

Plazmocelulární malignity (mnohočetný myelom, solitární plazmocytom a plazmocelulární leukemie), přehled klinických příznaků, diagnostických kritérií a léčby

prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc.¹, prof. MUDr. Luděk Pour, Ph.D.¹, prof. MUDr. Marta Krejčí, Ph.D.¹, MUDr. Ing. David Zeman, Ph.D.², doc. MUDr. Eva Vlčková, Ph.D.³, doc. MUDr. Milan Krtička, Ph.D.⁴, prof. MUDr. Pavel Šlampa, CSc.⁵, MUDr. Soňa Štěpánková, Ph.D.⁶, MUDr. Gabriela Romanová⁷, MUDr. Zuzana Adamová, Ph.D.⁸, doc. MUDr. Jiří Vaníček, Ph.D.⁹, doc. MUDr. Zdeněk Řehák, Ph.D.¹⁰, MUDr. Renata Koukalová, Ph.D.¹⁰, doc. MUDr. Veronika Matušková, Ph.D.¹¹, MUDr. Zdeněk Král, CSc.¹, MUDr. Libor Červínek, Ph.D.¹, MUDr. Viera Sandecká, Ph.D.¹

¹Interní hematologická a onkologická klinika, LF MU a FN Brno

²Ústav laboratorní medicíny – Oddělení klinické biochemie, LF MU a FN Brno

³Neurologická klinika, LF MU a FN Brno

⁴Klinika úrazové chirurgie, LF MU a FN Brno

⁵Klinika radiační onkologie – LF MU a Masarykův onkologický ústav, Brno

⁶Centrum kardiovaskulární a transplantační chirurgie, FN u svaté Anny, Brno

⁷Oddělení klinické hematologie – specializovaná ambulance pro koagulační poruchy, LF MU a FN Brno

⁸Chirurgické oddělení, Nemocnice Frýdek Místek a Chirurgické oddělení Vsetínské nemocnice

⁹Radiologická klinika, LF MU a FN u svaté Anny, Brno

¹⁰Oddělení nukleární medicíny, Masarykův onkologický ústav, Brno

¹¹Oční klinika, LF MU a FN Brno

WHO klasifikace krevních nemocí řadí do skupiny označené termínem plazmocelulární malignity mnohočetný myelom, solitární plazmocytom a plazmocelulární leukemii. Pro stanovení diagnózy symptomatického mnohočetného myelomu je požadován průkaz $\geq 10\%$ klonálních plazmocytů v kostní dřeni nebo histologický průkaz plazmocytomu plus průkaz jednoho či více symptomů mnohočetného myelomu ze skupiny CRAB (hyperkalcemie, renální insuficience, anémie nebo osteolytická ložiska), případně dalších znaků charakterizujících aktivní myelom (plazmocytóza kostní dřene $\geq 60\%$, poměr sérového *involved/uninvolved* volného lehkého řetězce (FLC) ≥ 100 (za předpokladu, že *involved* FLC je ≥ 100 mg/l), nebo > 1 fokální ložisko na magnetické rezonanci. Přítomnost cytogenetických změn typu del(17p), t(4;14), t(14;16), t(14;20), gain 1q, nebo p53 mutace je považována za *high-risk* myelom. Přítomnost jakýchkoliv dvou *high risk* faktorů je někdy nazývána *double-hit* myelom; tři a více rizikových faktorů poté *triple-hit* myelom. V budoucnu budou zřejmě tyto prognostické znaky důležité pro volbu terapie.

V roce 2022 pouze některá pracoviště (například Mayo Clinic) rozdělují pacienty dle těchto cytogenetických znaků do prognostických skupin a modifikují terapii (viz www.msmaart.org).

Solitární plazmocytom je vzácná forma plazmocelulární dyskrázie, která tvoří jednu masu monoklonálních plazmocytů lokalizovanou buď extramedulárně či intraoseálně. Pacienti, u nichž aspirace kostní dřene detekuje malé zmnožení klonální plazmocytů, kteří ale nenaplní ani zdaleka kritéria mnohočetného myelomu, mají vyšší riziko časně progresu do symptomatického myelomu. Před léčbou je vhodné provést pozitronovou emisní tomografii anebo CT či MR zobrazení celého těla, aby nebyla přehlédnuta další ložiska. Již několik desetiletí je léčba založena na kurativní radioterapii, ale je taktéž zkoumán potenciální přínos systémové terapie pro rizikové pacienty, protože radioterapie u solitárních plazmocytů o průměru nad 5 cm často selhává. Primární plazmocelulární leukemie (PCL) má nepříznivou prognózu i v době příchodu nových léků. PCL vyžaduje časnou detekci a zahájení nejúčinnější léčby. Kritéria této nemoci se změnila, starší kritéria vyžadovala $\geq 20\%$ plazmocytů v periferní krvi. Současné kritéria, zveřejněná koncem roku 2021, považují za dostačující průkaz $\geq 5\%$ plazmocytů v periferní krvi u pacientů, kteří jinak splňují kritéria myelomu. Přítomnost $\geq 5\%$ cirkulujících plazmocytů v periferní krvi u pacientů s mnohočetným myelom je prognóza stejně nepříznivá jako při přítomnosti $\geq 20\%$ plazmocytů v periferní krvi. Proto nově skupina International Myeloma

Working Group definuje PCL přítomností 5 % či více cirkulujících plazmatických buněk detekovatelných při cytologickém hodnocení nátěru periferní krve u pacientů s mnohočetným myelomem.

V textu jsou probrány příznaky, diagnostická kritéria a léčba těchto tří chorob spadajících pod skupinové označení plazmocelulární malignity.

Klíčová slova: mnohočetný myelom, solitární plazmocytom, plazmocelulární leukemie, daratumumab, transplantace krvetvorné tkáně.

Plasma cell neoplasms, multiple myeloma, solitary plasmacytoma a plasma cell leukemia.

Clinical symptoms, diagnostic criteria and therapy

According the WHO classification of malignant hematologic diseases the group plasma cell neoplasms consists of multiple myeloma, solitary plasmacytoma and plasmocytic leukemia. Diagnosis of multiple myeloma requires $\geq 10\%$ clonal bone marrow plasma cells or a biopsy proven plasmacytoma plus evidence of one or more multiple myeloma defining events (MDE) namely CRAB (hypercalcemia, renal failure, anemia, or lytic bone lesions) features felt related to the plasma cell disorder, bone marrow clonal plasmacytosis $\geq 60\%$, serum involved/uninvolved free light chain (FLC) ratio ≥ 100 (provided involved FLC is ≥ 100 mg/L), or >1 focal lesion on magnetic resonance imaging (MRI). The presence of del(17p), t(4;14), t(14;16), t(14;20), gain 1q, or p53 mutation is considered high-risk multiple myeloma. Presence of any two high risk factors is considered double-hit myeloma; three or more high risk factors is triple-hit myeloma. Solitary plasmacytoma is an infrequent form of plasma cell dyscrasia that presents as a single mass of monoclonal plasma cells, located either extramedullary or intraosseous. In some patients, a bone marrow aspiration can detect a low monoclonal plasma cell infiltration which indicates a high risk of early progression to an overt myeloma disease. Before treatment initiation, whole body positron emission tomography-computed tomography or magnetic resonance imaging should be performed to exclude the presence of additional malignant lesions. For decades, treatment has been based on radiation, but studies exploring the potential benefit of systemic therapies for high-risk patients are urgently needed, because in solitary plasmacytomas of diameter more the 5 cm is the response to radioterapie often incomplete.

Primary plasma cell leukemia (PCL) has a consistently ominous prognosis, even after progress in the last decades. PCL deserves a prompt identification to start the most effective treatment for this ultra-high-risk disease. The aim of this position paper is to revisit the diagnosis of PCL according to the presence of circulating plasma cells in patients otherwise meeting diagnostic criteria of multiple myeloma. The presence of $\geq 5\%$ circulating plasma cells in patients with MM had a similar adverse prognostic impact as the previously defined PCL by more the 20% circulating plasma cells. Therefore PCL is defined by *International Myeloma Working Group* by the presence of 5% or more circulating plasma cells in peripheral blood smears in patients otherwise diagnosed with symptomatic multiple myeloma.

Diagnostic procedures and criterias are discusse in this paper and even therapy of this disease overviewed.

Key words: multiple myeloma, solitary plasmacytoma, plasma cell leukemia, daratumumab, bone marrow transplantation.

1 Úvod

1.1 Dvacet let České myelomové skupiny

V květnu 2022 oslavila Česká myelomová skupina – CMG na svém setkání v Mikulově 20 let svého trvání. Cílem této skupiny je:

- zlepšovat diagnostiku těchto nemocí a posunovat stanovení diagnózy do časnějších stadií,
- zlepšovat léčbu těchto chorob rychlým zaváděním aktuálně nejlepších léčebných metod,
- zpřístupňování nových léků pacientům v rámci klinických studií,
- organizování a prováděním vlastního výzkumu v tomto oboru.

Při ohlédnutí zpět na projekty vidíme, že CMG již před dvaceti lety zkoumala cestu imunoterapie, tenkrát pomocí vakcinace dendritic-

kými buňkami s monoklonálním imunoglobulinem (1), ale idea imunoterapie mnohočetného myelomu se praktické realizace dočkala až ve třetím desetiletí jednadvacátého století formou CAR-T lymfocytů. Před dvěma desetiletími jsme měli naději, že poznání regulace angiogeneze umožní předpověď léčebné odpovědi, ale tento směr výzkumu (2) nenaplnil naděje v něj vkládané. Při pohledu zpět si uvědomujeme, že jsme byli při používání léků méně svázáni leckdy nesmyslnými předpisy současné doby. Když již jsme nějaký lék měli, bylo možné jeho efekt testovat i u nemocí, pro něž nebyl schválený a firmy měly možnosti jejich léky v rámci firemních grantů poskytovat na tyto výzkumy. A tak jsme prokázali, že lenalidomid je účinný u četných dalších velmi vzácných hematologických chorob (3), což později potvrdily i zahraniční studie. CMG stimulovala zavádění nových léků do praxe a speciálně brněnské centrum se zasloužilo o potvrzení dobrého účinku a excelentní

tolerance pomalidomidu a tím přispělo k jeho zavedení do rutinní praxe (4).

V dnešní době formální předpisy mnohdy komplikují léčbu nemocných. V době, kdy bylo klinickými studiemi prokázáno, že léčba daratumumabem je stejně účinná jak při infuzním, tak při podkožním podání, tak máme předpis, že s revlimidem je možno podat daratumumab podkožně, kdežto s jinými léky jen nitrožilně. Přitom logické by bylo ponechat na rozhodnutí lékaře, jakou formu pro konkrétního pacienta upřednostní, když obě jsou stejně účinné.

V následujícím textu definujeme choroby spadající do péče lékařů této skupiny a uvedeme i přehled domácích i zahraničních publikací členů CMG k uvedeným tématům neboli odraz aktivity členů CMG v medicínském odborném tisku. CMG šla cestou výzkumu a cestou zlepšování výsledků léčby mnohočetného myelomu a jak je obvyklé, na počátku cesty nikdy dopředu nevíme, k čemu nás tato přivede.

1.2 Klasifikace plazmocelulárních maligních chorob

Maligní onemocnění, která jsou tvořena expanzí klonálních plazmocytů, lze rozdělit dle lokalizace anebo dle typu monoklonálního imunoglobulinu, jak uvádí Maisnar (5). Z hlediska lokalizace nemoci dle WHO klasifikace krevních nemocí a dle Mezinárodní klasifikace nemocí (MKN) jsou definovány následující maligní plazmocelulární choroby. Uvádíme jejich názvy i s klasifikačními kódy dle MKN-10:

- mnohočetný myelom (MM), dg C900
- plazmocelulární leukemie (PL), dg C901
- solitární mimokostní, extramedulární plazmocytom (SEP), dg C902
- solitární kostní plazmocytom (SBP), dg C903

Z hlediska typu monoklonálního imunoglobulinu se popisují tři, případně čtyři častější typy:

- MM typu IgG a MM typu IgA, které mohou mít také zvýšenou koncentraci volných lehkých řetězců (FLC) kappa či lambda,
- MM z volných lehkých řetězců, ten netvoří vůbec žádnou kompletní molekulu monoklonálního imunoglobulinu (M-Ig), tvoří pouze lehké řetězce. MM z volných lehkých řetězců tvoří 19 % ze všech MM,
- MM nesekreční není tvořena a uvolňována z myelomové buňky ani kompletní molekula M-Ig ani nejsou tvořeny a uvolňovány klonální volné lehké řetězce (6).

Vzácné typy:

- MM typu IgM, který je méně často provázen osteolytickými ložisky ve srovnání s typem IgG či IgA (7),
- MM typu IgD, který je spojen s velmi agresivním chováním a špatnou prognózou (8–11).

2 Epidemiologie

2.1 Incidence a prevalence myelomu v ČR

MM tvoří 1 % ze všech maligních chorob a 10 % ze všech maligních krevních chorob. Medián výskytu je 65 let a pouze 2 % osob jsou v době stanovení diagnózy mladší 40 let.

V roce 2014 byla v České republice stanovena incidence této nemoci na 4,8 případů na 100 000 obyvatel. Dle posledních publikovaných dat Národního onkologického registru ČR bylo v roce 2014 nově diagnostikováno

504 MM a 376 pacientů na toto onemocnění zemřelo. Incidence stoupla od roku 2004 o +26,9 %, u mortality došlo ve stejném období k vzrůstu o +8,3 %. Prevalence dosáhla v roce 2014 hodnoty 1 982 osob a ve srovnání s rokem 2004 tak vzrostl počet žijících osob s tímto onemocněním o 74,4 %. Pětileté celkové přežití u léčených pacientů z období 2010–2014 bylo necelých 40 % (12).

Přibližně 1 % až 2 % pacientů má extramedulární ložiska nemoci v době stanovení diagnózy a u 8 % se objeví extramedulární ložiska v průběhu léčby (12). Tato čísla však hodně závisí na míře použití FDG-PET/CT či FDG-PET/MR. S častějším použitím těchto velmi citlivých zobrazovacích metod se bude zvyšovat počet pacientů se vstupně zachyceným extramedulárním myelomem.

2.2 Mnohočetný myelom se vyskytuje i mladých lidí!

Medián výskytu je sice 65 let, ale onemocnění se v menším počtu vyskytuje i u mladších osob a výjimečně bývá diagnostikováno i u osob před 30. rokem života. Dat o chování této nemoci v kategorii pod 30 let je málo. Poslední práce na toto téma analyzuje 52 pacientů ve věku do 30 let. Z tohoto počtu mělo 22 % MM typu lehkých řetězců a 48 % mělo zvýšenou hodnotu laktátdehydrogenázy (LDH). Počet léčebných odpovědí na léčbu první linie včetně vysokodávkované chemoterapie dosáhl 90 %. Medián celkového přežití (OS) byl 166 měsíců a pětileté celkové přežití dosáhlo 77 %. Tato data ukazují, že prognóza této nemoci u mladých nemocných je o něco lepší než u vyšších ročníků (13).

2.3 Osoby sledované pro MGUS mají časnější stanovení diagnózy a lepší výsledky léčby

MM vzniká u všech pacientů z asymptomatického premaligního stadia nazývaného monoklonální gamapatie nejistého významu (MGUS). Na MGUS lze tedy pohlížet jako na prekancerózu, která postihuje 3 % populace ve věku nad 50 let. Z této skupiny s MGUS přibližně u 1 % osob dochází ročně k transformaci v symptomatický MM. Proto je při náhodné diagnóze MGUS doporučeno sledování s cílem včas tuto nemoc odhalit. A dle publikovaných klinických studií pacienti sledovaní s MGUS mívají MM za-

chycený v časnějších stádiích a výsledky léčby z hlediska počtu léčebných odpovědí a délky přežití jsou lepší než u pacientů s MM, u nichž se o preexistujícím MGUS nevědělo a u nichž se diagnóza MM zjistí obvykle při větším či přímo velkém poškození nemocí (12).

3 Problémy s časnou diagnostikou a edukační aktivita České myelomové skupiny

MM má určité charakteristické znaky s akronymem anglického pojmenování CRAB

- **C** – hyperCalcemia, hyperkalcemie
- **R** – Renal disease, poškození ledvin
- **A** – Anemia, anémie
- **B** – Bone disease neboli kostní nemoc

A mimo to MM může způsobit další příznaky nezahrnuté do akronymu CRAB.

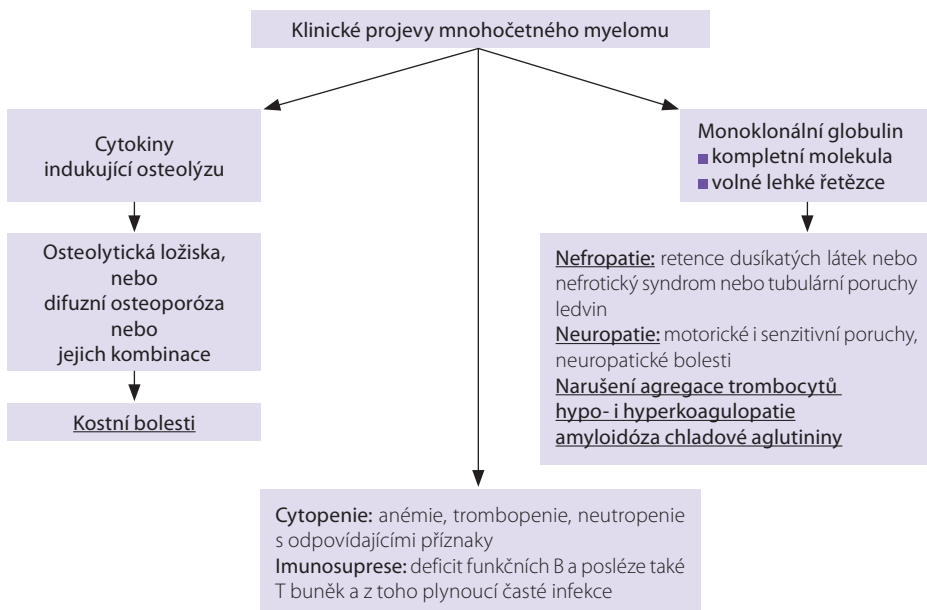
Důležité je vědět, že myelom se může přihlásit jen jedním z uvedených příznaků nebo se může přihlásit kombinací dvou a více symptomů. Takže vlastně každý člověk s touto diagnózou přichází se svým individuálním spektrem příznaků. Pro ošetřujícího lékaře je pak dobré si pamatovat tyto pro pacienta specifické symptomy, protože případná recidiva nemoci po léčbě se obvykle ohlásí stejnými symptomy. Pro úplnou představu o této nemoci je dobré si přečíst publikované příběhy pacientů s MM (14).

Včas stanovit diagnózu při nevelkém postižení nemocného se daří jen výjimečně. Většina nemocných přichází k hematologické léčbě poměrně pozdě již s velmi pokročilou nemocí. Příznaky MM jsou často lékaři prvního kontaktu vysvětlovány jinými diagnózami, které jsou častější a jsou benigní, anebo jsou bagatelizovány. Zahájení léčby při pokročilé nemoci znamená vždy horší prognózu a kratší život pro nemocného, než když se léčba začne v době počínajících symptomů. Proto sdružení s názvem Česká myelomová skupina (CMG) se již léta snaží o zlepšení a urychlení diagnostiky s cílem začít léčit tyto nemocné při prvních symptomech nemoci. S tímto cílem byly organizovány přednáškové cykly a vydány četné publikace, ale pořád je v tomto směru co zlepšovat.

„Alfou a omegou je včasný záchyt“, napsal prof. Roman Hájek, předseda CMG (15).

„Problém je, že počáteční příznaky maligních chorob jsou často přehlíženy a jejich dia-

Obr. 2.1 Schéma patofyziologie nejčastějších příznaků mnohočetného myelomu. U jednotlivých pacientů se však nikdy nemanifestují všechny možné symptomy nemoci, ale pouze některé. Proto má každý pacient individuální obraz své nemoci, složený jen z některých ve schématu uvedených příznaků. Pokud se dostane po léčbě do remise nemoci, tak velmi často stejné symptomy ohlašují recidivu nemoci. Proto pacienti recidivu nemoci obvykle již dobře rozpoznají



gnóza je stanovována opožděně," konstatoval prof. Jiří Vorlíček, v té době předseda České onkologické společnosti (16).

Bohužel, přes četné přednáškové a písemné aktivity CMG, které citujeme (17–28), se markantní zlepšení stále nedostavuje. Pořád většina nemocných přichází na naše pracoviště až se značným poškozením organismu touto nemocí, na což upozorňoval Mašek již v roce 1954 (29). Proto v tomto textu klademe důraz na časnou diagnostiku.

Nejčastější příznaky mnohočetného myelomu znázorňuje obr 2.1. Problémem je, že u konkrétního pacienta se manifestují jen některé z těchto příznaků, nikdy ne všechny, a proto každý z našich pacientů přichází s osobitými pro jeho chorobu charakteristickými příznaky. Při relapsu nemoci se obvykle nemoc přihlásí stejnými příznaky jako na počátku.

4 Popis příznaků označeným akronymem CRAB

4.1 C = Hyperkalcemie

4.1.1 Rozdíl projevů maligní hyperkalcemie a hyperkalcemie při hyperparatyreóze

Hyperkalcemie je prvním příznakem MM jen u 10–20% případů, není to nejčastější příznak MM. Úvodem chceme zdůraznit, že je nut-

no odlišovat nádorovou hyperkalcemii, která se vyznačuje strmou křivkou vzestupu koncentrace Ca a dosahováním vyšších hodnot, než je tomu v případě hyperkalcemie u hyperparatyreózy. Hyperparatyreóza má pomalý vzestup hladiny kalcia a kalciurie, takže je dosti času na rozvoj nefrokalcinózy, nefrolitiázy, hypertenze a další klasických projevů hyperparatyreózy.

V případě hyperkalcemie provázející MM stoupají hodnoty kalcia podstatně rychleji než u hyperparatyreózy, řádově ve dnech či týdnech, takže se nerozvine nefrolitiáza a nefrokalcinóza, ale dominujícím znakem maligní hyperkalcemie je porucha koncentrační schopnosti ledvin, porucha resorpce vody, takže pacient se dostává do polyurie, která vede k dehydrataci a ke zhoršení funkce ledvin.

4.1.2 Příznaky nádorem vyvolané hyperkalcemie

Dominujícím projevem maligní hyperkalcemie je porucha koncentrační schopnosti ledvin, polyurie a dehydratace spojená s pre-renalním selháním ledvin. Patofyziologie vzniku koncentrační poruchy ledvin se vysvětluje poruchou regulace osmolarity moče antidiuretickým hormonem, narušením jeho sekrece. Tuto dehydrataci není pacient schopen doplnit pitím tekutin, protože hyperkalcemie zpomalí či zastaví motilitu trávicího traktu,

nedochází k evakuaci žaludku aborálními směrem, takže žaludek se může vyprázdnit pouze zvracením. A to dále prohlubuje dehydrataci.

Pacient si při nádorové hyperkalcemii stěžuje, že je mu špatně, slabo, motá se hlava z hypotenze, zvrací. Jde tedy o zcela nespecifické příznaky, které lze snadno svést na spoustu nezávažných příčin. Dle pacientem popsanych příznaků není možné usoudit na přítomnost hyperkalcemie. Výjimečně může hyperkalcemie způsobit psychické poruchy. Proto se jeden náš pacient k nám dostal přes vyšetření na psychiatrii, kde odhalili hyperkalcemii jako příčinu alterace jeho psychického stavu.

Proto je nutné u každého pacienta, kterému je špatně, který zvrací, je slabý či zmatený, prostě u pacienta s potížemi nejasné příčiny, vždy vyšetřit všechny ionty včetně kalcia případně i ionizovaného kalcia, protože kalcium se částečně váže na albumin a další bílkoviny a klinické příznaky hyperkalcemie se odvíjí od koncentrace ionizovaného nikoliv celkového kalcia. Laboratorní nález hyperkalcemie pak dále nasměruje laboratorní a klinickou diagnostiku.

Hyperkalcemie má samozřejmě širší spektrum příčin, než je mnohočetný myelom, jak je uvedeno v citovaných přehledech (30–32).

