

## Dijagnostički i terapijski pristup bolesniku s multiplim mijelomom – prikaz bolesnika

*Diagnostic and therapeutic approaches to multiple myeloma patients – case report*

Kristina Sambol, Tatjana Cikač\*

---

### Sažetak

Multipli mijelom je zloćudno bujanje plazma stanica koje stvaraju abnormalni imunoglobulin, zbog čega dolazi do monoklonske gamopatije, a karakterizira ju prisutnost M proteina u serumu i urinu. Elektroforeza serumskih proteina je jednostavan dijagnostički test koji se koristi za dokazivanje i kvantifikaciju monoklonske gamopatije, te ga je potrebno učiniti kao preliminarni test kod sumnje na multipli mijelom. U radu su kroz prikaz bolesnika ilustrirana ključna pitanja u skrbi o bolesnicima oboljelima od multiplog mijeloma, a opisana je relevantna patofiziologija, klinička slika, dijagnostički postupci, te liječenje oboljelih.

**Ključne riječi:** multipli mijelom, dijagnoza, elektroforeza serumskih proteina

---

### Summary

Multiple myeloma is a neoplasm characterized by excessive proliferation of the plasma cells, secreting abnormal immunoglobulin causing monoclonal gammopathy and it is characterised by the presence of M protein in serum and urine. Electrophoresis of serum protein is an easy laboratory test which can be used for detection and quantification of monoclonal gammopathy and should be used as a preliminary test for detecting multiple myeloma. In this paper we described key issues in the care of patients with multiple myeloma. Using the case report, we showed the pathophysiology, clinical picture, diagnostic procedures and treatment of patients with multiple myeloma.

**Keywords:** multiple myeloma, diagnosis, serum protein electrophoresis

*Med Jad 2018;48(4):257-267*

### Uvod

Multipli mijelom (plazmocitom) je progresivna zloćudna hematološka bolest. Karakteriziran je infiltracijom koštane srži malignim plazma stanicama koje luče monoklonske imunoglobuline (IgG, IgA, slobodne lake lance) u serumu ili urinu.<sup>1</sup> Klinička slika može biti asimptomatska pa sve do pojave anemije, povećane sklonosti infekcijama zbog smanjenog stvaranja normalnih imunoglobulina, promjena na kostima u vidu osteolize ili osteopenije, što može dovesti do patoloških fraktura. Liječenje bolesnika s multiplim mijelomom kompleksno je i sveobuhvatno jer uključuje suzbijanje rasta samih tumorskih stanica,

te potporne mjere za suzbijanje komplikacija. Do 2014. godine u registar oboljelih od multiplog mijeloma u Hrvatskoj upisano je 1141 bolesnika, od čega 452 muškaraca i 564 žena.<sup>2</sup> Tijekom 2014. godine zabilježeno je 244 novih slučajeva oboljelih od multiplog mijeloma.<sup>2</sup> Najveći broj oboljelih bio je u dobnoj skupini od 50 – 70 godina.<sup>2</sup> Prema podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo njegova učestalost u Hrvatskoj iznosi 4,2 na 100.000 stanovnika godišnje.<sup>3</sup> Prije postavljanja dijagnoze MM, većina bolesnika prezentira se nespecifičnim simptomima i znakovima bolesti. Ključni korak LOM je identificirati bolesnike sa simptomima koji ukazuju na MM, pravovremeno provesti potrebne

---

\* Ordinacija obiteljske medicine, Dom zdravlja Varaždinske županije (Kristina Sambol, dr. med.); Specijalistička ordinacija obiteljske medicine prim. Tatjana Cikač, dr. med., spec. obiteljske medicine, Varaždin (prim. Tatjana Cikač, dr. med.)

Adresa za dopisivanje / Correspondence address: E-mail adresa: kristina.sambol@gmail.com

Primljeno/Received 2018-01-24; Ispravljeno/Revised 2018-03-16; Prihvaćeno/Accepted 2018-04-06

dijagnostičke postupke i pružiti podršku bolesniku u toj kroničnoj bolesti. Kao jedan od dijagnostičkih postupaka dostupnih na primarnoj razini zdravstvene zaštite za postavljanje dijagnoze multiplog mijeloma, koristi se elektroforeza serumskih proteina. Elektroforeza je proces u kojem otopljena tvar ili čestica efektivnog naboja Q putuje u viskoznom puferu pod djelovanjem električnog polja prema jednoj od elektroda, ovisno o prirodi njezinoga naboja.<sup>4</sup> Služi za prepoznavanje prisutnosti abnormalnih proteina, deficita normalnih proteina, te njihovo kvalitativno određivanje u krvi i ostalim tjelesnim tekućinama. Elektroforetskom tehnikom serumski proteini razdvajaju se u pet glavnih frakcija: albumini, alfa 1, alfa 2, beta i gama.<sup>4</sup> U nekim slučajevima beta frakcija može se dalje razdvojiti na beta 1 i beta 2. Imuno-elektroforeza služi za određivanje vrste antitijela (imunoglobulina). Albumini čine 2/3 serumskih proteina i fiziološki se svakodnevno stvaraju u jetri, a ostatak su globulini.<sup>4</sup> Prilikom interpretacije elektroforeze serumskih proteina (ELF), najviše se fokusiramo na kvantitetu gama frakcije i njezinih podskupina.

### Prikaz bolesnika

Muškarac u dobi od 70 godina, umirovljenik, živi sa suprugom u obiteljskoj kući. Do sada nije teže bolovao. U stalnoj terapiji uzimao je tamsulozin i finasterid zbog hiperplazije prostate, te lacidipin zbog arterijske hipertenzije. Obiteljska anamneza nije bila opterećujuća. Početkom ožujka 2015. godine došao je u ambulantu zbog bolova u donjem dijelu trbuha, urgentnog mokrenja i povišene tjelesne temperature. Učinjen je pregled urina, te se nađe u sedimentu 3-5 eritrocita, 20-25 leukocita, priličan broj bakterija i pozitivni nitriti. Digitorektalnim pregledom nađe se povećana i bolna prostata. Na temelju simptoma i znakova bolesti postavi se dijagnoza akutnog prostatitisa, te se u terapiju uvede ciprofloksacin u dozi od 2x500 mg. Bolesnik se uputi i na rutinsko vađenje krvi kojim se pronađu snižene vrijednosti eritrocita, hemoglobina, hematokrita (E 4,02, Hb 134, Htc 0,389), SE 102, limfociti  $10,3 \times 10^9/L$ , leukociti 7,0, segmentirani 84,0, trombociti 134, GGT 181 i kreatinin 52. Ostali parametri bili su uredni. Bolesnik se subjektivno dobro osjećao, nije se žalio na pojačani umor, noćno znojenje niti bolove u kostima. Naveo je da u posljednje vrijeme ima opstipacije, dok su ostale tjelesne funkcije i navike bile uredne. Zbog konstipacije i suspektne novotvorevine kolona učinjeni su tumorski markeri Ca 19-9 i CEA koji su bili uredni, kolonoskopija kojom se pokaže uredan nalaz sluznice uz divertikle na svim etažama i elektroforeza serumskih proteina (ELF). Njome se nađu vrijednosti

