

Monoklonální gamapatie nejistého významu ve světle současných poznatků*

Študla V., Pika T.

III. interní klinika LF UP a FN, Olomouc

SOUHRN

Náplní sdělení je podat současný pohled na problematiku monoklonální gamapatie nejistého významu (MGNV). Je předložena definice, diagnostická kritéria, problematika diferenciální diagnostiky a odlišný výskyt v populaci zejména z hlediska pokročilých věkových skupin. Pozornost je věnována problematice nebezpečí maligní transformace a otázce rizikových faktorů se zdůrazněním dominantního významu výše hodnot M-proteinu, hladiny volných lehkých řetězců a vysokého výskytu klonálních, imunofenotypicky aberantních plazmocytů v kostní dřeni. Není opomenuta ani otázka etiopatogeneze MGNV včetně úlohy primární translokace lokusu pro těžký řetězec imunoglobulinu, přítomnosti hyperploidie a dysregulace některých onkogenů. Určitá pozornost je věnována i charakteristikám „evolving“ a „nonevolving“ typu MGNV a především zásadám dispenzární péče a monitorování průběhu tohoto stavu.

Klíčová slova: monoklonální gamapatie nejistého významu, epidemiologie, diagnostická kritéria, diferenciální diagnostika, klinický význam.

SUMMARY

Študla V., Pika T.: Monoclonal gammopathy of undetermined significance in the light of recent findings

The present publication reports on recent approach to monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS). There are summarized its definition, diagnostic criteria, problems of differential diagnosis, different occurrence in population especially with respect to advanced age categories. Attention is paid to the danger of MGUS malignant transformation and risk factors pointing out a dominant importance of M-protein level, free light chains levels and a high incidence of clonal, immunophenotypic aberrant plasmocytes in bone marrow. Etiopathogenesis of MGUS, including the role of primary translocation of the locus for immunoglobulin heavy chain, the presence of hyperploidy and dysregulation of certain oncogenes are also described. Typical evolving and nonevolving types of MGUS and especially principles of dispensary care and monitoring of this state are presented.

Key words: monoclonal gammopathy of undetermined significance, epidemiology - diagnostic criteria, differential diagnosis, clinical significance.

Úvod

Monoklonální gamapatie nejistého významu (MGNV) je klinicky němý, bezpříznakový a potenciálně neoplastický stav vyznačující se pozvolnou nezhooubnou klonální proliferací plazmatických buněk vytvářejících homogenní-monoklonální protein (M-protein, Mlg) prokazatelný v séru a/nebo v moči, a to v případě nepřítomnosti AL-amyloidózy nebo jiného zhoubného lymfoproliferativního stavu [18, 22, 30]. Z definice vyplývá, že jde o diskretní, nezhooubnou a stabilní expanzi monoklonálních plazmocytů s trvale neměnnou výší M-komponenty [40]. Jde o stav, který byl Waldenströmem prvotně nazýván esenciální hyperglobulinémie, posléze benigní monoklonální gamapatie (BMG), některými autory i jako idiopatická asymptomatická nemyelomová rudimentární či kryptogenní paraproteinémie či dysimunoglobulinémie [18, 40]. V současnosti je nejčastěji používán termín monoklonální gamapatie nejistého významu („monoclonal gammopathy of undetermined significance“, MGUS), který zavedl v roce 1978 Kyle [18]. Tento autor považuje pojem BMG za zavádějící, neboť jde v podstatě o premaligní stav, kdy u 1–3 % jedinců ročně dochází k transformaci v některou ze zhoubných forem maligní monoklonální gamapatie (MMG). Nejde jistě

o název optimální, pro některé nemocné je dokonce nedůvěryhodný, byl však všeobecně akceptován, neboť již samotný název vybízí k nutnosti trvalé dispenzari-zace a tím vlastně také k možnosti časného záchytu případného zhoubného vývoje.

