

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Marko Špoljarić i Barbara Vukadin

**ANALIZA UPALNIH I IMUNOLOŠKIH
PARAMETARA U BOLESNICA S
TROSTRUKO NEGATIVNIM
KARCINOMOM DOJKE TIJEKOM
ONKOLOŠKOG LIJEČENJA**

Zagreb, 2025.

Ovaj rad izrađen je na Zavodu za medicinsku biokemiju i hematologiju Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i na Klinici za tumore Kliničkog bolničkog centra Sestre Milosrdnice Zagreb, pod vodstvom prof. dr. sc. Donatelle Verbanac i suvoditeljstvom izv. prof. prim. dr. sc. Roberta Šeparovića i predan je na natječaj za dodjelu Rektorove nagrade u akademskoj godini 2024./2025.

Popis najvažnijih kratica korištenih u radu

TNBC	Trostruko negativni karcinom dojke
NAT	Neoadjuvantna (kemo)terapija
AT	Adjuvantna (kemo)terapija
RT	Adjuvantna radioterapija
Leu	Ukupan broj leukocita
Neut	Apsolutan broj neutrofila
Limfo	Apsolutna broj limfocita
Mono	Apsolutna broj monocita
IG-aps	Apsolutan broj nezrelih granulocita
IG-rel	Relativan udio nezrelih granulocita
Erc	Ukupan broj eritrocita
Hb	Koncentracija hemoglobina
RDW-CV	Raspodjela eritrocita po volumenu izražena kao koeficijent varijacije
Trc	Ukupan broj trombocita
TProt	Koncentracija ukupnih proteina
Alb	Koncentracija albumina
NLR	eng. <i>Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio</i>
MLR	eng. <i>Monocyte-to-Lymphocyte Ratio</i>
PLR	eng. <i>Platelet-to-Lymphocyte Ratio</i>
SII	eng. <i>Systemic Immune-Inflammation Index</i>
PIV	eng. <i>Pan-Immune-Inflammation Value</i>
HALP	eng. <i>Hemoglobin, Albumin, Lymphocyte and Platelet Score</i>
HRR	eng. <i>Hemoglobin-to-Red Cell Distribution Width Ratio</i>
AGR	eng. <i>Albumin-to-Globulin Ratio</i>

Sadržaj

1	Uvod	1
1.1	Karcinom dojke	1
1.1.1	Uvod i etiologija	1
1.1.2	Opći čimbenici rizika za razvoj karcinoma dojke	1
1.1.3	Genski čimbenici	1
1.1.4	Definicija i histopatologija	2
1.1.5	Epidemiologija	2
1.1.6	Javnozdravstveni značaj i prevencija	3
1.1.7	Klinička slika	4
1.2	Trostruko negativni karcinom dojke	4
1.2.1	Definicija	4
1.2.2	Biologija	4
1.2.3	Etiologija	5
1.2.4	Epidemiologija i klasifikacija	5
1.2.5	Terapija	6
1.2.6	Prognostički i prediktivni čimbenici	7
1.3	Upalni, hematološki i nutritivni biljezi u onkologiji	9
1.3.1	Uloga imunskog sustava i upale u progresiji tumora	9
1.3.2	Značaj održivosti nutritivnog statusa tijekom liječenja karcinoma dojke	12
1.3.3	Klinički značaj i prognostička vrijednost samostalnih parametara	13
1.3.4	Derivirani parametri i njihov prognostički značaj	15
2	Hipoteza i ciljevi rada	19
3	Materijali i metode	21
4	Rezultati	25
4.1	Deskriptivna statistika	25
4.2	Statistički testovi	38
4.2.1	Procjena statističke značajnosti razlika između 1. i 2. vremenske točke za NAT bolesnice	38
4.2.2	Procjena statističke značajnosti razlika između 2. i 3. vremenske točke za sve bolesnice i zasebno prema skupinama (NAT/AT)	39
4.2.3	Usporedba promjena u parametrima između 3. i 2. vremenske točke za skupine bolesnica (NAT/AT)	40
4.2.4	Procjena statističke značajnosti razlika između 4. i 1. /2. vremenske točke zasebno za bolesnice prema skupinama (NAT/AT)	41
5	Rasprava	45
6	Zaključci	50
7	Zahvale	51
8	Popis literature	52
9	Sažetak	63
10	Summary	64

1 Uvod

1.1 Karcinom dojke

1.1.1 Uvod i etiologija

Karcinom dojke predstavlja značajan javnozdravstveni izazov. U 95 % zemalja svijeta vodeći je ili drugi **uzrok smrti žena**. Karcinom dojke rezultat je kompleksnih interakcija između okolišnih čimbenika i genetski uvjetovane predispozicije. Incidencija karcinoma dojke je veća u razvijenijim zemljama. Činjenica da je na globalnoj razini 2,3 milijuna žena oboljelo od njega te da je upravo karcinom dojke bio uzrok 670 000 smrtnih slučajeva u 2022. godini upućuje na nužnost razvoja istraživanja u polju onkologije i srodnih znanosti koje doprinose ranom otkrivanju i uspješnijem liječenju ove bolesti (Trayes i sur., 2021; Bianchini i sur., 2016; www.ncbi.nlm.nih.gov; www.who.int).

1.1.2 Opći čimbenici rizika za razvoj karcinoma dojke

Starenje je neizbježan fiziološki proces, a s njim raste i rizik od razvoja karcinoma dojke. Žene s većom gustoćom tkiva dojke predstavljaju rizičniju skupinu kao i one s ranom menarhom te kasnom menopauzom jer one povećavaju ukupnu izloženost estrogenu, što posljedično povisuje rizik. Kasna prva trudnoća ili izostanak trudnoće su sve češće pojave s kojima se susreću žene današnjice, također i prekomjerna tjelesna težina (osobito nakon menopauze), nedostatak tjelesne aktivnosti, kao i prekomjerna konzumacija alkohola i pušenje koji su također čimbenici rizika za razvoj karcinoma dojke. Pojedina istraživanja pokazuju da se i dugotrajna uporaba kombinirane hormonske nadomjesne terapije povezuje s povišenim rizikom od karcinoma dojke, iako su rezultati u tom segmentu prilično kontradiktorni (Engmann i sur., 2019; Kotsopoulos, 2012; Key i sur., 2001).

1.1.3 Genski čimbenici

Kod karcinoma dojke, nasljedna komponenta čini oko 5 - 10 % svih slučajeva. U nasljedne sindrome povezane s karcinomom dojke ubrajaju se: hereditarni karcinom dojke i jajnika (HBOC), Li-Fraumeni sindrom (LFS), Cowdenov sindrom i Peutz-Jeghersov sindrom (PJS). HBOC sindrom povezan je s mutacijama u genima *BRCA1* i *BRCA2* koji sudjeluju u popravku oštećenja DNA. Nositelji patogenih varijanti imaju povišen rizik od karcinoma dojke (do 72% za *BRCA1*, tj. do 69% za *BRCA2*) te jajnika, gušterače i prostate. Sindrom često obilježava prisutnost u obiteljskoj anamnezi, osobito u mlađoj dobi i kroz više generacija. LFS je autosomno dominantni sindrom uzrokovan mutacijama u genu *TP53*, koji kodira tumorski

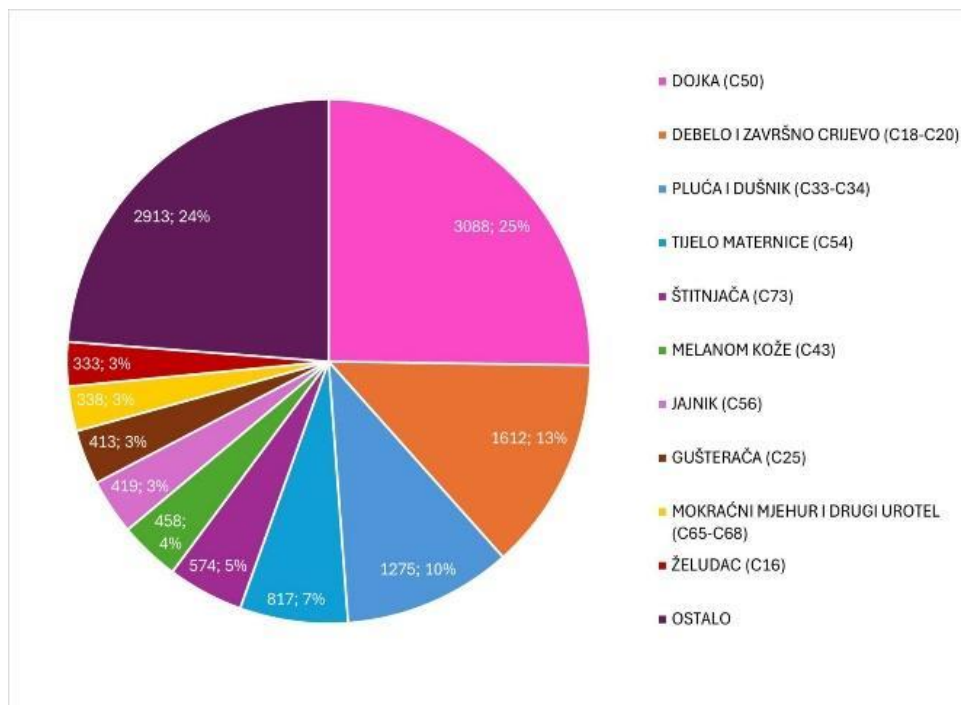
supresor p53. Mutacije predstavljaju značajan rizik od razvoja različitih karcinoma već u djetinjstvu ili ranoj odrasloj dobi, uključujući karcinom dojke prije 30. godine, sarkome, leukemije, adrenokortikalne i tumore središnjeg živčanog sustava. Cowdenov sindrom nasljedni je poremećaj povezan s patogenim varijantama gena *PTEN*, a rizik od karcinom dojke može dosegnuti i do 85 %, što je usporedivo s *BRCA* mutacijama. Rani klinički znakovi uključuju dermatološke promjene (kao trihilemmomi, oralni papilomi), makrocefaliju te neurološke i gastrointestinalne simptome. Zbog visokog rizika, preporučuje se preventivni godišnji klinički pregled dojki već od adolescencije, a magnetna rezonancija dojki od 30. godine nadalje, uz razmatranje o mamografiji ovisno o nalazima. PJS rijedak je autosomno dominantni nasljedni poremećaj uzrokovan mutacijama u tumor-supresorskom genu *STK11 (LKB1)*. Osobe s PJS-om imaju značajno povišen rizik za razvoj različitih karcinoma, osobito dojke, gušterače i gastrointestinalnog trakta. Kod žena se rizik od karcinom dojke procjenjuje na visokih 50 % do 70. godine, što opravdava rani i individualan plan probira (Malkin, 2022; Daly i sur., 2021; Beggs i sur., 2010; Pilarski, 2009).

1. 1. 4 Definicija i histopatologija

Karcinom dojke definira se kao heterogena skupina epitelnih neoplazmi povezanih s lošom prognozom i visokim mortalitetom u slučaju **metastaziranja**. Mliječni kanalići (duktusi) predstavljaju najčešće sjelo nastanka karcinoma dojke *in situ* (duktalni karcinom), a nešto rjeđe mliječni režnjevi (lobuli, lobularni karcinom). Duktalni karcinom *in situ* (DCIS) neinvazivni je oblik te, kao takav, nije opasan po život i omogućuje dijagnosticiranje u ranim fazama. Stoga, preventivni mamografski pregledi opetovano potvrđuju svoju neizostavnu ulogu u medicini. Međutim, problem nastaje progresijom u invazivni duktalni karcinom (IDC), koji obuhvaća oko 40 % slučajeva (Trayes i sur., 2021; Gordo i sur., 2019; Allison i sur., 2019; Bianchini i sur., 2016; www.ncbi.nlm.nih.gov; www.who.int).

1. 1. 5 Epidemiologija

U Republici Hrvatskoj, prema 10. reviziji Međunarodne klasifikacije bolesti i srodnih zdravstvenih izazova (MKB-10), 2022. godine incidencija je iznosila 26 105 novih dijagnoza karcinoma (C00 - C97, bez nemelanomskog karcinoma kože (C44)). Od toga je 12 240 slučajeva zabilježeno u ženskoj, a 13 865 u muškoj populaciji. **Najčešće sjelo** karcinoma kod žena bila je dojka (C50), s 3 088 novih slučajeva, što čini 25 % ukupne incidencije malignih bolesti. Prevalencija kod žena, koja iznosi 99 %, ukazuje na to da su one najugroženija skupina, dok je kod muškaraca znatno niža, svega 0,5 - 1 % (www.hzjz.hr; www.who.int).



Slika 1. Najčešća sijela karcinoma u žena u 2022. godini (preuzeto i prilagođeno od www.hzjz.hr).

1. 1. 6 Javnozdravstveni značaj i prevencija

Redovitim pregledom kojeg uključuje samopregled, mamografiju (MMG) te ultrazvučni pregled (UZV) karcinom dojke može biti dijagnosticiran već u ranom stadiju kada su izgledi za izlječenje za uspješno liječenje i preživljenje znatno veći. Uzimajući u obzir veličinu ovog javno zdravstvenog izazova, a sukladno preporukama Međunarodne agencije za istraživanje raka (IARC) i Vijeća Europe te pozitivna iskustva i rezultate provedbe probira zemalja Europske unije poput Finske, Švedske ili Nizozemske, Vlada Republike Hrvatske je na sjednici 29. lipnja 2006. godine usvojila odluku o Nacionalnom programu ranog otkrivanja karcinoma dojke. Ciljevi nacionalnog programa ranog otkrivanja karcinoma dojke bili su smanjenje mortaliteta za 25 - 30 %, dijagnoza karcinoma dojke u početnom stadiju u što većem postotku te poboljšanje kvalitete življenja bolesnica s karcinomom dojke. Osnovna metoda probira je MMG - rendgenski pregled dojki kojom se mogu otkriti promjene na dojci prosječno oko dvije godine ranije od običnog kliničkog pregleda. Stoga je zaključno da unatoč pojavnosti drugih metoda, MMG ostaje **zlatni standard za otkrivanje i prevenciju**. U sklopu programa probira na mamografski pregled pozivaju se žene u rasponu dobi 49 - 70 godina svake dvije godine. Rano otkrivanje ključno je za uspješno liječenje (više od 90 % bolesnica s karcinomom dojke može se izliječiti ako se dijagnoza postavi u početnom stadiju i ispravno liječi), a petogodišnje preživljenje doseže čak 96 %. Do sada je provedeno osam ciklusa pozivanja žena, dok je deveti u tijeku. Godišnje se u okviru Programa napravi oko 150 000 mamografskih pregleda, s

odazivom od oko 67 %, a u okviru programa probira u prvih šest ciklusa otkriveno je 8 304 novih karcinoma dojke. Pored toga, pridaje se važnost i osvještavanju sveopće populacije i promicanju rane prevencije. Tomu svjedoči i podatak da je listopad proglašen *Mjesecom borbe protiv raka dojke* te da se 7. listopada u Hrvatskoj obilježava *Nacionalni dan borbe protiv raka dojke - Dan ružičaste vrpce* (Vadačekut i sur., 2025; Allison i sur., 2019; www.hzjz.hr).

1. 1. 7 Klinička slika

Bez mamografskog probira, bolest se najčešće otkriva samopregledom kao palpabilna masa, lokalizirana najčešće u gornjem vanjskom kvadrantu dojke. Tek se oko 3 % žena u primarnoj zdravstvenoj zaštiti javi zbog promjena na dojkama, a diferencijalna dijagnoza pritom je širokog spektra. Najčešće se radi o benignim abnormalnostima, no postoji povećana vjerojatnost malignog karcinoma dojke. Neki od vidljivih simptoma uključuju inverziju bradavice, pojavu iscjetka kroz bradavicu te promjenu veličine i/ili oblika zahvaćene dojke (Vadačekut i sur., 2025; Allison i sur., 2019; www.hzjz.hr; www.ncbi.nlm.nih.gov).

1. 2 Trostruko negativni karcinom dojke

1. 2. 1 Definicija

Trostruko negativni karcinom dojke (TNBC) definira se kao oblik invazivnog karcinoma dojke kod kojeg tumorske stanice ne eksprimiraju nijednu vrstu hormonskih receptora, dakle ni estrogenske receptore (ER), ni progesteronske receptore (PR), ni receptore za humani epidermalni čimbenik rasta 2 (HER2). Stoga je negativnost sva tri biljega (ER-, PR-, HER2-) nužan kriterij za postavljanje dijagnoze TNBC-a. Status navedenih receptora rutinski se određuje imunohistokemijski iz bioptata tumorskog tkiva, pri čemu se, ako je rezultat imunohistokemijske analize (IHC) za HER2 neodređen, dodatno provodi analiza fluorescentnom *in situ* hibridizacijom (FISH) radi potvrde ili isključenja amplifikacije gena *HER2*. Riječ je o uobičajenom postupku histopatološke analize koji se primjenjuje u slučaju prethodno MMG-om ili UZV-om dokazane hipoehogene lezije dojke (Lebert i sur., 2018; Wolff i sur., 2018).

1. 2. 2 Biologija

Biološki gledano, TNBC uglavnom obuhvaća tumore visokog gradusa, koji najčešće pripadaju IDC-u. Obilježava ih izražena stanična i nuklearna pleomorfija, visoka mitotska aktivnost te česta prisutnost nekroze. Uz to, tumorsko tkivo pokazuje i infiltraciju imunskih stanica,

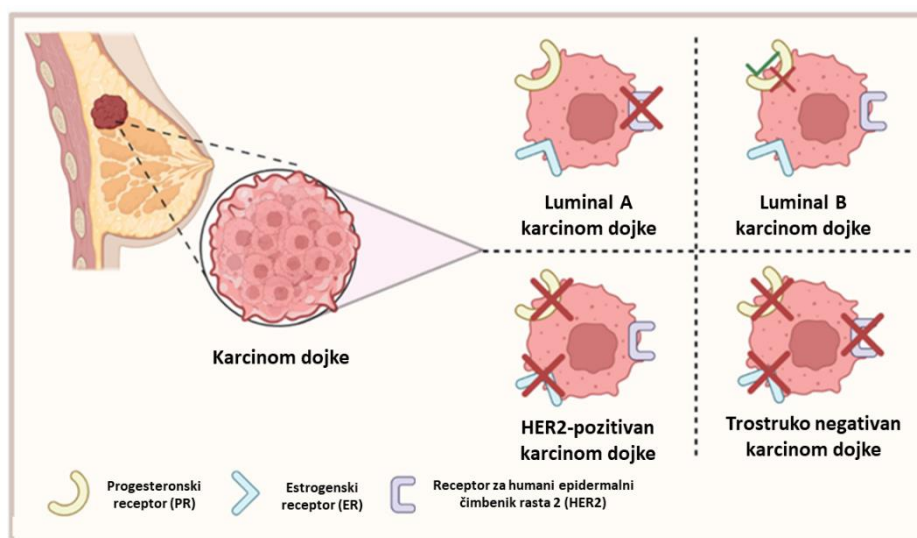
posebice limfocita, što je često znak aktivnog tumorskog mikrookoliša. Klinički gledano, TNBC pokazuje agresivniju prirodu i lošiju prognozu u odnosu na druge tipove karcinoma dojke. Odlikuje ga visok rizik od recidiva, kratko razdoblje bez progresije bolesti te **loše preživljenje bolesnica**. Vrijedi spomenuti i da se uglavnom javlja u žena mlađih od 40 godina (Lee i sur., 2019; Pareja i sur., 2016).

1. 2. 3 Etiologija

S molekularnog aspekta, TNBC je povezan s različitim genskim promjenama koje igraju ključnu ulogu u njegovoj patogenezi i odgovoru na terapiju. U oko 60 % slučajeva TNBC-a prisutne su somatske mutacije gena *TP53*, ključnog tumor-supresorskog gena odgovornog za regulaciju staničnog ciklusa i apoptoze. S druge strane, u gotovo 20 % oboljelih od TNBC-a nađene su germinalne mutacije gena *BRCA1* ili *BRCA2*, koji su odgovorni za popravak DNA. Iako su kod ovog tipa karcinoma dojke dominantniji genski čimbenici, važnu ulogu u njegovu nastanku imaju i spomenuti okolišni čimbenici, kao što su rani nastup menarhe, kasni ulazak u menopauzu, nerađanje, nedojenje, pretilost, sjedilački način života, nepravilna prehrana, pretjerana konzumacija alkohola... Dublje razumijevanje međudjelovanja **genskih i okolišnih čimbenika** u sklopu etiologije ove bolesti moglo bi biti iznimno korisno u kontekstu personaliziranog pristupa prevenciji, dijagnostici i terapiji, odnosno unaprijediti rano otkrivanje TNBC-a te poduprijeti razvoj strategija za smanjenje njegove incidencije i poboljšanje ishoda liječenja (Mitri i sur., 2022.; Lebert i sur., 2018; Beketić Orešković, 2014).

1. 2. 4 Epidemiologija i klasifikacija

Udio bolesnica s TNBC-om u ukupnom broju oboljelih od karcinoma dojke varira ovisno o izvoru, no obično se kreće između 10 % i 15 %. Prema podacima američkog Nacionalnog instituta za rak (NCI), iznosi 11 %. Usporedbe radi, najčešći molekularni tip karcinoma dojke je Luminal A (ER+, PR+, HER2-), koji čini oko 70 % svih slučajeva karcinoma dojke. Ostali tipovi su Luminal B (ER+, PR+, HER2+) te HER2-pozitivan karcinom dojke (ER-, PR-, HER2+), koji se javljaju u 9 %, odnosno 4 % bolesnica (www.breascancer.org; www.seer.cancer.gov).



