

# Prognostička vrijednost omjera vrijednosti hemoglobina i širine distribucije eritrocita u bolesnika s multiplim mijelomom

---

Marošević, Nikol

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:617676>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-09-28**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



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

**Nikol Marošević**

**PROGNOSTIČKA VRIJEDNOST**  
**OMJERA VRIJEDNOSTI**  
**HEMOGLOBINA I ŠIRINE**  
**DISTRIBUCIJE ERITROCITA U**  
**BOLESNIKA S MULTIPLIM**  
**MIJELOMOM**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2024.**

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

**Nikol Marošević**

**PROGNOSTIČKA VRIJEDNOST**  
**OMJERA VRIJEDNOSTI**  
**HEMOGLOBINA I ŠIRINE**  
**DISTRIBUCIJE ERITROCITA U**  
**BOLESNIKA S MULTIPLIM**  
**MIJELOMOM**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2024.**

Diplomski rad ostvaren je na Zavodu za hematologiju Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Osijek.

Mentor rada: doc. dr. sc. Vlatka Periša, dr. med.

Rad sadrži: 36 stranica, 7 tablica i 3 slike.

## ZAHVALA

*Prije svega, zahvaljujem mentorici doc. dr. sc. Vlatki Periši, dr. med. na uloženom trudu, vremenu, strpljenju, korisnim savjetima i prenesenom znanju prilikom pisanja i oblikovanja ovoga rada.*

*Veliko hvala dragoj Ivi Vidanec Bandić, mag. psych. i profesorici Kristini Kralik na pomoći i savjetima pri obradi statističkih podataka.*

*Ovaj rad posvećujem svojoj obitelji, ocu Miroslavu, majci Vesni i sestri Antei koji su moj najveći oslonac bez kojih ovaj moj uspjeh ne bi bio moguć. Hvala im što su vjerovali u mene, čak i kad sama nisam vjerovala.*

*Zahvaljujem i svome dečku Domagoju na bezuvjetnoj podršci, strpljenju i ljubavi, bez kojeg ovaj fakultet ne bi bio tako lijepo iskustvo.*

*Na kraju, hvala svim mojim bliskim prijateljima na podršci, ustupljenoj pomoći i savjetovanju tijekom pisanja ovoga rada.*

## SADRŽAJ

<b>1. UVOD</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1. Multipli mijelom</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2. Epidemiologija</b> .....	<b>1</b>
<b>1.3. Etiopatogeneza</b> .....	<b>1</b>
<b>1.4. Klinička slika</b> .....	<b>3</b>
<b>1.5. Klasifikacija</b> .....	<b>4</b>
<b>1.6. Dijagnoza</b> .....	<b>5</b>
<b>1.7. Liječenje</b> .....	<b>6</b>
<b>1.8. Omjer vrijednosti hemoglobina i širine distribucije eritrocita</b> .....	<b>7</b>
<b>2. HIPOTEZA</b> .....	<b>8</b>
<b>3. CILJEVI</b> .....	<b>9</b>
<b>4. ISPITANICI I METODE</b> .....	<b>10</b>
<b>4.1. Ustroj studije</b> .....	<b>10</b>
<b>4.2. Ispitanici</b> .....	<b>10</b>
<b>4.3. Metode</b> .....	<b>10</b>
<b>4.4. Statističke metode</b> .....	<b>10</b>
<b>5. REZULTATI</b> .....	<b>12</b>
<b>6. RASPRAVA</b> .....	<b>19</b>
<b>7. ZAKLJUČAK</b> .....	<b>24</b>
<b>8. SAŽETAK</b> .....	<b>25</b>
<b>9. SUMMARY</b> .....	<b>26</b>
<b>10. LITERATURA</b> .....	<b>27</b>
<b>11. ŽIVOTOPIS</b> .....	<b>35</b>

## POPIS KRATICA

ALP – alkalna fosfataza

ALT – alanin-aminotransferaza

APRIL – ligand koji potiče proliferaciju (engl. *a proliferation-inducing ligand*)

ASCT – autologna transplantacija matičnih stanica (engl. *autologous stem cell transplantation*)

AST – aspartat-aminotransferaza

BAFF – B-stanični aktivirajući čimbenik (engl. *B-cell activating factor*)

BMSCs – stromalne stanice koštane srži (engl. *bone marrow stromal cells*)

CRAB – hiperkalcemija, bubrežno zatajenje, anemija i koštane lezije (engl. *hypercalcemia, renal failure, anemia, and bone disease*)

CT – računalna tomografija (engl. *computed tomography*)

ECM – ekstracelularni matriks

FISH – fluorescentna in situ hibridizacija

GGT – gama-glutamil transferaza

Hb – hemoglobin

HRR – omjer hemoglobina i širine distribucije eritrocita

Ig – imunoglobulini

IgA – imunoglobulin A

IgD – imunoglobulin D

IgE – imunoglobulin E

IGF – inzulinu sličan čimbenik rasta (engl. *insulin-like growth factor*)

IgG – imunoglobulin G

IgH – imunoglobulin teškog lanca

IMWG – Međunarodna radna skupina za multipli mijelom (engl. *International Myeloma Working Group*)

ISS – Internacionalni prognostički indeks (engl. *International Scoring System*)

KKS – kompletna krvna slika

LCDD – bolest taloženja lakih lanaca (engl. *Light chain deposition disease*)

LDH – laktat dehidrogenaza

MGUS – monoklonska gamopatija neodređenog značenja (engl. *Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance*)

MM – multipli mijelom

MRI – magnetska rezonancija (engl. *magnetic resonance imaging*)

NHL – Ne-Hodgkinov limfom

PET – pozitronska emisijska tomografija

PFS – preživljenje bez progresije bolesti (od engl. *progression-free survival*)

PV – protrombinsko vrijeme

RDW – širina distribucije eritrocita

R-ISS – revidirani Internacionalni prognostički indeks

RTG – radiogram (po njem. znanstveniku Wilhelmu Röntgenu)

SMM – „šuljajući“ multipli mijelom (engl. *smoldering multiple myeloma*)

TNF $\alpha$  – tumorski čimbenik nekroze-alfa (engl. *tumor necrosis factor  $\alpha$* )

VCF – vertebralni kompresijski prijelom (engl. *vertebral compression fracture*)



## 1. UVOD

### 1.1. Multipli mijelom

Multipli mijelom (MM) maligna je hematološka bolest koju odlikuje nekontrolirana proliferacija monoklonskih plazma stanica koštane srži koje zadržavaju sposobnost sinteze i izlučivanja cjelovitih imunoglobulina (Ig) ili njihovih lakih lanaca, odnosno M-proteina (1). Značajno obilježje bolesti infiltracija je koštane srži malignim plazma stanicama koje luče monoklonski IgA ili IgG, a rjeđe samo lake lance i rijetko IgE i IgD (2). MM, osim prisutnošću M-proteina u serumu i/ili urinu, odlikuje se i osteolitičkim promjenama i koštanom destrukcijom uz posljedičnu anemiju, hiperkalcemiju i bubrežno zatajenje (1). Bolest je neizlječiva, ali se prognoza bolesti značajno poboljšala s razvojem novih terapijskih mogućnosti (2).

### 1.2. Epidemiologija

MM čini oko 1 % svih malignih neoplazmi i oko 10 % svih hematoloških maligniteta (2). Druga je po učestalosti hematološka zloćudna bolest nakon ne-Hodgkinovog limfoma (NHL) (3), s incidencijom od oko četiri oboljela na 100 000 stanovnika godišnje (4). S obzirom na to da se učestalost MM-a povećava s dobi i da se bolest rijetko javlja u osoba mlađih od 30 godina, smatra se bolešću koja pogađa stariju populaciju. Medijan dobi u trenutku postavljanja dijagnoze iznosi 60 – 70 godina (4). Bolest se češće pojavljuje u osoba muškog spola u odnosu na žene (5). Prema podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo broj novooboljelih u Republici Hrvatskoj za 2020. godinu iznosio je 143 za muškarce i 116 za žene, što označava prosječnu incidenciju od 6,4 oboljela na 100 000 stanovnika godišnje (6).

### 1.3. Etiopatogeneza

Etiologija razvoja bolesti, osim genetske predispozicije, ionizirajućeg zračenja i dugotrajne izloženosti različitim kemikalijama, još uvijek je relativno nepoznata (1). Općeprihvaćeno je stajalište da bolest nastaje postupno, da se kod gotovo svih bolesnika MM razvija iz

pre malignog stanja poznatog kao monoklonalna gamopatija neodređenog značaja (MGUS) (7). Značajke MGUS-a jesu koncentracije M-proteina niže od 30 g/L, manje od 10 % malignih plazma stanica u koštanoj srži i odsutnost simptoma bolesti (8). Druga, naprednija faza odnosi se na „šuljajući“ MM (SMM). U SMM-u bolesnik ima koncentraciju M-proteina 30 g/L ili više ili udio malignih plazma stanica u koštanoj srži 10 % ili više, ali nema oštećenja ciljanih organa, odnosno simptomi bolesti još uvijek nisu prisutni (9). Kada udio malignih plazma stanica u koštanoj srži prijeđe 10 % nastaje MM koji dijelimo na simptomatski i asimptomatski, ovisno o prisutnosti ili odsutnosti CRAB-simptoma (hiperkalcemija, bubrežno zatajenje, anemija, prisutnost koštanih lezija) (7). Procjenjuje se da MGUS može progredirati u aktivni MM brzinom od 1 % godišnje, dok je medijan vremena do progresije iz SMM-a u simptomatski MM oko 5 godina (7, 10). Genetski čimbenici povećavaju stopu progresije od MGUS-a do SMM-a, a zatim i do MM-a (9, 11).

Kromosomske translokacije, aneuploidije, mutacije gena i epigenetske aberacije igraju ključnu ulogu u procesu inicijacije, ali i progresije same bolesti (12). Identificirane translokacije najčešće zahvaćaju lokus gena za teški lanac imunoglobulina (IgH) na 14q32 kromosomu rezultirajući nastankom različitih onkogeno. Primjeri takvih translokacija jesu 11q12, 6p21, 4p16, 16q23 i 20q11. Drugi je potencijalni okidač u tumorskoj patogenezi aneuploidija, uključujući hipodiploidiju, pseudodiploidiju i najčešći entitet, hiperdiploidiju. Najčešće je riječ o multiplim trisomijama kromosoma 3, 5, 7, 9, 15, 19, 11 i 21 (8, 12, 13). Većina trisomija bila je povezana sa zaštitnim učinkom na preživljenje (14). Danas je zastupljeno mišljenje da su mehanizmi epigenetske aberacije i mutacije gena N-ras i K-ras te promjene cMYC povezane s progresijom bolesti, a prediktivnu važnost ima i kromosomska aberacija del17p13 koja je povezana s kraćim preživljenjem (8, 12, 13).

