

# Prognostička vrijednost omjera C-reaktivnog proteina i albumina u pacijenata s multiplim mijelomom

---

Marković, Ana

Master's thesis / Diplomski rad

2022

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:152:446908>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-14**



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**

**Ana Marković**

**PROGNOSTIČKA VRIJEDNOST  
OMJERA C-REAKTIVNOG PROTEINA I  
ALBUMINA U PACIJENATA S  
MULTIPLIM MIJELOMOM**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2022.**

**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**

**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

**SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I**

**DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE**

**Ana Marković**

**PROGNOSTIČKA VRIJEDNOST  
OMJERA C-REAKTIVNOG PROTEINA I  
ALBUMINA U PACIJENATA S  
MULTIPLIM MIJELOMOM**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2022.**

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

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

Rad ima 28 stranica i 6 tablica.

## ZAHVALE

*Zahvaljujem svojoj mentorici, doc.dr.sc. Vlatki Periši, dr.med., na uloženom vremenu, savjetima, strpljenju i trudu tijekom pisanja te izrade ovoga diplomskoga rada.*

*Zahvaljujem svojim roditeljima koji su uvijek vjerovali u mene i moj uspjeh, čak i kad ni sama nisam vjerovala.*

*Na kraju, hvala svoj rodbini i prijateljima, a posebno mojoj najboljoj prijateljici Ivi, na strpljenju i potpori, bez koje ovaj fakultet ne bi bio tako lijepo iskustvo.*

## 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. Etiologija.....</b>	<b>1</b>
<b>1.4. Klinička slika .....</b>	<b>2</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 C-reaktivnog proteina i albumina.....</b>	<b>7</b>
<b>2. HIPOTEZA .....</b>	<b>8</b>
<b>3. CILJEVI.....</b>	<b>9</b>
<b>4. BOLESNICI 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>16</b>
<b>7. ZAKLJUČCI .....</b>	<b>20</b>
<b>8. LITERATURA .....</b>	<b>21</b>
<b>9. SAŽETAK .....</b>	<b>26</b>
<b>10. SUMMARY .....</b>	<b>27</b>
<b>11. ŽIVOTOPIS .....</b>	<b>28</b>

## POPIS KRATICA

AP – alkalna fosfataza

ASCT – autologna transplantacija matičnih stanica (eng. *Autologous Stem Cell Transplantation*)

CRAB – hiperkalcemija, renalno zatajenje, anemija i koštane lezije (eng. *Hypercalcemia, Renal failure, Anemia, and Bone disease*)

CRP – C-reaktivni protein

CRP/Alb – omjer C-reaktivnog proteina i albumina

E – apsolutna vrijednost eritrocita

FISH – fluorescentna in situ hibridizacija (eng. *Fluorescence In Situ Hybridization*)

GPS – Glasgow prognostički skor (eng. *the Glasgow Prognostic Score*)

Hgb – serumska koncentracija hemoglobina

Ig – imunoglobulini

IgH – imunoglobulin teškog lanca

IL-6 – interleukin 6

IMWG – Međunarodna radna skupina za multipli mijelom

ISS – Internacionalni prognostički indeks

KBC – Klinički bolnički centar

L – apsolutna vrijednost leukocita

LDH – laktat-dehidrogenaza

MBD – mijelomske koštane lezije

MDE – događaji koji definiraju mijelom

MGUS - monoklonska gamapatija neodređenog značenja (eng. *Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance*)

MM – multipli mijelom

MRI – magnetska rezonanca (eng. *Magnetic Resonance Imaging*)

NHL – Ne Hodgkinov limfom

R-ISS – revidirani Internacionalni prognostički indeks

RTG – radiogram (po njem. znanstveniku Wilhelmu Röntgenu)

Trc – apsolutna vrijednost trombocita

VCD – bortezomib, ciklofosfamid i deksametazon

VRD – bortezomib, lenalidomid i deksametazon

VTD – bortezomib, talidomid i deksametazon





## 1. UVOD

### 1.1. Multipli mijelom

Multipli mijelom (MM) maligna je bolest hematopoetskoga sustava koja je obilježena nekontroliranom klonalnom proliferacijom plazma stanica u koštanoj srži koje zadržavaju sposobnost sinteze i izlučivanja imunoglobulina (Ig), odnosno M-proteina (Bence-Jones protein) (1). MM karakteriziran je infiltracijom koštane srži malignim plazma stanicama koje luče monoklonski IgA ili IgG, a rjeđe samo lake lance i rijetko IgE i IgD (2). Obilježja bolesti su prisutnost monoklalnog Ig, odnosno lakih lanaca Ig u urinu i/ili serumu, zatajenje bubrega i osteolitičke promjene kostiju (3).

### 1.2. Epidemiologija

MM čini oko 1 % malignih oboljenja. Druga je najčešća hematopoetska maligna bolest nakon ne-Hodgkinovih limfoma (NHL), s prosječnom godišnjom incidencijom od oko 4 - 5 novootkrivenih pacijenata na 100 000 stanovnika (1).

Rizik za obolijevanje od MM-a u Sjedinjenim Američkim Državama iznosi 1,09 % za muškarce crne rase, 0,68 % za muškarce bijele rase, 1,08 % za žene crne rase i 0,51 % za žene bijele rase (4). Geografski gledano, frekvencija nije ravnomjerno raspoređena, budući da je najveća incidencija u industrijaliziranim regijama Australije i Novog Zelanda, Europe te Sjeverne Amerike (5). Srednja dob pri postavljanju dijagnoze je otprilike 70 godina. 37 % bolesnika s MM-om mlađe je od 65 godina, 37 % starije je od 75 godina, a preostalih 26 % su u dobi od 65 do 74 godine (6).

Do 2014. godine u registar oboljelih od MM-a u Hrvatskoj upisan je 1 141 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 (7).

### 1.3. Etiologija

Etiologija MM nije poznata. Kao mogući uzroci, koji uz genetski faktor dovode do razvoja MM, navodi se izloženost herbicidima, insekticidima, benzenu i zračenju. MM najvjerojatnije nastaje stupnjevito. Genetski faktor najvjerojatnije stvara predispoziciju za promjenu koja dovodi do proliferacije prethodnih nezrelih plazma-stanica (3).

Danas je zastupljeno mišljenje da svi slučajevi MM prolaze kroz fazu asimptomatske ekspanzije klonalnih plazma stanica koje proizvode M-protein, a koja se naziva monoklonalna gamopatija neodređenog značaja (MGUS). Za nastanak ove populacije plazma stanica važna je osnovna citogenetska promjena koja najčešće zahvaća gen teškoga lanca (IgH) ili je posljedica trisomija, a u nekolicine bolesnika mogu se pronaći obje promjene. Kada udio malignih plazma stanica prijeđe 10 %, bolest se definira kao MM koji se prema odsutnosti ili prisutnosti simptoma CRAB-a (hiperkalcemija, zatajenje bubrega, anemija, litička bolest kostiju) razvrstava u dvije skupine - asimptomatski MM i simptomatski MM. Procjenjuje se da MGUS napreduje u MM brzinom od 1 – 2 % godišnje (8).

