ili delimičnog povlačenja bolesti kažemo da je postignut povoljan terapijski odgovor- tj. kompletna remisija (engl. *complete remision*- CR) ili parcijalna remisija (engl. *partial remision*-PR). Kod bolesnika kod kojih se pak registruje progresija bolesti (engl. *progresive disease* (PD)) ili stabilna bolest (engl. *stable disease* (SD)) kažemo da nije postignut povoljan terapijski odgovor. Rezultati evaluacije primenjenog lečenja osoba sa LPB uključenih u ovo istraživanje pokazali su da je postignuta visoka stopa povoljnog terapijskog odgovora (TO) i to: kod 62 (88,6%) osoba sa DBKL, 20

(100%) osoba sa FL, 19 (90,5%) osoba sa HLL, 17 (77%) osoba sa HL i 13 (65%) osoba sa MM (Tabela 28).

Tabela 28. Ishodi lečenja prema različitim vrstama limfoproliferativne bolesti

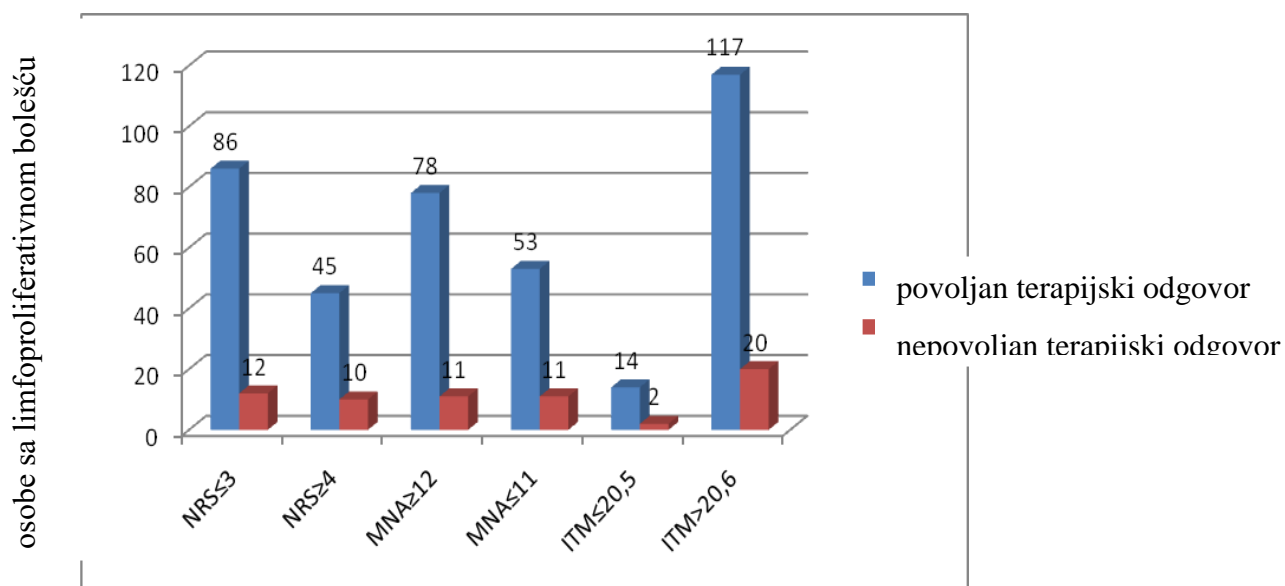
Grupe limfoproliferativnih bolesti	Povoljan terapijski odgovor Broj (%)	Nepovoljan terapijski odgovor Broj (%)
Difuzni B krupnoćelijski	62 (88,6)	8 (11,4)
Folikularni limfom	20 (100,0)	0
Hronična limfocitna leukemija	19 (90,5)	2 (9,5)
Hodgkinov limfom	17 (77,0)	5 (23,0)
Multipli mijelom	13 (65,0)	7 (35,0)
Ukupno	131 (85,6)	22 (14,4)

4.3.1. Uticaj pothranjenost na terapijski odgovor

Između pothranjenih i nepothranjenih osoba sa LPB nije nađena statistički značajna razlika prema postignutom TO ni prema jednom korišćenom upitniku za procenu pothranjenosti (Tabela 29 i grafikon 6).

Tabela 29. Distribucija pothranjenih i nepothranjenih osoba sa limfoproliferativnom bolešću u odnosu na terapijski odgovor

Kategorije	Povoljan terapijski odgovor Broj (%)	Nepovoljan terapijski odgovor Broj (%)	p za χ^2 test
Pothranjeni NRS 2002\geq4	45 (81,8)	10 (18,2)	0,343
Nepothranjeni NRS 2002\leq3	86 (87,8)	12 (12,2)	
Pothranjeni MNA\leq11	78 (87,6)	11 (12,4)	0,485
Nepothranjeni MNA$>$12	53 (82,8)	11 (17,2)	
Pothranjeni ITM\leq20,5 kg/m²	14 (87,5)	2 (12,5)	0,821
Nepothranjeni ITM$>$20,5 kg/m²	117 (85,4)	20 (14,6)	



Grafikon 5. Stope povoljnog i nepovoljnog terapijskog odgovora kod pothranjenih i nepothranjenih osoba sa LPB prema NRS 2002 i MNA upitniku i indeksu telesne mase

4.3.2. Uticaj pothranjenost na progresiju bolesti kod osoba sa limfoproliferativnom bolešću posle godinu dana od lečenja

Unutar jedne godine LPB je progredirala kod 36 (23,5%) osoba, i to kod 18 (25,7%) osoba sa DBKL, 1 (5%) osoba sa FL, 8 (40%) osoba sa MM, 2 (9,5%) osobe sa HLL i 7 (31,8%) osoba sa HL.

Na Tabeli 30 prikazana je distribucija pothranjenih i nepothranjenih osoba sa LPB u odnosu na progresiju bolesti unutar jedne godine od započinjanja lečenja. Značajno veći procenat pothranjenih, nego nepothranjenih osoba sa LPB imalo je progresiju bolesti unutar jedne godine od započinjanja lečenja kada je pothranjenost analizirana na osnovu upitnika NRS 2002. Međutim, nije bilo značajne razlike između ispitivanih grupa u odnosu na progresiju LPB unutar jedne godine kada je pothranjenost određivana na osnovu MNA upitnika i ITM.

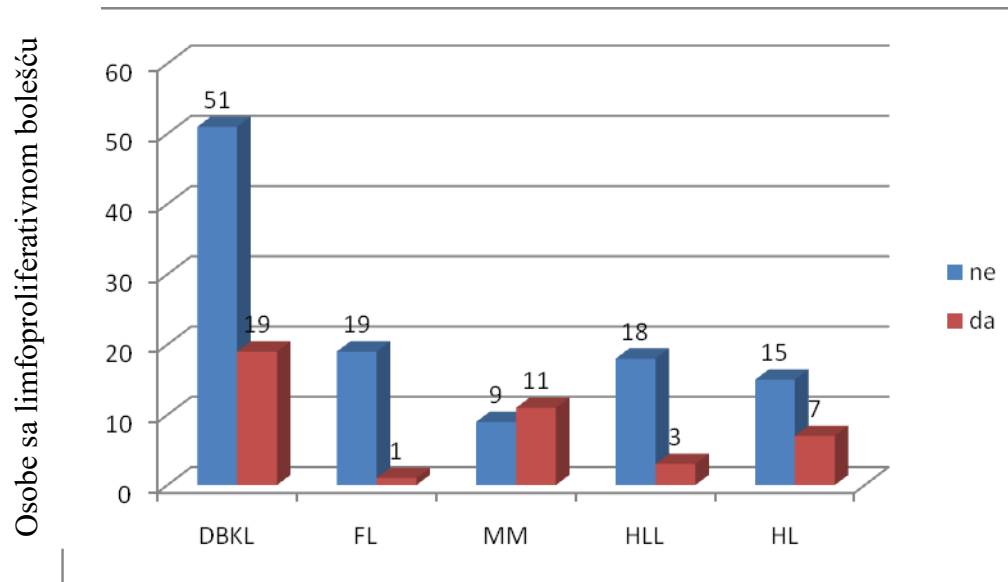
Tabela 30. Distribucija pothranjenih i nepothranjenih osoba sa limfoproliferativnom bolešću u odnosu na progresiju bolesti unutar jedne godine od lečenja

Kategorije	Progresija unutar jedne godine		p za χ^2 test
	Da Broj (%)	Ne Broj (%)	
Pothranjeni NRS 2002>4	18 (32,7)	37 (67,3)	0,050
Nepothranjeni NRS 2002≤3	18 (18,4)	80 (81,6)	
Pothranjeni MNA≤11	20 (31,2)	44 (68,8)	0,056
Nepothranjeni MNA>12	16 (18,0)	73 (82,0)	
Pothranjeni ITM≤20,5 kg/m ²	7 (43,8)	9 (56,3)	0,060
Nepothranjeni ITM>20,5 kg/m ²	29 (21,2)	108 (78,8)	

4.3.3. Analiza učestalosti pothranjenih i nepothranjenih osoba sa limfoproliferativnom bolešću u odnosu na progresiju bolesti tokom celog perioda praćenja (istraživanja)

Bolesnici su praćeni u odnosu na progresiju bolesti od trenutka lečenja zaključno sa junom 2018. godine (kada je završeno istraživanje). Medijana ukupnog praćenja bolesnika iznosila je 38 (2-53) meseci. Tokom perioda praćenja osoba sa

limfoproliferativnom bolešću uočena je progresija bolesti kod 41 (26,8%) bolesnika, i to 19 (27,1%) sa DBKL, 1 (5%) sa FL, 11 (55%) sa MM, 3 (14,3%) sa HLL i 7 (31,8%) sa HL (grafikon 7).



DBKL-difuzni B krupnoćelijski limfom; FL- folikularni limfom; MM- multipli mijelom; HLL- hronična limfocitna leukemija; HL- Hočkinov limfom

Grafikon 7. Progresija limfoproliferativne bolesti tokom ukupnog perioda praćenja prema grupama limfoproliferativnih bolesti

Na Tabeli 31 prikazana je distribucija pothranjenih i nepothranjenih osoba sa LPB u odnosu na progresiju bolesti tokom ukupnog perioda praćenja od lečenja. Kod značajno većeg procenta pothranjenih, nego nepothranjenih osoba sa LPB došlo je do progresije bolesti tokom praćenja od lečenja kada je pothranjenost analizirana na osnovu ITM. Međutim, nije bilo značajne razlike između ispitivanih grupa u odnosu na progresiju LPB tokom ukupnog perioda praćenja kada je pothranjenost određivana na osnovu NRS 2002 i MNA upitnika.

Tabela 31. Distribucija pothranjenih i nepothranjenih osoba sa limfoproliferativnom bolešću u odnosu na progresiju bolesti tokom celog perioda praćenja

Kategorije	Progresija tokom celog perioda praćenja		*p za χ^2 test
	Da Broj (%)	Ne Broj (%)	
Pothranjeni NRS 2002 \geq 4	17 (30,9)	38 (69,1)	0,448
Nepothranjeni NRS 2002 \leq 3	24 (24,5)	74 (75,5)	
Pothranjeni MNA \leq 11	20 (31,2)	44 (68,8)	0,355
Nepothranjeni MNA $>$ 12	21 (23,6)	68 (76,4)	
Pothranjeni ITM \leq 20,5 kg/m ²	8 (50,0)	8 (50,0)	0,027
Nepothranjeni ITM $>$ 20,5 kg/m ²	33 (24,1)	104 (75,9)	

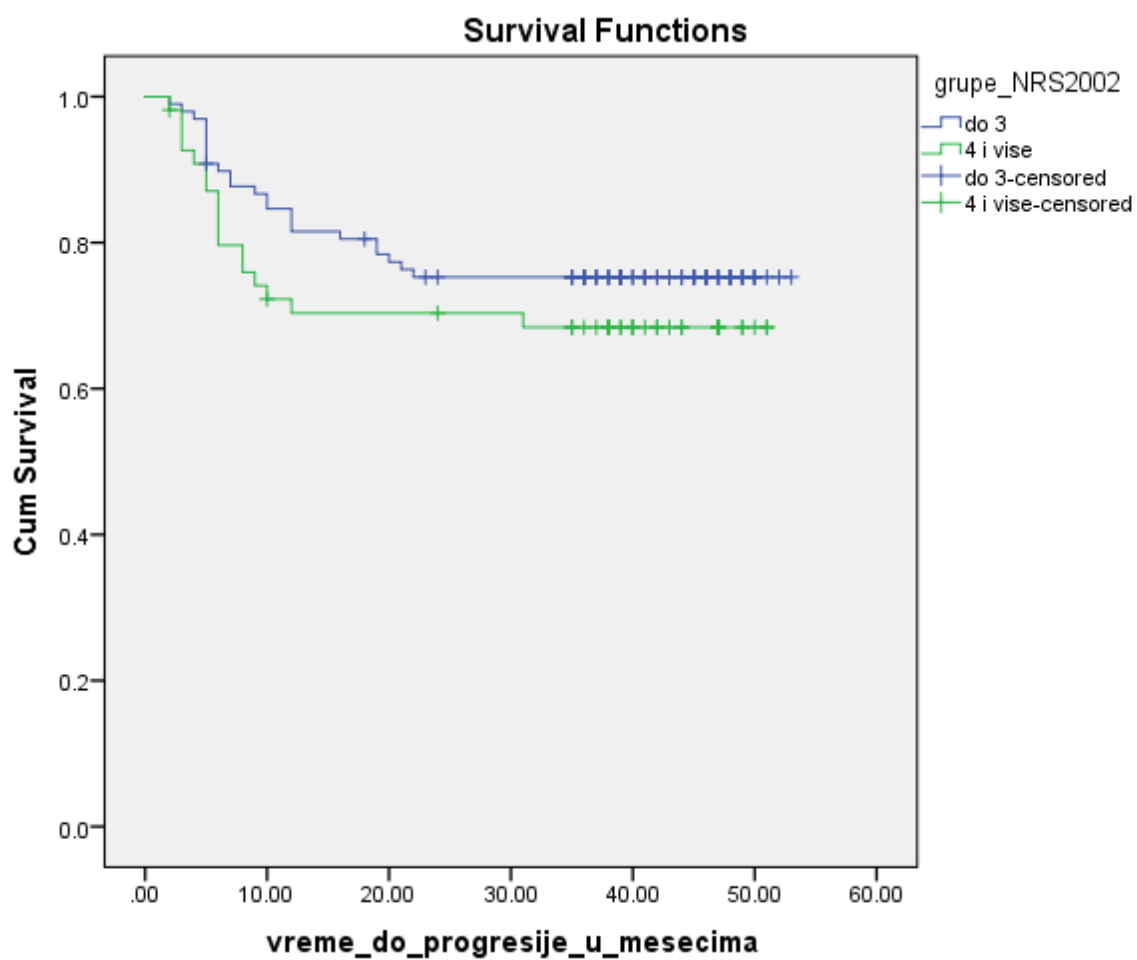
4.3.4. Analiza Kaplan-Majerove krive preživljavanja osoba sa limfoproliferativnom bolešću u odnosu na stepen uhranjenosti

Između pothranjenih i nepothranjenih osoba sa LPB (prema NRS 2002 upitniku) nije postojala značajna razlika u odnosu na prosečnu dužinu od lečenja do progresije bolesti (Tabela 32, grafikon 8).

Tabela 32. Prosečna dužina trajanja LPB od lečenja do progresije u odnosu na stepen uhranjenosti prema NRS 2002 upitniku

Karakteristike prema uhranjenosti	Prosečna dužina trajanja bolesti od lečenja do progresije bolesti (meseći) $\bar{X} \pm SE$	95% IP	95% IP
		Donji	Gornji
Nepothranjeni NRS 2002 \leq 3	42,39 \pm 1,90	38,7	46,1
Pothranjeni NRS 2002 \geq 4	37,3 \pm 2,80	31,8	42,8
Ukupno	41,04 \pm 1,62	37,88	44,21

*p=0,286 za Long-rank test IP- interval poverenja, SE-standardna greška



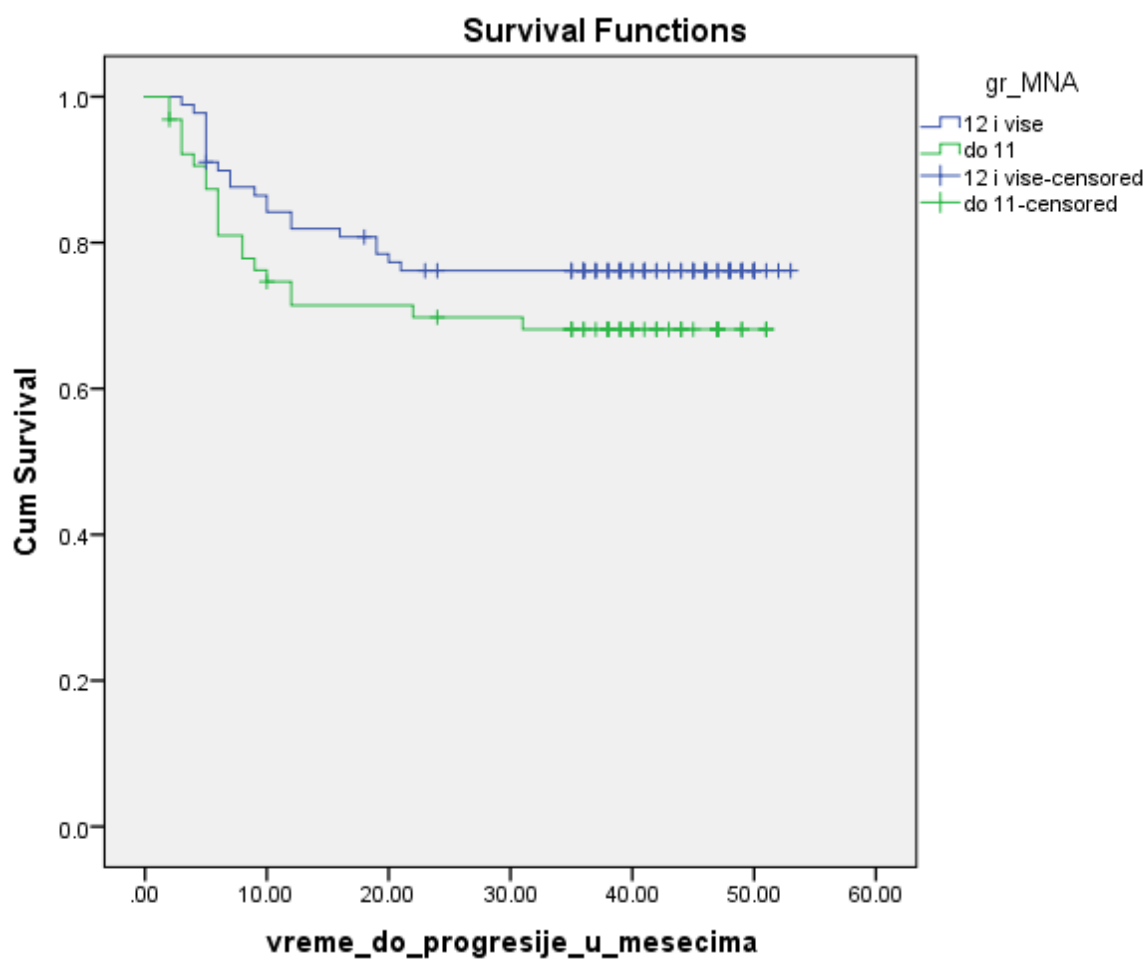
Grafikon 8. Kaplan-Majerova kriva preživljavanja osoba sa limfoproliferativnom bolešću do progresije bolesti u odnosu na pothranjenost prema NRS 2002 upitniku

Takođe, između pothranjenih i nepothranjenih osoba sa LPB prema MNA upitniku nije postojala značajna razlika u odnosu na prosečnu dužinu preživljavanja do progresije bolesti (Tabela 33, Grafikon 9).

