

# Prognostička vrijednost širine distribucije eritrocita u bolesnika s multiplim mijelomom

---

Gačić, Marko

Master's thesis / Diplomski rad

2019

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:152:310964>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-09-19**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**  
**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**  
**SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I**  
**DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE**

**Marko Gačić**

**PROGNOSTIČKA VRIJEDNOST ŠIRINE**  
**DISTRIBUCIJE ERITROCITA U**  
**BOLESNIKA S MULTIPLIM**  
**MIJELOMOM**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2019.**



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**  
**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**  
**SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I**  
**DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE**

**Marko Gačić**

**PROGNOSTIČKA VRIJEDNOST ŠIRINE**  
**DISTRIBUCIJE ERITROCITA U**  
**BOLESNIKA S MULTIPLIM**  
**MIJELOMOM**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2019.**

Rad je ostvaren na Odjelu za hematologiju Klinike za internu medicinu Kliničkog bolničkog centra Osijek.

Mentorica: prof. prim. dr. sc. Lada Zibar, dr. med.

Rad ima 28 stranica, 5 tablica i 3 slike.

## **ZAHVALA**

Posebno hvala mojoj obitelji na bezuvjetnoj podršci koju su mi pružali i pružaju, kako cijeli život, tako i kroz ove godine studija. Nadam se da se isplatilo!

Zahvaljujem mentorici, prof. prim. dr. sc. Ladi Zibar, dr. med., na dobrom i poučnom mentorstvu. Zahvaljujem na strpljenju, dostupnosti, podršci i savjetima.

Zahvaljujem profesorima i asistentima Medicinskog fakulteta u Osijeku na održanim predavanjima, seminarima i vježbama te prenesenom znanju.

HVALA svim mojim prijateljima i kolegama koji su bili uz mene sve ove godine, na njihovoj podršci, lijepim i manje lijepim trenutcima iz kojih sam naučio vrijedne životne lekcije i postao boljom osobom. Bez vas ne bi bilo isto!

Na kraju, veliko hvala kolegicama Petri Smajić i Emi Schönberger na pomoći u istraživanju!

Marko

# Sadržaj

1. UVOD .....	1
1.1. Širina distribucije eritrocita .....	1
1.2. Multipli mijelom.....	1
1.3. Epidemiologija .....	1
1.4. Etiologija .....	2
1.5. Klinička slika.....	3
1.6. Klasifikacija.....	4
1.7. Dijagnoza.....	5
1.8. Liječenje .....	6
2. HIPOTEZA .....	8
3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....	9
4. ISPITANICI I POSTUPCI.....	10
4.1. Ustroj istraživanja.....	10
4.2. Ispitanici .....	10
4.3. Postupci .....	10
4.4. Statistički postupci .....	10
5. REZULTATI.....	11
5.1. Prognoistička vrijednost RDW – a pri postavljanju dijagnoze u MM-u .....	15
5.2. Prognoistička vrijednost eritrocita pri postavljanju dijagnoze u MM -u .....	16
5.3. Prognoistička vrijednost leukocita pri postavljanju dijagnoze u MM -u.....	16
5.4. Prognoistička vrijednost trombocita pri postavljanju dijagnoze u MM-u .....	17
6. RASPRAVA.....	18
7. ZAKLJUČAK .....	21
8. SAŽETAK.....	22
9. SUMMARY .....	23
10. LITERATURA.....	24
11. ŽIVOTOPIS .....	28

## POPIS POKRATA

IG – imunoglobulini

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

IL– 6 - interleukin 6

IQR - interkvartilni raspon (od engl. *interquartile range* )

MCV - prosječni volumen eritrocita (od engl. *mean corpuscular volume*)

MGUS - monoklonska gamopatija neodređenog značenja (od engl. *monoclonal gammopathy of undetermined significance*)

MM – multipli mijelom

NLR - omjer neutrofila i limfocita (od engl. *neutrophil to lymphocyte ratio*)

OS - ukupno preživljenje, (od engl. *overall survival*)

PET-CT – pozitronska emisijska kompjutorizirana tomografija (od engl. *positron emission tomography computed tomography*)

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

RDW - širina distribucije eritrocita, (od engl. *red blood cell distribution width*)

RTG – radiogram (po njem. znanstveniku *Wilhelmu Röntgenu*)

SAD - Sjedinjene Američke Države

SDF-1 $\alpha$  – od engl. *stromal cell-derived factor 1*

VEGF - žilni endotelni čimbenik rasta, (od engl. *vascular endothelial growth factor*)



**Tablica 1.**

Demografska obilježja i duljina preživljenja u oboljelih od multiplog mijeloma.....11

**Tablica 2.**

Širina distribucije eritrocita u oboljelih od multiplog mijeloma.....12

**Tablica 3.**

Broj eritrocita u oboljelih od multiplog mijeloma.....12

**Tablica 4.**

Vrijednosti leukocita u oboljelih od multiplog mijeloma.....13

**Tablica 5.**

Vrijednosti trombocita u oboljelih od multiplog mijeloma.....13

## 1. UVOD

### 1.1. Širina distribucije eritrocita

Širina distribucije eritrocita (od engl. *red cell distribution width*) je vrijednost koja iskazuje razlike u veličini crvenih krvnih stanica. RDW se rutinski mjeri najmodernijim uređajima za brojanje krvnih stanica i računa se pomoću omjera standardne devijacije i aritmetičke sredine prosječnog obujma crvenih krvnih stanica (MCV, od engl. *mean corpuscular volume*) i izražava se postotkom. Povećani RDW predstavlja veliko odstupanje između veličina stvorenih crvenih krvnih stanica te je znak anizocitoze (1). Koristi se kako bi lakše odredili različite vrste anemija. Novija istraživanja pokazala su povezanost visokih vrijednosti RDW-a i povećane smrtnosti u srčanožilnih i moždanožilnih bolesnika, kao i u bolesnika s kroničnom opstruktivnom plućnom bolesti, sepsom i hepatitisom B. Smrtnost bolesnika koji boluju od kroničnih upalnih crijevnih bolesti te plućnih bolesti također se dovodi u vezu s vrijednostima RDW-a. Povezanost smrtnosti i visokih vrijednosti RDW-a nije razjašnjena. Pretpostavlja se da povećanje RDW-a može biti posljedica kronične upale, pothranjenosti te starije dobi, sukladno sa smanjenjem eritropojeze (2). I istraživanje o mezoteliomu je pokazalo da povećan RDW u toj bolesti negativno utječe na preživljenje bolesnika (3).

### 1.2. Multipli mijelom

Multipli mijelom (MM) označava zloćudno umnožavanje monoklonskih plazma stanica koje dovodi do kliničkih očitovanja koja uključuju hiperkalcijemiju, bubrežno oštećenje, anemiju, te oštećenje kostiju s postupnim zatajenjem pojedinih organa (4).

MM (plazmocitom) najčešća je novotvorina plazma stanica. Nastaje zbog nekontrolirane monoklonske proliferacije plazma – stanica koje luče imunoglobuline G, A, D, E ili lake lance.

### 1.3. Epidemiologija

MM je u SAD- u (Sjedinjene Američke Države) dijagnosticiran u 1,3 % slučajeva zloćudnih tumora, a u 1,9 % slučajeva je uzrok svih smrti koje su posljedica zloćudnih tumora. Prirodna predispozicija za obolijevanje od MM-a u SAD-u je 1,09 % za muškarce crne rase, 0,68 % za muškarce bijele rase, 1,08 % za žene crne rase te 0,51 % za žene bijele rase (5).

Do 2014. godine u registar oboljelih od MM-a u Hrvatskoj upisan je 1141 bolesnik, od čega 452 muškarca i 564 žene. Tijekom 2014. godine zabilježeno je 244 nova slučaja oboljelih od

MM-a. Prema podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo njegova učestalost u Hrvatskoj iznosi 4,2 oboljela na 100.000 stanovnika godišnje. Prije postavljanja dijagnoze MM-a, u većine bolesnika prezentira se nespecifičnim simptomima i znacima bolesti (6).

Pri postavljanju dijagnoze 37 % bolesnika s MM-om je mlađe od 65 godina, 37 % je starije od 75 godina; ostatak od 26 % su dobi od 65 do 74 godine (7).