Plazma stanice MM, koje potječu iz postfolikularnih B stanica, karakterizirane su složenim kromosomskim aberacijama. Jedna od najčešćih strukturnih abnormalnosti uočenih u kariotipovima MM uključuje lokus gena IgH na 14q32 kromosmu, koji je obično dio translokacije. Primarne translokacije, koje dovode do smještaja novoga partner gena uz lokus 14q32 i dovode do poremećene ekspresije lokusa za IgH, a koje su vjerojatno okidač u tumorskoj patogenezi, su 11q12, 6p21, 4p16, 16q23 i 20q11. Dodatni molekularni događaji uključuju epigenetske promjene i aktivaciju onkogeni (mutacije N-ras i K-ras te promjene c-MYC) koje su obično povezane s progresijom bolesti. Prediktivnu važnost ima kromosomska aberacija del17p13 koja je povezana s kraćim preživljavanjem. Osim del17p13, s lošijim ishodom povezane su i mutacije N-ras i K-ras. Kromosomskim analizama prepoznata su dva puta patogeneze. To su hiperdiploidni tumor s multiplim trisomijama kromosoma 3, 5, 7, 9, 15, 19, 11 i 21 te nehiperdiploidni tumor s visokom incidencijom translokacije IgH s 5 partner gena i gubitkom 13 / 13q14 kromosoma (9, 10).

Mikrookoliš koštane srži pokazuje razne promjene, među kojima, čini se, je najvažnija pojačana angiogeneza, a povezuje se s povećanom ekspresijom citokina. U oko 50 % bolesnika u mijelomskim stanicama prisutna je aktivacija NF kapa B-signalnog puta koja dovodi do neravnoteže aktivnosti osteoklasta i osteoblasta koja rezultira nastankom osteoliza. Dva mehanizma, koja su odgovorna za nastanak osteolitičkih lezija, su aktivacija osteoklasta i supresija osteoblasta (11, 12).

#### **1.4. Klinička slika**

MM klinički se može različito očitovati. Bolest se manifestira nespecifičnim simptomima, od kojih su najčešći bolovi u kostima, slabost, malaksalost, gubitak na težini, patološke frakture,

neurološke smetnje (glavobolja, konfuzija i parestezija), noćno znojenje, niska tjelesna temperatura i učestale respiratorne te urinarne infekcije (13).

Normocitna, normokromna anemija javlja se u oko 60 % novootkrivenih pacijenata kao znak MM. Nastaje infiltracijom plazma-stanica u koštanu srž i potiskivanja proizvodnje eritrocita zbog smanjene hematopoeze i snižene proizvodnje eritropoetina (3). Infekcije u pacijenata s MM su česte. Javljaju se zbog supresije stvaranja protutijela te supresije stanične i humoralne imunosti. Zbog infiltracije koštane srži malignim klonom, u uznapredovaloj fazi bolesti dolazi do supresije normalnoga hematopoetskoga tkiva, zbog čega se, osim anemije, razvija i trombocitopenija i neutropenija (1).

80 - 90% pacijenata s MM pati od mijelomskih koštanih lezija (MBD), koje se mogu prezentirati kao klasične diskretne litičke lezije, rasprostranjena osteopenija ili multiple litičke lezije koje mogu zahvatiti sve dijelove skeleta (najčešće kralježnicu, lubanjske kosti i duge kosti). Kao rezultat MBD-a pacijenti pate od bolova u kostima, hiperkalcemije, smanjene kvalitete života i mobilnosti, fraktura te kompresije kralježničke moždine (14).

Hiperkalcemija, koja se nalazi u 20 % novodijagnosticiranih pacijenata s MM, uzorkovana je resorpcijom kosti potaknutom tumorskim stanicama. Resorpcija kostiju vodi do povećanoga dotoka kalcija u ekstracelularnu tekućinu. Hiperkalcemija najčešće nije povezana s povišenim razinama paratiroidnog hormona kao kod solidnih tumora. Hiperkalcemija često je povezana sa smanjenom renalnom funkcijom i povišenim razinama fosfata, što se povezuje sa smanjenom glomerularnom filtracijom. Biljezi koštane aktivnosti, kao alkalna fosfataza (AP), uobičajeno nisu povišeni. Hiperkalcemija uzrokuje mučninu, umor, poliuriju, opstipaciju i smetenost pacijenata (15).

Bubrežna bolest, povezana s MM, često se prezentira kao renalna insuficijencija i proteinurija te je u oko 20 % bolesnika prvi znak bolesti. Pacijenti s MM ponekad se prezentiraju s renalnom tubularnom disfunkcijom koja uključuje otežano zakiseljavanje i koncentriranje mokraće. Spektr renalnih poremećaja uključuje mijelomski bubrež, amiloidozu lakih lanaca, bolest monoklonalnih Ig depozita i rjeđe krioglobularni glomerulonefritis te proliferativni glomerulonefritis (16). Bubrežna se bolest pojavljuje povećanom produkcijom lakih lanaca, uzrokujući prezasićenje tubularnih stanica, čime se onemogućuje kataliziranje slobodnih lakih lanaca. Blokiranje navedenoga procesa dovodi do začepljenja distalnih tubula Bence-

Jonesovim proteinom. Dehidracija, acidoza, hiperkalcemija i furosemid potpomažu taloženje u distalnim tubulima te pridonose bubrežnome zatajenju (17).

M-protein ili Bence-Jonesov protein glavni je znak bolesti i pojavljuje se u 97 % pacijenata s MM, ili kao slobodni laki lanac ili kao kompletna Ig molekula. Otkriva se elektroforezom serumskih proteina. U urinu se pronalazi u oko 70 % slučajeva (obično u obliku lakih lanaca). Kod visokih vrijednosti M-proteina, krv je hiperviskozna, što se manifestira purpurom, pojačanom sklonošću krvarenja iz usne šupljine ili učestalim epistaksama, retinopatijom, zamagljenim vidom, glavoboljom, parestezijama, dispnejom te mogućim kongestivnim zatajenjem srca. M-protein može stvarati komplekse s koagulacijskim čimbenicima i oblagati trombocite što dodatno, uz poremećaj granulocitopoeze, dovodi do učestaloga krvarenja (2).

### 1.5. Klasifikacija

Međunarodna radna skupina za multipli mijelom (IMWG) donijela je kriterije za dijagnozu i razlikovanje monoklonalnih gamopatija. Cilj je predstaviti jednostavne kriterije na osnovu laboratorijskih parametara pomoću kojih se mogu razlikovati MGUS, asimptomatski mijelom, simptomatski mijelom, solitarni i multipli plazmacitom. M-protein u serumu  $< 30$  g/L zajedno s % plazma stanica u koštanoj srži  $< 10$  % i/ili M-protein u urinu  $< 500$  g/24h i bez znakova organskog oštećenja predstavlja kriterij za dijagnozu MGUS. Prelazak MGUS u MM, bez simptoma CRAB-a, nije oštro definiran. Ako su razine M-proteina u serumu  $\geq 30$  g/L ili u urinu  $\geq 500$  mg/24h i/ili % plazma stanica u koštanoj srži između 10 % i 60 % bez organskog oštećenja i bez simptoma, govorimo o asimptomatskome mijelomu. Pacijenti s asimptomatskim mijelomom, iako ne zahtijevaju trenutno liječenje, moraju biti redovito praćeni zbog mogućnosti progresije bolesti u simptomatski MM. Za dijagnozu simptomatskoga MM potreban je % plazma stanica u koštanoj srži  $\geq 10$  % uz koštani ili ekstramedularni plazmacitom te barem jedan od navedenih obilježja. Navedena obilježja uključuju ili simptome CRAB-a ili % plazma stanica u koštanoj srži  $\geq 60$  % ili odnos zahvaćenih i nezahvaćenih slobodnih lakih lanaca u serumu  $\geq 100$  (uključujući kappa) ili  $< 0,01$  (uključujući lambda). Pacijenti s nesekretornim mijelomom, koji se pojavljuje u oko 3 % slučajeva simptomatskoga mijeloma, nemaju monoklonalni protein prisutan ni u serumu ni u urinu te nema organskog oštećenja. Za dijagnozu solitarnog plazmacitoma, multiplog plazmacitoma i ekstramedularnoga plazmacitoma postoji poseban kriterij koji uključuje i radiološku te histološku obradu (18).

