

Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích
Přírodovědecká fakulta

**CHROMOZOMÁLNÍ ZMĚNY U MNOHOČETNÉHO
MYELOMU**

Bakalářská práce

Dominika Rendlová

Školitel: MUDr. Ivan Vonke, MBA

České Budějovice 2019

Rendlová D., 2019, Chromozomální změny u mnohočetného myelomu. [Chromosomal changes in multiple myeloma. Bc. Thesis, in Czech] – 51 p., Faculty of Science, University of South Bohemia, České Budějovice, Czech Republic.

Annotation:

This thesis focuses on chromosomal changes in multiple myeloma. Multiple myeloma is a tumor blood disease that can prove itself via a wide range of clinical symptoms, and the cause of which is not known. The disease affects especially older individuals and nowadays it is incurable. Different chromosomal changes and their identifications are significant in multiple myeloma to identify the prognosis of disease, choice of cure, and they affect the overall survival in patients.

The aim of this thesis is to find out about the frequencies of individual mutations in patients suffering from MM. Patients' results were obtained from the hospital in České Budějovice, a.s. from 2016 to 2018.

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

Prohlašuji, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb. v platném znění souhlasím se zveřejněním své bakalářské práce, a to v nezkrácené podobě elektronickou cestou ve veřejně dostupné části databáze STAG provozované Jihočeskou univerzitou v Českých Budějovicích na jejich internetových stránkách, a to se zachováním mého autorského práva k odevzdanému textu této kvalifikační práce. Souhlasím dále s tím, aby toutéž elektronickou cestou byly v souladu s uvedeným ustanovením zákonem č. 111/1998 Sb. zveřejněny posudky školitele a oponentů práce i záznam o průběhu a výsledku obhajoby kvalifikační práce. Rovněž souhlasím s porovnáním textu mé kvalifikační práce s databází kvalifikačních prací Theses.cz provozovanou Národním registrem vysokoškolských kvalifikačních prací a systémem na odhalování plagiátů.

V Českých Budějovicích, 17. 4. 2019

.....

Dominika Rendlová

Poděkování

Ráda bych poděkovala všem, kteří mi jakkoli pomohli při vypracování této bakalářské práce. Největší poděkování patří panu primáři MUDr. Ivanu Vonkemu, MBA za odborné rady, trpělivost a ochotu. Poděkování také patří celé mé rodině za 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.....	4
1.1.4 Prevence	4
1.2 KRITÉRIA PRO STANOVENÍ MNOHOČETNÉHO MYELOMU	4
1.3 KLINICKÁ STÁDIA	7
1.4 DOUTNAJÍCÍ MNOHOČETNÝ MYELOM (SMOULDERING MULTIPLE MYELOMA)	8
1.5 DOUTNAJÍCÍ MYELOM – DĚLENÍ	9
1.6 STAVY PODOBNÉ MNOHOČETNÉMU MYELOMU	10
1.6.1 IgD myelom.....	10
1.6.2 IgM myelom.....	10
1.6.3 Nesekreční mnohočetný myelom	10
1.6.4 Mnohočetný myelom lehkých řetězců	11
1.6.5 Schnitzlerův syndrom.....	11
1.6.6 POEMS syndrom	11
1.7 MUTACE	12
1.7.1 Delece genu TP53 (17p13).....	12
1.7.2 Translokace v IgH genu	13
1.7.3 Aneuploidie (hyperdiploidie, hypodiploidie).....	13
1.7.4 Ostatní mutace.....	14
1.8 LÉČBA	14
1.8.1 Chemoterapie	15
1.8.2 Transplantace	15
1.8.3 Radioterapie	16
1.8.4 Melphalan.....	16
1.8.5 Thalidomid	16
1.8.6 Lenalidomid (Revlimid).....	17
1.8.7 Bortezomib (Velcade)	18
1.8.8 Darzalex	18
1.8.9 Carfilzomib (Kyprolis).....	18
1.8.10 Bisfosfonáty	19
2. CÍLE PRÁCE	20
2.1 PODCÍLE	20
3. MATERIÁLY A METODY	21
3.1 ZÍSKÁNÍ A ZPRACOVÁNÍ DAT	21

4. VÝSLEDKY	22
4.1 DELECE GENU TP53 (17P13)	22
4.2 TRANSLOKACE T(11;14)(Q13;32) V IGH GENU	24
4.3 JINÉ TRANSLOKACE V IGH GENU	25
4.4 HYPODIPLOIDIE	27
4.5 HYPERDIPLOIDIE	28
4.6 JINÉ MUTACE	30
4.7 SOUHRNNÉ GRAFY	32
5. DISKUZE	35
6. ZÁVĚR	38
7. SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY	39
8. SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK	51

1. Úvod

1.1 Mnohočetný myelom

Mnohočetný myelom (MM) je druhé nejčastější nádorové krevní onemocnění, které je charakterizováno klonální proliferací plazmatických buněk v kostní dřeni - plazmocyty neboli myelomových buněk. Tyto buňky vytvářejí monoklonální imunoglobulin (dříve paraprotein) a cytokiny, které způsobují pestré a různě intenzivně vyjádřené příznaky nemoci (Singhal, Mehta, 2006). V roce 1889 Otto Kahler, lékař a patolog, popsal případ mnohočetného myelomu, proto se nemoc nazývá též Kahlerova choroba (Dunea, 2018).

1.1.1 Incidence a výskyt

Celosvětová míra incidence¹ se pohybuje od 0,4 do 5/100 000 obyvatel. Incidence se v globálním měřítku liší a výrazná odchylka může být vysvětlena rozdíly v přístupu zdravotní péče nebo shromažďování případů v ústředních registrech (Turesson et al., 2018). V roce 2014 byla v České republice míra incidence stanovena na 4,8 /100 000 obyvatel. Dle dat dostupných z Národního onkologického registru ČR bylo v roce 2014 nově diagnostikováno 504 nádorů MM, z čehož 376 pacientů nemoci podlehl. Od roku 2004 incidence stoupla o +26,9 %, mortalita² ve stejném období stoupla o +8,3 % (Malúšková et al., 2017).

Nemocí trpí převážně lidé staršího věku, průměrný věk pacientů s nově diagnostikovaným MM se pohybuje od 66 do 70 let. V této věkové kategorii je incidence 15,57/100 000. Mladé lidi ve věku od 20 do 40 let choroba postihuje jen vzácně (Kazandjian, 2016). Muži trpí MM 1,5krát častěji než ženy a nejvíce se nemoc vyskytuje v západních zemích. (Turesson et al., 2018). Výskyt se s věkem zvyšuje, proto lze očekávat, že v důsledku stárnutí populace se četnost MM mnohonásobně zvýší (Goldschmidt et al., 2016).

¹ Incidence – počet nově vzniklých případů dané nemoci ve vybrané populaci za určité časové období (Vokurka, Hugo et al., 2004).

² Mortalita – úmrtnost, na určitou nemoc, nebo celková (Vokurka, Hugo et al., 2004).

1.1.2 Příznaky

Příznaky mnohočetného myelomu jsou často nejasné a nespecifické a lze je dělit do několika kategorií. Dělíme je na příznaky způsobené cytokiny myelomových buněk, příznaky způsobené monoklonálním imunoglobulinem, příznaky způsobené útlakem fyziologické krevetvorby myelomovými buňkami a patofyziologicky méně jasné příznaky mnohočetného myelomu (Adam, Vorlíček et al., 2001).

Mnoho studií uvádí, že existuje vazba mezi MM a autoimunitním onemocněním zvaným systémová skleróza neboli sklerodermie, které může vyvolat vývoj MM (Zeineddine et al., 2016). Sklerodermie je onemocnění pojivové tkáně, jejíž etiologie³ je neznámá. Hlavním klinickým příznakem nemoci je CREST syndrom, který se pojí i s MM (Adigun a Hariz, 2019). CREST je akronym shrnující charakteristické příznaky.

- C – calcinosis cutis (podkožní kalcifikace⁴),
- R – Raynaudův fenomén, druh vazoneurózy⁵ charakterizovaný výrazným zbledením prstů rukou v chladu, které následně zmodrají, poté zčervenají a postižený v nich cítí bolest,
- E – porucha motility ezofagu⁶,
- S – sklerodaktylie⁷,
- T – teleangiektazie⁸, (Adigun a Hariz, 2019).

Mimo CREST syndrom pacienti s mnohočetným myelomem mohou dále trpět následujícími klinickými příznaky:

- bolesti kostí způsobené osteolýzou – pacienti si nejčastěji stěžují na bolesti v bederní páteři, choroba se může projevit bolestmi kterékoli kosti v těle,
- únava, nevolnost, nechutenství,
- ztráta hmotnosti,

³ Etiologie – nauka o příčinách nemocí (Vokurka, Hugo et al., 2004).

⁴ Kalcifikace – zvápenatění, ukládání vápenatých solí do kostí (Vokurka, Hugo et al., 2004).

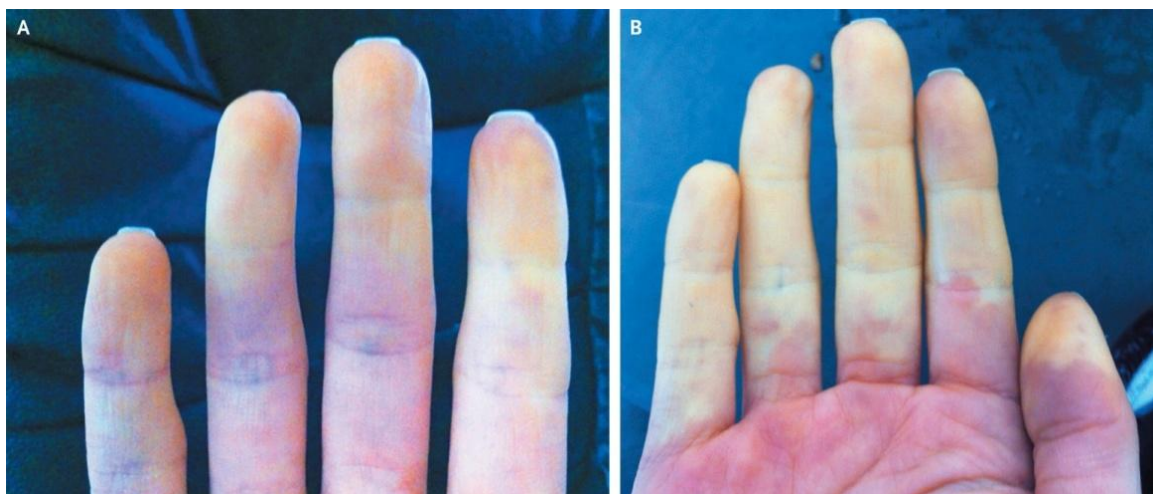
⁵ Vazoneuróza – porucha funkce cév, která se projevuje špatným prokrvením určitých oblastí těla např. rukou (Velký lékařský slovník, 2019).

⁶ Ezofagus – jícen (Vokurka, Hugo et al., 2004).

⁷ Sklerodaktylie – ztuhnutí kůže prstů rukou v důsledku změn vaziva (Velký lékařský slovník, 2019).

⁸ Teleangiektazie – lokalizované nahromadění rozšířených drobných krevních cév, které lze pozorovat např. na kůži či na sliznici (Vokurka, Hugo et al., 2004).

- anémie⁹ a případně i pancytopenie¹⁰ – jsou způsobeny nejen mechanickým útlakem nádorovou tkání, ale i vlivem působení cytokinové sítě,
- infekce – opakované, zvl. bakteriální závažnější infekce s delším průběhem než ty, které se u pacienta vyskytly dříve,
- motorická a senzitivní polyneuropatie¹¹ – bolesti končetin,
- dysfunkce ledvin – může vést až k selhání s nutností chronické dialyzační léčby,
- poruchy homeostázy – nejběžnější poruchou je závažná trombocytopenie¹²,
- hyperviskozita¹³ – projevy hyperviskozity lze nejlépe pozorovat na očním pozadí (Al Farsi, 2013).



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



Obr. 2: Srovnání očních pozadí. Levé, bez poruchy a pravé, s poruchou hyperviskozity. Žíly jsou charakteristicky rozšířené a klikaté (převzato z James et al., 1974).

⁹ Anémie – chudokrevnost, nedostatek krevního barviva hemoglobinu a červených krvinek (Vokurka, Hugo et al., 2004).

¹⁰ Pancytopenie – současný pokles počtu všech typů krevních buněk (Vokurka, Hugo et al., 2004).

¹¹ Polyneuropatie – neznámé onemocnění více nervů (Velký lékařský slovník, 2019).

¹² Trombocytopenie – porucha funkce trombocytů, která má obv. za následek zvýšenou krvácivost (Vokurka, Hugo et al., 2004).

¹³ Hyperviskozita – zvýšená viskozita (Vokurka, Hugo et al., 2004).

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 vyšší než v průměrné populaci. Mezi tyto faktory se řadí např. obezita, zvýšený kontakt s pesticidy, herbicidy, fungicidy a insekticidy. Dalšími nežádoucími látkami jsou rozpouštědla, z nichž u některých byly prokázány karcinogenní účinky (Hrubá, 2014). Dále se mezi rizikové faktory řadí radioaktivní záření, elektromagnetické pole, vrozené či získané poruchy imunitního systému člověka, vliv nemoci HIV, dioxiny, etylenoxid nebo formaldehyd či neodborná manipulace s cytostatiky (Fairfield et al., 2017).

Choroba není přenosná ani dědičná.

1.1.4 Prevence

Prevence MM je stejná jako u všech typů nádorových onemocnění a zahrnuje především fyzický pohyb a nevystavování se rizikovým faktorům.

1.2 Kritéria pro stanovení mnohočetného myelomu

Na rozdíl od maligních lymfomů, u kterých stanovuje diagnózu patolog na základě hodnocení histologického preparátu, u mnohočetného myelomu stanovuje diagnózu klinický lékař na základě porovnání biochemických, rentgenologických a histologických nebo cytologických nálezů s přijatými diagnostickými kritérii pro tuto chorobu (Adam, Vorlíček et al., 2001).

Klasickým projevem, který později vede k potvrzení diagnózy, jsou bolesti kostí. Pokud rentgenové vyšetření odhalí osteolytická ložiska a zároveň je zvýšený počet plazmatických buněk (obvykle vyšší než 10 %) nebo histologický důkaz plazmocyтому a v séru nebo v moči přítomný monoklonální imunoglobulin, je diagnóza téměř jednoznačná (Howard a Hamilton, 1997).