ukupnih proteina 70 g/L, alfa 1 2,4 g/L, alfa 2 8 g/L, beta 6,7 g/L, gamaglobulini 11,3 g/L uz napomenu M-proteini u području gama globulina. Vrijednosti specifičnih proteina su iznosile: IgG 14,7 g/L, IgA 0,25 g/L i IgM 0,12 g/L. Zbog abnormalnog hematološkog nalaza upućen je na pregled specijaliste hematologa koji postavlja sumnju na sekundarnu benignu monoklonsku gamapatiju. Preporučeno je učiniti imunofiksaciju seruma i urina, 24-h proteinuriju, SE, Ca u serumu i citološku punkciju koštane srži. Na kontrolnom pregledu hematologa u travnju žali se na slabost i umor. Citološki nalaz punktata koštane srži pokaže normocelularnu koštanu srž s umnoženim plazma stanicama 20%, većina njih je atipična, a imunofiksacija seruma i urina ukazuje na prisustvo monoklonskih vezanih i slobodnih lakih lanaca kappa tipa. Učinjenom obradom potvrdi se multipli mijelom. Učini se i rendgen kralježnice, kukova i zdjelice, te kraniogram kojim se isključe osteolitičke promjene skeleta. Krajem svibnja započne s prvim ciklusom kemoterapije po protokolu VAD (vinkristin, adriamicin, deksametazon), a u sklopu nje i pulsevima kortikosteroida. Zbog gastroprotekcije uvede se pantoprazol u dozi od 40 mg jednom dnevno. Nakon prvog ciklusa kemoterapije koji je bolesnik dobro podnio javi se mukozitis usne šupljine, zbog čega se u terapiju uvede flukonazol od 100 mg jednom dnevno, uz lokalni tretman sluznice usne šupljine. Prva tri ciklusa kemoterapije bolesnik je dobro podnio, nije bio febrilan i subjektivno se dobro osjećao. Nakon treće aplikacije kemoterapije po protokolu VAD, planirala se reevaluacija terapijskog odgovora s nalazima SE, KKS, kreatinina, elektrolita, Ca, ELF, imuno-elektroforeze, 24-satne proteinurije i citološkom analizom punktata koštane srži, radi odluke o daljnjem liječenju. Prije aplikacije četvrtog ciklusa kemoterapije bolesnik je postao subfebrilan, osjećao se slabo, znojio se i pokašljavao. Laboratorijska analiza krvi pokazala je porast upalnih parametara, L  $11,1 \times 10^9/L$ , CRP 109,5 mg/L, a sumacijska snimka torakalnih organa pokazala je urednu prozračnost plućnog parenhima, bez prisutnosti upalnog infiltrata. Uvedena je peroralna terapija amoksicilin/klavulonksa kiselina u dozi od 1 g dva puta dnevno i ciprofloksacin u dozi od 500 mg dva puta dnevno u trajanju od 7 dana. Po završenoj terapiji došlo je do pada upalnih parametara, L  $7,2 \times 10^9/L$  i CRP 3,2 mg/L, te je u srpnju proveden četvrti ciklus kemoterapije. Nakon učinjene obrade u rujnu je učinjena reevaluacija bolesti. Nakon četiri ciklusa kemoterapije po VAD protokolu došlo je do stabilizacije bolesti, bez progresije. Imunofiksacijom proteina u serumu nisu nađeni monoklonski slobodni laki lanci imunoglobulina, dok su imunofiksacijom proteina u urinu nađeni monoklonski slobodni laki

lanci imunoglobulina kappa tipa. Citološka punkcija koštane srži pokazala je hipercelularnu koštanu srž s umnoženim atipičnim plazma stanicama (21%). Temeljem nalaza nije se indiciralo daljnje kemoterapijsko liječenje do progresije bolesti. Hematološka kontrola bila je indicirana za tri mjeseca. Bolesnik se ubrzo počeo žaliti na osjećaj slabosti, oticanje nogu i bolove u zglobovima. Unatoč primijenjenoj terapiji bolest je progredirala.

### Rasprava

Multipli mijelom (MM) čini 8% svih karcinoma krvotvornih stanica.<sup>3</sup> Godišnja incidencija je 4 na 100.000 stanovnika što čini 1% svih malignih bolesti.<sup>3</sup> Vrhunac učestalosti je između 60. i 70. godine života. Gotovo u svim slučajevima MM prethodi monoklonska gamopatija neodređenog značaja (MGUS) – asimptomatsko stanje s koncentracijom M proteina od < 3g/dL i < 10% plazma stanica u koštanoj srži.<sup>5</sup> Asimptomatski multipli mijeloma (SMM) definira se prisutnošću  $\geq 3$  g/dL ili  $\geq 10$  % plazma stanica u koštanoj srži u odsutnosti simptoma ili oštećenja tkiva/organa zbog monoklonske gamopatije.<sup>5</sup> Razlog nastanka MM još uvijek nije poznat. Na njegov nastanak utječu mnogobrojni čimbenici, uključujući genetsku predispoziciju, čimbenike iz okoliša, MGUS, izloženost zračenju, kronična upala i infekcija. MM karakterizira maligna proliferacija više od 10% plazma stanica u koštanoj srži. Plazma stanice koje nastaju od B limfocita stvaraju imunoglobuline koji brane organizam od stranih tvari. Svaka plazma stanica stvara samo jednu vrstu imunoglobulina. Zloćudne plazma stanice u jednog bolesnika su sve iste, jer su potekle od samo jedne stanice u kojoj se dogodila genska promjena. Zbog toga se stvaraju velike količine istog imunoglobulina koji nazivamo monoklonskim (M) proteinom. Kada se učini elektroforeza proteina u serumu ili pak urina, taj M protein vidi se kao uski šiljak.

MM se prezentira boli u kostima, patološkim frakturama, općom slabošću, anemijom, učestalijim infekcijama, hiperkalcemijom ili bubrežnim zatajenjem.<sup>6</sup> Često se otkriva prilikom rutinskog vađenja krvi zbog drugih razloga ili traženja uzroka ranije navedenih simptoma i znakova. Inicijalni laboratorijski testovi ukazuju na anemiju, povišene vrijednosti kalcija, bubrežno zatajenje i ponekad povišene vrijednosti proteina.<sup>7</sup> Prilikom sumnje na MM potrebno je učiniti niz pretraga koje služe da bi se potvrdila sama dijagnoza, ali i procijenila uznapredovalost i proširenost bolesti, što utječe na izbor liječenja.<sup>8</sup> Prema smjernicama, potrebno je učiniti kvantifikaciju M proteina u serumu i urinu, količinu slobodnih lakih lanaca u serumu, biopsiju

