



Názov:

**Štandardný diagnosticko-laboratórny
postup pre genetickú diagnostiku
mnohopočetného myelómu**

Autor:

**Ing. Martin Čermák
RNDr. Imrich Hikkel PhD.
Dr. med. Veronika Urbán**

Špecializačný odbor:

Onkologická genetika

Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky podľa § 45 ods. 1 písm. c) zákona 576/2004 Z. z. o zdravotnej starostlivosti, službách súvisiacich s poskytovaním zdravotnej starostlivosti a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov vydáva štandardný postup:

Štandardný diagnosticko-laboratórny postup pre genetickú diagnostiku mnohopočetného myelómu

Číslo ŠP	Dátum predloženia na Komisiu MZ SR pre ŠDTP	Status	Dátum účinnosti schválenia ministrom zdravotníctva SR
0121	4. december 2020	schválené	1. február 2021

Autori štandardného postupu

Autorský kolektív:

Ing. Martin Čermák; RNDr. Imrich Hikkel PhD.; Dr. med. Veronika Urbán

Odborná podpora tvorby a hodnotenia štandardného postupu

Prispievatelia a hodnotitelia: členovia odborných pracovných skupín pre tvorbu štandardných diagnostických a terapeutických postupov MZ SR (OPS Onkologická genetika: Mgr. Lívia Rotíková; RNDr. Peter Vasovčák, PhD.); hlavní odborníci MZ SR príslušných špecializačných odborov; hodnotitelia AGREE II.; členovia multidisciplinárnych odborných spoločností; odborný projektový tím MZ SR pre ŠDTP a patientske organizácie zastrešené AOPP v Slovenskej republike; Inštitút zdravotníckej politiky; NCZI; Sekcia zdravia MZ SR, Kancelária WHO na Slovensku.

Odborní koordinátori: MUDr. Peter Bartoň; prof. MUDr. Mariana Mrázová, PhD., MHA; MUDr. Štefan Laššán, PhD.; prof. MUDr. Jozef Šuvada, PhD., MPH

Recenzenti

členovia Komisie MZ SR pre ŠDTP: MUDr. Peter Bartoň; PharmDr. Zuzana Baťová, PhD.; PharmDr. Tatiana Foltánová, PhD.; MUDr. Róbert Hill, PhD., MPH; prof. MUDr. Jozef Holomáň, CSc.; doc. MUDr. Martin Hrubíško, PhD., mim. prof.; MUDr. Jana Kelemenová; MUDr. Branislav Koreň; prof. MUDr. Ivica Lazúrová, DrSc.; PhD. Mária Lévyová; MUDr. Jozef Kalužay, PhD.; Mgr. Katarína Mažárová; prof. MUDr. Mariana Mrázová, PhD., MHA; MUDr. Mária Murgašová; Ing. Jana Netriová, PhD., MPH; Mgr. Renáta Popundová; MUDr. Ladislav Šinkovič, PhD., MBA; prof. MUDr. Mária Šustrová, CSc.; MUDr. Martin Vochyan; MUDr. Andrej Zlatoš; prof. MUDr. Jozef Šuvada, PhD., MPH

Technická a administratívna podpora

Podpora vývoja a administrácia: Ing. Peter Čvapek, Ing. Barbora Vallová; Mgr. Ľudmila Eisnerová; Mgr. Mário Fraňo; JUDr. Marcela Virágová, MBA; Ing. Marek Matto; prof. PaedDr., PhD. Pavol Tománek, PhD., MHA; JUDr. Ing. Zsolt Mánya, PhD., MHA; Mgr. Sabína Brédová; Ing. Mgr. Liliana Húsková; Ing. Zuzana Poláková; Mgr. Tomáš Horváth; Ing. Martin Malina; Ing. Vladislava Konečná; Ing. Katarína Krškošková; Mgr. Miroslav Hečko; Mgr. Anton Moises; PhD. Dominik Procházka; Ing. Andrej Bóka

Podporené grantom z OP Ľudské zdroje MPSVR SR NFP s názvom: „Tvorba nových a inovovaných štandardných klinických postupov a ich zavedenie do medicínskej praxe” (kód NFP312041J193).

Kľúčové slová

Mnohopočetný myelóm, štandardný diagnostický postup, onkogenetika, genetika, hematológia, onkológia, diagnostika.

Zoznam skratiek a vymedzenie základných pojmov

CGH	komparatívna genómová hybridizácia, z ang. <i>compharative genome hybridisation</i>
del	delécia
DNA	deoxyribonukleová kyselina
E.C.A.	európska cytogenetická asociácia, z ang. <i>European Cytogeneticists Association</i>
EDTA	kyselina etyléndiamíntetraoctová - antikoagulant
EMN	z ang. <i>European Myeloma Network</i>
FGFR3	označenie génu, <i>Fibroblast growth factor receptor 3</i>
FISH	fluorescenčná <i>in situ</i> hybridizácia
GWAS	analýza genómu s veľkým rozlíšením, z ang.
IGH	označenie génového lokusu, z angl. <i>Immunoglobulin Heavy</i>
ISCN	medzinárodná cytogenetická nomenklatúra, z angl. <i>An International System for Human Cytogenetic Nomenclature</i>
KD	kostná dreň
LDH	laktát-dehydrogenáza
MAF	označenie génu, z angl. <i>v-maf musculoaponeurotic fibrosarcoma oncogene homolog (avian)</i>
MAFB	označenie génu, z ang. <i>v-maf avian musculoaponeurotic fibrosarcoma oncogene homolog B</i>
MGUS	monoklonálna gamapatia nejasnej signifikancie
MKCH	medzinárodná klasifikácia chorôb
MM	mnohopočetný myelóm
MWG	Medzinárodná pracovná skupina pre myelóm, z ang. <i>Myeloma Working Group</i>
MYC	označenie génu, z angl. <i>MYC proto-oncogene, bHLH transcription factor</i>
MYD88	označenie génu, z angl. <i>Myeloid differentiation primary response 88</i>
RNA	ribonukleová kyselina
SMM	tlejúci („smoldering“) mnohopočetný myelóm
SNP	z ang. <i>single-nucleotide polymorphism</i>
SR	Slovenská republika
TP53	označenie génu, z angl. <i>Tumor Protein p53</i>

Zhrnutie odôvodnenia vývoja štandardu

Tento diagnosticko-laboratórny štandard slúži ako odborné usmernenie a upravuje základné pravidlá genetickej diagnostiky u mnohopočetného myelómu (MM).

Kompetencie indikácie

Indikovať genetické vyšetrenia v prípade mnohopočetného myelómu je oprávnený:

- lekár so špecializáciou v odbore hematológia a transfuziológia (031)¹,
- lekár so špecializáciou v odbore klinická onkológia(019)¹.