Stadij bolesti u pacijenata s aktivnim oblikom bolesti može se odrediti Internacionalnim prognostičkim indeksom (ISS) ili Durie-Salmonovim kriterijima. Temelj ISS-a su laboratorijski

nalazi (serumski albumin i  $\beta$ -2-mikroglobulin). ISS kriterij nedavno je revidiran te po novom uključuje i abnormalnosti detektirane fluorescentnom *in situ* hibridizacijom (FISH) (t (4; 14), t (14; 16)) te vrijednosti laktat-dehidrogenaze (LDH). Utvrđivanje stadija bolesti važno je za planiranje liječenja. Revidirani Internacionalni prognostički indeks (R-ISS) dijeli MM na tri stadija. Prvi stadij obuhvaća vrijednosti albumina  $\geq 3,5$  g/dL i vrijednosti  $\beta$ -2-mikroglobulina  $\leq 3,5$  g/dL uz nisko rizične kromosomske aberacije te uredne vrijednosti LDH. Drugi stadij obuhvaća pacijente koji ne zadovoljavaju kriterije za prvi ili treći stadij. Treći stadij obuhvaća vrijednosti  $\beta$ -2-mikroglobulina  $\geq 5,5$  g/dL uz visokorizične kromosomske aberacije ili visoke vrijednosti LDH (19).

## 1.6. Dijagnoza

Prilikom postavljanja dijagnoze MM potrebno je učiniti niz pretraga kako bi se potvrdila dijagnoza, ali i kako bi se procijenila proširenost i uznapredovalost bolesti što određuje daljnji tijek liječenja (7).

Dijagnoza MM temelji se na laboratorijskim nalazima, nalazima biopsije koštane srži i radiološkim nalazima. U kompletnoj krvnoj slici prisutna je anemija, a u kasnijim stadijima bolesti trombocitopenija te leukopenija (20). Biokemijski nalazi često upućuju na hiperkalcemiju, a mogu se pronaći i povišena urea te kreatinin, čije vrijednosti ovise o bubrežnoj funkciji. Sedimentacija eritrocita je ubrzana, a ukupni proteini mogu biti uredni ili povišeni. U serumu su često povišeni i urati, kalcij, C-reaktivni protein (CRP), dok je razina AP normalna (1).

Za postavljanje dijagnoze potrebno je, također, odrediti i razine M-proteina u urinu i serumu, razinu slobodnih lakih lanaca u serumu te njihov omjer (kappa / lambda omjer). Osim toga, potrebno je odrediti razine  $\beta$ -2-mikroglobulina te LDH, napraviti biopsiju koštane srži, FISH, rentgen (RTG) skeleta te magnetnu rezonanciju (MRI) aksijalnoga skeleta (3). U slučaju pronalaska M-proteina elektroforezom kod sumnje na postojanje monoklonske gamapatije, potrebno je učiniti imunofiksaciju kako bi se odredio tip i razred monoklonskoga proteina. Kod pacijenata sa suspektnim MM (bez pozitivnoga M-proteina) dijagnoza se može postaviti određivanjem razine slobodnih lakih lanaca u serumu. Također, omjer kappa i lamda lanaca ima važno prognostičko značenje. Razina  $\beta$ -2-mikroglobulina predstavlja ukupnu tumorsku masu, zbog čega ima važno dijagnostičko-prognostičko značenje (21).

Za postavljanje dijagnoze važne su i aspiracija te biopsija koštane srži, koje se ocjenjuju morfološki, imunofenotipizacijom i imunohistokemijski, čime se dokazuje prisutnost

abnormalnih monoklonskih plazma stanica. Tipičan nalaz uzorka koštane srži pokazuje ukupni udio klonalnih plazma stanica preko 10 %. Stanice malignoga klona obično pokazuju molekule CD38, CD56, CD138 i CD19 na svojoj površini. Za određivanje prognoze bolesti veliku važnost imaju citogenetske analize, poput molekularne tehnike FISH i klasične analize metafaznoga kariograma (7). Za vrijeme obrade pacijenta sa sumnjom na MM preporuča se napraviti RTG skeleta, a posebno lubanjskih kostiju, kralježnice i dugih kostiju. MRI koristan je za otkrivanje infiltracije koštane srži tumorom i otkrivanje malih fokalnih lezija te za procjenu epiduralnog i paraspinalnoga zahvaćanja bolešću. Stoga se pacijentima s asimptomatskim MM, prilikom postavljanja dijagnoze, preporuča učiniti MRI cijeloga tijela. Pozitronska emisijska kompjutorizirana tomografija ima važnu ulogu kod postavljanja dijagnoze i praćenja odgovora na terapiju, a posebno u pacijenata s recidivom MM (20).

U studenome 2014. godine IMWG revidirala je dijagnostičke kriterije za dijagnozu MM zbog pojave novih dokaza. Novi se dokazi zasnivaju na omogućenom otkrivanju asimptomatske bolesti radiološkim metodama, kao i na preciznijem predviđanju tijeka bolesti korištenjem novih biomarkera. Po novim kriterijima, za dijagnozu MM, potrebna je prisutnost jednog ili više događaja koji definiraju mijelom (MDE) uz dodatno dokazivanje ili  $\geq 10$  % klonalnih plazma stanica u koštanoj srži ili biopsijom potvrđen plazmacitom. MDE se sastoji od uspostavljenih CRAB simptoma zajedno s tri specifična biomarkera, koji uključuju % plazma stanica u koštanoj srži  $\geq 60$  %, slobodni lanci u serumu  $\geq 100$  mg/L te više od jedne fokalne koštane lezije vidljive na MRI (22).

Diferencijalno dijagnostički MM treba razlikovati od drugih limfoproliferativnih bolesti, poput NHL, kronične limfocitne leukemije, Waldenstromove makroglobulinemije te krioglobulinemije. Nadalje, MM je potrebno razlikovati od benigne poliklonalne hipergamaglobulinemije koja se viđa u pacijenata s cirozom ili kroničnom upalom (1).

## **1.7. Liječenje**

Nakon postavljanja dijagnoze MM-a najprije je potrebno procijeniti mogućnost liječenja autolognom transplantacijom matičnim stanicama (ASCT). Idealni kandidati za liječenje navedenom metodom su bolesnici dobrog psihofizičkoga stanja bez pridruženih bolesti (bolesti jetre, bubrega i srca) te oni mlađi od 70 godina. Uvodna terapija za bolesnike sastoji se od 4 - 6 ciklusa bortezomiba, lenalidomida i deksametazona (VRD), a u slučaju da prvi izbor nije primjenjiv, koristi se bortezomib, talidomid i deksametazon (VTD) ili kombinacija bortezomib, ciklofosfamid i deksametazon (VCD). Ukoliko se postigne minimalno parcijalna

remisija, potrebno je krenuti s prikupljanjem matičnih stanica za autolognu transplantaciju nakon 3 (najviše 4) ciklusa VRD protokola.. Ukoliko se koriste alternativni protokoli (VCD, VTD), s prikupljanjem se može započeti nakon 4 - 6 ciklusa. Za autolognu transplantaciju krvotvornih matičnih stanica koriste se krvotvorne matične stanice iz periferne krvi. Nakon uspješne transplantacije provodi se terapija održavanja lenalidomidom, bortezomibom ili talidomidom. U pacijenata, u kojih se ne postigne vrlo dobra parcijalna ili kompletna remisija, potrebno je ponoviti transplantaciju unutar 3 mjeseca od prve transplantacije, a priprema za transplantaciju se provodi melfalanom. U pacijenata, koji ne zadovoljavaju uvjete za liječenje ASCT, potrebno je provesti uvodnu terapiju s 8 - 12 ciklusa koja može biti neka od slijedećih kombinacija: kombinacija bortezomiba, lenalidomida i deksametazona, kombinacija lenalidomida i deksametazona, kombinacija bortezomiba, melfalana i deksametazona ili kombinacija bortezomiba, ciklofosfamida i deksametazona. Potom se nastavlja terapija održavanja lenalidomidom ili bortezomibom. Za pacijenate s relapsom ili progresijom bolesti postoje posebni protokoli liječenja (22 - 26).