### 1.4. Etiologija

Etiologija bolesti nije poznata, ali novija istraživanja otkrivaju da MM ima gensku podlogu.

Nekoliko genetičkih mehanizama je u podlozi patogeneze MM-a. Pronađene su barem dvije vrste kariotipa stanica u ovih bolesnika, prema tome ih možemo podijeliti u dvije skupine čija se patogeneza međusobno uvelike razlikuje. Jedan put patogeneze uključuje stvaranje recipročnih translokacija, a drugi poremećeni nadzor izražaja ciklina D (8).

Nedavna istraživanja otkrila su kako je MM poligenska bolest sastavljena od više vrsta molekula koje različito utječu na razvitak kliničke slike i ishode bolesti. Glavna podjela stanica u MM-u na genskoj razini je ona između stanica s aneuploidijom i euploidnih stanica. Kod stanica s aneuploidijom nalazimo trisomije nasumičnih kromosoma, najčešće su to 3., 5., 7., 9., 11., 15., 19., i 21. kromosom. U slučaju euploidnog kariotipa prisutne su translokacije alela za teški lanac imunoglobulina na dugom kraku kromosoma 14 (14q32) s različitim drugim kromosomima partnerima, od kojih se ističu najčešće 4., 6., 11., 16. i 20. kromosom. Kromosomske promjene rano počinju utjecati na umnožavanje stanica i time gomilanje mutacija. Raste broj oštećenja, dodatnih translokacija kao i sekundarnih aberacija i epigenetičkih promjena koje u konačnici rezultiraju besmrtnošću plazma stanica te daljnjim napretkom bolesti (4).

Osim događanja na kromosomskoj razini pretpostavlja se da ulogu u početku bolesti ima ciklin D čiji je nadzor izražaja poremećen. Nagada se da je upravo izražaj ciklina D pretjeran te da ta činjenica uvelike usmjerava tijek daljnjeg razvoja bolesti (8). Potrebna su daljnja istraživanja kako bi se rasvijetlila etiologija MM-a, a ponajprije je potrebno bolje razumjeti biologiju matičnih stanica MM-a i proučiti njihov razvoj da bi dokučili uzroke ove bolesti.

### 1.5. Klinička slika

U početku većina bolesnika nema simptoma. Katkad se slučajno otkrije ubrzana sedimentacija eritrocita (SE) i tzv. M- komponenta u nalazu elektroforeze serumskih bjelančevina, a da u isto vrijeme bolesnik nema nikakvih simptoma. Kako se bolest razvija, pojavljuju se nespecifični (opći) simptomi poput smanjenja tjelesne kondicije, ukočenosti, umora, slabosti, nekad i gubitka teka, mučnine, povraćanja ili gubitka tjelesne mase (9).

U 80 % novootkrivenih bolesnika koštana bolest je najistaknutiji simptom. Izrazito loše utječe na kvalitetu bolesnikove svakodnevice zbog stalne boli, lomova kostiju, pritiska leđne moždine i njezinih živaca, uz daljnji razvoj neurološke patologije. 40 – 60 % dijagnosticiranih ima ovaj simptom, što je veći postotak oštećenja kostiju od svih ostalih novotvorina kao što su rak pluća ili rak dojke, koji imaju koštane presadnice. Uništenjem kosti oslobađaju se čimbenici rasta koji još više potiču razvitak bolesti. Zbog toga nije neobično da je velik postotak uništenja kosti jedan od pokazatelja koji loše utječu na preživljenje oboljelih. Gubitak koštane mase u MM-u je posljedica poremećaja koštanog metabolizma. U ranoj fazi bolesti raste aktivnost i osteoblasta i osteoklasta. Kako bolest napreduje aktivnost osteoblasta se smanjuje prebacujući ravnotežu metabolizma na stranu razgradnje koštane mase. Iako je gubitak koštane mase prisutan u cijelom koštanom sustavu najdramatičnije očitovanje su tzv. žarišne lezije koje su obilježje same bolesti i dobro su vidljive radiološki. Žarišne lezije posljedica su potpunog nedostatka aktivnosti osteoblasta na mjestu oštećenja i povećanog rada osteoklasta. Manjina oboljelih od MM-a ima prisutnu ujednačenu aktivnost i osteoblasta i osteoklasta (10).

Hiperkalcijemija je najčešća metabolička komplikacija u MM-u. Događa se kao posljedica prekomjerne razgradnje kosti (osteolize). Klinička očitovanja viška kalcija ovise o količini ioniziranog kalcija (11).

Hiperkalcijemiju (povećanu koncentraciju kalcija u krvi) ima otprilike 30 % oboljelih u vrijeme aktivne bolesti, tj. u njezinu početku ili relapsu. Uzrok hiperkalcijemije je povećana razgradnja kostiju koje sadrže povećane količine kalcija.

Simptomi hiperkalcijemije su umor, slabost, povećano izlučivanje mokraće, žeđ, manjak tekućine (dehidracija), zatvor, stolice, gubitak teka, mučnina, povraćanje, mišićna slabost, smetenost, zbunjenost, poremećaj srčanog ritma. Brzo prepoznavanje i liječenje hiperkalcijemije znatno će smanjiti bubrežno oštećenje (9).

Mehanizmi nastanka bubrežne bolesti mogu se podijeliti u one mehanizme koji su posljedica

monoklonskih imunoglobulina (Ig) i u one koji su posljedica drugih čimbenika. Tri najčešće bubrežne bolesti koje su povezane s monoklonskim Ig-om su bolest nakupljanja depozita Ig-a, nefropatija nastala zbog odlaganja lakih lanaca u distalnim kanalićima (mijelomska nefropatija) te amiloidoza (12). Monoklonski Ig mogu stvarati kristalne inkluzije u proksimalnim kanalićima i uzrokovati pojavu tzv. Fanconijeva sindroma ili izazvati blagi nefritis (13). Trombotička mikroangiopatija, ograničena na bubrege, može biti posljedica oštećenja endotela uzrokovanog Ig-om ili sustavne kemoterapije ili terapije matičnim stanicama korištene u liječenju MM-a (14). Monoklonska protutijela IgM, koja su veća od IgG-a, mogu uzrokovati hiperviskoznost krvi i tako začepiti glomerulske kapilare što će rezultirati bubrežnim oštećenjem (15). Monoklonski IgA mogu prouzročiti IgA–nefropatiju ili Henoch-Schönleinovu purpuru (16).

Mijelomi koji stvaraju samo lake lance uzrok su 40 – 60 % slučajeva bubrežne bolesti u MM-u (17). Laki lanci koje proizvode mijelomi zbog svoje netopljivosti su i otkriveni prije 150 godina kao Bence-Jonesovi proteini u bolesnika koji su patili od proteinurije lakih lanaca. Mijelomi koji ne stvaraju prevelike količine lakih lanaca rijetko uzrokuju bubrežno oštećenje. Nasuprot tome 70 % bolesnika koji stvaraju više od 10 g/dan lakih lanaca razvit će bubrežno zatajenje, a čak 100 % njih koji imaju oblik pretjerane proizvodnje IgD-a će razviti bubrežno zatajenje (18). Bubrežna bolest povezana s MM-om može nastati i kao posljedica mehanizama koji ne ovise o Ig-u. Ti mehanizmi su hiperkalcijemija, hiperuricemija, sepsa, rabdomioliza, hipovolemija, nesteroidni protuupalni lijekovi i inhibitori reninsko-angiotenzinsko-aldosteronskog sustava (19, 20).

