

Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích

Přírodovědecká fakulta

**KLINICKÝ VÝZNAM NĚKTERÝCH MUTACÍ U
MNOHOČETNÉHO MYELOMU**

Diplomová práce

Bc. Dominika Rendlová

Školitel: MUDr. Ivan Vonke, MBA

České Budějovice 2022

Bc. Rendlová, D., 2022: Klinický význam některých mutací u mnohočetného myelomu. [Clinical significance of some mutations in multiple myeloma. Mgr. Thesis, in Czech] – 78 p., Faculty of Science, University of South Bohemia, České Budějovice, Czech Republic.

Annotation:

This thesis focused on chromosomal changes in multiple myeloma and their clinical significance, especially on the significance of the TP53 mutation in comparison with some manifestations on patients in whom no mutation was detected. Multiple myeloma is a blood cancer that has a wide range of clinical symptoms and is very often subject to various chromosomal aberrations. These aberrations fundamentally affect the prognosis, overall survival, or treatment efficacy.

The aim of this work is to determine the number and frequency of mutations among patients with multiple myeloma and mainly compare the overall survival and duration of remission of patients with TP53 mutation with patients without mutation. Patients' results were obtained from the hospital in České Budějovice, a.s. from 2016 to 2018.

Prohlašuji, že jsem svou diplomovou práci vypracovala samostatně pouze s použitím pramenů a literatury uvedených v seznamu citované literatury.

V Českých Budějovicích, 12. 4. 2022

.....

Bc. Dominika Rendlová

Poděkování

Ráda bych poděkovala všem, kteří mi jakkoli pomohli při vypracování této diplomové, jmenovitě hlavně Janu Kropáčkovi. Největší poděkování patří panu primáři MUDr. Ivanu Vonkemu, MBA za odborné rady, trpělivost a ochotu. Poděkovat bych chtěla také svojí rodině za neutuchající podporu po celou dobu studia.

OBSAH

1. ÚVOD	1
1.1 MNOHOČETNÝ MYELOM	1
1.1.1 Incidence a výskyt	1
1.1.2 Příznaky	2
1.1.3 Příčina nemoci	5
1.1.4 Prevence	5
1.2 KRITÉRIA PRO STANOVENÍ MNOHOČETNÉHO MYELOMU	6
1.3 KLINICKÁ STÁDIA	9
1.4 MONOKLONÁLNÍ GAMAPATIE NEJASNÉHO VÝZNAMU	11
1.5 DOUTNAJÍCÍ MNOHOČETNÝ MYELOM	12
1.6 STAVY PODOBNÉ MNOHOČETNÉMU MYELOMU	14
1.6.1 Waldenströмова makroglobulinémie	14
1.6.2 IgM myelom	15
1.6.3 Amyloidóza	16
1.6.4 IgD myelom	16
1.6.5 Nesekreční mnohočetný myelom	17
1.6.6 Mnohočetný myelom lehkých řetězců	17
1.6.7 Schnitzlerův syndrom	18
1.6.8 POEMS syndrom	18
1.7 MUTACE	20
1.7.1 Delece genu TP53 (17p13)	20
1.7.2 Translokace v IgH genu	21
1.7.3 Aneuploidie (hyperdiploidie, hypodiploidie)	22
1.7.4 Ostatní mutace	23
1.8 LÉČBA	25
1.8.1 Transplantace	25
1.8.2 Radioterapie	26
1.8.3 Bisfosfonáty	27
1.8.4 Chemoterapie	27
1.8.5 Melfalan	28
1.8.6 Thalidomid	29
1.8.7 Lenalidomid (Revlimid)	29
1.8.8 Daratumumab	30
1.8.9 Elotuzumab	30
1.8.10 Bortezomib	31
1.8.11 Carfilzomib	31

2. CÍLE PRÁCE	33
2.1 HYPOTÉZY	33
3. MATERIÁLY A METODIKA	34
3.1 ZÍSKÁNÍ A ZPRACOVÁNÍ DAT	34
3.2 STATISTICKÉ ZPRACOVÁNÍ DAT	35
4. VÝSLEDKY.....	36
4.1 ZÁKLADNÍ CHARAKTERISTIKA SOUBORU	36
4.2 POROVNÁNÍ PŘEŽITÍ A REMISE U PACIENTŮ S TP53 A PACIENTY BEZ MUTACE CHYBA! ZÁLOŽKA NENÍ DEFINOVÁNA.	
4.3 ODLIŠNOSTI SLEDOVANÝCH FAKTORŮ U PACIENTŮ S TP53 A PACIENTŮ BEZ MUTACE	CHYBA! ZÁLOŽKA NENÍ DEFINOVÁNA.
4.4 ZÁVISLOST VĚKU PACIENTŮ S MUTACÍ A BEZ MUTACE NA DOBĚ PŘEŽITÍ.....	48
4.5 ZÁVISLOST VĚKU PACIENTŮ S MUTACÍ A BEZ MUTACE NA DOBĚ REMISE	50
5. DISKUZE.....	52
6. ZÁVĚR.....	57
7. SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY	58
8. SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK	78

1. Úvod

1.1 Mnohočetný myelom

Mnohočetný myelom (MM) patří do skupiny monoklonálních gamapatií, což jsou onemocnění vyznačující se klonální proliferativní poruchou plazmatických buněk¹, jinak též plazmocytů nebo myelomových buněk. Tyto buňky vytvářejí charakteristický monoklonální imunoglobulin (M-protein, dříve také paraprotein) a cytokiny, které způsobují řadu různě intenzivně vyjádřených příznaků (Kyle a Rajkumar, 2008; Fonseca et al., 2009). MM může být rozdělen dle typu M-proteinu na IgG (52 %), IgA (21 %), IgD (2 %), pouze lehké řetězce kappa nebo lambda (16 %) nebo IgM (0,5 %) (Bonilla-Valentín et al., 2018).

Jedná se o druhé nejčastější krevní nádorové onemocnění, které v roce 1889 v Pražském lékařském týdeníku (Prager medicinische Wochenschrift) poprvé popsal rakouský lékař a patolog Otto Kahler – nemoc se proto též nazývá Kahlerova choroba (Čech, 2019).

1.1.1 Incidence a výskyt

Celosvětová incidence² se pohybuje od 0,54 do 5,3/100 000 obyvatel. Incidence se mezi jednotlivými zeměmi výrazně liší a závisí na různých faktorech, jako je dostupnost kvalitní zdravotní péče nebo shromažďování dat o pacientech v ústředních registrech (Ludwig et al., 2020). MM se vyskytuje jako nejčastější hematologická malignita u Afroameričanů, které postihuje dvakrát až třikrát častěji ve srovnání s pacienty bílé rasy z Evropy a Ameriky. U Afroameričanů se průměrná incidence pohybuje okolo 9,5/100 000 obyvatel a u bělochů 4,1/100 000 obyvatel, navíc je u Afroameričanů vyšší pravděpodobnost výskytu MM v nižším věku (Landgren et al., 2006).

Celosvětový medián věku pacientů v době diagnózy je přibližně 66–70 let, přičemž 37 % pacientů je mladších 65 let. MM se zřídka objevuje u osob mladších 30 let s uváděnou frekvencí 0,02 % až 0,3 % (Kazandjian, 2016). Pětiletá relativní míra přežití u MM se pohybuje okolo 46,6 % a většinu pacientů je MM diagnostikován v pozdějším stádiu nemoci (Siegel, 2016).

¹ Plazmatické buňky – bílé krvinky, které produkují protilátky (imunoglobuliny), vznikají přeměnou B-lymfocytů (Vokurka, Hugo et al., 2007).

² Incidence – počet nově vzniklých případů dané nemoci ve vybrané populaci a za určité časové období (Vokurka, Hugo et al., 2007).

MM se nepovažuje za genetické onemocnění, ale několik vzácných rodinných případů existuje (Lynch et al., 2001).

Incidence v České republice se pohybuje okolo 1,7–2,9/100 000 obyvatel (Ludwig et al., 2020). Podle dat Ústavu zdravotnických informací a statistiky ČR bylo v roce 2018 nově diagnostikováno 561 pacientů, z nichž bylo 282 mužů a 279 žen, což bylo o 8,2 % méně ve srovnání s rokem předešlým. Průměrný věk nově diagnostikovaných pacientů byl 64 let a incidence v populaci byla nepatrně vyšší u mužů než u žen – poměr zastoupení mužů a žen v roce 2018 byl 1,1 : 1. Nejnížší incidence onemocnění byla zaznamenána v Ústeckém kraji, nejvyšší v Královéhradeckém pro muže a Olomouckém pro ženy (Krejčí et al., 2018).

1.1.2 Příznaky

Počáteční příznaky mnohočetného myelomu mohou být mírné, nebo dokonce nedetekovatelné. Nemoci předcházejí dva možné asymptomatické prekurzorové stavy, které mohou progredovat do MM – monoklonální gamapatie nejasného významu (MGUS) a doutnající mnohočetný myelom (SMM) (Landgren a Waxman, 2010).

MM se vyznačuje abnormálním růstem plazmatických buněk – jejich růst, dělení a následná převaha v kostní dřeni zvyšuje pravděpodobnost rozvoje symptomů. Nejen že tyto plazmatické buňky vytlačují zdravé buňky z kostní dřene a poškozují kost, ale také uvolňují protilátky, M-protein a další proteiny do krve, čímž ji zahušťují.

Příznaky MM můžeme rozdělit do několika kategorií:

- 1) příznaky způsobené cytokiny myelomových buněk,
- 2) příznaky způsobené monoklonálním imunoglobulinem,
- 3) příznaky způsobené útlakem fyziologické krvetvorby myelomovými buňkami,
- 4) patofyziologicky méně jasné příznaky mnohočetného myelomu (Adam et al., 2008).

U asymptomatických pacientů je mnohočetný myelom identifikován prostřednictvím laboratorních abnormalit, jako je hyperkalcemie³ (Bao et al., 2020) nebo proteinurie⁴ (Gastelum et al., 2017). Pacienti mohou mít nespecifické příznaky, jako je nevolnost, zvracení, malátnost, slabost, opakující se závažnější, zvláště bakteriální infekce, ztráta

³ Hyperkalcemie – zvýšená hladina vápníku v krvi (Vokurka, Hugo et al., 2007).

⁴ Proteinurie – přítomnost bílkoviny v moči (Vokurka, Hugo et al., 2007).

hmotnosti, motorická a senzitivní polyneuropatie⁵, dysfunkce ledvin, která může vést až k selhání s nutností chronické dialyzační léčby, poškození homeostázy⁶, kdy je nejběžnější poruchou závažná trombocytopenie⁷, nebo bolesti kostí způsobené osteolýzou, nejčastěji v bederní páteři, ale ložiska se mohou objevit v jakékoli kosti. Téměř u všech pacientů s MM je v určité fázi onemocnění přítomna anémie⁸ a případně i pancytopenie⁹, které jsou způsobené jak mechanickým útlakem nádorovou tkání, tak i vlivem působení cytokinů (Michels a Petersen, 2017; Bird a Boyd, 2019).

Motorickou a senzitivní polyneuropatii způsobuje ukládání M-proteinu do nervových vláken. S neuropatií je nejčastěji spojen M-protein, který je produkován IgM, zatímco neuropatie IgG a IgA jsou méně časté (Chaudhry et al., 2017). Další problém spojený s M-proteinem je syndrom hyperviskozity. Jedná se o závažnou komplikaci spojenou s vysokými hladinami M-proteinů u pacientů s hematologickými malignitami. Viskozitu lze měřit v absolutních hodnotách (cP) nebo v relativních hodnotách ve srovnání s viskozitou vody (0,894 cP). Viskozita séra u zdravého člověka je 1,5 cP nebo 1,7 ve vztahu k vodě. Viskozita séra koreluje s hladinami imunoglobulinů, tudíž mají pacienti s MM zvýšenou viskozitu. U pacientů s hyperviskózním syndromem se objevují bolesti hlavy, poruchy zraku, krvácení a bez léčby může pacient upadnout do kómatu. Je třeba co nejrychleji zahájit léčbu plazmaferézou¹⁰ (Weaver et al., 2020). M-protein dále může nejen ovlivňovat samotné trombocyty, ale i negativně zasahovat do koagulační kaskády. Porucha srážlivosti krve není u MM obvyklým projevem, ale v pokročilých stádiích může způsobit značné obtíže (Adam et al., 2008).

Souhrnně a zjednodušeně se dají základní příznaky mnohočetného myelomu označit pojmem CRAB rysy, které zahrnují hyperkalcemii, renální selhání, anémii a kostní léze (Rajkumar, 2019).

Některé studie prokazují vazbu mezi MM/MGUS a širokým spektrem autoimunitních, infekčních a zánětlivých onemocnění. Některé z těchto poruch mohou být potenciálním spouštěčem rozvoje MM/MGUS, zatímco jiné mohou představovat základní stavy

⁵ Polyneuropatie – nezánettivé onemocnění nervů (Vokurka, Hugo et al., 2007).

⁶ Homeostáza – stálost a rovnováha v lidském organismu a procesy, které tento stav zajišťují (Vokurka, Hugo et al., 2007).

⁷ Trombocytopenie – porucha funkce trombocytů, která má obv. za následek zvýšenou krvácivost (Vokurka, Hugo et al., 2007).

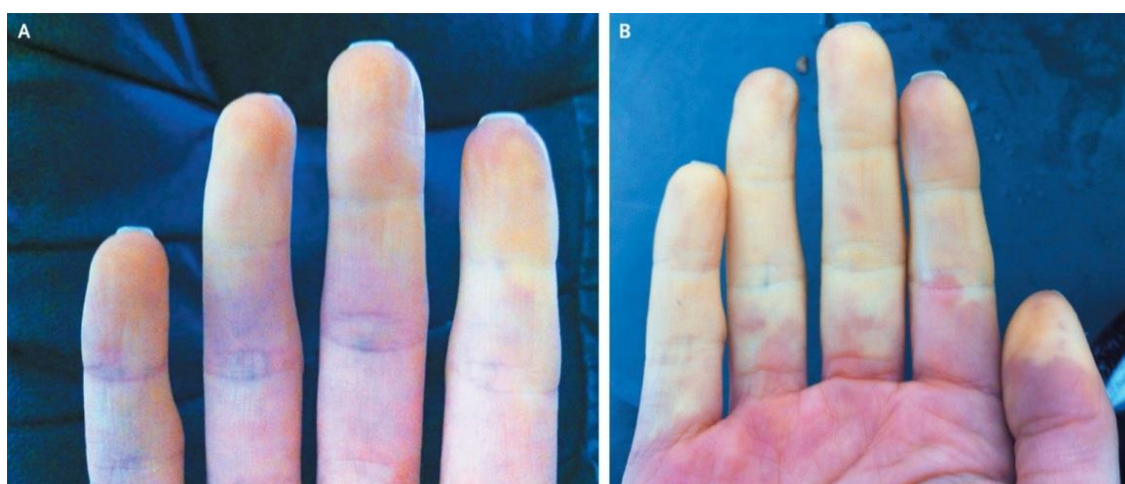
⁸ Anémie – chudokrevnost, nedostatek krevního barviva hemoglobinu a červených krvinek (Vokurka, Hugo et al., 2007).

⁹ Pancytopenie – současný pokles počtu všech typů krevních buněk (Vokurka, Hugo et al., 2007).

¹⁰ Plazmaferéza – léčebný postup, při němž se pacientovi odebírá plazma a nahrazuje se plazmou od dárce (Velký lékařský slovník, 2022).

v důsledku neodhaleného MM nebo pozdního stádia MGUS. Mezi autoimunitní onemocnění spojené s vyšším rizikem MM nebo MGUS patří např. systémová sklerodermie, což je nemoc pojivové tkáně, která má chronický progredující charakter (Zeineddine et al., 2016). Podtypem systémové sklerodermie je tzv. CREST syndrom, kdy CREST je akronym shrnující charakteristické příznaky (Paravina et al., 2015).

- C – calcinosis cutis (podkožní kalcifikace¹¹),
- R – Raynaudův fenomén, druh vazoneurózy¹² charakterizovaný výrazným zbělením prstů rukou v chladu, které následně zmodrají, poté zčervenají a postižený v nich cítí bolest,
- E – porucha motility ezofagu¹³,
- S – sklerodaktylie¹⁴,
- T – teleangiektazie¹⁵ (Paravina et al., 2015).



Obr. 1: Raynaudův fenomén s viditelnými místy zbělení prstů (převzato z Rodgers, 2013).

¹¹ Kalcifikace – zvápenatění, ukládání vápenatých solí do kostí (Vokurka, Hugo et al., 2007).

¹² Vazoneuróza – porucha funkce cév, která se projevuje špatným prokrvením určitých oblastí těla např. rukou (Velký lékařský slovník, 2022).

¹³ Ezofagus – jícen (Vokurka, Hugo et al., 2007).

¹⁴ Sklerodaktylie – zatuhnutí kůže prstů rukou v důsledku změn vaziva (Velký lékařský slovník, 2019).

¹⁵ Teleangiektazie – lokalizované nahromadění rozšířených drobných krevních cév, které lze pozorovat např. na kůži či na sliznici (Vokurka, Hugo et al., 2007).

1.1.3 Příčina nemoci

Proč dochází ke vzniku mnohočetného myelomu, dosud není jednoznačné. Jsou známy některé rizikové faktory, při jejichž přítomnosti je vznik mnohočetného myelomu pravděpodobnější než v průměrné populaci. Mezi tyto faktory se řadí např. obezita, kouření, zvýšený kontakt s pesticidy, herbicidy, fungicidy a insekticidy. Dalšími nežádoucími látkami jsou rozpouštědla, z nichž u některých byly prokázány karcinogenní účinky. Dále se mezi rizikové faktory řadí radioaktivní záření, elektromagnetické pole, vrozené či získané poruchy imunitního systému, vliv nemoci AIDS, dioxiny, etylenoxid nebo formaldehyd či neodborná manipulace s cytostatiky (Sauer et al., 2019, Hrubá, 2014). Neovlivnitelnými rizikovými faktory jsou např. věk, rasa, pohlaví nebo rodinná anamnéza, vrozené či získané poruchy imunitního systému člověka (Fairfield et al., 2017).

Choroba není přenosná ani dědičná.

1.1.4 Prevence

Prevence MM se nijak neliší od prevence ostatních nádorových onemocnění. Primární prevence zahrnuje aktivní pohyb a vyhýbání se nebo snížení expozice známým karcinogenním faktorům. MM je terminální onemocnění, kterému předchází premaligní stav – viz níže. Jak MGUS, tak SMM jsou často asymptomatické a objevení nemoci bývá v těchto stádiích nález náhodný. Ve srovnání s jinými rakovinami solidních nádorů, které byly podrobeny četným screeningovým a preventivním studiím, dosud nebyly vyvinuty žádné snahy o prevenci vzniku MM (Tomasson et al., 2018).

Existuje několik známých antropometrických¹⁶ a cytogenetických rizikových faktorů pro rozvoj MM, jmenovitě věk, pohlaví, index tělesné hmotnosti, africký původ a vysoce riziková chromozomální aberace. Tyto faktory spolu s klíčovými fenotypovými změnami, ke kterým dochází v kostní dřeni při přechodu MGUS do MM, poskytují zdůvodnění pro potenciální preventivní intervence (Tomasson et al., 2018).

¹⁶ Antropometrie – obor, který se zabývá měřením, popisem a rozбором tělesných znaků charakterizujících růst a stavbu lidského těla, mezi základní znaky patří výška, hmotnost, objem hlavy a hrudníku (Vokurka, Hugo et al., 2007).

1.2 Kritéria pro stanovení mnohočetného myelomu

V diagnostice a léčbě MM bylo dosaženo velkého pokroku a medián přežití nemoci se oproti minulým desetiletím zdvojnásobil (Siegel et al., 2016). Tyto pokroky si vyžádaly revizi definice onemocnění a stádia MM. Donedávna byl MM definován přítomností kostních lézí, poškozením koncových orgánů, konkrétně hyperkalcémií, renálním selháním a anémií, které lze přičíst klonálnímu procesu (Rajkumar, 2016). Tato definice byla však kontroverzní a cílem aktualizace diagnostických kritérií bylo, aby pacienti s MGUS/SMM nedostávali zbytečnou a toxickou chemoterapii, když nebyla potřebná. S pokrokem v terapii a identifikaci biomarkerů, které mohou odlišit MM od premaligních fází, bylo nutné revidovat definici onemocnění MM (Rajkumar et al., 2014).

V roce 2014 došlo k aktualizaci diagnostických kritérií pro MGUS, SMM a MM Mezinárodní pracovní skupinou pro myelom (IMWG). První změnou bylo názvosloví, kdy název symptomatický mnohočetný myelom nahradil pojem mnohočetný myelom a asymptomatický mnohočetný myelom se vrátil zpět ke svému původnímu názvu doutnající mnohočetný myelom (Maisnar, 2016). Rozlišení mezi jednotlivými nemocemi je založeno na laboratorních parametrech a zaměřuje se na přítomnost klinických příznaků. U MGUS a SMM se stanovuje hladina M-proteinu a infiltrace kostní dřene plasmatickými buňkami, chybí ale typické CRAB rysy (Rajkumar et al., 2014).

Nově byly přidány tři specifické biomarkery, které lze použít k diagnostice onemocnění u pacientů, kteří nemají rysy CRAB. Konkrétně jde o více než jednu lézi na magnetické rezonanci (MRI), klonální plasmatické buňky $\geq 60\%$ a poměr volných lehkých řetězců v séru (FLC) pro větší nebo rovný 100 za předpokladu, že hladina FLC je 100 mg/l (Rajkumar et al., 2014). Sérový FLC je důležitý ze tří důvodů. Má prognostickou hodnotu u pacientů s MM (Snozek et al., 2008), MGUS (Rajkumar et al., 2005) i SMM (Dispenzieri et al., 2008). Též může být použit ve spojení s elektroforézou sérových proteinů a imunofixací při screeningu na přítomnost nebo nepřítomnost monoklonální poruchy plasmatických buněk, jako je MM, namísto 24hodinové studie proteinů v moči. Nakonec je sérový FLC užitečný při monitorování průběhu onemocnění a odpovědi na terapii u pacientů, kteří nemají měřitelné onemocnění na elektroforéze séra a proteinu (Kyle a Rajkumar, 2009).

Mezi další laboratorní varovné signály MM patří vysoká sedimentace¹⁷ krevních buněk. V důsledku přítomnosti M-proteinu dochází k velmi rychlé sedimentaci červených krvinek.

¹⁷ Sedimentace erytrocytů – sedlivost červených krvinek, s.e. bývá zvýšena v přítomnosti zánětů, bakteriálních infekcí a některých nádorů (Velký lékařský slovník, 2022).

Stanovení hodnoty C-reaktivního proteinu¹⁸ (CRP) je důležité pouze v případě diagnostiky infekčních komplikací spojených s MM. Hodnota CRP má v diagnostice MM jako takové velmi malou hodnotu, v některých případech může být hladina CRP falešně zvýšená (Koshiaris et al., 2018). K posouzení renální insuficience se využívá jak stanovení koncentrace sérového kreatininu¹⁹, tak i stanovení kreatininové clearance²⁰ (Maisnar, 2016).

Pro stanovení diagnózy MM a stadia choroby se nejběžněji používají kritéria dle Durieho a Salmona. Diagnóza je stanovena při přítomnosti jednoho velkého a jednoho malého kritéria nebo při přítomnosti tří malých kritérií, z nichž musí být přítomno malé kritérium a) a malé kritérium b) (Šálek, 2008, Durie a Salmon, 1975).

Tab. I: Původní kritéria mnohočetného myelomu dle Durieho a Salmona (převzato z Šálek, 2008).

Velká kritéria	Malá kritéria
1) Mnohočetný myelom (histologie tkáně)	a) V kostní dřeni 10–30 % plazmocytů
2) Počet plazmocytů v kostní dřeni > 30 %	b) Koncentrace M-Ig nižší než v bodě 3
3) Sérové koncentrace monoklonálního imunoglobulinu (M-Ig): M-IgG > 35 g/l, M-IgA > 20 g/l nebo množství lehkých řetězců v moči za 24 hodin > 1 g	c) Přítomná osteolytická ložiska d) Snížení ostatních fyziologických imunoglobulinů (< 50 % normální hodnoty) IgM < 0,5 g/l IgA < 1,0 g/l IgG < 6,0 g/l

¹⁸ C-reaktivní protein – bílkovina přítomná v krvi při některých zánětlivých chorobách, významný protein akutní fáze (Velký lékařský slovník, 2022).

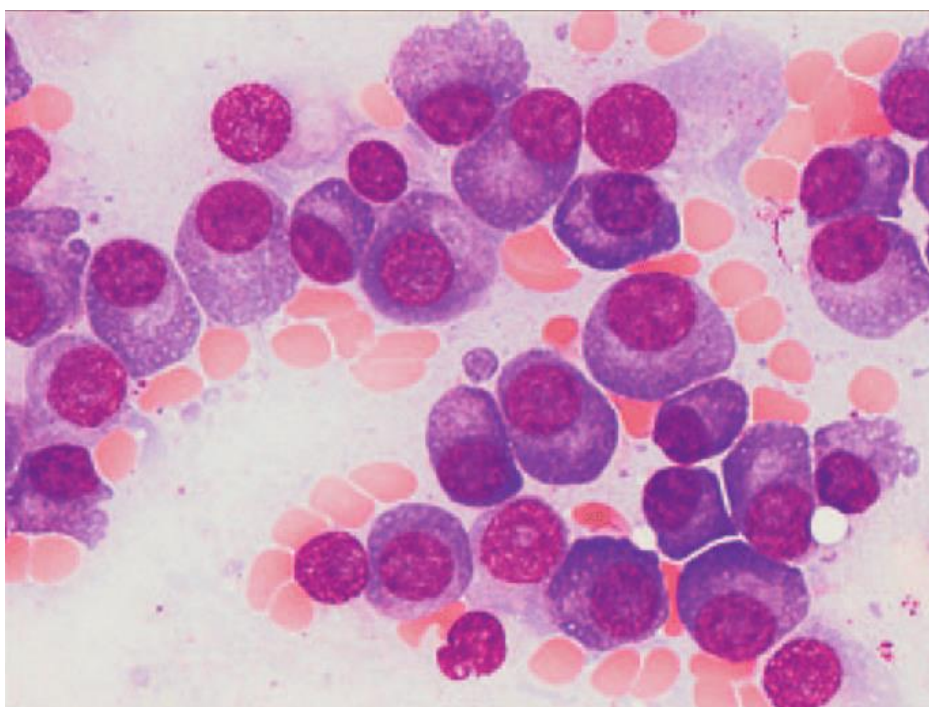
¹⁹ Kreatinin – látka, jejíž koncentrace v krvi odráží funkci ledvin (Vokurka, Hugo et al., 2007).

