

Vážené kolegyně, vážení kolegovia,

mnohopočetný myelóm (MM) je druhá najčastejšia hematologická malignita, ktorá zapríčiňuje úmrtie približne u 2 % chorých s nádormi. Ochorenie vzniká nekontrolovanou proliferáciou a akumuláciou myelómových buniek v kostnej dreni a je sprevádzané produkciou M-proteínu („paraproteínu“) dokázaného v sére a/alebo moči a s prejavmi orgánovej dysfunkcie. Ide o neobyčajne heterogénne ochorenie s rôznorodým dobre známym klinickým obrazom (príznaky deštrukcie kostí, opakované infekcie, zlyhanie obličiek, anémia, hyperkalciémia), s premenlivým ohlasom na liečbu a v dôsledku individuálnych rozdielov biologických vlastností nádorového tkaniva s veľmi odlišnou prognózou (s preživaním kolísajúcim od niekoľkých týždňov do viac ako 10 rokov).

MM je ochorenie známe mnoho desaťročí, preto prirodzene aj ciele liečby a možnosti ovplyvnenia ochorenia sa časom menili. Hlavným cieľom liečby v súčasnosti je dosiahnutie kvalitnej odpovede na liečbu, s ktorou sa spája aj zlepšenie celkového prežívania. V súčasnosti sa inkorporujú do liečebnej odpovede nové kritériá ešte prísnejšej remisie, tak ako chýbanie klonálnych plazmatických buniek potvrdené

imunohistochemicky, čo sa považuje za tzv. „stringent“ kompletnú remisiu (sCR).

Liečime len pacientov so symptomatickým myelómom a rozhodnutie o optimálnej liečbe MM je potrebné urobiť s prihliadnutím na typ a štádium ochorenia, biologický stav organizmu chorého a dostupnosť liekov. Správna voľba liečebnej stratégie už pri stanovení diagnózy MM je kľúčová.

Vývoj poznatkov o genetike nádorovej bunky, ako aj nové poznatky o mikroprostredí kostnej drene, v ktorom sa nádorová bunka nachádza, viedli k vývoju nových liekov, ktoré cielia tak na nádorovú bunku, ako aj mikroprostredie, v ktorom prežíva. Poznanie, že inhibitory proteazómu (bortezomib, carfilzomib) a imunomodulačné lieky (thalidomid a lenalidomid) sú schopné týchto účinkov, viedli americký úrad FDA k piatim terapeutickým odporúčaniam, čoho dôsledkom bolo dvojnásobné zlepšenie prežívania chorých s MM.

Aj napriek tomu, že zavedenie nových liekov podstatne zvýšilo počet dosiahnutých remisíí a predĺžil sa čas bez choroby (EFS), časť pacientov neodpovedá na liečbu primerane alebo po dosiahnutí remisie relabuje. Postupne sa časové intervaly medzi relapsmi skracujú a ochorenie sa stáva rezistentným. Refraktérne alebo progresívne ochorenie si vyžaduje liečbu šitú na mieru

pacienta. Volia sa buď nové kombinácie liekov, alebo tzv. „retreatment“ tých istých liekov.

MM je komplexné postihnutie organizmu. Optimálna podporná liečba je dôležitá súčasť celého liečebného plánu. Rovnako podstatné ako zvolenie správnej liečebnej stratégie je zabezpečiť pacientom kvalitnú profylaxiu infekčných a trombotických komplikácií. Ďalšie špecifické postupy, predovšetkým liečba neuropatie, si vyžaduje úzku spoluprácu hematológa s neurológom. Podobne, liečbu bolesti, poškodenie obličiek ako aj gastrointestinálne komplikácie je potrebné riešiť v úzkej kooperácii s jednotlivými špecialistami.

Od úspešnej liečby MM sa v budúcnosti očakáva ovplyvnenie viacerých cieľov súčasne (myelómová bunka, mikroprostredie a väzba myelómovej bunky k stróme). Nové klinické štúdie sa snažia definovať optimálne kombinácie liekov, ako aj ich dávkovanie s cieľom lepšieho efektu terapie MM, ako aj zníženia vedľajších účinkov aplikovaných liekov. Budúcnosť je v liečbe viac cielenej a personalizovanej.