koštane srži, beta 2 makroglobuline, LDH, fluorescentnu in situ hibridizaciju, rendgen (rtg) cijeloga skeleta i magnetsku rezonancu (MR) aksijalnog skeleta.<sup>6</sup> Kompletna krvna slika (KKS) ukazuje na anemiju, trombocitopeniju i leukopeniju.<sup>9</sup> Zbog svega navedenog bolesnici se mogu žaliti na mučninu, skloniju su infekcijama i pojavi spontanah subkutanih hematoma.<sup>7</sup> Hiperkalcemija se javlja u 15% bolesnika s MM, te je povezana s gubitkom apetita, mučninom, povraćanjem, općom slabosti i poliurijom.<sup>7</sup> U 20% bolesnika s MM dolazi do pogoršanja bubrežne funkcije i porasta vrijednosti serumskog kreatinina. Prilikom postavljanja dijagnoze potrebno je učiniti i elektroforezu serumskih proteina, naročito kod bolesnika s anemijom, bolovima u kostima i neobjašnjenom neuropatijom.<sup>10</sup> Ovim testom detektiraju se M proteini koji determiniraju proširenost bolesti.<sup>9</sup> Kod osoba s klinički suspektnim MM, a bez prisutnosti M proteina, dijagnoza bolesti se može postaviti određivanjem slobodnih lakih lanaca u serumu čija je senzitivnost 97%.<sup>8</sup> Navedeni test koristan je i za praćenje progresije bolesti i odgovora na liječenje.<sup>10</sup> Elektroforeza serumskih proteina (ELF) služi za određivanje vrste prisutnih proteina, a imunoelektroforeza (IELF) za određivanje njihovih subtipova (npr. IgA lambda).<sup>11</sup> Iako su tipovi MM morfološki slični, na molekularnoj i genetskoj razini ipak se razlikuje nekoliko podtipova. Od bitne važnosti su aspiracija i biopsija koštane srži, koje se evaluiraju morfološki, imunohistokemijski i imunofenotipizacijom (protočnom citometrijom), čime se dokazuje prisutnost aberantnih, monoklonskih plazma stanica. Veliko prognostičko značenje imaju citogenetske analize, uključujući klasičnu analizu metafaznog kariograma, te molekularnu tehniku fluorescentne *in situ* hibridizacije (FISH).<sup>11</sup> Preporučuje se ispitivanje najznačajnijih kromosomskih abnormalnosti koje imaju prognostičko značenje, a to su amplifikacija kromosoma 1, 17p13 delecija, te translokacije t(4;14) i t(14;16).<sup>11</sup> Nekoliko studija potvrdilo je da bolesnici s translokacijom t(4;14), t(14;16) i t(14;20) imaju lošiju prognozu bolesti.<sup>9</sup> Stratifikacija bolesnika u rizične skupine prema kromosomskim markerima korisna je za odabir terapije i prognozu same bolesti. Obzirom na veliko značenje citogenetskih promjena u prognozi MM, ovi nalazi su, uz indeks obilježavanja plazma stanica, te profiliranje ekspresije gena, temelj za novu prognostičku klasifikaciju, tzv. m-SMART klasifikaciju MM.<sup>12</sup>

Preporučuje se učiniti rtg svih kostiju, a naročito lubanje (vrlo česte lezije na kostima), dugih kostiju (patološke frakture) i kralježnice.<sup>8</sup> Novije dijagnostičke metode otkrivaju promjene na skeletu i/ili infiltraciju koštane srži mijelomom i kada je

rendgenski nalaz kostiju normalan. MRI je naročito korisna metoda za otkrivanje infiltracije koštane srži tumorom i otkrivanje manjih fokalnih lezija, što je uključeno i u kriterije za dijagnozu simptomatskog mijeloma, te za procjenu paraspinalnog i epiduralnog zahvaćanja bolešću.<sup>13</sup> Zbog toga se preporučuje u svih bolesnika s asimptomatskim (šuljajućim) MM pri postavljanju dijagnoze učiniti MRI cijeloga tijela. PET-CT ima važnu ulogu u postavljanju dijagnoze i praćenju odgovora na liječenje, naročito kod bolesnika s recidivom MM.<sup>11</sup> Prema posljednjim smjernicama IMWG (eng. International Myeloma Working Group) za dijagnozu aktivnog (simptomatskog) oblika MM potrebna je prisutnost jedne ili više osteolitičkih lezija kostiju (veličine > 5 mm) vidljivih na CT-u ili PET-CT-u. Smjernice također preporučuju da se MR ili PET-CT cijeloga tijela i kraljezničke moždine učini kod svih bolesnika sa asimptomatskim MM, kako bi se isključila zahvaćenost koštane srži i kostiju.<sup>11</sup> CT-om se, u usporedbi sa rtg-om cijeloga tijela, detektira veći broj osteolitičkih lezija.<sup>11</sup> MR je korisna za dokazivanje promjena u području torakalne i lumbalne kralježnice, te kompresije kraljezničke moždine. Studije koje su uspoređivale upotrebu MR i PET-CT za procjenu aktivnosti bolesti kod osoba sa MM pokazale su da iako MR ima veću senzitivnost u odnosu na PET-CT, kada se ove dvije dijagnostičke metode koriste zajedno njihova specifičnost i pozitivna prediktivna vrijednost je 100%.<sup>14</sup> Unatoč tome PET-CT još nije uvršten u standardnu dijagnostičku obradu bolesnika s MM.<sup>14</sup>

IMWG, NCCN (eng. National Comprehensive Cancer Network) i ESMO (eng. European Society for Medical Oncology) izdali su slične preporuke za uobičajenu obradu bolesnika kod kojih se sumnja da boluju od MM. Preporuke za postavljanje dijagnoze prema IMWG-u uključuju: kompletnu i diferencijalnu krvnu sliku, broj trombocita, kreatinin, elektrolite, omjer kreatinina i uree, kalcij, LDH i beta 2-mikroglobulin u serumu, elektroforezu i imunoelektroforezu serumskih proteina i proteina u urinu, imunofiksaciju serumskih proteina, 24-h proteinuriju, određivanje slobodnih lakih lanaca u serumu, procjenu koštanih lezija, citogenetsku i imunohistokemijsku analizu stanica koštane srži, FISH metodu za dokazivanje del 13, del 17p13, t(4;14), t(11;14), t(14;16), 1q21 amplifikacije.<sup>15</sup> Preporuke za postavljanje dijagnoze prema ESMO su: detekcija M proteina u serumu i/ili urinu, određivanje teških i lakih lanaca proteina imunofiksacijom, aspiracija stanica koštane srži radi procjene broja i vrste plazma stanica koje ju infiltriraju (pri tome se koriste citogenetske i FISH metode), procjena koštanih lezija CT-om cijeloga tijela ili uobičajenim radiološkim snimanjem,

ukoliko on nije dostupan. MRI se preporučuje učiniti kada postoji sumnja na infiltraciju kraljezničke moždine, KKS, vrijednosti kreatinina, klirens kreatinina, te koncentracija kalcija.<sup>16</sup> Prema postojećim NCCN smjernicama za postavljanje dijagnoze aktivnog oblika MM više se ne koriste CRAB (od eng. C – calcium, R – renal, A – anemia, B – bone) kriteriji. Trenutno dijagnostički kriteriji uključuju prisutnost klonalnih plazma stanica u koštanoj srži  $\geq 10\%$ , uz koštani ili ekstramedularni plazmacitom (dokazan biopsijom), te jedan ili više od sljedećih obilježja: 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, jedna ili više osteolitičkih lezija dokazanih rtg-om, CT-om ili PET-CT,  $\geq 60\%$  klonalnih stanica u koštanoj srži, odnos zahvaćenih i ne zahvaćenih slobodnih lakih lanaca u serumu  $\geq 100$  uključujući kappa ili < 0,01 uključujući lambda, prisutnost jedne ili više fokalnih lezija na MR-u > 5 mm.<sup>9</sup>

Stadij bolesti kod osoba s aktivnim oblikom bolesti može se učiniti prema Durie-Salmonovim ili Internacionalni prognostički indeks (ISS, eng. International staging system) kriterijima.<sup>9</sup> ISS se temelji na laboratorijskim nalazima (serumski beta2-mikroglobulin i serumski albumini). Kriteriji su nedavno revidirani i uključuju vrijednosti LDH i abnormalnosti detektirane FISH (t(4;14), t(14;16))41.<sup>9</sup> Određivanje stadija bolesti bitno je za određivanje načina i plana liječenja. Revised International Staging System (R-ISS) također obuhvaća tri stadija. Stadij I obuhvaća: beta 2 mikroglobulini  $\leq 3,5$  g/dL i albumini  $\geq 3,5$  g/dL, uredne vrijednosti LDH i nisko rizične kromosomske abnormalnosti.<sup>17</sup> Stadij II: obuhvaća bolesnike koji ne zadovoljavaju kriterije za stadij jedan ili tri.<sup>17</sup> Stadij III: beta 2 mikroglobulini  $\geq 5,5$  g/dL, te povišene vrijednosti LDH ili visokorizičnu kromosomsku abnormalnost.<sup>17</sup>