²⁰ Clearance endogenního kreatininu – hodnota udávaná jako množství prvotní moči vzniklé za jednotku času, u těžké renální insuficience nastává výrazný pokles (Vokurka, Hugo et al., 2007).

Aktualizovaná kritéria mluví o MM ve chvíli, kdy je > 10 % plazmatických buněk v kostní dřeni nebo je biopsií prokázán MM a zároveň alespoň jedno z kritérií důkazu poškození koncových orgánů nebo kterýkoli jeden nebo více potvrzujících biomarkerů malignity.

Tab. II. Souhrnná tabulka aktualizovaných diagnostických kritérií.

Důkazy o poškození koncových orgánů	Biomarkery malignity
hyperkalcémie > 0,25 mmol/l nebo > 2,75 mmol/l	> 60 % plazmatických buněk
clearance kreatininu < 40 ml/minutu nebo sérový kreatinin > 2 g/l	poměr FLC $\geq$ 100 mg/l
hemoglobin > 20 g/l	více než 1 osteolytické ložisko na MRI alespoň o velikosti 5 mm nebo větší
jedno nebo více osteolytických ložisek	

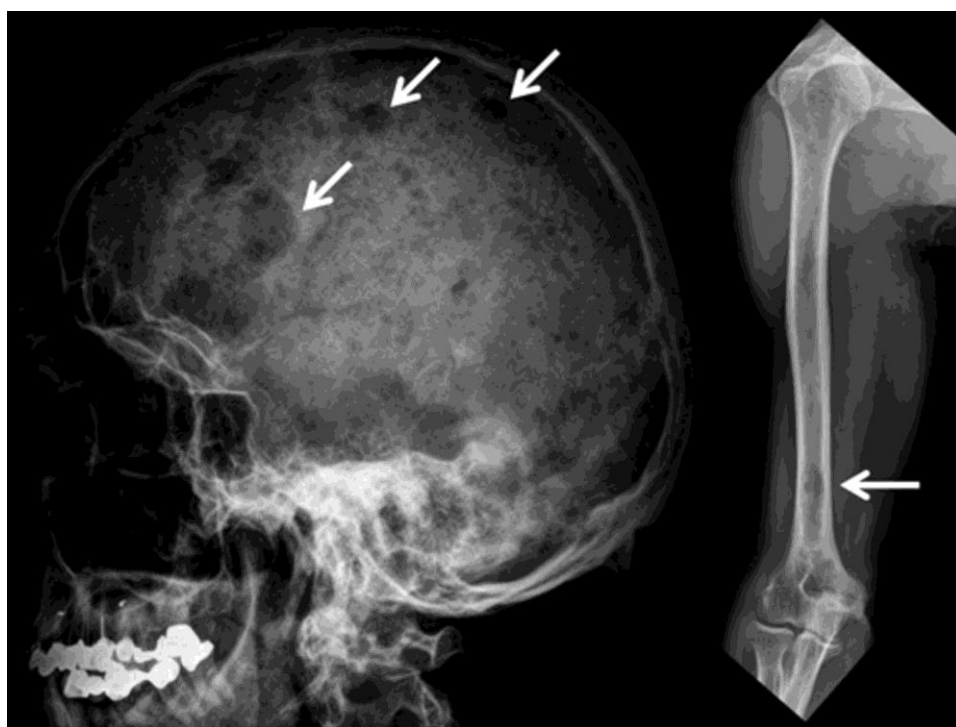


Obr. 2: Kostní dřeň pacienta s MM vykazující plazmocytozu²¹ (převzato z Singhal a Mehta, 2006).

²¹ Plazmocytoza – přítomnost velkého počtu plazmatických buněk v kostech nebo jiných tkáních, kde by je lékaři za normálních okolností neočekávali (Vokurka, Hugo et al., 2007).

1.3 Klinická stádia

V roce 1975 Durie a Salmon představili systém (DS systém), podle kterého lze řadit MM do tří stádií dle závažnosti onemocnění. DS systém pomocí běžně dostupných klinických parametrů do určité míry predikuje nádorovou nálož, a tvoří tak základ při určování stádií nemoci (Durie a Salmon, 1975, Špička, 2005). V 80. letech 20. století bylo zjištěno, že sérový β_2 -mikroglobulin je jeden z nejlepších prognostických faktorů a je považován za jednoduchý a spolehlivý prediktor délky přežití (Bataile et al., 1983). Následně byly přidány další prognostické faktory včetně sérového albuminu (Bataile et al., 1986) nebo laktát-dehydrogenázy (LDH), jejíž zvýšení koreluje se zvýšením β_2 -mikroglobulinu (Greipp et al., 2005). Zvýšené hladiny LDH jsou vzácně pozorovány na počátku MM, s progresí onemocnění se však hladiny LDH zvyšují. Dalším významným prognostickým faktorem jsou vysoko-rizikové mutace. MM je choroba, která během svého rozvoje prochází řadou změn, a odhaduje se, že až 95 % všech pacientů s MM vykazuje nějaké chromozomální změny (Gkotsamanidou et al., 2011).



Obr. 3: Osteolytická ložiska v lebce a pravé ruce pacienta s MM (převzato z (Walker et al., 2012)).

Tab. III: Kritéria pro stanovení klinického stadia mnohočetného myelomu dle Durieho a Salmona a novější kritéria (Durie a Salmon, 1975; Palumbo et al., 2016)

Durie-Salmon kritéria		Novější přidaná kritéria
I. STADIUM	koncentrace hemoglobinu > 100 g/l	sérový albumin > 3,5 g/l
	koncentrace Ca do 3 mmol/l	sérový β_2 -mikroglobulin < 3,5 mg/l
	normální kostní struktura anebo solitární kostní ložisko plasmocytomu	nevyskytují se vysoko-rizikové mutace
	relativně nízká koncentrace M-Ig: a) M-IgG < 50 g/l, b) M-IgA < 30 g/l, exkrece lehkých řetězců v moči do 4 g/24 hodin.	normální hodnota laktát-dehydrogenázy
II. STADIUM	nejsou splněny podmínky prvního ani třetího stadia	nejsou splněny podmínky prvního ani třetího stadia
III. STADIUM	koncentrace hemoglobinu < 85 g/l	sérový β_2 -mikroglobulin > 5,5mg/l
	zvýšená koncentrace Ca nad 3 mmol/l	jedno z následujících:
	více než 3 osteolytická ložiska	zvyšující se hodnota laktát-dehydrogenázy nebo
	vysoké koncentrace M-Ig: a) M-IgG > 70 g/l, b) M-IgA > 50 g/l, vyloučení více než 12 g lehkých řetězců do moče za 24 hodin	jedna z vysoko-rizikových mutací: -t(4;14) -t(4;16) -del(17p)

Míra 5letého přežití u lidí s MM se v posledních dvou desetiletích neustále zvyšuje a lze předpokládat, že bude růst i nadále. V letech 1975–1977 byla míra 5letého přežití pacientů s MM 25 %, v letech 2004–2010 dosáhla na 47 % (Siegel et al., 2016).

Medián přežití se u prvního stadia pohybuje okolo 62 měsíců, u druhého stadia kolem 44 měsíců a u třetího stadia okolo 29 měsíců (Gerecke et al., 2016).

1.4 Monoklonální gamapatie nejasného významu

Benigní monoklonální protein byl poprvé popsán Waldenströmem v roce 1960 poté, co byly v séru u zdravých jedinců na elektroforéze sérového proteinu zaznamenány abnormální úzké pruhy hypergamaglobulinemie²². V roce 1976 Kyle zavedl termín „monoklonální gamapatie nejasného významu“ (MGUS) poté, co zjistil, že asymptomatictí pacienti s monoklonálním proteinem mají vyšší riziko rozvoje do MM nebo amyloidózy (Kyle, 1976). Před rokem 1978 byla přítomnost M-proteinu u asymptomatických pacientů známá jako benigní monoklonální gamapatie (Kyle a Kumar, 2009).

Nemoc je definována na základě přítomnosti sérového M-proteinu $< 30 \text{ g/l}$, $< 10\%$ infiltrací plazmatických buněk do kostní dřeně, a zároveň nedochází k poškození koncového orgánu a nesplňuje tak diagnostická kritéria pro MM. Je považována za preneoplastickou²³ poruchu, která ne vždy progreduje do malignity, všichni pacienti s MM ale dříve trpěli MGUS (Rajkumar, 2016).

MGUS je asymptomatická porucha plazmatických buněk, která je přítomna u přibližně 3 % populace starší 50 let a 5,3 % mezi osobami ve věku 70 let a staršími. MGUS je častější u mužů než u žen a stejně jako u MM je běžnější u Afroameričanů než u bělochů (Kyle et al., 2006). Nezávislá studie porovnávající prevalenci MGUS u žen z Ameriky a Evropy se stejným socioekonomickým postavením odhalila dvojnásobný nárůst u černošek (Landgren et al., 2010).

Riziko progresu MGUS do MM nebo jiných souvisejících malignit je přibližně 1 % ročně a ani po > 25 letech sledování se riziko progresu nesnižuje (Kyle et al., 2002).

MGUS je nevyléčitelná a většinou nezpůsobuje žádné klinické problémy, a proto nevyžaduje léčbu. Pacienti s MGUS jsou nicméně podrobněji sledováni lékaři, podstupují častěji krevní testy, testy na přítomnost M-proteinu v moči, zobrazovací testy či se testuje jejich kostní dřeň, aby se vyloučila progresu do MM.

²² Hypergamaglobulinemie – zvýšená koncentrace gamaglobulinů v séru (Vokurka, Hugo et al., 2007).

²³ Preneoplazie – stav předcházející vzniku nádorů (Vokurka, Hugo et al., 2007).

1.5 Doutnající mnohočetný myelom

Doutnající mnohočetný myelom (SMM) poprvé definovali Kyle a Greipp v roce 1980. Popsali šest pacientů, kteří splňovali některá diagnostická kritéria pro MM, ale měli odlišné klinické projevy (Kyle a Greipp, 1980). Dle aktualizovaných kritérií IMWG z roku 2014 je SMM asymptomatická proliferativní porucha plazmatických buněk spojená s rizikem progresu do MM nebo amyloidózy²⁴ (Blum et al., 2018).

SMM je charakterizován M-proteinem $> 30 \text{ g/l}$, $>10\%$ a $< 60\%$ infiltrací plazmatických buněk v kostní dřeni a nevykazuje klinické rysy poškození koncových orgánů ani žádné jiné události definující aktivní MM. Změny v diagnostických kritériích v posledních desetiletích a nedostatek populačních registrů znesnadnily získávání epidemiologických údajů o prevalenci choroby. Americká studie National Cancer Data Base odhaduje prevalenci SMM na 0,9/100 000 obyvatel. Podobné údaje uvádí i švédská studie, kde bylo uvedeno 0,4/100 000 osob. Střední věk pacientů v době diagnózy byl 67 let (Ravindran et al., 2016).

Strategie sledování pacientů se SMM by měla být přizpůsobena riziku progresu do MM. K určení rizika progresu se využívá několik modelů, které kombinují různé rizikové faktory, a v závislosti na tom, kolik rizikových faktorů pacient splňuje, se odhaduje pravděpodobnost progresu nemoci (Blum et al., 2018). Starší španělský model PETHEMA (Programa de Estudio y Tratamiento de las Hemopatías Maligna) je založený na posuzování rizika progresu do MM pomocí rozpoznání množství aberantních buněk (aPC) v kostní dřeni, procenta plazmatických buněk v kostní dřeni (BMPC) a přítomnosti imunoparézy²⁵. Rizikový model vytvořený Mayo Clinic využívá informace o infiltraci kostní dřene plazmatickými buňkami, hladině M-proteinu v séru a poměru FLC v séru (Lussier et al., 2022).

²⁴ Amyloidóza – onemocnění charakterizované ukládáním amyloidu do mezibuněčného prostoru a do okolí cév různých orgánů (srdce, ledviny aj.) (Vokurka, Hugo et al., 2007).

²⁵ Imunoparéza – pokles polyklonálních imunoglobulinů v důsledku tvorby M-proteinu klonálními plazmatickými buňkami (Machálková a Maisnar, 2014).

Tab. IV: Porovnání dvou rizikových modelů možné progresy SMM do MM (Lussier et al., 2022).

Mayo rizikový model			PETHEMA rizikový model	
	riziko progresy po 5 letech	riziko progresy po 10 letech		riziko progresy po dvou letech
Jeden rizikový faktor	25 %	50 %	Žádné nepříznivé faktory	5 %
Dva rizikové faktory	51	65	> 95 % aPC/ BMPC nebo imunoparéza	35 %
Tři rizikové faktory	76 %	84 %	> 95 % aPC/ BMPC a imunoparéza	50 %

Celkové riziko progresy se mění v průběhu času a bylo zjištěno, že vyšší riziko progresy je v prvních letech po diagnóze – 10 % ročně po uplynutí prvních 5 let, 3 % ročně během následujících 5 let a 1 % po dalších 10 letech (Kyle et al., 2007, Pérez-Persona et al., 2007). Kumulativní riziko rozvoje do aktivní formy MM je tedy 51 % během prvních 5 let, 66 % za deset let a 73 % za 15 let. Medián doby progresy byl průměrně 4,8 roku (Kyle et al., 2007).

Studie z roku 2018 uvádí, že medián doby do progresy je u pacientů s nízko-rizikovým SMM 110 měsíců, u středně-rizikového SMM 68 měsíců a u vysoce-rizikového SMM 29 měsíců (Lakshman et al., 2018).

Současná péče o pacienty se SMM zahrnuje častější kontroly u lékaře a pozorování, dokud nedojde k postižení koncových orgánů. Po prvotní diagnóze doporučuje IMWG kontrolu za tři měsíce. Stabilní pacienti jsou sledováni každé 4 až 6 měsíců po dobu jednoho roku a dále se kontroly prodlužují na 6 až 12 měsíců (Kyle et al., 2010).

Od doby, kdy byl SMM poprvé popsán, bylo vynaloženo mnoho úsilí o zodpovězení otázky, zda by včasná intervence mohla oddálit progresi onemocnění (Bridget et al., 2020). Jednalo se o studie, které porovnávaly pozorování pacientů vs. některé vybrané léčby, např. melfalan s prednisonem (Riccardi et al., 2000), bisfosfonáty (Musto et al., 2008) nebo thalidomid (Witzig et al., 2013). V porovnání se samotným pozorováním však léčby nevedly k žádnému viditelnému klinickému přínosu. I v moderní éře nových léků, citlivější detekce

nemoci a neustálého vylepšování rizikových modelů je otázka včasné intervence u pacientů se SMM nejasná. Jak se definice a diagnostická kritéria neustále vyvíjejí, bude se stále zlepšovat i schopnost lékařů rozeznat osoby se skutečně vysoce-rizikovým SMM s bezprostřední progresí do MM.

Tab. V: Porovnání kritérií pro diagnózu MGUS, SMM a MM (Rajkumar et al., 2014).

	MGUS	SMM	MM
Podíl BMPC	< 10 %	10–60 %	≥ 10 %
M-protein	< 30 g/l	≥ 30 g/l nebo detekovatelný v moči	detekovatelný v séru a/nebo v moči
Poškození orgánu	ne	ne	probíhá

1.6 Stavy podobné mnohočetnému myelomu

Kromě MGUS a SMM mohou pacienti trpět řadou dalších chorob, které mohou buď MM připomínat, nebo jde o různé podtypy MM, a je důležité je od sebe odlišovat kvůli rozdílným prognózám i léčbě.

1.6.1 Waldenströмова makroglobulinémie

Waldenströмова makroglobulinémie (WM) je definována jako lymfoplazmocytární lymfom asociovaný se zvýšenými hodnotami monoklonálního imunoglobulinu M (IgM) a představuje přibližně 2 % všech hematologických malignit (Swerdlow et al., 2016).

Častěji se vyskytuje u mužů ve věku 60–70 let (Swerdlow et al., 2016). Incidence je asi 0,92/100 000 obyvatel pro muže a 0,3/100 000 obyvatel pro ženy (Kyle et al., 2018). Pacienti mladší 70 let mají medián přežití více než 10 let, ti ve věku 70–79 let přibližně 7 let a starší 80 let asi 4 roky (Castillo et al., 2015). Rodinná anamnéza WM je spojena s nižším přežitím než u nefamiliárních forem (Steingrímsson et al., 2015).

WM se může projevovat řadou symptomů, jako je horečka, únava, úbytek hmotnosti, lymfadenopatie²⁶ nebo hepatosplenomegalie²⁷. IgM protein může způsobit další symptomy, jako je periferní neuropatie nebo hyperviskozní syndrom, a zároveň jsou přítomné CRAB rysy jako u MM (Ciccareli, 2011).

Diagnóza nemoci je založena na klinicko-patologických rysech. Imunofenotyp je u WM typicky pozitivní na CD19, CD20, CD22, CD25, CD17, CD38 a CD79a, které jsou důležité k odlišení WM od MM (Dimopoulos, 2005). Dalším užitečným vodítkem pro odlišení WM od MM je přítomnost osteolytických ložisek, která se u WM vyskytují vzácně, nebo přítomnost mutace translokace t(11;14), která se u WM nevyskytuje vůbec (Schuster et al., 2010).

WM je nemoc nevyléčitelná, ale dají se mírnit příznaky nemoci. Ne každý pacient s WM vyžaduje léčbu ihned. Většina odborníků se shoduje na tom, že by WM měla být léčena až v okamžiku nástupu klinických příznaků, což pacientům umožňuje vyhnout se vedlejším účinkům chemoterapie nebo imunoterapeutických léků. Když je rozhodnuto o zahájení léčby, léky, jejich kombinace a léčebné postupy jsou často velmi podobné jako při léčbě MM (Dimopoulos a Kastritis, 2019).

1.6.2 IgM myelom

Mnohočetný myelom IgM je mimořádně vzácná hematologická porucha, která zahrnuje méně než 0,5 % všech případů MM. Odlišení od jiných častějších hematologických poruch, jako je např. Waldenströмова makroglobulinémie, představuje složitý problém právě kvůli vzácnosti onemocnění. Přítomnost IgM monoklonální gamapatie je u těchto dvou onemocnění častým nálezem a je důležité od sebe onemocnění rozeznat kvůli různé terapii a prognóze (Schuster et al., 2010). Určitá míra překrývání klinických příznaků problém odlišení chorob ještě stěžuje. Jedna z možností, jak od sebe choroby odlišit, je mutace MYD88^{L265P}, která se u pacientů s WM vyskytuje velmi často, uvádí se 67–90 %, a naopak u IgM myelomu se mutace nenachází (Gertz, 2019).

Tento typ MM se projevuje jako jakýkoli jiný typ MM včetně přítomnosti CRAB příznaků a > 10 % plazmatických buněk (Bonilla-Valentín et al., 2018).

²⁶ Lymfadenopatie – blíže neurčené zvětšení lymfatických uzlin (Hugo, Vokurka et al., 2007).

²⁷ Hepatosplenomegalie – současné zvětšení jater a sleziny (Hugo, Vokurka et al., 2007).

1.6.3 Amyloidóza

Systémové amyloidózy představují poruchy různé etiologie zahrnující syntézu a abnormální ukládání špatně složených proteinů v různých orgánech, čímž orgány poškozuji. Mezi nejběžnější a nejzávažnější patří AL amyloidóza neboli amyloidóza lehkých řetězců, též primární (Bellotti a Merlini, 1996). AL amyloidóza a MM mají společný důležitý rys, a to přítomnost klonálních maligních plazmatických buněk v kostní dřeni. Chování těchto buněk se ale liší a vede k odlišným klinickým příznakům. Při AL amyloidóze se plazmatické buňky nehromadí, ale indukují ukládání lehkých řetězců v různých orgánech jako nerozpustné amyloidní fibrily, které mají toxický účinek na dané orgány (Corre, 2021). Tyto amyloidní lehké řetězce (FLC) pak mohou infiltrovat periferní orgány, což vede k orgánové dysfunkci a následnému selhání. Postižené orgány zahrnují ledviny, srdce a gastrointestinální trakt, játra a nervový systém (Gertz a Kyle, 1989).

Je důležité MM a AL od sebe odlišit, protože léčba AL amyloidózy musí být mnohem agresivnější než u MM. Klinický obraz AL amyloidózy závisí na orgánovém postižení a příznaky jsou často nesprávně interpretovány a rozpoznány pozdě. Když se objeví příznaky, mezi které patří například únava, ztráta hmotnosti, námahová dušnost a ortostatická hypotenze²⁸, je poškození orgánů často nevratné. Symptomům často předchází detekovatelná monoklonální gamapatie a zvýšené biomarkery orgánového poškození (Palladini et al., 2020).

Celkové přežití se od devadesátých let dvacátého století zvýšilo z 1,4 roku na asi 4,6 roku v současné době a šestiměsíční úmrtnost se snížila z 23 % na 13 % (Staron et al., 2021).

1.6.4 IgD myelom

Mnohočetný myelom IgD je další vzácné onemocnění charakterizované poruchou a klonální expanzí plazmatických buněk s typickými CRAB rysy. Představuje pouze 2 % všech případů myelomu, objevuje se u mladších pacientů a má významně nižší celkové přežití. Studie zahrnující 3 578 pacientů s MM odhalila 36 IgD myelomů, přičemž střední věk pacientů byl 52 let a 67 % z nich byli muži (Reece et al., 2010). U této formy myelomu se častěji vyskytuje selhání ledvin, mimokostní projevy a jiná vysoce riziková onemocnění (Zagouri et al., 2013).

²⁸ Ortostatická hypotenze – krátkodobé snížení tlaku, které způsobuje změna polohy z leže do stoje (Hugo, Vokurka et al., 2007).

1.6.5 Nesekreční mnohočetný myelom

Nesekreční mnohočetný myelom (NSMM) je vzácný podtyp MM, který se vyznačuje klasickou infiltrací kostní dřene plazmatickými buňkami a jejími patologickými důsledky, totiž osteolýzou kostí, anémií, hyperkalcémií a renální insuficiencí, aniž by se v séru a/nebo v moči pacienta objevily monoklonální protilátky (Rubio-Felix et al., 1987). Pacienty s NSMM lze rozdělit do dvou skupin. První skupinu tvoří „neproducenti“, jejichž plazmatické buňky mohou mít defekt v syntéze imunoglobulinů. I když tyto nádory mohou mít všechny rysy poruchy plazmatických buněk, nejsou schopny syntetizovat protein. Do této kategorie patří pacienti, kteří nemají žádné měřitelné bílkoviny v krvi nebo moči, ale přesto mají významnou zátěž plazmatickými buňkami v kostní dřeni a známky poškození koncových orgánů (Decourt et al., 2004). Druhou kategorií pacientů s NSMM tvoří ti, jejichž plazmatické buňky produkují protein, ale mají defekt v sekreci. Bylo prokázáno, že substituce jedné aminokyseliny v lehkém řetězci může potenciálně blokovat sekreci (Coriu et al., 2004). Mezi těmi pacienty, jejichž plazmatické buňky mají defekt v sekreci protilátek, existuje podskupina pacientů, kteří mají sice poškozenou sekreci, ale jsou schopni vylučovat nízké hladiny lehkých řetězců (Lonial a Kaufman, 2013).

Množství pacientů s NSMM se v průběhu času snižuje. V době před možností testování lehkých řetězců bylo v kohortě 1027 pacientů asi 3 % NSMM (Kyle et al., 2003). S příchodem možnosti testování volného řetězce v séru bylo zjištěno, že přibližně dvě třetiny NSMM vylučují nízké hladiny volných řetězců, které do té doby nebyly rozpoznány (Mollee a Tate, 2017).

I v době moderních metod odhalování lehkých řetězců se množství pacientů s NSMM stále pohybuje okolo 3 %, protože bylo zjištěno, že v důsledku dlouhodobé léčby, např. vysoce rizikového MM, může dojít ke ztrátě schopnosti plazmatických buněk produkovat protein – tzv. fenomén úniku lehkého řetězce (Lonial a Kaufman, 2013).

1.6.6 Mnohočetný myelom lehkých řetězců

Mnohočetným myelomem lehkých řetězců (LCMM) trpí asi 15 % pacientů ze všech pacientů s MM. LCMM má dřívejší věk nástupu a zdá se, že má horší prognózu než běžnější varianta s IgG nebo IgA (Mollee a Tate, 2017). U LCMM je také běžnější renální selhání, onemocnění kostí a systémová AL amyloidóza, která je pozorována u 5–10 % případů NSMM. V jedné ze studií se průměrná doba přežití ve skupině s využitím léku Velcade

(účinná látka bortezomib) pohybovala okolo 23 měsíců (od 4 do 89) a ve skupině bez léku okolo 12 měsíců (od 2 do 25). Celkové tříleté přežití se pohybovalo kolem 33 % a pětileté přežití kolem 24 % (Zhang et al., 2014).

1.6.7 Schnitzlerův syndrom

Schnitzlerův syndrom (SchS) je systémové autoinflatorní²⁹ onemocnění charakterizované chronickou kopřivkovou vyrážkou, známkami a symptomy systémového zánětu a zvýšenou hladinou M-proteinu (nejčastěji IgM, občas IgG) (Simon et al., 2013). Symptomy jsou poměrně nespecifické a mnoho lékařů SchS nezná, proto je tato choroba velmi poddiagnostikována. Na základě dostupných údajů o 174 pacientech je medián nástupu nemoci 51 let a mírně převládá u mužů. Hlavním klinickým příznakem je chronická vyrážka, často se jedná o příznak, který o několik let předchází ostatním. Další symptomy se vyvíjejí měsíce až roky po začátku onemocnění. Druhým častým příznakem je intermitentní³⁰ horečka bez periodického vzoru, frekvence záchvatů horečky se pohybuje od denních až po několik případů ročně. Mezi další příznaky patří hubnutí, bolesti kloubů a kostí, někdy také neuropatie. První léčbou je anakinra³¹, která byla při jedné studii účinná u 81 z 86 případů. Nemoc neléčí, pouze potlačuje zánět. Vzhledem k tomu, že anakinra vyžaduje každodenní bolestivé injekce, jsou zapotřebí látky s delším účinkem (Perrin et al., 2014). Jedna ze studií uvádí medián přežití více než 12,8 let (Jain et al., 2013).

1.6.8 POEMS syndrom

POEMS syndrom je vzácná multisystémová porucha proliferace plazmatických buněk, jejíž příčina zůstává neznámá, zdá se však, že hlavním přispěvatelem je chronická nadprodukce prozánětlivých cytokinů. Název syndromu je zkratka pro několik základních příznaků:

P = polyneuropatie, O = organomegalie³², E = endokrinopatie³³, M = monoklonální gamapatie, S = „skin“ – kožní léze. Mezi povinná kritéria k diagnostice POEMS syndromu patří polyneuropatie a monoklonální porucha plazmatických buněk. Hlavní kritéria jsou pak

²⁹ Systémové autoinflatorní onemocnění – skupina poruch způsobených dysregulací vrozeného imunitního systému (Krainer et al., 2020).

