

Učestalost različitih simptoma u kliničkoj slici pacijenata oboljelih od multiplog mijeloma

Stazić, Mila

Master's thesis / Diplomski rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:211017>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-15**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Mila Stazić

UČESTALOST RAZLIČITIH SIMPTOMA U KLINIČKOJ SLICI PACIJENATA

OBOLJELIH OD MULTIPLOG MIJELOMA

Diplomski rad

Rijeka, 2022.

SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Mila Stazić

UČESTALOST RAZLIČITIH SIMPTOMA U KLINIČKOJ SLICI PACIJENATA
OBOLJELIH OD MULTIPLOG MIJELOMA

Diplomski rad

Rijeka, 2022.

Mentor: prof. dr. sc. Toni Valković

Diplomski rad ocjenjen je

dana _____ u/na _____

_____, pred povjerenstvom u sastavu:

1. _____

2. _____

3. _____

Rad sadrži __stranica, __ slika, __ literaturnih navoda.

Zahvaljujem mentoru prof.dr. sc. Toniju Valkoviću na stručnosti, povjerenju i pomoći prilikom izrade i pisanja diplomskog rada.

Sadržaj

1. UVOD.....	2
1.1. Definicija	2
1.2. Patogeneza	2
1.3. Etiologija	6
1.4. Epidemiologija.....	6
1.5. Dijagnostički postupak	7
1.6. Stadij bolesti	7
1.7. Liječenje	8
1.8. Prognoza	11
2.KLINIČKA SLIKA	11
3. SVRHA RADA.....	14
4. ISPITANICI I POSTUPCI.....	14
5. REZULTATI.....	15
5.1. Razdioba bolesnika obzirom na spol	15
5.2. Hiperkalcijemija	16
5.3. Renalna insuficijencija	17
5.4. Slabost	18
5.5. Pristutnost boli u kostima	19
5.6. Mršavljenje	20
5.7. Noćno znojenje	20
5.8. Febrilitet.....	20
5.9. Pušenje.....	21
5.10. Prekomjerna tjelesna težina	21
6. RASPRAVA	22
7. ZAKLJUČCI.....	27
8. SAŽETAK	28
9. SUMMARY	29
10. LITERATURA	30
11. ŽIVOTOPIS.....	34

POPIS SKRAĆENICA I AKRONIMA

MM – multipli mijelom

CRAB – engl. calcium elevation, renal insufficiency, anemia, bone disease

M protein – monoklonalni protein

MGUS – engl. monoclonal gammopathy of undetermined significance

SMM – engl. smoldering myeloma

RTG – rendgensko snimanje

CT – kompjuterizirana tomografija

PET - pozitronska emisijska tomografija

MRI – magnetna rezonanca

IgH – teški lanag imunoglobulina

GLOBOCAN – Global Cancer Observatory

LDH – mliječna dehidrogenaza

FISH - fluorescentna in situ hibridizacija

R-ISS - Revised International Staging System

IMWG – International Myeloma Working Group

DS – Durie-Salmon sustav stupnjevanja

ISS - International Staging System

B2M – beta-2-mikroglobulin

KroHem - Hrvatska kooperativna gurpa za hematološke bolesti

TNF- α – engl. necrosis factor alpha

IL-1 – interleukin-1

MCV – engl. mean corpuscular volume

IL-10 – interleukin-10

TGF – engl. transforming growth factor

IgA – immunoglobulin A

BMI - engl. body mass index

BIS – bolnički informacijski sustav

FUO – engl. fever of unknown origin

IL-6 – interleukin-6

IGF-1 – engl. insulin-like growth factor 1

1. UVOD

1.1. Definicija

Multipli mijelom (MM) je maligna hematološka neoplazma koju karakterizira monoklono nakupljanje plazma stanica. Stanice MM nastaju malignom transformacijom plazma stanica post-germinativnih centara limfnih čvorova. (1) Plazma stanice su zreli limfociti B koji produciraju imunoglobuline i nosioci su humoralne imunosti. MM je karakteriziran monoklonom proliferacijom plazma stanica što uzrokuje nakupljanje monoklonalnih protutijela i oštećenje krajnjih organa (engl. „end-organ damage“). (2)

Oštećenje krajnjih organa opisuje akronim „CRAB“ odnosno hiperkacemija (od engl. calcium elevation); bubrežna insuficijencija (od engl. renal insufficiency); anemija; i lezije kosti (od engl. bone disease). (3)

1.2. Patogeneza

Maligne stanice MM imaju nisku stopu proliferacije, ne mogu održati razvoj tumora in vivo, iz čega je zaključeno da su prekursorske stanice odgovorne za proliferaciju populacije malignih stanica. Pretpostavljeno je da te maligne prekursorske B stanice, potječu iz limfnih čvorova od kuda migriraju u koštanu srž koja pruža pogodno mikrokruženje za terminalnu diferencijaciju plazma stanica. (1) Sve zloćudne stanice u MM su podrijetla jedne stanice u kojoj se dogodila genetska promjena, zbog čega se stvaraju velike količine istog imunoglobulina koji nazivamo monoklonalni (M) protein. Elektroforezom seruma ili urina, taj M protein se vidi kao uski šiljak. (4)

Patogenezu MM možemo podijeliti u dva stupnja progresije. Prvo nastaje monoklonalna gamopatija neodređenog značaja - engl. monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) koja se razvija kao rezultat citogenetskih abnormalnosti koje nastaju zbog abnormalnog odgovora plazma stanica na stimulaciju antigenima. Kao rezultat toga nastaje klon plazma stanica koji producira monoklonalni imunoglobulin. Daljnje genetičke abnormalnosti plazma stanica ili promjene mikrokoliša koštane srži uzrokuju progrediranje MGUS u MM.

Šuljajući (od engl. smoldering myeloma-SMM) je asimptomatsko prijelazno stanje između MGUS i MM. Za ovo prijelazno stanje bolesti dijagnostički kriteriji uključuju koncentraciju serumskog monoklonalnog proteina veću od 30 g/L ili monoklonalni protein u urinu veći od 500 mg u 24 sata i/ili pojavu klonalnih plazma stanica u koštanoj strži između 10 i 60%. Također, za dijagnozu SMM nužno je odsutstvo oštećenja krajnjih organa (tzv. događaja koji definiraju mijelom) i amiloidoze. SMM i MGUS razlikuje koncentracija M proteina i postotak klonalnih plazma stanica u koštanoj srži. SMM se smatra zasebnim premalignim entitetom zbog većeg rizika od progresije u MM nego MGUS. Taj rizik za SMM iznosi 10% godišnje u prvih pet godina, dok taj rizik za MGUS iznosi 1% godišnje. (5)

Tablica 1. Klasifikacija i dijagnostički kriteriji za MGUS, asimptomatski i simptomatski mijelom

MGUS	Asimptomatski MM	Simptomatski (aktivni) MM
<ul style="list-style-type: none"> • Niska razina monoklonskog proteina u serumu < 30 g/L • Klonske plazma stanice u koštanoj srži < 10% • I/ili monoklonski proteini u urinu < 500 g/24 sata 	<ul style="list-style-type: none"> • Monoklonski protein prisutan u serumu (igg \geq 30 g/L; iga > 30 g/L) ili u urinu (\geq 500 mg/24 sata) i/ili infiltracija koštane srži klonskim plazma stanicama 10% do 60% • Nema oštećenja drugih organa mijelomom ili postojanja drugih znakova mijeloma ili amiloidoze • Bence-Jones protein >500 g/24 sata 	<ul style="list-style-type: none"> • Klonalne plazma stanice u koštanoj srži \geq 10% uz koštani ili ekstramedularni plazmacitom (dokazan biopsijom) Barem jedno od sljedećih obilježja: <ul style="list-style-type: none"> • Koncentracija kalcija u serumu viša za 1mg/dl u odnosu na normalne vrijednosti ili iznad 11mg/dl • Bubrežna insuficijencija ili klirens kreatinina < 40ml/min • Anemija