4.1.3 Léčba nádorem vyvolané hyperkalcemie

Léčba hyperkalcemie by měla většinou probíhat na jednotce intenzivní péče, protože jde o akutní komplikaci maligní choroby. Základem léčby je masivní hydratace iontovými roztoky, podání bisfosfonátů nebo denosumabu. Efekt bisfosfonátů však nastupuje za den či dva, proto v případě nutnosti okamžité snížit hyperkalcemii je nutno použít dialýzu.

4.2 R = Renal disease, poškození ledvin monoklonálním imunoglobulinem

4.2.1 Patofyziologie odlišné nefropatie (cast nephropathy)

Kompletní molekuly imunoglobulinů a stejně tak M-Ig neprocházejí neporušenou glomerulární membránou, zatímco lehké řetězce i při jejich fyziologických nízkých koncentracích volně procházejí intaktní glomerulární membránou a jsou v proximálních tubulech vstřebávány. Poté, co se lehké řetěz-

ce dostanou z tubulů do nitra buňky, jsou intracelulárně hydrolyzovány na aminokyseliny, a ty se zpět dostávají do oběhu.

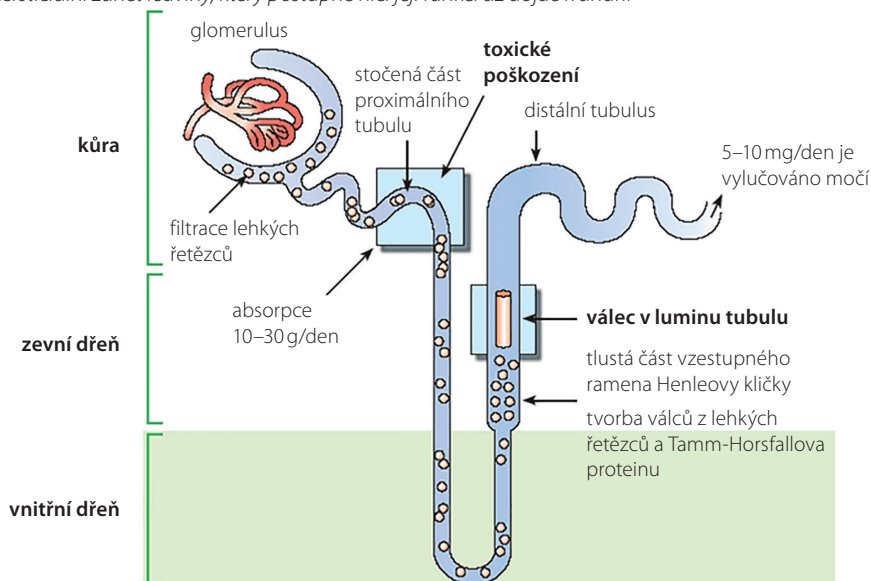
V případě mnohočetného myelomu, kdy je v séru kompletní molekula monoklonálního imunoglobulinu i zvýšená koncentrace klonálních lehkých řetězců, tyto řetězce přecházejí přes glomerulární membránu do proximálních tubulů. Tubulární buňky se je snaží vstřebat, to při překročení jejich resorpční kapacity není možné, a tak se volné nevstřebažené lehké řetězce dostávají do dalších částí nefronu a objevují v moči jako Bence-Jonesova bílkovina. Zvýšená koncentrace lehkých řetězců v proximálním tubulu ve svém důsledku také poškozuje tubulární buňky, což vede k poruchám tubulárních funkcí.

V případě vysoké koncentrace lehkých řetězců v distální části tubulu dochází k jejich precipitaci spolu s Tammovým-Horsfallovým proteinem a vznikají tak odlitkové válce, které závažně poškozuji funkci nefronu (cast nephropathy) a způsobí renální selhání s retencí dusíkatých látek, jak ilustruje obr. 2.2 a obr. 2.3.

Selhání ledvin může mít tedy příčinu v krevní nemoci typu mnohočetného myelomu.

A je jasné, že zvláště stavy se sníženou diurézou (průjem, zvracení) mohou indukovat náhlé selhání ledvin.

Obr. 2.2 Schematické znázornění poškození ledvin volnými lehkými řetězci. Při vysoké koncentraci volných lehkých řetězců dochází v proximálním tubulu jen k jejich částečné resorpci a většina pokračuje do Henleho kličky, v níž se koncentruje moč. V této kličce se setkávají s Tammovým Horsfallovým proteinem, s nímž precipitují a vytvářejí odlitkové válce, které ucpávají kličku. Dochází k rupturám této kličky a vzniká intersticiální zánět ledviny, který postupně ničí její funkci až dojde k anurii



4.2.1 Poškození glomerulární membrány a vznik nefrotického syndromu

V některých případech monoklonální imunoglobulin, a hlavně volné lehké řetězce poškozuji glomerulární membránu. To vede k neselektivní proteinurii s přítomností nejen lehkých řetězců, ale i kompletní molekuly monoklonálního imunoglobulinu a hodnoty proteinurie za 24 hodin mohou dosáhnout až kritérií nefrotického syndromu.

Takže mnohočetný myelom může mít jako první příznak renální selhání s retencí dusíkatých látek, anebo nefrotický syndrom, dle toho, které místo v ledvině je myelomem poškozeno více. A někdy u těchto pacientů nemusí docházet k poškození kostí a jediným příznakem je uremie.

4.2.2 Problém je, že počínající poškození ledvin je zcela asymptomatické!

Sami pacienti dlouho nevnímají postupné horšení funkce ledvin. Zvýšení kreatininu např. ze 100 $\mu\text{mol/l}$ na 200 či 400 $\mu\text{mol/l}$ nemusí činit žádné subjektivní potíže. Ty se dostaví, až hodnoty dusíkatých látek překročí kritickou koncentraci, od níž se začne projevovat uremický syndrom. Takže pacienti, u nichž se MM projevuje pouze poškozením ledvin, přivádí do nemocnice až symptomy pokročilého selhání ledvin, pokud se postupné zvyšování hodnoty kreatininu nezjistí při preventivních prohlíd-

kách. A pak záleží na ošetřujících lékařích v nemocnici, zda odeberou v rámci diferenciální diagnostiky volné lehké řetězce či neodeberou.

4.2.3 Příklady z reálného života

Na naší ambulanci jsou sledováni dva pacienti s mnohočetným myelomem bez poškození kostí, které před 8–14 lety přivedl uremický syndrom s nutností akutní dialýzy do nemocnice. V jedné nemocnici stanovili ihned FLC, a protože FLC kappa měly hodnotu přes tisíc, zatímco lambda jen deset, tak z patologického poměru usoudili na mnohočetný myelom a předali nám jej do péče. Jeho ledviny byly krátce vystaveny působení vysokých koncentrací volných lehkých řetězců, tak se po potlačení jejich tvorby funkce ledvin výrazně zlepšila, ale nikoliv na normu, ale na hodnoty, s nimiž pacient mohl žít bez dialýzy a dalších omezení. Pacient byl na léčbu senzitivní a je u nás v péči již osmých rokem, má dobrou kvalitu života, takže v létě plánuje bicyklové toulky po Rakousku se svou partou.

Druhý pacient stejného věku se dostal s uremickým syndromem do jiné nemocnice, kde mu FLC nevyšetřili a řekli mu, že se jedná o *end stage* poškození ledvin s anurií a že bude trvale na dialýze. Když se pacient po třech měsících dostal z šoku, tak na internetu zjistil, že s transplantovanou ledvinou by se mu vedlo lépe. Požádal proto svého nefrologa o zprostředkování zařazení do transplantačního programu. Dostal mnoho žádánek ke komplexnímu vyšetření a díky nim se dostal na hematologii, kde zjistili po 5 měsících dialýzy, že má mnohočetný myelom, který nepoškozoval kosti, podobně jako u předchozího pacienta. Po chemoterapii se i tento pacient dostal do kompletní remise, ve které je již od roku 2008 čili 14 let! S velkou pravděpodobností v důsled-

Obr. 2.3 Odlitkový válec z moče pacienta s mnohočetným myelomem tvořící volné lehké řetězce



ku opožděné léčby myelomu s dlouhou, mnohaměsíční expozicí ledviny vysokým koncentracím volných lehkých řetězců se již funkce ledvin nezlepšila. A tak se fyzický stav vyvíjel jako u dialyzovaného pacienta, nyní pro změny v organismu související s chronickou dialýzou je schopen jen minimální zátěže, jeho život má podstatně nižší kvalitu oproti předchozímu případu. Těmito dvěma případy chceme apelovat na provedení vyšetření FLC u každého pacienta s nejasnou příčinou zvýšení kreatininu (29–36)! Již v roce 1951 upozorňoval Donner na skutečnost, že proteinurie může mít jako příčinu mnohočetný myelom (37)!

4.2.4 Kontrastní látky

a monoklonální gamapatie

Poškození ledvin u MM zvyšuje riziko poškození ledvin aplikací kontrastní jodové látky, jak již dříve upozornil Svoboda (38, 39). V posledním přehledu s touto tematikou publikovaném *Contrast media safety Committee* se uvádí, že u monoklonálních gamapatií v širším slova smyslu se zcela normální funkcí ledvin není zvýšeno riziko akutního selhání po aplikaci kontrastní jodové látky. Pokud je však snižena funkce ledvin, tak se riziko akutního poškození jodovou kontrastní látkou významně zvyšuje. Pokud je přítomna hyperkalcemie, je nutno ji před aplikací kontrastní látky taktéž upravit, protože zvyšuje riziko poškození ledvin kontrastní látkou. Tento přehled také uvádí, že vyšetření Bence-Jones proteinurie není nutné před aplikací kontrastu (40). S tímto výrokem si dovolíme polemizovat či přímo nesouhlasit, protože Bence-Jonesova proteinurie znamená vyšší koncentrace FLC v séru, které tubuly nestačí vstřebat, a to je často spojeno s poškozením ledvin. Bence-Jonesova proteinurie může tedy ohlašovat narušenou funkci ledvin, a to již je rizikovým faktorem poškození ledvin kontrastní jodovou látkou. Takže doporučujeme obezřetnost při aplikaci kontrastní látky pacientům s vyšší koncentrací FLC bez zvýšení koncentrace kreatininu, protože v těchto případech může existovat latentní poškození ledvin.

Naproti tomu kontrastní látky pro MR, které nejsou jodové, jsou běžné u pacientů s MM používány (41, 42).

4.3 A = Anémie

Anémii při MM lze zařadit do skupiny anémie chronických chorob. Anémie je způsobená patologickou infiltrací kostní dřeni a při poškození ledvin se na ni podílí i snížená tvorba erytropoetinu v ledvinách. Pacient přijde k lékaři tedy s typickými příznaky anémie. Opakovaně vidáme, že naši pacienti s MM k nám přicházejí a mají ve své medikaci od jejich lékařů preparáty železa, aniž by ve zprávě bylo uvedeno proč, tedy prokázáno snížené železo, a hlavně snížený ferritin. Každá anémie by správně měla být vyšetřena a etiologicky zařazena a teprve poté je možné pacienta léčit. A nejčastější příčiny anémie jsou právě jiná, v těle přítomná onemocnění, která vedou k poklesu tvorby erytrocytů neboli k anémii chronických chorob.

Lze tedy říci, že anémie velmi často signalizuje, že je něco v těle špatně. A úlohou lékaře je zjistit, co je příčinou poklesu počtu erytrocytů a poklesu koncentrace hemoglobinu.

Dát pacientovi s anémií preparát železa bez vyšetření příčiny anémie a bez průkazu sníženého ferritinu je chybou, kterou by lékař u soudu těžko obhajoval.

4.4 B = Bone disease, kostní poškození

4.4.1 Diferenciální diagnostika bolesti zad

MM obvykle způsobuje ložiskové poškození skeletu, nejčastěji v kostech obsahujících krvetvornou kostní dřeň, méně často i v kostech, kde je krvetvorná kostní dřeň nahrazena dřením tukovou, tedy od loktů a kolenou distálně. Obvyklým klinickým projevem poškození skeletu jsou bolesti v odpovídající lokalizaci. Snad nejčastější jsou bolesti zad v důsledku ložiskových změn v obratlích, které jsou postiženy mnohočetným myelomem. Ale i lymfomy mohou způsobit osteolýzu. Pokud se bolest kostí vyskytne u mladých lidí, je nutno myslet na Ewingův sarkom případně kostní formu histiocytózy z Langerhansových buněk.

Bolesti zad však mohou způsobit i kostní metastázy karcinomů a také onemocnění zánětlivá či traumata páteře. Ve všech uvedených případech hovoříme o tzv. sekundárních vertebrogenních onemocněních, která představují jen asi 5–15 % pacientů s bolestmi zad, ale mají vyšší závažnost a vyžadují odlišné došetření a zejména terapii.

Méně závažné, ale daleko častější, jsou tzv. primární vertebrogenní poruchy, tedy prosté nespecifické funkční a degenerativní změny struktur páteře, k nimž dochází prakticky u všech jedinců a jejich výskyt a tíže narůstá s věkem. Bolesti zad patří k vůbec nejčastějším důvodům návštěvy praktického lékaře. Jak tedy v té záplavě pacientů odhalit právě toho pacienta, který potřebuje další došetřování? Klíčem k rozpoznání takových pacientů jsou tzv. *red flags* (červené praporky), tedy různé anamnestické a klinické charakteristiky bolesti, které upozorní na její možný sekundární původ a odliší tak tyto závažnější typy bolestí od prostých nespecifických bolestí zad degenerativního původu. Pro odlišení sekundárních bolestí zad (tedy identifikaci výše zmíněných *red flags*) musí lékař obligátně postavit následující doplňující otázky:

4.4.2 „Co bolest vyvolává či zhoršuje nebo naopak zmírňuje? Lze najít polohu, kde je pacient zcela bez bolesti?“

Pro prosté nespecifické bolesti zad je charakteristické vyvolání či zhoršení bolesti pohybem a naopak úleva v klidu, vleže. Bolest vleže na lůžku se akcentuje zejména změnou polohy (např. otočením), jinak je pacient obvykle schopen zaujmout polohu, kdy bolest alespoň přechodně nepocituje nebo je tato jen mírná. Naopak v případech závažných sekundárních příčin je typická akcentace bolesti v klidu, často v nočních hodinách.

4.4.3 „Reaguje bolest na terapii běžnými typy analgetik (zejména neopioidními)?“

U pacientů s prostými nespecifickými bolestmi zad je intenzita bolesti obvykle alespoň částečně zmírněna po podání běžně užívaných analgetik. Naopak u pacientů se sekundárními bolestmi je reakce na neopioidní analgetickou terapii často nedostatečná nebo dokonce chybí.

4.4.4 „Jak se vyvíjí bolest v čase?“

Jedním z důležitých diskriminačních znaků je vývoj bolesti čase. Pro bolest způsobenou maligní chorobou je typické, že se její intenzita v čase postupně zvyšuje. Tento typ klinického průběhu je naopak nezvyklý pro bolesti, které mají původ ve funkčních či degenerativních změnách páteře, jejichž intenzita v čase ko-

lísá a v horizontu několika dní či týdnů mají obvykle tendenci ke spontánnímu zmírnění až plnému odeznění.

4.4.5 „Kde je bolest lokalizována?“

Určitou nápovědou může být také lokalizace bolesti. Primárně vertebrogenní obtíže postihují nejčastěji oblast bederní, případně krční páteře a daleko méně často její hrudní segment (pravděpodobnost rozvoje prosté nespecifické bolesti zad je u jednotlivých segmentů v pořadí, jak byly jmenovány, přibližně 4:2:1). Určité zvýšené riziko sekundárně vertebrogenní etiologie bolestí zad může proto představovat také anamnéza bolestí zad v hrudním segmentu, které vznikly nově a pacient je dříve nemíval.

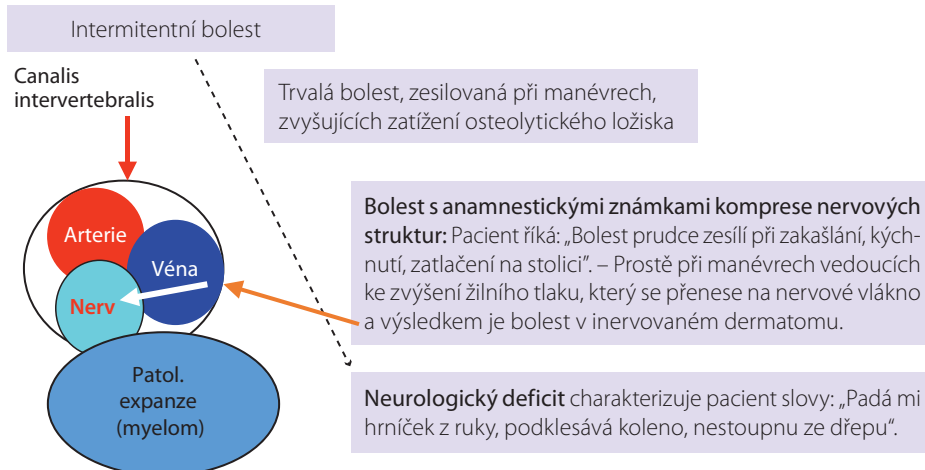
Mezi další rizikové faktory patří samozřejmě anamnestický údaj o onkologickém onemocnění v minulosti či současnosti, váhový úbytek, výrazná únavnost pacienta a závažné zhoršení jeho celkové výkonnosti a také zřetelná pokleповá či palpační bolestivost odpovídajícího segmentu páteře při jejím orientačním klinickém vyšetření.

Kromě odlišení primární a sekundární etiologie bolesti je dále významné identifikovat pacienty, u nichž dochází v důsledku poškození páteře k útlaku nervových struktur a jsou proto v riziku rozvoje závažného a často trvalého klinického deficitu. Tito pacienti se mohou vyskytovat v obou základních skupinách bolestí zad (tedy mezi pacienty s primární i sekundární bolestí). Podrobnější údaje o charakteru neurologického poškození u pacientů s mnohočetným myelomem jsou blíže popsány v kapitole Neurologické projevy MM. Otázky významné pro identifikaci pacientů v riziku neurologického deficitu jsou následující:

4.4.6 „Vyzařuje bolest někam, pokud ano, kam a co vyzařování zhorší?“

Pokud bolesti vyzařují v radikulární (dermatomální) distribuci (tedy pruhovitě na končetinách či trupu v celé inervační oblasti příslušného kořene), tak je vždy podezření na kořenové dráždění, jak je známe například u pacientů s hernií intervertebrálních disků. Vhodná je dále doplňující otázka, zda bolest reaguje na zakašlání, kýchnutí a zatlačení na stolič nebo na manévry, které zvyšují žilní tlak. V případě kompresivního poškození ner-

Obr. 2.4 Schéma vývoje bolesti při mnohočetném myelomu a vysvětlení zhoršení bolestí při manévrech, které zvyšují nitrožilní tlak, čímž se zvýší tlak na nervové vlákno a bolest je pociťována v inervované oblasti



vového kořene (nádorového či nenádorového původu) dojde při uvedených manévrech ke zhoršení bolestí v oblasti příslušného dermatomu. Tento jev signalizující kompresi kořene se jmenuje Dejerine-Frazierův příznak, vznik ilustruje schéma na obr. 2.4.

Toto zjištění je indikací k podrobnějšímu zobrazení, než je rentgenový snímek, tedy k MR či CT zobrazení a zejména k doplnění neurologického vyšetření pacienta, které umožní posoudit přítomnost a tíži případné objektivní poruchy funkce nervových struktur (paréza, sfinkterová dysfunkce apod.). Závažnější klinické neurologické poškození jednoznačně urychluje nutnost provedení zobrazovacích vyšetření, které je v některých případech (zejm. syndrom kaudy equiny – viz níže) nutné doplnit během několika hodin.

4.4.7 „Vnímáte znecitlivění nějaké oblasti těla nebo její oslabení?“

Popsané příznaky jsou pravděpodobnou známkou poškození nervových struktur a u těchto pacientů je jednoznačně indikováno doplnění neurologického vyšetření k posouzení závažnosti a rozsahu poškození a podle nálezu také k zobrazovacímu vyšetření.

4.4.8 „Máte nově vzniklé potíže s močením nebo se zhoršily vaše dlouhodobé potíže v tomto smyslu? Dokážete se vymočít bez výraznějších obtíží? Udržíte moč? Cítíte proud moči při močení?“

Tyto otázky pomohou identifikovat poškození kaudy equiny jako nejzávažnější vertebrogenní syndrom, vyžadující urgentní

zobrazovací vyšetření a následný operační zákrok v řádu hodin, jinak hrozí trvalé poškození příslušných funkcí, které je pro pacienta dlouhodobě velmi stigmatizující. O diferenciální diagnostice bolestí skeletu je v českém písemnictví poměrně hodně publikací, protože lékaři vnímají pozdní diagnostiku jako závažný problém, který zvyšuje náklady na léčbu a zhoršuje prognózu pacienta (43–53).

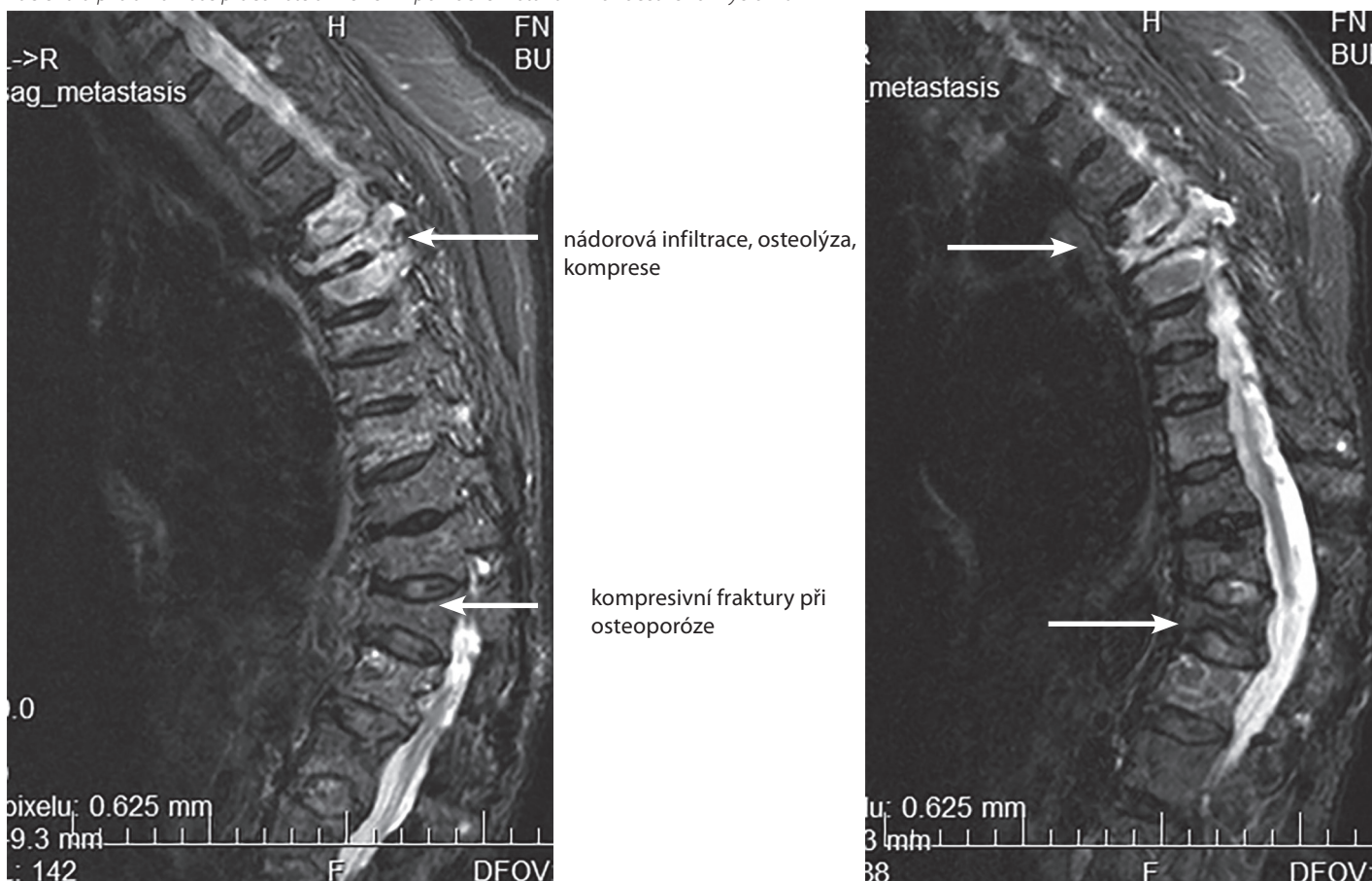
4.4.9 Mnozí pacienti s myelomem neumí vyjadřovat negativní emoce, a tedy ani řádně popsat svoje příznaky

Při hovoru s pacientem je třeba vzít v úvahu, že pacienti s MM často naplňují psychologickou kategorii *C typu osobnosti*, neboli *cancer person*. Pro tento typ osobnosti je charakteristická nedostatečná exprese negativních emocí. Tito lidé si neradi stěžují a spíše tiše trpí, a proto je nutno informace z nich tahat *jako z chlupaté deky*. To je moje osobní zkušenost po 30 letech práci v myelomové ambulanci.