³⁰ Intermitentní – přerušovaná, s přestávkami (Vokurka, Hugo et al., 2007).

³¹ Anakinra – antagonist receptoru pro interleukin 1, peptid využívaný k léčbě např. v revmatologii (Velký lékařský slovník, 2022).

³² Organomegalie – zvětšení orgánů (Vokurka, Hugo et al., 2007).

Castlemanova choroba³⁴, osteosklerotické nebo smíšené sklerotické/lytické léze a zvýšený sérový nebo plazmatický vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF). Pro diagnostiku POEMS syndromu je třeba splnit obě povinná kritéria, alespoň jedno hlavní kritérium a alespoň jedno vedlejší kritérium (Rajkumar et al., 2014). Mezi další klinické příznaky (vedlejší kritéria), se řadí např. ztráta tělesné hmotnosti, trombocytóza³⁵, erytrocytóza³⁶ či otoky (Dispenzieri et al., 2003). Ostatní klinické příznaky se u pacientů objevují s různou frekvencí. Často jsou nemocní léčeni pod jinou, především neurologickou diagnózou (Minařík et al., 2011). Klinický průběh choroby je obvykle chronický a invalidizující, s progresivním zhoršováním klinického stavu a kvality života. Medián přežití pacientů je asi 14 let (Dispenzieri et al., 2003). K léčbě choroby se nejčastěji využívá radiologie, která zlepšuje symptomy a může být i léčivá (Suh et al., 2014). U mladých pacientů je považována za preferovanou první léčbu autologní transplantace kmenových buněk (D'Souza et al., 2012).

³³ Endokrinopatie – obecné označení pro onemocnění žláz s vnitřní sekrecí s následnou hormonální poruchou (Vokurka, Hugo et al., 2007).

³⁴ Castlemanova choroba – nemaligní onemocnění projevující se zvětšením lymfatických uzlin v mnoha lokalizacích (Vokurka, Hugo et al., 2007)

³⁵ Trombocytóza – zvýšené množství krevních destiček (Vokurka, Hugo et al., 2007).

³⁶ Erytrocytóza – zvýšené množství červených krvinek (Vokurka, Hugo et al., 2007).

1.7 Mutace

MM je hematologická malignita charakterizovaná sekrecí monoklonálního imunoglobulinu nebo monoklonálních volných řetězců. Tato definice je a zůstane přesná. Podrobné analýzy na molekulární úrovni však odhalily, že situace je daleko složitější a v dnešní době nestačí pouze diagnostikovat MM nebo jemu podobnou chorobu, ale je třeba všimnout si i změn, ke kterým dochází během nádorového bujení. Mezi tyto změny patří genové mutace.

Chromozomální aberace, obvykle s vysoce složitými změnami, které zahrnují jak numerické, tak strukturální abnormality, vykazuje až 95 % pacientů s MM (Pratt, 2002). Genetické změny hrají hlavní roli nejen v prognóze MM, ale i při volbě vhodné léčby.

Na nejvyšší hierarchické úrovni lze cytogenetické abnormality rozdělit na primární a sekundární. Primární genetické abnormality se vyskytují v rané fázi patogeneze MM, zatímco sekundární genomové změny jsou získány s progresí onemocnění od MGUS k MM. Primární abnormality by měly být detekovatelné v téměř 100 % purifikovaných nebo vybraných plazmatických buněk a je nepravděpodobné, že by se změnily během progresu nádoru. Sekundární změny se mohou vyskytovat pouze v subpopulacích a souvisí s progresí onemocnění, objevují se tak častěji u recidivujícího MM (An et al., 2015).

Na rozdíl od leukémií nebyly dosud popsány žádné „dobré mutace“. Některé, jako např. hyperdiploidie nebo translokace t(11;14)(q13;32), mají neutrální/příznivější prognózu. Jiné se ale řadí mezi vysoce rizikové, např. amplifikace³⁷ 1q21, translokace t(4;14)(p16,3;q32) nebo delece genu TP53, která je považována za nejzávažnější abnormalitu (Gutiérrez et al., 2007).

1.7.1 Delece genu TP53 (17p13)

Delece je chromozomová aberace, která se vyznačuje chyběním části chromozomu, vč. genů, které jsou na něm uloženy (Vokurka, Hugo et al., 2007).

Gen TP53, který je umístěn na krátkém raménku chromozomu 17, kóduje tumor supresorový protein p53 o délce 393 aminokyselin, který funguje jako transkripční faktor schopný regulovat expresi velkého množství cílových genů zapojených do buněčného cyklu, apoptózy nebo opravy DNA (Finlay et al., 1989). Kromě toho, že mutace může způsobit

³⁷ Amplifikace – zmnožení, zvětšení (Vokurka, Hugo et al., 2007).

ztrátu funkce proteinu, mnoho mutantů p53 je schopno podporovat růst nádorů (Rivlin et al., 2011).

TP53 je nejčastější mutovaný gen v lidských nádorových buňkách a vyskytuje se téměř u všech typů nádorů. U MM je delece genu TP53 klinickým indikátorem velmi špatné prognózy. Jedna z největších studií zaměřená na analyzování genomových aberací pozorovala tuto mutaci u 11 % pacientů. Medián přežití pacientů s touto mutací se pohybuje okolo 15 měsíců (Avet-Loiseau et al., 2007). Výskyt delece TP53 se zvyšuje s postupujícím onemocněním a vyskytuje se až u poloviny pacientů s pokročilým stádiem choroby (Jovanović et al., 2019). Pokud je mutace detekována u pacientů se SMM, průměrná doba progresu do MM jsou 2 roky (Rajkumar a Kumar, 2016).

1.7.2 Translokace v IgH genu

Nejzávažnější formy defektu genomu jsou translokace chromozomu a jsou výsledkem řady buněčných chyb. Při translokaci dochází k přemístění části chromozomu na jinou část toho samého chromozomu či na chromozom úplně jiný (Vokurka, Hugo et al., 2007).

Translokace t(11;14)(q13;32) se vyskytuje přibližně u 18 % pacientů s MM (Walker et al., 2015) a častěji se vyskytuje při IgM MM, IgE MM či NSMM (Avet-Loiseau et al., 2003). Prognostický význam t(11;14)(q13;32) je neutrální; pokud je ale tato abnormalita nalezena zároveň s mutací CCND1, je spojena se špatnou prognózou (Walker et al., 2015). Studie také prokázaly horší odpověď při léčbě bortezomibem, ale lepší odpověď při léčbě venetoklaxem, který indukuje buněčnou smrt myelomových buněk (Mao et al., 2020, Kumar et al., 2017). Celkové pětileté přežití pacientů s touto mutací se pohybuje okolo 42 % ve srovnání s 64 % u pacientů s MM, u kterých tato mutace nebyla detekována (Gran et al., 2019). U pacientů se SMM a touto mutací je doba do progresu do MM asi 5 let (Rajkumar a Kumar, 2016).

Mezi další nejčastější translokace se řadí např. translokace t(4;14)(p16,3;q32), která je pozorována u 11–15 % pacientů s MM a je spojena s nepříznivou prognózou (Walker et al., 2015). Další translokace t(14;16)(q32,3;q23) se vyskytuje asi u 3–5 % pacientů s MM a prognóza této mutace není jistá, nicméně se v současné době považuje za faktor špatné prognózy (Boyd et al., 2012). Translokace t(6;14)(p25;q32) je přítomna u méně než 2 % pacientů s MM a prognostický význam je neutrální (Walker et al., 2015). Translokace t(14;20)(q32;q11) je pozorována u méně než 1 % pacientů s MM a je spojena se špatnou

prognózou. Některá pozorování ukázala, že je mutace přítomna již při MGUS nebo SMM a neovlivňuje dobu dogrese do aktivního onemocnění (Ross et al., 2010).

K sekundárním translokacím dochází později v průběhu onemocnění. Gen typicky deregulovaný sekundárními translokacemi je MYC, jehož nadměrná exprese je spojena s pozdějšími stádii onemocnění a nepřímo i se špatnou prognózou kvůli silné korelaci s vysokými hladinami sérového β_2 -mikroglobulinu (Avet-Loiseau et al., 2001).

1.7.3 Aneuploidie (hyperdiploidie, hypodiploidie)

Aneuploidie jsou mutace, které charakterizuje chybění nebo nadbytek chromozomů. Zdravý člověk má 46 chromozomů. Při hyperdiploidii se počet chromozomů pohybuje od 47 do 74, při hypodiploidii je počet chromozomů menší než 45. Podle těchto aberací můžeme MM rozdělit na hyperdiploidní a nehyperdiploidní (Hassan a Szalat, 2021).

Při progresi od MGUS do MM lze genetické abnormality rozdělit na primární, které přispívají k dělení plazmatických buněk, nebo sekundární, které přispívají k progresi onemocnění. Tato klasifikace usnadňuje klasifikaci myelomu do dvou širokých skupin, nehyperdiploidní myelom a hyperdiploidní myelom, na základě jedné ze dvou genetických aberací pozorovaných v primární fázi (Prideaux et al., 2014).

Hyperdiploidie je pozorována u 60 % pacientů s MM a je charakterizována trizomií lichých chromozomů. Duplikace lichého chromozomu je častou událostí a je pozorována i v časných stádiích onemocnění jako MGUS a SMM (Aktas Samur et al., 2019). Hyperdiploidie byly dlouho spojovány se standardním rizikem MM, nedávné studie však ukázaly, že trizomie 3 a 5 jsou spojeny s významně lepším celkovým přežitím, zatímco trizomie 21 je spojena s horším výsledkem (Chretien et al., 2015).

Nehyperdiploidní MM zahrnuje hypodiploidii, tetraploidii a hyperhaploidii, a nachází se asi u 40 % pacientů s MM a jsou obecně spojené s horší prognózou (Ashby et al., 2019). Tetraploidie (4 sady chromozomů) je pozorována asi u 6 % pacientů. Lidé s touto mutací měli vyšší pravděpodobnost, že ponesou jiné vysoce rizikové abnormality, jako je delece TP53 nebo translokace $t(4;14)(p16,3;q32)$. Jednoleté a dvouleté přežití ve skupině s tetraploidii bylo 82 % a 53 % ve srovnání s 91 % a 80 % ve skupině bez tetraploidie (Sidana et al., 2019). Hyperhaploidie (47–57 chromozomů) se vyskytuje asi u 0,25 % pacientů s MM, má špatnou prognózu s pětiletým přežitím okolo 23 %, a řadí se tak mezi vysoce rizikové mutace (Sawyer et al., 2017).

1.7.4 Ostatní mutace

Mezi další mutace, které se objevují u pacientů s MM, patří delece genu RB1 a amplifikace oblasti 1q21.

Gen pro vnímavost retinoblastu (RB1) umístěný na 13. chromozomu byl první tumor supresorový gen, který byl molekulárně definován (Bataille et al., 1986). Množství experimentů potvrdilo, že gen RB1 může inhibovat růst nádorových buněk. U MM se předpokládá, že gen RB1 snižuje regulaci interleukinu-6 (IL-6), což může vést k proliferaci myelomových buněk. Delece tohoto genu se objevuje ve dvou případech. Nejčastěji (80–90 % případů) chybí celý chromozom 13, ve zbylém procentu případů se jedná o deleci 13q14. Prognostický význam delece genu RB1 není v současné době znám (He et al., 2016).

Chromozomální aberace amplifikace 1q21 (Amp1q21) se vyskytuje přibližně u 40 % pacientů s nově diagnostikovaným MM nebo SMM (Hanamura, 2021). Frekvence Amp1q21 se vyskytuje častěji u relapsu MM než u nově diagnostikovaných MM. U relapsu MM se Amp1q21 vyskytuje u 72 % pacientů oproti 43 % pacientů u nově diagnostikovaných MM (Hanamura et al., 2006). Novější studie z roku 2021 nedetekovala ani jednu Amp1q21 u pacientů s MGUS. U pacientů se SMM, který se posléze rozvinul do MM, byla mutace nalezena u 83 % pacientů oproti 21 % pacientů se SMM, kterým nemoc neprogredovala do MM, což poukazuje na to, že pacienti se SMM a zároveň Amp1q21 mají daleko vyšší šanci progresu do MM (Hanamura et al., 2021). U pacientů se SMM tato mutace představuje riziko do progresu MM do dvou let (Rajkumar a Kumar, 2016). Podle studie Amp1q21 ovlivňuje i míru přežití pacientů. Pětiletá míra přežití u pacientů bez Amp1q21 byla 78 % ve srovnání s 52 % u pacientů s Amp1q21. Zároveň bylo zjištěno, že množství kopií 1q21 celkové přežití ovlivňuje také – pacienti s větším množstvím kopií měli horší prognózu (Hanamura, 2021).

Tab. VI: Shrnutí prognostických významů nejběžnějších mutací u MM.

Chromozomové aberace	Prognóza
delece genu TP53	velmi špatná
translokace t(11;14)(q13;q32)	neutrální špatná, pokud zároveň mutace CCND1
translokace t(4;14)(p16,3;q32)	špatná
translokace t(14;16)(q32,3;q23)	spíše špatná
translokace t(6;14)(p25;q32)	neutrální
translokace t(14;20)(q32;q11)	špatná
trizomie 3. a 5. chromozomu	dobrá
trizomie 21. chromozomu	špatná
tetraploidie	špatná
hyperhaploidie	špatná
delece Rb1	neznámá
amplifikace 1q21	špatná

1.8 Léčba

Mnohočetný myelom se v současné době vyléčit nedá, ale včasná diagnóza nemoci a zahájení vhodné léčby může pacientům ulevit od množství klinických příznaků a významně prodloužit dobu přežití, která je s vývojem nových léčebných postupů stále vyšší. Léčba MM je ve většině případů založena na systémové terapii (chemoterapii) a transplantaci hematopoetických kmenových buněk. Chemoterapie je častější léčba a využívá se hlavně u starších pacientů a těch, kteří si nepřejí či nejsou schopni podstoupit transplantaci. Ta je naopak vhodnější pro mladší pacienty, ačkoli žádná oficiální definice „mladého“ pacienta neexistuje. Často závisí na věku pacienta v době diagnózy MM, kdy je pacient považován za způsobilého, nebo nezpůsobilého k tolerování vysokodávkové chemoterapie a následné transplantace (Cavo et al., 2011).

Dva hlavní faktory, kterými se řídí přístup k nově diagnostikovaným pacientům, jsou způsobilost pro autologní transplantaci kmenových buněk a rizikovost MM.

Existuje mnoho režimů léčby, které používají dva nebo více aktivních léků dostupných pro léčbu MM. Mezi hlavní třídy léků patří alkylační činidla (melphalan, cyklofosfamid), kortikosteroidy (dexamethason, prednison), imunomodulační léčiva (thalidomid, lenalidomid) a inhibitory proteazomů (bortezomib, carfilzomib). Daratumumab je monoklonální protilátka zacílená na CD38 a hraje důležitou roli v léčbě MM (Rajkumar a Kumar, 2020).

Pacienti se symptomatickým MM mohou být klasifikováni jako vysoce rizikoví v přítomnosti hypodiploidie, delecí TP53 nebo translokací t(4;14), t(14;16) nebo t(14;20). Tito pacienti tvoří asi 25 % všech pacientů s MM (Rajkumar a Kumar, 2016).

1.8.1 Transplantace

Jednou z metod léčby MM je transplantace krvetvorných buněk. K transplantaci se užívají buď vlastní krvetvorné buňky (autologní transplantace), nebo buňky od dárce (alogenní transplantace). Obecně platí, že způsobilost pro transplantaci kmenových buněk je ovlivněna věkem, výkonostním stavem a komorbiditami. Účelem zákroku je obnova krvetvorby.

Počáteční léčba u nově diagnostikovaných pacientů vhodných k transplantaci se skládá z 3–4 dávek indukční terapie, po nichž následuje odběr kmenových buněk. Po odběru by se mělo přistoupit k samotné transplantaci. U vybraných pacientů se standardním rizikem

může být transplantace odložena až do relapsu. Jedná se o standardní péči u pacientů mladších 65 let (Rajkumar a Kumar, 2020).

Transplantace s vysokodávkovou chemoterapií MM nevyлéčí, ale ve srovnání s konvenční chemoterapií prodlužuje přežití bez progresu a celkové přežití pacientů s nově diagnostikovaným MM. V důsledku léčby umírá 1–2 % pacientů (Palumbo et al., 2014; Attal et al., 2017).

Tandemová (dvojitá) transplantace je druhou plánovanou transplantací po zotavení z první. Studie provedená ve Spojených státech amerických organizací Bone Marrow Transplantation Clinical Trials Network nezjistila žádný přínos dvojité transplantace (Stadtmauer et al., 2019). Ve studii provedené Evropskou myelomovou skupinou bylo však zjištěno, že má tandemová transplantace přínos pro celkové přežití pacientů (Cavo et al., 2017). Protichůdné výsledky studií jsou pravděpodobně způsobené různým přístupem a dostupností nových možností léčby. V současné době, mimo prostředí klinických studií, se tandemové transplantace zvažují pouze u pacientů s delecí TP53 (Rajkumar a Kumar, 2020).

Alogenní transplantace kmenových buněk u MM se dosud zkoumá. Použití alogenních transplantací je zatíženo vysokou mortalitou a mělo by být omezeno hlavně na klinické studie a mladé pacienty (< 60 let) s vysoce rizikovým MM, který je v prvním relapsu. Tito pacienti by měli být poučeni o vysoké míře úmrtnosti související s výkonem a také o nedostatku důkazů o definitivním přínosu pro nemocné. V současné době je tato léčba prováděna minimálně a nepatří mezi obvyklé (Rajkumar a Kumar, 2020).

1.8.2 Radioterapie

V minulosti se tradiční léčba MM skládala z kortikosteroidů a konvenční chemoterapie s transplantací, nebo bez transplantace kmenových buněk. Systémová terapie byla ale často nedostatečná a ukázalo se, že většina pacientů s MM vyžaduje i použití radiační terapie (RT) v průběhu onemocnění. Cílem RT je potlačit růst myelomových buněk a ulevit pacientům od bolesti kostí. Nejčastější indikací k RT je paliace bolesti, druhou nejčastější byly patologické zlomeniny, a to buď jako prevence před hrozící zlomeninou, nebo jako léčba po operaci. Mezi další časté indikace patří komprese míchy a postižení hlavových nervů, mezi méně běžné pak estetické důvody jako např. vznik nebolestivého kostního výběžku (Talamo et al., 2015). V jedné ze studií vedla RT ke kompletní lokální úlevě od bolesti u 31 % pacientů a částečné lokální úlevě od bolesti u 54 % pacientů (Matuschek et al., 2015).

1.8.3 Bisfosfonáty

Bisfosfonáty se používají v léčbě MM jako podpůrná terapie a jedná se o specifické inhibitory osteoklastické aktivity. Struktura bisfosfonátového jádra je tvořena dvěma fosfátovými skupinami navázanými na jeden atom uhlíku (tzv. P-C-P struktura). Lze je rozdělit do dvou skupin, na aminobisfosfonáty (např. pamidronát, zolenodrát), které obsahují dusík v jednom z postranních řetězců, a neaminbisfosfonáty (např. klodronát, tiludronát). Obě skupiny způsobují poškození funkce buněk osteoklastů a v konečném důsledku vedou k jejich apoptóze. Bisfosfonáty jsou celkem dobře tolerovatelné, nicméně existují nežádoucí účinky užívání bisfosfonátů např. gastrointestinální příznaky, hypokalcémie³⁸ nebo osteonekróza čelisti, která se řadí mezi závažné nežádoucí účinky (Mhaskar et al., 2017).

Ve studii z roku 2013 bylo 308 pacientů náhodně rozděleno do dvou skupin – jedné skupině se během standardní léčby podával zolenodrát, a druhé ne. Medián přežití ve skupině se zolenodrátem byl 60 měsíců, zatímco v kontrolní skupině 38 měsíců. Míra desetiletého přežití se u pacientů, kterým byl podáván zolenodrát, pohybovala kolem 67 %, v kontrolní skupině jen 48 %. Tato studie prokázala, že podávání zolenodrátu k současné standardní péči (vysokodávková chemoterapie a transplantace kmenových buněk) u pacientů s dříve neléčeným MM je přínosné s ohledem na přežití pacientů (Avilés et al., 2013).

1.8.4 Chemoterapie

Chemoterapie není vždy zahájena v počáteční fázi onemocnění u bezpříznakových pacientů – těmto pacientům by léčba neprospěla, neprodluhuje ani celkovou dobu přežití, mohla by naopak situaci zhoršit a vyvolat sekundární myelodysplastický syndrom³⁹. Léčba MM chemoterapií je zahájena až tehdy, dojde-li k progresi nemoci a začnou se projevovat klinické symptomy. Klasickou chemoterapií se léčí pacienti starší 65 let a mladší pacienti s kontraindikací vysokodávkované chemoterapie s autologní transplantací krvetvorných buněk (Adam et al., 2008).

³⁸ Hypokalcémie – nízká koncentrace vápníku v krvi (Vokurka, Hugo et al., 2007).

³⁹ Myelodysplastický syndrom – označení pro skupinu chorob, jejichž společným rysem je klonální porucha krvetvorby (Vondráková, 2010).

1.8.5 Melfalan

Melfalan patří do skupiny alkylačních činidel na bázi dusíkatého yperitu. Byl syntetizován na počátku 50. let 20. století Bergelem a Stockem a následně se ukázalo, že především L-forma má biologický účinek na nádorové buňky. Intracelulární cytotoxická aktivita melfalanu je založena na schopnosti alkylace dvou guaninových bází v DNA. Mezi oběma řetězci DNA se vytvoří vazba, která zamezí oddělení řetězců při replikaci DNA, čímž zabraňuje dělení buněk (Bayraktar et al., 2013).

Melfalan se podává v nízkých koncentracích pro počáteční terapii pacientů, kteří nejsou způsobilí podstoupit transplantaci kmenových buněk. Ve vysoké koncentraci je nejběžnějším přípravným režimem u pacientů podstupujících transplantaci. Vysoké dávky, stejně jako nízké dávky podávané po dlouhou dobu, mohou vést k rozvoji lékové rezistence (Poczta et al., 2021).

Jedna z větších studií analyzovala 1954 pacientů, aby určila, zda melfalan v dávce 200 mg/m² (Mel200) a melfalan v dávce 140 mg/m² (Mel140) jsou stejně účinné a tolerovatelné pro autologní transplantaci. Celkové přežití se mezi skupinami významně nelišilo. U pacientů transplantovaných s méně než částečnou odpovědí byl Mel200 spojen s významnou výhodou celkového přežití. Naproti tomu transplantace ve velmi dobré částečné odpovědi/kompletní odpovědi výrazně upřednostňovala Mel140. Hlavní příčinou úmrtí do 12 měsíců po transplantaci byl relaps/progrese, která byla příčinou u 78 % ve skupině pro Mel140 a 80 % ve skupině pro Mel200 (Auner et al., 2018).

Melfalan se stejně jako ostatní látky využívající k léčbě MM často kombinuje s jinými. Studie z roku 2007 sledovala 447 dříve neléčených pacientů s MM, kterým bylo od 65 do 75 let. Tito pacienti byli náhodně přiděleni k léčbě v kombinaci melfalan a prednison (MP, 196 pacientů), melfalan, prednison a thalidomid (MPT, 125 pacientů), nebo k transplantaci kmenových buněk za užití melfalanu 100 mg/m² (MEL100, 126 pacientů). Nejlépe ze studie vyšla léčba MPT, kdy průměrný celkový čas přežití byl 52 měsíců, následovala transplantace za užití MEL100 s 38 měsíci a nakonec léčba MP s 33 měsíci. Studie potvrzuje, že použití MPT je poměrně účinná léčba, nicméně v současné době je preferována kombinace melfalan a bortezomib (Facon et al., 2007).

Terapie vysokými dávkami melfalanu je zatížena množstvím nežádoucích účinků, které silně závisí na dávce. Například autologní transplantace kmenových buněk spojená s léčbou melfalanem vede k toxicitě vysokého stupně, která způsobuje např. nevolnost, zvracení, průjem, alopecii nebo vyrážku (U.S. National Library of Medicine, 2012).

1.8.6 Thalidomid

Thalidomid byl poprvé představen jako perorální sedativum a antiemetikum v roce 1957, ale bylo od něj rychle upuštěno kvůli jeho teratogenním účinkům. Po čtyřech desetiletích studie prokázaly, že thalidomid má protirakovinné vlastnosti. V roce 1999 našel své použití jako nový lék proti relabujícímu nebo refrakternímu MM (Latif et al., 2012).

I přes poměrně pozitivní výsledky je thalidomid spojen s významnou toxicitou, zejména v kombinaci s dexametazonem. Proto byla vyvinuta nová třída derivátů nazývaná IMiD. IMiD jsou malé molekuly odvozené od kyseliny glutamové a anhydridu kyseliny ftalové, které sdílejí společné ftalimidové a glutarimidové části, a existují pouze jemné rozdíly v glutarimidové části, které odlišují lenalidomid od thalidomidu. Navzdory jejich velmi podobné chemické struktuře mají IMiD odlišné farmakologické vlastnosti, které zahrnují poločas rozpadu, metabolismus, clearance a vedlejší účinky. Mechanismus účinku IMiD není zcela objasněn, předpokládá se, že mají antiproliferativní, antiangiogenní a imunomodulační účinky proti myelomovým buňkám (Hideshima et al., 2000).

1.8.7 Lenalidomid (Revlimid)

Lenalidomid je derivát thalidomidu a patří do třídy imunomodulačních léčiv. Pro léčbu relabujícího nebo relabujícího refrakterního MM byl poprvé schválen v roce 2006 a v roce 2015 byla schválena kombinace lenalidomidu a dexametazonu pro použití u pacientů s nově diagnostikovaným myelomem. Postupem času byly schváleny minimálně další tři různé kombinované režimy (Holstein et al., 2018). Lenalidomid podléhá minimálnímu metabolismu a je z velké části vylučován močí v nezměněné podobě (Chen et al., 2012). Lenalidomid inhibuje proliferaci a indukuje apoptózu nádorových buněk. Také zvyšuje imunitu zprostředkovanou T-buňkami a NK („natural killer“ – přirozený zabiják) buňkami (Raedler, 2016).