Dalším varovným laboratorním signálem je vysoká sedimentace krevních buněk. V důsledku přítomnosti monoklonálního imunoglobulinu (paraproteinu) dochází

k extrémnímu urychlení sedimentace červených krvinek. Naopak stanovení hodnoty C-reaktivního proteinu (CRP) má u pacientů s MM význam pouze v případě diagnostiky infekčních komplikací. Hodnota CRP není přítomností monoklonálního imunoglobulinu nijak ovlivněná. V některých případech může být hladina CRP falešně zvýšená (Koshiaris et al., 2018).

Pacienti, kteří mají pozitivní nález monoklonálního imunoglobulinu, ale nesplňují žádná jiná kritéria pro MM, trpí chorobou zvanou monoklonální gamapatie nejistého původu (MGUS). Je prokázáno, že onemocnění MM vždy předchází MGUS. U většiny pacientů s MGUS se ovšem jedná o benigní proces a je třeba dlouhodobé sledování, protože nelze vyloučit progresi do MM (Kyle a Kumar, 2009). Výzkum provedený Robertem Kylem a jeho kolegy z Mayo Clinic prokázal, že všichni pacienti s MM nejprve trpěli MGUS, ale ne u všech pacientů s MGUS se rozvinul MM (Brozeint, 2016). Etiologie MGUS zůstává nejasná. Vzhledem k provedeným pozorováním je prevalence MGUS 2 až 3krát vyšší u Afroameričanů a černochů z Afriky v porovnání s bělochy. Další rizikové faktory zahrnují vyšší věk, mužské pohlaví, vystavení pesticidům, rodinnou anamnézu s MGUS nebo MM (Korde et al., 2011).

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

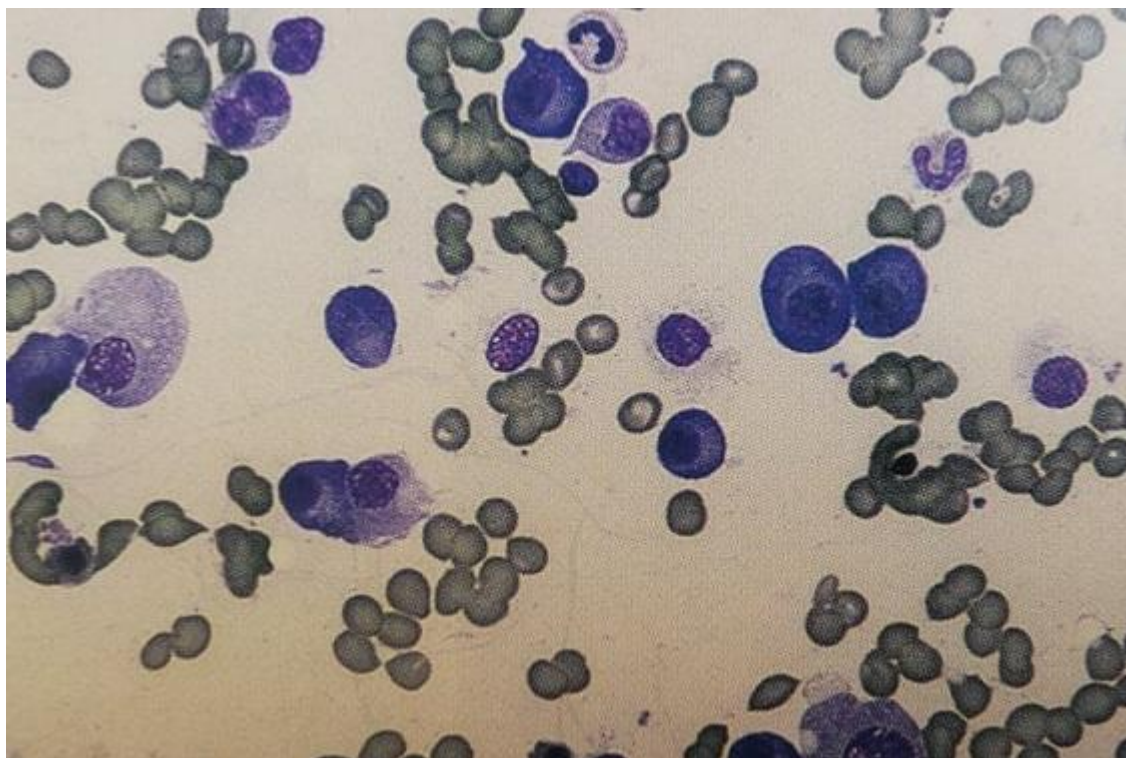
Tab. I: Kritéria mnohočetného myelomu dle Durieho a Salmona (převzato z Šálek, 2008).

Velká kritéria	Malá kritéria
1) Plazmocytom (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 > 1g	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

V roce 2014 Mezinárodní pracovní skupina pro léčbu myelomu (IMWG) aktualizovala kritéria pro diagnózu MM (Maisnar, 2016). Úpravy nastaly hlavně díky pokroku v léčbě MM a snaze zabránit poškození organismus v rámci asymptomatické¹⁴ fáze nemoci, která se nazývá doutnající mnohočetný myelom (kapitola 1.4). K dosavadním platným CRAB¹⁵ kritériím přibylo stanovení kreatininové clearance¹⁶, která se stanovuje pomocí klasického měření nebo validovaného výpočtu. Dále byla do nových kritérií zařazena možnost průkazu kostního postižení s pomocí moderních metod jako CT nebo CT/PET (Maisnar, 2016).

V německy mluvících zemích se používají Ossermanova kritéria. Diagnóza je jistá, pokud jsou splněny dvě ze tří následujících podmínek:

- počet plazmocytů v kostní dřeni nad 15 %,
- přítomnost monoklonálního imunoglobulinu v séru IgG nad 35 g/l a IgA nad 20 g/l,
- důkaz typických lytických ložisek nebo pokročilé osteoporózy (Adam, Vorlíček et al., 2001).



Obr. 3: Kostní dřeň pacienta s MM. Maligní plazmatické buňky vykazují různý stupeň zrání (převzato z Howard a Hamilton, 1997).

¹⁴ Asymptomatická – bezpříznaková

¹⁵ CRAB kritéria – hyperkalcémie, selhání ledvin, anémie a kostní léze (Rajkumar et al., 2014)

¹⁶ Kreatininová clearance – laboratorní vyšetření, které poskytuje informace o funkci ledvin a jejich filtrační schopnosti (MedlinePlus, 2019).

1.3 Klinická stádia

Mnohočetný myelom lze rozdělit do tří stádií podle systému Durie-Salmona (Tab. II), jenž je založený na kombinaci klinických parametrů, které do určité míry mají souvislost s velikostí nádorové masy (Špička, 2005).

Tab. II: Kritéria pro stanovení klinického stadia mnohočetného myelomu dle Durieho a Salmona (převzato z Adam, Vorlíček et al., 2001).

I. STADIUM	Jsou splněny všechny níže uvedené podmínky:
	1. Koncentrace hemoglobinu > 100 g/l
	2. Koncentrace Ca do 3 mmol/l
	3. Normální kostní struktura anebo solitární kostní ložisko plazmocyтому
	4. Relativně nízká koncentrace M-Ig: a) M-IgG < 50 g/l, b) M-IgA < 30 g/l, c) Exkrece lehkých řetězců v moči do 4g/24 hodin.
II. STADIUM	Nejsou splněny podmínky prvního ani třetího stadia
III. STADIUM	Je splněna alespoň jedna z následujících podmínek:
	1. Koncentrace hemoglobinu < 85 g/l
	2. Zvýšená koncentrace Ca nad 3 mmol/l
	3. Více než 3 osteolytická ložiska
	4. Vysoké koncentrace M-Ig: a) M-IgG > 70 g/l, b) M-IgA > 50 g/l, c) Vyloučení více než 12 g lehkých řetězců moče za 24 hodin

Medián přežití se u prvního stadia pohybuje okolo 62 měsíců, u druhého stadia 44 měsíců a u třetího stadia 29 měsíců (Zima, 2013).

1.4 Doutnající mnohočetný myelom (smouldering multiple myeloma)

Doutnající mnohočetný myelom (SMM) je asymptomatická porucha plazmatických buněk. U SMM existuje daleko vyšší riziko progresu v MM než u MGUS. U 10 % pacientů ročně se SMM rozvine v MM, zatímco u pacientů s MGUS se MM rozvine pouze u 1 % nemocných (Rajkumar et al., 2015). SMM zůstává několik let stabilní a nevyžaduje zahájení léčby bezprostředně po zjištění diagnózy. Pečlivé monitorování stavu pacienta je nezbytné kvůli možnému riziku progresu v MM (Adam, Vorlíček et al., 2001). Riziko progresu se mění v průběhu času a bylo zjištěno, že je vyšší v prvních letech po diagnóze a po 5 letech riziko zase klesá. Nedávný výzkum odhalil, že 49 pacientů ze 179 s SMM pokročilo k MM do 2 let od diagnózy (Caers et al., 2016).

Tab. III: Kritéria doutnajícího myelomu (převzato z IMWG, 2019).

1. M protein	IgG > 30 g/l IgA > 30 g/l
2. Exkrece lehkých řetězců v moči	> 500 mg/24 hodin v moči
3. počet plazmocytů v kostní dřeni v mezi	≥ 60 %
4. není přítomna osteolýza, nefropatie, hyperkalcémie ani anémie, tedy nejsou přítomny žádné klinické známky mnohočetného myelomu	

Tab. IV: Porovnání kritérií pro diagnózu MGUS, SMM a MM (převzato z Gerecke et al., 2016).

	MGUS	SMM	MM
Podíl plazmatických buněk v kostní dřeni	< 10 %	≥ 60 %	≥ 10 %
M protein	< 30 g/l	> 30 g/l	detekovatelný v séru a/nebo v moči
Poškození orgánu	ne	ne	probíhá

1.5 Doutnající myelom – dělení

Lékaři se snaží předpovídat, zda se u pacientů s SMM rozvine aktivní MM. SMM můžeme rozdělit do 3 skupin:

1) Nízko-rizikový SMM

- plazmatické buňky tvoří méně než 10 % krevních buněk v kostní dřeni,
- množství monoklonálního imunoglobulinu je menší než 30 g/l,
- u lidí s nízko-rizikovým SMM se MM rozvine v průměru po 19 letech od diagnózy (Lakshman, 2018).

2) Středně-rizikový SMM

- plazmatické buňky tvoří 10 % nebo více krevních buněk v kostní dřeni,
- množství monoklonálního imunoglobulinu je menší 30 g/l,
- u lidí se středně-rizikovým SMM se MM rozvine v průměru po 9 letech od diagnózy (Lakshman, 2018).

3) Vysoce-rizikový SMM

- plazmatické buňky tvoří 10 % nebo více krevních buněk v kostní dřeni,
- množství monoklonálního imunoglobulinu je větší než 30 g/l,
- u lidí s vysoce-rizikovým SMM se MM rozvine v průměru po 2–3 letech od diagnózy (Lakshman, 2018).

1.6 Stavy podobné mnohočetnému myelomu

Kromě MGUS a SMM se mohou u pacientů vyskytovat další stavy podobné MM (Adam, Vorlíček et al., 2001). Mezi tyto stavy patří:

1.6.1 IgD myelom

IgD mnohočetný myelom je vzácná varianta onemocnění, kterou trpí přibližně 2 % pacientů se symptomatickým myelomem. Mezi lednem 2000 a prosincem 2012 bylo mezi 1239 pacienty s dříve neléčeným symptomatickým myelomem diagnostikováno 31 pacientů (2,5 %) s myelomem IgD. U této formy myelomu se častěji vyskytuje selhání ledvin, mimokostní projevy a jiná vysoce riziková onemocnění (Zagouri et al., 2013).

1.6.2 IgM myelom

IgM mnohočetný myelom je mimořádně vzácná varianta onemocnění, která se objevuje u méně než 0,5 % pacientů s MM. Vzhledem k ojedinělosti nemoci je složité odlišit chorobu od jiných hematologických poruch, jako je např. makroglobulinémie Waldenstorm¹⁷. Rozpoznání choroby a určení správné diagnózy je klíčové, protože se léčba významně liší (Bonilla-Valentín et al., 2018).

1.6.3 Nesekreční mnohočetný myelom

Nesekreční mnohočetný myelom (NSMM) je řídkou variantou MM, které nevylučují žádné monoklonální protilátky. Incidence NSMM se pohybuje v rozmezí od 3 % do 5 % z celkového počtu pacientů s MM. Celková skupina NSMM se v průběhu let zmenšila, neboť objev testu lehkého řetězce bez séra vedl k tomu, že většina pacientů s NSMM byla rekatégorizována jako MM lehkého řetězce (Dupuis a Tuchman, 2016).

¹⁷ Makroglobulinémie Waldenstorm – klonální porucha B-buněk, která je charakterizována lymfoplasmacytickým postižením kostní dřeně spojeným s imunoglobulinem M (IgM) (Yun et al., 2017).

1.6.4 Mnohočetný myelom lehkých řetězců

Mnohočetný myelom lehkých řetězců (LCMM) představuje přibližně 15 % myelomů a je považován za horší prognostický podtyp než ostatní, ale existuje málo studií, které by to prokázaly. Od roku 1993 do roku 2015 bylo v Granadě zaevidováno 395 pacientů s MM, z čehož 63 (15,3 %) z nich mělo LCMM. Pacienti s LCMM měli výrazně pokročilejší onemocnění a závažnější poškození ledvin. Průměrné celkové přežití u pacientů s LCMM bylo 21,1 měsíce oproti 37,2 měsíce u ostatních podtypů myelomu (Ríos-Tamayo et al., 2015).

1.6.5 Schnitzlerův syndrom

Velmi vzácné multisystémové onemocnění, které se vyznačuje přítomností monoklonálního imunoglobulinu a chronickými kopřivkovými projevy, vyrážkou, bolestí kloubů nebo kostí, únavou či zvětšenými uzlinami. U klasického Schnitzler syndromu se nachází IgM, u jiných podtypů pak IgG. Průměrný věk výskytu onemocnění je 51 let a mírně převládá u mužů. Od roku 1972, kdy byly popsány charakteristické znaky nemoci, se objevily zprávy asi o 200 případech tohoto syndromu (Lipsker, 2015).