		<ul style="list-style-type: none"> • Jedna ili više osteolitičkih lezija dokazanih rtg-om, CT-om ili PET-CT • $\geq 60\%$ klonalnih stanica u koštanoj srži • Odnos zahvaćenih i nezahvaćenih slobodnih lakih lanaca u serumu ≥ 100 uključujući kappa ili < 0.01 uključujući lambda • Jedna ili više fokalnih lezija na MRI > 5 mm
--	--	---

Preuzeto sa: Sambol K, Cikač T. Dijagnostički i terapijski pristup bolesniku s multiplim mijelomom - prikaz bolesnika. Medica Jadertina [Internet]. 2018 [citirano 20.05.2022.];48(4):257-267. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/208270>

1.3. Etiologija

Gotovo svim slučajevima MM prethodi premaligni proliferativni poremećaj plazma stanica (MGUS). (3) Iako se točan uzrok MGUS ne zna, pretpostavljeni su čimbenici rizika: starija dob, imunosupresija, izloženost zračenju, benzenu i drugim organskim otapalima, herbicidima, insekticidima i nasljedni faktor. Pretpostavlja se da se u većini slučajeva MGUS i MM može dokazati kromosomska abnormalnost. U 40% slučajeva riječ je o translokacijama koje uključuju lokus teškog lanca imunoglobulina (IgH), ili o genetskoj nestabilnosti koja se očituje trisomijama (približno 40%) ili translokacijama i trisomijama (približno 10%).

MGUS se može otkriti standardnim testovima u više od 3 posto populacije starije od 50 godina, a napreduje u MM ili srodnu malignu bolest stopom od 1 posto godišnje. (1)

1.4. Epidemiologija

MM čini oko 10% hematoloških malignih bolesti, te je iza limfoma druga najčešća hematološka neoplazma. Crnci obolijevaju dvostruko češće od bijelaca, a muškarci češće nego žene. Srednja dob za postavljanje dijagnoze je 65 godina, a manje od 3% pacijenata javlja se kada su mlađi od 40 godina. (6)

Prema podacima "Global Cancer Observatory (GLOBOCAN) statistics" 2020. godine je ukupno u svijetu dijagnosticirano 176 404 novih slučajeva MM, dok je od iste bolesti te godine umrlo 117 077 osoba. Svjetska incidencija multiplog mijeloma u osoba ženskog spola je, stoga, 1.5/100 000, dok je za muškarce 2.2/100 000. (7)

U Republici Hrvatskoj je 2020. godine od multiplog mijeloma oboljela 281 osoba, što MM svrstava na dvadeset i prvo mjesto po učestalosti neoplazmi. Iste godine je od multiplog

mijeloma u Republici Hrvatskoj umrlo 210 osoba. (7) U periodu od 1990.g do 2016., globalna incidencija MM se povećala za 126 %, osobito u Australiji, zapadnoj Europi te u SAD-u. (8)

1.5. Dijagnostički postupak

Dijagnoza ove bolesti se postavlja kombinacijom kliničko-patoloških, biokemijskih i radioloških parametara. Postavljanjem sumnje na MM, potrebno je pacijenta povrgnuti nizu pretraga, kako bi se potvrdila sama dijagnoza, ali i odredila proširenost i uznapredovalost bolesti, što utječe na modalitet liječenja. Postupnik postupanja nalaže učiniti: inicijalnu laboratorijsku obradu, biopsiju koštane srži, kvantifikaciju M proteina u serumu i urinu, količinu slobodnih lakih lanaca u serumu, beta 2 makroglobulin, mliječenu dehidrogenazu (LDH), fluorescentnu in situ hibridizaciju (FISH) tumorskih stanica, rendgensko snimanje (RTG) ili kompjuteriziranu tomografiju (CT) cijeloga skeleta eventualno i magnetsku rezonancu (MRI) aksijalnog skeleta. (5)

1.6. Stadij bolesti

Klasificiranje bolesti u stadije se koristi isključivo u pacijenata oboljelih od MM, nasuprot tome određivanje stadija bolesti u pacijenata oboljelih od SMM i MGUS nema kliničkog značaja. Od 2015. godine koristi se “Revised International Staging System (R-ISS)” kojeg je izdala “International Myeloma Working Group (IMWG)”. (9) R-ISS zamjenjuje ranije korištene “Durie-Salmon (DS)”, “International Staging System (ISS)” i “International Myeloma Working Group (IMWG)-2014 staging system”.

R-ISS na temelju serumskog beta-2 mikroglobulina (B2M), serumskog albumina, serumske laktat-dehidrogenaze (LDH) i analize koštane srži fluorescentnom in situ hibridizacijom (FISH) svrstava pacijente u tri skupine. (12)

1.7. Liječenje

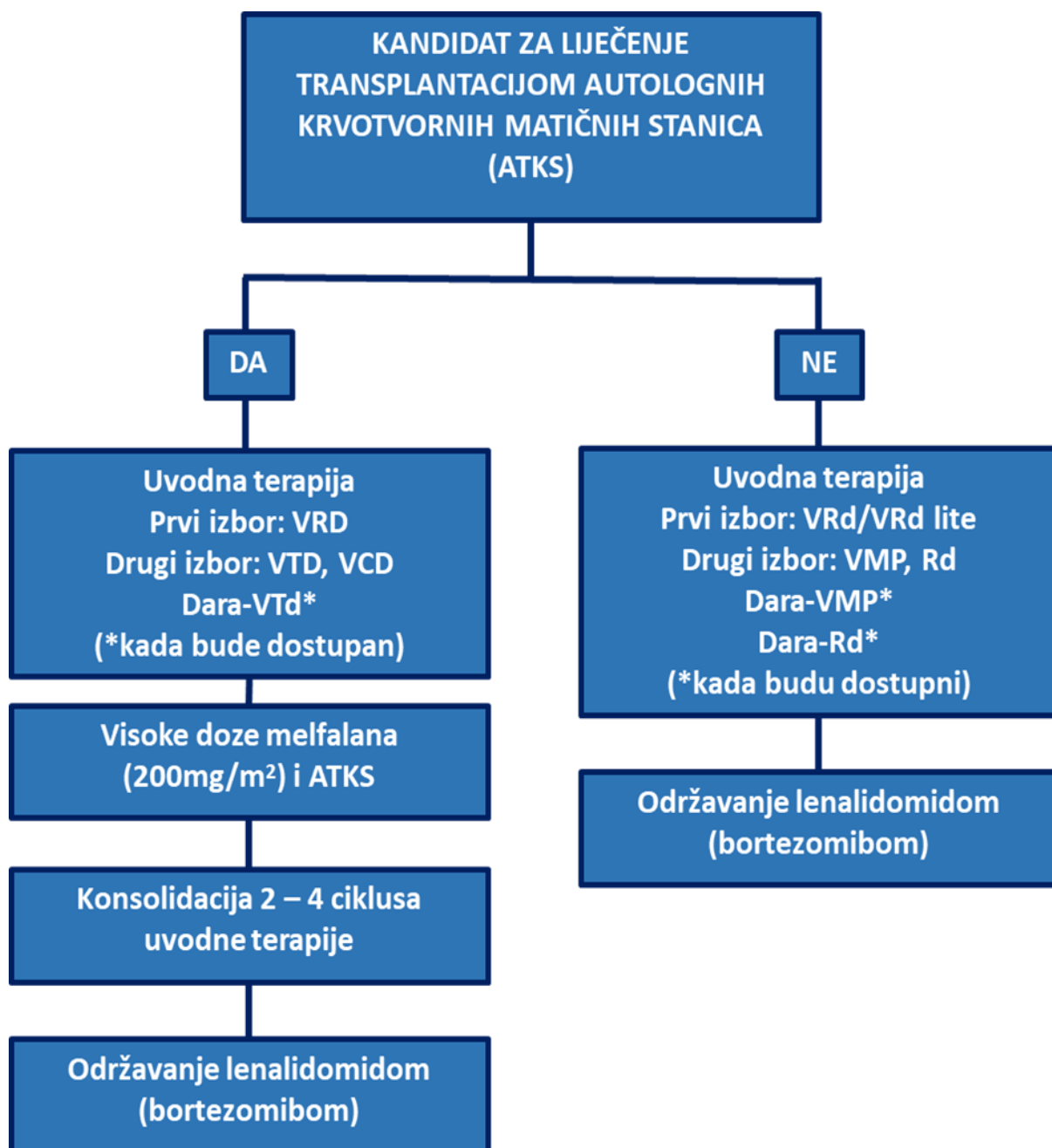
Unazad 40 godina, osnovu liječenja MM predstavljaju kemoterapeutici i kortikosteroidi, ali u posljednjem desetljeću sve više se uvode imunomodulacijski lijekovi talidomid, lenalidomid i pomalidomid, te inhibitori proteasoma bortezomib, karfilzomib i iksazomib. (10)