Tabela 33. Prosečno preživljavanje osoba sa limfoproliferativnom bolešću od lečenja do progresije bolesti u odnosu na stepen uhranjenosti prema MNA upitniku

Karakteristike prema uhranjenosti	Prosečna dužina preživljavanja do progresije bolesti (meseci) $\bar{X} \pm SE$	95% IP Donji	95% IP Gornji
Nepothranjeni MNA\geq12	42,70 \pm 1,98	38,8	46,6
Pothranjeni MNA\leq11	37,36 \pm 2,56	32,3	42,4
Ukupno	41,04 \pm 1,61	37,9	44,2

*p=0,226 za Long-rank test SE- standardna greška, IP- interval poverenja



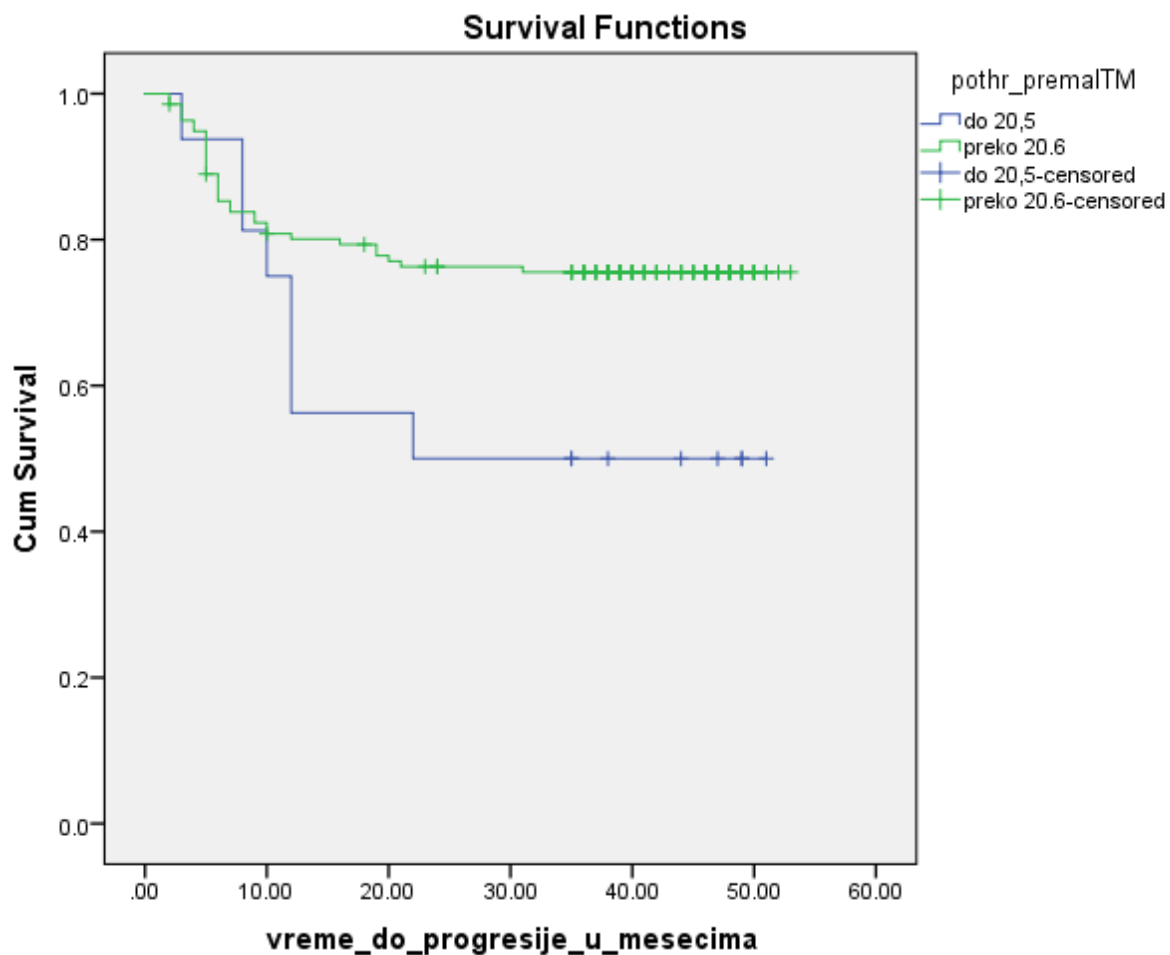
Grafikon 9. Kaplan-Majerova kriva preživljavanja osoba sa limfoproliferativnom bolešću u odnosu pothranjenost određenu prema MNA upitniku

Pothranjene osobe sa LPB, prema ITM, su imale statistički značajno kraće prosečnu dužinu trajanja bolesti od lečenja do progresije u odnosu na nepothranjene (Tabela 34, Grafikon 10).

Tabela 34. Preživljavanje osoba sa limfoproliferativnom bolešću od lečenja do progresije bolesti u odnosu na stepen uhranjenosti prema indeksu telesne mase

Karakteristike prema uhranjenosti	Prosečna dužina preživljavanja do progresije bolesti (meseci) $\bar{X} \pm SE$	95% IP Donji	95% IP Gornji
Nepothranjeni ITM > 20,6 kg/m²	42,13 ± 1,67	38,9	45,4
Pothranjeni ITM ≤ 20,5 kg/m²	30,94 ± 5,10	21,0	40,9
Ukupno	41,04 ± 1,62	37,9	44,2

*p=0,045 za Long-rank test SE- standardna greška, IP- interval poverenja



Grafikon 10. Kaplan-Majerova kriva preživljavanja osoba sa limfoproliferativnom bolešću od lečenja do progresije bolesti u odnosu pothranjenost određenu prema indeksu telesne mase

4.4. Vrednosti 25(OH) vitamina D u serumu osoba sa limfoproliferativnim bolestima

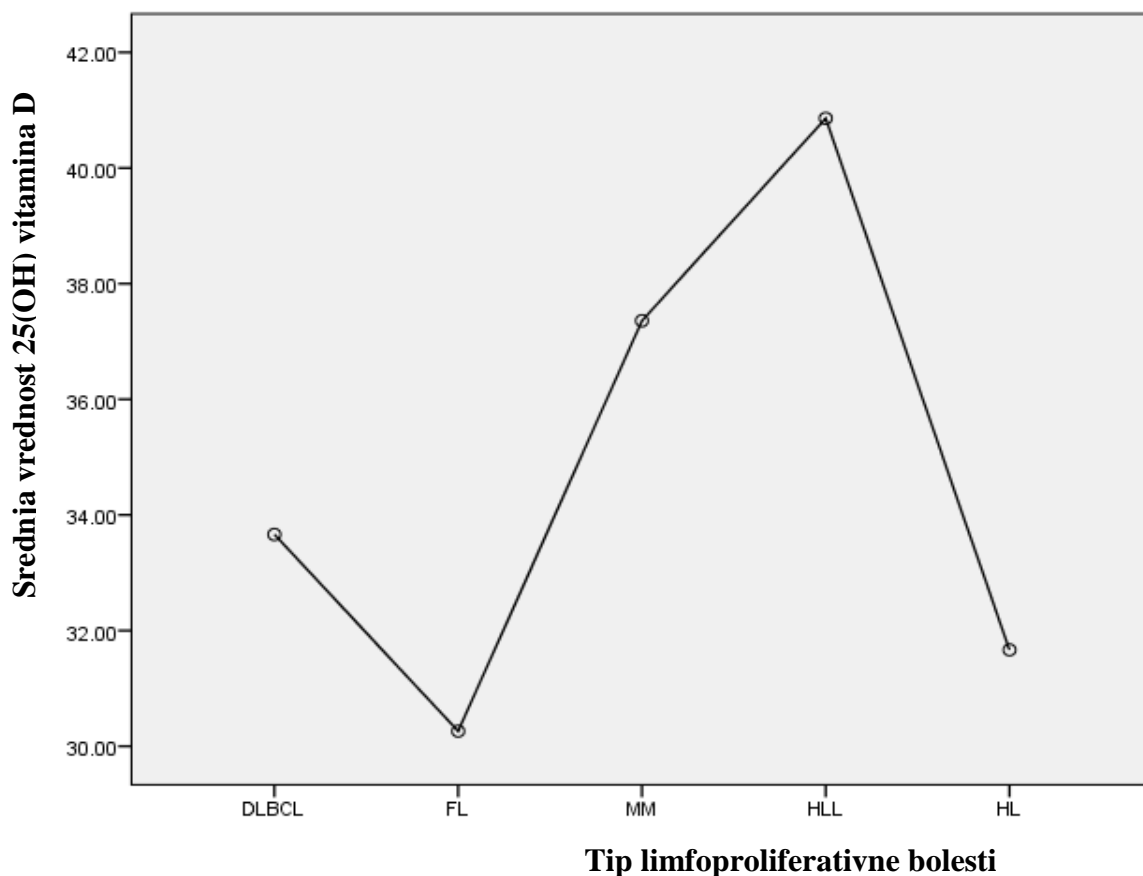
Analizom serumske koncentracije 25(OH) vitamina D nađeno je da je prosečna vrednost 25(OH) vitamina D u serumu osoba sa LPB pre lečenja bila $34,4 \pm 13,6$ nmol/L, a medijana 33 (6,76-70,9) nmol/L. Nije nađena statistički značajna razlika u koncentraciji

25(OH) vitamina D u serumu osoba sa LPB prema polu, starosti, a ni prema tipu limfoproliferativne bolesti (Tabela 35 i Grafikon 11).

Tabela 35. Vrednosti 25(OH) vitamina D u serumu osoba sa LPB prema polu, starosti i tipu limfoproliferativne bolesti

	25(OH) vitamin D \bar{X} (nmol/L)	\pmSD (nmol/L)	p za t test
Pol			
Muški	36,3	14,2	0,056
Ženski	32,1	12,5	
Starost			
<60 godina	34,0	14,9	0,701
\geq60 godina	34,9	12,0	
Tip LPB			
Difuzni B krupnoćelijski	33,7	12,2	**0,069
Folikularni limfom	30,3	13,7	
Hronična limfocitna leukemija	40,9	12,0	
Hodgkinov limfom	31,7	14,3	
Multipli mijelom	37,4	17,0	

** p vrednost ANOVA SD- standardna devijacija



DLBCL- Difuzni B krupnoćelijski limfom; FL-folikularni limfom; MM- mulitpli mijelom; HLL-hronična limfocitna leukemija; HL- Hodgkinov limfom; vrednosti vitamina D u nmol/L.

Grafikon 11. Prosečne vrednosti 25(OH) vitamina D u serumu osoba sa limfoproliferativnim bolestima prema tipu limfoproliferativne bolesti

Osobe sa LPB smo prema vrednostima serumskog 25(OH)vitamina D podelili u tri kategorije: vrednost ≤ 25 nmol/L, što predstavlja izrazito težak nedostak, koji je nađen kod 43 (28,1%) osoba sa LPB, od 25-50 nmol/L, što predstavlja težak nedostatak, kod 89 (58,1%) osoba sa LPB i 50-75 nmol/L, što ukazuje na nedostatak 25(OH) vitamina D u serumu, kod 21(13,8%) ispitivanih osoba sa LPB. Nijedna osoba nije imala normalnu serumsku vrednost 25(OH) vitamina D, preko 75 nmol/L.

Na Tabeli 36 prikazana je distribucija osoba sa LPB izrazito teškim nedostatkom, teškim nedostatkom i nedostatkom 25(OH) vitamina D u serumu pre započinjanja lečenja

u odnosu na pol, starost i vrstu LPB. Između ispitanika sa različitim deficitom 25(OH) vitamina D nije bilo statistički značajne razlike u odnosu na pol, starost i vrstu LPB. Kod ispitivanih žena trećina je imala izrazito težak nedostatak 25(OH) vitamina D u serumu, a oko četvrtina muškaraca, što nije bilo statistički značajno. Trećina ispitanika mlađih od 60 godina, a svega četvrtina starijih od 60 godina imala je izrazito težak nedostatak 25(OH) D u serumu pre započinjanja lečenja.

Bolesnici sa HL imali su najveću učestalost izrazito teškog nedostatka 25(OH) vitamina D u serumu pre lečenja, čak 9 (45%) u odnosu na druge vrste LPB u ispitivanoj grupi. Međutim, statistički nije bilo razlike između distribucije osoba sa izrazito teškim, teškim i nedostatkom 25(OH) vitamina D u serumu u odnosu na vrstu LPB.

Tabela 36. Distribucija osoba sa izrazito teškim nedostatkom, teškim nedostatkom i nedostatkom 25(OH) vitamina D u serumu u odnosu na pol, starost i vrstu limfoproliferativnog oboljenja

	25(OH) vitamin D			p za χ^2 test
	Izrazito težak nedostatak (N=43) <25 nmol/L Broj (%)	Težak nedostatak (N=89) 25-50 nmol/L Broj (%)	Nedostatak (N=21) 50-75 nmol/L Broj (%)	
Pol				
Muški	21 (48,8)	49 (55,1)	14 (66,7)	0,404
Ženski	22 (51,2)	40 (44,9)	7 (33,3)	
Starost				
<60 godina	26 (60,5)	44 (49,4)	12 (57,1)	0,463
≥60 godina	17 (39,5)	45 (50,6)	9 (42,9)	
Difuzni B krupnoćelijski	18 (26,0)	46 (66,0)	6 (8,0)	0,059
Folikularni limfom	7 (35,0)	12 (60,0)	1 (5,0)	
Hronična limfocitna leukemija	2 (9,5)	14 (66,5)	5 (24,0)	
Hodgkinov limfom	10 (45,0)	8 (36,0)	4 (19,0)	
Multipli mijelom	6 (30,0)	9 (45,0)	5 (25,0)	

Bolesnici sa DBKL, analizirani prema IPI skor, pokazali su sledeće karakteristike: 13(24,1%) bolesnika sa IPI skorom ≥ 2 imalo je težak nedostatak 25(OH)D, sa oni sa IPI ≤ 1 31,3%, što nije bilo statistički značajno (χ^2 0,33, p=0,54). Bolesnici sa R- IPI ≥ 3 imali su 7(23,3%) a oni sa R- IPI ≤ 2 11(27,5%) što takođe nije bilo satistički različito (χ^2 0,16; p=0,79).

Između osoba sa različitim nedostatkom 25(OH) vitamina D u serumu prema kliničkom stadijumu, prisustvu ekstranodalne bolesti, postojanju gastrointestinalne infiltracije i povišenoj laktat dehidrogenazi, nije bilo statistički značajne razlike (Tabela 37).

Tabela 37. Distribucija osoba sa izrazito teškim, teškim i nedostatkom 25(OH) vitamina D u serumu u odnosu na klinički stadijum, prisustvo ekstranodalne bolesti, infiltracije gastrointestinalnog trakta i povišenu laktat dehidrogenazu pre započinjanja lečenja

	25(OH) vitamin D			p
	Izrazito težak nedostatak <25 nmol/L (N=43)	Težak nedostatak 25-50 nmol/L (N=89)	Nedostatak 50-75 nmol/L (N=21)	
Klinički stadijum I-II	18 (41,9)	37 (41,6)	11 (52,4)	0,654
III-IV	25 (58,1)	52 (58,4)	10 (47,6)	
Ekstranodalna bolest	Da 12 (27,9) Ne 31 (72,1)	Da 33 (37,1) Ne 56 (62,9)	Da 5 (23,8) Ne 16 (76,2)	0,372
GIT infiltracija	Da 9 (20,9) Ne 34 (79,1)	Da 9 (10,1) Ne 80 (89,9)	Da 1 (4,8) Ne 20 (95,2)	0,109
Povišena LDH	Da 11 (25,6) Ne 32(74,4)	Da 30(33,7) Ne 59(66,3)	Da 4(19,0) Ne 17(81,0)	0,336

*p za χ^2 test GIT- gastrointestinalna infiltracija; LDH- laktatdehidrogenaza

Osobe sa LPB koje su imale izrazito težak nedostatak 25(OH) vitamina D su statistički značajno češće, u odnosu na osobe sa teškim i nedostatkom vitamina D, bile

pokretne sa 50% budnog perioda (Tabela 38). Između osoba sa različitim nivoom vitamina D nije bilo značajne razlike u odnosu na komorbiditet kako prema CIRS-u tako i prema Karlsonu (Tabela 38).