### **1.8. Omjer C-reaktivnog proteina i albumina**

CRP jedan je od proteina akutne faze koji se sintetizira u jetri, a proizvodnja je inducirana proupalnim citokinima, posebice interleukinom-6 (IL-6) (27). Albumin, koji je serumski nutritivni indikator i protein akutne faze, također je uključen u upalni odgovor. Razine albumina u serumu smanjene su u osoba koje imaju kroničnu upalu. Omjer CRP i albumina (CRP/Alb) novi je prognostički biljeg koji se koristi u mnogim vrstama raka. To je kontinuirana varijabla, tako da može odražavati upalu i nutritivni status pacijenata s različitim stadijima bolesti. Ovaj omjer ima sveobuhvatniji prognostički učinak od jednokratne uporabe CRP i/ili albumina. Za sada se pokazalo da je omjer CRP/Alb neovisni prognostički biljeg, a u usporedbi s drugim prognostičkim biljezima temeljenim na upali, ima značajnu prognostičku vrijednost kod raka jednjaka, karcinoma nazofarinksa i hepatocelularnog karcinoma. Povišene razine CRP povezane su s lošijim ishodom kod karcinoma dojke, melanoma i karcinoma pluća, dok je povišeni omjer CRP/Alb povezan s lošijom prognozom u bolesnika s nazofaringealnim karcinomom (28-36). Omjer CRP/Alb također se od nedavno koristi za predviđanje prognoze bolesnika s teškom sepsom ili septičkim šokom, pri čemu je povećani omjer CRP/Alb na prijemu u jedinicu intenzivne njege neovisno povezan s povećanjem stope smrtnosti (34).

Prognostička vrijednost CRP/Alb dokazana je kod određenih solidnih tumora. Do sada nije istraživana prognostička vrijednost omjera CRP/Alb kod pacijenata s MM.



## **2. HIPOTEZA**

Omjer CRP i albumina izmjeren pri utvrđivanju dijagnoze neovisan je prognostički čimbenik ukupnoga preživljenja u pacijenata s multiplim mijelomom.

### 3. CILJEVI

- ispitati je li vrijednost omjera CRP/Alb u vrijeme utvrđivanja dijagnoze neovisan prognostički čimbenik ukupnoga preživljenja
- ispitati je li vrijednost omjera CRP/Alb u vrijeme utvrđivanja dijagnoze neovisni čimbenik odgovora na terapiju
- ispitati međusobni odnos između omjera CRP/Alb u vrijeme utvrđivanja dijagnoze i njegovu povezanost s demografskim, kliničkim i laboratorijskim obilježjima (spol, dob, vrijednost eritrocita (E), apsolutna vrijednost leukocita (L), apsolutna vrijednost limfocita, apsolutna vrijednost trombocita (Trc), serumska koncentracija hemoglobina (Hgb) i vrijednost LDH, postotkom plazma stanica u koštanoj srži, serumskom vrijednosti kalcija, kreatinina i  $\beta$ -2 mikroglobulina)

## 4. BOLESNICI I METODE

### 4.1. Ustroj studije

Istraživanje je ustrojeno kao presječna studija s povijesnim podacima (37).

### 4.2. Ispitanici

U istraživanje su uključeni pacijenti oba spola kojima je dijagnosticiran MM u periodu od 01. 12. 2017. do 01. 01. 2021. na Zavodu za hematologiju Kliničkoga bolničkoga centra (KBC) Osijek. Pacijenti, koji nemaju dostupne sve potrebne laboratorijske parametre, su isključeni, kao i pacijenti kojima je utvrđena dijagnoza plazmablastične leukemije i makroglobulinemije. Pregledom arhiva zavoda za hematologiju KBC-a Osijek, identificirana su 24 pacijenta koji ispunjavaju kriterije za uključivanje u studiju.

### 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 (Hgb, hematokrit, E, L, limfociti, LDH, kalcij, Trc, CRP, albumin,  $\beta$ -2-mikroglobulin) iz povijesti bolesti. Prikupljeni su podatci citološke punkcije (% plazma stanica u koštanoj srži, tip MM, elektroforeza proteina) iz povijesti bolesti. Izračunat je omjer CRP/Alb. Određen je ISS skor (omjer  $\beta$ -2-mikroglobulina i albumina).

### 4.4. Statističke metode

Kategorički su podaci predstavljeni apsolutnim frekvencijama. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro-Wilkovim testom, a zbog malog uzorka podaci su opisani medijanom i granicama interkvartilnoga raspona. Za testiranje razlika kontinuiranih varijabli između dvije nezavisne skupine koristio se Mann-Whitney U test, a između tri i više skupina Kruskal-Wallisov test. Povezanost varijabli ocijenjena je Spearmanovim koeficijentom

korelacije. Sve P vrijednosti su dvostrane. Razina značajnosti postavljena je na  $\text{Alpha} = 0,05$  (38). Za analizu podataka korišten je statistički program MedCalc® Statistical Software version 20.100 (*MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2022*) i SPSS ver. 23 (*IBM Corp. Released 2015. IBM SPSS, Ver. 23.0. Armonk, NY: IBM Corp.*).

## 5. REZULTATI

Istraživanje je provedeno na 24 bolesnika s dijagnosticiranim MM, od kojih je 14 žena i 10 muškaraca. S obzirom na odgovor na terapiju, najviše, njih 9 / 24 imalo je parcijalnu remisiju, kod 7 / 24 došlo je do kompletne remisije, a kod 5 / 24 bolesnika do progresije bolesti. Preživjela su 14 / 24 bolesnika (Tablica 1).

Tablica 1. Osnovna obilježja ispitanika (n = 24)

	Broj/ukupno
<b>Spol</b>	
Žene	14 / 24
Muškarci	10 / 24
<b>Odgovor na terapiju</b>	
Parcijalna remisija	9 / 24
Nije započeta terapija	1 / 24
Nije liječen, praćenje, bez progresije bolesti, asimptomatski MM	1 / 24
Kompletna remisija	7 / 24
Progresija bolesti	5 / 24
Stabilna bolest	1 / 24
<b>Ishod</b>	
Živ	14 / 24
Mrtav	10 / 24

\*MM – multipli mijelom

Medijan dobi svih bolesnika je 70 godina, u rasponu od najmanje 43 do najviše 82 godine. Vrijednosti biokemijskih pokazatelja prikazane su u Tablici 2.