1.6.6 POEMS syndrom

Název syndromu je akronym příznaků charakterizující tento stav (P = polyneuropatie, O = organomegalie¹⁸, E = endokrinopatie¹⁹, M = monoklonální gamapatie, S = „skin“ – kožní léze). Ve většině případů se vyskytuje progresivní neuropatie spolu s přítomností monoklonálního imunoglobulinu. Ostatní příznaky se vyskytují s různou frekvencí. V mnoha případech jsou nemocní léčeni pod nesprávnou, hlavně neurologickou diagnózou (Minařík et al, 2011). Další klinické příznaky nejsou v definici POEMS syndromu zahrnuty, patří mezi ně např. kostní léze, otoky, plicní hypertenze, trombocytóza²⁰ či erytrocytóza²¹. Průměrná doba přežití od určení diagnózy se pohybuje mezi 13 a 18 měsíci (Nozza, 2017).

¹⁸ Organomegalie – zvětšení orgánů (Vokurka, Hugo et al., 2004).

¹⁹ Endokrinopatie – obecné označení pro onemocnění žláz s vnitřní sekrecí s následnou hormonální poruchou (Vokurka, Hugo et al., 2004).

²⁰ Trombocytóza – zvýšený počet krevních destiček.

²¹ Erytrocytóza – zvýšený počet červených krvinek.

1.7 Mutace

MM je onemocnění plazmatických buněk, které během nádorové transformace prochází řadou změn. Mezi tyto změny patří genové mutace. Odhaduje se, že až 95 % pacientů s MM vykazuje chromozomální aberace, obvykle s vysoce složitými změnami, které zahrnují jak strukturální, tak numerické abnormality (Pathol, 2002). Identifikace těchto změn má význam pro stanovení prognózy onemocnění, volbu správné léčby a celkového přežití nemocných (Navrkalová et al., 2015). Rozvoj nových technik jako fluorescenční in situ hybridizace (FISH) mnohonásobně zvýšil detekci numerických a strukturálních abnormalit. Frekvence a rozsah těchto abnormalit koreluje se stádiem onemocnění, délkou trvání a odpovědí na léčbu (Pathol, 2002).

Dosud nebyly popsány žádné „dobré“ abnormality. Některé, jako je hyperdiploidie nebo translokace $t(11;14)(q13;32)$, jsou spojeny s příznivější prognózou na rozdíl od vysoce rizikových abnormalit, jako je translokace $t(4;14)(p16,3;q32)$, amplifikace²² 1q21 nebo delece genu TP53, která je považována za nejzávažnější abnormalitu (Chretien et al., 2015).

1.7.1 Delece genu TP53 (17p13)

Delece je druh chromozomové aberace, při níž chybí část chromozomu, vč. příslušných genů na ní uložených (Vokurka, Hugo et al., 2004).

TP53 je tumor supresorový gen, jehož produktem je protein p53, který funguje jako transkripční faktor a v buňce má funkci senzoru poškození DNA. Gen se nachází na chromozomu 17 (17p13). Kromě ztráty funkce proteinu, kterou mutace může způsobit, je mnoho mutantů p53 schopno podporovat rozvoj nádorů (Rivlin et al., 2011). Mutace TP53 se vyskytuje téměř u všech typů nádorů. Delece tohoto genu je u MM vzácná a objevuje se v rozmezí od 2 % do 11 % výskytu v různých studiích. Je prokázáno, že pacienti s MM a delecí genu TP53 mají obecně agresivnější průběh onemocnění a kratší dobu celkového přežití. Pravděpodobnost přežití 5 let se pohybuje okolo 25 %. (Gaballa et al., 2016).

²² Amplifikace – zmnožení, zvětšení (Vokurka, Hugo et al., 2004).

1.7.2 Translokace v IgH genu

Translokace chromozomu jsou nejzávažnější formou defektu genomu a představují konečný produkt řady buněčných chyb. Při translokaci je část chromozomu přemístěna na jinou část toho samého chromozomu či na chromozom jiný. Translokace se dělí na primární a sekundární (Roukos, 2014).

Primární translokace postihují IgH v oblasti 14q32. $t(11;14)(q13;32)$ je jednou z nejčasnějších primárních chromozomálních translokací u pacientů s MM s frekvencí 15–20 % (Pathol, 2002). Podle několika studií představuje tato translokace jedinečnou podskupinu pacientů s relativně příznivou prognózou, ovšem skutečný prognostický význam translokace $t(11;14)(q13;32)$, zůstává diskutabilní. Pravděpodobnost přežití 5 let s touto mutací se pohybuje okolo 40 % (Kong et al., 2018).

Mezi další primární translokace, které zahrnují lokus IgH, patří např. $t(4;14)(p16,3;q32)$ a $t(14;16)(q32,3;q23)$, které byly identifikované pouze u 5–10 % pacientů s MM (Fonseca et al., 2014). Dále se u nemocných vyskytují translokace $t(6;14)(p21;q32)$ nebo $t(6;14)(p25;q32)$. Všechny tyto mutace jsou spojované se špatnou až velmi špatnou prognózou a pravděpodobnost přežití pěti let se pohybuje okolo 15 % (Pathol, 2002).

Sekundární translokace nemusejí postihnout IgH lokus a vyskytují se až v pozdějších stádiích nemoci. Mezi tyto translokace se řadí např. $t(8;14)(q24;q32)$ nebo $t(14;18)(q32;21)$. Prognóza sekundárních translokací není známá (Smetana, 2008).

1.7.3 Aneuploidie (hyperdiploidie, hypodiploidie)

Aneuploidie je druhou nejčastější kategorií chromozomových mutací, ve kterých je počet chromozomů abnormální (Griffiths et al., 2000). Nejčastější typy aneuploidii u MM představují hyperdiploidie (počet chromozomů se pohybuje od 47 do 74) a hypodiploidie (méně než 45 chromozomů). Hyperdiploidie je pozorována u 55–66 % všech pacientů s MM, hypodiploidie se vyskytuje u 10–30 % všech pacientů s MM (Pathol, 2002).

Hyperdiploidie, mezi které se řadí např. trisomie 5, 7, 9, 11, 15, 19, je mezi mutace s dobrou prognózou a pravděpodobností přežití 5 let okolo 50 %. Hypodiploidie, mezi které se řadí např. monosomie 8, 13, 14, 16, 17, 22, je naopak mutace se špatnou prognózou a pravděpodobností přežití 5 let 18 % (Van Wier et al., 2013).

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

Chromozomové aberace	Prognóza
delece genu TP53	velmi špatná
přestavby zahrnující lokus IgH: t(11;14)	dobrá? (není jisté)
přestavby zahrnující lokus IgH: ostatní	špatná
hypodiploidie	špatná
hyperdiploidie	dobrá

1.7.4 Ostatní mutace

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

Retinoblastomový (RB) gen se nachází na chromozomu 13 v oblasti 13q14. 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 (Smejkalová et al., 2005).

Amplifikace na chromozomu 1 v oblasti 1q21 se řadí mezi časté abnormality u pacientů s MM, a jsou uvedeny u 20–50 % nově diagnostikovaných pacientů. Zisky v chromozomu 1 nejsou považovány za vysoce rizikové, nicméně několik studií mutaci identifikovalo jako prognosticky špatnou. (Shah et al., 2018).

1.8 Léčba

Mnohočetný myelom je v současné době nevléčitelný, nicméně včasná diagnóza nemoci a zahájení vhodné léčby může pomoci k utlumení velké škály klinických příznaků a zlepšení kvality života pacientů.

Léčbu MM můžeme rozdělit do dvou skupin: na neintenzivní a intenzivní. Neintenzivní a častější léčba se používá u starších pacientů a těch, kteří si nepřejí či nejsou schopni intenzivní léčby. Intenzivní léčba je vhodnější pro mladší pacienty. Oba druhy léčby zahrnují kombinaci léků proti myelomu (např. melphalan), intenzivní léčbou pak rozumíme transplantaci kmenových buněk.

1.8.1 Chemoterapie

Zahájení chemoterapie není indikováno v počáteční fázi nemoci u pacientů bez příznaků. Bezpříznakové období může trvat i několik let. Chemoterapie by asymptomatickým pacientům neprospěla, neprodlužuje celkové přežití, může naopak situaci zkomplikovat indukci sekundárního myelodysplastického syndromu²³. Proto je u mnohočetného myelomu chemoterapie indikovaná až tehdy, dochází-li k progresi choroby, a ta se začne projevovat symptomy. Klasickou chemoterapií se léčí pacienti starší 65 let a mladší nemocní s kontraindikací vysokodávkované chemoterapie s autologní transplantací krvetvorných buněk (Adam, Vorlíček et al., 2001).

1.8.2 Transplantace

Jednu z dalších možných metod léčby představují transplantace krvetvorných buněk, které se kombinují s vysokodávkovanou chemoterapií. K transplantaci se využívá buď dárcevských (alogenní transplantace) nebo vlastních (autologní transplantace) krvetvorných buněk. Účelem těchto transplantací je obnova kostní dřeně.

Otázka ohledně autologní transplantace a vysokodávkované chemoterapie je u pacientů mezi věkem 60 a 70 let nejasná. V mnohých klinických studiích bylo prokázáno, že je proveditelná a dosahuje stejných výsledků jako u jedinců mladšího věku. Další studie však uvádějí vyšší počet závažnějších komplikací, které jsou s transplantacemi spojené. V roce 2003 proběhla studie léčby MM s vysokodávkovanou chemoterapií, po níž následovala buď jedna, nebo dvě po sobě jdoucí autologní transplantace kmenových buněk. Do studie bylo zahrnuto 399 dříve neléčených pacientů s MM mladších 60 let a náhodně byli přiděleni k jednorázové nebo dvojité transplantaci. Výsledkem bylo, že dvojnásobná transplantace více prodlužuje celkové přežití u pacientů s MM než u těch, kteří podstoupili jednu transplantaci (Attal et al., 2003). V České republice je ovšem transplantace preferována a hranice 65 let často překračována.

Alogenní transplantace kostní dřeně jsou zatížené vysokou mortalitou a jejich užití je velmi diskutabilní. Zřejmě mají přínos u mladých, nově diagnostikovaných pacientů. Alogenní transplantace se považuje za vhodnou pro skupinu pacientů s časně relabující

²³ Myelodysplastický syndrom – označení pro skupinu chorob, jejichž společným rysem je klonální porucha krvetvorby (Vondráková, 2010).

chorobou, nikoliv pro nově diagnostikované nemocné. V současné době je tato léčba prováděna minimálně a již nepatří mezi obvyklé (CMG, 2019).

1.8.3 Radioterapie

Radioterapie je způsob léčby, který je znám již od roku 1931, kdy bylo zjištěno, že zmírňuje příznaky onemocnění. Tradičně se používá u pacientů s MM. Cílem léčby je potlačit progresi myelomových buněk a poskytnou úlevu od bolesti kostí. Pokud je na rentgenovém snímku větší osteolytické ložisko v nosném skeletu, je vhodné jej ozářit, i když ještě není bolestivé. Ložiska mimo nosný skelet jsou ozařována, jsou-li bolestivá nebo ohrožují celistvost kosti (Talamo et al., 2015).

1.8.4 Melphalan

Melphalan byl poprvé syntetizován v roce 1953. Od té doby se používá při léčbě různých malignit včetně mnohočetného myelomu. Melphalan je chemoterapeutický léčivý přípravek, který vykazuje vysokou protinádorovou aktivitu (Bayraktar, 2012).

V období od května 2000 až do srpna 2005 bylo 447 dříve neléčených pacientů s mnohočetným myelomem ve věku 65 až 75 let náhodně přiděleno buď k léčbě melphalanem a Prednisonem (MP, 196 pacientů), melphalanem a Prednisonem plus thalidomidem (MPT, 125 pacientů), nebo k léčbě se sníženou intenzitou transplantace kmenových buněk za užití melphalanu 100 mg/m² (MEL100, 126 pacientů). Průměrný celkový čas přežití pro pacienty s přidělenou léčbou MP byl 33,2 měsíce, pro MPT 51,6 měsíce a pro MEL100 38,3 měsíce. Výsledek studie potvrzuje, že použití thalidomidu v kombinaci s melphalanem a Prednisonem je účinná léčba, nicméně jako hlavní léčba je v současné době preferována kombinace melphalanu s bortezomibem (Facon et al., 2007).

1.8.5 Thalidomid

Mechanismus účinků thalidomidu není doposud úplně vysvětlen. Předpokládá se, že má antiproliferační²⁴, antiangiogenní²⁵ a imunomodulační²⁶ účinky proti myelomovým buňkám.

²⁴ Antiproliferační – tlumící růst, množení buněk (Velký lékařský slovník, 2019).

²⁵ Antiangiogenní – působí proti vzniku cév (Velký lékařský slovník, 2019).

Thalidomid snižuje růst a zkracuje dobu přežívání nádorových myelomových buněk, ovlivňuje produkci různých cytokinů a chemokinů působících jako růstové faktory nebo stimuluje některé buňky imunitního systému, hlavně T-lymfocyty a NK buňky. V současnosti se thalidomid používá hlavně v kombinovaných režimech u nově diagnostikovaných nemocných s mnohočetným myelomem. Použití thalidomidu je však doprovázeno řadou vedlejších účinků, k jejichž odstranění se používá celá řada opatření. Mezi nežádoucí účinky thalidomidu patří například poškození drobných nervů (senzomotorická polyneuropatie), tromboembolismus²⁷, ospalost nebo alergický exantém²⁸. I přes nežádoucí účinky studie prokazují, že léčba pomocí thalidomidu zlepšuje kvalitu života a prodlužuje celkové dožití pacientů s MM (Latif et al., 2012).

1.8.6 Lenalidomid (Revlimid)

Lenalidomid byl poprvé schválen americkým Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) v roce 2006 pro léčbu pacientů s MM, kteří obdrželi 1 předchozí léčbu. V roce 2015 FDA rozšířil použití lenalidomidu v kombinaci s Dexametazonem pro léčbu pacientů s nově diagnostikovaným, relabujícím či refrakterním²⁹ MM. Lenalidomid je účinná látka, která patří do stejné skupiny léčiv jako thalidomid (Raedler, 2016). Lék byl v prosinci 2008 registrován v České republice pro léčení relapsu MM (CMG, 2019). Bylo prokázáno, že léčba lenalidomidem v kombinaci s Dexametazonem prodlužuje celkovou dobu přežití (25,5 měsíce) v porovnání s léčebnou kombinací melphalan, Prednison a thalidomid (21,2 měsíce). Ačkoli je lenalidomid mimořádně účinný a díky svému akceptovatelnému toxickému profilu a snadné aplikaci (podává se perorálně) patří mezi nejperspektivnější léky v léčbě MM, má své nežádoucí účinky, mezi které se řadí např. průjem, únava, bolesti zad, nevolnost či kašel (Cruz, 2016). Lenalidomid inhibuje proliferaci a indukuje apoptózu nádorových buněk. Také zvyšuje imunitu zprostředkovanou T-buňkami a NK („natural killer“ – přirozený zabiják) buňkami (Raedler, 2016).