Unutar mikrookoliša koštane srži, MM je u interakciji s ekstracelularnim matriksom (ECM) koji čine različiti stanični proteini poput fibronektina, kolagena i laminina te stromalne stanice koštane srži (BMSCs). Izravan kontakt između stanica MM-a i stromalnih stanica koštane srži aktivira MAPK, NOTCH i Pi3K nizvodne puteve, što rezultira povećanom ekspresijom proinflammatoryh citokina. Primjeri takvih citokina su IL6, koji olakšava proliferaciju, migraciju i otpornost MM-a na lijekove, zatim B-stanični aktivirajući čimbenik (BAFF), ligand koji potiče proliferaciju (APRIL), tumorski čimbenik nekroze-alfa (TNF $\alpha$ ) i inzulinu sličan čimbenik rasta (IGF) (15, 16). Disregulacija mikrookoliša koštane srži posljedično dovodi do pojačane aktivnosti osteoklasta i snižene aktivnosti osteoblasta, što rezultira nastankom osteolitičkih lezija (17).

#### 1.4. Klinička slika

Najranije manifestacije same bolesti odgovaraju nespecifičnim simptomima koji se mogu pronaći u većini onkoloških oboljenja. Primjeri takvih simptoma jesu: kronični umor, malaksalost, gubitak apetita, gubitak na tjelesnoj težini te bolovi u kostima (18, 19). Napredovanjem bolesti razvijaju se i najčešće laboratorijske i/ili kliničke manifestacije bolesti opisane akronimom CRAB, a to su hiperkalcijemija, zatajenje bubrega, anemija i koštane lezije (20).

Hiperkalcijemija u MM-u nastaje kao posljedica poremećaja procesa remodeliranja kosti i renalne insuficijencije. Zbog povećane razgradnje, a nedostatne izgradnje kosti dolazi do prekomjernog otpuštanja kalcija u ekstracelularnu tekućinu. S druge strane renalna insuficijencija nastaje zbog povećanog taloženja imunoglobulina, što dovodi do povećane reapsorpcije kalcija u bubrežnim tubulima. Posljedično, poremećena je sposobnost bubrega da učinkovito ukloni prekomjerni kalcij iz cirkulacije, što rezultira teškom hiperkalcijemijom (21, 22). Hiperkalcijemija se očituje mučninom, poliurijom, polidipsijom, konstipacijom, umorom i konfuzijom (23).

Zbog litičkih promjena na kostima bolesnici se često žale na koštane bolove, a nerijetko im se dijagnosticiraju kompresije kraljezničke moždine i patološke frakture. Otprilike 55 – 70 % pacijenata s MM-om pati od vertebralnih kompresijskih prijeloma (VCF), osobito u donjem torakalnom dijelu i u lumbalnom dijelu kralježnice, što uvelike utječe na kvalitetu njihovog života (24).

Bubrežnu bolest u MM-u uzrokuje prekomjerno taloženje Bence–Jonesovog proteina koji se pojavljuje ili kao potpuna imunoglobulinska molekula ili kao slobodni laki lanac. Vrste bubrežnih poremećaja u MM-u jesu bolest taloženja lakih lanaca (LCDD), amiloidoza lakih lanaca, mijelom bubrega i proliferativni glomerulonefritis. Normalno višak slobodnog lakog lanca filtrira se u glomerulu te reapsorbira i razgrađuje u proksimalnim tubulima. Kada se zbog nekontrolirane proizvodnje lakih lanaca kapacitet proksimalnih tubula zasiti, dolazi do njihovog nakupljanja u tubulima, vezanja s Tamm–Horsfallovim glikoproteinima i stvaranja cilindara s posljedičnim smanjenjem glomerularne filtracije, atrofijom i degeneracijom tubula (25, 26).

Infiltracija koštane srži tumorskim stanicama dovodi do supresije normalne hematopoeze. Normocitna normokromna anemija nastaje kao posljedica infiltracije koštane srži tumorskim stanicama, što dovodi do supresije normalne hematopoeze i kao posljedica smanjenog

izlučivanja eritropoetina iz mijelomom oštećenih bubrega. Osim anemije nastaje i trombocitopenija koja povećava sklonost krvarenju. Zbog prekomjerne proizvodnje monoklonskog imunoglobulina dolazi do supresije sinteze normalnih imunoglobulina, odnosno hipogamaglobulinemije, zbog čega je izražena sklonost infekcijama različitim vrstama bakterija, posebice inkapsuliranim sojevima (*Strept. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*) (2).

Povišene razine Bence–Jonesovog ili M-proteina uzrokuju sindrom hiperviskoznosti i poremećaj hemostaze. Sindrom hiperviskoznosti ne javlja se često, a nastaje zbog povišenih koncentracija imunoglobulina A. Očituje se pojačanom sklonošću krvarenju iz nosa i usne šupljine, purpustom, zamagljenim vidom, retinopatijom i dispnejom. Poremećaji hemostaze očituju se povećanom sklonošću krvarenju. Uzrok nastanka je interakcija između M-proteina i površine trombocita koji ometa njihovu agregaciju i djeluje antikoagulantno (2, 27).

## 1.5. Klasifikacija

Internacionalna radna skupina za multipli mijelom (IMWG) razvila je kriterije za dijagnozu i razlikovanje MGUS-a, SMM-a i simptomatskog mijeloma. Kriteriji za dijagnozu MGUS-a jesu M-protein u serumu  $< 30$  g/L, manje od 10 % plazma stanica u koštanoj srži i/ili M-protein u urinu  $< 500$  mg/24 h, bez oštećenja ciljanih organa. M-protein  $\geq 30$  g/l ili urinarni M-protein  $\geq 500$  mg/24 h ili % plazma stanica u koštanoj srži  $\geq 10$  % do  $< 60$  % bez oštećenja organa predstavlja kriterij za dijagnozu SMM-a. Dijagnoza simptomatskog MM-a postavlja se kada je postotak plazma stanica u koštanoj srži  $\geq 10$  % ili je biopsijom dokazana prisutnost koštanog ili ekstramedularnog plazmocitoma uz prisutnost biomarkera malignosti ili CRAB-simptoma. Pod biomarker malignosti spadaju obilježja: najmanje 60 % plazma stanica u koštanoj srži, omjer zahvaćenih i nezahvaćenih slobodnih lakih lanaca u serumu  $\geq 100$  ili više od 1 žarišne lezije na MRI-u, pod uvjetom da svaka lezija mora biti najmanje 5 mm veličine (28–30). Kod 3 – 5 % pacijenata M-protein nije prisutan niti u serumu niti u urinu i takav tip MM-a naziva se nesekretorni MM (31).

Dvije klasifikacije bolesti koje se danas najčešće koriste za određivanje stadija MM-a jesu: Internacionalni prognostički indeks (ISS) i klasifikacija po Durie–Salmonu. ISS dijeli MM na tri stadija: stadij I za one s  $\beta$ -2-mikroglobulinom manjim od 3,5 mg/L i albuminom  $\geq 3,5$  g/dL, stadij III za one s  $\beta$ -2-mikroglobulinom  $\geq 5,5$  mg/L i stadij II za sve one između stadija I i III. Revidirani ISS (R-ISS) dodaje prognostičke informacije kao što su vrijednosti laktat

dehidrogenaze (LDH) i kromosomske abnormalnosti otkrivene putem fluorescentne *in situ* hibridizacije (FISH) (32,33). Klasifikacija po Durie–Salmonu starija je klasifikacija kojom se MM također dijeli na 3 stadija: stadij I (mala tumorska masa, svi kriteriji moraju biti zadovoljeni): hemoglobin > 100 g/L, normalan ili tek blago povišen kalcij u serumu, normalan nalaz RTG skeleta ili solitarni plazmocitom, niska proizvodnja M-proteina: IgG < 50 g/L, IgA < 30 g/L i M-komponenta lakih lanaca u urinu elektroforezom < 4 g/24 h, stadij II (intermedijarna tumorska masa): ne zadovoljava kriterije niti stadija I niti stadija III i stadij III (velika tumorska masa, 1 ili više od kriterija moraju biti zadovoljeni): hemoglobin < 85 g/L, serumski kalcij značajno povišen, uznapredovale litičke lezije kostiju, visoka proizvodnja M-proteina: IgG > 70 g/L, IgA > 50 g/L i M-komponenta lakih lanaca u urinu elektroforezom > 12 g/24 h (34).