1.8.8 Daratumumab

Daratumumab je lidská monoklonální IgG protilátka, která se zaměřuje na CD38 antigen, který je nadměrně exprimován myelomovými buňkami. Daratumumab má přímou i nepřímou protinádorovou aktivitu a různé mechanismy účinku včetně indukce apoptózy; imunitně zprostředkované akce včetně cytotoxicity závislé na komplementu (Palumbo et al., 2015). U silně předléčených pacientů s relabujícím MM byl daratumumab v monoterapii spojen s celkovou mírou odpovědi 31 % a mediánem celkového přežití 20 měsíců (Usmani et al., 2016).

Léčba daratumumabem v kombinaci s inhibitory proteazomu a imunomodulačními činidly vedla v raných fázích klinických studií k vysoké míře odpovědi a přijatelným bezpečnostním profilům. Ve studii z roku 2016 bylo rozděleno 498 pacientů s relabujícím⁴⁰ nebo relabujícím refrakterním⁴¹ MM na dvě skupiny. První skupina byla léčena bortezomibem a dexametazonem (kontrolní skupina) a druhá skupina dostávala k bortezomibu a dexametazonu i daratumumab. Míra celkové odpovědi byla vyšší ve skupině s daratumumabem než ve skupině kontrolní – 83 % vs. 63 %. Míra přežití bez progresu onemocnění byla též významně vyšší v druhé skupině – 12měsíční míra přežití byla u kontrolní skupiny pouze 27 %, zatímco ve skupině s daratumumabem 60 %. Tento přínos byl zaznamenán napříč všemi podskupinami, včetně podskupin pacientů s MM ve třetím stádiu, pacientů, kteří dostávali dvě nebo tři předchozí linie terapie, pacientů, kteří byli dříve léčeni imunomodulačními léky a i těch, kteří dříve dostávali bortezomib (Palumbo et al., 2015). V roce 2018 byl daratumumab také schválen v kombinaci s bortezomibem, melfalanem a prednisonem u nově diagnostikovaných pacientů, kteří nejsou způsobilí k transplantaci (Mateos et al., 2018).

1.8.9 Elotuzumab

Elotuzumab je druhou humanizovanou IgG monoklonální protilátkou schválenou pro léčbu MM. Jedná se o protilátku namířenou proti SLAMF7 (také CS1) (Tai et al., 2008). SLAMF7 je glykoprotein vysoce exprimovaný na většině normálních i abnormálních plazmatických buněk, ale ne na hematopoetických kmenových buňkách. Více než 95 % myelomových

⁴⁰ Relabovat – opětovně se navracet (o příznacích nemoci) (Vokurka, Hugo et al., 2007).

⁴¹ Refrakterní – nereagující (např. na léčbu), (Velký lékařský slovník, 2022).

buněk exprimuje SLAMF7. S malou nebo žádnou expresí proteinu SLAMF7 v normální tkáni elotuzumab selektivně zabíjí myelomové buňky s minimálními účinky mimo cíl. Primární mechanismus elotuzumabu je buněčná cytotoxicita závislá na protilátkách zprostředkovaných NK buňkami (Sekimoto et al., 2007).

Počáteční studie při užití samotného elotuzumabu byla spojena s nežádoucími účinky u 59 % pacientů a nejčastěji šlo o zimnici, horečku, únavu, nevolnost a bolesti zad (Zonder et al., 2012). Studie hodnotící kombinaci elotuzumabu s lenalidomidem a dexametazonem prokázala celkovou míru odpovědi 82 % a medián přežití bez progresu 33 měsíců. Elotuzumab vykázal významnou klinickou aktivitu v kombinaci s lenalidomidem a dexametazonem u relabujících nebo relabujících a refrakterních MM a tato kombinace byla v Americe v roce 2015 schválena k léčbě (Trudel et al., 2019).

1.8.10 Bortezomib

Bortezomib se řadí se mezi inhibitory proteazomů a byl prvním lékem tohoto typu. Proteazom je proteinový komplex, který zprostředkovává řadu buněčných mechanismů skrze udržování optimální hladiny intracelulárních proteinů nezbytných pro progresi buněčného cyklu nebo buněčnou apoptózu (Manasanch a Orlowski, 2017). Stejně jako jiné účinné látky se při léčbě MM často kombinuje, např. s thalidomidem a dexametazonem, nebo s daratumumabem a dexametazonem. Mezi časté nežádoucí účinky při léčbě bortezomibem patří snížený počet neutrofilů, snížené množství krevních destiček, anémie, polyneuropatie, herpes zoster, nevolnost, průjem, zácpa, zvracení nebo dušnost (Ludwig et al., 2018).

Ačkoli je bortezomib silným antineoplastickým činidlem, jeho významná toxicita a odolnost vůči některým typům rakovinných buněk omezuje jeho použití. V důsledku toho byl vyvinut inhibitor proteazomu druhé generace, carfilzomib (Jayaweera et al., 2021).

1.8.11 Carfilzomib

Na rozdíl od bortezomibu, který tvoří reverzibilní komplex s proteazomem, se carfilzomib váže na proteazom ireverzibilně v jádrech myelomových buněk a inhibuje tak jeho aktivitu. Carfilzomib vykazuje menší toxicitu díky své specifitě (Demo et al., 2007) a je také účinnější při indukci apoptózy ve srovnání s bortezomibem. Kromě toho vykazuje účinnost i proti myelomovým buňkám rezistentním na bortezomib (Kuhn et al., 2007). Navíc

schopnost pronikat téměř všemi typy tkání z něj dělá univerzální inhibitor proteazomu, který je účinný ve všech tkáních kromě mozkové (neprochází hematoencefalickou bariérou). V Americe byl poprvé schválen v roce 2012 jako samostatný prostředek pro léčbu MM u pacientů, kteří už podstoupili alespoň dvě předchozí léčby a u kterých existuje vysoké riziko progresu nemoci (Herndon et al., 2013).

Ve třetí fázi studie ENDEAVOR se porovnávala léčba pacientů s relabujícím MM, kteří měli jednu až tři předchozí léčby. Byli léčeni buď kombinací carfilzomib s dexametazonem (464 pacientů), nebo bortezomibem a dexametazonem (465 pacientů). Medián přežití bez progresu byl ve skupině s carfilzomibem 19 měsíců oproti 9 měsícům ve skupině s bortezomibem (Dimopoulos et al., 2016).

2. Cíle práce

- Vytvořit homogenní soubor dat pro statistické zpracování.
- Porovnat množství jednotlivých mutací a jejich frekvenci v souboru pacientů s potvrzenou diagnózou mnohočetného myelomu, věk a pohlaví pacientů vzhledem k jednotlivým mutacím a pacientů bez mutace.
- Zjistit celkové přežití a délku trvání remise pacientů s mutací TP53 a porovnat tyto informace s pacienty, u kterých nebyla detekována žádná mutace.
- Zjistit, zda existuje závislost věku pacientů s mutací a doby přežití a věku pacientů bez mutace a doby přežití.
- Zjistit, zda existuje závislost věku pacientů mutací a doby remise a věku pacientů bez mutace a doby remise.

2.1 Hypotézy

- Pacienti s mutací TP53 mají nižší míru celkového přežití než pacienti bez mutací.
- Pacienti s mutací TP53 mají kratší dobu remise než pacienti bez mutací.

3. Materiály a metodika

Všechna laboratorní vyšetření kostní dřeně byla provedena v Laboratoři lékařské genetiky na pracovišti hematologie Nemocnice České Budějovice, a.s.

3.1 Získání a zpracování dat

Data pro tuto diplomovou práci byla získána z databáze LIS Ambulance klinické hematologie Nemocnice České Budějovice, a.s. a zpracována pomocí programu MS Excel 2016. Byla použita data pacientů z období od ledna 2016 do prosince 2018.

Pro práci byly získány informace o 161 pacientech, jejichž věk se pohyboval od 24 do 90 let. Z tohoto souboru muselo být vyřazeno 37 lidí z různých důvodů. Některé pacienty nebylo možné vyšetřit metodou FISH, u některých po konzultaci s hematologem nebylo vyšetření vyžadováno nebo došlo k potvrzení diagnózy, ale dále už nebylo možné dohledat potřebná data. U dalších 5 pacientů bylo vyšetření negativní. Ze souboru zbývajících 124 pacientů bylo nadále částečně vyčleněno dalších 14 pacientů, u kterých byla potvrzená diagnóza MGUS. Data o těchto pacientech byla zahrnuta pouze do prvního grafu. Soubor se tímto zmenšil na 110 pacientů s potvrzenou diagnózou MM. Došlo k procentuálnímu rozdělení pacientů na jednotlivé skupiny, porovnání počtu mužů a žen s jednotlivými mutacemi a bez mutací, porovnání průměrného věku v jednotlivých skupinách s mutacemi a bez nich. Dále byla zpracována data o pacientech s mutací delece genu TP53, která je považována za jeden z nejhorších prognostických faktorů, a pacientů bez mutací.

MM je nemoc vzácná a frekvence zkoumané mutace a pacientů bez mutací není příliš vysoká, proto jsou data celkového souboru omezená. Data pacientů poskytnutá AKH Nemocnice České Budějovice, a.s. pochází od pacientů z celého Jihočeského kraje, protože právě v tomto zařízení dochází k diagnostice onemocnění téměř všech pacientů.

Všechna data byla zaznamenána do souboru vytvořeném v programu MS Excel 2016 viz Obr. 4.

1	věk	pohlaví	p53	IGH jiné	IGH translokace t(11;14)	hyperdiploidie	hypodiploidie	jiné mutace	výsledek
2	71	muž	ne	ne	ne	ne	ne	ne	vyřadit
3	88	muž	ne	ne	ne	ne	ne	ne	vyřadit
4	56	žena	ne	ne	ne	ano	ne	ne	
5	72	muž	ne	ne	ne	ne	ne	ne	vyřadit
6	69	muž	ne	ne	ano	ano	ne	ne	
7	73	žena	ne	ne	ne	ne	ne	ne	vyřadit
8	73	žena	ne	ne	ne	ano	ne	ne	
9	69	muž	ne	ne	ne	ne	ne	ne	MGUS
10	72	žena	ne	ne	ano	ano	ne	ano (amplifikace 1q21)	
11	83	muž	ne	ne	ne	ano	ano	ne	
12	81	muž	ne	ne	ne	ne	ne	ano (ztráta chromozomu Y)	
13	70	muž	ne	ne	ne	ne	ne	ano (ztráta chromozomu Y)	
14	81	muž	ne	ne	ne	ano	ne	ne	
15	81	žena	ne	ne	ne	ano	ne	ano delece lokusu (Rb-1)	
16	63	žena	ne	ne	ne	ano	ano	ne	
17	73	muž	ne	ne	ne	ano	ano	ne	
18	75	muž	ne	ne	ne	ano	ne	ne	
19	69	muž	ne	ne	ne	ano	ano	ne	
20	85	žena	ano	ne	ne	ano	ano	ne	
21	53	žena	ne	ne	ano	ano	ne	ne	
22	64	muž	ne	ne	ne	ano	ne	ne	
23	64	žena	ne	ne	ne	ano	ne	ne	
24	73	muž	ne	ne	ne	ne	ne	ne	bez mutace
25	80	muž	ne	ne	ne	ano	ne	ne	

Obr. 4: Část vytvořeného souboru v MS Excel 2016.

3.2 Statistické zpracování dat

Všechna data byla upravena v programu MS Excel 2016. Následná statistická analýza byla taktéž provedena v programu MS Excel 2016 a v programu MATLAB 2020b ve vlastním vytvořeném programu, jehož kód je přiložen v příloze.

Před vyhodnocováním dat k byla ověřena normalita dat využitím Lillienforsova testu normality. U dat, která neprošla normálním rozdělením, byl využit neparametrický Mann-Whitneyho test. Veškerá statistická průkaznost byla testována na hladině významnosti $\alpha = 0,05$.

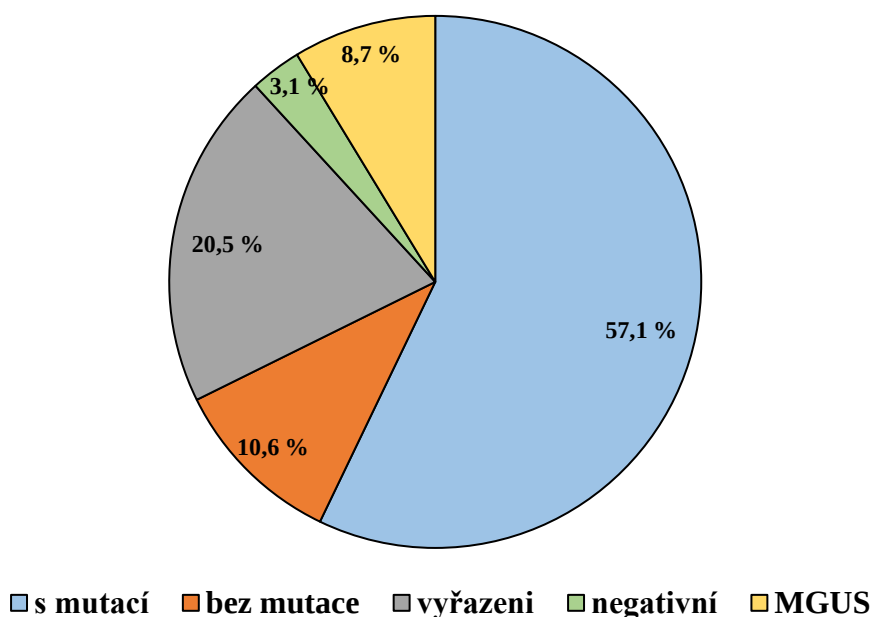
K vypracování závislosti věku pacientů s mutací TP53 a pacientů bez mutace na době přežití a na době trvání remise byla využita regrese.

Souhrnné hodnoty jsou vyjádřeny jako medián (Q1, Q2) nebo jako aritmetický průměr $\pm$ střední chyba průměru (SEM).

4. Výsledky

4.1 Základní charakteristika souboru

V období od ledna 2016 do prosince 2018 bylo na Ambulanci klinické hematologie Nemocnice České Budějovice, a.s. vyšetřeno 161 pacientů s podezřením na MM ve věku od 24 do 90 let s průměrným věkem $69 \pm 0,7$ let.

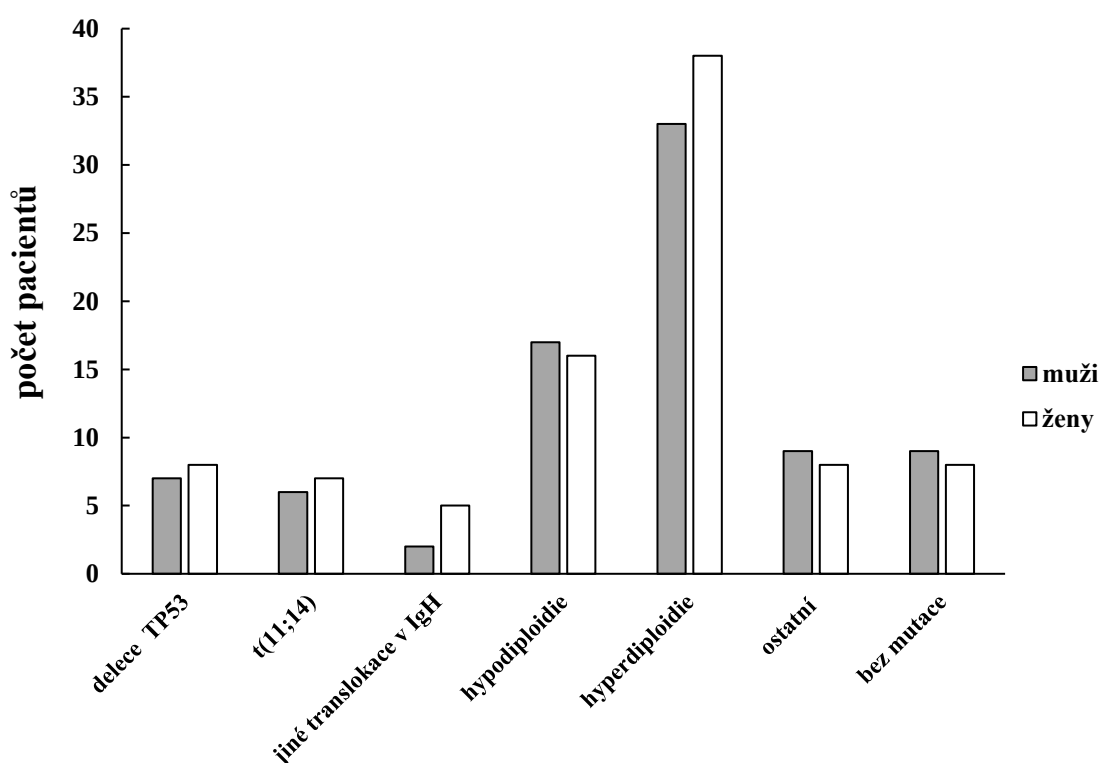


Obr. 5: Rozdělení pacientů celého souboru do jednotlivých skupin.

Graf na Obr. 5 ukazuje procentuální zastoupení pacientů v jednotlivých skupinách. Největší skupinu, lehce přes 57 %, tvořili pacienti, u kterých byla detekována alespoň jedna mutace. Nejméně početnou skupinou, 3,1 %, byli pacienti, u kterých bylo provedeno vyšetření s podezřením na MM, výsledek byl ale negativní a MM ani MGUS nebylo potvrzeno. Poměrně velikou skupinu, a to 20,5 %, tvořili pacienti, kteří byli z celkového souboru vyřazení. Mezi hlavní důvody vyřazení patřila nedohledatelnost dat, kdy pacientům byla potvrzena diagnóza MM, ale léčba probíhala v jiném zařízení. Další pacienti byli sice diagnostikováni v českobudějovické nemocnici a dostali první dávku léčby, další potřebné informace ale nebyly dostupné – pacienti byli léčeni jinde nebo s léčbou nechtěli či nemohli pokračovat.

Po vyřazení 37 pacientů z důvodů nedohledatelnosti dat nebo negativního vyšetření a dalších 14 pacientů z důvodu diagnózy MGUS se soubor pacientů zmenšil na 110. Těmto pacientům byla potvrzena diagnóza MM a byla u nich buď detekována alespoň jedna mutace, nebo se u nich nevyskytla mutace žádná.

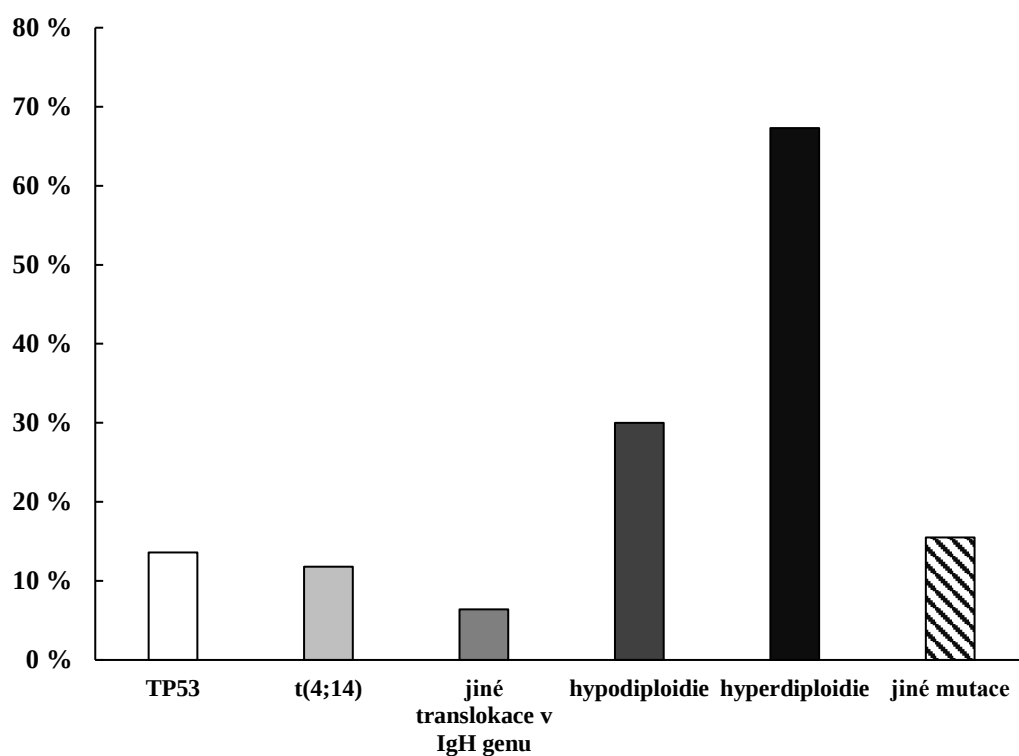
Pro následující část práce byla tedy zpracována data o 110 pacientech, kteří byli ve věku mezi 40–90 lety s věkovým průměrem $70 \pm 0,86$ let. V tomto konečném souboru bylo 56 žen s průměrným věkem $69 \pm 1,19$ let a 54 mužů s průměrným věkem $70 \pm 1,07$ let.



Obr. 6: Počet pacientů s jednotlivými mutacemi a bez nich.

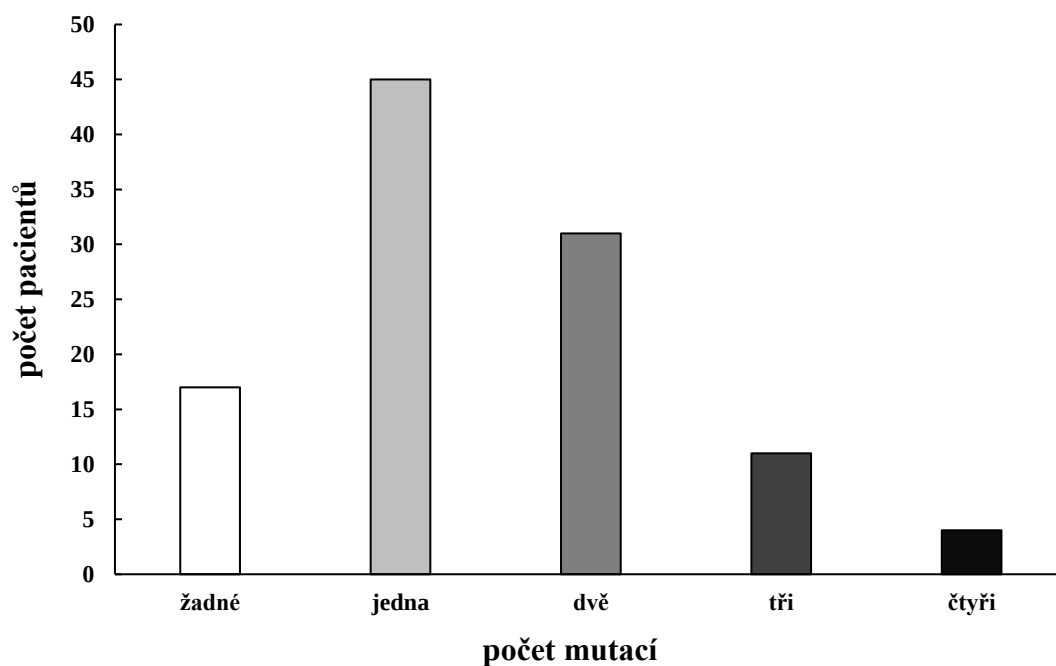
Graf na Obr. 6 znázorňuje množství pacientů, u kterých byly detekovány jednotlivé mutace a skupinu pacientů bez mutace.

U některých pacientů byla detekována více než jedna mutace – tito pacienti jsou započítáni ve všech kategoriích. Z grafu lze vyčíst, že nejběžnější mutace v souboru pacientů je hyperdiploidie, nejméně časté jiné translokace v IgH genu. Muži mírně převažují nad ženami pouze ve dvou kategoriích s mutacemi, a to u hyperdiploidie a ostatních mutací.



Obr. 7: Procento pacientů s jednotlivými mutacemi a bez nich.

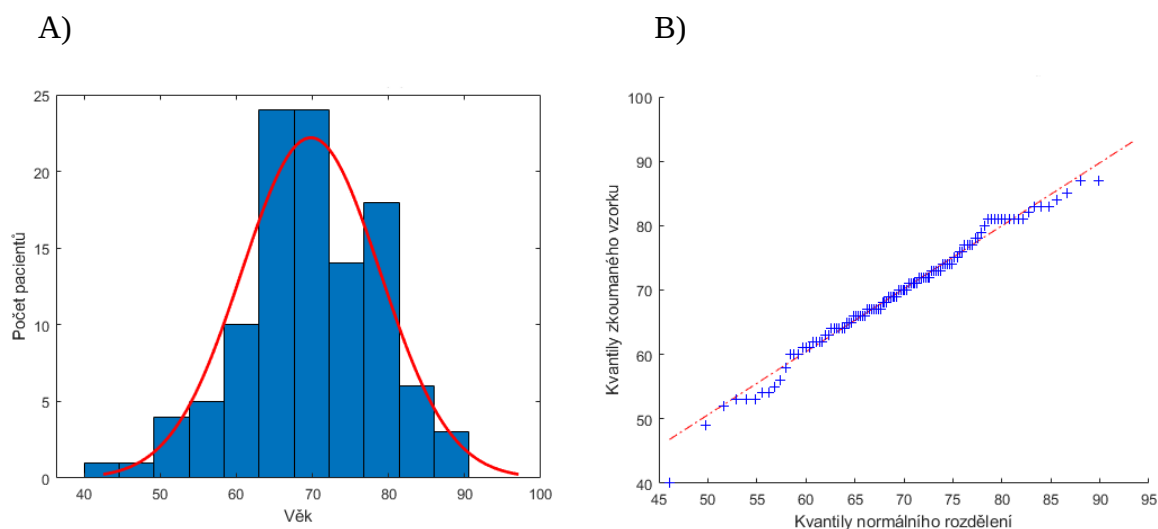
Graf na Obr. 7 ukazuje, u kolika procent pacientů ze souboru byly detekované jednotlivé mutace. Je patrné, že nejčastější mutací byla hyperdiploidie, která byla nalezena u 74 pacientů, což bylo 67 % pacientů ze souboru. Druhou nejčastější mutací byla hypodiploidie, která byla detekována u 33 pacientů, tudíž u 30 % pacientů ze souboru. U ostatních mutací nebyla četnost tak výrazná jako u aneuploidií. Podobné procento mutací bylo detekováno u TP53, translokace t(4;14) a jiných mutací s 14 %, 12 % a 16 %. Nejméně častými se ukázaly jiné translokace v IgH genu u 7 pacientů, což bylo 6 %.



Obr. 8: Počet pacientů s jednotlivým množstvím mutací.