²⁶ Imunomodulační – zvyšující obranyschopnost organismu (Vokurka, Hugo et al., 2004).

²⁷ Tromboembolismus – onemocnění charakterizované vznikem krevních sraženin, obv. V hlubokých žilách dolních končetin či pánve a jeho následným vmetením do plic. (Vokurka, Hugo et al., 2004).

²⁸ Exantém – vyrážka (Velký lékařský slovník, 2019)

²⁹ Refrakterní – nereagující (např. na léčbu), (Velký lékařský slovník, 2019).

1.8.7 Bortezomib (Velcade)

Mechanismus bortezomibu je na rozdíl od mechanismus thalidomidu detailně prozkoumán a jeho vývoj je výsledkem laboratorní práce. Jedná se o jeden z nejúčinnějších léků současné doby u mnohočetného myelomu. V České republice se začal používat od roku 2005 u vybraných nemocných, v roce 2006 byl registrován pro léčbu relapsu onemocnění a v roce 2009 pro primoléčbu (CMG, 2019). Mechanismus účinku bortezomibu je zprostředkován inhibicí proteasomu. Proteasomální degradace hraje zásadní roli v proteinovém metabolismu buňky a podílí se na řízení buněčného cyklu a apoptózy, reparaci genomové DNA či mezibuněčné komunikaci. Pomocí tohoto děje jsou v buňce eliminovány chybně transkribované či nesprávně sestavené proteiny. Následně inhibuje transkripční faktor kappa B, který zvyšuje přežívání nádorových buněk a chrání je proti apoptotickým mechanismům. Inhibice proteasomu bortezomibem je závislá na dávce (Accardi et al., 2015).

1.8.8 Daratumumab (Darzalex)

Darzalex je lék, který obsahuje léčivou látku daratumumab, IgG monoklonální protilátku, která se vážně na CD38. CD38 je nadměrně exprimovaný v myelomových buňkách. Daratumumab po navázání způsobuje apoptózu buněk prostřednictvím cytotoxicity závislé na protilátce nebo cytotoxicity závislé na komplementu. Byla prokázána významná účinnost u těžce nemocných pacientů a v kombinaci s bortezomibem u pacientů s nově diagnostikovaným mnohočetným myelomem. Klinické studie prokázaly, že u pacientů s relabujícím³⁰ nebo relapsovaným³¹ MM daratumumab v kombinaci s bortezomibem a Dexametazonem vedl k výrazně delšímu přežití bez progresu než samotný bortezomib nebo samotný Dexametazon (Palumbo, 2016).

1.8.9 Carfilzomib (Kyprolis)

Léčivý přípravek pro léčbu mnohočetného myelomu, který je určený k nitrožilnímu podání. Jedná se o druhý lék ze skupiny inhibitorů proteasomu. Inhibitory proteasomu snižují aktivitu enzymových komplexů, tzv. proteazomů. Tyto komplexy jsou za normálních

³⁰ Relabovat – opětovně se navracet (o příznacích nemoci) (Vokurka, Hugo et al., 2004).

³¹ Relaps – opětovné objevení příznaků nemoci, která byla v klidovém období (Vokurka, Hugo et al., 2004).

okolností zodpovědné za regulaci bílkovin uvnitř buňky a za štěpení poškozených nebo nepotřebných bílkovin v buňce. Kyprolis vytváří nevratnou vazbu s proteazomy v jádře myelomové buňky a tím je narušeno přirozené štěpení bílkovin. Nádorové buňky se přestávají dělit a podléhají samovolné apoptóze (Raedler, 2016).

Cílem studie ENDEAVOR bylo porovnat léčbu pacientů s relabujícím či refrakterním MM. Pacienti, kteří měli jednu až tři předchozí léčby, byli léčeni buď Kyprolisem s Dexametazonem, nebo bortezomibem s Dexametazonem. Ve skupině s Kyprolisem bylo 464 pacientů, ve skupině bortezomibem 465 pacientů. První předběžná analýza dokázala, že pacienti ve skupině léčené Kyprolisem vykazovali vyšší míru hlubších odpovědí, což vedlo k podstatně delšímu přežití bez progresu než u těch, kteří dostávali bortezomib. Medián přežití bez progresu byl ve skupině s Kyprolisem 18,7 měsíce oproti 4 měsícům ve skupině s bortezomibem (Van de Donk, 2017). Druhá předběžná analýza ukázala, že celkové přežití pacientů s Kyprolisem bylo 47,6 měsíce oproti 40 měsícům ve skupině s bortezomibem (Meletions, 2017).

1.8.10 Bisfosfonáty

Bisfosfonáty jsou organické molekuly, které se vážou na povrch poškozených kostí. Po navázání dochází k potlačování osteoklastů – buněk, které způsobují rozpad kostní tkáně. Bisfosfonáty redukuje nová poškození kostí a umožňují rychlejší hojení již poškozených kostí. K léčbě MM se nejčastěji používají kyselina klodronová, kyselina pamidronová a kyselina zoledronová (Noopur Raje, 2011). Bisfosfonáty jsou většinou dobře tolerovány, potenciální nežádoucí účinky mohou u některých pacientů omezit jejich užívání. Mezi možné nežádoucí účinky patří horečka, žilní podráždění, různá intenzita bolesti svalů nebo poruchy funkce ledvin (Kennel a Drake, 2009).

2. Cíle práce

- Zjištění frekvence nejčastějších mutací u pacientů s mnohočetným myelomem.

2.1 Podcíle

- Porovnání frekvence mutací dle pohlaví.
- Porovnání frekvence mutací dle věku.

3. Materiály a metody

Všechna vyšetření kostní dřeně byla provedena v Laboratoři lékařské genetiky v Nemocnici České Budějovice, a.s.

3.1 Získání a zpracování dat

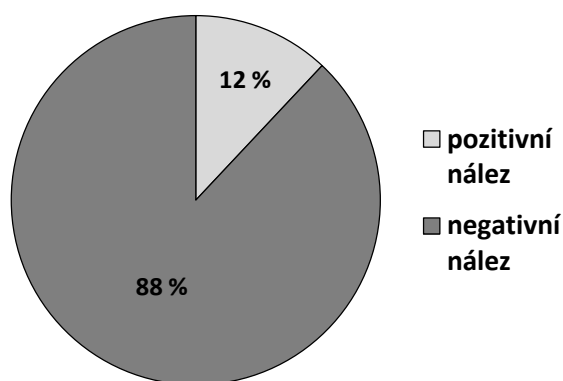
Všechna data pro tuto práci byla získána z databáze LIS Ambulance klinické hematologie Nemocnice České Budějovice, a.s. a zpracována pomocí programu MS Excel 2016. K výpočtům byl použit program MS Excel 2016. Byla použita data pacientů z období od ledna 2016 do prosince 2018.

Pro práci byly vzaty informace 161 pacientů mezi 24 a 90 lety s diagnózou MM léčených v Nemocnici České Budějovice, a.s. a část v jihočeském okrese Písek. 22 pacientů nebylo možné technicky vyšetřit metodou FISH nebo vyšetření po konzultaci s hematologem a imunologem nebylo vyžadováno. U 139 pacientů bylo provedeno vyšetření FISH a nadále zjištěno, jaké mutace se u nich vyskytují. Porovnával se počet mužů a žen s pozitivními nálezy na jednotlivé mutace, jejich průměrný věk a procentuální zastoupení mutací v souboru pacientů.

4. Výsledky

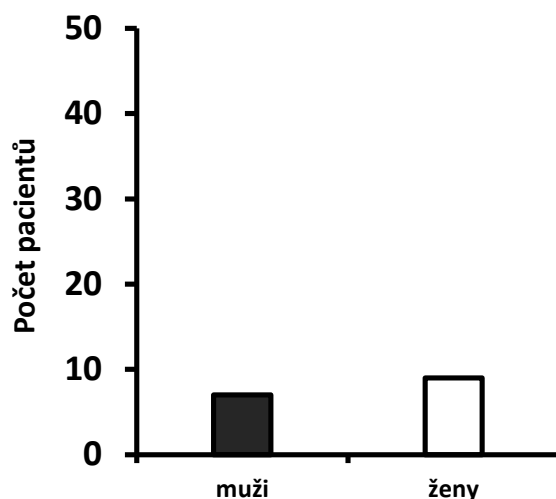
Pro tuto práci bylo vzato 139 pacientů mezi lety 34–90 s věkovým průměrem $69 \pm 0,78$ let. V souboru bylo celkem 74 mužů s průměrným věkem $69 \pm 1,05$ let a 65 žen s průměrným věkem $69 \pm 1,17$ let. U těchto pacientů byla dále zjišťována frekvence jednotlivých mutací.

4.1 Delece genu TP53 (17p13)



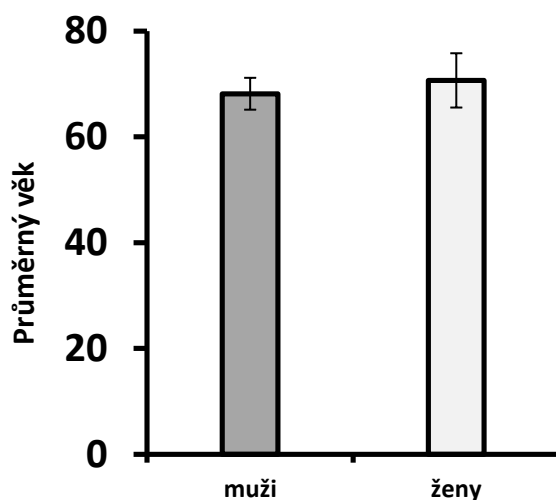
Obr. 4: Procentuální zastoupení pacientů s mutací TP53 (17p13).

Z grafu na Obr. 4 je vidět, že mutace delece genu TP53 (17p13) se vyskytla u 12 % pacientů ze souboru.



Obr. 5 : Počet mužů a žen s pozitivním nálezem mutace delece genu TP53 (17p13).

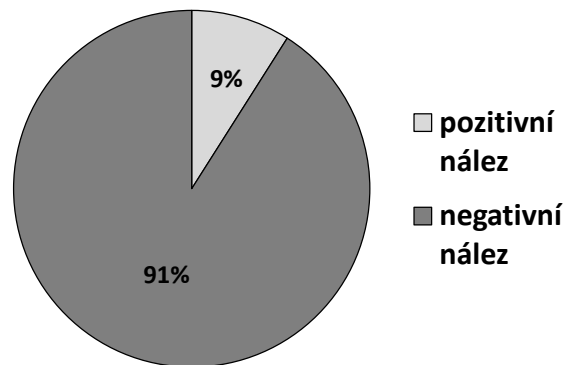
Graf na Obr. 5 ukazuje, že počet žen s pozitivním nálezem mutace TP53 (17p13) je vyšší, než počet mužů s nálezem stejné mutace.



Obr 6. : Průměrný věk mužů a žen s pozitivním nálezem mutace delece genu TP53 (17p13). N(muži) = 7, N(ženy) = 9. Znárodněn průměr ± SEM (střední chyba průměru).

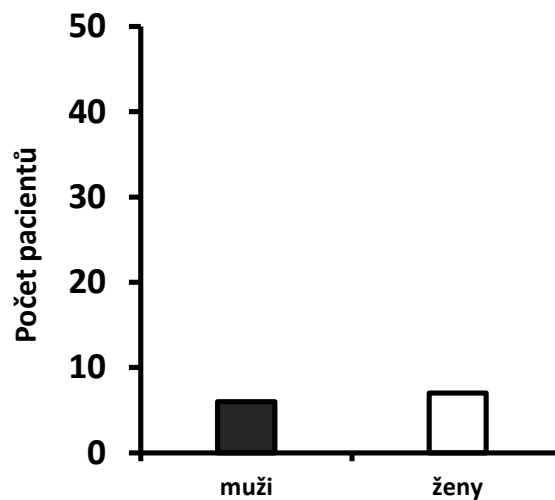
Z grafu na Obr. 6 lze vyčíst, že průměrný věk mužů s nálezem mutace TP53 (17p13) je 68 let ± 3,01 let a průměrný věk žen je 71 let ± 5,13 let. Je zřejmé, že ženy tato mutace postihuje v pozdějším věku, než muže.

4.2 Translokace t(11;14)(q13;32) v IgH genu



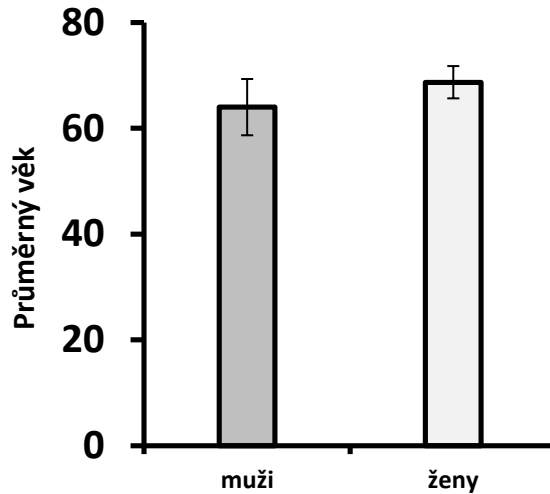
Obr. 7: Procentuální zastoupení pacientů s mutací translokace t(11;14)(q13;32) v IgH genu.

Graf na Obr. 7 zobrazuje, že translokace t(11;14)(q13;32) je v souboru pacientů zastoupena 9 % pozitivních nálezů.



Obr 8. : Počet mužů a žen s pozitivním nálezem mutace translokace t(11;14)(q13;32).

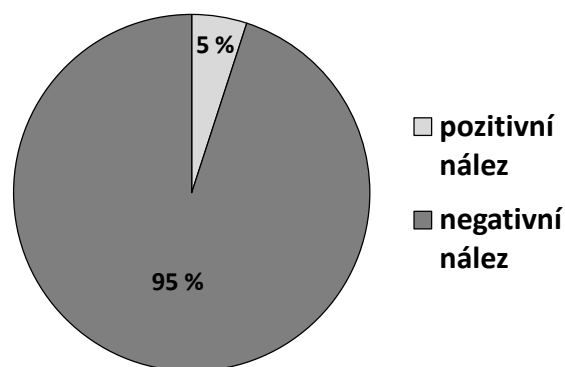
Z grafu na Obr. 8 lze vyčíst, že počet žen s pozitivním nálezem mutace translokace t(11;14)(q13;32) je nepatrně vyšší než počet mužů s nálezem stejné mutace.