Kompetencie realizovania testovania

Genetickú diagnostiku mnohopočetného myelómu môže vykonávať len špecializované diagnostické pracovisko s oprávnením pre diagnostiku v onkologickej genetike - odbornosť lekárska genetika (062)¹.

Personál pracoviska/laboratória, ktorý vykonáva genetickú diagnostiku biologických vzoriek, zahŕňa nasledovných odborných zdravotných pracovníkov:

A. oprávnených vykonávať vyšetrenia a diagnostické testy:

- laboratórny diagnostik⁴ v špecializačnej príprave vyššie uvedeného odboru pod dohľadom laboratórneho diagnostika špecialistu,
- zdravotnícky laborant so špecializáciou⁵ v špecializačnom odbore laboratórne a diagnostické metódy v klinickej genetike⁶,
- zdravotnícky laborant⁷ bez špecializácie pod dohľadom zdravotníckeho laboranta alebo laboratórneho diagnostika so špecializáciou,
- laboratórny diagnostik špecialista² = laboratórny diagnostik so špecializáciou v odbore laboratórne a diagnostické metódy v klinickej genetike³, alebo rovnocenným uznaným odborným vzdelaním nadobudnutým mimo územia SR.

B. interpretovať a vydávať výsledky testov:

- lekár so špecializáciou v odbore lekárska genetika (062)¹,
- laboratórny diagnostik so špecializáciou v odbore laboratórne a diagnostické metódy v klinickej genetike³.

-
1. MU č. 1/3/2007 Kódy lekárov a poskytovateľov zdravotnej starostlivosti. In: Vestník úradu pre dohľad nad zdravotnou starostlivosťou číslo1/2008-marec 2008, [online]. [cit. 2019-01-30]. URL: http://www.udzs-sk.sk/documents/14214/18168/vestnik_01_08.pdf/cd63e016-897b-4d3b-ae6-628c7af517bd
 2. § 20 nariadenia vlády SR č. 513/2011 Z. z. o používaní profesijných titulov a ich skratiek viažucich sa na odbornú spôsobilosť na výkon zdravotníckeho povolania.
 3. § 65 ods. 2 a Príloha č. 3 časť S písm. a) bod 3 k nariadeniu vlády SR č. 296/2010 Z. z. o odbornej spôsobilosti na výkon zdravotníckeho povolania, spôsobe ďalšieho vzdelávania zdravotníckych pracovníkov, sústave špecializačných odborov a sústave certifikovaných pracovných činností v znení neskorších predpisov.
 4. § 65 ods. 1 nariadenia vlády SR č. 296/2010 Z. z. o odbornej spôsobilosti na výkon zdravotníckeho povolania, spôsobe ďalšieho vzdelávania zdravotníckych pracovníkov, sústave špecializačných odborov a sústave certifikovaných pracovných činností v znení neskorších predpisov.
 5. § 10 nariadenia vlády SR č. 513/2011 Z. z. o používaní profesijných titulov a ich skratiek viažucich sa na odbornú spôsobilosť na výkon zdravotníckeho povolania.

6. § 23 ods. 2 a Príloha č. 3 časť H písm. a) bod 5 k nariadeniu vlády SR č. 296/2010 Z. z. o odbornej spôsobilosti na výkon zdravotníckeho povolania, spôsobe ďalšieho vzdelávania zdravotníckych pracovníkov, sústave špecializačných odborov a sústave certifikovaných pracovných činností v znení neskorších predpisov.
7. § 23 ods. 1 nariadenia vlády SR č. 296/2010 Z. z. o odbornej spôsobilosti na výkon zdravotníckeho povolania, spôsobe ďalšieho vzdelávania zdravotníckych pracovníkov, sústave špecializačných odborov a sústave certifikovaných pracovných činností v znení neskorších predpisov.

Úvod

Mnohopočetný myelóm (MM) je súčasťou spektra ochorení spoločne nazývaných monoklonálne gamapatie, a predstavuje druhú najčastejšiu hematologickú malignitu po Non-Hodgkinovom lymfóme. Ide o malignitu terminálne diferencovaných plazmatických buniek, ktoré infiltrujú kostnú dreň (resp. mäkké tkanivá a vnútorné orgány - najmä v pokročilých štádiách ochorenia) a spôsobujú deštrukciu kostí a zlyhanie kostnej drene. U väčšiny pacientov ochorenie sprevádza sekrécia monoklonálneho imunoglobulínu (tzv. M-proteínu, resp. monoklonálneho proteínu), ktorý produkujú myelómové bunky. V približne 15-20% prípadov sú prítomné len voľné ľahké reťazce, resp. u <3% pacientov sa M-proteín netvorí vôbec. Klinické prejavy ochorenia zahŕňajú známky poškodenia cieľových orgánov monoklonálnym proteínom, zvýšenou produkciou cytokínov, resp. infiltrujúcimi plazmatickými bunkami - charakteristické sú tzv. CRAB-príznamy (hyperkalcémia, renálna insuficiencia, anémia, poškodenie kostného tkaniva lytickými léziami), ktoré sú súčasťou diagnostických kritérií MM (Rajkumar et al., 2020).

Rozvoju MM konzistentne predchádza asymptomatické pre-malígne štádium, preukázateľné len laboratórnymi vyšetreniami, tzv. monoklonálna gamapatia nejasnej signifikancie (MGUS), ktoré v niektorých prípadoch nasleduje aj tzv. tlejúci („smoldering“) mnohopočetný myelóm (SMM), pri ktorom taktiež chýbajú klinické príznaky (Rajkumar et al., 2020).

MGUS je prítomný u cca. 4% belochov vo veku ≥ 50 rokov, pričom väčšina týchto prípadov (vzhľadom na neprítomnosť klinických príznakov) sa nikdy nediodagnostikuje. Približne u 15% pacientov s MGUS sa počas 25 rokov od jeho vzniku vyvinie MM. SMM predstavuje prechodné štádium medzi MGUS a plne rozvinutým MM - riziko progresie SMM do MM sa počas prvých 5 rokov každoročne zvyšuje o 10%, počas následných 5 rokov každoročne o 5% a o 1% každý rok počas následných 10 rokov (Rajkumar et al., 2020) (Kyle et al., 2007).

MM je napriek uniformnej histomorfológii z klinického a biologického hľadiska heterogénne ochorenie. Klasifikácia MM na základe cytogenetických aberácií je uvedená v tabuľke č. 1 v časti „špeciálny doplnok štandardu“ - v tejto časti uvádzame aj detailnú charakteristiku genetických zmien pri MM a ich klinický význam, stratifikačné systémy a charakteristiku jednotlivých štádií ochorenia.