Bolesnika sa asimptomatskim MM i MGUS-om u ranom stadiju bolesti nije potrebno liječiti, već pratiti svakih 1-3 mjeseca.<sup>18</sup> Kod bolesnika s ovim oblikom mijeloma nije potrebno provesti nikakvo liječenje, jer mogu proći mjeseci ili godine prije progresije bolesti. Bolesnike je potrebno kontrolirati svakih 3-6 mjeseci.<sup>9</sup> Laboratorijski testovi uključuju: KKS, kreatinin u serumu, albumine, kalcij, serumske imunoglobuline, određivanje slobodnih lakih lanaca, beta2-mikroglobulina, LDH, 24-h proteinuriju, elektroforezu proteina u serumu i urinu.<sup>9</sup> Nova dijagnostička metoda, protočna citometrija, pomaže u individualiziranom pristupu i praćenju svakog bolesnika s ovim oblikom bolesti. Njome se mjeri broj abnormalnih stanica koštane srži temeljem koje se procjenjuje rizik od progresije u aktivni oblik bolesti. Obzirom na to da test

Tablica 1. Klasifikacija i dijagnostički kriteriji za MGUS, asimptomatski i simptomatski mijelom<sup>9</sup>  
 Table 1 Classification and diagnostic criteria for MGUS, asymptomatic and symptomatic myeloma<sup>9</sup>

MGUS	Asimptomatski MM <i>Asymptomatic MM</i>	Simptomatski (aktivni) MM <i>Symptomatic (active) MM</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Niska razina monoklonskog proteina u serumu &lt; 30 g/L <i>Low level of monoclonic protein in serum &lt; 30 g/L</i></li> <li>• Klonske plazma stanice u koštanoj srži &lt; 10% <i>Clonic plasma cells in the bone marrow &lt; 10%</i></li> <li>• I/ili monoklonski proteini u urinu &lt; 500 g/24 sata <i>And/or monoclonic proteins in urine &lt; 500 g/24 hours</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Monoklonski protein prisutan u serumu (igg ≥ 30 g/L; iga &gt; 30 g/L) ili u urinu (≥ 500 mg/24 sata) i/ili infiltracija koštane srži klonskim plazma stanicama 10% do 60% <i>Monoclonic protein present in serum (igg ≥ 30 g/L; iga &gt; 30 g/L) or in urine (≥ 500 mg/24 hours)</i></li> <li>• Nema oštećenja drugih organa mijelomom ili postojanja drugih znakova mijeloma ili amiloidoze <i>No damages to other organs from myeloma or other myeloma or amyloidosis signs</i></li> <li>• Bence-Jones protein &gt; 500 g/24 sata /24 hours</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Klonalne plazma stanice u koštanoj srži ≥ 10% uz koštani ili ekstramedularni plazmacitom (dokazan biopsijom) <i>Clonal plasma cells in the bone marrow ≥ 10% with bone or extra medular plasmacyte (proved by biopsy)</i></li> </ul> <p>Barem jedno od sljedećih obilježja: <i>At least one of the following signs:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Koncentracija kalcija u serumu viša za 1mg/dl u odnosu na normalne vrijednosti ili iznad 11mg/dl <i>Calcium concentration in serum higher than 1mg/dl compared to normal value or above 11 mg/dl</i></li> <li>• Bubrežna insuficijencija ili klirens kreatinina &lt; 40ml/min <i>Renal insufficiency or creatine clerance &lt; 40ml/min</i></li> <li>• Anemija / Anaemia</li> <li>• Jedna ili više osteolitičkih lezija dokazanih rtg-om, CT-om ili PET-CT <i>One or more osteolithic lesions with X-Ray, CT or PET-CT proof</i></li> <li>• ≥ 60% klonalnih stanica u koštanoj srži <i>≥ 60% clonal cells in the bone marrow</i></li> <li>• Odnos zahvaćenih i nezahvaćenih slobodnih lakih lanaca u serumu ≥ 100 uključujući kappa ili &lt; 0.01 uključujući lambda, <i>Relationship between affected and non-affected free light chains in serum ≥ 100 including kappa or &lt; 0.01 including lambda,</i></li> <li>• Jedna ili više fokalnih lezija na MRI &gt; 5 mm <i>One or more focal lesions in MRI &gt; 5 mm</i></li> </ul>

nije standardiziran i još uvijek svugdje dostupan, NCCN smjernice preporučuju da se provodi samo u centrima koji imaju iskustva s njegovom primjenom i intepretacijom.<sup>9</sup> Liječenje MM velikim dijelom ovisi o stanju bolesnika, tj. o njegovom općem stanju, komorbiditetu i dobi. Za bolesnike sa simptomatskim MM početna terapija se dakle određuje prema svojstvima bolesnika: je li sposoban za autolognu transplantaciju krvotvornih stanica (ATMS), prisutni komorbiditeti, provedbeni status (*performance score*), uzevši u obzir i karakteristike same bolesti, kao što je prisutnost bubrežne insuficijencije, procjena rizika prema citogenetskim abnormalnostima i sl.<sup>19</sup> Prije transplantacije treba detaljno razmotriti bolesnikovu kardiovaskularnu, plućnu, jetrenu i bubrežnu funkciju, kako bi se procijenila podobnost za primjenu visokodozne terapije. Liječenje multiplog mijeloma bitno je poboljšano uvođenjem imunomodulatornih lijekova, kao što su talidomid i lenalidomid, te inhibitora proteasoma, bortezomiba.<sup>18</sup> Svi novi lijekovi pokazuju superioran rezultat konvencionalnoj kemoterapiji i inkorporirani su u liječenje bolesnika prije i nakon transplantacije, kao uvodna terapija, terapija konsolidacije ili održavanja, te u relapsu/progresiji bolesti.<sup>18</sup> Talidomid i lenalidomid se koriste u početnoj i uvodnoj terapiji, te u liječenju relapsa bolesti. Lenalidomid predstavlja značajan daljnji korak u poboljšanju terapije MM, no u Hrvatskoj je od strane Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje (HZZO) odobren samo u trećoj liniji terapije.<sup>20</sup> Bortezomib je reverzibilni inhibitor funkcije proteasoma u svim fazama bolesti uključujući terapiju održavanja i u svih bolesnika s MM, prikladnih ili neprikladnih za transplantaciju.<sup>21</sup> Sada je od strane HZZO-a odobren za drugu liniju terapije.<sup>21</sup>