Obr 9. : Průměrný věk mužů a žen s pozitivním nálezem mutace genu IgH, translokace t(11;14)(q13;32). N(muži) = 6, N(ženy) = 7. Znázorněn průměr ± SEM.

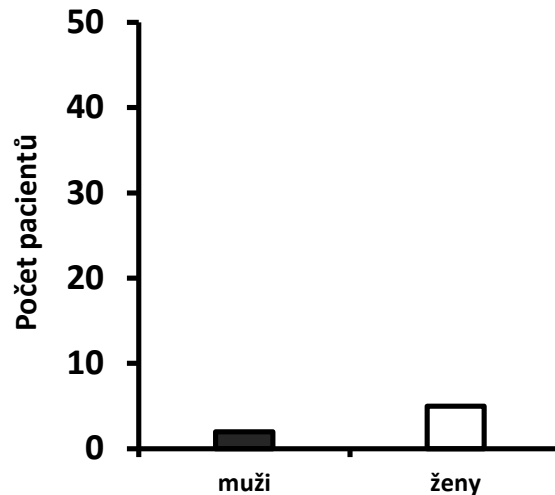
Graf na Obr. 9 říká, že průměrný věk mužů s nálezem mutace translokace t(11;14)(q13;32) je $64 \pm 5,32$ let a průměrný věk žen je $69 \pm 3,05$ let. I tato mutace postihuje ženy ve vyšším věku, než muže.

4.3 Jiné translokace v IgH genu



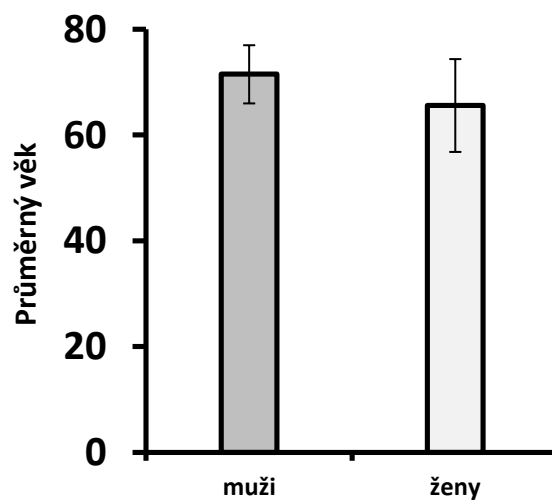
Obr. 10: Procentuální zastoupení pacientů s jinými translokacemi v IgH genu.

Z grafu na Obr. 10 je vidět, že mutace jiné translokace jsou v souboru pacientů zastoupeny 5 % pozitivních nálezů. Jedná se o translokace t(4;14) a t(14;16).



Obr. 11: Počet žen a mužů s pozitivním nálezem jiných translokací v IgH genu.

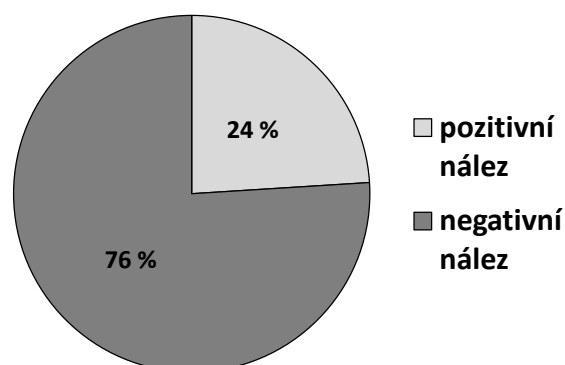
Grafu na Obr. 11 ukazuje, že jiné translokace v IgH genu převládají u žen. Jak t(4;14), tak t(14;16) jsou častější u žen, než u mužů.



Obr. 12. : Průměrný věk mužů a žen s pozitivním nálezem jiných translokací (t(4;14) a t(14;16) v IgH genu N(muži) = 2, N(ženy) = 5. Znáznorněn průměr ± SEM.

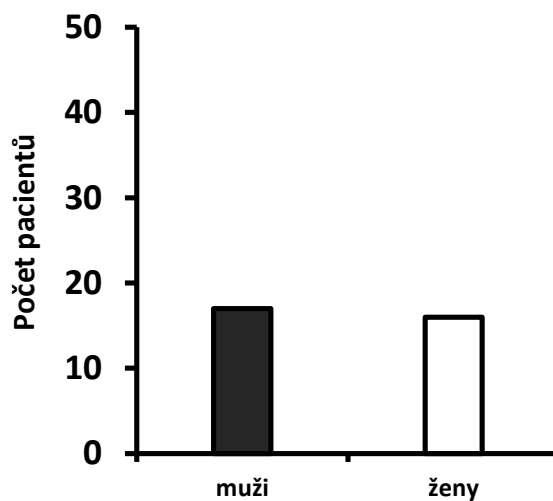
Z výše uvedeného grafu (Obr. 12) je vidět, že průměrný věk mužů s jinými translokacemi v IgH genu je $72 \pm 5,5$ let a průměrný věk žen je $66 \pm 8,77$ let. Jiné translokace v IgH genu sice častěji postihují ženy, ale průměrný věk mužů s těmito mutacemi je viditelně vyšší. Jedná se tak o první mutaci ze skupiny zkoumaných, u které je průměrný věk postižených mužů vyšší než u žen.

4.4 Hypodiploidie



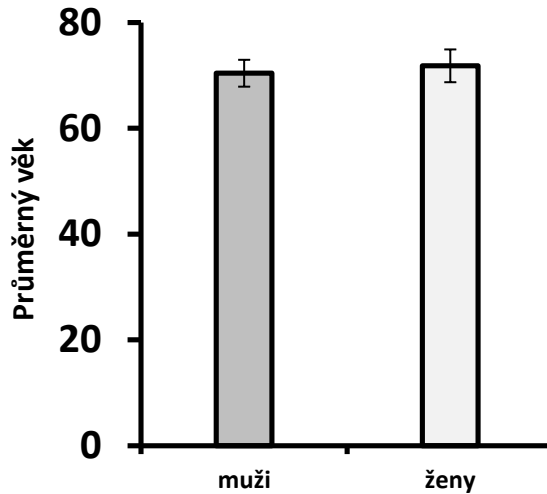
Obr. 13: Procentuální zastoupení pacientů s mutací hypodiploidie.

Z grafu na Obr. 13 je zřejmé, že mutace hypodiploidie je v souboru vyšetřených pacientů zastoupena u 24 %. Jedná se o druhou nejčastější mutaci v souboru vyšetřených pacientů.



Obr. 14: Počet mužů a žen s pozitivním nálezem mutace hypodiploidie.

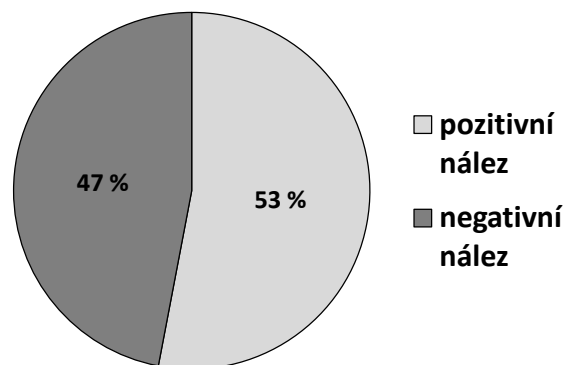
Graf na Obr. 14 znázorňuje, že mutací hypodiploidie trpí o malé množství víc mužů než žen. Jedná se o první skupinu ze sledovaných mutací, u které převládá počet mužů nad ženami.



Obr 15. : Průměrný věk mužů a žen s pozitivním nálezem mutace hypodiploidie. N(muži) = 17, N(ženy) = 16. Znáznorněn průměr ± SEM.

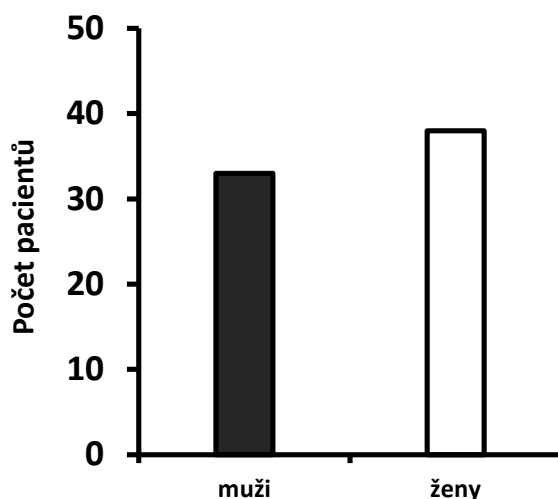
Graf na Obr. 15 nám říká, že průměrný věk mužů s mutací hypodiploidie je $70 \pm 2,54$ let a průměrný věk žen je $72 \pm 3,1$ let. Mutace hypodiploidie postihuje ženy ve vyšším věku než muže, nicméně věkový rozdíl už není tak patrný jako u předešlých mutací.

4.5 Hyperdiploidie



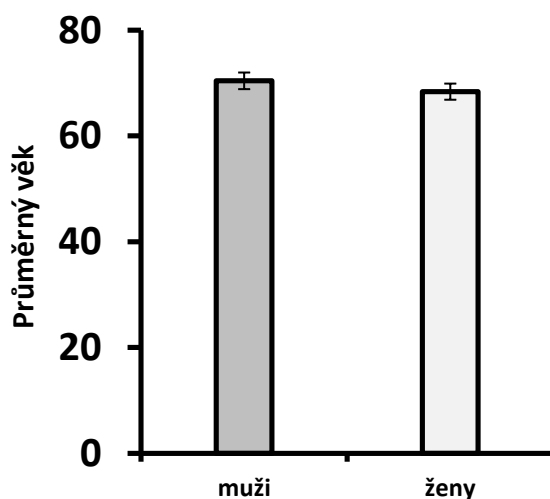
Obr. 16: Procentuální zastoupení pacientů s mutací hyperdiploidie.

Grafu na Obr. 16 ukazuje, že mutace hyperdiploidie je v souboru vyšetřených pacientů zastoupena 53 % pozitivních nálezů. Jedná se o nejpočetnější skupinu z námi sledovaných mutací a zároveň jde o jedinou mutaci, jejíž nález je víc jak poloviční.



Obr. 17: Počet mužů a žen s pozitivním nálezem mutace hyperdiploidie.

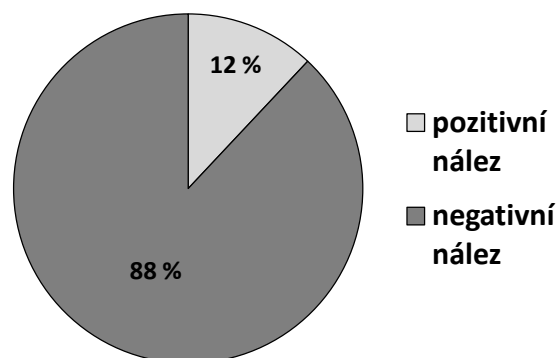
Z grafu na Obr. 17 lze vyčíst, že mutací hypodiploidie trpí více žen než mužů.



Obr 18. : Průměrný věk mužů a žen s pozitivním nálezem mutace hyperdiploidie. N(muži) = 36, N(ženy) = 38. Znáznorněn průměr ± SEM.

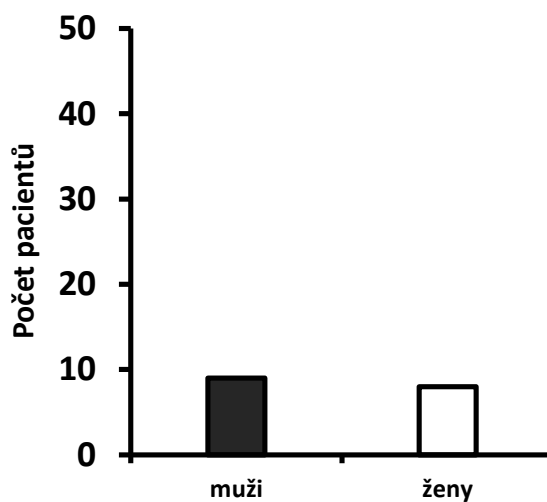
Graf na Obr. 18 ukazuje, že průměrný věk mužů s mutací hyperdiploidie je $70 \pm 1,57$ let a průměrný věk žen je $68 \pm 1,52$ let. Hyperdiploidie byla častěji nalezena u žen, ale průměrný věk mužů s touto mutací je vyšší než u žen. Jde o druhou mutaci z pozorovaných skupin mutací, kdy je průměrný věk postižených mužů vyšší než u žen.

4.6 Jiné mutace



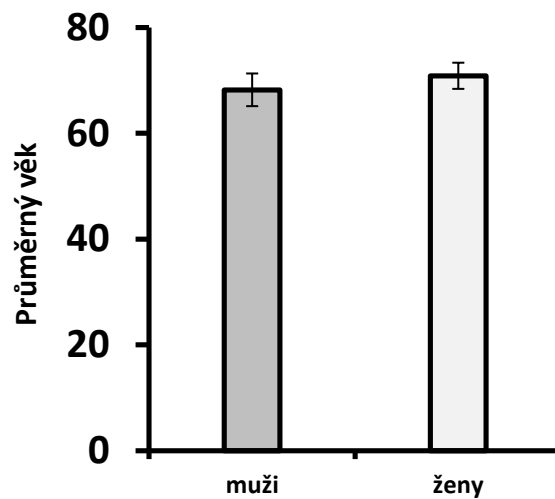
Obr. 19: Procentuální zastoupení pacientů s pozitivním nálezem jiných mutací.

Graf na Obr. 19 zobrazuje, že 12% pacientů má pozitivní nález na jiné mutace. Mezi tyto mutace se řadí hlavně delece genu RB1 a amplifikace 1q21.



Obr. 20: Počet pacientů s jinými mutacemi.