Hlavný odborný garant:  
**prof. MUDr. Elena Tóthová, CSc.**  
Lekárska fakulta  
Univerzita P. J. Šafárika, Košice



## Nový pohľad na patofyziológiu mnohopočetného myelómu

prof. MUDr. Elena Tóthová, CSc.<sup>1</sup>, MUDr. Adriana Kafková, PhD.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ústav lekárskej a klinickej biofyziky, Lekárska fakulta UPJŠ, Košice

<sup>2</sup>Klinika hematológie a onkohematológie UN L. Pasteura, Košice

V poslednej dekáde sme svedkami významných pokrokov v pochopení biológie mnohopočetného myelómu (MM), ako aj významných zmien v jeho terapii. Tento pokrok viedol k predĺženiu mediánu prežívania pacientov a u malej časti pacientov s MM aj k dosiahnutiu kurability ochorenia. Okrem nových vedomostí týkajúcich sa pôsobenia cytokínov, zmien mikrovaskulárneho prostredia sú to predovšetkým genetické aberácie nachádzajúce sa pri MM v čase diagnózy, ako aj v rozličných štádiách v priebehu ochorenia. Genetické mutácie vedúce k chromozómovým translokáciám a deléciám hrajú kľúčovú úlohu v progresii do aktívnej, malignej formy MM. Ako súčasť tohto úsilia je vývoj nových liekov, ktoré inhibujú onkogénne proteíny identifikované v definovaných molekulových podskupinách. Podobne objavy nových zmien v mikroprostredí kostnej drene pomáhajú identifikovať nové potenciálne terapeutické ciele, čo môže viesť k zmenám v štandardnej starostlivosti o chorých s MM.

**Kľúčové slová:** mnohopočetný myelóm, patofyziológia, cytokíny, genetika, mikroprostredie kostnej drene, cieleňá liečba.

### New insights into the pathophysiology of multiple myeloma

The last decade has seen significant advances in our understanding of the biology of multiple myeloma (MM) and our approaches to its treatment. As a result of these advances, the median survival of patients has increased and we can now achieve a cure in at least some patients. This improved knowledge about MM biology needs to be rapidly translated and transformed into diagnostic and therapeutic applications to finally achieve cure in a larger proportion of patients. Genetic mutations leading to chromosomal translocations and deletions play a key role in the progression to active, malignant MM. As a part of these translation efforts, novel drugs that inhibit oncogenic proteins overexpressed in defined molecular subgroups of the disease, are currently being developed. Identification of potential therapeutic targets in the bone marrow microenvironment is leading to the development of therapies that are changing the standard of care for MM patients.

**Key words:** multiple myeloma, molecular pathogenesis, cytogenetic, cytokines, bone marrow microenvironment, target treatment.

Onkológia (Bratisl.), 2013; roč. 8(1): 43–46

## Úvod

Mnohopočetný myelóm (MM) je nádorové ochorenie spôsobené malignou transformáciou B-lymfocytov, ich klonálnou proliferáciou a akumuláciou terminálnych vývojových štádií – plazmocytov (myelómových buniek). Tvoria asi 10 % zo všetkých hematologických malignít, jeho incidencia sa pohybuje medzi 3 – 4/100 000. Medián veku pri stanovení diagnózy je 66 rokov, iba 2 % chorých sú mladší ako 40 rokov. Etiologické súvislosti vzniku tohto ochorenia nie sú známe, ale niektorí autori usudzujú, že zvýšená antigénna stimulácia môže zvýšiť riziko vzniku MM (1). Pre toto ochorenie je typická infiltrácia kostnej drene patologickými plazmatickými bunkami s postupným útlakom fyziologickej krvotvorby, prítomnosť monoklonového imunoglobulínu v krvi a moči, osteolytické kostné lézie, renálne ochorenie a imunodeficiencia. Objasnenie mechanizmov, ktoré vedú k proliferácii nádorových buniek, prežívaniu a migrácii v mikroprostredí kostnej drene (KD), ako aj lepšie pochopenie molekulovej patogenézy, sú fundamentálne pre vývoj efektívnej terapie ako aj prognózy ochorenia (2).