4.4.10 V případě denzitometricky zjištěné osteoporózy je nutno vždy provést vyšetření s cílem potvrzení či nepotvrzení mnohočetného myelomu

Mnohočetný myelom však způsobuje nejen osteolytická ložiska ve všech částech skeletu, dominantně však v kostech, v níž je zachována krvetvorná kostní dřev, ale také osteoporózu, která může být lehce zaměněna za senilní či postmenopauzální osteoporózu. Pokud má pacient myelom lehkých řetězců, tak nemusí mít vysokou hodnotu sedimentace erytrocytů, které by na myelom upozornila.

Obr. 2.5 Vstupní MR zobrazení páteře u pacientky dlouhodobě vedené s diagnózou primární osteoporózy, aniž by byla odhalena pravá příčina osteoporózy a bolestí kostí. Při vstupním vyšetření jsou na MR viditelné velmi četné komprese a šipky označují i místa patologické infiltrace detekovatelné při MR zobrazení. Pacientka přišla na naše pracoviště až ve velmi pokročilém stavu mnohočetného myelomu



Proto by lékaři v osteologických ambulancích neměli udělat žádnou diagnózu primární osteoporózy, aniž by provedli skríninková vyšetření MM, tedy vyšetření M-Ig, FLC a imunoglobulinů a buď potvrdili, nebo nepotvrdili mnohočetný myelom. Záměrně nepoužíváme slovo vyloučili, proto něco vyloučit je vždy podstatně složitější než něco nepotvrdit.

Osteoporóza může být projevem MM, je způsobena difúzní infiltrací kostní dřene myelomovými buňkami, zatímco ložisková osteolýza je způsobena akumulací myelomových buněk v jednom místě. Obvykle mají pacienti kombinaci ložiskové osteolýzy a difúzní osteoporózy, ale je možné setkat se s MM pacienty, u nichž se kostní nemoc projeví pouze difúzní osteoporózou, jak na to již před lety upozorňoval Pika (54). Takže na stanovení dg primární osteoporóza nestačí jen průkaz snížené kostní denzity metodou denzitometrie, ale na tento nález musí navázat pečlivé vyloučení maligní příčiny této osteoporózy v osteologických ambulancích, jak osteologům přikazují jejich doporučení z roku 2020 vypracované Paličkou et al. (55, 56). Pokud

osteologové toto doporučení nerespektují, může dojít k situaci, že pacientku s mnohočetným myelomem léta léčí pro osteoporózu, aniž by rozpoznali, že tato forma osteoporózy má kořeny v mnohočetném myelomu, jak ilustruje obr. 2.5. Pacientka s uvedeným obrazem páteře byla mnoho let pro bolesti páteře léčena s falešnou diagnózou primární osteoporóza a na naše pracoviště se dostala opravdu s těžkým poškozením páteře, prakticky pro bolesti již nechodící.

4.4.11 Bolesti kostí vzniklé v souvislosti s léčbou bisfosfonáty

V průběhu léčby MM poté při nové informaci o bolesti třeba myslet na léky podmíněné komplikace, osteonekrózu čelisti a atypické fraktury (57, 58).

4.4.12 Dle zodpovězení výše uvedených otázek je poté nutno zvolit vhodné zobrazovací vyšetření

Když bolí nějaká kostní struktura je nejdostupnějším vyšetřením rentgenový snímek.

Pokud je v kosti osteolytické ložisko, tak jednak záleží na jeho velikosti, malá ložiska na rentgenovém snímku nemusí být vidět. A ještě je nutno si uvědomit, že na některých částech skeletu jsou osteolytická ložiska vidět lépe (například v kostech končetin), zatímco osteolytické změny kostních struktur v objemnějších částech těla nemusí být dobře čitelné. Uvádí se, že třeba osteolytická ložiska na lopatce, na sternu, ale i v pánvi či žebrech jsou podstatně hůře identifikovatelná než ložiska ve stehenní kosti. Proto je při suspektní anamnéze vhodné použít senzitivnější vyšetření, než je klasický snímek skeletu. Dnes je již běžně dostupné celotělové low dose CT skeletu, které detekuje osteolytická ložiska citlivěji než rentgenové snímky. Případně je možné s cílem detekce suspektních ložisek použít CT či MR zobrazení.

4.4.13 Nové bolesti skeletu u pacienta s MGUS – příklad ze života

Uvedeme jeden edukační příklad. Jeden náš pacient s MGUS k nám chodil léta na kontrolu a byl dlouho stabilní bez prokázané

transformace do myelomu. Až jednou přišel s tím, že nově 14 dní pociťuje bolesti tam, kde je v životě necítil, a to ve sternu a v oblasti hrudní páteře. Okamžitě jsem jej poslal na klasické snímky skeletu. Za chvíli se vrátil s popisem snímků, v němž stálo: deformativní změny odpovídající věku, žádná osteolytická ložiska nejsou na snímcích skeletu patrná. Ale protože šlo o zcela nové bolesti, které tento pacient nikdy dříve neudával a nepředcházely jim žádný úraz, tak jsem poprosil kamarády zobrazovací speciality o podrobnější vyšetření. Pacient přišel s písemným potvrzením nálezu četných osteolytických ložisek a pro edukační účely mně kolegové-lékaři poslali obrázky pro tuto publikaci, jak ta samá ložiska vypadají na MR a na CT skeletu. MR zobrazuje měkkotkáňové struktury a odhalilo patologickou měkkou tkáň v kostech, viz obrázky 2.5, 2.6, 2.7. a 2.8, ale zobrazení hydroxyapatitových struktur není tak přehledné jako na CT zobrazení.

5 Popis dalších příznaků mimo CRAB

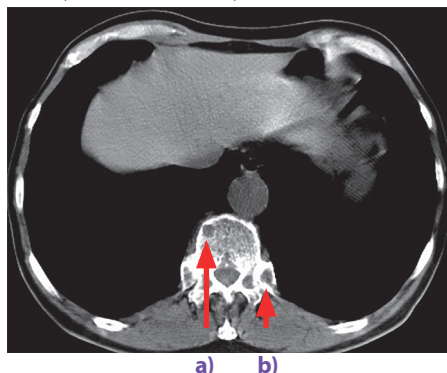
5.1 Neurologické projevy MM

5.1.1 Komprese nervových struktur

Pokud dojde k extramedulárnímu šíření myelomových hmot do páteřního kanálu nebo k dislokaci obratlů, může dojít ke kompresi nervových struktur a rozvoji postižení jednoho či více nervových kořenů (radikulopatii) nebo míchy (myelopatii). Výskyt spinálních komplikací od zavedení terapie bisfosfonáty klesá, stále však postihují asi 5 % pacientů s MM, z toho se u 3 % jedná o iniciální manifestaci onemocnění. Nejčastěji postižen bývá hrudní segment páteře (na rozdíl od primárně vertebrogenních poruch vznikajících v důsledku věkem podmíněných prostých degenerativních změn páteře, u nichž je hrudní segment nejméně často postiženým úsekem páteře). Typickým klinickým projevem obou zmíněných typů postižení jsou senzitivní, motorické a případně autonomní symptomy v inervační oblasti postižené nervové struktury (tedy v distribuci příslušného kořene nebo při postižení míchy od odpovídajícího segmentu distálně). Senzitivní symptomy mívají charakter hypestezie až anestezie (tedy snížení či ztráty citlivosti) a/nebo parestezií či bolestí. Motorické potíže se projeví slabostí a neobratností jedné

Obr. 2.6, 2.7, 2.8, 2.9. Zobrazení ložisek mnohočetného myelomu pomocí CT a MR pro ilustraci, jak se znázorňují myelomová ložiska při CT a MR zobrazení. Tento pacient byl roky sledován s dg. MGUS. Při jedné z ambulantních kontrol si stěžoval na nové bolesti v oblasti páteře a sternu. Na okamžitě provedeném snímku skeletu byly popsány jen deformativní změny odpovídající věku. Protože ale dle anamnestického líčení bylo podezření na osteolytický původ těchto bolestí, byly v krátké době doplněny MR a CT snímky skeletu, které velmi pěkně ilustrují, jak se znázorňují myelomová ložiska na CT zobrazení a jak na MR zobrazení

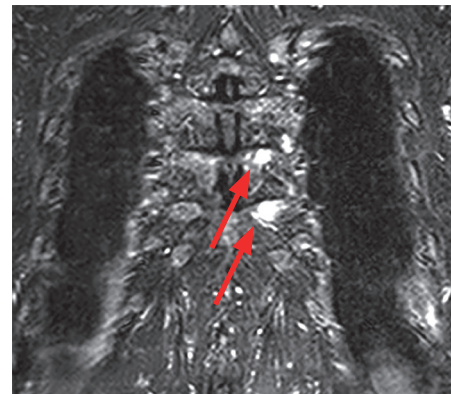
Obr. 2.6 CT vyšetření, transversální rovina: a) osteolytické ložisko obratlového těla při základním onemocnění b) ložisko v mediálním konci žebra není v CT obraze dobře patrné – není totiž postižen kortikalis



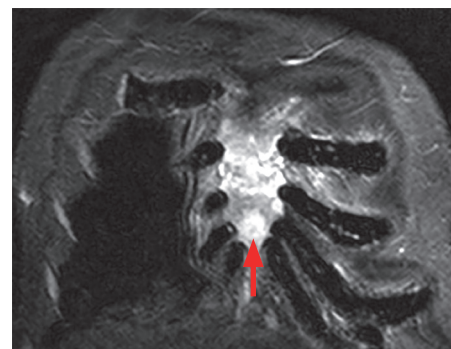
Obr. 2.8 CT vyšetření: osteolytická ložiska sternu s okrajovou usurací kortikalis



Obr. 2.7 MR vyšetření, koronární rovina: nádorová aktivita mediálních konců žeber bez postižení kortikalis. Naproti tomu postižení či nepostižení kortikalis se ve srovnání s CT obrazem hůře posuzuje



Obr. 2.9 MR vyšetření: patrná nádorová aktivita a infiltrace celého sternu



či více končetin v závislosti na lokalizaci léze (při postižení krční míchy dochází k rozvoji kvadruparézy, tedy oslabení všech 4 končetin a svalů trupu, při kompresi míchy hrudní nebo bederní pak k rozvoji paraparézy s postižením obou končetin dolních, případně opět trupových svalů). Při poruše motoriky horních končetin si pacienti často stěžují na vypadávání předmětů z rukou a neschopnost manipulace zejména s drobnými předměty (knoflíky, jehla, špendlík apod.). Při lézi nervových struktur inervujících dolní končetiny je obvykle v různé míře narušena schopnost chůze. V případě postižení míchy je častým klinickým projevem také sfinkterová dysfunkce (neschopnost plně ovládat vylučování moči či stolice a potíže s erekcí/ejakulací). Podobné sfinkterové potíže, většínou v kombinaci s akrální paraparézou dolních končetin, může způsobit komprese nervových kořenů v oblasti bederní páteře v rámci takzvaného *syndromu caudy equiny*, pro který je kromě

poruchy inervace svěřačů typická také sedlovitá porucha senzitivity v oblasti hráze a genitálií. Všechny popsané změny mohou vzniknout náhle (např. při dislokaci obratle) nebo se rozvíjejí postupně (při míšní či kořenové kompresi narůstajícími nádorovými hmotami). V případě postupného rozvoje jsou první symptomy nejčastěji senzitivní, později se přidává motorická či autonomní složka.

5.1.2 Leptomeningeální šíření nemoci

Velmi vzácně může být postižení intraspinalních nervových struktur u pacientů s MM podmíněno leptomeningeálním šířením myelomových buněk, jehož projevem může být např. postižení hlavových nervů.

5.1.3 Komprese nervových vláken mimo oblast páteře

Bolesti, které vyzařují do dolní končetiny, mohou být kromě postižení nervových koře-

nů způsobeny i útlakem či infiltrací nervových struktur mimo oblast páteře. Příkladem může být komprese nervových pletení či sedacího nervu v průběhu pánví extramedulárním myelomem vycházejícím ze stěny pánve. I toto postižení tedy může mít maligní příčinu. Existuje však také spektrum benigních příčin plexopatií či mononeuropatií v této distribuci, např. komprese nervus ischiadicus v místě fyziologické úžiny v oblasti musculus piriformis. Tento typ bolesti nese název syndrom musculus piriformis (59). Možnost extraspinální komprese nervových struktur je vhodné zvažovat v případech zřetelných klinických obtíží s prokazatelným neurologickým deficitem a absencí odpovídajícího korelátu na zobrazovacích metodách páteře.

Pokud z vyšetření a anamnézy zjistí lékař podezření na kompresi nervových struktur, je vhodné doplnění akutního neurologického vyšetření, které objektivizuje postižení a zpřesní jeho topizaci. To umožní lepší zacílení zobrazovací vyšetření (MR či CT), které se také provádí v akutním modu. Pokud je třeba operační dekomprese, tak má být provedena do 24 hodin od vzniku příznaků, protože jediné tak má naději na úspěch a možnost alespoň částečného obnovení funkce poškozených nervových struktur (60). Toto pravidlo je nejurgentnější v případě syndromu cauda equina. Toto zorganizovat vyžaduje enormní úsilí lékaře. Vedle chirurgické dekomprese je vhodná léčba symptomatická: terapie neuropatické bolesti a dalších senzitivních symptomů, pokud jsou pro pacienta obtěžující, fyzioterapie apod.

5.1.4 Polyneuropatie při myelomu

Častou neurologickou manifestací mnohočetného myelomu je také polyneuropatie. Postihuje asi 11–13 % pacientů již v době stanovení diagnózy MM a až 75 % pacientů v jeho dalším průběhu, a to buď v souvislosti s onemocněním jako takovým nebo jako nežádoucí účinek jeho léčby. Polyneuropatie navíc není specifickou komplikací MM a má široké spektrum jiných příčin. Zejména u starších pacientů je proto často multifaktoriální. U pacientů s MM tedy mohou být polyneuropatie velmi různorodé. Obecně je jejich klinická manifestace podobná výše zmíněným klinickým projevům myelopatie či radikulopatie. Mohou tedy být opět senzitivní, motorické a/nebo autonomní, rozvíjejí se však postupně, progredují spíše po-

maleji. Potíže bývají oboustranné a jsou častěji lokalizovány v akrálních částech končetin (nejprve prsty, nártý či plosky DKK s postupným šířením proximálněji v ponožkové či podkolenkové distribuci, později prsty, dlaně a hřbety HKK, tedy postižení v distribuci rukavicové) (61, 62). Postižení je obvykle symetrické, vzácně jde o asymetrické formy vznikající při plazmocytární infiltraci periferních nervů – toto postižení má pak spíše charakter vícečetné mononeuropatie (mononeuropatie multiplex). Častou manifestací je také bolestivá, převážně senzitivní a autonomní neuropatie s dominujícím postižením tzv. tenkých nervových vláken, často spojená s oboustranným výskytem syndromu karpálního tunelu v rámci amyloidní neuropatie, která postihuje asi 30–40 % pacientů s MM. Potenciál vyvolat či dále zhoršit polyneuropatii má i řada léků užívaných v terapii MM, zejména thalidomid a bortezomib. V obou případech jde typicky o bolestivé převážně senzitivní polyneuropatie s výrazným postižením tenkých nervových vláken. Rozvoj či progresse polyneuropatie při jejich užívání vede ke zvážení redukce dávek či záměny preparátu. Naopak méně neurotoxický se jeví lenalidomid či pomalidomid. Většina polyneuropatií asociovaných s mnohočetným myelomem je axonálních a možnosti kauzální léčby postižení periferních nervů jsou u nich omezené. Elektromyografické (EMG) vyšetření odliší malou část pacientů s potenciálně léčitelnými autoimunitně podmíněnými demyelinizačními typy polyneuropatií (např. anti-MAG). Vedle EMG a průkazu autoprotolátů může odlišení těchto potenciálně ovlivnitelných demyelinizačních typů polyneuropatií napomoci také MR či ultrazvukové vyšetření nervových plexů a periferních nervů. Zejména k průkazu amyloidózy je možné využít biopsii tuku či periferního nervu. Terapeuticky se kromě léčby základního maligního onemocnění uplatňuje fyzioterapie a léčba neuropatické bolesti a dalších pozitivních senzitivních symptomů pomocí antiepileptik či antidepresiv, případně opioidů.

5.1.5 POEMS syndrom

Vzácným onemocněním, manifestujícím se vedle polyneuropatie také organomegalii, endokrinopatií, monoklonální gamapatií a kožními projevy (skin changes), je tzv. POEMS syndrom. Je obvykle asociován s osteosklerotickým myelomem. Polyneuropatie zde bývá

iniciálním a obvykle dominujícím klinickým projevem. Iniciálně je obvykle senzitivní, následně se přidává složka motorická vedoucí k rozvoji paréz a to často distálních i proximálních. Elektrofyzilogicky jde o smíšené axonálně-demyelinizační postižení, v mozkomíšním moku bývá výrazně elevovaná celková bílkovina. Biopsie periferního nervu prokazuje zánětlivé infiltráty v epi- i endoneuriu a smíšené axonálně-demyelinizační změny. Polyneuropatie je obvykle progredující. Výjimečně může být u pacientů s MM poškozen i mozek (63, 64).

5.2 Hyperviskozita

Vysoké hodnoty celkové bílkoviny způsobují hyperviskozitu, která ovlivňuje tok krve důležitými orgány. Viditelná je na očním pozadí, a se proto při hodnotách celkové bílkoviny nad 100 g/l doporučuje provést vyšetření očního pozadí a pokud jsou známky hyperviskozity, tak provedení plazmaferézy (65, 66). Postižení očního pozadí se vyskytuje u pacientů s hyperviskózním syndromem. U pacientů dochází ke zhoršení zrakové ostrosti. Na fundu obou očí nacházíme dilataci sítnicových arterií a vén, ve všech kvadrantech jsou přítomny kaňkovité či plaménkovité hemoragie. Při závažných formách onemocnění může být v dolní části sítnice přítomno serózní odchlípení sítnice či edém terče zrakového nervu. V makule se objevuje edém.

Při vyšetření optickou koherenční tomografií je patrna intraretinální tekutina, v zevních vrstvách sítnice jsou přítomny hyperreflektivní body. U pokročilejších stadií se v makule objevuje ablace neuroretiny.

Při vyšetření fluorescenční angiografií je zřejmá dilatace a tortuozita cév, typickým nálezem je absence prosakování v makule.

V rámci diferenciální diagnostiky je potřeba odlišit kmenovou žilní okluzi sítnicové vény či diabetickou retinopatii (65, 66).

5.3 Kryoglobulinemie

Vlastnosti kryoglobulinu mívají nejčastěji molekuly monoklonálního imunoglobulinu typu IgM, proto podrobně rozeberáme kapitolu kryoglobulinemie v textu o Waldenströmově makroglobulinemii. Ale monoklonální imunoglobuliny typu IgG či IgA mohou mít také charakter charakter kryoglobulinu, byť s nižší frekvencí oproti monoklo-

nálnímu IgM. To znamená, že při poklesu pod určitou teplotu dochází k jeho gelifikaci nebo precipitaci, a tím k poruše průtoku v cévách. Kryoglobulinemie může mít různé projevy tak, jak je popisují citované publikace. Tedy nejen klasické trofické defekty prochlazených aker, tedy prstů HK či DK. Někdy vaskulitida způsobená kryoglobulinemií způsobuje trofické defekty. Velmi atypické jsou změny ušních boltců, které mohou na první pohled vypadat jako zánětlivé změny se zduřením boltce. Jindy kryoglobulinemií vytvořené imunokomplexy poškozuji ledviny.

Pokud se jednou kryoglobulin prokáže, pak je nutno na vyšetření vždy transportovat vzorky krve ve vodní lázni 37 st. teplé, obvykle v termosce (67–71). Podrobněji

se kryoglobulinemii věnujeme v článku o Waldenströmově makroglobulinemii. Zde jen připomeneme základní fakta o kryoglobulinemii tabulkou č. 2.1.

5.4 Imunodeficit

U pacientů s MM dochází k potlačení tvorby funkčních gamaglobulinů. Pokud má pacient například myelom typu IgA, tak bude mít monoklonální IgA a tím i celkový IgA zvýšený, ale IgG a IgM bude mít snížené pod fyziologickou hranici a stejně bude mít snížen i polyklonální IgA. Pokud bude mít pacient MM tvořící jen volné lehké řetězce, tak uvidíme snížené imunoglobuliny IgA, IgG a IgM. Takže laboratorně budeme mít před sebou obraz imunodeficitu. A se snížením aktivity

B-buněčné odpovědi jde ruku v ruce i snížení T-buněčné odpovědi.

Proto u pacientů se symptomatickým MM jsou častější infekce, než bylo u pacienta zvykem před propuknutím nemoci, a proto často herpes zoster ohlašuje další progresi nemoci, s níž je spojen i další pokles aktivity T-buněčné imunity (72–74).

5.5 Mnohočetným myelomem indukovaná systémová zánětlivá reakce se zvýšenou či vysokou hodnotou CRP

Některé formy MM jsou spojeny se systémovou zánětlivou reakcí, které se u lymfomů říká B-symptomy. Tedy subfebrilie a později febrilie, noční pocení, patologická únava.