Bolesnici mlađi od 65 godina liječe se ATMS-om.<sup>8</sup> Prije transplantacije provodi se uvodno liječenje kojim se nastoji smanjiti tumorska masa. Primjenjuju se visoke doze citostatika koje učinkovito suzbijaju zloćudne stanice. Njihovom primjenom dolazi do ireverzibilnog oštećenja koštane srži, pa se prije primjene citostatika iz krvi bolesnika prikupe matične stanice i ponovno vraćaju u organizam nakon intenzivne terapije. Za bolesnike koji su kandidati za transplantaciju preporučuju se kombinacije tri lijeka koji sadržavaju bortezomib i deksametazon (VD), uz ciklofosfamid (CyBorD), doksorubicin (PAD) ili talidomid (VTD).<sup>22</sup> Druga je mogućnost terapija temeljena na imunomodulatornim agensima i deksametazonu, kao što je talidomid (TD), talidomid s doksorubicinom (TAD), talidomid s ciklofosfamidom (CTD) ili kombinacija lenalidomida s niskim ili visokim dozama deksametazona (Rd, RD) ili

lenalidomida s bortezomibom (VRD).<sup>22</sup> Postizanjem dobre parcijalne ili kronične remisije bolesti prije transplantacije poboljšava se ishod nakon ATMS i smanjuje potreba za drugom transplantacijom. Drugi oblik transplantacije je tandem transplantacija koja podrazumijeva primjenu druge, unutar 6 mjeseci od prve transplantacije matičnih stanica.<sup>23</sup> Drugi protokoli za uvodnu terapiju koji sadrže samo citostatike i deksametazon u pravilu se više ne preporučuju, iako su u nemogućnosti primjene novih lijekova moguće kombinacije kao VAD protokol (vinkristin, doksorubicin, deksametazon) ili ciklofosfamid/deksametazon. Konvencionalno se kod bolesnika za smanjivanje tumorske mase i pripremu za transplantaciju koristila terapija prema VAD protokolu. Bolesnici navedenu terapiju primaju kroz četiri dana intravenskom aplikacijom vinkristina i adriamicina, uz peroralno uzimanje deksametazona. Brojni su rizici primjene ove vrste terapije: oštećenje mekoga tkiva zbog parenteralne aplikacije, kardiotoksični učinak doksorubicina i hiperglikemije zbog visokih doza kortikosteroida.<sup>24</sup> Obzirom na navedene nuspojave i bolji terapijski odgovor na novije lijekove (talidomid, bortezomib), VAD se danas smatra alternativnom terapijom.<sup>24</sup> Stariji bolesnici, iznad 65 godina, i oni koji imaju druge teže bolesti liječe se konvencionalnom terapijom (kemoterapija).<sup>8</sup> Kao i kod bolesnika koji su kandidati za transplantaciju i u ovoj skupini bolesnika preporučuju se kombinacije dva ili tri lijeka. Izbor terapije u ovih bolesnika ovisi o kliničkom stanju bolesnika, očekivanoj duljini života, te prisutnim komplikacijama ili prisutnosti povećanog rizika za razvoj određenih komplikacija.<sup>25</sup> Ukoliko je bolesnik dobrog općeg stanja i bez značajnijih komorbiditeta preporučuje se kombinacija koja sadrži bortezomib.<sup>25</sup> U bolesnika lošijeg općeg stanja ili sa značajnim komorbiditetima poželjna je poštenija terapija i značajna briga o kvaliteti života. Zbog toga se preporučuju slični protokoli, ali u manjim dozama.<sup>25</sup> Nakon relapsa ili progresije bolesti postoji nekoliko terapijskih mogućnosti, a izbor ovisi o vrsti terapije koju je bolesnik do tada primao.<sup>6</sup> Potrebno je razmotriti terapiju novijim lijekovima, kao što je talidomid, bortezomid ili lenalidomid.<sup>6</sup> Talidomid i lenalidomid su imunomodularni agensi (eng. Immunomodulatory drugs, IMiDs) koji se koriste u početnoj i uvodnoj terapiji, te u liječenju relapsa bolesti. Nuspojave IMiDs-a su neuropatija i mijelosupresija, a često se javlja i venska tromboembolija (VTE), zbog čega se preporučuje primjena antikoagulantne terapije za vrijeme terapije. Druga skupina lijekova su inhibitori proteasoma u koje se ubrajaju bortezomid i karfilzomib. Proteasomi su enzimi koji se nalaze u

svim stanicama i imaju važnu ulogu u funkciji i rastu stanice. Stanice raka osjetljivije su na utjecaj tih lijekova koji uzrokuju njihovu smrt ili pak zaustavljaju njihov rast. Oni čine okosnicu liječenja MM. Također se preporučuje uključiti bolesnika u klinička ispitivanja. Ispituju se brojni lijekovi iz skupine inhibitora proteasoma, deacetilaze histona, kinaza, monoklonskih protutijela i mTOR inhibitora koji bi se koristili u liječenju relapsnog/refrakternog oblika MM.<sup>26</sup>

MM je izuzetno osjetljiv na zračenje. Radioterapija pozitivno utječe na nekoliko komplikacija bolesti, te ju je stoga važno pravovremeno uključiti u terapijski postupak MM.<sup>6</sup> Osteolitičke lezije i bolovi u kostima vrlo se često javljaju kod bolesnika oboljelih od MM.<sup>27</sup> Radioterapija se, osim kod sistemskog liječenja, primjenjuje u ovakvim situacijama, te je povezana s brzim olakšavanjem boli. Osim redukcije boli, radioterapija pozitivno djeluje na rekalcifikaciju kostiju čime se smanjuje stopa prijeloma.<sup>27</sup> Do rekalcifikacije dolazi nekoliko mjeseci nakon provedene radioterapije, dok se analgetski učinak postiže neposredno nakon nje. Ublažavanje boli postiže se primjenom niskih doza radioterapije na malim poljima zračenja. Kompresija kralježničke moždine do koje može doći zbog kompresivne frakture kralježaka, a očituje se iznenadnim gubitkom osjeta u donjim ekstremitetima i gubitkom kontrole sfinktera, predstavlja hitno stanje i indikaciju za promptno liječenje radioterapijom, kako bi se preveniralo nastanak paralize.<sup>27</sup> Radiolozi su bitan dio multidisciplinarnog tima koji skrbi za bolesnike oboljele od MM, kako bi se za svakoga od njih razvio individualan pristup liječenju temeljen na njegovim potrebama.

Nuspojave radioterapije uključuju mučninu, proljev i povraćanje. Najčešće nuspojave primjene kemoterapije su umor, opća slabost, mučnina/povraćanje, proljev, konstipacija, anemija, leukopenija, trombocitopenija, kožni osip i parestezije šaka ili stopala.<sup>28</sup> Zbog primjene kortikosteroida javljaju se smetnje spavanja, otežano cijeljenje rana, edemi stopala/šaka/perimaleolarno, pojačan apetit.<sup>28</sup> Svi simptomi prestaju nakon prekidanja uzimanja lijeka. Kirurška terapija spada u suportivnu terapiju, a odnosi se na profilaktičku fiksaciju očekivanih fraktura, zbrinjavanje patoloških fraktura i dekompresiju kralježničke moždine. Slabost i umor su znakovi anemije. Simptome je moguće umanjiti transfuzijom eritrocita ili primjenom eritropoetina. Ukoliko kao posljedica kemoterapije nastane neutropenija, moguća je primjena čimbenika rasta granulocita.<sup>29</sup> Bolovi u kostima mogu se prevenirati primjenom analgetika. Ne preporučuje se davanje NSAID, jer mogu oštetiti funkciju bubrega, već primjena derivata morfija.<sup>6</sup>