## 1.6. Klasifikacija

Međunarodno udruženje za istraživanje mijeloma je iznijelo kriterije za dijagnozu i podjelu mijeloma. Cilj im je pojednostavniti definiciju same bolesti i postavljanje dijagnoze s obzirom na dostupne pretrage. Velika većina MM-a počinje kao monoklonska gamapatija neodređenog značenja (MGUS, od engl. *monoclonal gammopathy of undetermined significance*). U MGUS-u su monoklonske bjelančevine < 30 g/l, a klonovi stanica koštane srži < 10 %, bez dokaza o postojanju MM-a, drugih poremećaja proliferacije limfocita B ili amiloidoze. U asimptomatskom MM-u M-protein je  $\geq 30$  g/l a klonovi stanica koštane srži  $\geq 10$  %, ali nema oštećenja ili zatajenja određenog organa. U MM-u uz jednake vrijednosti M-proteina ili klonova stanica koštane srži imamo oštećenje organa i kasnije zatajenje. Znakovi bolesti koji ukazuju na dijagnozu MM-a su hiperkalcijemija, bubrežno zatajenje, anemija ili fokalna žarišna

oštećenja koštanog sustava. Obilježja mijeloma koji ne stvara lake lance su odsutstvo M-proteina u serumu i mokraći, plazmacitose u koštanoj srži i oštećenja i zatajenja organa. Solitarni ili multipli solitarni plazmocitomi u kostima također su definirani kao zasebni entiteti. Kvalitativnom procjenom dostupnih prognostičkih čimbenika lakše ćemo uspostaviti dijagnozu MM-a (17).

### 1.7. Dijagnoza

Često se otkriva tijekom rutinskih krvnih pretraga zbog drugih razloga ili traženja uzroka prethodno navedenih simptoma i znakova. Početni laboratorijski testovi ukazuju na anemiju, hiperkalcijemiju, bubrežno zatajenje i ponekad povećane koncentracije bjelančevina u krvi (6). Prilikom sumnje na MM potrebno je učiniti niz pretraga koje služe da bi se potvrdila sama dijagnoza, ali i radi procjena stupnja same bolesti, što utječe na izbor liječenja (6). Prema smjernicama, potrebno je izmjeriti količinu M-proteina u serumu i mokraći, količinu slobodnih lakih lanaca u serumu, biopsiju koštane srži,  $\beta$ 2 mikroglobuline, laktat dehidrogenazu, fluorescentnu hibridizaciju *in situ*, radiogram (po njem. znanstveniku *Wilhelmu Röntgenu*) skeleta i magnetsku rezonanciju (MR) aksijalnog skeleta. Kompletna krvna slika (KKS) pokazuje smanjenu koncentraciju trombocita, leukocita i hemoglobina (21). Zbog svega navedenoga bolesnici se mogu žaliti na mučninu, češće obolijevanje od infekcija te mogu primijetiti pojavu malih hematoma na koži koji nastaju spontano (6). Pri postavljanju dijagnoze potrebno je napraviti i elektroforezu serumskih bjelančevina, posebno u bolesnika s anemijom, boli u kostima i neobjašnjenom neuropatijom (6). Ovim testom nalaze se M proteini koji određuju proširenost bolesti (21). U osoba s klinički suspektim MM-om, a bez prisutnosti M-proteina, dijagnoza bolesti se može postaviti dokazivanjem slobodnih lakih lanaca u serumu čija je osjetljivost 97 % (6). Navedeni test koristan je i za praćenje razvoja bolesti i odgovora na liječenje (6). Elektroforeza serumskih bjelančevina koristi nam za određivanje vrste bjelančevina u serumu, a imuno elektroforeza za određivanje njihovih podtipova (npr. IgA lambda) (6). Preporučuje se napraviti RTG snimanje cijelog skeleta, a osobito lubanje (vrlo česta oštećenja na kostima lubanje), dugih kostiju (patološki lomovi) i kralješnice (6). Noviji dijagnostički postupci daju nam uvid o promjenama na skeletu i/ili infiltraciju koštane srži mijelomom i kada je RTG nalaz kostiju normalan. MR je osobito koristan postupak za otkrivanje infiltracije koštane srži tumorskim stanicama i otkrivanje manjih žarišnih lezija, što je uključeno i u kriterije za dijagnosticiranje simptomatskog mijeloma, te za procjenu stupnja

bolesti (22). Zbog toga se preporučuje svim oboljelima s asimptomatskim (šuljajućim) MM-om pri postavljanju dijagnoze snimiti MR cijeloga tijela. PET-CT (od engl. *positron emission tomography computed tomography*) ima važnu ulogu u postavljanju dijagnoze i nadzoru odgovora na liječenje, osobito u bolesnika s recidivom MM-a (6). Prema najnovijim smjernicama Međunarodne skupine za MM (IMWG, od engl. *International Myeloma Working Group*) za dijagnozu aktivnog (simptomatskog) oblika MM-a potrebna je prisutnost jedne ili više osteolitičkih lezija kostiju (veličine > 5 mm) vidljivih na CT-u ili PET-CT-u. Smjernice također preporučuju da se MR ili PET-CT cijeloga tijela i kralješnične moždine snime u svih bolesnika s asimptomatskim MM-om, kako bi se isključila zahvaćenost koštane srži i kostiju (6). CT je ovdje bolja pretraga izbora od RTG-a, jer CT-om možemo otkriti više koštanih lezija nego RTG-om (6). MR je korisna pretraga za dokazivanje promjena u području prsnog i slabinskog dijela kralješnice, te kompresije leđne moždine. Istraživanja koja su uspoređivala uporabu MR-a i PET-CT-a za procjenu aktivnosti bolesti u osoba s MM-om pokazala su da iako MR ima veću osjetljivost u odnosu na PET-CT, kada se ova dva dijagnostička postupka koriste zajedno njihova specifičnost i pozitivna prognostička vrijednost je 100 %. Unatoč tome, PET-CT još nije odobren u uobičajenu dijagnostičku obradu bolesnika s MM-om (6).

### 1.8. Liječenje

Nakon postavljene dijagnoze liječenje se provodi s više vrsta lijekova. Od lijekova to su talidomid, bortezomib i lenalidomid. U bolesnika koji ispunjavaju uvjete za liječenje transplantacijom autolognim matičnim stanicama odobrene su kombinacije deksametazona s talidomidom, bortezomibom i lenalidomidom kao potpuno liječenje. Novi načini liječenja uvelike su povećali osjetljivost zloćudnih stanica plazmocitoma, a time i produljili preživljenje bolesnika. U bolesnika koji nisu pogodni za transplantaciju matičnih stanica kombinacije Melfalan – Prednison - Talidomid (MPT) i Melfalan – Prednison - Bortezomib (MPB) pokazale su bolje rezultate od spoja Melfalan - Prednison (MP) te su stoga uvedene kao standardno liječenje. Daljnje kombinacije MP-a i lenalidomida su još u istraživanjima, kao i kombinacije talidomida, bortezomiba i lenalidomida sa ciklofosfamidom ili doksorubicinom. Vjeruje se da će nova istraživanja iznjedrili nove uspješnije terapijske kombinacije koje će produljiti preživljenje bolesnika s MM-om (23).

Prognostička vrijednost RDW-a u MM-u dokazana je u svijetu. Cilj je ovoga istraživanja istražiti utječe li visoka vrijednost RDW-a pri postavljanju dijagnoze MM-a negativno na

preživljenje i u naših bolesnika, u Hrvatskoj, u Osijeku. U svijetu je dokazano da visok RDW negativno utječe na preživljenje bolesnika oboljelih od MM-a (24), a ovo je prvo takvo istraživanje u Hrvatskoj.



### **2. HIPOTEZA**

Povećan postotak širine distribucije eritrocita pri postavljanju dijagnoze multiplog mijeloma je negativno prognostičko obilježje za preživljenje oboljelih od multiplog mijeloma. Bolesnici s visokom vrijednosti širine distribucije eritrocita imaju lošije preživljenje.

### 3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

- Utvrditi prognostičku vrijednost RDW-a pri postavljanju dijagnoze MM-a na preživljenje bolesnika s MM-om
- Utvrditi povezanost RDW-a s brojem eritrocita, leukocita i trombocita
- Istražiti prognostičku vrijednost broja eritrocita pri postavljanju dijagnoze MM-a na preživljenje bolesnika s MM-om
- Istražiti prognostičku vrijednost broja leukocita pri postavljanju dijagnoze MM-a na preživljenje bolesnika s MM-om
- Istražiti prognostičku vrijednost broja trombocita pri postavljanju dijagnoze MM-a na preživljenje bolesnika s MM-om

### 4. ISPITANICI I POSTUPCI

#### 4.1. Ustroj istraživanja

Istraživanje je ustrojeno kao povijesno kohortno istraživanje.

