

**UNIVERZITA KARLOVA**  
**Lékařská fakulta v Hradci Králové**

**Aktuální problematika monoklonálních gamapatií nejistého významu  
z pohledu regionální biochemické laboratoře**

**Lucie Šolcová**

**Autoreferát disertační práce**  
**Doktorský studijní program: Klinická biochemie**

**Hradec Králové**

**2020**

Disertační práce byla vypracována v rámci kombinovaného studia doktorského studijního programu Klinická biochemie na Lékařské fakultě v Hradci Králové.

Autor: MUDr. Lucie Šolcová  
Oddělení klinické biochemie ON Trutnov a.s.  
ÚKBD Fakultní nemocnice Hradec Králové

Školitel: prof. MUDr. Vladimír Maisnar, Ph.D.  
IV. interní hematologická klinika  
Lékařská fakulta a Fakultní nemocnice Hradec Králové

Oponenti: prof. MUDr. Luděk Pour, Ph.D.  
Interní hematoonkologická klinika Fakultní nemocnice Brno  
Lékařská fakulta MU Brno

RNDr. Pavlína Kušnierová , Ph.D.  
Ústav laboratorní diagnostiky Fakultní nemocnice Ostrava  
Lékařská fakulta Ostravská Univerzita

Obhajoba se bude konat před Komisí pro obhajoby OR .....  
dne ..... v ..... od ..... hod.  
*(bude doplněno po vyhlášení termínu, místa a času)*

S disertační prací je možno se seznámit na studijním oddělení děkanátu Lékařské fakulty v Hradci Králové, Univerzity Karlovy, Šimkova 870, 500 03 Hradec Králové (tel. 495 816 134).

prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc., Dr.h.c.  
Předseda komise pro obhajoby disertačních prací  
v doktorském studijním programu Klinická biochemie  
Garant studijního programu

1. Zaměření disertační práce	4
2. Souhrn	6
3. Summary	7
4. Úvod do problematiky	8
4.1. Monoklonální gamapatie nejasného významu	8
4.1.1. Epidemiologie	9
4.1.2. Etiologie a patogeneze	9
4.1.3. Prevalence	9
4.1.4. Diagnostika a současná diagnostická kritéria MG	10
4.1.5. Klinický průběh	11
5. Přehled základních laboratorních metod využívaných v rámci diagnostiky monoklonálních gamapatií a jejich úskalí	12
6. Cíle disertační práce	14
7. Materiál a metodika	14
8. Výsledky	15
9. Diskuse	16
10. Závěry	19
11. Použitá literatura	22
12. Publikační přehled	24
13. Přednášková činnost	25

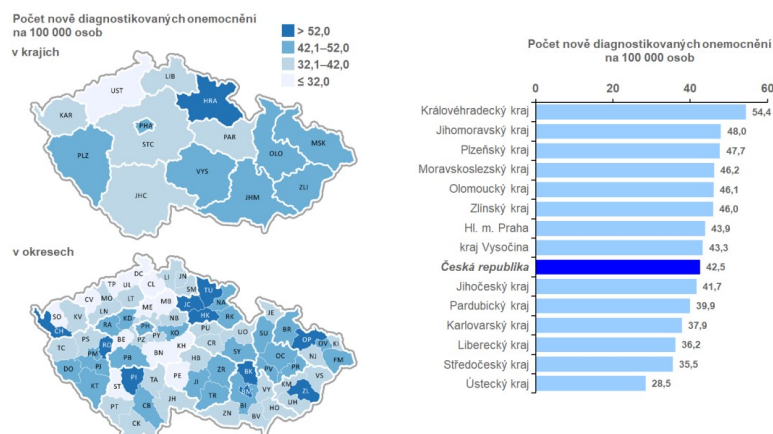
## 1. Zaměření disertační práce

Monoklonální gamapatie nejasného (neurčeného) významu – tzv. MGUS (monoclonal gammopathy of undetermined significance) je definována jako klinicky němý, bezpříznakový stav, při kterém nejsou splněna diagnostická kritéria mnohočetného myelomu (MM), Waldenströmovy makroglobulinémie, AL-amyloidózy nebo jiné zhoubné lymfoproliferace. Jedná se v podstatě o laboratorní nález, jehož pojmenování zavedl a základní charakteristiky popsal profesor Robert A. Kyle z Mayo kliniky v USA v roce 1978 (*Kyle RA, Rajkumar SV, 2006*). Monoklonální gamapatie (paraproteinémie) přitom mají dnes již více než 150letou historii. Od první analýzy moče nemocného s mnohočetným myelomem v roce 1847 Henry Bence Jonesem, přes první klinický popis mnohočetného myelomu prof. Otto Kahlerem, měl zásadní význam v poznacích o monoklonálních gamapatiích rozvoj laboratorních metod v 30. letech minulého století, a to zejména elektroforetických a imunochemických, který vedl až k současným úspěchům laboratorní diagnostiky a následné včasné terapie (*Maisnar V, Tichý M, et al., 2012*). Právě biochemické vyšetření je dosud základem laboratorní diagnostiky monoklonálních gamapatií.

Monoklonální gamapatie nejasného významu je nejčastější monoklonální gamapatií. Je řazena mezi prekancerózy vzhledem k jejímu možnému vývoji do obrazu maligní lymfoproliferace. Každý pacient s MGUS by proto měl být pravidelně sledován. Narůstající incidence monoklonálních gamapatií včetně té nejzávažnější z nich, kterou je mnohočetný myelom, je patrná z dostupných dat Národního onkologického registru. Přitom právě ve východních Čechách, konkrétně v okresech Hradec Králové, Jičín a Trutnov, byla zaznamenána jedna z nejvyšších frekvencí výskytu maligních lymfoproliferací v rámci České republiky (viz Obrázek č. 1). Incidenci mnohočetného myelomu v jednotlivých krajích České republiky znázorňuje Graf č. 1.

Vzorem pro přípravu mé disertační práce se stala i nedávná analýza souboru nemocných s MGUS sledovaných v rámci RMG, která byla publikována dr. Sandeckou (*Sandecká V, et al., 2017*). Mým cílem bylo srovnání výsledků této analýzy s analýzou dat získaných během 10letého sledování pacientů s MGUS v okrese Trutnov. Toto srovnání by nám tak mělo přinést odpověď na otázku, zda je vyšší výskyt MM a dalších maligních lymfoproliferací v našem regionu způsoben vyšším výskytem pacientů s MGUS nebo vyšší frekvencí jejich transformace do obrazu maligní gamapatie.

