

Mnohočetný myelom s primárním multifokálním extramedulárním postižením a raritní cytogenetickou změnou

Primary multifocal extramedullary multiple myeloma with a rare cytogenetic abnormality

Látal V.¹, Pika T.¹, Mlynářčiková M.¹, Balcárková J.¹, Hradil D.², Tichý T.³, Buriánková E.⁴, Minařík J.¹, Papajík T.¹

¹ Hemato-onkologická klinika LF UP a FN Olomouc

² Urologická klinika LF UP a FN Olomouc

³ Ústav klinické a molekulární patologie, LF UP a FN Olomouc

⁴ Klinika nukleární medicíny LF UP a FN Olomouc

SOUHRN: Následující kazuistické sdělení popisuje případ 66leté ženy došetřované pro bolesti břicha a dilataci kalichopánvičkového systému. Vzhledem k nálezům prostřednictvím zobrazovacích metod bylo vysloveno podezření na primární nádorové onemocnění vývodného močového systému. Bioptické vyšetření překvapivě odhalilo extramedulární postižení mnohočetným myelomem. Během dalšího došetřování byla pomocí cytogenomických metod nalezena raritní chromozomální aberace t(6;22).

KLÍČOVÁ SLOVA: mnohočetný myelom – extramedulární postižení – cytogenomika – FISH

SUMMARY: The following case report describes a 66-year-old woman who presented with abdominal pain and renal pelvis dilatation. Based on imaging methods, a primary urinary system tumor was suspected. However, targeted biopsy surprisingly revealed the presence of extramedullary multiple myeloma. The patient was then found to harbor a rare chromosomal aberration t(6;22).

KEY WORDS: multiple myeloma – extramedullary myeloma – cytogenomics – FISH

ÚVOD

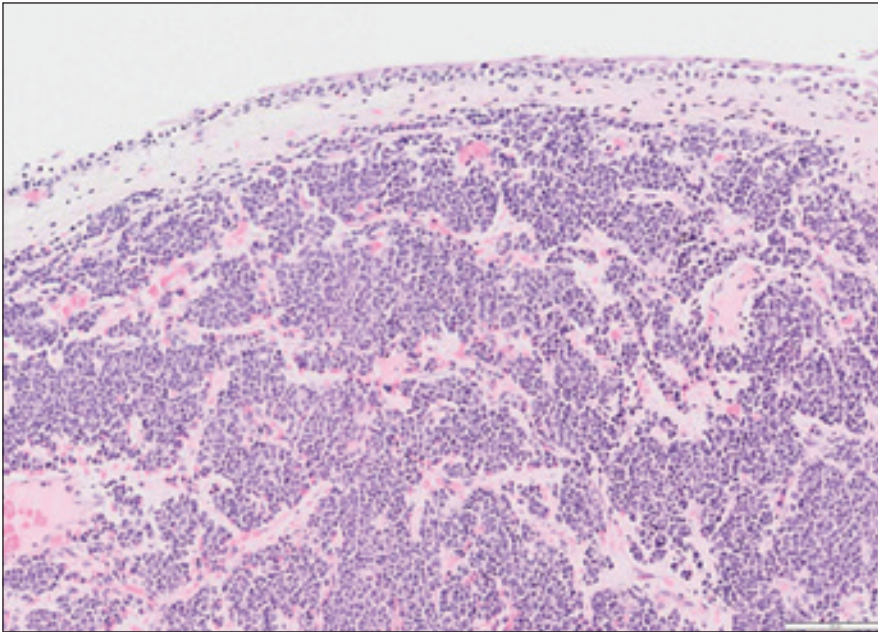
Mnohočetný myelom (MM) je nádorové onemocnění krvetvorby charakterizované klonální populací plazmatických buněk v kostní dřeni $\geq 10\%$ a ve většině případů je spojeno s přítomností monoklonálního imunoglobulinu nebo jeho strukturálních komponent, volných lehkých řetězců kappa či lambda, v séru anebo v moči [1]. MM tvoří asi 1 % ze všech nádorových onemocnění a 10 % všech zhoubných onemocnění krvetvorby. Medián věku při diagnóze je 65 let [1].