#### 4.2. Ispitanici

Istraživanje je provedeno na Odjelu za hematologiju Klinike za internu medicinu Kliničkog bolničkog centra Osijek od travnja do svibnja 2019. godine, uz suglasnost predstojnika Odjela i odobrenje Etičkog povjerenstva za istraživanje Medicinskog fakulteta Osijek na Sveučilištu Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku.

U istraživanje su bili uključeni bolesnici s dijagnozom MM-a liječeni na odjelu tijekom 6 godina, od 2006. do 2012. godine. Sakupili smo zapise od ukupno njih 27. Tijekom tog vremena zbog MM-a je liječen ukupno 41 bolesnik, ali za 14 njih nismo imali dostupne relevantne podatke. Medijan dobi bolesnika koji su imali pri postavljanju dijagnoze bio je 69 godina, interkvartilni raspon (od engl. *interquartile range*, IQR) 60 - 75, najmlađi bolesnik pri postavljanju dijagnoze imao je 41 godinu a najstariji 89.

#### 4.3. Postupci

Podaci o vrijednostima RDW-a i ostalim laboratorijskim (broj eritrocita, leukocita i trombocita pri postavljanju dijagnoze MM-a), demografskim (spol, dob) i kliničkim obilježjima (smrtni ishod) preuzeti su iz medicinskih zapisa arhiva Klinike za internu medicinu Kliničkog bolničkog centra u Osijeku.

#### 4.4. Statistički postupci

Svi prikupljeni kategorijski podatci predstavljani su apsolutnim i relativnim frekvencijama, dok su numerički podatci opisani medijanom i IQR-om. Rezultati su prikazani tekstualno, tablično i slikovno. Korelacije su testirane Spearemanovim testom. Za analizu utjecaja RDW-a, eritrocita, leukocita i trombocita na preživljenje korišten je Log – rang test. Statistička analiza učinjena je programskim sustavom IBM SPSS Statistics (inačica 20), uz odabranu razinu značajnosti od  $P < 0,05$ .

## 5. REZULTATI

U razdoblju od 2006. do 2012. godine iz medicinskih zapisa preuzeti su podatci od ukupno 27 bolesnika s dijagnozom MM-a. Istraživanje je provedeno na 13 žena (48,1 %) i 14 muškaraca (51,9 %). Medijan dobi obolijevanja (postavljanja dijagnoze) bio je 69 godina (IQR 60 - 75), najstarija dob pri postavljanju dijagnoze bila je 89, a najmlađa 41 godina.

Medijan dobi pri smrti bio je 71,5 godina (IQR od 61 do 72 ). Svi su bolesnici preminuli do trenutka istraživanja, a medijan vremena od dijagnoze MM-a do smrti iznosio je 11 mjeseci (IQR 2 - 52), najkraće vrijeme od postavljanja dijagnoze MM-a do smrti bilo je 0 a najdulje 168 mjeseci. (Tablica 1)

**Tablica 1. Demografska obilježja i duljina preživljenja nakon postavljanja dijagnoze oboljelih od multiplog mijeloma (N = 27)**

Obilježje	Vrijednost
Spol (m/ž), n (%)	14 (52) / 13 (48)
Dob obolijevanja (godine) (medijan, IQR <sup>*</sup> )	69 (60 – 75)
Dob smrti (godine) (medijan, IQR <sup>*</sup> )	71,5 (61 – 72)
Vrijeme od dijagnoze do smrti, preživljenje (mjeseci) (medijan, IQR <sup>*</sup> )	11 (2 – 52)

<sup>\*</sup>interkvartilni raspon, od engl. *interquartile range*

Medijan vrijednosti RDW-a iznosio je 15 % (IQR 13 - 17), najmanja vrijednost iznosila je 11,9 dok je najveća vrijednost iznosila 20,6. Nije bilo bolesnika s patološki smanjenim vrijednostima RDW-a, 14 (51,9 %) bolesnika je imalo povećan RDW, a njih 13 (48,1 %) normalnu vrijednost RDW-a u trenutku postavljanja dijagnoze MM-a. (Tablica 2)

**Tablica 2. Širina distribucije eritrocita (RDW, od engl. *red cell distribution width*) u oboljelih od multiplog mijeloma (N = 27)**

<b>RDW (%)</b>	<b>Broj bolesnika (%)</b>
Normalan ( 9 - 15)	13 (48)
Povećan ( > 15)	14 (52)
Smanjen ( < 9 )	0 (0)

Medijan broja eritrocita iznosio je  $3,4 \times 10^{12}/l$  (IQR 2,7 - 3,6 ), najveći broj eritrocita bio je 4,61 a najmanji 1,95. Gotovo svi bolesnici (njih 26) su imali smanjen broj eritrocita što je ukupno 96,3 %, samo jedan oboljeli je imao normalnu vrijednost eritrocita što je ukupno 3,7 %. (Tablica 3)

**Tablica 3. Broj eritrocita u oboljelih od multiplog mijeloma (N = 27)**

<b>Broj eritrocita (x 10<sup>12</sup>/l)</b>	<b>Broj bolesnika (%)</b>
Normalan (3,86 – 5,08)	1 (3,7)
Povećan (> 5,08)	0 (0)
Smanjen (< 3,86)	26 (96,3)

Medijan broja leukocita iznosio je 6,4 (IQR 5,9 - 9,4). Normalan broj leukocita u trenutku postavljanja dijagnoze MM-a imalo je 14 (51,9 %) bolesnika, leukocitozu je imalo 8 (29,6 %) bolesnika, a leukopeniju njih 5 (18,5 %). (Tablica 4)

**Tablica 4. Vrijednosti leukocita u oboljelih od multiplog mijeloma (N = 27)**

<b>Leukociti (<math>\times 10^9/l</math>)</b>	<b>Broj bolesnika (%)</b>
Normalan (3,4 – 9,7)	14 (52)
Povećani (> 9,7)	8 (30)
Smanjeni (< 3,4)	5 (18)

Medijan broja trombocita iznosio je  $175 \times 10^9/l$  (IQR od 82 do 294), najveća vrijednost broja trombocita iznosila je 438 a najmanja 11. Broj trombocita u 14 (51,9 %) bolesnika bio je normalan, 11 (40,7 %) bolesnika je imalo trombocitopeniju, a 2 (7,4 %) su bolesnika imala trombocitozu. (Tablica 5)

**Tablica 5. Vrijednosti trombocita u oboljelih od multiplog mijeloma (N = 27)**

<b>Trombociti (<math>\times 10^9/l</math>)</b>	<b>Broj bolesnika (%)</b>
Normalni (158 - 424)	14 (52)
Povećani (> 424)	2 (7)
Smanjeni (< 158)	11 (41)