Klasifikácia testov

Diagnostika cytogenetických abnormalít sa vykonáva pomocou fluorescenčnej *in situ* hybridizácie (FISH) na interfázových jadrách z čistej populácie buniek CD138+ získaných magnetickou separáciou, alebo po kontrastnom farbení pre monoklonálne ľahké reťazce (Ross et al., 2012).

Ako alternatívne metódy pre detekciu straty heterozygoty a numerických chromozómových abnormalít môžu byť použité metódy SNP array (single-nucleotide polymorphism array), resp. klasická komparatívna genómová hybridizácia (CGH) (Caers et al., 2018).

Interfázová fluorescenčná *in situ* hybridizácia (FISH)

Na detekciu príslušných cytogenetických aberácií sa používajú komerčne dostupné certifikované DNA sondy (resp. kity DNA sond). Druh, konštrukčný typ a postupnosť aplikácie DNA sondy sa volia podľa charakteru aberácie.

Pomocou FISH sa určuje status génu ťažkého imunoglobulínového reťazca *IGH*(14q32) a prítomnosť jeho fúzných (chimérických) génov, ktoré vznikajú pri rekurentných cytogenetických translokáciách, ako aj prítomnosť numerických zmien parciálneho (17p13, 1q21), resp. celochromozómového charakteru.

Štandard: analýza minimálne 100 interfáznych neprekrývajúcich sa jadier hodnotených nezávisle dvoma laboratórnymi diagnostikmi - podľa E.C.A. (Hastings et al., 2012).

Podľa odporúčaní EMN (European Myeloma Network) je akceptovateľné uzavrieť výsledok aj z 50 buniek v prípade, že je genetická abnormalita identifikovaná vo všetkých hodnotených bunkách, alebo vo viac ako 75% buniek.

Hraničné hodnoty pozitívneho výsledku (cut-off) podľa odporúčaní EMN (Ross et al., 2012):

- 10% pre štrukturálne aberácie IGH,
- 20% pre numerické zmeny.

Molekulárne hybridizačné metodiky

Používajú sa *array* metodiky (DNA mikročipovanie) - techniky využívajúca hybridizáciu skúmanej nukleovej kyseliny (cieľová vzorka) s veľkým množstvom oligonukleotidových prób (desať tisíc až milión) prichytených na pevný podklad najčastejšie sklený, silikónový alebo nylonový (doštička, čip).

Tieto metodiky sa delia podľa typu použitých čipov:

Array CGH - používané na zistenie zvýšenia alebo zníženia množstva chromozómových fragmentov obsahujúcich gény zodpovedné za určité ochorenie. Na analýzu sa použije skúmaná gDNA a referenčná (kontrolná) DNA, každá sa značí inou fluorescenčnou farbičkou. Rovnaký princíp sa využíva pri analýze expresie.


SNP array (Single-nucleotide polymorphism) - analýza genómu s veľkým rozlíšením (GWAS) jednonukleotidových polymorfizmov (SNP) na určenie jednonukleotidovej zmeny detekuje oblasti so stratou heterozygotnosti a numerickými abnormalitami. SNP array identifikujú variácie počtu kópií (CNV).

Vyvážené genetické aberácie = translokácie sa pomocou array CGH zvyčajne nezistia, preto sa pre ich identifikáciu vyžaduje FISH, prípadne pomocou PCR metódik, ak sú dostupné validné (najlepšie certifikované) testy.

Array analýza génovej expresie (profil génovej expresie - GEP) - na základe expresie RNA pomocou mikročipov je možné identifikovať podskupiny pacientov s jedinečným fenotypom. Profily génovej expresie od pacientov v klinických štúdiách je možné použiť na identifikáciu profilov pacientov vysokého rizika s prognostickým významom.

Sekvenačné metódy - Sangerovo sekvenovanie, prípadne metódy sekvenovania novej generácie (NGS) je možné využiť pre detekciu mutácií v génoch, napr. pri diferenciálnej diagnostike.

Tabuľka č. 1: Proces diagnostiky - odporúčania, minimálny štandard (podľa Sonneveld et al., 2016)

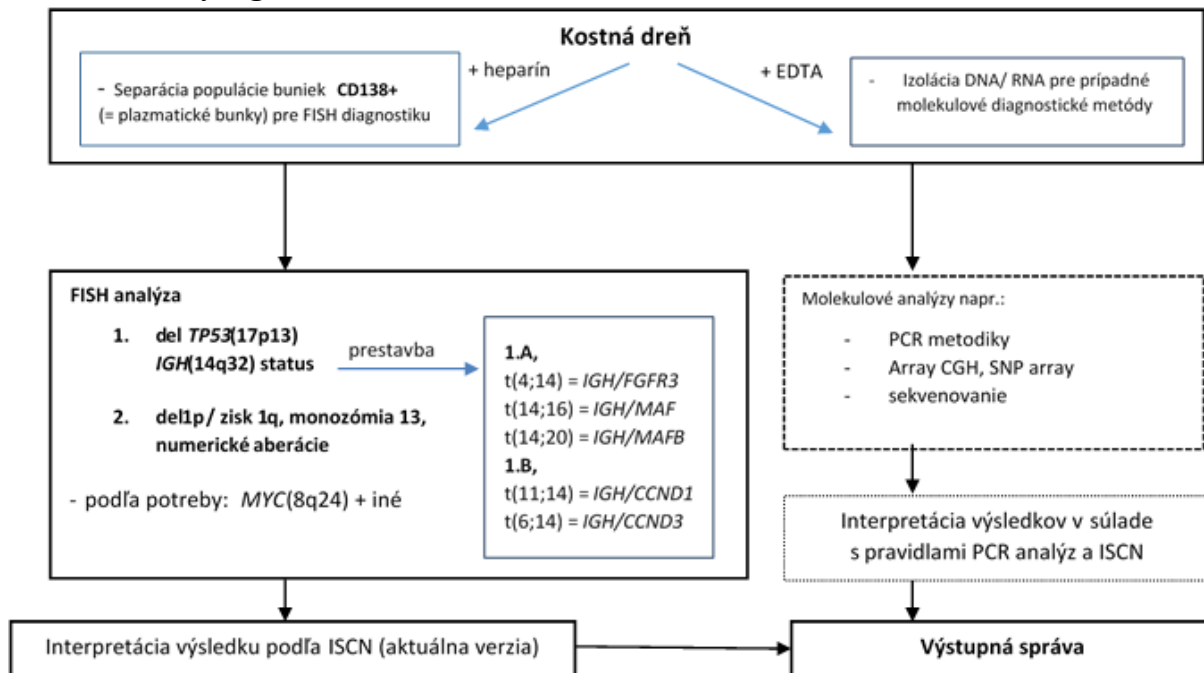
 Proces diagnostiky - odporúčania, minimálny štandard	
Štádium ochorenia	Diagnostický panel
Čas diagnózy / vstupné vyšetrenie	<p>1. vylúčiť:</p> <ul style="list-style-type: none"> - aberácie/fúzie IGH(14q32) ^[A] - <i>IGH/FGFR3</i> = t(4;14)(p16;q32) ^[B] - <i>IGH/MAF</i> = t(14;16)(q32;q23) ^[C] - <i>IGH/MAFB</i> = t(14;20)(q32;q12) ^[C] - <i>IGH/CCND1</i> = t(11;14)(q13;q32) ^[D] - <i>IGH/CCND3</i> = t(6;14)(p21;q32) - deléciu 17p13 (gén TP53) <p>2. vylúčiť:</p> <ul style="list-style-type: none"> - zisk 1q/del 1p, del 13q14/ monozómiu 13 ^[E] - numerické aberácie ^[F] <p>Metodika: interfázová FISH z čistej populácie CD138+</p> <ul style="list-style-type: none"> - v prípade potreby použitie ďalších vyšetrení, metódik ^[G]
Remisia / Sledovanie dynamiky ochorenia / minimálne reziduálne ochorenie	<ul style="list-style-type: none"> - podľa potrieb ošetrojúceho / indikujúceho lekára ^[H]
Progresia / relaps / transformácia	<ul style="list-style-type: none"> - ako vstupné vyšetrenie / v čase diagnózy