Pro diagnózu symptomatického mnohočetného myelomu je kromě infiltrace klonálními plazmocyty nebo přítomnosti histologicky potvrzeného plazmo-

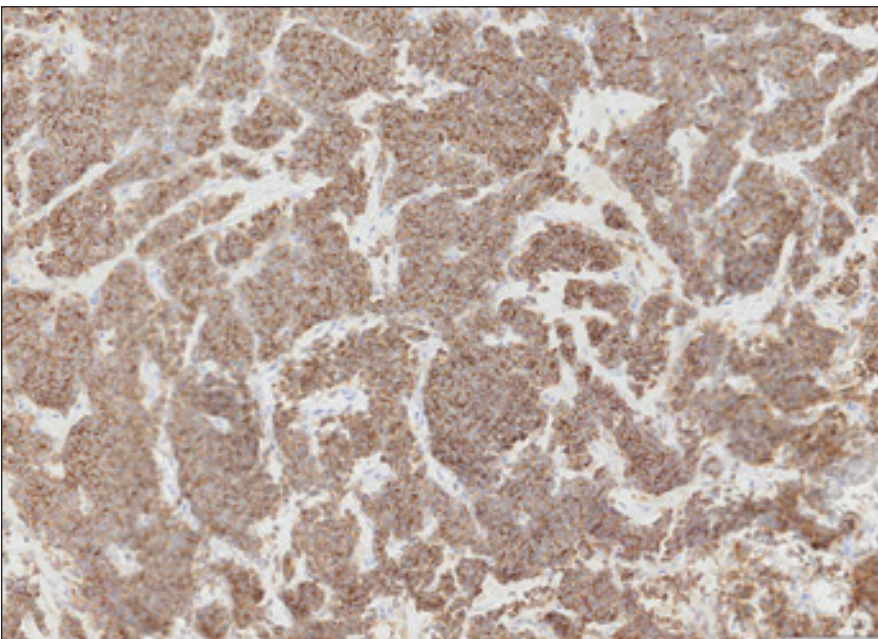
cytomu potřeba alespoň jeden ze symptomů CRAB (hyperkalcémie, renální insuficience, anémie nebo osteolytická ložiska), případně alespoň jeden z tzv. biomarkerů malignity ($\geq 60\%$ plazmocyty v kostní dřeni, poměr dominantních a nedominantních volných lehkých řetězců v séru ≥ 100 , nebo > 1 fokální ložisko skeletu, ≥ 5 mm, při vyšetření magnetickou rezonancí) [1]. MM nejčastěji postihuje lebku, osový skelet (páteř, sternum, žebra, pánevní kosti) a dlouhé kosti (humery, femury). Při postižení měkkých tkání hovoříme o tzv. extraoseálním plazmocytomu (EO plazmocytom). EO plazmocyty lze rozdělit na paramedulární plazmocyty (vyrůstající přímo z osteolytického ložiska kosti)

a extramedulární plazmocyty (měkkotkáňová ložiska bez souvislosti s kostními ložisky) [2]. Udávaná incidence se v jednotlivých studiích velmi liší (od 3 % do 70 %), rozdíly jsou dány nejednotnou definicí extraoseálního postižení i použitím rozdílných zobrazovacích metod.

Prognóza nemocných s mnohočetným myelomem se výrazně proměnila s příchodem léčiv s cíleným mechanismem účinku a jejich kombinací. V současné době patří mezi základní terapeutické skupiny inhibitory proteazomu, imunomodulační látky (IMiD) či monoklonální protilátky nejčastěji namířené proti antigenu CD38. V rámci vstupní léčby je pak pro většinu vhodných nemocných zlatým standardem



Obr. 1. Část sliznice močového měchýře, pod nenádorovým urotelem jsou ve slizničním vazivu hnízdovité infiltráty atypických plazmatických buněk. Barvení hematoxylin-eozin, zvětšení 100×.



Obr. 2. Pozitivita plazmocytárního markeru CD138 na membránách nádorových buněk. Imunohistochemické vyšetření, zvětšení 200×.

podání vysokodávkované chemoterapie s melfalanem s následující autologní transplantací krvetvorných buněk (ASCT). Velká naděje je vkládána mezi nejnovější přístupy imunoterapie tzv. bispecifické protilátky a modifikované autologní T-lymfocyty s chimerickým antigenním receptorem (CAR-T).