Slika 2. **Molekularna klasifikacija karcinoma dojke** (preuzeto i prilagođeno od Kirkby i sur., 2023).

Sam TNBC moguće je, na temelju transkriptomске analize, podijeliti na nekoliko molekularnih podtipova koji pokazuju različite biološke i kliničke karakteristike. Lehmann i sur. (2011) razlikuju bazalni 1 (BL1) i 2 (BL2), imunomodulatorni (IM), mezenhimski (M), mezenhimski stabljikasti (MSL) i luminalni androgeno-receptorski (LAR) podtip TNBC-a. Ovi se podtipovi međusobno razlikuju prema genskoj ekspresiji, unutarstaničnoj signalizaciji, izloženosti imunosnim komponentama te, u konačnici, potencijalnom odgovoru na terapiju. U BL1-u je primijećena povećana ekspresija proteina povezanih s održavanjem staničnog ciklusa, proliferacijom i popravkom DNA. Kod BL2-a dolazi do disregulacije signalnih putova čimbenika rasta, dok je IM povezan s aktivacijom imunosnih stanica. Podtipove M i MSL karakterizira visok stupanj epitelno-mezenhimске tranzicije (EMT). LAR, pak, pokazuje povećanu ekspresiju androgenih receptora (Lehmann i sur., 2011).

1. 2. 5 Terapija

TNBC se primarno liječi sistemskom kemoterapijom zbog nedostatka hormonskih receptora, koji su inače mete *pametnih* lijekova, odnosno ciljane terapije. S obzirom na prirodu ove bolesti, koja podrazumijeva visoku agresivnost te visok rizik od ranih metastaza i recidiva, važno je pravovremeno započeti optimalan protokol liječenja. Protokoli liječenja ugrubo se dijele prema vremenskom slijedu primjene kemoterapije u odnosu na operaciju na tzv. neoadjuvantne i adjuvantne. **Neoadjuvantna kemoterapija** (NAT) primjenjuje se prije operacije s ciljem smanjenja veličine tumora, omogućujući tako poštodne kirurške zahvate umjesto totalne mastektomije. Takav protokol istodobno omogućuje procjenu ukupnog patološkog odgovora

(pCR) tumora. Neka istraživanja pokazala su da bolesnice koje postignu pCR nakon NAT-a imaju značajno duže preživljenje bez bolesti (DFS) i ukupno preživljenje (OS). Nasuprot tome, **adjuvantna kemoterapija** (AT) primjenjuje se nakon operacije s ciljem potpunog uklanjanja mikrometastatske bolesti. Bitno je naglasiti da ne postoji razlika u preživljenju između ovih dvaju pristupa liječenju TNBC-a, no u visokorizičnih bolesnica svejedno se preferira NAT zbog svoje višestruke kliničke koristi. Nakon provedene kemoterapije i operacije, najčešće, ali ne nužno, slijedi i adjuvantna radioterapija (RT) kako bi se dodatno snizio rizik od recidiva i poboljšao ishod liječenja (Diana i sur., 2020; Gupta i sur., 2020).

Temelj liječenja TNBC-a i dalje čini citotoksična kemoterapija. Glavne skupine lijekova koji se u tu svrhu koriste jesu prirodni citostatiki - antraciklini i taksani. Antraciklini su citotoksični antibiotici složenog mehanizma djelovanja, koji uključuje inhibiciju topoizomerase II, vezanje za DNA te posljedično ometanje replikacije i transkripcije, zatim vezanje za stanične membrane uz promjenu njihova fluiditeta i transporta iona te stvaranje slobodnih radikala. Doksorubicin i epirubicin najčešće su korišteni antraciklini u liječenju TNBC-a. Taksani su antimitotički lijekovi koji, vežući se za β -tubulin, djeluju hiperstabilizacijom mikrotubula, čime prekidaju njihovu dinamiku i funkciju. Glavni taksani u liječenju TNBC-a su paklitaksel i docetaksel. U bolesnica s mutacijama gena *BRCA1* ili *BRCA2*, odnosno s visokom stopom proliferacije tumora, sve se češće u terapiju dodaju i spojevi platine, najčešće cisplatina ili karboplatina. Ti spojevi imaju iznimnu sposobnost induciranja oštećenja DNA stvaranjem kovalentnih unutarlančanih veza. Treba spomenuti i da se posljednjih godina razvijaju suvremenije terapijske mogućnosti temeljene na molekularnim obilježjima samog tumora. To su, primjerice, PARP inhibitori olaparib i talazoparib, koji se primjenjuju samo u bolesnica s potvrđenim mutacijama gena *BRCA1* ili *BRCA2* te djeluju inhibicijom popravka jednonančanih oštećenja DNA, i PD-1/PD-L1 inhibitori (tzv. imunoterapija) pembrolizumab i atezolizumab, koji su uglavnom rezervirani za metastatske tumore, a inhibiraju imunosne kontrolne točke (Diana i sur., 2020; Gupta i sur., 2020; Katzung, ured., 2020).

1. 2. 6 Prognostički i prediktivni čimbenici

Kao što je razvidno iz dosad napisanog, TNBC karakterizira izražena biološka, klinička i molekularna heterogenost, što svakako utječe na preživljenje bolesnica i odgovor na terapiju. Zbog toga su važni prognostički i prediktivni čimbenici. U glavne prognostičke čimbenike TNBC-a ubrajaju se TNM stadij, histološki gradus, limfovaskularna invazija te opće stanje bolesnice. Nepovoljne vrijednosti navedenih parametara, dakle viši stadij, viši gradus, prisutnost invazije te lošije opće stanje, povezane su s lošijom prognozom i kraćim OS-om. Na

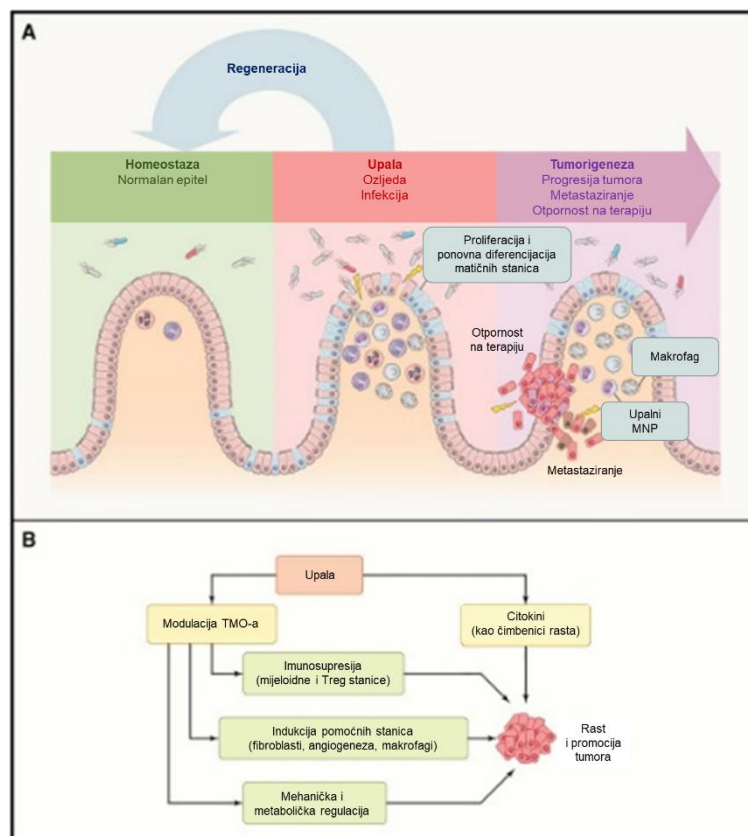
molekularnoj razini, mutacije gena *TP53* povezuju se s kraćim OS-om i DFS-om, dok se stupanj ekspresije proteina KPNA2 i SOX2 koristi za procjenu agresivnosti tumora i njegove otpornosti na terapiju. Nadalje, imunološki pokazatelji, kao što su prisutnost tumor-infiltrirajućih limfocita (TIL) i stupanj ekspresije proteina Ki-67, dodatno mogu biti korisni u procjeni rizika od recidiva i smrti, a postoje i određene sugestije o njihovoj prediktivnoj primjeni. Strukovna udruženja (poput Nacionalne mreže za sveobuhvatnu onkološku skrb (NCCN), Američkog društva za kliničku onkologiju (ASCO), Europskog društva za medicinsku onkologiju (ESMO) i Europske radne skupine za tumorske biljege (EGTM)) ne preporučuje korištenje tumorskih biljega za probir asimptomatske populacije ni za ranu dijagnostiku karcinoma dojke zbog niske osjetljivosti i specifičnosti. Sukladno ESMO i NCCN smjernicama, tumorski biljezi CEA i CA 15-3 mogu biti povišeni u uznapredovalim stadijima bolesti, no nisu dovoljno osjetljivi ni specifični za diferencijalnu dijagnozu. Prema NCCN i ASCO smjernicama, oni nemaju dovoljnu prognostičku vrijednost za samostalan odabir terapije, no mogu se koristiti kao dodatna informacija. Tako, u kombinaciji s CEA-om, CA 15-3 korelira s veličinom i proširenosti tumora pa njihovo serijsko mjerenje može biti korisno za ranu detekciju udaljenih metastaza kod 60 - 80 % bolesnica, posebice kad su metastaze prisutne u jetri i kostima, a ASCO i ESMO ih preporučuju i za praćenje odgovora na terapiju kod bolesnica s metastatskim karcinomom dojke. Njihove preoperativno povišene vrijednosti povezuju se s lošijim ishodom terapije, dok postoperativno povišene vrijednosti mogu ukazivati na rezidualnu bolest ili progresiju bolesti, osobito ako je potvrđena slikovnim pretragama. Prema NCCN-u, pak, za praćenje metastatske bolesti preporučuju se CEA, CA 15-3 i CA 27-29, pri čemu njihove povišene vrijednosti idu u prilog pogoršanju bolesti, iako ne postoje detaljne preporuke u kojem razdoblju se trebaju određivati. Najvažniji pokazatelji radikalnosti tumora su, međutim, PHD nalaz, uključujući status resekcijskih rubova, te hormonski (ER, PR) i HER2 status. Prema EGTM preporukama klinički značajnim se smatra porast koncentracije tumorskih biljega od 25 %, pri čemu druga vrijednost mora biti iznad granice referentnog intervala, dok pad od 50 % govori u prilog regresije bolesti. Biljezi moraju biti mjereni prije svakog ciklusa kemoterapije i najmanje svaka 3 mjeseca za bolesnice koje se liječe hormonskom terapijom. Ranije spomenuti hormonski receptori, HER2 status i gensko testiranje (npr. *BRCA1/2*) imaju ključnu ulogu u procjeni rizika i odabiru terapije. **Upalni biljezi iz periferne krvi**, poput omjera neutrofila i limfocita te trombocita i limfocita, sve se više istražuju kao mogući neinvazivni prognostički pokazatelji, no zasad uglavnom u kombinaciji s drugim biljezima. Što se prediktivnih čimbenika TNBC-a tiče, treba istaknuti stupanj ekspresije proteina PD-L1, koji je važan za procjenu potencijalne učinkovitosti imunoterapije, te mutacije gena *BRCA1* odnosno

BRCA2 ili druge oblike deficita homologne rekombinacije (HRD), koji predviđaju bolji odgovor na terapiju spojevima platine i PARP inhibitorima (Khan i sur., 2023; Ding i sur., 2022; Jia i sur., 2022; Onagi i sur., 2022; Bai i sur., 2021; Wang i sur., 2021; www.hdgo.hr).

1. 3 Upalni, hematološki i nutritivni biljezi u onkologiji

1. 3. 1 Uloga imunskog sustava i upale u progresiji tumora

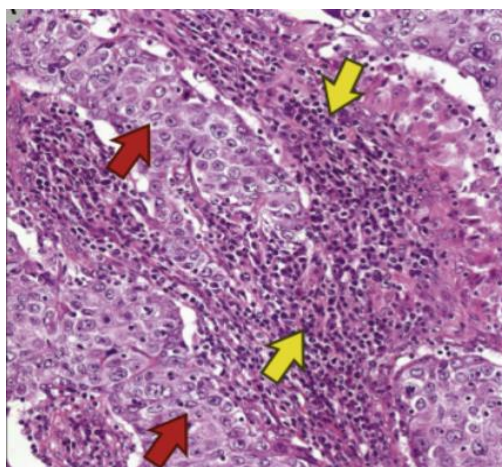
Imunosni sustav (IMS) neophodan je u funkciji organizma, a njegova osnovna uloga je obrana od različitih vanjskih (patogeni, alergeni) i unutarnjih podražaja (oštećenje tkiva, nekontroliran rast stanica) stvaranjem upalne reakcije. Problem nastaje kada ta reakcija postane nekontrolirana pa akutna upala napreduje u pretjeranu i perzistentnu kroničnu upalu s posljedicom mogućeg razvoja bolesti. Pojam imunouređenje tumora povezuje IMS i tumorske stanice te označava imunosne interakcije koje sudjeluju u nadzoru i progresiji tumora. Odvija u tri faze: eliminacija, ravnoteža i bijeg. Eliminacija je faza u kojoj IMS prepoznaje i uništava transformirane stanice kako bi spriječio tumorigenezu. Ravnoteža predstavlja stanje u kojem su IMS i tumor u dinamičkoj ravnoteži, pri čemu IMS održava rast tumora pod kontrolom, ali ga ne eliminira u potpunosti. Faza bijega označava situaciju u kojoj preostale tumorske stanice postaju otporne na djelovanje IMS-a. Tumorske stanice imaju slabu imunogeničnost, a ostvaruju je uz pomoć tumoru pridruženih antigena (TAA) koje prepoznaju efektorski T-limfociti. Tumorski inducirana upala jedno je od najranijih obilježja malignih bolesti, a ujedno ima i prognostičko značenje jer imunosne stanice luče proupalne citokine te tako potiču proliferaciju tumorskih stanica, angiogenezu, imunosupresiju, ali i metastaziranje (Deng i sur., 2019; Kansler i sur., 2019; Abbas i sur., 2018; Yu i sur., 2017).



Slika 3. **Upala i TMO u tumorigenezi.** Gornji dio (A) prikazuje prijelaz od normalnog epitela u homeostazi preko akutne i kronične upale do tumorigeneze, dok donji dio (B) prikazuje ključne mehanizme pomoću kojih upala potiče tumorigenezu (preuzeto i prilagođeno od www.cell.com).

Histopatološka istraživanja dovela su do zaključka da su mnogi maligni tumori okruženi infiltratima mononuklearnih stanica, načinjenima od T-limfocita, stanica prirodnih ubojica (NK-stanica), makrofaga, fibroblasta, adipocita, ekstracelularnog matriksa (ECM) i drugih uz prisutnost aktiviranih limfocita i makrofaga u limfnim čvorovima u koje se slijeva limfa iz tumora. Takvu staničnu okolinu nazivamo tumorskim mikrookolišem (TMO). TMO ima primarnu ulogu u inhibiciji napada IMS-a, stvaranju tolerancije na TAA te stvaranju pogodnih uvjeta za metastaziranje. Tumorske stanice eksprimiraju gene potrebne za malignu transformaciju i proizvode citokine koji inhibiraju proupalni imunosni odgovor. Među najvažnijima su transformirajući čimbenik rasta beta (TGF- β), kao najimunosupresivniji, te čimbenik izveden iz stromalnih stanica 1 (SDF-1), poznat i kao kemokin CXCL12, interleukin 10 (IL-10), interleukin 4 (IL-4) i čimbenik rasta vaskularnog endotela (VEGF). Takvi čimbenici pogoduju tumorskoj imunosnoj toleranciji. Toleranciji pogoduje i aktivacija i proliferacija regulatornih T-limfocita, koji djeluju inhibitory na efektorske T-limfocite. Inhibitory djelovanje postiže se proizvodnjom IL-10 ili membranski eksprimiranih inhibitorynih molekula poput citotoksičnog T-limfocitnog proteina 4 (CTLA-4), preko kojeg se inhibira CD28-

posredovana aktivacija efektorskih T-limfocita. Također, proizvodi se i klasifikacijska determinanta 73 (CD73), koja posreduje u enzimskom putu proizvodnje adenoizina, a on djeluje imunosupresivno, što posljedično rezultira progresijom tumora i izbjegavanjem imunosnog odgovora. Tumoru pridruženi makrofagi (TPM) naziv su za makrofage u TMO-u, a pokazali su najvažniju ulogu u tumorigenezi, dok neizostavnu ulogu imaju i tumoru pridruženi fibroblasti (TPF), koji također pomažu u angiogenezi, remodeliranju ECM-a, regulaciji diferencijacije epitelnih stanica, ali i proizvode citokine i čimbenike rasta. Istraživanja su pokazala da TPF-ovi mogu unaprijediti razvoj TNBC-a aktiviranjem preko TGF- β -a, jer on, uz spomenutu imunosupresiju, potiče proizvodnju kolagena. Također, dokazano je da povećanjem broja fibroblasta dolazi do remodelacije ECM-a, pri čemu se posljedično povećava njegova krutost, što pogoduje daljnjoj invazivnosti. Metode kombiniranja standardnih terapija s imunoterapijskim pristupima, posebice inhibitorima imunosnih kontrolnih točaka, pokazuju sve veće zanimanje znanstvenika. Naime, uklanjanjem *kočnica* IMS-a, T-limfociti ojačavaju antitumorski odgovor. U TNBC-u oni pokazuju terapijski potencijal kombiniranjem s klasičnom kemoterapijom, PARP inhibitorima, antiangiogenim lijekovima ili novim molekulama, što može dodatno pospješiti imunosni odgovor i ishod terapije. Sinergijski učinak i smanjenje rezistencije tumora su ono što dodatno doprinosi ovom pristupu liječenja, stoga ne iznenađuje da su danas istraživanja usmjerena na razvoj novih kombinacija različitih lijekova, kao strategije uspješnog liječenja TNBC-a (Rebaudi i sur., 2024; Da i sur., 2022; Sobhani i sur., 2021; Chen i sur., 2020; Kim i sur., 2020; Malla i sur., 2020; Yin i sur., 2020; Deng i sur., 2019; Kansler i sur., 2019; Abbas i sur., 2018; Yu i sur., 2017).



Slika 4. **Medularni karcinom dojke.** Crvene strelice označavaju maligne stanice, a žute upalne infiltrate bogate limfocitima (preuzeto i prilagođeno od Abbas i sur., 2017).

1. 3. 2 Značaj održivosti nutritivnog statusa tijekom liječenja karcinoma dojke

Nutritivni status definira se kao stanje ravnoteže između unosa i potrošnje hranjivih tvari u organizmu. Svaki poremećaj nutritivnog statusa, od deficita specifičnih nutrijenata i proteinsko-energetske pothranjenosti do pretilosti, naziva se malnutricijom, dok u užem smislu malnutricija podrazumijeva pothranjenost. Malnutricija je česta pojava u bolesnika koji su na dugotrajnoj bolničkoj skrbi, što ne pogoduje ishodu liječenja jer je ona povezana s lošom prognozom i visokom smrtnošću. Neke organizacije, poput Europskog društva za parenteralnu i enteralnu prehranu (ESPEN), preporučuju procjenu nutritivnog statusa već pri postavljanju dijagnoze, osobito kod bolesnika sa smanjenom tjelesnom masom, sarkopenijom ili sistemskom upalom koje dodatno narušavaju metabolizam (Adam i sur., 2023; Arends i sur., 2021; Vranešić Bender i sur., 2008).