**Obrázek 1. Incidence novotvarů mízní a krevetvorné tkáně v ČR v letech 2012 - 2016 (Národní onkologický registr, ÚZIS ČR)**



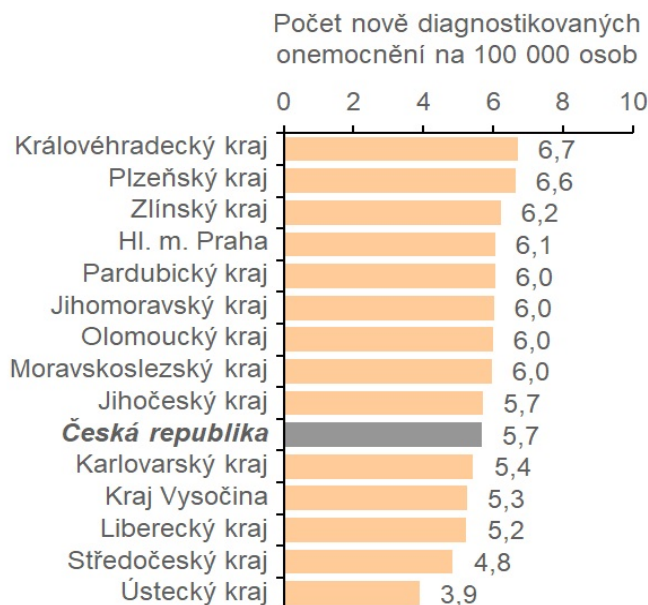
Incidence novotvarů mízní a krevetvorné tkáně byla v letech 2012–2016 v krajích ČR rozdílná. V České republice bylo ročně diagnostikováno průměrně 4 477 onemocnění ročně, tedy 42,5 na 100 000 osob.

Zdroj: Národní onkologický registr, ÚZIS ČR



**Graf 1. Incidence mnohočetného myelomu v jednotlivých krajích ČR (Národní onkologický registr, ÚZIS ČR)**

### Incidence v období 2013–2017



## 2. Souhrn

Předložená práce se zabývá problematikou MGUS z pohledu regionální biochemické laboratoře. Disertační práce je rozdělena na několik kapitol. V první části jsou zahrnuty obecné poznatky o monoklonálních gamapatiích, jejich základní rozdělení a charakteristika jednotlivých typu monoklonálních gamapatií. Další kapitola je celá zaměřena právě na monoklonální gamapatie nejasného významu a to na jejich epidemiologii, etiologii a patogenezi, prevalenci onemocnění, diagnostiku a diagnostická kritéria. Dále je zmíněn klinický průběh MGUS, prognostické faktory, monitorování aktivity monoklonálních gamapatií. Samostatně je uveden i význam stanovení volných lehkých řetězců pro stratifikaci rizika MGUS. Další kapitola se zabývá základními metodami laboratorní diagnostiky MGUS a jejich úskalími. Následující text se zabývá významem kontrolního systému SEKK a nezbytnou mezilaboratorní standardizací. Poslední kapitola je pak věnována novým směrům v diagnostice monoklonálních gamapatií a to možnosti stanovení párů lehkých/těžkých řetězců (Hevylite), imunofenotypizačnímu vyšetření a vyšetření genomu.

V druhé části disertační práce jsou obsaženy výsledky dlouhodobého sledování včetně příkladů vlastních pozorování jednotlivých případů monoklonálních gamapatií, což zahrnuje laboratorní monitoraci jednotlivých případů MGUS a BGUS včetně obrazové dokumentace výsledků, tabulek i grafického záznamu vývoje u některých pacientů. Samostatné kapitoly jsou věnovány tranzientním paraproteinémiím a interferencím MIG při stanovení bilirubinu a glykovaného hemoglobinu. Další součástí práce jsou kazuistiky pozdně diagnostikovaného mnohočetného myelomu dokumentující význam dlouhodobého sledování pacientů s MGUS. Nedílnou součástí práce je doporučení pro laboratorní diagnostiku a sledování nemocných s MGUS a pro stratifikaci rizika přechodu v mnohočetný myelom.

### **3. Summary**

This thesis deals with the issue of MGUS from the perspective of the regional biochemical laboratory. The dissertation thesis is divided into several chapters. The first part includes general knowledge about monoclonal gammopathies, their basic distribution and characteristics of individual types of monoclonal gammopathies. The next chapter is focused on monoclonal gammopathy of undetermined significance and their epidemiology, etiology and pathogenesis, disease prevalence, diagnostics and diagnostic criteria. The clinical course of MGUS, prognostic factors and monitoring of monoclonal gammopathy activity are also mentioned. The importance of determining free light chains for the stratification of MGUS risk is also presented separately. The next chapter deals with the basic methods of laboratory diagnostics of MGUS and their pitfalls. The chapter also contains a discussion of the SEKK control system and standardization. The next chapter is devoted to new directions in the diagnosis of monoclonal gammopathies, namely determination of light / heavy chain pairs (Hevylite), immunophenotyping examination, genome examination.

In the second part of the dissertation are recorded individual observations of individual cases of monoclonal gammopathies. It includes own laboratory monitoring of individual cases of MGUS and BGUS including pictorial documentation, tables and graphical records of clinical development in some patients. A separate chapter is devoted to transient paraproteinemia and MIG interference in the determination of bilirubin and glycosylated hemoglobin. Another part of the work is the case reports of late diagnosed multiple myeloma and the importance of long-term monitoring of patients with MGUS. An integral part of this work is a recommendation for laboratory diagnostics and monitoring of patients with MGUS and for stratification of risk of transition to multiple myeloma.

## 4. Úvod do problematiky

Monoklonální gamapatie (MG) tvoří velmi heterogenní skupinu onemocnění, která je charakterizována proliferací jednoho klonu diferencovaných B-lymfocytů produkujících homogenní imunoglobulin, tzv. monoklonální imunoglobulin (M-Ig, synonyma – paraprotein, M-komponenta, M-gradient). Tento monoklonální imunoglobulin můžeme prokázat v séru a/nebo v moči. Monoklonální gamapatie můžeme také definovat jako skupinu chorob, které vznikají mutací buňky B-lymfocytární řady. Prof. Kyle z Mayo kliniky zavedl dělení monoklonálních gamapatií na maligní monoklonální gamapatie a monoklonální gamapatie nejasného (neurčeného významu) – tzv. MGUS (monoclonal gammopathy of undetermined significance) (*Kyle RA, Rajkumar SV, 2006*).

Monoklonální imunoglobulin (M – protein, M – komponenta, paraprotein) se může skládat jak z intaktní imunoglobulinové molekuly nebo také jen z jejích strukturálních komponent, tj. lehkých řetězců kappa či lambda, vzácněji z těžkých řetězců molekuly imunoglobulinu. Těžké řetězce patří k jedné z pěti imunoglobulinových tříd G, A, M, D nebo E. Lehké řetězce jsou buď antigenního typu kappa nebo lambda (*Bradwell AR, 2010*). Monoklonální imunoglobulin náleží vždy k jedné imunoglobulinové třídě (Ig), k jedné podtřídě Ig a má jeden typ lehkých řetězců. Rozdíl od normálních Ig je především v homogenitě. Protilátková aktivita u většiny paraproteinů není známa, ale jednou z teorií původu monoklonálních Ig je nadměrná imunitní odpověď, která se vymkla kontrolním mechanismům (*Landgren O, Kyle RA, et al., 2009*).

### 4.1. Monoklonální gamapatie nejasného významu

Monoklonální gamapatie nejasného významu (MGUS) je definována jako klinicky němý bezpříznakový stav, při kterém nejsou splněna diagnostická kritéria mnohočetného myelomu, M.Waldenström, AL-amyloidózy nebo jiného zhoubného lymfoproliferativního onemocnění USA (*Landgren O, et al., 2011, Landgren O, 2013*). Poprvé byla popsána v roce 1978 prof. Kylem a Greippem.