Tabela 38. Distribucija osoba sa izrazito teškim, teškim i nedostatkom 25(OH) vitamina D u serumu u odnosu na funkcionalno stanje prema ECOGu, kao i komorbiditetnom indeksu prema CIRSu i Karlsonu

		25(OH) vitamin D			
		Izrazito težak nedostatak (N=43) <25 nmol/L Broj (%)	Težak nedostatak (N=89) 25-50 nmol/L Broj (%)	Nedostatak (N=21) 50-75 nmol/L Broj (%)	p
ECOG PS	0-1	23 (53,5)	65 (73,0)	18 (85,7)	0,016
	2	20 (46,5)	24 (27,0)	3 (14,3)	
CIRS	≤2	34 (79,1)	65 (73,0)	14 (66,7)	0,549
	≥3	9 (20,9)	24 (27,0)	7 (33,3)	
CCI	≤2	20 (46,5)	40 (44,9)	10 (47,6)	0,969
	≥3	23 (53,5)	49 (55,1)	11 (52,4)	

*p za χ^2 test

ECOG PS-funkcionalno stanje prema ECOG-u, 0-1 pokretan, sposoban i za lakši rad, 2- pokretan 50% budnog perioda; CIRS- kumulativna skala za procenu komorbiditeta- skala od 0-4 za više sistema organa, 0-bez oštećenja, 1-blago ošteženje, 2-umereno, 3-teško,4- izrazito teško oštećenje; CCI- Karlsonov komorbiditetni indeks za procenu komorbiditeta, 0- bez komorbiditeta, što je viši indeks, veći je stepen oštećenja organa

Pothranjene osobe sa LPB prema ITM su u više od polovine slučajeva (62%) imale izrazito težak nedostatak 25(OH) vitamina D u serumu pre započinjanja lečenja u odnosu na normalno uhranjene i gojazne, što je bilo i statistički značajno (Tabela 39). Kada je stepen pothranjenosti određivan prema NRS 2002 i MNA indeksu, nije nađena

statistički značajna razlika u nedostatku 25(OH) vitamina D u serumu kod ispitivanih osoba sa LPB (Tabela 39). Nije bilo značajnije razlike u stepenu nedostatka 25(OH) vitamina D ni odnosu na procenat gubitka u telesnoj težini pre lečenja (Tabela 39).

Tabela 39. Distribucija osoba sa različitim nedostatkom 25(OH) vitamina D u serumu u odnosu na stepen uhranjenosti određen prema ITM, NRS 2002 i MNA upitniku, kao i procentu gubitka u telesnoj težini pre lečenja

	25(OH) vitamin D			p
	Izrazito težak nedostatak <25 nmol/L (N=43) Broj (%)	Težak nedostatak 25-50 nmol/L (N=89) Broj (%)	Nedostatak 50-75 nmol/L (N=21) Broj (%)	
ITM				
Pothranjeni ≤20,5 kg/m ²	10(23,3)	5(5,6)	1(4,8)	0,019
N. uhranjeni 20,6-30 kg/m ²	28(65,1)	75(84,3)	19(90,5)	
Gojazni >30 kg/m ²	5(11,6)	9(10,1)	1(4,8)	
NRS 2002				
Nepothranjeni ≤3	22(51,2)	62(69,7)	14(66,7)	0,112
Pothranjeni ≥4	21(48,8)	27(30,3)	7(33,3)	
MNA				
Nepothranjeni ≥12	19(44,2)	56(62,9)	14(66,7)	0,086
Pothranjeni ≤11	24(55,8)	33(37,1)	7(33,3)	
Gubitak u tt				
<5%	21(48,8)	58(65,2)	15(71,4)	0,172
5-10%	10(23,3)	19(21,3)	2(9,6)	
>10%	12(27,9)	12(13,5)	4(19,0)	

*p za χ^2 test

Nađena je granična statistička značajnost u distribuciji različitog stepena nedostatka serumskog 25(OH) vitamina D kod osoba sa LPB koje su istovremeno imale i povišenu serumsku vrednost C-reaktivnog proteina $\geq 15\text{mg/L}$ u odnosu na one sa vrednošću $< 15\text{mg/L}$ (Tabela 40). Između osoba koje imaju LPB i koje su pušači, nije

nađena značajna razlika u učestalosti različitog stepena nedostatka 25(OH) vitamina D u serumu pre započinjanja lečenja (Tabela 40).

Tabela 40. Učestalost nedostatka vitamina D u odnosu na pušački status, vrednost CRP

	25(OH) vitamin D			
	Izrazito težak nedostatak <25 nmol/L (N=43) Broj(%)	Težak nedostatak 25-50 nmol/L (N=89) Broj(%)	Nedostatak 50-75 nmol/L (N=21) Broj(%)	p
CRP				
< 15 mg/L	24 (55,8)	61 (68,5)	18 (85,7)	0,053
≥ 15 mg/L	19 (44,2)	28 (31,5)	3 (14,3)	
Pušački status				
Da	19 (44,2)	37 (41,6)	8 (38,1)	0,895
Ne	24 (55,8)	52 (58,4)	13 (61,9)	

*p za χ^2 test CRP-C- reaktivni protein u serumu

Korelacija vrednosti CRP i 25(OH) vitamina D

Postoji negativna korelacija serumskih vrednosti C-reaktivnog proteina i 25(OH) vitamina D kod ispitivanih osoba sa LPB pre započinjanja lečenja (Tabela 41).

Tabela 41. Korelacija CRP i 25(OH)D

	Pearsonov koeficijent korelacije i p vrednost
25(OH) vitamin D 34,4±13,6 nmol/L	-0,164 p=0,043
CRP 23,64 ±38,1 mg/L	

4.4.1. Terapijski odgovor i progresija limfoproliferativne bolesti unutar jedne godine u odnosu na vrednost 25(OH) vitamina D u serumu

Povoljan TO (postizanje potpune ili delimične remisije) je statistički značajno ređe postignut u grupi osoba sa izrazito teškim nedostatkom 25(OH) vitamina D u serumu pre započinjanja lečenja (Tabela 42).

Tabela 42. Učestalost teškog nedostatka 25(OH)D i efekta lečenja

	25(OH) vitamin D	
	Izrazito težak nedostatak ≤ 25 nmol/L (N=43) Broj (%)	Nedostatak > 25 nmol/L (N=110) Broj (%)
Povoljan terapijski odgovor		
Da	31 (23,7%)	100 (76,3%)
Ne	12 (54,5%)	10 (45,5%)

*p=0,005 za χ^2 test

Analizom progresije LPB unutar jedne godine nije nađena statistička značajna razlika u progresiji bolesti između osoba sa izrazito teškim nedostatkom i nedostatkom 25(OH) vitamina D u serumu osoba sa LPB pre lečenja (Tabela 42). Međutim, progresija je bila češća kod izrazito teškog nedostatka 25(OH) vitamina D (Tabela 43).

Tabela 43. Progresija limfoproliferativne bolesti unutar godinu dana u odnosu na stepen nedostatka 25(OH) vitamina D u serumu pre započinjanja lečenja

Progresija unutar jedne godine	25(OH) vitamin D	
	Izrazito težak nedostatak ≤25 nmol/L (N=43) Broj (%)	Nedostatak > 25 nmol/L (N=110) Broj (%)
Da	15 (34,9)	21 (19,1)
Ne	28 (65,1)	89 (80,9)

*p=0,055 za χ^2 test

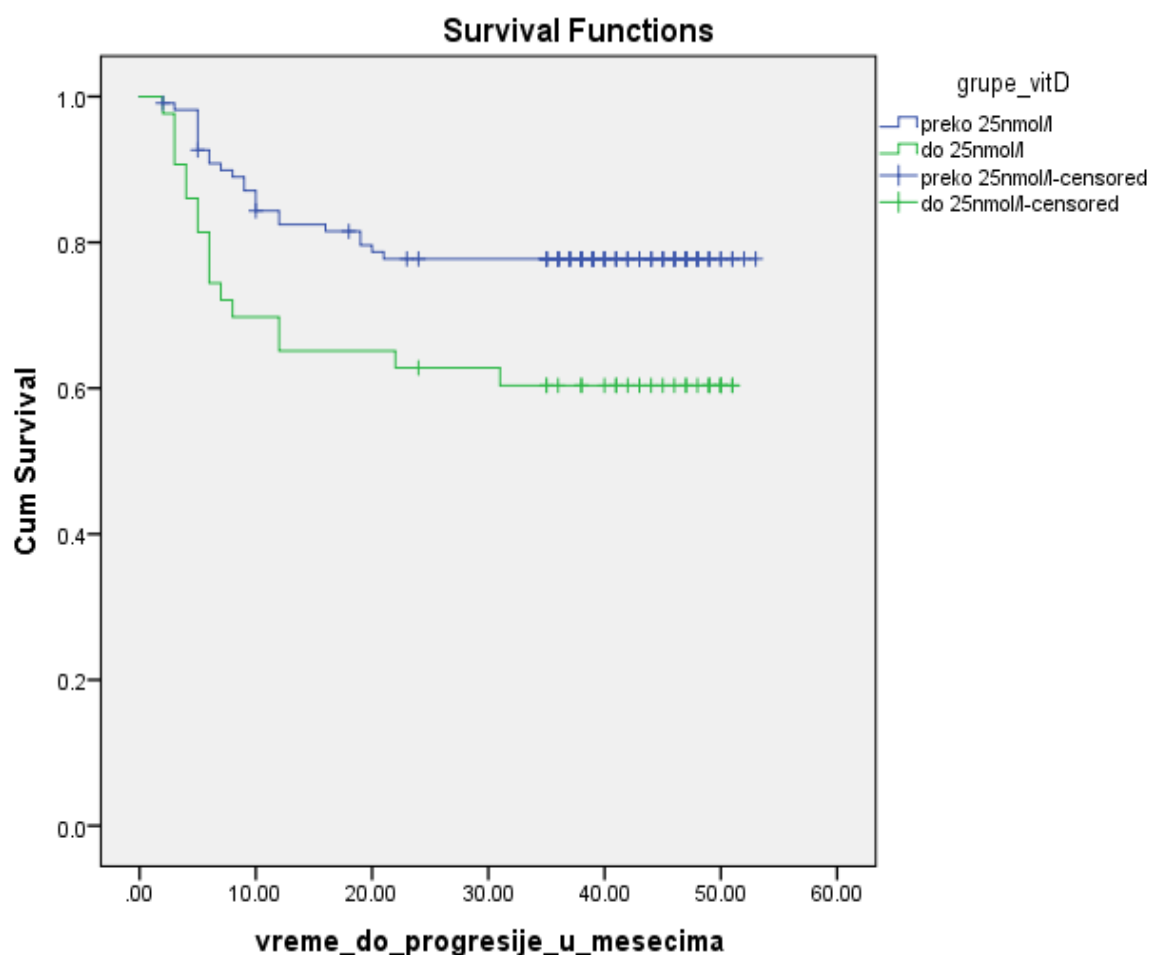
4.4.2. Analiza preživljavanja osoba sa limfoproliferativnim oboljenjem bez progresije bolesti u odnosu na vrednosti 25(OH) vitamina D u serumu pre lečenja

Statističkom analizom preživljavanja bez progresije bolesti nađeno je da osobe sa izrazito teškim nedostatkom 25(OH) vitamina D u serumu (≤ 25 nmol/L) pre započinjanja lečenja imaju statistički značajno kraće preživljavanje (p=0,014 za Long-rank tets) u odnosu na osobe koje imaju više serumske vrednosti pre početka lečenja. (Tabela 44, grafikon 12)

Tabela 44. Analiza vremena do progresije bolesti osoba sa limfoproliferativnom bolešću sa izrazito teškim nedostatkom i nedostatkom 25(OH) vitamina D u serumu pre lečenja

Vrednost 25(OH) vitamina D	Prosečna vreme do progresije bolesti (meseći) $\bar{X} \pm SE$	95% IP Donji prg	95% IP Gornji prag
Izrazito težak nedostatak (≤ 25 nmol/L)	34,05±3,27	27,6	40,5
Nedostatak (25-50 nmol/L)	43,33±1,76	39,9	46,8
Ukupno	41,04±1,62	37,9	44,2

*p=0,018 za Long-rank test SE- standardna greška, IP- interval poverenja



Grafikon 12. Kaplan-Majerova kriva vremena od lečenja do progresije bolesti u odnosu na izrazito težak nedostatak ili nedostatak 25(OH) vitamina D pre lečenja

4.4.3. Prediktori nepovoljnog terapijskog odgovora

Za analizu prediktora terapijskog odgovora korišćen je binarni logistički model. Univarijantnom analizom analizirani su parametri kod kojih je postojala značajna veza sa terapijskim odgovorom. Statistički značajni prediktori povoljnog TO u univarijantnoj analizi bili su normalne vrednost serumske laktat dehidrogenaze i vrednosti 25(OH) vitamin D > 25 nmol/L u serumu pre lečenja (Tabela 45). Prema multivarijantnoj analizi

ove dve varijable su statistički značajni prediktori povoljnog terapijskog odgovora (Tabela 46). Modeli sa MNA, ITM i CCI takođe nisu bili statistički značajni.

Tabela 45. Prediktori terapijskog odgovora (TO) prema rezultatima univarijantne logističke regresione analize

Prediktori TO	RR	95%IP	95%IP	p
		gornji	donji	
Pol (muškivvs.ženski)	2,24	0,79	6,36	0,129
Starost (< 60g vs. ≥ 60g)	0,39	0,13	1,20	0,102
Klinički stadijum I,II vs III,IV	0,53	0,18	1,51	0,232
Povišena LDH Da vs.Ne	3,48	1,11	10,89	0,032
ECOG PS 0,1 vs 2	1,99	0,67	5,93	0,219
CIRS skor ≥ 3 vs 2 ≤	1,45	0,44	4,78	0,543
NRS2002 ≥ 4 vs ≤ 3	1,17	0,41	3,35	0,765
Poremećen ITM 20,6-30 vs ≤ 20,5 ili > 30 kg/m ²	0,37	0,10	1,41	0,143
25(OH) vitamin D ≤ 25 nmol/L vs. > 25 nmol/L	5,34	1,78	15,99	0,003

RR- *risk ratio*, IP- interval poverenja; TO- terapijski odgovor; LDH-laktat dehidrogenaza; ECOG PS- *Eastern Cooperative Oncology group*, NRS 2002- *Nutritional risk screening 2002*;CIRS- kumulativni komorbiditetni indeks

Tabela 46. Prediktori terapijskog odgovora (TO) prema rezultatima multivarijantne logističke regresione analize

Prediktori TO	RR	95%IP	95%IP	p
		Donji	Gornji	
Povišena LDH Da vs.Ne	2,67	1,00	7,08	0,048
25(OH) vitamin D ≤25 nmol/L vs. >25 nmol/L	4,30	1,65	11,23	0,003

TO- terapijski odgovor; RR- "risk ratio"; IP- interval poverenja; LDH-laktat dehidrogenaza

4.4.4. Prediktori jednogodišnjeg preživljavanja osoba sa limfoproliferativnom bolešću bez progresije bolesti

Prema rezultatima univarijantne linearne regresione analize prediktori jednogodišnjeg preživljavanja osoba sa limfoproliferativnom bolešću bez progresije bolesti su: pol, LDH, funkcionalno stanje prema ECOG-u, komorbiditetni skor prema kumulativnoj skali za komorbiditete (CIRS) i serumska vrednost 25(OH) vitamina D pre započinjanja lečenja (Tabela 47).

Modeli sa MNA i ITM indeksom, kao i CCI nisu pokazali statističku značajnost u modelu.

Tabela 47. Prediktori jednogodišnjeg preživljavanja osoba sa limfoproliferativnom

Prediktori jednogodišnjeg preživljavanja	RR	95%IP	95%IP	p
		Donji	Gornji	
Pol (ženski vs.muški)	3,29	1,20	8,98	0,020
Starost (≤ 60g vs.>60g)	0,65	0,25	1,68	0,367
Klinički stadijum I,II vs III,IV	1,01	0,40	2,54	0,989
Povišena LDH Da vs.ne	8,13	2,82	23,45	0,000
ECOG PS 0,1 vs 2	2,81	1,08	7,34	0,035
CIRS skor ≥ 3 vs $2 \leq$	4,84	1,68	13,91	0,003
NRS2002 ≥ 4 vs ≤ 3	1,15	0,45	2,93	0,768
25(OH) vitamin D				
≤ 25 nmol/L vs. >25 nmol/L	3,90	1,37	11,15	0,011

RR- "risk ratio"; IP- interval poverenja; TO- terapijski odgovor; LDH-laktat dehidrogenaza; ECOG PS- *Eastern Cooperative Oncology group*, NRS 2002- *Nutritional risk screening 2002*; CIRS- kumulativni komorbiditetni indeks

Prema rezultatima multivarijantne logističke regresione analize značajni nezavisni prediktori jednogodišnjeg preživljavanja bez progresije bolesti su ispitivanoj grupi osoba sa limfoproliferativnom bolešću statističku značajnost zadržali sledeći parametri: pol, LDH, ECOG PS, CIRS skor i vrednost serumskog 25(OH) vitamina D (Tabela 48).