Tabulka 2.1

Kryoglobulinemie	Typ I	Typ II Smíšená kryoglobulinemie (mixed cryoglobulinemia – MC)	Typ III Smíšená kryoglobulinemie (mixed cryoglobulinemia – MC)
Třídy imunoglobulinu, které tvoří kryoglobulin	IgM (nejčastější) IgG (IgG2, IgG3) IgA (výjimečně) FLC (výjimečně) Obvyklé koncentrace 5–20 g/l	M-IgM vázající IgG M-IgG vázající IgG M-IgA vázající IgG (vzácně) Obvyklá koncentrace 1–5 g/l	IgM vázající IgG IgM vázající IgG+IgA IgG vázající IgA a FLC Obvyklá koncentrace do 1 g/l
Klonalita	Monoklonální Ig	Jeden, či více monoklonálních imunoglobulinů vázajících se na polyklonální imunoglobuliny, monoklonální Ig má tedy vlastnost autoprotilátky	Polyklonální imunoglobuliny, případně oligoklonální imunoglobuliny vázající se na další polyklonálních imunoglobuliny (mikroheterogenita)
Smíšená kryoglobulinemie	Typ I netvoří smíšenou kryoglobulinemii	Typ II tvoří smíšenou kryoglobulinemii	Typ III tvoří smíšenou kryoglobulinemii
Frekvence výskytu (zde záleží výběru pacientů do souboru)	25–30 %	25 %	50 %
Nemoci, které mohou být provázené kryoglobulinemií	MGUS, doutnající MM, morbus Waldenström, makroglobulinemie MM Jiné lymfoproliferativní nemoci	Autoimunita: Sjögrenův syndrom, SLE, RA LPD: B-cell lymfom NHL Solidní tumory Cold-agglutinin disease Infekce: Chronická HCV jiné: (HIV, HBV) Esenciální MC (neznámá příčina)	Autoimunita: SLE, RA biliární cirhóza solidní tumory infekce: HBV, HIV, Epstein-Barr cytomegalovirus endokarditis, spirochetózy fungální infekce parazitózy Esenciální MC (neznámá příčina)
Klinické projevy	Kožní manifestace: Purpura, akrocyanóza, kožní nekróza, kožní ulcerace, livedo reticularis, gangréna, akrocyanóza, Raynaudův syndrom Mimokožní manifestace: Periferní neuropatie, poškození ledvin, kloubní postižení, systémová vaskulitida	Kožní manifestace: Meltzerova triáda: purpura, artralgie, slabost a další, jako v předchozím sloupci, akrocyanóza, kožní nekróza, kožní ulcerace, livedo reticularis Postižení vnitřních orgánů: ledvin: membranoproliferativní glomerulonefritida; neuropatie, výjimečně závažné manifestace typu intestinální ischemie, alveolární hemoragie, postižení CNS a myokardu či jater	<i>Kožní postižení</i> <i>Periferní neuropatie</i> <i>Poškození ledvin</i> <i>Poškození kloubů</i>
Biologické markery	RF-IgM/IgG Type I: + FLC	Protilátky (Auto Antibody -Ab) (ANA, ENA, AMA) Hypokomplementemie (↓ C3, ↓ C4, ↓ CH50) RF-IgM/IgG Typ II: ++ Typ III: ++ FLC: κ: ++; λ: +	

MGUS – monoklonální gamapatie nejistého významu; MM – mnohočetný myelom; SLE – systémový lupus erythematosus; RA – revmatická artritida; LPD – lymfoproliferativní poruchy; NHL – non-Hodgkin lymphoma; HCV – hepatitis C virus; HIV – human immunodeficiency virus; HBV – hepatitis B virus; MC – mixed cryoglobulinemia; CNS – centrální nervový systém; RF – revmatoidní faktor; ANA – antinukleární antibodies; ENA – extractable nuclear antigens; AMA – anti-mitochondriální antibodies; FLC – free light chain

A s progresí nemoci se tato zánětlivá reakce může zesilovat, při dosažení remise opět klesá, aby se při relapsu znovu objevila. Tento příznak u MM není tak častý jako třeba u Hodgkinovy nemoci, ale existuje. Popsali jsme i pacienta, u něhož systémová zánětlivá reakce provázená anémií chronických chorob byla jediným příznakem myelomu, protože tento pacient neměl postižení skeletu. U pacientů s těmito příznaky je možné diagnózu stanovit při postupu dle doporučení pro diagnózu horečky nejasného původu, FUO (75–77).

5.6 Koagulopatie, tromboembolické a hemoragické komplikace

MM má vliv na koagulaci, jak je v četných publikacích popsáno. U pacientů dříve neléčených se přítomnost MM projeví častěji trombofilními stavy než hemoragickými. V našem souboru jsou pacienti, u nichž se na mnohočetný myelom přišlo v rámci pátrání po opakovaných plicních emboliích, nebo po stanovení diagnózy plicní hypertenze velmi pravděpodobně následkem sukcesivní plicní embolizace. Pokud se u pacientů s tromboembolií nejasného původu provede vyšetřování příčin, může být občas zastižen mezi jinými příčinami i dříve nepoznaný mnohočetný myelom (79–82).

Proto na specializované koagulační ambulanci se u pacientů s anamnézou trombózy nebo embolie plicní provádí vyšetření elektroforézy s imunofixací s cílem odhalit případný monoklonální imunoglobulin a FLC, který může být právě tou získanou trombofilní predispozicí. A tak koagulační specialisté již odhalili mnoho pacientů s mnohočetným myelomem, u nichž porucha hemostázy byla první a dominující poruchou.

Současně, kromě této trombofilní predispozice, pacienti s monoklonální gamapatií či MM mohou krvácet, nebo se může jednat i o získanou formu von Willebrandovy choroby (léčí se podáváním IVIG 2 dny po sobě před operací).

Proto v případech plánovaných operačních výkonů u pacientů se známou diagnózou MM je určité vhodné došetřit kromě základní koagulace i primární hemostázu, minimálně tedy: PFA 100 a agregaci trombocytů (po kolagenu, ristocetinu, ADP a epinfrinu) a hladinu FVIII a vWF:Ac. Pro vyhodnocení těchto

výsledků je již třeba odborníka – specialistu na koagulaci.

5.7 Kožní projevy

Kožní projevy monoklonálních gamapatií jsou vzácné. Popsány jsou v kapitole o monoklonálních gamapatiích klinického významu (83–86). Naprosto stejné kožní problémy mohou provázet mnohočetný myelom. A někdy mnohočetný myelom v pokročilém stadiu vytváří i extramedulární ložiska v kůži, obvykle různé velké lividní noduly.

5.8 Ovlivnění laboratorních metod monoklonálním imunoglobulinem

Monoklonální imunoglobulin výjimečně způsobuje falešné zvýšení některých laboratorních parametrů, proto nález abnormální laboratorní hodnoty, pro níž není vysvětlení, by měl být důvodem k zamyšlení, zda nemůže jít o interferenci M-Ig s laboratorní metodou (87).

5.9 Extramedulární myelom

Proliferace myelomových buněk zpočátku vyžaduje mikroprostředí kostní dřeně, a proto probíhá pouze v krvetvorné kostní dřeni. Později, s další dediferenciací, a tím pádem i zvýšením agresivity, tyto buňky mohou přestat být závislé na mikroprostředí kostní dřeně a začnou se šířit i mimo ni a tvořit extramedulárně ložiska vedle kostí, nebo zcela izolovaně od kosti začnou infiltrovat měkké tkáně, jak popsal Pour a Bladé, ale i další (88, 89, 90).

Jak v úvodu uvedeno, v době stanovení diagnózy již bývají přítomna extramedulární ložiska, ale jen v malém procentu a v průběhu nemoci se jejich četnost zvyšuje. Při pohledu na problém extramedulárních ložisek mnohočetného myelomu můžeme konstatovat, že jejich četnost přibývá, a to z důvodu prodlužování délky života s mnohočetným myelomem a také díky lepším diagnostickým podmínkám. To způsobuje hlad po informacích o řešení těchto komplikací, a z toho důvodu vydala v roce 2021 evropská expertní skupina (European Myeloma Network) podrobný přehled věnovaný diagnostice a léčbě této komplikace (91).

V roce 2022 vychází rozsáhlá analýza CMG sepsaná Martinem Štorkem identifikující pacienty s vysokým rizikem vzniku sekundárního extramedulárního ložiska myelomu (90).

A na závěr části o příznacích MM vkládáme tabulku 2.2, níž jsou vyjmenovány problémy, z nichž i každý samostatně je indikací k provedení skríninku přítomnosti MM.

Příznaky MM z kategorie CRAB ale i další, které mohou tuto chorobu ohlašovat, tedy signalizovat transformaci z MGUS do symptomatického MM, a které mohou později signalizovat relaps nemoci.

6 Stanovení diagnózy

Vývoj monoklonální gamapatie typu MGUS do symptomatického MM je kontinuální proces, stejně jako lidské stárnutí. My lidé si však pro kontinuální biologické proměny stanovujeme kritéria, dle nichž jednotlivé fáze pojmenováváme (92, 93, 94). A tak i pro monoklonální gamapatie jsou stanovena kritéria, viz tabulka 2.3. V podstatě se rozlišují tři kategorie, termíny pro jejich pojmenování se však v průběhu času mění:

- v kostní dřeni není prokazatelná klonální plazmocelulární proliferace $\geq 10\%$, ale je přítomen M-Ig a nedochází k poškození pacienta, a tedy není nutná léčba,
- v kostní dřeni již je prokazatelná klonální plazmocelulární proliferace $\geq 10\%$ a je přítomen M-Ig, ale nedochází k poškození pacienta, a tedy není nutná léčba,
- v kostní dřeni je již prokazatelná klonální plazmocelulární proliferace $\geq 10\%$, je přítomen M-Ig a dochází k poškození pacienta, a tedy je nutná léčba!

Níže prezentovaná kritéria pro tato stadia používají označení:

- Monoklonální gamapatie nejistého významu – MGUS,
- doutnající mnohočetný myelom,
- mnohočetný myelom.

Před několika lety se používalo označení MGUS, asymptomatický MM a symptomatický MM. Je to hraní se slovíčky, s terminologií, které se objevuje v průběhu času publikací, podobně jako ve městech se v průběhu času mění jména ulic a někdy se mění i jména měst, viz publikace Rajkumara nazvaná Every year a new standard? (95).

Z tohoto vývoje je vidět, že i do budoucna se budou objevovat pro jednotlivé biologické formy vývoje monoklonální gamapatie nové

Tabulka 2.2 Příznaky MM z kategorie CRAB, ale i další, které mohou tuto chorobu ohlašovat, tedy signalizovat transformaci z MGUS do symptomatického MM, a které mohou později signalizovat relaps nemoci

Situační, kdy musí lékař v rámci diferenciální diagnostiky pomyslet i na MM a provést vyšetření, která MM potvrdí či nepotvrdí	
Příznak	Okolnosti, které zvyšují pravděpodobnost přítomnosti MM
C Hyperkalcemie, Ca nutno vyšetřit u pacienta s nevolností, zvracením, slabostí, žízní, dehydratací	Parathormon je v normě či spíše přiměřeně snížený, vitamin D je v mezích normy, není známá jiná malignita, které by to mohla vyvolat, není sarkoidóza, či jiné granulomatózní onemocnění, není medikace zvyšující kalcium, thiazidy, předávkování vitamínem D.
R Renální insuficience, náhodný nález zvýšeného kreatininu, případně uremický syndrom	Není zřejmá prerenální příčina, známá porucha ledvin či postrenální příčina poruchy funkce ledvin.
A Anémie	Vitamin B12, folát a vyšetření železa, tedy Fe, jeho vazebné kapacity a ferritinu jsou v normě, v anamnéze nejsou ztráty krve, nejsou známky hemolýzy (zvýšený bilirubin, volný Hb v séru), není zcela zřetelné jiné vysvětlení typu známého poškození ledvin, či známá jiná příčina anémie chronických chorob.
B Kostní postižení Vždy vznést podezření na maligní příčinu bolestí, pokud v anamnéze zjistíme postupně se zvyšující intenzitu bolestí, nebo vyzařování bolesti do Haedových zón, nebo bolest bez traumatu v místě, kde dříve nebyla	Na zobrazovacích vyšetřeních jsou zřetelná osteolytická ložiska (rentgenový snímek nebo CT či MR zobrazení), případně radioizotopové vyšetření prokazuje zvýšenou akumulaci radiofarmaka (FDG-PET/CT nebo FDG-PET/ MR) ložiskově ve skeletu. (Scintigrafii skeletu při podezření na MM nelze indikovat, může být falešně negativní), nejedná se o zlomeninu po známém úrazu, je přítomna patologická fraktura v kterékoliv lokalizaci, je difúzní osteoporóza a není odpovídajícími vyšetřeními vyloučen myelom.
M-Ig	Je přítomný, jak uvedeno v kritériích, pouze u malé části se jedná o nesekreční MM, případně o myelom typu IgD, kdy je stanovení M-IgD obtížné. Asi u 20 % jsou tvořeny pouze klonální volné lehké řetězce ale ne kompletní molekula monoklonálního imunoglobulinu.
Další možné projevy MM, které nejsou uvedeny v kategorii CRAB, spadající do kategorie monoklonální gamapatie klinického významu	Neurologické problémy způsobené kompresí nervových struktur s vyzařováním bolestí do odpovídajících Haedových zón či senzitivní neuropatie či nově vzniklé motorické poruchy, systémová zánětlivá reakce čili B symptomy, časté infekce vlivem B i T buněčného imunodeficitu, trombembolické komplikace či poruchy hemostázy, kryoglobulinem způsobené problémy.

a nové termíny, biologická podstata se však měnit nebude.

Ale ač se uvedená kritéria zdají být velmi striktní, tak stejně je na umění a zkušenosti ošetřujícího hematologa, aby poznal, kdy již je nutno začít léčbu a kdy je ještě možno posečkat a nezatěžovat pacienta předčasnou léčbou. Tomu se říká „umění léčit“ a chce to praxi a umění vnímat pacienty a jejich nemoci.

6.1 Počet klonálních plazmocytů v kostní dřeni

Morfologická kritéria jsou založena na stanovení počtu plazmocytů v kostní dřeni, ale taková kritéria nedefinují metodu vyšetření kostní dřene, zda stačí cytologické vyšetření aspirátu kostní dřene či zda je nutné histologické hodnocení válečku kostní dřene získaného trepanobiopsií a případně i histologické hodnocení koagula kostní dřene získané při trepanobiopsii lopaty kosti pánevní, případně aspirací ze sterna. Výjimečně je nutné požádat ortopeda o cílený odběr z podezřelého ložiska. A v poslední době je vítaným pomocníkem

flowcytometrie, i když její výsledky nejsou zatím obsaženy v kritériích!

Počet plazmocytů vždy závisí na typu odběru, při cytologickém hodnocení aspirátu kostní dřene je nalezeno vždy méně plazmocytů než při hodnocení trepanobiopsického válečku či hodnocení koagula aspirované kostní dřene. A tak je i na hematologovi, jakou metodu zvolí. Když očekává masivní infiltraci kostní dřene, stačí pro diagnostiku sternální punkce.

Pokud se očekává střední infiltraci kostní dřene a chceme jednoznačně prokázat její infiltraci, tak upřednostní metodou trepanobiopsie. V případě IgM gamapatie vždy upřednostňujeme trepanobiopsii před aspirační cytologií, která u IgM gamapatií je pro jejich diagnostiku málo přínosná (96–98).

6.2 Průkaz kostních ložisek

A podobně je to s průkazem kostních ložisek. Klasické rentgenové snímky jsou méně senzitivní a menší osteolytická ložiska nemusí být na rentgenových snímcích vidět. Velmi špatně se osteolytická ložiska identifikují

na rentgenových snímcích lopatek, sterna a v páni.

Celotělové MR či CT zobrazení umí odhalit ložiska, která na klasických rentgenových snímcích nejsou vidět. Proto se dnes pro vstupní vyšetření preferuje low-dose celotělové CT skeletu. Kostní struktury jsou dosti kontrastní, proto zde stačí low-dose pro jejich rozpoznání, zatímco pro rozlišení měkkých struktur low-dose CT není dostačující. A nejcitlivěji odhalí kostní ložiska pozitronová tomografie, tedy FDG-PET/CT nebo FDG-PET/MR zobrazení. Tato vyšetření excelentně zobrazí i extramedulární ložiska, která na rentgenových snímcích či na low-dose CT nejsou zřetelná (99). Prostě uvedená kritéria definují, co označit jako poškození organismu, ale vždy závisí na senzitivitě metody, kterou použijeme, zda je odhalíme či neodhalíme. A opět záleží na klinickém citu ošetřujícího hematologa, aby pojal správné podezření a ve správný čas indikoval senzitivnější vyšetření (99). Z uvedeným vyšetřením se nejvíce cení FDG-PET/

CT vyšetření. Při low dose CT vyšetření jsou dobře zřetelné hydroxyapatitové struktury skeletu a míra akumulace FDG v ložiscích informuje o aktivitě nemoci. A tak někdy vidíme, že zatímco laboratorně je nemoc v remisi, tak některá ložiska nabývají na aktivitě a zřejmě v nich dochází k nesekrečnímu relapsu. FDG-PET/CT vyšetření vyhodnotí, zda se podařil záměr kurativní radioterapie a ložisko vyhaslo, nebo zda je stále aktivní a je třeba ještě navýšit dávku záření. Prostě FDG-PET/CT dnes přináší informace o chování jednotlivých ložisek myelomu v těle, někdy po léčbě některá ložiska ztrácí aktivitu, zatímco jiná zesilují akumulaci. Tedy jsem svědky divergentní léčebné odpovědi, což před zavedením FDG-PET/CT do klinické praxe byly nepředstavitelné věci.

Lze říci, že zobrazení pomocí FDG-PET/CT, ale i případně FDG-PET/MR přineslo převrat do sledování aktivity mnohočetného myelomu.

6.3 Kvantita monoklonálního imunoglobulinu a volných lehkých řetězců

Na aktivitu nemoci v průběhu léčby usuzujeme dle vývoje kvantity M-Ig, ale i dle kvantity celkových imunoglobulinů. Výsledek kvantity celkových (polyklonálních i monoklonálních) imunoglobulinů máme někdy v den odběru, tedy v den ambulantní kontroly a vzestup celkového IgG nám může napovědět, že se bude zvyšovat i koncentrace M-IgG. Vyhodnocení koncentrace monoklonálního imunoglobulinu obvykle trvá více dní.

A stejně tak vždy stanovujeme i volné lehké řetězce, protože při progresi nemoci může dojít k dediferenciaci klonálních plazmocytů a ty buď produkují stále stejné kvantum kompletní molekuly monoklonálního imunoglobulinu, nebo se jeho produkce dokonce snižuje, ale dojde k nárůstu absolutní hodnoty poměru FLC neboli dojde ke zvýšení koncentrace pro chorobu typického typu volného lehkého řetězce lambda nebo kappa. Anglická literatura pro něj používá termín *involved free light chain*.

Těto změně se říká *light chain escape*, starším termínem též *Bence Jones escape*. V době, kdy ještě neexistovalo stanovení FLC v séru, se na jejich tvorbu usuzovalo pouze z koncentra-

ce monoklonálního imunoglobulinu v moči, kterým často byly volné lehké řetězce neboli Bence-Jonesova bílkovina. A pro situaci, kdy koncentrace M-Ig v séru zůstávala stejná, ale v moči se zvýšil odpad monoklonálního imunoglobulinu/24 hodin, byl použit termín *Bence Jones escape* (99–102).

6.4 Další sledované parametry

Při kontrolách sledujeme i další parametry, vývoj kreatininu, kalcemie a také CRP. U pacientů, u nichž zánětlivá reakce s vysokým CRP provázela aktivitu choroby, tato zánětlivá reakce při účinné léčbě poklesne, ale při relapsu u nich dojde opět k vzestupu CRP, ale obvykle nedojde ke vzestupu prokalcitoninu. Rozlišit, zda systémová zánětlivá reakce je způsobena infekcí či MM, je prostě někdy problémem. Laboratorní vyšetření se stanovením monoklonálního imunoglobulinu, stanovením celkových imunoglobulinů (monoklonálních i polyklonálních imunoglobulinů typu IgG, IgM, IgA) a volných lehkých řetězců v séru a odpadu M-Ig močí za 24 hodin jsou standardně sledované parametry, které jsou uvedeny v kritériích, uvedených v tabulce 2.3.

A v posledních letech je k dispozici FDG-PET/CT či FDG-PET/MR vyšetření. Tato vyšetření excelentně informují o aktivitě nemoci. Někdy vidíme smíšenou odpověď, v některých částech těla je pokles akumulace FDG v myelomových ložiscích, zatímco v jiných je vzestup akumulace FDG, a to vše v době, kdy se biochemicky nemoc zdá být stabilní. Zobrazení s pomocí aplikací FDG tedy přineslo další poznání o ložiscích s různou aktivitou nemoci.

7 Léčba mnohočetného myelomu (MM)

Léčba MM je vždy multimodální. Dominantní roli zde hraje medikamentózní léčba protimyelomovými léky. Sem patří glukokortikoidy, klasická cytostatika a nové léky ze skupiny biologické léčby, které cílí na některé, pro maligní plazmocytomy velmi důležité signální cesty a od roku 2015 i monoklonální protilátky zaměřené proti antigenům myelomových buněk. Své místo v léčbě ale má dlouhodobě radioterapie, dále pak operační léčba patologických fraktur, podpůrná léčba (bisfosfonáty, léčba defektu imunity) a léčba bolesti.

Mayo Clinic v USA používá členění mnohočetného myelomu dle cytogenetických nálezů (tabulka 2.4) a toto členění má vliv i na terapii dle léčebných doporučení Mayo Clinic (www.msmart.org). Zatím však není toto doporučení akceptováno v doporučení evropské expertní skupiny (European Myeloma Net).

7.1 Medikamentózní léčba MM

7.1.1 Léčba mnohočetného myelomu má charakter léčby chronického onemocnění

Dostupné léčebné postupy mají potenciál u většiny pacientů dosáhnout remise nemoci, ne ji však zcela eradikovat. Pouze u části nemocných se dosáhne dlouholetého bezpříznakového přežití (více než 10 let). Proto, podobně jako u dalších nemocí, u nichž současná medicína umí pouze navodit remisi, ne je zcela eradikovat, je zahájení léčby indikováno až v případě, kdy nemoc svou přítomností svému nositeli zřetelně ubližuje neboli má symptomy. Pacienti s asymptomatickou formou se pouze sledují a léčba se u nich zahajuje až při zřetelných symptomech nemoci. Typ léčby se odvíjí od věku a celkového stavu nemocného. Pro pacienty mladší 65–70 let patří do léčebného schématu stále již přes 20 let vysokodávkovaná chemoterapie s podporou autologní transplantace krvetvorných buněk. Alogenní transplantace se nestala standardním postupem, je na ni pohlíženo stále jako na experimentální léčbu, které by měla probíhat pouze v rámci klinických studií.

Léčba MM má dnes charakter léčby chronické nemoci. Cílem je dosáhnout vymizení klinických známek aktivity nemoci, takzvané remise. Poté je možno léčbu přerušit, anebo podat léčbu udržovací. Pacienti chodí na kontroly v intervalech 1–2 měsíce s cílem včas zjistit případný relaps nemoci a obnovit léčbu, obvykle jinými léky, než byly použity v předchozí linii léčby.

7.1.2 Léků pro mnohočetný myelom rychle přibývá

Počet léků pro mnohočetný myelom poměrně rychle přibývá, a tak názory na to, co považovat za optimální léčbu se neustále vyvíjejí a upravují dle výsledků posledních klinických studií a také dle toho, co je plátce zdravotní péče ochotný uhradit.