## 1.6. Dijagnoza

U dijagnostičkoj obradi bolesnika sa sumnjom na MM koriste se laboratorijske pretrage, imunopatohistološke metode i radiološka obrada kostiju (1). Nalazi kompletne krvne slike (KKS) najčešće upućuju na normocitnu, normokromnu anemiju, dok trombocitopeniju ili leukopeniju nalazimo u uznapredovalim stadijima bolesti. U biokemijskim nalazima krvi osim hiperkalcemije često se mogu pronaći i povišene vrijednosti kreatinina i uree koje upućuju na bubrežno oštećenje te povišeni ili uredni ukupni proteini. Budući da je jetra drugi najčešći organ zahvaćen lakim lancima, trebalo bi provjeriti i funkciju jetre, što uključuje mjerenje razine bilirubina, alanin aminotransferaze (ALT), alkalne fosfataze (ALP), aspartat aminotransferaze (AST), gama-glutamil transferaze (GGT) i protrombinskog vremena (PV) (1, 12, 35). Ako se na temelju gore navedenih nalaza i kliničke slike posumnja na MM, potrebno je učiniti dodatne pretrage: elektroforezu proteina u serumu, odrediti vrijednosti imunoglobulina (IgG, IgA, IgD, IgM), odrediti slobodne lake lance u serumu i urinu te njihov omjer (kappa/lambda omjer), odrediti koncentraciju  $\beta$ -2-mikroglobulina i LDH u serumu, napraviti biopsiju koštane srži, FISH, rendgen (RTG) cijeloga skeleta i magnetsku rezonanciju (MRI) aksijalnog skeleta. Kod pacijenata sa suspektnim MM-om, a bez prisutnosti M-proteina, dijagnoza se postavlja određivanjem slobodnih lakih lanaca u serumu i/ili urinu. Kappa/lambda omjer s koncentracijama  $\beta$ -2-mikroglobulina ima važno prognostičko značenje (36). Biopsijom koštane srži dokazuje se prisutnost monoklonskih plazma stanica čiji udio treba prelaziti 10 % kako bi

se dijagnoza MM-a potvrdila (12). Na sve većoj prognostičkoj važnosti dobiva i citogenetska analiza poput FISH-a zbog sve većeg porasta u broju određenih kariotipskih promjena (delecija kromosoma 13, translokacije 4;14 i 14;16) (35). Radiološke dijagnostičke metode neizostavan su dio dijagnostičke obrade pacijenata sa sumnjom na MM. Najčešće se koristi RTG cijeloga skeleta koji obuhvaća kralješke (66 %), rebra (45 %), lubanju (40 %), rame (40 %), zdjelicu (30 %) i duge kosti (25 %). Računalna tomografija (CT) puno je osjetljivija slikovna pretraga za otkrivanje osteolitičkih lezija u odnosu na RTG (37). MRI može otkriti početne promjene u koštanoj srži i prije nego što se na CT-u može zabilježiti koštana destrukcija. Osim toga daje mu se prednost zbog mogućnosti otkrivanja manjih fokalnih lezija, paraspinalne zahvaćenosti, rane kompresije kralježničke moždine i neizlaganja pacijenata ionizirajućem zračenju. Pozitronska emisijska računalna tomografija (PET-CT) za sada se još uvijek ne primjenjuje u rutinskoj dijagnostici kod oboljelih od MM-a, ali se primjenjuje kao dopunska pretraga u dijagnozi i prognozi bolesti te za procjenu terapijskoga odgovora (35, 36).

## 1.7. Liječenje

Liječenje oboljelih od MM-a uvelike ovisi o njihovom općem stanju, komorbiditetima, dobi i o stadiju same bolesti. Liječenje se može podijeliti u dva smjera, jedan uključuje bolesnike koji zadovoljavaju kriterije za liječenje autolognom transplantacijom matičnim stanicama (ASCT), a drugi uključuje bolesnike koji nisu kandidati za liječenje ASCT-om (38). Bolesnici mlađi od 70 godina, dobrog općeg stanja i bez pridruženih komorbiditeta idealni su kandidati za ASCT, dok stariji bolesnici s ozbiljnim komorbiditetima imaju visok rizik od nastanka komplikacija pa stoga nisu kandidati za liječenje ASCT-om (39, 40). Početna terapija za bolesnike koji su podobni za liječenje ASCT-om sastoji se od 4 – 6 ciklusa Velcadea (bortezomib), Revlimida (lenalidomid) i deksametazona (VRD). Kao drugi ili treći izbor koriste se kombinacije Velcadea (bortezomib), talidomida i deksametazona (VTD) ili Velcadea (bortezomib), ciklofosfamida i deksametazona (VCD). Ako se nakon 3, najviše 4 ciklusa postigne barem parcijalna remisija bolesti, potrebno je krenuti s prikupljanjem autolognih krvotvornih matičnih stanica. Ako su se kao uvodna terapija koristili alternativni protokoli (VTD, VCD), s prikupljanjem matičnih stanica može se započeti nakon 4 – 6 ciklusa. Nakon uspješno provedene transplantacije uvodi se konsolidacijska terapija u trajanju od 2 – 4 ciklusa jednaka uvodnoj terapiji te se nakon toga nastavlja s terapijom održavanja lenalidomidom ili bortezomibom. Kod pacijenata koji nisu

kandidati za liječenje ASCT-om, provodi se uvodna terapija od 8 – 12 ciklusa. Kod takvih bolesnika uvodna terapija može biti kombinacija lijekova: Velcade (bortezomib), Revlimid (lenalidomid), deksametazon (VRD), Revlimid (lenalidomid) i deksametazon (Rd), Velcade (bortezomib), melfalan, prednizon (VMP) i Velcade (bortezomib), ciklofosamid, deksametazon (VCD). Zatim se, kao i kod prvog načina liječenja, nastavlja s terapijom održavanja lenalidomidom ili bortezomibom (38, 40).

### **1.8. Omjer vrijednosti hemoglobina i širine distribucije eritrocita**

Snižene vrijednosti hemoglobina (Hb) koje upućuju na stanje anemije povezane su s narušenim nutritivnim i imunološkim statusom bolesnika, ukazujući na njegovu smanjenu toleranciju na onkološku terapiju (41). Osim toga pokazalo se da je anemija prisutna prije početka liječenja povezana s lošijim ishodom kod brojnih pacijenata (42–44). Širina distribucije eritrocita (RDW) odražava varijacije u veličini eritrocita u perifernoj krvi. Povišene razine RDW-a (anizocitoza) opisane su kao nepovoljan prognostički čimbenik kod različitih vrsta malignih bolesti, kardiovaskularnih, plućnih bolesti i upala (45–47). Povećani RDW odražava brojne biološke procese uključujući upalu, starenje, oksidativni stres i nutritivne nedostatke (48). Dosadašnja istraživanja sugeriraju da omjer vrijednosti hemoglobina i širine distribucije eritrocita (HRR) može imati značajnu prognostičku vrijednost (42). Prediktivna vrijednost HRR-a zabilježena je u različitim nemalignim stanjima kao što je primjerice kardijalna insuficijencija (48). Osim toga prognostički značaj HRR-a utvrđen je i u velikom broju malignih bolesti. Primjerice, nizak HRR bio je pokazatelj agresivnije vrste tumora i uznapredovalog stadija bolesti u pacijenata oboljelih od planocelularnog karcinoma jednjaka (42). Ista povezanost niske vrijednosti HRR-a s lošijim ishodom pacijenata pronađena je i kod bolesnika oboljelih od tumora glave i vrata, karcinoma pluća malih stanica i kolorektalnog karcinoma (49–51). S obzirom na manjak empirijskih dokaza o doprinosu HRR-a kao prognostičkog čimbenika u MM-u, ističe se potreba za daljnjim istraživanjem odnosa vrijednosti HRR-a i ishoda liječenja MM-a.

## **2. HIPOTEZA**

Snižena vrijednost omjera hemoglobina i širine distribucije eritrocita povezana je s povećanom smrtnosti u pacijenata s multiplim mijelomom.



### 3. CILJEVI

1. Ispitati je li vrijednost HRR-a u vrijeme utvrđivanja dijagnoze neovisan prognostički čimbenik ukupnog preživljenja.
2. Ispitati je li vrijednost HRR-a u vrijeme utvrđivanja dijagnoze neovisni čimbenik odgovora na terapiju.
3. Ispitati postoje li razlike u vrijednostima HRR-a s obzirom na kliničke, demografske i laboratorijske parametre.
4. Ispitati povezanost vrijednosti HRR-a sa smrtnosti u pacijenata s MM-om.

## 4. ISPITANICI I METODE

### 4.1. Ustroj studije

Presječna studija na povijesnim podacima.

### 4.2. Ispitanici

U istraživanju je sudjelovalo 56 pacijenata s dijagnosticiranim MM-om tijekom šestogodišnjeg razdoblja (1. 12. 2017. – 30. 11. 2023.) na Zavodu za hematologiju Kliničkog bolničkog centra (KBC) Osijek. Isključeni su pacijenti koji nisu imali dostupne sve potrebne laboratorijske podatke.

### 4.3. Metode

Prikupljeni su osnovni anamnestički podatci o pacijentima (dob, spol, datum dijagnoze, komorbiditeti) iz povijesti bolesti. Prikupljeni su laboratorijski podatci s datumom postavljanja dijagnoze (hemoglobin, hematokrit, eritrociti, leukociti, limfociti, prosječni volumen trombocita, RDW, LDH, kalcij, trombociti, C-reaktivni protein, albumin, beta-2-mikroglobulin, EF, imunofiksacijska elektroforeza proteina, vrijednost Ig-a, slobodni laki lanci kapa i lambda serum) isto iz povijesti bolesti. Podatci o citološkoj punkciji i koštanoj srži (% plazma stanica u koštanoj srži) prikupljeni su iz povijesti bolesti. Izračunat je omjer hemoglobina i RDW-a. Određen je ISS (omjer beta-2-mikroglobulina i albumina). Prikupljeni su i podatci s posljednje liječničke kontrole (datum posljednje kontrole, odgovor na terapiju, opće stanje uz pomoć ECOG-ljestvice, datum smrti) iz povijesti bolesti.

### 4.4. Statističke metode

Kategorički podatci predstavljeni su apsolutnim i relativnim frekvencijama. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro–Wilkovim testom. Kontinuirani podatci opisani su medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Za testiranje razlika kontinuiranih

varijabli između dviju skupina koristio se Mann–Whitneyjev U test (uz Hodges Lehmannovu razliku i 95 % raspon pouzdanosti razlike), a među trima i više nezavisnih skupina Kruskal–Wallisovim testom (post hoc Conover). Ocjena povezanosti iskazana je Spearmanovim koeficijentom korelacije Rho. Coxovom regresijom ispitala se prediktivna vrijednost omjera HRR-a na preživljenje, koje je prikazano Kaplan–Meierovim krivuljama. ROC-analizom na temelju specifičnosti i senzitivnosti ocijenila se dijagnostička vrijednosti omjera HRR-a u ishodu (ukupno preživljenje). Sve P vrijednosti dvostrane su. Razina značajnosti postavljena je na  $\alpha = 0,05$ . Za analizu podataka korišten je statistički program MedCalc® Statistical Software version 22.018 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2024) i SPSS 23 (IBM Corp. Released 2015. Armonk, NY: IBM Corp.)

## 5. REZULTATI

Istraživanje je provedeno na 56 bolesnika s dijagnosticiranim MM-om, od kojih je 29 (52 %) muškaraca i 27 (48 %) žena. S obzirom na ISS, 27 (48 %) ih je s indeksom III. Prva je linija liječenja za 26 (46 %) bolesnika VCD-protokol, a za 21 (37 %) VRD-protokol. Kod većine bolesnika došlo je do parcijalne ili potpune remisije, a s obzirom na ishod liječenja, preživjelo ih je 37 (66 %) (tablica 1).