#### 4.1.1. Epidemiologie

Monoklonální gamapatie nejasného významu je nejčastější monoklonální gamapatií. Její prevalence v celé populaci dospělých osob se pohybuje kolem 1 % pozorování za rok (*Donk NW, et al., 2016*). Incidence MGUS je oproti nejčastější maligní monoklonální gamapatii, kterou je mnohočetný myelom, přibližně 100x vyšší (*Kyle RA, et al., 2006*). V mladších věkových skupinách (pod 50 let) je poměrně vzácná (dokonce méně než 1%). Frekvence výskytu dále stoupá s věkem a u lidí nad 50 let je přítomna zhruba u 3 % populace, v případě mužů nad 80 let je pak prevalence více než 8 % (*Kyle RA, et al., 2006*). Muži jsou postiženi o něco málo častěji než ženy. Přibližně 70 % MGUS je typu IgG, následuje IgM (cca 15-20 %) a nejméně často se vyskytuje typ IgA (cca 11 %). Převažují také lehké řetězce kappa (62 %) nad lambda (38 %). V současné době je na MGUS pohlíženo jako na prekancerózu. Jedná se o podobný stav jako například v případě výskytu střevních polypů, které jsou též řazeny do prekancerózních stavů (*Maisnar V, 2013*).

#### 4.1.2. Etiologie a patogeneze

Klíčové biologické a molekulárně genetické mechanismy vývoje MGUS nebyly dosud zcela objasněny. Jedná se o proces, na kterém se spolupodílí mnoho faktorů včetně genetické predispozice, vlivu životního prostředí, možné chronické infekce nebo autoimunitního onemocnění a další různé faktory (*Maisnar V, et al., 2012*).

#### 4.1.3. Prevalence

Výskyt MGUS se liší u různých etnických skupin – 8,6 % u Afroameričanů, 3-6 % u bělochů a 2,7 % u Japonců. Prevalence MGUS je tak 2-3x častější u afroameričanů v porovnání s bělochy. U bělochů přitom prevalence s věkem narůstá, u afroameričanů se prevalence překvapivě s narůstajícím věkem nemění. V porovnání s bělochy se naopak MGUS méně vyskytuje u Asiatů, nejméně u obyvatel Japonska a Mexika. MGUS je o něco častější u mužů. Zároveň se předpokládá i genetická predispozice, což bylo potvrzeno familiárním výskytem MGUS (*Landgren O, et al., 2011*). Vyšší výskyt MGUS je spojen i s expozicí pesticidům v anamnéze (*Landgren O, et al., 2011*). IgM MGUS se ve větší míře objevuje v zemích západní Evropy, také v USA, Kanadě a v jižní Austrálii. Podstatně méně často se objevuje ve východní Evropě, Řecku a v Izraeli oproti zemím jižní Evropy (Itálie, Španělsko).

Nízká prevalence IgM MGUS je také například ve Švédsku a v Nizozemí . Prakticky vůbec se nevyskytuje u asijské populace (např. odhad prevalence IgM MGUS v Japonsku je asi 0,16 %). U jedinců mladších 50 let se monoklonální gamapatie vyskytuje v 0,2 %, nad 50 let věku v 1,0-1,7 %, ve věkové kategorii nad 70 let již ve 3 % a v období nad 80 let je prevalence již 10 % (*Mc Master ML, et al., 2010*).

#### **4.1.4. Diagnostika a současná diagnostická kritéria MG**

Diagnostika MGUS je založena na detekci přítomnosti monoklonálního imunoglobulinu elektroforézou bílkovin s následnou imunofixací. Základní diagnostická kritéria pro MGUS jsou uvedena v Tabulce č. 1. V ní je též uvedeno, že základním parametrem diagnostiky MGUS je nepřítomnost tkáňového nebo orgánového postižení (*Kyle RA, et al., 2010*). Je nutné pátrat po orgánovém postižení ve smyslu anémie, selhání ledvin, přítomnosti hyperkalcémie a kostního onemocnění (CRAB symptomy). Zároveň je podstatné i vyloučit jinou preexistující malignitu (*Maisnar V, et al., 2012*). K posouzení rizika onemocnění je v současné době nutné provedení analýzy volných lehkých řetězců, včetně stanovení jejich poměru (FLCr) (*Sandocká V, et al., 2018*). Poměrně často je MGUS asociována s kožními a revmatickými onemocněními. S možným, často přechodným výskytem monoklonálního imunoglobulinu se můžeme setkat i u imunodeficiencí (*Hájek R, Maisnar V, et al., 2018*). Diagnostická kritéria MGUS byla aktualizována v roce 2016. Hodnota M-proteinu v séru (non-IgM typ) musí být pod 30 g/L, počet klonálních plazmocytů v kostní dřeni nesmí přesáhnout hodnotu 10 % a nesmí být přítomny známky orgánového poškození (CRAB-symptomy), které by souvisely s plazmocelulárním onemocněním (*Kyle RA, et al., 2010*). Aktuální diagnostická kritéria MGUS dle Mezinárodní Myelomové Pracovní skupiny (IMWG) z let 2014 a 2016 jsou přehledně uvedena v Tabulce č. 1.

**Tabulka 1. Diagnostická kritéria MGUS** – upraveno dle Rajkumara SV, et al., 2014, 2016

	<b>Non IgM MGUS</b>	<b>IgM MGUS</b>	<b>Light-chain MGUS</b>
<b>M-protein</b>	<30 g/L	<30 g/L	Sérum - 0 g/L + negativní IFE Moč - 0 g/L <500 mg/24 hod.
<b>FLC poměr</b>	-	-	< 0,26 nebo >1,65
<b>Infiltrace KD</b>	< 10 % klonál.PC	<10 % lymfoplazmocytů	<10 % klonál.PC
<b>Orgánové postižení</b>	<b>Nepřítomnost:</b> <b>C:</b> S-Ca<2,75 mmol/L <b>R:</b> S-krea< 177 umol/L Event. Cl-krea<40 ml/min <b>A:</b> Hb<100 g/L <b>B:</b> osteolytických lézí/osteoporózy a kompresivních fraktur	<b>Nepřítomnost:</b> Anémie Hyperviskozity Hepatosplenomegalie Lymfadenopatie	<b>Nepřítomnost:</b> <b>C:</b> S-Ca<2,75 mmol/L <b>R:</b> S-krea< 177 umol/L Event. Cl-krea<40 ml/min <b>A:</b> Hb<100 g/L <b>B:</b> osteolytických lézí/osteoporózy a kompresivních fraktur

#### 4.1.5. Klinický průběh

Nejčastěji je MGUS zachycena zcela náhodně při rutinním vyšetření pacientů z jiného důvodu, například v rámci laboratorní diagnostiky osteoporózy z osteologické poradny, bolestí zad z neurologické ambulance, pacientů z alergologické ambulance event. dalších specializovaných ambulancí. Jedním ze základních kritérií onemocnění je jeho asymptomaticnost. Přítomnost MIG nepůsobí zpravidla žádné subjektivní ani objektivní obtíže, ani žádné změny orgánových funkcí (Ščudla V, et al., 2009). Objevují se ale tři typy možných komplikací, na které je třeba u pacientů s MGUS myslet.

Jako první možná komplikace, která se může objevit je zvýšené riziko tromboembolických příhod oproti ostatní populaci bez MGUS (*Kristinsson S, et al., 2008*). V rámci několika studií bylo opakovaně prokázáno, že pacienti s MGUS mají vyšší riziko venózního tromboembolismu ve srovnání s věkově stejnou populací bez přítomnosti MGUS. Na základě těchto zkušeností byl MGUS označen za jeden z možných rizikových faktorů pro rozvoj tromboembolické nemoci.