- A. Pri nedostatku materiálu zo separovaných plazmatických buniek (CD138+) sa odporúča začať zlomovou sondou pre stanovenie prestavby génu IGH (tzv. break apart probe), až pri detekcii prestavby pokračovať fúznymi sondami pre konkrétne aberácie - predovšetkým je potrebné vylúčiť aberácie vysokého rizika IGH/FGFR3 = t(4;14), IGH/MAF = t(14;16) a IGH/MAFB = t(14;20).
- B. Translokácia t(4;14)(p16;q32) vedie k deregulácii receptora 3 rastového faktora fibroblastov (FGFR3) a SET-domény mnohopočetného myelómu (MMSET). Pretože FGFR3 nie je exprimovaný u jednej tretiny pacientov s t(4; 14), cieľový gén je s najväčšou pravdepodobnosťou MMSET (Fonseca et al., 2003; Neben et al.,2010; Boyd et al.,2012).
- C. Translokácia t(14;16)(q32;q23) vedie k deregulácii proto-onkogénu MAF (c-MAF) a predpovedá nepriaznivý priebeh. Translokácia t(14;20)(q32;q12) vedie k deregulácii onkogénu MAFB a spôsobuje zlú prognózu (Neben et al.,2010; Boyd et al.,2012).
- D. Translokácia t(11;14)(q12;q32) = IGH/CCND1 vedie k nadexpresii cyklínu D1 a niektoré štúdiách ju identifikovali ako priaznivú, zatiaľ čo v iných štúdiách to nemalo žiadny vplyv (Fonseca et al., 2002; Gertz et al., 2005; Avet-Loiseau et al., 2007). Táto translokácia je spojená s expresiou CD20 a lymfoplazmocytárnou morfológiou. Všeobecne t(6;14), t(11;14), zisk (5q) a hyperdiploidia prognózu ochorenia nezhoršujú.
- E. Pre detekciu lokusu 13q14 sú akceptovateľné všetky známe používané FISH sondy dizajnované na 13q, nakoľko dochádza väčšinou ku strate celého chromozómu 13.
- F. Detekciu numerických aberácií je možné realizovať aj pomocou iných metodík ako array CGH, SNP array.
- G. V rámci diferenciálnej diagnostiky monoklonálnych gamapatií je možné indikovať ďalšie genetické testy pomocou molekulárno-cytogenetických, resp. molekulárných metodík - napr. detekcia mutácie L265P v géne MYD88(3p22) vyskytujúcu sa u Waldenströmovej makroglobulinémie (WM) (Gerz, 2019).
- H. Sleduje sa kompletná remisia pacienta, avšak podľa najnovších klinických štúdií sa hľadá možnosť sledovania minimálnej reziduálnej choroby na princípe vysoko citlivých detekčných metód ako prietoková cytometria novej generácie (NGF), alebo sekvenovanie novej generácie (NGS) (Kostopoulos et. al., 2020).

1. Odôvodnenie testovania

Genetická diagnostika je nevyhnutná pre stratifikáciu pacientov podľa rizika progresie ochorenia a výber vhodnej systémovej liečby na základe cytogenetických aberácií (vid'. Tabuľku č. 4 a detailnú charakteristiku sledovaných genetických markerov v časti „Špeciálny doplnok štandardu“).

2. Laboratórny algoritmus



3. Dokumentácia

Dokumentáciu pacienta vrátane kompletnej anamnézy je možné viesť vo fyzickej (papierovej) a/alebo elektronickej forme. Vedie sa v zmysle zákona č. 576/2004 Z. z. o zdravotnej starostlivosti. Organizácia musí zabezpečiť, aby pracovníci prichádzajúci do styku s laboratórnou dokumentáciou pacientov boli dostatočne poučení a zaškolení o jej používaní a riadili sa osobitnými predpismi podľa zákona č. 18/2018 Z. z. o ochrane osobných údajov ako aj Všeobecným nariadením o ochrane osobných údajov - GDPR⁵. Každý, komu sa poskytnú alebo sprístupnia údaje zo zdravotnej dokumentácie, je povinný zachovávať o nich mlčanlivosť a zabezpečiť ich ochranu tak, aby nedošlo k ich strate alebo zneužitiu.

4. Minimálne materiálo-technické zabezpečenie:

- laminárny box, digestor, PCR box, termostat, centrifúgy,
- reagensie pre realizáciu predanalytickej fázy,
- mikroskopické zariadenie pre FISH analýzu s automatickou analýzou obrazu a možnosťou jeho dokumentácie,
- elektroforetická aparatura a fotodokumentačné zariadenie,
- zariadenie na stanovenie koncentrácie a purity DNA/RNA,
- PCR termocyklér,

5. Minimálne personálne zabezpečenie

Pracovisko vykonávajúce genetickú diagnostiku musí disponovať minimálne nasledovným personálnym zabezpečením:

- kvalifikovaný laboratórny diagnostik (viď. kapitola Kompetencia realizovania testovania),
- zdravotnícky laborant.