Prema smjernicama Hrvatske kooperativne grupe za hematološke bolesti (KroHem) iz 2021. godine bolesnike dijelimo na dvije skupine.

Prvu skupinu čine pacijenti koji su kandidati za liječenje transplantacijom autolognih krvotvornih matičnih stanica, tj. mlađi su od 70 godina te nemaju značajnih komorbiditeta. U ovoj skupini pacijenata liječenje se započinje uvodnom terapijom koju čini 4-6 ciklusa: bortezomiba-inhibitor proteasoma, lenalidomida-imunomodulator i deksametazon-kortikosteroid, tzv. VRD protokol. Kao alternativa VRD protokolu, mogu se koristiti VTD protokol (bortezomib, talidomid-inhibitor angiogeneze, deksametazon) ili VCD protokol (bortezomib, ciklofosfamid-alkilirajući agens, deksametazon). Ukoliko nakon toga dođe do zadovoljavajućeg odgovora na terapiju, slijedi prikupljanje autolognih krvotvornih matičnih stanica i transplantacija. Nakon toga slijedi terapija konsolidacije koju čine 2-4 ciklusa terapije koja je korištena kao uvodna terapija (VRD; VTD; VCD). Naposljetku slijedi terapija održavanja. Pacijenti koji su kao uvodnu terapiju primali kombinaciju s lenalidomidom tj. VRD protokol, u terapiji održavanja moraju dobiti lenalidomid. Pacijenti koji su kao uvodnu terapiju

primali VTD, VCD protokol, u terapiji održavanja trebaju imati bortezomib (svaka 2-3 tjedna 2 godine) ili jednim ciklusom uvodne terapije (VCD; VTD) svaka 2 – 3 mjeseca kroz 2 godine.

Drugu skupinu čine pacijenti stariji od 70 godina, sa značajnim komorbiditetima, koji nisu kandidati za liječenje transplantacijom autolognih krvotvornih matičnih stanica. Princip liječenja ove skupine pacijenata je 8-12 ciklusa uvodne terapija, zatim terapija održavanja. Kao uvodna terapija koristi se bortezomib, lenalidomid, deksametazon (VRd protokol), alteranativno se mogu koristiti: lenalidomid i deksametazon (Rd protokol); bortezomib, melfalan, deksametazon (VMP protokol); bortezomib, ciklofosamid, deksametazon (VCd protokol). Za terapiju održavanja, u bolesnika koji su kao uvodnu terapiju dobivali kombinaciju s lenalidomidom koristi se lenalidomid. Pacijenti koji su za uvodnu terapiju dobivali kombinaciju bez lenalidomida, u terapiji održavanja dobivaju bortezomib kroz dvije godine ili jednim ciklusom uvodne terapije (VMP,VCd) kroz dvije godine. (11)



Slika 1. Smjernice za liječenje MM

Preuzeto sa: Dijagnostičko terapijske smjernice – KROHEM [Internet]. Krohem.hr. [ažurirano 11.mj. 2021.; citirano 8. 5. 2022.]. Dostupno na: <https://www.krohem.hr/dijagnosticko-terapijske-smjernice/>

1.8. Prognoza

MM je heterogena bolest: u nekih pacijenata klinička slika i disfunkcija organa se rapidno pogoršavaju, dok je u drugih tijekom bolesti više indolentnog karaktera. S obzirom na heterogeni karakter bolesti, varira i sveukupno preživljenje, koje za neke pacijente iznosi preko 9 godina, a za neke 4 mjeseca od postavljanja dijagnoze. Prosječno trajanje života u ovoj još uvijek neizlječivoj bolesti je danas oko 7 godina u razvijenom svijetu. (10) Prognoza bolesti ovisi o: stadiju bolesti, komorbiditetima i općem stanju pacijenta, morfologiji i citogenetici, zahvaćenosti ekstramedularnog tkiva i odgovoru na terapiju. (9)

2. KLINIČKA SLIKA

2003. godine su Kyle i Gertz sa Mayo klinike objavili retrospektivno istraživanje koje je obuhvatilo 1027 pacijenata oboljelih od MM u razdoblju od 1985. do 1998. godine. Istraživanje prikazuje kojim se simptomima i u kojoj učestalosti prezentiraju novodijagnosticirani pacijenti oboljeli od MM. Prema njihovom istraživanju najčešća klinička manifestacija bolesti je anemija, koja se pojavljuje u čak 73% slučajeva. Nakon toga slijedi; bol u kostima (58%), povišeni kreatinin (48%), opća slabost (32%), hiperkacemija (28%), te gubitak težine koji je bio prisutan u 24% pacijenata. U 5 posto slučajeva ili manje bili su prisutni: parestezije (5%), hepatomegalija (4%), splenomegalija (1%), limfadenopatija (1%), febrilitet (0.7%). (16)

Normocitna, normokromna anemija je najčešći znak bolesti (prisutna u 73%) bolesnika. Patofiziološki ona može biti posljedica infiltracije koštane srži plazma stanicama, nedostatkom eritropoetina zbog oštećenja bubrega, lučenjem proupalnih citokina: tumor necrosis factor alpha (TNF- α), interleukin-1 (IL-1). U manjeg broja pacijenata (11-14%) anemija je makrocitna, što znači da je srednji volumen eritrocita (MCV-od engl. mean corpuscular

volume) >100 fL, sa niskom razinom vitamina B12. Posljedično anemiji, u kliničkoj slici prisutni su klasični znakovi: intolerancija napora, palpitacije, pospanost, umor, kratkoća daha, vrtoglavice, omaglice.

Neoplastične stanice MM luče citokine koji aktiviraju osteoklaste i inhibiraju osteoblaste, što dovodi do litičkih lezija u hematopoetski aktivnim kostima. Najčešće lokalizacije litičkih lezija su kralježnica, lubanja, rebra, zdjelica i femur (češće su zahvaćene kosti centralnog skeleta, nego ekstremiteti). Posljedično, javljaju se bol u kostima i patološke frakture. Za bol u kostima karakteristično je da se javlja u pokretu, češće nego u mirovanju, i uobičajeno se ne javlja noću. (3) Bol može biti posljedica ekstramedularnog rasta tumorske mase i pritiska na korijene spinalnih živaca ili na kralježničku moždinu (tada često postoje i neurološki ispadi). (13)

U skoro polovine bolesnika oboljelih od MM postoji povišena koncentracija kreatinina i smatra se da između 20 i 50% novodijagnosticiranih pacijenta u trenutku postavljanja dijagnoze ima akutno bubrežno zatajenje ili kronično bubrežno zatajenje. (14) Glavni uzroci nastanka bubrežne ozljede su odlaganje lakih lanaca (tzv. mijelomski bubreg) i hiperkacemija. Monoklonalni laki lanci se lako filtriraju kroz glomerul, kada njihova filtracija prijeđe sposobnost apsorpcije proksimalnih tubula dolazi do njihovog taloženja u tubulima gdje se spajaju sa uromodulinom (prije zvanim Tamm-Horsfall protein) i formiraju agregate visoke molekularne težine. Dolazi do opstrukcije distalnih i sabirnih tubula što uzrokuje intersticijsku upalu i fibrozu glomerula. Hiperkalcemija uzrokuje akutno bubrežno zatajenje tako što uzrokuje renalnu vazokonstrikciju, dovodi do intratubularnog taloženja kalcija i dodatno precipitira taloženje lakih lanaca zbog poliurije i volumne deplecije.