**Tablica 1. Osnovna obilježja bolesnika (n = 56)**

	Broj (%) bolesnika
<b>Spol</b>	
Muškarci	29 (52)
Žene	27 (48)
<b>Internacionalni prognostički indeks</b>	
I	11 (20)
II	18 (32)
III	27 (48)
<b>Prva linija liječenja</b>	
VCD-protokol	26 (46)
VD-protokol	4 (7)
VMP-protokol	1 (2)
VRD-protokol	21 (37)
VTD-protokol	2 (4)
Nije započeta terapija	1 (2)
Nije liječen, praćenje, bez progresije bolesti, asimptomatski multipli mijelom	1 (2)
<b>Odgovor na terapiju</b>	
Nije započeta terapija	1 (2)
Nije liječen, praćenje, bez progresije bolesti, asimptomatski multipli mijelom	1 (2)
Parcijalna remisija	23 (41)
Kompletna remisija	22 (39)
Stabilna bolest	2 (4)
Progresija bolesti	7 (12)
<b>Ishod</b>	
Preživio	37 (66)
Umro	19 (34)

VCD – bortezomib, ciklofosamid, deksametazon; VD – bortezomib, deksametazon; VMP – bortezomib, melfalan, prednizon; VRD – bortezomib, lenalidomid, deksametazon; VTD – bortezomib, talidomid, deksametazon

Medijan dobi bolesnika iznosi 70 godina, od 44 do najviše 85 godina. Mjere sredine i raspršenja dobi bolesnika i biokemijskih pokazatelja prikazane su u tablici 2.

**Tablica 2. Mjere sredine i raspršenja dobi i biokemijskih pokazatelja (n = 56)**

	Medijan (interkvartilni raspon)	Raspon od najmanje do najveće vrijednosti
Dob bolesnika (godine)	70 (63,25 – 76)	44 – 85
C-reaktivni protein [mg/L]	3,95 (1,23 – 8,18)	0,1 – 74,4
Albumin g/L	34,65 (29,85 – 38,48)	10,02 – 52,1
β-2-mikroglobulin [mg/L]	5,3 (2,99 – 12,28)	1,68 – 35,1
Hemoglobin [g/L]	97 (82,75 – 119)	58 – 158
Hematokrit	0,293 (0,257 – 0,361)	0 – 0,480
Eritrociti [ $\cdot 10^{12}/L$ ]	3,2 (2,8 – 3,93)	1,99 – 5,13
Leukociti [ $\cdot 10^9/L$ ]	6,3 (4,98 – 7,8)	2,4 – 36
Segmentirani leukociti	53 (41,5 – 61,75)	31 – 75
Nesegmentirani leukociti	3 (0 – 5)	0 – 12
Limfociti [ $\cdot 10^9/L$ ]	30,5 (25,25 – 40)	14 – 56
MPV	10,15 (9,4 – 10,85)	8,6 – 12,6
Kreatinin [ $\mu\text{mol}/L$ ]	87 (68 – 153,75)	45 – 1370
LDH [U/L]	166,5 (131,25 – 212,25)	87 – 577
Širina distribucije eritrocita (RDW)	14,7 (13,45 – 17,9)	12,1 – 211
Trombociti [ $\cdot 10^9/L$ ]	198,5 (130 – 256,5)	18 – 502
Urati	367,5 (304,5 – 500)	162 – 973
Serumska vrijednost kalcija [mmol/L]	2,44 (2,32 – 2,71)	2,03 – 3,89
Plazma stanice u koštanoj srži [%] (n = 55)	29 (17 – 60)	1 – 95
Proteini [g/L]	90,65 (72,7 – 107,38)	49,9 – 164,3
HRR omjer	6,65 (5,11 – 8,46)	2,82 – 11,88

HRR – hemoglobin/širina distribucije eritrocita; MPV – prosječni volumen trombocita; LDH – laktat-dehidrogenaza

Značajno više vrijednosti HRR-omjera bilježe se kod bolesnika muškog spola u odnosu na žene (Mann–Whitneyjev U test,  $P = 0,04$ ). Bolesnici s ISS-om I imaju značajno najviše, a s prognostičkim indeksom III značajno najniže vrijednosti HRR-omjera (Kruskal–Wallisov test,

$P < 0,001$ ). Protokoli prve linije liječenja nisu značajno povezani s HRR-omjerom.

Ako je odgovor na terapiju progresija bolesti, takvi bolesnici imaju značajno niže vrijednosti HRR-omjera u odnosu na ostale odgovore na terapiju (Kruskal–Wallisov test,  $P = 0,01$ ). Bolesnici s negativnim ishodom liječenja (smrt) imaju značajno niže vrijednosti HRR-omjera u odnosu na one koji su preživjeli (Mann–Whitney U test,  $P = 0,01$ ) (tablica 3).

**Tablica 3. Razlike u omjeru hemoglobin/RDW u odnosu na spol i klinička obilježja**

	Medijan (interkvartilni raspon) omjera hemoglobin/RDW	§Razlika (95 % raspon pouzdanosti)	<i>P</i>
<b>Spol</b>			
Muški	7,23 (5,29 – 9,26)	-1,29	<b>0,04*</b>
Ženski	6,12 (4,36 – 7,20)	(-2,74 do -0,08)	
<b>Internacionalni prognostički indeks</b>			
I	10,32 (8,51 – 10,94)		<b>&lt;0,001<sup>†‡</sup></b>
II	7,16 (5,14 – 8,50)		
III	5,32 (4,30 – 6,67)		
<b>Prva linija liječenja</b>			
VCD-protokol	6,65 (5,14 – 7,46)		<b>0,64<sup>†</sup></b>
VD-protokol	5,71 (4,51 – 9,04)		
VMP-protokol	7,13 (n = 1)		
VRD-protokol	6,91 (5,24 – 10,21)		
VTD-protokol	5,25 (4,48 – 6,02)		
<b>Odgovor na terapiju</b>			
Parcijalna remisija	7,19 (5,80 – 8,46)		<b>0,01<sup>†  </sup></b>
Kompletna remisija	6,47 (5,31 – 8,51)		
Stabilna bolest	8,56 (6,80 – 10,32)		
Progresija bolesti	4,33 (3,96 – 4,89)		
<b>Ishod</b>			
Preživio	7,13 (5,42 – 9,26)	-1,67	<b>0,01*</b>
Umro	5,28 (4,26 – 7,30)	(-2,99 do -0,36)	

IQR – interkvartilni raspon; \*Mann–Whitneyjev U test; §Hodges-Lehmannova razlika medijana

<sup>†</sup>Kruskal–Wallisov test (post-hoc Conover);

<sup>‡</sup>na razini  $P < 0,05$  značajne su razlike između svih vrijednosti

<sup>||</sup>na razini  $P < 0,05$  značajno su najmanje vrijednosti kod progresije bolesti u odnosu na ostale odgovore na terapiju

VCD – bortezomib, ciklofosamid, deksametazon; VD – bortezomib, deksametazon; VMP – bortezomib, melfalan, prednizon; VRD – bortezomib, lenalidomid, deksametazon; VTD – bortezomib, talidomid, deksametazon

Spearmanovim koeficijentom korelacije Rho ocijenila se povezanost HRR-omjera s dobi bolesnika i s biokemijskim pokazateljima. Uočava se da bolesnici s višim vrijednostima HRR-omjera imaju i više vrijednosti hematokrita (Rho = 0,880), eritrocita (Rho = 0,891), segmentiranih leukocita (Rho = 0,470) i trombocita (Rho = 0,486), dok su im niže vrijednosti koncentracije  $\beta$ -2-mikroglobulina (Rho = -0,532), neselementiranih leukocita (Rho = -0,295), limfocita (Rho = -0,276), urata (Rho = -0,399) i proteina (Rho = -0,389) (tablica 4).

**Tablica 4. Povezanost HRR-omjera s dobi bolesnika te s biokemijskim pokazateljima**  
(Spearmanov koeficijent korelacije)

	Spearmanov koeficijent korelacije Rho (P vrijednost) HRR
Dob bolesnika	-0,117 (0,39)
C-reaktivni protein	-0,059 (0,67)
Albumin	0,249 (0,06)
$\beta$ -2-mikroglobulin	<b>-0,532 (&lt; 0,001)</b>
Hematokrit	<b>0,880 (&lt; 0,001)</b>
Eritrociti	<b>0,891 (&lt; 0,001)</b>
Leukociti	0,233 (0,08)
Segmentirani leukociti	<b>0,470 (&lt; 0,001)</b>
Neselementirani leukociti	<b>-0,295 (0,03)</b>
Limfociti	<b>-0,276 (0,04)</b>
MPV	-0,122 (0,37)
Kreatinin	-0,192 (0,16)
LDH	-0,114 (0,40)
Trombociti	<b>0,486 (&lt; 0,001)</b>
Urati	<b>-0,399 (&lt; 0,001)</b>
Serumska vrijednost kalcija	-0,163 (0,23)
% Plazma stanice u koštanoj srži	-0,190 (0,17)
Proteini	<b>-0,389 (&lt; 0,001)</b>

MPV – prosječni volumen trombocita; LDH – laktat-dehidrogenaza

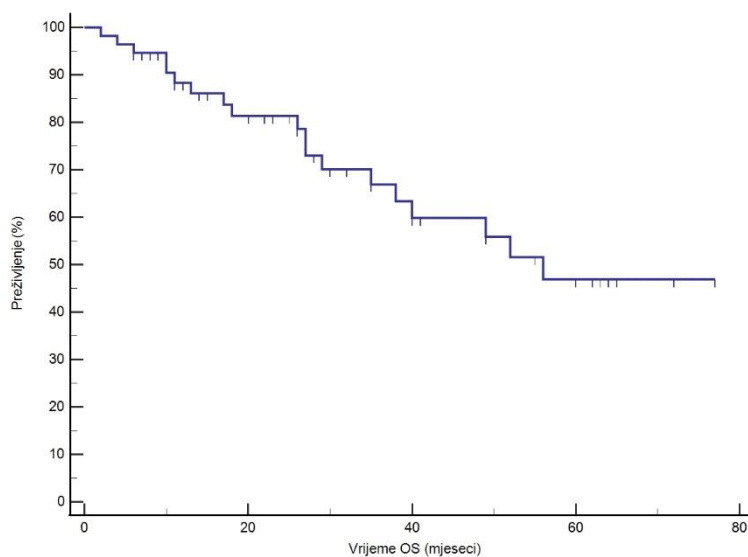
Coxovom regresijskom analizom potvrdilo se da je prognoza ukupnog preživljenja (OS) bolja za bolesnike s većim vrijednostima HRR-omjera (HR = 0,63) (tablica 5).