Diagnostická kritéria a klasifikace MGNV

Monoklonální gamapatie je v podstatě biochemický pojem, vycházející obvykle z náhodného průkazu monoklonálního proteinu v séru a/nebo v moči a nebo jeho záchytu v případě vyšetření při podezření na mnohočetný myelom (MM), Waldenströmovu makroglobulinémii (MW), AL-amyloidózu nebo řešení etiologicky nejasné renální insuficience, osteoporózy, rekurentní infekce, syndromu karpálního tunelu, nefrotického a malabsorpčního syndromu nebo i senzomotorické periferní neuropatie. V současnosti se k detekci M-proteinu používá většinou elektroforéza na agarovém gelu (nejlépe metoda „high resolution“), umožňující přesnou kvantifikaci s pomocí denzitometrie nebo nefelometrie [8, 18, 31]. K potvrzení skutečné přítomnosti Mlg a k jeho imunochemické specifikaci se užívá metoda imunofixace a stále častěji citlivější kapilární zonální elektroforéza s imunsubtrakcí [31].

* Předneseno v rámci VII. konference na téma Monoklonální gamapatie MGUS (Monoclonal gammopathy of undetermined significance), která se konala 14. 10. 2008 v Hradci Králové.

V současnosti je již zcela běžnou a velmi citlivou komplementární metodou vyšetření sérových hladin volných lehkých řetězců (VLR) imunoglobulinu κ a λ v séru pomocí automatické nefelometrie (Freelite system), při níž se normální hodnoty poměru κ/λ pohybují v rozmezí 0,26–1,65 [8, 15, 29]. V souboru 428 jedinců s přítomností M-proteinu v séru a/nebo v moči bylo vyšetření metodou imunofixace abnormální v 93,5 %, pomocí elektroforézy v 81 % a při vyšetření hladin VLR v séru v 86 %, přičemž normální výsledek s použitím všech tří metod byl pouze u 2 z 428 nemocných [15].

Podle konvenčních kritérií byl za MGNV považován stav, vyznačující se nízkou hodnotou Mlg v séru (IgG < 30, IgA < 20 g/l), s nepřítomností nebo jen s nízkou

MGNV je velmi heterogenní skupinou, v níž lze z hlediska typu M-komponenty vyčlenit řadu „variantních forem“: „biklonální“ typ MGNV tvoří asi polovinu všech stavů s přítomností 2 rozdílných izotypů Mlg podmíněných proliferací 2 rozdílných, popř. i jednoho klonu plazmatických buněk. V případě MGNV je vskutku raritním nálezem „triklonální“ gamapatie, poněvadž většinou provází zhoubný lymfoproliferativní stav [21, 22]. Idiopatická BJ-urie se stabilní hodnotou exkrece lehkého řetězce κ nebo λ je u části nemocných charakteru B-J MGNV. Tento typ MGNV vyžaduje trvalé monitorování, neboť u značné části nemocných dochází v různém časovém odstupu k manifestaci MMG [21]. IgM typ MGNV je definován jako stav s přítomností M-proteinu < 30 g/l, s < 10% výskytem lymfoplazmocytárních elementů v kostní dřeni, a to bez

Table 1. Differential diagnosis of monoclonal gammopathies [19]

	MGUS (all 3 criterias¹)	Smouldering/ asymptomatic myeloma (stage I-A)² (all 3 criterias)	Solitary plasmocytoma of bone	Symptomatic multiple myeloma (stage I-B-III A/B²) (all 3 criterias)
M-protein in serum and/ or BJ in urine	< 30 g/l < 1 g/day	≥ 30 g/l > 1 g/day	no ³	positive
Bone marrow clonal plasma cells – plasma cell infiltration in trephine biopsy	< 10 % – low level	≥ 10 % – low level	no – no	> 10 % ⁵ –plasmocytoma
Related organ or tissue impairment „CRAB“ – „end organ damage, including bone lesions or symptoms“ ³	no	no	no normal skeletal survey and MRI single area of bone destruction due to clonal plasma cells ⁶	positive

¹ AL-amyloidosis is excluded and no evidence of other B-cell proliferative disorders.

² Clinical staging system according Durie-Salmon.

³ Some patients may have no symptoms but have related organ or tissue impairment.

⁴ A small M-component may sometimes be present.

⁵ If flow cytometry is performed, most plasma cells (> 90%) will show a „neoplastic“ phenotype.

⁶ Solitary bone lesion only.