Tabulka 2.3 International Myeloma Working Group diagnostická kritéria pro MM a další plazmocytní choroby publikovaná v roce 2014 (87, a 88)

Porucha či choroba	Definice
Non-IgM MUGS	Musí být splněna všechna tři kritéria: <ul style="list-style-type: none"> ■ monoklonální imunoglobulin/S (non-IgM typ) < 30 g/l ■ počet klonální plazmatických buněk je v kostní dřeni < 10 %* ■ absence poškození typu hyperkalcemie, renální insuficience, anémie, kostních ložisek (CRAB), která by mohla vzniknout vlivem plazmotelulární proliferace
Doutnající MM (Smoldering MM)	<ul style="list-style-type: none"> ■ Musí být naplněna obě kritéria: ■ monoklonální imunoglobulin/S (IgG nebo IgA) ≥ 30 g/l, nebo v moči je přítomný monoklonální imunoglobulin ≥ 500 mg/24 h a/nebo počet klonálních plazmocytnů v kostní dřeni je v rozmezí 10–60 % ■ absence projevů definujících myelom a absence depozit amyloidu
Mnohočetný myelom (Multiple myeloma)	Obě kritéria je nutno splnit <ul style="list-style-type: none"> ■ počet klonální plazmocytnů v kostní dřeni ≥ 10 % nebo z biopsie je prokázán kostní nebo extramedulární plazmocytnom ■ musí být přítomen jeden či více projevů definujících myelom Průkaz poškození orgánů, které mohla způsobit přítomná plazmotelulární proliferace, speciálně: a) hyperkalcemie: kalcium/S > 0,25 mmol/l nad horní fyziologickou hranici, tedy > 2,75 nmol/l b) renální insuficience s kreatininovou clearancí < 40 ml/minutu nebo sérový kreatinin > 177 nmol/l (> 2 mg/dl) c) anémie: koncentrace hemoglobinu snižená > 20 g/l pod dolní limit nebo hodnota hemoglobinu < 100 g/l d) kostní ložiska: jedno nebo více osteolytických ložisek na rentgenových snímcích skeletu, nebo při CT zobrazení, případně FDG-PET/CT zobrazení Anebo je alespoň jedna z následujících známek časného myelomu: a) počet plazmocytnů v kostní dřeni ≥ 60 % b) poměr volných lehkých řetězců (involved : uninvolved FLC) ≥ 100, přičemž koncentrace (involved free light chain) musí být ≥ 100 mg/l c) > 1 fokální ložisko na MR zobrazení ale nejméně o velikosti 5 mm
MGUS typu IgM (IgM Monoclonal gammopathy of undetermined significance (IgM MGUS))	Musí být splněna všechna tři kritéria: <ul style="list-style-type: none"> ■ monoklonální imunoglobulin typu IgM (M-IgM) < 30 g/l ■ lymfoplazmocytní infiltrace kostní dřene je < 10 % dle Mayo Clinic anebo není přítomna lymfoplazmocytní infiltrace kostní dřene bez početního kritéria ■ není anémie, nejsou B-symptomy (systémová zánětlivá reakce, není hyperviskozita, lymfadenopatie, nebo hepatosplenomegalie, která by mohla být způsobena lymfoproliferativním onemocněním)
MGUS z lehkých řetězců (MGUS-FLC) (Light chain MGUS)	Musí být splněna tato kritéria: <ul style="list-style-type: none"> ■ abnormální poměr FLC (< 0,26 nebo > 1,65) ■ zvýšená hladina klonálního lehkého řetězce (involved light chain), tedy zvýšená hodnota kappa FLC u pacientů s FLC poměrem > 1,65 anebo zvýšená koncentrace lambda FLC u pacientů s poměrem FLC < 0,26 ■ není prokazatelný těžký řetězec monoklonálního imunoglobulinu při provedení imunofixační elektroforézy ■ není přítomno žádná orgánové poškození, které by bylo možné přisoudit plazmocytní proliferaci a volným lehkým řetězcům ■ počet klonálních plazmocytnů v kostní dřeni < 10 % ■ monoklonální imunoglobulin v moči < 500 mg/24 h
Solitární plazmocytnom	Musí být splněna všechna 4 kritéria: <ul style="list-style-type: none"> ■ bioticky prokázáno solitární ložisko v kosti či v měkkých tkáních, v němž jsou prokazatelně přítomny klonální plazmatické buňky ■ normální nález v kostní dřeni bez přítomnosti klonálních plazmatických buněk ■ normální nález při rentgenovém vyšetření celého skeletu doplněného o MR anebo CT zobrazení páteře a pánve (vyjma solitárního ložiska plazmocytnom) ■ absence orgánového poškození, jako je hyperkalcemie, renální insuficience, anémie či jiná kostní ložiska (CRAB), které by mohlo být přisouzeno lymfoplazmocytní či plazmocytní proliferaci
Solitární plazmocytnom s minimálním postižením kostní dřene	Musí být naplněna všechna 4 kritéria: <ul style="list-style-type: none"> ■ bioticky prokázáno solitární ložisko v kosti nebo v měkkých tkáních s průkazem přítomnosti klonálních plazmatických buněk ■ počet klonálních plazmocytnů v kostní dřeni je < 10 % ■ normální nález při rentgenovém vyšetření celého skeletu doplněného o MR anebo CT zobrazení páteře a pánve (vyjma primárního solitárního ložiska) ■ absence orgánového poškození, jako je hyperkalcemie, renální insuficience, anémie či jiná kostní ložiska (CRAB), které by mohlo být přisouzeno lymfoplazmocytní či plazmocytní proliferaci
Plazmotelulární leukemie	Do roku 2021 platila definice vyžadující průkaz plazmocytnů v periferní krvi v počtu > 20 %, V roce 2021 byla ustanovena nová kritéria plazmotelulární leukemie. Pro stanovení diagnózy plazmotelulární leukemie je dostačujících 5 % a více plazmocytnů v periferní krvi

Intenzita léčby se vždy musí přizpůsobit toleranci pacienta a jeho komorbiditám, u pacientů v dobrém klinickém stavu podáváme obvykle trojkombinace léků s odlišným mechanismem účinnosti, pacientům s nižší tolerancí zátěže pak jen dvojkombinace. S příchodem daratumumabu se začaly testovat čtyřkombinace, obsahující daratumumab, další dva protimyelomové léky a glukokortikoid, obvykle dexametazon.

Tento text je zaměřen dominantně na diagnostiku této nemoci, a tak zájemce o podrobné informace, jaké léky jsou považovány za optimální v roce 2022, odkazujeme na citované publikace. Léky dostupné v roce 2022 shrnuje tabulka 2.5. Součástí jsou vždy glukokortikoidy, které mají potenciál ničit myelomové buňky podobně jako u jiných maligních lymfoproliferativních chorob (103).

Uměním specialisty na léčbu MM je tyto léky vyskládat do kombinací tak, aby dosáhl co nejdelšího potlačení nemoci s co nejmenšími nežádoucími účinky a aby se nedostal konfliktu se zástupci plátce zdravotní péče (revizními lékaři). Proto musí pečlivě sledovat měnící se předpisy SÚKL a informace pojištěnoven o úhradách léčiv, které se mění někdy i vícekrát v průběhu roku, a tak se mě-

Tabulka 2.4 mSMART klasifikace mnohočetného myelomu dle cytogenetických změn, obsažená v guidelines Mayo Clinic pro léčbu (www.msmart.org)

Genetické abnormality spojené s vysokým rizikem	Genetické abnormality spojené se standardním rizikem
<ul style="list-style-type: none"> t(4;14) t(14;16) t(14;20) p53 mutace zisk 1q RIS stage 3 High plasma cell S-phase GEP: high risk signature 	Další cytogenetické abnormality Trizomie t(11;14) t(6;14)
Double Hit Myeloma: jakékoliv 2 z uvedených abnormalit Triple Hit Myeloma: 3 nebo více genetických abnormalit	

ní léčebné kombinace používané pro léčbu mnohočetného myelomu. Pohled na to, co je považováno za optimální léčbu první, druhé či třetí linie se velmi rychle mění v závislosti na úhradě od pojišťovny, aktuálních doporučeních odborných společností (94) a výsledků klinických studií, jak odrážejí recentní české publikace na toto téma (104–109).

V roce 2022 používáme pro iniciační léčbu stále kombinace, jejichž fixní součástí je bortezomib a dexametazon. A k těmto dvěma lékům přidáváme buď lenalidomid nebo cyklofosamid a při renálním selhání doxorubicin. Monoklonální protilátky antiCD38 pro iniciační léčbu zatím nejsou hrazeny.

V případě recidivy nemoci již máme dostupné kombinace obsahující daratumumab nebo kombinace založené na karfilzomibu, nebo můžeme použít jiný léky ze skupiny IMiDs v monoterapii či kombinaci. Snahou je použít v další linii léčby ty léky, které pacient neměl v předchozí linii.

7.1.3 Přínos monoklonálních protilátek pro léčbu myelomu

Monoklonální protilátky se do léčebné praxe u lymfomů dostaly v letech 1997 a 1998 a až do roku 2015 se čekalo na první léčebně použitelnou protilátku pro pacienty s mnohočetným myelomem. V roce 2022 jsou k dispozici dvě léčebně používané monoklonální protilátky daratumumab a elotuzumab. Nejvíce je využíván daratumumab (Darzalex), což je

lidská IgGκ monoklonální protilátka, cílcí na antigen CD38, který hojně exprimují myelomové buňky, ale exprimují jej i četné další buňky hemopoetické linie. Daratumumab ničí myelomové buňky vícero mechanismy: indukci apoptózy, indukci fagocytózy po navázání protilátky a indukci buněčné cytotoxicity, jak popisují velmi četné publikace v domácí odborné literatuře (110–118). Daratumumab je velmi účinný lék, proto vznikla spousta klinických studií, v nichž je vyhodnocováno přidání tohoto léku k dříve používaným léčebným kombinacím. Počet studií se stává pomalu nepřehledným, a proto bylo v roce 2020–2022 publikováno několik metaanalýz hodnotících přínos daratumumabu.

Všechny citované metaanalýzy dospěly závěru, že skupiny pacientů, kteří byli léčeni režimem s daratumumabem, měly signifikantně vyšší počet celkových léčebných odpovědí, vyšší počet kompletních remisí a delší bezpříznakové přežití. Daratumumab zlepšil účinnost léčby jak u pacientů se standardním cytogenetickým rizikem, tak i u pacientů zařazených do skupiny s vysokým cytogenetickým rizikem.

Míru přínosu daratumumabu pro pacienty s MM již dříve léčené i pro pacienty dříve neléčené ilustruje obr. 2.10 a 2.11.

A na tomto místě ještě chceme zdůraznit, že daratumumab má značný přínos pro klinické jednotky, u nichž je počet klonálních plazmocytů nevelký, takže nález v kostní dřeni

ještě nenaplní diagnózu MM, ale monoklonální imunoglobulin či volné lehké řetězce těmito buňkami produkované poškozují organismus. To je četnými studiemi prokázáno u AL amyloidózy, ale v posledních letech se objevily publikace o přínosu léčby daratumumabem pro další jednotky ze skupiny chorob nazvané *monoclonal gammopathy of clinical significance*.

V životě však nic není zadarmo, a tak prevalence neutropenií a pneumonií byla vyšší ve skupinách léčených daratumumabem (119–123). A ještě jednoho důsledku léčby antiCD38 protilátkou si musí být lékaři vědomi, při hledání vhodné transfuze je třeba postupů, které eliminují vliv cirkulujícího daratumumabu v krvi pacientů, který při běžných metodách interferuje se stanovením krevní skupiny. A pokud je nějaký lék účinný, tak jeho největší přínos se projeví při jeho podání v rámci léčby první linie. A tak jsou snahy i u nás dostat v dohledné době daratumumab do hrazených schémat pro léčbu MM první linie, zřejmě v kombinaci s revlimidem a dexametazonem.

Protože daratumumab je nyní u nás dostupný a představuje léčivo, které zásadním způsobem zlepšilo nejen léčbu mnohočetného myelomu, ale i dalších chorob, tak mu věnujeme samostatný text.

A kam jde vývoj? V klinických studiích se ověřují antiCD38 protilátky s navázaným toxinem (124, 125), z nich nejvíce známý je belantamab, dále pak bispecifické protilátky a CAR-T buňky. Bispecifické protilátky a CAR-T buňky zřejmě výrazně ovlivní v dalších letech standardní léčbu MM.

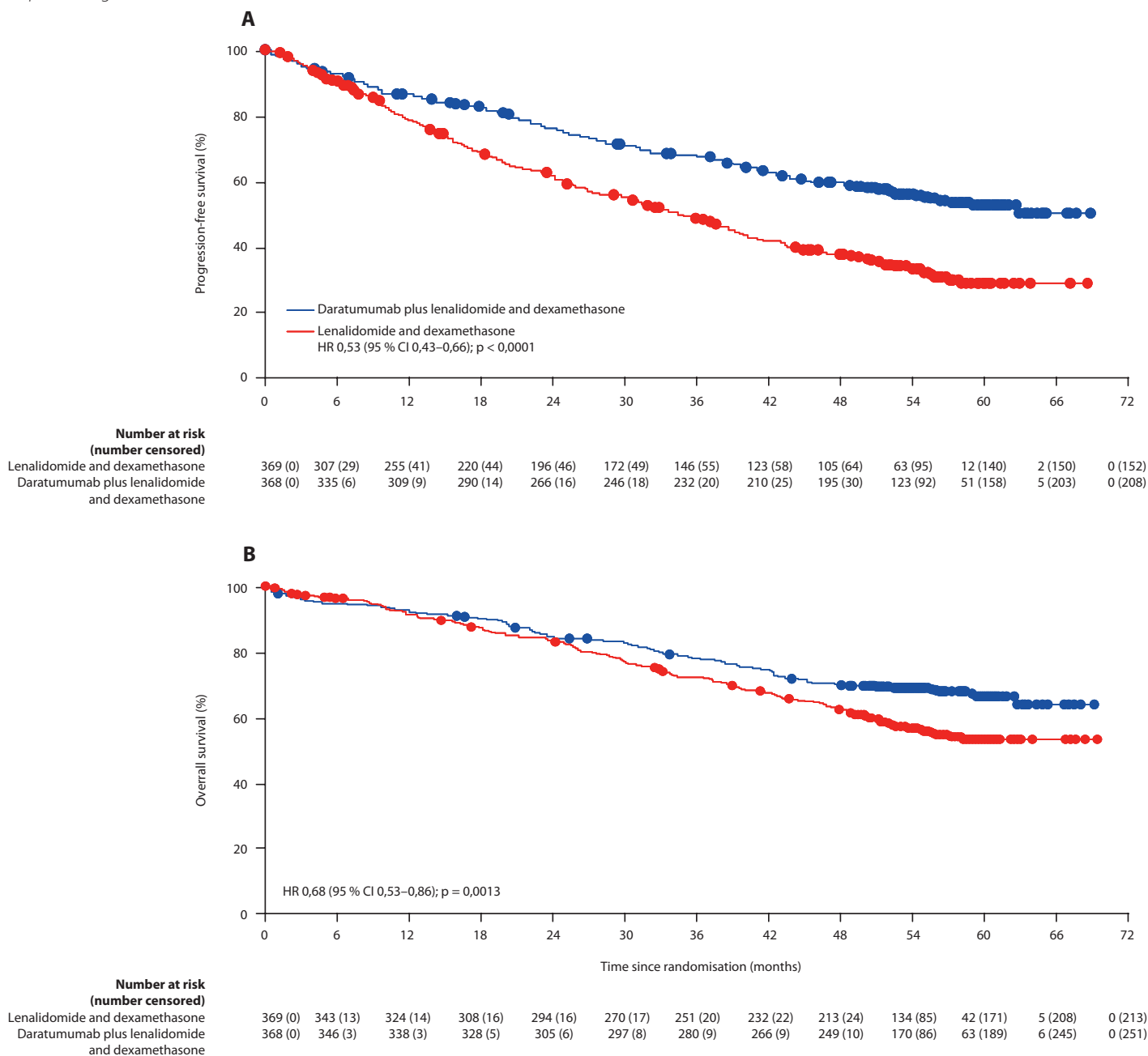
7.2 Indikace vysokodávkované chemoterapie v roce 2022

Vysokodávkovaná chemoterapie s následující transplantací kmenových krvetvorných buněk se provádí u pacientů s mnohočetným myelomem od devadesátých let minulého století, takže již 30 let. Mezitím se do praxe dostalo hodně nových léků, a proto se opakovaně řeší otázka, jaká je pozice vysokodáv-

Tabulka 2.5 Léky používané pro léčbu MM

Glukokortikoidy	Cytostatika	Inhibitory proteazomu	IMiDs	Protilátky	Jiné	Zatím jen ve studiích
Dexametazon Prednison Metylprednisolon	Cyklofosamid Bendamustin Melfalan Etoposid BCNU Melflufen	Bortezomib Karfilzomib Ixazomib	Thalidomid Lenalidomid Pomalidomid	Daratumumab Elotuzumab Belantamab Mafodotin Isatuximab	Panobinostat Venetoclax Selinexor	Bispecifické protilátky CAR-T buňky

Obr. 2.10 MAIA trial: Délka bezpříznakového přežití (PFS) a celkového přežití (OS) u pacientů s nově diagnostikovaným myelomem, léčených s nebo bez daratumumabu (Facon T, Kumar SK, et al. *Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma (MAIA): overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial*. *Lancet Oncol.* 2021, [Internet], October 13, 2021. Available from: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00466-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00466-6))



kované chemoterapie v době přibývajících nových léků, zda ji nenahradí používání nových účinných léků.

Poslední shrnující odpověď na tuto otázku zveřejnila organizace European Bone Marrow Transplantation na jaře 2022. V této zprávě je konstatováno, že vysokodávkovaná chemoterapie je stále doporučovaná a přínosnou součástí léčby první linie u všech pacientů, kteří ji jsou schopni podstoupit. Vysokodávkovaná chemoterapie představuje pro organismus vyšší zátěž než běžná léčba, a proto jsou pro ni vybíráni pacienti jen do určitého věku, dříve

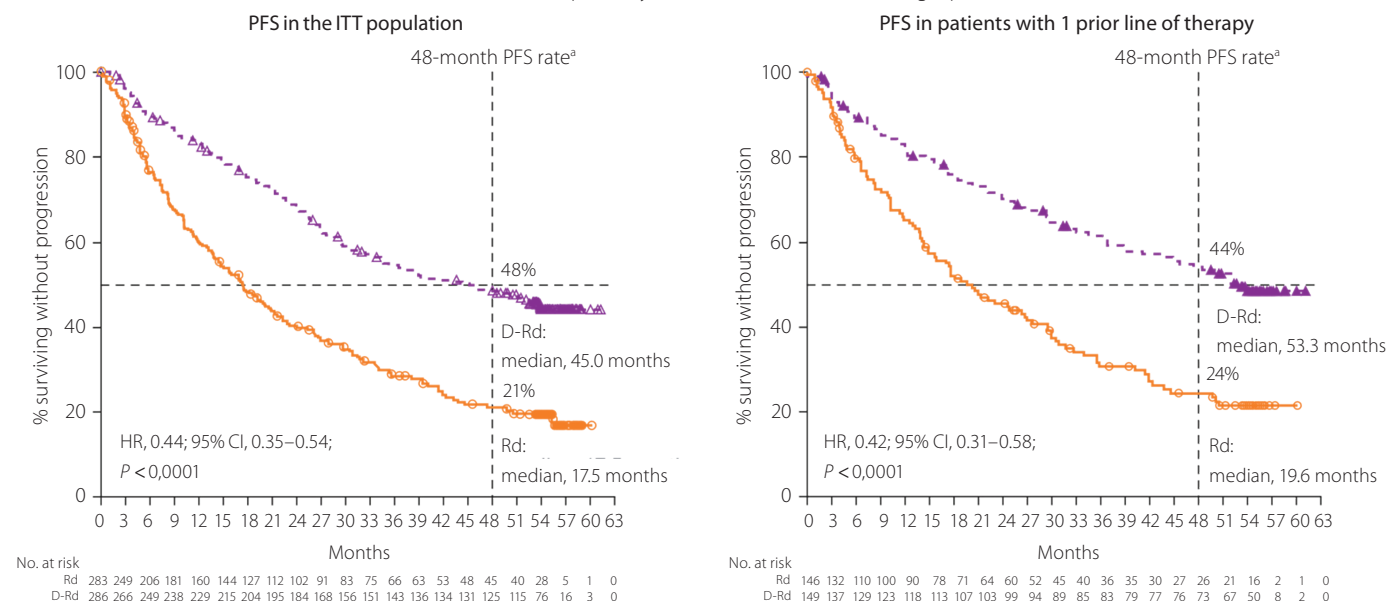
to bylo do 65 let, nyní se hranice posunula na 70 let. A pochopitelně další podmínkou je nepřítomnost dalšího závažného onemocnění.

Nejvýraznějším přínosem je vysokodávkovaná chemoterapie pro ty pacienty, kteří dosáhnou dobré léčebné odpovědi po léčbě, která předchází transplantaci (iniciální léčba). Ale i někteří pacienti, kteří na iniciální léčbu nereagují, mohou mít prospěch z vysokodávkované chemoterapie následované autologní transplantací. Při vlastním provedení vysokodávkované léčby se nedoporučuje používat celotělové ozáření (total body irradiation – TBI),

protože to jen zvyšuje toxicitu. Přidáním bortezomibu nebo lenalidomidu k předtransplantačnímu režimu se zlepšuje účinek léčby. Dvojitá neboli tandemová transplantace byla vždy považována za účinnější než jedna, ale přínos této druhé transplantace byl prokázán pouze u pacientů s nepříznivými prognostickými faktory, kteří nedosáhli kompletní remise (complete remission – CR) nebo velmi dobré parciální remise (very good partial remission – VGPR) po provedení první transplantace.

Imunomodulační léky a bortezomib, podávané po první vysokodávkované chemote-

Obr. 2.11 POLLUX trial: Délka bezpříznakového přežití (PFS) u relapsu MM léčeného s nebo bez daratumumabu (Dimopoulos MA, Oriol A, et al. Daratumumab Plus Lenalidomide and Dexamethasone Versus Lenalidomide and Dexamethasone Alone in Patients With Previously Treated Multiple Myeloma: Overall Survival Results From the Phase 3 POLLUX Trial. Presented at the 3rd European Myeloma Network (EMN) Meeting; April 6-9, 2022; Virtual)



rapii jako takzvaná konsolidace a udržovací léčba představují pro tyto pacienty s nepříznivým prognostickými faktory vhodnou alternativu.

U většiny pacientů však po provedení transplantace dochází k relapsu nemoci a pro tyto nemocné je přínosem provedení následné (salvage) vysokodávkové chemoterapie s podporou autologní transplantace krvinek. Tuto další transplantaci lze sice nabídnout každému pacientovi s relabující nemocí, ale přínosem je pouze u pacientů, kteří měli po předchozí vysokodávkované chemoterapii alespoň interval bez léčby v délce 18–24 měsíců.

Relaps do 12 měsíců od první transplantace je negativním prognostickým signálem a mimo jiné signalizuje nedostatečnou senzitivitu nemoci na alkylační cytostatika.

Alogenní transplantace má sice kurativní potenciál, ale je spojená s nepřehlédnutelnou mortalitou související s touto léčbou. Klinické studie testující alogenní přístup u mnohočetného myelomu měly nejednoznačné výsledky.

CAR T-cell terapie je další alternativou pro pacienty s refrakterní nemocí.

Idecabtagene vicleucel (ABECMATM) je první buněčnou terapií schválenou FDA pro dospělé s relabujícím či refrakterním MM, kteří již měli čtyři či více linií předchozí léčby. Evropská agentura EMA doporučila další testování u pacientů 3 třemi a více předchozími

liniemi léčby. Zda léčba pomocí CAR-T cell nahradí vysokodávkovanou chemoterapii s autologní transplantací se testuje v randomizovaných klinických studiích fáze III (126).

7.3 Radioterapie

Radioterapie je nedílnou součástí komplexní léčby myelomu. Je indikována při známkách osteolýzy – zvláště v oblasti nosného skeletu. Při tomto postižení se léčebná strategie má stanovit multidisciplinární komisí, zvl. chirurgické řešení. Při nemožnosti chirurgické léčby je zvažována radioterapie, nebo jako doplnění chirurgického zákroku. Dále je indikována v případech příznaků z komprese nervů nebo CNS struktur s velmi dobrým analgetickým a rekalifikacním efektem, zlepšením neurologických potíží a kvality života. Myelom patří mezi radiosenzitivní nemoci. Vzhledem k častému zařazení autologní transplantace kostní dřeně do léčebné strategie je nutné úzce spolupracovat při volbě dávky a velikosti ozařovaného objemu s ošetřujícím hematologem.

Plánovací cílový objem (PTV), dávka, frakcionace a technika radioterapie závisí na velikosti a lokalizaci ložiska (ložisek) a také na celkovém stavu pacienta.

Možná frakcionační schémata

20–25 × 2,0 Gy (tzv. kurativní radioterapie), 10–12 × 3,0 Gy, event. jiné modifikace s ekviva-

lentní dávkou záření. Delší frakcionační schémata (10 × 3,0 Gy, 15 × 2,5 Gy, 20 × 2,0 Gy) mají lepší výsledky ve zlepšení funkčních a motorických potíží oproti krátkým režimům. V případě, že u pacientů s kratším očekávaným přežitím je cílem pouze úleva od potíží, je možné zvolit kratší schémata 5 × 4,0 Gy, příp. 1 × 8,0 Gy, případně 10–15 × 2,0 Gy u větších objemů nebo reiradiace. Pro pacienty s požadovanou dlouhodobou kontrolou se volí dávka alespoň 30 Gy v 10–15 frakcích.

Tumory rozměrem nad 5 cm

Pro tumory o velikosti do 5 cm lze za dostačující dávku považovat 40–45 Gy, pro plazmocytové tumory o větší velikosti nad 5 cm jsou doporučeny dávky vyšší až 50 Gy (důvodem jsou častější recidivy po radioterapii při větších rozměrech ložiska) (127, 128, 129). V roce 2022 již není problém ozařovat končetinu či páteř, kterou ortopedové zpevnili kovovými výztuhami. Tento kov sice mění průchod záření, ale dobrý radiační fyzik dnes umí radioterapii tak naplánovat, že i s kovovými implantáty je možná a účinná.