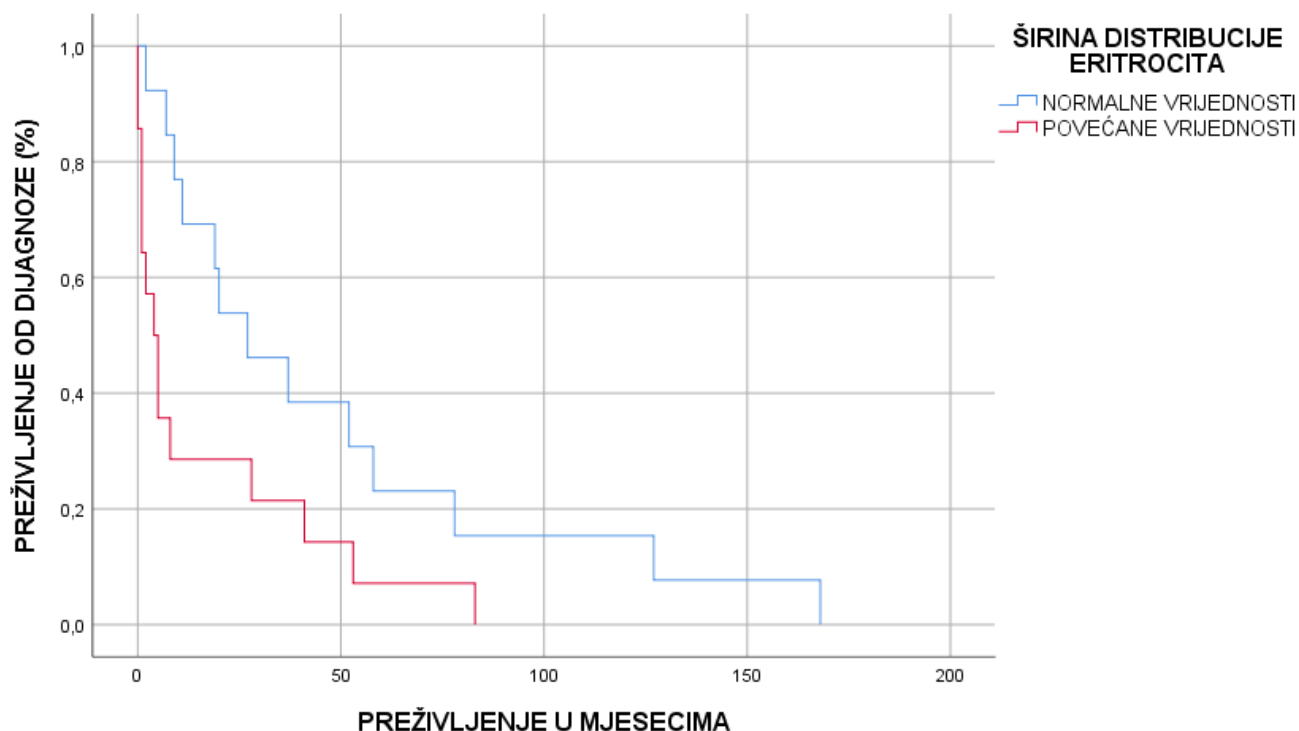
Nađena je značajna pozitivna korelacija duljine preživljenja bolesnika i vrijednosti RDW-a, broja leukocita i broja trombocita u trenutku postavljanja dijagnoze.

RDW je značajno korelirao s dobi bolesnika pri postavljanju dijagnoze (Spearmanov  $\rho = 0,563$ ,  $P = 0,002$ ). Dob pri postavljanju dijagnoze je značajno negativno korelirala s preživljenjem (Spearmanov  $\rho = -0,641$ ,  $P < 0,001$ )

RDW je značajno negativno korelirao s preživljenjem bolesnika nakon postavljanja dijagnoze MM – a (Spearmanov  $\rho = -0,419$ ,  $P = 0,012$ ). Broj eritrocita pri postavljanju dijagnoze MM-a značajno je pozitivno korelirao preživljenjem bolesnika (Spearmanov  $\rho = 0,495$ ,  $P = 0,009$ ). Broj leukocita pri postavljanju dijagnoze MM-a nije značajno korelirao s preživljenjem bolesnika a niti s brojem trombocita. Broj trombocita pri postavljanju dijagnoze MM- a nije značajno korelirao s preživljenjem bolesnika.

**5.1. Prognošička vrijednost RDW – a pri postavljanju dijagnoze u MM-u**

Rezultati analize pokazali su statistički značajan utjecaj RDW-a na preživljenje promatranih bolesnika (Log-rang test, Hi-kvadrat = 4,364, Df = 1, P = 0,037). (Slika 1)



**Slika 1.** Preživljenje skupina bolesnika s normalnim i povećanim vrijednostima RDW-a. Kaplan – Meierove krivulje pokazuju preživljenje skupina bolesnika prema vrijednosti širine distribucije eritrocita (RDW, od engl. *red cell distribution width*). Krivulja obojana plavom bojom predstavlja bolesnike s normalnom vrijednosti RDW-a ( 9 – 15 %), a krivulja crvene boje predstavlja bolesnike koji su imali povećan RDW( > 15 % ).

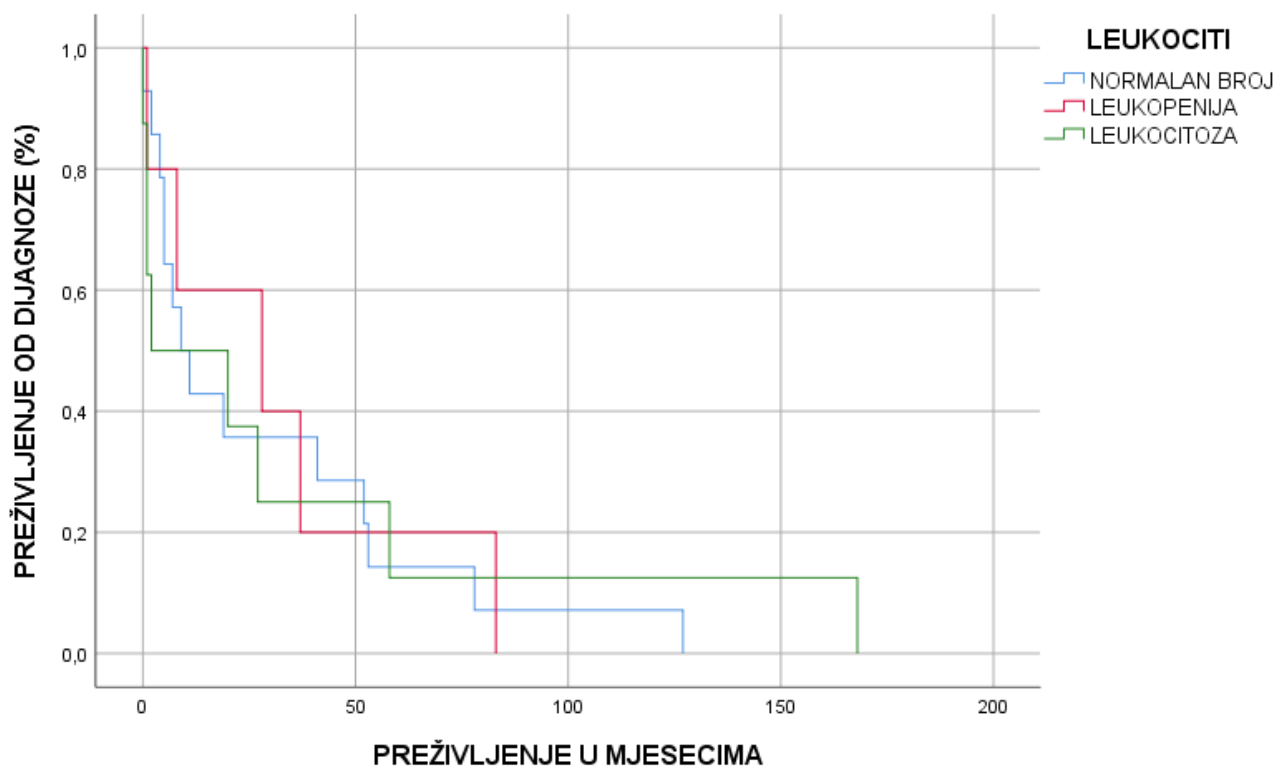


**5.2. Prognošička vrijednost eritrocita pri postavljanju dijagnoze u MM -u**

Rezultati analize nisu pokazali statistički značajan utjecaj broja eritrocita na preživljenje.