Hiperkalcemija nastaje uslijed demineralizacije i razaranja kosti, a u kliničkoj slici se očituje kao konfuzija, konstipacija, umor, mučnina, povraćanje, gubitak apetita i poliurija.

Kao posljedica nakupljanja monoklonalnih imunoglobulina, dolazi do supresije produkcije normalnih imunoglobulina, tj. do takozvane imunopareze. (13) Pacijenti su podložni infekcijama posebice inkapsuliranim bakterijama (kao što su *Streptococcus pneumoniae* i *Haemophilus influenzae*). Nadalje, citokini koje otpuštaju stanice MM uzrokuju neravnotežu u omjeru Th1/Th2 stanica, što rezultira defektnim Th1 odgovorom. Redukcija cirkulirajućih dendritičkih stanica, povećane razine interleukina 10 (IL-10) i transforming growth factor (TGF)-beta faktora dodatno uzrokuju neučinkovitost T-staničnog odgovora. Limfocitopenija i neutropenija zbog infiltracije koštane srži, također dovode do sklonosti infekcijama. Napredovanjem bolesti, imunološka kompetencija domaćina slabi zbog neadekvatnosti T-staničnog odgovora, hipogamaglobulinemije i neutropenije.(15)

Rjeđe, MM se može manifestirati kao sindrom hiperviskoznosti, najčešće kod imunoglobulin A (IgA) sekretornog tipa, tada klinička manifestacija bolesti može biti: epistaksa, glavobolja, purpura, dispepsija, krvarenje iz usne šupljine, poremećaji vida, slika popuštanja srca. Zbog nakupljanja lakih lanaca imunoglobulina može nastati amiloidoza (najčešće u bubregu, srcu i drugim tkivima). (13)

3. SVRHA RADA

Primarna svrha ovog retrospektivnog rada bila je odrediti kojom se učestalosti određeni simptomi javljaju u inicijalnoj kliničkoj slici pacijenata oboljelih od multiplog mijeloma, prije početka liječenja. Promatrani simptomi bili su: bol u kostima, slabost, renalna insuficijencija, mršavljenje, noćno znojenje, febrilitet, a određena je učestalost hiperkalcemije. Analizirani su i osnovni-demografski podaci dob i spol pacijenta u trenutku postavljanja dijagnoze. Također, određena je i učestalost određenih životnih navika: pušenja i povećane tjelesne težine BMI (od engl. body mass indeks) iznad 25 kg/m^2 u novootkrivenih pacijenata oboljelih od MM.

4. ISPITANICI I POSTUPCI

Ovim retrospektivnim istraživanjem obuhvaćen je 81 pacijent oboljeo od MM, dijagnosticiran i liječen na Zavodu za hematologiju Kliničkog bolničkog centra u Rijeci, u razdoblju od 2011. do 2020. godine. Podaci su prikupljeni iz medicinske dokumentacije Bolničkog informacijskog sustava (BIS), odnosno pretraživanjem povijesti bolesti.

Prilikom provedbe istraživanja poštivana su bioetička načela: osobni integritet, neškodljivost, dobročinstvo i pravednost. Privatnost pacijenata kao i njihov identitet su u potpunosti tajni, te nikada neće biti otkriveni i javno objavljeni. Istraživanje je provedeno u skladu sa Helsinškom deklaracijom. Rad je odobrilo etičko povjerenstvo KBC-a Rijeka.

Navedeni parametri su deskriptivno statistički prikazani.

5. REZULTATI

5.1. Razdioba bolesnika obzirom na spol

Od 81 ispitanika 34 (42%) ih je bilo muškog spola, dok je 47 ispitanika bilo ženskog spola (58%). Medijan dobi pacijenata u trenutku postavljanja dijagnoze bio je 67 godina.

Tablica 2. Demografske osobine pacijenata

Broj ispitanika (N)	81 (100%)
Muški spol	34 (42%)
Ženski spol	47 (58%)
Dob (medijan)	67

5.2. Hiperkalcijemija

U laboratoriju Kliničkog bolničkog centra u Rijeci normokalcijemija je definirana

vrijednostima između 2.14 - 2.55 mmol/L. U 20 pacijenata, odnosno 24.7 %, pojavljuje se

hiperkalcijemija, prilikom inicijalne obrade, prije početka terapije. U 2 pacijenta, odnosno 2.5% bila je prisutna hipokalcijemija.

Tablica 3. Serumske vrijednosti kalcija prije terapije

Koncentracija kalcija	Broj (N) i postotak pacijenata
Hipokalcijemija >2.14	2 (2.5 %)
Normokalcijemija 2.14 – 2. 53	59 (72.8 %)
Hiperkalcijemija <2.53	20 (24.7 %)

5.3. Renalna insuficijencija

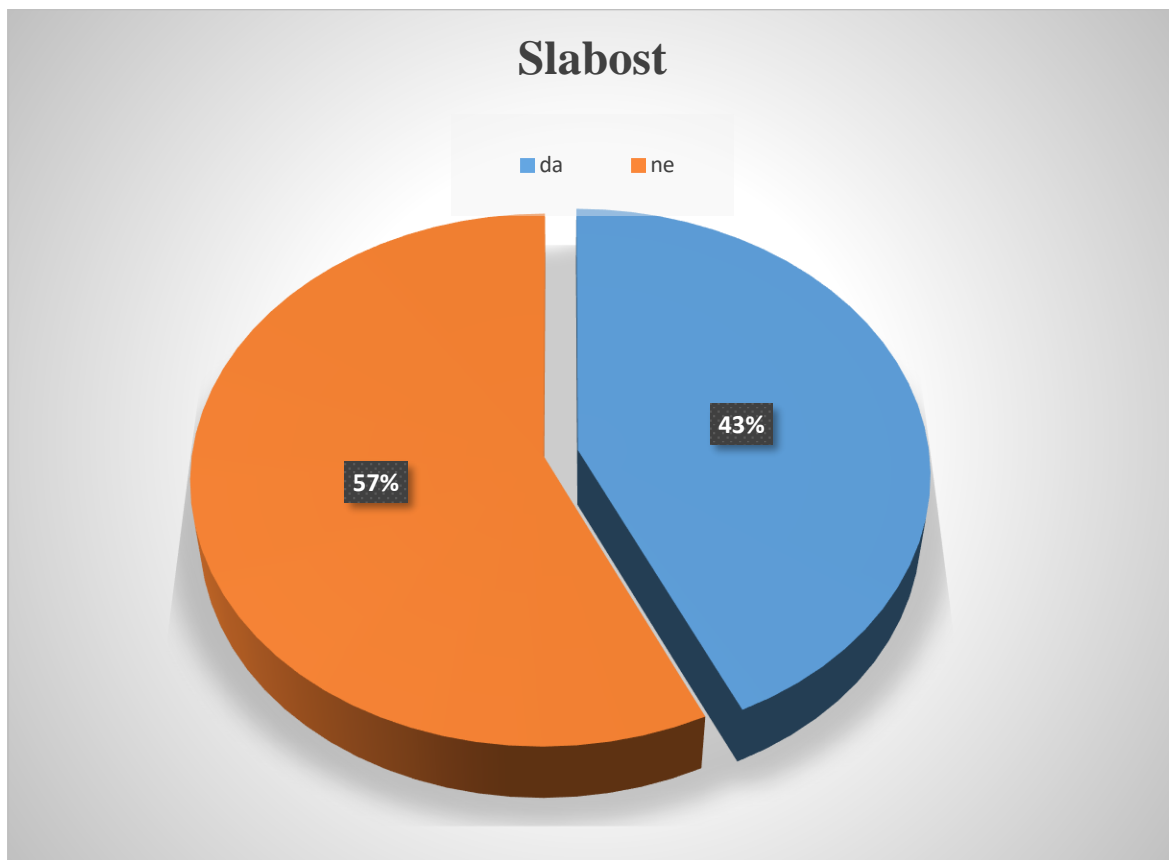
Renalnu insuficijenciju definiranu kao klirens kreatinin iznad 90 $\mu\text{mol/L}$ za žene te 104 $\mu\text{mol/L}$ za muškarce, u vrijeme postavljanja dijagnoze imalo je 27 pacijenata (33%).