Prognóza nemocných s nově diagnostikovaným MM (NDMM) a EO plazmocytomem je velmi variabilní a závisí na míře infiltrace kostní dřeně plazmocytomy. Pacienti s pouze paraskleťalním plazmocytomem a malou infiltrací kostní dřeně (< 5 %) mají prognózu spíše příznivou. Pacienti s NDMM a 1–2 ex-

tramedulárními plazmocytomy mají prognózu srovnatelnou s nemocnými s NDMM bez extramedulárního postižení. Naopak nemocní s mnohočetnými extramedulárními plazmocytomy (≥ 3) mají prognózu nepříznivou, srovnatelnou s nemocnými s relabovaným/refrakterním MM (RRMM) a extramedulárními plazmocytomy [3].

POPIS PŘÍPADU

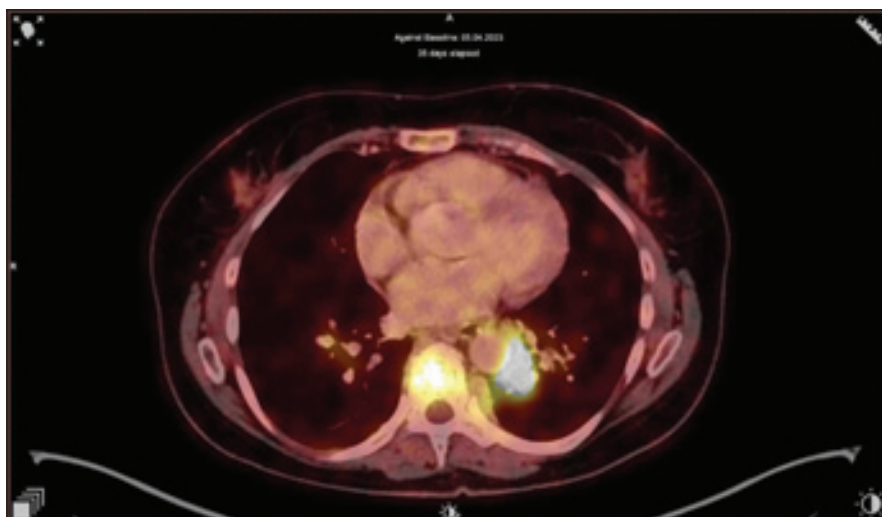
Šedesátiletá žena dosud léčená pouze pro autoimunitní hypotyreózu a dyslipidémii byla na začátku dubna 2023 vyšetřena na chirurgické ambulanci oddělení urgentního příjmu pro bolesti podbříšku a levého třísla s propagací do zad. Při klinickém vyšetření nebyly přítomny známky peritoneálního dráždění, vlevo byl popsán pozitivní tapotement, vpravo negativní. Provedená laboratorní vyšetření vč. základního iontogramu, renálních parametrů, jaterních testů, krevního obrazu a koagulace neprokázala významnější alteraci. Sonografické vyšetření břicha zachytilo vlevo nález dilatace kalichopánvičkového systému (KPS). Diferenciálně-diagnosticky bylo pomýšleno na přítomnost litiázy. Doplněné nativní vyšetření výpočetní tomografií (CT) prokázalo dilataci KPS levé ledviny s šíří pánvičky (APER) 14 mm a dilataci břišní části ureteru na 9 mm (norma 2–4 mm), v oblasti pánevního úseku až na 14 mm, další část ureteru uložena juxta-vezikálně byla štíhlá. Dále byly popsány početné nodulace v peritoneální dutině v oblasti omenta a jedna nodulace o vel. 12 × 11 mm perirenálně vpravo navazující na renální fascii. Pro nejasný nález připouštějící možnou neoplázií bylo doplněno třífázové CT ledvin s intravenózní kontrastní látkou. Vyšetření potvrdilo mnohočetná ložiska na peritoneu, mesenteriu, perirenálně, na obou ledvinách, na stěně močového měchýře, dále v zastižených částech plic, na pleure a v podkoží. Měkkotkáňová formace tvořila defekt v náplni levého močovodu a nález imponoval jako intraluminální tumor s generalizací. Pacientka byla indikována urologem k diagnostické cystoureteroskopii (URS). Perioperační nález popisoval přítomnost překrvených ložisek