Interpretácia výsledkov testu

Výsledky genetických analýz sú interpretované v zmysle pravidiel interpretácie výstupov jednotlivých metodík:

- a. FISH - podľa pravidiel aktuálnej verzie medzinárodnej cytogenetickej nomenklatúry. ISCN - (An International System for Human Cytogenetic Nomenclature).
- b. Molekulárna diagnostika:
 - Výsledky array CGH sa vyhodnocujú pomocou špeciálnych počítačových systémov a zápisy sa riadia pravidlami podľa pravidiel aktuálnej verzie medzinárodnej cytogenetickej nomenklatúry ISCN (An International System for Human Cytogenetic Nomenclature).
 - V prípade použitia sekvenáčnych metód sa výsledky analýzy variantov génov interpretujú a vyhodnocujú v súlade s odporúčaniami „British Society for Genetic Medicine“, „American College of Medical Genetics

and Genomics“, „American Society of Clinical Oncology“ a „College of American pathologists“ (Ellard et al.,2016; Rehm et al., 2013; Li et al.,2017). Nomenklatúr zápisu identifikovaných variantov sa riadi pravidlami „Human Genome Variation Society“ (Dunnen et al.,2016).

Interpretácia zahŕňa aj slovné hodnotenie nálezu a záverečné zhrnutie s prípadným dopadom pre pacienta.

Obsah výstupnej správy by mal byť v súlade s požiadavkami *STN EN ISO 15189 Medicínske laboratóriá. Požiadavky na kvalitu a kompetentnosť*, prípadne musí obsahovať minimálne:

- identifikačné údaje pacienta (meno, priezvisko, rodné číslo, ID číslo - v prípade hospitalizácie, údaje o zdravotnom poistení, diagnóza - slovne aj kódom MKCH),
- identifikačné údaje o vyšetrovanej vzorke (druh a dátum prijatia biologického materiálu, forma sekundárnej vzorky - napr. separované CD138+, DNA, RNA, ...),
- použité metodiky genetického testovania, použité referenčné sekvencie analyzovaných génov, použité genetické databázy a softvérové nástroje,
- výsledky analýz,
- záver genetického vyšetrenia vo forme slovného hodnotenia klinického významu identifikovaných genetických zmien,
- mená a podpisy zodpovedných osôb.

Odhadované náklady

Agregovaný výkon

Mali by byť zohľadnené náklady na materiálne a prístrojové vybavenie genetického laboratória, diagnostiká a chémiu, výpočtovú techniku, prevádzkové náklady (energie) a mzdy laboratórných pracovníkov.

Zabezpečenie a organizácia starostlivosti - realizácie diagnostiky


Laboratórne pracovisko, ktoré chce realizovať genetickú diagnostiku u hematologických malignít entity mnohopočetný myelóm/MGUS musí spĺňať nasledovné kritériá:

- byť špecializovaným diagnostickým pracoviskom = odbornosť 062 Lekárska genetika,
- disponovať vlastným potrebným prístrojovým a laboratórnym vybavením (viď. Minimálne materiálno-technické zabezpečenie),
- kvalifikovaný zdravotný personál = minimálne dvaja laboratórni diagnostici so špecializáciou v odbore laboratórne a diagnostické metódy v klinickej genetike, alebo rovnocenným uznaným odborným vzdelaním nadobudnutým mimo územia SR, (viď. Kompetencie realizovania testovania),
- laboratórium s dostatočnými skúsenosťami s diagnostikou vzoriek pacientov s MM zodpovedajúcimi minimálne 50 novodiagnostikovaných vzoriek ročne a pravidelnou účasťou v rámci externých foriem kontroly kvality.

Špeciálny doplnok štandardu

Stratifikácia rizika a klasifikačné systémy


Tabuľka č. 2: Klasifikácia mnohopočetného myelómu na základe cytogenetických zmien (Rajkumar et al., 2020; Kumar et al., 2018)

 Klasifikácia mnohopočetného myelómu na základe cytogenetických zmien	
	Postihnuté gény / chromozómy
Primárne cytogenetické zmeny Trizómie (trizomický MM) Translokácie IgH s dysreguláciou onkogénu na partnerskom chromozóme (translokačný MM) <ul style="list-style-type: none"> - t(11;14) (q13;q32) - t(4;14) (p16;q32) - t(6;14) (p21;q32) - t(14;16) (q32;q23) - t(14;20) (q32;q11) 	rekurentné trizómie chromozómov s nepárnym číslom (okrem 1, 13 a 21) <i>CCND1</i> (cyklín D1) <i>FGFR-3</i> a <i>MMSET</i> <i>CND3</i> <i>C-MAF</i> <i>MAFB</i>
Kombinácie trizómie s translokáciou IgH (kombinovaný MM)	prítomnosť trizómií a ktorejkoľvek rekurentnej IgH-translokácie
Časté sekundárne cytogenetické zmeny^a delécia 13q alebo monozómia 13 delécia 17p alebo monozómia 17 delécia 1p duplikácia / amplifikácia 1p	

Vysvetlivky: MM-mnohopočetný myelóm,

^akaždá sekundárna cytogenetická abnormalita sa môže vyskytnúť samostatne alebo v kombinácii pri ktoromkoľvek podtype MM.


Tabuľka č. 3: Stratifikácia rizika pre MM podľa Mayo Clinic (www.msma.org) (Garifullin et al., 2019)

 Stratifikácia rizika pre MM	
Riziková skupina	Percentuálne zastúpenie novo-diagnostikovaných prípadov s danou abnormalitou
Priemerné riziko <ul style="list-style-type: none"> - Trizómie - t(11;14) - t(6;14) 	75%
Vysoké riziko <ul style="list-style-type: none"> - t(4;14) - t(14;16) - t(14;20) - del(17p) - zisk (1q) - „Double-hit“: ktorékoľvek 2 z vysokorizikových nálezov - „Triple-hit“: ktorékoľvek ≥3 z vysokorizikových nálezov 	25%

Vysvetlivky: MM-mnohopočetný myelóm.

Klinické štádiá

Tabuľka č. 4: Revidovaný medzinárodný systém pre staging MM (Revised International Staging System for Multiple Myeloma) (Palumbo et al., 2015)

 Revidovaný medzinárodný systém pre staging MM (Revised International Staging System for Multiple Myeloma)	
Štádium	
Štádium 1	
všetky nasledovné body:	
<ul style="list-style-type: none"> - albumín v sére $\geq 3,5$ g/dl - beta-2-mikroglobulín v sére < 3.5 mg/L - bez prítomnosti high-risk cytogenetických nálezov - normálna hladina LDH v sére 	
Štádium 2	
- nie sú splnené kritériá štádia 1 ani 3	
Štádium 3	
oba nasledovné body:	
<ul style="list-style-type: none"> - beta-2-mikroglobulín v sére > 5.5 mg/L - high-risk cytogenetický nález [t(4;14), t(14;16), alebo del(17p)], alebo zvýšená hladina LDH v sére 	

Charakteristika sledovaných genetických markerov

Na základe primárnych cytogenetických zmien sa rozlišujú dve hlavné skupiny MM: tzv. trizomické a translokačné formy. Trizómie väčšinou postihujú chromozómy s nepárnym číslom (väčšinou 5, 7, 9, 11, 13 a 15) a spájajú sa s hyperdiploidným karyotypom. Primárne translokácie typicky vznikajú medzi chromozomálnou oblasťou 14q32, kde sa nachádza lokus pre ťažký reťazec IgH a chromozómom 4, 6, 11, 14 alebo 20 (u <5% pacientov je partnerom chromozóm 12, 8 a i.) a spájajú sa s hypodiploidným karyotypom (Kumar et al., 2018). Trizomické formy MM predstavujú 42% prípadov, traslokačné formy 30%, kombinácia trizómie s IgH-translokáciou 15%, normálny karyotyp je prítomný u 5% pacientov a zvyšných 10% predstavujú iné, zriedkavé genetické zmeny (napr. izolovaná monozómia chromozómu 14) (Rajkumar et al., 2020).