Tabela 48. Prediktori jednogodišnjeg preživljavanja osoba sa limfoproliferativnom bolešću prema rezultatima multivarijatne logističke regresione analize

Prediktori jednogodišnjeg preživljavanja	RR	95%IP donji	95%IP gornji	p
Pol (ženski vs.muški)	3,20	1,18	8,67	0,022
Povišena LDH Da vs.ne	7,79	2,75	22,06	<0,001
ECOG PS 2 vs 0,1	2,72	1,10	6,71	0,030
CIRS skor ≥3 vs 2≤	4,38	1,61	11,88	0,004
25(OH) vitamin D ≤25 nmol/L vs. >25 nmol/L	4,12	1,47	11,56	0,007

RR- *risk ratio*, IP- interval poverenja; LDH-laktat dehidrogenaza; ECOG PS- *Eastern Cooperative Oncology group*, NRS 2002- *Nutritional risk screening 2002*;CIRS- kumulativni komorbiditetni indeks

4.4.5. Prediktori preživljavanja osoba sa limfoproliferativnom bolešću bez progresije bolesti

Podaci su analizirani Koksovim regresionim modelom. U univarijantnu analizu su uključeni pol, starost, klinički stadijum, vrednost serumske LDH, ECOG PS, komorbiditetni indeks,NRS, ITM, MNA, CIRS, CCI i 25(OH) vitamin D (Tabela 49). Progresija bolesti tokom praćenja dijagnostikovana je kod 41 (26,8%) osoba sa LPB. Univarijantna analiza pokazala je značajnost za: pol, serumsku vrednost LDH,

kumulativni komorbiditetni indeks (CIRS) i serumsku vrednost 25(OH) vitamina D pre lečenja.

Tabela 49. Prediktori preživljavanja bez progresije bolesti osoba sa limfoproliferativnim bolestima prema univarijatnom Koksovom regresionom modelu

Prediktori preživljavanja bez progresije bolesti	HR	95%IP		p
		Donji	Gornji	
Pol (ženski vs. muški)	2,23	1,13	4,39	0,020
Starost (<60g vs.≥60g)	0,86	0,44	1,65	0,645
Klinički stadijum I, II vs III, IV	1,14	0,58	2,25	0,710
Povišena LDH Da vs.ne	3,79	1,87	7,66	<0,001
ECOG PS 0,1 vs 2	1,86	0,94	3,67	0,076
CIRS skor ≥ 3 vs 2 ≤	2,88	1,43	5,78	0,003
NRS2002 ≥ 4 vs ≤ 3	0,93	0,47	1,84	0,836
25(OH) vitamin D ≤ 25 nmol/L vs. > 25 nmol/L	2,73	1,37	5,44	0,004

HR- *hazard rate*, IP- interval poverenja; LDH-laktat dehidrogenaza; ECOG PS- *Eastern Coopeartive Oncology group*, NRS 2002- *Nutritional risk screening 2002*;CIRS- kumulativni komorbiditetni indeks

Multivarijantna analiza pokazala je da statistički značaj u predikciji preživljavanja bez progresije limfoproliferativne bolesti imaju pol, LDH, CIRS skor i serumska 25(OH) vitamina D pre započinjanja lečenja (Tabela 50).

Tabela 50. Prediktori preživljavanja bez progresije bolesti osoba sa limfoproliferativnim bolestima prema multivarijatnom Koksovom regresionom modelu

Prediktori preživljavanja bez progresije bolesti	HR	95%CI		p
		Donji	Gornji	
Pol (muški vs. ženski)	2,22	1,13	4,34	0,020
Povišena LDH Da vs.ne	3,88	1,93	7,79	<0,001
ECOG PS 0,1 vs 2	1,85	0,96	3,55	0,065
CIRS skor ≥ 3 vs 2 ≤	2,69	1,39	5,18	0,003
25(OH) vitamin D ≤ 25 nmol/L vs. > 25 nmol/L	2,76	1,40	5,46	0,004

HR- *hazard rate*, CI- interval poverenja; LDH-laktat dehidrogenaza; ECOG PS- *Eastern Cooperative Oncology group*, NRS 2002- *Nutritional risk screening 2002*;CIRS- kumulativni komorbiditetni indeks

5. DISKUSIJA

Pothranjenost prisutna u trenutku dijagnostikovanja maligne bolesti predstavlja loš prognostički marker za mnoge malignitete [24]. Gubitak telesne težine jeste jedan od tzv. "B" simptoma bolesti i on je izraženiji kod bolesnika sa agresivnim tokom, ali može biti prisutan kod svih vrsta LPB i maligniteta uopšte. Dosadašnji literaturni podaci o pothranjenosti u pojedinim grupama LPB su oskudni. Međutim, u mnogim radovima analizira se značaj pothranjenosti na ishod limfoproliferativnih bolesti kao jednog tipa bolesti. Stoga je cilj ovog istraživanja bio da utvrdi učestalost pothranjenosti kod različitih tipova LPB u trenutku pre započinjanja lečenja i njen uticaj na ishod bolesti.

U našoj grupi bolesnika sa LPB najviše je bilo osoba sa DBKL 70 (45,8%) i osoba sa HL 22 (14,4%), a manje osoba sa FL 20 (13,1%), jer je u FL lečenje imunoheмотerapijom indicovano tek ukoliko je bolest u uznapredovaloj fazi [61], kao i u slučaju HLL [62]. Bolesnici sa multiplim mijelom 20 (13,1%), takođe, zahtevaju lečenje po postavljanju dijagnoze, ali je učestalost ove bolesti u opštoj populaciji niska [12].

Učestalost DBKL, FL, HLL i MM je značajno češća u starijoj populaciji. Medijana starosti u celoj ispitivanoj grupi bolesnika iznosila je 58 (18-84) godina, s tim što je medijana starosti bolesnika sa DBKL i HLL bila slična literaturnim podacima, tj. odgovara sedmoj deceniji života [4], starost bolesnika sa MM je bila nešto niža, 59,3 godine, u odnosu na prosečnu starost iz literaturnih podataka koja iznosi 69 godina [12], a za bolesnike sa HL bila je slična podacima iz literature [10].

Pothranjenost pre lečenja osoba sa LPB ispitivana je pomoću tri aktuelna indeksa, NRS 2002, MNA i ITM i nije bila statistički značajno različita. Naime, nešto više od trećine bolesnika sa DBKL (37,1%) bilo je pothranjeno prema NRS 2002 upitniku, nešto više od polovine (51,4%) prema MNA upitniku, a 11% korišćenjem ITM. U literaturi ne postoje studije koje su direktno poredile ova tri indeksa u populaciji bolesnika sa LPB. Prema studiji Hongzehna i saradnika [64] iz 2017. godine u grupi bolesnika sa malignitetima, gde je bilo i bolesnika sa limfomima, korišćenjem NRS 2002 indeksa

nađeno je da je oko trećine bolesnika bilo pothranjeno ili u riziku za pothranjenost. U studiji Bozzettija i saradnika [27] analizom 1453 onkološka bolesnika, koji su lečeni preko dnevnih bolnica, nađeno je da je bilo oko jedne trećine (31,8%) pothranjenih bolesnika prema NRS 2002 upitniku. U ovoj studiji uočeno je da su bolesnici sa lošim nutritivnim statusom, procenjenim prema NRS 2002 upitniku, imali bolest koja je zahvatala GIT. Naši rezultati, takođe, su pokazali značajno češću zastupljenost pothranjenih bolesnika prema NRS 2002 ($p=0,015$), kao i prema ostala dva upitnika: MNA ($p=0,05$) i ITM ($p=0,031$) kod bolesnika sa LPB gde je bila prisutna infiltracija GITa. U našem istraživanju korišćen je i MNA-SF koji se i preporučuje za detekciju pothranjenosti u starijoj populaciji [28], što odgovara populaciji bolesnika sa NHL i MM. On ulazi i u sastav detaljnijeg gerijatrijskog upitnika- CGA (engl. *Comprehensive Geriatric assesment*). U studiji Parka i saradnika pothranjenost, prema MNA-SF, predstavlja statistički značajan nezavisni faktor lošeg ukupnog preživljavanja i tolerabilnosti na primenjeno lečenje polihemioterapijom kod bolesnika sa agresivnim NHL [65]. U našoj studiji bilo je 42% pothranjenih bolesnika sa LPB na osnovu MNA-SF. Pošto se ovaj upitnik koristi u starijoj populaciji, analizom učestalosti pothranjenosti među osobama ≥ 60 godina nije nađena značajna razlika ($p=0,278$). Poređenjem MNA-SF indeksa sa NRS 2002 i MUSTom (engl. *Malnutrition universal screening tool*) pokazano je da se korišćenjem MNA-SF precenjuje rizik i učestalost pothranjenosti u opštoj polulaciji starijih ljudi [66]. Za sada i dalje ne postoji konsenzus koji od upitnika treba koristiti. Preporuke su da se koristi upitnik koji je napraktičniji u svakodnevnoj praksi u cilju procene postojanja rizika i/ili potrhranjenosti u populaciji bolesnika sa malignitetima [29].

Klinički stadijum bolesti predstavlja važan parametar prognoze u mnogim bolestima, uključujući LPB. On ulazi u sastav mnogih skorova. Klinički stadijum viši od tri, predstavlja uznapredovalu bolest u svim LPB. U našem istraživanju, više od polovine bolesnika (56,9%) imalo je dijagnostikovanu bolest u uznapredovalom kliničkom stadijumu, što je odgovaralo i indikacijama za lečenje određenih podtipova LPB. Ovaj podatak odgovara i literaturim podacima [63]. Uznapredovali klinički stadijum prema

Ann Arbor klasifikaciji je jedan od faktora internacionalnog prognoznog indeksa (IPI), kao i njegove revidirane verzije [21]. Očekivalo bi se da su bolesnici u uznapređovalom kliničkom stadijumu bolesti češće pothranjeni. Međutim, učestalost pothranjenosti kod naših ispitanika sa LPB, određenim prema sva tri indeksa nije se značajno razlikovala u odnosu na stadijum bolesti (I-II prema III-IV klinički stadijum). Studija Bozzetija i saradnika pokala je značajno veći procenat pothranjenih onkoloških bolesnika u uznapređovalom kliničkom stadijumu [27]. To je najverovatnije posledica analize različitih tipova maligniteta, uključujući i malignitete GIT-a, koji se nažalost često dijagnostikuju u uznapređovalom stadijumu, a koji za posledicu imaju značajno narušen nutritivni status.

U našoj studiji, ektranodalna zahvaćenost bila je prisutna kod oko trećine bolesnika (32,7%). Ova zahvaćenost odnosila se na zahvaćenost koštane srži, kao i GIT-a. Ona takođe ulazi u statav IPI skora i predstavlja, takođe, parametar loše prognoze. Učestalost pothranjenih osoba sa LPB procenjene prema MNA indeksu koji su imali ektranodalnu lokalizaciju je bila značajno viša. Kao što je već napomenuto, većina ektranodalnih lokalizacija zahvata infiltraciju koštane srži koja najverovatnije nema direktne veze sa stepenom pothranjenosti, jer se najčešće i nalazi kod bolesnika sa indolentnijom formom limfoma. S druge strane, uticaj infiltracije GIT-a je od značaja na nutritivni status. Infiltracija GIT-a utiče na njegovu funkciju, te je resorpcija nutrijenata poremećena. S druge strane, usled uticaja aktivnosti bolesti, apetit je smanjen, što sve zajedno doprinosi narušavanju nutritivnog statusa. Prema literaturi, a i našem istraživanju, što je prethodno i pomenuto, infiltracija GIT-a svakako dovodi do značajne pothranjenosti [27].

Opšte stanje bolesnika procenjavano je prema ECOG PS i najčešće se koristi u populaciji onkoloških bolesnika za procenu funkcionalnog stanja. On ulazi u sastav svih prediktora prognoze kod bolesnika sa agresivnim Non Hodgkin limfomom: IPI, R-IPI i NCCN-IPI [67]. Vrednost ECOG PS ≥ 2 ukazuje da je funkcionalno stanje bolesnika značajnije smanjeno i smatra se lošim parametrom. U naše istraživanje bili su uključeni samo bolesnici koji su prema ECOG PS skoru imali maksimalnu vrednost dva, jer smo

smatrali da opšte stanje bolesnika svakako utiče na nutritivni unos, u smislu mobilnosti bolesnika, te su bolesnici sa značajno manjom mobilnošću isključeni iz studije. U skladu sa tim, naše istraživanje je potvrdilo statistički značajno veću učestalost pothranjenih u grupi sa ECOG PS 2 u odnosu na grupu sa ECOG PS 0-1 prema NRS 2002 (50%) i MNA (60,9%) indeksu. U studiji Bozzetija i saradnika [27] je, takođe, postojala značajna razlika između ove dve grupe, a procenat pothranjenih u grupi sa ECOG PS 2 prema NRS 2002 upitniku je bio visok i iznosio je 79,5%. U literaturi nema do sada publikovanih podataka o učestalosti pothranjenosti u odnosu na ECOG PS u populaciji bolesnika sa LPB.

Komorbidity igraju značajnu ulogu u određivanju intenziteta terapije, utiču i na stepen njene toksičnosti i stoga na efekat lečenja i preživljavanje. U okviru ovog istraživanja korišćeni su CIRS i CCI upitnici za određivanje komorbiditetnih indeksa. Prema CIRS-u zastupljeno je oko trećine bolesnika bez značajnijeg komorbiditeta (CIRS=0), dok je 27,5% bolesnika bilo sa CIRS-om ≥ 3 . Određivanjem komorbiditeta prema CCI upitniku čak oko polovine (49%) je imalo CCI ≥ 3 , što predstavlja prisustvo značajnih komorbiditeta. Za sada ne postoji preporučeni upitnik za određivanje komorbiditeta u LPB. Revijski članak objavljen 2015. od strane Terret i saradnika ukazuje na heterogenost u korišćenju upitnika, kao i u njihovoj interpretaciji [69]. Brojne studije koje su ušle u ovu analizu pokazale su uticaj povišenog komorbiditetnog indeksa prema CIRS-u na preživljavanje, ali se zbog značajne heterogenosti podataka ovaj zaključak ne može smatrati validnim. Takođe, ovaj sistematski pregled je pokazao da iako je korišćen u inicijalnoj proceni, CIRS nije imao značajan uticaj na izbor terapije kod većine bolesnika. Učestalost komorbiditeta kod bolesnika sa agresivnim NHL detaljnije je ispitana od strane Antić i saradnika. Komorbiditetni indeks je određivan prema CCI. Dodavanjem ovog indeksa, već validiranom NCCN-IPI skoru dobijen je novi skor koji bolje prediktuje grupu sa lošim ishodom [70]. U populaciji bolesnika sa MM nađeno je, takođe, da je učestalost bolesnika sa značajnim komorbiditetima značajna, tj. prema CCI korigovanom za godine starosti oko polovine bolesnika je imalo skor ≥ 5 [71]. U našoj studiji je procenat bolesnika sa komorbiditetima u skladu sa literaturnim

podacima i starošću ispitivane populacije. Ispitujući razlike u učestalosti pothranjenosti, naša studija je pokazala da nije bilo značajne razlike među grupama sa višim i nižim komorbiditetnim indeksom. Podaci iz literature koji direktno porede razliku u zastupljenosti pothranjenosti kod bolesnika u odnosu na komorbiditetne indekse su, takođe, oskudni u populaciji LPB. Jedna od studija, koja je poredila komorbiditete i nutritivni status, pokazala je da je ukupno preživljavanje značajno lošije kod bolesnika koji su imali kardiovaskularni komorbiditet i pothranjenost procenjenju na osnovu ITM [72]. Naša studija je takođe pokazala da je značajno kraće preživljavanje kod pothranjenih bolesnika sa $ITM \leq 20,5 \text{ kg/m}^2$, što je u skladu sa rezultatima Park-a i saradnika objavljenim 2014. godine u populaciji bolesnika sa agresivnim limfomom [73].

Analiza pušačkog statusa i njegove učestalosti među pothranjenim i nepothranjenim osobama nije bila statistički značajna. Literaturni podaci za populaciju bolesnika sa LPB su oskudni i postoje samo za bolesnike sa malignitetima. U studiji Silva i saradnika [74] pušački status je jedan od nezavisnih faktora prognoze za pothranjene onkološke bolesnike. To je objašnjeno efektom nikotina, njegovim uticajem na centralni nervni sistem, što vodi smanjivanju apetita i poremećaju ukusa koji doprinose smanjenom konzumiranju hrane. Pušenje je u vezi sa socioekonomskim statusom i porodičnim budžetom, zbog čega pušači smanjuju potrošnju hrane na račun kupovine cigareta. U našoj studiji, procenat pušača među osobama sa LPB bio je 41,8%, što predstavlja prosek u odnosu na opštu populaciju u Srbiji gde je procenat žena koje puše 39,7% a muškaraca 43,6% [75].

Kao što je i navedeno, osobe sa LPB u našoj studiji su heterogene prema svom kliničkom toku, te se i očekuju razlike u nutritivnom statusu bolesnika. Ovo istraživanje je pokazalo da bolesnici sa DBKL i HL imaju najveći procenat pothranjenih u odnosu na druge tipove LPB. Ovaj podatak se slaže sa literaturnim podacima u odnosu na DBKL, dok za HL koja predstavlja retku bolest nije dostupan u adultnoj populaciji. Ovako visok procenat pothranjenosti kod bolesnika sa HL može se objasniti danas poznatoj aktivaciji brojnih signalnih puteva od strane *Reed Sternbergove* ćelije i uticaj na mikrookolinu [76]. Ipak, preciznija učestalost pothranjenosti kod bolesnika sa HL nije do sada preciznije

definisana u literaturi, kao ni njen klinički značaj. Procenat pothranjenih u grupi bolesnika sa FL i MM je isti na osnovu sva tri indeksa i iznosi, za NRS 2002 i MNA, 30%, a za ITM 10%. Studija Kim-a i saradnika iz 2017., pokazala je da pothranjeni bolesnici prema PG SGA, kojih je bilo 23% u ispitivanoj grupi, imaju značajno kraće ukupno preživljavanje u odnosu na umereno pothranjene ili normalno uhranjene sa dijagnozom MM [77]. Podatci o pothranjenosti kod bolesnika sa FL u adultnoj populaciji nisu dostupni u dosadašnjim publikacijama.