na sliznici močového měchýře, největší ve vertexu cca 5–6 mm, na zadní a levé stěně nahoře, do velikosti 5 mm. V levém močovodu byla v souladu s CT popisem zachycena přítomnost podobného útvaru o velikosti 5 mm. Odebrané bioptické vzorky zachytily hnízdovité infiltráty s překvapivou imunohistochemickou pozitivitou CD138, lehkých řetězců lambda a proliferační aktivitou Ki67 40 % (obr. 1 a 2). Závěr histologického popisu potvrdil extramedulární plazmocytom a pacientka byla odeslána na Hemato-onkologickou kliniku Fakultní nemocnice Olomouc k dalšímu došetření.

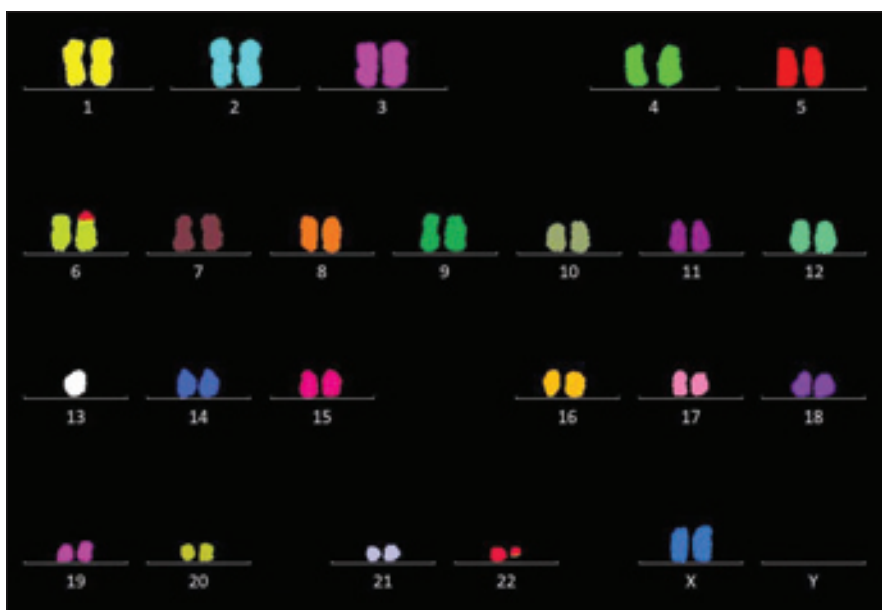
Doplněná vyšetření (elektroforéza a imunofixace séra) potvrdily přítomnost monoklonálního imunoglobulinu IgG lambda o koncentraci 43,36 g/l. Vyšetření kostní dřeně zachytilo 48% infiltraci pleiomorfni populací plazmatických buněk lymfoplazmocytoidního vzhledu. Při vyšetření průtokovou cytometrií buňky nesly aberantní imunofenotyp CD38+/CD138+/CD19–/CD56–/CD28+/CD33–/CD117–/CD45–/lambda. Vyšetření biochemických ukazatelů nezachytilo laboratorní známky orgánového postižení vč. normální hladiny laktátdehydrogenázy (LDH), byla zjištěna pouze elevace beta-2-mikroglobulinu – 5,24 mg/l (norma 0,80–2,34 mg/l).

S ohledem na přítomnost extramedulárního onemocnění bylo ze zobrazovacích technik zvoleno vyšetření ^{18}F -FDG-PET/CT, které popsalo mnohočetná ložiska aktivity v plicích, na peritoneu, na mezenteriu, v retroperitoneu, v obou ledvinách, v zesílené stěně močového měchýře, obou prsech, v podkoží břicha a v dřevěné dutině dlouhých kostí dolních končetin (obr. 3). Pro atypický obraz a možnou nádorovou duplicitu při povšechné nespecifické elevaci onkomarkerů (CA 15-3 67,3 kU/l [norma do 25,0 kU/l], CA 125 66,5 kU/l [norma do 35,0 kU/l], thymidinkináza 92,8 IU/l [norma do 9,0 IU/l]) jsme doplnili mammografii s *core-cut* biopsií ložiska levého prsu, histologický nález však opět potvrdil infiltraci myelomem.