Druhým typem zdravotních komplikací je možný výskyt periferní neuropatie u pacientů s MGUS (*Nobile-Orazio E, 2010*). Je však známo, že zejména ve skupině pacientů s polyneuropatií a přítomností MIG typu IgM je prokázán vyšší titr protilátek anti-MAG (s myelinem asociovaný glykoprotein) a to až v 50 %. Anti-MAG neuropatie je velmi vzácná forma získané polyneuropatie spojené s IgM monoklonální gamapatií nejistého významu (IgM-MGUS) (*Rison RA, et al., 2016*). Termín paraproteinemická neuropatie (PPN, event. neuropatie asociovaná s paraproteinémií) je v literárních zdrojích popisovaná jako heterogenní skupina neuropatií charakterizovaná přítomností monoklonálního imunoglobulinu v séru (*Rison RA, et al., 2016*).

V třetím případě se jedná o projevy onemocnění osteoporózou. V klinických studiích bylo prokázáno, že u pacientů s MGUS jsou změněny hladiny nejméně dvou cytokinů (MIP – 1alfa a DKK 1), které hrají u osteoporózy významnou roli. Současně byla dokumentována zvýšená kostní fragilita u pacientů s MGUS při vyšetření CT (*Drake MT, 2014*).

## **5. Přehled základních laboratorních metod využívaných v rámci diagnostiky monoklonálních gamapatií a jejich úskalí**

Elektroforéza sérových bílkovin (ELFO) je základní metodou, kterou lze využít k vyhledávání a kvantifikaci monoklonálního imunoglobulinu (M-komponenty) v séru i jiných tělesných tekutinách. Slouží jako screeningová metoda, tj. jako metoda „vyhledávání odchylek od normy“ ve složení spektra proteinů tělních tekutin (*Tichý M, et al., 2008*). Monoklonální imunoglobulin se může v elektroforetickém obraze nacházet mezi gama- až alfa-2 globuliny. Může mít charakter ostrého M-gradientu, ale může být charakterizován i širší difúzní zónou nebo splývat se zónou beta globulinů, což se týká zejména paraproteinů IgA. Právě tyto typy paraproteinů pak mohou být běžným elektroforetickým vyšetřením těžko odhalitelné (*Maisnar V, et al., 2018*).

Imunofixační vyšetření je metoda umožňující identifikaci a typizaci monoklonálních imunoglobulinů v séru a v moči. Imunofixace je důležitá a zcela nezbytná k potvrzení nálezu elektroforézy. Její citlivost ve srovnání s elektroforézou je asi 50x vyšší. Imunofixace je nezbytná pro určení imunoglobulinové třídy MIG a pro určení antigenního typu lehkých řetězců imunoglobulinů. Imunofixace se používá také jako skrining např. při podezření na AL amyloidózu, kdy kvantita M-proteinů může být tak nízká, že není možná jejich detekce při elektroforéze (Ryšavá R, 2013). Je-li imunofixace negativní s antiséry proti imunoglobulinům A, G a M a jsou přítomny monoklonální lehké řetězce kappa nebo lambda, měla by následovat ještě imunofixace s antiséry proti IgD a IgE.

Kvantitativní stanovení imunoglobulinů může poskytnout důležité informace o stavu humorálního imunitního systému. Při imunochemické reakci vytváří imunoglobuliny IgA, (IgG, IgM) obsažené ve vzorcích lidského séra nebo moči imunokomplexy po kontaktu se specifickými protilátkami (Pika T, et al., 2012). Kvantitativní stanovení imunoglobulinů může signalizovat souběžný imunodeficit způsobený chorobou, hovoří se pak o tzv. imunoparéze.

Do dalšího základního laboratorního vyšetření u pacientů s monoklonálními gamapatiemi patří také stanovení rychlosti sedimentace erytrocytů (FW). Důležité je také vyšetření krevního obrazu i s diferenciálním rozpočtem a koagulační vyšetření. Biochemické vyšetření séra je zaměřeno na monitoraci renálních funkcí, mineralogramu včetně hladiny kalcia. Nezbytné je i vyšetření hladiny beta-2-mikroglobulinu a albuminu jako prognostických markerů (Maisnar V, et al., 2012).

Správná diagnostika monoklonálních gamapatií vyžaduje především zázemí spolehlivé klinické laboratoře, která by se měla účastnit kontrolního systému kvality svých výsledků (Maisnar V, et al., 2012). V roce 1996 došlo v ČR k zařazení typizace a následné kvantifikace monoklonálního imunoglobulinu do akreditovaného externího kontrolního systému SEKK. V roce 2005 byl následně zařazen mezi sledované parametry i beta-2-mikroglobulin jako jeden z nejdůležitějších prognostických ukazatelů monoklonálních gamapatií. Stejně tak i stanovení albuminu, který je dnes jedním z nejdůležitějších prognostických faktorů MM, je vyhodnocováno v rámci cyklu kontrolního systému SEKK. Stanovení albuminu je přitom jednou z nejlépe standardizovaných biochemických metod. V roce 2010 byl vyšetřovací panel cyklu Gamapatie doplněn ještě o stanovení volných lehkých řetězců. Současný stav panelu

Gamapatie v rámci kontrolního cyklu SEKK tak zahrnuje stanovení koncentrace celkové bílkoviny včetně albuminu, typizaci a následnou kvantifikaci monoklonálního imunoglobulinu, stanovení koncentrace beta-2-mikroglobulinu (od roku 2012 není zahrnut v cyklu Gamapatie, avšak je uvedený v kontrolním systému nádorových markerů) a volných lehkých řetězců včetně poměru kappa/Lambda (*Bradwell AR, 2018, Tichý M, et al., 2006*).

## 6. Cíle disertační práce

1. Rozšíření diagnostického panelu potřebného pro diagnostiku a sledování nemocných s monoklonálními gamapatiemi v podmínkách regionální biochemické laboratoře o stanovení volných lehkých řetězců v séru.
2. Analýza vlastního, dlouhodobě (10 let) sledovaného souboru nemocných s MGUS z Trutnovského regionu s cílem srovnání jejich výsledků s výsledky analýzy provedené na větším souboru nemocných sledovaných prostřednictvím Registru monoklonálních gamapatií České myelomové skupiny a dostupnými literárními daty.
3. Ověření významu stanovení volných lehkých řetězců a platnosti stratifikačního modelu Mayo Clinic u pacientů s MGUS v praxi regionální biochemické laboratoře.
4. Formulace vlastních doporučení pro laboratorní diagnostiku a sledování pacientů s monoklonální gamapatií nejasného významu.

## 7. Materiál a metodika

Analyzovaná data pacientů pochází výhradně z Oddělení klinické biochemie Oblastní nemocnice v Trutnově. Celkem bylo v časovém období 1. 8. 2008 - 1. 8. 2018 diagnostikováno 555 pacientů s MGUS. Ve všech případech byly jejich vzorky kompletně zpracovány a diagnostikovány na Oddělení klinické biochemie ON Trutnov a.s. Při jejich vyšetření bylo použito metod, které byly podrobně popsány v kapitole 5. Jednalo se zejména o nefelometrii, turbidimetrii, elektroforetické a imunofixační vyšetření. Pro analýzu FLC, která byla provedena u 282 vzorků sér pacientů s MGUS byla využita metoda FreeLite™.