Eksperti iz oblasti kliničke ishrane pokušavaju da usaglase bolje definisanje pothranjenosti, da je preciznije odrede. Ova oblast ima svoju primenu u mnogim oblastima medicine, kao i u onkologiji. Teži se ka uvođenju standarda u kliničkoj ishrani bolesnika sa malignim bolestima za definisanje i detekciju pothranjenosti, kao i definisanje ciljeva i ishoda potpore [78]. Limfoproliferativne bolesti, kao ređi tip maligne bolesti su do sada neadekvatno ispitivane u polju kliničke ishrane kao potporne terapije u lečenju. Novija publikacija iz 2018.godine, publikovana od strane GLIM radne grupe [29], pokazala je da je potrebno preciznije definisati pothranjenost. U ovoj publikaciji kriterijumi za pothranjenost podeljeni su na fenotipske, u koje spadaju: nevoljan gubitak u telesnoj težini, snižen ITM ili smanjena mišićna masa, i etiološke: smanjen unos hrane i/ili inflamacija. Na osnovu prisustva ili odsustava ovih kriterijuma preciznije se definiše stepen pothranjenosti koji zavisi od procenta gubitka u telesnoj težini u funkciji vremena, kao i od vrednosti ITM i mišićne mase. Uputnici kao što su NRS2002, MNA i MUST koji se koriste se u inicijalnoj proceni pothranjenosti samo predstavljaju skrining. Dodatni parametri, kao što su smanjena mišićna masa ili inflamacija, ulaze u sastav detaljnije procene pothranjenosti ili rizika za njen nastanak. Oni predstavljaju indikaciju za uključivanje bolesnika u program nutritivne podrške. Pronalaženje najpogodnijeg upitnika za detekciju pothranjenosti, kao i efekata nutritivne potpore u grupi bolesnika sa različitim tipovima LPB je zadatak budućih istraživanja.

Ishod lečenja, tj. postizanje povoljnog terapijskog odgovora (TO) (remisije) u celoj ispitivanoj grupi odgovora nije bilo značajno u odnosu na pothranjenost određivanu prema sva tri indeksa. Procenat povoljnog TO je odgovarao literaturnim podacima za sve

grupe LPB. Kod bolesnika sa DBKL postignut je povoljan TO u 88%, što takođe odgovara literaturnim podacima [79]. Prema literaturi postoji razlika u preživljavanju bolesnika prema podtipu DBKL, pre svega na osnovu porekla, GCB ili non-GCB, ali to nije bila tema ovog istraživanja. Novija istraživanja ukazuju na obavezno određivanje podtipa DBKL, u smislu GCB ili non-GCB, kao i upotrebu molekularnih markera MYC, BCL-2 i BCL-6 u cilju preciznije klasifikacije bolesti [2,80]. Ova ispitivanja nisu bila cilj našeg istraživanja. U podgrupi bolesnika sa DBKL računat je IPI skor. Preživljavanje bolesnika sa nižim IPI skorom ili R-IPI bilo je statistički značajno kraće u odnosu na bolesnike sa višom vrednošću skora. Ovi podaci, takođe, odgovaraju literaturnim [17]. Noviji skorovi, uključujući NCCN IPI i cNCCN-IPI, imaju za cilj poboljšanje predikcije i određivanje grupe visokorizičnih bolesnika koja bi potencijalno imala benefit od intenzivnije terapije.

U grupi osoba sa FL lečenjem standardnom terapijom povoljan TO postignut je kod svih naših bolesnika, što odgovara visokom procentu povoljnog TO od 96% zabeleženog u literaturi [81]. Ovako visok procenat dobrog terapijskog odgovora rezultat je primene imunohemioterapije koja je napravila revoluciju u lečenju ove grupe bolesnika.

Kod bolesnika sa MM postignut je povoljan TO kod 65% ispitanika što je, takođe, u skladu sa literaturnim podacima [82]. I u ovoj grupi bolesnika postoje skorovi koji preciznije definišu bolesnike u riziku, kao što su ISS i R-ISS, pomenuti u uvodu. Naše istraživanje nije imalo za cilj da odredi ove skorove u ispitivanoj grupi.

U našoj podgrupi bolesnika sa HLL, lečenih RFC protolom, procenat povoljnog terapijskog odgovora je iznosio 90%, što je takođe u skladu sa TO na RFC protokol u prvoj terapijskoj liniji u drugim studijama [83]. Ova indolentna bolest takođe se odlikuje relapsima koje je moguće lečiti ponavljanjem inicijalnog lečenja. Očekivani rezultati retreatmana, pak, nisu podjednako dobri. U naše istraživanje uključeni su samo bolesnici koji su po prvi put lečeni te je stopa povoljnog TO očekivana.

Bolesnici sa HL uključeni u naše istraživanje, uniformno lečeni po protokolu ABVD, postigli su povoljan TO u 77%, što takođe odgovara publikovanim rezultatima od 82% [84].

Progresija LPB unutar jedne godine od lečenja, takođe, predstavlja jedan od važnih parametara dugoročnije prognoze. Rezultati našeg istraživanja ukazuju da su bolesnici sa pothranjenošću definisanom NRS2002 indeksom češće imali progresiju bolesti unutar godinu dana. Literaturni podaci o uticaju pothranjenosti na prognozu LPB publikovani su još pre 40 godina [80]. Tada je pothranjenost bila definisana samo procentom gubitka u telesnoj težini. Navedeno je da gubitak u težini ima uticaja na TO, kao i preživljavanje, pogotovo kod bolesnika sa dobrim funkcionalnim stanjem prema ECOG-u u trenutku lečenja [80]. U ovoj studiji, analiza preživljavanja osoba sa LPB bez progresije bolesti pokazala je da pothranjeni bolesnici sa $ITM \leq 20,5 \text{ kg/m}^2$ imaju značajno kraće vreme do progresije u odnosu na one sa $ITM > 20,5 \text{ kg/m}^2$. Slični podaci, dobijeni su u studiji Parka i saradnika, u populaciji bolesnika sa DBKL [73]. Definisanjem pothranjenosti u našoj studiji prema druga dva indeksa, NRS 2002 i MNA, nije bilo značajnije razlike u vremenu do progresije bolesti između pothranjenih i nepothranjenih osoba sa LPB. Ovo može objasniti potrebu za prethodno pomenutom boljom definisanošću pothranjenosti. Brojna novija istraživanja ukazuju na prognostički značaj mišićne mase u malignitetima. Detaljni skrining i dijagnostika pothranjenosti koji je predložen od strane radne grupe i njegova buduća upotreba će pokazati njegov značaj [29].

Koncentracija 25(OH) vitamin D u serumu je u poslednje vreme izučavana kao faktor rizika za nastanak i kao prognostički faktor za mnoge malignitete. Saznanja o njegovoj aktivnosti u proliferaciji i diferencijaciji ćelija povezala su ga sa mnogim malignim bolestima. U okviru našeg istraživanja cilj je bio određivanje koncentracije 25(OH) vitamin D u serumu pred početak lečenja (do pet dana) u grupi bolesnika sa LPB. Studija Drake-a i saradnika iz 2010. godine među bolesnicima sa LPB pokazala je da postoji značajan stepen njegove insuficijencije koji ima uticaja na dužinu preživljavanja od primarne terapije do pojave komplikacije ili nekog događaja koji je ta terapija trebalo

da spreči (engl. *Event free survival (EFS)*) kod bolesnika sa DBKL i T ćelijskim limfomima [55]. Kao što je u uvodu napomenuto, 25(OH) vitamin D odražava ukupnu količinu vitamina D u serumu, njegova koncentracija je stabilna oko dve nedelje i služi kao parametar za procenu statusa vitamina D u organizmu. Vitamin D u formi 1,25(OH) vitamina D3 je nestabilan u serumu. Smatra se da ova forma u stvari predstavlja aktivnu formu tzv. hormon D, preko koje se osvaruju njegovi efekti. Bitno je napomenuti da postoji razlika u jedinicama za izražavanje koncentracije 25(OH) D u serumu u različitim studijama. Koncentraciju je moguće izraziti u nmol/L, što je i slučaj u našem istraživanju, kao i u ng/mL. Faktor konverzije nmol/L u ng/mL je 1/2,496. Prosečna vrednost 25(OH) D među našim ispitanicima sa LPB je bila 34,4 nmol/L (13,8 ng/ml), što je bilo značajno niže u odnosu na studiju Drake-a i saradnika [55]. Ovo se može objasniti i razlikom u metodologiji. Naime, u navedenoj studiji je određivanje 25(OH) vitamin D sprovedeno unutar 120 dana od dijagnoze bolesti, a u našem istraživanju rađeno unutar pet dana od započinjanja lečenja. Kod naših ispitanika maksimalna koncentracija 25(OH) D je bila 70,7 nmol/L, i nijedan bolesnik nije imao zvanično preporučenu normalnu vrednost ≥ 75 nmol/L [33].

Najniži nivo nađen je kod bolesnika sa FL (30,3; 95% CI 28,3-36,7 nmol/L), a najviši u grupi bolesnika sa HLL (40,9; 95% CI 35,4-46,3 nmol/L). I ove vrednosti su niže u odnosu na vrednosti publikovane u drugim istraživanjima. Velika studija sprovedena među 183 bolesnika sa FL, izvedena je iz velikih kohorti LYSA (engl. *Lymphoma Study association*) i SWOG (engl. *Southwest Oncology Group*): Ona je pokazala nisku prosečnu koncentraciju 25(OH) vitamin D kod ovih bolesnika (42,5 nmol/L vs 77,5 nmol/L, u obe SD \pm 26,5 nmol/L) [56]. Među bolesnicima sa HLL, koji prethodno nisu bili lečeni, prosečna koncentracija 25(OH) vitamin D je bila $66,5 \pm 23,3$ nmol/L [85], što je takođe nešto više nego u našoj grupi. I ova razlika može da bude posledica različitog metodološkog pristupa, jer su u ovu studiju uključeni bolesnici sa HLL koji nisu zahtevali lečenje, već su bili samo praćeni, a analizirano je i vreme do početka lečenja u odnosu na koncentraciju 25(OH) vitamin D u serumu. Studija Ng i saradnika kod osoba sa MM iz 2009. godine pokazala je da je medijana koncentracije

25(OH) vitamin D kod bolesnika sa ISS-3 bila najniža, i iznosila je 55 nmol/L (22 ng/mL), ali se značajno nije razlikovala od bolesnika sa ISS-1 68,75 nmol/L (27,5 ng/mL) i ISS-2 65 nmol/L (26 ng/mL) [54]. Za graničnu vrednost 25(OH) vitamin D u serumu uzeta je vrednost manja od 50 nmol/L (20 ng/mL), koju je imalo 24% bolesnika. Bolesnici koji su imali deficit 25(OH) vitamin D prema definisanom pragu, imali su i povišen CRP, serumski kreatinin, kao i nižu serumsku vrednost albumina. Ovi parametri doprinose lošoj prognozi bolesnika sa MM. U ovoj istoj studiji nije bila prisutna značajna učestalost osteoliza kod 25(OH) vitamin D deficitarnih bolesnika. Ovo se može objasniti činjenicom da je nivo ispoljavanja teškog deficita 25(OH) vitamin D u vidu osteoapsorpcije značajno niži od granice za definisanje deficita u ovoj studiji. U radu Bishoff-Ferrari i saradnika iz 2006. predložena je detaljnija evaluacija posledica deficita 25(OH) vitamina D, kao i preporučenih dnevnih doza [86]. Nađeno je da je preporučena vrednost 25(OH) vitamin D ≥ 75 nmol/L, jer se tada smanjuje rizik za smanjenje koštane gustine, učestalost pada sa frakturom kao i incidencija kolorektalnog karcinoma. U našoj studiji, prosečna koncentracija 25(OH) vitamina D kod bolesnika sa MM je bila 37,4 nmol/L, dok je čak 30% bolesnika imalo težak nedostatak 25(OH) vitamin D ≤ 25 nmol/L. Obzirom da se značajnije koštane promene dešavaju kada je koncentracija 25(OH) vitamina D manja od 20 nmol/L [30], bilo bi interesantno dodatno istražiti povezanost koštanih lezija bolesnika sa MM i nivoom 25(OH) vitamina D.

Podaci o 25(OH) vitamin D u HL su oskudni u dosada publikovanim radovima. Postoje radovi koji ukazuju da je učestalost pojave HL povezana sa većom izloženošću Sunčevima zracima [10], ali bez preciznijeg merenja koncentracije 25(OH) vitamin D. Rad novijeg datuma pokazuje da postoji značajno veća incidencija bolesnika sa HL, kao i mortalitet u zimskom periodu i u višim geografskim širinama [87], što se dovodi u vezu sa deficitom vitamina D. Naše istraživanje je jedno od prvih koje je objavilo rezultate vrednosti 25(OH) vitamin D kod bolesnika pre lečenja. Bolesnici sa HL su imali 25(OH) D prosečno 31,7 nmol/L, dok je čak 45% ispitanika bilo sa teškim deficitom ovog vitamina. S obzirom da nema detaljnije publikovanih radova o vrednostima 25(OH)

vitamin D kod bolesnika sa HL, tek će nam dalja istraživanja dozvoliti poređenje i utvrđivanje razlika.

Kao što je već napomenuto, u našem istraživanju težak deficit je definisan kao vrednost 25(OH) vitamin D manja od 25 nmol/L. Analizirajući učestalost bolesnika sa teškim stepenom deficita i karakteristika bolesnika nisu nađene značajnije razlike u odnosu na pol, starost, kao ni vrstu LPB. Klinički stadijum, prisustvo ekстранodalne bolesti, kao ni GIT infiltracija, takođe, nisu bili statistički značajni. Uprkos očekivanjima, učestalost bolesnika sa višim indeksom komorbiditeta, kao i povišenim LDH, nisu dali značajnu razliku.

Statistički značajno učestaliji procenat bolesnika sa teškim deficitom 25(OH) vitamina D nađen je u grupi bolesnika sa ECOG PS 2 u odnosu na grupu sa ECOG PS 0-1 ($p=0,012$). Ovo se može objasniti smanjenom mobilnošću ovih bolesnika što svakako utiče i na izlaganje Sunčevim zracima, kao i odabir hrane. Studija Draka i saradnika [55], kao i Arefa i saradnika [92], nije ispitivala uticaj razlike funkcionalnog stanja po ECOG u populaciji bolesnika sa LPB i odnos sa nivoom 25(OH) vitamin D u serumu.

Analizom razlika učestalosti teškog nedostatka 25(OH) vitamina D, kod potranjenih i nepotranjenih i gojaznih bolesnika prema ITM-u, nađeno je da je težak nedostatak učestaliji kod osoba sa $ITM \leq 20,5 \text{ kg/m}^2$ ili $> 30 \text{ kg/m}^2$. Kod potranjenih osoba sa LPB, definisanih na osnovu NRS 2002 i MNA upitniku, nije nađena značajnija razlika u učestalost osoba sa teškim deficitom 25(OH) vitamin D (NRS 2002 $p=0,08$, MNA $p=0,09$). Ovi rezultati slični su istraživanju Lagunova i saradnika [88]. Naime, u tom istraživanju, je nađeno da povećanjem ITM postoji smanjenje koncentracije 25(OH) vitamin D, kao i aktivnog metabolita 1,25(OH) vitamin D. Učestalost teškog deficita 25(OH) vitamina D nađena je kod osoba sa $ITM > 40 \text{ kg/m}^2$. Smatra se da je svaka treća žena i svaki drugi muškarac u ovoj grupi sa deficitom 25(OH) D. Istraživanje Graeder-a i saradnika, iz 2016. godine, koje ispituje koncentracije 25(OH) vitamin D i pothranjenosti određene NRS 2002 upitnikom kod heterogene grupe bolesnika, uključujući i onkološke bolesnike, potvrđuje da kod osoba sa $NRS 2002 \geq 3$ postoji 32,4% bolesnika sa teškim

deficitom 25(OH) vitamina D [89]. U našoj studiji je prag za definiciju NRS 2002 viši, odnosno odvajajući pothranjenu populaciju od populacije u riziku, te je učestalost 35,4% za $NRS\ 2002 \geq 4$. Možemo zaključiti da kod svih bolesnika sa pothranjenošću prema NRS 2002 skor treba sprovesti dalji skrining za određivanje vrednosti 25(OH) vitamina D u serumu.

Studija Boettgera i saradnika u 2018. godine, sprovedena nad gerijatrijskim bolesnicima, prosečne starosti 81 godinu, pokazala je da kod 96% ispitanika postoji deficit $25(OH) \leq 50$ nmol/L [89]. Nutritivni status bolesnika u toj studiji je procenjivan na osnovu MNA-SF i nije postojala značajnija zastupljenost bolesnika sa deficitom 25(OH) vitamin D kod pothranjenih osoba prema MNA-SFu [89]. Ni u našem istraživanju, pothranjene osobe sa LPB prema MNA-SF ≤ 11 , nisu imale značajniji učestalost osoba sa teškim deficitom 25(OH) vitamina D u odnosu na nepothranjene (MNA-SF > 12) ($p=0,09$). Ovi rezultati, mogu da sugerišu zaključiti da upitnik MNA-SF može da preceni pothranjenost, ali ipak nije dokazana statistička značajnost češćeg deficita 25(OH) vitamin D.