Uvođenje redovne procjene nutritivnog statusa te neposredno rano prepoznavanje neadekvatnog nutritivnog statusa omogućava pravovremenu intervenciju koja sprječava daljnji razvoj i progresiju malnutricije. Istraživanja su potvrdila da je adekvatan nutritivni status povezan s boljim odgovorom na terapiju, smanjenom pojavnosti nuspojava, smanjenom potrebom za prekidom provođenja terapije, kao i bržim oporavkom nakon kirurških zahvata. Bolesnice s optimalnim nutritivnim statusom imaju mogućnost poboljšanja ukupne prognoze tako što snizuje rizik od infekcija, sepse, slabijeg cijeljenja rana i drugih postoperativnih komplikacija. Osim kliničke koristi, nutritivna podrška, doprinosi očuvanju mišićne mase, metaboličke energije i općeg blagostanja, što omogućuje bolju kvalitetu života bolesnica. Individualna procjena nutritivnog rizika omogućuje prilagodbu prehrambenih intervencija specifičnim potrebama svake bolesnice, uzimajući u obzir ne samo tip tumora, stadij bolesti i terapijski protokol, već i komorbiditete, prethodne terapije i očekivanu prognozu. Loš nutritivni status značajno je povezan s povećanom toksičnošću terapije, smanjenom tolerancijom na terapiju, povišenim rizikom od komplikacija, dužom hospitalizacijom i već spomenutom, većom smrtnošću. Pothranjeni bolesnici mogu podnijeti manji broj ciklusa kemoterapije i radioterapije, što ih čini osjetljivijima. Intenzitet mučnina, povraćanja i proljeva povezan je s gastrointestinalnom toksičnošću. Sarkopenija nastupa kod bolesnica koje se često podvrgavaju dugotrajnom postu (dulje od 48h) kako bi izbjegle mučninu i povraćanje koje se javljaju nakon kemoterapije. Kada je riječ o biokemijskim pokazateljima - albumin, prealbumin, transferin, retinol vežući protein, ukupni proteini i kolesterol neki su od jednostavnih nutritivnih biljega. Također, tu su i derivirani parametri poput HALP indeksa koji sadrži albumin za prikaz nutritivnog statusa, ali i PLR-a koji prikazuje upalni status. Niska vrijednost HALP-a ukazuje na lošiji odgovor bolesnice na kemoterapiju. Postoji i AGR parametar koji objedinjuje

nutritivni, ali i upalni status jer uključuje globuline, koji su povišeni u upali zbog jer obuhvaćaju imunoglobuline te neke pozitivne proteine akutne faze. Albumin, tradicionalan biljeg za procjenu nutritivnog statusa i negativni protein akutne faze, ima brojna ograničenja. Neosjetljiv je na akutne promjene, prvenstveno zbog dugog poluživota (20 dana), u stanjima dehidracije ili hiperhidracije dolazi do njegovih lažno povišenih ili sniženih vrijednosti, a ujedno, ima i velik volumena distribucije. Za usporedbu, prealbumin i transferin bolji su pokazatelji nutritivnog statusa (kraći poluživot, manji volumen distribucije). Brojna istraživanja ukazuju na to da niska koncentracija albumina i istodobno prisutna sarkopenije dovode do povišenog rizika od komplikacija tijekom liječenja oboljelih od karcinoma dojke i lošije prognoze, tako da se albumin smatra i prognostičkim biljekom. Samostalni parametri hemoglobin i eritrociti te derivirani HRR mogu poslužiti u procjeni nutritivnog statusa zbog izravne povezanosti s anemijom, sideropenijom i deficitom vitamina B9 ili B12, kao i RDW-CV čije povišenje također govori u prilog deficita navedenih vitamina. Dokazano je da poboljšanje stanja anemije može poboljšati odgovor na neoadjuvantnu kemoterapiju kod TNBC-a. Naposljetku, limfociti i njihova snižena vrijednost često prate malnutriciju (Hu i sur., 2025; Li i sur., 2025; Berriche i sur., 2024; Adam i sur., 2023; Kumar i sur., 2022; Arends i sur., 2021; Seo i sur., 2020; Hamada i sur., 2015; Račić i sur., 2015; Azab B i sur., 2013; Lee i sur., 2011; Haboubi i sur., 2010; Platek i sur., 2010).

1. 3. 3 Klinički značaj i prognostička vrijednost samostalnih parametara

Već je prethodno spomenuta uloga IMS-a u nastanku i progresiji malignih bolesti, kao i TMO, koji je najbitniji za širenje i metastaziranje karcinoma. Upalni procesi uzrokovani tumorskom aktivnošću mijenjaju koncentracije brojnih hematoloških, biokemijskih, ali i nutritivnih parametara u perifernoj krvi, što omogućuje njihovo korištenje u svrhu **prognostičkih i prediktivnih biljega**. Činjenica da su uzeti iz periferne krvne slike rutinskog laboratorijskog nalaza, koji dodatno krase jednostavnost postupka, neinvazivnost, ponovljivost, laka dostupnost te niska cijena, znatno pogoduje daljnjem razvitku znanstvenog interesa. Iako se dijagnoza karcinoma dojke i dalje primarno temelji na histopatološkoj analizi bioptata, uz radiološke metode, UZV, MMG i magnetsku rezonanciju, navedeni laboratorijski parametri dodatno opisuju prognozu te su dostupnije kliničke primjene pa tako imaju i potencijalno veću mogućnost u kontekstu individualizacije terapije (Wang i sur., 2024; Garcia i sur., 2023; Dieci i sur., 2021; Corbeau i sur., 2020; Mahmoud i sur., 2011).

Samostalni parametri analizirani u ovom radu su: ukupni broj leukocita (Leu), eritrocita (Erc) i trombocita (Trc), apsolutni broj neutrofila (Neut), limfocita (Limfo) i monocita (Mono),

apsolutni broj i relativni udio nezrelih granulocita (IG-aps, IG-rel), raspodjela eritrocita po volumenu izražena kao koeficijent varijacije (RDW-CV) te koncentracija hemoglobina (Hb), ukupnih proteina (TProt) i albumina (Alb). Što se tiče podjele parametara na hematološke, biokemijske i nutritivne, ne postoji točna podjela za sve spomenute parametre, koja bi ih odjeljivala u zasebne skupine, zbog njihovog višeznačajnog djelovanja. Također, u prethodnim odjeljcima neki od parametara su već opisani na sličan način (Alb i Hb u odjeljku 1. 3. 2 te Mono i Limfo u 1. 3. 1).

Tablica 1. Samostalni parametri korišteni u radu s pripadajućom podjelom, kliničkim značajem i prognostičkom vrijednošću kod TNBC-a.

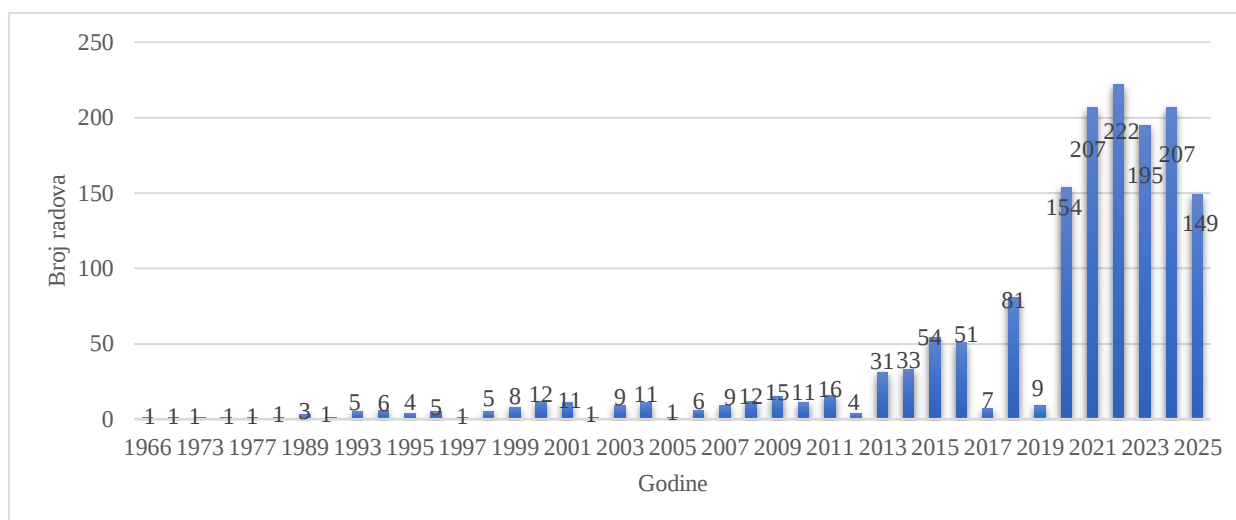
Samostalni parametri	Podjela	Klinički značaj	Prognostička vrijednost po vezana s TNBC-om
Leu	Hematološki/biokemijski	Sudjelovanje u upali, poticanje tumorskog rasta, angiogeneze i metastaziranja	Povišene vrijednosti ukazuju na sistemsku upalu povezanu s progresijom tumora.
Trc		Zaštita i pomoć u metastaziranju prijanjanjem na krvne žile tumora i oslobađanjem čimbenik rasta endotelnih stanica iz granula koji stimulira angiogenezu; pokazatelj sistemske upale	Trombocitoza je povezana s lošijom prognozom.
Neut		Ključni medijatori progresije tumora, angiogeneze i imunosupresije	Povišene razine ukazuju na lošiju prognozu.
Limfo (TIL)		Antikancerogeno djelovanje produkcijom citokina interferona gama (IFN- γ); uništava rezidualne maligne stanice i srodne mikrometastaze; pokazatelj sistemske upale	Niske razine povezane su s lošijom prognozom, dok su povišene s boljim odgovorom na terapiju i boljom prognozom.
Mono		TPM u TMO-u sudjeluju u invaziji, progresiji bolesti, proliferaciji tumorskih stanica, angiogenezi i mestastaziranju tako što proizvode proangiogene čimbenike, čimbenike rasta i proteaze	Visoke razine povezane su s lošijom prognozom.
IG-aps, IG-rel	Hematološki	IG-aps je pokazatelj aktivne sistemske	Povišene vrijednosti IG-aps-a povezane su s lošijom prognozom i višim stadijem tumora, a povišene vrijednosti IG-rel-a služe kao biljeg za

		upale i stimulacije koštane srži na stvaranje granulocita; IG-rel je pokazatelj „pomaka ulijevo“ neutrofila u diferencijalnoj krvnoj slici	procjenu odgovora na terapiju i OF-a .
Erc	Hematološki/nutritivni	Sudjeluje u regulaciji razine kisika u organizmu; nedostatak uzorkuje hipoksiju, što dovodi do angiogeneze	Niske razine mogu upućivati na anemiju i malnutriciju, što otežava terapiju.
RDW-CV		Biljeg nutritivnog statusa; prognostički biljeg	Snižene vrijednosti ukazuju na lošiji ishod terapije, ali i na stanja anemije i deficita vitamina B9 ili B12.
Hb		Prijenos kisika; nedostatak pojačava hipoksiju i razvitak angiogeneze; pokazatelj sistemske upale	Niske vrijednosti povezane su s smanjenom učinkovitošću terapije i lošijim preživljenjem.
TProt	Biokemijski/nutritivni	Pokazatelj nutritivnog statusa	Snižene vrijednosti ukazuju na malnutriciju i slabiju otpornost na toksičnost liječenja.
Alb		Negativni protein akutne faze; pokazatelj sistemske upale i nutritivnog statusa; neovisni prediktor	Snižene vrijednosti povezane s lošom prognozom i lošim ishodom terapije.

Izvori: Li i sur., 2025; Wang i sur., 2024; Garcia i sur., 2023; Sun i sur., 2023; Huang i sur., 2022; Lou i sur., 2022; Onagi i sur., 2022; Hsu i sur., 2019; Pekmezi i sur., 2018; Zhou T i sur., 2016; Fridman i sur., 2012; Caro i sur., 2001

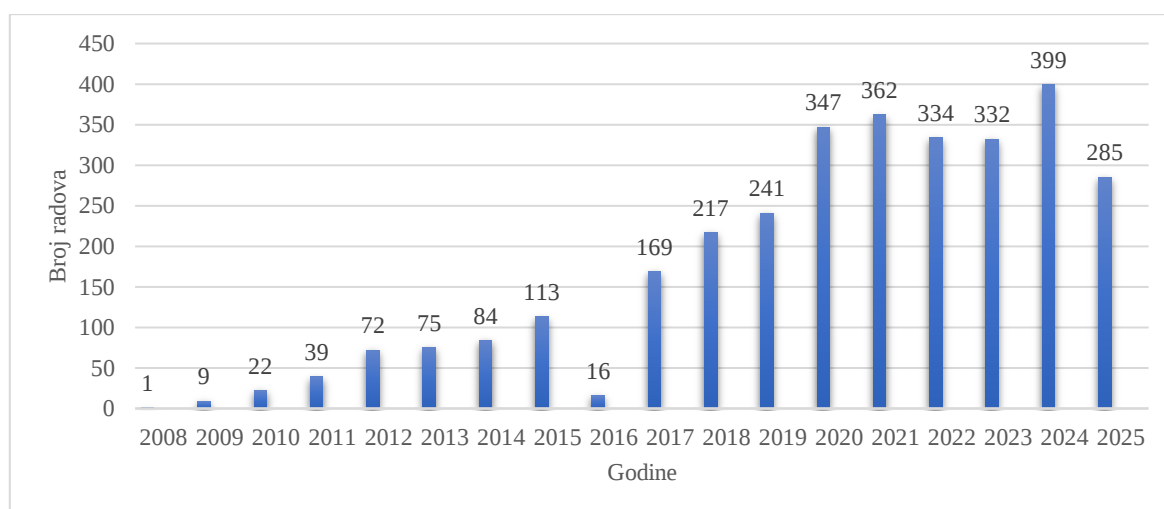
1. 3. 4 Derivirani parametri i njihov prognostički značaj

U prethodnom odjeljku 1. 3. 3 napravljena je analiza samostalnih parametara koji izravno oslikavaju stanje organizma, od nutritivnog statusa preko upalno-imunosnog do različitih poremećaja. Samostalni parametri koriste se u praksi već duže vrijeme. Pretraživanjem baze podataka PubMed s kombinacijom riječi *breast cancer* i *neutrophil*, dobivena je određena raspodjela broja radova kroz godine.



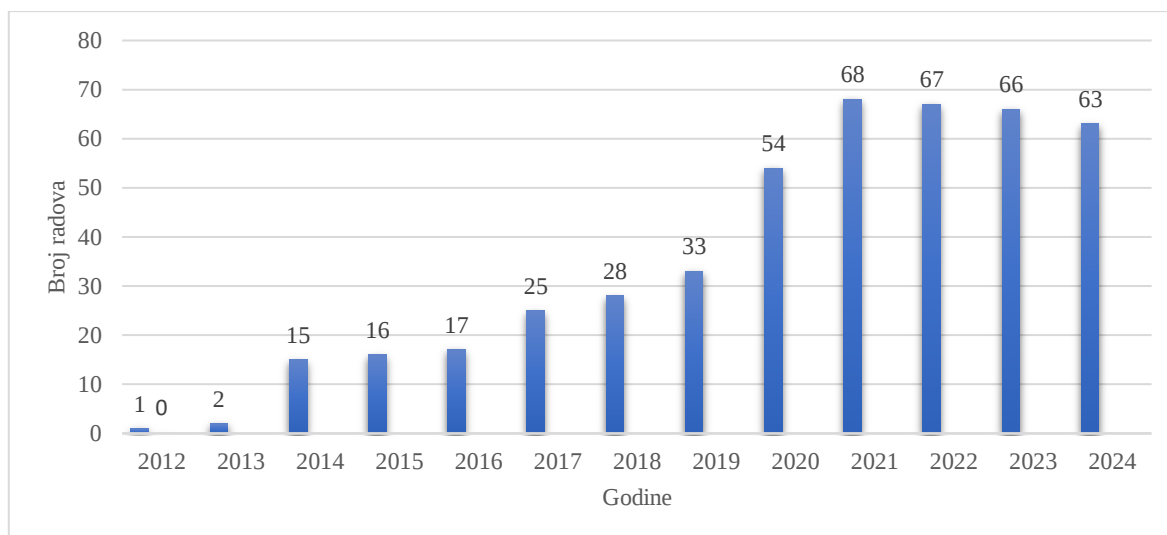
Slika 5. Raspodjela broja publikacija u bazi PubMed kroz godine na temu *breast cancer i neutrophil* (podaci preuzeti od [www. pubmed.ncbi.nlm.nih.gov](http://www.pubmed.ncbi.nlm.nih.gov)).

Grafikon prikazuje značajan porast radova na tu temu u posljednja dva desetljeća, s najvećim intenzitetom porasta tijekom zadnjih pet godina. Lako je zaključiti da su vjerojatno i ostali samostalni parametri već dobro istraženi i da se njihov klinički značaj, prognostička i prediktivna vrijednost mogu koristiti u svrhe daljnjeg istraživanja. Također, pretraživanjem kombinacije riječi *TBNC* i *blood markers* uočen je značajan porast publikacije (gotovo 8 puta) u vremenskom razdoblju od 2014. do 2024. godine. Takvi statistički podaci svjedoče koliko je znanstveni interes usmjeren na navedenu temu.



Slika 6. Raspodjela broja publikacija na PubMed-u kroz godine na temu *TNBC i blood markers* (podaci preuzeti od [www. pubmed.ncbi.nlm.nih.gov](http://www.pubmed.ncbi.nlm.nih.gov)).

Međutim, u ovoj raspodjeli nalaze se i **derivirani parametri** nastali u zadnjem desetljeću matematičkim izračunima više samostalnih parametara. Upravo kombiniranjem više samostalnih parametara dobiva se kompletniji i složeniji biljeg onoga što se događa u organizmu. Naime, samostalni parametri mogu varirati zbog standardizacije ispitanika, ali i nekih fizioloških stanja koja daju lažne rezultate (spomenuti Alb i dehidracija/hiperhidracija). U bazi PubMed broj publikacija kroz godine govori o tome da su derivirani parametri relativno inovativni jer je početak objavljivanja 2012. godine, a istraživanja se na tu temu rapidno povećavaju. Pretraživanje je izvršeno kombinacijom riječi *breast cancer* i deriviranog parametra *NLR* kao analoga neutrofila, samostalnog parametra korištenog u prethodnom pretraživanju.



Slika 7. **Raspodjela broja publikacija na PubMed-u kroz godine na temu *breast cancer* i *NLR*** (podaci preuzeti od www.pubmed.ncbi.nlm.nih.gov).

Grafikon prikazuje značajan porast broja publikacije na temu karcinoma dojke i NLR-a što potvrđuje već spomenutu publikacijsku aktualnost. Preostali derivirani parametri pokazuju, također, značajnu aktualnost i intenzivno publiciranje. Unazad deset godina kada se publiciranje krenulo povećavati, broj radova se za neke derivirane parametre utrostručio (PIV), za neke učetverostručio (PLR), a negdje i više od tog. Značajan porast, tijekom razdoblja od 2014. do 2024. pokazuje AGR čiji se broj radova povećao s 1 na 6, MLR s 1 na 13, SII s 1 na 25, HRR s 4 na 43, dok HALP parametar ima još kasniji početak publiciranja na temu karcinoma dojke (2022.). U nastavku je prikazana tablica deriviranih laboratorijskih parametara korištenih u ovom istraživanju s njihovim kraticama, punim nazivima, ali i varijablama od kojih su izvedene, pripadajuće formule te prognostička vrijednost povezana s TNBC-om.

Prognostička vrijednost od iznimnog je značaja jer se u predterapijskim stanjima kroz samostalne i derivirane parametre daje detaljan uvid u upalno, imunosno, ali i nutritivno stanje bolesnika i u kojem smjeru uputiti daljnje terapijske odluke, a postupak njihovog određivanja je, već ranije opisan, lako dostupan, jeftin, ponovljiv, ali i neinvazivan, što je rijetkost u takvoj vrsti bolesti.

Tablica 2. Puni naziv i formula deriviranih parametara korištenih u radu te prognostička vrijednost povezana s TBNC-om.

Naziv deriviranog parametra	Samostalni parametri	Formula za izračun	Prognostička vrijednost povezana s TBNC-om
NLR (eng. <i>Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio</i>)	Neut, Limfo	Neut/Limfo	Povišenje je povezano s lošijim ishodom, višim stadijem tumora, razvojem TMO-a, pojačanom sistemskom upalom, smanjenim antitumorski imunosnim odgovorom.
MLR (eng. <i>Monocyte-to-Lymphocyte Ratio</i>)	Mono, Limfo	Mono/Limfo	Povišene predterapijske vrijednosti ukazuju na viši stadij tumora, slabiju limfocitnu antitumorsku aktivnost te veću diferencijaciju monocita u TPM i lošiju prognozu.
PLR (eng. <i>Platelet-to-Lymphocyte Ratio</i>)	Trc, Limfo	Trc/Limfo	Povišene predterapijske vrijednosti rezultiraju lošijim ishodom terapije, višim stadijem tumora, većim metastatskim potencijom, ali i pojačanom sistemskom upalom.
SII (eng. <i>Systemic Immune-Inflammation Index</i>)	Trc, Neut, Limfo	$(Trc \times Neut) / Limfo$	Povišene predterapijske vrijednosti predviđaju lošiji OF i DFS, ali i govore o učinkovitosti neoadjuvantne kemoterapije.
PIV (eng. <i>Pan-Immune-Inflammation Value</i>)	Neut, Trc, Mono, Limfo	$(Neut \times Trc \times Mono) / Limfo$	Rast je povezan s imunosupresijom, progresijom bolesti, jačom upalom.
HALP (eng. <i>Hemoglobin, Albumin, Lymphocyte and Platelet Score</i>)	Hb, Alb, Limfo, Trc	$(Hb \times Alb \times Limfo) / Trc$	Niske vrijednosti koreliraju s lošijom prognozom te razvojem sistemske upale (sveobuhvatni indeks koji prikazuje nutritivni, upalni i imunosni status).
HRR (eng. <i>Hemoglobin-to-Red Cell Distribution Width Ratio</i>)	Hb, RDW-CV	Hb/RDW-CV	Sníženje vrijednosti ukazuje na tumorsku hipoksiju, ali i sistemska upala pa tako i lošiju prognozu.
AGR (eng. <i>Albumin-to-Globulin Ratio</i>)	Alb, GLOB	Alb/GLOB	Niske vrijednosti povezane su s kroničnom upalom, lošijim OF i DFS.

Izvori: Li i sur., 2024; Sunce i sur., 2024; Zhou i sur., 2023; Lou i sur., 2022; Onagi i sur., 2022; Fucà i sur., 2020; Jabukowska i sur., 2020; Guo i sur., 2018; Yang i sur., 2018; Tokumaru i su., 2021; Ethier i sur., 2016; Azab i sur., 2013

2 Hipoteza i ciljevi rada

TNBC je rijedak i agresivan tip karcinoma dojke karakteriziran brzim rastom, visokim rizikom od recidiva i lošijom prognozom u odnosu na ostale tipove navedene bolesti. Zbog odsutnosti hormonskih i HER2 receptora na tumorskim stanicama, terapijske mogućnosti kod njega su ograničene, svedene uglavnom na operaciju, najčešće NAT prije ili rjeđe AT nakon operacije, pri čemu je i veličina tumora jedan od kriterija za odabir terapijskog pristupa, te često RT. Posljednjih je desetljeća sve veća pozornost istraživača usmjerena na otkrivanje uloge sistemske upale, imunosne aktivnosti mjerljive hematološkim parametrima i općeg nutritivnog statusa u prognozi i predikciji TNBC-a. Smatra se da ravnotežu navedenih čimbenika dobro odražavaju vrijednosti samostalnih i deriviranih upalnih odnosno imunoloških parametara. Međutim, dinamika vrijednosti tih parametara tijekom onkološkog liječenja, osobito s obzirom na postojanje različitih terapijskih protokola, još uvijek nisu dovoljno istražene u populaciji oboljelih od TNBC-a. Ipak smatra se da bi bolje razumijevanje utjecaja različitih terapijskih postupaka onkološkog liječenja na njihove vrijednosti moglo olakšati praćenje bolesnika, ranu detekciju komplikacija i individualizaciju terapije, što opravdava provedbu ovog istraživanja i potvrđuje njegovu aktualnost.