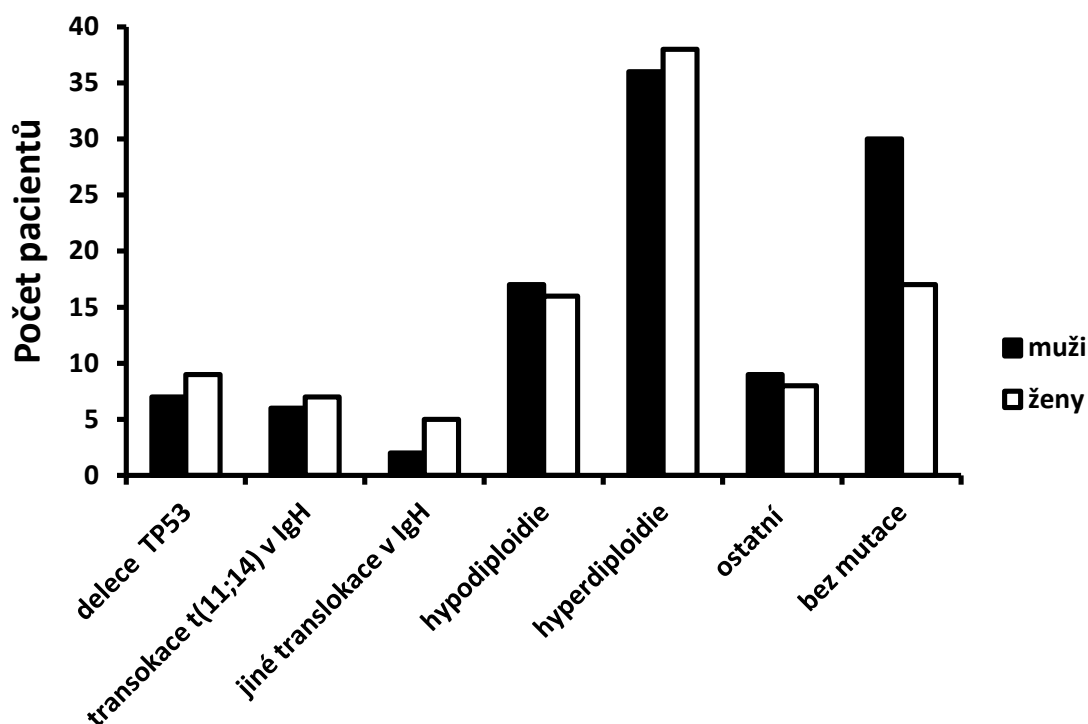
Z grafu na Obr. 20 lze vyčíst, že jinými mutacemi, než které byly sledovány, trpí nepatrně více mužů než žen. Jedná se tedy o druhou skupinu, ve které počet mužů převyšuje počet žen.



Obr. 21. : Průměrný věk mužů a žen s pozitivním nálezem ostatních mutací. N(muži) = 9, N(ženy) = 8. Znáznorněn průměr ± SEM.

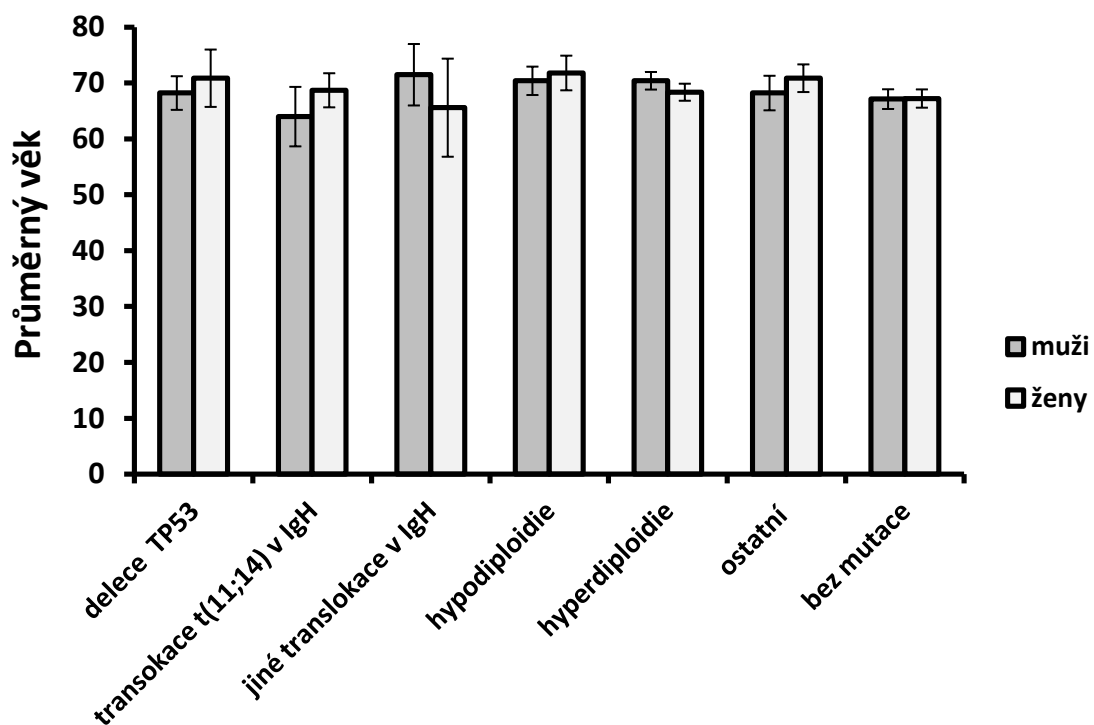
Z výše uvedeného grafu (Obr. 21) je vidět, že průměrný věk mužů s jinými mutacemi je $68 \pm 3,09$ let a průměrný věk žen je $71 \pm 2,74$ let.

4.7 Souhrnné grafy



Obr. 22: Celkový počet pacientů s mutacemi.

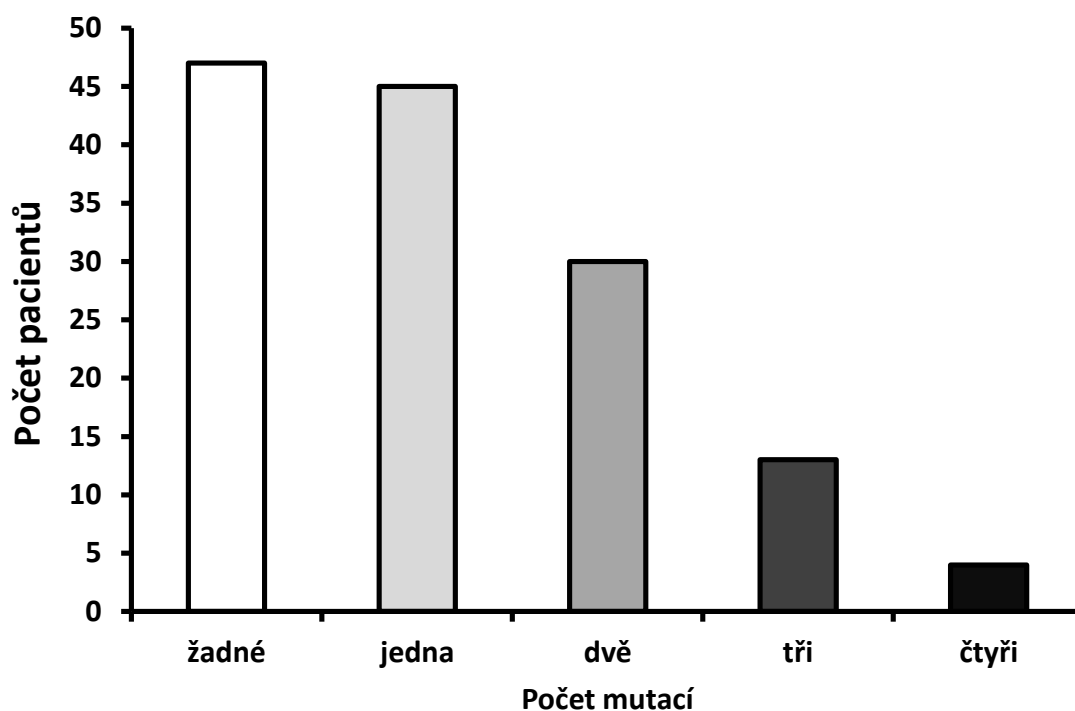
Grafu na Obr. 22 znázorňuje, u kolika pacientů byly nalezené jednotlivé mutace. V grafu jsou zahrnuti i pacienti, u kterých bylo provedeno vyšetření metodou FISH, ale nebyla u nich zjištěna žádná mutace. Zároveň se u některých pacientů objevila více než jedna mutace, a jsou proto započítáni ve všech kategoriích, ve kterých měly pozitivní nález na danou mutaci. Z grafu je nadále možné vyčíst, že kromě dvou případů, mutacemi trpí ženy častěji než muži a že počet mužů bez mutací výrazně převyšuje počet žen. Nejčastější mutací u žen i mužů byla hyperdiploidie, nejméně časté pak jiné translokace v IgH genu.



Obr. 23: 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) = 30. N(delece TP53, ženy) = 9, 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) = 17. Znáznorněn průměr ± SEM.

Graf na Obr. 23 říká, že průměrný věk pacientů s mutacemi se nejběžněji pohybuje kolem 70 let. Nejnižší průměrný věk u mužů, který činí $64 \pm 5,32$, byl zaznamenán u mutace translokace t(11;14) v IgH genu, nejnižší průměrný věk žen, který je $66 \pm 8,77$ let, byl u jiných translokací v IgH genu. Nejvyšší průměrný věk u mužů byl u jiných translokací v IgH genu s hodnotou $72 \pm 5,5$. U žen nejvyšší průměrný věk činí $72 \pm 3,1$ let u mutace hypodiploidie.

Průměrný věk mužů bez mutací je $67 \pm 1,76$ let a u žen $67 \pm 1,63$ let.



Obr. 24: Počet pacientů s jednotlivým množstvím mutací.

Z grafu na Obr. 24 ukazuje, u kolika pacientů bylo nalezeno jednotlivé množství mutací. Je zřejmé, že u největšího počtu pacientů nebyla nalezena žádná mutace a s nepatrným rozdílem druhou nejpočetnější skupinu představují pacienti s jednou nalezenou mutací. Čtyři mutace byly nalezeny pouze u 4 pacientů, zatímco jedna mutace u 45. Většinou se jednalo o kombinace hyperdiploidie, hypodiploidie a delece genu TP53 (17q13).

Čtyři mutace je maximální počet, který byl nalezen, nikdo z pacientů neměl mutací víc.

5. Diskuze

MM je druhé nejčastější krevní nádorové onemocnění, které postihuje především lidi staršího věku, jejichž průměrný věk při stanovení diagnózy je přibližně 66–70 let (Kazandjian, 2016). Průměrný věk pacientů v této práci činí $69 \pm 0,78$ let. MM je extrémně vzácný u mladších pacientů pod 30 let a četnost nemoci se odhaduje na 0,02–0,3 %. Počet pacientů mladších 65 let a starších 30 let se odhadem pohybuje kolem 37 % (Kazandjian, 2016). Žádný pacient mladší 30 let se v této práci neobjevil. Počet nemocných pod 65 let a nad 30 let byl 44, což je 32 %.

S příchodem novějších molekulárních technik se odhaduje, že 95–100 % pacientů s MM vykazuje chromozomální abnormality (Pathol, 2002). Ze 139 vybraných pacientů s mnohočetným myelomem byl u 92 z nich učiněn pozitivní nález alespoň na jednu mutaci ze skupiny sledovaných. Představují tak 67 % pacientů s mutací a u 47 pacientů (33 %), byla nalezena více než jedna mutace. Výsledek může být ovlivněn nízkým počtem pacientů v celkovém souboru.

Z celkového počtu pacientů bylo 74 mužů a 65 žen, což odpovídá předpokladům, že muži trpí mnohočetným myelomem častěji. Odhaduje se, že počet mužů, kteří trpí mnohočetným myelomem, je 1,5krát vyšší, než počet žen (Turesson et al., 2018). Je možné, že počty mužů a žen s nemocí neodpovídají proto, že byl soubor pacientů příliš malý, a kdyby jich bylo více, došli bychom k podobnému výsledku, jako uvádí Turesson et al., nebo bylo vyšetřeno malé množství mutací.

Je zajímavé, že u všech skupin mutací kromě dvou (hypodiploidie a ostatní mutace) převažovaly počty žen nad muži. U hypodiploidie a ostatních mutací bylo napočítáno více mužů než žen, ale nejednalo se o velké rozdíly. V obou případech bylo mužů pouze o jednoho více než žen. Za zmínku stojí počet pacientů s MM bez mutací, kterých bylo celkem 47, a z toho 30 mužů (64 %) a pouze 17 žen. Důvod, proč je ve skupině bez mutací o výrazné množství mužů více, není znám. Je možné, že muži jsou k mutacím méně náchylní než ženy, což by dokazovaly i grafy s počty mužů a žen trpících jednotlivými mutacemi, kdy ve většině případů je žen s mutacemi více než mužů.

Cílem této práce ale spíše bylo zjistit frekvence jednotlivých mutací u pacientů s mnohočetným myelomem.

Delece genu TP53 je u MM poměrně vzácná a nachází se přibližně u 10 % nově diagnostikovaných pacientů s MM (Chin et al., 2017). Tato mutace se v práci vyskytla u 16

pacientů, kteří zastupují 12 % z celkového souboru, tudíž jich je nepatrně více, než ve své práci říká Chin et al.

Další mutací, na kterou se tato práce zaměřila, byla translokace t(11;14) v IgH genu. Pacienti s translokací t(11;14) tvoří přibližně 15–20 % všech případů, což činí z t(11;14) nejčastější z translokací, které se u lidí s MM objevují (Pistofidis a Ghobrial, 2018). Bylo napočítáno 13 pacientů s touto mutací, což představuje jen 9 %. Hodnota se výrazně liší a příčinou opět může být malý soubor pacientů. Za pozornost stojí průměrný věk mužů s touto mutací, který činí pouze $64 \pm 5,32$ let. Mutace byla nalezena u 6 mužů, z nichž u čtyř se věk pohyboval od 54 do 64 let, další dva byli výrazně starší. Mohlo by to znamenat, že tato mutace častěji postihuje muže pod 65 let.

Jiné translokace, t(4;14)(p16;q32) a t(14;16)(q32;q23), jsou pozorované v 5–10 % případů pacientů s MM (Fonseca et al., 2014). Jiné translokace v IgH genu byly objeveny u 7 pacientů, což je 5 % z celkového souboru, přičemž byli 4 pacienti s t(4;14)(p16;q32) a 3 pacienti s t(14;16)(q32;q23). Procenta pozorování těchto mutací ve studii Fonseca et al. odpovídají těm, jaká byla zjištěna v této práci. Je vhodné poukázat na průměrný věk mužů a žen a u těchto mutací. U mužů je to $72 \pm 5,5$ let, což je nejvyšší průměrný věk mužů u všech sledovaných mutací. Hodnota může být ovlivněná tím, že v této skupině byli pouze dva muži s poměrně vysokým věkem. Zároveň se jedná o skupinu mutací, kdy byl průměrný věk žen jen $66 \pm 8,77$ let. Velká hodnota SEM je způsobená malým počtem pacientů (5) a velkým rozmezím věku pacientek, který se pohyboval od 40 do 87 let.