Primárne cytogenetické zmeny vznikajú v MGUS - štádiu a považujú sa za iniciačnú („driver“) genetickú udalosť, ktorá spúšťa neoplastický proces a je špecifická pre danú klonálnu bunkovú líniu (genetická zmena je prítomná vo všetkých nádorových bunkách). Tieto primárne zmeny sa nekombinujú (výnimkou je súčasná prítomnosť trizómie a IgH-translokácie, ale napr. rôzne formy translokácie sa nevyskytujú, je prítomná len jedna). Oproti tomu sekundárne genetické zmeny sú zvyčajne subklonálne (t. j. nie sú prítomné vo všetkých malígnych bunkách), môžu vzniknúť kedykoľvek počas onkogenézy a môžu sa ľubovoľne kombinovať (s inými sekundárnymi, resp. primárnymi zmenami). Okrem cytogenetických aberácií sekundárne genetické zmeny zahŕňajú aj rekurentné somatické mutácie génov KRAS, NRAS, TP53, DIS3 a i. (Kumar et al., 2018).

Súhrn cytogenetických abnormalít a ich vplyv na klinický priebeh ochorenia a prognózu uvádzame v Tabuľke č. 5.

Tabuľka č. 5: Cytogenetické abnormality a ich vplyv na klinický priebeh a prognózu (Rajkumar, 2020)

 Cytogenetické abnormality a ich vplyv na klinický priebeh a prognózu		
Cytogenetická abnormalita	Klinická situácia, v ktorej je nález zachytený	
	Tlejúci („smoldering“) MM	MM
Trizómie	Stredne zvýšené riziko progresie, medián TTP: 3 roky	Dobrá prognóza, MM s priemerným rizikom, medián OS 7-10 rokov. Excelentná odpoveď na liečbu Lenalidomidom
t(11;14) (q13;q32)	Priemerné riziko progresie, medián TTP: 5 rokov	Dobrá prognóza, MM s priemerným rizikom, medián OS 7-10 rokov
t(6;14) (p21;q32)	Priemerné riziko progresie, medián TTP: 5 rokov	Dobrá prognóza, MM s priemerným rizikom, medián OS 7-10 rokov
t(4;14) (p16;q32)	Vysoké riziko progresie, medián TTP: 2 roky	MM s vysokým rizikom, medián OS 5 rokov. Potreba včasnej ASCT (ak pacient spĺňa podmienky) s následne konsolidačnou / udržiavacou liečbou Bortezomibom
t(14;16) (q32;q23)	Priemerné riziko progresie, medián TTP: 5 rokov	MM s vysokým rizikom, medián OS 5 rokov. Vysoké hladiny FLC, v 25% prípadov prítomné akútne renálne zlyhanie ako iniciálna MDE
t(14;20) (q32;q11)	Priemerné riziko progresie, medián TTP: 5 rokov	MM s vysokým rizikom, medián OS 5 rokov. Potreba včasnej ASCT (ak pacient spĺňa podmienky) s následne konsolidačnou/udržiavacou liečbou Bortezomibom
zisk (1q21)	Vysoké riziko progresie, medián TTP: 2 roky	MM s vysokým rizikom, medián OS 5 rokov. Potreba včasnej ASCT (ak pacient spĺňa podmienky) s následne konsolidačnou/udržiavacou liečbou Bortezomibom

Tabuľka č. 5: Cytogenetické abnormality a ich vplyv na klinický priebeh a prognózu-pokračovanie

 Cytogenetické abnormality a ich vplyv na klinický priebeh a prognózu (pokračovanie)		
Cytogenetická abnormalita	Klinická situácia, v ktorej je nález zachytený	
	Tlejúci („smoldering“) MM	MM
Del(17p)	Vysoké riziko progresie, medián TTP: 2 roky	MM s vysokým rizikom, medián OS 5 rokov. Potreba včasnej ASCT (ak pacient spĺňa podmienky) s následne konsolidačnou/udržiavacou liečbou Bortezomibom
Trizómia s akoukoľvek IgH-translokáciou	Priemerné riziko progresie, medián TTP: 5 rokov	Môže vyvážiť nepriaznivú prognózu spôsobenú vysokorizikovou IgH-translokáciou alebo del(17p)
Izolovaná monozómia 13 alebo 14	Priemerné riziko progresie, medián TTP: 5 rokov	Prognostický efekt nejasný
Normálny nález	Nízke riziko progresie, medián TTP: 7-10 rokov	Priaznivá prognóza; pravdepodobne reflektuje nízku nádorovú záťaž („tumor burden“), medián OS >7-10 rokov

Vysvetlivky: MM-mnohopočetný myelóm, TTP-čas do progresie (z angl. „time to progression“), OS-celkové prežívanie (z angl. „overall survival“), ASCT-autológna transplantácia krvotvorných buniek (z angl.: autologous stem cell transplantation), FLC-voľné ľahké reťazce (z angl.: „free light chain“), MDE-myelóm-definujúca udalosť (z angl. „myeloma-defining event“).

Odporúčania pre ďalší audit a revíziu štandardu

Prvý plánovaný audit a revízia tohto štandardného postupu sa odporúča po roku a následne každé 3 roky, resp. mimoriadne pri známom novom vedeckom dôkaze o efektívnejšom manažmente diagnostiky/liečby ochorenia s prihliadnutím na reálny časový horizont možnosti zavedenia tohto postupu do zdravotného systému v Slovenskej republike. Klinický audit a nástroje bezpečnosti pacienta budú doplnené pri 1. revízii.

Indikátormi revízie sú zmeny v Štandardnom diagnosticko-terapeutickom postupe pre mnohopočetný myelóm z dôvodu:

- nových postupov pri diagnostike entity MM/MGUS týkajúcich sa genetického testovania,
- definovania nových genetických markerov s prognostickým/prediktívnym významom,
- nových, resp. účinnejších metodík a prístupov genetického testovania.