Tablica 2. Mjere srednje dobi i biokemijskih pokazatelja (n=24)

	Medijan (interkvartilni raspon)	Raspon od najmanje do najveće vrijednosti
Dob	70 (63 - 76)	43 - 82
CRP mg/L	4,4 (2,1 - 14,4)	0,1 - 73,2
Albumin g/L	34,35 (32,70 - 37,25)	10,02 - 46,10
E 10 <sup>12</sup> /L	3,31 (2,91 - 3,84)	1,99 - 5,13
L 10 <sup>9</sup> /L	6,0 (4,8 - 8,3)	3,2 - 18,5
Limfociti 10 <sup>9</sup> /L	30 (24 - 41)	14 - 51
Trc 10 <sup>9</sup> /L	173 (104 - 259)	18 - 502
Hgb g/L	103 (84 - 111)	58 - 158
LDH U/L	153 (134 - 202)	98 - 448
% plazma stanica u koštanoj srži	37,70 (17,63 - 61,50)	4,20 - 95,00
Serumska vrijednost kalcija mmol/L	2,42 (2,32 - 2,83)	2,23 - 3,89
Kreatinin µmol/L	84 (67 - 158)	45 - 501
β-2-mikroglobulin mg/L	7,17 (3,18 - 14,15)	2,00 - 23,30

\*CRP - C-reaktivni protein; E - eritrociti; L - leukociti; Trc - trombociti; Hgb - hemoglobin; LDH - laktat-dehidrogenaza

Značajnih razlika u vrijednosti omjera CRP/Alb, s obzirom na spol, nema (Tablica 3).

Tablica 3. Razlike u vrijednosti omjera CRP/Alb prema spolu (n=24)

	Medijan (interkvartilni raspon) CRP/Alb	Razlika (95% raspon pouzdanosti)	P*
Muški spol	0,17 (0,069 - 0,557)		
Ženski spol	0,11 (0,057 - 0,24)	-0,027 (-0,37 do 0,10)	0,58

\*Mann-Whitney U test

Nema značajnih razlika u vrijednosti omjera CRP/Alb s obzirom na odgovor na terapiju (Tablica 4).

Tablica 4. Razlike u vrijednosti omjera CRP/Alb prema odgovoru na terapiju (n=22)

	Medijan (inerkvartilni raspon) CRP/Alb	<i>P</i> *
Kompletna remisija	0,238 (0,148 – 1,585)	0,33
Parcijalna remisija	0,106 (0,041 – 0,613)	
Stabilna bolest	0,069 (0,069 – 0,069)	
Progresija bolesti	0,117 (0,095 – 0,274)	

\*Kruskal-Wallis test

Značajnih razlika u vrijednosti omjera CRP/Alb, s obzirom na ishod liječenja, nema (Tablica 5).

Tablica 5. Razlike u vrijednosti omjera CRP/Alb prema ishodu liječenja (n=24)

	Medijan (inerkvartilni raspon) CRP/Alb	Razlika (95% raspon pouzdanosti)	<i>P</i> *
Živ	0,13 (0,07 - 0,56)	-0,025 (-0,35 do 0,11)	0,63
Mrtav	0,11 (0,057 - 0,44)		

\*Mann-Whitney U test

Spearmanovim koeficijentom korelacije (Rho) ocijenila se povezanost omjera CRP/Alb s dobi ispitanika te s biokemijskim pokazateljima. Dob bolesnika i prikazani biokemijski pokazatelji nisu u značajnoj vezi s omjerom CRP/Alb (Tablica 6).

Tablica 6. Veza CRP/Alb i dob te laboratorijski parametri (n=24)

	Spearmanov koeficijent korelacije $\rho$ (P vrijednost)
	CRP/Alb
Dob	0,196 (0,36)
E	0,121 (0,57)
L	0,145 (0,50)
Limfociti	-0,251 (0,24)
Trc	0,073 (0,73)
Hgb	0,118 (0,58)
LDH	0,163 (0,45)
% plazma stanica u koštanoj srži	-0,129 (0,55)
Serumska vrijednost kalcija	0,307 (0,14)
Kreatinin	0,151 (0,48)
$\beta$ -2-mikroglobulin	0,252 (0,24)

\*E - eritrociti; L - leukociti; Trc - trombociti; Hgb - hemoglobin; LDH - laktat-dehidrogenaza;



## 6. RASPRAVA

MM je druga hematološka maligna bolest po učestalosti, čija incidencija u zemljama zapadne Europe, Sjeverne Amerike i Australije kontinuirano raste. Taj kontinuirani rast zahtijeva traganje za olakšanim dijagnosticiranjem i predviđanjem prognoze bolesti, kao i razvijanje terapija. Stvoreni su modeli koji kombiniraju karakteristike bolesnika i bolesti jer pojedinačni prognostički čimbenici ne obuhvaćaju punu heterogenost ishoda (39).

Omjer CRP/Alb novi je prognostički biljeg za kojega se u brojnim studijama utvrdilo da je neovisni prognostički biljeg kod raka jednjaka, karcinoma dojke, nazofarinksa, pluća te hepatocelularnog karcinoma (40 - 45). U ovome se je istraživanju željelo utvrditi je li omjer CRP/Alb neovisan prognostički biljeg preživljenja i odgovora na terapiju kod pacijenata s MM kao kod pacijenta s nekim drugim vrstama tumora kod kojih je to potvrđeno.

Ovim istraživanjem nije potvrđena hipoteza da je omjer CRP/Alb neovisni prognostički biljeg preživljenja kod pacijenata s MM. U istraživanju je sudjelovalo 24 pacijenta, od toga je 14 pacijenta preživjelo, a 10 je preminulo. Statističkom obradom prikupljenih podataka dobiveno je da nema statistički značajne povezanosti omjera CRP/Alb i ukupnoga preživljenja bolesnika. Medijan vrijednosti omjera CRP/Alb za preživjele pacijente iznosio je 0,13, dok je za preminule pacijente iznosio 0,11. Može se pretpostaviti da je ovakav rezultat povezan s malim uzorkom bolesnika koji su ispunjavali uvjete za istraživanje. Postoji mogućnost da bi rezultati bili drugačiji da su u istraživanju, osim pacijenta sa Zavoda za hematologiju KBC-a Osijek, uključeni i pacijenti koji su liječeni u KBC Zagreb ili nekom drugom KBC-u u Republici Hrvatskoj. Također, ova je studija provedena retrospektivno, a ne prospektivno, zbog čega je 10 pacijenata isključeno iz studije zbog nepotpune medicinske dokumentacije. Prema tome, može se pretpostaviti kako bi rezultati bili nešto drugačiji, budući da bi uzorak pacijenata u prospektivnoj studiji bio znatno veći.

Studija, koju su proveli R. Chakraborty i sur., istražuje utjecaj visokih vrijednosti CRP prije odgođene ASCT na preživljenje pacijenata s MM. Studija pokazuje da povišeni CRP prije transplantacije ima neovisni negativan prognostički utjecaj na preživljenje nakon transplantacije u bolesnika s MM, posebno u skupini koja je podvrgnuta odgođenom ASCT. U studiji nije bilo povezanosti povišenog CRP s odgovorom prije transplantacije. Također, dokazana je snažna povezanost povišenoga CRP s prisutnošću više od sedam žarišnih lezija na MRI pri postavljanju dijagnoze. U studiji su bolesnici s povišenim CRP u skupini s odgođenim

ASCT imali značajno veću stopu hospitalizacije tijekom ASCT-a. U bolesnika, koji su podvrgnuti alogenskoj transplantaciji hematopoetskih matičnih stanica zbog akutne mijeloidne leukemije i mijelodisplastičnih sindroma, pokazalo se da je povišen CRP (definiran kao 410 mg/L) povezan s većom smrtnošću povezanom s transplantacijom. U studiji je pokazano da se povišenje CRP prije transplantacije viđa u 14 % pacijenata koji su podvrgnuti ranijem ASCT i u 22 % koji su podvrgnuti odgođenom ASCT (46).