Laboratorními parametry, které byly v rámci diagnostiky a prognózy stanoveny u jednotlivých vzorků pacientů, byly koncentrace a typ monoklonálního imunoglobulinu, koncentrace albuminu a beta2-mikroglobulinu. Z dalších biochemických parametrů byly stanovovány základní parametry ledvinných funkcí včetně odhadu GF pomocí rovnice CKD-EPI, koncentrace minerálů včetně kalcémie, koncentrace kyseliny močové, celkové bílkoviny a kvantitativní proteinurie.

V rámci zpracování byla využita základní popisná (deskriptivní) analýza dat a to medián, minimum, maximum a percentily. Pro analýzu byl použit program SigmaPlot 12.0 (Systat Software Inc., USA). Veškeré testy byly vyhodnoceny s 5 % hladinou významnosti.

Pacienti s MG jsme si rozdělili dle různých kritérií. Tím základním bylo rozdělení na MGUS a maligní monoklonální gamapatie. Soubor monoklonálních gamapatií jsme rozčlenili dle typu stanoveného monoklonálního imunoglobulinu. Dále jsme provedli rozdělení pacientů do 6 skupin dle kvantity MIG. Nejpočetnější byla skupina s kvantitou monoklonálního imunoglobulinu do 5 g/L. Rozdělili jsme také případy MG dle věkové struktury při stanovení diagnózy a též dle pohlaví. Soubor 555 pozorování jsme dále rozčlenili do jednotlivých tabulek, kde jsme zařadili pacienty od nejnižší stanovené koncentrace MIG po nejvyšší - konkrétně do 5 g/L, do 9,99 g/L, do 14,99 g/L, do 19,99 g/L a nad 20 g/L. Dále jsme soubor monoklonálních paraproteinů rozdělili na jednotlivé skupiny s určitou kvantitou paraproteinu, ve kterých jsme následně stanovili zastoupení jednotlivých typů MIG. Přechod MIG do moče jsme zaznamenali celkem u 86 pacientů a to nejčastěji u MG IgG-kappa a IgG-lambda.

Vymezili jsme do samostatného souboru pacienti s biklonálními monoklonálními gamapatiemi (BGUS) i případy tzv. tranzientních paraproteinémií.

## **8. Výsledky**

U každého pacienta s nově diagnostikovanou MGUS byla vždy provedena typizace MIG stanoveny sérové koncentrace MIG, celkové bílkoviny, albuminu, beta2-mikroglobulinu, kreatininu, případně dalších parametrů jako kyseliny močové, vápníku, event. LDH. U 282 pacientů z celkového počtu 555 pacientů s MG byla zároveň stanovena hladina FLC lambda i kappa včetně určení FLCr (FLC index), které byly pravidelně monitorovány i v rámci dalších laboratorních kontrol.

Pacienti s MG jsme si rozdělili dle různých kritérií. Tím základním bylo rozdělení na MGUS a maligní monoklonální gamapatie. Soubor monoklonálních gamapatií jsme rozčlenili dle typu stanoveného monoklonálního imunoglobulinu. Dále jsme provedli rozdělení pacientů do 6 skupin dle kvantity MIG. Nejpočetnější byla skupina s kvantitou monoklonálního imunoglobulinu do 5 g/L.

V období od 1. 8. 2008 do 1. 8. 2018 se nám podařilo přítomnost monoklonálního imunoglobulinu nově identifikovat u celkem 555 pacientů. Nejčastěji pozorovaným typem monoklonálního imunoglobulinu byl typ IgG kappa. Průměrný věk nově diagnostikovaných pacientů s monoklonálními gamapatiemi byl 68 let, při věkovém rozmezí od 2 do 96 let. Nejčastěji došlo k progresi do mnohočetného myelomu a to celkově v 46 (8,3 %) případech z celkového počtu 555 pacientů, ve 21 (3,8 %) případech se jednalo o lymfom, u 18 nemocných (3,2 %) byla nově diagnostikována chronická lymfatická leukémie. Dále byl ve 4 případech (0,7 %) zaznamenán výskyt amyloidosy a u 2 (0,4 %) pacientů došlo k progresi do obrazu Waldenströmovy makroglobulinémie.

V následném kroku jsme u nemocných, u nichž byly k dispozici výsledky stanovení sérových hladin FLC kappa i lambda včetně jejich poměru, provedli ověření stratifikačního systému dle Rajkumara. Do tohoto hodnocení bylo zahrnuto celkem 282 pacientů. Transformace do obrazu maligní monoklonální gamapatie ve skupině nízkého rizika nebyla zaznamenána. Ve skupině nízké-střední riziko byl prokázán přechod do maligní MG u 30 % jedinců, ve skupině vysoké-střední riziko se jednalo již o 52 % jedinců z celkového počtu 282 pacientů. V kategorii vysokého rizika došlo k transformaci MGUS do maligní monoklonální gamapatie u 10 % nemocných. Nejčastěji byl u nemocných, u nichž došlo k transformaci do obrazu maligní MG, diagnostikován mnohočetný myelom a to u 28 pacientů z 282, tj. u 10 % z celkového počtu pacientů, u kterých byly k dispozici výsledky stanovení FLC.

## 9. Diskuse

Monoklonální gamapatie jsou relativně častým při vyšetření elektroforézy bílkovin v biochemické laboratoři. Výskytem MGUS se zabývala řada studií, největší z nich byla populační studie provedená pracovníky Mayo Clinic na celkovém počtu 21.463 obyvatel. Ta také prokázala rizikovost tohoto laboratorního nálezu, když potvrdila, že každému případu



mnohočetného myelomu, který se ve vyšetřeném souboru nemocných vyskytl, předcházela právě fáze MGUS. Můj zájem o tuto problematiku vzbudila vyšší incidence maligních lymfoproliferací a zvláště MM v našem regionu. Proto jsem se zaměřila v průběhu předchozích 10 let právě na diagnostiku a sledování pacientů s MGUS, kteří byli zachyceni laboratoří OKB oblastní nemocnice v Trutnově v rámci rutinního vyšetření.

V rámci mé následné analýzy byla zpracována data celkem 555 pacientů s novou monoklonální gamapatií nejasného významu. Základními charakteristikami sledovaného souboru byly věk pacienta při stanovení diagnózy, jeho pohlaví a vstupní koncentrace MIG. Soubor byl dále rozčleněn na 2 skupiny a to na pacienty s MGUS bez progresu a pacienty s progresí v maligní monoklonální gamapatii. Z celkového souboru 555 pacientů bylo 425 pacientů starších 60 let (76,6 %). Základní charakteristiky našeho souboru tak byly podobné jako v původní sestavě z Mayo Clinic (našich 67,9 % MIG IgG oproti 69,7 % z Mayo Clinic) i v největší analýze českých dat z Registru monoklonálních gamapatií CMG (*Kyle RA, et al., 2002, 2004, Landgren O, et al., 2009*).