Slika 2. Učestalost renalne insuficijencije u laboratorijskim nalazima pacijenata oboljelih od MM (vrijednosti su izražene u postocima)

5.4. Slabost

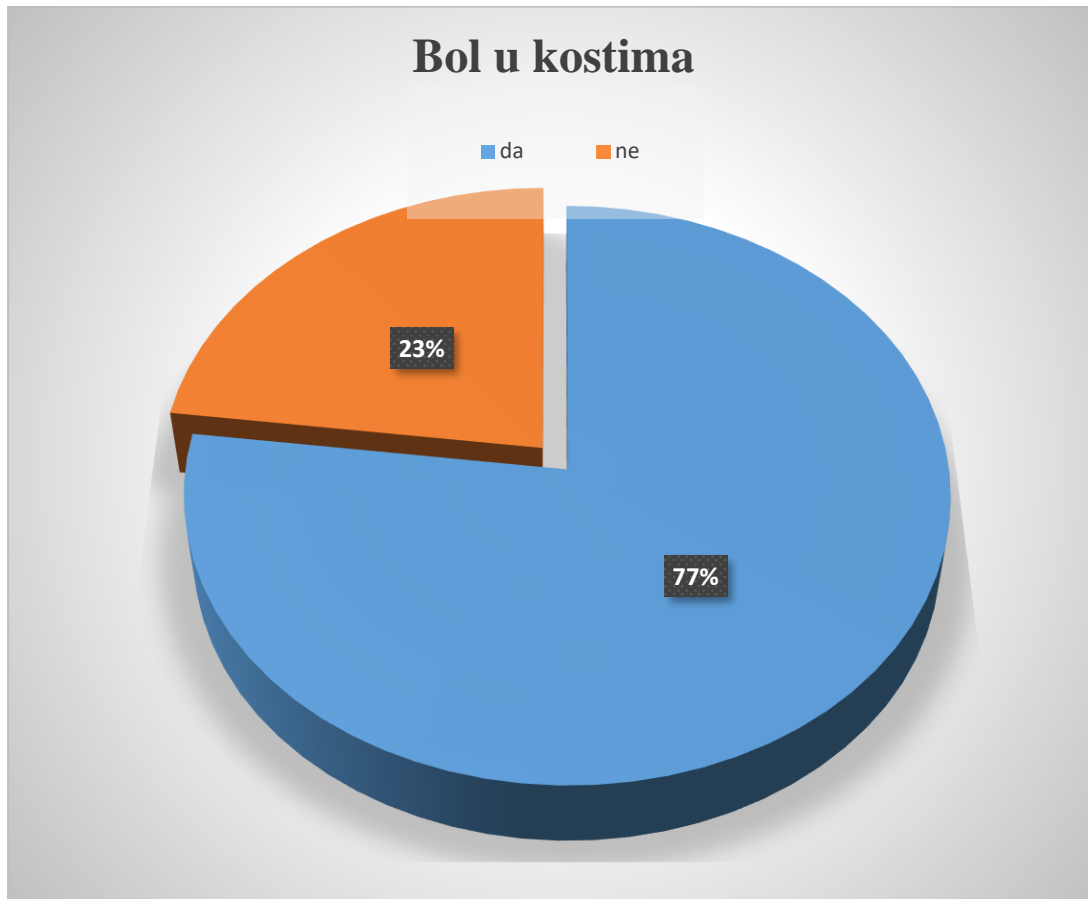
Od 81 pacijenta, njih 35 (43%) navodi subjektivni osjećaj slabosti u anamnezi.



Slika 3. Učestalost slabosti u anamnezi pacijenata oboljelih od MM (vrijednosti su izražene u postocima)

5.5. Pristutnost boli u kostima

Od 81 pacijenta, 62 (77%) navodi bol u kostima kao jedan od inicijalnih simptoma.



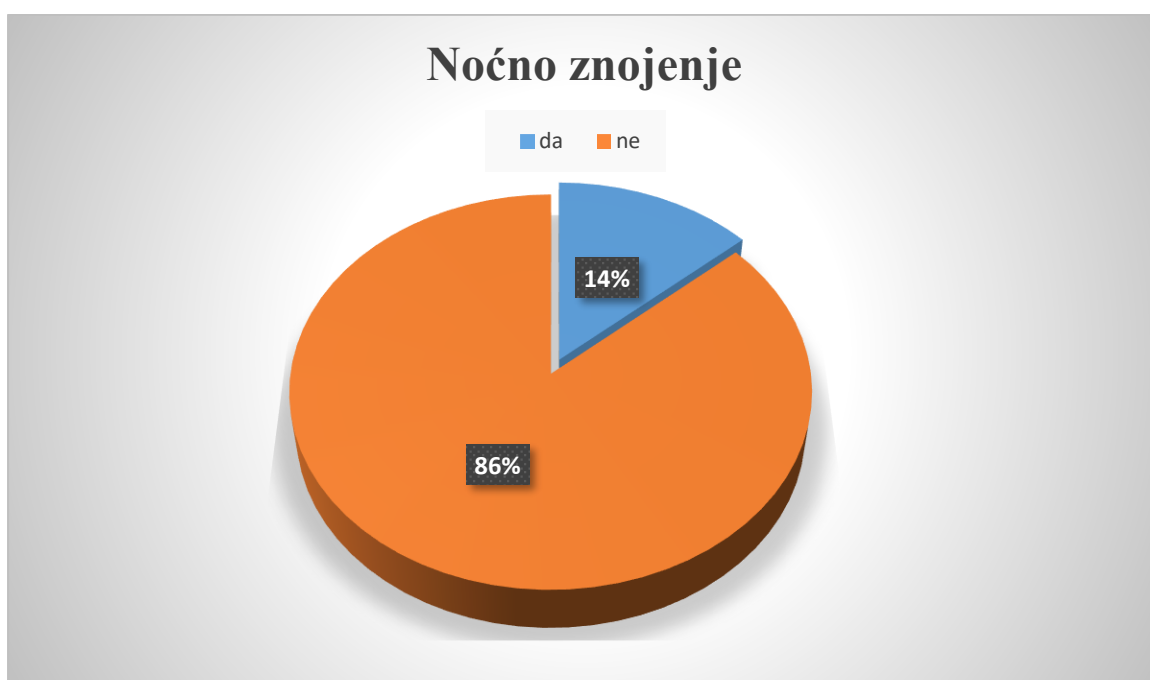
Slika 4. Učestalost boli u kostima u pacijenata oboljelih od MM (vrijednosti su izražene u postocima)

5.6. Mršavljenje

Gubitak težine kao jedan od “B” simptoma navodi 45 pacijenata (55%) prilikom postavljanja dijagnoze.

5.7. Noćno znojenje

Noćno znojenje kao jedan od “B” simptoma navodi 11 pacijenta (14%).