## Patofyziológia MM

Predpokladá sa, že malígna mutácia vzniká na úrovni B-lymfocytu vo folikule lymfatického tkaniva. Táto malígna B-lymfocytová populácia nekontrolovane proliferuje a diferencuje sa na plazmoblastové bunky. Tie si ešte stále zachovávajú schopnosť proliferácie a migrácie. Terminálnym štádiom sú zrelé myelómové bunky, ktoré na rozdiel od fyziologických plazmocytov prežívajú dlhodobo. Normálne plazmatické bunky (PB) zostávajú predominantne v kostnej dreni (KD), adherujú k stromálnym bunkám a produkujú imunoglobulíny. Pri MM vplyvom genetického poškodenia vo vyvíjajúcich sa B-lymfocytoch sa transformujú na malígne MM bunky. Na transformácii sa podieľajú početné genetické abnormality, defekty signálnych ciest, poruchy mikroprostredia kostnej drene a alterácie v bunkovom cykle, ktoré sa líšia v závislosti od štádia progresie ochorenia (obrázok 1). Tieto malígne bunky jedného klonu sa delia v KD, vyplňujú kostnú dreň a produkujú veľké množstvo monoklonového proteínu imunoglobulínu (M), ktorý sa ukladá v orgánoch a vedie k ich poškodeniu (1, 2, 3).

Patologické plazmocyty secerňujú početné cytokíny, ktoré spôsobujú prejavy ochorenia. Cytokíny môžu spôsobovať typické klasické B-príznačky (teploty, chudnutie, nočné potenú). Produkty myelómových buniek môžu aktivovať

aj osteoklasty, ktoré zapríčiňujú rezorbciu kosti a inhibujú činnosť osteoblastov. Tie by mali budovať bezprostredne nové kostné tkanivo. Dôsledkom toho vznikajú lytické kostné lézie, ktoré sú typické pre MM. Najdôležitejšími mediátormi zvyšujúcimi aktivitu osteoklastov sú macrophage inflammatory protein-1-alfa (MIG-1 alfa) a znížená hladina osteoprotegerínu, ktorý inhibuje RANKL- stimulátor aktivity osteoklastov. Hyperkalcémia je dôsledkom zvýšenej osteoklastickej aktivity (2, 3, 5).

Zároveň je podľa recentných poznatkov zrejme, že aj bunky mikroprostredia secerňujú cytokíny, ktoré podporujú rast a aktivitu myelómových buniek. Stimulácia je teda recipročná.

Myelómové bunky vo väčšine prípadov vytvárajú monoklonový imunoglobulín (M-Ig), a to buď kompletnú molekulu, alebo iba ľahké reťazce.

Tento M-Ig sa môže v organizme správať inertne, môže sa prejavovať iba svojimi fyzikálnymi vlastnosťami – ovplyvnením viskozity. Často však spôsobuje vlastné patologické prejavy, ak sa viaže na určité antigény (nervové vlákna – neuropatia, depozity v obličkách – nefropatia), alebo zasahuje do rovnováhy fyziologických dejov koagulácie (hyperkoagulačný stav alebo hemoragická diatéza). Predovšetkým venóznym tromboembolizmus je závažné riziko pre pacientov s MM (6).

Detekciu M-Ig je možné dokázať pomocou imunofixácie u 94 % chorých, klasickou elektroforézou sa podarí dokázať M-Ig asi u 80 % prípadov.

U 20 % pacientov sú produkované iba ľahké monoklonové reťazce, nie je tvorená kompletná molekula M-Ig. U týchto pacientov sa monoklonové ľahké reťazce podarí dokázať v moči a v súčasnosti aj v krvi. Približne 3 % pacientov nemajú dokázateľný M-Ig v krvi ani moči. Táto forma sa nazýva nesekrečný MM. Novou metódou stanovenia voľných ľahkých reťazcov v krvi (FLC) však v súčasnosti možno dokázať aj u týchto pacientov patologické zvýšenie jedného typu ľahkých reťazcov (1, 3, 6).