U ovoj studiji raspon vrijednosti CRP bio je od 0,1 - 73,2 mg/L, s medijanom od 4,4 mg/L. Korištene CRP vrijednosti odgovaraju vrijednostima za vrijeme postavljanja dijagnoze, a ne onima neposredno prije ASCT-a. Ova studija trebala bi se nadopuniti vrijednostima CRP neposredno prije ASCT. Time bi se mogla napraviti usporedba vrijednosti CRP za vrijeme postavljanja dijagnoze te nakon ASCT, no ovdje se, ipak, radi o retrospektivnom prikupljanju podataka. Prema tome, ta usporedba nije izvediva, budući da bi uzorak pacijenata bio manji zbog isključivanja pacijenata koji ne ispunjavaju kriterije za uključivanje u studiju.

U ovoj studiji raspon vrijednosti albumina bio je od 10,02 - 46,10 g/L sa srednjom vrijednosti 34,35 g/L. U literaturi i od prije objavljenim radovima niske razine albumina, zajedno s niskom razinom hemoglobina, visokim koncentracijama  $\beta$ -2 mikroglobulina, visokim koncentracijama M-proteina i visokim udjelom plazma stanica korišteni su kao kriteriji za određivanje ozbiljnosti bolesti te prognoze (47, 48).

U istraživanju J. E. Kim i sur., gdje su istraživane vrijednosti albumina kao prognostičkog faktora u prognozi MM-a, potvrđeno je da razina albumina u serumu odražava ozbiljnost bolesti, no nije objašnjena patofiziološka osnova povezanosti smanjene razine serumskog albumina s lošijom prognozom MM. U istraživanju se pretpostavlja da postoji povezanost niske razine albumina i IL-6 te da je korelacija njihovih vrijednosti obrnuto proporcionalna. Pokazano je da su u pacijenata s MM razine IL-6 visoke te da stanice mijeloma imaju visoke razine receptora za IL-6. Također, u istraživanju je potvrđeno da su niska razina albumina u serumu, visoka koncentracija  $\beta$ -2-mikroglobulina, visoke razine kreatinina u serumu te starija dob značajni neovisni prognostički čimbenici preživljenja pacijenata s MM (49).

U istraživanju, koje su proveli H. M. Witte i sur., Glasgow prediktivni skor (GPS) izdvojen je kao najperspektivniji i lako dostupan sustavni prognostički skor u pacijenta s MM prije ASCT. U istraživanju je objašnjeno kako se GPS skor temelji na vrijednosti CRP-a i albumina. GPS razlikuje tri različite podskupine (skupina I: 0 bodova; skupina II: 1 bod; i skupina III: 2 boda) izračunavanjem jednoga boda vrijednost CRP > 10 mg/dL i drugoga boda za serumski albumin

od  $< 5$  g/L. GPS obuhvaća sintetsku funkciju jetre i reakcije akutne faze te se sve više ističe kao jedan od vodećih i široko dostupnih alata za procjenu sustavne upale. GPS je pokazao prognostičku važnost u brojnim malignim bolestima te je nekoliko studija potvrdilo njegovu superiornost u odnosu na omjere izvedene iz broja leukocita i omjera CRP/Alb. U istraživanju su uspjeli dokazati da GPS ima najveći prognostički utjecaj na ukupno preživljenje te da GPS pozitivno korelira s dobi, B simptomima kod početne dijagnoze, povišenjem razine LDH u serumu te s R-ISS skorom. U usporedbi s R-ISS, GPS ima prednost zbog svoje financijske isplativosti, budući da je citogenetska dijagnoza nepotrebna pa su komponente GPS uvijek dostupne u opsegu početnoga vađenja krvi (50). U njihovoj studiji sudjelovalo je 224 pacijenta s MM, što je puno veći uzorak od uzorka ove studije. Ova bi se studija mogla nadopuniti s GPS skorom te bi se prediktivne vrijednosti omjera CRP/Alb i GPS skora mogle usporediti.

U istraživanju o omjeru CRP/Alb kao prediktivnom čimbeniku za pacijente oboljele od karcinoma žučnjaka, Y. Bao i sur., dokazali su da je omjer CRP/Alb bolji prediktivni čimbenik u odnosu na GPS. Ustanovili su da visoke vrijednosti omjera CRP/Alb nakon operacije pacijenta imaju negativan utjecaj na prognozu. Istraživanje je provedeno na 144 pacijenata (51). Zbog malog uzorka korištenog u ovome diplomskome radu nije moguće donijeti relevantne zaključke o prediktivnoj vrijednosti omjera CRP/Alb u pacijenata s MM u odnosu na potvrđenu prediktivnu vrijednost omjera CRP/Alb u pacijenata s karcinomom žučnjaka.

U meta-analizi o prognostičkoj vrijednosti omjera CPR/Alb u pacijenta s ginekološkim tumorima, Y. Fang i sur. dokazali su da omjer CRP/Alb precizno predviđa preživljavanje u pacijentica s ginekološkim tumorima. Također, visoke vrijednosti omjera CRP/Alb predviđaju progresiju tumora. Meta-analiza provedena je na 1 847 pacijentice s ginekološkim tumorima (52). Zbog malog uzorka koji se koristio u ovome diplomskome radu nije moguće donijeti relevantne zaključke o prediktivnoj vrijednosti omjera CRP/Alb u pacijenata s MM u odnosu na potvrđenu prediktivnu vrijednost omjera CRP/Alb u pacijentica s ginekološkim tumorima.

U ovoj studiji, 9 / 24 pacijenta razvilo je kompletnu remisiju nakon provedene terapije prve linije liječenja kao odgovor na terapiju. Medijan vrijednosti omjera CRP/Alb kod pacijenata s kompletnom remisijom iznosi 0,238. Zbog premalenoga broja pacijenata koji su uključeni u studiju nije moguće donijeti relevantne zaključke o povezanosti između omjera CRP/Alb i odgovora na terapiju.

Zbog premalenoga broja pacijenata koji su zadovoljavali kriterije za uključivanje u studiju nije moguće donijeti relevantne zaključke o povezanosti između omjera CRP/Alb i demografskih,

kliničkih i laboratorijskih parametara koji uključuju spol, E, L, Hgb, Trc, apsolutnu vrijednost limfocita, kreatinin,  $\beta$ -2-mikroglobulin, LDH, % plazma stanica u koštanoj srži te serumsku vrijednost kalcija.

Ograničenja ove studije su retrospektivno uzimanje podataka iz bolničkoga sustava koje je dovelo do drugog ograničenja, a to je mali broj pacijenata koji ispunjavaju kriterije za uključivanje u studiju. Nadalje, zbog epidemiološke situacije za vrijeme provođenja istraživanja, nekim pacijentima bilo je otežano liječenje i postavljanje dijagnoze, što je moglo utjecati na rezultate istraživanja.