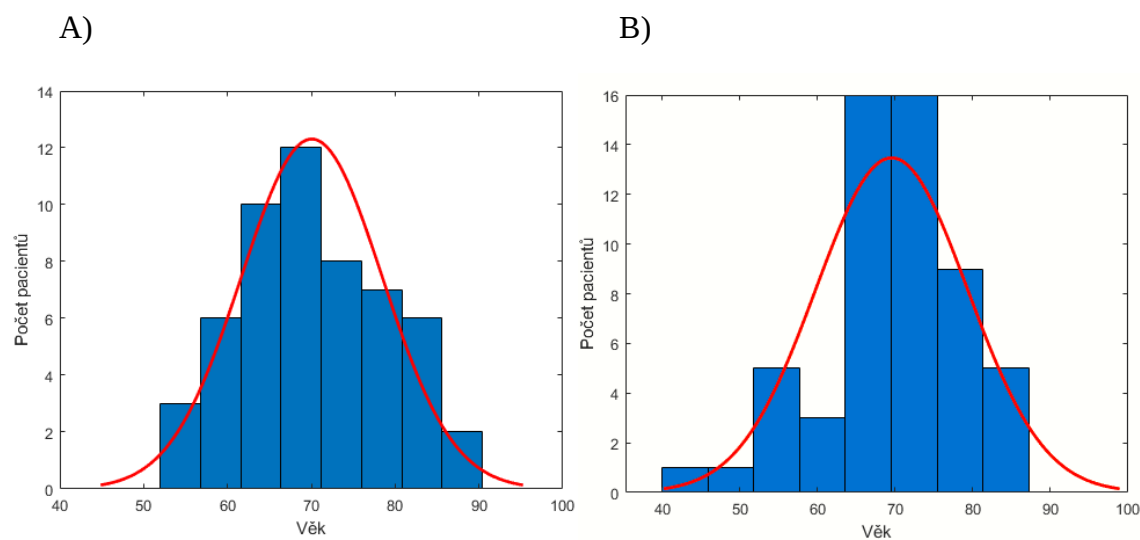
Graf na Obr. 8 říká, u kolika pacientů bylo nalezeno jednotlivé množství mutací. Nejvíce pacientů, 45, mělo jen jednu mutaci, oproti tomu pouze 4 pacienti měli čtyři mutace. Pokud bylo u pacientů zaznamenáno více mutací, nejčastěji se jednalo o různé kombinace hyperdiploidie, hypodiploidie a delece genu TP53. Více než 4 mutace u žádného pacienta detekovány nebyly.

Pro následující cíle práce bylo testováno normální rozdělení dat jednoho ze sledovaných faktorů, kterým byl věk pacientů.

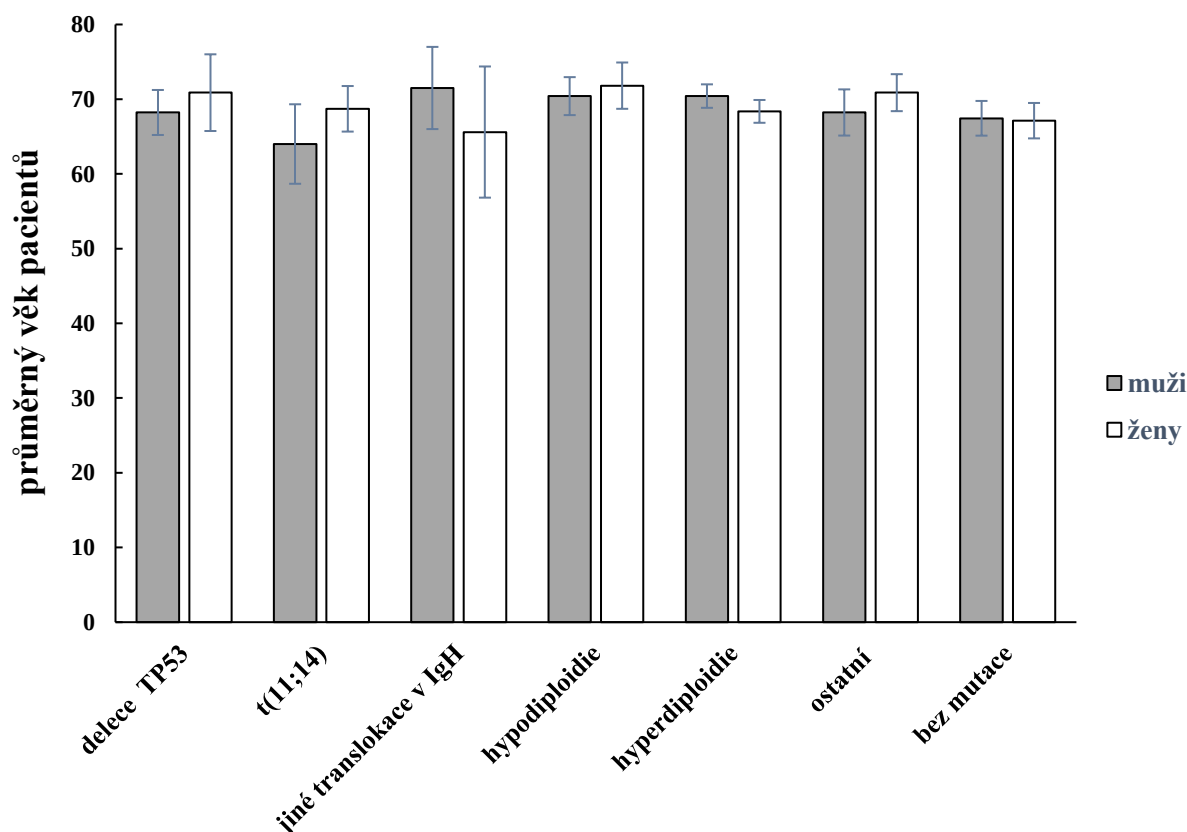


Obr. 9: A) Histogram normálního rozdělení věku 110 pacientů a B) QQ plot vzorku proti normálnímu rozdělení ($p = 0,324$).

Zároveň bylo testováno normální rozdělení dat věku pacientů podle pohlaví.



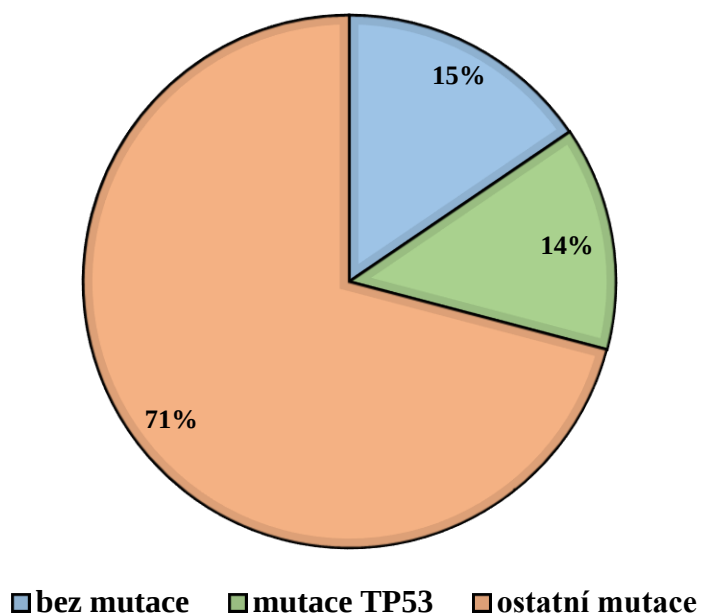
Obr. 10: A) Histogram normálního rozdělení věku mužů ($p > 0,5$). B) Histogram normálního rozdělení věku žen ($p = 0,112$).



Obr. 11: Průměrný věk pacientů s jednotlivými mutacemi a bez nich. N(delece TP53, muži) = 7, N(translokace t(11;14) v IgH, muži) = 6, N(jiné translokace v IgH, muži) = 2, N(hypodiploidie, muži) = 17, N(hyperdiploidie, muži) = 36, N(ostatní mutace, muži) = 9, N(bez mutace, muži) = 9. N(delece TP53, ženy) = 8, N(translokace t(11;14) v IgH, ženy) = 7, N(jiné translokace v IgH, ženy) = 5, N(hypodiploidie, ženy) = 16, N(hyperdiploidie, ženy) = 38, N(ostatní mutace, ženy) = 8, N(bez mutace, ženy) = 8. Znázorněn průměr $\pm$ SEM.

Graf na Obr. 11 informuje, že nejnižší hodnota průměrného věku žen s mutacemi byla $66 \pm 8,77$ let u jiných translokací, nejvyšší hodnota u žen byla naměřena u hypodiploidie, a to $72 \pm 3,1$ let. Nejnižší hodnota průměrného věku u mužů s mutacemi byla naměřena u mutace translokace t(11;14)(q13;32) – bylo to $64 \pm 5,1$ let, což byl zároveň nejnižší průměrný věk z celé skupiny, a nejvyšší hodnota u mužů byla $72 \pm 5,5$ u mutace jiné translokace v IgH.

4.2 Odlišnosti sledovaných faktorů u pacientů s TP53 a pacientů bez mutace



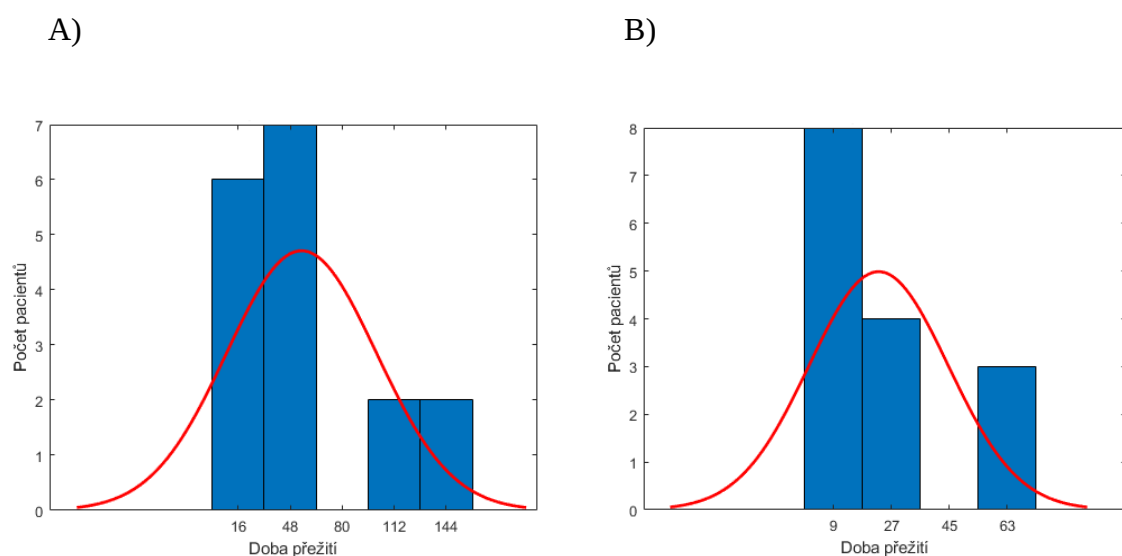
Obr. 12: Procentuální rozdělení konečného souboru pacientů. $N(\text{bez mutace}) = 17$, $N(\text{mutace TP53}) = 15$, $N(\text{ostatní mutace}) = 78$.

Graf na obr. 12 zobrazuje procentuální zastoupení jednotlivých skupin v souboru. U 14 % pacientů byla detekována mutace TP53 a u téměř 75 % došlo k odhalení jiných mutací. Pouze 15 % pacientů ze souboru nevykázalo žádnou aberaci.

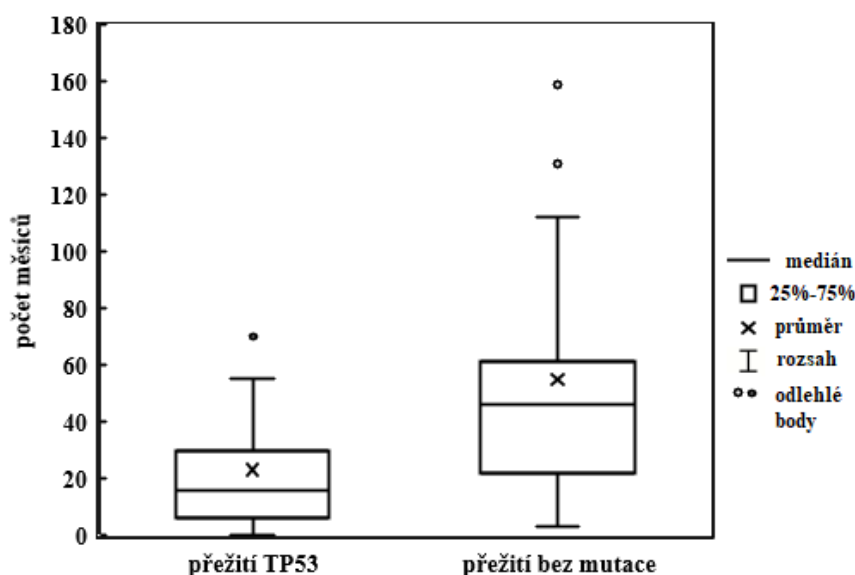
Mutace TP53 má prokazatelný vliv na celkovou délku přežití pacientů s MM. Tato mutace často způsobuje agresivnější průběh onemocnění, rezistenci vůči některým lékům a dle dosavadních studií významně zkracuje dobu přežívání oproti pacientům bez mutací. Jedná se o jeden z nejhorších prognostických faktorů u MM.

Prvním ze sledovaných faktorů byla doba přežití u pacientů s mutací TP53 a pacientů bez mutace (viz Obr. 13).

Pro následující část práce bylo testováno normální rozdělení dat o přežití pacientů s mutací TP 53 a bez mutace.



Obr. 13: A) Histogram přežití pacientů bez mutací, data nezaujímají normální rozdělení ($p = 0,039$). B) Histogram normálního rozdělení přežití pacientů s mutací TP53 ($p = 0,221$).



Obr. 14: Porovnání přežití pacientů s mutací TP53 a pacientů bez mutace. Znáznorněn medián, dolní a horní kvartil, průměr, rozsah hodnot a odlehlé body.

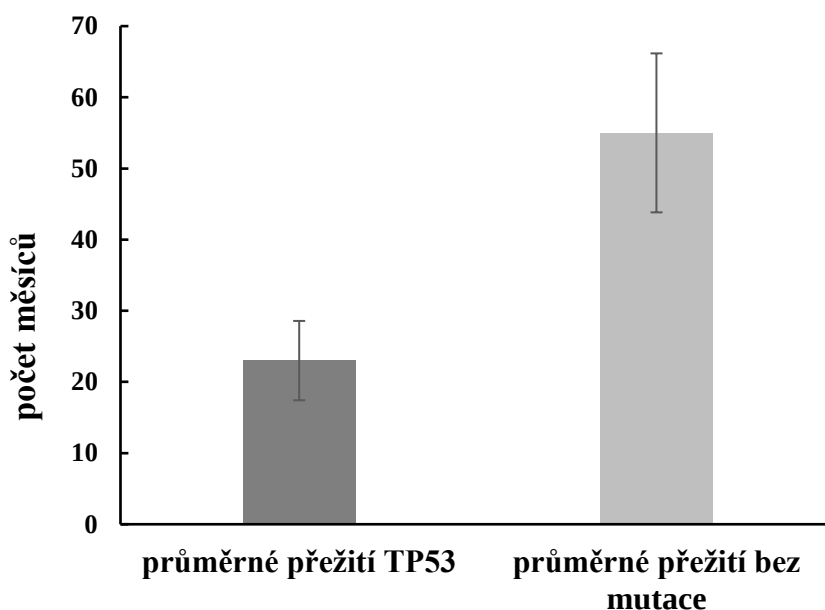
Graf na Obr. 14 ukazuje medián přežití pacientů s mutací TP53 a bez mutací. Je zřejmé, že pacienti s mutací TP53 měli výrazně nižší medián celkového přežití, který byl 16 (4, 33) měsíců v rozmezí od 0 do 70 měsíců oproti mediánu přežití pacientů bez mutace, který činil 46 (19,5, 84) měsíců v rozmezí od 4 do 159 měsíců. V době zpracovávání grafů byli z 15 pacientů s mutací TP53 naživu pouze 2 oproti 11 přežívajícím pacientům ze 17 ve skupině bez mutací. U přežívajících pacientů byla započítána data od doby podání první léčby do dubna 2022.

Velmi nízký medián přežívání u mutace TP53 ovlivňuje rezistence na léčbu, která byla zaznamenána u 4 pacientů, u kterých se medián přežití pohyboval pouze okolo $2,5 \pm 3$ měsíce. Rezistenci k léčbě ve skupině pacientů bez mutace vykázal pouze 1 pacient, který po 17 měsících zemřel na amyloidózu.

Odlehlé body v grafu představují hodnoty, které nejsou běžné, přesto se ve výjimečných případech objevují. Mezi tyto případy patří pacientka s mutací TP53, která byla mezi dvěma přeživšími pacienty s touto mutací a jejíž doba přežívání činí k dubnu 2022 70 měsíců.

Rozdíl v přežití skupiny pacientů s mutací TP53 v porovnání se skupinou pacientů bez mutace je sice patrný, došlo ale k zamítnutí nulové hypotézy ($U = 69$, $p = 0,014$).

Pro kompletní doplnění informací byl nadále zpracován graf o průměrném přežití pacientů s mutací TP53 a pacientů bez mutací (viz Obr. 15).

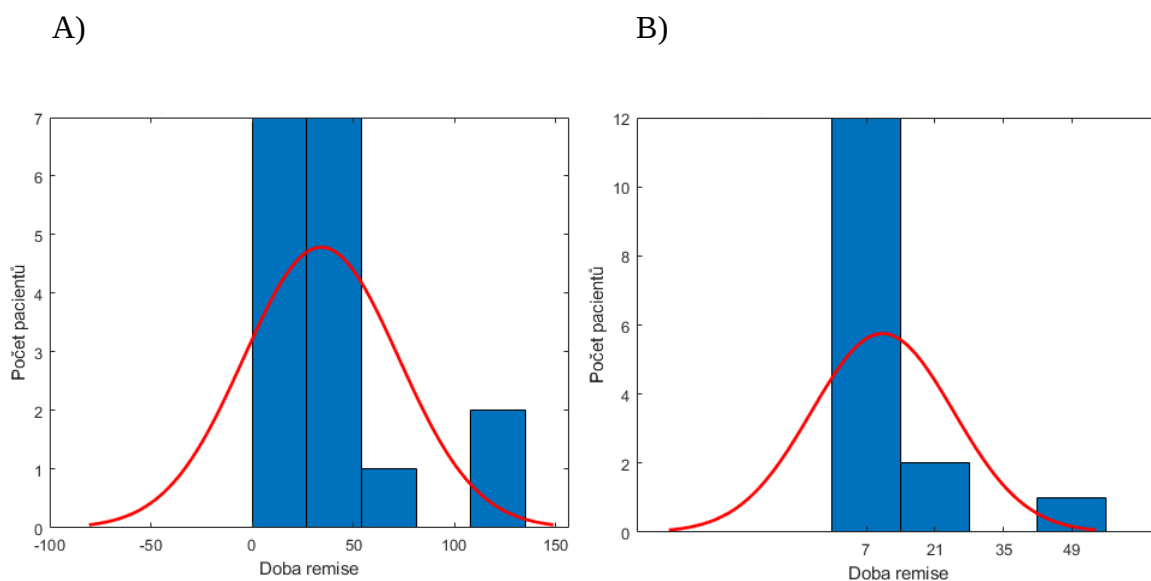


Obr. 15: Průměrné přežití pacientů s mutací TP53 a pacientů bez mutace. Znázorněn $\pm$ SEM.

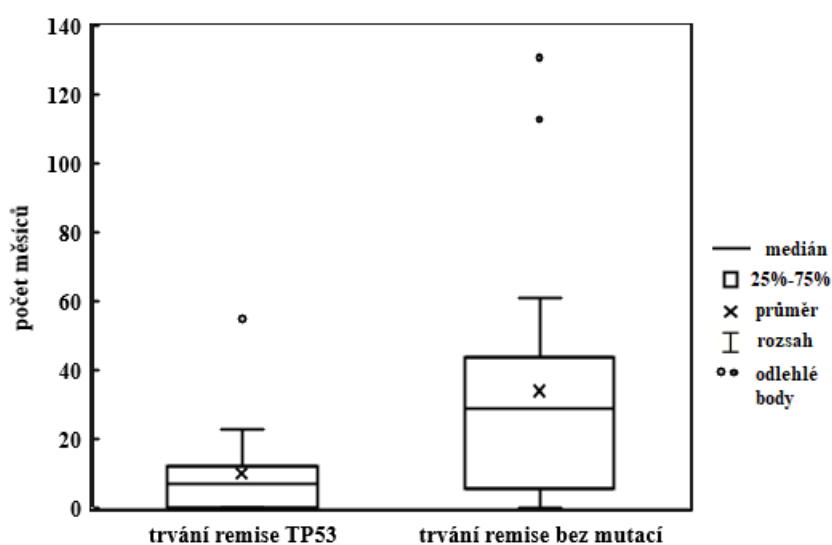
Graf na Obr. 15 říká, že průměrné přežití pacientů bez mutace je významně nižší než u pacientů s mutací TP53. U pacientů s mutací TP53 se průměrné přežití pohybovalo okolo $23 \pm 5,5$ měsíce oproti $55 \pm 11,1$ měsícům u pacientů bez mutací ($U = 69$, $p = 0,014$).

Druhým ze sledovaných faktorů byla doba trvání remise u pacientů s mutací TP53 a pacientů bez mutace (viz Obr. 17).

Pro následující část práce bylo testováno normální rozdělení dat délce o trvání remise pacientů s mutací TP 53 a bez mutace (viz Obr. 16).



Obr. 16: A) Histogram remise pacientů bez mutací ($p = 0,115$). B) Histogram remise pacientů s mutací TP53, data nezaujímají normální rozdělení ($p = 0,019$).



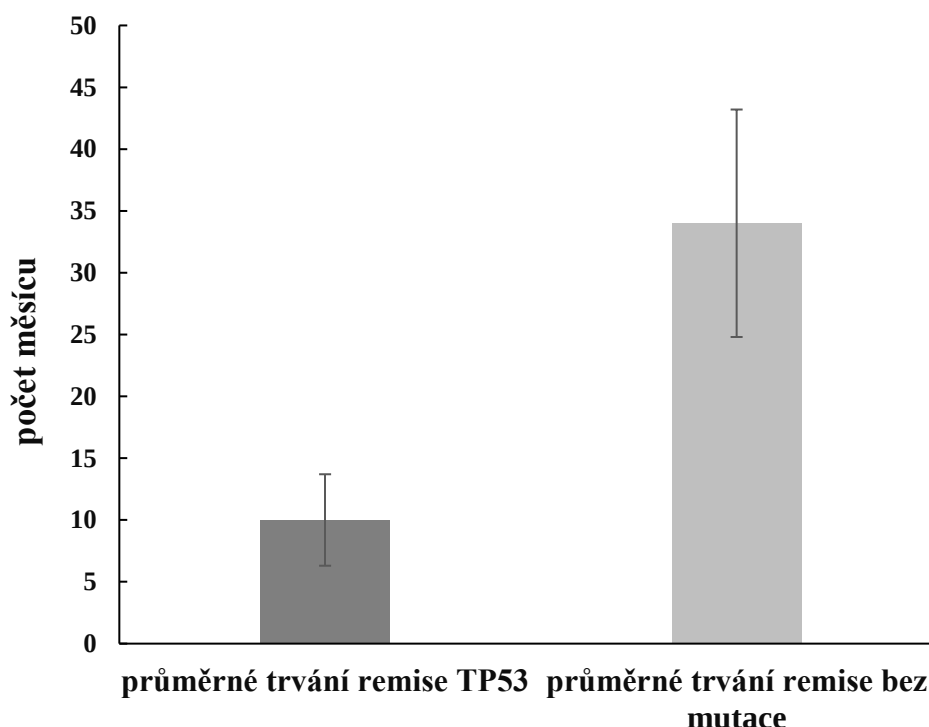
Obr. 17: Porovnání remise pacientů s mutací TP53 a pacientů bez mutace. Znázorněn medián, dolní a horní kvartil, průměr, rozsah hodnot a odlehlé body.

Graf na Obr. 17 znázorňuje medián trvání remise pacientů, což je stav, kdy dojde k přechodnému vymizení příznaků a pacient je schopen navrátit se k běžnému životu. Medián remise u pacientů s TP53 byl pouze 7 měsíců (0–55) oproti 29 měsícům (0–131) ve skupině pacientů bez mutací.

Jeden z žijících pacientů ze skupiny s mutací TP53 je v trvalé remisi, která trvá již 55 měsíců. Druhému žijícímu pacientovi první remise trvala jen 1 měsíc, ale následně zabrala druhá léčba, která navodila trvajících remisi. Ačkoli jsou oba pacienti s touto mutací jediní ze skupiny naživu, každému navodila dlouhotrvající remisi jiná léčba.

Ze skupiny žijících pacientů bez mutací byly zajímavé dva případy, kdy jeden z pacientů byl diagnostikován v roce 2009 a druhý v roce 2011. V době zpracování dat byli oba v trvalé remisi, která trvala 159 a 131 měsíců.

I když je rozdíl v trvání remise skupiny pacientů s mutací TP53 v porovnání se skupinou pacientů bez mutace patrný, byla zamítnuta nulová hypotéza ($U = 77$, $p = 0,029$).



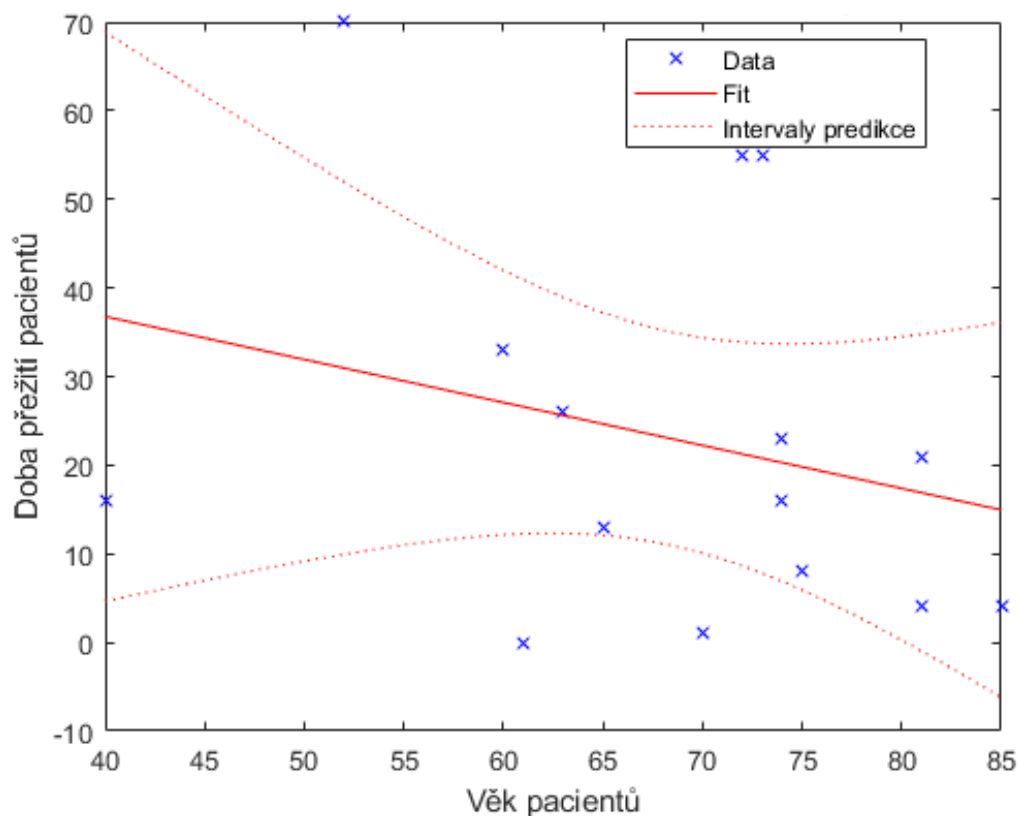
Obr. 18: Porovnání průměrné remise pacientů s mutací TP53 a pacientů bez mutace. Znázorněn $\pm$ SEM.