Literatúra

1. Avet-Loiseau, H.-Attal, M.-Moreau, P.-Charbonnel, C.-Garban, F.-Hulin, C.-Leyvraz, S.-Michallet, M.-Yakoub-Agha, I.-Garderet, L.-Marit, G.-Michaux, L.-Voillat, L.-Renaud, M.-Grosbois, B.-Guillerm, G.-Benboubker, L.-Monconduit, M.-Thieblemont, C.-Casassus, P. ... Mathiot, C. (2007). Genetic

- abnormalities and survival in multiple myeloma: the experience of the Intergroupe Francophone du Myélome. *Blood*, 109(8), 3489-3495. <https://doi.org/10.1182/blood-2006-08-040410>.
2. Avet-Loiseau, H.-Attal, M.-Campion, L.-Caillot, D.-Hulin, C.-Marit, G.-Stoppa, A. M.-Voillat, L.-Wetterwald, M.-Pegourie, B.-Voog, E.-Tiab, M.-Banos, A.-Jaubert, J.-Bouscary, D.-Macro, M.-Kolb, B.-Traulle, C.-Mathiot, C.-Magrangeas, F. ... Moreau, P. (2012). Long-term analysis of the IFM 99 trials for myeloma: cytogenetic abnormalities [t(4;14), del(17p), 1q gains] play a major role in defining long-term survival. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 30(16), 1949-1952. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.36.5726>.
 3. Billecke, L.-Murga Penas, E. M.-May, A. M.-Engelhardt, M.-Nagler, A.-Leiba, M.-Schiby, G.-Kröger, N.-Zustin, J.-Marx, A.-Matschke, J.-Tiemann, M.-Goekkurt, E.-Heidtmann, H. H.-Vettorazzi, E.-Dierlamm, J.-Bokemeyer, C.-Schilling, G. (2013). Cytogenetics of extramedullary manifestations in multiple myeloma. *British journal of haematology*, 161(1), 87-94. <https://doi.org/10.1111/bjh.12223>.
 4. Boyd, K. D.-Ross, F. M.-Chiecchio, L.-Dagrada, G. P.-Konn, Z. J.-Tapper, W. J.-Walker, B. A.-Wardell, C. P.-Gregory, W. M.-Szubert, A. J.-Bell, S. E.-Child, J. A.-Jackson, G. H.-Davies, F. E.-Morgan, G. J., & NCRI Haematology Oncology Studies Group (2012). A novel prognostic model in myeloma based on co-segregating adverse FISH lesions and the ISS: analysis of patients treated in the MRC Myeloma IX trial. *Leukemia*, 26(2), 349-355. <https://doi.org/10.1038/leu.2011.204>.
 5. Caers, J.-Garderet, L.-Kortüm, K. M.-O'Dwyer, M. E.-van de Donk, N. W.C.J.-Binder, M.-Dold, S. M.-Gay, F.-Corre, J.-Beguin, Y.-Ludwig, H.-Larocca, A.-Driessen, Ch.-Dimopoulos, M. A.-Boccardo, M.-Gramatzki, M.-Zweegman, S.-Einsele, H.-Cavo, M.-Goldschmidt, H.-Sonneveld, P.-Delforge, M.-Auner, H. W.-Terpos, E.-Engelhardt, M.: The European Myeloma Network Recommendations On Tools For The Diagnosis And Monitoring Of Multiple Myeloma: What To Use And When. *Haematologica* November2018 103: 1772-1784; Doi:10.3324/haematol.2018.189159.
 6. Chretien, M. L.-Corre, J.-Lauwers-Cances, V.-Magrangeas, F.-Cleynen, A.-Yon, E.-Hulin, C.-Leleu, X.-Orsini-Piocelle, F.-Blade, J. S.-Sohn, C.-Karlin, L.-Delbrel, X.-Hebraud, B.-Roussel, M.-Marit, G.-Garderet, L.-Mohty, M.-Rodon, P.-Voillat, L. ... Avet-Loiseau, H. (2015). Understanding the role of hyperdiploidy in myeloma prognosis: which trisomies really matter?. *Blood*, 126(25), 2713-2719. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-06-650242>.
 7. Dunnen, J. T.-Dagleish, R.-Maglott, D. R.-Hart, R. K.-Greenblatt, M. S.-McGowan-Jordan, J. Roux, A. F.-Smith, T.-Antonakaris, S. E.-Taschner, P. E. M. 2016. HGVS Recommendations for the Description of Sequence variants: 2016 Update. In *Human Mutation*. 37(6): 564-569.
 8. Ellard, S.-Charlton, R.-Yau, S.-Gokhale, D.-Taylor, G.R.-Wallace, A.-Ramsden, S.C.-Berry, I.R. 2016. Practice guidelines for Sanger Sequencing Analysis and Interpretation. In Association for Clinical Genetic Science (ACGS).
URL:<http://www.acgs.uk.com/media/1025065/acgs_sanger_sequencing_bpg_update_2016.pdf>
 9. Fonseca, R.-Blood, E. A.-Oken, M. M.-Kyle, R. A.-Dewald, G. W.-Bailey, R. J.-Van Wier, S. A.-Henderson, K. J.-Hoyer, J. D.-Harrington, D.-Kay, N. E.-Van Ness, B.-Greipp, P. R. (2002). Myeloma and the t(11;14)(q13;q32); evidence for a biologically defined unique subset of patients. *Blood*, 99(10), 3735-3741. <https://doi.org/10.1182/blood.v99.10.3735>.
 10. Fonseca, R.-Blood, E.-Rue, M.-Harrington, D.-Oken, M. M.-Kyle, R. A.-Dewald, G. W.-Van Ness, B.-Van Wier, S. A.-Henderson, K. J.-Bailey, R. J.-Greipp, P. R. (2003). Clinical and biologic implications of recurrent genomic aberrations in myeloma. *Blood*, 101(11), 4569-4575. <https://doi.org/10.1182/blood-2002-10-3017>.
 11. Garifullin, A.-Voloshin, S.-Martynkevich, I.-Bakai, M. - Kleina, E.: The use of modified risk stratification mSMART 3.0 in real clinical practice in patients with newly diagnosed multiple myeloma, 2019. *Hematological Oncology*, Vol. 37, Issue S2, https://doi.org/10.1002/hon.239_2631.
 12. Gertz, M. A. (2019). Waldenström macroglobulinemia: 2019 update on diagnosis, risk stratification, and . *American journal of hematology*, 94(2), 266-276. <https://doi.org/10.1002/ajh.25292>.