**Tablica 5. Procjena ukupnog preživljenja za vrijednosti HRR-omjera (Coxova regresija)**

	$\beta$	<i>P</i>	HR (95% raspon pouzdanosti)
Ukupno preživljenje			
Omjer hemoglobin/RDW (HRR)	-0,457	<b>0,004</b>	0,63 (0,47 do 0,86)

$\beta$  – regresijski koeficijent

Kaplan Meierovom krivuljom prikazano je ukupno preživljenje (OS) (slika 1).



Slika 1. Kaplan-Meierova krivulja ukupnog preživljenja (OS)



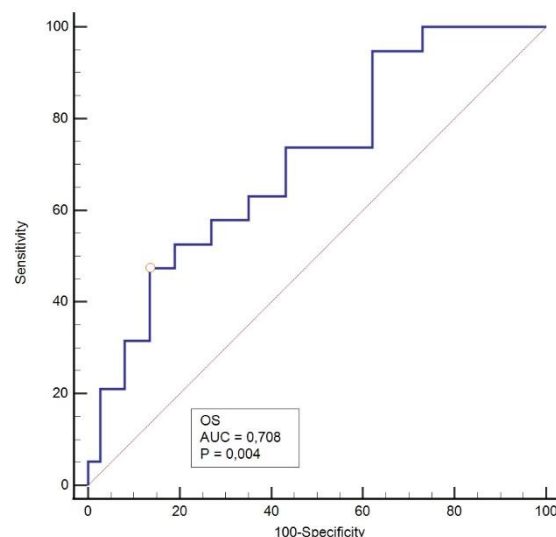
Procjena dijagnostičke vrijednosti HRR-omjera učinjena je metodom izračuna ROC-krivulje (temeljena na specifičnosti i senzitivnosti) kojom se stupnjevito mijenjaju vrijednosti koje razlučuju bolesnike s obzirom na ishod liječenja (živ/umro). Za pojedinu skupinu mijenjala se točka razlučivanja (engl. *cut-off point*) kako bi se stvaranjem ROC-krivulje moglo objektivno zaključiti koja vrijednost najbolje razlučuje uspoređene skupine.

S obzirom na negativan ishod (smrt) HRR-omjer značajan je dijagnostički pokazatelj. Točka razlučivanja vrijednosti HRR-omjera za negativni ishod (smrt) jest  $\leq 5,09$  (tablica 6, slika 2).

**Tablica 6. Vrijednosti ROC-analize HRR-omjera u procjeni ishoda OS-a**

Čimbenik	AUC	95 % CI	senzitivnost	specifičnost	<i>cut-off</i>	Youden indeks	<i>P</i>
Omjer HRR	0,708	0,572 – 0,822	47	86	$\leq 5,09$	0,339	<b>0,004</b>

AUC – površina ispod krivulje; CI – raspon pouzdanosti (engl. *confidence interval*); HRR – hemoglobin/širina distribucije eritrocita; ROC – krivulja operativnih karakteristika (engl. *receiver operating characteristics*); OS – ukupno preživljenje (engl. *overall survival*)



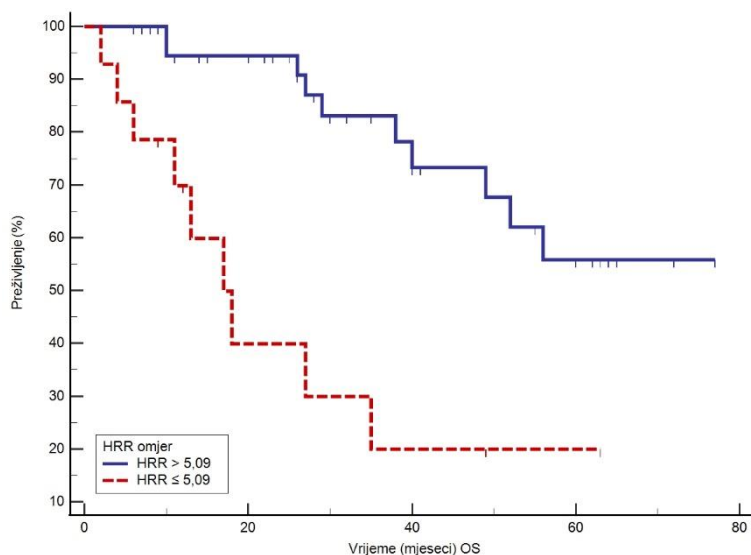
Slika 2. Omjer HRR kao dijagnostički pokazatelj negativnog ishoda (OS) (ROC-analiza)

S obzirom na dobivenu točku razlučivanja (prema ROC-analizi) 42 (75 %) bolesnika ima vrijednost HRR-omjera veću od 5,09, a njih 14 (25 %)  $\leq 5,09$ . S obzirom na tu podjelu uočava se da je značajno dulje preživljenje bolesnika s HRR-omjerom većim od 5,09 (tablica 7 i slika 3).

**Tablica 7. Ukupno preživljenje (OS) s obzirom na vrijednost HRR-omjera**

Omjer HRR	Ishod		Aritmetička sredina (mjeseci)	95 % raspon pouzdanosti	Medijan	95 % raspon pouzdanosti medijana	P vrijednost (Log rank test)
	Umro	Živ					
> 5,09	10	32	59,6	51,0 do 68,2	-	-	<b>&lt;0,001</b>
$\leq 5,09$	9	5	25,4	13,0 do 37,7	17	6 do 35	

HRR – hemoglobin/širina distribucije eritrocita



Slika 3. Kaplan-Meierove krivulje ukupnog preživljenja (OS) u odnosu na HRR-omjer

## 6. RASPRAVA

Cilj ovoga rada bio je istražiti je li HRR neovisan prognostički čimbenik preživljenja i odgovora na terapiju u oboljelih od MM-a te se pretpostavilo da će snižena vrijednost HRR-a biti povezana s povećanom smrtnosti u pacijenata s MM-om. Rezultati ovog istraživanja upućuju na statistički značajnu razliku u vrijednostima HRR-omjera s obzirom na ishod liječenja, pri čemu bolesnici s negativnim ishodom imaju značajno niže vrijednosti HRR-omjera u odnosu na one koji su preživjeli. Također je utvrđena značajna prognostička vrijednost HRR-a u predviđanju ishoda MM-a te je hipoteza prihvaćena.

Provedena je presječna studija u kojoj je sudjelovalo 56 ispitanika oboljelih od MM-a. Raspodjela sudionika ovog istraživanja u skladu je s epidemiološkim podacima Hrvatske iz 2020. godine u kojima je također dijagnosticirano više osoba muškoga spola (6). S obzirom na spol dobivene su značajno više vrijednosti HRR-a kod muškaraca u odnosu na žene, a slični rezultati utvrđeni su i u studiji iz 2016. godine provedenoj na 362 ispitanika oboljelih od karcinoma skvamoznih stanica jednaka (42). Ti rezultati mogu se objasniti činjenicom da osobe muškoga spola imaju znatno više početne vrijednosti hemoglobina u odnosu na osobe ženskog spola, a moguće zbog razlika u sastavu tijela, razini testosterona i hormonalnih utjecaja (52). Medijan dobi bolesnika pri postavljanju dijagnoze jest 70 godina, u rasponu 44 do 85 godina, što je u skladu i s ranijim istraživanjem u kojem je medijan dobi oboljelih od MM-a iznosio 66,77 godina (53).

Dosadašnja istraživanja usmjerila su se na proučavanje različitih laboratorijskih markera kao potencijalnih i isplativih prognostičkih biljega u različitim malignim bolestima. Jedan od takvih markera jest hemoglobin, čije su snižene vrijednosti karakterističan nalaz u pacijenata oboljelih od raznih maligniteta. U studiji Petrella i suradnika iz 2021. godine dokazana je povezanost između snižene vrijednosti hemoglobina i lošijeg nutritivnog i imunološkog statusa u pacijenata oboljelih od adenokarcinoma pluća (41). Također u metaanalizi iz 2018. godine dokazano je da prijeoperacijski niske vrijednosti hemoglobina koreliraju s lošijom prognozom i ukupnim preživljenjem u pacijenata oboljelih od karcinoma želuca (54). Trenutno ne postoji istraživanje koje proučava hemoglobin kao pojedinačan prognostički marker u pacijenata oboljelih od MM-a. Osim hemoglobina, RDW kao pokazatelj varijacije u veličini eritrocita također je istraživao kao prognostički čimbenik u različitim malignim, ali i nemalignim bolestima. RDW se rutinski

koristi u praksi kako bi se napravila diferencijalna dijagnoza za različite slučajeve anemija. Nedavne studije prikazale su ga i kao marker sistemskog upalnog odgovora u različitim stanjima kao što su kardiovaskularne bolesti, akutne i kronične bolesti bubrega te kronične plućne bolesti (55, 56). U studiji Seyam i suradnika iz 2023. godine provedenoj na 60 pacijenata oboljelih od MM-a utvrđeno je kako su povišene vrijednosti RDW-a povezane s lošijom prognozom bolesti (57). Istraživanje iz 2017. godine provedeno na 161 ispitaniku oboljelom od difuznog B-velikostaničnog limfoma pokazalo je kako su povišene vrijednosti RDW-a prije početka terapije povezane s lošijim OS-om, preživljenjem bez progresije bolesti (PFS) i prognozom bolesti (58). HRR kombiniranjem prognostičkih informacija iz Hb-a i RDW-a pruža više relevantnih podataka nego samo jedna varijabla te se zbog toga smatra preciznijim pokazateljem prognoze. Budući da se i Hb i RDW rutinski mjere krvnim pretragama, HRR predstavlja jeftin i lako dostupan prognostički marker za različite tumore, kardiovaskularne i plućne bolesti (42, 50, 56).