Bisfosfonati danas predstavljaju obaveznu suportivnu terapiju bolesnika s aktivnom bolešću, jer reduciraju progresiju koštanih lezija. Komplikacija primjene bisfosfonata je osteonekroza čeljusti, pa se stoga u prevenciji ove komplikacije preporučuje kontrola i sanacija zubala prije početka njihove primjene.<sup>29</sup> Napredovanjem bolesti može doći do gubitka funkcije bubrega, pa je stoga posebnu pozornost potrebno posvetiti njezinom praćenju. Neki od razloga koji pridonose bubrežnoj disfunkciji su odlaganje lakih lanaca u tubulima ili intersticiju, hiperkalcemija, hiperuricemija, amiloidoza, te primjena lijekova (NSAID). Kod sumnje na infekciju potrebno je pronaći mjesto infekcije i ordinirati odgovarajući antibiotik. Važno je zadržati i odgovarajuću mjeru fizičke aktivnosti. Bolesnike se preporučuje cijepiti cjepivom protiv pneumococa i influence.<sup>6</sup> U praćenju bolesnika preporučuje se kontrolirati KKS, kalcij u serumu, mokraćnu kiselinu, ELF serumskih proteina. Za praćenje odgovora na terapiju prati se razina M komponente u serumu ili urinu.<sup>6</sup> Povišene vrijednosti beta 2 mikroglobulina govore u prilog oštećenja bubrega. Praćenjem vrijednosti LDH može se procijeniti koliko je tumor agresivan.<sup>8</sup>

### **Elektroforeza serumskih proteina (ELF)**

#### *Komponente elektroforeze serumskih proteina*

Albuminska frakcija nalazi se najbliže pozitivnoj elektrodi. Koncentracija albumina je snižena kada je smanjena proizvodnja proteina u jetri ili dolazi do njihove pojačane razgradnje, odnosno potrošnje. Primjer takvih stanja su: malnutricija, oštećenje bubrega, hormonska terapija, trudnoća, opekline.<sup>30</sup> Njihova koncentracija je povišena kod osoba s relativnim smanjenjem tekućine u serumu (dehidracija). Sljedeća u nizu je alfa frakcija koja se dijeli na alfa 1 i alfa 2 komponente. Alfa 1 globulini sačinjavaju:  $\alpha$  1 lipoprotein,  $\alpha$  1 antitripsin, kiseli glikoprotein.<sup>30</sup> Prilikom akutne upale i maligne bolesti frakcija alfa 2 globulina je povišena, a može se sniziti zbog smanjene produkcije globulina (bolesti jetre) ili deficita alfa 1 – antitripsina. Alfa 2 globulini obuhvaćaju:  $\alpha$  2 makroglobulin,  $\alpha$  2 lipoprotein, haptoglobin, ceruloplazmin i Hs glikoprotein.<sup>4</sup> Ova frakcija se povisuje u akutnoj upali zbog porasta reaktanta akutne faze. Beta 1 frakcija se sastoji uglavnom od transferina, a beta 2 beta-lipoproteina.<sup>31</sup> U beta frakciji se također mogu identificirati IgA, IgM, te ponekad IgG. U svakodnevnoj praksi poprilično je važna gama frakcija, jer ju u najvećem dijelu čine imunoglobulini. C-reaktivni protein (CRP) nalazi se između beta i gama frakcije.

### Indikacije i interpretacija rezultata

Elektroforezu serumskih proteina možemo raditi kao inicijalnu pretragu prilikom evaluacije bolesnikovih simptoma ili kao dodatnu pretragu, ukoliko su ostali laboratorijski testovi patološki.<sup>4</sup> Primjer takvih testova su patološke vrijednosti ukupnih proteina i/ili albumina, povišena koncentracija proteina u urinu, povišena koncentracija kalcija i snižene vrijednosti bijelih ili crvenih krvnih stanica. Indicirano ju je raditi kod sumnje na akutnu ili kroničnu infekciju, autoimunu bolest, oštećenje bubrega ili jetre. Vrlo

često se koristi pri postavljanju dijagnoze multiplog mijeloma.<sup>4</sup> U evaluaciji simptoma koji upućuju na tu bolest su: bol u kostima, anemija, malaksalost, ponavljajuće infekcije, ELF koja dokazuje nenormalno protutijelo u beta ili gama frakciji. Kod već postavljene dijagnoze ELF nam služi za praćenje tijeka bolesti i učinkovitosti terapije.<sup>4</sup> Normalne dobivene vrijednosti ELF serumskih proteina su: albumini 3,5-5,0 g/dL, alfa 1 globulin 0,1-0,3 g/dL, alfa 2 globulin 0,5-1,0 g/dL, beta globulin 0,5-0,9 g/dL, gama globulin 0,6-1,4 g/dL.<sup>18</sup> U Tablici 2 navedeni su neki od uzroka patološkog nalaza ELF-a.

Tablica 2. Neki od uzroka patološkog nalaza ELF-a  
Table 2. some of the causes of ELF pathological findings

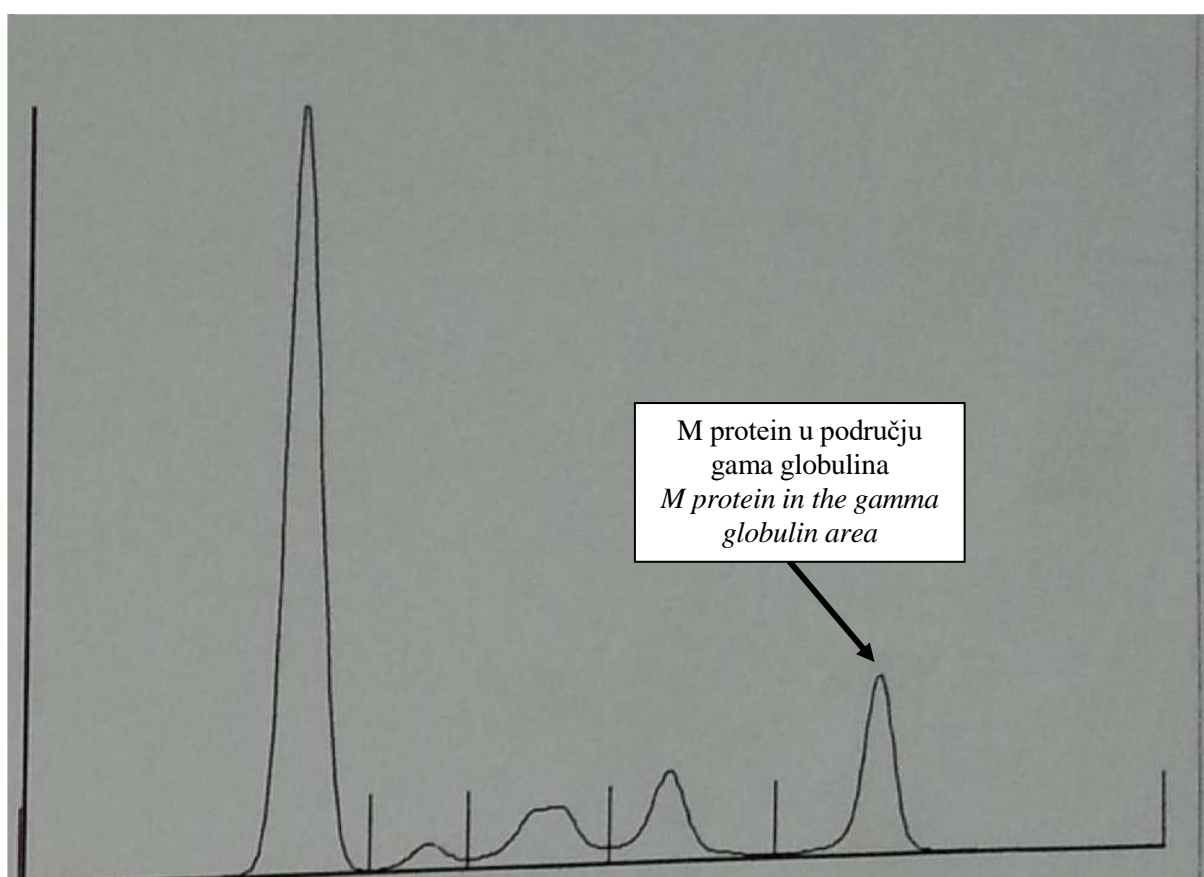
Protein	Povišene vrijednosti <i>Elevated values</i>	Snižene vrijednosti <i>Reduced values</i>
albumini	<ul style="list-style-type: none"> <li>• hemokonzracija / <i>hemoconcentration</i></li> <li>• visoka doza beta laktamskih antibiotika / <i>high dose of beta lactamic antibiotics</i></li> <li>• hiperbilirubinemija / <i>hyperbilirubinemia</i></li> <li>• azotemija, pankreatitis, ascites</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nutritivni deficit / <i>nutritive deficit</i></li> <li>• oštećenje jetre (ciroza, hepatitis) / <i>liver damage (cirrhosis, hepatitis)</i></li> <li>• nefrotski sindrom / <i>nephrotic syndrome</i></li> <li>• hiperkatabolizam / <i>hypercatabolism</i></li> <li>• Cushingov sindrom</li> </ul>
alfa – 1 globulini	<ul style="list-style-type: none"> <li>• akutna upala / <i>acute inflammation</i></li> <li>• alkoholizam / <i>alcoholism</i></li> <li>• bolesti jetre / <i>liver diseases</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• malnutricija / <i>malnutrition</i></li> <li>• hepatocelularna insuficijencija / <i>hepatocellular insufficiency</i></li> </ul>
alfa – 2 globulini	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nefrotski sindrom / <i>nephrotic syndrome</i></li> <li>• upalne bolesti / <i>inflammations</i></li> <li>• hemoliza / <i>hemolysis</i></li> <li>• stimulacija estrogenima / <i>estrogen stimulation</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pankreatitis / <i>pancreatitis</i></li> <li>• intravaskularna hemoliza / <i>intravascular hemolysis</i></li> <li>• gubitak proteina / <i>protein loss</i></li> </ul>
betaglobulini	<ul style="list-style-type: none"> <li>• hiperlipoproteinemije / <i>hyperlipoproteinemias</i></li> <li>• sideropenična anemija / <i>sideropenic anemia</i></li> <li>• trudnoća, estrogeni / <i>pregnancy, estrogens</i></li> <li>• monoklonska protutijela (IgA) / <i>monoclonic antibodies</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• kronična bolest jetre ili bubrega / <i>chronic liver or kidney disease</i></li> <li>• akutna upala / <i>acute inflammation</i></li> <li>• IgA deficijencija / <i>IgA deficiency</i></li> </ul>
gamaglobulini	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SIDA / <i>AIDS</i></li> <li>• autoimune bolesti / <i>autoimmune diseases</i></li> <li>• fibrinogen / <i>fibrogen</i></li> <li>• CRP</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• fiziološki (novorođenčad) / <i>physiological (newborns)</i></li> <li>• imunodeficijencije uzrokovane kemoterapijom, radioterapijom, steroidima / <i>immunodeficiency caused by chemotherapy, radiotherapy, steroids</i></li> <li>• leukemije, limfomi / <i>leukemia, lymphoma</i></li> <li>• multipli mijelom / <i>multiple myeloma</i></li> </ul>