Polazeći od navedenog, osnovna hipoteza ovog rada jest da vrijednosti odabranih upalnih i imunoloških parametara statistički značajno variraju tijekom različitih faza onkološkog liječenja. Konkretno, pretpostavlja se da će već neposredno nakon primjene NAT-a doći do statistički značajne promjene vrijednosti tih parametara kao i neposredno nakon operacije. Nadalje, predviđa se da će i šest mjeseci nakon operacije određeni parametri još uvijek pokazivati statistički značajno odstupanje od svojih početnih vrijednosti. Također, očekuje se da će neoadjuvantni protokol liječenja dovesti do statistički značajno drugačijeg obrasca promjene vrijednosti navedenih parametara u odnosu na adjuvantni, kao i protokol liječenja koji uključuje RT u odnosu na onaj koji ju ne uključuje.

Stoga, opći cilj ovog rada je ispitati promjene spomenutih upalnih i imunoloških parametara u bolesnika s TNBC-om tijekom onkološkog liječenja i utvrditi razlikuju li se te promjene ovisno o vrsti kemoterapijskog protokola i primjeni RT-a. U skladu s tim, specifični ciljevi rada podrazumijevaju: prikaz deskriptivne statistike 12 samostalnih i 8 deriviranih parametara za cijelu skupinu bolesnika i za podskupine prema protokolima liječenja i primjeni RT-a, statističku analizu promjena svih 20 parametara između pojedinih vremenskih točaka liječenja uz izračun apsolutne razlike za svaki od njih i usporedbu tih apsolutnih razlika između bolesnika liječenih NAT-om odnosno AT-om te između bolesnika u kojih je proveden RT odnosno onih

u kojih nije. Konačno, cilj je i identificirati one parametre koji pokazuju najveće i najkonzistentnije promjene tijekom liječenja i koji bi, kao takvi, mogli poslužiti kao potencijalni prognostički i/ili prediktivni biljezi u kliničkoj praksi. Opisani pristup je originalan, inovativan i iznimno lako primjenjiv u praksi. Od velikog je značaja za predikciju ukupnog statusa bolesnice i predstavlja pomoć onkolozima i cjelokupnom timu stručnjaka u određivanju i prognozi odabiru ciljanog liječenja bolesnica.

3 Materijali i metode

U sklopu ovog istraživanja provedena je retrospektivna analiza bolesnica s TNBC-om liječenih na Klinici za tumore KBC-a Sestre milosrdnice u Zagrebu tijekom razdoblja od studenog 2016. do studenog 2023. Kriteriji uključivanja bolesnica obuhvaćali su, osim histološki potvrđenog TNBC-a, liječenje operacijom i kemoterapijom te dostupnost rutinskih laboratorijskih nalaza barem za dvije ključne vremenske točke praćenja: neposredno prije i nakon operacije. Isključene su, stoga, bolesnice koje su liječene samo operacijom ili samo kemoterapijom (u kombinaciji s radioterapijom ili bez nje) te one s nepotpunim kliničkim ili laboratorijskim podacima. Analiza je provedena na svim dostupnim slučajevima (*available case analysis*). Ukupan broj ispitanica tako je iznosio 279, s tim da se po pojedinim parametrima i vremenskim točkama brojke mogu razlikovati zbog nedostatka pojedinih nalaza.

Provođenje istraživanja odobrilo je Povjerenstvo za etičnost eksperimentalnog rada Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu (Klasa: 004-01/25-03/01, Urbroj: 251-62-03-25-71, Datum: 25. lipnja 2025.). Pritom, svi su podaci bili anonimizirani te nisu sadržavali osobne identifikacijske podatke ispitanica. Treba naglasiti i da su, s obzirom na retrospektivni dizajn istraživanja, korišteni isključivo već postojeći, arhivirani klinički i laboratorijski podaci. Drugim riječima, nisu rađene nikakve dodatne pretrage niti uzimani novi biološki uzorci, stoga nije bilo nikakve potrošnje kemikalija, reagenasa ili drugih materijala. Navedeno je u potpunosti u skladu s načelima *zelene kemije* i održive znanosti, a sve s ciljem smanjenja ekološkog otiska istraživačkog rada i maksimalnog iskorištavanja dostupnih resursa i podataka bez stvaranja nepotrebnog laboratorijskog otpada.

Svi korišteni podaci prikupljeni su iz Bolničkog informacijskog sustava (BIS - IN2 d.o.o., Zagreb, Hrvatska) i Laboratorijskog informacijskog sustava (LIS - Samson infromatika d.o.o., Zagreb, Hrvatska).

Laboratorijski nalazi analizirani su u sljedećim vremenskim točakam:

- 1. prije početka NAT-a (ako je primjenjivo)**
- 2. nakon završetka NAT-a/prije operacije**
- 3. neposredno nakon operacije/prije početka AT-a**
- 4. 6 ili više mjeseci nakon operacije.**

Razmatrani samostalni parametri su Leu, Neut, Limfo, Mono, IG-aps, IG-rel, Erc, Hb, RDW-CV, Trc, TProt i Alb, a iz njih su naknadno izračunati derivirani parametri NLR, MLR, PLR, SII, PIV, HALP, HRR i AGR prema prethodno navedenim formulama. Podaci su prikupljeni i organizirani pomoću programa Microsoft Excel.

Za hematološke pretrage korišteni su uzorci pune krvi dobiveni venepunkcijom u Vacuette K3EDTA epruvete (Greiner Bio-One GmbH, Kremsmünster, Austrija), a za biokemijske pretrage uzorci seruma dobivenog iz pune krvi uzete venepunkcijom u Vacuette CAT Serum Sep Clot Activator epruvete (Greiner Bio-One GmbH, Kremsmünster, Austrija). Postupak dobivanja seruma uključivao je stajanje uzorka pune krvi 30 minuta nakon vađenja do potpunog zgrušavanja te centrifugiranje 10 minuta pri 3500 rpm u centrifugi Rotofix 32 A (Andreas Hettich GmbH, Tuttlingen, Njemačka). Svi daljnji postupci izvođeni su prema rutinskim laboratorijskim protokolima.

Svi samostalni hematološki parametri određivani su na hematološkom brojaču Sysmex XN-1000 (Sysmex Corporation, Kobe, Japan), a svi samostalni biokemijski parametri na biokemijskom analizatoru Alinity c (Abbott Laboratories, Abbott Park, Sjedinjene Američke Države).

U Tablici 3. za svaki samostalni parametar navedena je njegova metoda određivanja kao i načelo na kojem se ta metoda temelji. Također, medicinsko-biokemijski laboratorij Klinike za tumore KBC Sestre milosrdnice Zagreb, provodi redovitu unutarnju kontrolu kvalitete koristeći kontrolne materijale Sysmex XN Check (tri razine) za hematološki brojač odnosno Technopath Multichem S Plus (tri razine) za biokemijski analizator. Osim toga, laboratorij sudjeluje i u nacionalnom programu vanjske kontrole kvalitete Hrvatskog centra za vrednovanje kvalitete u laboratorijskoj medicini (CROQALM) s najmanje tri ciklusa godišnje. Time se osigurava točnost, preciznost i pouzdanost dobivenih rezultata.

Tablica 3. Nazivi i načela metoda određivanja odabranih laboratorijskih parametara.

Parametar (mjerna jedinica)	Naziv metode	Načelo metode
Leu ($\times 10^9/L$)	Protočna citometrija i fluorescencija	Postupak se temelji na aktivnosti reagensa Lysercell WNR, koji trenutačno lizira eritrocite i ulazi u membrane leukocita. Time se postiže promjena vanjskog oblika te unutarnje strukture, ovisno o staničnim karakteristikama svakog pojedinog leukocita. Istodobno se fluorescentna boja Fluorocell WNR veže za stanične organele i nukleinske kiseline, pri čemu je intenzitet obojenja veći u leukocitima nego u eritroblastima, pa se te dvije stanične populacije na taj način odvajaju. Kao rezultat razlika u fluorescenciji, analizator u WNR kanalu zasebno klasificira i broji leukocite i eritroblaste. Metodom protočne citometrije, pomoću monokromatske svjetlosti poluvodičkog lasera, iscrta se dvodimenzionalni dijagram raspršenja svjetlosti te se računalnom obradom grupiraju podaci na temelju kojih nastaje prikaz staničnih populacija. Na dijagramu raspršenja prikazuje se jačina bočnog raspršenja fluorescencije (x-os), koja odgovara unutarnjoj kompleksnosti stanice, te jačina prednjeg raspršenja svjetlosti (y-os), koja odgovara veličini stanice. Ovaj dijagram prikazuje

		razdvojene populacije eritroblasta, bazofila, nebazofilnih leukocita, ali i stanični debris (hemolizirane eritrocite i trombocite).
Neut ($\times 10^9/L$)	Protočna citometrija i fluorescencija	U WDF kanalu analizatora liziraju se eritrociti i trombociti, a reagens Lysercell WNR penetrira u leukocite uz fluorescentno bojanje staničnih organela i nukleinskih kiselina. WDF kanal namijenjen je klasificiranju i prebrojavanju pojedinih skupina leukocita. Na dijagramu raspršenja svjetlosti naposljetku se prikazuju stanice prema jačini bočnog raspršenja svjetlosti (x-os), koja je analogna veličini stanice, odnosno prema jačini bočnog raspršenja fluorescencije (y-os), koja odgovara unutarnjoj kompleksnosti stanice. Ovaj dijagram prikazuje razdvojene populacije neutrofila i bazofila, limfocita, monocita, eozinofila te stanični debris. Nezreli granulociti razlikuju se od ostalih stanica s obzirom na svoje bočno raspršenje svjetlosti i fluorescencije, pri čemu pokazuju slabo do umjereno bočno raspršenje svjetlosti te umjereno do jako bočno raspršenje fluorescencije.
Limfo ($\times 10^9/L$)		
Mono ($\times 10^9/L$)		
IG-aps ($\times 10^9/L$)		
IG-rel (%)		
Erc ($\times 10^{12}/L$)	Hidrodinamički fokusirano i impedancija	U RBC/PLT kanalu analizatora, koji služi za određivanje broja eritrocita i trombocita, koristi se mlaznica kroz koju se izbacuje razrijeđeni uzorak krvi. Stanice krvi prolaze kroz otvor detekcijske komore te pojedinačno stvaraju impulse proporcionalno svojem volumenu. Ti impulsi rezultat su promjene otpora prilikom prolaska stanice kroz otvor protočnice (impedancija). Budući da eritrociti prolaze ravno i pojedinačno kroz protočnicu, regulirano obložnom tekućinom (hidrodinamičko fokusiranje), sprječava se stvaranje višestrukih impulsa.
Trc ($\times 10^9/L$)		
Hb (g/L)	Spektrofotometrija	Spektrofotometrijska metoda za određivanje hemoglobina temelji se na reakciji s natrij-lauril sulfatom (SLS) i odvija se u HGB kanalu analizatora. SLS se ionskim i hidrofobnim vezama veže za membranu eritrocita te dovodi do njezina pucanja zbog topljivosti fosfolipidnog dvosloja i oslobađanja hemoglobina. Slobodni hemoglobin potom mijenja svoju trodimenzionalnu strukturu vezanjem hidrofobnih skupina SLS-a i globina. Istodobno s promjenom strukture hemoglobina, dvovalentno željezo iz hema oksidira se u trovalentno. Takvo željezo, sada u feri obliku, reagira s hidrofilnim skupinama SLS-a tvoreći stabilan spoj koji pokazuje maksimum apsorpcije na 535 nm.
RDW-CV (%)	Računski izvod	RDW-CV je računski parametar koji se dobiva dijeljenjem standardne devijacije volumena eritrocita (SD) s prosječnim volumenom eritrocita (MCV). Vrijednost SD određuje se mjerenjem širine histograma, koji prikazuje distribuciju eritrocita prema volumenu, na visini od 20 %.
TProt (g/L)	Kolorimetrija	Postupak se temelji na svojstvu biruet reagensa da reagira sa svim (poli)peptidi koji sadrže najmanje dvije peptidne veze tako da u alkalnoj sredini ioni bakra koordinacijskim vezama tvore kompleks s njihovim dušikovim atomima, pri čemu gotovo ne razlikuju dušik u albuminu od onoga u globulinima. Intenzitet obojenja nastalog kompleksa mjeri se spektrofotometrijski na 546 nm.
Alb (g/L)	Kolorimetrija	Kolorimetrijska metoda za određivanje albumina temelji se na specifičnom vezanju bromkrezol zelenog (BCG) u reagensu s albuminom u uzorku bolesnika, pri čemu nastaje obojeni kompleks. Apsorbancija tog kompleksa na 604 nm proporcionalna je koncentraciji albumina u uzorku.

Izvori: Abbot Laboratories, 2020; Sysmex Corporation, 2019

Nakon prikupljanja laboratorijskih podataka, provedena je njihova statistička analiza korištenjem programa MedCalc. Ta statistička analiza uključivala je deskriptivnu statistiku za

sve razmatrane parametre, ali i njihove apsolutne razlike u mjerenjima nakon operacije i prije operacije (Δ_3) i apsolutne razlike u mjerenjima 6 mj. nakon operacije i prije početka liječenja (Δ_5).

Deskriptivna statistika načinjena je za sve bolesnice zajedno te zasebno za bolesnice liječene NAT-om, bolesnice liječene AT-om, bolesnice koje nisu liječene RT-om i bolesnice koje su liječene RT-om. Svi podaci prikazani kao medijan (M) i interkvartilni raspon (IQR), određena je veličina uzorka (N) te raspon vrijednosti (min - max), a normalnost distribucije ispitana je Shapiro-Wilkovim testom. Pri tom su p-vrijednosti veće od 0,05 smatrane potvrdom da podaci slijede normalnu razdiobu, a p-vrijednosti manje od 0,05 ukazivale su na odstupanje od normalne razdiobe. U nastavku su provedeni statistički testovi kako bi se ispitalo jesu li promjene razmatranih parametara kroz pojedine vremenske točke onkološkog liječenja statistički značajne, kao i njihove apsolutne razlike ovisno o protokolu liječenja. Za parametre koji nisu pokazivali normalnu distribuciju korišten je Wilcoxonov test za parne uzorke ili Mann-Whitneyjev U test za nezavisne uzorke. Za parametre koji su pokazivali normalnu distribuciju korišten je t-test (parni ili nezavisni). Pri tom su p-vrijednosti veće od 0,05 smatrane potvrdom statistički značajne razlike između uspoređivanih skupina, a p-vrijednosti manje od 0,05 ukazivale su na odsutnost statistički značajne razlike između uspoređivanih skupina.

4 Rezultati

4.1 Deskriptivna statistika

Medijan dobi 279 ispitanika iznosi 60 godina s rasponom od 26 do 89 godina. Ovaj podatak ukazuje na to da je TNBC bolest koja ne bira, već zahvaća žene u bilo kojem stadiju života. Upravo sve osobine koje čine TNBC zahtjevnom bolešću kao što su široka rasprostranjenost kroz sve generacije, nepredvidljivost i odsutnost konačnog lijeka motivacija su da predstavljaju TNBC kao izbor za istraživanje ovog rada. Ranije spomenuta prevencija ostaje ključna u smanjenju pojavnosti, dok se daljnjim istraživanjima želi usmjeriti na razvoj predikcije bolesti.

Tablice 4. i 5. prikazuju deskriptivnu statistiku za sve (samostalne i derivirane) parametre za sve bolesnice. Vrijednosti parametara koje slijede normalnu distribuciju ($p > 0,05$) u Tablici 4. su Tprot i Alb kod 2. i 4. točke, dok kod 3. točke samo Tprot. Ostale vrijednosti parametara ne slijede normalnu distribuciju ($p < 0,05$). U Tablici 5. vrijednosti parametara HALP i AGR slijede normalnu distribuciju kod 3. točke te AGR kod 4. točke.

Tablica 4. Deskriptivna statistika samostalnih parametara za sve bolesnice.

SVE BOLESNICE		Leu	Neut	Limfo	Mono	IG-aps	IG-rel	Erc	Hb	RDW-CV	Trc	TProt	Alb
Prije op. (2. t.)	Medijan (IQR)	6,32 (5,14 - 8,09)	3,94 (3,00 - 5,13)	1,63 (1,29 - 1,99)	0,50 (0,38 - 0,61)	0,02 (0,01 - 0,03)	0,3 (0,2 - 0,4)	4,5 (4,1 - 4,7)	131 (122 - 138)	13,2 (12,7 - 14,2)	261 (220 - 301)	69 (66 - 72)	46,4 (44,3 - 48,4)
	Min - max	1,71 - 23,21	0,51 - 18,55	0,39 - 6,98	0,18 - 2,20	0,00 - 0,56	0,0 - 3,7	2,9 - 5,4	82 - 163	11,4 - 21,0	67 - 550	59 - 81	38,8 - 53,8
	N	279	279	279	279	240	240	279	279	279	279	163	176
	p-vrijednost*	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,331	0,632
Nakon op. (3. t.)	Medijan (IQR)	8,34 (6,84 - 10,40)	5,60 (4,34 - 7,46)	1,79 (1,38 - 2,32)	0,66 (0,50 - 0,83)	0,03 (0,02 - 0,05)	0,3 (0,2 - 0,5)	4,2 (3,9 - 4,5)	126 (117 - 134)	13,0 (12,5 - 13,9)	236 (196 - 275)	70 (65 - 73)	46,8 (44,6 - 48,6)
	Min - max	3,60 - 19,80	1,58 - 16,25	0,53 - 8,07	0,17 - 1,47	0,00 - 0,26	0,0 - 2,7	2,7 - 5,4	79 - 159	11,3 - 21,7	64 - 477	56 - 78	36,2 - 50,9
	N	279	279	279	279	243	243	279	279	279	279	18	18
	p-vrijednost*	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,020	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,621	0,026
Nakon > 6. mj. od op. (4. t.)	Medijan (IQR)	5,60 (4,42 - 7,37)	3,53 (2,75 - 4,94)	1,26 (1,00 - 1,69)	0,48 (0,39 - 0,62)	0,02 (0,01 - 0,02)	0,3 (0,2 - 0,4)	4,4 (4,1 - 4,6)	132 (125 - 139)	13,1 (12,6 - 14,0)	218 (183 - 260)	69 (66 - 72)	46,5 (44,3 - 48,0)
	Min - max	2,29 - 12,40	0,79 - 10,60	0,28 - 3,25	0,07 - 1,37	0,00 - 1,65	0,0 - 16,3	3,0 - 5,7	90 - 160	11,6 - 27,2	45 - 555	58 - 86	38,2 - 51,8
	N	158	158	158	158	153	153	158	158	158	158	88	82
	p-vrijednost*	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,016	0,013	< 0,001	< 0,001	0,096	0,217

* Shapiro-Wilkov test normalne razdiobe

Tablica 5. Deskriptivna statistika deriviranih parametara za sve bolesnice.

SVE BOLESNICE		NLR	MLR	PLR	SII	PIV	HALP	HRR	AGR
Prije op. (2. t.)	Medijan (IQR)	2,37 (1,76 - 3,35)	0,31 (0,22 - 0,41)	162,5 (122,4 - 217,3)	629,7 (427,5 - 983,5)	300,0 (196,3 - 502,9)	39,2 (27,7 - 53,3)	10,00 (9,01 - 10,79)	2,06 (1,84 - 2,32)
	Min-max	0,47 - 37,28	0,09 - 1,25	33,0 - 721,1	87,2 - 8164,8	17,5 - 10331,0	7,9 - 185,4	4,21 - 12,81	1,32 - 3,43
	N	279	279	279	279	279	176	279	163
	p-vrijednost*	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,003
Nakon op. (3. t.)	Medijan (IQR)	3,10 (2,24 - 4,31)	0,36 (0,26 - 0,47)	127,6 (100,0 - 173,7)	712,2 (479,6 - 1064,5)	471,1 (270,5 - 817,2)	48,0 (31,5 - 68,9)	9,69 (8,61 - 10,41)	2,03 (1,83 - 2,20)
	Min-max	0,51 - 20,23	0,04 - 1,77	33,8 - 703,8	148,1 - 7544,5	50,5 - 7091,8	18,5 - 127,6	3,83 - 13,19	1,35 - 2,94
	N	279	279	279	279	279	18	279	18
	p-vrijednost*	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,080	< 0,001	0,895
Nakon > 6. mj. od op. (4. t.)	Medijan (IQR)	2,68 (1,95 - 3,76)	0,37 (0,28 - 0,48)	173,7 (129,6 - 219,0)	606,7 (401,7 - 828,5)	293,3 (171,1 - 472,8)	37,0 (28,2 - 47,4)	10,07 (9,14 - 10,88)	2,03 (1,83 - 2,20)
	Min-max	0,82 - 16,43	0,07 - 2,05	39,8 - 515,9	133,4 - 5254,6	13,1 - 4729,1	10,4 - 114,0	4,67 - 12,74	1,35 - 2,94
	N	158	158	158	158	158	82	158	18
	p-vrijednost*	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,895

* Shapiro-Wilkov test normalne razdiobe

Tablice 6. i 7. prikazuju deskriptivnu statistiku za sve parametre za bolesnice koje su liječene NAT-om. Vrijednosti parametara koje slijede normalnu distribuciju ($p > 0,05$) u Tablici 6. su Erc, Tprot i Alb kod 1. i 4. točke, s dodatnom vrijednosti kod 2. točke za Hb i 3. točke za Trc. Ostale vrijednosti parametara ne slijede normalnu distribuciju ($p < 0,05$). U Tablici 7. vrijednost parametra HALP slijedi normalnu distribuciju kod 1. točke, zatim HRR kod 2. točke te kod 3. točke su to HALP i AGR.