## 7. ZAKLJUČCI

Na temelju rezultata provedene studije mogu se izvesti sljedeći zaključci:

- omjer CRP/Alb u bolesnika s dijagnozom MM pri postavljanju dijagnoze nema statistički značajnu povezanost s ukupnim preživljenjem bolesnika
- omjer CRP/Alb u bolesnika s dijagnozom MM pri postavljanju dijagnoze nema statistički značajnu povezanost s odgovorom na terapiju
- omjer CRP/Alb u bolesnika s dijagnozom MM pri postavljenju dijagnoze nema statistički značajnu povezanost s demografskim, kliničkim i laboratorijskim obilježjima (spol, E, L, apsolutna vrijednost limfocita, Trc, Hgb, LDH, % plazma stanica u koštanoj srži, serumskom vrijednosti kalcija, kreatinina te  $\beta$ -2-mikroglobulina)

## 8. LITERATURA

1. Damir Mihić, Jure Mirat, Aleksandar Včev Interna medicina. Naklada Medicinski fakultet u Osijeku, Osijek 2021.
2. Božidar Vrhovac , Branimir Jakšić , Željko Reiner , Boris Vucelić Interna Medicina. Naklada Lijevak, Zagreb 2008.
3. Boris Labar i suradnici Hematologija. Naklada Školska knjiga, Zagreb 2017.
4. Baris, Dalsu, et al. "Epidemiology of multiple myeloma." Neoplastic diseases of the blood. Springer, New York, NY, 2013. 547 - 563.
5. Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma. The New England journal of Medicine. 2011 Mar 17; 364 (11): 1046 - 60.
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. Furukawa, Yusuke, and Jiro Kikuchi. "Molecular pathogenesis of multiple myeloma." International journal of clinical oncology 20.3 (2015): 413 - 422.
8. Seidl, Sonja, Hannes Kaufmann, and Johannes Drach. "New insights into the pathophysiology of multiple myeloma." The lancet oncology 4.9 (2003): 557 - 564.
9. Van de Donk NWCJ, Pawlyn C, Yong KL. Multiple myeloma. Lancet. 2021 Jan 30; 397 (10272): 410 - 427.
10. 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.
11. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Gavriatopoulou M, Dimopoulos MA. Pathogenesis of bone disease in multiple myeloma: from bench to bedside. Blood Cancer J. 2018 Jan 12; 8 (1): 7.
12. Persaud H. Multiple myeloma. JAAPA. 2015 Jul; 28(7): 47 - 8.

13. Hameed A, Brady JJ, Dowling P, Clynes M, O'Gorman P. Bone disease in multiple myeloma: pathophysiology and management. *Cancer Growth Metastasis*. 2014 Aug 10; 7: 33 - 42.
14. Oyajobi BO. Multiple myeloma/hypercalcemia. *Arthritis Res Ther*. 2007; 9 Suppl 1(Suppl 1): S4.
15. Korbet SM, Schwartz MM. Multiple myeloma. *J Am Soc Nephrol*. 2006 Sep; 17(9): 2533 - 45.
16. Dimopoulos MA, Kastiris E, Rosinol L, Bladé J, Ludwig H. Pathogenesis and treatment of renal failure in multiple myeloma. *Leukemia*. 2008 Aug; 22(8): 1485 - 93.
17. 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.
18. Joshua DE, Bryant C, Dix C, Gibson J, Ho J. Biology and therapy of multiple myeloma. *Medical Journal of Australia*. 2019 May; 210(8): 375 - 380.
19. Palumbo, Antonio, et al. "Revised international staging system for multiple myeloma: a report from International Myeloma Working Group." *Journal of clinical oncology* 33.26 (2015): 2863.
20. Mulligan, M. E. "Imaging techniques used in the diagnosis, staging, and follow-up of patients with myeloma." *Acta radiologica* 46.7 (2005): 716 - 724.
21. Rajkumar, S. Vincent, and Shaji Kumar. "Multiple myeloma: diagnosis and treatment." *Mayo Clinic Proceedings*. Vol. 91. No. 1. Elsevier, 2016.
22. Rajkumar, S. Vincent. "Multiple myeloma: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management." *American journal of hematology* 91.7 (2016): 719 - 734.
23. Pathak, Asmita, and Alok Agrawal. "Evolution of C-reactive protein." *Frontiers in immunology* 10 (2019): 943.

24. Wallington-Beddoe, Craig T., and Rachel L. Mynott. "Prognostic and predictive biomarker developments in multiple myeloma." *Journal of Hematology & Oncology* 14.1 (2021): 1 - 15.
25. Burwick, Nicholas, and Sanjai Sharma. "Glucocorticoids in multiple myeloma: past, present, and future." *Annals of hematology* 98.1 (2019): 19 - 28.
26. 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.
27. Sengsayadeth, S., et al. "Posttransplant maintenance therapy in multiple myeloma: the changing landscape." *Blood cancer journal* 7.3 (2017): e545 - e545.
28. Bruserud, Øystein, Helene Hersvik Aarstad, and Tor Henrik Anderson Tvedt. "Combined C-Reactive Protein and Novel Inflammatory Parameters as a Predictor in Cancer—What Can We Learn from the Hematological Experience?." *Cancers* 12.7 (2020): 1966.
29. Yu, Shi-tong, et al. "Prognostic value of the C-reactive protein/albumin ratio in patients with laryngeal squamous cell carcinoma." *OncoTargets and therapy* 10 (2017): 879.
30. Gao, Nan, et al. "The prognostic value of C-reactive protein/albumin ratio in nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis." *Bioscience reports* 38.6 (2018).
31. Fang, Shenying, et al. "C-reactive protein as a marker of melanoma progression." *Journal of Clinical Oncology* 33.12 (2015): 1389.
32. Ju, Sang-Yhun, and Soo-Jin Ma. "High C-reactive protein to albumin ratio and the short-term survival prognosis within 30 days in terminal cancer patients receiving palliative care in a hospital setting: A retrospective analysis." *Medicine* 99.9 (2020).
33. Park, Ji Eun, et al. "The C-reactive protein/albumin ratio as a predictor of mortality in critically ill patients." *Journal of Clinical Medicine* 7.10 (2018): 333.



34. Komura, Naoko, et al. "Significance of pretreatment C-reactive protein, albumin, and C-reactive protein to albumin ratio in predicting poor prognosis in epithelial Ovarian Cancer Patients." *Nutrition and Cancer* 73.8 (2021): 1357 - 1364.
35. Yue, Liang, et al. "Prognostic value of C-reactive protein to albumin ratio in gastric cancer: a meta-analysis." *Nutrition and Cancer* 73.10 (2021): 1864 - 1871.
36. Marušić M. i sur. *Uvod u znanstveni rad u medicini*. 6. izdanje; Udžbenik. Zagreb: Medicinska naklada; 2019.
37. Ivanković D. i sur. *Osnove statističke analize za medicinare*. Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1988.
38. Van de Donk, N. W. C. J., Pawlyn, C., Yong, K. L. (2021). Multiple myeloma. *The Lancet*, 397 (10272), 410 – 427.
39. Tamagawa, Hiroshi, et al. "Influence of the preoperative C-reactive protein-to-albumin ratio on survival and recurrence in patients with esophageal cancer." *Anticancer Research* 40.4 (2020): 2365 - 2371.
40. Arakawa, Yusuke, et al. "Value of the CRP–albumin ratio in patients with resectable pancreatic cancer." *The Journal of Medical Investigation* 68.3.4 (2021): 244 - 255.
41. Liu, XiuJun, Xiuchun Guo, and Zhiqiang Zhang. "Preoperative serum hypersensitive-c-reactive-protein (Hs-CRP) to albumin ratio predicts survival in patients with Luminal B subtype breast cancer." *OncoTargets and therapy* 14 (2021): 4137.
42. Yu Q, Li KZ, Fu YJ, Tang Y, Liang XQ, Liang ZQ, Bai JH. Clinical significance and prognostic value of C-reactive protein/albumin ratio in gastric cancer. *Ann Surg Treat Res*. 2021 Jun;100(6): 338 - 346.
43. Keinänen A, Uittamo J, Marinescu-Gava M, Kainulainen S, Snäll J. Preoperative C-reactive protein to albumin ratio and oral health in oral squamous cell carcinoma patients. *BMC Oral Health*. 2021 Mar 19; 21(1): 132.
44. Burgassi, Fiamma, et al. "Prognostic Value of Prospective Longitudinal CRP to Albumin Ratio among Older Outpatients with Cancer." *Cancers* 13.22 (2021): 5782.