U 16,4 % (91 z 555) sledovaných osob s MGUS došlo k transformaci do maligního onemocnění. V 8,3 % (46 z 555) z celkového počtu se jednalo o mnohočetný myelom. Obecně se uvádí, že riziko progresu MGUS v maligní monoklonální gamapatii stoupá s délkou sledování (nárůst incidence ze 16,5 % při 10letém až na 26,5 % při 15letém sledování). Výsledky nejrozsáhlejších analýz souboru pacientů s MGUS jsou opakovaně publikovány pracovníky Mayo Clinic v čele s prof. Kylem. Obdobné výsledky měla i rozsáhlejší analýza připravená MUDr. Sandeckou za Českou myelomovou skupinu, která zpracovala data 1887 pacientů z Registru monoklonálních gamapatií. Ta zaznamenala ve své práci zaměřené na vytvoření prognostického panelu u nově diagnostikovaných monoklonálních gamapatií transformaci do maligního onemocnění sice u nižšího počtu sledovaných osob s MGUS, konkrétně u 8,6 % (162 z 1887), přitom se ale v 6,6 % případů jednalo o MM (*Sandocká V, et al., 2017*).

Námi zjištěná frekvence maligní transformace korelovala s výsledkem zjištěným dr. Sandeckou v rozsáhlé studii CMG, tj. 1,6 % ročně, a je tak významně vyšší než v případě frekvence uváděné ve studii z Mayo Clinic, kde byla na úrovni cca 1 % ročně. Tyto rozdílné výsledky mohou být ovlivněny menší velikostí našeho souboru i souboru analyzovaného Českou myelomovou skupinou. Nicméně pokud je námi prokázané procento maligní

transformace u pacientů s MGUS z našeho regionu shodné s již prokázaným v rámci celé České republiky, pak musí vyšší výskyt maligních lymfoproliferací hlášených v rámci Národního onkologického registru v okresech Náchod a Trutnov souviset s vyšším výskytem monoklonálních gamapatií celkově. O možném důvodu této skutečnosti je možné jen spekulovat, ale jistě se na ní musí podílet vlivy životního prostředí jakými mohou být např. zvýšený výskyt radonu, vyšší spad popílku z uhelných elektráren, přechod radioaktivního mraku při havárii atomové elektrárny v Černobyl přes lokální území atd.

Jako významný nedostatek naší analýzy lze vnímat fakt, že u 273 pacientů s MGUS nebyla vstupně vyšetřena koncentrace FLC. Stanovení kvantity FLC s jejich vzájemného poměru bylo zavedeno laboratoří OKB ON Trutnov v roce 2009. V následujících letech byla nutná jeho standardizace, která je pravidelně kontrolována v rámci systému SEKK. Teprve poté bylo možné, aby se toto vyšetření stalo pravidelnou součástí diagnostického panelu u nemocných s MG na našem pracovišti. Z tohoto důvodu potom soubor MGUS v stratifikačním systému dle Rajkumara zahrnuje méně pacientů než soubor celkový. I přesto se i na našem souboru nemocných podařilo potvrdit jeho přínos pro sledování nemocných s MG. Proto se domnívám, že je možné námi získané výsledky považovat za přínosné a také vypovídající o postupném zlepšování kvality práce v rámci regionální biochemické laboratoře, která je odpovědná za první záchyt a přesnou diagnostiku přítomného MIG.

V každém případě je podle mne velmi důležité, aby se na diagnostice a interpretaci výsledků u pacientů s MG podílel kromě odborníka z oboru klinická biochemie i příslušný klinický odborník. Klinicko-biochemická spolupráce je důležitá jak z hlediska diagnostiky, tak i případného včasného zahájení léčby pacientů. Proto Česká společnost klinické biochemie nyní připravuje nové guidelines laboratorní diagnostiky monoklononálních gamapatií, které se tak stanou obdobou klinických guidelines České myelomové skupiny, které se již řadu let osvědčují v každodenní klinické praxi. V závěru disertační práce jsem se pokusila o vlastní návrh doporučení pro záchyt a následné sledování pacientů MGUS, který se stal i jedním z podkladů pro přípravu výše zmíněných guidelines biochemické společnosti. Včasná a správná identifikace zejména vysoce rizikových pacientů s MGUS je totiž do budoucna nezbytná, pokud se nám má podařit snížit riziko jejich maligní transformace (*Sandecká V, 2018, Hájek R, et al., 2018*).

## 10. Závěry

V rámci disertační práce jsem se snažila popsat výsledky dosažené při sledování pacientů s MGUS během mého postgraduálního studia a doložit tak splnění všech v úvodu stanovených cílů:

1. Diagnostický panel využívaný v rámci naší biochemické laboratoře pro účely diagnostiky a sledování nemocných s monoklonálními gamapatiemi jsme od roku 2009 doplnili o stanovení volných lehkých řetězců v séru. Používáme standardizovaný a doporučený systém FreeLite™ společnosti The Binding Site (Birmingham, Velká Británie), měření FLC provádíme na přístroji BN ProSpec (Siemens) při využití imunonefelometrického principu stanovení.

2. V průběhu 10letého sledování jsme shromáždili data celkem 555 nemocných s MGUS, které jsme následně podrobili rozsáhlé analýze, jejíž výsledky jsou podrobně popsány v rámci výsledkové části disertační práce. Medián věku sledovaných osob byl 69 let, přičemž věkové rozpětí se pohybovalo od 24 do 96 let, zastoupení mužů a žen bylo téměř rovnoměrné. Nejčastěji pozorovaným typem monoklonálního imunoglobulinu byl typ IgG, který byl zaznamenán v 67,9 % případů. Nejpočetnější byla skupina nemocných s kvantitou MIG do 5 g/L, která tvořila 60,7 % případů. U 16,4 % (91 z 555) sledovaných osob s MGUS došlo v průběhu sledování k progresi do obrazu maligního onemocnění, nejčastěji, celkem v 8,3 % (46 pacientů) se jednalo o MM. Celkové riziko maligní transformace v námi sledovaném souboru dosáhlo 1,6 % případů ročně. Námi zjištěná frekvence maligní transformace odpovídá výsledku zjištěnému v rámci rozsáhlé analýzy České myelomové skupiny. Vyšší výskyt maligních lymfoproliferací na Trutnovsku tak musí být způsoben vyšším celkovým výskytem monoklonálních gamapatií nejasného významu v našem regionu. Výsledky podrobné analýzy jsou doloženy řadou zajímavých kazuistik.

3. Na vlastním souboru 273 nemocných, u nichž byla stanovena koncentrace FLC v séru v rámci naší laboratoře jsme ověřili platnost Mayo Clinic prognostického modelu pro nemocné s MGUS. Ve skupině nízké-střední riziko byl prokázán přechod do maligní MG u 17 % jedinců, ve skupině vysoké-střední riziko se jednalo o 44 % a ve skupině vysokého rizika o 50 % jedinců zařazených v dané rizikové kategorii. Nejčastěji došlo k progresi do obrazu mnohočetného myelomu a to celkem u 28 pacientů z 282, tj. u 10 % z celkového počtu pacientů, u nichž byla stanovena kvantita FLC. I v této části disertační práce jsem využila

k dokumentaci reálné praxe několika pro tento účel vhodných kazuistik.

4. Na základě výsledků dlouhodobého sledování jsem se v závěru disertační práce pokusila o formulaci doporučení pro laboratorní diagnostiku a sledování nemocných s MGUS a pro stratifikaci rizika přechodu v maligní MG, které se staly jedním z podkladů pro přípravu guidelines biochemické společnosti, které jsou přiloženy v rámci publikačního přehledu.