Tablica 6. Deskriptivna statistika samostalnih parametara za bolesnice na NAT.

BOLESNICE NA NAT		Leu	Neut	Limfo	Mono	IG-aps	IG-rel	Erc	Hb	RDW-CV	Trc	TProt	Alb
Prije NAT (1. t.)	Medijan (IQR)	7,71 (6,75 - 8,98)	4,89 (3,60 - 6,03)	1,89 (1,59 - 2,44)	0,58 (0,46 - 0,74)	0,03 (0,02 - 0,04)	0,4 (0,2 - 0,6)	4,7 (4,5 - 5,0)	139 (133 - 146)	12,9 (12,4 - 13,5)	253 (217 - 300)	74 (69 - 77)	47,1 (45,5 - 50,5)
	Min - max	3,25 - 14,87	1,84 - 11,73	0,66 - 5,18	0,30 - 1,21	0,00 - 0,31	0,0 - 3,6	3,7 - 5,5	98 - 169	11,4 - 19,4	124 - 561	64 - 82	37,8 - 55,4
	N	96	96	96	96	80	80	96	96	96	96	26	27
	p-vrijednost*	0,009	0,002	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,065	0,004	< 0,001	< 0,001	0,510	0,445
Nakon NAT/prije op. (2. t.)	Medijan (IQR)	5,68 (4,55 - 7,55)	3,74 (2,71 - 4,95)	1,31 (1,10 - 1,64)	0,52 (0,41 - 0,64)	0,02 (0,01 - 0,03)	0,3 (0,2 - 0,5)	4,1 (3,0 - 4,4)	123 (116 - 131)	13,6 (12,9 - 15,2)	262 (229 - 308)	66 (63 - 70)	45,2 (43,1 - 46,9)
	Min - max	1,71 - 23,21	0,51 - 18,55	0,51 - 3,78	0,18 - 2,20	0,00 - 0,56	0,0 - 3,7	3,1 - 5,2	89 - 156	11,4 - 21,0	67 - 550	59 - 80	38,8 - 52,5
	N	110	110	110	110	104	104	110	110	110	110	59	59
	p-vrijednost*	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,395	0,754	< 0,001	< 0,001	0,058	0,160
Nakon op./prije AT (3. t.)	Medijan (IQR)	7,73 (5,97 - 9,88)	5,31 (4,09 - 7,32)	1,56 (1,20 - 2,01)	0,68 (0,45 - 0,88)	0,03 (0,02 - 0,05)	0,3 (0,2 - 0,5)	4,0 (3,7 - 4,3)	122 (115 - 128)	13,3 (12,5 - 14,7)	231 (197 - 276)	69 (64 - 71)	46,3 (42,5 - 47,0)
	Min - max	3,60 - 19,80	1,65 - 16,25	0,53 - 8,07	0,19 - 1,47	0,00 - 0,26	0,0 - 2,7	2,7 - 5,1	79 - 144	11,3 - 21,7	64 - 459	56 - 73	36,2 - 48,4
	N	110	110	110	110	105	105	110	110	110	110	7	7
	p-vrijednost*	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,017	< 0,001	< 0,001	0,143	< 0,001	< 0,001	0,084	0,349	0,118
Nakon > 6. mj. od op. (4. t.)	Medijan (IQR)	5,59 (4,34 - 7,70)	3,70 (2,62 - 5,03)	1,13 (0,90 - 1,58)	0,50 (0,40 - 0,65)	0,02 (0,01 - 0,03)	0,3 (0,2 - 0,4)	4,3 (4,1 - 4,6)	132 (127 - 138)	13,1 (12,7 - 14,0)	209 (181 - 265)	69,5 (67 - 74)	46,4 (44,5 - 47,7)
	Min - max	2,36 - 11,47	1,54 - 8,41	0,44 - 2,93	0,07 - 1,37	0,00 - 0,06	0,0 - 1,3	3,0 - 5,1	90 - 157	11,6 - 27,2	45 - 555	58 - 86	39,6 - 51,8
	N	60	60	60	60	59	59	60	60	60	60	34	32
	p-vrijednost*	0,022	0,006	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,164	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,663	0,954

* Shapiro-Wilkov test normalne razdiobe

Tablica 7. Deskriptivna statistika deriviranih parametara za bolesnice na NAT.

BOLESNICE NA NAT		NLR	MLR	PLR	SII	PIV	HALP	HRR	AGR
Prije NAT (1. t.)	Medijan (IQR)	2,40 (1,75 - 3,29)	0,29 (0,23 - 0,38)	130,1 (101,8 - 163,9)	601,5 (398,9 - 879,0)	331,6 (208,7 - 525,5)	42,4 (37,0 - 55,6)	10,80 (10,19 - 11,47)	1,96 (1,51 - 2,25)
	min - max	1,00 - 14,08	0,10 - 1,83	48,6 - 850,0	220,4 - 7895,5	86,0 - 9554,8	5,0 - 100,8	6,71 - 13,63	1,24 - 3,55
	N	96	96	96	96	96	27	96	27
	p-vrijednost*	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,459	< 0,001	0,027
Nakon NAT/prije op. (2. t.)	Medijan (IQR)	2,92 (2,05 - 3,79)	0,38 (0,31 - 0,51)	207,1 (143,4 - 253,5)	764,8 (510,3 - 1069,7)	350,2 (247,9 - 625,0)	26,2 (21,6 - 34,4)	9,10 (7,61 - 10,16)	2,10 (1,93 - 2,37)
	Min-max	0,66 - 8,89	0,14 - 1,25	50,0 - 721,1	95,0 - 4723,4	22,6 - 10391,4	7,9 - 57,0	4,38 - 12,19	1,32 - 3,43
	N	110	110	110	110	110	59	110	59
	p-vrijednost*	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,004	0,123	0,047
Nakon op./prije AT (3. t.)	Medijan (IQR)	3,56 (2,55 - 4,65)	0,42 (0,34 - 0,53)	150,8 (110,8 - 200,0)	829,3 (527,9 - 1205,1)	504,2 (299,2 - 907,7)	42,7 (22,7 - 63,9)	9,02 (8,04 - 10,08)	1,96 (1,80 - 2,39)
	Min-max	0,51 - 20,23	0,04 - 1,77	36,3 - 703,8	148,1 - 7544,5	50,5 - 7091,8	18,5 - 127,6	4,38 - 12,12	1,35 - 2,94
	N	110	110	110	110	110	7	110	7
	p-vrijednost*	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,066	0,019	0,889
Nakon > 6. mj. od op. (4. t.)	Medijan (IQR)	2,79 (2,09 - 4,06)	0,41 (0,32 - 0,55)	176,1 (131,2 - 234,7)	646,0 (399,6 - 860,2)	350,9 (172,0 - 536,8)	33,2 (26,3 - 45,0)	10,04 (9,18 - 10,9)	1,96 (1,63 - 2,10)
	Min-max	1,24 - 16,43	0,10 - 2,05	39,8 - 515,9	133,4 - 3730,0	13,1 - 4107,7	10,4 - 114,0	4,67 - 12,70	1,36 - 2,99
	N	60	60	60	60	60	32	60	32
	p-vrijednost*	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001

* Shapiro-Wilkov test normalne razdiobe

Tablice 8. i 9. prikazuju deskriptivnu statistiku za sve parametre za bolesnice koje su liječene AT-om. Vrijednosti parametara koje slijede normalnu distribuciju ($p > 0,05$) u Tablici 8. su Tprot i Alb kod 2. točke te 4. točke, s dodatnim vrijednostima kod 4. točke za Hb i Trc, a kod 3. točke su to Erc i TProt. Ostale vrijednosti parametara ne slijede normalnu distribuciju ($p < 0,05$). U Tablici 9. vrijednost parametra AGR slijedi normalnu distribuciju kod 2., 3. i 4. točke, dok HALP samo kod 3. točke i HRR samo kod 4. točke skupa s AGR-om.

Tablica 8. Deskriptivna statistika samostalnih parametara za bolesnice na AT.

BOLESNICE NA AT		Leu	Neut	Limfo	Mono	IG-aps	IG-rel	Erc	Hb	RDW-CV	Trc	TProt	Alb
Prije op. (2. t.)	Medijan (IQR)	6,62 (5,43 - 8,20)	4,08 (3,12 - 5,16)	1,75 (1,51 - 2,21)	0,48 (0,36 - 0,60)	0,02 (0,01 - 0,02)	0,2 (0,2 - 0,3)	4,6 (4,4 - 4,8)	134 (128 - 141)	13,1 (12,5 - 13,6)	256 (219 - 297)	70 (68 - 73)	47,0 (44,6 - 48,8)
	Min - max	2,44 - 15,99	1,01 - 14,54	0,39 - 6,98	0,20 - 1,40	0,00 - 0,10	0,0 - 1,1	2,9 - 5,4	82 - 163	11,4 - 19,5	154 - 487	60 - 81	39,4 - 53,8
	N	169	169	169	169	136	136	169	169	169	169	104	117
	p-vrijednost*	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,312	0,354
Nakon op./prije AT (3. t.)	Medijan (IQR)	8,83 (7,21 - 10,54)	5,67 (4,45 - 7,58)	1,95 (1,57 - 2,46)	0,65 (0,51 - 0,79)	0,03 (0,02 - 0,05)	0,3 (0,2 - 0,6)	4,4 (4,1 - 4,6)	129 (121 - 136)	13,0 (12,4 - 13,5)	237 (196 - 274)	71 (68 - 74)	48,5 (45,7 - 50,2)
	Min - max	4,24 - 18,93	1,58 - 15,96	0,66 - 5,95	0,17 - 1,41	0,00 - 0,25	0,1 - 2,7	2,8 - 5,4	80 - 159	11,7 - 20,9	110 - 477	61 - 78	36,9 - 50,9
	N	169	169	169	169	138	138	169	169	169	169	11	11
	p-vrijednost*	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,013	< 0,001	< 0,001	0,121	0,002	< 0,001	0,004	0,619	0,045
Nakon > 6. mj. od op. (4. t.)	Medijan (IQR)	5,60 (4,62 - 7,24)	3,43 (2,86 - 4,90)	1,36 (1,05 - 1,71)	0,47 (0,39 - 0,59)	0,01 (0,01 - 0,02)	0,3 (0,2 - 0,4)	4,4 (4,2 - 4,7)	132 (123 - 140)	13,1 (12,6 - 14,0)	223 (187 - 260)	68 (66 - 72)	46,6 (44,3 - 48,1)
	Min - max	2,29 - 12,40	0,79 - 10,60	0,28 - 3,25	0,18 - 1,09	0,00 - 1,65	0,0 - 16,3	3,1 - 5,7	101 - 160	11,6 - 19,3	65 - 380	62 - 76	38,2 - 51,2
	N	98	98	98	98	94	94	98	98	98	98	54	50
	p-vrijednost*	0,002	< 0,001	0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,008	0,654	< 0,001	0,184	0,063	0,124

* Shapiro-Wilkov test normalne razdiobe

Tablica 9. Deskriptivna statistika deriviranih parametara za bolesnice na AT.

BOLESNICE NA AT		NLR	MLR	PLR	SII	PIV	HALP	HRR	AGR
Prije op. (2. t.)	Medijan (IQR)	2,18 (1,65 - 3,05)	0,25 (0,20 - 0,35)	144,6 (110,9 - 178,1)	572,5 (405,7 - 798,8)	274,6 (168,0 - 421,7)	45,9 (35,6 - 58,4)	10,32 (9,47 - 11,15)	2,04 (1,80 - 2,32)
	Min-max	0,47 - 37,28	0,09 - 0,73	33,0 - 561,5	87,2 - 8164,8	17,4 - 2432,3	15,1 - 185,4	4,21 - 12,81	1,34 - 3,35
	N	169	169	169	169	169	117	169	104
	p-vrijednost*	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,104
Nakon op./prije AT (3. t.)	Medijan (IQR)	2,78 (2,15 - 3,92)	0,31 (0,25 - 0,42)	116,8 (93,7 - 152,7)	642,8 (473,4 - 1012,8)	444,1 (254,2 - 785,6)	54,5 (42,0 - 68,7)	10,00 (9,06 - 10,71)	2,04 (1,84 - 2,19)
	Min-max	0,73 - 15,55	0,09 - 1,05	33,8 - 368,4	189,2 - 4773,7	72,3 - 3185,1	19,4 - 110,7	3,83 - 13,19	1,53 - 2,41
	N	169	169	169	169	169	11	169	11
	p-vrijednost*	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,814	< 0,001	0,892
Nakon > 6. mj. od op. (4. t.)	Medijan (IQR)	2,63 (1,86 - 3,67)	0,34 (0,27 - 0,43)	169,4 (127,0 - 212,1)	586,2 (401,7 - 811,2)	266,6 (159,1 - 421,6)	37,8 (29,9 - 51,8)	10,08 (8,97 - 10,88)	2,09 (1,85 - 2,37)
	Min-max	0,82 - 15,14	0,07 - 2,04	54,5 - 495,7	155,9 - 5254,6	37,0 - 4729,1	14,3 - 102,3	5,80 - 12,74	1,43 - 2,83
	N	98	98	98	98	98	50	98	50
	p-vrijednost*	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,002	0,059	0,656

* Shapiro-Wilkov test normalne razdiobe

Tablica 10. i 11. prikazuju deskriptivnu statistiku za sve apsolutne razlike parametara u točkama 3. i 2. (delta3) s obzirom na protokol liječenja (NAT/AT bolesnice). Vrijednosti parametara koje slijede normalnu distribuciju ($p > 0,05$) u Tablici 10. za skupinu NAT su Leu, Neut, Erc i Hb, dok su za skupinu AT to Limfo, Hb i Alb. Ostale vrijednosti parametara ne slijede normalnu distribuciju ($p < 0,05$). U Tablici 11. za skupinu NAT vrijednost parametra koja slijedi normalnu distribuciju je HRR, a za skupinu AT su to HRR i AGR.

Tablica 10. Deskriptivna statistika apsolutne razlike (delta3) samostalnih parametara za NAT/AT bolesnice.

delta3		Leu	Neut	Limfo	Mono	IG-aps	IG-rel	Erc	Hb	RDW-CV	Trc	TProt	Alb
NAT	Medijan (IQR)	2,01 (0,04 - 3,71)	1,87 (0,15 - 3,31)	0,15 (-0,06 - 0,46)	0,11 (-0,01 - 0,26)	0,01 (-0,01 - 0,03)	0,1 (-0,2 - 0,2)	-0,1 (-0,3 - 0,1)	-4 (-10 - 4)	-0,3 (-0,8 - (-0,1))	-30 (-58 - 1)	/	/
	Min - max	-8,95 - 10,18	-6,92 - 9,44	-1,34 - 7,08	-1,17 - 0,81	-0,50 - 0,25	-3,2 - 2,5	-1,0 - 0,9	-33 - 25	-3,7 - 2,7	-222 - 101	/	/
	N	110	110	110	110	104	104	110	110	110	110	/	/
	p-vrijednost*	0,069	0,086	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,394	0,848	< 0,001	0,009	/	/
AT	Medijan (IQR)	1,72 (0,48 - 3,62)	1,50 (0,40 - 3,33)	0,11 (-0,23 - 0,54)	0,16 (0,04 - 0,26)	0,02 (0,00 - 0,03)	0,1 (0,0 - 0,3)	-0,2 (-0,4 - 0,0)	-5 (-10 - 0)	0,0 (-0,2 - 0,1)	-24 (-42 - (-4))	1 (-6 - 4)	0,5 (-2,6 - 2,5)
	Min - max	-6,16 - 13,36	-6,72 - 12,37	-1,58 - 2,27	-0,32 - 0,89	-0,03 - 0,25	-0,4 - 2,4	-1,1 - 1,0	-36 - 24	-2,3 - 2,1	-131 - 155	-66 - 7	-4,6 - 5,3
	N	169	169	169	169	135	135	169	169	169	169	9	8
	p-vrijednost*	< 0,001	< 0,001	0,139	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,047	0,066	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,903

* Shapiro-Wilk test normalne razdiobe

Tablica 11. Deskriptivna statistika apsolutne razlike (delta3) deriviranih parametara za NAT/AT bolesnice.

delta3		NLR	MLR	PLR	SII	PIV	HALP	HRR	AGR
NAT	Medijan (IQR)	0,83 (-0,45 - 1,69)	0,05 (-0,04 - 0,12)	-41,7 (-90,9 - (-4,9))	120,2 (-299,2 - 318,2)	128,3 (-91,1 - 446,1)	/	0,00 (-0,58 - 0,78)	/
	Min - max	-5,41 - 14,70	-0,63 - 1,14	-303,1 - 476,0	-1618,7 - 5956,8	-6599,5 - 5821,7	/	-2,31 - 3,23	/
	N	110	110	110	110	110	/	110	/
	p-vrijednost*	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	/	0,657	/
AT	Medijan (IQR)	0,60 (-0,14 - 1,32)	0,05 (-0,00 - 0,12)	-17,9 (-56,6 - 10,6)	93,8 (-108,2 - 296,7)	107,1 (-6,7 - 381,7)	-2,5 (-7,0 - 11,1)	-0,38 (-0,79 - 0,12)	-0,01 (-0,11 - 0,09)
	Min - max	-25,95 - 11,58	-0,17 - 0,81	-284,7 - 102,6	-6000,1 - 3703,1	-1356,1 - 2306,3	-14,2 - 44,7	-2,76 - 1,72	-0,15 - 0,18
	N	169	169	169	169	169	8	169	8
	p-vrijednost*	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,029	0,121	0,512

* Shapiro-Wilk test normalne razdiobe

Tablica 12. i 13. prikazuju deskriptivnu statistiku za sve apsolutne razlike parametara u točkama 4. i 1./2. (delta5) s obzirom na protokol liječenja (NAT/AT bolesnice). Vrijednosti parametara koje slijede normalnu distribuciju ($p > 0,05$) u Tablici 12. za skupinu NAT su Leu, Neut, Erc, Tprot i Alb, dok su za skupinu AT to Leu, TProt i Alb. Ostale vrijednosti parametara ne slijede normalnu distribuciju ($p < 0,05$). U Tablici 13. za skupinu NAT vrijednosti parametara koje slijede normalnu distribuciju su HALP i AGR, a za skupinu AT samo AGR.