U našoj studiji dobijena je statistički značajna korelacija između vrednosti CRP-a i 25(OH) vitamin D u serumu, što je u skladu sa rezultatima drugih istraživanja [54, 91]. Naime, povećanje CRP povezano je sa sniženom koncentracijom 25(OH) vitamin D u serumu. Ovo je zabeleženo među bolesnicima sa inflamatornim bolestima i dislipidemijama, kao i među bolesnicima sa LPB [54,91]. Uloga uticaja CRP ispitivana je među bolesnicima sa DBKL [107]. U toj studiji se nivo od 15mg/L pokazao kao dobar prediktor preživljavanja. Dodavanjem na IPI pokazao je bolji model predikcije bolesnika sa lošijim preživljavanjem.

U našoj studiji analiziran je uticaj teškog nedostatka 25(OH) vitamina D na povoljan TO i utvrđeno je da je 54,5% bolesnika koji su imali nepovoljan TO (SD ili PD) imalo je težak nedostatak 25(OH) vitamin D. Ovaj rezultat odnosi se na sve ispitanike sa LPB i u skladu je sa rezultatima drugih studija [55, 92]. LPB su, kako je ranije naglašeno, heterogene po svom kliničkom toku. Step en odgovora na primenjenu HT i IHT je dosta

visok, ali se progresija bolesti unutar jedne godine smatra lošom za prognozu. Osobe sa LPB i teškim nedostatkom 25(OH) vitamin D u serumu pre lečenja nisu imale češću progresiju LPB unutar godinu dana u odnosu na osobe sa 25(OH) vitaminom D > 25nmol/L (p=0,055). Ovo se može objasniti time što je nešto manje od polovine bolesnika (70/153) imalo agresivni tip LPB. Takođe, u razmatranje nije uzet proliferativni indeks, Ki-67, kao ni drugi citogenetski markeri rane progresije bolesti.

Analiza preživljavanja bez progresije bolesti pokazala je značajno kraće preživljavanje kod osoba sa LPB i teškim deficitom 25(OH) vitamin D (43,33 vs. 34,05 meseci, Long Rank p=0,018, Breslow p=0,014), što je u skladu sa podacima iz literature [92].

Hickish i saradnici [93] i Ramagopalan i saradnici [94] ističu da je 25(OH) D steroidni prohormon sa antineoplastičnim svojstvima. Takođe, Pepper i saradnici [95] su pokazali da farmakološke doze 25(OH) vitamin D derivata, indukuju kaspaza zavisnu apoptozu ćelija B HLL *in vitro*. Veza između LPB i 25(OH) vitamin D uočena je od strane Bai i saradnika ukazuje da 25(OH) vitamin D povećava inhibiciju i smanjuje aktivaciju ciklin-ciklin zavisnih kinaznih kompleksa uz povišen nivo ciklin-zavisnih kinaznih inhibitora, Cip/Kip proteina P21 i P27 [96]. Za ove proteine je poznato da zaustavljaju ćeliju u G1/S fazi ćelijskog ciklusa, što je važno ne samo za regulaciju ćelijske proliferacije i diferencijacije, već i za široku varijabilnost drugih bioloških procesa [96]. U hematologiji je otkriće diferencijacione sposobnosti *all-trans* retionične kiseline (ATRA) donelo revoluciju u lečenju akutne promijelocitne leukemije [97]. Ovo otkriće je podržalo ideju o diferencijacionoj terapiji mijeloidnih maligniteta. Specifična preklinička na leukemijskim ćelijskim linijama pokazala su da vitamin D stimuliše diferencijaciju i apoptozu neoplastičnih mijeloblasta nalik onoj koju čini ATRA u akutnoj promijelocitnoj leukemiji, koja konvertuje zaustavljene mijeloblaste u dalju diferencijaciju do zrelih krvnih ćelija [97]. Sva ova predklinička ispitivanja mogu da objasne nalaze lošijeg odgovora na terapiju, češće progresije unutar godinu dana i kraćeg preživljavanja bez progresije LPB kod bolesnika sa teškim deficitom 25(OH) vitamina D.

Analizom svih varijabli uključenih u ovu studiju za predikciju TO pokazano je da su povišena LDH i težak deficit 25(OH) vitamina D statistički značajni prediktori TO. Njihova statistička značajnost zadržana je i u multivarijatnom modelu. Studija Honga i saradnika na 119 bolesnika sa DBKL lečenih R CHOP 21 pokazala je značaj samo inicijalne vrednosti LDH kao prognostičkog markera, što odgovara našim rezultatima [98]. Normalna LDH pre lečenja ima visoku negativnu prediktivnu vrednost - 98,3%. Određivanje LDH tokom lečenja, nema statističkog značaja za predikciju progresije ili relapsa kod bolesnika sa LPB. Ne smemo zaboraviti da vrednost LDH predstavlja jednu od parametara IPI važnih za NHL [4]. Uloga LDH u HL je takođe važna. Studija Garsija i saradnika je na 137 bolesnika sa HL utvrdila da je LDH jedan od najvažnijih parametara postizanja kompletne remisije i ukupnog preživljavanja koji je statistički značajan i u multivarijantnoj analizi [99]. U MM, takođe, LDH uz ostale parametre ISS i citogenetske parametre ulazi u R-ISS koji bolje određuje grupu bolesnika sa lošom prognozom [23]. Ostali ispitivani klinički parametri kao što su starost, pol, klinički stadijum bolesti u trenutku lečenja, opšte funkcionalno stanje, prisustvo ekстранodalne bolesti, komorbiditetni indeks, kao i pothranjenost ili poremećen ITM nisu bili od značaja za postizanje TO.

Kao značajni prediktori jednogodišnjeg preživljavanja osoba sa LPB prema rezultatima multivarijantne analize su bili: pol (RR 3,2; p=0,02), povišena LDH (RR 7,8; p<0,001), viši komorbiditetni indeks (RR 4,4; p=0,003), snižena koncentracija 25(OH) vitamin D \leq 25nmol/L (RR 4,1; p=0,007), i ECOG PS 2 (RR 2,7; p=0,03). Poređenjem sa literaturnim podacima, preživljavanje unutar godinu dana predstavlja značajan prediktor ukupnog preživljavanja bolesnika sa LPB [100]. Rezultati studije Maurera i saradnika, na 936 bolesnika, pokazali su da su bolesnici koji su imali progresiju LPB unutar godinu dana, imali značajno lošije ukupno preživljavanje u poređenju sa standardizovanom stopom mortaliteta u opštoj populaciji. Prema rezultatima ovog rada, progresija unutar godinu dana može biti dobar parametar za predikciju ukupnog preživljavanja kod bolesnika sa LPB lečenih imunohemioterapijom. Naši rezultati pokazuju da je za progresiju unutar godinu dana važan pol, što se može objasniti razlikama u

farmakokinetici rituksimaba između žena i muškaraca [101]. Prema radu Pfreunshuha i saradnika, klirens rituksimaba u starijoj populaciji žena je sporiji, te se duže održava viša koncentracija u serumu i ostvaruju se bolji efekti rituksimaba [102]. Razlika u preživljavanju bez događaja (EFS) i preživljavanju bez progresije bolesti (PFS) u ovom radu nije bila značajna među mlađim muškarcima i ženama, već je značajniji efekat u dužini preživljavanja nađen samo u starijoj populaciji. Utvrđeno je da je klirens rituksimaba kod starijih žena za 32% manji nego kod starijih muškaraca. Ova tvrdnja potvrđena je i u drugim studijama [102].

Komorbidityni indeks je takođe značajan za progresiju LPB unutar godinu dana (RR 5,02, 95%IP 1,77-14,24). Obzirom da se radi o prosečno starijoj populaciji koja oboleva od LPB, komorbidityni su značajno učestaliji. Oni svakako mogu da doprinesu povećanju toksičnosti terapije i utiču na bržu progresiju bolesti. Njihovo određivanje još uvek nije rutinsko u svakodnevnoj praksi. Takođe, ne postoje još uvek tačno preporučeni upitnici za njihovo određivanje. Postoje radovi koji ukazuju da je preživljavanje bolesnika sa DBKL i CCI ≥ 3 statistički značajno kraće, od bolesnika sa nižim komorbiditynim indeksom (50 vs. 136 meseci, $p < 0,001$) [103]. Antic i saradnici su pokazali značaj određivanja CCI kod bolesnika sa DBKL. Dodavanjem skora za CCI na IPI ili NCCN-IPI nađena je bolja predikcija prognostičkog modela što je bilo statistički značajno [70]. Studija nemačke studijske grupe za HLL nije pokazala razlike u preživljavanju bolesnika sa višim komorbiditynim indeksom prema CIRS-u [104]. Autori su ovu činjenicu objasnili selekcijom bolesnika, kao i primenjenim lečenjem. Naime, ova grupa bolesnika selektovana je pre primene imunohemioterapije. Studija španske grupe autora je pak potvrdila značaj visokog komorbiditynog indeksa prema CIRS-u kao loš prognostički faktor sa HR 2,2, $p < 0,001$ [105]. Modaliteti lečenja bolesnika sa HLL nisu bili ujednačeni, ali su se povišen komorbidityni indeks i TO pokazali kao statistički značajni za ukupno preživljavanje.

Prema rezultatima multivarijantne analize značajni nezavisni prediktori preživljavanja bez progresije bolesti su: pol (HR 2,2, $p = 0,02$), povišena LDH (HR 3,8, $p < 0,001$), CIRS skor ≥ 3 (HR 2,7, $p = 0,003$), kao i 25(OH) vitamin D ispod 25 nmol/L

(HR 2,8, p=0,004). Ovo se podudara sa dosadašnjim radovima u populaciji bolesnika sa LPB [54,55,92]. Najnoviji podaci o suplementaciji 25(OH) vitaminom D tokom lečenja bolesnika sa DBKL govore o značajnom poboljšanju preživljavanja bez progresije bolesti kod osoba kod kojih je normalizovan nivo 25(OH) D tokom lečenja [108].

Neophodna su dalja istraživanja u ovoj oblasti kojima bi se preciznije odredio značaj pothranjenosti i 25(OH) vitamina D kod osoba sa različitim tipovima LPB.

6. ZAKLJUČCI

1. Studijom je obuhvaćeno 153 osobe (69-45,1% žena i 89-54,9% muškaraca) sa LPB prosečne starosti $55,2 \pm 15,2$ godine.
2. Od 153 osobe sa LPB 45,8% činile su osobe sa DBKL, 13,1% FL, 13,7% HLL, 14,4% HL i 13,1% sa MM.
3. Oko trećina osoba sa LPB imala je I ili II klinički stadijum bolesti, druga trećina III, a treća trećina IV ili V.
4. Oko 2/3 osoba sa LPB bilo je prema ECOG skali funkcionalno sposobno i za lakši rad, svaki drugi je imao komorbiditetni indeks 3 i više prema CCI, a oko 174 komorbiditetni indeks 3 i više prema CIRS-u.
5. Svaka treća osoba sa LPB imala je CRP > 15 mg/L.
6. Među osobama sa LPB bilo je 10,5% pothranjenih prema ITM, 42,0% prema MNA, a 35,9% prema NRS 2002 upitniku.
7. Kod skoro svake pete osobe došlo je do gubitka TT pre lečenja za više od 10%.
8. Značajno pozitivna korelacija utvrđena je između skorova za NRS 2002 i MNA upitnika za procenu pothranjenosti, a skorovi ovih upitnika su značajno negativno korelirali sa ITM.
9. Pothranjene osobe sa LPB (prema NRS 2002 upitniku) su značajno češće imale lošije funkcionalno stanje prema ECOG skali (ECOG 2) u odnosu na nepothranjene.
10. Pothranjene osobe (prema NRS 2002) su statistički značajno češće imale veći komorbiditetni indeks prema CIRS-u nego nepothranjene osobe. Između posmatranih grupa nije bilo značajne razlike u odnosu na komorbiditetni indeks prema CIRS-u kada je stepen uhranjenosti procenjen prema MNA i ITM.

11. Kod pothranjenih osoba (prema NRS 2002) bilo je značajno više osoba sa infiltracijom GIT-a u odnosu na nepothranjene. Međutim, nepothranjeni prema MNA i ITM su bili značajno češće bez infiltracije GIT-a u odnosu na pothranjene.
12. Pothranjeni na osnovu NRS 2002 i MNA, su imali značajno češće ekstrapodularnu infiltraciju bolesti nego nepothranjeni.
13. Kompletna ili parcijalna remisija LPB posle hemio- ili imunohemioterapije postignuta je kod 88,5% osoba sa DBKL, 100% osoba FL, 90,5% osoba sa HLL, 77% osoba sa HL i 65% osoba sa MM.
14. Između pothranjenih i nepothranjenih osoba sa LPB nije bilo značajne razlike u odnosu na remisiju bolesti, bez obzira na način procene pothranjenosti (NRS 2002, MNA ili ITM).
15. Progresija bolesti unutar prve godine od lečenja bila je značajno češća kod pothranjenih nego kod nepothranjenih osoba, ali samo kada je pothranjenost procenjena na osnovu NRS 2002 upitnika.
16. Progresija LPB tokom celokupnog perioda praćenja istraživanja (medijana dužine istraživanja 38 meseci) je bila značajno češća kod pothranjenih nego nepothranjenih, kada je pothranjenost analizirana korišćenjem ITM.
17. Osobe sa LPB koje su imale izrazito težak nedostatak 25(OH) vitamina D su statistički značajno češće, u odnosu na osobe sa teškim nedostatkom i nedostatkom 25(OH) vitamin D, bile lošijeg funkcionalnog statusa prema ECOG skali (ECOG 2).
18. Osobe sa Hodgkinovim limfomom su imale najnižu prosečnu serumsku vrednost 25(OH) vitamina D u odnosu na osobe sa drugim tipom LPB, što je po prvi put publikovano u ovom istraživanju.
19. Pothranjeni su značajno češće imali izražen deficit vitamina D u odnosu na normalno uhranjene i gojazne, a normalno uhranjene i gojazni su značajno češće imali težak nedostatak i nedovoljan nivo vitamina D u odnosu na pothranjene.

20. Remisija LPB je bila značajno češća kod osoba sa nedostatkom nego kod osoba sa izrazito teškim nedostatkom vitamina D.
21. Progresija LPB je bila češća kod osoba sa izrazito teškim nedostatkom vitamina D nego kod osoba sa nedostatkom vitamina D, ali uočena razlika nije dostigla statističku značajnost.
22. Statističkom analizom preživljavanja bez progresije bolesti nađeno je da osobe sa izrazito teškim nedostatkom vitamina D u serumu pre lečenja imaju značajno kraće preživljavanje.
23. Prema rezultatima multivarijatne logističke regresione analize značajni nezavisni faktori dobrog TO kod osoba sa LPB su niže vrednosti LDH i više vrednosti vitamina D.
24. Značajni nezavisni prediktori jednogodišnjeg preživljavanja osoba sa LPB su pol, vrednost serumske LDH pre lečenja, funkcionalno stanje po ECOG- skali, CIRS skor ≥ 3 i vrednost vitamina D.

7. LITERATURA

1. Stojisavljević N., Marisavljević D. Pregled i klasifikacija limfoproliferativnih neoplazmi u Marisavljević D. i Mihaljević B. *Klinička hematologija* 2014;486-91.
2. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016;127(20):2375-90.
3. Chihara D, Nastoupil LJ, Williams JN, et al. New insights into the epidemiology of non-Hodgkin lymphoma and implications for therapy. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2015; 15(5):531-44.
4. Surveillance, Epidemiology, and End Results(SEER) Program. National Cancer Institute, DCCPS, Cancer Statistics Branch 2011; Available from: www.seer.cancer.gov [updated based on the November 2010 submission]
5. Kamper-Jorgensen M, Rostgaard K, Glaser SL, et al. Cigarette smoking and risk of Hodgkin lymphoma and its subtypes: a pooled analysis from the International Lymphoma Epidemiology Consortium (InterLymph). *AnnOncol.*2013; 24(9):2245-55.
6. Kricker A, Armstrong BK, Hughes AM, et al. Personal sun exposure and risk of non Hodgkin lymphoma: a pooled analysis from the Interlymph Consortium. *Int J Cancer.* 2008; 122(1):144-54.
7. Slager SL, Benavente Y, Blair A, et al. Medical History, Lifestyle, Family History, and Occupational Risk Factors for Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma: The InterLymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project. *Journal of the National Cancer Institute. Monographs.* 2014; 2014(48):41-51.
8. Linet MS, Vajdic CM, Morton LM, et al. Medical History, Lifestyle, Family History, and Occupational Risk Factors for Follicular Lymphoma: The InterLymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project. *Journal of the National Cancer Institute. Monographs.* 2014; 2014(48):26-40.
9. Todorović M, Anđelić B, Mihaljević B. Hoćkinov limfom. U:Marisavljević D. i Mihaljević B. *Klinička hematologija* 2014;596-603.

10. Maggioncalda A, Malik N, Shenoy P, et al. Clinical, Molecular, and Environmental Risk Factors for Hodgkin Lymphoma. *Adv Hematol.* 2011;2011:736261.
11. Mihaljević B, Antić D, Denčić Fekete M. Hronična limfocitna leukemija/limfom malih limfocita. U: Marisavljević D. i Mihaljević B. *Klinička hematologija* 2014; 535-43.
12. Bila J, Mihaljević B. Multipli mijelom. U Marisavljević D. i Mihaljević B. *Klinička hematologija* 2014;564-79.
13. Sergentanis TN, Zagouri F, Tsilimidos G, et al. Risk factors for multiple myeloma: A systematic review of meta-analyses. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2015;15:e561-3.
14. Grogan TM. Immunohistochemistry of lymphomas. U: Canellos G, Lister TA, Sclar J, urednici. *The Lymphomas*. W.B. Saunders: London, 1998;129-50.
15. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol.* 2014;32(27):3059-68.
16. Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, et al. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. *Cancer Res.* 1971;31(11):1860-1.
17. Sehn L, Berry B, Chhanabhai M, et al. The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood* 2007;109(5):1857-61.
18. Rosenberg SA. Validity of Ann Arbor staging classification for the non-Hodgkin lymphomas. *Cancer Treat Rep* 1977;61:1023-7.
19. Oken MM., Creech RH., Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *American Journal of Clinical Oncology.* 1982;5(6):649-55.

20. Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature* 2000;403(6769):503-11.
21. Rosenwald A, Wright G, Chan WC, et al. The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002;346(25):1937-47.
22. Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. *N Engl J Med*. 1998;339:1506-14.
23. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol* 2015;33:2863-9.
24. Pressoir M, Desne S, Berchery D, et al. Prevalence, risk factors and clinical implications of malnutrition in French Comprehensive Cancer Centres. *Brit J Can* 2010;102:966-71.
25. Baldwin C, Spiro A, Ahern R, Emery PW. Oral nutritional interventions in malnourished patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2012;104(5):371-85.
26. Kondrup J, Alisson JSP, Elia YM, et al. ESPEN Guidelines for Nutrition Screening 2002. *Corr Clinical Nutrition* 2003;22(4):415-21.
27. Bozzetti F, Mariani L, Salvatore LV, et al.. The nutritional risk in oncology: a study of 1,453 cancer outpatients. *Support Care Cancer* 2012;20:1919-28.
28. Kaiser MJ, Bauer JM, Ramsch C, et al. Validation of the Mini Nutritional Assessment short-form (MNA®-SF): A practical tool for identification of nutritional status. *J Nutr Health Aging* 2009;13:782-8.
29. Cederholm T, Jensen GL, Correia MITD, et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition - A consensus report from the global clinical nutrition community. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2019;10(1):207-17.

30. Smith JL, Gropper SA, Groff J. Vitamin D . U: Advanced nutrition and human metabolism. Belmont: Wadsworth Cengage Learning, 2009;392-400.
31. Norman A, Ishizuka S, Okamura W. Ligands for the vitamin D endocrine system: Different shapes function as agonists and antagonists for genomic and rapid response receptors or as a ligand for the plasma vitamin D binding protein. *J Steroid Biochem Molec Biol* 2001;76:49-59.
32. Norman A, Bishop J, Bula C, et al. Molecular tools for study of genomic and rapid signal transduction responses initiated by $1\alpha,25(\text{OH})_2$ -vitamin D₃. *Steroids* 2002; 67:457-66.
33. de Paula FJA, Rosen CJ. Vitamin D safety and requirements. *Arch Biochem Biophys.* 2012; 523(1): 64-72.
34. Lai JKC, Lucas RM, Clements MS, et al. Assessing vitamin D status: pitfalls for the unwary. *Mol Nutr Food Res.* 2010; 54:1062-71.
35. Bjelakovic G, Gluud LL, Nikolova D, et al. Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011; 7:CD007470.
36. Zittermann A. Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence? *Br J Nutr.* 2003;89:552-72.
37. Amrein K, Venkatesh B. Vitamin D and the critically ill patient. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2012;15:188-93.
38. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:53-8.
39. Venkatesh B, Davidson B, Robinson K, et al. Do random estimations of vitamin D₃ and parathyroid hormone reflect the 24-h profile in the critically ill? *Intensive Care Med.* 2012;38:177-9.

40. Cashman KD, Kiely M. Towards prevention of vitamin D deficiency and beyond: knowledge gaps and research needs in vitamin D nutrition and public health. *Br J Nutr.* 2011;106:1617-27.
41. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:1911-30.
42. Durazo-Arvizu RA, Dawson-Hughes B, Sempos CT, et al. Three-phase model harmonizes estimates of the maximal suppression of parathyroid hormone by 25-hydroxyvitamin D in persons 65 years of age and older. *J Nutr.* 2010;140:595-9.
43. Heaney RP, Holick MF. Why the IOM recommendations for vitamin D are deficient. *J Bone Miner Res.* 2011;26:455-7.
44. Holick MF. Vitamin D: a millenium perspective. *J Cell Biochem.* 2003;88:296-307.
45. Kulie T, Groff A, Redmer J, et al. Vitamin D: an evidence-based review. *J Am Board Fam Med.* 2009;22:698-706.
46. Bikle D. Nonclassic actions of vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;94(1):26-34.
47. Gombart A. The vitamin D–antimicrobial peptide pathway and its role in protection against infection. *Future Microbiol.* 2009;4:1151.
48. Chen X, Zou X, Qi G, et al. Roles and Mechanisms of Human Cathelicidin LL-37 in Cancer. *Cell Physiol Biochem* 2018;47:1060-73.
49. Gorham ED, Garland CF, Garland FC, et al: Vitamin D and prevention of colorectal cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005;97:179-94.
50. Chen P, Hu P, Xie D, et al. Meta-analysis of vitamin D, calcium and the prevention of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010;121:469-77.
51. Kelly JL, Friedberg JW, Calvi LM, et al. Vitamin D and non-Hodgkin lymphoma risk in adults: A review. *Cancer Invest* 2009;27:942-51.
52. Kricker A, Armstrong BK, Hughes AM, et al. Personal sun exposure and risk of non Hodgkin lymphoma: A pooled analysis from the Interlymph Consortium. *Int J Cancer* 2008;122:144-54.

53. Ng K, Meyerhardt JA, Wu K, et al. Circulating 25-hydroxyvitamin d levels and survival in patients with colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:2984-91.
54. Ng AC, Kumar SK, Rajkumar SV, et al. Impact of vitamin D deficiency on the clinical presentation and prognosis of patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Am J Hematol* 2009;84:397-400.
55. Drake M, Maurer M, Link BK, et al. Vitamin D Insufficiency and Prognosis in Non-Hodgkin's Lymphoma *J Clin Oncol* 2010;28:4191-8.
56. Kelly J, SallesG, Goldman B, al. Low Serum Vitamin D Levels Are Associated With Inferior Survival in Follicular Lymphoma: A Prospective Evaluation in SWOG and LYSA Studies. *J Clin Oncol* 2015;33(13):1482-90.
57. Bittenbring JT, Neumann F, Altmann B, et al. Vitamin D Deficiency Impairs Rituximab-Mediated Cellular Cytotoxicity and Outcome of Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With but Not Without Rituximab. *JCO* 2014;32(29):3242-8.
58. Roth HJ, Schmidt-Gayk H, Weber H, al. Accuracy and clinical implications of seven 25-hydroxyvitamin D methods compared with liquid chromatography-tandem mass spectrometry as a reference. *Ann Clin Biochem* 2008;45(2):153-9.
59. Linn BS, Linn MW, Gurel L. Cumulative illness rating scale. *J Am Geriatr Soc.* 1968;16:622-6.
60. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40(5):373.
61. Dreyling M, Ghielmini M, Rule S, et al. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2016;5:83-90.

62. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2015;26(5):78-84.
63. Coiffier B, Gisselbrecht C, Vose JM et al. Prognostic factors in aggressive malignant lymphomas: description and validation of a prognostic index that could identify patients requiring a more intensive therapy. The Groupe d'Etudes des Lymphomes Aggressifs. *J Clin Oncol* 1991;9:211-9.
64. Hongzhen Du, Bingbing Liu, Ying Xie, et al. Comparison of different methods for nutrition assessment in patients with tumors. *Oncology Letters* 2017;14:165-70.
65. Park S, Hong J, Hwang I, et al. Comprehensive geriatric assessment in elderly patients with newly diagnosed aggressive non-Hodgkin lymphoma treated with multi-agent chemotherapy. *J Geriatr Oncol.* 2015;6(6):470-8.
66. Myoung-Ha B, Young-Ran H. Evaluation of the efficacy of nutritional screening tools to predict malnutrition in the elderly at a geriatric care hospital. *Nutrition Research and Practice* 2015;9(6):637-643.
67. Maddox J. Predicting Early Mortality in Diffuse Large B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma *Blood* 2016;128:5411.
68. Zhou Z, Sehn LH, Rademaker AW, et al. An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. *Blood* 2014;123(6):837-42.
69. Terret C, Albrand G, Rainfray M, et al. Impact of comorbidities on the treatment of non-Hodgkin's lymphoma: a systematic review, *Expert Review of Hematology* 2015; 8(3):329-41.
70. Antic D, Jelicic J, Trajkovic G, et al. Is it possible to improve prognostic value of NCCN-IPI in patients with diffuse large B cell lymphoma? The prognostic significance of comorbidities. *Ann Hematol.* 2018;97(2):267-76.

71. Bila J, Jelacic J, Đurasinovic V, et al. Prognostic Effect of Comorbidity Indices in Elderly Patients With Multiple Myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2015;15(7):416-9.
72. Lee JH, Oh SJ, Lee HS, et al. Pretreatment Nutritional Status and Cardiovascular Risk Factors Affect Survival of Diffuse Large B-Cell Lymphoma Patients Treated with Immunochemotherapy. *Blood* 2017;130:2856.
73. Park S, Han B, Cho JW, et al. Effect of nutritional status on survival outcome of diffuse large B-cell lymphoma patients treated with rituximab-CHOP. *Nutr Cancer*. 2014;66(2):225-33.
74. Silva FR, de Oliveira MG, Souza AS, et al. Factors associated with malnutrition in hospitalized cancer patients: a cross-sectional study. *Nutr J*. 2015;14:123.
75. <https://tradingeconomics.com/serbia/smoking-prevalence-males-percent-of-adults-wb-data.html>, pristupljeno 10.01.2019.
76. Mathas S, Hartmann S, Küppers R. Hodgkin lymphoma: Pathology and biology. *Semin Hematol* 2016;53(3):139-47.
77. Kim HS, Lee JY, Lim SH, et al. Patient-Generated Subjective Global Assessment as a prognosis tool in patients with multiple myeloma. *Nutrition*. 2017;36:67-71.
78. Aapro M, Arends J, Bozzeti F, et al. Early recognition of malnutrition and cachexia in the cancer patient: a position paper of a European School of Oncology Task Force. *Annals of Oncology* 2014; 25(8):1492-9.
79. Dewys WD, Begg C, Lavin PT. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. *Am J Med* 1980;69: 491-7.
80. Wilson WH, Sin-Ho J, Pitcher BN, et al. Phase III randomized study of R-CHOP versus DA-EPOCH-R and molecular analysis of untreated diffuse large B-cell lymphoma: CALGB/Alliance 50303. Presented at the 58th American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting. 2016; San Diego, CA. Abstract 469.
81. Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M, et al. Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone:

results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2005;106(12):3725-32.

82. Chavez JFV, Mendoza RER, Llerena KMA, et al. Cyclophosphamide, thalidomide and dexamethasone (CTD) as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma patients. *Journal of Clinical Oncology* 2016;34(15):8051.
83. Tam CS, O'Brien S, Wierda W, et al. Long-term results of the fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab regimen as initial therapy of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2008;112(4):975-80.
84. Viviani S, Zinzani PL, Rambaldi A, et al. ABVD versus BEACOPP for Hodgkin's Lymphoma When High-Dose Salvage Is Planned. *N Engl J Med* 2011;365:203-12.
85. Shanafelt T, Drake M, Maurer M, et al. Vitamin D insufficiency and prognosis in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2011;117(5):1492-8.
86. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, et al. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 2006;84:18–28.
87. Borchmann S, Muller H, Engert A. Hodgkin Lymphoma has a seasonal pattern of incidence and mortality that depends on latitude. *Sci Rep.* 2017;7:14903.
88. Lagunova Z, Porojnicu AC, Lindberg F, et al. The Dependency of Vitamin D Status on Body Mass Index, Gender, Age and Season. *Anticancer Res* 2009 ;29(9):3713-20.
89. Graedel L, Merker MB, Felder S, et al. Vitamin D Deficiency Strongly Predicts Adverse Medical Outcome Across Different Medical Inpatient Populations. *Medicine* 2016;95(19):3533.
90. Boettger SF, Angersbach B, Klimek CN, et al. Prevalence and predictors of vitamin D deficiency in frail older hospitalized patients. *BMC Geriatrics* 2018; 18:219.
91. de Oliveira C, Biddulph JP, Hirani V, et al. Vitamin D and inflammatory markers: cross-sectional analyses using data from the English Longitudinal Study of Ageing (ELSA) *J Nutr Sci* 2017 ;6:e1.

92. Aref S, Ibrahim L, Azmy E. Prognostic significance of serum 25-hydroxy vitamin D [25(OH) D] in lymphoid malignancies. *Hematology* 2013;18(1):20-5.
93. Hickish T, Cunningham D, Colston K. The effect of 1, 25-dihydroxyvitamin D3 on lymphoma cell lines and expression of vitamin D receptor in lymphoma. *Br J Cancer* 1993;68:668-72.
94. Ramagopalan SV, Heger A, Berlanga AJ. ChIP-seq defined genome-wide map of vitamin D receptor binding: associations with disease. *Genome Res* 2010;20:1352-60.
95. Pepper C, Thomas A, Hoy T, et al. The vitamin D3 analog EB1089 induces apoptosis via a p53-independent mechanism involving p38 MAP kinase activation and suppression of ERK activity in B-cell chronic lymphocytic leukemia cells in vitro. *Blood* 2003;101:2454-60.
96. Bai M. Low expression of p27 protein combined with altered p53 and Rb/p16 expression status is associated with increased expression of cyclin A and cyclin B1 in diffuse large B-cell lymphomas. *Mod Pathol* 2001;14:1105-13.
97. Hall A, Juckett MB. The Role of Vitamin D in Hematologic Disease and Stem Cell Transplantation. *Nutrients* 2013;5:2206-21.
98. Bunce CM, Brown G, Hewison M. Vitamin D and hematopoiesis. *Trends Endocrinol Metab* 1997;8:245-51.
99. Hong J, Yoon HH, Ahn HK, et al. Prognostic role of serum lactate dehydrogenase beyond initial diagnosis: a retrospective analysis of patients with diffuse large B cell lymphoma. *Acta Haematol* 2013;130(4):305-11.
100. García R, Hernández JM, Caballero MD, et al. Serum lactate dehydrogenase level as a prognostic factor in Hodgkin's disease. *Br J Cancer*. 1993; 68(6):1227-31.
101. Maurer MJ, Ghesquières H, Jais JP, et al. Event-Free Survival at 12 Months (EFS12) from Diagnosis Is a Robust Endpoint for Disease-Related Survival in Patients with Follicular Lymphoma in the Immunochemotherapy Era. *J Clin Oncol* 2014;32(10):1066-73.

102. Pfreundschuh M, Muller C, Zeynalova S, et al. Suboptimal dosing of rituximab in male and female patients with DLBCL. *Blood* 2014 Jan 30;123(5):640-6.
103. Carella AM, de Souza CA, Luminari S, et al. Prognostic role of gender in diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab containing regimens: a Fondazione Italiana Linfomi/Grupo de Estudos em Moléculas Onco-Hematológicas retrospective study. *Leuk Lymphoma* 2013;54(1):53-7.
104. Saygin C, Jia X, Hili B, et al. Impact of comorbidities on outcomes of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *AJH* 2017;92(10):989-96.
105. Goede V, Bahlo J, Chataline V, et al. Evaluation of geriatric assessment in patients with chronic lymphocytic leukemia: Results of the CLL9 trial of the German CLL study group. *Leukemia and Lymphoma* 2016;57(4):789-96.
106. Baumann T, Delgado J, Santacruz R, et al. Chronic lymphocytic leukemia in the elderly: clinico-biological features, outcomes, and proposal of a prognostic model. *Haematologica* 2014;99:1599–1604.
107. Troppan KT, Schlick K, Deutsch A, et al. C-reactive protein level is a prognostic indicator for survival and improves the predictive ability of the R-IPI score in diffuse large B-cell lymphoma patients. *Br J Cancer* 2014;111(1):55-60.
108. Hohaus S, Tisi MC, Bellesi S, et al. Vitamin D deficiency and supplementation in patients with aggressive B-cell lymphomas treated with immunochemotherapy. *Cancer Med* 2017;7(1):270-81.
109. Nuttall FQ. Body Mass Index: Obesity, BMI, and Health: A Critical Review. *Nutr Today* 2015;50(3):117-28.

Prilog 1

Skrining nutritivnog statusa bolesnika- engl. *Nutritional Risk screening 2002- NRS 2002*

Tablica 1. Inicijalni skrining

1.	Da li je ITM < 20.5?	Da	Ne
2.	Da li je bolesnik gubio na težini u poslednja tri meseca?	Da	Ne
3.	Da li bolesnik imao smanjeni unos hrane u toku poslednje nedelje?	Da	Ne
4.	Da li je teško bolestan? (npr. Na intenzivnoj terapiji)	Da	Ne

Da: Ukoliko je odgovor „da“ na bilo koje pitanje onda treba ići na tablicu 2.

Ne: Ako je odgovor „ne“ na sva pitanja onda uraditi reskrinig za nedelju dana. Ako je npr.bolesnik planiran za veliku operaciju preventivni nutritivni plan se razmatra u cilju prevencije udruženog rizika.