## **Summary**

I tried in my dissertation to describe the results achieved in the follow-up of MGUS patients during my postgraduate studies and to demonstrate the fulfillment of all the objectives set at the beginning:

1. Since 2009 the diagnostic panel used in our biochemical laboratory for the purpose of diagnosis and monitoring of patients with the monoclonal gammopathies has been supplemented with the determination of free light chains in serum. We use the standardized and recommended FreeLite™ system from The Binding Site (Birmingham, UK), and perform FLC measurements on a BN ProSpec (Siemens) using the immunonephelometric assay principle.

2. During the 10-year follow-up, we collected data from a total of 555 MGUS patients, who were then subjected to extensive analysis, the results of which are described in detail in the results of the dissertation. The median age of the monitored subjects was 69 years, with the age range ranging from 24 to 96 years, the representation of men and women was almost even. The most commonly observed type of monoclonal immunoglobulin was the IgG type, which was reported in 67.9% of cases. The most frequent group was patients with MIG up to 5 g/L, which represented 60.7% of cases. 16.4 % (91/555) of MGUS subjects progressed to malignancy during follow-up, most frequently, in 8.3% (46 patients) they were MM. The overall risk of malignant transformation in the sample under review reached 1.6% of cases per year. The frequency of malignant transformation we found corresponds to the result of extensive analysis of the Czech Myeloma Group. The higher incidence of malignant lymphoproliferations in the Trutnov region must be due to a higher overall incidence of monoclonal gammopathies of undetermined significance in our region. The results of detailed analysis are supported by a number of interesting case reports.

3. We verified the validity of the Mayo Clinic prognostic model for patients with MGUS in our own group of 273 patients with serum FLC in our laboratory. In the low-moderate risk group, a transition to malignant MG was demonstrated in 17% of the subjects, in the high-moderate risk group it was 44% and in the high-risk group 50% of subjects in the given risk category. Most frequently, progression to multiple myeloma occurred in 28 patients out of 282, i.e. 10% of the total number of patients who had FLC. Also in this part of the dissertation I used several case reports suitable for the documentation of the real practice.

4. Based on the results of long-term follow-up I tried to formulate recommendations for laboratory diagnostics and monitoring of patients with MGUS and for stratification of risk of transition to malignant MG, which have become one of the basis for the preparation of guidelines of the biochemical society, which are included in the publication review.

#### **Doporučení pro laboratorní diagnostiku a sledování nemocných s MGUS a pro stratifikaci rizika přechodu v mnohočetný myelom**

1. Nezbytným, důležitým a stále častěji využívaným vyšetřením zůstává **elektroforéza bílkovin séra i moče s imunofixací**. Ta by tak měla být součástí vyšetření v ordinacích praktických lékařů i specializovaných poraděn.
2. Po vyloučení jiného typu monoklonální gamapatie musí být pro stanovení diagnózy MGUS splněna **kritéria IMWG**.
3. Na základě stanovení typu monoklonálního imunoglobulinu, jeho koncentrace a poměru lehkých řetězců by mělo být určeno **riziko transformace (Mayo model)** a na jeho základě by měla být určena frekvence sledování.
4. Frekvence sledování v prvním roce od první diagnostiky upřesňuje dynamiku MGUS např. i odhalí tranzientní paraproteinémii. Interval 1. kontroly od prvního záchytu MIG by měl být v řádu 2-4 měsíců. **Kontrolní vyšetření od druhého roku sledování by pak měla být v intervalech od 2-4 měsíců do 12-18 měsíců a to v závislosti na míře rizika transformace**. Z praktického hlediska by pak zřejmě optimální dobou pro použití v rámci dalšího sledování pacientů s MGUS v rámci klinické praxe mohl být časový interval 1 roku.

5. Důležité je **dlouhodobé sledování pacientů s MGUS**, abychom včas rozpoznali případný přechod do maligní monoklonální gamapatie. Je nutné si uvědomit, že **jde o prekancerózu**.

## 11. Použitá literatura

Tichý M. Laboratorní analýza monoklonálních imunoglobulinů (paraproteinů). Český Těšín: Finidr s.r.o., 1997, ISBN:80-902022-1-7, 96s.

Maisnar V, Tichý M, a kol. Monoklonální imunoglobuliny – výskyt, význam a možnosti jejich průkazu. Nucleus HK, 2012, ISBN:978-80-87009-87-1, 129s.

Maisnar V. Diferenciální diagnostika monoklonálních gamapatií. Lék. Zpr. LFUK Hradec Králové, 1997; 42: 167-174.

Bradwell AR. Serum free light chain analysis (6<sup>th</sup> edition). The Binding Site Ltd. , Birmingham, UK 2010, ISBN:9780704427969, 350s.

Kyle RA, Rajkumar SV, Therneau TM, et al. Prognostic factors and predictors of outcome of immunoglobulin M monoclonal gammopathy of undetermined significance. Clin Lymphoma 2005; 5(4): 257-260.

Solomon A, McLaughlin C. Bence-Jones Proteins and Light Chains of Immunoglobulins. J Immunol 1969; 244(12): 3393-3404.

Bradwell AR, Carr-Smith HD, Mead GP, et al. Highly sensitive automated immunoassay for immunoglobulin free light chains in serum and urine. Clin Chem 2001; 47: 637-680.

Tichý M, Friedecký B, Vávrová J, et al. Standardizace biochemických laboratorních vyšetření u mnohočetného myelomu. Klin Biochem Metab 2006; 14(1): 8-13.

Pika T, Heřmanová Z, Lochman P, et al. Systém Hevylite u IgA monoklonálních gamapatií – první zkušenosti. Klin Biochem Metab 2011; 19(40): 85-90.

Maisnar V. Riziko přechodu monoklonální gamapatie nejasného významu do maligní monoklonální gamapatie. Klin Biochem Metab 2013; 21(2): 93-96.

Kyle RA, Rajkumar SV. Monoclonal gammopathy of undetermined significance. Br J Haematol 2006; 134: 573-89.

Nobile-Orazio E. Update on neuropathies associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance (2008-2010). J Peripher Nerv Syst 2010; 15(4): 302-306.

Kristinsson S, Fears T, Gridley G, et al. Deep vein thrombosis after monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma. Blood 2008; 112(9): 3582-86.

Kyle RA, Durie, BG, Rajkumar SV, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined

significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma, IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management. *Leukemia* 2010; 24: 1121-7.

Katzman JA, Kyle RA, Benson J, et al. Screening Panel for detection of Monoclonal gammopathies. *Clin Chemistry* 2009; 55: 1517-22.

Ryšavá R. Systémové amyloidózy a jejich léčba. Maxdor Jesenius, 2013, ISBN:978-80-7345-341-1, 124s.

Rajkumar SV, Kyle RA, Therneau TM, et al. Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* 2005; 106: 812-817.

Sandacká V za CMG. A first Czech analysis of 1887 cases with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Eur J Haematol.* 2017; 99(1): 80-90.

Sandacká V, Pour L, Adam Z, et al. Monoklonální gamapatie nejasného významu. *Klin Onkol;* 2018, 31(4): 270-276.

Hájek R, Adam Z, Ščudla V, et al. Diagnostika a léčba mnohočetného myelomu. *Transfuzie a Hematol dnes* 2018; Suppl 1: 1-160.

Maisnar V. Nová diagnostická kritéria mnohočetného myelomu. *Klin Biochem Metab* 2016; 24(45): 127-128.

Rajkumar S, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014; 15: 538-48.

Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al. A long-term study of prognosis of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 2002; 345: 564-569.

Kyle RA, Therneau T, Rajkumar V, et al. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 2006; 354: 1362-1369.

Kyle RA, Robinson RA, Katzmann JA. The clinical aspects of biclonal gammopathies. *Am J Med* 1981; 71: 999-1008.

Pika T, Lochman P, Maisnar V, et al. Klinicko –laboratorní aspekty biklonální gamapatie nejistého významu-BGUS. *Klin Biochem Metab* 2013; 21(42): 83-87.

Landgren O, Kyle RA, Pfeiffer RM, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. *Blood* 2009, 114: 5412-17.

Landgren O, Kyle RA, Rajkumar SV. From myeloma precursor disease to multiple myeloma: new diagnostic concepts and opportunities for early intervention. *Clin Cancer Res* 2011; 17(6): 1243-1252.

Landgren O. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple

myeloma: biological insights and early treatment strategies. *Hematology* 2013; 478-487.

Van den Donk NW, Mutis T, Poddighe PJ, et al. Diagnosis, risk stratification and management of monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma. *Int Journal of laboratory hematology* 2016; 38(Suppl.1): 110-122.

Hájek R, Maisnar V, et al. Diagnostika a léčba mnohočetného myelomu. *Transfúze a hematologie dnes*, 2018, Suppl: 151-154.

Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al. Long-term follow-up of 241 patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance: the original Mayo Clinic series 25 years later. *Mayo Clin Proc* 2004; 79(7): 859-866.

## 12. Publikační přehled

1. Šolcová L, Friedecký B, Radocha J, et al. Abnormální hyperbilirubinémie u pacientky s mnohočetným myelomem. *Klin Biochem Metab* 2008; 16(37): 202-3.
2. Friedecký B, Tichý M, Šolcová L., et al. Možná interference paraproteinů při stanovení glykovaného hemoglobinu u dvou pacientů. *Klin Biochem Metab* 2009; 17(38): 81-2.
3. Šolcová L, Maisnar V, Šimková J. Soubor nově diagnostikovaných monoklonálních gamapatií v regionální laboratoři v osmiletém časovém období. *Klin Biochem Metab* 2016; 24(45): 179-82.
4. Šolcová L, Maisnar V, Tichý M. Pozdní diagnostika mnohočetného myelomu – kazuistiky. *Klin Biochem Metab* 2010; 18(39): 88-89.
5. Šolcová L. Monoklonální gamapatie. *Fons* 2013;1:22-26
6. Pika T, Lochman P, Sandecka V, et al. Immunoparesis in MGUS – Relationship of uninvolved immunoglobulin pair suppression and polyclonal immunoglobuline levels to MGUS risk categories. *Neoplasma* 2015, 62: 827-32.
7. Šolcová L, Maisnar V, Šimková J. Laboratorní diagnostika pacientů s MGUS a výsledky jejich sledování v regionální biochemické laboratoři v průběhu 10 let. *Klin Biochem Metab* 2019; 27(48): 112-115.
8. Spáčilová J, Šolcová L, Tichý M. Transientní monoklonální gamapatie – kazuistiky. *Klin Biochem Metab* 2012; 20(41): 88-89.
9. Pitělinová J, Šolcová L, Tichý M. Interference léku při sledování pacienta s diabetes mellitus – kazuistika. *Klin Biochem Metab* 2011; 19(40): 26-27.
10. Vávrová J, Kušnierová P, Maisnar V, Šolcová L. Doporučení České společnosti klinické biochemie a České myelomové skupiny k laboratorní diagnostice monoklonálních gamapatií. *Klin Biochem Metab* 2020; 28(49): 26-34.



### **13. Přednášková činnost**

1. Metabolický syndrom  
XXV Mezikrajské dny klinické biochemie, Trutnov, 2007
2. Interpretace kazuistik pacientů v klinické biochemii  
Večer ČLS-JEP, Trutnov, 2009
3. Interpretace kazuistik pacientů v klinické biochemii  
XXVII. Mezikrajské dny klinické biochemie Jihočeského, Královéhradeckého a Pardubického regionu, Litomyšl, 2009
4. Pozdní diagnostika mnohočetného myelomu-kazuistiky  
VIII. Konference na téma Monoklonální gamapatie, Hradec Králové, 2009
5. Ambulantní péče,  
Pracovní setkání mladých klinických biochemiků, Písek, 2010
6. Interference paraproteinů při stanovení bilirubinu a glykovaného hemoglobinu  
Biolab, Hradec Králové, 2010
7. Pozorování tranzientních paraproteinémií v dospělém věku  
Regionální seminář, Hradec Králové, 2010
8. Přejídné monoklonální gamapatie  
XV. Pracovní konference na téma monoklonálních gamapatií, Hradec Králové, 2011
9. Návrh struktury vzdělání lékaře v oboru klinická biochemie, ve spolupráci s prof. Jaborem,  
Pracovní setkání mladých klinických biochemiků, Písek, 2011
10. Přejídné monoklonální gamapatie  
Konference Freelite-Hevylite, Lednice, 2011
11. Péče o uživatele s diabetes mellitus  
MC Trutnov, přednáška pro pracovníky sociální péče, Trutnov, 2011
12. Význam ABR v péči o kriticky nemocné pacienty  
Odborná konference, FN Motol Praha, 2012
13. Monoklonální gamapatie  
3. pracovní setkání mladých klinických biochemiků, Pec pod Sněžkou, 2012
14. Vybrané kazuistiky z praxe klinického biochemika  
XI. celostátní sjezd ČSKB, Olomouc, 2013
15. Možnosti stanovení návykových látek  
Odborná konference Návykové látky napříč obory, Trutnov, 2013

16. Zajímavé kazuistiky MG z pohledu biochemika – kazuistiky  
XIII. konference o monoklonálních gamapatiích, Hradec Králové, 2014
17. Tranzientní paraproteinémie  
Konference Freelite-Hevylite, Hradec Králové, 2014
18. Vybrané kazuistiky z metabolické poradny  
Regionální seminář v oboru Klinická biochemie, Hradec Králové, 2014
19. Soubor nově diagnostikovaných monoklonálních gamapatií v průběhu 8 let v regionální laboratoři  
XIV. Pracovní konference na téma monoklonálních gamapatií Hradec Králové, 2015
20. Laboratorní diagnostika monoklonálních gamapatií v regionální nemocnici  
XV. Pracovní konference na téma monoklonálních gamapatií, Hradec Králové, 2016
21. Hypercholesterolémie, rizika a léčba  
Odborná konference, Třemošnice, 2016
22. Využití stanovení volných lehkých řetězců v klinické praxi  
Přednáška pro hematology, Trutnov, 2016
23. Kazuistiky monoklonálních gamapatií z oblastní nemocnice, detekce MGUS v osteologické poradně  
Diagnostické aplikace Freelite-Hevylite, Praha, 2018
24. Zajímavé kazuistiky monoklonálních gamapatií - sledování a vývoj v čase  
XVII. Pracovní konference na téma monoklonálních gamapatií, Hradec Králové, 2018
25. Možnosti stanovení návykových látek a vyšetření metabolismu sacharidů a lipidů  
Odborná konference Charity, Trutnov, 2019
26. Laboratorní diagnostika pacientů s MGUS a výsledky jejich sledování v regionální biochemické laboratoři v průběhu 10 let  
XVIII. Pracovní konference na téma monoklonálních gamapatií, Hradec Králové, 2019