Tablica 12. Deskriptivna statistika apsolutne razlike (delta5) samostalnih parametara za NAT/AT bolesnice.

delta5		Leu	Neut	Limfo	Mono	IG-aps	IG-rel	Erc	Hb	RDW-CV	Trc	TProt	Alb
NAT	Medijan (IQR)	-1,81 (-2,45 - (-0,67))	-0,85 (-1,87 - (-0,30))	-0,51 (-0,84 - (-0,27))	-0,04 (-0,19 - 0,08)	-0,01 (-0,03 - 0,00)	0,0 (-0,3 - 0,1)	-0,3 (-0,6 - (-0,1))	-4 (-12 - 3)	0,4 (0,0 - 0,9)	-32 (-58 - (-9))	-2 (-4 - 2)	0,3 (-2,1 - 2,0)
	Min - max	-6,32 - 3,62	-4,94 - 4,09	-4,74 - 1,15	-0,53 - 0,95	-0,29 - 0,03	-3,3 - 1,0	-2,0 - 0,5	-61 - 29	-7,2 - 11,6	-230 - 212	-10 - 4	-6,7 - 4,6
	N	59	59	59	59	51	51	59	59	59	59	12	11
	p-vrijednost*	0,568	0,148	< 0,001	0,003	< 0,001	< 0,001	0,061	0,014	< 0,001	< 0,001	0,543	0,789
AT	Medijan (IQR)	-1,11 (-2,25 - 0,11)	-0,55 (-1,58 - 0,32)	-0,54 (-0,98 - (-0,13))	0,00 (-0,07 - 0,10)	0,00 (-0,01 - 0,01)	0,0 (-0,1 - 0,1)	-0,2 (-0,4 - 0,1)	-2 (-8 - 4)	0,3 (-0,2 - 0,8)	-38 (-70 - (-9))	-2 (-5 - 1)	0,2 (-2,0 - 2,5)
	Min - max	-9,00 - 4,10	-6,72 - 4,10	-3,95 - 1,24	-0,52 - 0,51	-0,04 - 1,58	-0,4 - 15,4	-1,9 - 0,9	-38 - 38	-6,7 - 5,8	-281 - 196	-10 - 8	-9,2 - 8,6
	N	98	98	98	98	74	74	98	98	98	98	34	37
	p-vrijednost*	0,061	0,009	< 0,001	0,011	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,001	< 0,001	< 0,001	0,643	0,827

* Shapiro-Wilk test normalne razdiobe

Tablica 13. Deskriptivna statistika apsolutne razlike (delta5) deriviranih parametara za NAT/AT bolesnice.

delta5		NLR	MLR	PLR	SII	PIV	HALP	HRR	AGR
NAT	Medijan (IQR)	0,37 (-0,45 - 1,20)	0,07 (-0,00 - 0,24)	31,5 (10,6 - 83,6)	23,6 (-238,3 - 224,6)	-12,1 (-142,3 - 123,9)	-4,2 (-19,0 - 16,7)	-0,76 (-1,83 - (-0,10))	0,08 (-0,21 - 0,30)
	Min - max	-2,10 - 15,25	-0,44 - 1,85	-110,7 - 452,0	-1170,0 - 3337,7	-1593,9 - 3050,1	-90,4 - 69,9	-5,71 - 5,54	-0,67 - 0,45
	N	59	59	59	59	59	11	59	11
	p-vrijednost*	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,707	0,037	0,348
AT	Medijan (IQR)	0,36 (-0,31 - 1,26)	0,09 (0,01 - 0,20)	25,9 (-13,1 - 65,8)	20,9 (-182,3 - 172,2)	11,4 (-103,3 - 104,1)	-10,8 (-22,4 - (-0,7))	-0,50 (-1,11 - 0,25)	0,08 (-0,18 - 0,20)
	Min - max	-2,84 - 10,40	-0,22 - 1,30	-170,2 - 326,7	-1392,0 - 4115,4	-916,8 - 3886,1	-83,2 - 24,5	-4,45 - 5,17	-0,59 - 0,61
	N	98	98	98	98	98	37	98	32
	p-vrijednost*	< 0,001	< 0,001	0,005	< 0,001	< 0,001	0,020	< 0,001	0,239

* Shapiro-Wilk test normalne razdiobe

Tablica 14. i 15. prikazuju deskriptivnu statistiku za sve apsolutne razlike parametara u točkama 4. i 1./2. (delta5) s obzirom na primjenu RT-a (bezRT/RT bolesnice). Vrijednosti parametara koje slijede normalnu distribuciju ($p > 0,05$) u Tablici 14. za skupinu bezRT su Leu, Limfo, Mono, Tprot i Alb, dok su za skupinu RT to Leu i TProt. Ostale vrijednosti parametara ne slijede normalnu distribuciju ($p < 0,05$). U Tablici 15. za skupinu bezRT vrijednosti parametara koje slijede normalnu distribuciju su HALP i AGR, a za skupinu RT samo AGR.

Tablica 14. Deskriptivna statistika apsolutne razlike (delta5) samostalnih parametara za bezRT/RT bolesnice.

delta5		Leu	Neut	Limfo	Mono	IG-aps	IG-rel	Erc	Hb	RDW-CV	Trc	TProt	Alb
bezRT	Medijan (IQR)	-1,05 (-2,26 - 0,23)	-0,64 (-1,57 - 0,31)	-0,38 (-0,81 - (-0,09))	0,01 (-0,07 - 0,12)	-0,01 (-0,01 - 0,00)	0,0 (-0,2 - 0,1)	-0,2 (-0,5 - 0,1)	-4 (-11 - 3)	0,3 (-0,1 - 0,9)	-23 (-43 - 9)	-1 (-6 - 3)	0,7 (-3,7 - 2,5)
	Min - max	-6,32 - 3,62	-4,94 - 4,09	-1,75 - 1,24	-0,53 - 0,51	-0,20 - 1,58	-1,9 - 15,4	-2,0 - 0,5	-61 - 38	-6,7 - 11,6	-230 - 212	-10 - 8	-9,2 - 4,6
	N	85	85	85	85	70	70	85	85	85	85	24	26
	p-vrijednost*	0,386	0,015	0,231	0,052	< 0,001	< 0,001	0,008	0,008	< 0,001	< 0,001	0,285	0,099
RT	Medijan (IQR)	-1,68 (-2,83 - (-0,39))	-0,74 (-1,79 - 0,16)	-0,64 (-1,08 - (-0,33))	-0,03 (-0,14 - 0,05)	0,00 (-0,01 - 0,01)	0,0 (-0,1 - 0,2)	-0,3 (-0,4 - 0,0)	-2 (-8 - 4)	0,3 (-0,2 - 0,8)	-48 (-81 - (-19))	-3 (-5 - (-1))	-0,2 (-1,8 - 1,4)
	Min - max	-9,00 - 4,10	-6,72 - 4,10	-4,74 - 0,49	-0,52 - 0,95	-0,29 - 0,43	-3,3 - 8,1	-1,9 - 0,9	-38 - 18	-7,2 - 5,9	-281 - 57	-10 - 5	-3,3 - 8,6
	N	72	72	72	72	55	55	72	72	72	72	22	22
	p-vrijednost*	0,058	0,048	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,001	0,010	< 0,001	< 0,001	0,674	0,015

* Shapiro-Wilk test normalne razdiobe

Tablica 15. Deskriptivna statistika apsolutne razlike (delta5) deriviranih parametara za bezRT/RT bolesnice.

delta5		NLR	MLR	PLR	SII	PIV	HALP	HRR	AGR
bezRT	Medijan (IQR)	0,20 (-0,53 - 0,85)	0,06 (-0,02 - 0,18)	17,9 (-13,7 - 71,8)	14,1 (-235,4 - 164,3)	-5,0 (-116,4 - 118,0)	-8,7 (-29,1 - 3,8)	-0,68 (-1,46 - 0,06)	0,07 (-0,23 - 0,22)
	Min - max	-2,84 - 10,40	-0,44 - 0,90	-110,7 - 326,7	-1170,0 - 4115,4	-1593,9 - 3886,1	-48,9 - 64,9	-5,71 - 5,17	-0,67 - 0,50
	N	85	85	85	85	85	26	85	24
	p-vrijednost*	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,237	< 0,001	0,184
RT	Medijan (IQR)	0,76 (-0,12 - 1,48)	0,13 (0,05 - 0,23)	41,0 (2,8 - 74,6)	28,2 (-158,7 - 196,2)	8,1 (-112,4 - 97,9)	-10,4 (-19,8 - (-1,1))	-0,29 (-1,21 - 0,24)	0,11 (-0,30 - (-0,04))
	Min - max	-1,70 - 15,25	-0,09 - 1,85	-170,2 - 452,0	-1392,0 - 3337,8	-916,8 - 3050,1	-90,4 - 18,4	-4,75 - 5,54	-0,53 - 0,61
	N	72	72	72	72	72	22	72	19
	p-vrijednost*	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,002	0,887

* Shapiro-Wilk test normalne razdiobe

4. 2 Statistički testovi

4. 2. 1 Procjena statističke značajnosti razlika između 1. i 2. vremenske točke za NAT bolesnice

Tablica 16. Prikaz svih parametara s pripadajućim p-vrijednostima za NAT bolesnice.

NAT (1. t. vs. 2. t.)	p-vrijednost
Leu	< 0,001
Neut	< 0,001
Limfo	< 0,001
Mono	< 0,001
IG-aps	0,037
IG-rel	0,570
Erc	< 0,001*
Hb	< 0,001
RDW-CV	< 0,001
Trc	0,329
TProt	0,006*
Alb	0,262*
NLR	< 0,001
MLR	< 0,001
PLR	< 0,001
SII	0,001
PIV	0,337
HALP	0,002
HRR	< 0,001
AGR	0,035

Wilcoxonov test ili *parni t-test

Interpretacija rezultata:

Samostalni parametri Leu, Neut, Limfo, Mono, IG-aps, Erc, Hb, TProt i Alb pokazuju statistički značajno više vrijednosti kod bolesnika prije neoadjuvatnog liječenja u odnosu na vrijednosti izmjerene prije operacije (medijan 6 mjeseci između mjerenja). RDW-CV, pak, je bio značajno povišen nakon NAT-a. Za parametre IG-rel te Trc nije utvrđena statistički značajna razlika u vrijednostima prije i nakon NAT-a. Kod deriviranih parametara došlo je do statistički značajnog porasta nakon NAT-a za NLR, MLR, PLR, SII te AGR, a do pada u parametrima HALP i HRR. Za PIV nije utvrđena statistički značajna razlika prije i nakon uvođenja NAT-a.

4. 2. 2 Procjena statističke značajnosti razlika između 2. i 3. vremenske točke za sve bolesnice i zasebno prema skupinama (NAT/AT)

Tablica 17. Prikaz svih parametara s pripadajućim p-vrijednostima za sve/NAT/AT bolesnica.

	Sve bolesnice	NAT	AT
2. t. vs. 3. t.	p-vrijednost	p-vrijednost	p-vrijednost
Leu	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Neut	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Limfo	< 0,001	< 0,001	0,003
Mono	< 0,001	< 0,001	< 0,001
IG-aps	< 0,001	0,005	< 0,001
IG-rel	< 0,001	0,497	< 0,001
Erc	< 0,001	0,004*	< 0,001
Hb	< 0,001	0,001	< 0,001
RDW-CV	< 0,001	< 0,001	0,037
Trc	< 0,001	< 0,001	< 0,001
TProt	0,854*	/	0,898*
Alb	0,910	/	0,844
NLR	< 0,001	< 0,001	< 0,001
MLR	< 0,001	< 0,001	< 0,001
PLR	< 0,001	< 0,001	< 0,001
SII	0,001	0,269	< 0,001
PIV	< 0,001	< 0,001	< 0,001
HALP	0,910	/	0,742
HRR	< 0,001	0,532	< 0,001
AGR	0,570	/	0,908

Wilcoxonov test ili *parni t-test

Interpretacija rezultata:

Neovisno o protokolu liječenja utvrđena je statistički značajna razlika prije i nakon operacije za sve samostalne parametre, osim TProt i Alb, te derivirane parametare HALP i AGR. Postoperativno je zabilježen statistički značajan porast Leu (uključujući IG-aps i IG-rel). Kod Hb-a, Erc-a, RDW-CV-a te Trc-a uočen je, pak, statistički značajan pad. Od deriviranih parametara statistički značajan porast je zabilježen za NLR, MLR, SII i PIV, a pad za PLR i HRR. Isti trend je zabilježen kod bolesnica na AT-u te gotovo za sve parametre kod bolesnica na NAT-u. Iznimka su IG-rel, SII i HRR kod kojih nije zabilježena statistički značajna razlika prije i nakon operacije. Za samostalne parametre TProt, Alb te derivirane HALP i AGR je bio nedovoljan broj podataka za statističku analizu.

4. 2. 3 Usporedba promjena u parametrima između 3. i 2. vremenske točke za skupine bolesnica (NAT/AT)

Tablica 18. Prikaz delta3-vrijednosti svih parametara s pripadajućim p-vrijednostima između NAT i AT bolesnica.

delta3 (NAT vs. AT)	p-vrijednost
Leu	0,736
Neut	0,722
Limfo	0,331
Mono	0,163
IG-aps	0,010
IG-rel	0,024
Erc	0,003
Hb	0,033*
RDW-CV	< 0,001
Trc	0,164
TProt	/
Alb	/
NLR	0,730
MLR	0,123
PLR	< 0,001
SII	1
PIV	0,634
HALP	/
HRR	0,571*
AGR	/

Mann-Whitney U test ili *nezavisni t-test

Interpretacija rezultata:

Ispitana razlika u apsolutnim vrijednostima parametara nakon i prije operacije kod NAT bolesnica u odnosu na skupinu koja je išla samo na AT bila je statistički značajna za samostalne parametre IG-ap, IG-rel, Erc, Hb, RDW-CV te od deriviranih za PLR. Uočen je veći porast u IG-aps-u i IG-rel-u kod skupine koja je išla samo na AT, dok je pad bio veći u Erc-u te Hb-u. S druge strane, kod bolesnica koje su primile NAT uočen je veći pad u RDW-CV-u i PLR-u u odnosu na skupinu koja je liječenja samo adjuvantno. Za samostalne parametre TProt, Alb te derivirane HALP i AGR je bio nedovoljan broj podataka za statističku analizu.

4. 2. 4 Procjena statističke značajnosti razlika između 4. i 1. /2. vremenske točke zasebno za bolesnice prema skupinama (NAT/AT)

Tablica 19. Prikaz svih parametara s pripadajućim p-vrijednostima za NAT/AT bolesnica.

	NAT	AT
1./2. t. vs 4. t.	p-vrijednost	p-vrijednost
Leu	< 0,001	< 0,001
Neut	< 0,001	< 0,001
Limfo	< 0,001	< 0,001
Mono	< 0,001	0,850
IG-aps	< 0,001	0,863
IG-rel	0,015	0,045
Erc	< 0,001*	< 0,001
Hb	0,005	0,017
RDW-CV	< 0,001	< 0,001
Trc	< 0,001	< 0,001
TProt	0,101*	0,015*
Alb	0,607*	0,996*
NLR	0,015	< 0,001
MLR	< 0,001	< 0,001
PLR	< 0,001	< 0,001
SII	0,952	0,822
PIV	0,487	0,759
HALP	0,765	< 0,001
HRR	< 0,001	< 0,001
AGR	0,638	0,491*

Wilcoxonov test ili *parni t-test

Interpretacija rezultata:

Kod bolesnica na NAT-u vrijednosti za parametre Leu, Neut, Limfo, Mono i IG-aps, IG-rel, Erc, Hb, Trc te HRR bile su više u početnom mjerenju (prije početka NAT-a) u odnosu na zadnje (nakon više od 6 mjeseci od operacije), dok su vrijednosti za RDW-CV, NLR, MLR i PLR bile više u zadnjem mjerenju. Za skupinu bolesnica na AT-u, vrijednosti za Leu, Neut i Limfo, Erc, Hb, Trc, Tprot te HALP i HRR bile su više u početnom mjerenju u odnosu na zadnje, dok su vrijednosti za IG-rel, RDW-CV, NLR, MLR i PLR bile više u zadnjem mjerenju u odnosu na početno.

4. 2. 5 Usporedba promjena u parametrima između 5. i 1./2. vremenske točke za skupine bolesnica (NAT/AT)

Tablica 20. Prikaz delta5-vrijednosti svih parametara s pripadajućim p-vrijednostima između NAT i AT bolesnica.

delta5 (NAT vs. AT)	p-vrijednost
Leu	0,077
Neut	0,114
Limfo	0,647
Mono	0,140
IG-aps	< 0,001
IG-rel	0,004
Erc	0,058
Hb	0,307
RDW-CV	0,210
Trc	0,395
TProt	0,831*
Alb	0,864*
NLR	0,845
MLR	0,844
PLR	0,161
SII	0,942
PIV	0,423
HALP	0,321
HRR	0,078
AGR	0,115*

Mann-Whitney U test ili *nezavisni t-test

Interpretacija rezultata:

Razlika u promjenama (apsolutna razlika između zadnje i prve točke mjerenja) je bila statistički značajna samo za IG-aps i IG-rel, a pri čemu je zabilježen veći pad kod bolesnica koje su prošle protokol neoadjuvantnog liječenja. Kod ostalih parametara nije uočena statistički razlika u promjenama između skupine bolesnica na neoadjuvatnom i isključivo adjuvatnom liječenju.

4. 2. 6 Usporedba promjena u parametrima između 5. i 1./2. vremenske točke za skupine bolesnica (bezRT/RT)

Tablica 21. Prikaz delta5-vrijednosti svih parametara s pripadajućim p-vrijednostima između bezRT i RT bolesnica

delta5 (bezRT vs. RT)	p-vrijednost
Leu	0,022*
Neut	0,495
Limfo	0,001
Mono	0,060
IG-aps	0,231
IG-rel	0,089
Erc	0,528
Hb	0,501
RDW-CV	0,421
Trc	< 0,001
TProt	0,649*
Alb	0,926
NLR	0,014
MLR	0,008
PLR	0,061
SII	0,046
PIV	0,902
HALP	0,649
HRR	0,245
AGR	0,113*

Mann-Whitney U test ili *nezavisni t-test

Interpretacija rezultata:

Između skupine bolesnica koje su u protokolu liječenja imale RT u odnosu na bolesnica koji nisu uočena je statistički značajna promjena (razlika u apsolutnim mjerenjima između zadnjeg i početnog mjerenja) za samostalne parametre Leu, Limfo, Trc te derivirane parametre NLR, MLR i SII. Pri tome je zabilježen veći pad u Leu-u, Limfo-u i Trc-u kod bolesnica nakon RT-a te veći porast u NLR-u, MLR-u i SII-u u odnosu na bolesnica koji nisu prolazili kroz ovaj oblik liječenja.

Podaci su prikazani u obliku detaljnih, ali razumljivih tablica te je tako dobivena jasna interpretacija parametara. Tako su objedinjeni novogenerirani podaci te kao takvi predstavljaju važan izvor informacija za daljnje kliničke i znanstvene pristupe oboljelima od TNBC-a u Hrvatskoj, ali i šire (regiji i Europi).

5 Rasprava

U sklopu ovog rada provedena je analiza dvadeset upalno-imunoloških parametara kod bolesnica s TNBC-om. Riječ je o zahtjevnoj i nedovoljno istraženoj bolesti. Skupina oboljelih je heterogena, što dodatno otežava sustavno izučavanje jer ukazuje na to da terapija mora biti specifična za svakog pojedinca. Opisanim pristupom primijenjenim u sklopu ovog istraživanja mogla bi se postići finija stratifikacija značajnih rizika, još bolji nadzor i točnije tumačenje odgovora na terapiju. TNBC je tip karcinoma karakteriziran nedostatkom hormonskih (ER, PR) i HER2 receptora, koji čine dobro poznate terapijske mete, što čini odabir ciljanog i učinkovitog protokola liječenja otežanim. Terapije su za bolesnike iznimno teško podnošljive, kako fizički tako i mentalno, stoga su mnogi primorani odustati od postupka liječenja zbog brojnih nuspojava te lošeg općeg stanja. Laboratorijski parametri su samo jedan od načina praćenja koji omogućavaju predviđanje i pravodobno titriranje doze ili ukidanje terapije zbog toksičnih nuspojava te praćenje stanja oboljelih.

Ispitivanjem lako dostupnih parametara iz rutinskih parametara, kompletne krvne slike i biokemijske analize, te njihovih izvedenih računskih parametara pokazalo se da ti podaci zaista imaju kliničku korist za praćenje stanja bolesti tijekom cijelog plana liječenja bolesnica s dijagnozom TNBC-a. Parametri su podijeljeni u dvije skupine: samostalni, koji su već tradicionalno dobro poznati biljezi upale, te derivirani, dobiveni iz računskih izvoda kombinacijom vrijednosti i odnosa između različitih samostalnih parametara. Tijekom posljednjih deset godina, derivirani parametri pravo su otkriće i smatraju se *senzacionalnima* što pokazuje porast broja publikacija i pojačani znanstveni interes usmjeren na njih. Naime, ti podaci koji sadrže kombinaciju upalno-nutritivno-biokemijskih komponenti daju širi uvid u stanje bolesnica. Njihovim međusobnim kombiniranjem ili kombiniranjem s drugim pokazateljima (primjerice histopatološke varijable, tumorski biljezi) dobiva se kompletnija slika i time uvećava prognostička i prediktivna vrijednost, što pomaže u učinkovitijem tretmanu i boljem liječenju oboljelih.

Odabrani parametri u ovom su radu mjereni su u različitim vremenskim točkama u odnosu na odabrani protokol liječenja. Za bolesnice koje su zadovoljile kriterije za liječenje NAT-om parametri su određeni prije NAT-a zatim poslije NAT-a, ali prije operacije te nakon operacije, ali prije AT-a odnosno prije RT-a (ako su bile odgovarajući kandidat za ovaj oblik liječenja). Posljednja točka mjerenja odnosi se na vremenski interval od najmanje 6 mjeseci nakon kirurškog zahvata. Za bolesnice koje nisu bile kandidati za NAT, praćenje parametara započinje u drugoj vremenskoj točki (prije operacije) te se prati na isti način kao i za skupinu

koja je primila NAT. Posebnost ovog rada je upravo jedinstveni i nov pristup u dinamici praćenja kliničkog stanja tijekom cijelog plana liječenja, kao i široki panel ispitanih parametara koji su u tako velikom opsegu rijetko ispitani u prethodnim radovima.