7.3 Operační léčba

Hematolog, který ošetřuje pacienty s myelomem, musí mít vždy spolupracující tým dalších odborníků, z nichž na prvním místě jmenujme traumatologa či ortopeda, prostě kostního chirurga, který je schopen provádět

jak osteosyntézu patologických fraktur, tak i přistoupit k preventivní operační stabilizaci postižené dlouhé kosti nebo obratle, pokud dle zobrazovacího vyšetření je zřejmé, že hrozí fraktura.

V případě, že ložisko již narušuje cortikalis, měl by se před zahájením radioterapie konzultovat kostní chirurg, zda není vhodná preventivní osteosyntéza postiženého skeletu. Ložiska mnohočetného myelomu jsou lokalizována obvykle tam, kde je krvetvorná kostní dřeň, a to nebývá distálně od loktů a kolen. Ale jsou výjimky a ložiska mohou být v distálních kostech. Obr. 2.12 ilustruje tato osteolytická ložiska před a obr. 2.13. po preventivní operaci.

Také každou patologickou frakturu obratle musí posoudit výše uvedený specialista. Jak taková patologická fraktura vypadá na klasickém snímku skeletu, zobrazuje obr. 2.14. Každou patologickou frakturu by měl vidět ortoped či kostní chirurg a je na jeho rozhodnutí, zda bude dostačující zevní fixace, nebo zda bude třeba operačního řešení.

Patologická fraktura dlouhé kosti se obvykle léčí metodou vnitřní osteosyntézy, nikoliv aplikací zevního fixátoru, jak je obvyklé u některých typů traumatické fraktury. V případě, že se objeví velké osteolytické ložisko v nosném skeletu – zejména dlouhé kosti dolní končetiny – tibie, femury, popřípadě horní končetiny – humery, kosti předloktí, které výrazně snižují nosnou funkci takto postiženého skeletu, se doporučuje provedení preventivní osteosyntézy ještě před vznikem zlomeniny. Domluva s ortopedy či traumatology na řešení velkých osteolytických ložisek s rizikem fraktury a na řešení patologických fraktur patří do komplexní péče o tyto nemocné. Po zpevnění již vzniklé patologické fraktury anebo po zpevnění ložiska, které je vysoké náchylné na patologickou frakturu, obvykle následuje cílená radioterapie na uvedené ložisko. Radioterapie má potenciál v ložisku zničit myelomové buňky, které jsou na záření dosti citlivé. Po jejich zničení pak mohou teprve převládnout hojivé procesy, které vedou ke kostnímu zhojení osteosynteticky ošetřeného myelomového ložiska. Další možnost představovaly kyfoplastika a verbroplastika poměrně obsírně popsané v české odborné literatuře (129–142).

Obr. 2.12 Osteolytická ložiska v tibii před preventivním zpevněním



Obr. 2.13 Osteolytická ložiska v tibii po preventivním zahřebování



7.4 Podpůrná léčba

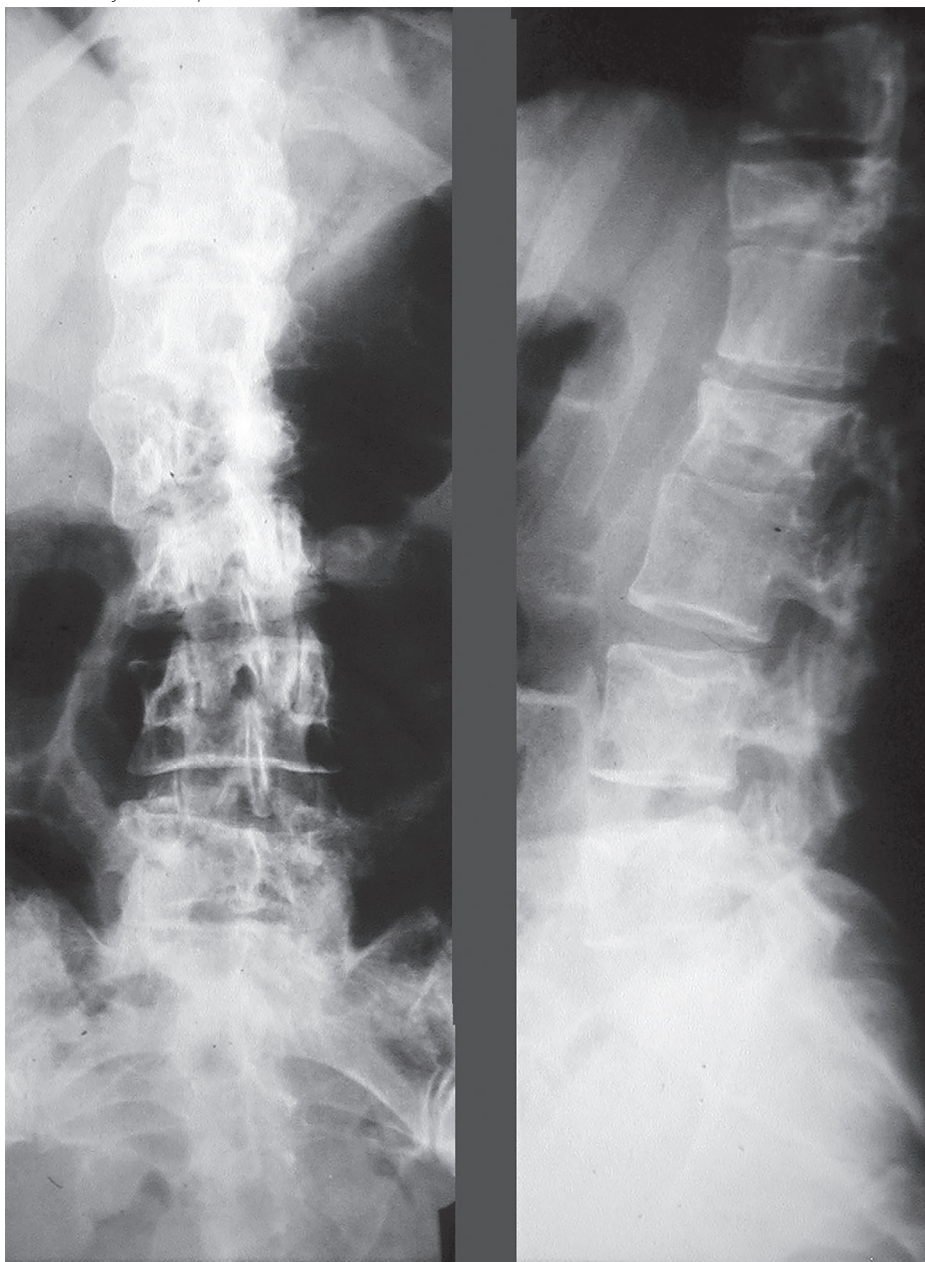
Do kategorie podpůrné léčby patří podávání bisfosfonátů, které zpomalují odbourávání kosti, ale nezastaví je docela.

Bisfosfonáty mají osteoprotektivní efekt. Na rozdíl od minulého století, kdy se věřilo, že prakticky nemají žádné nežádoucí účinky a podávaly se trvale všem pacientům s mnohočetným myelomem, tak v současnosti jsme si vědomi rizik, které představuje možnost vzniku osteonekrózy či atypických fraktur po dlouhodobějším podávání (57, 58). Bisfosfonáty jsou i v roce 2022 stále součástí léčby, ale je nutné u každého pacienta individuálně zvážit přínos a riziko a dle toho se rozhodnout, zda je podat či nepodat. U pacientů, kteří by před podáním bisfosfonátů museli podstoupit extrakci mnoha zubů, čímž by se značně zhoršila kvalita jejich života a jejich nutrice, od podání bisfosfo-

nátů raději ustoupíme (143). Bisfosfonáty nepodáváme déle než 1–2 roky po dosažení kompletní remise nemoci. Opět je na umění hematologa, aby tyto léky podával těm pacientům, u nichž bude převažovat jejich přínos nad nežádoucími účinky (143, 144). Pokud totiž již jednou osteonekróza vznikne, tak trápí nemocného až do konce života. Záleží také na schopnosti pacienta reflektovat všechny komplikace léčby. U jedné naší pacientky jsme zjistili komplikující osteonekrózu, až si stěžovala, že se jí chleba dostává do nosu. Vyšetření na stomatochirurgii odhalilo rozsáhlou osteonekrózu s destrukcí tvrdého patra a vytvoření komunikace mezi ústní a nosní dutinou. Tato pacientka upozornila na problém s osteonekrózou opravdu velmi pozdě.

U značné části pacientů dochází v průběhu nemoci k poškození ledvin a někdy i nut-

Obr. 2.14 Kompresivní fraktura obratle. Ke každé kompresivní fraktuře obratle se musí vyjádřit ortoped či kostní chirurg, který rozhodne, zda je fraktura stabilní a stačí zevní fixace ortézou, nebo zda je fraktura nestabilní a je třeba operační fixace



nosti zařazení do chronického dialyzačního programu. Proto je nefrolog nedílnou součástí týmu, stejně jako lékaři specializovaní na léčbu bolesti, algeziologové, kteří pomáhají zvládat intenzivnější bolesti.

Pacienti s mnohočetným myelomem mají nízké koncentrace polyklonálních funkčních imunoglobulinů, podobně jako pacienti s chronickou lymfatickou leukémií a Waldenströmovou makroglobulinémií. To je příčinou vyššího počtu infekcí ve srovnání se stejně starou populací. Výpadek B buněčné imunity je možno substituovat nitrožilní substitucí imunoglobulinů v dávce 10–20 g 1× za měsíc. Alternativu představují systémy pro

podkožní podání. Ale i T buněčná imunita je u pacientů snížena, zde však obecné profylaktické opatření nemáme, pouze při léčbě, která výrazně zvyšuje riziko komplikujícího herpes zosteru, což je léčba blokátory proteazomu a léčba daratumumabem, podáváme acyklovir v dávce 200–400 mg denně.

Pacienti s MM mívají závažné průběhy chřipky a mívají také závažné pneumokokové infekce. Proto se již léta doporučují očkování proti těmto infekcím. A nyní k nim přibýlo ještě očkování proti infekci koronavirem. Preventivní očkování pacientů s MM je považováno organizací European Myeloma Network za natolik důležitý téma, že v roce 2021 byla tomuto tématu

věnována samostatná publikace. Očkování se taktéž doporučuje u pacientů po léčbě autologní transplantací (145).

Důsledek první vlny koronavirové infekce u našich pacientů zhodnotila prof. Marta Krejčí. Tato první vlna byla k našim pacientům poměrně krutá. Z pacientů, kteří onemocněli, se 50 % dostalo do nemocnice, 50 % z hospitalizovaných se dostalo na ventilátor a z nich ale 50 % umřelo (146). Vakcinace pacientů s mnohočetným myelomem skýtala ochranu před závažným průběhem této nemoci.

7.5 Psychické aspekty chronické nemoci

Maligní onemocnění jednoho člověka postihuje ve svém důsledku celou rodinu. A to je třeba také vnímat a snažit se pomoci nemocným i v této oblasti. Jednou ze zásadních otázek u pacientů je, zda bydlí sami či s rodinou a zda je někdo v rodině, kdo je ochoten sdílet s pacientem všechny informace o nemoci a její léčbě, protože jedině dobře informovaný, vstřícný a ochotný rodinný příslušník zařídí vše potřebné, když se dostaví krize typu septického stavu s narušením vědomí pacienta anebo patologická fraktura s porušenou hybností. K tomu všemu by měl přihlídnout lékař, pokud má dostatek empatie. První práce o vlivu léčby mnohočetného myelomu na kvalitu života přednesl a publikoval Luděk Pour již v roce 2001 a v roce 2002 (147, 148). Svému zájmu o dobrou kvalitu života pacientů zůstal věrný, a tak se v roce 2021 stal spoluautorem celoevropské studie kvality života pacientů s nově diagnostikovaným myelomem nevhodným k transplantační léčbě (149).

Dříve byl v popředí zájmu jen léčebný efekt léků, v posledních letech se tento pohled modifikuje a cílem se stává nejen prodloužení délky života nemocných, ale i optimální kvalita života v průběhu léčby (150, 151). Postupně zjišťujeme, že výsledek léčby nezávisí pouze na míře agresivity nemoci, ale že prognózu pacienta také silně ovlivňují psychické a sociální faktory (152, 153) a že důležitý je také způsob komunikace lékaře s pacientem a jeho rodinou (154, 155). Zahraniční lékařské fakulty zavádějí do svých kurikulů trénink schopnosti empatie, protože bylo prokázáno, že empatie lékaře potencuje účinek podané léčby (156).

Před lety vyšla v USA guidelines pro hematology a onkology s doporučením, jak rozpoznávat psychické problémy indukované léčbou maligní nemoci, což je podmínkou, aby mohli pacienta pak předat specialistům na léčbu duševních poruch. A podobné doporučení vyšlo nyní i v ČR (157, 158). Všechny tyto postupy se snaží snížit stres, psychickou nepohodu a depresi, které samy o sobě zvyšují počet komplikací při léčbě myelomu (159).

Za důležité považujeme nejen biologické vlastnosti nemoci, ale také způsob zpracování nemoci pacientem a případně jeho blízkou osobou, čemuž se věnují naše dvě knižní publikace první s názvem: **Maligní onemocnění, psychika a stres: příběhy pacientů s komentářem psychologa**, která pochopitelným způsobem charakterizuje choroby takzvané „malé psychiatrie“, tedy časté problémy pacientů (160). A ze zkušeností ambulantního lékaře vyšla i druhá kniha, která popisuje specifický problém, který také u našich nemocných občas pozorujeme, s názvem: **Dysthymie – lidé s temnou duší a jejich blízcí** (161).

8 Prognóza pacientů s mnohočetným myelomem

Informace o přežití odvisí od zdroje typu a věku hodnocených souborů. Data z randomizovaných klinických studií, v nichž byla použita moderní léčba, ukazují, že medián přežití je kolem 6 let. U pacientů starších nad 75 let je medián celkového přežití kratší asi jen 5 let (162). Pacienti, kteří jsou schopni podstoupit vysokodávkovanou chemoterapii s autologní transplantací, dosahují 4letého přežití více než v 80 % (163). Medián celkového přežití těchto pacientů je kolem 8 let (164). Existuje také skupina nemocných žijících déle než 10 let od stanovení diagnózy, jejich počet se postupně zvyšuje z původních 10 na 20 % (94).

9 Solitární plazmocytom, kód MKN-10: C-902

Plazmatické neoplazie mohou vytvářet více klinicky rozdílných forem. Mnohočetný myelom (MM) infiltruje jednak difúzně kostní dřeň a jednak tvoří ložiska klonálních plazmocytů, které pak podmiňují vznik osteolytických ložisek. Solitární Plazmocytom (SP) je tvořen jednou masou klonálních plazmatických buněk, a to bez přítomnosti klonál-

ních plazmocytů v kostní dřeni, nebo jen s minimálním počtem těchto buněk v kostní dřeni a bez jiných symptomů než způsobuje solitární ložisko.

9.1 Kostní a mimokostní solitární plazmocytom

SP může tvořit primárně extramedulární extraoseální ložisko, plazmocytomu (Extra Medullary Plasmocytoma – EMP) a infiltrovat měkké tkáně. Druhou alternativou SP je pak tvorba jednoho izolovaného ložiska v kostní dřeni (Solitary Bone Plasmocytoma – SBP). SP se vyskytuje podstatně vzácněji než MM, kumulativní incidence se uvádí 0,15/100 000 (165). Liebross popsal 1354 pacientů s plazmocelulárními neoplazmi, kteří byli léčeni a sledováni v MD Anderson Cancer Center v letech 1963 až 1996. Šlo o následující diagnózy:

- MM 1272 pacientů (94 %),
- solitární kostní plazmocytom (SBP) 60 (4%) pacientů,
- extramedulární plazmocytom (EMP) 22 (2%) pacientů (166).

Ve švédské studii byla prokázána podobná distribuce, celková incidence SP byla 0,191/100 000 mužů a 0,090/100 000 žen (167). SBP tvořilo 70 % všech případů, SBP byly dominantně lokalizovány v kostech, které obsahují červenou kostní dřeň (167).

EMP může postihovat kterýkoliv orgán či tkáň, ale nejčastější lokalizací je oblast hlavy a krku, neboli oblasti spadající to kompetence ORL (sinusy naso- a oropharynx), dále pak trávicí trakt a plíce (166–176).

9.2 Rizikové faktory transformace do mnohočetného myelomu

Pacienti s SBP, hlavně ti s minimální plazmocytózou kostní dřene, mají vyšší riziko pozdějšího rozvoje MM. Přibližně u 50% pacientů se SBP a u 30% pacientů s EMP se rozvine MM v průběhu 10 let od stanovení diagnózy SP (166–176).

Proto je nutno u všech pacientů s podezřením na SP provést nejlépe nejenom aspiraci kostní dřene, ale raději trepanobiopsii s vyhodnocením míry infiltrace kostní dřene klonálními plazmatickými buňkami a jejich morfologie. Vzhledem k tomu, že jde o prognosticky důležitou informaci, je vhodné provést jak imunohistochemické vyšetření válečku

kostní dřene, tak i vyhodnocení počtu těchto buněk i metodou flowcytometrie. Pokud je přítomna infiltrace klonálními plazmocyty i když nedosahuje 10% hranice, která definuje mnohočetný myelom, je vhodné později, pokud se objeví nové klinické potíže, toto vyšetření zopakovat s cílem včas odhalit transformaci do MM.

Dalším obligátním vyšetřením je vyšetření skeletu dostatečně senzitivní metodou (CT, MRI nebo FDG-PET/CT či FDG-PET/MR), které může včas odhalit další ložiska. Pokud FDG-PET/CT a FDG-PET/MR není k dispozici, tak se doporučuje celotělové CT zobrazení k vyloučení dalších ložisek. Toto vyšetření může odhalit další ložiska, která na klasických snímcích skeletu nemusí být vidět. Prognostickým přínosem je vyšetření M-Ig a vyšetření volných lehkých řetězců (FLC). V době stanovení dg si ce tyto hodnoty nemají zásadní prognostický význam. Perzistence M-Ig po ukončení radio-terapie na ložisko plazmocytomu signalizuje vyšší riziko progresu do MM. Prognostické faktory uvádí tabulka 2.6.

Progrese do MM je častější u pacientů SBP ve srovnání s pacienty s EMP. Pokud je v době diagnózy přítomna minimální infiltrace kostní dřene aberantními plazmatickými buňkami, a pokud jsou další hypermetabolická ložiska na při vyšetření FDG-PET/CT a anormální poměr FLC, jsou to nepříznivé rizikové faktory zvyšující riziko časného rozvoje MM, stejně jako perzistence M-Ig po ukončení léčby. Proto je vhodné u těchto pacientů po léčbě vyšetřovat přítomnost M-Ig a FLC.

9.3 Léčba solitárního plazmocytomu

Preferovanou léčbou pro SP je frakcionovaná radioterapie v dávce 40–50 Gy rozdělená do 4 týdnů. Ozáření probíhá denně v dávce 1,8–2,0 Gy na 1 frakci (176). Ozařovací pole by mělo pokrývat celou maligní tkáň s bezpečnostním lemem do zdravé tkáně alespoň 2 cm. Tento bezpečnostní lem je nutný pro riziko nepoznané infiltrace do zdravých tkání, což by přispělo k recidivě. V případě postižení obratle se ozařuje také jeden obratel nad a pod obratlem s ložiskem solitárního plazmocytomu. Úspěšnost radioterapie závisí nejen na dávce záření, ale také na velikosti ozařovaného SP (176).

Tsang uvádí 100% lokální kontrolu dosaženou radioterapií u SP do průměru 5 cm ve srovnání s pouze 38% úspěšné léčbě SBP při průměru > 5 cm. Zda ložiska SBP nad 5 cm průměru vyžadují vyšší dávku radiace nebo kombinovanou léčbu zatím nebylo ujasněno v rámci klinických studií (177).

Proto u pacientů se SP výrazně přesahujícími průměr 5 cm je na zvážení kombinace systémové léčby a radioterapie (178, 179). V případech patologických fraktur, neurologických komplikací anebo ložisek způsobujících nestabilitu kostí, je na zvážení operační léčba. V případě velkých ložisek je také možné operační řešení a dozáření reziduí po operaci. V roce 2022 stále nejsou dostatečná data o adjuvantní léčbě chemoterapií. Adjuvantní chemoterapii ale lze zvážit u pacientů s perzistující nemocí prokázanou metodou FDG-PET/CT po iniciační radioterapii (177–181).

Na problémy rozlišení MM a solitárního plazmocytomu upozornil v popise případu Hrabovský, který popsal jednotku mezi SP a MM – vícečetný solitární plazmocytom (182). Podobně jako mezi MGUS a MM je kontinuální přechod, tak kontinuální přechod je i mezi SBP a MM (183).

10 Plazmotelulární leukemie, (kód MKN-10: C901)

10.1 Mění se kritéria plazmotelulární leukemie

Plazmotelulární leukemie (PCL) je vzácná, obvykle velmi agresivní plazmotelulární neoplazie, která se vyvine u velmi malého počtu pacientů s MM (0,5–4%). Původní dia-

gnostická kritéria obsahovala požadavek 20% patologických buněk v periferní krvi a více než $2 \times 10^9/l$ cirkulujících plazmatických buněk. Takto ji definoval v roce 1974 Robert Kyle (184).

Studie posledních let ukázaly, že pacienti s počtem cirkulujících plazmatických buněk $\geq 5\%$ mají podobně nepříznivou prognózu (185, 186), a proto z Mayo Clinic vyšel návrh na změnu kritérií na počet klonálních plazmocytů $\geq 5\%$ v periferní krvi (186), protože původní 20% IMWG kritéria mohou podhodnotit počet pacientů. Předposlední publikace IMWG na toto téma je z roku 2013 a tato publikace uvádí 20% plazmocytů v periférii (187). Nová kritéria IMWG spatřila světlo světa až v prosinci roku 2021. Tato kritéria IMWG 2021 již akceptují navrhovanou hranici $\geq 5\%$ cirkulujících plazmocytů v periferní krvi (188).

10.2 Primární a sekundární plazmotelulární leukemie

PCL je dále klasifikována na:

- sekundární – vyvine se z dříve diagnostikovaného MM,
- primární, pokud je diagnostikována u pacienta bez dalších známek MM.

Primární PCL se často manifestuje závažnou cytopenií a organomegalií. A někdy může postihovat i CNS a je spojena s nepříznivější prognózou než mají pacienti s MM (189–193).

10.3 Léčba plazmotelulární leukemie

V těchto případech se proto doporučuje intenzivní léčba a zařazení vysokodávkova-

né chemoterapie s autologní transplantací do léčebného plánu. Pro léčbu PLC se používají stejné léky jako pro MM (189, 194), ale je snaha o maximálně intenzivní léčbu od počátku.

Daratumumab se osvědčil i v této indikaci, při použití daratumumabu v kombinaci přesahuje počet léčebných odpovědí 60% (195, 196).

Délka přežití pacientů s PCL je krátká. Před zavedením nových léků byl medián OS jen 4–6 měsíců (197).

Nicméně nové léčebné postupy včetně transplantace kostní dřeně zlepšily přežití jen mírně, po 4 letech přežívá pouze 28% pacientů. Nověji je délka přežití definována cytogenetickými nálezy a kolísá mezi 51 a 19 měsíci (198). Pacienti s PCL mohou mít pro mnohočetný myelom nezvyklé komplikace, jako je srdeční selhání způsobené tvorbou arteriovenózních zkratů (199).

10.4 Počet pacientů s plazmotelulární leukemií v ČR

V roce 2019 byla prezentovaná první studie poskytující informace o epidemiologii PCL v české populaci využívající Národní onkologický registr (NOR) jako základní zdroj populačního hodnocení epidemiologie PCL.

Výsledky: dle dat NOR je v období 2000–2015 každoročně průměrně diagnostikováno šest nových případů PCL a z důvodu PCL dochází ke čtyřem úmrtím ročně. Incidence PCL v České republice je v tomto období 0,57 případu na milion obyvatel. U většiny zaznamenaných případů PCL jde pravděpodobně o primární PCL, protože sekundární PCL, která je relapsem dříve zaznamenaného myelomu, není obvykle v datech NOR kódována jako samostatná diagnóza (200).