Kromě samotné atypické diagnózy byl jistým překvapením cytogenetický nález



Obr. 3. Transverzální řez hrudníku, na ^{18}F -FDG-PET/CT je vidět zvýšená akumulace ^{18}F FDG v měkkotkáňovém ložisku S10 levé plic s těsným vztahem k aortě (velikosti cca 28 × 26 × 35 mm, SUV max 10), dále v obratlové těle, sternu a v nepravidelných ložiscích obou prsou (do velikosti 15 mm).



Obr. 4. Výsledný karyotyp na základě M-FISH (24XCyte, Metasystems): 45,XX,t(6;22)(p25;q11.2),-13.

u plazmocytů v kostní dřeni, ve kterých byla kombinací cytogenetických metod (karyotyp, FICTION, FISH, M-FISH, arrayCGH) prokázána monozomie chromozomu 13 a raritní reciproká translokace t(6;22)(p25;q11.2), zahrnující přestavbu genů *IRF4*(6p25) a *IgL*(22q;11.2) (obr. 4). Popsaná translokace byla zpětně prokázána i z biopsie močového měchýře.

Diagnóza byla uzavřena jako mnohočetný myelom IgG lambda s primárním multifokálním extramedulárním

postižením, stadium IIIA dle Durieho-Salmona, ISS 2, s přítomností monozomie 13 a t(6;22). Od 19. 5. 2023 nemocná zahájila indukční terapii trojkombinací VTD (bortrezomib, thalidomid, dexamethason), k níž jsme vzhledem k rozsáhlému extramedulárnímu postižení empiricky přidali cytostatikum cyklofosamid. Po 4 cyklech terapie pacientka dosáhla velmi dobré parciální remise (VGPR) s poklesem paraproteinu na 2,18 g/l. V současné době je po podání vysokodávkovaného

cyklofosfamidu s úspěšným sběrem periferních kmenových buněk a bude směřována k provedení tandemové ASCT.

DISKUZE

Extraoseální plazmocytom (EO plazmocytom) je méně častým projevem mnohočetného myelomu. Nemocní tvoří velmi heterogenní skupinu a obecně je přítomnost EO považována spíše za nepříznivý prognostický znak [2,4].

EO plazmocytom může být zachycen v době diagnózy MM (primární), nebo se může vyskytnout až v době relapsu/progrese choroby (sekundární). Chybí ovšem jednotná definice a klasifikace EO plazmocytomů. První klasifikaci navrhl v roce 1969 Pasmantier a Azar, rozlišili tři stádia (intraskelální, paraskelální a extraskeletální) [5].

V současné době se řada odborníků kloní k dělení extraoseálních lézí na dvě skupiny: paramedulární plazmocytom vyrůstající přímo z kosti (*bone-related*), který má obvykle příznivější prognózu, a extramedulární plazmocytom nezávislý na mikroprostředí kostní dřeně (*soft tissue-related*), který může být spojen s nepříznivým průběhem i prognózou [3,4].

Přítomnost extramedulárního plazmocytomu v době relapsu/progrese onemocnění bývá spojena s vyšším stupněm anémie, hyperkalcémií, renální insuficiencí, elevovanými hladinami LDH, beta-2-mikroglobulinu a fenoménem zvaným *light chain escape* [6]. Při tomto fenoménu dochází k nárůstu sérových hladin volných lehkých řetězců při stabilní, nebo dokonce nedetekovatelné hladině kompletní molekuly monoklonálního imunoglobulinu. *Light chain escape* bývá při relapsu odrazem klonálního vývoje a případně dediferenciace buněk.