Graf na Obr. 18 říká, že průměrná délka trvání remise u pacientů bez mutace se významně liší od pacientů s mutací TP53. U pacientů s mutací TP53 se průměrná délka trvání remise pohybovala okolo $10 \pm 3,7$ měsíců oproti $34 \pm 9,3$ měsícům u pacientů bez mutace ($U = 69$, $p = 0,014$).

4.3 Závislost věku pacientů s mutací a bez mutace na době přežití

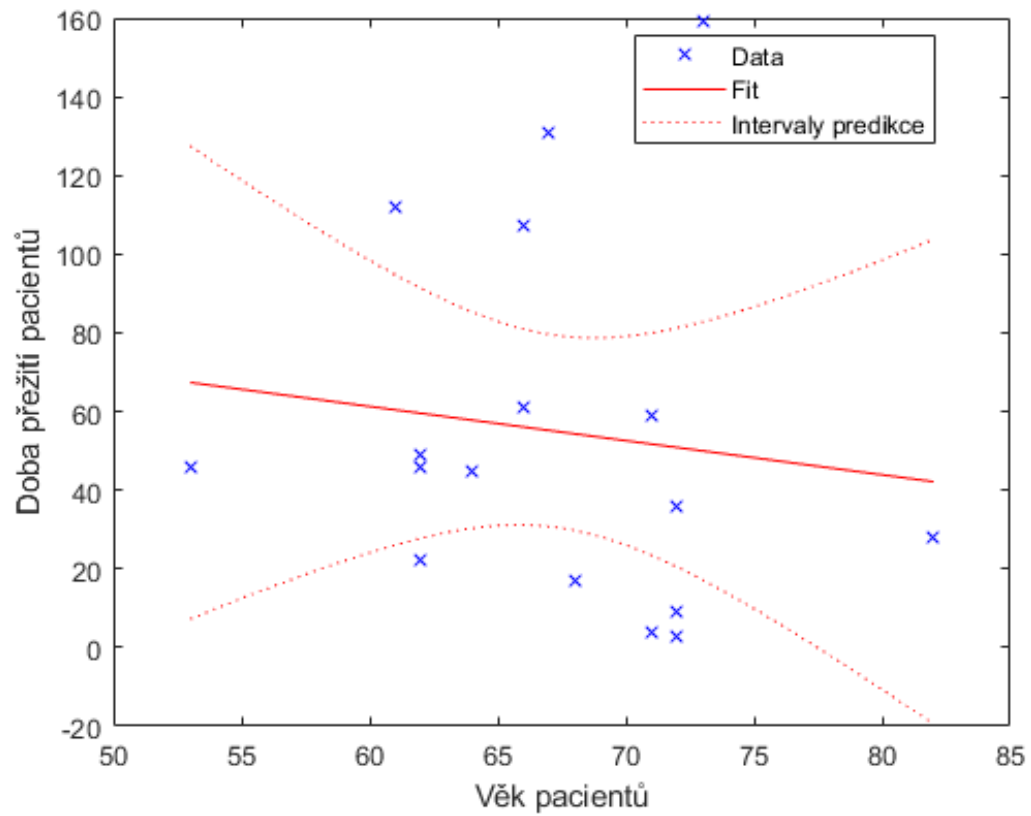
Další část práce byla zaměřena na zjišťování, zda existuje závislost věku pacientů s mutací TP53 a pacientů bez mutace na celkovém přežití.

Jako první byl vytvořen graf regrese závislosti věku pacientů s mutací a doby přežití.



Obr. 19: Regrese závislosti věku pacientů s mutací na době přežití.

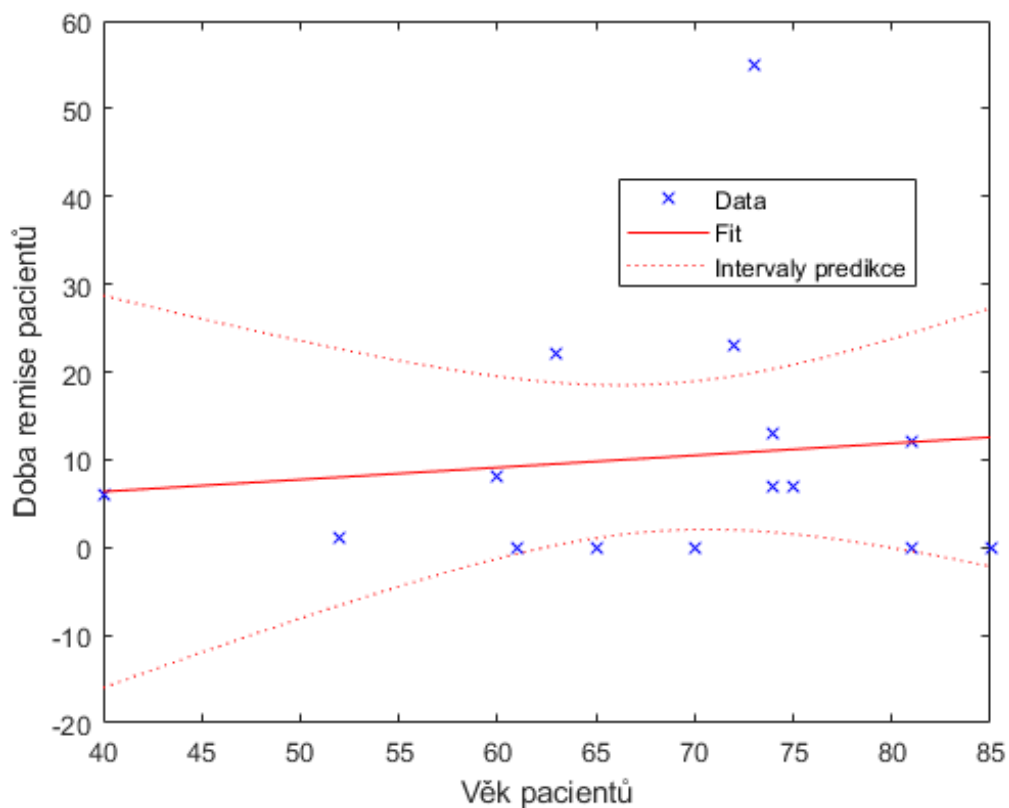
Na grafu Obr. 19 lze pozorovat křivku výrazně klesající. Dalo by se tedy usuzovat, že čím starší jsou pacienti s mutací TP53, tím kratší mají celkovou dobu přežití ($R^2 = 0,0712$).



Obr. 20: Regrese závislosti věku pacientů bez mutace na době přežití.

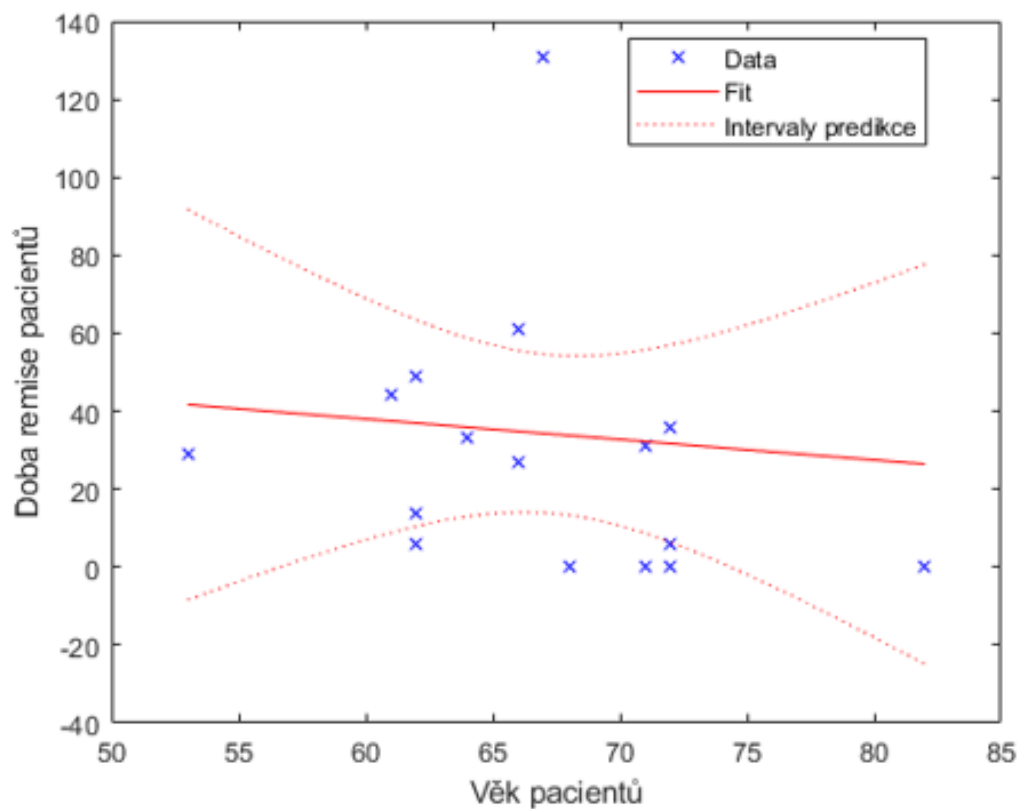
Na grafu Obr. 20 lze pozorovat křivku klesající. Je možné usuzovat, že čím starší jsou pacienti bez mutace, tím kratší mají celkovou dobu přežití ($R^2 = 0,0153$).

4.4 Závislost věku pacientů s mutací a bez mutace na době remise



Obr. 21: Regrese závislosti věku pacientů s mutací TP53 a doby remise.

Graf Obr. 21 poskytl jeden z nejzajímavějších výsledků – lehce stoupající křivku v grafu závislosti věku pacientů s mutací TP53 a doby remise, která poukazuje na to, že čím starší je pacienti s mutací TP53, tím delší bude trvání remise. Tento výsledek může být způsobem tím, že čím je pacient starší, tím méně agresivní choroba je a tím spíše zabírá léčba, tudíž se prodlužuje možná doba remise i s nepříznivou mutací, jako je TP53 ($R^2 = 0,0126$).



Obr. 22: Regrese závislosti věku pacientů bez mutace a doby remise.

Graf na Obr. 22 ukazuje mírně klesající křivku závislosti, která by mohla znamenat, že čím je starší pacient bez mutace, tím je kratší doba remise ($R^2 = 0,0081$).

R^2 vyšlo ve všech případech regrese nízké z důvodu malého počtu dat v souboru a ke zkvalitnění míry regresního modelu by bylo potřeba nasbírat více dat.

5. Diskuze

Mnohočetný myelom je poměrně vzácné, ale stále druhé nejčastější krevní nádorové onemocnění, které postihuje hlavně lidi ve starším věku a je typické tím, že podléhá různým chromozomálním změnám. Tyto aberace pak významně ovlivňují prognózu, celkové přežití i reakci na léčbu.

Pro analýzu dat byl vytvořen soubor z LIS na AKH České Budějovice, a.s. Soubor zahrnoval 161 pacientů, kteří byli vyšetřeni na AKH České Budějovice, a.s. Pacienti byli ve věku od 24 do 90 let.

Tato diplomová práce se zabývá podrobnou specifikací souboru pacientů s MM a následně zjišťováním rozdílů mezi pacienty s mutací TP53 a pacienty bez mutace. Mezi tyto rozdíly patří hlavně rozdíl v celkové době přežití obou skupin a následně doba trvání remise.

Výsledný soubor pro analýzu dat se zmenšil na 110. Hlavním důvodem vyřazení 37 pacientů ze souboru byla nedohledatelnost všech potřebných dat z důvodů, mezi které patřily hlavně ty, kdy pacienti byli sice diagnostikováni na AKH, ale byli léčeni v jiném zařízení, nebo sice dostali první dávku léčby, ale následně nechtěli nebo nemohli v léčbě nadále pokračovat. Vyřazeno bylo také 14 pacientů, u kterých byla diagnostikována MGUS. Zatímco v konečném souboru bylo téměř 75 % pacientů s alespoň jednou mutací, pouze u 15 z nich, což bylo 14 %, byla detekována mutace TP53 a u 17 pacientů, což tvořilo 15 %, nebyla nalezena žádná mutace. V celé práci se pracovalo jak s malým zastoupením pacientů s mutací TP53, tak s podobně malým zastoupením pacientů bez mutace.

První část práce se zabývala specifikací výsledného souboru a pacientů v něm. Medián věku, při kterém je pacientům diagnostikován MM, se uvádí 70 let (Brink et al., 2021). Medián věku pacientů v době diagnózy v konečném souboru byl 70 let a průměr byl $70 \pm 0,86$ let. Studie provedená v roce 2021 na 3894 pacientech prokázala, že MM mírně převažuje u mužů, konkrétně byla nemoc diagnostikována u 58 % mužů a 42 % žen (Bird et al., 2021). Ve zkoumaném souboru bylo celkem 56 žen, což tvořilo 51 % všech pacientů, a 54 mužů, kteří tvořili 49 % pacientů. Rozdílné výsledky ve srovnání s uváděnou studií mohou být způsobené malým počtem pacientů v konečném souboru a lze předpokládat, že kdyby byl soubor větší, bylo by dosaženo podobných výsledků jako uvádí Bird et. al.

MM je velmi vzácná choroba u pacientů mladších 30 let a frekvence nemoci v této populaci lidí se odhaduje na 0,02–0,3 %. U pacientů mezi 30 a 65 lety se nemoc vyskytuje

asi u 37 % ze všech diagnostikovaných (Kazandjian, 2016). Ve sledovaném souboru nebyl žádný z pacientů mladší 30 let – nejmladšímu pacientovi bylo 40 let. Pacientů ve věku od 40 do 65 let bylo ve sledovaném souboru 32, což představuje 29 %. V prvotním souboru o 161 pacientech byl jediný pacient mladší 30 let, u toho se ale diagnóza MM nepotvrdila, a byl proto ze sledovaného souboru vyřazen. Rozdíly ve výsledcích ohledně pacientů mezi 30 a 65 lety by se též daly vysvětlit malým počtem pacientů v souboru a i zde by bylo možné docílit velmi podobných výsledků, pokud by byl soubor větší.

S příchodem modernějších molekulárních technik se odhaduje, že 95–100 % pacientů s MM vykazuje chromozomální aberace (Pratt, 2002). Ze 110 pacientů s mnohočetným myelomem byla u 85 % (93) z nich detekována alespoň jedna mutace a pouze u 15 % (17 pacientů) nebyla nalezena žádná z mutací. Výsledek mohl být ovlivněn jak poměrně malým souborem pacientů, tak i stádiem choroby, protože čím pokročilejší stádium MM, tím je vyšší šance k nalezení chromozomálních abnormalit. Jedním ze zajímavých výsledků bylo, že u všech skupin mutací kromě hypodiploidie a ostatních mutací převažovaly počty žen nad muži. U hypodiploidie a ostatních mutací sice převažovali muži, ale nešlo o významné rozdíly, protože v obou případech bylo pouze o jednoho muže více.

Jedním z cílů této práce bylo porovnat frekvence jednotlivých mutací v souboru pacientů.

Delece genu TP53 byla detekována u 14 % pacientů ze souboru. Studie provedená v roce 2018 Sha et al., které se zúčastnilo 1777, pacientů odhalila tuto mutaci u 11 %.

Další mutace, translokace t(11;14), se vyskytuje přibližně u 18 % pacientů s MM (Walker et al., 2015). Ve sledovaném souboru byla detekována u 12 %. Za zmínku u této mutace stojí průměrný věk pacientů, především mužů, který byl pouze $64 \pm 5,32$ let. Mohlo by to poukazovat na to, že se tato mutace vyskytuje častěji u mladších mužů.

Studie z roku 2020 zahrnující 292 nově diagnostikovaných pacientů s MM odhalila hypodiploidii u 34 % pacientů (Barilà et al., 2020). Bylo zjištěno, že hypodiploidie se vyskytla u 30 % pacientů ze souboru, takže se čísla oproti studii moc neliší. U této mutace byl naměřen nejvyšší průměrný věk ze všech, a to u žen – $72 \pm 3,1$ let.

Hyperdiploidie je mutace, která byla v souboru detekována u 67 % pacientů a tvoří tak nejpočetnější mutaci ze všech sledovaných. Studie provedená v roce 2020 Barilà et al. tuto mutaci odhalila u 50 pacientů ze 76, kteří vykazovali abnormální karyotyp, což tvořilo celkem 66 %.

Jiné translokace byly zaznamenány u 7 pacientů, konkrétně u 4 pacientů t(4;14), což byla přibližně 4 % ze sledovaného souboru, a u 3 pacientů t(14;16), což byla 3 % ze souboru.

Jedna ze studií uvádí podobný, a to 5% výskyt u mutace t(14;16), ale významně se čísla liší u t(4;14), kde studie uvádí 15% výskyt (Fonseca et al., 2014). Průměrný věk mužů s těmito mutacemi byl nejvyšším průměrným věkem mužů ze všech mutací, bylo to $72 \pm 5,5$ let. Hodnota byla ovlivněna tím, že se ve skupině nacházeli pouze dva muži vyššího věku. Zároveň je tato mutace skupinou, kde ženy měly nejnižší průměrný věk ze všech mutací. Bylo to $66 \pm 8,77$ let. Vysoká hodnota SEM byla způsobena nízkým počtem pacientek (5), jejichž věk se pohyboval od 40 do 87 let.

Poslední skupina mutací zahrnovala takové, které se vyskytly ve velmi malém počtu, a proto byly zahrnuty do jedné větší skupiny. Jednalo se hlavně o delecí genu RB1 a amplifikace 1q21. Jiné mutace byly nalezeny u 15 % pacientů. Hlavně co se týká amplifikace 1q21, která byla nalezena u 5 % pacientů, se data významně neshodují v porovnání se studií, kde bylo uváděno, že 40 % nově diagnostikovaných pacientů s MM mělo tuto mutaci (Hanamura, 2021). Další studie informovala, že amplifikace 1q21 patřila mezi nejčastější mutace a byla detekována u 36–47 % (Yu et al., 2016). Jedna studie byla vypracována v Japonsku a druhá v Číně, mohlo by to poukazovat na možnost, že Asiaté trpí na tuto mutaci mnohonásobně častěji než Američané a Evropané.

V další části práce došlo k porovnání skupiny pacientů s mutací TP53 a skupiny pacientů bez mutace. Porovnávala se délka přežití, doba trvání remise po první léčbě a doba trvání remise po revlimidu.

Pacientů s mutací TP53 bylo celkem 15 a pacientů bez mutace 17. Jako první se zkoumalo přežití pacientů v obou skupinách, kdy medián přežití pacientů s mutací byl 16 (4, 33) měsíců v rozmezí od 0 do 70 měsíců. Ve skupině pacientů bez mutace byl medián přežití 46 (19,5, 84) měsíců v rozmezí od 4 do 159 měsíců. Průměrná doba přežití pacientů s mutací TP53 byla $23 \pm 5,5$ měsíců oproti $55 \pm 11,1$ měsíců u pacientů bez mutací. Velkou odchylku SEM u pacientů bez mutace způsobil velký rozdíl mezi přežitím jednotlivých pacientů.

Studie provedená v roce 2016 rozdělila pacienty s MM na dvě skupiny, kdy v jedné skupině bylo 34 pacientů s mutací TP53 a v kontrolní skupině 111 pacientů bez mutace TP53. Medián přežití skupiny s mutací byl 21 měsíců a medián přežití kontrolní skupiny byl 56 měsíců (Gaballa et al., 2016). Ačkoli studie od Gaballa et al. porovnávala pacienty s mutací TP53, kontrolní skupinou byli pacienti, kteří tuto mutaci neměli. V této diplomové práci sloužili jako kontrolní skupina ti, u kterých nebyla detekována žádná mutace, proto se může přežití pacientů bez mutace lišit. Je možné, že ve studii od Gaballa et al. bylo více pacientů s příznivějšími mutacemi, které dobře reagují na léčbu, nebo naopak jinými

nepříznivými mutacemi a tito pacienti byli léčeni agresivnější léčbou než pacienti bez mutace, a proto měli nepatrně vyšší rozdíl v celkovém přežití. Starší studie z roku 2007 uvádí celkové přežití pacientů s mutací TP53 22 měsíců oproti 75 % pacientů z kontrolní skupiny, kteří byli naživu při dosažení mediánu z první skupiny (Avet-Loseau et al., 2007). Jiná starší studie uvádí medián celkového přežití pacientů s mutací TP53 15 měsíců a u pacientů bez mutace 48 měsíců (Chang et al., 2005). K přesnějšímu srovnání výsledků této diplomové práce s jinými nedošlo, protože nebyly provedeny žádné studie, které by porovnávaly skupinu pacientů s mutací TP53 se skupinou pacientů bez mutací. I přes výrazný rozdíl v přežití obou skupin statistický výsledek nulovou hypotézu zamítl.

Druhým srovnávacím faktorem byla doba remise. Medián doby trvání remise pro skupinu s mutací TP53 byl 7 (0, 13) měsíců v rozmezí od 0 do 55 a ve skupině bez mutace 29 (3, 46,5) měsíců v rozmezí od 0 do 131 měsíců. Průměrná doba trvání remise pacientů s mutací TP53 byla $10 \pm 3,7$ měsíců oproti $34 \pm 9,3$ měsícům u pacientů bez mutací. Velká odchylka SEM u pacientů bez mutace byla také způsobena velkým rozdílem mezi přežitím jednotlivých pacientů. Studie z roku 2005 zjistila, že medián doby remise u pacientů s mutací TP53 byl 7,9 měsíce oproti kontrolní skupině bez této mutace, kde medián doby remise činil 26 měsíců (Chang et al., 2005). Novější studie z roku 2016 od Gaballa et al. naměřila medián remise pro pacienty s mutací 8 měsíců a pro pacienty bez mutace 28 měsíců. Stejně jako v případě celkového přežití se ale v obou studiích jednalo o porovnání skupiny s mutací TP53 oproti kontrolní skupině, ve které tato mutace detekována nebyla, neznamená to ovšem, že tato kontrolní skupina byla zcela bez mutací. I když se výsledky této práce a studie moc neliší, nulová hypotéza ohledně remise byla zamítnuta.

Další část práce se zaměřila na hledání závislosti věku pacientů s mutací a bez mutace a doby přežití. Na grafu (Obr. 19) šlo pozorovat křivku výrazně klesající u pacientů s mutací. Takový výsledek by odpovídal studii, ve které bylo zjištěno, že čím vyšší věk mají pacienti s mutací TP53, tím horší prognóza, a tím pádem i celkové přežití a doba remise (Ye et al., 2021). Co se týká doby remise u starších pacientů s mutací TP53, byl výsledek poněkud překvapující, protože na grafu (Obr. 21) lze pozorovat křivku mírně stoupající. To by mohlo ukazovat na to, že čím starší je pacient s mutací TP53, tím delší bude doba remise. Toto zjištění nebylo možné nijak ověřit s dostupnou literaturou. Závislost věku pacientů bez mutace na době přežití (Obr. 20) a délce remise (Obr. 22) vyšla podobně, křivka byla klesající. Mohlo by to znamenat, že čím starší jsou pacienti bez mutace, mají kratší dobu celkového přežití i doby trvání remise. Ani tyto výsledky nebylo možný ověřit pomocí dostupné literatury.

Závěrem lze usoudit, že existuje patrný rozdíl mezi mediánem přežití i remise pacientů s mutací TP53 a pacientů bez mutace. Je zřejmé, že mutace TP53 má významný prognostický význam v určování celkového přežití a doby trvání remise i přes zamítnutí nulových hypotéz. Velkým omezením této diplomové práce byl malý celkový soubor pacientů, a ještě menší skupiny pacientů s mutací TP53 a pacientů bez mutace. I přes toto omezení se ale výsledky oproti jiným studiím příliš nelišily. Navýšení souboru pacientů by zcela jistě přispělo k přesnějším výsledkům.

6. Závěr

- Na základě vytvořeného homogenního souboru dat pro statistické zpracování byly splněny tyto cíle:
 - Bylo porovnáno množství jednotlivých mutací a jejich frekvence, věk a pohlaví pacientů vzhledem k jednotlivým skupinám mutací.
 - Byl zjištěn medián a průměr celkového přežití a délky remise u pacientů s mutací TP53 a pacientů bez mutace.
 - Byla zjištěna závislost věku pacientů s mutací a doby přežití a věku pacientů bez mutace a doby přežití.
 - Byla zjištěna závislost věku pacientů mutací a doby remise a věku pacientů bez mutace a doby remise.
- Vytvořením grafů a tabulek a provedenou statistickou analýzou byly vyvráceny hypotézy:
 - Byla vyvrácena hypotéza o pacientech s mutací TP53 a jejich nižšího přežití oproti pacientům bez mutací.
 - Nepotvrdila se hypotéza o pacientů s mutací TP53 a jejich kratší doby remise oproti pacientům bez mutací.