Prilikom interpretacije nalaza najviše je pozornosti potrebno obratiti na gama frakciju koju u najvećem dijelu čini IgG. Bolesti u kojima su vrijednosti gama frakcije povišene su: Hodginova bolest, kronična limfocitna leukemija, bolesti jetre, multipli mijelom, limfomi, amiloidoza.<sup>32</sup>

Vrlo je važno u interpretaciji nalaza razlikovati monoklonsku od poliklonske gamapatije. Monoklonska bjelančevina (M protein) će biti zamijećena kao visoki uski šiljak na zabilješki denzitometra (Slika 1). Kod poliklonske gamapatije postoji široka traka ili vršak na širokoj osnovi na papiru koji bilježi rezultat. Većina monoklonskih bjelančevina otkriva se u gama frakciji, no povremeno se vršak može opaziti u beta i

ili alfa 2 regiji.<sup>32</sup> Kad se u elektroforezi zapazi M vršak, potrebno je monoklonsku bjelančevinu podvrgnuti denzitometrijskoj kvantifikaciji. Nalaz monoklonske gamapatije može značiti da postoji neoplazma ili potencijalno neoplastičko stanje. Kod bolesnika s visokim monoklonskim serumskim bjelančevinama trebalo bi učiniti 24-h proteinuriju i elektroforezu bjelančevina mokraće.<sup>4</sup> Bolesnike s monoklonskom gamapatijom nerazjašnjenog uzroka potrebno je pratiti, jer godišnje 1% njih razvije multipli mijelom ili drugu malignu monoklonsku gamapatiju.<sup>4</sup> Poliklonska gamapatija obično je povezana s bolestima vezivnoga tkiva, kroničnim infekcijama, kroničnom bolesti jetre i limfoproliferativnim bolestima.<sup>4</sup>



A/G 1,74				
T. P. 68 g/L				
	%	Ref %	g/L	Ref g/L
Albumin	63.5	50-66	43.1	34.2-55.2
Alfa1 globulin	2.6	2-5	1.8	1.0-3.1
Alfa2 globulin	9.5	6-10	6.5	3.0-7.6
β globulin	9.6	8-13	6.5	4.5-9.8
Gama globulin	14.8	15-20	10.1	7.3-17.6

Slika 1. ELF s M proteinom  
Picture 1 ELF with M protein

## Ograničenja pretrage

Elektroforeza serumskih proteina kao dijagnostička pretraga ima određena ograničenja, odnosno nedostatke.<sup>31</sup> Unatoč tome što su kvantitativne vrijednosti imunoglobulina, kao i koncentracija ukupnih proteina u serumu uredne, mogu biti pozitivni mali M proteini. Ukoliko je u plazmi prisutan fibrinogen, tada također možemo imati lažno pozitivan nalaz prisutnosti M proteina.<sup>18</sup> Visoka koncentracija transferina kod bolesnika sa sideropeničnom anemijom može biti razlog za pojavu pika u beta frakciji.<sup>31</sup> Nefrotski sindrom vrlo često je povezan s povišenim vrijednostima alfa 2 i beta frakcija, što se može zamijeniti s pozitivnim M proteinom.<sup>31</sup> U ovim slučajevima snižene su vrijednosti serumskih albumina i gamaglobulina. Porast vrijednosti reaktanata akutne faze upale i hiperlipoproteinemije mogu rezultirati povišenim vrijednostima alfa 1 frakcije. Imuno-elektroforeza (IF) serumskih proteina je senzitivnija u odnosu na ELF, te uz pomoć nje razlučujemo teške i lake lance monoklonskih proteina. Međutim, IF-om ne možemo procijeniti količinu M proteina, pa je za precizniju interpretaciju potrebno učiniti i ELF serumskih proteina<sup>31</sup>

## Zaključak

Multipli mijelom je zloćudna bolest koštane srži koja je još uvijek neizlječiva standardnim oblicima liječenja, te je stoga uloga liječnika obiteljske medicine presudna u ranom postavljanju dijagnoze i pravovremenom početku liječenja, kako se ne bi gubilo dragocjeno vrijeme u kojem se bolest može zaustaviti. Sumnju na MM treba postaviti kod svih bolesnika koji se prezentiraju plejadom nerazjašnjenih simptoma, kao što su bolovi u kostima kod mlađih osoba, hiperkalcemija s urednim vrijednostima PTH, kompresivne osteoporotičke frakture, oštećenje bubrežne funkcije bez podataka da bolesnik boluje od šećerne ili autoimune bolesti. VAD protokol (vinkristin, doksorubicin, deksamatezon) još uvijek je moguć pristup početnom liječenju, ima brz učinak, te je pogodan za citoredukciju prije skupljanja matičnih stanica. Prihvatljiva je i dobro istražena uvodna terapija, no u eri novih lijekova, napušta se. Novi pristup liječenju predstavlja primjena monoklonskih protutijela, prvenstveno elotuzumab, imuno-stimulatorno, monoklonsko protutijelo usmjereno na signalnu molekulu aktivacije limfocita – F7 (SLAMF7). Drugo važno monoklonsko protutijelo je daratumumab, usmjereno na antigen CD38. Liječnici obiteljske medicine imaju važnu ulogu u prepoznavanju suptilnih simptoma ove bolesti i upućivanju bolesnika na odgovarajuće

dijagnostičke testove, kako bi se na vrijeme postavila dijagnoza.