Domníváme se, že skutečná incidence plazmotelulární leukemie může být o něco vyšší, protože když si lékař nevzpomene, že dg této jednotky je C901 tak do dokumentace napíše dg C900, protože ta je častější, a tak si ji lépe pamatuje. Proto také se vyšel článek o této nemoci s názvem Plazmotelulární leukemie – zapomenutá nemoc pojednávající o problémech se stanovením této diagnózy (192).

11 Závěr

Maligní plazmotelulární malignity se tedy klasicky dělí na tři jednotky, nejčastější je mno-

Tabulka 2.6 Prognostické faktory spojené se solitárním plazmocytomem dle European Expert Panel (175)

	Rizikové faktory	Délka bezpříznakového přežití (Progression free survival)
V době stanovení diagnózy SP	SBP vs. EMP	Vyšší riziko progresu do MM pro SBP pacienty (progrese 65–84% do 10 let) ve srovnání s EMP pacienty (25–35% do 10 let)
	Flowcytometrický průkaz minimální kostní plazmocytózy	Minimální klonální plazmocytóza je spojena s kratším PFS ve srovnání s její absencí
	Morfologický imunohistochemický průkaz minimální kostní plazmocytózy	Asi 70% pacientů s minimální klonální kostní plazmocytózou progreduje do MM s mediánem intervalu do progresu 26 měsíců
	Poměr FLC v séru	Abnormální FLC poměr je spojen s vyšším rizikem progresu do MM ve srovnání s normálním poměrem o (44 vs. 26% za 5 let a 51 vs. 32% za 10 let)
	Histologické abnormality	Případně morfologické a cytogenetické změny plazmocytů v kostní dřeni mají nepříznivý prognostický význam
Při sledování po léčbě SP	Perzistence M-Ig po léčbě	9% progresu u pacientů s vymizením M-Ig po léčbě SP vs. 71% progresu u pacientů s perzistujícím M-Ig po léčbě SP

hočetný myelom, méně častý pak solitární plazmocytom a plazmocelulární leukemie. Všechny uvedené jednotky mají svá kritéria pro stavení diagnózy, jak je v textu uvedeno. V reálném životě mezi těmito jednotkami nejsou vždy ostré hranice a všechny plazmocelulární malignity tak představují vlastně jedno kontinuum. Z didaktického i léčebného hlediska je však důležité, je začlenit do výše uvedených kategorií a dle nich pak léčit.

V textu jsme popsali klinické příznaky a diagnostická kritéria těchto jednotek, ale i jejich léčbu. Vzácně se vyskytující jednotkou je plazmablastický lymfom. Plazmablastický lymfom představuje velmi agresivní jednotku, poměrně rezistentní na léčbu, která se svým klinickým obrazem řadí mezi agresivní lymfomy, a proto ji textu nepopisujeme.

Všechny výše uvedené jednotky exprimují na svém povrchu antigen CD38, a proto monoklonální protilátka proti antigenu CD38 daratumumab zlepšila u všech těchto jednotek výsledky léčby. Přínosu daratumumabu pro léčbu těchto jednotek je věnován samostatný text.

V textu je spousta místa věnována příznakům mnohočetného myelomu, protože pořád nám většina pacientů přichází s pozdě

rozpoznanou nemocí a s pokročilým poškozením skeletu. V české literatuře je možno najít publikace na téma diferenciální diagnostika bolestí zad. Poslední přehledový článek nazvaný *Diferenciální diagnostika bolestí zad* vyšel v 5. čísle časopisu *Vnitřní lékařství* (201). Tento článek velmi podrobně popisuje systém červených praporků, ale onkologickým příčinám věnuje malý odstavec, ve kterém z našeho pohledu uvádí některé nepravdy, ke kterým se chceme zde vyjádřit.

Není pravda, že myelomové bolesti se počátku zhoršují v noci. Bolesti kostí u mnohočetného myelomu jsou způsobeny oslabením pevnosti kosti. To způsobuje mikrofraktury a deformaci periostu, kde je hodně citlivých zakončení. Proto tyto bolesti u myelomu typicky vznikají při zatížení a teprve později jsou i klidové!

Noční bolesti skeletu jako první příznak se objevují u pacientů s Ewingovým sarkomem a podílí se na nich cytokiny v ložiscích produkované. A naopak noční bolesti provázejí někdy reaktivní artritidy, kdy se napíná kloubní pouzdro, například reaktivní artritida kolene s nočními bolestmi vyzařujícími do okolí.

Autoři uvádějí, že vysoká sedimentace erytrocytů je typická pro myelom, což je pravda, ale ta se již tak často nevyšetřuje, protože

praktičtí lékaři místo ní vyšetřují papírkovou metodou CRP. V textu však není zmíněno vyšetření celkové bílkoviny, kterou lze získat rychle a je to levné vyšetření a vzestup celkové bílkoviny a pokles albuminu vždy signalizuje závažnou chorobu a mimo jiné i myelom. Naopak zmiňovaná zvýšená koncentrace vápníku provází jen 10–20% případů bolestí kostí i myelomu a není tedy pravidlem a tedy ani znakem myelomové bolesti. V uvedeném článku je opomenuta postupná anemizace u myelomové kostní bolesti.

Nejdůležitější je ale anamnesticky zjiitelné postupné zintenzivňování bolesti v průběhu času.

A jak je to u mladých lidí, může u nich být nějaká maligní choroba, která způsobuje kostní bolesti? Je tu několik primárně kostních chorob, které jsou vzácné, ale na něž nutno u mladých lidí s bolestmi kostí nutno myslet: Ewingův sarkom, histiocytóza z Langerhansových buněk a osteosarkom, a tedy i cíleně je vyšetřovat.

Publikace byla vytvořena na podporu těchto aktivit:

MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705).

a MOÚ: MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805).

LITERATURA

- Zahradová L, Očadlíková D, Říhová L. Vakcinace pacientů s mnohočetným myelomem dendritickými buňkami naloženými monoklonálním imunoglobulinem – první výsledky klinické studie fáze II: XV. česko-slovenský hematologický a transfuziologický sjezd, Špindlerův Mlýn, 6.-9.9.2008. Abstrakt Transfúze a hematologie dnes. 2008;14(Suppl. 2):79-80.
- Pour L, Šváchová H, Slaný M, et al. Možnost predikce léčebné odpovědi na autologní transplantaci pomocí stanovení vybraných aktivátorů a inhibitorů angiogeneze. Klin. onkol. 2008;21(Suppl.):270-271.
- Adam Z, Pour L, Krejčí M, et al. Účinnost lenalidomidu u vzácných krevních chorob: u histiocytózy z Langerhansových buněk, multicentrické Castlemanovy choroby, POEMS syndromu, Erdheimovy-Chesterovy choroby a angiomatózy. Popis případů a přehled literatury. Vnitř. lék. 2012;58(11):856-866.
- Adam Z, Pour L, Krejčí M, et al. Pomalidomid v léčbě mnohočetného myelomu – vlastní zkušenosti a přehled literatury. Vnitř. lék. 2016;62(12):962-968.
- Maisnar V, Tichý M. Klasifikace monoklonálních gamapatií. Monoklonální imunoglobuliny – výskyt, význam a možnosti jejich průkazu. Praha: Nucleus HK; 2012, p. 27-38.
- Pika T, Lochman P, Flodr P. Klinické aspekty „pravé“ nesekretorické formy mnohočetného myelomu. Transfúze a hematologie dnes. 2013;19(1):27-32.
- Castillo J, Jurczyszyn A, Brozova L. IgM myeloma: A multicenter retrospective study of 134 patients. American journal of hematology. 2017;92(8):746-751.
- Maisnar V, Hájek R, Ščudla V, et al. IgD mnohočetný myelom – retrospektivní analýza léčebných výsledků 4 center

- České republiky za posledních 7 let. Klinická biochemie a metabolismus. 2007;15(36/2):70-73.
- Pola V, Tichý M. Myelom s paraproteinémií IgD Vnitř. lék. 1975;21(3):269-273.
- Matěja F, Tichý M, Novotný J, et al. Plasmocellular leukemia with IgD paraproteinemia. Vnitř. lék. 1990;36(1):81-87.
- Lawless S, Sbianchi G, Morris C, et al. IgD Subtype But Not IgM or Non-Secretory Is a Prognostic Marker for Poor Survival Following Autologous Hematopoietic Cell Transplantation in Multiple Myeloma. Results From the EBMT CALM (Collaboration to Collect Autologous Transplant Outcomes in Lymphomas and Myeloma) Study. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2021;21(10):686-693. doi: 10.1016/j.clml.2021.05.012.
- Krejčí D, Svobodová I, Zapletalová M, et al. Epidemiology of multiple myeloma in the Czech Republic Klinická onkologie. 2017;30(Suppl. 2):35-42.
- Jurczyszyn A, Davila J, Kortüm KM, et al. Multiple myeloma in patients up to 30 years of age: a multicenter retrospective study of 52 cases Leukemia & lymphoma. 2019;60(2):471-476.
- Kolarcyková E. Patřím bohužel mezi ty, kteří onemocněli: autentické vyprávění pacientky. Onkologická péče. 2006;10(1):22-24.
- Hájek R. Alfou i omegou je včasný záchyt. Praha: Medical tribune; 2007;3(8):A5.
- Vorlíček J. Počáteční příznaky maligních chorob jsou často přehlíženy a jejich diagnóza je stanovována opožděně. Vnitř. lék. 2006;52(Suppl. 2):5-8.
- Straub J, Adam Z, Kessler P, et al. Včasné záchyt mnohočetného myelomu – Projekt CRAB. Praha: Practicus. 2017;16(9):8-9.

- Straub J, Adam Z, Gregora E, et al. Mnohočetný myelom – projekt časné diagnostiky CRAB. Praha: Zdravotnické noviny. 2007;56:4-5.
- Straub J. Záchyt mnohočetného myelomu může zvýšit obyčejná sedimentace. Praha: Medical tribune. 2019;15(7):A4.
- Straub J. Projekt CRAB, aneb časnou diagnostikou k lepší kvalitě života Praktický lékař. 2008;88(1):59-61.
- Adam Z, Straub J, Pour L, et al. Časnou diagnózou mnohočetného myelomu k lepší kvalitě života nemocných. Česká geriatrická revue. 2007;5(4):180-201.
- Prchliková A, Pavlíček P, Dvořáková H, et al. Mnohočetný myelom – nezapomínejme dávno známé. Int med. 2014;16(2):78-79.
- Ach-Hübner O. Kazuistika: Jak (ne)přehlédnout mnohočetný myelom. Praha: Practicus. 2008;7(3):27-28.
- Vachek J, Motáň V, Zakiyanov O, et al. Jak nepřehlédnout mnohočetný myelom? Svět praktické medicíny. 2020;2020(1):52-56.
- Janíková-Obořilová A. Případ bolavých zad: mnohočetný myelom. Hematologické kazuistiky nejen pro hematology, aneb jak nepřehlédnout leukemii v každodenní praxi. Praha: Maxdorf; 2020, p. 75-80.
- Šolcová L, Maisnar V, Tichý M. Pozdní diagnostika mnohočetného myelomu – kazuistiky Klinická biochemie a metabolismus. 2010;18/BCB 39(2):88-89.
- Česká Myelomová skupina: Nejčastější projevy nemoci a vyšetření vedoucí k rozpoznání a ke stanovení rozsahu nemoci Transfúze a hematologie dnes. 2018;24(Suppl. 1 – Diagnostika a léčba mnohočetného myelomu):25-29.

28. Řehák S, Maisnar V, Málek V. Pozdní diagnostika páteřního postižení u myelomu. *Neurol praxi*. 2005;6(3):171-174.
29. Mašek R. Solitární myelom hrudní páteře s částečnou krystalickou přeměnou paraproteinu v nádorové tkáni. *Acta radiologica et cancerologica Bohemoslovenica*. 1954;8(4):250-258.
30. Merta M. Komplikace mnohočetného myelomu. Hyperkalcémie a hyperviskózní syndrom. *Mnohočetný myelom a další monoklonální gamapatie*. Praha: Galén; 2005, p. 107-108, p. 80-7262-330-3.
31. Adam Z, Starý K, Zajíčková K, et al. Zvýšená hladina kalcia může být prvním příznakem mnohočetného myelomu, ale může mít i jiné příčiny. *Transfúze a hematologie dnes*. 2018;24 (4):238-252.
32. Adam Z, Starý K, Kubinyi J, et al. Hyperkalcémie, příznaky, diferenciální diagnostika a léčba aneb důležitost vyšetřování kalcia. *Vnitřní lékařství*. 2016;62(5):370-383.
33. Adam Z, Pour L, Krejčí M, et al. Poškození ledvin při mnohočetném myelomu a dalších monoklonálních gamapatiích. *Vnitřní lékařství*. 2008;54(9):847-861.
34. Hutchison C, Colin A, Xiong F, et al. Léčba onemocnění ledvin souvisejících s paraproteinem. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension (České vyd.)* 2018;12(1):16-22.
35. Merta M, Špička I, Ryšavá R, et al. Klinické problémy při postižení ledvin u myelomu a dalších paraproteinémiích. *Sborník lékařský (1910)*. 1996;97(4):469-477.
36. Adam Z, Krejčí M, Štěpánková S, et al. Léčba selhání ledvin u mnohočetného myelomu. *Vnitřní lékařství*. 2009;55(6):570-582.
37. Donner L, Pechar J, Hrabáně J, et al. Mnohočetný myelom diagnostikovaný z hyperproteinurie. *Časopis lékařů českých*. 1951;90:1275-1278.
38. Svoboda M. Myelom a vylučovací urografie: z rentgen-diagnostické problematiky myelomu část 1. *Časopis lékařů českých*. 1967;106(43):1159-1161.
39. Svoboda M, Beitrag zur Problematik der intravenösen Urographie beim Myelom. *Radiologia diagnostica*. 1967;8(3):353-357.
40. Stacul F, Bertolotto M, Thomsen HS, et al. ESUR Contrast Media Safety Committee. Iodine-based contrast media, multiple myeloma and monoclonal gammopathies: literature review and ESUR Contrast Media Safety Committee guidelines. *Eur Radiol*. 2018;28(2):683-669. doi: 10.1007/s00330-017-5023-5.
41. Van Den Bergh T, Verstraete KL, Lecouvet FE, et al. Review of diffusion-weighted imaging and dynamic contrast-enhanced MRI for multiple myeloma and its precursors (monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering myeloma). *Skeletal Radiol*. 2022;51(1):101-122. doi: 10.1007/s00256-021-03903-8.
42. Dutoit JC, Verstraete KL. Whole-body MRI, dynamic contrast-enhanced MRI, and diffusion-weighted imaging for the staging of multiple myeloma. *Skeletal Radiol*. 2017;46(6):733-750. doi: 10.1007/s00256-017-2609-6.
43. Adam Z, Neubeur J, Chaloupka R. Mnohočetný myelom a diferenciální diagnostika bolestí páteře. *Praktický lékař*. 2006;86(7):396-410.
44. Szeligová L, Plonková H, Jelínek T, et al. Mnohočetný myelom a diferenciální diagnostika bolestí páteře. *Onkologie*. 2017;11(6):300-305.
45. Adam Z, Pourová E, Pour L, et al. Pacient si stěžuje na bolesti v páteři nebo na únavu a slabost. Jak rozeznám, zda je příčinou spondylartróza, věk nemocného anebo mnohočetný myelom? *Vnitřní lékařství*. 2016;62(2):114-124.
46. Pánek D, Kaczmarská A, Pavlů D. Tietzův syndrom versus mnohočetný myelom. *Rehabilitace a fyzikální lékařství*. 2010;17(3):132-137.
47. Neubeur J, Adam Z, Pour L. Jak rozlišit, zda je kompresivní fraktura obratle způsobena osteoporózou nebo mnohočetným myelomem? *Vnitřní lékařství*. 2006;52(Suppl. 2):83-87.
48. Bednařík J, Vlčková E. Bolesti zad. In: Rokyta R, et al. Léčba bolestí v primární péči. Praha: Grada; 2017: p.19-39.
49. Bednařík J, Vlčková E. Nejčastější typy bolestí v ordinaci praktického lékaře. Bolesti zad. In: Rokyta R, et al. Léčba bolestí v primární péči. Praha: Grada; 2017: p.19-39.
50. Adam Z, Bolčák K, Pour L. Přínos fluorodeoxyglukózové pozitronové emisní tomografie (FDG-PET) u mnohočetného myelomu. *Vnitřní lékařství*. 2006;52(3):207-217.
51. Vejrosta Z. Mnohočetný myelom s klinickými příznaky v dolní čelisti. *Československá stomatologie*. 1945;45(2):54-64.
52. Doporučení pro časné rozpoznání postižení skeletu maligním procesem a pro časnou diagnostiku mnohočetného myelomu Vypracovala Česká myelomová skupina ve spolupráci se specialisty z oborů: neurologie, ortopedie, revmatologie, zobrazovacích metod a biochemie. *Vnitřní lékařství*. 2006;52(Suppl. 2)S 1-85.
53. Diagnostika a léčba mnohočetného myelomu. Doporučení vypracované Českou myelomovou skupinou. *Transfúze a hematologie dnes*. 2008(Suppl. 1)p. 1-150.
54. Pika T, Zemanová M, Kraina T, et al. Osteoporóza – dominantní iniciální projev nesekretorické formy mnohočetného myelomu. *Osteologický bulletin*. 2006;11(2-3):48-50.
55. Štěpán J. Osteoporóza u mužů. *Acta medicae*. 2019; 8(9):12-14.
56. Palička V, Sulková S, Brunerová L. Pracovní návrh doporučených postupů pro diagnostiku a léčbu kostních poruch při CKD MBD se specifickým zaměřením na nálezy nízkého obsahu kostního minerálu při vyšetření DXA *Klinická biochemie a metabolismus*. 2020;28(2):64-72.
57. Adam Z, Šprávková-Puková A, Chaloupka R, et al. Atypická fraktura metatarsální kosti u pacienta s mnohočetným myelomem, který byl dlouhodobě léčen bisfosfonáty. *Vnitřní lékařství*. 2013;59(11):1022-1026.
58. Adam Z, Kozumpíková M, Pour L. Osteonekróza čelisti v průběhu léčby mnohočetného myelomu. *Vnitřní lékařství*. 2006;52(2):176-180.
59. Honová K, Staňka J. Pyřiformis syndrom, náhled komplexní léčby. *Rehabilitace*. 2016;53(2):104-112.
60. Ambler Z. Neurologické projevy u mnohočetného myelomu. *Neurol. praxi*. 2008;9(5):300-304.
61. Ambler Z. Polyneuropatie u mnohočetného myelomu. *Farmakoterapie*. 2008;4(1):91-97.
62. Špička I. Polyneuropatie – jedna z hlavních komplikací léčby myelomu. *Farmakoterapie*. 2008;4(2):233-234.
63. Paludo J, Painuly U, Kumar S, et al. Myelomatous Involvement of the Central Nervous System. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia*. 2016;16(11):644-654.
64. Pika T. Unusual manifestation of multiple myeloma: focal affection of central nervous system in a patient with chronic lymphocytic leukaemia. *Olomouc: Biomedical papers of the Medical Faculty of the University Palacky*. 2009;153(4):271-273.
65. Mayer J. Hyperviskózní syndrom. *Mnohočetný myelom a další monoklonální gamapatie*. Brno: Masarykova univerzita; p.65-66.
66. Mansour AM, Arevalo JF, Badal J, et al. Paraproteinemic maculopathy. *Ophthalmology*. 2014;121(10):1925-1932.
67. Minařík J, Pika T, Bačovský J, et al. Kryoglobulinemická vaskulitida u nemocného s mnohočetným myelomem. *Interní medicína pro praxi*. 2012;14(12):478-480.
68. Tichý M, Hrnčíř Z, Malý J, et al. Monoclonal cryoglobulins and pyroglobulins. *Bratislava: Neoplasma*; 1984;31(4):381-384.
69. Adam Z, Králová E. Kryoglobulinémie – první příznak mnohočetného myelomu *Klinická onkologie*. 1992;5(5):147-148.
70. Čermáková Z, Gottwaldová J. Kryoglobulinémie a její rizika při laboratorním vyšetřování – kazuistika. *Klinická biochemie a metabolismus*. 2009;17(2):79-80.
71. Gaja A, Fraňková H, Valík D, et al. Kožní ulcerace v důsledku kryoglobulinémie 1. typu jako první projev mnohočetného myelomu. *Československá dermatologie*. 2001;76(4):189-192.
72. Bartůňková J. Komplikace mnohočetného myelomu. *Imunodeficiency. Mnohočetný myelom a další monoklonální gamapatie*. Praha: Galén; 2002:97-99.
73. Maisnar V. Sekundární imunodeficit při chronické lymfocytární leukemii a mnohočetném myelomu. *Faktory pro život*. 2018;6(3):4-7.
74. Česká myelomová skupina. Profylaxe infekčních komplikací. *Transfúze a hematologie dnes*. 2018;24 (Suppl. 1 – Diagnostika a léčba mnohočetného myelomu):148-149.
75. Král Z, Adam Z, Folber F, et al. Systémová zánětlivá reakce s vysokými hodnotami CRP jako dominantní příznak mnohočetného myelomu. *Vnitřní lékařství*. 2019;65(1):37-44.
76. Machálková K, Maisnar V. Využití prokalcitoninu v diferenciální diagnostice febrilií u pacientů s mnohočetným myelomem. *Klinická onkologie*. 2011;24(4):298-301.
77. San Miguel J, Vincente V, Battle J, et al. Acute phase reactants and clinical stages in multiple myeloma. *Bratislava: Neoplasma*. 1981;28(3):333-338.
78. Šudra V, Bačovský J, Budíková M. Interleukin-6 v séru u mnohočetného myelomu: 1. Vztah k vybraným laboratorním ukazatelům nemoci. *Vnitřní lékařství*. 1995;41(9):593-598.
79. Špička I. Komplikace mnohočetného myelomu. *Poruchy hemostázy – Mnohočetný myelom a další monoklonální gamapatie*. Praha: Galén; 2005, p.109-110.
80. Špička I, Cieslar P, Dyr J. Poruchy hemostázy u monoklonálních gamapatií. *Sborník lékařský (1910)*. 1991;93 (9/10):277-286.
81. Kotlík R, Hlaváčková A, Riedel T, et al. Acquired dysfibrinogenemia secondary to multiple myeloma. *Acta haematologica*. 2008;120(2):75-81.
82. Adam Z, Matýšková M, Krejčí M, et al. Pacientka s AL-amyloidózou a závažným deficitem faktoru X je po vysokodávkované chemoterapii již 7 let v kompletní hematologické remisi s normální aktivitou faktoru X. *Popis případu a přehled literatury. Vnitřní lékařství*. 2010;56(1):67-78.
83. Jurecyszyn A, Olszewska-Szopa M, Hungria V, et al. Cutaneous involvement in multiple myeloma: a multi-institutional retrospective study of 53 patients *Leukemia & lymphoma*. 2016;57(9):2071-2076.
84. Suchánková D, Arenbergerová M, Sticová E et al. Difúzní plošný normolipemický xantom – popis případu *Československá dermatologie*. 2018;93(4):137-140.
85. Štokr J. Komplikace mnohočetného myelomu. *Kožní projevy monoklonálních gamapatií. Mnohočetný myelom a další monoklonální gamapatie*. Praha: Galén; 2005; p. 118-119.
86. Ambler Z. Dermatomyozitida asociovaná s mnohočetným myelomem a amyloidózou – kazuistika. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*. 2009;72/105(1):65-66.
87. Šolcová L, Friedecký B, Radocha J, et al. Abnormální hyperbilirubinémie u pacientky s mnohočetným myelomem. *Klinická biochemie a metabolismus*. 2008;16/37(3):202-203.
88. Pour L, Ševčíková S, Grešliková H, et al. Soft-tissue extramedullary multiple myeloma prognosis is significantly worse in comparison to bone-related extramedullary relapse. *Roma: Haematologica*. 2014;99(2):360-364.
89. Bladé J, Beksac M, Caers J, et al. Extramedullary disease in multiple myeloma: a systematic literature review. *Blood Cancer J*. 2022;12(3):45. doi: 10.1038/s41408-022-00643-3.
90. Štokr M, Ševčíková S, Minařík J, et al. Identification of patients at high risk of secondary extramedullary multiple myeloma development. *British journal of haematology*. 2022;196(4):954-962.
91. Rosiňol L, Beksac M, Zamagni E, et al. Expert review on soft-tissue plasmacytomas in multiple myeloma: definition, disease assessment and treatment considerations. *Br J Haematol*. 2021;194(3):496-507. doi: 10.1111/bjh.17338.
92. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos M-V, Kumar S, Hillebrand J, Kastritis E, Richardson P, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2014;15:e538-e548. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70442-5.
93. Fernández de Larrea C, Kyle RA, Durie BG. International Myeloma Working Group. Plasma cell leukemia: consensus statement on diagnostic requirements, response criteria and treatment recommendations by the International Myeloma Working Group. *Leukemia*. 2013;27(4):780-791. doi: 10.1038/leu.2012.336.
94. Doporučení České myelomové skupiny. *Diagnostika a léčba mnohočetného myelomu*. 2018;24 (Suppl. 1).
95. Rajkumar SV. Multiple myeloma: Every year a new standard? *Hematol Oncol*. 2019;37 Suppl 1(Suppl 1):62-65. doi: 10.1002/hon.2586.