13. Gertz, M. A.-Lacy, M. Q.-Dispenzieri, A.-Greipp, P. R. - Mark, R. L.-Henderson, K.J.-Van Wier, S. A.-Ahmann, G. J.-Fonseca, R.: Clinical implications of t(11;14)(q13;q32), t(4;14)(p16.3;q32), and -17p13 in myeloma patients treated with high-dose therapy. *Blood*. 2005;106(8):2837-2840.
14. Hastings, R. - Howell, R.-Bricarelli, F.D.-Kristoffersson, U. - Cavani, S. 2012. A common European framework for quality assessment for constitutional, acquired and molecular cytogenetic investigations: General Guidelines and Quality Assurance for Cytogenetics. In *E.C.A. (European Cytogeneticists Association) Newsletter*. 29:7-25.
15. Kostopoulos, I. V.-Ntanasis-Stathopoulos, I.-Gavriatopoulou, M.-Tsitsilonis, O. E. & Terpos, E. (2020). Minimal Residual Disease in Multiple Myeloma: Current Landscape and Future Applications With Immunotherapeutic Approaches. *Frontiers in oncology*, 10, 860. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00860>.
16. Kumar, S. K. - Rajkumar, S. V. The multiple myelomas — current concepts in cytogenetic classification and therapy. 2018. *Nature Reviews Clin Oncol*, <https://doi.org/10.1038/s41571-018-0018-y>.
17. Kyle, R. A.-Remstein, E. D.-Therneau, T. M.-Dispenzieri, A.-Kurtin, P. J.-Hodnefield, J. M.-Larson, D. R.-Plevak, M. F.-Jelinek, D. F.-Fonseca, R.-Melton, L. J.-3rd, & Rajkumar, S. V. (2007). Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *The New England journal of medicine*, 356(25), 2582-2590. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa070389>.
18. Li, M. M.-Datto, M.-Duncavage, E. J.-Kulkarni, S.-Lindeman, N. I.-Roy, S.-Tsimberidou, A. M.-Vnencak-Jones, C. L.-Wolff, D. J.-Younes, A.-Nikiforova, M. N. (2017). Standards and Guidelines for the Interpretation and Reporting of Sequence Variants in Cancer: A Joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology, American Society of Clinical Oncology, and College of American Pathologists. *The Journal of molecular diagnostics : JMD*, 19(1), 4-23. <https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2016.10.002>.
19. Neben, K.-Jauch, A.-Bertsch, U.-Heiss, C.-Hielscher, T.-Seckinger, A.-Mors, T.-Müller, N. Z.-Hillengass, J.-Raab, M. S.-Ho, A. D.-Hose, D.-Goldschmidt, H. (2010). Combining information regarding chromosomal aberrations t(4;14) and del(17p13) with the International Staging System classification allows stratification of myeloma patients undergoing autologous stem cell transplantation. *Haematologica*, 95(7)1150-1157. <https://doi.org/10.3324/haematol.2009.016436>.
20. Palumbo, A.-Avet-Loiseau, H.-Oliva, S.-Lokhorst, H. M.-Goldschmidt, H.-Rosinol, L.-Richardson, P.-Caltagirone, S.-Lahuerta, J. J.-Facon, T.-Bringhen, S.-Gay, F.-Attal, M.-Passera, R.-Spencer, A.-Offidani, M.-Kumar, S.-Musto, P.-Lonial, S.-Petrucci, M. T. - Orłowski, R. Z. - Zamagni, E. - Morgan, G.-Dimopoulos, M. A. - Durie, B. G.-Anderson, K. C. - Sonneveld, P.-San Miguel, J. - Cavo, M. - Rajkumar, S. V. - Moreau, P. (2015). Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 33(26), 2863-2869. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.61.2267>.
21. Rajkumar, S. V. Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol*. 2020;95:548-567. <https://doi.org/10.1002>.
22. Rehm, H. L.-Balle, J.S. - Bayrak -Toydemir, P.-Berg, J. S.-Brown, K. K.-Diegman, J. L.-Friez, M. J.-Funke, B. H.-Hedge, M. R. -Lyon, E. 2013. ACMG clinical laboratory standards for next-generation sequencing. in *Genetics in Medicine*. 15(4): 733-747.
23. Ross, F. M.-Avet-Loiseau, H.-Ameje, G.-Gutiérrez, N. C.-Liebisch, P.-O'Connor, S.-Dalva, K.-Fabris, S.-Testi, A. M.-Jarosova, M.-Hodkinson, C.-Collin, A.-Kerndrup, G.-Kuglik, P.-Ladon, D.-Bernasconi, P.-Maes, B.-Zemanova, Z.-Michalova, K.-Michau, L.-Neben, K.-N. Emil U. Hermansen, N. E. U.-Rack, K.-Rocci, A.-Protheroe, R.-Chiecchio, L.-Poirel, H. A.-Sonneveld, P.-Nyegaard, M.-Johnsen, H. E.: Report from the European Myeloma Network on interphase FISH in multiple myeloma and related disorders. *Haematologica* Aug 2012, 97 (8) 1272-1277; DOI:10.3324/haematol.2011.056176.
24. Sonneveld, P.-Avet-Loiseau, H.-Lonial, S.-Usmani, S.-Siegel, D.-Anderson, K.C.-Chng, W.J. - Moreau, P.-Attal, M.-Kyle, R.A.-Caers, J.-Hillengass, J.-San Miguel, J.-van de Donk, N.W.-Einsele, H.-Bladé, J.-Durie, B.G.-Goldschmidt, H. - Mateos, M.V.-Palumbo, A.-Orłowski, R.: Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group. *Blood*.

2016 Jun 16;127(24):2955-62. doi: 10.1182/blood-2016-01-631200. Epub 2016 Mar 21. PMID: 27002115; PMCID: PMC4920674.

25. STN EN ISO 15189 Medicínske laboratóriá. Požiadavky na kvalitu a kompetentnosť.
26. Thanendrarajan, S. - Tian-E., Qu, P.-Mathur, P.-Schinke, C.-van Rhee, F.-Zangari, M.-Rasche, L.-Weinhold, N.-Alapat, D.-Bellamy, W.-Ashby, C.-Mattox, S.-Epstein, J.-Yaccoby, S.-Barlogie, B.-Hoering, A.-Bauer, M.-Walker, B. A.-Davies, F. E. ... Morgan, G. J. (2017). The level of deletion 17p and bi-allelic inactivation of *TP53* has a significant impact on clinical outcome in multiple myeloma. *Haematologica*, 102(9),e364-e367. <https://doi.org/10.3324/haematol.2017.168872>.

Poznámka:

Ak klinický stav a osobitné okolnosti vyžadujú iný prístup k prevencii, diagnostike alebo liečbe ako uvádza tento štandardný postup, je možný aj alternatívny postup, ak sa vezmú do úvahy ďalšie vyšetrenia, komorbidity alebo liečba, teda prístup založený na dôkazoch alebo na základe klinickej konzultácie alebo klinického konzília.

Takýto klinický postup má byť jasne zaznamenaný v zdravotnej dokumentácii pacienta.

Účinnosť

Tento štandardný postup nadobúda účinnosť od 1. februára 2021.

Marek Krajčí
minister