V současné době neexistuje jednotné doporučení pro léčbu pacientů s EO plazmocytomem. Např. aktuální EHA-ESMO guidelines (*European Hematology Association and European Society of Medical Oncology*) se o specifické terapii extraoseálního plazmocytomu myelomu nezmiňuje vůbec [7]. Americká doporučení NCCN (*National Comprehensive Can-*

cer Network) zmiňují jako jednu z možností režim VTD-PACE (bortezomib, thalidomid, dexamethason, cisplatin, doxorubicin, cyklofosfamid, etoposid), používaný u jiných agresivních forem plazmocelulárních dyskrázií [8]. Vzhledem k heterogenitě onemocnění je nalezení optimálního léčebného postupu u EO plazmocytomu obtížné a je vhodné se zaměřit na subanalýzy klinických studií hodnotící benefit dané terapie pro skupinu pacientů s EO plazmocytomem.

Česká retrospektivní data ukazují na nižší účinnost většiny lékových skupin u pacientů s EO plazmocytomem, vč. IMiDů, inhibitorů proteazomu i monoklonálních protilátek [9]. Ani nové přístupy imunoterapie většinou nepopisují významnější zlepšení prognózy u těchto nemocných – v klinické studii fáze 2 s bispecifickou protilátkou teclistamab (MajesTEC-1, NCT04557098), respektive elranatamab (MagnetisMM-3, NCT04649359), dosahovali pacienti s přítomností EO postižení nižší *overall response rate* (ORR) [10,11]. Jako slibná se může jevit účinnost CAR-T lymfocytů, např. v klinické studii fáze 2 KarMMa (NCT03361748) byla zaznamenána vysoká míra odpovědi (tj. $\geq 50\%$) u pacientů léčených preparátem ide-cel [12].

Druhým neméně zajímavým aspektem kazuistiky je raritní cytogenetický nález reciproké translokace t(6;22). Obecně lze pacienty s mnohočetným myelomem rozdělit podle cytogenetických změn do dvou, respektive tří skupin. První skupina charakterizovaná trizomiemi lichých chromozomů (3, 5, 7, 9, 11, 15, 19) je popisována spíše u mladších jedinců a nálezy bývají hodnoceny jako prognosticky příznivé či neutrální. Druhá skupina je charakterizována translokacemi genu *IgH* na chromozomu 14 s partnerskými lokusy, mezi nejčastější patří 4p16, 6p21, 11q13, 16q23 nebo 20q11. Do třetí nejmenší skupiny patří všichni ostatní pacienti (např. s translokacemi genu *IgL*, incidence těchto translokací se u NDMM uvádí až 9,8 %). ICC klasifikace (*The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms*) dělí MM na dvě

skupiny: mnohočetný myelom, NOS (*not otherwise specified*) a mnohočetný myelom s rekurentními genetickými abnormalitami (s translokacemi rodiny genů *CCND*, s translokacemi rodiny genů *MAF*, s translokacemi rodiny genů *NSD2* a s hyperploidií) [13]. U EO plazmocytomu bývají častěji popisovány rizikové změny, tedy delece 17p (*TP53*), monozomie/delece 13q, translokace t(4;14), zvýšená exprese protoonkogenu *C-MYC* nebo mutace genů rodiny *RAS*. Na základě genetických abnormalit jsou pacienti stratifikováni dle rizikovosti. Navržený skórovací systém R-ISS (*Revised International Staging System*) a nověji také R2-ISS zahrnují vybrané cytogenetické změny s vysokým rizikem, jako jsou delece 17p, t(4;14), t(14;16) a v případě R2-ISS také amplifikace 1q [14]. V současné době existuje několik mezinárodních doporučení pro testování daných chromozomálních abnormalit, které se liší v doporučeném rozsahu vyšetřování (EHA-ESMO, NCCN, *International Myeloma Working Group*) [7,8,15]. Žádné z těchto doporučení však nezahrnuje vyšetření přítomnosti t(6;22). Ani v dostupné recentní literatuře nebyly zjištěny publikace hodnotící pacienty s MM a translokací t(6;22).