Slika 5. Učestalost noćnog znojenja u pacijenata oboljelih od MM (vrijednosti su izražene u postocima)

5.8. Febrilitet

Febrilitet kao jedan od “B” simptoma navodi 8 pacijenata, odnosno 9.9 %. U dva pacijenta (2.5%) navodi se febrilitet nejasne etiologije, dok je febrilitet kao posljedica infektivnog zbivanja pronađen u 6 pacijenata (7.4%): u dva pacijenta febrilitet kao

posljedica uroinfekta, u jedne pacijentice febrilitet kao posljedica respiratorne infekcije. U jedne pacijentice dokazana je pozitivna hemokultura na *S. pneumoniae*. U jednog pacijenta febrilitet se povezuje sa mastoiditisom. Jedna pacijentica navodi febrilitet koji se može povezati sa akutnim kolecistitisom.

5.9. Pušenje

U trenutku prve obrade zbog sumnje na MM 16 pacijenata, odnosno 20% konzumira nikotin, dok je 12 pacijenata, odnosno 15% nekada u životu pušilo. Ostalih 53 pacijenta odnosno 65% nikada u životu nije pušilo.

5.10. Prekomjerna tjelesna težina

Prekomjernu tjelesnu težinu tj. BMI iznad 25 kg/m^2 imalo je 26 pacijenata, odnosno 32 %.

6. RASPRAVA

Medijan dobi oboljevanja od MM u našoj skupini iznosi 67 godina što odgovara podacima iz literature gdje je (medijan) 65-69 godina. (6, 17) U ovoj studiji većina pacijenata (58%) je ženskog spola, što ne prati literaturne navode gdje se MM pojavljuje u većoj učestalosti u osoba muškog spola (6).

Učestalost hiperkalcemije u ovoj studiji iznosi 24% u inicijalnim laboratorijskim nalazima, što je uglavnom sukladno literaturnim navodima gdje se hiperkacemija navodi u učestalosti 9-30% (16,18, 19, 20). Li Bao i Yutong Wang sa Beijing Jishuitan bolnice proveli su retrospektivno istraživanje o učestalosti hiperkacemije u novodijagnosticiranih pacijenata oboljelih od MM (18). Uključeno je 357 ispitanika u razdoblju od 2013. do 2019. godine, te je zaključeno da je hiperkalcemija bila prisutna u 16.8% pacijenata.

G. Talamo i suradnici 2010. na „Penn State Hershey Cancer Institute“ proveli su retrospektivno istraživanje koje je obuhvatilo 170 pacijenta oboljelih od MM kako bi opisali kojim se simptomima prezentiraju pacijenti u inicijalnoj kliničkoj slici (19). Osim tipičnih „CRAB simptoma“, bilježili su i učestalost manje čestih tzv. „non-CRAB“ simptoma: neuropatija, ekstramedularna bolest, sindrom hiperviskoznosti, amiloidoza, hemoragija, koagulopatija, neobjašnjeni gubitak težine, febrilitet, primarna plazma stanična leukemija, infekcije, krioglobulinemija, sekundarni giht. Medijan dobi pacijenata u vrijeme postavljanja dijagnoze bio je 59 godina, 50.6% pacijenata je bilo muškog, a 49.4% ženskog spola. Ustanovljeno je da je 71% pacijenata imalo barem jedan CRAB simptom, 21% se prezentiralo nekim od „non-CRAB“ simptoma, a 6% je imalo non-CRAB i CRAB simptome. Hiperkalcemiju je u inicijalnoj kliničkoj slici imalo 9% pacijenata, renalnu insuficijenciju 17%. Anemija je bila prisutna u čak 58 % pacijenata. Lezije kosti su analizirane kroz 3 parametra: bol u leđima - prisutna u 30% pacijenata, bolne lezije kosti (osim kralježnice) – prisutna u 23% pacijenata i patološke frakture - prisutne u 9% pacijenata, što znači da 53% pacijenata navodi bol u kostima

kao simptom. Vrućica nepoznate etiologije FUO (od engl. fever of unknown origin) je bila prisutna u 1% pacijenata, a mršavljenje u 2% pacijenata. Infekcije, kao inicijalna prezentacija MM, su bile prisutne u 2 pacijenta (1%). Neobjašnjeni gubitak težine je bio prisutan u 2% oboljelih.

Slabost je temeljni simptom anemije, ali se obično javlja kod značajnijeg stupnja anemije (blaga anemija koja se utvrđuje laboratorijski obično nije udružena sa simptomima anemije).

Slabost se kao inicijalni simptom u ovoj studiji pojavljuje u 43% pacijenata, što odgovara ranije navedenoj literaturi (2003. godine su Kyle i Gertz sa Mayo klinike) gdje se „opća slabost“ koju pacijent subjektivno navodi javlja u 32% pacijenata (16). Studije koje su kao parametar gledale laboratorijske nalaze anemije, (a ne subjektivni pacijentov osjećaj slabosti) pokazuju nešto veću učestalost (58-73%), što je i očekivano budući da blaga anemija neće uzrokovati simptome. (16, 19, 20)

Renalna insuficijencija je u ovom istraživanju pri postavljanju dijagnoze bila prisutna u 27 pacijenata odnosno u 33%, što je sukladno literaturnim navodima gdje se renalna insuficijencija pojavljuje u rasponu između 17-55%. (14, 16, 19, 20)

U ovom istraživanju najučestaliji simptom koji pacijenti navode je bol u kostima, koju navodi čak 77% oboljelih, što je u zadovoljavajućoj korelaciji sa literaturnim navodima gdje se bol u kostima spominje sa učestalošću između 53-68%. (16,19, 20)

Na Mayo Clinic, Kyle R. A. je retrospektivno analizirao 869 pacijenata oboljelih od MM u razdoblju od 1960. do 1971. godine.(20) Zaključeno je da se 68% pacijenata navodi bol u kostima, anemija je prisutna u 62%, renalna insuficijencija u 55% i hiperkalcemija u 30% pacijenata. U tom istraživanju febrilitet kao posljedica MM se pojavljuje u manje od 1% pacijenata.

U drugoj studiji, također na Mayo Clinic, Mueller i suradnici analiziraju 5523 pacijenta oboljela od MM u razdoblju između 1975. i 2001. godine kako bi opisali koja je učestalost FUO uzrokovana MM (21). Ustanovljeno je da je u 9 pacijenata (0.02%) pacijenata vrućica nepoznate etiologije bila posljedica MM. Svih 9 pacijenta je imalo i noćno znojenje. Gledajući patogenezu MM, jedan od glavnih citokina koji je zaslužan za rast mijelomskih stanica je interleukin-6 (IL-6), koji je ujedno i pirogen. Također, interleukin 1β i tumor necrosis factor β , citokini odgovorni za patogenezu MM, isto djeluju kao pirogeni. Još uvijek nije jasno kako se pod utjecajem pirogenih citokina vrućica prezentira u tako malom broju pacijenata. Kao zaključak navode da vrućica nepoznate etiologije, iako rijetko, može biti prezentacija MM. (21)

Rezultati ovog istraživanja pokazuju da 9.9% pacijenta u incijalnoj kliničkoj slici ima febrilitet, od čega je 2.5% vrućica nepoznatog podrijetla (FUO). Učestalost FUO kao incijalne prezentacije MM, korelira sa spomenutim literaturnim navodima i zaključkom Mullera i suradnika s Mayo Klinike da FOU rijetko može biti inicijalna prezentacija MM. U ostalih 7.4% pacijenata vrućica je posljedica infektivnog stanja (u 5 pacijenata, te akutnog kolecistitisa u 1 pacijentice) što je nešto veća učestalost nego u navedenim literaturnim navodima, gdje se febrilitet kao posljedica infektivnih stanja kao inicijalna prezentacija MM navode sa učestalosti od približno 1%.