**5.3. Prognošička vrijednost leukocita pri postavljanju dijagnoze u MM -u**

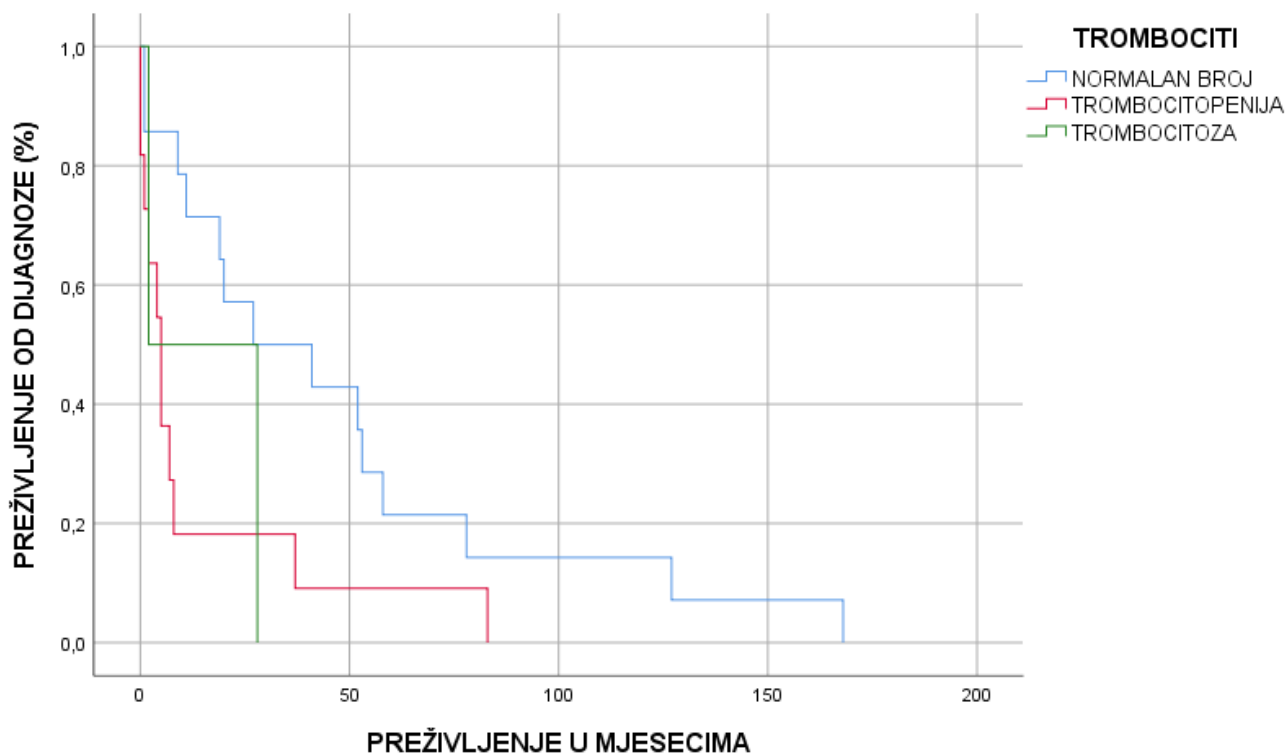
Rezultati analize nisu pokazali statistički značajan utjecaj broja leukocita na preživljenje promatranih bolesnika. (Log-rang test, Hi-kvadrat = 0,058 Df = 2,  $P = 0,972$ ). (Slika 2)



**Slika 2.** Preživljenje skupina bolesnika s normalnim, smanjenim i povećanim brojem leukocita. Krivulja označena plavom bojom predstavlja bolesnike koji su imali normalne vrijednosti leukocita ( $3,4 - 9,7 \times 10^9/l$ ), crvena krivulja predstavlja bolesnike sa sniženim vrijednostima leukocita ( $< 3,4 \times 10^9/l$ ), a zelena predstavlja bolesnike koji su imali povišene vrijednosti leukocita ( $> 9,7 \times 10^9/l$ ).

5.4. Prognošička vrijednost trombocita pri postavljanju dijagnoze u MM-u

Rezultati analize pokazali su statistički graničan utjecaj broja trombocita na preživljenje promatranih bolesnika. (Log-rang test, Hi-kvadrat = 5,586, Df = 2,  $P = 0,061$ ). (Slika 3)



**Slika 3.** Preživljenje skupina bolesnika s povećanim, smanjenim i normalnim brojem trombocita. Krivulja obojana plavom bojom predstavlja bolesnike koji su imali normalne vrijednosti trombocita ( $158 - 424 \times 10^9/l$ ), krivulja crvene boje predstavlja bolesnike sa sniženom vrijednosti trombocita ( $< 158 \times 10^9/l$ ), a zelena krivulja predstavlja bolesnike sa povišenom vrijednosti trombocita ( $> 424 \times 10^9/l$ ).

## 6. RASPRAVA

Ovim istraživanjem potvrđena je prognostička vrijednost RDW-a pri postavljanju dijagnoze s lošijom prognozom, tj. kraćim preživljenjem u bolesnika s MM-om. Bolesnike smo podijelili u dvije skupine s obzirom na RDW: prva skupina je imala povišen RDW, a druga normalnu referentnu vrijednost RDW-a. Utvrdili smo da skupina s povećanim RDW-om pri postavljanju dijagnoze ima kraće preživljenje.

Osim utjecaja RDW-a na preživljenje, ovim istraživanjem pokazali smo da i brojnosti trombocita, ali ne eritrocita i leukocita pri postavljanju dijagnoze MM-a imaju utjecaj na preživljenje. Nismo imali reprezentativnu zastupljenost skupina prema broju eritrocita jer su skoro svi pripadali istoj skupini, odnosno anemičnima. Potrebna su daljnja istraživanja kako bi dokučili točan mehanizam kojim RDW utječe na prognozu bolesnika. Mnoga istraživanja su pokazala da je povećana vrijednost RDW-a povezana s oksidativnim stresom i lošom prognozom MM-a u bolesnika starije dobi, kroničnom upalom i pothranjenosti (2, 25). Naši rezultati potvrdili su da upala (leukocitoza, leukopenija) ima utjecaj na preživljenje oboljelih od MM-a. Nije poznato kako upala pak utječe na vrijednosti RDW-a. Istraživanja tvrde da je jedan od mogućih mehanizama kako RDW može imati prognostičku vrijednost i utjecati na prognozu bolesti upravo smanjenje proizvodnje eritropojetina čime se skraćuje život eritrocita preko stvaranja proupalnih čimbenika (25, 26). U našem istraživanju su bolesnici imali to kraće preživljenje što su bili stariji a također su imali i veći RDW sa starijom dobi. U nađenom prediktivnom odnosu RDW-a u odnosu na preživljenje dob bi mogla biti zbunjujući čimbenik. Kinesko istraživanje o prognostičkoj vrijednosti RDW-a u MM-u u kineskoj populaciji nije našlo korelaciju između visokih vrijednosti RDW-a i dobi bolesnika. Također nisu našli povezanost između povećanih vrijednosti RDW-a i odgovora na terapiju za MM (24). To se ne slaže s drugim slučajevima kada su u pitanju zloćudne hematološke bolesti. Periša V. i sur. su pokazali u svojim istraživanjem povezanost povećanog RDW-a i različitog terapijskog odgovora u oboljelih od B–staničnog limfoma (27). Istim istraživanjem dokazana je povezanost visokih vrijednosti RDW-a i uznapredovalih stadija B–staničnog limfoma (27). U ovom istraživanju nismo analizirali terapiju niti odgovor na terapiju MM–a. Osim što je povezan s upalom, novija istraživanja tvrde da je RDW dio nove generacije tumorskih biomarkera (28). Istraživanja o karcinomu dojke utvrdilo je da je RDW u karcinomu dojke bio povećan, a to nije bio slučaj kod fibroadenoma dojke, kada je RDW bio u referentnim vrijednostima (29). Jedno gastroenterološko istraživanje pokazalo je da je RDW prediktor u diferencijaciji zloćudnog

uzroka bilijarne opstrukcije (30). RDW se pokazao kao značajan prognostički čimbenik u malignom mezoteliomu (3). Prognostička vrijednost RDW-a dokazana je i kod karcinoma prostate (1) te je dokazana povezanost povišenog RDW-a sa stupnjevanjem karcinoma pluća (2).

Naši rezultati slažu se s rezultatima ostalih istraživanja u smislu prognostičke vrijednosti RDW-a *quoad vitam* te se RDW sve više nameće kao opći prognostički čimbenik u mnogim bolestima.

Ovo retrospektivno istraživanje potvrdilo je hipotezu da visoka vrijednost RDW-a pri postavljanju dijagnoze loše utječe na prognozu bolesti i preživljenje oboljelih od MM-a. Objašnjenje patogeneze ove povezanosti ostaje nejasno.