Rezultati istraživanja idu u prilog postavljenim hipotezama. **Prva hipoteza** je prihvaćena zbog uočljive perioperativne promjene parametara. Operacija je invazivan postupak koji izaziva upalu zbog kirurškog oštećenja tkiva, stoga je i potvrđen očekivani pomak u obje terapijske skupine u smjeru proupalnog profila s posljedicama krvarenja: leukocitoza s dominantnom neutrofilijom, povećani IG-rel (*pomak u lijevo*), monocitoza, porast NLR-a, MLR-a te istodobno sniženje Erc-a, RDW-CV-a, Trc-a i Hb-a. Indeksi složenijeg sastava (npr. SII i PIV) također su pokazali porast u perioperativnoj točki, dok su PLR i HRR imali suprotan smjer, što potvrđuje smisao određivanja izvedenih parametara za praćenje bolesnica u perioperativnom razdoblju. Ovi rezultati se odnose na praćenje svih bolesnica uključenih u istraživanje, a sličan obrazac prate neovisno o protokolu liječenja (NAT ili AT). Iznimka su parametri IG-rel, SII, HRR, koji nisu pokazali statistički značajnu razliku u vrijednostima prije i poslije operacije kod skupine bolesnica na NAT-u. U **drugoj hipotezi** je ispitana razlika u parametrima između početka i kraja praćenja bolesnica usporedbom inicijalne točke prije liječenja te posljednje vremenske točke (u vremenskom razdoblju nakon više od 6 mjeseci od kirurškog zahvata). U obje skupine zabilježen je pad Leu-a, Neut-a, Limfo-a, Trc-a te pad Hb-a i Erc-a. Unatoč padu broja perifernih stanica u krvi, izvedeni upalni pokazatelji (NLR, MLR, PLR, SII, PIV) su bili viši nego na početku, što ukazuje na dugotrajnu, ali slabiju upalu nakon provedenih postupaka liječenja. Jedini parametri koji su ukazali na razliku između podskupina prema protokolu liječenja bili su IG-aps i IG-rel za koje je uočen veći apsolutni porast kod bolesnica na AT u odnosu na one koje su primile NAT. **Sljedeća hipoteza** odnosila se na ispitivanje razlike u izmjerenim parametrima na početku i na kraju praćenja s obzirom na provedeno radioterapijsko liječenje (skupine bolesnica bez RT-a i koje su prošle RT). U podskupini koja je u svom protokolu sadržavala RT tijekom praćenja zabilježeno je povišenje NLR-a, MLR-a i SII-a, u odnosu na podskupinu bez RT-a, što je u skladu s pojavom limfopenije nastale radioterapijom, ali i kao posljedica smanjenja Leu-a, Limfo-a, Trc-a. Promjene upalnih i imunoloških parametara znatno se razlikuju ovisno o vrsti kemoterapijskog protokola i primjeni RT-a. I konačno, za skupinu bolesnica koje su primile NAT, ispitana je razlika u parametrima prije i nakon provedenog NAT-a, a prije kirurškog zahvata. Nakon NAT-a uočene su niže vrijednosti za gotovo sve samostalne parametre (iznimka su IG-rel te Trc) uz porast RDW-CV-a. Sukladno tome uočene su više deriviranih parametara NLR-a, PLR-a, SII-a i AGR-a te niže vrijednosti za HALP-a i HRR-a. Za PIV nije uočena razlika prije i poslije NAT-a. Zaključno, cilj ovog

istraživanja bilo je proširenje parametara koji prikazuju promjene tijekom cijelog puta liječenja za bolesnice s TNBC-om ispitivanjem vrijednosti već rutinski korištenih laboratorijskih pokazatelja upale i hematoloških te biokemijskih promjena uz dodatne lako i besplatno izvedene računske derivirane parametre. Derivirani parametri upalnog karaktera (NLR, PLR, MLR, SII, PIV) bolje prikazuju promjene kliničkog stanja bolesnika od samostalnih parametara, dok derivirani parametri nutritivnog karaktera (HALP, HRR, AGR) mogu dodatno poslužiti u prikazu nutritivnog statusa, ali i statusa eritropoeze.

Učinkovitost rezultata najbolje je usporediti s prethodnim studijama sličnog karaktera. Fokus je stavljen na derivirane parametre i na njihove usporedbe jer su upravo oni novitet i djelomičan cilj istraživanja ovog rada. Prema istraživanju Forget i sur. (2017), normalne vrijednosti NLR-a kod odrasle, zdrave populacije su između 0,78 i 3,53 s medijanom od 1,65. U radu su za sve bolesnice u vremenskoj točki prije operacije vrijednosti NLR-a iznosile od 0,47 do 37,28 s medijanom od 2,37, što ukazuje na povećane vrijednosti kod bolesnica s TNBC-om. PLR vrijednosti iz rada s pripadajućim medijanom 162,5 i IQR-om (122,4 - 217,3) slične su veličine kao i PLR-a iz istraživanja Wang i sur. (2025), koje se bavi također o TNBC bolesnicama: 143,93 (113,07 - 190,24). Također, za ostale parametre pokazana je sličnost: SII iz istraživanja 535,38 (352,68 - 752,23) te vrijednosti iz rada 629,7 (427,5 - 983,5), PIV iz istraživanja 196,99 (120,94 - 312,00) te iz rada 300,0 (196,3 - 502,9). Medijan HALP-a istraživanja bio je 41,70 (32,51 - 53,80), dok je ovog rada 39,2 (27,7 - 53,3), što također ukazuje na sličnost. Parametar MLR u radu s medijanom 0,31 (0,22 - 0,41) ima za usporedbu u istraživanju obrnuti parametar LMR s medijanom 4,46 (3,41 - 5,33) što je zapravo vrijednost 0,22, stoga se i tu može vidjeti blago povišenje s korelacijom. Povišene vrijednosti u radu u odnosu na one iz istraživanja vidljive su zbog tog što je uzeta točka prije operacije za sve bolesnice, a NAT bolesnice su zbog već provedenog kemoterapijskog liječenja imale povišenje parametara. Za AGR vrijednost medijana u ovom radu je 2,06 i IQR-a (1,84 - 2,32) te prikazuje visoku vrijednost u odnosu na medijan AGR-a iz istraživanja Guven i sur. (2022) koje je klasificiralo pacijente u podskupine s niskim i visokim AGR-om prema medijanu 1,21. Za HRR parametar nisu pronađene prethodne studije koje bi koristile usporedbi (Wang i sur., 2025; Guven i sur., 2022; Forget i sur., 2017).

Iz svega navedenog nazire se nekoliko mogućih kliničkih primjena promatranih parametara. Prvo, oni bi se mogli koristiti za longitudinalno praćenje bolesnica. Kao što je već nekoliko puta istaknuto, riječ je **lako dostupnim i jeftinim biljezima** koje je, kao takve, jednostavno rutinski bilježiti u kliničkoj praksi, a odstupanje njihovih vrijednosti od uočenog obrasca promjene može biti svojevrsan *signal upozorenja*. Primjerice, nagli skok NLR-a i/ili PLR-a

ukazuje na suboptimalan odgovor na terapiju, progresiju bolesti ili sekundarnu infekciju i povezuje se s lošijim pCR-om, stoga bi trebao potaknuti na raniji klinički pregled, dodatne laboratorijske pretrage i eventualnu hitnu intervenciju. S druge strane, njihov pad često se smatra povoljnim znakom. Drugo, praćeni derivirani parametri mogli bi biti vrlo informativna dopuna tradicionalnim prognostičim i prediktivnim čimbenicima. Zasad nema mnogo radova koji govore na temu njihovog međusobnom kombiniranja ili kombiniranja s drugim biljezima. Ipak, jedan od predloženih panela, dizajniran u svrhu procjene pCR-a nakon NAT-a, uključuje NLR, PLR, LMR (kao recipročnu vrijednost promatranog MLR-a), SII, HALP i PIV uz dodatne derivirane parametre koji nisu obrađeni u sklopu ovog istraživanja. Treće, uočene promjene vrijednosti nekih parametara tijekom onkološkog liječenja mogle bi sugerirati potrebu za potpornim liječenjem i rehabilitacijom. Konkretno, uočeno sniženje Hb-a i HALP-a, inače pouzdanog neovisnog prediktora OS-a i DFS-a, u svim fazama praćenja bolesnika upućuje na potrebu za nutritivnom potporom i hematološkim zbrinjavanjem, dok uočeno sniženje Limfo-a i povišenje NLR-a i PLR-a nakon RT-a opravdava provođenje mjera ublažavanja limfopenije, pogotovo zato što se radioterapijom inducirana limfopenija povezuje s lošijim ishodom terapije kod karcinoma dojke. I konačno, potrebno je obratiti iznimnu pozornost na **primarnu i sekundarnu prevenciju** kako bi se povratak bolesti maksimalno spriječio. Opisani upalni i imunološki parametri, prema dosadašnjim spoznajama, ne mogu se koristiti kao probirni testovi na karcinom dojke, no njihovo određivanje u općoj populaciji svejedno bi moglo biti od višestruke koristi. Tako, bi se pomoću njih mogle identificirati osobe s kroničnom sistemskom upalom, lošijim nutritivnim statusom, ali i one s visokim kardiovaskularnim rizikom ili aktivnim malignim procesom. To može biti korisno u kontekstu primarne prevencije TNBC-a i drugih bolesti jer bi se onda takve osobe moglo usmjeriti na bolju kontrolu čimbenika rizika i zdraviji način života. Osim toga, i u sekundarnoj prevenciji TNBC-a kontinuirano praćenje spomenutih parametara, kao što je već rastumačeno, može biti jaka *nadogradnja* standardnim pretragama korištenim u tu svrhu, a posebno u okruženjima s ograničenim resursima (Wang i sur., 2025; He i sur., 2024; Jiang i sur., 2024; Dan i sur., 2023; Yoon i sur., 2023; Chi i sur., 2022; Lou i sur., 2022; Nøst i sur., 2021; Azab i sur., 2013).

Tijekom ovog istraživanja, dostignut je sveobuhvatniji i *širokokutniji* pogled u upalnu i imunosnu dinamiku u bolesnika s TNBC-om, a koji je zasnovan isključivo na rutinskim laboratorijskim pretragama, koje su obavezan dio standardne onkološke skrbi i čije su vrijednosti kod svih bolesnika poznate. Time se htjelo dati na važnosti pristupu kojim se jednom izmjereni i arhivirani laboratorijski podaci nastoje ponovno iskoristiti, reinterpretirati i povezati, s ciljem dobivanja maksimalne količine informacija iz njih i samim time

povećanjem njihove praktične vrijednosti. Navedeno, stoga, može biti izuzetno značajno u manjim centrima koji nemaju pristup složenim specijalističkim medicinsko-biokemijskim pretragama (npr. ustanove primarne zdravstvene zaštite), već su oslonjeni isključivo na one osnovne.

Svakako, ovo istraživanje ima i nekoliko bitnih ograničenja koja je potrebno iznijeti. Prije svega, zbog njegovog retrospektivnog i jedno-centričnog dizajna, postoji mogućnost određene selekcijske pristranosti, neujednačenosti u vremenu uzorkovanja u odnosu na operaciju i cikluse liječenja, kao i nepredviđenog utjecaja kliničkih čimbenika (npr. drugih bolesti ili kemoterapijskih lijekova) na rezultate laboratorijskih pretraga. Podaci o točnoj terapiji nisu bili uzimani iz baze podataka, a mehanizmi djelovanja lijekova se razlikuju i prema broju ciklusa koji se prema protokolu primjenjuju, a time se mijenja i njihov utjecaj na vrijednosti za pojedine parametre. Također, ograničenje je i nedostatak informacija o RT-u (broj doza zračenja, jačina) te o dodatnim komorbiditetima i terapijama koje mogu utjecati na analizirane parametre. Nadalje, zbog nedostatka kliničkih i/ili laboratorijskih nalaza, broj uključenih bolesnika je drastično smanjena veličina uzorka varira između pojedinih vremenskih točaka i parametara zbog nedostatka nekih od mjerenja u korištenim laboratorijskim nalazima. Za neke parametre je broj dostupnih mjerenja čak bio toliko malen da statistička analiza nije mogla biti provedena. Navedeno je oslabilo statističku snagu istraživanja, ograničilo primjenjivost njegovih zaključaka i onemogućilo eventualne dublje analize dobivenih rezultata. Za kraj, uzimajući u obzir vrlo veliku količinu generiranih podataka, u sklopu ovog istraživanja namjerno nisu rađene dodatne analize preživljenja, multivarijantne regresije ni ispitivanja povezanosti određivanih parametara s histopatološkim i kliničkim karakteristikama samog tumora. Stoga, u budućnosti se preporučuje provođenje prospektivnog multicentričnog istraživanja s neutralnim uzorkom i standardiziranim vremenima uzorkovanja te sustavnom kontrolom potencijalnih bioloških interferencija. Isto tako, preporučuje i se uključivanje klinički relevantnih ishoda terapije, kao što su pCR, OS i DFS, u istraživanje uz upotrebu naprednih robusnih modela, poput Cox ili logističke regresije. Preporučuje se i dodatna stratifikacija bolesnika prema stadiju, histološkom gradusu i molekularnom podtipu tumora te statusu limfnih čvorova i prisutnosti peritumorske vaskularne invazije uz istraživanje potencijalnih *cut-off* vrijednosti specifičnih za TNBC i pojedine faze liječenja. Također, predlaže se i razvijanje panela koji bi kombinirali razmatrane upalne i imunološke parametre s trenutno korištenim prognostičkim i prediktivnim čimbenicima te njihova validacija i kalibracija. Dodatno, potrebno je istražiti i intervencijske strategije koje bi mogle utjecati na imunosno-nutritivni status bolesnika, a samim time i na vrijednosti spomenutih parametara.

6 Zaključci

- Karcinom dojke je najčešći maligni tumor kod žena i jedan od vodećih javnozdravstvenih izazova današnjice, a njegovo rano otkrivanje te personalizirani pristup prevenciji i terapiji ključni su za smanjenje mortaliteta i poboljšanje kvalitete života, a zahvaća sve generacije ženske populacije.
- TNBC predstavlja najagresivniji molekularni tip karcinoma dojke, koji je karakteriziran lošom prognozom i ograničenim terapijskim mogućnostima zbog odsutnosti hormonskih i HER2 receptora na tumorskim stanicama.
- Derivirani upalni i imunološki parametri, za razliku od onih samostalnih, pružaju konzistentniji uvid u kliničko i nutritivno stanje omogućujući tako praćenje bolesnica s TNBC-om, a uz to su lako dostupni, jeftini i reproducibilni
- Analizom je utvrđeno da se vrijednosti promatranih upalnih i imunoloških parametara mijenjaju kroz pojedine faze onkološkog liječenja, kao i da su te promjene ovisne o vrsti protokola liječenja i primjeni RT-a (npr. samostalni niži, a derivirani viši kod protokola s NAT-om i RT-om).
- Nalazi ovog istraživanja sugeriraju primjenu promatranih upalnih i imunoloških parametara u longitudinalnom praćenju bolesnica, ranom otkrivanju suboptimalnog odgovora na terapiju, pravovremenom uvođenju potporne terapije i rehabilitacije te primarnoj i sekundarnoj prevenciji TNBC-a.

7 Zahvale

Od srca zahvaljujemo mentorici prof. dr. sc. Donatelli Verbanac na nesebičnoj podršci, trudu i zalaganju tijekom provedbe ovog istraživanja. Zahvaljujemo se također i komentoru izv. prof. prim. dr. sc. Robertu Šeparoviću na ukazanoj prilici i pomoći pri izboru teme, koja je od neizmjernog značaja za žensko zdravlje. Hvala i cijelom istraživačkom timu Klinike za tumore Kliničkog bolničkog centra Sestre Milosrdnice, a posebno doc. dr. sc. Ljiljani Mayer na savjetima, nabavku stručne literature i prenesenim znanjima te magistri Milici Vrbančić na pomoći u ključnim trenucima pisanja rada i angažmanu u prikupljanju i obradi podataka, kao i strukturiranju samog istraživanja. Hvala i našim obiteljima, prijateljima, ali najviše hvala dragome Bogu na svim milostima.

8 Popis literature

Abbas, A.K., Lichtman, A.H. & Pillai, S. (2018) Stanična i molekularna imunologija. 8. izd. Zagreb: Medicinska Naklada.

Abbott Laboratories (2020) Albumin BCG2 Reagent Kit (04U30) - Upute za uporabu. Verzija H12751R03. Zagreb, Hrvatska: Abbott Laboratories.

Abbott Laboratories (2020) Total Protein2 Reagent Kit (04T81) - Upute za uporabu. Verzija H12841R01. Zagreb, Hrvatska: Abbott Laboratories.

Allison, K., Brogi, E., Ellis, I., Fox, S., Morris, E., Sahin, A. et al. (2019) WHO Classification of Tumours, Breast Tumours. 5. izd. Lyon: International Agency for Research on Cancer.

Ambrosone, C.B., Zirpoli, G.R., Hutson, A.D., McCann, W.E., McCann, S.E., Barlow, W.E., Kelly, K.M., Cannioto, R., Sucheston-Campbell, L.E., Hershman, D.L., Unger, J.M., Moore, H.C.F., Stewart, J.A., Isaacs, C., Hobday, T.J., Salim, M., Hortobagyi, G.N., Gralow, J.R., Budd, G.T. i Albain, K.S. (2020). Dietary supplement use during chemotherapy and survival outcomes of patients with breast cancer enrolled in a cooperative group clinical trial (SWOG S0221). *J Clinical Oncology*, 38(8), 804-814.

Arends, J., Bachmann, P., Baracos, V., Barthelemy, N., Bertz, H., Bozzetti, F., Fearon, K., Hütterer, E., Isenring, E., Kaasa, S., Krznaric, Z., Laird, B., Larsson, M., Laviano, A., Mühlebach, S., Muscaritoli, M., Oldervoll, L., Ravasco, P., Solheim, T., Strasser, F., de van der Schueren, M. i Preiser, J.C. (2017). ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clinical Nutrition*, 36(1), 11-48.

Azab, B., Shah, N., Akerman, M. & McGinn, J.T. Jr. (2012) Value of platelet/lymphocyte ratio as a predictor of all-cause mortality after non-ST-elevation myocardial infarction. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 34(3), pp.326–334.

Bai, H., Yu, J., Jia, S., Liu, X., Liang, X. and Li, H. (2021). Prognostic Value of the TP53 Mutation Location in Metastatic Breast Cancer as Detected by Next-Generation Sequencing. *Cancer Management and Research*, Volume 13, pp.3303–3316.

Basem Azab, Vijaya Raj Bhatt, Vonfrolio, S., Bachir, R., Rubinshteyn, V., Homam Alkaied, Ayman Habeshy, Patel, J., Picón, A. and Bloom, S.W. (2013). Value of the pretreatment albumin to globulin ratio in predicting long-term mortality in breast cancer patients. 206(5), pp.764–770.

Beggs, A.D. et al. (2010) Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and recommendations for management. Gut, 59(7), pp.975–986.

Beketić Orešković, Lidija (2014). Personalized approach to the therapy of breast cancer. Libri Oncologici : Croatian Journal of Oncology, [online] 42(1-3), pp.37–39.

Bianchini, G., Balko, J.M., Mayer, I.A., Sanders, M.E. & Gianni, L. (2016) Triple-negative breast cancer: challenges and opportunities of a heterogeneous disease. Nature Reviews Clinical Oncology, 13(11), pp.674–690.

Breastcancer.org Triple-Negative Breast Cancer (2025) Dostupno na: <https://www.breastcancer.org/types/triple-negative> [Pristupljeno 11. svibnja 2025].

Chen, L., Kong, X., Yan, C., Fang, Y. and Wang, J. (2020). Napredak istraživanja prognostičke vrijednosti uobičajenih hematoloških parametara u perifernoj venskoj krvi kod raka dojke. Onco Targets Ther, 13, pp.1397–1412.

Chi, G., Lee, J.J., Montazerin, S.M. and Marszalek, J. (2022). Prognostic Value of Hemoglobin-To-Red Cell Distribution Width Ratio in Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. Biomarkers in Medicine, 16(6), pp.473–482.

Corbeau, I., Thezenas, S., Maran-Gonzalez, A., Colombo, P.-E., Jacot, W. and Guiu, S. (2020). Inflammatory Blood Markers as Prognostic and Predictive Factors in Early Breast Cancer Patients Receiving Neoadjuvant Chemotherapy. Cancers, 12(9), p.2666.

Daly, M.B. et al. (2021). Genetic/familial high-risk assessment: Breast, ovarian, and pancreatic, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. JNCCN, 19(1), pp.77–102.

Dan, J., Tan, J., Huang, J., Yuan, Z. and Guo, Y. (2023). Early changes of platelet lymphocyte

ratio correlate with neoadjuvant chemotherapy response and predict pathological complete response in breast cancer. *Molecular and Clinical Oncology*, 19(5).

Diana, A., Carlino, F., Franzese, E., Oikonomidou, O., Criscitiello, C., De Vita, F., Ciardiello, F. and Orditura, M. (2020). Early Triple Negative Breast Cancer: Conventional Treatment and Emerging Therapeutic Landscapes. *Cancers*, 12(4), p.819.

Ding, F., Chen, R.-Y., Hou, J., Guo, J. and Dong, T.-Y. (2022). Efficacy and prognostic factors of neoadjuvant chemotherapy for triple-negative breast cancer. *World Journal of Clinical Cases*, 10(12), pp.3698–3708.

Engmann, N.J., Scott, C.G., Jensen, M.R., Ma, L., Brandt, K.R., Mahmoudzadeh, A.P., Malkov, S., Whaley, D.H., Hruska, C.B., Wu, F.F., Winham, S.J., Miglioretti, D.L., Norman, A.D., Heine, J.J., Shepherd, J., Pankratz, V.S., Vachon, C.M. and Kerlikowske, K. (2017). Longitudinal Changes in Volumetric Breast Density with Tamoxifen and Aromatase Inhibitors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 26(6), pp.930–937.

Ethier, J.L., Desautels, D., Templeton, A., Shah, P.S. and Amir, E. (2017). Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res*, 19(1), p.2.

Forget, P., Khalifa, C., Defour, J.P., Latinne, D., Van Pel, M.C. and De Kock, M. (2017). What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio? *BMC Research Notes*, 10(1), p.12.

Fridman, W.H., Dieu-Nosjean, M.C., Pagès, F., Cremer, I., Damotte, D., Sautès-Fridman, C. and Galon, J. (2013). The immune microenvironment of human tumors: general significance and clinical impact. *Cancer Microenviron*, 6(2), pp.117–122.