## Literatura

- Jurin I, Durlen I, Stipčević M. Multipli mijelom. Dostupno na: <http://www.plivamed.net/aktualno/clanak/5753/Multipli-mijelom.html> Pristupljeno: 4. 5. 2016.
- Šekerija M. Incidencija raka u Hrvatskoj 2014. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-prevenција-nezaraznih-bolesti/publikacije-odjel-za-maligne-bolesti/> Pristupljeno: 16. 5. 2017.
- Nemet D. Multipli mijelom – definicija i etiologija. Dostupno na: <http://www.plivamed.net/aktualno/clanak/11305/Multipli-mijelom-definicija-i-etilogija.html> Pristupljeno: 13. 5. 2017.
- O'Connell TX, Horita TJ, Kasravi B. Understanding and interpreting serum protein electrophoresis. *Am Fam Physician.* 2005;71:105-112.
- Nemet D. Multipli mijelom – klinička slika. Dostupno na: <http://www.plivamed.net/aktualno/clanak/11316/Multipli-mijelom-klinicka-slika.html> Pristupljeno: 13. 5. 2017.
- Shah D. Multiple myeloma. Dostupno na: <http://emedicine.medscape.com/article/204369-overview#aw2aab6b2b2> Pristupljeno: 23. 4. 2016.
- Rajkumar SV, Kumar S. Multiple myeloma: diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc.* 2016;91:101-119.
- Nemet D. Multipli mijelom. Dostupno na: [http://www.cybermed.hr/clanci/multipli\\_mijelom2015](http://www.cybermed.hr/clanci/multipli_mijelom2015) Pristupljeno: 4. 5. 2016.
- National Comprehensive Cancer Network. Multiple myeloma. NCCN clinical practice guidelines in oncology version 3.2017. Dostupno na: <http://www.nccn.org/content/15/2/230.long> Pristupljeno: 26. 2. 2018.
- Schentrup D. Diagnosing multiple myeloma in primary care. *Clinician Reviews.* 2018;28:16-21.
- Nemet D. Multipli mijelom – dijagnostički postupak. Dostupno na: <http://www.plivamed.net/aktualno/clanak/11337/Multipli-mijelom-dijagnosticki-postupak.html> Pristupljeno: 1. 3. 2018.
- Nemet D. Multipli mijelom – procjena proširenosti bolesti i prognoza. Dostupno na: <http://www.plivamed.net/aktualno/clanak/11371/Multipli-mijelom-procjena-prosirenosti-bolesti-i-prognoza.html> Pristupljeno: 1. 3. 2018.
- Mulligan ME. Imaging techniques used in the diagnosis, staging, and follow-up of patients with myeloma. *Acta Radiol.* 2005;46:716-724.
- Shah D, Seiter K. Multiple Myeloma Workup. Dostupno na: <https://emedicine.medscape.com/article/204369-workup#c13> Pristupljeno: 3. 3. 2018.
- Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated

- criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014;15:e538-548.
16. Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, et al. Multiple Myeloma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017;Suppl. 4:52-61.
  17. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Olivia S, et al. Revised International staging system for multiple myeloma: A report from international myeloma working group. *J Clin Oncol.* 2015;33:2863-9.
  18. Nemet D. Liječenje multiplog mijeloma. Dostupno na: <http://www.plivamed.net/aktualno/clanak/11402/Liječenje-multiplog-mijeloma.html> Pristupljeno: 15. 5. 2017.
  19. Palumbo A, Rajkumar SV, San Miguel JF, et al. International Myeloma Working Group consensus statement for the management, treatment, and supportive care of patients with myeloma not eligible for standard autologous stem-cell transplantation. *J Clin Oncol.* 2014;32:587-600.
  20. Richardson PG, Blood E, Mitsiades CS, et al. A randomized phase 2 study of lenalidomide therapy for patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood.* 2006c;108:3458-3464.
  21. Nemet D. Noviji raspoloživi lijekovi za liječenje mijeloma. Dostupno na: <http://www.plivamed.net/aktualno/clanak/11412/Noviji-raspoloživi-lijekovi-za-liječenje-mijeloma.html> Pristupljeno: 25. 2. 2018.
  22. Nemet D. Novootkriveni multipli mijelom u mlađih bolesnika i liječenje transplantacijom. Dostupno na: <http://www.plivamed.net/aktualno/clanak/11438/Novootkriveni-multipli-mijelom-u-mlađih-bolesnika-i-liječenje-tranplantacijom.html> Pristupljeno: 14. 5. 2017.
  23. Attal M, Harousseau JL, Facon T et al. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2003;349: 2495-2502.
  24. Shah D, Seiter K. Multiple Myeloma Treatment and Management. Dostupno na: <https://emedicine.medscape.com/article/204369-treatment> Pristupljeno: 8. 3. 2018.
  25. Nemet D. Multipli mijelom u bolesnika koji nisu kandidati za liječenje transplantacijom. Dostupno na: <http://www.plivamed.net/aktualno/clanak/11463/Multipli-mijelom-u-bolesnika-koji-nisu-kandidati-za-liječenje-transplantacijom.html> Pristupljeno: 13. 5. 2017.
  26. Nooka AK, Kastiris E, Dimopoulos MA, Lonial S. Treatment options for relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood.* 2015;125:3085-3099.
  27. Matuschek C, Ochtrop TA, Bolke E, et al. Effects of radiotherapy in the treatment of multiple myeloma: a retrospective analysis of a single institution. *Radiat Oncol.* 2015; 10:71 Dostupno na: <https://ro-journal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13014-015-0374-z> Pristupljeno: 15. 3. 2018.
  28. NCCN Guidelines. Multiple myeloma. 2014 Dostupno na: [NCCN.org/patients/survey](http://NCCN.org/patients/survey) Pristupljeno: 10. 5. 2016.
  29. Nemet D. Potporna terapija bolesnika s mijelomom. Dostupno na: <http://www.plivamed.net/aktualno/clanak/11467/Potporna-terapija-bolesnika-s-mijelomom.html> Pristupljeno: 13. 5. 2017.
  30. Williamson MA, Snyder LM. Wallach's interpretation of diagnostic test 9th edition. China: Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters kluwer business, 2011.
  31. Desai SP, Isa-Pratt S. Laboratorijske pretrage u kliničkoj medicini. Praktični pristup 2nd edition. Split: Placebo, 2003.
  32. Protein electrophoresis Immunofixation electrophoresis. Dostupno na URL: <http://labtestsonline.org/understanding/analytes/electrophoresis/tab/test/> Pristupljeno: 11. 4. 2016.