Upala je važna sastavnica napredovanja tumora, a upalne stanice sudjeluju u tumorskom procesu. Potiču širenje i opstanak tumorskih stanica te stvaranje presadnica (31). U našem istraživanju MM-a imali smo slučajeve leukocitoze, leukopenije, ali i normalnih vrijednosti leukocita. Kaplan–Meierova krivulja je pokazala kako broj leukocita nije značajno prediktivan za preživljenje. Tim nalazom nismo potvrdili rezultate istraživanja Haoa i suradnika u čijem istraživanju stoji da bolesnici sa smanjenim vrijednostima broja leukocita,  $< 2,5 \times 10^9/l$ , imaju lošiju prognozu nego oni bolesnici s MM-om koji imaju vrijednosti broja leukocita većim od  $2,5$  do  $4 \times 10^9/l$ . Prema referentnom sustavu u Hrvatskoj, sve vrijednosti manje od  $3,4 \times 10^9/l$  su leukopenija, što je različito od njihovih kriterija. Rezultati našeg istraživanja ne slažu se s rezultatima dostupnih istraživanja o leukocitozi, koje tvrdi da bolesnici s leukocitozom imaju lošije preživljenje (32). Rezultati našeg istraživanja ostaju nejasni. Vrste leukocita koje sudjeluju u stvaranju upalnog odgovora su neutrofili i limfociti. Upravo omjer neutrofila i limfocita (NLR od engl. *neutrophil-lymphocyte ratio*) pokazuje tijek upale te se vjeruje da ima veliki prognostički značaj kod hematoloških zloćudnih novotvorina (27). Na promjene tog omjera mogu utjecati razne popratne bolesti poput ateroskleroze, raznih infekcija, povišenog krvnog tlaka, šećerne bolesti te kronične bubrežne bolesti (33, 34). Bolesnici s visokim NLR-om ( $\geq 2$ ) imaju kraće preživljenje ako ih usporedimo s oboljelima koji imaju niski NLR ( $< 2$ ). Visoki NLR ( $\geq 2$ ) se također pokazao da kod bolesnika koji primaju konvencionalnu kemoterapiju, u starijih i onih koji su u uznapređovalom stadiju bolesti loše utječe na preživljenje (35). U ovom istraživanju nismo analizirali podvrste leukocita u oboljelih od MM-a.

Potrebno je učiniti više istraživanja s većim brojem oboljelih od MM-a da bi se rasvijetlila veza leukocitoze i leukopenije s preživljenjem.

Uz RDW i leukocite istražili smo i povezanost preživljenja s koncentracijom trombocita izmjerenom pri postavljanju dijagnoze. Kaplan–Meierova krivulja pokazala je da najlošiju prognozu imaju oni bolesnici s trombocitozom, a najbolju prognozu imaju oni s normalnim vrijednostima trombocita. Prema istraživanjima trombociti su povezani s rastom tumora. Oni potiču rast tumora preko citokina: VEGF (od engl. *vascular endothelial growth factor*, čimbenik rasta žilnog endotela), IL-6 (od engl. *interleukin – 6*), SDF - 1 $\alpha$  (od engl. *stromal cell-derived factor 1*) i IGF- $\alpha$  (od engl. *insulin-like growth factor*, čimbenik rasta sličan insulinu) (36). Trombocitopenija dolazi kao posljedica nakupljanja tumorskih stanica u koštanoj srži i često se pronalazi u oboljelih od MM-a (35). Prema kineskom istraživanju autora Shia i suradnika, upravo je vrijednost trombocita u omjeru s vrijednostima limfocita (PLR, od engl. *platelet-to-lymphocyte ratio*) jedan od čimbenika sa značajnom prognostičkom vrijednosti. Ovo istraživanje pokazalo je da snižena vrijednost PLR-a ide u prilog lošijoj prognozi bolesti i kraćem preživljenu oboljelih od MM-a. Niski PLR ide u prilog trombocitopeniji (35). Naši rezultati pokazali su da trombocitoza više nego trombocitopenija utječe na kraće preživljenje, te se ne slažu sa ovim istraživanjem iz 2017. godine. To možemo pripisati manjoj skupini promatranih bolesnika.

Da bi temeljito istražili povezanost vrijednosti trombocita i preživljenja bolesnika s MM-om potrebno je učiniti još istraživanja s većim skupinama bolesnika.

### 7. ZAKLJUČAK

Na temelju rezultata provedenog istraživanja mogu se izvesti sljedeći zaključci:

- Širina distribucije eritrocita u bolesnika s dijagnozom multiplog mijeloma pri postavljanju dijagnoze ima statistički značajnu povezanost s preživljenjem bolesnika te negativno utječe na prognozu bolesti.
- Broj eritrocita niti broj leukocita pri postavljanju dijagnoze multiplog mijeloma nisu utjecali na preživljenje oboljelih.
- Trombocitoza i trombocitopenija pri postavljanju dijagnoze negativno su utjecali na preživljenje bolesnika s multiplim mijelomom, ali je statistička značajnost bila samo granična.

## 8. SAŽETAK

**CILJEVI ISTRAŽIVANJA:** Cilj istraživanja bio je utvrditi prediktivnu povezanost vrijednosti RDW-a (od engl. *red cell distribution width*, širina distribucije eritrocita) pri postavljanju dijagnoze MM-a (mutiplog mijeloma) s preživljenjem bolesnika s MM-om te istražiti prognostičku vrijednost broja eritrocita, trombocita i leukocita u tom istom vremenu za preživljenje ovih bolesnika.

**NACRT ISTRAŽIVANJA:** Istraživanje je ustrojeno kao kohortno povijesno istraživanje.

**ISPITANICI I POSTUPCI:** U istraživanje je uključeno 27 oboljelih od MM-a, liječenih na Odjelu za hematologiju, Klinike za Internu medicinu, Kliničko bolničkog centra Osijek u razdoblju od 2006. do 2012. godine. Iz medicinskih zapisa preuzeti su podaci o krvnim pretragama učinjenim pri postavljanju dijagnoze MM-a (RDW-a, leukocita i trombocita) kao i datuma postavljanja dijagnoze te datuma smrti bolesnika. Rezultati su analizirani deskriptivno i analitički, a statistički obrađeni pomoću SPSS-a (inačica 20,0). Preživljenje je analizirano Kaplan-Meirovim testom (Log-rank test). Razina statističke značajnosti bila je uz  $P < 0,05$ .

**REZULTATI:** Povećane vrijednosti RDW-a pri postavljanju dijagnoze MM-a imale su negativnu prognostičku vrijednost i negativno utjecale na daljnju prognozu bolesti *quoad vitam*. Broj eritrocita pri postavljanju dijagnoze MM-a kao i broj leukocita nije bio prediktivan za preživljenje. Trombocitopenija kao i trombocitoza su se pokazale kao negativan prediktivni čimbenik u MM –u, granično statistički značajan.

**ZAKLJUČAK:** Povećane vrijednosti RDW-a pri postavljanju dijagnoze MM-a imaju negativnu prognostičku vrijednost. Bolesnici s povećanim RDW-om pri postavljanju dijagnoze MM-a imaju kraće preživljenje.

Ključne riječi: širina distribucije eritrocita, multipli mijelom, leukociti, trombociti, preživljenje

### 9. SUMMARY

#### **Prognostic value of red cell distribution width in patients with multiple myeloma**

**AIMS:** The aim of the study was to determine predictive relationship of RDW (*red cell distribution width*) at the time of MM (*multiple myeloma*) diagnosis with patients' survival and to investigate predictive values of number of red blood cells (RBC), white blood cells (WBC) and platelets at that time point for patients' survival.

**DESIGN:** The study was historical cohort study.

**PATIENTS AND METHODS:** Study included 27 MM patients treated at Department for Hematology, Internal Clinic, University Hospital Centre Osijek, during the period from 2006 until 2012. The data on blood findings at the time of MM diagnosis (RDW, RBC, WBC, platelets), the dates of diagnosis and death were taken from medical records. The results were analyzed descriptively and analytically with SPSS statistical program (version 20.0). Survival was analyzed by Kaplan-Meier (Log-rank test). Statistical difference was considered at  $P < 0.05$ .

**RESULTS:** Increased RDW at the time of MM diagnosis negatively predicted the disease prognosis *quoad vitam*. RBC and WBC were not predictive for the survival time. Marginally significant predictive value for survival was found for pathologically decreased and increased platelets count, respectively.

**CONCLUSION:** Increased RDW at the time of MM diagnosis has negative predictive value. Patients with increased RDW had shorter survival.