Većina pacijenata u rezultatima klasificirana je kao ISS III. Dobiveni rezultati pokazuju kako bolesnici s ISS I imaju značajno više, a s ISS III značajno niže vrijednosti HRR-a. Slično kao u ovom istraživanju, u studiji provedenoj na 180 pacijenata oboljelih od MM-a u Turskoj utvrđene su više vrijednosti HRR-a u pacijenata s ISS skorom III (53). Razumijevanje povezanosti između nižih HRR-vrijednosti te većeg ISS-a kod oboljelih od MM-a ključno je za procjenu prognoze bolesti i planiranje terapije. Važno je istaknuti da pacijenti s višim ISS-om i nižim HRR-om mogu predstavljati podskupinu s izrazito agresivnim oblikom bolesti i većim rizikom od smrtnosti. Integracija ISS-a s HRR-om kao komplementarnim prognostičkim pokazateljem pruža bolju stratifikaciju rizika, olakšava donošenje personaliziranih odluka o terapiji te na kraju poboljšava ishode za oboljele pacijente (59–61).

Provedenim istraživanjem potvrđeno je da je vrijednost HRR-a u trenutku dijagnoze neovisan čimbenik u odgovoru na terapiju. Dobivene su značajno niže vrijednosti HRR-a kod pacijenata kod kojih je došlo do progresije bolesti u odnosu na bolesnike s parcijalnom i kompletnom remisijom te stabilnom bolesti. Navedeni rezultati upućuju na lošiji terapijski odgovor u bolesnika s nižim HRR-omjerom kod MM-a. Niske vrijednosti HRR-a u bolesnika s progresijom bolesti rezultat su više različitih čimbenika, uključujući supresiju koštane srži, kroničnu upalu i učinke liječenja. Opisana obilježja služe kao važni pokazatelji statusa bolesti. Supresija koštane srži nastaje zbog infiltracije koštane srži malignim stanicama. Ta infiltracija narušava normalnu proizvodnju eritrocita, što rezultira sniženim razinama hemoglobina te povišenim RDW-om. Progresija bolesti često je povezana i s kroničnom upalom, koja može

pridonijeti razvoju anemije ometanjem eritropoeze (62). Anemija se također može razviti i kao posljedica primjene kemoterapije zbog nepovoljnog učinka na koštanu srž (63).

Ovim istraživanjem utvrđena je značajna povezanost između HRR-a i nekoliko laboratorijskih markera, hematokrita, eritrocita, segmentiranih leukocita, trombocita, koncentracije  $\beta$ -2-mikroglobulina, nesegmentiranih leukocita, limfocita, urata i proteina EF.

Rezultati studije potvrđuju kako su niže vrijednosti HRR-a povezane sa sniženim vrijednostima hematokrita i eritrocita, odnosno većom učestalošću anemije u pacijenata oboljelih od MM-a. Anemija je česta pojava u pacijenata oboljelih od MM-a i najčešće nastaje kao posljedica infiltracije koštane srži malignim plazma stanicama, što rezultira supresijom eritropoeze i disreguliranom apoptozom plazma stanica ili neodgovarajućom proizvodnjom eritropoetina zbog bubrežnog oštećenja (53). Prateći promjene u navedenim laboratorijskim biomarkerima tijekom vremena, mogu se dobiti značajni uvidi u progresiju same bolesti, pri čemu daljnji pad u vrijednostima HRR-a, s padom hematokrita i eritrocita, ukazuje na pogoršanje funkcije koštane srži (62, 64). Stoga praćenje tih markera s HRR-om može pomoći u donošenju odluka o liječenju i procjeni ishoda za pacijenta.

Niže vrijednosti HRR-a također su povezane sa sniženim brojem trombocita. Infiltracija koštane srži malignim plazma stanicama osim narušene eritropoeze može rezultirati i narušenim stvaranjem trombocita te posljedično dovesti do trombocitopenije. Drugi razlog nastanka trombocitopenije može biti mijelosupresija izazvana kemoterapijom. Trombocitopenija s niskim HRR-om ukazuje na lošiji ishod bolesti kod oboljelih od MM-a. Istraživanje Mellors i suradnika iz 2018. godine provedeno na 690 pacijenata oboljelih od MM-a pokazalo je da pacijenti s razvijenom trombocitopenijom pri odgovoru na terapiju imaju tendenciju kraćeg OS-a i PFS-a u usporedbi s pacijentima s višim brojem trombocita (65).

Utvrđena je negativna povezanost između HRR-a i koncentracije  $\beta$ -2-mikroglobulina. Visoke razine  $\beta$ -2-mikroglobulina ukazuju na agresivniju bolest, lošiju prognozu i kraće preživljenje u bolesnika s MM-om (66). Studija iz 2020. godine provedena na 180 pacijenata oboljelih od MM-a također je potvrdila negativnu povezanost između koncentracije  $\beta$ -2-mikroglobulina i vrijednosti HRR-a (53). HRR i  $\beta$ -2-mikroglobulin predstavljaju korisne prognostičke markere koji pružaju informacije o statusu i progresiji bolesti.

U rezultatima studije dobivena je značajna pozitivna podudarnost između HRR-a i segmentiranih leukocita. Suprotno tome, uočena je značajna negativna povezanost između HRR-a i vrijednosti limfocita i nesegmentiranih leukocita. Istraživanje provedeno na 5141 pacijentu oboljelom od Hodgkinova limfoma utvrdilo je kako su leukocitoza i limfocitopenija nepovoljni prognostički markeri (67). Također, istraživanje provedeno 2021. godine na pacijentima oboljelima od MM-a potvrdilo je kako leukocitoza i limfocitopenija u oboljelih predviđaju kraći OS i PFS (68).

Isto tako ovo istraživanje utvrdilo je negativnu povezanost HRR-a s laboratorijskim markerima kao što su proteini i urati, no točan uzrok dobivene povezanosti nije u cijelosti poznat.

Važno je napomenuti kako se prilikom procjene povezanosti HRR-a i navedenih biokemijskih markera u obzir trebaju uzeti čimbenici poput stadija bolesti, povijesti liječenja, komorbiditeta i drugih individualnih značajki koje mogu utjecati na dobivene vrijednosti. Radi boljeg razumijevanja odnosa između HRR-a i navedenih markera u medicinskoj praksi potrebno je provesti daljnja istraživanja.

U rezultatima ovoga istraživanja utvrđeno je kako je HRR neovisan prognostički čimbenik s obzirom na ishod bolesti i OS, odnosno kako niže vrijednosti HRR-a znače lošiju prognozu i povećanu smrtnost u pacijenata oboljelih od MM-a. Prvo takvo istraživanje koje je proučavalo prognostički značaj HRR-a u malignoj bolesti bilo je istraživanje Sun i suradnika iz 2016. godine u Kini provedeno na 362 pacijenta oboljela od karcinoma jednjaka skvamoznih stanica. Slično kao i u ovom radu, studijom je dokazana povezanost niže vrijednosti HRR-a s uznapredovalim stadijem bolesti i lošijim ishodom pacijenata (42). Iste rezultate potvrdila su i istraživanja provedena na oboljelima od karcinoma glave i vrata (50), adenokarcinoma pluća (41), difuznog B-velikostaničnog limfoma (69) i karcinoma pluća nemalih stanica (70). Studija Baysal i suradnika provedena 2020. godine na 180 pacijenata oboljelih od MM-a prva je istražila prognostički značaj HRR-a u multiplom mijelomu. U spomenutoj studiji HRR se prikazao kao neovisan prognostički čimbenik OS-a čija niža vrijednost označava lošiju prognozu oboljelih od MM-a. Uzimajući u obzir rezultate navedenih istraživanja, HRR omjer pokazuje značajan potencijal kao pouzdan prognostički čimbenik.

Važno je istaknuti da ova studija ima svoja ograničenja. Prvo je ograničenje veličina uzorka koja otežava generalizaciju nalaza. Nadalje prikupljanje podataka iz samo jednog centra, kao i

retrospektivni dizajn studije na povijesnim podacima mogu pridonijeti pristranosti. U svrhu povećanja valjanosti rezultata, preporuka je napraviti prospektivno istraživanje na većem uzorku oboljelih pacijenata. Unatoč ograničenjima studije, dobiveni rezultati naglašavaju potencijal HRR-a kao relevantnog prognostičkog čimbenika u bolesnika s MM-om. Implementacija HRR-a u kliničku praksu pruža potencijal za bolje razumijevanje dinamike bolesti i doprinosi personalizaciji terapijskih pristupa.

## 7. ZAKLJUČAK

Na temelju rezultata provedene studije mogu se izvesti sljedeći zaključci:

- Vrijednost HRR-a izmjerena u vrijeme utvrđivanja dijagnoze neovisan je prognostički čimbenik ishoda bolesti i ukupnog preživljenja.
- Vrijednost HRR-a izmjerena u vrijeme utvrđivanja dijagnoze neovisan je čimbenik odgovora na terapiju.
- Niže vrijednosti HRR-a povezane su s povećanom smrtnosti u pacijenata oboljelih od multiplog mijeloma.
- Značajno više vrijednosti HRR-a dobivene su kod bolesnika muškog spola u odnosu na ženski spol.
- Pacijenti s ISS-om I imaju značajno više, a s ISS-om III značajno niže vrijednosti HRR-a.
- Pacijenti s višim vrijednostima HRR-a imaju i više vrijednosti hematokrita, eritrocita, segmentiranih leukocita i trombocita te značajno niže vrijednosti koncentracije  $\beta$ -2-mikroglobulina, nesegmentiranih leukocita, limfocita, urata i proteina.



## 8. SAŽETAK

**Ciljevi istraživanja:** Ispitati je li vrijednost omjera hemoglobina i širine distribucije eritrocita (HRR) u vrijeme postavljanja dijagnoze neovisan prognostički čimbenik ukupnog preživljenja (OS) i odgovora na terapiju u pacijenata oboljelih od multiplog mijeloma (MM) te ispitati postoje li razlike u HRR-u s obzirom na kliničke, demografske i laboratorijske značajke.

**Nacrt studije:** Presječna studija na povijesnim podacima.

**Ispitanici i metode:** Ovo istraživanje provedeno je na pacijentima s dijagnosticiranim MM-om od prosinca 2017. do studenog 2023. na Zavodu za hematologiju Kliničkog bolničkog centra Osijek, Hrvatska.