Zachycená translokace zahrnuje lokus 22q11.2, který nese gen pro lehký řetězec lambda, a lokus 6p25, který nese gen pro transkripční faktor *IRF4* (*interferon regulatory factor 4*, dříve nazývaný jako *multiple myeloma oncogene 1 – MUM1*). Ten je zásadní pro vývoj Th2, Th17 a Th9 lymfocytů [16]. Přestavba genu *IRF4* je obvykle popisována s genem pro těžký řetězec imunoglobulinu, a to nejen u nemocných s mnohočetným myelomem, ale i jinými zralými B-buněčnými neopláziemi [17–19]. Shaffer et al. v roce 2008 publikovali práci, ve které identifikovali Myc jako přímý cíl *IRF4* v aktivovaných B-lymfocytech a myelomových buňkách a popsali autoregulační okruh těchto dvou transkripčních faktorů [20]. Lze předpokládat, že popsáná translokace má za následek přemístění genu *IRF4* k lokusu pro lehký řetězec, a tím může dojít k deregulaci

expresí *IRF4* s následnou možnou zvýšenou expresí *C-MYC*. Toto teoretické zvýšení exprese genů může být ovšem epigeneticky modifikováno a bez izolace RNA a vyšetření expresního profilu se k němu nelze validně vyjádřit.

ZÁVĚR

Extraoseální plazmocytem je klinicky heterogenním projevem mnohočetného myelomu s obecně nepříznivou prognózou. V současnosti nemá jasně definovanou terapeutickou strategii, léčebné přístupy obvykle obsahují kombinaci léků, nezdá se, že současné používání cytostatik i nových léků s cíleným mechanismem účinku.

Testování genetických abnormalit u pacientů s mnohočetným myelomem je důležitým nástrojem pro pochopení patogeneze, zpřesnění diagnózy a stratifikaci prognózy nemocných s MM, resp. EO plazmocyty. Zejména u jedinců s přítomností rizikových forem onemocnění je žádoucí cytogenetická analýza k bližšímu ozřejmění možných patogene tických mechanismů a pro stanovení individuálního rizika i terapeutické strategie. V současné době standardně používaná metoda FISH je dostatečná k detekci prognosticky významných abnormalit. Použití celogenomových metod (*arrayCGH*, *next generation sequencing*) může poskytnout další informace. Naše sdělení představuje kombinaci obou, extramedulární postižení s přítomností raritní cytogenetické abnormality s předpokladem zvýšeného prognostického rizika. Proto také byla zvolena rozšířená imunochemoterapie s plánem provedení tandemové ASCT k maximálnímu potlačení nádorové populace a snížení rizika relapsu.