45. Chakraborty, R., et al. "Elevated pre-transplant C-reactive protein identifies a high-risk subgroup in multiple myeloma patients undergoing delayed autologous stem cell transplantation." *Bone Marrow Transplantation* 53.2 (2018): 155 - 161.
46. Fonseca, Rafael, and Jesus San Miguel. "Prognostic factors and staging in multiple myeloma." *Hematology/oncology clinics of North America* 21.6 (2007): 1115 - 1140.
47. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, Bladé J, Boccadoro M, Child JA, Avet-Loiseau H, Kyle RA, Lahuerta JJ, Ludwig H, Morgan G, Powles R, Shimizu K, Shustik C, Sonneveld P, Tosi P, Turesson I, Westin J. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2005 May 20; 23(15): 3412 - 20.
48. Kim, Jeong Eun, et al. "Serum albumin level is a significant prognostic factor reflecting disease severity in symptomatic multiple myeloma." *Annals of hematology* 89.4 (2010): 391 - 397.
49. Witte, Hanno M., et al. "The glasgow prognostic score at diagnosis is a predictor of clinical outcome in patients with multiple myeloma undergoing autologous haematopoietic stem cell transplantation." *Cancers* 12.4 (2020): 921.
50. Bao, Yongjin, et al. "The C-reactive protein to albumin ratio is an excellent prognostic predictor for gallbladder cancer." *BioScience Trends* 14.6 (2020): 428 - 435.
51. Fang, Yingi, Tingting Zheng, and Chengling Zhang. "Prognostic role of the C-reactive protein/albumin ratio in patients with gynecological cancers: a meta-analysis." *Frontiers in Oncology* 11 (2021): 737155.

## 9. SAŽETAK

**Cilj istraživanja:** Cilj ove studije je ispitati je li vrijednost omjera C- reaktivnog proteina (CRP) i albumina u vrijeme utvrđivanja dijagnoze neovisni prognostički čimbenik ukupnoga preživljenja i odgovora na terapiju u bolesnika s multiplim mijelomom (MM) te ispitati međusobni odnos između omjera CRP i albumina u vrijeme utvrđivanja dijagnoze u bolesnika s MM, kao i njegovu povezanost s demografskim, kliničkim i laboratorijskim obilježjima (spol, dob, vrijednost eritrocita (E), apsolutna vrijednost leukocita (L), apsolutna vrijednost limfocita, apsolutna vrijednost trombocita (Trc), serumska koncentracija hemoglobina (Hgb) i vrijednost laktat-dehidrogenaze (LDH), postotkom plazma stanica u koštanoj srži, serumskom vrijednosti kalcija, kreatinina i  $\beta$ -2-mikroglobulina).

**Nacrt studije:** Studija je oblikovana kao presječna studija s povijesnim podacima.

**Ispitanci i metode:** U istraživanju je sudjelovalo 24 pacijenta s dijagnozom MM u periodu od 01. 12. 2017. do 01. 01. 2021. na Zavodu za hematologiju Kliničkoga bolničkoga centra Osijek. Prikupljeni su osnovni anamnestički podatci (dob, spol, datum dijagnoze), osnovni laboratorijski podatci s datumom postavljanja dijagnoze (Hgb, hematokrit, E, L, limfociti, MPV, RDW, LDH, kalcij, Trc, CRP, albumin,  $\beta$ -2-mikroglobulin) te podatci citološke punkcije (% plazma stanica u koštanoj srži, tip multiplog mijeloma, elektroforeza proteina) iz povijesti bolesti.

**Rezultati:** Dobiveno je da nema značajnih razlika u vrijednosti omjera CRP i albumina s obzirom na spol i ishod liječenja. Također, dobiveno je da nema značajnih razlika u vrijednosti omjera CRP i albumina s obzirom na odgovor na terapiju te da nema statistički značajne povezanosti između omjera CRP i albumina s dobi i prikazanim biokemijskim pokazateljima.

**Zaključak:** Omjer CRP i albumina u bolesnika s dijagnozom MM pri postavljanju dijagnoze nema statistički značajnu povezanost s ukupnim preživljenjem i odgovorom na terapiju. Omjer CRP i albumina u bolesnika s dijagnozom MM pri postavljanju dijagnoze nema statistički značajnu povezanost s demografskim, kliničkim i laboratorijskim obilježjima.

**Ključne riječi:** C-reaktivni protein, albumin, multipli mijelom, omjer CRP i albumin

## 10. SUMMARY

**Title:** Prognosis value of C-reactive protein and albumin ratio in patients with multiple myeloma.

**Objectives:** The aim of this study was to examine whether the ratio of C-reactive protein (CRP) to albumin at the time of diagnosis was an independent prognostic factor for overall survival and response to therapy in patients with multiple myeloma (MM) and to examine the relationship between CRP and albumin at the time of diagnosis in patients with MM and its association with demographic, clinical and laboratory characteristics (sex, age, erythrocyte value (E), absolute value of leukocytes (L), absolute value of lymphocytes, absolute value of platelets (Trc), serum hemoglobin concentration (Hgb) and lactate dehydrogenase (LDH), bone marrow plasma cell percentage, serum calcium, creatinine, and  $\beta$ -2-microglobulin).

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

**Patients and Methods:** The study involved 24 patients diagnosed with MM in the period from 01. 12. 2017. to 01. 01. 2021 at the Department of Hematology of the Osijek University Hospital. Basic anamnestic data (age, sex, date of diagnosis), basic laboratory data with date of diagnosis were collected (Hgb, hematocrit, E, L, lymphocytes, MPV, RDW, LDH, calcium, Trc, CRP, albumin,  $\beta$ -2- microglobulin) and cytological puncture data (% plasma cells in bone marrow, multiple myeloma type, protein electrophoresis) from medical history.

**Results:** It was found that there were no significant differences in the value of the CRP to albumin ratio with respect to gender and treatment outcome. Also, it was found that there were no significant differences in the value of the CRP to albumin ratio with respect to response to therapy, and that there was no statistically significant association between the CRP to albumin ratio with age and the presented biochemical parameters.

**Conclusion:** CRP to albumin ratio in patients diagnosed with MM at diagnosis has no statistically significant association with overall survival and response to therapy. The CRP to albumin ratio in patients diagnosed with MM at diagnosis has no statistically significant association with demographic, clinical, and laboratory characteristics.

**Keywords:** C-reactive protein, albumin, multiple myeloma, CRP to albumin ratio

## 11. ŽIVOTOPIS

Ana Marković

Medicinski fakultet Osijek

J. Huttlera 4, 31000 Osijek

Email: ana1997markovic@gmail.com

Mjesto i datum rođenja:

Osijek, 11. lipnja 1997.

Kućna adresa:

Kaštelanska 45, 31000 Osijek

Tel: 095 / 353 - 3975

### Obrazovanje:

Od 2016.                      Studij medicine, Medicinski fakultet Osijek, Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku

Od 2012. – 2016.          III. gimnazija Osijek, Osijek

Od 2004. – 2012.          Osnovna škola Tin Ujević, Osijek

### Kongresne aktivnosti

ožujak 2022. – OSCON, Osijek (Priapism as a rare sign of chronic myeloid leukemia: Case report)