Fucà, G., Guarini, V., Antoniotti, C., Morano, F., Moretto, R., Corallo, S., Marmorino, F., Lonardi, S., Rimassa, L., Sartore-Bianchi, A., Borelli, B., Tampellini, M., Bustreo, S., Claravezza, M., Boccaccino, A., Murialdo, R., Zaniboni, A., Tomasello, G., Loupakis, F., Adamo, V., Tonini, G., Cortesi, E., de Braud, F., Cremolini, C. and Pietrantonio, F. (2020). The Pan-Immune-Inflammation Value is a new prognostic biomarker in metastatic colorectal cancer: results from a pooled-analysis of the Valentino and TRIBE first-line trials. *Br J Cancer*,

123(3), pp.403–409.

Guo, J., Fang, J., Huang, X., Liu, Y., Yuan, Y., Zhang, X., Zou, C., Xiao, K. and Wang, J. (2018). Prognostic role of neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio in prostate cancer: A meta-analysis of results from multivariate analysis. *Int J Surg*, 60, pp.216–223.

Gupta, G.K., Collier, A.L., Lee, D., Hoefer, R.A., Zheleva, V., Siewertsz van Reesema, L.L., Tang-Tan, A.M., Guye, M.L., Chang, D.Z., Winston, J.S., Samli, B., Jansen, R.J., Petricoin, E.F., Goetz, M.P., Bear, H.D. and Tang, A.H. (2020). Perspectives on Triple-Negative Breast Cancer: Current Treatment Strategies, Unmet Needs, and Potential Targets for Future Therapies. *Cancers*, [online] 12(9), p.2392.

Güven, D.C., Aktepe, O.H., Aksun, M.S., Sahin, T.K., Kavgacı, G., Uçgul, E., Cakir, I.Y., Yildirim, H.C., Güner, G., Akin, S., Kertmen, N., Dizdar, O., Aksoy, S., Erman, M., Yalcin, S. and Kilickap, S. (2022). The association between albumin-globulin ratio (AGR) and survival in patients treated with immune checkpoint inhibitors. *Cancer Biomarkers*, 34(2), pp.189-199.

Haboubi, T.A.N. and Ahmed, T. (2010). Assessment and management of nutrition in older people and its importance to health. *Clin Interv Aging*, 5, pp.207–216.

Hamada, Y. (2015). Objective data assessment (ODA) methods as nutritional assessment tools. *The J Med Invest*, 62, pp.119–122.

He, Y., Liu, X., Wang, M., Ke, H. and Ge, C. (2024). Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictor of cardiovascular mortality in cancer survivors. *Scientific reports*, [online] 14(1), p.20980.

Hrvatski zavod za javno zdravstvo (2025) Europski tjedan borbe protiv raka. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/aktualnosti/europski-tjedan-borbe-protiv-raka-3/> [Pristupljeno 11. svibnja 2025].

Hrvatski zavod za javno zdravstvo (2025) Nacionalni program ranog otkrivanja raka dojke. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/nacionalni-programi/rano-otkrivanje-raka-dojke/>

[Pristupljeno 11. svibnja 2025].

Hu, Y., Li, J., Wang, M., Wang, X., Li, J., Ji, H. and Niu, X. (2025). Pan-immune-inflammation value predicts survival in inflammatory breast cancer patients. *Exp Biol Med* (Maywood), 250, p.10493.

Huang, Y., Ma, C., Zhang, Q., Ye, J., Wang, F., Zhang, Y., Hunborg, P., Varvares, M.A., Hoft, D.F., Hsueh, E.C. and Peng, G. (2015). CD4⁺ and CD8⁺ T cells have opposing roles in breast cancer progression and outcome. *Oncotarget*, 6(19), pp.17462.

Immunity (2019) Inflammation and Cancer: Triggers, Mechanisms, and Consequences. Dostupno na: <https://www.cell.com/immunity/fulltext/S1074-7613%2819%2930295-X> [Pristupljeno 11. svibnja 2025].

Jakubowska, K., Koda, M., Grudzińska, M., Kańczuga-Koda, L. and Famulski, W. (2020). Monocyte to lymphocyte ratio as a prognostic factor in peripheral whole blood samples of colorectal cancer patients. *World J Gastroenterol*, 26(31), pp.4639–4655.

Jia, X., Wang, K., Xu, L., Li, N., Zhao, Z. and Li, M. (2022). A systematic review and meta-analysis of BRCA1/2 mutation for predicting the effect of platinum-based chemotherapy in triple-negative breast cancer. *The Breast*, [online] 66, pp.31–39.

Jiang, T., Sun, H., Xue, S., Xu, T., Xia, W., Wang, Y., Guo, L. and Lin, H. (2024). Prognostic significance of hemoglobin, albumin, lymphocyte, and platelet (HALP) score in breast cancer: a propensity score-matching study. *Cancer Cell International*, [online] 24(1).

Kensler, K.H., Sankar, V.N., Wang, J., Zhang, X., Rubadue, C.A., Baker, G.M., Parker, J.S., Hoadley, K.A., Stancu, A.L. and Pyle, M.E. (2019). PAM50 molecular intrinsic subtypes in the Nurses' Health Study cohorts. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 28(4), pp.798–806.

Kesari, A. and Noel, J.Y. (2023). Nutritional Assessment. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555938/>

Key, T.J. et al. (2003). Body mass index, serum sex hormones, and breast cancer risk in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst*, 95(16), pp.1218–1226.

Khan, M., Du, K., Ai, M., Wang, B., Lin, J., Ren, A., Chen, C., Huang, Z., Qiu, W., Yuan, Y. and Tian, Y. (2023). PD-L1 expression as biomarker of efficacy of PD-1/PD-L1 checkpoint inhibitors in metastatic triple negative breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Immunology*, 14.

Kim, H.Y., Kim, T.H., Yoon, H.K. and Lee, A. (2019). The Role of Neutrophil-lymphocyte Ratio and Platelet-lymphocyte Ratio in Predicting Neoadjuvant Chemotherapy Response in Breast Cancer. *J Breast Cancer*, 22, pp.425–438.

Kirkby, M., Popatia, A.M., Lavoie, J.R. and Wang, L. (2023). The Potential of Hormonal Therapies for Treatment of Triple-Negative Breast Cancer. *Cancers*, [online] 15(19), p.4702.

Kotsopoulos, J. (2012). Risk factors for breast cancer for women aged 40 to 49. *Canadian Medical Association Journal*, 184(11), pp.1231–1239.

Kumar, S.B., Arnipalli, S.R., Mehta, P., Carrau, S. and Ziouzenkova, O. (2022). Iron Deficiency Anemia: Efficacy and Limitations of Nutritional and Comprehensive Mitigation Strategies. *Nutrients*, 14(14), p.2976.

Lebert, J.M., Lester, R., Powell, E., Seal, M. and McCarthy, J. (2018). Advances in the Systemic Treatment of triple-negative Breast Cancer. *Current Oncology*, 25(s1), p.142.

Lee, K.H., Kim, E.Y., Yun, J.S., Park, Y.L., Do, S.I., Chae, S.W. and Park, C.H. (2018). The prognostic and predictive value of tumor-infiltrating lymphocytes and hematologic parameters in patients with breast cancer. *BMC Cancer*, 18(1), p.938.

Lee, K.-L., Kuo, Y.-C., Ho, Y.-S. and Huang, Y.-H. (2019). Triple-Negative Breast Cancer: Current Understanding and Future Therapeutic Breakthrough Targeting Cancer Stemness. *Cancers*, 11(9), p.1334.

Lehmann, B.D., Bauer, J.A., Chen, X., Sanders, M.E., Chakravarthy, A.B., Shyr, Y. and

Pietenpol, J.A. (2011). Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *Journal of Clinical Investigation*, 121(7), pp.2750–2767.

Li, X., Zhang, Y., Zhu, C., Xu, W., Hu, X., Martínez, D.A.S., Romero, J.L.A., Yan, M., Dai, Y. and Wang, H. (2024). Circulating blood biomarkers correlated with the prognosis of advanced triple negative breast cancer. *BMC Womens Health*, 24(1), p.38.

Lou, C., Jin, F., Zhao, Q. and Qi, H. (2022). Correlation of serum NLR, PLR and HALP with efficacy of neoadjuvant chemotherapy and prognosis of triple-negative breast cancer. *American Journal of Translational Research*, [online] 14(5), p.3240.

Ma, L., Gonzalez-Junca, A., Zheng, Y., Ouyang, H., Illa-Bochaca, I., Horst, K.C., Krings, G., Wang, Y., Fernandez-Garcia, I. and Chou, W. (2021). Inflammation Mediates the Development of Aggressive Breast Cancer Following Radiotherapy. *Clin Cancer Res*, 27(6), pp.1778–1791.

Mahmoud, S.M., Paish, E.C., Powe, D.G., Macmillan, R.D., Grainge, M.J., Lee, A.H., Ellis, I.O. and Green, A.R. (2011). Tumor-infiltrating CD8+ lymphocytes predict clinical outcome in breast cancer. *J Clin Oncol*, 29(15), pp.1949–1955.

Malkin, D. (2022). Li-Fraumeni Syndrome. In: Adam, M.P. et al., eds. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1311/>.

Malla, R.R., Deepak, K.G., Merchant, N. and Dasari, V.R. (2020). Breast Tumor Microenvironment: Emerging target of therapeutic phytochemicals. *Phytomedicine*, 70, p.153227.

Mitri, Z.I., Abuhadra, N., Goodyear, S.M., Hobbs, E.A., Kaempf, A., Thompson, A.M. and Moulder, S.L. (2022). Impact of TP53 mutations in Triple Negative Breast Cancer. *npj Precision Oncology*, 6(1).

National Cancer Institute (n.d.) Cancer Stat Facts: Female Breast Cancer Subtypes. Dostupno na: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast-subtypes.html> [Pristupljeno 11. svibnja 2025].

National Library of Medicine (2024) Breast Cancer. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482286/> [Pristupljeno 11. svibnja 2025].

Nøst, T.H., Alcala, K., Urbarova, I., Byrne, K.S., Guida, F., Sandanger, T.M. and Johansson, M. (2021). Systemic inflammation markers and cancer incidence in the UK Biobank. *European Journal of Epidemiology*, 36(8), pp.841–848.

Onagi, H., Horimoto, Y., Sakaguchi, A., Daiki Ikarashi, Yanagisawa, N., Nakayama, T., Tetsuya Nakatsura, Ishizuka, Y., Sasaki, R., Watanabe, J., Saito, M., Saeki, H., Hayashi, T., Arakawa, A., Yao, T. and Kitano, S. (2022). High platelet-to-lymphocyte ratios in triple-negative breast cancer associates with immunosuppressive status of TILs. *Breast Cancer Research*, 24(1).

Orimo, A., Gupta, P.B., Sgroi, D.C., Arenzana-Seisdedos, F., Delaunay, T., Naeem, R., Carey, V.J., Richardson, A.L. and Weinberg, R.A. (2005). Stromal fibroblasts present in invasive human breast carcinomas promote tumor growth and angiogenesis through elevated SDF-1/CXCL12 secretion. *Cell*, 121(3), pp.335–348.

Pareja, F., Geyer, F.C., Marchiò, C., Burke, K.A., Weigelt, B. and Reis-Filho, J.S. (2016). Triple-negative breast cancer: the importance of molecular and histologic subtyping, and recognition of low-grade variants. *npj Breast Cancer*, [online] 2(1).

Pilarski, R. (2009). Cowden syndrome: a critical review of the clinical literature. *J Genet Couns*, 18(1), pp.13–27.

Platek, M.E., Popp, J.V. and Possinger, K.J. et al. (2010). Nutritional status is associated with survival in patients with advanced head and neck cancer treated with chemoradiation: a retrospective study. *Nutr Cancer*, 62(6), pp.724–730.

Portal Hrvatskog društva za ginekologiju i opstetriciju (n.d.) Kako primjenjivati tumorske biljege u kliničkoj praksi. Dostupno na: <https://www.hdgo.hr/Default.aspx?sifraStranica=786> [Pristupljeno 11. svibnja 2025].

Račić, M., Ivković, N. and Kusmuk, S. (2015). Probir i procjena nutritivnog statusa osoba

starije životne dobi u obiteljskoj medicini. *Acta medica Croatica*, 69(4), pp.347–356.

Rebaudi, F., De Franco, F., Goda, R., Obino, V., Vita, G., Baronti, C., Iannone, E., Pitto, F., Massa, B., Fenoglio, D., Jandus, C., Poggio, F., Fregatti, P., Melaiu, O., Bozzo, M., Candiani, S., Papaccio, F., Greppi, M., Pesce, S. i Marcenaro, E. (2024). The landscape of combining immune checkpoint inhibitors with novel therapies: secret alliances against breast cancer. *Cancer Treat Rev*, 130, 102831.

Sun, H., Liang, J., Xue, S., Zhang, X., Ding, M., Zhu, J., Nanding, A., Liu, T., Lou, G., Gao, Y., Li, Y. i Zhong, L. (2024). Establishment and clinical application of a prognostic index for inflammatory status in triple-negative breast cancer patients undergoing neoadjuvant therapy using machine learning. *BMC Cancer*, 24(1), 1559.

Sysmex Corporation (2019) Automated Hematology Analyzer XN series (XN-1000) - Upute za uporabu. Verzija 22 i dalje. Kobe, Japan: Sysmex Corporation.

Tokumaru, Y., Oshi, M., Murthy, V., Tian, W., Yan, L., Angarita, F.A., Nagahashi, M., Matsushashi, N., Futamura, M., Yoshida, K., Miyoshi, Y. i Takabe, K. (2021). Low intratumoral genetic neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) is associated with favorable tumor immune microenvironment and with survival in triple negative breast cancer (TNBC). *American Journal of Cancer Research*, 11(11), 5743-5755.

Trayes, K.P. & Cokenakes, S.E.H. (2021). Breast Cancer Treatment. *American Family Physician*, 104(2), 171–178.

Vadakekut, E.S. & Puckett, Y. (2025). New Palpable Breast Mass. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560757/>.

Vranešić Bender, D. & Krstev, S. (2008). Makronutrijenti i mikronutrijenti u prehrani čovjeka. *Medicus*, 17(1_Nutricionizam), 19–25.

Wang, S., Song, Y., Ding, J., Li, M., Wang, Y., Bai, Y., Zi, H., Sun, J., Fan, C., Chen, H., Luo, T. and Wang, T. (2025). Development and Validation of a New Immune-Inflammatory-

Nutritional Score to Predict Pathological Complete Response in Triple-Negative Breast Cancer Undergoing Neoadjuvant Chemotherapy: A Two-Center Study. *Journal of Inflammation Research*, [online] Volume 18, pp.9365–9378.

Wang, Y., Cong, Z.J., Li, Z.G. & Huang, G.L. (2020). Clinicopathological and prognostic importance of systemic immune inflammation index (SII) in breast cancer patients: a meta-analysis. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 13(8), 5527–5549.

Wang, Y., Zong, B., Yu, Y., Wang, Y., Tang, Z., Chen, R., Huang, M. and Liu, S. (2021). Ki67 Index Changes and Tumor-Infiltrating Lymphocyte Levels Impact the Prognosis of Triple-Negative Breast Cancer Patients With Residual Disease After Neoadjuvant Chemotherapy. *Frontiers in Oncology*, 11.

Wolff, A.C., Hammond, M.E.H., Allison, K.H., Harvey, B.E., Mangu, P.B., Bartlett, J.M.S., Bilous, M., Ellis, I.O., Fitzgibbons, P., Hanna, W., Jenkins, R.B., Press, M.F., Spears, P.A., Vance, G.H., Viale, G., McShane, L.M. and Dowsett, M. (2018). Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. *Journal of Clinical Oncology*, 36(20), pp.2105–2122.

World Health Organization (2025) Breast cancer. Dostupno na: <https://www.who.int> [Pristupljeno 11. svibnja 2025].

Wu, T., Wu, X. & Wang, H.Y. et al. (2019). Immune contexture defined by single cell technology for prognosis prediction and immunotherapy guidance in cancer. *Cancer Communications*, 39, 21.

Yang, R., Chang, Q., Meng, X., Gao, N. & Wang, W. (2018). Prognostic value of Systemic immune-inflammation index in cancer: A meta-analysis. *Journal of Cancer*, 9(18), 3295–3302.

Yin, L., Duan, J.J., Bian, X.W. & Yu, S.C. (2020). Triple-negative breast cancer molecular subtyping and treatment progress. *Breast Cancer Research*, 22(1), 1–3.

Yoon, C.I., Hwang, J., Kim, D., Ji, J.H., Lee, J., Bae, S.J., Jeong, J., Chang, J.-S., Cho, Y., Lee,

H.S., Kim, J.Y. and Ahn, S.G. (2023). Prognostic impact of radiotherapy-induced-lymphopenia in patients treated with breast-conservative surgery. *Scientific Reports*, [online] 13(1).

Yu, T. & Di, G. (2017). Role of tumor microenvironment in triple-negative breast cancer and its prognostic significance. *Chinese Journal of Cancer Research*, 29(3), 237.

Zhang, Y., Sun, Y. & Zhang, Q. (2020). Prognostic value of the systemic immune-inflammation index in patients with breast cancer: a meta-analysis. *Cancer Cell International*, 20, 224.

Zhao, W., Shi, M. & Zhang, J. (2022). Preoperative hemoglobin-to-red cell distribution width ratio as a prognostic factor in pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma: a retrospective cohort study. *Annals of Translational Medicine*, 10(2), 42.

Zhou, Y., Guo, X., Shen, L., Liu, K., Sun, Q., Wang, Y., Wang, H., Fu, W., Yao, Y., Wu, S., Chen, H., Qiu, J., Pan, T. i Deng, Y. (2023). Predictive significance of systemic immune-inflammation index in patients with breast cancer: a retrospective cohort study. *Onco Targets Ther*, 16, 939-960.

9 Sažetak

Marko Špoljarić i Barbara Vukadin

Analiza upalih i imunoloških parametara u bolesnica s trostruko negativnim karcinomom dojke tijekom onkološkog liječenja

Karcinom dojke, najčešći malignitet u žena, predstavlja globalni javnozdravstveni izazov. Trostruko negativni karcinom dojke (TNBC) je agresivan, ima lošu prognozu, često recidivira i visoki mortalitet. U liječenju se ne može primijeniti ciljane terapija zbog odsutnosti receptora koji predstavljaju terapijske mete. Bolest je heterogena, a prijelaz iz benigne lezije do malignog oblika često je klinički neprepoznatljiv. Ključne su preventivne mjere i probir za rano dijagnosticiranje bolesti. Pokazatelji kliničkog stanja koji bi upućivali na prisustvo bolesti, su upalni, hematološki i nutritivni biljezi. Dosadašnji podaci ukazuju na to da su promjene tih parametara tijekom onkološkog liječenja nedovoljno istražene i ne postoje istraživanja koja opisuju njihov status.

Stoga smo u radu analizirali promjene dvadeset upalnih i imunoloških parametara kod bolesnica s TNBC-om tijekom različitih faza onkološkog liječenja. Obrada podataka uključivala je 279 pacijentica koje su praćene sustavnim određivanjem kliničko-laboratorijskih parametara, upalnih i imunoloških parametara. Praćenje je uključivalo i različite stadije liječenja - od postavljanja dijagnoze do završetka terapije. Rezultati su pokazali statistički značajne promjene u upalnim biljezima i imunološkom profilu tijekom liječenja, što je potencijalno povezano s terapijskim odgovorom i kliničkim ishodom. Uočeno je i da kemoterapija i radioterapija imaju značajan utjecaj na dinamiku vrijednosti ispitivanih ciljanih biljega. Također, naši originalni, računski izvedeni parametri, koji su svojevrsan novitet, pokazali su značajnije promjene u usporedbi s izmjerenim vrijednostima. Dobiveni rezultati naglašavaju važnost upalnih i imunoloških parametara u TNBC-u te sugeriraju njihovu potencijalnu primjenu u longitudinalnom praćenju bolesnica, personalizaciji terapije i procjeni prognoze. Naposljetku, novo-generirani podaci mogu poslužiti kao osnova i izvor informacija za buduće studije.

Ključne riječi: trostruko negativni karcinom dojke, upala, laboratorijski nalazi, krvni biljezi, kemoterapija

10 Summary

Marko Špoljarić i Barbara Vukadin

Analysis of Inflammatory and Immunological Parameters in Patients with Triple-Negative Breast Cancer during Oncological Treatment

Breast cancer represents the most common malignancy in women and, consequently, a significant global public health challenge. Triple-negative breast cancer (TNBC) is a highly aggressive molecular subtype of cancer, associated with poor prognosis, high rates of recurrence and mortality, as well as the absence of targeted therapies due to the lack of receptors that serve as established therapeutic targets. Disease is heterogeneous, and the transition from benign lesions to malignant carcinoma often remains clinically unrecognized. Preventive measures and screening for early diagnosis are of crucial importance, as are clinical indicators that may suggest its potential presence. Indicators considered in this study include inflammatory, hematological, and nutritional markers, with current evidence suggesting that changes in these parameters during oncological treatment remain insufficiently investigated, particularly for some of them.

We aimed to analyze changes in twenty inflammatory and immunological parameters in 279 patients with TNBC, across different phases of oncological treatment. The systematic assessment of clinical and laboratory parameters, inflammatory and immunological markers, from diagnosis to the completion of therapy was performed. Results revealed statistically significant alterations in studied biomarkers during treatment, which may be associated with therapeutic response and clinical outcomes. Chemotherapy and radiotherapy shown to have a significant impact on the dynamics of these parameters. Computationally derived parameters - methodological novelty, demonstrated greater consistency of changes compared to directly measured markers. These findings highlight the importance of selected markers and their potential application in longitudinal monitoring, therapy personalization. Data generated in the study represent valuable asset for future, large-scale investigations.

Keywords: triple-negative breast cancer, inflammation, laboratory results, blood markers, chemotherapy