**Rezultati:** U istraživanju je sudjelovalo ukupno 56 pacijenata s MM-om, od kojih je 29 muškaraca i 27 žena. Medijan dobi jest 70 godina, od 44 do najviše 85 godina. Pronađene su značajno veće vrijednosti HRR-a u muških pacijenata, sa značajnim varijacijama na temelju ISS-a i odgovora na terapiju. Pacijenti s višim vrijednostima HRR-a pokazali su značajno dulje stope preživljavanja. Također je uočeno da bolesnici s višim vrijednostima HRR-a imaju i više vrijednosti hematokrita, eritrocita, segmentiranih leukocita i trombocita, dok su im vrijednosti  $\beta$ -2-mikroglobulina, nesegmentiranih leukocita, limfocita, urata i proteinskog EF-a niže.

**Zaključak:** Niži HRR povezan je sa značajno lošijim ishodom i OS-om u bolesnika s multiplim mijelomom. HRR jednostavan je i koristan prognostički marker za prognozu dugoročnog preživljenja u bolesnika s MM-om.

**Ključne riječi:** hemoglobin; multipli mijelom; prognostička

## 9. SUMMARY

### **Prognostic value of hemoglobine to red cell distribution width ratio for patients with Multiple myeloma**

**Objectives:** This study aims to investigate whether the HRR value at the time of diagnosis was an independent prognostic factor of overall survival (OS) and response to therapy in patients with multiple myeloma (MM) and to examine whether there are differences in HRR values with regard to clinical, demographic and laboratory characteristics.

**Study design:** The study is designed as a cross-sectional study with historical data.

**Patients and Methods:** This study was conducted on patients diagnosed with MM between December 2017 and November 2023 at the Department of Hematology of University Hospital Center Osijek, Croatia.

**Results:** A total of 56 patients with MM, 29 male and 27 female, were included in the study. The median age was 70 years, ranging from 44 to a maximum of 85 years. The analysis revealed higher HRR ratio values in male patients, with significant variations based on ISS and response to therapy. Notably, patients with higher HRR values demonstrated significantly longer rates of survival. Also, it was observed that the patients with higher HRR ratio values also have higher values of hematocrit, erythrocytes, segmented leukocytes, and platelets, while their values of  $\beta$ -2-microglobulin, unsegmented leukocytes, lymphocytes, urate, and protein EF were lower.

**Conclusion:** Lower HRR is associated with significantly worse outcome and OS in patients with multiple myeloma. The HRR is a simple and useful prognostic marker to predict long-term survival in MM patients.

**Keywords:** hemoglobin; multiple myeloma; prognostic

**10. LITERATURA**

1. Mihić D, Mirat J, Včev A, Steiner R, Mihaljević S, Maričić L, i sur. Interna medicina - udžbenik za studente medicine. Osijek: Medicinski fakultet Osijek; 2021.
2. Vrhovac B., Jakšić B., Reiner Ž., Vucelić B. Interna medicina. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008.
3. Kazandjian D. Multiple myeloma epidemiology and survival: A unique malignancy. *Semin Oncol.* 2016 Dec;43(6):676–81.
4. Penman ID, Ralston S, Strachan MWJ, Hobson RP, editors. *Davidson's principles and practice of medicine.* 24th edition. Edinburgh: Elsevier; 2023.
5. Bird S, Cairns D, Menzies T, Boyd K, Davies F, Cook G, i sur. Sex Differences in Multiple Myeloma Biology but not Clinical Outcomes: Results from 3894 Patients in the Myeloma XI Trial. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2021 Oct;21(10):667–75.
6. Šekerija M, Bubanović L, Lončar J, Čukelj P, Veltruski J, Mikolaj L, i sur. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2020., Bilten 45, Zagreb, 2022.
7. Seidl S, Kaufmann H, Drach J. New insights into the pathophysiology of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2003 Sep;4(9):557–64.
8. Van De Donk NWCJ, Pawlyn C, Yong KL. Multiple myeloma. *The Lancet.* 2021 Jan;397(10272):410–27.
9. Kyle RA, Remstein ED, Therneau TM, Dispenzieri A, Kurtin PJ, Hodnefield JM, i sur. Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2007 Jun 21;356(25):2582–90.
10. Musto P, Engelhardt M, Caers J, Bolli N, Kaiser M, van de Donk N, i sur. 2021 European Myeloma Network review and consensus statement on smoldering multiple myeloma: how to distinguish (and manage) Dr. Jekyll and Mr. Hyde. *Haematologica.* 2021 Jul 15;106(11):2799–812.

11. Ravindran A, Bartley AC, Holton SJ, Gonsalves WI, Kapoor P, Siddiqui MA, i sur. Prevalence, incidence and survival of smoldering multiple myeloma in the United States. *Blood Cancer J.* 2016 Oct 21;6(10):e486.
12. Kumar SK, Rajkumar V, Kyle RA, Van Duin M, Sonneveld P, Mateos MV, i sur. Multiple myeloma. *Nat Rev Dis Primer.* 2017 Jul 20;3(1):17046.
13. Fairfield H, Falank C, Avery L, Reagan MR. Multiple myeloma in the marrow: pathogenesis and treatments. *Ann N Y Acad Sci.* 2016 Jan;1364(1):32–51.
14. Chretien ML, Corre J, Lauwers-Cances V, Magrangeas F, Cleynen A, Yon E, i sur. Understanding the role of hyperdiploidy in myeloma prognosis: which trisomies really matter? *Blood.* 2015 Dec 17;126(25):2713–9.
15. Moser-Katz T, Joseph NS, Dhodapkar MV, Lee KP, Boise LH. Game of Bones: How Myeloma Manipulates Its Microenvironment. *Front Oncol.* 2020;10:625199.
16. Ho M, Xiao A, Yi D, Zanwar S, Bianchi G. Treating Multiple Myeloma in the Context of the Bone Marrow Microenvironment. *Curr Oncol.* 2022 Nov;29(11):8975–9005.
17. Gau YC, Yeh TJ, Hsu CM, Hsiao SY, Hsiao HH. Pathogenesis and Treatment of Myeloma-Related Bone Disease. *Int J Mol Sci.* 2022 Jan;23(6):3112.
18. Graziani G, Herget GW, Ihorst G, Zeissig M, Chaidos A, Auner HW, i sur. Time from first symptom onset to the final diagnosis of multiple myeloma (MM) – possible risks and future solutions: retrospective and prospective ‘Deutsche Studiengruppe MM’ (DSMM) and ‘European Myeloma Network’ (EMN) analysis. *Leuk Lymphoma.* 2020 Mar 20;61(4):875–86.
19. Smith L, Carmichael J, Cook G, Shinkins B, Neal RD. Diagnosing myeloma in general practice: how might earlier diagnosis be achieved? *Br J Gen Pract.* 2022 Oct 30;72(723):462–3.
20. Nakaya A, Fujita S, Satake A, Nakanishi T, Azuma Y, Tsubokura Y, i sur. Impact of CRAB Symptoms in Survival of Patients with Symptomatic Myeloma in Novel Agent Era. *Hematol Rep.* 2017 Feb 23;9(1):6887.
21. Oyajobi BO. Multiple myeloma/hypercalcemia. *Arthritis Res Ther.* 2007;9(Suppl 1):S4.

22. Bao L, Wang Y, Lu M, Chu B, Shi L, Gao S, i sur. Hypercalcemia caused by humoral effects and bone damage indicate poor outcomes in newly diagnosed multiple myeloma patients. *Cancer Med.* 2020;9(23):8962–9.
23. Korbet SM, Schwartz MM. Multiple myeloma. *J Am Soc Nephrol JASN.* 2006 Sep;17(9):2533–45.
24. Zijlstra H, Wolterbeek N, Drost RW, Koene HR, van der Woude HJ, Terpstra WE, i sur. Identifying predictive factors for vertebral collapse fractures in multiple myeloma patients. *Spine J.* 2020 Nov 1;20(11):1832–9.
25. International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol.* 2003 Jun;121(5):749–57.
26. Kundu S, Jha SB, Rivera AP, Flores Monar GV, Islam H, Puttagunta SM, i sur. Multiple Myeloma and Renal Failure: Mechanisms, Diagnosis, and Management. *Cureus.* 14(2):e22585.
27. Coppola A, Tufano A, Di Capua M, Franchini M. Bleeding and Thrombosis in Multiple Myeloma and Related Plasma Cell Disorders. *Semin Thromb Hemost.* 2011 Nov;37(08):929–45.
28. Rajkumar SV. Updated Diagnostic Criteria and Staging System for Multiple Myeloma. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2016 May;(36):e418–23.
29. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, i sur. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014 Nov;15(12):e538–48.
30. Joshua DE, Bryant C, Dix C, Gibson J, Ho J. Biology and therapy of multiple myeloma. *Med J Aust.* 2019 May;210(8):375–80.
31. Charliński G, Jurczyszyn A. Non-secretory multiple myeloma: Diagnosis and management. *Adv Clin Exp Med.* 2022;31(1):95–100.
32. Padala SA, Barsouk A, Barsouk A, Rawla P, Vakiti A, Kolhe R, i sur. Epidemiology, Staging, and Management of Multiple Myeloma. *Med Sci.* 2021 Mar;9(1):3.

33. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol.* 2020;95(5):548–67.
34. Wang T, Peng X, Qiao W, Xing Y, Yang J, Zhao J. The role of CT in PET/CT for assessing diffuse infiltration of bone marrow in multiple myeloma using the Durie-Salmon PLUS staging system. *Mol Clin Oncol.* 2020 Jul 1;13(1):13–8.
35. Bergstrom DJ, Kotb R, Louzada ML, Sutherland HJ, Tavoularis S, Venner CP, i sur. Consensus Guidelines on the Diagnosis of Multiple Myeloma and Related Disorders: Recommendations of the Myeloma Canada Research Network Consensus Guideline Consortium. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2020 Jul 1;20(7):e352–67.
36. Kotlar V. Dijagnostički i terapijski pristup bolesniku s multiplim mijelomom – prikaz bolesnika. (*Med Jad* 2018;48(4):257-267).
37. Baffour FI, Glazebrook KN, Kumar SK, Broski SM. Role of imaging in multiple myeloma. *Am J Hematol.* 2020;95(8):966–77.
38. Rajkumar SV, Kumar S. Multiple myeloma current treatment algorithms. *Blood Cancer J.* 2020 Sep 28;10(9):1–10.
39. Belotti A, Ribolla R, Cancelli V, Crippa C, Bianchetti N, Ferrari S, i sur. Transplant eligibility in elderly multiple myeloma patients: Prospective external validation of the international myeloma working group frailty score and comparison with clinical judgment and other comorbidity scores in unselected patients aged 65-75 years. *Am J Hematol.* 2020;95(7):759–65.
40. Bašić-Kinda S, Batinić J, Pulanić D, Valković T, Radić-Krišto D, Sinčić-Petričević J, Piršić M., Aurer I. Nadopuna hrvatskih smjernica za liječenje multiplog mijeloma– 2021. godina. *Igor Aurer.*; 26.
41. Petrella F, Casiraghi M, Radice D, Cara A, Maffei G, Prisciandaro E, i sur. Prognostic Value of the Hemoglobin/Red Cell Distribution Width Ratio in Resected Lung Adenocarcinoma. *Cancers.* 2021 Jan;13(4):710.