Hypodiploidie se vyskytuje u 10–30 % všech pacientů s MM (Pathol, 2002). Bylo zjištěno, že hypodiploidie se vyskytla u 33 pacientů, kteří činí 24 %, a data se tak shodují se studií, kterou provedl Pathol. Hypodiploidie je mutace, u které byl průměrný věk žen nejvyšší ze všech, a to $72 \pm 3,1$ let.

Hyperdiploidie patří mezi nejčastější mutace u MM a je pozorována až u 55 % pacientů s MM (Corre et al., 2015). V práci bylo napočítáno 74 pacientů (53 %), u kterých byl pozitivní nález na tuto mutaci, a tvoří tak nejpočetnější skupinu ze všech. Data se jen nepatrně neshodují se studií Corre et al.

Dále se práce zabývala pacienty s jinými mutacemi, než které byly zmíněné. Jiné mutace, hlavně delece RB1 a amplifikace 1q21, byly zjištěny u 17 pacientů, což je dohromady 12 %. Amplifikace 1q21 je jednou z nejčastějších chromozomálních aberací a byla detekována u 36–47 % nově diagnostikovaných pacientů s MM (Yu et al., 2016). Data se v porovnání se studií Yu et al., velmi liší. Amplifikace 1q21 byla nalezena pouze u 5 pacientů (4 %). Veliký rozdíl mezi frekvencemi mutace může být zapříčiněn tím, že studie Yu et al., probíhala

v Číně a zaměřovala se pouze na čínské pacienty. Je možné, že Asiaté s MM trpí touto mutací mnohonásobně častěji než Evropané.

Pro tuto práci byl vybrán poměrně nízký počet pacientů s diagnózou MM. Pro lepší výsledky by bylo do budoucna vhodné rozšířit množství pacientů a zabývat se podrobněji tématem celkového přežití pacientů s jednotlivými mutacemi a bez nich, nebo tím, jaké odlišné klinické příznaky způsobují jednotlivé mutace.

6. Závěr

- Cílem této práce bylo zjistit frekvence nejčastějších mutací u pacientů s mnohočetným myelomem. Tento cíl byl zcela splněn. Mezi nejčastější mutací u pacientů s MM patří aneuploidie, z nichž častější je hyperdiploidie a poté hypodiploidie. Mezi časté dále patří delece genu TP53 (17p13) a translokace v IgH genu, ze kterých je translokace t(11;14) nejběžnější. Hyperdiploidie je mutace s největším zastoupením v souboru, pozitivní nález mělo 53 % pacientů, naopak jiné translokace v IgH genu byly nalezeny pouze u 5 % pacientů.
 - Prvním podcílem bylo porovnat průměrné věky pacientů s mutacemi dle pohlaví, kdy byl cíl splněn. Nejnižší průměrný věk žen byl u jiných translokací v IgH genu, a to $66 \pm 8,77$ let, nejvyšší průměrný věk žen byl $72 \pm 3,1$ let u mutace hypodiploidie. Nejnižší věkový průměr mužů, který činí $64 \pm 5,32$, byl u mutace translokace t(11;14). Nejvyšší průměrný věk mužů byl zjištěn u jiných translokací v IgH genu, a to $72 \pm 5,5$.
 - Dále byl splněn podcíl zjištění přesného počtu pacientů s jednotlivými mutacemi dle pohlaví. Z celého souboru pacientů byla alespoň jedna mutace nalezena u 92 pacientů. Nejvíce pacientů, a to 74, mělo pozitivní nález na hyperdiploidii, dále pak byla u 33 pacientů nalezena hypodiploidie. U 16 pacientů byla zjištěna delece genu TP53. Na translokaci t(11;14) mělo pozitivní nález 13 pacientů, na jiné translokace v IgH genu pak 7. Jinými mutacemi trpělo 17 lidí.

7. Seznam použité literatury

ACCARDI, F, D TOSCANI, M BOLZONI, B DALLA PALMA, F AVERSA a N GIULIANI. Mechanism of Action of Bortezomib and the New Proteasome Inhibitors on Myeloma Cells and the Bone Microenvironment: Impact on Myeloma-Induced Alterations of Bone Remodeling. *BioMed Research International* [online]. 2015, , 13 p. [cit. 2019-04-15]. DOI: 10.1155/2015/172458. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26579531>

ADAM, Zdeněk a Jiří VORLÍČEK. *Hematologie II: Přehled maligních hematologických nemocí*. Praha: Grada, 2001. ISBN 80-247-0116-2

ADIGUN, Rotimi a Anis HARIZ. *Systematic Sclerosis (CREST syndrome)* [online]. 2019 [cit. 2019-02-26]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430875/>

AL-FARSI, Khalil. Multiple myeloma: An update. *Oman Medical Journal* [online]. 2013, 3-11 [cit. 2019-02-26]. DOI: 10.5001/omj.2013.02. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3562980/>

Antiangiogenní. *Velký lékařský slovník* [online]. Praha: Maxdorf, 2019 [cit. 2019-03-30]. Dostupné z: <http://lekarske.slovniky.cz/lexikon-pojem/antiangiogenni/>

Antiproliferační. *Velký lékařský slovník* [online]. Praha: Maxdorf, 2019 [cit. 2019-03-30]. Dostupné z: <http://lekarske.slovniky.cz/pojem/antiproliferacni/>

ATTAL, Michel, Jean-Luc HAROUSSEAU, Thierry FACON, François GUILHOT a . Single versus Double Autologous Stem-Cell Transplantation for Multiple Myeloma. *The New England Journal of Medicine* [online]. 2003, 2003, 2495-2502 [cit. 2019-03-04]. DOI: 10.1056/NEJMoa032290. Dostupné z: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa032290/>

BAYRAKTAR, Ulas D., Qaiser BASHIR, Muzaffar QAZILBASH, Richard E. CHAMPLIN a Stefan O. CIUREA. FIFTY YEARS OF MELPHALAN USE IN HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION. *Biology of Blood and Marrows Transplantation* [online]. 2013, 2013, **19**(3), 344-358 [cit. 2019-03-04]. DOI: 10.1016 / j.bbmt.2012.08.011. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4337224>

BONILLA-VALENTÍN, Fernando Javier, Javier CERRA, William CÁCERES-PERKINS a Melissa ALSINA. Case Report of IgM Multiple Myeloma: Diagnosing a Rare Hematologic Entity. *Cancer Control* [online]. 2018, **25**(1) [cit. 2019-03-02]. DOI: 10.1177 / 1073274817744448. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5811765/>

BROZEIT, Greg. Myeloma? Prevention? Really?. In: *Myeloma Crowd: Crowdcare Foundation* [online]. 2016 [cit. 2019-02-28]. Dostupné z: <https://www.myelomacrowd.org/myeloma-prevention-really-2/>

CAERS, Jo, Carlos Fernández DE LARREA, Xavier LELEU, et al. The Changing Landscape of Smoldering Multiple Myeloma: A European Perspective. *The Oncologist* [online]. 2016 [cit. 2019-03-01]. DOI: 10.1634 / theoncologist.2015-0303. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4786351/>

CMG: Česká myelomová skupina, bortezomib [online]. [2019] [cit. 2019-03-01]. Dostupné z: <https://www.myeloma.cz/index.php?pg=mnohocetny-myelom--lecba--bortezomib-velcade>

CMG: Česká myelomová skupina, Revlimid [online]. [2019] [cit. 2019-03-01]. Dostupné z: <https://www.myeloma.cz/index.php?pg=mnohocetny-myelom--lecba--lenalidomid-revlimid>

CMG: Česká myelomová skupina, transplantace [online]. [2019] [cit. 2019-03-01]. Dostupné z: <https://www.myeloma.cz/index.php?pg=mnohocetny-myelom--lecba--transplantace>

CORRE, Jill, Nikhil MUNSHI a Hervé AVET-LOISEAU. Genetics of multiple myeloma: another heterogeneity level?. *Blood* [online]. 2015, 2015, **125**(12), 1870-1876 [cit. 2019-04-04]. DOI: 10.1182/blood-2014-10-567370. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4366624/>

Creatinine clearance test. *MedlinePlus* [online]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine, 2019 [cit. 2019-03-30]. Dostupné z: <https://medlineplus.gov/ency/article/003611.htm/>

CRUZ, Martin Paspe. Lenalidomide (Revlimid): A Thalidomide Analogue in Combination With Dexamethasone For the Treatment of All Patients With Multiple Myeloma. *A Peer-Reviewed Journal for Managed Care & Hospital Formulary Management* [online]. 2016, 2016, **41**(5), 310-313 [cit. 2019-04-09]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4849339/>

DIMOPOULOS, Meletions A, Hartmut GOLDSCGMIDT, Ruben NIESVIZKY, et al. Carfilzomib or in relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): an interim overall survival analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* [online]. 2017, 2017, **18**(10), 1327-1337 [cit. 2019-03-03]. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1470204517305788/>

DUNEA, George. Otto Kahler, Bence Jones, and multiple myeloma. *A Journal of Medical Humanities* [online]. 2018 [cit. 2019-02-28]. Dostupné z: <https://hekint.org/2018/10/15/otto-kahler-bence-jones-and-multiple-myeloma/>

DUPUIS, Megan Murray a Sascha A TUCHMAN. Non-secretory multiple myeloma: from biology to clinical management. *OncoTargets and Therapy* [online]. [cit. 2019-03-02]. DOI: 10.2147/OTT.S122241. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5171196/>

FACON, Thierry, Jean Yves MARY, Cyrille HULIN, et al. Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99–06): a randomised trial. *The Lancet* [online]. 2007, 2007, **370**(9594), 1209-12018 [cit. 2019-03-04]. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61537-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61537-2). Dostupné z: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(07\)61537-2/fulltext/](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(07)61537-2/fulltext/)

FAIRFIELD, Heather, Carolyne FALANK, Lindsey AVERY a Michaela R. REAGAN. Multiple myeloma in the marrow: pathogenesis and treatments. *US National Library of Medicine* [online]. 2017 [cit. 2019-02-27]. DOI: 10.1111/nyas.13038. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4806534/>

FONSECA, Rafael, Jorge MONGE a Meletios A DIMOPOLOUS. Staging and prognostication of multiple myeloma. *Expert Review of Hematology Journal* [online]. 2014, 2014, **7**(1), 21-31 [cit. 2019-04-04]. DOI: 10.1586/17474086.2014.882224. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4201368/>

GABALLA, Sameh, Rima M. SALIBA, Samer SROUR, et al. Outcomes in patients with multiple myeloma with TP53 deletion after autologous hematopoietic stem cell transplant. *Journal List* [online]. 2016, 2016, **91**(10), E442-E447 [cit. 2019-03-28]. DOI: 10.1002/ajh.24487. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5031524/>

GERECKE, Christian, Stephan FUHRMANN, Susanne STRIFLER, Martin SCHMIDT-HIEBER, Hermann EINSELE a Stephan KNOP. The Diagnosis and Treatment of Multiple Myeloma. *Deutsches Ärzteblatt*[online]. 2016, 470-476 [cit. 2019-03-01]. DOI: 10.3238/arztebl.2016.0470. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4973001/#R1/>

GOLDSCHMIDT, Neta, Leora ZAMIR, Alina POPERNO, Nathan R. KAHAN a Ora PALTIEL. Presenting Signs of Multiple Myeloma and the Effect of Diagnostic Delay on the Prognosis. *Journal of the American Board of Family Medicine* [online]. 2016 [cit. 2019-02-27]. DOI: <https://doi.org/10.3122/jabfm.2016.06.150393>. Dostupné z: <https://www.jabfm.org/content/29/6/702/>

GRIFFITHS, Anthony JF, Jeffrey H MILLER, David T SUZUKI, Richard C LEWONTIN a William M GELBART. *An Introduction to Genetic Analysis*. 7. New York: W. H. Freeman, 2000. ISBN 10: 0-7167-3520-2.

HOWARD, Martin R. a Peter J. HAMILTON. *Hematology*. New York: Churchill Livingstone, 1997. ISBN 0 443-05276-X.

HRUBÁ, Veronika. *Historie léčby mnohočetného myelomu*. České Budějovice, 2014. Bakalářská práce. Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích. Vedoucí práce MUDr. Pavel Hasudorf.

CHIN, M, J I SIVE, C ALLEN, et al. Prevalence and timing of TP53 mutations in del(17p) myeloma and effect on survival. *Blood Cancer Journal* [online]. 2017, 2017, **7**(9), 610 [cit. 2019-04-04]. DOI: 10.1038/bcj.2017.76. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5637106/>

CHRETIEN, Marie-Lorraine, Jill CORRE, Valerie LAUWERS-CANCES, et al. Understanding the role of hyperdiploidy in myeloma prognosis: which trisomies really matter?. *Blood* [online]. 2015, 2015, **126**(25), 2713-2719 [cit. 2019-03-29]. DOI: 10.1182 / blood-2015-06-650242. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4683332/>

IMWG: International Myeloma Working Group, criteria for the diagnosis of multiple myeloma [online]. [2019] [cit. 2019-03-01]. Dostupné z: <https://www.myeloma.org/international-myeloma-working-group-imwg-criteria-diagnosis-multiple-myeloma>

JAMES, David R. The Hyperviscosity Syndrome. *British Journal of Oral Surgery* [online]. 1974, 56-62 [cit. 2019-02-27]. Dostupné z: [https://www.bjoms.com/article/0007-117X\(74\)90061-4/pdf](https://www.bjoms.com/article/0007-117X(74)90061-4/pdf)

KAZANDJIAN, Dickran. Multiple myeloma epidemiology and survival: A unique malignancy. *Seminars in Oncology* [online]. 2016, 2016, **43**(6), 676-681 [cit. 2019-04-03]. DOI: 10.1053 / j.seminoncol.2016.11.004. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5283695/>

KENNEL, Kurt A a Matthew T. DRAKE. Adverse Effects of Bisphosphonates: Implications for Osteoporosis Management. *Mayo Clinic Proceedings* [online]. 2009, 2009, **84**(7), 632-638 [cit. 2019-03-04]. DOI: 10.1016/S0025-6196(11)60752-0. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2704135/>

KONG, Shun Yin, Wing Kit LAM, Ka Shu LI, et al. Diagnostic and treatment hurdles in plasma cell myeloma with t(11;14) translocation: A case report. *Molecular and Clinical Oncology*[online]. 2018, 2018, **8**(6), 757-759 [cit. 2019-03-28]. DOI: 10.3892/mco.2018.1612. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5958828/>