Nekontrolovaná proliferácia myelómových buniek má negatívny vplyv aj na všetky ostatné krvné elementy. Anémia je spôsobená redukciami počtu erytrocytov a poklesom trombocytov môže viesť ku krvácaniu. Zvýšenie rizika infekcie je spôsobené neschopnosťou produkcie proteínov a poklesom leukocytov.

## Patogenetické stupne vývoja MM

Prvý patogenetický stupeň pri vývoji myelómu je stav s limitovaným počtom klonálnych PB, známy ako **MGUS (monoclonal gammopathy**

**of undetermined significance)**. Pre MGUS sú charakteristické: hladina sérového M proteínu < 3 g/L, počet PB v kostnej dreni < 10 %, pacienti s MGUS nemajú symptómy ani dôkaz orgánového poškodenia a majú riziko prechodu do MM približne 1 % za rok. MGUS je považovaný za prekursorový stav MM, ktorý sa následne vyvíja asi u 20 % pacientov.

Druhá kategória je **asymptomatický alebo „smoldering“ MM**, ktorý charakterizujú: hladina sérového M proteínu ≥ 3,0 g/L a/alebo počet plazmatických buniek v KD ≥ 10 %. Takisto ako pri MGUS, ani pri tejto forme monoklonovej gamapatie nie sú prítomné symptómy či orgánové poškodenie. Ročné riziko progresie do MM je 10 % – 20 %. Medián času progresie asymptomatického alebo „smoldering“ MM do symptomatického MM je 2 – 3 roky (3, 7, 8, 9).

## Cytokíny – ich úloha v proliferácii, prežívaní a rezistencii na lieky pri MM vo svetle nových poznatkov

V súčasnosti pribúda prác, ktoré poskytujú nový pohľad na proliferáciu, prežívanie, porušenie apoptózu, ako aj rezistenciu na lieky pri MM. Jednou z týchto ciest sú nové vedomosti o aktivite cytokínov produkovaných tak samotnou nádorovou bunkou, ako aj mikroprostredím kostnej drene. K cytokínom produkovaným samotnými PB patria: interleukín-1-β (**IL-1β**), tumor necrosis factor α (**TNF α**), rastový vaskulárny endotelálny faktor (**VEGF**) a makrofágové kolónie stimulujúci faktor (**M-CSF**). Tieto a ďalšie cytokíny pôsobia ako mediátory rastu nádoru, prežívania, migrácie a prispievajú k vývoju liekovej rezistencie (8, 9, 10).

Interleukín-6 (**IL-6**) patrí k najvýznamnejším faktorom v proliferácii a prežívaní MM. Tento pleiotropný cytokín produkovaný PB pôsobí cestou aktivácie proteínu gp130, aktiváciou Ras/Raf/mitogén aktivovanej proteinkinázy (MAPK), MEK kinázy, extracelulárnej signálnej kinázy (ERK), Janus kinázy (JAK)/aktivátora transkripcie (STAT) a fosfatidylinositol – 3-kinázy (PI3K)/Akt (11).

JAK-STAT cesta vedie k zvýšenej regulácii antiapoptotických proteínov Mcl-1 a Bcl-x, kým Ras-MAP kinázová cesta vedie k zvýšeniu transkripcionálnych faktorov (obrázok 1). Proliferácia malígnych buniek, ich prežívanie a rezistencia na lieky sú sprostredkované cestou aktivácie oboch signálnych kaskád (JAK/STAT3 a PI3-K/Akt). Barossi et al. (11) potvrdili, že aktivita solubilného receptora IL-6 (**sIL-6R**) je v priamej korelácii so zlyhaním liečby. Na základe hladiny sIL-6 je možné identifikovať podskupinu pacientov s vysokým rizikom progresie, preto protilátky proti IL-6 by mohli poskytovať jednu z možností liečby MM (11, 12).

Vaskulárny endoteliálny rastový faktor (VEGF) je multifunkčný cytokín, ktorý hrá významnú úlohu v spustení migrácie nádorových buniek a v angiogenéze. Jeho efekt na proliferáciu MM buniek je však minimálny. Produkcia VEGF v mikroprostredí KD je aktivovaná adhéziou MM buniek ku KD stromálnym bunkám (BMSCs) a cestou IL-6. Recipročne VEGF zvyšuje produkciu IL-6 stromálnymi bunkami, čo predpokladá existenciu parakrínnej interakcie medzi myelómovými bunkami a stromálnymi bunkami KD (obrázok 2).

Ďalší významný faktor v patogenéze MM je insulin-like growth factor-1 (IGF-1), ktorý aktivuje dve významné signálne cesty v MM bunkách, MAPK a PI3K. Tie vedú tak k proliferatívnym, ako aj k antiapoptotickým účinkom.

**Interleukín 1 beta (IL-1  $\beta$ )** je takisto cytokín významný pre funkciu, diferenciáciu a transformáciu B-lymfocytov. Indukuje sekréciu IL-6, je to silný induktor aktivácie nukleárneho faktora kappa B (NF- $\kappa$ B), zvyšuje aktivitu adhezívnych molekúl, čím zlepšuje väzbu myelómových buniek ku KD a bunkami sprostredkovanú liekovú rezistenciu.

### Súčasný pohľad na regulatory mikroprostredia kostnej drene pri MM

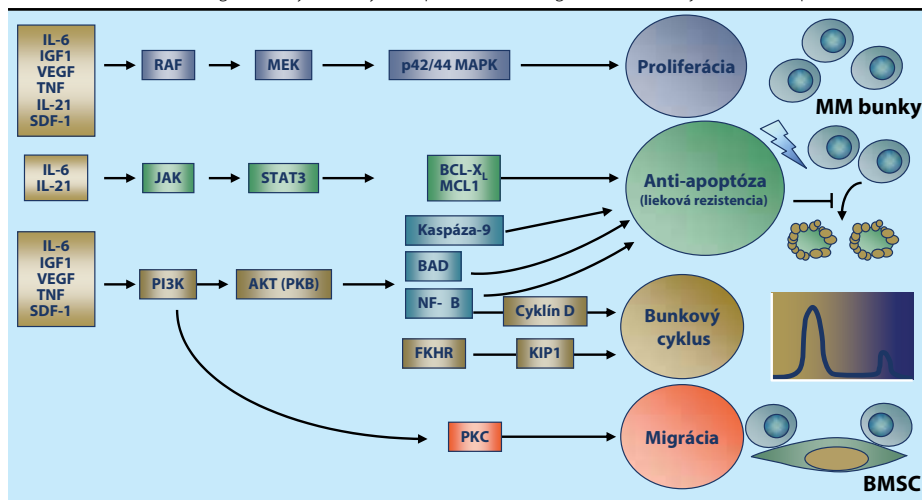
Mikroprostredie kostnej drene má veľmi dobre organizovanú architektúru a pozostáva z osteoblastov, osteoklastov, endoteliálnych buniek KD, zo stromálnych buniek (BMSCs), z adipocytov a proteínov extracelulárnej matrix (ECM) vrátane fibronektínu, kolagénu, laminínu, a osteopontínu. Ďalšie celulárne komponenty zahŕňujú hematopoetické kmeňové bunky, progenitorové a imunitné bunky, erytrocyty. Interakcia MM buniek s proteínmi ECM a ďalšími bunkami KD prostredia hrajú centrálnu úlohu v patogenéze MM (4, 11, 12, 15).

**Priama väzba MM buniek s ďalšími bunkami a sekreovanými cytokínmi aktivuje signálne cesty, ktoré zvyšujú proliferáciu, prežívanie, rezistenciu na lieky a migráciu MM buniek, ako aj osteoklastogenézu a angiogenézu (obrázok 3).**

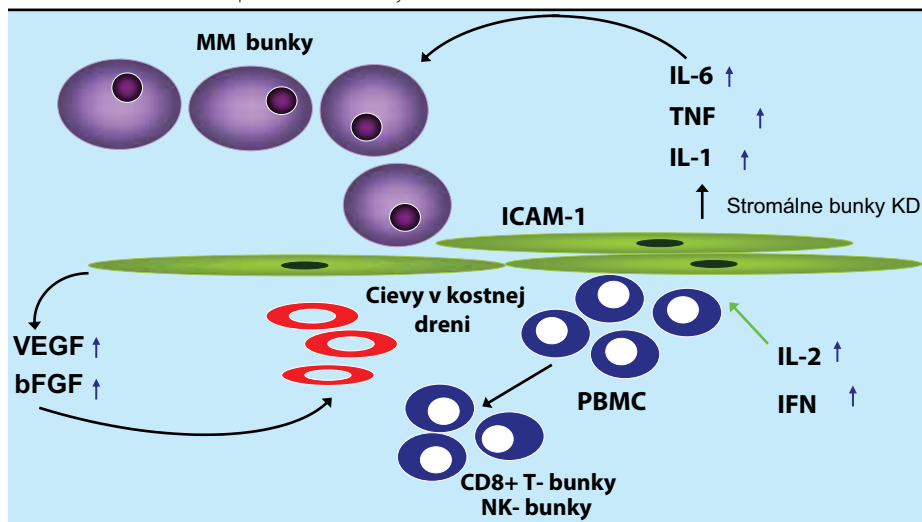
Zvýšenie expresie ligandy (RANKL) receptora aktivujúceho NF- $\kappa$ B a redukcia hladiny jeho receptora osteoblastami sa uvádzajú ako jedna z príčin vzniku kostných lézií spôsobených aktiváciou osteoklastov. Zvýšená expresia RANKL je pravdepodobne sprostredkovaná uvoľnením makrofágového inflamatórneho proteínu 1 $\alpha$  (MIP-1 $\alpha$ ) z nádorových PB.

Väzba nádorových buniek k stróme cestou adhezívnych molekúl (VCAM-1) vedie k uvoľneniu

**Obrázok 1.** Kaskáda signálov významných v proliferácii, migrácii a liekovej rezistencii pri MM



**Obrázok 2.** Úloha mikroprostredia kostnej drene



nielen RANKL, ale aj ďalších cytokínov vrátane IL-6, MIP-1 $\alpha$  a TNF- $\alpha$ , ktoré zvyšujú produkciu osteoklastických faktorov a Dickkopf 1, ktorý vedie k inhibícii osteoblastov (10) (obrázok 3). Pretože adhezívne molekuly hrajú významnú úlohu v patogenéze MM, terapeutické stratégie zamerané proti týmto molekulám sú veľmi sľubné cesty ovplyvnenia rezistencie na lieky, ako aj zlepšenia výsledkov liečby (4, 17, 18).

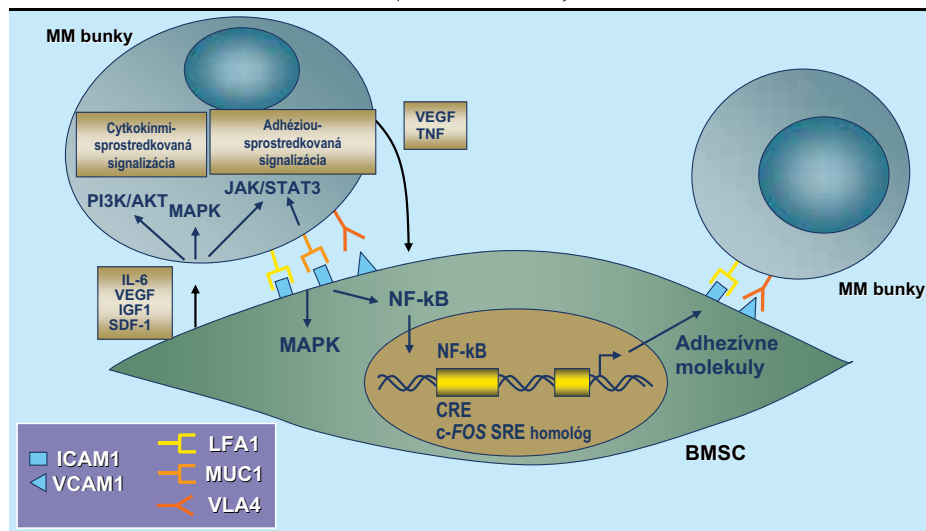
### Genetické zmeny pri MM a ich význam pre prognózu

Cytogenetické štúdie alebo štúdie chromozómov počas delenia buniek priniesli v poslednom období významné poznatky. Genomická instabilita vrátane translokácií ťažkých reťazcov imunoglobulínu v pozícii 14q32 a nadmerná expresia cyklinu D sú považované za patologické pre toto ochorenie. Najnovšie poznatky definujú na základe cytogenetickej analýzy veľkého počtu pacientov dva typy MM. Približne 55 % – 60 % pacientov má hyperdiploidný karyotyp, s nízkym výskytom abnormalít 13. chromozómu a rekurentných translokácií chromozómu

14q32. Pacienti s týmto typom MM majú väčšiu šancu na dlhodobé prežitie. Pre druhý typ MM sú typické mnohopočetné chromozómové zlomy, pseudo- alebo hypodiploidia, veľmi častý výskyt straty 13. chromozómu a rekurentných translokácií chromozómu 14q32, častejšie s t(4;14)(p16,32). Prognosticky najnepriaznivejší cytogenetický nález pre pacientov s MM sú kombinácie zmien t(4;14)(p16,32), t(14;16)(q32p23) a delécie v oblasti 17p13. Cytogenetické nálezy poskytujú významné prognostické informácie. Aj keď detekcia abnormálnych karyotypov konvenčnou cytogenetikou, vyšetrením metafáz je nápomocná pre prognózu pacientov, jej výpovednosť je nízka, asi 30 %. Okrem toho, určité kryptické translokácie, ako napríklad t(4;14) alebo t(14;16), nie je možné detegovať konvenčnou cytogenetikou (4, 5, 13, 14, 16).

Preto FISH (interphase fluorescence in situ hybridization) analýza by mala byť vždy suplementárna k vyšetreniu cytogenetickému u pacientov s MM. Na základe 5 rekurentných IgH translokácií (T) a expresie cyklinu D (C) je v súčasnosti MM klasifikovaný do piatich TC skupín. Táto



**Obrázok 3.** Interakcia MM buniek s mikroprostredím kostnej drene

TC klasifikácia identifikuje významné molekulové subtypy MM s odlišnou prognózou (2, 4, 14). Je možné, že už v blízkej budúcnosti nás čakajú súpravy tzv. genových čipov umožňujúcich súčasne stanovenie veľkého počtu genetických zmien naraz u jedného pacienta s následným určením jeho profilu, a tým aj prognózy, ktoré umožnia výber najvhodnejšieho liečebného postupu.

## Záver

Patogenetické zmeny vedúce k malígnej transformácii MM tvoria viacstupňový model. Rozsah somatických mutácií v ťažkých reťazcoch imunoglobulínu a antigénna selekcia dokazujú, že malígny klon je odvodený z buniek neskorých štádií B-bunkovej diferenciácie. Objasnenie mechanizmov, ktoré vedú k proliferácii myelómových buniek, ich prežívaniu a migrácii, ako aj poruchám v mikroprostredí kostnej drene a alteráciám v bunkovom cykle, sú základ na lepšie pochopenie patogenézy ochorenia a na vývoj cielenej a personalizovanej terapie.

## Literatúra

1. Adam Z, Krejčí M, Vorlíček J, et al. Hematologie, přehled maligních hematologických nemocí. *Grada* 2008: 392.
2. Hideshima T, Mitsiades C, Tonon G, et al. Understanding multiple myeloma pathogenesis in the bone marrow to identify new therapeutic targets. *Nat Rev Cancer* 2007; 7: 585–598.
3. Munshi NC, Anderson KC, Bergsagel PL, et al. Consensus recommendations for risk stratification in multiple myeloma: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 2. *Blood* 2011; 117(18): 4696–4700.
4. Pour L, Svachova H, Adam Z, et al. Levels of angiogenic factors in patients with multiple myeloma correlate with treatment response. *Ann Hematol.* 2010; 89(4): 385–389.
5. Chen L, Li J, Xu W, et al. Molecular cytogenetic aberrations in patients with multiple myeloma studied by interphase fluorescence in situ hybridization. *Exp Oncol.* 2007; 29: 116–201.
6. Auwerda JJ, Sonneveld P, de Maat M, et al. Prothrombotic coagulation abnormalities in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Haematologica.* 2007; 92: 279–280.
7. Lyman GH, Khorana AA, Falanga A, et al. American Society of Clinical Oncology guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. *J Clin Oncol.* 2007; 25: 5490–5505.
8. Lentzsch S, Ehrlich LA, Roodman GD. Pathophysiology of multiple myeloma bone disease. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2007; 21: 1035–1049.
9. Dimopoulos MA, Kastritis E, Rosinol L, et al. Pathogenesis and treatment of renal failure in multiple myeloma. *Hematology* 2012; ASH, Atlanta, Georgia, abstr. 2012: 726.

10. Terpos E, Sezer O, Croucher P et al. Myeloma bone disease and proteasome inhibition therapies. *Blood* 2007; 110(4): 1098–1104.
11. Barosi G, Boccadoro M, Cavo M, et al. Management of multiple myeloma and related disorders: guidelines from the Italian Society of Hematology, Italian Society of Experimental Hematology, and Italian Group for Bone Marrow Transplantation. *Haematologica* 2004; 89: 717–741.
12. Schwartzberg L. Managed care considerations in the treatment of multiple myeloma. *Managed Care Oncol.* 2007; 14-16 47.
13. Ludwig H, Durie BG, Bolejack V, et al. Myeloma in patients younger than age 50 years presents with more favorable features and shows better survival: an analysis of 10 549 patients from the International Myeloma Working Group. *Blood* 2008; 111(8): 4039–4047.
14. Dimopoulos M, Kyle R, Fermand JP, et al. Consensus recommendations for standard investigative workup: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 3. *Blood* 2011; 117(18): 4701–4705.
15. Morgan GJ, Kaiser MF. How to use new biology to guide therapy in multiple myeloma. *Hematology* 2012, ASH, Atlanta, Georgia, 11: 342–349.
16. Mateos MV, Gutierrez NC, Martin-Ramos ML, et al. Outcome according to cytogenetic abnormalities and DNA ploidy in myeloma patients receiving short induction with weekly bortezomib followed by maintenance. *Blood* 2011; 118(17): 4547–4553.
17. Golombick T, Diamond TH, Manoharan A, et al. Ramakrishna R. Monoclonal gammopathy of undetermined significance, smoldering multiple myeloma, and curcumin: a randomized, double-blind placebo-controlled cross-over 4g study and an open-label 8g extension study. *Am J Hematol.* 2012; 87(5): 455–460.
18. Morgan GJ, Gregory WM, Tembe FE, et al. National Cancer Research Institute Haematological Oncology Clinical Studies Group. The role of maintenance thalidomide therapy in multiple myeloma. MRC Myeloma IX results and meta-analysis. *Blood* 2012; 119 (1): 7–15.

Práca bola podporená Európskym grantom MolMed, ITMS:26220220163.

**prof. MUDr. Elena Tóthová**  
Ústav lekárskej a klinickej biofyziky  
Lekárska fakulta UPJŠ  
Trieda SNP 1, 040 11 Košice  
etothova@post.sk



**Penka Miroslav, Tesařová Eva a kolektiv:**

## HEMATOLOGIE A TRANSFUZNÍ LÉKAŘSTVÍ II

Publikace je specificky zaměřena na laboratorní a klinickou diagnostiku oboru hematologie a transfuzního lékařství. Kromě hematologické problematiky obsahuje také informace pro společný atestační obor hematologie a transfuzní lékařství; dále v ní čtenář najde poznatky z molekulární biologie, imunocytoologie a dalších, souvisejících lékařských oborů. Hlavní cílovou skupinou jsou zdravotní laboranti, ale publikaci rádi využijí také medicí a kliničtí lékaři, kteří při poskytování zdravotních služeb potřebují znalosti z laboratorní a klinické hematologie, imunohematologie a hemoterapie.

Grada, 2012, ISBN: 978-80-247-3460-6, 208

Distribúcia v SR: Grada Slovakia, s. r. o., Moskovská 29, 811 08, tel.: 02/5564 5189



[www.grada.sk](http://www.grada.sk)