7. Seznam použité literatury

- Adam, Z., Krejčí, M., Vorlíček, J. et al. (2008). *Hematologie – Přehled maligních hematologických nemocí* (2.). Grada. ISBN 978-80-247-2502-4.
- Aktas Samur, A., Minvielle, S., Shamma, M., Fulciniti, M., Magrangeas, F., Richardson, P. G., Moreau, P., Attal, M., Anderson, K. C., Parmigiani, G., Avet-Loiseau, H., Munshi, N. C., a Samur, M. K. (2019). Deciphering the chronology of copy number alterations in Multiple Myeloma. *Blood Cancer Journal*, 9(4), 1-10.
- An, G., Li, Z., Tai, Y. T., Acharya, C., Li, Q., Qin, X., Yi, S., Xu, Y., Feng, X., Li, C., Zhao, J., Shi, L., Zang, M., Deng, S., Sui, W., Hao, M., Zou, D., Zhao, Y., Qi, J., Qiu, L. (2015). The impact of clone size on the prognostic value of chromosome aberrations by fluorescence in situ hybridization in multiple myeloma. *Clinical Cancer Research*, 21(9), 2148–2156.
- Anakinra. *Velký lékařský slovník* [online]. Praha: Maxdorf, 2022 [cit. 2022-03-03]. Dostupné z: <https://lekarske.slovniky.cz/lexikon-pojem/anakinra>.
- Ashby, C., Tytarenko, R. G., Wang, Y., Weinhold, N., Johnson, S. K., Bauer, M., Wardell, C. P., Schinke, C., Thanendrarajan, S., Zangari, M., van Rhee, F., Davies, F. E., Sawyer, J. R., Morgan, G. J., a Walker, B. A. (2019). Poor overall survival in hyperhaploid multiple myeloma is defined by double-hit bi-allelic inactivation of TP53. *Oncotarget*, 10(7), 732-737.
- Attal, M., Lauwers-Cances, V., Hulin, C., Leleu, X., Caillot, D., Escoffre, M., Arnulf, B., Macro, M., Belhadj, K., Garderet, L., Roussel, M., Payen, C., Mathiot, C., Fermand, J. P., Meuleman, N., Rollet, S., Maglio, M. E., Zeytoonjian, A. A., Weller, E. A., Moreau, P. (2017). Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone with Transplantation for Myeloma. *N Engl J Med*, 376(14), 1311–1320.

- Auner, H. W., Iacobelli, S., Sbianchi, G., Knol-Bout, C., Blaise, D., Russell, N. H., Apperley, J. F., Pohlreich, D., Browne, P. v., Kobbe, G., Isaksson, C., Lenhoff, S., Scheid, C., Touzeau, C., Jantunen, E., Anagnostopoulos, A., Yakoub-Agha, I., Tanase, A., Schaap, N., Kröger, N. (2018). Melphalan 140 mg/m² or 200 mg/m² for autologous transplantation in myeloma: Results from the collaboration to collect autologous transplant outcomes in Lymphoma and Myeloma (CALM) study. A report by the EBMT chronic malignancies working party. *Haematologica*, 103(3), 514–521.
- Avet-Loiseau, H., Attal, M., Moreau, P., Charbonnel, C., Ric Garban, F., Hulin, C., Leyvraz, S., Michallet, M., Yakoub-Agha, I., Garderet, L., Rald Marit, G., Michaux, L., Voillat, L., Renaud, M., Grosbois, B., Guillermin, G., Benboubker, L., Monconduit, M., Thieblemont, C., Mathiot, C. (2007). Genetic abnormalities and survival in multiple myeloma: the experience of the Intergroupe Francophone du Myélome. *Blood*, 109(8), 3489-3495.
- Avet-Loiseau, H., Garand, R., Lodé, L., Harousseau, J.-L., a Gis Bataille, R. (2003). Translocation t(11;14)(q13;q32) is the hallmark of IgM, IgE, and nonsecretory multiple myeloma variants. *Blood*, 101(4), 1570-1571.
- Avet-Loiseau, H., Gerson, F., Magrangeas, F., Phane Minvielle, S., Harousseau, J.-L., a Gis Bataille, R. (2001). Rearrangements of the c-myc oncogene are present in 15% of primary human multiple myeloma tumors, *Blood*, 99(10), 3082-3086.
- Avilés, A., Neri, N., Huerta-Guzmán, J., a Nambo, M. J. (2013). Randomized clinical trial of zoledronic acid in multiple myeloma patients undergoing high-dose chemotherapy and stem-cell transplantation. *Current Oncology*, 20(1), 13-20.
- Bao, L., Wang, Y., Lu, M., Chu, B., Shi, L., Gao, S., Fang, L., a Xiang, Q. (2020). Hypercalcemia caused by humoral effects and bone damage indicate poor outcomes in newly diagnosed multiple myeloma patients. *Cancer Medicine*, 9(23), 8962–8969.
- Barilà, G., Bonaldi, L., Grassi, A., Martines, A., Liço, A., Macrì, N., Nalio, S., Pavan, L., Berno, T., Branca, A., Calabretto, G., Carrino, M., Teramo, A., Manni, S., Piazza, F., Semenzato, G., & Zambello, R. (2020). Identification of the true hyperdiploid multiple myeloma subset by combining conventional karyotyping and FISH analysis. *Blood Cancer Journal*, 10(2), 1-5.

- Bataille, R., Durie, B. G. M., Grenier, J., a Sany, J. (1986). Prognostic Factors and Staging in Multiple Myeloma: A Reappraisal. *Journal of clinical onkology*, 4(1), 80–87.
- Bataile, R., Durie, B. G. M., Grenier, J. (1983). Serum beta2 microglobulin and survival duration in multiple myeloma: a simple reliable marker for staging. *British Journal of Haematology*, 55(3), 439–447.
- Bayraktar, U. D., Bashir, Q., Qazilbash, M., Champlin, R. E., a Ciurea, S. O. (2013). Fifty Years of Melphalan Use in Hematopoietic Stem Cell Transplantation. In *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 19(3), 344–356.
- Bellotti, V., a Merlini, G. (1996). Nephrology Dialysis Transplantation Current concepts on the pathogenesis of systemic amyloidosis. *Nephrol Dial Transplant.*, 11(9), 53–362.
- Bird, S. A., a Boyd, K. (2019). Multiple myeloma: an overview of management. In *Palliative Care and Social Practice* 13, 1–313.
- Bird, S., Cairns, D., Menzies, T., Boyd, K., Davies, F., Cook, G., Drayson, M., Gregory, W., Jenner, M., Jones, J., Kaiser, M., Owen, R., Jackson, G., Morgan, G., & Pawlyn, C. (2021). Sex Differences in Multiple Myeloma Biology but not Clinical Outcomes: Results from 3894 Patients in the Myeloma XI Trial. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*, 21(10), 667–675.
- Blum, A., Bazou, D., a O’Gorman, P. (2018). Smoldering multiple myeloma: prevalence and current evidence guiding treatment decisions. *Blood and Lymphatic Cancer: Targets and Therapy*, 8, 21–31.
- Bonilla-Valentín, F. J., Cerra, J., Cáceres-Perkins, W., a Alsina, M. (2018). Case report of igm multiple myeloma: Diagnosing a rare hematologic entity. *Cancer Control*, 25(1), 1–4.
- Boyd, K. D., Ross, F. M., Chiecchio, L., Dagrada, G. P., Konn, Z. J., Tapper, W. J., Walker, B. A., Wardell, C. P., Gregory, W. M., Szubert, A. J., Bell, S. E., Child, J. A., Jackson, G. H., Davies, F. E., a Morgan, G. J. (2012). A novel prognostic model in myeloma based on co-segregating adverse FISH lesions and the ISS: Analysis of patients treated in the MRC Myeloma IX trial. *Leukemia*, 26(2), 349–355.
- Bridget Kim, E., Yee, A. J., a Raje, N. (2020). Treatment of smoldering multiple myeloma: Ready for prime time? *Cancers*, 12(5), 1–17.

- Brink, M., Groen, K., Sonneveld, P., Minnema, M. C., Broijl, A., Dinmohamed, A. G., van der Spek, E., Levin, M. D., Ypma, P. F., de Waal, E., Posthuma, E. F. M. W., Zweegman, S., & van de Donk, N. W. C. J. (2021). Decrease in early mortality for newly diagnosed multiple myeloma patients in the Netherlands: a population-based study. *Blood Cancer Journal*, 11(178), 1–7.
- Castillo, J. J., Olszewski, A. J., Kanan, S., Meid, K., Hunter, Z. R., & Treon, S. P. (2015). Overall survival and competing risks of death in patients with Waldenström macroglobulinaemia: An analysis of the Surveillance, Epidemiology and End Results database. *British Journal of Haematology*, 169(1), 81–89.
- Cavo, M., Maria Gay, F., Patriarca, F., Zamagni, E., Montefusco, V., Dozza, L., Galli, M., Bringhen, S., Testoni, N., Grasso, M., Ballanti, S., Tacchetti, P., Semenzato, G., Marina Liberati, A., Benevolo, G., Spriano, M., di Bartolomeo, P., Caravita di Toritto, T., Palmas, A. D., San Francesco, O. (2017). Double Autologous Stem Cell Transplantation Significantly Prolongs Progression-Free Survival and Overall Survival in Comparison with Single Autotransplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: An Analysis of Phase 3 EMN02/HO95 Study. *Blood*, 130(1), 140.
- Cavo, M., Rajkumar, S. V., Palumbo, A., Moreau, P., Orlowski, R., Bladé, J., Sezer, O., Ludwig, H., Dimopoulos, M. A., Attal, M., Sonneveld, P., Boccadoro, M., Anderson, K. C., Richardson, P. G., Bensinger, W., Johnsen, H. E., Kroeger, N., Gahrton, G., Bergsagel, P. L., Lonial, S. (2011). International myeloma working group consensus approach to the treatment of multiple myeloma patients who are candidates for autologous stem cell transplantation. *Blood* 117(23), 6063–6073.
- Ciccarelli, B. T., Patterson, Ch. J., Hunter, Z. R., Hanzis, Ch., Ioakimidis, L., Manning, R., Yang, G., Xu, L., Zhou, Y., Sun, J., Liu, X., Tseng, H., Cao, Y., Sheehy, P., Rodig, S. J., Treon, S. P. (2011). Hepcidin is produced by lymphoplasmacytic cells and is associated with anemia in Waldenström's macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 11(1), 160 – 163.
- Corre, J. (2021). Why is amyloidosis not multiple myeloma? *Blood*, 138(17), 1514–1515.
- Coriu, D., Weaver, K., Schell, M., Eulitz, M., Murphy, C. L., Weiss, D. T., & Solomon, A. (2004). A molecular basis for nonsecretory myeloma. *Blood*, 104(3), 829–831.

- C-reaktivní protein. *Velký lékařský slovník* [online]. Praha: Maxdorf, 2022 [cit. 2022-03-03]. Dostupné z: <https://lekarske.slovniky.cz/pojem/c-reaktivni-protein>.
- Čech, P. (2019). Otto Kahler a jeho rod II: Léta zraní v Praze. *Vnitřní Lékařství*, 65(5), 379–389.
- Decourt, C., Galea, H. R., Sirac, C., a Cogné, M. (2004). Immunologic basis for the rare occurrence of true nonsecretory plasma cell dyscrasias. *Journal of Leukocyte Biology*, 76(3), 528–536.
- Demo, S. D., Kirk, C. J., Aujay, M. A., Buchholz, T. J., Dajee, M., Ho, M. N., Jiang, J., Laidig, G. J., Lewis, E. R., Parlati, F., Shenk, K. D., Smyth, M. S., Sun, C. M., Vallone, M. K., Woo, T. M., Molineaux, C. J., a Bennett, M. K. (2007). Antitumor activity of PR-171, a novel irreversible inhibitor of the proteasome. *Cancer Research*, 67(13), 6383–6391.
- Dimopoulos, M. A., a Kastritis, E. (2019). How I treat Waldenström macroglobulinemia. *Blood*, 134(23), 2022–2035.
- Dimopoulos, M. A., Moreau, P., Palumbo, A., Joshua, D., Pour, L., Hájek, R., Facon, T., Ludwig, H., Oriol, A., Goldschmidt, H., Rosiñol, L., Straub, J., Suvorov, A., Araujo, C., Rimashevskaya, E., Pika, T., Gaidano, G., Weisel, K., Goranova-Marinova, V., Chng, W. J. (2016). Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): And randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *The Lancet Oncology*, 17(1), 27–38.
- Dimopoulos, M. A., Kyle, R. A., Anagnostopoulos, A., Treon, S. P. (2005). Diagnosis and management of Waldenström's macroglobulinemia. *J Clin Oncol*, 23(7), 1564–1577.
- Dispenzieri, A., Kyle, R. A., Katzmann, J. A., Therneau, T. M., Larson, D., Benson, J., Clark, R. J., Melton, L. J., Gertz, M. A., Kumar, S. K., Fonseca, R., Jelinek, D. F., a Rajkumar, S. V. (2008). Immunoglobulin free light chain ratio is an independent risk factor for progression of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *Blood*, 111(2), 785–789.
- Dispenzieri, A., Kyle, R. A., Lacy, M. Q., Rajkumar, S. V., Therneau, T. M., Larson, D. R., Greipp, P. R., Witzig, T. E., Basu, R., Suarez, G. A., Fonseca, R., Lust, J. A., a Gertz, M. A. (2003). POEMS syndrome: definitions and long-term outcome. *Blood*, 101(7), 2496–2506.

- D'Souza, A., Lacy, M., Gertz, M., Kumar, S., Buadi, F., Hayman, S., Dingli, D., Zeldenrust, S., Kyle, R., Ansell, S., Inwards, D., Johnston, P., Micallef, I., Porrata, L., Litzow, M., Gastineau, D., Hogan, W., & Dispenzieri, A. (2012). Long-term outcomes after autologous stem cell transplantation for patients with POEMS syndrome (osteosclerotic myeloma): A single-center experience. *Blood*, 120(1), 56–62.
- Durie, B. G. M., & Salmon, S. E. (1975). A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical Features, Response to Treatment, and Survival. *Cancer*, 36(3), 842–854.
- Facon, T., Mary, J. Y., Hulin, C., Benboubker, L., Attal, M., Pegourie, B., Renaud, M., Harousseau, J. L., Guillermin, G., Chateaux, C., Did, M., Voillat, L., Maisonneuve, H., Troncy, J., Dorvaux, V., Monconduit, M., Martin, Casassus, P., Jaubert, J., Jardel, H., Doyen, Ch., Kolb, B., Anglaret, B., Grosbois, B., Yakoub-Agha, I., Mathiot C., Avet-Loiseau, H. (2007). Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma. *The Lancet*, 370(9594), 1209–1218.
- Fairfield, H., Falank, C., Avery, L., Reagan, M. R. (2016). Multiple myeloma in the marrow: pathogenesis and treatments. *Ann N Y Acad Sci*, 1364(1), 32–51.
- Finlay, C. A., W-Hinds, P., & Levine, A. J. (1989). The p53 Proto-Oncogene Can Act as a Suppressor of Transformation. *Cell*, 57(7), 1083–1093.
- Fonseca, R., Bergsagel, P. L., Drach, J., Shaughnessy, J., Gutierrez, N., Stewart, A. K., Morgan, G., van Ness, B., Chesi, M., Minvielle, S., Neri, A., Barlogie, B., Kuehl, W. M., Liebisch, P., Davies, F., Chen-Kiang, S., Durie, B. G. M., Carrasco, R., Sezer, O., Avet-Loiseau, H. (2009). International Myeloma Working Group molecular classification of multiple myeloma. *Leukemia*, 23(12), 2210–2221.
- Fonseca, R., Monge, J., & Dimopoulos, M. A. (2014). Staging and prognostication of multiple myeloma. *Expert Review of Hematology*, 7(1), 21–31.

- Gaballa, S., Saliba, R. M., Srour, S., Lu, G., Brammer, J. E., Shah, N., Bashir, Q., Patel, K., Bock, F., Parmar, S., Hosing, C., Popat, U., Delgado, R., Rondon, G., Shah, J. J., Manasanch, E. E., Orłowski, R. Z., Champlin, R., & Qazilbash, M. H. (2016). Outcomes in patients with multiple myeloma with TP53 deletion after autologous hematopoietic stem cell transplant. *American Journal of Hematology*, 91(10), 442–447.
- Gastelum, Z. N., Biggs, D. M., & Scott, A. (2017). Multiple Myeloma Presenting as Acute Renal Failure in the Absence of Other Characteristic Features. *Cureus* 9(9), 1703.
- Gerecke, C., Fuhrmann, S., Striffler, S., Schmidt-Hieber, M., Einsele, H., & Knop, S. (2016). Diagnostik und Therapie des Multiplen Myeloms. *Deutsches Ärzteblatt International*, 113(27–28), 470–476.
- Gertz, M. A. (2019). Waldenström macroglobulinemia: 2019 update on diagnosis, risk stratification, and management. *American Journal of Hematology*, 94(2), 266–276.
- Gertz, M.A., Kyle, R. A. (1989). Primary Systemic Amyloidosis – a Diagnostic Primer. *Mayo Clinic Proceedings*, 64(12), 1505–1519.
- Gkotsamanidou, M., Kastritis, E., Roussou, M., Migkou, M., Gavriatopoulou, M., Nikitas, N., Gika, D., Mparmparousi, D., Matsouka, C., Terpos, E., & Dimopoulos, M. A. (2011). Increased serum lactate dehydrogenase should be included among the variables that define very-high-risk multiple myeloma. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*, 11(5), 409–413.
- Gran, C., Uttervall, K., Borg Bruchfeld, J., Wallblom, A., Alici, E., Gahrton, G., & Nahi, H. (2019). Translocation (11;14) in newly diagnosed multiple myeloma, time to reclassify this standard risk chromosomal aberration? *European Journal of Haematology*, 103(6), 588–596.
- Greipp, P. R., Miguel, J. S., Dune, B. G. M., Crowley, J. J., Barlogie, B., Bladé, J., Boccadoro, M., Child, J. A., Harousseau, J. L., Kyle, R. A., Lahuerta, J. J., Ludwig, H., Morgan, G., Powles, R., Shimizu, K., Shustik, C., Sonneveld, P., Tosi, P., Turesson, I., & Westin, J. (2005). International staging system for multiple myeloma. *Journal of Clinical Oncology*, 23(15), 3412–3420.

- Gutiérrez, N. C., Castellanos, M. v., Martín, M. L., Mateos, M. v., Hernández, J. M., Fernández, M., Carrera, D., Rosiñol, L., Ribera, J. M., Ojanguren, J. M., Palomera, L., Gardella, S., Escoda, L., Hernández-Boluda, J. C., Bello, J. L., de la Rubia, J., Lahuerta, J. J., a San Miguel, J. F. (2007). Prognostic and biological implications of genetic abnormalities in multiple myeloma undergoing autologous stem cell transplantation: t(4;14) is the most relevant adverse prognostic factor, whereas RB deletion as a unique abnormality is not associated with adverse prognosis. *Leukemia*, 21(1), 143–150.
- Hanamura, I. (2021). Gain/amplification of chromosome arm 1q21 in multiple myeloma. *Cancers*, 13(2), 1–16.
- Hanamura, I., Stewart, J. P., Huang, Y., Zhan, F., Santra, M., Sawyer, J. R., Hollmig, K., Zangarri, M., Pineda-Roman, M., van Rhee, F., Cavallo, F., Burington, B., Crowley, J., Tricot, G., Barlogie, B., a Shaughnessy, J. D. (2006). Frequent gain of chromosome band 1q21 in plasma-cell dyscrasias detected by fluorescence in situ hybridization: Incidence increases from MGUS to relapsed myeloma and is related to prognosis and disease progression following tandem stem-cell transplantation. *Blood*, 108(5), 1724–1732.
- Hassan, H., a Szalat, R. (2021). Genetic predictors of mortality in patients with multiple myeloma. *The Application of Clinical Genetics*, 14, 241–254.
- He, Z., O’Neal, J., Wilson, W. C., Mahajan, N., Luo, J., Wang, Y., Su, M. Y., Lu, L., Skeath, J. B., Bhattacharya, D., a Tomasson, M. H. (2016). Deletion of Rb1 induces both hyperproliferation and cell death in murine germinal center B cells. *Experimental Hematology*, 44(3), 161–165.
- Herndon, T. M., Deisseroth, A., Kaminskas, E., Kane, R. C., Koti, K. M., Rothmann, M. D., Habtemariam, B., Bullock, J., Bray, J. D., Hawes, J., Palmby, T. R., Jee, J., Adams, W., Mahayni, H., Brown, J., Dorantes, A., Sridhara, R., Farrell, A. T., a Pazdur, R. (2013). U.S. Food and Drug Administration approval: Carfilzomib for the treatment of multiple myeloma. *Clinical Cancer Research*, 19(17), 4559–4563.
- Hideshima, T., Chauhan, D., Shima, Y., Raje, N., Davies, F. E., Tai, Y.-T., Treon, S. P., Lin, B., Schlossman, R. L., Richardson, P., Muller, G., Stirling, D. I., a Anderson, K. C. (2000). Thalidomide and its analogs overcome drug resistance of human multiple myeloma cells to conventional therapy. *Blood*, 96(9), 2943–2950.

- Holstein, S. A., Suman, V. J., a McCarthy, P. L. (2018). Update on the role of lenalidomide in patients with multiple myeloma. *Therapeutic Advances in Hematology*, 9(7), 175–190.
- Hrubá, V. (2014). Historie léčby mnohočetného myelomu. České Budějovice. Bakalářská práce. Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích, Přírodovědecká fakulta. Vedoucí práce MUDr. Ivan Vonke, MBA.
- Chang, H., Qi, C., Yi, Q. L., Reece, D., & Stewart, A. K. (2005). p53 gene deletion detected by fluorescence in situ hybridization is an adverse prognostic factor for patients with multiple myeloma following autologous stem cell transplantation. *Blood*, 105(1), 358–360.
- Chaudhry, H. M., Mauermann, M. L., a Rajkumar, S. V. (2017). Monoclonal Gammopathy–Associated Peripheral Neuropathy: Diagnosis and Management. In *Mayo Clinic Proceedings* 92(5), 838–850.
- Chen, N., Wen, L., Lau, H., Surapaneni, S., a Kumar, G. (2012). Pharmacokinetics, metabolism and excretion of [14C]-lenalidomide following oral administration in healthy male subjects. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 69(3), 789–797.
- Chretien, M.-L., Corre, J., Lauwers-Cances, V., Magrangeas, F., Cleynen, A., Yon, E., Hulin, C., Leleu, X., Orsini-Piocelle, F., Blade, J.-S., Sohn, C., Karlin, L., Delbrel, X., Hebraud, B., Roussel, M., Marit, G., Garderet, L., Mohty, M., Rodon, P., Avet-Loiseau, H. (2015). Understanding the role of hyperdiploidy in myeloma prognosis: which trisomies really matter? *Blood*, 126(25), 2713–2719.
- Jain, T., Offord, C. P., Kyle, R. A., a Dingli, D. (2013). Schnitzler syndrome: An under-diagnosed clinical entity. *Haematologica*, 98(10), 1581–1585.
- Jayaweera, S. P. E., Wanigasinghe Kanakanamge, S. P., Rajalingam, D., a Silva, G. N. (2021). Carfilzomib: A Promising Proteasome Inhibitor for the Treatment of Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *Frontiers in Oncology*, 11, 1–18.
- Jovanović, K. K., Escure, G., Demonchy, J., Willaume, A., van de Wyngaert, Z., Farhat, M., Chauvet, P., Facon, T., Quesnel, B., a Manier, S. (2019). Deregulation and targeting of TP53 pathway in multiple myeloma. *Frontiers in Oncology*, 9, 1–7.
- Kazandjian, D. (2016). Multiple myeloma epidemiology and survival: A unique malignancy. *Seminars in Oncology* 43(6), 676–681.

- Koshiaris, C., van den Bruel, A., Oke, J. L., Nicholson, B. D., Shephard, E., Braddick, M., a Hamilton, W. (2018). Early detection of multiple myeloma in primary care using blood tests: A case-control study in primary care. *British Journal of General Practice*, 68(674), 586–593.
- Krainer, J., Siebenhandl, S., a Weinhäusel, A. (2020). Systemic autoinflammatory diseases. *Journal of Autoimmunity*, 109, 1–10.
- Krejčí, D., Pehalová, L., Talábová, A., Pokorná, K., Katinová, I., Mužík, J., Dušek, L. (2018). Novotvary 2018. *Zdravotnická statistika ČR*. Ústav zdravotnických informací a statistik ČR. Dostupné z: <https://www.uzis.cz/res/f/008352/novotvary2018.pdf>
- Kuhn, D. J., Chen, Q., Voorhees, P. M., Strader, J. S., Shenk, K. D., Sun, C. M., Demo, S. D., Bennett, M. K., van Leeuwen, F. W. B., Chanan-Khan, A. A., a Orlowski, R. Z. (2007). Potent activity of carfilzomib, a novel, irreversible inhibitor of the ubiquitin-proteasome pathway, against preclinical models of multiple myeloma. *Blood*, 110(9), 3281–3290.
- Kumar, S., Kaufman, J. L., Gasparetto, C., Mikhael, J., Vij, R., Pegourie, B., Benboubker, L., Facon, T., Amiot, M., Moreau, P., Punnoose, E. A., Alzate, S., Dunbar, M., Xu, T., Agarwal, S. K., Enschede, S. H., Levenson, J. D., Ross, J. A., Maciag, P. C., Touzeau, C. (2017). Efficacy of venetoclax as targeted therapy for relapsed/refractory t(11;14) multiple myeloma. *Blood*, 130(22), 2401–2409.
- Kyle, R. A. (1976). Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance Natural History in 241 Cases. *The American journal of medicine*, 64(5), 814–826.
- Kyle, R.A., Greipp, P. R. (1980). Smouldering multiple myeloma. *Medical intelligence*, 302(24), 1347–1349.
- Kyle, R. A., Durie, B. G. M., Rajkumar, S. v., Landgren, O., Blade, J., Merlini, G., Kröger, N., Einsele, H., Vesole, D. H., Dimopoulos, M., San Miguel, J., Avet-Loiseau, H., Hajek, R., Chen, W. M., Anderson, K. C., Ludwig, H., Sonneveld, P., Pavlovsky, S., Palumbo, A., Boccadoro, M. (2010). Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management. *Leukemia*, 24(6), 1121–1127.
- Kyle, R. A., a Kumar, S. (2009). The significance of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Haematologica*, 94(12), 1641–1644.