Literatura

- 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. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70442-5.
- Rosiñol L, Beksac M, Zamagni E, et al. Expert review on soft-tissue plasmacytomas in multiple myeloma: definition, disease assessment and treatment considerations. *Br J Haematol.* 2021;194(3):496–507. doi: 10.1111/bjh.17338.
- Stork M, Sevcikova S, Jelinek T, et al. Unexpected heterogeneity of newly diagnosed multiple myeloma patients with plasmacytomas. *Biomedicines.* 2022;10(10):2535. doi: 10.3390/biomedicines10102535.
- Sevcikova S, Minarik J, Stork M, Jelinek T, Pour L, Hajek R. Extramedullary disease in multiple myeloma – controversies and future directions. *Blood Rev.* 2019;36:32–39. doi: 10.1016/j.blre.2019.04.002.
- Pasmantier MW, Azar HA. Extraskelétal spread in multiple plasma cell myeloma. A review of 57 autopsied cases. *Cancer.* 1969;23(1):167–174. doi: 10.1002/1097-0142(196901)23:1<167::aid-cncr2820230122>3.0.co;2-0.
- Bhutani M, Foureau DM, Atrash S, Voorhees PM, Usmani SZ. Extramedullary multiple myeloma. *Leukemia.* 2020;34(1):1–20. doi: 10.1038/s41375-019-0660-0.
- Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2021;32(3):309–322. doi: 10.1016/j.annonc.2020.11.014.
- NCCN guidelines version 5.2022 multiple myeloma. National Comprehensive Cancer Network – home (nccn.org). [online] [cit. 2023-07-27].
- Jelinek T, Sevcikova S, Zihala D, et al. Limited efficacy of daratumumab in multiple myeloma with extramedullary disease. *Leukemia.* 2022;36(1):288–291. doi: 10.1038/s41375-021-01343-w.
- Moreau P, Garfall AL, van de Donk NWCJ, et al. Teclistamab in relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2022;387(6):495–505. doi: 10.1056/NEJMoa2203478.
- Lesokhin AM, Tomasson MH, Arnulf B, et al. Elranatamab in relapsed or refractory multiple myeloma: phase 2 MagnetisMM-3 trial results. *Nat Med.* 2023;29(9):2259–2267. doi: 10.1038/s41591-023-02528-9.
- Munshi NC, Anderson LD Jr, Shah N, et al. Idecabtagene vicleucel in relapsed and refractory multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2021;384(8):705–716. doi: 10.1056/NEJMoa2024850.
- Campo E, Jaffe ES, Cook JR, et al. The international consensus classification of mature lymphoid neoplasms: a report from the clinical advisory committee. *Blood.* 2022;140(11):1229–1253. doi: 10.1182/blood.2022015851.
- D'Agostino M, Cairns DA, Lahuerta JJ, et al. Second revision of the international staging system (R2-ISS) for overall survival in multiple myeloma: a European Myeloma Network (EMN) report within the HARMONY Project. *J Clin Oncol.* 2022;40(29):3406–3418. doi: 10.1200/JCO.21.02614.
- Sonneveld P, Avet-Loiseau H, Lonial S, et al. Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group. *Blood.* 2016;127(24):2955–2962. doi: 10.1182/blood-2016-01-631200.
- Staudt V, Bothur E, Klein M, et al. Interferon-regulatory factor 4 is essential for the developmental program of T helper 9 cells. *Immunity.* 2010;33(2):192–202. doi: 10.1016/j.immuni.2010.07.014.
- Iida S, Rao PH, Butler M, et al. Deregulation of MUM1/IRF4 by chromosomal translocation in multiple myeloma. *Nat Genet.* 1997;17(2):226–230. doi: 10.1038/ng1097-226.
- Yoshida S, Nakazawa N, Iida S, et al. Detection of MUM1/IRF4-IgH fusion in multiple myeloma. *Leukemia.* 1999;13(11):1812–1816. doi: 10.1038/sj.leu.2401563.
- Salaverria I, Philipp C, Oschlies I, et al. Molecular mechanisms in malignant lymphomas network project of the Deutsche Krebshilfe; German High-Grade Lymphoma Study Group; Berlin-Frankfurt-Münster-NHL Trial Group. Translocations activating IRF4 identify a subtype of germinal center-derived B-cell lymphoma affecting predominantly children and young adults. *Blood.* 2011;118(1):139–147. doi: 10.1182/blood-2011-01-330795.
- Shaffer AL, Emre NC, Lamy L, et al. IRF4 addiction in multiple myeloma. *Nature.* 2008;454(7201):226–231. doi: 10.1038/nature07064.

PODÍL AUTORŮ NA RUKOPISU

VL – hlavní autor, příprava rukopisu, léčba nemocné

TP – léčba nemocné, kritická revize rukopisu

JB, MM, EB – diagnostika nemocné, kritická revize rukopisu

DH – diagnostika nemocné, operátor, kritická revize rukopisu

TT – diagnostika nemocné, komentář k biopsii, kritická revize rukopisu

JM, TP – kritická revize rukopisu

PODĚKOVÁNÍ

Podpořeno grantem MZ ČR – RVO (FNOL, 00098892) a IGA_LF_2023_005.

ČESTNÉ PROHLÁŠENÍ

Autoři práce prohlašují, že v souvislosti s tématem, vznikem a publikací tohoto článku nejsou ve střetu zájmu a vznik ani publikace článku nebyly podpořeny žádnou farmaceutickou firmou.

ETICKÉ PROHLÁŠENÍ

Nemocná poskytla informovaný souhlas s prezentací nálezů. Publikace článku byla schválena Etickou komisí Fakultní nemocnice Olomouc.

Do redakce doručeno dne: 7. 9. 2023.

Přijato po recenzi dne: 17. 10. 2023.

MUDr. Vojtěch Látal
Hemato-onkologická klinika
Fakultní nemocnice Olomouc
Zdravotníků 248/7
779 00 Olomouc
e-mail: vojtech.latal@fnol.cz