Noćno znojenje u našem radu navodi 14% pacijenata, to je više u odnosu na literaturne navode gdje se pojavljuje u učestalosti od 0.02% (21).

Mršavljenje kao nespecifičan simptom malignih bolesti je u ovoj studiji bilo prisutno u 55% pacijenata, što je znatno više nego u navedenoj literaturi gdje se mršavljenje navodi u učestalosti od 2% (G. Talamo i suradnici 2010. na „Penn State Hershey Cancer Institute“) i 24% (2003. godine su Kyle i Gertz sa Mayo klinike). Razlog diskrepancije može biti u tome

što za potrebe ovog rada nisu određivani parametri koliko je tjelesne težine izgubljeno u određenom vremenskom razdoblju, već se samo retrospektivno binarno isčitavano prisutstvo ili odsutstvo mršavljenja po subjektivnoj procjeni koju pacijent navodi u anamnezi. No, rezultati našeg istraživanja ukazuju da bi gubitak tjelesne težine, kao jedan od “B simptoma” mogao biti češće prisutan pri inicijalnoj prezentaciji bolesti nego li što se do sada mislilo, a uzrok samog mršavljenja moglo bi biti lučenje proupalnih citokina (prvenstveno IL-6) iz mikrookolišta tumora, ali i gubitak teka zbog trpljenja kronične boli.

Wallin i Larsson sa Karolinska Instituta 2010. provode meta-analizu 19 prospektivnih studija kojom je utvrđeno da postoji statistički povećana incidencija MM u osoba sa prekomjernom tjelesnom težinom i u pretilih osoba, u usporedbi sa osobama normalne tjelesne težine (22). Nadalje, utvrđeno je da se rizik od MM i smrtnost povećavaju za 12 - 21% za svaki porast BMI od 5 jedinica. Točan patogenetski uzrok koji povezuje prekomjernu tjelesnu težinu sa MM nije poznat. Pretpostavlja se da osobe povišenog BMI-a imaju povećane vrijednosti proinflammatornih citokina, kao što je IL-6 koji sudjeluje u patogenezi MM. Nadalje, kod pretilih pacijenata povećane su razine insulin-like growth factor 1 (IGF-1) koji stimulira proliferaciju stanica MM i inhibira apoptozu. (22) Rezultati našeg istraživanja donekle potvrđuju literaturne navode, budući da je u trećine pacijenata (32%) pri postavljanju dijagnoze zabilježen BMI iznad 25 kg/m².

Duhanski dim sadrži radioaktivne spojeve i benzen, za koje se zna da su leukemogeni. Štoviše, poznato je da pušenje povećava broj granulocita, monocita i limfocita te dovodi do oštećenja imunološkog sustava (23). Većina studija o povezanosti pušenja i MM daje negativne rezultate (23), iako u Švedskoj studiji iz 1987. godine Flodin U. i suradnici utvrđuju da bivši pušači imaju veći rizik za oboljevanje od MM, ali navode da ne postoji konkretno objašnjenje zbog čega, te da je nalaz njihove studije mogao biti slučajan.(24) Mills P.K. i suradnici, također pronalaze vezu između pušenja i rizika od MM. (25) Adami J. i suradnici jednom od

najopsežnijih studija koja se bavi ovim pitanjem od 334,957 ispitanika u razdoblju od 1971. do 1991. godine istražuju povezanost pušenja i hematoloških neoplazmi (uključujući MM). (23) Tom studijom utvrđeno je da ne postoji povezanost MM i konzumacije duhana. Rezultati našeg istraživanja pokazuju dobru korelaciju s podacima dobivenim ovom studijom, gdje smo ustanovili da većina pacijenata (65%) nije nikada u životu imala naviku konzumacije duhana.

7. ZAKLJUČCI

Pacijenti liječeni od MM na Zavodu za hematologiju Kliničkog bolničkog centra u Rijeci u razdoblju od 2011. i 2020. godine pokazuju istu dobnu raspodjelu kao literaturni podaci (medijan dobi u našoj grupi iznosi 67 godina). Raspodjela po spolu ne odgovara literaturnim navodima, obzirom da su u našoj grupi češće oboljevale žene. Učestalost tipičnih simptoma: hiperkacemije, renalne insuficijencije, opće slabosti, boli u kosti, kao inicijalnih simptoma MM pokazuje učestalost sukladnu literaturi. Analizirajući učestalost „B“ simptoma zaključeno je: da se febrilitet kao posljedica infekcija javlja u većoj učestalosti nego u literaturi, dok se febrilitet kao „vrućica nepoznatog podrijetla“ javlja u učestalosti sukladno literaturnim navodima. Noćno znojenje i mršavljenje se kao inicijalni simptomi u našoj studiji javljaju u znatno većoj učestalosti nego što to navode literaturni navodi. Nadalje, većina pacijenata obuhvaćena ovom studijom nikada u životu nije pušila, što korelira sa rezultatima većine istraživanja. Prekomjerna tjelesna težina je bila prisutna u trećine ispitanika, što donekle odgovara literaturnim navodima koji govore kako osobe povišenog BMI-a imaju veći rizik od oboljevanja od MM.

8. SAŽETAK

UVOD: Multipli mijelom (MM) je maligna hematološka neoplazma koju karakterizira monoklonalno nakupljanje plazma stanica.

MATERIJALI I METODE: Deskriptivno su statistički analizirani različiti simptomi prisutni u inicijalnoj kliničkoj slici 81 pacijenta oboljelog od MM. Promatrani simptomi bili su: bol u kostima, renalna insuficijencija, slabost, mršavljenje, noćno znojenje, febrilitet, a određena je i učestalost hiperkalcemije. Analizirani su i osnovni demografski podaci dob i spol pacijenta u trenutku postavljanja dijagnoze. Također, određena je i učestalost određenih životnih navika: pušenja i povećane tjelesne težine.

REZULTATI: Od 81 ispitanika 34 (42%) ih je bilo muškog spola, dok je 47 ispitanika bilo ženskog spola (58%). Medijan dobi pacijenata u trenutku postavljanja dijagnoze bio je 67 godina. Učestalost tipičnih simptoma u inicijalnoj kliničkoj slici iznosi: hiperkalcemija 24.7% (20 pacijenta), slabost 43% (35 pacijenta), bol u kostima 77% (62 pacijenta), renalna insuficijencija (33%). Učestalost „B“ simptoma iznosi: mršavljenje 55% (45 pacijenata), noćno znojenje 14% (11 pacijenata), febrilitet kao „vrućica nepoznatog podrijetla“ 2.5% (2 pacijenta), febrilitet kao posljedica infekcija 7.4% (6 pacijenata). Pušenje: 65% pacijenata nikada u životu nije konzumiralo duhan. Prekomjernu tjelesnu težinu (BMI iznad 25 kg/m²) imalo je 32% (26 pacijenata).

RASPRAVA: Dobiveni deskriptivni rezultati uglavnom odgovaraju podacima iz svjetske literature, osim noćnog znojenja, mršavljenja i febriliteta kao posljedica infekcije koji se u ovoj studiji pojavljuju u većoj učestalosti nego što je navedeno u literaturi.

KLJUČNE RIJEČI: multipli mijelom, „B“ simptomi, hiperkalcemija, pušenje, prekomjerna tjelesna težina

9. SUMMARY

INTRODUCTION: Multiple myeloma (MM) is a malignant hematological neoplasm characterized by monoclonal accumulation of plasma cells.

MATERIALS AND METHODS: Various symptoms present in the initial clinical picture of 81 patients with MM were statistically analyzed descriptively. The observed symptoms were: bone pain, renal insufficiency, weakness, weight loss, night sweats, fever, and the frequency of hypercalcemia was determined. Basic demographic data of the patient's age and sex at the time of diagnosis were also analyzed. Also, the frequency of certain life habits was determined: smoking and increased body weight.