42. Sun P, Zhang F, Chen C, Bi X, Yang H, An X, i sur. The ratio of hemoglobin to red cell distribution width as a novel prognostic parameter in esophageal squamous cell carcinoma: a retrospective study from southern China. *Oncotarget*. 2016 May 20;7(27):42650–60.
43. Cordella C, Luebbers HT, Rivelli V, Grätz KW, Kruse AL. An evaluation of the preoperative hemoglobin level as a prognostic factor for oral squamous cell carcinoma. *Head Neck Oncol*. 2011 Aug 15;3(1):35.
44. Shin NR, Lee YY, Kim SH, Choi CH, Kim TJ, Lee JW, i sur. Prognostic value of pretreatment hemoglobin level in patients with early cervical cancer. *Obstet Gynecol Sci*. 2014 Jan 16;57(1):28–36.
45. Ai L, Mu S, Hu Y. Prognostic role of RDW in hematological malignancies: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Cell Int*. 2018 Apr 23;18(1):61.
46. Herraez I, Bento L, Del Campo R, Sas A, Ramos R, Ibarra J, i sur. Prognostic Role of the Red Blood Cell Distribution Width (RDW) in Hodgkin Lymphoma. *Cancers*. 2020 Nov;12(11):3262.
47. Huang DP, Ma RM, Xiang YQ. Utility of Red Cell Distribution Width as a Prognostic Factor in Young Breast Cancer Patients. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Apr;95(17):e3430.
48. Rahamim E, Zwas DR, Keren A, Elbaz-Greener G, Ibrahimli M, Amir O, i sur. The Ratio of Hemoglobin to Red Cell Distribution Width: A Strong Predictor of Clinical Outcome in Patients with Heart Failure. *J Clin Med*. 2022 Jan;11(3):886.
49. Li K, Yan J, Zhang H. Correlation between peripheral blood hemoglobin/erythrocyte distribution width ratio and prognosis of patients with primary colorectal cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2023 Jun 9;102(23):e34031.
50. Tham T, Olson C, Wotman M, Teegala S, Khaymovich J, Coury J, i sur. Evaluation of the prognostic utility of the hemoglobin-to-red cell distribution width ratio in head and neck cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2018 Nov 1;275(11):2869–78.
51. Öztürk Ergür F, Öztürk A. A new prognostic marker in small cell lung cancer: red cell distribution width ratio of hemoglobin. *Anatol Curr Med J*. 2023 Mar 27;5(2):148–52.

52. Murphy W. The sex difference in haemoglobin levels in adults — Mechanisms, causes, and consequences. *Blood Rev.* 2014 Mar 1;28.
53. Baysal M, Demirci U, Bas V, Gulsaran SK, Umit E, Kirkizlar HO, i sur. Could ratio of hemoglobin to red cell distribution width and ratio of absolute lymphocyte count to absolute monocyte count be a prognostic tool in newly diagnosed multiple myeloma patients? *Acta Haematol Pol.* 2020;51(2):81–7.
54. Huang X zhang, Yang Y chong, Chen Y, Wu C cong, Lin R fang, Wang Z ning, i sur. Preoperative Anemia or Low Hemoglobin Predicts Poor Prognosis in Gastric Cancer Patients: A Meta-Analysis. *Dis Markers.* 2019 Jan 2;2019:e7606128.
55. Lee H, Kong SY, Sohn JY, Shim H, Youn HS, Lee S, i sur. Elevated Red Blood Cell Distribution Width as a Simple Prognostic Factor in Patients with Symptomatic Multiple Myeloma. *BioMed Res Int.* 2014;2014:1–8.
56. Zhou D, Xu P, Peng M, Shao X, Wang M, Ouyang J, i sur. Pre-treatment red blood cell distribution width provides prognostic information in multiple myeloma. *Clin Chim Acta.* 2018 Jun;481:34–41.
57. Seyam MM, Esheba NE, Eid MA, Gabr MA. Red cell distribution width, neutrophil lymphocyte ratio and interleukin 10 are good prognostic markers in multiple myeloma. *BioMedicine.* 13(2):34–9.
58. Zhou S, Fang F, Chen H, Zhang W, Chen Y, Shi Y, i sur. Prognostic significance of the red blood cell distribution width in diffuse large B-cell lymphoma patients. *Oncotarget.* 2017 Jun 20;8(25):40724–31.
59. Wu F, Yang S, Tang X, Liu W, Chen H, Gao H. Prognostic value of baseline hemoglobin-to-red blood cell distribution width ratio in small cell lung cancer: A retrospective analysis. *Thorac Cancer.* 2020;11(4):888–97.
60. Schmidt TM. High or low? Assessing disease risk in multiple myeloma. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program.* 2022 Dec 9;2022(1):349–55.
61. Bozkaya Y, Dilber M, Bilgili AM, Aktaş C. A New Prognostic Parameter Associated With Recurrence in Patients With Nasopharyngeal Cancer Treated With



- Chemoradiotherapy: The Ratio of the Hemoglobin-to-Red Cell Distribution Width. *Cureus*. 2015(6):e39907.
62. Bouchnita A, Eymard N, Moyo TK, Koury MJ, Volpert V. Bone marrow infiltration by multiple myeloma causes anemia by reversible disruption of erythropoiesis. *Am J Hematol*. 2016;91(4):371–8.
63. Chakraborty R, Majhail NS. Treatment and disease-related complications in multiple myeloma: Implications for survivorship. *Am J Hematol*. 2020;95(6):672–90.
64. Mittelman M. The Implications of Anemia in Multiple Myeloma. *Clin Lymphoma*. 2003 Aug 1;4:S23–9.
65. Mellors P, Binder M, Buadi FK, Lacy MQ, Gertz MA, Dispenzieri A, i sur. Development of Thrombocytopenia and Survival Outcomes in Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *Blood*. 2018 Nov 29;132(Supplement 1):1902.
66. Burazerović L, Hasanbegović E. Beta 2 microglobulin as prognostic factor in newly diagnosed myeloma patients. Dostupno na adresi: <https://openurl.ebsco.com/contentitem/gcd:120376118?sid=ebsco:plink:crawler&id=ebsco:gcd:112037611>. Datum pristupa: 7.5.2024.
67. Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. *N Engl J Med*. 1998 Nov 19;339(21):1506–14.
68. Bębnowska D, Hryniewicz R, Grywalska E, Pasiarski M, Sosnowska-Pasiarska B, Smarz-Widelska I, i sur. Immunological Prognostic Factors in Multiple Myeloma. *Int J Mol Sci*. 2021 Jan;22(7):3587.
69. Dong XY, Tang GF, Chen W, Cao J, Cheng H, Li ZY, i sur. [Influence of the Ratio of Peripheral Hemoglobin-to-Red Cell Distribution width on the Prognosis of Patients with Diffuse Large B-cell Lymphoma]. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*. 2022 Jun;30(3):765–70.

70. Bozkaya Y, Kurt B, Gürler F. A prognostic parameter in advanced non-small cell lung cancer: the ratio of hemoglobin-to-red cell distribution width. *Int J Clin Oncol*. 2019 Jul;24(7):798–806.

## 11. ŽIVOTOPIS

### Opći podaci

Nikol Marošević

Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku

Medicinski fakultet

Studij medicine

Josipa Huttlera 4, 31000 Osijek

E-mail: nikol.marosevic579@gmail.com

Datum i mjesto rođenja:

18. veljače 2000., Osijek, Hrvatska

Adresa i mjesto stanovanja:

Diljska 34, Čepin, 31431

Telefon: +385 (91) 9025 944

### Obrazovanje

2006. – 2014. Osnovna škola Vladimir Nazor, Čepin

2014. – 2018. Isusovačka klasična gimnazija s pravom javnosti u Osijeku, Osijek

2018. – 2024. Medicinski fakultet Osijek, Sveučilišni integrirani prijediplomski i diplomski studij medicine, Osijek

### Stručne aktivnosti

- DERMOS – Studentska sekcija za dermatovenerologiju Osijek, 2023./2024.
- InternEdu – Sekcija za internu medicinu Medicinskog fakulteta u Osijeku, 2023./2024.
- 1. Studentski simpozij studenata psihologije i medicine: Jesam li ja ili su drugi ljudi? – Filozofski fakultet Osijek (The first psychology and medicine student symposium: Am I or are the others crazy? – Faculty of Humanities and Social Sciences Osijek, 2018.) (pasivno)
- Zagreb International Medical Summit – ZIMS, Zagreb, 2019. (pasivno)
- „Upoznaj me – simpozij o mentalnom zdravlju mladih“ – Filozofski fakultet Osijek (Get to know me – mental health symposium – Faculty of Humanities and Social Sciences Osijek, 2019.) (pasivno)

- 2. Simpozij „Naša misija je remisija“ (2nd symposium „Our mission is remission“), Osijek, 2019. (pasivno)
- 3. Simpozij „Naša misija je remisija“ (3rd symposium „Our mission is remission“), Osijek 2020. (pasivno)
- „BEZ CENZURE: SPOLNO ZDRAVLJE“ panel-diskusija, Osijek, 2023. (sudionik)
- 2. Simpozij zdravstva Osijek (SIZOS) - „Žensko zdravlje“ – predavanje „Neplodnost“ (predavač)
- CroMSIC Natjecanje u kliničkim vještinama – 1. mjesto, 2024.