96. Ščudla V. Diagnostický význam a úskalí hodnocení roztroušeného preparátu kostní dřevě u mnohočetného myelomu. *Vnitř. lék.* 2006;52(Suppl. 2):55-65.
97. Fabián P, Moulis, M. Možnosti histologického vyšetření kostní dřevě při diagnostice mnohočetného myelomu. *Vnitř. lék.* 2006;52(Suppl. 2):66-70.
98. Campt V. Klinické projevy a diagnostika mnohočetného myelomu. *Morfologické rysy–Mnohočetný myelom a další monoklonální gamapatie.* Praha: Galén; 2005: p. 44-46.
99. Caers J, Garderet L, Kortüm KM, et al. European Myeloma Network recommendations on tools for the diagnosis and monitoring of multiple myeloma: what to use and when. *Haematologica.* 2018;103(11):1772-1784. doi: 10.3324/haematol.2018.189159.
100. Maisnar V, Toušková M, Malý J. Význam vybraných laboratorních ukazatelů pro diferenciální diagnostiku a sledování aktivity mnohočetného myelomu. *Vnitř. lék.* 2002;48(4):290-297.
101. Pika T, Balcárová J, Lochman P, et al. Náhlá progresse mnohočetného myelomu charakterizovaná parciálním „light-chain escape“ fenoménem a sekundární translokací t(8;14). *Transfúze a hematologie dnes.* 2011;17(1):30-35.
102. Murray D, Puig N, Kristinsson S, et al. Mass spectrometry for the evaluation of monoclonal proteins in multiple myeloma and related disorders: an International Myeloma Working Group Mass Spectrometry Committee Report. *Blood cancer journal.* 2021;11(2):24-28.
103. Burwick N, Sharma S. Glucocorticoids in multiple myeloma: past, present, and future. *Ann Hematol.* 2019;98(1):19-28. doi: 10.1007/s00277-018-3465-8.
104. Hájek R. Vývoj diagnostiky a léčby mnohočetného myelomu v průběhu posledních 25 let Transfúze a hematologie dnes. 2019;25(1):96-106.
105. Plonková H, Jelínek T, Popková T, et al. Současná doporučení pro léčbu mnohočetného myelomu. *Acta medicae.* 2020;9(11-13):94-98.
106. Nováková D, Radocha J. Management léčby asymptomatického (smoldering) mnohočetného myelomu; strategie „watch and wait“ u monoklonálních gamapatií. *Acta medicae.* 2020;9(11-13):99-101.
107. Štork M. Monoklonální protilátky v léčbě relabovaného či refrakterního mnohočetného myelomu. *Onkologická revue.* 2018;2(2):22-26.
108. Jelínek T, Fečková M, Hájek R. CD38 cílená léčba u mnohočetného myelomu. *Vnitř. lék.* 2018;64(10):939-948.
109. Minařík J. Léčba mnohočetného myelomu v roce 2021. *Klinická farmakologie a farmacie.* 2021;35(3):70-77.
110. Fabiánová J. Daratumumab v monoterapii pacientů s relabujícím či refrakterním mnohočetným myelomem – poolovaná analýza. *Farmakoterapie.* 2017;13(2):243-245.
111. Jelínek T, Fečková J, Hájek R. CD38 cílená léčba u mnohočetného myelomu. *Vnitř. lék.* 2018;64(10):939-948.
112. Jelínek T, Hájek R. Monoclonal antibodies – A new era in the treatment of multiple myeloma. *Blood reviews.* 2016;30(2):101-110.
113. Jelínek T, Všianská P, Hájek R, et al. Monoklonální protilátky v léčbě mnohočetného myelomu. *Transfúze a hematologie dnes.* 2015;21(2):74-83.
114. Jungová A. Daratumumab – průlomová monoklonální protilátka v léčbě mnohočetného myelomu. Praha: Remedix. 2017;27(5):457-460.
115. Maisnar V. Postavení daratumumabu v léčbě mnohočetného myelomu z pohledu výsledků posledních studií. Praha: Farmakoterapie. 2017;13(6):909-914.
116. Špička I. Monoklonální protilátky v léčbě relabovaného či refrakterního mnohočetného myelomu. *Farmakoterapie.* 2019;15(2):161-164.
117. Štork L, Pour L, Sandecká V. Využití monoklonální protilátky daratumumab v léčbě mnohočetného myelomu. *Transfúze a hematologie dnes.* 2016;22(4):230-237.
118. Menon T, Kataria S, Adhikari R, et al. Efficacy of Daratumumab-Based Regimens Compared to Standard of Care in Transplant-Eligible Multiple Myeloma: A Meta-Analysis. *Cureus.* 2021;13(5):e15098. doi: 10.7759/cureus.15098.
119. Wang Y, Li Y, Chai Y. Efficacy and safety of daratumumab in the treatment of multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis. *J Int Med Res.* 2021;49(8):3000605211038135. doi: 10.1177/03000605211038135.
120. Bapatla A, Kaul A, Dhalla PS, et al. Role of Daratumumab in Combination With Standard Therapies in Patients With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *Cureus.* 2021;13(6):e15440. doi: 10.7759/cureus.15440.
121. Cao C, Zhou X, Ma Q. Daratumumab provides a survival benefit in relapsed and refractory Multiple Myeloma, independent of baseline clinical characteristics: A meta-analysis. *Pharmacol Res Perspect.* 2021;9(4):e00797. doi: 10.1002/prp2.797.
122. Kiss S, Gede N, Hegyi P, et al. Addition of daratumumab to multiple myeloma backbone regimens significantly improves clinical outcomes: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Sci Rep.* 2021;11(1):21916. doi: 10.1038/s41598-021-01440-x.
123. Kiss S, Gede N, Soós A, et al. Efficacy of first-line treatment options in transplant-ineligible multiple myeloma: A network meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2021 Dec;168:103504. doi: 10.1016/j.critrevonc.2021.103504.
124. Kořístek Z. Belantamab mafodotin, první protilátka konjugovaná s cytotoxickou látkou pro léčbu mnohočetného myelomu. *Acta medicae.* 2021;10(16):86-88.
125. Radocha J, van Dong, Weisel K. Monoclonal antibody and drug conjugate in multiple myeloma. *Cancers (Basel).* 2021;13(7):1571. doi: 10.3390/cancers13071571.
126. Snowden JA, Sánchez-Ortega I, Corbacioglu S, et al. Indications for haematopoietic cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2022. *Bone Marrow Transplantation.* Available from: <https://doi.org/10.1038/s41409-022-01691-w>.
127. Vokurka S, Finek J, Svoboda T, et al. Indikace radioterapie u pacientů s hematologickými malignitami v průběhu pěti let provozu modernizovaného centra Onkologické a radioterapeutické kliniky v Plzni. *Klinická onkologie.* 2016;29(4):313-314.
128. Tsang RW, Campbell BA, Goda JS, et al. Radiation Therapy for Solitary Plasmacytoma and Multiple Myeloma: Guidelines From the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2018;101(4):794-808. doi: 10.1016/j.ijrobp.2018.05.009.
129. Šlampa P, et al. Radiační onkologie. Praha: Maxdorf; 2021. p. 496-499.
130. Chaloupka R. Diagnostické a léčebné ortopedické postupy. *Mnohočetný myelom a další monoklonální gamapatie.* Brno: Masarykova univerzita; 1999. p. 209-211.
131. Klenner J. Terapie mnohočetného myelomu. *Neurochirurgická terapie – Mnohočetný myelom a další monoklonální gamapatie.* Praha: Galén; 2005. p. 86-88.
132. Krtička M, Chovanec M, Smékal P, et al. Využití metody stabilní osteosyntézy u pacientů s mnohočetným myelomem a patologickou zlomeninou dlouhých kostí, retrospektivní zhodnocení použité terapie. *Úrazová chirurgie.* 2020;27(1):199-203.
133. Krtička M, Chovanec M, Smékal P, Pour L. Stable osteosynthesis of pathological fracture of long bones in patients with multiple myeloma; retrospective evaluation of the therapy. *Úrazová chirurgie.* 2020;27(1):204-208.
134. Šmardová L, Neubeuer J, Pour L, et al. Perkutánní kyfoplastika v léčbě osteolytického postižení obratlů u pacientů s mnohočetným myelomem. *Transfúze a hematologie dnes.* 2009;15(Suppl. 1):42-43.
135. Neubeuer J, Repko M. Metodika kostních biopsií perkutánním způsobem za navigace CT. *Vnitř. lék.* 2006;52(Suppl. 2):71-75.
136. Repko M, Chaloupka R, Grosman R, et al. Možnosti operačního řešení myelomového postižení páteře. *Vnitř. lék.* 2006;52(Suppl. 2):32-40.
137. Ryška P, Maisnar V, Málek V, et al. Použití perkutánní vertebroplastiky u pacientů s mnohočetným myelomem – zkušenosti jednoho centra. *Onkologie.* 2011;5(3):155-159.
138. Ryška P, Řehák S, Odrážka K, et al. Postavení perkutánní vertebroplastiky a kyfoplastiky v léčbě onkologického one-
- mocnění páteře. *Časopis lékařů českých.* 2006;145 (10):804-809.
139. Ryška P, Málek V, Schreiberová J, et al. Perkutánní vertebroplastika a kyfoplastika. *Postgraduální medicína.* 2008;10(2):222-227.
140. Řehák S, Maisnar V, Málek V, et al. Indikace a radikalita chirurgické léčby myelomu v páteři. *Acta medica.* 2005;48(Suppl. 1):37-43.
141. Štátný E, Chaloupka R, Trč T. Ortopedická léčba osteolytických lézí dlouhých kostí při mnohočetném myelomu. *Časopis lékařů českých.* 2007;146(1):35-39.
142. Štátný E, Trč T, Chaloupka R, et al. Mnohočetný myelom – léčba osteolytických lézí dlouhých kostí. Praha: Ortopedie. 2011;5(1):22-28.
143. Adam Z, Straub J, Krejčí M, et al. Osteoprotektivní léčba bisfosfonáty nebo denosumabem u nemocných s mnohočetným myelomem: přínos a rizika. *Vnitř. lék.* 2017;63(5):311-321.
144. Treglerová J, Zelinka J, Adam Z, et al. Osteonekróza čelisti, atypické fraktury kostí a další méně časté nežádoucí účinky bisfosfonátů. *Transfúze a hematologie dnes.* 2019;25(3):242-251.
145. Ludwig H, Boccadoro M, Moreau P, et al. Recommendations for vaccination in multiple myeloma: a consensus of the European Myeloma Network. *Leukemia.* 2021;35(1):31-44.
146. Krejčí M, Pour L, Adam Z, et al. Outcome of COVID-19 infection in 50 multiple myeloma patients treated with novel drugs: single-center experience. *Annals of hematology.* 2021;100(10):2541-2546.
147. Pour L, Křivá J. Kvalita života a tolerance udržovací léčby – monoterapie interferonem alfa nebo kombinace interferonu alfa a dexametazonu – u pacientů s mnohočetným myelomem: 45. Studentská vědecká konference LF MU 2001. Abstrakta. *Scripta medica Facultatis medicae Universitatis Brunensis Masarykianae.* 2001;74(2):158-159.
148. Adam Z, Pour L, Svobodník A, et al. Kvalita života a tolerance udržovací léčby u pacientů s mnohočetným myelomem. *Vnitř. lék.* 2002;48(3):216-229.
149. Knop S, Mateos M, Dimopoulos M, Pour L. A Health-related quality of life in patients with newly diagnosed multiple myeloma ineligible for stem cell transplantation: results from the randomized phase III ALCYON trial. *BMC. Cancer.* 2021;21(1):659-680.
150. Slezáčková A, Geprtová A, Světlák M. Protektivní faktory prožívání stresu u pacientů s mnohočetným myelomem. *Klinická onkologie.* 2021;34(Suppl. 2):111-113.
151. Slovák L, Slovák B, Jebavý L, et al. Globální kvalita života nemocných s mnohočetným myelomem a maligním lymfomem po transplantaci krevetvorných buněk: výsledky transverzální a retrospektivní studie Edukační sborník. Brno: Masarykův onkologický ústav; 2006. p. 49-50.
152. Adam Z. Psychické faktory ovlivňující průběh a prognózu mnohočetného myelomu – přehled publikovaných studií. *Postgraduální medicína.* 2020;22(2):162-165.
153. Adam Z, Adamová Z, Klimeš J, et al. Sociální faktory mají vliv na průběh a prognózu maligní nemoci. *Klinická onkologie.* 2021;34(3):180-184.
154. Adam Z, Klimeš J, Boleloucký Z, et al. Co vše zohledňujeme při hledání odpovědi na otázku pacientů, jak žít s vědomím „mám nádorové onemocnění“. *Acta medicae.* 2021;10(5-7):29-33.
155. Klimeš J, Adam Z, et al. Spektrum psychických reakcí na větu: „Máte maligní onemocnění“, je pestřejší, než popsala Elisabeth Kübler-Rossová. *Postgraduální medicína.* 2020;22(3):238-240.
156. Adam Z, Klimeš J, Boleloucký Z, et al. Slovo lékaře může potencovat účinek podané léčby. *Farmakoterapie.* 2021;17(4):709-720.
157. Adam Z, Klimeš J, Boleloucký Z. Základní informace pro rozpoznávání psychických poruch vyvolaných maligním onemocněním. *Klinická onkologie.* 2021;34(4):264-272.
158. Klimeš J, Boleloucký Z, Adam Z. Pestrost lidských povah je příčinou, proč někdy vážné komunikace mezi pacientem a lékařem. *Acta medicae.* 2020;9(17):105-118.

159. Adam Z, Král Z, Klimeš J, Boleloucký Z, Pour L. Chronický stres, psychická nepohoda a deprese zvyšují četnost infekčních, autoimunitních, ale i maligních nemocí. Vnitř. lék. 2020;66(1):34-38.
160. Adam Z, Klimeš J, Pour L, et al. Maligní onemocnění, psychika a stres: příběhy pacientů s komentářem psychologa. Praha: Grada Publishing; 2019.
161. Klimeš J, Adam Z. Dystymie – lidé s temnou duší a jejich blízcí. Novela Bohemia; 2022.
162. Durie BGM, Hoering A, Abidi MH, et al. Bortezomib, lenalidomide and dexamethasone vs. lenalidomide and dexamethasone induction followed by lenalidomide and dexamethasone maintenance in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem cell transplant: results of the randomised phase III SWOG trial S0777. Lancet. 2017;389:519-527.
163. Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone with transplantation for myeloma. N Engl J Med. 2017;376:1311-1320.
164. Goldschmidt H, Lokhorst HM, Mai EK, et al. Bortezomib before and after high-dose therapy in myeloma: long-term results from the phase III HOVON-65/GMMG-HD4 trial. Leukemia. 2018;32:383-390.
165. Dimopoulos MA, Moullopoulos LA, Maniatis A, Alexanian R. Solitary plasmacytoma of bone and asymptomatic multiple myeloma. Blood. 2000;96:2037-2044.
166. Liebross RH, Ha CS, Cox JD, Weber D, Delasalle K, Alexanian R. Clinical course of solitary extramedullary plasmacytoma. Radiother Oncol. 1999;52:245-249. doi: 10.1016/S0167-8140(99)00114-0.
167. Nahi H, Genell A, Walinder G, et al. Incidence, characteristics, and outcome of solitary plasmacytoma and plasma cell leukemia. Population-based data from the Swedish Myeloma Register. Eur J Haematol. 2017;99:216-222. doi: 10.1111/iejh.12907.
168. Ozsahin M, Tsang RW, Poortmans P, et al. Outcomes and patterns of failure in solitary plasmacytoma: a multicenter Rare Cancer Network study of 258 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006;64:210-217. doi: 10.1016/j.ijrobp.2005.06.039.
169. Glasbey JC, Arshad F, Almond LM, et al. Gastrointestinal manifestations of extramedullary plasmacytoma: a narrative review and illustrative case reports. Ann R Coll Surg Engl. 2018;100(5):371-376. doi: 10.1308/rcsann.2018.0015.
170. Kilciksiz S, Karakoyun-Celik O, Agaoglu FY, Haydaroglu A. A review for solitary plasmacytoma of bone and extramedullary plasmacytoma. Sci World J. 2012;2012:6. doi: 10.1100/2012/895765.
171. Weber DM. Solitary bone and extramedullary plasmacytoma. ASH Education Program Book. 2005;2005:373-376.
172. Boll M, Parkins E, O'Connor SJM, Rawstron AC, Owen RG. Extramedullary plasmacytoma are characterized by a 'myeloma-like' immunophenotype and genotype and occult bone marrow involvement. Br J Haematol. 2010;151:525-527. doi: 10.1111/j.1365-2141.2010.08386.x.
173. Hill QA, Rawstron AC, de Tute RM, Owen RG. Outcome prediction in plasmacytoma of bone: a risk model utilizing bone marrow flow cytometry and light-chain analysis. Blood. 2014;124:1296-1299. doi: 10.1182/blood-2014-04-566521.
174. Kilciksiz S, Karakoyun-Celik O, Agaoglu FY, Haydaroglu A. A review for solitary plasmacytoma of bone and extramedullary plasmacytoma. Sci World J. 2012;6. doi: 10.1100/2012/895765.
175. Caers J, Paiva B, Zamagni E, et al. Diagnosis, treatment, and response assessment in solitary plasmacytoma: updated recommendations from a European Expert Panel. J Hematol Oncol. 2018;16(11):10. doi: 10.1186/s13045-017-0549-1.
176. Soutar R, Lucraft H, Jackson G, Reece A, Bird J, Low E, Samson D. Guidelines on the diagnosis and management of solitary plasmacytoma of bone and solitary extramedullary plasmacytoma. Br J Haematol. 2004;124:717-726.
177. Tsang RW, Gospodarowicz MK, Pintilie M, et al. Solitary plasmacytoma treated with radiotherapy: impact of tumor size on outcome. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2001;50:113-120. doi: 10.1016/S0360-3016(00)01572-8.
178. Tsang RW, Campbell BA, Goda JS, et al. Radiation Therapy for Solitary Plasmacytoma and Multiple Myeloma: Guidelines From the International Lymphoma Radiation Oncology Group. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2018;101(4):794-808. doi: 10.1016/j.ijrobp.2018.05.009.
179. König L, Herfarth K. Nutzen der Radioonkologie beim solitären Plasmocytom oder multiplen Myelom [Benefits of radiotherapy for patients with solitary plasmacytoma or multiple myeloma]. Radiologie. 2022;62(1):30-34. German. doi:10.1007/s00117-021-00935-y.
180. Pika T, Minařík J, Prášil V, et al. Solitární kostní plazmocyto. Osteologický bulletin. 2012;17(4):136-142.
181. Bačovský J. Solitární plazmocyto Interní medicína pro praxi. 2005;7(10):444-446.
182. Hrabovský Š, Řehák Z, Stálik J, et al. Raritní případ mnohočetného myelomu: vícečetný solitární plazmocyto kostí bérů a předloktí. Vnitř. lék. 2015;61(2):161-165.
183. Pham A, Mahindra A. Solitary Plasmacytoma: a Review of Diagnosis and Management. Curr Hematol Malig Rep. 2019;14(2):63-69. doi:10.1007/s11899-019-00499-8.
184. Kyle RA, Maldonado JE, Bayrd ED, et al. Plasma cell leukemia. Report on 17 cases Arch. Intern. Med. 1974;133(5):813-818.
185. Granell M, Calvo X, Garcia-Guion, et al. Prognostic impact of circulating plasma cells in patients with multiple myeloma: implications for plasma cell leukemia definition. Haematologica. 2017;102(6):1099-1104.
186. Ravi P, Kumar A, Roeker L, et al. Revised diagnostic criteria for plasma cell leukemia: results of a Mayo Clinic study with comparison of outcomes to multiple myeloma Blood Cancer J. 2018;8(12):116. doi: 10.1038/s41408-018-0140-1.
187. Fernandez de Larrea C, Kyla RA, Durie BG, et al. Plasma cell leukemia: consensus statement on diagnostic requirements, response criteria and treatment recommendations by the International Myeloma Working Group Leukemia. 2013;27(4): pp. 780-791.
188. Fernández de Larrea C, Kyle R, Rosiñol L, et al. Primary plasma cell leukemia: consensus definition by the International Myeloma Working Group according to peripheral blood plasma cell percentage. Blood Cancer J. 2021;11(12):192. doi:10.1038/s41408-021-00587-0. PMID: 34857730.
189. Gowin K, Skerget S, Keats JJ, et al. Plasma cell leukemia: A review of the molecular classification, diagnosis, and evidenced-based treatment. Leuk Res. 2021;111:106687. doi: 10.1016/j.leukres.2021.106687.
190. Jung SH, Lee JJ. Update on primary plasma cell leukemia. Blood Res. 2022;57(1):62-66. doi: 10.5045/br.2022.2022033. PMID: 35483928.
191. Matýšková M, Krahulcová E, Bulíková A. Pohrudniční výpotek při plazmacelulární leukémii. Vnitř. lék. 1995;41(7):467-469.
192. Žárská M, Vrábel D, Bezděková R, et al. Plazmocelulární leukemie – zapomenutá nemoc. Klinická onkologie. 2019;32(1):40-46.
193. Kovářová L, Szeligová L, Kisořová J, et al. Stanovení diagnózy plazmocelulární leukémie v praxi. Klinická onkologie. 2008;21(Suppl.):258-260.
194. Dhakal B, Patel S, Ginius S, Bachegowda L, et al. Correction to: Hematopoietic cell transplantation utilization and outcomes for primary plasma cell leukemia in the current era. Leukemia. 2021;35(7):2141. doi: 10.1038/s41375-021-01304-3. Erratum for: Leukemia. 2020 Dec;34(12):3338-3347.
195. Parrondo RD, Moustafa MA, Reeder C, et al. Efficacy of Daratumumab-Based Regimens for the Treatment of Plasma Cell Leukemia. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2021;21(5):355-360. doi:10.1016/j.clml.2021.01.002.
196. Nalghranyan S, Singh AP, Schinke C. The combination of venetoclax, daratumumab and dexamethasone for the treatment of refractory primary plasma cell leukemia. Am J Hematol. 2020;95(2):E34-E35. doi: 10.1002/ajh.25676.
197. Gonsalves WL, Rajkumar SV, Go RS, et al. Trends in survival of patients with primary plasma cell leukemia: a population-based analysis Blood. 2014;6(6):907-912.
198. Nandakumar B, Kumar SA, Dispenzieri A, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with primary plasma cell leukemia in the era of novel agent therapy Mayo Clin. Proc. 2021;96(3):677-687.
199. Sudo Y, Inagaki H. High-output heart failure associated with primary plasmacell leukaemia due to arteriovenous shunting: a case report. Eur Heart J Case Rep. 2021;5(9):ytab353. doi: 10.1093/ehjcr/ytb353
200. Zapletalová M, Krejčí D, Jarkovský J, et al. Epidemiology of plasma cell leukemia in the Czech Republic. Klinická onkologie. 2019;32(1):47-51.
201. Ciferská H, Vachek J. Diferenciální diagnostika bolestí zad. Vnitř. lék. 2022;68(5):332-341.