KORDE, Neha, Sigurdur Y. KRISTINSSON a Ola LANDGREN. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering multiple myeloma (SMM): novel biological insights and development of early treatment strategies. *Blood* [online]. 2011 [cit. 2019-03-01]. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2011-01-270140>. Dostupné z: http://www.bloodjournal.org/content/117/21/5573?ssochecked=true&utm_source=TrendMD&utm_medium=cpc&utm_campaign=Blood_TrendMD_0

KOSHIARIS, Constantinos, Ann VAN DEN BRUEL, Jason L OKE, Elizabeth SHEPHARD, Mick BRADDICK a William HAMILTON. Early detection of multiple myeloma in primary care using blood tests: a case–control study in primary care. *British Journal of General Practise* [online]. 2018 [cit. 2019-02-27]. DOI: 10.3399/bjgp18X698357. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6104875/>

KYLE, Robert A. a Shaji KUMAR. The significance of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Haematologica: The Hematology Journal* [online]. 2009 [cit. 2019-02-27]. DOI: 10.3324/haematol.2009.013961. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2791927/>

LAKSHMAN, Arjun, S. Vincent RAJKUMAR, Moritz BINDER, et al. Risk stratification of smoldering multiple myeloma incorporating revised IMWG diagnostic criteria. *Blood Cancer Journal* [online]. 2018, **8**(6) [cit. 2019-03-02]. DOI: 10.1038/s41408-018-0077-4. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5997745/>

LATIF, Tahir, Nabeel CHAUHAN, Rashid KHAN, Andrea MORAN a Saad Z USMANI. Thalidomide and its analogues in the treatment of Multiple Myeloma. *Experimental Hematology and Oncology* [online]. 2012, 2012, **1**(27) [cit. 2019-03-04]. DOI: 10.1186/2162-3619-1-27. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3514107/>

LIPSKER, Dan. Schnitzler Syndrom. *Orphanet Journal of Rare Diseases* [online]. 2015, **5**(38) [cit. 2019-03-02]. DOI: 10.1186 / 1750-1172-5-38. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3018454/>

MAISNAR, V. Nová diagnostická kritéria mnohočetného myelomu. *Klinická biochemie a metabolismus* [online]. 2016, 2016, **24**(45), 127-128 [cit. 2019-04-10]. Dostupné z: <http://www.cskb.cz/res/file/KBM-pdf/2016/2016-3/KBM-3-2016-Maisnar-127.pdf>

MALÚŠKOVÁ, Denisa a spol. Epidemiologie mnohočetného myelomu v České republice. *Klinická onkologie* [online]. Brno: Ambit Medie, 2017, **30**(32) [cit. 2019-02-26]. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/files/klinicka-onkologie/425/5212.pdf>

MINAŘÍK, Jiří, Vlastimil ŠČUDLA, Jaroslav BAČOVSKÝ a Tomáš PIKA. POEMS syndrom. *Onkologie* [online]. 2011, **5**(3), 151-154 [cit. 2019-03-02]. Dostupné z: <https://www.onkologiecs.cz/pdfs/xon/2011/03/07.pdf>

NAVRKALOVÁ, V., B. KANTOROVÁ, M. JAROŠOVÁ a Š. POSPÍŠILOVÁ. Molecular Prognostic Markers and Their Clinical Relevance in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Klinická onkologie* [online]. 2005, 2015, **3**(28), 6-15 [cit. 2019-03-27]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26489496>

NOOPUR RAJE, Samantha Pozzia. The Role of Bisphosphonates in Multiple Myeloma: Mechanisms, Side Effects, and the Future. *The Oncologist* [online]. 2011, **16**(5), 651-662 [cit. 2019-03-04]. DOI: 10.1634 / theoncologist.2010-0225. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3228190/>

NOZZA, Andrea. POEMS SYNDROME: an Update. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases* [online]. 2017, **9**(1) [cit. 2019-03-02]. DOI: 10.4084/MJHID.2017.051. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5584767/>

PALUMBO, A, A CHANAN-KHAN, K WEISEL, et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *The New England Journal of Medicine* [online]. 2016, 2016, **25**(8), 754-766 [cit. 2019-03-03]. DOI: 10.1056/NEJMoa1606038. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27557302>

PATHOL, Mol. Molecular aspects of multiple myeloma. *Journal of Clinical Pathology* [online]. 2002, 2002, **5**(55), 273-283 [cit. 2019-03-27]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1187254/>

PENKA, Miroslav, Alena BULÍKOVÁ, Miloslava MATÝŠKOVÁ a Jiřina ZAVŘELOVÁ. *Hematologie I: Neonkologická hematologie*. Praha: Grada, 2001. ISBN 80-247-0023-9.

PISTOFIDIS, Romanos Sklavenitis a Irene M. GHOBRIAL. Targeting a Myeloma Translocation for the First Time: The t(11;14) Journey. *The Hematologist* [online]. 2018, 2018, **15**(4), 14 [cit. 2019-04-04]. Dostupné z: <https://www.hematology.org/Thehematologist/Clinical-Trials/8715.aspx>

Polyneuropatie. *Velký lékařský slovník* [online]. Praha: Maxdorf, 2019 [cit. 2019-03-30]. Dostupné z: <http://lekarske.slovniky.cz/pojem/polyneuropatie>

RAEDLER, Lisa A. Kyprolis (Carfilzomib) Received New Indications as Combination Therapy for Use in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. *American Health and Drug Benefits* [online]. 2016, 93-96 [cit. 2019-03-03]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5013842/>

RAEDLER, Lisa A. Revlimid (Lenalidomide) Now FDA Approved as First-Line Therapy for Patients with Multiple Myeloma. *American Health and Drug Benefits* [online]. 2016, 2016, **9** [cit. 2019-04-09]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5013840/>

RAJKUMAR, S. Vincent, Meletios A DIMOPOULOS, Antonio PALUMBO, Joan BLADE, Giampaolo MERLINI a María-Victoria MATEOS. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *The Lancet Oncology* [online]. 2014, 2014, **15**(12), 38-48 [cit. 2019-04-10]. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70442-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70442-5). Dostupné z: [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(14\)70442-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(14)70442-5/fulltext)

RAJKUMAR, S. Vincent, Ola LANDGREN a Maria-Victoria MATEOS. Smoldering multiple myeloma. *Blood* [online]. 2015, **125**, 3069-3075 [cit. 2019-03-01]. DOI: 10.1182/blood-2014-09-568899. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4432003/>

Refrakterní. *Velký lékařský slovník* [online]. Praha: Maxdorf, 2019 [cit. 2019-03-30]. Dostupné z: <http://lekarske.slovniky.cz/pojem/refrakterni>

RIVLIN, Noa, Ran BROSH, Moshe OREN a Varda ROTTER. Mutations in the p53 Tumor Suppressor Gene: Important Milestones at the Various Steps of Tumorigenesis. *Genes Cancer* [online]. 2011, **2**(4), 466-474 [cit. 2019-03-28]. DOI: 10.1177/1947601911408889. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3135636/>

RÍOS-TAMAYO, Rafael, Mária José SÁNCHEZ, José Luís GARCÍA DE VEAS, et al. Research Article Open Access Light Chain Multiple Myeloma: A Single Institution Series. *Journal of Leukemia* [online]. 2015 [cit. 2019-03-02]. ISSN 2329-6917. Dostupné z: <https://www.omicsonline.org/open-access/light-chain-multiple-myeloma-a-single-institution-series-2329-6917-1000184.php?aid=53127>

RODGERS, Michael. Primary Raynaud's Phenomenon. *The New England Journal of Medicine* [online]. 2013 [cit. 2019-02-27]. DOI: 10.1056/NEJMicm1209600. Dostupné z: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmicm1209600>

ROUKOS, Vassilis, Bharat BURMAN a Tom MISTELI. The cellular etiology of chromosome translocations. *Current Opinion in Cell Biology* [online]. 2014, 2014, **25**(3), 357-364 [cit. 2019-03-29]. DOI: 10.1016/j.ceb.2013.02.015. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3688675/>

SHAH, Gunjan L., Heather LANDAU, Dory LONDONO, et al. Gain of chromosome 1q portends worse prognosis in multiple myeloma despite novel agent-based induction regimens and autologous transplantation. *Leukemia and Lymphoma*[online]. 2018, 2018, **58**(8), 1823-1831 [cit. 2019-03-30]. DOI: 10.1080/10428194.2016.1260126. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5554510/>

Sklerodaktylie. *Velký lékařský slovník* [online]. Praha: Maxdorf, 2019 [cit. 2019-03-30]. Dostupné z: <http://lekarske.slovníky.cz/pojem/sklerodaktylie>

SMEJKALOVÁ, Jana, Vladimíra VALLOVÁ, Lucie ŘÍHOVÁ, et al. Imunomagnetická separace buněk z kostní dřeně u pacientů s mnohočetným myelomem – stanovení delece 13q14 použitím interfázní fluorescenční in situ hybridizace. *Klinická onkologie* [online]. 2005, 2005, **18**(2), 59-63 [cit. 2019-03-29]. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/casopis-klinicka-onkologie/2005-04-15-2/imunomagneticka-separace-bunek-z-kostni-drene-u-pacientu-s-mnohocetnym-myelomem/>

SMETANA, Jan. *Prognostický význam hyperdiploidie/non-hyperdiploidie u souboru 74 relabovaných pacientů s mnohočetným myelomem léčených bortezomibem a thalidomidem*. Brno, 2008. Diplomová práce. Masarykova univerzita. Vedoucí práce Doc. RNDr. Petr Kuglík, CSc.

SINGHAL, Seema a Jayesh MEHTA. Multiple myeloma. *Clinical Journal of American Society of Nephrology*[online]. 2006, 2006, **1**(6) [cit. 2019-02-26]. DOI: <https://doi.org/10.2215/CJN.03060906>. Dostupné z: <https://cjasn.asnjournals.org/content/1/6/1322>

ŠÁLEK, Tomáš. Laboratorní diagnóza mnohočetného myelomu. *Interní medicína pro praxi* [online]. 2008, **10**(9), 407-409 [cit. 2019-02-28]. Dostupné z: <https://www.internimediceina.cz/pdfs/int/2008/09/08.pdf>

ŠPIČKA, Ivan. *Mnohočetný myelom a další monoklonální gamapatie*. 1. Praha: Galén, 2005. ISBN 80-726-2330-3.

TALAMO, Giampaolo, Christopher DIMAIO, Kamal K.S. ABBI, et al. Current Role of Radiation Therapy for Multiple Myeloma. *Frontiers in Oncology* [online]. 2015, 2015, **5**(40) [cit. 2019-03-04]. DOI: 10.3389 / fonc.2015.00040. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4332323/>

TURESSON, Ingemar, Magnus BJORKHOLM, Cecilie Hveding BLIMARK, Sigurdur KRISTINSSON, Ramon VELEZ a Ola LANDGREN. Rapidly changing myeloma epidemiology in the general population: Increased incidence, older patients, and longer survival. *European Journal of Hematology* [online]. 2018, **101**(2) [cit. 2019-04-04]. DOI: <https://doi.org/10.1111/ejh.13083>. Dostupné z: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/ejh.13083>

VAN DE DONK, Niels WCJ. Carfilzomib versus bortezomib: no longer an ENDEAVOR. *The Lancet Oncology*[online]. 2017, 2017, **18**(10), 1288-1290 [cit. 2019-03-03]. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30613-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30613-7). Dostupné z: [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(17\)30613-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(17)30613-7/fulltext)

VAN WIER, Scott, Esteban BRAGGIO, Angela BAKER, Gragory AHMANN, Joan LEVY, John D. CARPTEN a Rafael FONSECA. Hypodiploid multiple myeloma is characterized by more aggressive molecular markers than non-hyperdiploid multiple myeloma. *Haematologica: The Hematology Journal* [online]. 2013, 2013, **98**(10), 1586-1592 [cit. 2019-03-29]. DOI: 10.3324/haematol.2012.081083. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3789464/>

Vazoneuróza. *Velký lékařský slovník* [online]. Praha: Maxdorf, 2019 [cit. 2019-03-30]. Dostupné z: <http://lekarske.slovniky.cz/pojem/vazoneuroza>

VOKURKA, Martin, Jan HUGO, Petr BROULÍK, et al. *Velký lékařský slovník*. 4. Praha: Maxdorf, 2004. ISBN 80-7345-037-2.

VONDRÁKOVÁ, Jana. Myelodysplastický syndrom, diagnostika a léčba. *Interní medicína pro praxi* [online]. 2010, 2010, **12**(11), 536-539 [cit. 2019-03-03]. Dostupné z: <https://www.internimedicina.cz/pdfs/int/2010/11/03.pdf>

YU, Wenjun, Rui GUO, Xiaoyan QU, Hairong QIU, Jianyong LI, Run ZHANG a Lijuan CHEN. The amplification of 1q21 is an adverse prognostic factor in patients with multiple myeloma in a Chinese population. *Onco Targets and Therapy* [online]. 2016, **9**, 295-302 [cit. 2019-04-04]. DOI: 10.2147/OTT.S95381. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4716762/>

YUN, Seongseok, Ariel JOHNSON, Onyemaechi OKOLO, Ali MCBRIDE, Ling ZHANG, Rachid C. BAZ a Faiz ANWER. Waldenström Macroglobulinemia: Review of Pathogenesis and Management. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia* [online]. 2017, 2017, **17**(5), 252-262 [cit. 2019-03-31]. DOI: 10.1016/j.clml.2017.02.028. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5413391/>

ZAGOURI, Flora, Efstathios KASTRITIS, Argiris S. SYMEONIDIS, et al. IgD Myeloma: Clinical Features and Outcome In The Era Of Novel Agents. *Blood* [online]. 2013 [cit. 2019-03-02]. Dostupné z: <http://www.bloodjournal.org/content/122/21/1935?sso-checked=true>

ZEINEDDINE, Nabil, Lara EL KHOURY a Joseph MOSAK. Systemic Sclerosis and Malignancy: A Review of Current Data. *Journal of Clinical Medicine Research* [online]. 2016, **8**(9) [cit. 2019-02-26]. DOI: 10.14740 / jocmr2606w. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4974831/>

ZIMA, Tomáš. *Laboratorní diagnostika*. 3. Praha: Galén, 2013. ISBN 978-802-4614-236.

8. Seznam použitých zkratek

CD38 – glykoprotein na povrchu bílých krvinek

CMG – Česká myelomová skupina (Czech Myeloma Group)

CRP – C-reaktivní protein

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

FISH – fluorescenční in situ hybridizace

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

LCMM - Mnohočetný myelom lehkých řetězců

MGUS – monoklonální gamapatie nejistého původu

MM – mnohočetný myelom

NSMM – nesekreční mnohočetný myelom

RB – retinoblastomový gen

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

SMM – doutnající mnohočetný myelom