RESULTS: Out of 81 patients, 34 (42%) were male, while 47 were female (58%). The median age of patients at the time of diagnosis was 67 years. The frequency of typical symptoms in the initial clinical picture is: hypercalcemia 24.7% (20 patients), weakness 43% (35 patients), bone pain 77% (62 patients), renal insufficiency (33%) . The frequency of "B" symptoms is: weight loss 55% (45 patients), night sweats 14% (11 patients), fever as "fever of unknown origin" 2.5% (2 patients), fever as a result of infection 7.4% (6 patients). Smoking: 65% of patients have never consumed tobacco in their lives. 32% (26 patients) were overweight (BMI above 25 kg /m²).

DISCUSSION: The descriptive results obtained generally correspond to data from the world literature, except for night sweats, weight loss and fever as a result of infection, which occur in this study at a higher frequency than reported in the literature.

KEY WORDS: multiple myeloma, "B" symptoms, hypercalcemia, smoking, obesity

10. LITERATURA

1. Dragan Jevremovic. Multiple myeloma: Pathobiology. U: UpToDate, Rajkumar SV ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2022 [citirano 25.4. 2022.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com>
2. Padala SA, Barsouk A, Barsouk A, Rawla P, Vakiti A, Kolhe R, et al. Epidemiology, staging, and management of multiple myeloma. Med Sci (Basel) [Internet]. 2021 [citirano 15.5. 2022.];9(1):3. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.3390/medsci9010003>
3. Jacob P Laubach. Multiple myeloma: Clinical features, laboratory manifestations, and diagnosis. U: UpToDate, Rajkumar SV ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2022 [citirano 25.4. 2022.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com>
4. Sambol K, Cikač T. Dijagnostički i terapijski pristup bolesniku s multiplim mijelomom - prikaz bolesnika. Medica Jadertina [Internet]. 2018 [citirano 20.05.2022.];48(4):257-267. Dostupno na: <https://hrcaj.srce.hr/208270>
5. S Vincent Rajkumar. Smoldering multiple myeloma. U: UpToDate, Kyle RA ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2022 [citirano 1.5. 2022.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com>
6. Medical Masterclass contributors, Firth J. Haematology: multiple myeloma. Clin Med [Internet]. 2019 [citirano 16.5. 2022.];19(1):58–60. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30651246/>
7. The International Agency for Research on Cancer (IARC). Global Cancer Observatory [Internet]. Iarc.fr. [ažurirano 12.mj. 2020; citirano 16.5. 2022.]. Dostupno na: <https://gco.iarc.fr/>
8. Padala SA, Barsouk A, Barsouk A, Rawla P, Vakiti A, Kolhe R, et al. Epidemiology, staging, and management of multiple myeloma. Med Sci (Basel) [Internet]. 2021 [citirano 1. 6. 2022.];9(1):3. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.3390/medsci9010003>

9. International staging system (ISS) and revised ISS (R-ISS) [Internet]. International Myeloma Foundation. [citirano 20.5. 2022]. Dostupno na: <https://www.myeloma.org/international-staging-system-iss-revised-iss-r-iss>
10. Hadžisejdić I, Babarović E, Livajić M, Budisavljević I, Valković T, Jonjić N. Expression of cyclin D1 in bone marrow of multiple myeloma patients before and after bortezomib treatment. Medicina Fluminensis [Internet]. 2016 [citirano 17. 5. 2022.];52(3). Dostupno na: https://doi.org/10.21860/52;3_400
11. Dijagnostičko terapijske smjernice – KROHEM [Internet]. Krohem.hr. [ažurirano 11.mj. 2021.; citirano 8. 5. 2022.]. Dostupno na: <https://www.krohem.hr/dijagnosticko-terapijske-smjernice/>
12. Jacob P Laubach. Multiple myeloma: Staging and prognostic studies. U: UpToDate, Rajkumar SV ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2022 [citirano 28. 4. 2022.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com>
13. Batinić J. Otkrivanje rezidualne bolesti u bolesnika s multiplim mijelomom [dissertation]. Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu: 2015.
14. Nelson Leung, Gerald B Appel, Frank Bridoux. Kidney disease in multiple myeloma and other monoclonal gammopathies: Etiology and evaluation. U: UpToDate, Richard J Glassock,, Vincent Rajkumar ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2020 [citirano 28. 4. 2022.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com>
15. Nucci M, Anaissie E. Infections in patients with multiple myeloma. U: UpToDate, Eric Bow ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2022 [citirano 1.5. 2022.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com>
16. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. Mayo Clin Proc [Internet]. 2003 [citirano 18.5. 2022.];78(1):21–33. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12528874/>

17. Röllig C, Knop S, Bornhäuser M. Multiple myeloma. Lancet [Internet]. 2015 [citirano 1.6.2022.];30;385(9983):2197-2208. Dostupno na: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(14\)60493-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(14)60493-1/fulltext)
18. Bao L, Wang Y, Lu M, Chu B, Shi L, Gao S, et al. Hypercalcemia caused by humoral effects and bone damage indicate poor outcomes in newly diagnosed multiple myeloma patients. Cancer Med [Internet]. 2020 [citirano 5.6.2022.];9(23):8962–9. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33145966/>
19. Talamo G, Farooq U, Zangari M, Liao J, Dolloff NG, Loughran TP Jr, et al. Beyond the CRAB symptoms: a study of presenting clinical manifestations of multiple myeloma. Clin Lymphoma Myeloma Leuk [Internet]. 2010 [citirano 20.5. 2022];10(6):464–8. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21156463/>
20. Kyle RA. Multiple myeloma: review of 869 cases. Mayo Clin Proc [Internet]. 1975 [citirano 25. 5. 2022.];50(1):29–40. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1110582/>
21. Mueller PS, Terrell CL, Gertz MA. Fever of unknown origin caused by multiple myeloma: A report of 9 cases. Arch Intern Med [Internet]. 2002 [citirano 20.5. 2022.];162(11):1305. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12038950/>
22. Wallin A, Larsson SC. Body mass index and risk of multiple myeloma: a meta-analysis of prospective studies. Eur J Cancer [Internet]. 2011 [citirano 17.5.2022.];47(11):1606–15. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21354783/>
23. Adami J, Nyrén O, Bergström R, Ekblom A, Engholm G, Englund A, et al. Smoking and the risk of leukemia, lymphoma, and multiple myeloma (Sweden). Cancer Causes Control [Internet]. 1998 [citirano 17.5.2022.];9(1):49–56. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9486463/>

24. Flodin U, Fredriksson M, Persson B. Multiple myeloma and engine exhausts, fresh wood, and creosote: a case-referent study. *Am J Ind Med* [Internet]. 1987 [citirano 8.6. 2022];12(5):519–29. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2446496/>
25. Mills PK, Newell GR, Beeson WL, Fraser GE, Phillips RL. History of cigarette smoking and risk of leukemia and myeloma: results from the Adventist health study. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 1990 [citirano 28. 5. 2022.];82(23):1832–6. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2250299/>

11. ŽIVOTOPIS

Mila Stazić rođena je 28. 11. 1997. u Rijeci. Završila je Osnovnu školu Hreljin, a zatim Prvu riječku hrvatsku gimnaziju, opći smjer. Po završetku srednje škole, upisala je Integrirani preddiplomski i diplomski studij Medicine pri Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci u akademskoj godini 2016./2017.

Tijekom studija, sudjeluje u znanstveno-istraživačkoj razmjeni na Sveučilištu Beira Interior u Portugalu, gdje provodi 4 tjedna. Također, sudjeluje u Erasmus+ programu Blended Intensive Programs-Diagnostics in gynaecology.

Nadalje, sudjelovala je kao aktivni sudionik na Kongresu hitne medicini, Kongresu o debljini i Školi intervencijske radiologije.

Dvije akademske godine obavlja dužnost demonstratora na Katedri za internu medicinu iz kolegija „Klinička propedeutika“.