- Kyle, R. A., Larson, D. R., McPhail, E. D., Therneau, T. M., Dispenzieri, A., Kumar, S., Kapoor, P., Cerhan, J. R., a Rajkumar, S. V. (2018). Fifty-Year Incidence of Waldenström Macroglobulinemia in Olmsted County, Minnesota, From 1961 Through 2010: A Population-Based Study With Complete Case Capture and Hematopathologic Review. *Mayo Clinic Proceedings*, 93(6), 739–746.
- Kyle, R. A. a Rajkumar, S. V. (2008). Multiple myeloma. *Blood*, 111(6), 2962–2972.
- Kyle, R. A. a Rajkumar, S. V. (2009). Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia*, 23(1), 3–9.
- Kyle, R. A., Remstein, E. D., Therneau, T. M., Dispenzieri, A., Kurtin, P. J., Hodnefield, J. M., Larson, D. R., Plevak, M. F., Jelinek, D. F., Fonseca, R., Joseph Melton III, L., a Vincent Rajkumar, S. (2007). Clinical Course and Prognosis of Smoldering (Asymptomatic) Multiple Myeloma. *N Engl J Med*, 56(25), 2582–2590.
- Kyle, R. A., Therneau, T. M., Rajkumar, S. V., Offord, J. R., Larson, D. R., Plevak, M. F., Melton, L. J. (2002). A long-term of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined signifikance. *N Engl J Med*, 346(8), 564–569.
- Kyle, R. A., Gertz, M. A., Witzig, T. E., Lust, J. A., Lacy, M. Q., Dispenzieri, A., Fonseca, R., Rajkumar, S. V., Offord, J. R., Larson, D. R., Plevak, M. E., Therneau, T. M., Greipp, P. R. (2003). Review of 1027 Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *Mayo Clinic proceeding*, 78(1), 21–33.
- Kyle, R. A., Therneau, T. M., Rajkumar, S. V., Larson, D. R., Plevak, M. F., Offord, J. R., Dispenzieri, A., Katzmann J. A., Melton, L. J. (2006). Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined signifikance, *N Engl J Med.*, 354(13), 1362–1369.
- Lakshman, A., Vincent Rajkumar, S., Buadi, F. K., Binder, M., Gertz, M. A., Lacy, M. Q., Dispenzieri, A., Dingli, D., Fonder, A. L., Hayman, S. R., Hobbs, M. A., Gonsalves, W. I., Hwa, Y. L., Kapoor, P., Leung, N., Go, R. S., Lin, Y., Kourelis, T. v., Warsame, R., Kumar, S. K. (2018). Risk stratification of smoldering multiple myeloma incorporating revised IMWG diagnostic criteria. *Blood Cancer Journal*, 8(6), 59.

- Landgren, O., Gridley, G., Turesson, I., Caporaso, N. E., Goldin, L. R., Baris, D., Fears, T. R., Hoover, R. N., a Linet, M. S. (2006). Risk of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and subsequent multiple myeloma among African American and white veterans in the United States. *Blood*, 107(3), 904–906.
- Landgren, O., Rajkumar, S. V., Pfeiffer, R. M., Kyle, R. A., Katzmann, J. A., Dispenzieri, A., Cai, Q., Goldin, L. R., Caporaso, N. E., Fraumeni, J. F., Blot, W. J., a Signorello, L. B. (2010). Obesity is associated with an increased risk of monoclonal gammopathy of undetermined significance among black and white women. *Blood*, 116(7), 1056–1059.
- Landgren, O., a Waxman, A. J. (2010). Multiple myeloma precursor disease. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 304(21), 2397–2404.
- Latif, T., Chauhan, N., Khan, R., Moran, A., a Usmani, S. Z. (2012). Thalidomide and its analogues in the treatment of Multiple Myeloma. *Experimental Hematology a Oncology*, 1(1), 27.
- Lonial, S., Kaufman, J. L. (2013). Non-secretory myeloma: A clinician's guide, *Oncology*, 27(9), 924–928.
- Ludwig, H., Delforge, M., Facon, T., Einsele, H., Gay, F., Moreau, P., Avet-Loiseau, H., Boccadoro, M., Hajek, R., Mohty, M., Cavo, M., Dimopoulos, M. A., San-Miguel, J. F., Terpos, E., Zweegman, S., Garderet, L., Mateos, M. V., Cook, G., Leleu, X., ... Sonneveld, P. (2018). Prevention and management of adverse events of novel agents in multiple myeloma: A consensus of the European Myeloma Network. *Leukemia* 32(7), 542–1560.
- Ludwig, H., Novis Durie, S., Meckl, A., Hinke, A., a Durie, B. (2020). Multiple Myeloma Incidence and Mortality Around the Globe; Interrelations Between Health Access and Quality, Economic Resources, and Patient Empowerment. *The Oncologist*, 25(9), 1406–1413.
- Lussier, T., Schoebe, N., Mai, S. (2022). Risk stratification and Treatment in Smoldering Multiple Myeloma. *Cells*, 11(130), 1–23.
- Lynch, H. T., Sanger, W. G., Pirruccello, S., Quinn-Laquer, B., a Weisenburger, D. D. (2001). Familial Multiple Myeloma: a Family Study and Review of the Literature. *J Natl Cancer Inst*, 93(19), 1479–1483.

- Machálková K, a Maisnar V. (2014). Rizikové faktory asymptomatického mnohočetného myelomu. *Klin. Biochem. Metab.*, 22(43), 70–73.
- Maisnar V. (2016). Nová diagnostická kritéria mnohočetného myelomu. *Klin. Biochem. Metab* 24(45), 127–128.
- Manasanch, E. E., a Orłowski, R. Z. (2017). Proteasome inhibitors in cancer therapy. In *Nature Reviews Clinical Oncology*, 14(7), 417–433.
- Mao, X. H., Zhuang, J. L., Zhao, D. D., Li, X. Q., Du, X., Hao, M., Xu, Y., Yan, Y. T., Liu, J. H., Fan, H. S., Sui, W. W., Deng, S. H., Li, C. W., Zhao, J. W., Yi, S. H., Du, C. X., Zou, D. H., Li, Z. J., Zhao, Y. Z., An, G. (2020). IgH translocation with undefined partners is associated with superior outcome in multiple myeloma patients. *European Journal of Haematology*, 105(3), 326–334.
- Mateos, M.-V., Dimopoulos, M. A., Cavo, M., Suzuki, K., Jakubowiak, A., Knop, S., Doyen, C., Lucio, P., Nagy, Z., Kaplan, P., Pour, L., Cook, M., Grosicki, S., Crepaldi, A., Liberati, A. M., Campbell, P., Shelekhova, T., Yoon, S.-S., Iosava, G., ... San-Miguel, J. (2018). Daratumumab plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone for Untreated Myeloma. *N Engl J Med*, 378(6), 518–528.
- Matuschek, C., Ochtrop, T. A., Bölke, E., Ganswindt, U., Fenk, R., Gripp, S., Kröpil, P., Gerber, P. A., Kammers, K., Hamilton, J., Orth, K., a Budach, W. (2015). Effects of Radiotherapy in the treatment of multiple myeloma: A retrospective analysis of a Single Institution. *Radiation Oncology*, 10(1), 1–9.
- Mhaskar, R., Kumar, A., Miladinovic, B., a Djulbegovic, B. (2017). Bisphosphonates in multiple myeloma: An updated network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 12(12), 5.
- Michels, T. C., a Petersen, K. E. (2017). Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment. *American Family Physician*, 95(6), 373–383.
- Mollee, P., Tate, J. (2017). Monitoring of light chain myeloma – time for a change. *British Journal of Haematology*, 178(2), 177–178.

- Musto, P., Petrucci, M. T., Bringhen, S., Guglielmelli, T., Caravita, T., Bongarzone, V., Andriani, A., D'Arena, G., Balleari, E., Pietrantonio, G., Boccadoro, M., and Palumbo, A. (2008). A multicenter, randomized clinical trial comparing zoledronic acid versus observation in patients with asymptomatic myeloma. *Cancer*, 113(7), 1588–1595.
- Pratt, M. (2002). Molecular aspects of multiple myeloma. *J Clin Pathol; Mol Pathol*, 55(5), 273–283.
- Perrin, F., Néel, A., Gravelleau, J., Ruellan, A., Masseau, A., Hamidou (2014). Two cases of anakinra-induced neutropenia during auto-inflammatory diseases: Drug reintroduction can be successful. *La Presse Médicale*, 43(3), 319–321.
- Pérez-Persona, E., Vidriales, M. B., Mateo, G., García-Sanz, R., Matero, M. V., De Coca, A. G., Galende, J., Martín-Núñez, G., Alonso, J. M., Heras, N., Hernández, J., Martín, A., López-Berges, C., Orfao, A., Miguel, J. F. S. (2007). New criteria to identify risk of progression in monoclonal gammopathy of uncertain significance and smoldering multiple myeloma based on multiparameter flow cytometry analysis of bone marrow plasma cells. *Blood*, 110(7), 2586–2592.
- Palladini, G., Milani, P., and Merlini, G. (2020). Management of AL amyloidosis in 2020. *Blood*, 136(23), 2620–2627.
- Palumbo, A., Avet-Loiseau, H., Oliva, S., Lokhorst, H. M., Goldschmidt, H., Rosinol, L., Richardson, P., Caltagirone, S., Lahuerta, J. J., Facon, T., Bringhen, S., Gay, F., Attal, M., Passera, R., Spencer, A., Offidani, M., Kumar, S., Musto, P., Lonial, S., Moreau, P. (2015). Revised international staging system for multiple myeloma: A report from international myeloma working group. *Journal of Clinical Oncology*, 33(26), 2863–2869.
- Palumbo, A., Cavallo, F., Gay, F., di Raimondo, F., ben Yehuda, D., Petrucci, M. T., Pezzatti, S., Caravita, T., Cerrato, C., Ribakovsky, E., Genuardi, M., Cafro, A., Marcatti, M., Catalano, L., Offidani, M., Carella, A. M., Zamagni, E., Patriarca, F., Musto, P., Cavo, M. (2014). Autologous Transplantation and Maintenance Therapy in Multiple Myeloma. *N Engl J Med*, 371(10), 895–905.

- Palumbo, A., Chanan-Khan, A., Weisel, K., Nooka, A. K., Masszi, T., Beksac, M., Spicka, I., Hungria, V., Munder, M., Mateos, M. v., Mark, T. M., Qi, M., Schecter, J., Amin, H., Qin, X., Deraedt, W., Ahmadi, T., Spencer, A., a Sonneveld, P. (2016). Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*, 375(8), 754–766.
- Paravina, M., Stanojević, M., Spalević, L., Ljubisavljević, D., Zlatanović, Z., a Popović, D. (2015). CREST Syndrome - a Limited Form of Systemic Scleroderma: a Case Report and Literature Review. *Serbian Journal of Dermatology and Venereology*, 7(3), 97–114.
- Plazmaferéza. *Velký lékařský slovník* [online]. Praha: Maxdorf, 2022 [cit. 2022-03-03]. Dostupné z: <https://lekarske.slovniky.cz/pojem/plasmafereza>
- Poczta, A., Rogalska, A., a Marczak, A. (2021). Treatment of multiple myeloma and the role of melphalan in the era of modern therapies—current research and clinical approaches. *Journal of Clinical Medicine* 10(9), 1–23.
- Prideaux, S. M., Conway O'Brien, E., a Chevassut, T. J. (2014). The genetic architecture of multiple myeloma. *Advances in Hematology*, 2014, 1–17.
- Raedler, L. (2016). Revlimid (Lenalidomide) Now FDA Approved as First-Line Therapy for Patients with Multiple Myeloma. *American Health and Drug Benefits*, 9, 140–143.
- Rajkumar, S. V. (2016). Updated Diagnostic Criteria and Staging System for Multiple Myeloma. *American Society of Clinical Oncology*, 35, 418–423.
- Rajkumar, S. V. (2019). Multiple myeloma: Every year a new standard? *Hematological Oncology*, 37(1), 62–65.
- Rajkumar, S. V. a Kumar, S. (2016). Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment. In *Mayo Clinic Proceedings* 91(1), 101–119.
- Rajkumar, S. V. a Kumar, S. (2020). Multiple myeloma current treatment algorithms. *Blood Cancer Journal*, 10(94), 1–10.
- Rajkumar, S. V., Dimopoulos, S., Palumbo, A., Blade, J., Merlini, G., Mateos, M.-V., Kumar, S., Hillengass, J., Kastiris, E., Richardson, P., Landgren, O., Paiva, B., Dispenzieri, A., Weiss, B., LeLeu, X., Zweegman, S., Lonial, S., Rosinol, L., Zamagni, E., San Miguel, J. F. (2014). International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 15(12), 538–548.

- Rajkumar, S. V., Kyle, R. A., Therneau, T. M., Melton, L. J., Bradwell, A. R., Clark, R. J., Larson, D. R., Plevak, M. F., Dispenzieri, A., a Katzmman, J. A. (2005). Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood*, 106(3), 812–817.
- Ravindran, A., Bartley, A. C., Holton, S. J., Gonsalves, W. I., Kapoor, P., Siddiqui, M. A., Hashmi, S. K., Marshall, A. L., Ashrani, A. A., Dispenzieri, A., Kyle, R. A., Rajkumar, S. v., a Go, R. S. (2016). Prevalence, incidence and survival of smoldering multiple myeloma in the United States. *Blood Cancer Journal* 6(10), 486.
- Reece, D. E., Vesole, D. H., Shrestha, S., Zhang, M. J., Pérez, W. S., Dispenzieri, A., Milone, G. A., Abidi, M., Atkins, H., Bashey, A., Bredeson, C. N., Bujan Boza, W., Freytes, C. O., Gale, R. P., Gajewski, J. L., Gibson, J., Hale, G. A., Kumar, S., Kyle, R. A., ... Hari, P. N. (2010). Outcome of patients with IgD and IgM multiple myeloma undergoing autologous hematopoietic stem cell transplantation: A retrospective cimbtr study. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*, 10(6), 458–463.
- Refrakterní. *Velký lékařský slovník* [online]. Praha: Maxdorf, 2022 [cit. 2022-03-03]. Dostupné z: <https://lekarske.slovníky.cz/lexikon-pojem/refrakterni-1>.
- Riccardi, A., Mora, O., Tinelli, C., Valentini, D., Brugnatelli, S., Spanedda, R., de Paoli, A., Barbarano, L., di Stasi, M., Giordano, M., Delfini, C., Nicoletti, G., Bergonzi, C., Rinaldi, E., Piccinini, L., a Ascari, E. (2000). Long-term survival of stage I multiple myeloma given chemotherapy just after diagnosis or at progression of the disease: A multicentre randomized study. *British Journal of Cancer*, 82(7), 1254–1260.
- Rivlin, N., Brosh, R., Oren, M., a Rotter, V. (2011). Mutations in the p53 tumor suppressor gene: Important milestones at the various steps of tumorigenesis. *Genes and Cancer* 2(4), 466–474.
- Rodgers, M. (2013). Primary Raynaud's Phenomenon. *N Engl J Med*, 368:1344.
- Ross, F. M., Chiecchio, L., Dagrada, G., Protheroe, R. K. M., Stockley, D. M., Harrison, C. J., Cross, N. C., Szubert, A. J., Drayson, M. T., a Morgan, G. J. (2010). The t(14;20) is a poor prognostic factor in myeloma but is associated with long-term stable disease in monoclonal gammopathies of undetermined significance. *Haematologica*, 95(7), 1221–1225.

- Rubio-Felix, D., Giralto, M., Giraldo, M. P., Martinez-Peñuela, J.M., Oyarzabal, F., Sala, F., Raichs, A. (1987). Nonsecretory Multiple Myeloma. *Cancer*, 59(10), 1847–1852.
- Sauer, A. G., Siegel, R. L., Jemal, A., a Fedewa, S. A. (2019). Current prevalence of major cancer risk factors and screening test use in the United States: Disparities by education and race/ethnicity. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, 28(4), 629–642.
- Sawyer, J. R., Tian, E., Shaughnessy, J. D., Epstein, J., Swanson, C. M., Stangeby, C., Hale, C. L., Parr, L., Lynn, M., Sammartino, G., Lukacs, J. L., Stein, C., Bailey, C., Zangari, M., Davies, F. E., van Rhee, F., Barlogie, B., a Morgan, G. J. (2017). Hyperhaploidy is a novel high-risk cytogenetic subgroup in multiple myeloma. *Leukemia*, 31(3), 637–644.
- Schuster, S. R., Rajkumar, S. V., Dispenzieri, A., Morice, W., Aspitia, A. M., Ansell, S., Kyle, R., a Mikhael, J. (2010). IgM multiple myeloma: Disease definition, prognosis, and differentiation from Waldenstrom's macroglobulinemia. *American Journal of Hematology*, 85(11), 853–855.
- Sedimentace erytrocytů. *Velký lékařský slovník* [online]. Praha: Maxdorf, 2022 [cit. 2022-03-03]. Dostupné z: <https://lekarske.slovníky.cz/pojem/sedimentace-erytrocytu>.
- Sekimoto, E., Ozaki, S., Ohshima, T., Shibata, H., Hashimoto, T., Abe, M., Kimura, N., Hattori, K., Kawai, S., Kinoshita, Y., Yamada-Okabe, H., Tsuchiya, M., a Matsumoto, T. (2007). A single-chain Fv diabody against human leukocyte antigen-A molecules specifically induces myeloma cell death in the bone marrow environment. *Cancer Research*, 67(3), 1184–1192.
- Sidana, S., Jevremovic, D., Ketterling, R. P., Tandon, N., Greipp, P. T., Baughn, L. B., Dispenzieri, A., Gertz, M. A., Rajkumar, S. V., a Kumar, S. K. (2019). Tetraploidy is associated with poor prognosis at diagnosis in multiple myeloma. *American Journal of Hematology*, 94(5), 117–120.
- Siegel, R. L. (2016). Cancer statistics, 2016. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 66(1), 7–30.
- Simon, A., Asli, B., Braun-Falco, M., de Koning, H., Femand, J. P., Grattan, C., Krause, K., Lachmann, H., Lenormand, C., Martinez-Taboada, V., Maurer, M., Peters, M., Rizzi, R., Rongioletti, F., Ruzicka, T., Schnitzler, L., Schubert, B., Sibilia, J., a Lipsker, D. (2013). Schnitzler's syndrome: Diagnosis, treatment, and follow-up. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 68(5), 562–568.

- Singhal, S., a Mehta, J. (2006). Multiple myeloma. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology : CJASN*, 1(6), 1322–1330.
- Sklerodaktylie. *Velký lékařský slovník* [online]. Praha: Maxdorf, 2022 [cit. 2022-03-03]. Dostupné z: <https://lekarske.slovníky.cz/pojem/sklerodaktylie>.
- Snozek, C. L. H., Katzmann, J. A., Kyle, R. A., Dispenzieri, A., Larson, D. R., Therneau, T. M., Melton, L. J., Kumar, S., Greipp, P. R., Clark, R. J., a Rajkumar, S. v. (2008). Prognostic value of the serum free light chain ratio in newly diagnosed myeloma: Proposed incorporation into the international staging system. *Leukemia*, 22(10), 1933–1937.
- Stadtmauer, E. A., Pasquini, M. C., Blackwell, B., Hari, P., Asad Bashey, ;, Devine, S., Efebera, Y., Ganguly, S., Gasparetto, C., Geller, N., Horowitz, M. M., Koreth, J., Knust, K., Landau, ; Heather, Brunstein, C., Mccarthy, ; Philip, Nelson, ; Courtney, Muzaffar, ;, Qazilbash, H., Krishnan, A. (2019). Autologous Transplantation, Consolidation, and Maintenance Therapy in Multiple Myeloma: Results of the BMT CTN 0702 Trial. *J Clin Oncol*, 37(7), 589–597.
- Staron, A., Zheng, L., Doros, G., Connors, L. H., Mendelson, L. M., Joshi, T., & Sanchorawala, V. (2021). Marked progress in AL amyloidosis survival: a 40-year longitudinal natural history study. *Blood Cancer Journal*, 11(8), 1–10.
- Steingrímsson, V., Lund, S. H., Turesson, I., Goldin, L. R., Björkholm, M., Landgren, O., Kristinsson, S. Y. (2015). Population-based study on the impact of the familial form of Waldenström macroglobulinemia on overall survival. *Blood*, 125(13), 2174–2175.
- Suh, Y. G., Kim, Y. S., Suh, C. O., Kim, Y. R., Cheong, J. W., Kim, J. S., Cho, J. (2014). The role of radiotherapy in the management of POEMS syndrome. *Radiation Oncology*, 9(265).
- Swerdlow, S. H., Campo, E., Pileri, S. A., Harris, N. L., Stein, H., Siebert, R., Advani, R., Ghielmini, M., Salles, G. A., Zelenetz, A. D., a Jaffe, E. S. (2016.). The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*, 127(20), 2375–2390.
- Šálek, T. (2008). Laboratorní diagnostika mnohočetného myelomu. *Interní Medicína*, 10(9), 407–409.
- Špička, I. (2005). *Mnohočetný myelom a další monoklonální gamapatie*. (1.). Galén. ISBN-13 80-7262-330-3.

- Tai, Y., Dillon, M., Song, W., Leiba, M., Li, X., Burger, P., Lee, A. I., Podar, K., Hideshima, T., Rice, A. G., Abbema, A., Jesaitis, L., Caras, I., Law, D., Weller, E., Xie, W., Richardson, P., Munshi, N. C., Mathiot, C., Avet-Loiseau, A., Afar, D. E. H., Anderson, K. C. (2008). Anti-CS1 humanized monoclonal antibody HuLuc63 inhibits myeloma cell adhesion and induces antibody – dependent cellular cytotoxicity in the bone marrow milieu. *Blood*, 112(4), 1329–1337.
- Talamo, G., Dimaio, C., Abbi, K. K. S., Pandey, M. K., Malysz, J., Creer, M. H., Zhu, J., Mir, M. A., a Varlotta, J. M. (2015). Current role of radiation therapy for multiple myeloma. *Frontiers in Oncology*, 5(40), 1–6.
- Tomasson, M. H., Ali, M., de Oliveira, V., Xiao, Q., Jethava, Y., Zhan, F., Fitzsimmons, A. M., a Bates, M. L. (2018). Prevention is the best treatment: The case for understanding the transition from monoclonal gammopathy of undetermined significance to myeloma. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(11), 3621.
- Trudel, S., Moreau, P., a Touzeau, C. (2019). Update on elotuzumab for the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma: patients' selection and perspective. *OncoTargets and Therapy*, 12, 5813–5822.
- Usmani, S. Z., Weiss, B. M., Plesner, T., Bahlis, N. J., Belch, A., Lonial, S., Lokhorst, H. M., Voorhees, P. M., Richardson, P. G., Chari, A., Sasser, A. K., Axel, A., Feng, H., Uhlar, C. M., Wang, J., Khan, I., Ahmadi, T., a Nahi, H. (2016). Clinical efficacy of daratumumab monotherapy in patients with heavily pretreated relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood*, 128(1), 34–44.
- Vazoneuróza. *Velký lékařský slovník* [online]. Praha: Maxdorf, 2022 [cit. 2022-03-03]. Dostupné z: <https://lekarske.slovníky.cz/pojem/vazoneuroza>.
- Vokurka, M., Hugo, J. et al. (2007). *Velký lékařský slovník* (7.). MAXDORF. ISBN 978-80-7345-130-1.
- Walker, B. A., Wardell, C. P., Murison, A., Boyle, E. M., Begum, D. B., Dahir, N. M., Proszek, P. Z., Melchor, L., Pawlyn, C., Kaiser, M. F., Johnson, D. C., Qiang, Y. W., Jones, J. R., Cairns, D. A., Gregory, W. M., Owen, R. G., Cook, G., Drayson, M. T., Jackson, G. H., ... Morgan, G. J. (2015). APOBEC family mutational signatures are associated with poor prognosis translocations in multiple myeloma. *Nature Communications*, 6, 1–11.

- Walker, R. C., Brown, T. L., Jones-Jackson, L. B., de Blanche, L., a Bartel, T. (2012). Imaging of multiple myeloma and related plasma cell dyscrasias. *Journal of Nuclear Medicine* 53(7), 1091–1101.
- Weaver, A., Rubinstein, S., a Cornell, R. F. (2020). Hyperviscosity Syndrome in Paraprotein Secreting Conditions Including Waldenstrom Macroglobulinemia. *Front. Oncol.* 10(815), 1–5.
- Witzig, T. E., Laumann, K. M., Lacy, M. Q., Hayman, S. R., Dispenzieri, A., Kumar, S., Reeder, C. B., Roy, V., Lust, J. A., Gertz, M. A., Greipp, P. R., Hassoun, H., Mandrekar, S. J., a Rajkumar, S. v. (2013). A phase III randomized trial of thalidomide plus zoledronic acid versus zoledronic acid alone in patients with asymptomatic multiple myeloma. *Leukemia*, 27(1), 220–225.
- Ye, F., Wang, T., Liu, A., Li, Y., Li, N., Wang, H., & Chen, W. (2021). Clinical Significance of TP53 Abnormalities in Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *Turkish Journal of Hematology*, 38(4), 246–253.
- Yu, W., Guo, R., Qu, X., Qiu, H., Li, J., Zhang, R., & Chen, L. (2016). The amplification of 1q21 is an adverse prognostic factor in patients with multiple myeloma in a Chinese population. *OncoTargets and Therapy*, 9, 295–302.
- Zagouri, F., Kastiris, E., Symeonidis, A., Giannakoulas, N., Katodritou, E., Delimpasi, S., Repousis, P., Terpos, E., Dimopoulos, M. A. (2013). Immunoglobulin D myeloma: Clinical features and outcome in the era of novel agents. *European Journal of Haematology*, 92(4), 302–312.
- Zeineddine, N., Khoury, L. el, a Mosak, J. (2016). Systemic Sclerosis and Malignancy. *Journal of Clinical Medicine Research*, 8(9), 625–632.
- Zhang, J., Sun, W., Huang, Z., Chen, S., Zhong, Y., Hu, Y., An, N., Shen, M., a Li, X. (2014). Light chain multiple myeloma, clinic features, responses to therapy and survival in a long-term study. *World J of Surg Onc*, 12(234).
- Zonder, J. A., Mohrbacher, A. F., Singhal, S., van Rhee, F., Bensinger, W. I., Ding, H., Fry, J., Afar, D. E. H., a Singhal, A. K. (2012). A phase 1, multicenter, open-label, dose escalation study of elotuzumab in patients with advanced multiple myeloma. *Blood*, 120(3), 552–559.

8. Seznam použitých zkratek

CD38 – glykoprotein na povrchu bílých krvinek

CMG – Česká myelomová skupina (Czech Myeloma Group)

CRP – C-reaktivní protein

DS systém – systém podle kterého lze řadit MM do tří stádií dle závažnosti onemocnění

FDA – Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (Food and Drug Administration)

FISH – fluorescenční in situ hybridizace

FLC – volné lehké řetězce

IMWG – Mezinárodní pracovní skupina pro léčbu myelomu (International Myeloma Working Group)

LDG – laktát-dehydrogenáza

LCMM – mnohočetný myelom lehkých řetězců

MGUS – monoklonální gamapatie nejistého původu

MM – mnohočetný myelom

MRI – magnetická rezonance

NSMM – nesekreční mnohočetný myelom

RB – retinoblastomový gen

SEM – střední chyba průměru (standardní chyba průměru, standard error of the mean)

SchS – Schnitzlerův syndrom

SMM – doutnající mnohočetný myelom