Keywords: red cells distribution width, multiple myeloma, white blood cell count, platelets, survival



**10. LITERATURA**

1. Riedl J, Posch F, Königsbrügge O, Lötsch F, Reitter EM, Eigenbauer E, et al. Red cell distribution width and other red blood cell parameters in patients with cancer: Association with risk of venous thromboembolism and mortality. *PLoS One*. 2014;
2. Koma Y, Onishi A, Matsuoka H, Oda N, Yokota N, Matsumoto Y, et al. Increased red blood cell distribution width associates with cancer stage and prognosis in patients with lung cancer. *PLoS One*. 2013;
3. Abakay O, Tanrikulu AC, Palanci Y, Abakay A. The value of inflammatory parameters in the prognosis of malignant mesothelioma. *J Int Med Res*. 2014;
4. Morgan GJ, Walker BA, Davies FE. The genetic architecture of multiple myeloma. *Nat Rev Cancer* [Internet]. 2012 May 12;12(5):335–48. Available from: <http://www.nature.com/articles/nrc3257>
5. Baris D, Brown LM, Andreotti G, Devesa SS. Epidemiology of Multiple Myeloma. In: *Neoplastic Diseases of the Blood* [Internet]. New York, NY: Springer New York; 2013. p. 547–63. Available from: [http://link.springer.com/10.1007/978-1-4614-3764-2\\_28](http://link.springer.com/10.1007/978-1-4614-3764-2_28)
6. Sambol K, Cikač T. Dijagnostički i terapijski pristup bolesniku s multiplim mijelomom – prikaz bolesnika Diagnostic and therapeutic approaches to multiple myeloma patients – case report. 2018;48(4):257–67.
7. Palumbo A, Anderson K. Medical Progress Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2011;
8. Furukawa Y, Kikuchi J. Molecular pathogenesis of multiple myeloma. *International Journal of Clinical Oncology*. 2015.
9. Pomper L. Multipli mijelom. DRUGO IZDA. Tudor G, editor. Zagreb: M.E.P. d.o.o., tvrtka za razvoj menadžmenta i nakladništvo Zagreb, Ulica grada Vukovara 226 G Tel. 015509805, fax 015509894, [mep@manager.hr](mailto:mep@manager.hr); 2012. 170 p.
10. Drake MT. Myeloma bone disease. In: *Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment*. 2014.

11. Oyajobi BO. Multiple myeloma/hypercalcemia. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2007;9(Suppl 1):S4. Available from: <http://arthritis-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/ar2168>
12. Nasr SH, Satoskar A, Markowitz GS, Valeri AM, Appel GB, Stokes MB, et al. Proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG deposits. *J Am Soc Nephrol*. 2009;
13. Herlitz LC, Roglieri J, Resta R, Bhagat G, Markowitz GS. Light chain proximal tubulopathy. *Kidney Int*. 2009;
14. Herrera GA, Joseph L, Gu X, Hough A, Barlogie B. Renal pathologic spectrum in an autopsy series of patients with plasma cell dyscrasia. *Arch Pathol Lab Med*. 2004;
15. Audard V, Georges B, Vanhille P, Toly C, Deroure B, Fakhouri F, et al. Renal lesions associated with IgM-secreting monoclonal proliferations: Revisiting the disease spectrum. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;
16. Zickerman AM, Allen AC, Talwar V, Olczak SA, Brownlee A, Holland M, et al. IgA myeloma presenting as Henoch-Schönlein purpura with nephritis. *Am J Kidney Dis*. 2000;
17. The International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders. *Br J Haematol*. 2003;
18. Knudsen LM, Hippe E, Hjorth M, Holmberg E, Westin J. Renal function in newly diagnosed multiple myeloma — A demographic study of 1353 patients. *European Journal of Haematology*. 1994.
19. Rabb H, Gunasekaran H, Gunasekaran S, Saba SR. Acute renal failure from multiple myeloma precipitated by ACE inhibitors. *Am J Kidney Dis*. 1999;
20. Hanawa S, Akimoto T, Uehara E, Inoue M, Imai T, Kotoda A, et al. Renal failure caused by plasma cell infiltration in multiple myeloma. *Clin Exp Nephrol*. 2011;
21. Kumar SK, Callander NS, Alsina M, Atanackovic D, Biermann JS, Chandler JC, et al. Multiple Myeloma, Version 3.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017;

22. Mulligan ME. Imaging techniques used in the diagnosis, staging, and followup of patients with myeloma. *Acta Radiologica*. 2005.
23. Palumbo A, Rajkumar S V. Treatment of newly diagnosed myeloma. *Leukemia*. 2009.
24. Meng S, Ma Z, Lu C, Liu H, Tu H, Zhang W, et al. Prognostic value of elevated red blood cell distribution width in Chinese patients with multiple myeloma. *Ann Clin Lab Sci*. 2017;
25. de Gonzalo-Calvo D, de Luxán-Delgado B, Rodríguez-González S, García-Macia M, Suárez FM, Solano JJ, et al. Interleukin 6, soluble tumor necrosis factor receptor I and red blood cell distribution width as biological markers of functional dependence in an elderly population: A translational approach. *Cytokine*. 2012;
26. Weiss G, Ganz T, Goodnough LT. Anemia of inflammation. *Blood*. 2019.
27. Periša V, Zibar L, Sinčić-Petričević J, Knezović A, Periša I, Barbić J. Red blood cell distribution width as a simple negative prognostic factor in patients with diffuse large B-cell lymphoma: a retrospective study. Vol. 56, *Croatian Medical Journal*. 2015. p. 334–43.
28. Ai L, Mu S, Hu Y. Prognostic role of RDW in hematological malignancies: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Cell Int [Internet]*. 2018 Dec 23;18(1):61. Available from: <https://cancer-ci.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12935-018-0558-3>
29. Seretis. Is Red Cell Distribution Width a Novel Biomarker of Breast Cancer Activity? Data From a Pilot Study. *J Clin Med Res*. 2013;
30. Beyazit Y, Kekilli M, Ibis M, Kurt M, Sayilir A, Onal IK, et al. Can red cell distribution width help to discriminate benign from malignant biliary obstruction? A retrospective single center analysis. *Hepatogastroenterology*. 2012;
31. Kumar S, Chan CJ, Coussens LM. Inflammation and Cancer. In: *Encyclopedia of Immunobiology*. 2016.
32. Chen Y, Zhang L, Liu WX, Liu XY. Prognostic significance of preoperative anemia, leukocytosis and thrombocytosis in chinese women with epithelial ovarian cancer. *Asian Pacific J Cancer Prev*. 2015;

33. Lee GK, Lee LC, Chong E, Lee CH, Teo SG, Chia BL, et al. The long-term predictive value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in Type 2 diabetic patients presenting with acute myocardial infarction. *QJM*. 2012;
34. Okyay GU, Inal S, Öneç K, Er RE, Paşaoğlu Ö, Paşaoğlu H, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio in evaluation of inflammation in patients with chronic kidney disease. *Ren Fail*. 2013;
35. Shi L, Qin X, Wang H, Xia Y, Li Y, Chen X, et al. Elevated neutrophil-to-lymphocyte ratio and monocyte-to-lymphocyte ratio and decreased platelet-to-lymphocyte ratio are associated with poor prognosis in multiple myeloma. *Oncotarget*. 2017;
36. Zhou X, Du Y, Huang Z, Xu J, Qiu T, Wang J, et al. Prognostic value of PLR in various cancers: A meta-analysis. *PLoS One*. 2014;

**11. ŽIVOTOPIS**

**OPĆI PODACI:**

IME I PREZIME: MARKO GAČIĆ  
DATUM I MJESTO ROĐENJA: 2. VELJAČE 1995. , SL. BROD  
ADRESA: SLAVONIJA 1 2/1, 35000, SL. BROD  
KONTAKT: 0977010576  
E – MAIL : marko22gacic@gmail.com

**OBRAZOVANJE :**

2001. – 2009. OŠ "VLADIMIR NAZOR" SL. BROD  
2009. – 2013. OPĆA GIMNAZIJA "MATIJA M. "  
2013. – danas MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK