

Rouleaux erythrocytov ako predpoklad uvažovania o mnohopočetnom myelóme - kazuistiky

Erythrocyte Rouleaux as an Assumption for Considering Multiple Myeloma - Case Studies

Jaromír Tupý^{1,2}, Ivan Ondrášik², Miriam Tupá^{1,2}, Marika Lorenčíková², Janka Filická^{1,2}, Katarína Ondrášiková^{1,2}, Stella Mikulajová²

¹Fakulta zdravotníctva, Katolícka univerzita v Ružomberku

²Klinika hematológie a transfúziológie, Ústredná vojenská nemocnica SNP Ružomberok – FN

<https://doi.org/10.54937/zs.2026.18.1.57-66>

Abstrakt

Mnohopočetný myelóm (MM) je hematologická malignita charakterizovaná abnormálnymi plazmatickými bunkami v kostnej dreni, ktoré spôsobujú deštruktívne kostné lézie. Ochorenie spôsobuje nadmernú populáciu abnormálnych klonálnych plazmatických B buniek v kostnej dreni, čo vedie k zníženej regulácii osteoblastov a aktivácii osteoklastov, ktoré spôsobujú maligne kostné lézie, poškodenie obličiek, anémiu, hyperkalcémiu a bolestivé zlomeniny. Kritériá pre diagnostiku MM vyžadujú prítomnosť klonálnych plazmatických buniek v kostnej dreni alebo biopsiou potvrdený plazmocytóm, spolu s tradičnými znakmi CRAB – hyperkalcémia, zlyhanie obličiek, anémia alebo lytické kostné lézie – alebo špecifické biomarkery bezprostredného poškodenia orgánov. Súčasná liečba mnohopočetného myelómu zahŕňa kombináciu inhibítorov proteazómu, imunomodulačných liekov, monoklonálnych protilátok a autológnej transplantácie kmeňových buniek, ktoré v posledných rokoch významne zlepšili výsledky prežitia. Ochorenie však zostáva náročné, najmä v relapsujúcich a refraktérnych prípadoch. Zmeny reologických vlastností krvi, vrátane viskozity plazmy a deformovateľnosti erythrocytov - rouleaux, sú dobre známe pri plazmocytových dyskráziách vrátane mnohobunkového myelómu a stavov, ktoré mu predchádzajú. Ich nález v mikroskopickom diferenciálnom rozpočte leukocytov periférnej krvi by mal byť preto jasným signálom k ich vylúčeniu.

Kľúčové slová: Mnohopočetný myelóm. Diagnostika. Terapia. Rouleaux. Kazuistika.

Abstract

Multiple myeloma is a hematologic malignancy characterized by abnormal plasma cells in bone marrow inducing destructive bone lesions. This disease causes overpopulation of abnormal clonal plasma B cells in bone marrow, bringing downregulation of osteoblasts and activation of osteoclasts, which induce malignant bone lesions, kidney injury, anemia, hypercalcemia, and painful fractures. Criteria for diagnosing MM require the presence of clonal plasma cells in the bone marrow or a biopsyconfirmed plasmacytoma, alongside with traditional CRAB features—hypercalcemia, renal failure, anemia, or lytic bone lesions—or specific biomarkers of imminent organ damage. The current treatment landscape for multiple myeloma involves a combination of proteasome inhibitors, immunomodulatory drugs, monoclonal antibodies, and autologous stem cell transplantation, which have significantly improved survival outcomes in recent years. However, the disease remains challenging, particularly in relapsed and refractory cases.

Changes in blood rheological properties, including plasma viscosity and erythrocyte deformability - rouleaux, are well known in plasma cell dyscrasias, including multiple myeloma and its precursor conditions. Their finding in the microscopic differential count of peripheral blood leukocytes should therefore be a clear signal to exclude them.

Keywords: Multiple myeloma. Diagnostics. Rouleaux. Therapy. Case report.

Úvod

Mnohopočetný myelóm predstavuje 1 % všetkých druhov onkologických ochorení a približne 10 % všetkých hematologických malignít [1]. Každý rok sa napríklad v Spojených štátoch diagnostikuje viac ako 35 000 nových prípadov a takmer 13 000 pacientov na toto ochorenie zomrie[2]. Ročná incidencia upravená podľa veku v Spojených štátoch zostáva už desaťročia stabilná na úrovni približne štyroch na 100 000. Mnohopočetný myelóm je o niečo častejší u mužov ako u žien a je dvakrát častejší u Afroameričanov v porovnaní s belochmi. Medián veku pacientov v čase diagnózy je približne 65 rokov[3].

Hlavnou príčinou morbidít je ochorenie kostí, ktoré možno diagnostikovať pomocou nízkodávkovej celotelovej počítačovej tomografie (WB-CT), fluoro deoxyglukózovej (FDG) pozitronovej emisnej tomografie/počítačovej tomografie (PET/CT) alebo magnetickéj rezonancie (MRI) [4]. Na rozdiel od iných malignít, ktoré metastázujú do kostí, osteolytické kostné

lézie pri mnohopočetnom myelóme nevykazujú žiadnu tvorbu nových kostí. Ďalšími hlavnými klinickými prejavmi sú anémia, hyperkalcémia, zlyhanie obličiek a zvýšené riziko infekcií [3]. Približne 1-2 % pacientov má extramedulárne ochorenie (EMD) v čase počiatočnej diagnózy, zatiaľ čo u 8 % sa EMD vyvinie neskôr v priebehu ochorenia[5].

Takmer všetci pacienti s mnohopočetným myelómom sa vyvinú z asymptomatického premaligného štádia nazývaného monoklonálna gamapatia neurčeného významu (MGUS) [6]. MGUS progreduje do mnohopočetného myelómu alebo príbuznej malignity s mierou 1 % ročne. Keďže MGUS je asymptomatický, viac ako 50 % jedincov, u ktorých je diagnostikovaný MGUS, malo toto ochorenie viac ako 10 rokov pred klinickou diagnózou [7]. U niektorých pacientov sa môže vyskytnúť stredne asymptomatické, ale pokročilejšie premaligne štádium nazývané tlejúci mnohopočetný myelóm (SMM), ktoré sa dá rozpoznať klinicky. SMM je rozšírený u približne 0,5 % bežnej populácie

vo veku 40 rokov a viac a progreduje do mnohopočetného myelómu rýchlosťou približne 10 % ročne počas prvých 5 rokov po stanovení diagnózy, 3 % ročne počas nasledujúcich 5 rokov a potom 1,5 % ročne [8]. Táto rýchlosť progresie je

ovplyvnená záťažou ochorenia a základným cytogenetickým typom ochorenia; pacienti s translokáciou t(4;14), del(17p) a gain(1q) majú vyššie riziko progresie z MGUS alebo SMM do mnohopočetného myelómu [9].

Tabuľka 1 Diagnostické kritériá Medzinárodnej pracovnej skupiny pre myelóm pre mnohopočetný myelóm a súvisiace poruchy plazmatických buniek [1].

Ochorenie	Definícia ochorenia
Monoklonálna gamapatia neurčného významu (MGUS) proti non-IgM	Musia byť splnené všetky 3 kritériá: <ul style="list-style-type: none"> Sérový monoklonálny proteín (typu iného ako IgM) < 30 g/l Klonálne plazmatické bunky kostnej drene < 10 %^a Absencia poškodenia cieľových orgánov (CRAB), ktoré možno pripísať proliferatívnej poruche plazmatických buniek
Tlejúci mnohopočetný myelóm	Obe kritériá musia byť splnené: <ul style="list-style-type: none"> Sérový monoklonálny proteín (IgG alebo IgA) ≥ 30 g/l alebo monoklonálny proteín v moči ≥ 500 mg za 24 hodín a/alebo klonálne plazmatické bunky kostnej drene 10-60 % Absencia udalostí definujúcich myelóm alebo amyloidózu
Mnohopočetný myelóm	Obe kritériá musia byť splnené: <ul style="list-style-type: none"> Klonálne plazmatické bunky kostnej drene ≥ 10 % alebo biopsiou potvrdený kostný alebo extramedulárny plazmocytóm Akákoľvek jedna alebo viacero z nasledujúcich udalostí definujúcich myelóm: <ul style="list-style-type: none"> Dôkaz poškodenia cieľového orgánu, ktoré možno pripísať základnej proliferatívnej poruche plazmatických buniek, konkrétne: <ul style="list-style-type: none"> Hyperkalcémia: sérový vápnik >0,25 mmol/l (>1 mg/dl) vyšší ako horná hranica normálu alebo > 2,75 mmol/l (> 110 g/l) Renálna insuficiencia: klírens kreatinínu < 40 ml za minútu alebo sérový kreatinín >177 μmol/l (> 2 mg/dl) Anémia: hodnota hemoglobínu > 20 g/l pod dolnou hranicou normálu alebo hodnota hemoglobínu < 100 g/l Kostné lézie: jedno alebo viac osteolytických lézií Percento klonálnych plazmatických buniek kostnej drene ≥ 60 % Dodatok pomer voľných ľahkých reťazcov (FLC) v nepostihnutom sére ≥ 100 (hladina voľných ľahkých reťazcov musí byť ≥ 100 mg/l) > 1 fokálna lézia na vyšetreniach MRI (s veľkosťou najmenej 5 mm)
Plasmocelulárna leukémia	Obe kritériá musia byť splnené: <ul style="list-style-type: none"> Splňa diagnostické kritériá pre mnohopočetný myelóm Pritomnosť 5 % alebo viac plazmatických buniek v konvenčnom roztere periférnej krvi a diferenciálnom počte leukocytov
Monoklonálna gamapatia IgM neurčeného významu (IgM MGUS)	Všetky 3 kritériá musia byť splnené: <ul style="list-style-type: none"> Monoklonálny proteín IgM v sére < 30 g/l Lymfoplazmocytová infiltrácia kostnej drene <10 % Žiadne dôkazy o anémii, konštitucionálnych symptómoch, hyperviskozite, lymfadenopatii alebo hepatosplenomegálii, ktoré možno pripísať základnému lymfoproliferatívne mu ochoreniu.
MGUS ľahkých reťazcov	Všetky kritériá musia byť splnené: <ul style="list-style-type: none"> Abnormálny pomer plazmatických buniek (FLC) (<0,26 alebo >1,65) Zvýšená hladina príslušného zapojeného ľahkého reťazca (zvýšený kappa FLC u pacientov s pomerom >1,65 a zvýšený lambda FLC u pacientov s pomerom < 0,26) Žiadna expresia ťažkého reťazca imunoglobulínov pri imunofixácii Absencia poškodenia koncových orgánov, ktoré možno pripísať proliferatívnej poruche plazmatických buniek Klonálne plazmatické bunky kostnej drene <10 % Močový monoklonálny proteín < 500 mg/24 h
Solitárny plazmocytóm	Všetky 4 kritériá musia byť splnené <ul style="list-style-type: none"> Biopsiou potvrdená solitárna lézia kosti alebo mäkkého tkaniva s dôkazom klonálnych plazmatických buniek Normálna kostná dreň bez dôkazu klonálnych plazmatických buniek Normálny skeletálny obraz a MRI (alebo CT) chrbtice a panvy (okrem primárnej solitárnej lézie) Absencia poškodenia cieľových orgánov, ako je hyperkalcémia, renálna insuficiencia, anémia alebo kostné lézie (CRAB), ktoré možno pripísať proliferatívnej poruche lymfoplazmatických buniek
Solitárny plazmocytóm s minimálnym postihnutím kostnej drene^b	Všetky 4 kritériá musia byť splnené <ul style="list-style-type: none"> Biopsiou potvrdená solitárna lézia kosti alebo mäkkého tkaniva s dôkazom klonálnych plazmatických buniek Klonálne plazmatické bunky kostnej drene <10 % Normálny skeletálny obraz a MRI (alebo CT) chrbtice a panvy (okrem primárnej solitárnej lézie) Absencia poškodenia cieľových orgánov, ako je hyperkalcémia, renálna insuficiencia, anémia alebo kostné lézie (CRAB), ktoré možno pripísať proliferatívnej poruche lymfoplazmatických buniek

Poznámka: Upravené podľa Rajkumara a kol. [1]

^aKostná dreň sa môže odložiť u pacientov s nízkorizikovým MGUS (typ IgG, M proteín < 15 gm/l, normálny pomer voľných ľahkých reťazcov), u ktorých nie sú žiadne klinické príznaky súvisiace s myelómom.

^bSolitárny plazmocytóm s 10 % alebo viacerými klonálnymi plazmatickými bunkami sa považuje za mnohopočetný myelóm.

Diagnostika

Revidované kritériá Medzinárodnej pracovnej skupiny pre myelóm (IMWG) pre diagnostiku mnohopočetného myelómu a súvisiacich ochorení sú uvedené v tabuľke 1. Diagnóza mnohopočetného myelómu vyžaduje prítomnosť jednej alebo viacerých znakov CRAB (hyperkalcémia, zlyhanie obličiek, anémia alebo lytické kostné lézie), dôkazu buď 10 % a viac klonálnych plazmatických buniek pri vyšetrení kostnej drene alebo plazmocytómu potvrdeného biopsiou, ako aj z troch špecifických biomarkerov: klonálne plazmatické bunky kostnej drene $\geq 60\%$, pomer voľných ľahkých reťazcov (FLC) v sére ≥ 100 (za predpokladu, že hladina FLC je ≥ 100 mg/l a vylučovanie monoklonálnych bielkovín močom je ≥ 200 mg za 24 hodín) [10]. Aktualizované kritériá predstavujú zmenu paradigmy, pretože umožňujú včasnú diagnostiku a začatie liečby pred poškodením cieľových orgánov. Pri klinickom podozrení na mnohopočetný myelóm by pacienti mali byť testovaní na prítomnosť M proteínov pomocou kombinácie testov, ktoré by mali zahŕňať elektroforézu sérových proteínov, sérovú imunofixáciu a test sérovej FLC. Približne 2 % pacientov s mnohopočetným myelómom má skutočné nesekrečné ochorenie a nemajú dôkaz o M proteíne [11]. Vyšetrenie kostnej drene v čase počiatočnej diagnózy by mali zahŕňať fluorescenčné in situ hybridizačné (FISH) sondy určené na detekciu t(11;14), t(4;14), t(14;16), t(6;14), t(14;20), trizómii a del(17p) [12]. Rozsah ochorenia kostí sa najlepšie posudzuje pomocou nízkodavkovej WB-CT alebo PET/CT zobrazovania. MRI vyšetrenia sú užitočné u pacientov s podozrením na SMM na vylúčenie fokálnych lézií kostnej drene, ktoré možno pozorovať pred vznikom skutočného osteolytického ochorenia. Taktiež je užitočné pri hodnotení extramedulárneho ochorenia, podozrenia na kompresiu miechy alebo keď je potrebné podrobné zobrazenie špecifickej symptomatickej oblasti [3]. Prítomnosť $\geq 5\%$ cirkulujúcich plazmatických buniek v konvenčnom periférnom krvnom nátere u pacientov s diagnózou mnohopočetného myelómu by sa mala považovať za plazmatickú leukémiu (tabuľka 1) [13].

Morfologická diagnostika mnohopočetného myelómu a plazmocelulárnej leukémie

Pri mnohopočetnom myelóme môže byť normochrómna normocytárna či makrocytárna anémia, retikulocytopenia, ďalej leukopénia či trombocytopenia – v závislosti od pokročilosti ochorenia. Okrem prípadov so sekreciou iba ľahkých reťazcov – tzv. Bence – Jonesova proteínu či nesekrečného myelómu – nachádzame v náteroch periférnej krvi – PK „rouleaux“ (peniažkovatenie) erythrocytov a bazofilné sfarbenie pozadia náteru spôsobené prítomnosťou paraproteínu. V PK môže byť leukoerytoblastový obraz, niekedy nachádzame i ojedinelé lymfoplazmocytoidné lymfocyty či plazmatické bunky [9].

V aspiráte kostnej drene – KD sú zmnožené plazmatické bunky. Tie môžu mať veľmi heterogénnu morfológiu – od normálnych plazmocytov, cez formy menej zrelé, často ťažko dysplastické, až po formy blastické a anaplastické. Normálne zrelé plazmocyty majú nízky N/C pomer a excentricky uložené guľaté či oválne jadro bez zreteľných nukleolov. Chromatín zhluknutý do veľkých polygonálnych blokov charakteristicky usporiadaných na periférii pod jadrovou membránou („cart - wheel“ alebo „clock – face“). Cytoplazma je objemná, silne bazofilná, s výrazným prejasnením v Golgiho zóne, ktoré nalieha priamo na jadro – na rozdiel od osteoblastov, ktoré sa menej

skúsenému pozorovateľovi môžu zdať podobné. Často sú v nej zreteľné drobné guľaté alebo oválne prejasnenia zodpovedajúce mitochondriám či sekrečným granulám. Ojedinelé dvoj – až trojjadrové zrelé plazmocyty môžu byť nájdené i v normálnej kostnej dreni [8]. Pri neoplastických plazmocytoch býva zreteľná nukleocytoplazmatická asynchronia (zrelá cytoplazma pri jemnej štruktúre chromatinu jadra s viac či menej zreteľným nukleolom či nukleolmi), ďalej multinuklearita, lobularizácia a bizardné tvary jadier, variabilné množstvo cytoplazmy, prítomnosť extrémne veľkých myelómových buniek, fagocytóza myelómovými bunkami, prítomnosť mitotických figúr plazmocytov a pod. Populácia myelómových buniek môže byť relatívne homogénna, často sú však myelómové bunky veľmi polymorfne. Blastické formy (plazmoblasty) majú vysoký N/C pomer, stráca sa excentricita uloženia jadra, ktoré má veľmi jemnú štruktúru chromatinu s nukleolmi. V týchto prípadoch je možné plazmocytárny pôvod blastov dokázať iba imunofenotypizačne [6].

Cytoplazma neoplastických (ale i reaktívnych) plazmocytov môže mať nasledujúce charakteristiky: Môže byť uniformne bazofilná bez prítomnosti zreteľného prejasnenia v Golgiho zóne. V tzv. plamenných plazmocytoch je cytoplazma červeno sfarbená, zvlášť na periférii. Môže byť veľmi objemná, môže obsahovať kondenzovaný či kryštalický imunoglobulín v rôznych formách. Russelove telieska sú viac či menej homogénne hyalínne vakuoly rôznej veľkosti i počtu, v MGG farbení majú vzhľad modrých, fialových či ružových sférických inklúzií, niekedy sa však behom farbiacej procedúry môžu rozpustiť a potom sa nefarbia. Obsahujú mukopolysacharidy i imunoglobulín v dilatovaných vakuolách endoplazmatického retikula. Mottové bunky sú plazmocyty, ktorých cytoplazma je tak naplnená inklúziami zodpovedajúcimi Russelovým telieskam, že majú vzhľad moruly či hrozna vína, jadro je uložené excentricky a je utlačené vakuolami a tak je zdeformované. Výskyt Dutcherových teliesok v jadre sa spája iba s neoplastickými plazmocytmi a sú to jednotlivé či mnohopočetné inklúzie imitujúce nukleoly (pseudo – nukleoly). Ide o invagináciu cytoplazmy alebo o herniáciu perinukleárných cisterien endoplazmatického retikula naplneného paraproteínom do jadra. Tieto pseudo – nukleoly sú PAS pozitívne. Plazmocyty v tvare pečatného prsteňa majú veľmi objemnú svetlú cytoplazmu ako dôsledok fúzie opticky prázdnych vakuol obsahujúcich glykoproteín. Inokedy má cytoplazma retikulárnu štruktúru a pripomína bunky liposarkómu [10].

Na základe troch kritérií (prítomnosť nukleolu, blastická štruktúra jadrového chromatinu a N/C pomer $>0,6$ cytomorfológicky delíme myelómové bunky do štyroch kategórií.

- *Zrelý plazmocyt* – nemá zreteľný nukleolus, má kondenzovaný chromatín a N/C pomer $\leq 0,6$.
- *Proplazmocyt I* – má v kondenzovanej štruktúre chromatinu zreteľný nukleolus a N/C pomer $\leq 0,6$.
- *Proplazmocyt II* – má zreteľný nukleolus v jadre s blastickou štruktúrou jadra a N/C pomer $\leq 0,6$.
- *Plazmoblast* – má zreteľný nukleolus v jadre s blastickou štruktúrou chromatinu a N/C pomer $> 0,6$ [5].

Histologické vyšetrenie kostnej drene KD pri MM

Histologická diagnostika myelómu je jednoduchá pri výraznej difúznej či nepravidelnej infiltrácii, keď sa plazmocyty chovajú k okoliu deštruktívne, „ako nádor“. Prítomnosť fibrotizácie v infiltráte sa spája s horšou prognózou ochorenia.

Pri výraznejšej osteolýze sú zreteľné osteoklasty. Plazmocytóm sa môže spojiť s depozíciou amyloidu alebo kryštaloidného (vzácné crystal storing histiocytosis). Tvorba „krvných jazierok“ občas vedie k pseudoangiomatóznemu vzhľadu. Obtiažnejší je dôkaz myelómu pri miernejšej intersticiálnej infiltrácii, ktorá je bez imunohistologického vyšetrenia neodlíšiteľná od reaktívnej plazmocytózy a MGUS. Nádorové bunky zodpovedajú zrelým plazmocytom, nezrelým bunkám alebo plazmoblastom. Ako cytologický obraz („grading“) tak aj histologický charakter a rozsah infiltrácie („staging“) s eventuálnou prítomnosťou fibrotizácie majú prognostický význam [7]. Plazmocyty sú imunohistologicky pozitívne pri dôkaze CD138, CD38 a VS38c, cytoplazmaticky väčšinou exprimujú CD79a a nukleárne MUM-1/IRF-4. Diagnostický je dôkaz klonálnej reštrikcie ľahkých a ťažkých reťazcov imunoglobulínov. Pomer expresie ľahkých reťazcov obvykle presahuje 16 : 1 (na rozdiel od MGUS, keď sa pohybuje v rozmedzí 4 : 1 až 16 : 1). Vysoká proliferatívna frakcia nádoru (s výhodou stanovená dvojím značením membránovej expresie CD138 a jadrového proliferatívneho markeru Ki-67) sa spája s nepriaznivou prognózou. Častá je expresia CD56. Časť nádoru exprimuje cyklín D1 – najmä v prípadoch s t(11;14), a môže si udržať pozitívitu CD20. Nádorové bunky v týchto nádoroch bývajú menšie, skôr lymfoplazmocelulárneho vzhľadu,

a diferenciálna diagnostika proti B – lymfómom, hlavne MCL, môže byť obtiažna [8].

Molekulárna klasifikácia

Hoci sa mnohopočetný myelóm stále považuje za jedno ochorenie, v skutočnosti je to súbor niekoľkých rôznych cytogeneticky odlišných plazmatických bunkových malignít (Tabuľka 2) [14]. Približne 40 % mnohopočetného myelómu sa vyznačuje prítomnosťou trizómii v neoplastických plazmatických bunkách (hyperdiploidný mnohopočetný myelóm), zatiaľ čo väčšina zvyšku má translokáciu zahŕňajúcu lokus ťažkého reťazca imunoglobulínov (IgH) na chromozóme 14q32 (mnohopočetný myelóm s translokáciou IgH). Malá časť pacientov má trizómie aj translokácie IgH. Trizómie a translokácie IgH sa považujú za primárne cytogenetické abnormality a vyskytujú sa v čase vzniku MGUS. Okrem toho sa v priebehu ochorenia mnohopočetného myelómu objavujú aj ďalšie cytogenetické zmeny nazývané sekundárne cytogenetické abnormality, vrátane gain(1q), del(1p), del(17p), del(13) a sekundárnych translokácií zahŕňajúcich MYC. Primárne aj sekundárne cytogenetické abnormality môžu ovplyvniť priebeh ochorenia, odpoveď na liečbu a prognózu [15].

Tabuľka 2 Primárna molekulárna cytogenetická klasifikácia mnohopočetného myelómu [14].

Subtyp	Ovplyvnené gény/chromozómy	Približné percento pacientov s MM
Hyperdiploidný mnohopočetný myelóm	Rekurenté trizómie zahŕňajúce nepárne číslované chromoz. s výnimkou 1, 13, 21	45
MM s translokáciou IgH		40
t(11;14) (q13;q32)	CCND1(cyklín D1)	20
t(6;14) (p21;q32)	CCND3(cyklín D3)	5
t(4;14) (p16;q32)	NSD2	10
t(14;16) (q32;q23)	C-MAF	4
t(14;20) (q32;q11)	MAFB	< 1
Iné translokácie IgH, iné cytogenet. Abnormality		
Poznámka: Upravené z Kumar et al. ¹⁴ Americká hematologická spoločnosť.		
^a Vyžaduje sa absencia translokácie ťažkého reťazca imunoglobulínu. Ak je prítomná translokácia ťažkého reťazca imunoglobulínu, klasifikácia bude založená na tejto abnormalite.		

Prognóza a stratifikácia rizika

Odhady prežitia pri mnohopočetnom myelóme sa líšia v závislosti od zdroja údajov. Údaje zo štúdií z reálneho sveta ukazujú, že celkové prežitie myelómu je u pacientov vhodných na transplantáciu viac ako 10 rokov. Medzi staršími pacientmi (vek > 75 rokov) je medián OS (celkové prežitie) nižší a je približne 5 rokov [16]. Tieto čísla pravdepodobne podhodnocujú súčasné pravdepodobnosti prežitia, pretože predchádzajú príchodu monoklonálnych protilátok a niekoľkých ďalších nových látok, ktoré boli zavedené v posledných 5 rokoch.

Presnejší odhad prognózy si vyžaduje posúdenie viacerých faktorov. Rovnako ako pri iných druhoch rakoviny, aj OS pri MM je ovplyvnené charakteristikami hostiteľa, zaťažením nádorom (štádium), biológiou (cytogenetické abnormality) a odpoveďou na terapiu [17]. Zaťaženie nádorom pri MM sa tradične hodnotí pomocou Durieho Salmon Staging (DSS) [18] a Medzinárodného

systému stagingu (ISS) [19]. Biológia ochorenia sa najlepšie odráža na základe molekulárneho podtypu mnohopočetného myelómu (Tabuľka 2), prítomnosti alebo neprítomnosti sekundárnych cytogenetických abnormalít, ako je del(17p), gain(1q) alebo del(1p). Okrem cytogenetických rizikových faktorov sú dva ďalšie markery, ktoré sú spojené s agresívnou biológiou ochorenia, zvýšená hladina laktátdehydrogenázy v sére a dôkaz cirkulujúcich plazmatických buniek. Revidovaný medzinárodný systém stagingu (RISS) kombinuje prvky nádorovej záťaže (ISS) a biologie ochorenia (prítomnosť vysokorizikových cytogenetických abnormalít alebo zvýšená hladina laktátdehydrogenázy) s cieľom vytvoriť jednotný prognostický index, ktorý pomáha v klinickej starostlivosti, ako aj pri porovnávaní údajov z klinických štúdií (Tabuľka 3) [20,21].

Tabuľka 3 Medzinárodný systém klasifikácie a Revidovaný medzinárodný systém klasifikácie a Revidovaný 2. medzinárodný systém klasifikácie pre mnohopočetný myelóm (MM) [21].

Štádia	Kritéria	Frekvencia [%]	Medián OS [mesiace]
ISS			
I.	β^2 mikroglobulín < 3.5 mg/L a albumín (serum) \geq 35 g/L	28	62
II.	ani I ani III	62	45
III.	β^2 mikroglobulín \geq 5,5 mg/l (bez ohľadu na albumín)	10	29
R-ISS			
I.	β^2 mikroglobulín < 3,5 mg/l, albumín (sérum) \geq 35 g/l a Žiadna cytogenetika s vysokým rizikom a normálna LDH (definovaná ako nižšia ako ULN)	28	82
II.	nie je to štádium R-ISS I alebo III	62	62
III.	β^2 mikroglobulín \geq 5,5 mg/l bez ohľadu na hladiny albumínu (sérum) a vysokoriziková cytogenetika: del(17p), t(4;14) alebo t(14;16) alebo vysoká LDH (definovaná ako vyššia ako ULN)	10	40
R2-ISS			
Riziková funkcia		Hodnota skóre	
ISS II		1	
ISS III		1,5	
del(17p)		1	
LDH (\geq)		1	
t(4,11)		1	
1q1		0,5	
Skupina		Celkové aditívne skóre	Medián OS [mesiace]
Nízka (I)		0	NR
Nízko-intermediálne (II)		0,5-1	109
Intermediálne-vysoké (III)		1,5-2,5	68
Vysoké (IV)		3-5	38

Vysokoriziková cytogenetika FISH definovaná ako del(17p) a/alebo t(4;14) a/alebo t(14;16); del – delécia; FISH – fluorescenčná in situ hybridizácia; ISS – Medzinárodný systém klasifikácie (International Staging System); LDH – laktátdehydrogenáza; NR – nedosiahnuté; OS – celkové prežitie; R-ISS – Revidovaný medzinárodný systém klasifikácie (Revised International Staging System); ULN – horná hranica normy

Terapia

Liečba myelómu sa neustále rýchlo vyvíja. Počiatočný vplyv prišiel so zavedením talidomidu, bortezomibu a lenalidomidu. V poslednom desaťročí boli Úradom pre kontrolu potravín a liečiv (FDA) schválené terapie karfilzomibom, pomalidomidom, ixazomibom, elotuzumabom, daratumumabom, isatuximabom, selinexorom, belantamabom mafodotínom, teclistamabom, talquetamabom, elranatamabom a chimérickými antigénovými receptormi T (CAR-T) bunkami na liečbu relapsu mnohopočetného myelómu, ktoré ďalej zlepšili výsledky. Najčastejšie sú používané kombinované režimy, ktoré preukázali vzostup účinnosti liečby mnohopočetného myelómu [3]. Zásadnou je aj autológna transplantácia kmeňových buniek (ASCT), ktorá zlepšuje medián OS pri mnohopočetnom myelóme približne o 12 mesiacov [22].

Agregácia erytrocytov

Hemoreológia zahŕňa štúdium merania viskozity krvi, sedimentačnej rýchlosti, deformovateľnosti a agregácie erytrocytov. Stupeň deformovateľnosti krvných buniek je nevyhnutný pre udržanie normálnych vitálnych funkcií. Správna deformovateľnosť červených krviniek zabezpečuje správny krvný obeh, oxidáciu tkanív a absorpciu oxidu uhličitého [23].

Ľudské erytrocyty v plnej krvi majú prirodzenú tendenciu zhlukovať sa a tvoriť agregáty (dvoj- a trojrozmerné štruktúry) s charakteristickou morfológiou, známe ako „rouleaux“. Hlavnou príčinou tohto javu je prítomnosť veľkých plazmatických proteínov, najmä fibrinogénu, v plazme. Tieto kladne nabité plazmatické proteíny pokrývajú negatívne nabitý povrch erytrocytov, čo vedie k neutralizácii povrchového náboja buniek a umožňuje im spojiť sa a vytvoriť rouleaux. Agregáty majú charakteristickú morfológiu, pričom bunky prilnú tvárou k sebe a vytvárajú stĺpce buniek podobné kôpkam mincí. Táto

agregácia je reverzibilná a závislá od strihu – šmykovej rýchlosti (t. j. disperguje sa pri vysokom strihu a reformuje sa pri nízkom strihu alebo stáze). Rozsah agregácie je hlavným determinantom viskozity krvi pri nízkej šmykovej rýchlosti, čo predpovedá inverzný vzťah medzi agregáciou a prietokom krvi *in vivo* [24, 25]. Detailné pochopenie účinkov agregácie je dôležité z klinického hľadiska, pretože sa môže zvýšiť počas rôznych patofyziologických procesov vrátane infekcií, obehových a metabolických porúch, hematologických patológií a niekoľkých ďalších chorobných stavov ako hypergamaglobulinémia, zvýšená proteínémia (napr. tehotenstvo) a stavov po operácii. U pacientov s kosáčikovou anémiou môže byť tvorba rouleaux výraznejšia, najmä v acidotických podmienkach, čo by mohlo zvýšiť riziko intravaskulárnej aglutinácie. Tvorba rouleaux by sa nemala zamieňať s aglutináciou, ku ktorej dochádza, keď sa erythrocyty „zhlukujú“ cirkulujúcimi autoprotílátkami. Kvapka fyziologického roztoku na sklíčku naruší rouleaux, zatiaľ čo aglutinované oblasti zostávajú neporušené [24].

Zmenená agregácia erythrocytov môže byť indikátorom ochorenia, ako aj faktorom ovplyvňujúcim priebeh klinického stavu; prognostická hodnota indexov agregácie erythrocytov bola preukázaná pri rôznych ochoreniach. V súčasnosti je agregácia erythrocytov ľahko a presne merateľným parametrom, a preto sa dá očakávať, že v budúcnosti bude mať širšie klinické využitie [26].

Zmeny reologických vlastností krvi, vrátane viskozity plazmy a deformovateľnosti erythrocytov, sú dobre známe

pri plazmocytových dyskráziách vrátane mnohobunkového myelómu a stavov, ktoré mu predchádzajú. Veľmi často sa spája s vysokými koncentraciami imunoglobulínov, monoklonálneho proteínu, čo súvisí s povrchovo aktívnymi molekulami plazmy prítomnými v krvi. Často stupeň tvorby rouleaux koreluje s koncentraciou a molekulovou hmotnosťou plazmatických bielkovín [27, 28].

Kazuistiky

1. Kazuistika – vstupne 64 ročná pacientka s nálezom monohopočetného myelómu

Dg. (25.09.2025) C90.00 – Symptomatický mnohopočetný myelóm IgG lambda - vstupne hyperviskóznny syndróm, ťažká anémia.

zisk IGH, parc.del.IGH(V), zisk 1q21-CKS1B, zisk 4p16-FGFR3, zisk 11q13-CCND1.

Biopsia KD: Infiltrácia KD klinicky diagnostikovaným plazmocytovým myelómom (G1, L+) v rozsahu cca 80 %. CT low dose skeletu 9/2025 - bez osteolyt. zmien, škvŕnitá osteoporóza kostí

LA: od 22.10.2025 1.cykus DVTd

T.č. po úvodnej mobilizačnej liečbe a stimulácii G- CSF z BB, v pláne na zber PKB

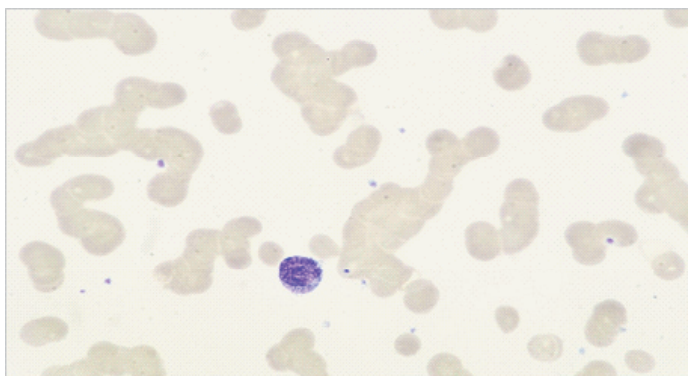
Laboratórne parametre ponúkajú tabuľky 4 a 5, obrázky 1 a 2 mikroskopický diferenciál leukocytov.

Tabuľka 4 Výsledky krvného obrazu a mikroskopického diferenciálu leukocytov. (Zdroj vlastný).

Krvný obraz a diferenciál leukocytov - automat							
Parameter	Výsledok	jednotky	Rozhranie	Parameter	Výsledok	jednotky	Rozhranie
WBC	3,1<	x10 ⁹ /l	3,5-10,8	%NEUT	48,8	%	40-74
RBC	2,49<	x10 ¹² /l	4,2-5,1	%LYMPH	38,8	%	19-48
HGB	79<	g/l	120-158	%MONO	8,7	%	3,4-9,0
HCT	0,24<		0,37-0,47	%BASO	0,00	%	0,0-1,5
MCV	97,9	fl	80-99	NEUT absol.	1,51<	x10 ⁹ /l	1,9-8,0
MCH	31,9>	pg	27-31	LYMPH absol.	1,20	x10 ⁹ /l	0,9-5,2
MCHC	326,0<	g/l	330-370	MONO absol.	0,27	x10 ⁹ /l	0,16-1,0
RDW	17,10>	%	11,5-14,5	BASO absol.	0,00	x10 ⁹ /l	0,0-0,2
PLT	168	x10 ⁹ /l	130-400	%LUC	2,90	%	0,0-5,5
MPV	10,4>	fl	6,0-9,0	LUC absol.	0,09		0,0-0,2
Mikroskopický diferenciál leukocytov							
Parameter	Výsledok		Rozhranie				
Segment	0,52<		0,54-0,64				
Eozinofil	0,01		0,01-0,03				
Monocyt	0,06		0,03-0,08				
Lymfocyt	0,40		0,24-0,40				
Plazmat. bunka	0,01						
Záver: Bicytopenia – ťažká normocytová, normochrómna anémia, abs. neutropénia							
Komentár: prítomné rouleaux (peniažkovatenie) erythrocytov.							

Tabuľka 5 Výsledky biochemického skriningu. (Zdroj vlastný).

Biochemický skrining							
Parameter	Výsledok	jednotky	Rozhranie	Parameter	Výsledok	jednotky	Rozhranie
Glukóza	4,7	mmol/l	3,5-5,6	Ig G	72,7	g/l	6,88-15,45
Močovina	5,3	mmol/l	2,8-7,2	Ig A	0,05	g/l	1,04-5,32
Kreatinín	59,0	μmol/l	49-90	Ig M	0,08	g/l	0,33-2,55
Celk. bielk.	154,70	g/l	64,0-83,0	VLR kappa	5,97	mg/l	9,9-24,0
Vápnik	2,09	mmol/l	2,1-2,65	VLR lambda	412,84	mg/l	6,3-21,8
NT-proBNP	1966,0	pg/ml	0-100	index κ/λ	0,01		0,65-2,56
Troponín T	18,00	ng/l	≤ 14	beta ₂ MG	6,09	mg/l	≤ 3
ELFO sérum							
Parameter	Výsledok		Rozhranie				
albumín A	26,40		32,4-52,6 g/l				
alfa 1-globulín	2,20		0,8-2,2 g/l				
alfa 2-globulín	5,50		5,5-11,0 g/l				
beta-globulín	5,30		5,2-11,5 g/l				
gama-globulín	10,10		6,4-15,4 g/l				
M-proteín	94,00						
IFE sérum	ELFO moč		IFE moč				
IgG lambda	fyziologická albuminúria		IgG lambda				



Obrázok 1 Periférna krv PK: Prítomný zrelý plazmocyty a rouleaux (peniažkovatenie) erytrocytov. (zdroj: morfológický archív pracoviska)



Obrázok 2 Aspirát kostnej drene – KD: Prítomné dve zrelé plazmatické bunky, neutrofilný segment, rouleaux (peniažkovatenie) erytrocytov, mikrozhluky trombocytov. (zdroj: morfológický archív pracoviska)

2. **Kazuistika** - vstupne 70 ročný pacient s diagnózou mnohopočetného myelómu
 Dg. (18.06.2018) C90.00 - Mnohopočetný myelom - biklon IgD, IgG, VLR lambda s obličkovým zlyhaním KŠ IB D-S
 Biopsia KD: Klonálna proliferácia plazmocyty v KD zodpovedajúca počínajúcemu plazmocytovému myelómu (G1).
 LA: 1.línia 8 cyklov CHT CAD od 13.6.2018
 I.progresia 15.7.2019
 Exitus letalis 6/2020 - Kardiorespir. zlyhanie s pl. edémom kombin.etiol. pri tachyFiP a sept. stave s letálnym koncom .

Laboratórne parametre ponúkajú tabuľky 6 a 7, obrázky 3a 4 mikroskopický diferenciál leukocyty.

Tabuľka 6 Výsledky krvného obrazu a mikroskopického diferenciálu leukocytov. (Zdroj vlastný).

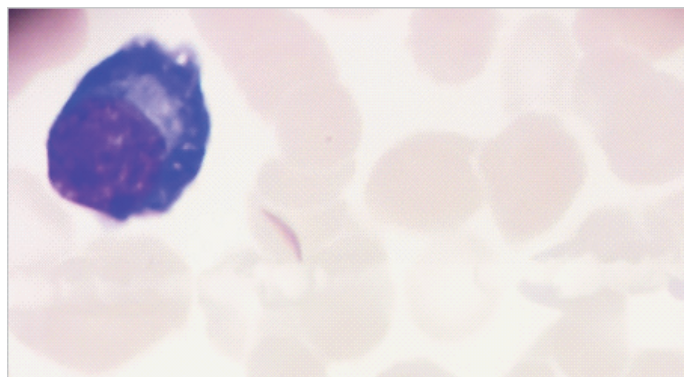
Krvný obraz a diferenciál leukocytov - automat							
Parameter	Výsledok	jednotky	Rozhranie	Parameter	Výsledok	jednotky	Rozhranie
WBC	1,4<	x10 ⁹ /l	3,5-10,8	%NEUT	40,6	%	40-74
RBC	3,05<	x10 ¹² /l	4,2-5,1	%LYMPH	14,3<	%	19-48
HGB	102<	g/l	120-158	%MONO	5,7	%	3,4-9,0
HCT	0,30<		0,37-0,47	%BASO	1,80>	%	0,0-1,5
MCV	99,9>	fl	80-99	NEUT absol.	0,60<	x10 ⁹ /l	1,9-8,0
MCH	33,3>	pg	27-31	LYMPH absol.	0,20<	x10 ⁹ /l	0,9-5,2
MCHC	334,0	g/l	330-370	MONO absol.	0,10<	x10 ⁹ /l	0,16-1,0
RDW	21,10>	%	11,5-14,5	BASO absol.	0,00	x10 ⁹ /l	0,0-0,2
PLT	7<	x10 ⁹ /l	130-400	%LUC	36,6>	%	0,0-5,5
MPV	9,8>	fl	6,0-9,0	LUC absol.	0,50>		0,0-0,2
Mikroskopický diferenciál leukocytov							
Parameter	Výsledok			Rozhranie			
Segment	0,21<			0,54-0,64			
Tyčka	0,17>			0,0-0,03			
Bazofil	0,01>			0,0-0,01			
Monocyt	0,01<			0,03-0,08			
Lymfocyt	0,21<			0,24-0,40			
Plazmat. bunka	0,39						
Erytroblast	2/100 Le						
Záver: Pancytopenia, neutropenia. Útlak fyziologickej hemopoézy nádorovou masou.							
Komentár: trc menej bez zhlukov, prítomné plazmoblasty, rouleaux erytrocytov.							

Tabuľka 7 Výsledky biochemického skríningu. (Zdroj vlastný).

Biochemický skrínung							
Parameter	Výsledok	jednotky	Rozhranie	Parameter	Výsledok	jednotky	Rozhranie
Glukóza	5,8	mmol/l	3,5-5,6	Ig G	3,9	g/l	6,88-15,45
Močovina	16,20	mmol/l	2,8-7,2	Ig A	0,3	g/l	1,04-5,32
Kreatinín	346,00	μmol/l	49-90	Ig M	0,04	g/l	0,33-2,55
Celk. bielk.	62,0	g/l	64,0-83,0	VER kappa	18,18	mg/l	9,9-24,0
Vápnik	2,29	mmol/l	2,1-2,65	VER lambda	3133,74	mg/l	6,3-21,8
NT-proBNP	5361,00	pg/ml	0-100	index κ/λ	0,01		0,65-2,56
Troponín T	43,00	ng/l	≤ 14	beta ₂ MG	3,77	mg/l	≤ 3
ELFO sérum							
Parameter	Výsledok			Rozhranie			
albumín A	32,60			32,4-52,6 g/l			
alfa 1-globulín	2,30			0,8-2,2 g/l			
alfa 2-globulín	9,60			5,5-11,0 g/l			
beta-globulín	13,10			5,2-11,5 g/l			
gama-globulín	4,60			6,4-15,4 g/l			
M-proteín	neprítomný						
IFE sérum				ELFO moč			
IgG lambda				VER lambda			



Obr. 3 Periférna krv – PK: detail plazmoblastu, rouleaux erythrocytov. (zdroj: morfológický archív pracoviska)



Obr. 4 Periférna krv – PK: prítomné dva plazmoblasty, rouleaux erythrocytov. (zdroj: morfológický archív pracoviska)

Záver

Mnohopočetný myelóm je hemopoetická malignita spôsobená nekontrolovanou proliferáciou neoplastických plazmatických buniek. Ide o druhé najčastejšie ochorenie krvi, pri ktorom napriek pokroku v liečbe zostáva 10-ročná miera prežitia stále len okolo 17 %. Pri MM vedie komplexný rad genetických a epigenetických zmien k neoplastickej transformácii plazmatických buniek, čo má za následok ich nekontrolovaný rast v kostnej dreni a vylučovanie veľkého množstva nefunkčnej monoklonálnej protilátky M proteínu do krvného obehu. Hlavnými klinickými prejavmi MM sú vývoj osteolytických kostných lézií, ktoré vedú k bolesti kostí a zlomeninám, hyperkalcémii, renálnej insuficiencii a súvisiacim príznakom so zlyhaním kostnej drene. MM zahŕňa spektrum klinických variantov od benígnej monoklonálnej gamapatie s neurčeným významom a tlejúceho/indolentného MM až po agresívnejšie, diseminované formy MM a plazmatickej bunkovej leukémie. Napriek tomu, že v poslednej dobe nová liečba viedla k takmer dvojnásobnému celkovému prežitiu, stále zvyčajne dochádza k relapsu.

Charakteristická morfológia erythrocytov, známa ako „rouleaux“ spôsobená prítomnosťou veľkých plazmatických proteínov je častý príznak plazmocytozových ochorení. Jej nález v nátere periférnej krvi by mal tak automaticky viesť k diferenciálnej diagnostike najmä mnohopočetného myelómu pretože ide o klinicky najvýznamnejšiu príčinu vyžadujúcu okamžitý zásah.

Zoznam bibliografických odkazov

- [1] Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International myeloma working group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014;15(12):e538-e548. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70442-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70442-5)
- [2] Siegel RL, Giaquinto AN, Jemal A. Cancer statistics, 2024. *CA Cancer J Clin.* 2024;74(1):12-49. <https://doi.org/10.3322/caac.21820>
- [3] Rajkumar S.V. Multiple myeloma: 2024 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *AmJHematol.* 2024; 99:1802–1824. <https://doi.org/10.1002/ajh.27422>
- [4] Hillengass J, Usmani S, Rajkumar SV, et al. International myeloma working group consensus recommendations on imaging in monoclonal plasma cell disorders. *Lancet Oncol.* 2019;20(6):e302-e312. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30309-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30309-2)
- [5] Short KD, Rajkumar SV, Larson D, et al. Incidence of extramedullary disease in patients with multiple myeloma in the era of novel therapy, and the activity of pomalidomide on extramedullary myeloma. *Leukemia.* 2011;25(6):906-908. <https://doi.org/10.1038/leu.2011.29>
- [6] Landgren O, Kyle RA, Pfeiffer RM, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. *Blood.* 2009;113(22):5412-5417. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-12-194241>
- [7] Murray D, Kumar SK, Kyle RA, et al. Detection and prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance: a study utilizing mass spectrometry-based monoclonal immunoglobulin rapid accurate mass measurement. *Blood Cancer J.* 2019;9(12):102. <https://doi.org/10.1038/s41408-019-0263-z>
- [8] Thorsteinsdottir S, Gislason GK, Aspelund T, et al. Prevalence of smoldering multiple myeloma based on nationwide screening. *Nat Med.* 2023;29(2):467-472. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-02183-6>
- [9] Lakshman A, Paul S, Rajkumar SV, et al. Prognostic significance of interphase FISH in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Leukemia.* 2018;32:1811-1815.

- <https://doi.org/10.1038/s41375-018-0030-3>
- [10] Visram A, Rajkumar SV, Kapoor P, et al. Monoclonal proteinuria predicts progression risk in asymptomatic multiple myeloma with a free light chain ratio ≥ 100 . *Leukemia*. 2022;36(5):1429-1431. <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01529-w>
- [11] Long TE, Indridason OS, Palsson R, et al. Defining new reference intervals for serum free light chains in individuals with chronic kidney disease: results of the iStopMM study. *Blood Cancer J*. 2022;12(9):133. <https://doi.org/10.1038/s41408-022-00732-3>
- [12] Kumar SK, Mikhael JR, Buadi FK, et al. Management of Newly Diagnosed Symptomatic Multiple Myeloma: updated Mayo stratification of myeloma and risk-adapted therapy (mSMART) consensus guidelines. *Mayo Clin Proc*. 2009;84(12):1095-1110. <https://doi.org/10.4065/mcp.2009.0603>
- [13] Fernandez de Larrea C, Kyle R, Rosinol 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. <https://doi.org/10.1038/s41408-021-00587-0>
- [14] Kumar S, Rajkumar SV. The multiple myelomas: current concepts in cytogenetic classification and therapy. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018;15:409-421. <https://doi.org/10.1038/s41571-018-0018-y>
- [15] Maura F, Bergsagel PL. Molecular pathogenesis of multiple myeloma: clinical implications. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2024;38(2):267-279. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2023.12.010>
- [16] Cote J, LeBlanc R, Mian H, et al. Real-world results of autologous stem cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a report from the Canadian myeloma research group database. *Blood Cancer J*. 2023;13(1):137. <https://doi.org/10.1038/s41408-023-00905-8>
- [17] Abdallah NH, Nagayama H, Takahashi N, et al. Muscle and fat composition in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood Cancer J*. 2023;13(1):185. <https://doi.org/10.1038/s41408-023-00934-3>
- [18] Durie BG, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer*. 1975;36(3):842-854. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(197509\)36:3<842::AID-CNCR2820360303>3.0.CO;2-U](https://doi.org/10.1002/1097-0142(197509)36:3<842::AID-CNCR2820360303>3.0.CO;2-U)
- [19] Hari PN, Zhang MJ, Roy V, et al. Is the international staging system superior to the Durie-Salmon staging system? A comparison in multiple myeloma patients undergoing autologous transplant. *Leukemia*. 2009;23(8):1528-1534. <https://doi.org/10.1038/leu.2009.61>
- [20] Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, et al. Revised international staging system for multiple myeloma: a report from international myeloma working group. *J Clin Oncol*. 2015;33(26):2863-2869. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.61.2267>
- [21] Charliński G, Vesole D.H, Jurczynski A. Multiple myeloma in 2026 — current guidelines and new therapies. *Journal of Oncology*. 2026; 76(2):108–127. <https://doi.org/10.5603/njo.108723>
- [22] Blade J, Vesole DH, Gertz M. Transplantation for multiple myeloma: who, when, how often? *Blood*. 2003;102:3469-3477. <https://doi.org/10.1182/blood-2003-01-0073>
- [23] Ptaszek B, Podsiadło S, Jandziś Z et al. Rheological properties of blood in multiple myeloma patients. *Scientific Reports*. 2024; 14:4260. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-54947-4>
- [24] Kwaan HC. Role of plasma proteins in whole blood viscosity: A brief clinical review. *Clin. Hemorheol. Microcirc*. 2010;44(3): 167–176. <https://doi.org/10.3233/CH-2010-1271>
- [25] Jani VP, et al. Numerical model for the determination of erythrocyte mechanical properties and wall shear stress in vivo from intravital microscopy. *Front. Physiol*. 2020; 10: 1562. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.01562>
- [26] Baskurta OK, Meiselmanb HJ. Erythrocyte aggregation: Basic aspects and clinical importance. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*. 2013;53:23–37. <https://doi.org/10.3233/CH-2012-1573>
- [27] Al Saleh AS, et al. Hematopoietic score predicts outcomes in newly diagnosed multiple myeloma patients. *Am. J. Hematol*. 2020; 95(1): 4–9. <https://doi.org/10.1002/ajh.25657>
- [28] Pribush A, et al. The role of erythrocyte aggregation in the abnormal hemorheology of multiple myeloma patients. *Clin. Hemorheol. Microcirc*. 2006; 34(4):529–536.

Kontakt:

MUDr. Jaromír TUPÝ, PhD, MBA, MPH
 Fakulta zdravotníctva
 Katolícka univerzita V Ružomberku
 Námestie A. Hlinku 48
 034 01 Ružomberok
 e-mail: jaromir.tupy@ku.sk