Tablica 2. Finalni skrining

narušenost nutritivni status		Teška bolest (povećane potrebe)	
Nedostaje Skor 0	Normalan nutritivni status	Nedostaje Skor 0	Normalne nutritivne potrebe
Blag Skor 1	Gubitak u tt>5% za tri meseca unosa hrane 50-75% normalnih potreba u „proceeding“ nedelji	Blag Skor 1	Prelom kuka,hron.bol.sa akutnim komplikacijama, ciroza, HOBP, hronična hemodijaliza, dijabetes, onkologija
Umereni Skor 2	Gubitak u tt>5% za dva meseca ili ITM 18,5-20,5+ narušeno opše stanje ili unos hrane 25-60% normalnih potreba u tekućoj nedelji	Umereni Skor 2	Opsežna abdominalna hirurgija,CVI, teška pneumonija, hematološki malignitet
Teško Skor 3	Gubitak u tt>5% za 1 mesec (>za 3 meseca) ili ITM<18,5 uz narušeno opšte stanje ili unos hrane 0-25% normalnih potreba u tekućoj nedelji	Teško Skor 3	Povreda glave, tranaplantacija koštane srži,bolesnik u intenzivnoj nezi
Skor:	+	Skor:	=Total skor
Godine:	≥70g dodati 1 na totalni skor	= „age-	adjusted“ total skor
Skor≥3	pacijent je nutritivnom riziku, ponovni skrining za nedelju dana		
Skor≥4	načiniti nutritivni plan		
Skor<3:	Nedeljni reskrining. ako je bolesnik u planu za operaciju, raymatra se nutritivni plan u cilju prevencije rizika		

ITM- indeks telesne mase, TT- telesna težina

A	Kako se izjašnjava po pitanju apetita u poslednja tri meseca gubitak apetita, digestivne tegobe ili problemi sa žvakanjem?
	0= težak gubitak apetita 1= umereni gubitak apetita 2= bez gubitka apetita
B	Gubitak u telesnoj težni (tt) tokom poslednjeg meseca?
	0= gubitak u tt više od 3kg 1= nije mu poznato 2= gubitak u tt 1-3kg 3= nema gubitka u tt
C	Pokretljivost?
	0= pretežno leži ili sedi 1= ustaje iz kreveta ali ne ide napolje 2= izlazi napolje
D	Pretrpeo je fizički sters ili akutnu bolest u poslednja tri meseca?
	0=da 1=ne
E	Neuropsihološki problemi?
	0=teška demencija ili depresija 1= umerena depresija

2= bez psiholoških problema	
F	<p>Indeks telesne mase (kg/m²)</p> <p style="text-align: center;">0= ITM manje od 19</p> <p style="text-align: center;">1= ITM 19-21</p> <p style="text-align: center;">2=ITM 21-23</p> <p style="text-align: center;">3=ITM 23 i više</p>
Skrinig skor maksimalno 14 poena	
12 poena i više praćenje	normaln, nije u riziku i ne zahteva dalje
11 poena i manje	potencijalna malnutricija, nastaviti praćenje

Prilog 3

Skala ocene kumulativnog komorbiditeta - CIRIS (Cumulative Illness Rating Scale)

Srce	0	bez oboljenja
	1	IM pre više od 5 god; povremene epizode angine pectoris za koje se primenjuju lekovi po potrebi.
	2	medikamentozno kompenzovana hronična srčana insuficijencija; svakodnevna upotreba lekova za a. pectoris; hipertrofija leve komore; blok grane; svakodnevna upotreba antiaritmika
	3	IM pre manje od 5 god.; loš nalaz testa opterećenja, stanje nakon PCI ili ugradnje koronarnog bypass-a
	4	ograničenost u obavljanju aktivnosti kao posledica srčanog oboljenja (nestabilne angine ili dekompenzovane srčane insuficijencije)
Krvni sudovi	0	bez oboljenja
	1	hipertenzija kompenzovana higijensko dijetetskim režimom; holesterol >200 mg/dl
	2	svakodnevna upotreba antihipertenziva, jedna tegoba kao posledica ateroskleroze (angina pectoris, intermitentne klaudikacije, šumovi, amaurosis fugax, odsustvo pedalnih pulseva); aneurizma abdominalne aorte < 4 cm
	3	dve i više tegoba kao posledica ateroskleroze
	4	prethodna operacija zbog vaskularnog oboljenja; aneurizma abdominalne aorte > 4 cm
Hematopoezni organi	0	bez oboljenja
	1	vrednost hemoglobina za žene 100-120 g/L i za muškarce 120-140 g/L; anemija hronične bolesti
	2	vrednost hemoglobina za žene 80-100 g/L i za muškarce 100-120 g/L; anemija usled deficita Fe, vit. B12, folata, hronične bubrežne insuficijencije; broj leukocita od 2 do 4 x10 ⁹ /L
	3	vrednost hemoglobina za žene < 80 g/L i za muškarce < 100 g/L; broj leukocita < 2x10 ⁹ /L
	4	leukemija ili limfom
Respiratorni sistem (ispod	0	bez oboljenja
	1	rekurentne epizode akutnog bronhitisa; astma na inhalatornoj terapiji po potrebi; pušenje od 10 do 20 kutija

nivoa larinksa)		cigareta godišnje.
	2	rendgenski dokazi o HOBP-u; svakodnevna upotreba teofilina ili inhalatorne terapije; dva ili više puta lečeni od pneumonije u poslednjih pet godina; pušenje 20-40 kutija cigareta godišnje.
	3	ograničeno kretanje kao posledica smanjenja respiratornog kapaciteta; neophodna per oralna terapija steroidima zbog bolesti pluća; pušenje > 40 kutija cigareta godišnje
	4	zahteva terapiju kiseonikom; najmanje jedna epizoda respiratorne insuficijencije koja zahteva pomoćnu ventilaciju; bilo koji karcinom pluća.
Oči, uši, nos, ždrelo, larinks	0	bez oboljenja
	1	neophodna korekcija vida (na optotipu vidi najmanji simbol na udaljenosti od 3 m, a osoba očuvanog vida na 6 m udaljenosti); hronični sinusitis; blagi gubitak sluha
	2	neophodna korekcija vida (na optotipu vidi najmanji simbol na udaljenosti od 1,5 m, a osoba očuvanog vida na 6 m); otežano čita tekst u novinama; zahteva terapiju za oslabljen sluh; hronične tegobe vezane sa nos i sinuse koje zahtevaju medikamentozni tretman; neophodna upotreba lekova za vrtoglavicu
	3	Nepotpuno slepilo (potrebna je pratnja pri kretanju); nesposobnost čitanja teksta u novinama; konverzacija otežana i pored terapije oštećenog sluha;
	4	Funkcionalno slepilo; funkcionalna gluvoća; laringektomija; zahteva hirurško lečenje vrtoglavice
Gornje partije GIT-a (jednjak, želudac, duodenum)	0	bez oboljenja
	1	hijatus hernija; gorušica koja zahteva lekove po potrebi
	2	svakodnevna upotreba H2 blokatora ili antacida; ulkus želuca ili duodenuma u prethodnih 5 godina
	3	trenutno prisutan ulkus želuca ili duodenuma; pozitivan test na okultno krvarenje; bilo koji poremećaj gutanja ili disfagija
	4	karcinom želuca; podatak o perforaciji ulkusa u LA; melena ili hematohezija porekla gornjih partija GIT-a
Donje partije GIT-a (creva i hernije)	0	bez oboljenja
	1	opstipacija koja se po potrebi leči medikamentozno; hemoroidi; operacija hernije
	2	svakodnevna upotreba osmotskih laksativa i laksativa koji povećavaju zapreminu creva i omekšivača stolice; divertikuloza; nelečena hernija
	3	Impakcija creva u poslednjih godinu dana; Svakodnevna upotreba nadražajnih laksativa ili klizmi;

	4	hematohezija porekla donjih partija GIT-a; divertikulitis; opstrukcija creva u LA; karcinom creva
Jetra (uključujući hepatične i pankreatične puteve)	0	bez oboljenja
	1	pankreatitis pre više od 5 godina; holecistektomija u LA
	2	blago povišeni parametri hepatograma (do 150% referentnih vrednosti); hepatitis u prethodnih pet godina; holelitijaza; svakodnevno korišćenje alkohola u prethodnih pet godina
	3	povišen bilirubin (ukupni 34.2 $\mu\text{mol/L}$); povišeni parametri hepatograma (> 150% referentnih vrednosti); upotreba suplemenata pankreatičnih enzima za varenje
	4	bilijarna opstrukcija; bilo koji hepatobilijarni karcinom; holecistitis; pankreatitis; akutni hepatitis
Bubrezi	0	bez oboljenja
	1	epizoda renalne kolike sa pasažom kalkuloza; asimptomatska kalkuloza; pijelonefritis u prethodnih 5 god.
	2	vrednost kreatinin u serumu između 132.6 i 265.2 $\mu\text{mol/L}$ bez upotrebe diuretskog ili antihipertenzivnog leka.
	3	vrednost kreatinina u serumu > 265.2 $\mu\text{mol/L}$ ili serumski kreatinin > 132.6 $\mu\text{mol/L}$ u kombinaciji sa sa diuretskom, antihipertenzivnom ili bikarbonatnom terapijom; aktuelni pijelonefritis.
	4	dijaliza; karcinom bubrega
Genitourinarni sistem	0	bez oboljenja
	1	stres inkontinencija; histerektomija; BHP bez urinarnih tegoba
	2	patološki nalaz Papanikolau testa; učestale urinarne infekcije (3 i više za godinu dana); urinarna inkontinencija (sve sem stres inkontinencije) kod žena; BHP sa urgencijom i učestalim mokrenjem; aktuelna urinarna infekcija; sprovedena neka od drenažnih procedura; stanje nakon transuretralne resekcije prostate
	3	karcinom prostate in situ; vaginalno krvarenje ; karcinom grlića materice in situ; hematurija; stanje nakon urosepse u prethodnih godinu dana.
	4	akutno nastala retencija urina; bilo koji genitourinarni karcinom izuzev već navedenih.
Muskuloskeletni sistem i koža	0	bez oboljenja
	1	upotreba lekova za artritis po potrebi ili ima blago ograničenje u sprovođenju dnevnih aktivnosti usled oboljenja zglobova; odstranjen nemelanomski karcinom kože; kožna infekcija koje zahtevaja antibiotiku terapiju u toku prethodnih godinu dana.
	2	svakodnevna upotreba lekova ili pomoćnih sredstava protiv

		artritis; umereno ograničenje u sprovođenju dnevnih aktivnosti usled oboljenja zglobova; svakodnevna upotreba lekova za za neko hronično oboljenje kože; melanom bez metastaza.
	3	značajno ograničenje u sprovođenju dnevnih aktivnosti usled oboljenja zglobova; uporeba kortikosteroida zbog oboljenja zglobova; kompresivne frakture pršljenjskih tela usled osteoporoze.
	4	upotreba invalidskih kolica; značajni deformiteti zglobova ili nefunkcionalnost istih; osteomijelitis; karcinomi mišića i kostiju; melanoma sa metastazama.
Nervni sistem	0	bez oboljenja
	1	učestale glavobolje koje zahtevaju medikamentoznu terapiju bez uticaja na svakodnevne aktivnosti; tranzitorni ishemični atak (makar jedna epizoda TIA-e).
	2	hronične glavobolje koje zahtevaju svakodnevnu upotrebu lekova ili glavobolje koje ometaju svakodnevne aktivnosti ; stanje nakon CVI bez značajnih posledica; srednje teške neurodegenerativne bolesti (Parkinsonova, MS, ALS, itd.)
	3	Stanje nakon CVI sa umerenim zaostalim disfunkcionalnostima; bilo koja CNS neurohirurška intervencija; srednje teške neurodegenerativna bolest.
	4	Stanje nakon CVI sa posledičnom hemiparezom ili afazijom; teška neurodegenerativna bolest
Endokrini sistem, bolesti metabolizma i oboljenja dojke (uključujući sistemske infekcije i trovanja)	0	bez oboljenja
	1	Diabetes mellitus korigovan higijensko dijetetskim režimom; gojaznost sa BMI > 30;supstitucija tiroidnim hormonima
	2	Diabetes mellitus na insulinskoj terapiji ili oralnim antidijabeticima; fibrocistična bolest dojki
	3	bilo koji elektrolitni disbalans koji je zahtevao hospitalno lečenje; gojaznost sa BMI > 45
	4	loše kontrolisani diabetes mellitus ili dijabetesna koma u prethodnoj godini; supstituciona terapija hormonima nadbubrežne žlezde; karcinom štitne, nadbubrežne žlezde ili karcinom dojke
Psihijatrijske bolesti	0	Bez psihijatrijskih tegoba trenutno, ili u prošlosti.
	1	Lakše psihijatrijsko stanje trenutno ili u prošlosti. Specifično: prethodno ambulantno psihijatrijsko lečenje u toku kriznog stanja/ambulantnog lečenja depresije >10 godina unazad; aktuelna upotreba anksiolitika za epizodičnu anksioznost (povremena upotreba)/ blaga početna demencija (MMS > 25 <28).

	2	Depresija major u proteklih 10 godina (lečena ili ne); umerena demencija (MMS 20-25); bilo koja prethodna psihijatrijska hospitalizacija; psihotična epizoda zloupotrebe supstanci pre više od 10 godina.
	3	Ispunjava kriterijume DSM III-R za depresiju major; dve i više epizoda depresije major u poslednjih 10 godina; umerena demencija (MMS 15-20); svakodnevna upotreba anksiolitika i antipsihotičnih lekova; trenutno ispunjava kriterijume DSM III-R za zloupotrebu supstanci ili za zavisnost
	4	Mentalna bolest koja zahteva hospitalizaciju ili intenzivno ambulantnim praćenje, npr. bolesnici sa teškom ili suicidalnom depresijom, akutnom psihozom ili psihotičnom dekompenzacijom, teškom zloupotrebom nedozvoljenih supstanci itd; Teška demencija (MMS <15).

Legenda: IM –infarkt miokarda; PCI – perkutana koronarna intervencijaa; HOBP – hronična opstruktivna bolest pluća; GIT- gastrointestinalni trakt; LA –lična anamneza; BPH- benigna hiperplazija prostate; TIA- tranzitorni ishemijski atak; MS- mutlipla skleroza; ALS –amiotrofična lateralna skleroza; CNS –centralni nervni sistem; BMI – indeks telesne mase; MMS –Mini Mental Status skala; DSM - Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

Ukupan skor dobija se sabiranjem poena, prema nalazu na skali težine za svaki pojedinačni sistem organa. Bolesnik može imati skor od nula do 56, veći skor je povezan sa lošijom prognozom. Indeks težine bolesti je količnik ukupnog skora i broja ocenjenih sistema organa, maksimalne vrednosti 4.

Prilog 4

Karolsonov komorbiditetni indeks

Godine starosti	<50	0
	50-59	1
	60-69	2
	70-79	3
	≥80	4
Akutni infarkt miokarda		1
Hronična srčana bolest		1
Vaskularna bolest perifernih krvnih sudova		1
Cerebrovaskularni insult ili tranzitorni atak		1
Demencija		1
Hronična bolest pluća		1
Peptički ulkus		1
Hronična bolest jetre	blaga	1
	umerena i teška	3
Bolesti vezivnog tkiva		1
Hemiplegija		2
Umerena ili teška bubrežna slabost		2
Solidni tumor	lokalizovan	2

metastats	6
Leukemija	2
Limfom	2
SIDA	6

SIDA- stečena imunodeficijencija

SKRAĆENICE

ATRA	all-transretinoična kiselina
CCI	Karlsonov komorbiditetni indeks
CIRS	Kumulativni komorbiditeni indeks
CR	Kompletna remisija
CT	Kompjuterska tomografija
DBKL	Difuzni B krupnoćelijski limfom
ECOG	<i>Eastern Cooperative oncology group</i>
FL	Folikularni limfom
GIT	Gastrintestinalni trakt
HL	Hodgkinov limfom
HLL	Hronična limfocitna leukemija
HT	Hemioterapija
IHT	Imunohemioterapija
ITM	Indeks telesne mase
LDH	Laktat dehidrogenaza
LPB	Limfoproliferativne bolesti
MM	Multipli mijelom
MNA	<i>Mini nutritional assessment</i>
NHL	Non Hodgkin
NRS 2002	<i>Nutritional risk screening</i>
PET	Pozitronska emisiona tomografija
PD	Progresivna bolest
PR	Parcijalna remisija

SD	Stabilna bolest
TO	Terapijski odgovor
TT	Telesna težina

Biografija

Dr Vladislava Đurašinović rođena je 17.02.1976. u Boru, Srbija. Osnovnu školu završila je u Beloj Crkvi, kao i gimnaziju "Jovan Cvijić" 1994. godine sa odličnim uspehom.

Osnovne studije medicinskog fakulteta završila je 02.10.2000. godine sa prosečnom ocenom 9,03.

Od 2004. je zaposlena na Klinici za hematologiju, Kliničkog centra Srbije.

Specijalizaciju iz interne medicine je završila 29.06.2006. godine sa ocenom odličan 5 (odličan). Užu specijalizaciju iz hematologije završila je 29.06.2012. godine sa temom "Invazivne gljivične infekcije kod bolesnika sa malignim hemopatijama".

Doktorske studije iz epidemiologije upisala je oktobra 2011. godine, a teza pod nazivom "Učestalost pothranjenosti i nedostatka vitamina D kod bolesnika sa limfoproliferativnim oboljenjima i njihov uticaj na ishod bolesti" odobrena je 08.3.2016.godine.

Od novembra 2016. godine izabrana je u zvanje kliničkog asistenta.

Prilog 1.

Izjava o autorstvu

Potpisani-a Dr Vladislava Đurašinić

broj upisa 05-EP/2011

Izjavljujem

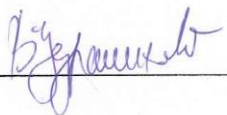
da je doktorska disertacija pod naslovom

"Učestalost pothranjenosti i nedostatka vitamina D kod bolesnika sa limfoproliferativnim oboljenjem i njihova uticaj na ishod bolesti"

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio/la autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 29.03.2019.



Prilog 2.

**Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije
doktorskog rada**

Ime i prezime autora __Vladislava Đurašinović_____

Broj upisa _____05-EP/2011_____

Studijski program _____epidemiologija_____

Naslov rada _____"

Mentor _____Prof. dr Sandra Šipetić Grujičić_____

Potpisani _____

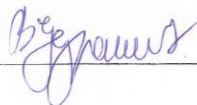
izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu**.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

Potpis doktoranda

U Beogradu, _____29.03.2019.____



Prilog 3.

Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

“Učestalost pothranjenosti i nedostatka vitamina D kod bolesnika sa limfoproliferativnim oboljenjem i njihov uticaj na ishod bolesti”

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim prilogima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo
2. Autorstvo - nekomercijalno
3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima
5. Autorstvo – bez prerade
6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poleđini lista).

U Beogradu, 29.3.2019.

Potpis doktoranda