MGUS – monoclonal gamopathy of undetermined significance, Stage I-III/AB – clinical staging system according Durie-Salmon, M-protein – monoclonal protein, „CRAB“ – serum calcium level > 2.75 mmol/l, Renal insufficiency (creatinine > 173 mmol/l), Anaemia – hemoglobin < 100 g/l, Bone lytic lesions or osteoporosis with compression fractures (MRI or CT clarify), MRI – magnetic resonance imaging

hodnotou M-proteinu v moči (< 1,0 g/24 hod.), s nálezem < 10 % plazmocytů v kostní dřeni a s nepřítomností projevů orgánového postižení podmíněného přítomností M-proteinu [17]. V rozhodovacím procesu se zohledňuje mj. i skutečnost, že počáteční hladina M-proteinu je u MGNV většinou nízká: < 5 g/l u 24 %, 5–10 g/l u 19 %, 10–15 g/l u 33 %, 15–20 g/l u 18 %, 20–25 g/l u 5 % a 25–30 g/l pouze u 1 % jedinců [18, 32]. V současnosti je oporou diagnózy MGNV soustava kritérií doporučená v roce 2003 International Myeloma Working Group (IMWG, tab. 1) [19]. V klinické praxi se tedy diagnóza MGNV stanovuje v podstatě *per exclusionem*, tj. na podkladě splnění všech vytyčených laboratorních kritérií a po vyloučení jiné MG, především MM včetně jeho variantních forem, MW, AL-amyloidózy, případně jiného zhoubného B-lymfoproliferativního stavu.

přítomnosti anémie, celkových příznaků, hyperviskozity, lymfadenopatie nebo hepatosplenomegalie [21, 30]. Riziko přechodu v MW nebo jiný lymfoproliferativní stav je 1,6 %/rok, nezávislým rizikovým faktorem maligní progresse je vysoká počáteční hodnota M-proteinu, nízká hodnota albuminu v séru a snížené hodnoty Hb [21]. Přítomnost IgD nebo IgE varianty MGNV je pozorováním naprosto raritním, neboť téměř vždy představuje MM, AL-amyloidózu nebo plazmocelulární leukémii [21, 22].

Prevalence MG a MGNV

Výskyt monoklonální gamapatie narůstá s věkem. U jedinců mladších 50 let se vyskytuje v 0,2 %, > 50 let v 1,0–1,7 %, > 70 let již ve 3 %, a v období > 80

let dokonce ve 4,0–5,0 %, to vše za předpokladu, že k vyšetření se použije standardní elektroforéza na acetátcelulóze nebo agaróze [1, 2, 18]. Při použití citlivějších metod je záchyt a tím i výskyt Mlg podstatně vyšší [8]. V populačně založené studii s použitím citlivých laboratorních technik k detekci M-proteinu provedené v Olmsted County, Minnesota v souboru 21 463 obyvatel starších 50 let bylo zjištěno, že MGNV se vyskytovala ve 3,2 %, častěji byli postiženi muži než ženy (4,0 vs 2,7 %) a jedinci starší ≥ 85 let než ≥ 70 let (7,5 % vs 5,3 %). Koncentrace S-Mlg byla v $63,5 \% \leq 10$ g/l a > 20 g/l u 4,5 %, přičemž příliš nízká M-komponenta neumožňující kvantifikaci byla u 13,1 % vyšetřených jedinců. Hlubší rozbor ukázal, že 30 % jedinců, u nichž byla MGNV rozpoznána v 70 letech, měli s vysokou pravděpodobností MGNV již v 50 letech. Medián trvání MGNV do odhalení na základě klinického vyšetření byl 11 let [21, 22]. Rozborem sestavy 1770 jedinců, vyšetřených na Mayo klinice s prokázanou přítomností M-proteinu, se zjistilo, že MGNV je daleko nejčastější a tvoří 57 % všech případů, zatímco MM byl zastoupen v 15 %, AL-amyloidóza v 10,5 %, ve 4 % asymptomatická/doutnající forma MM, ve 4 % lymfoproliferativní stavy s přítomností Mlg, ve 2,0 % primární makroglobulinémie, v 1 % solitární nebo extramedulární plazmocytom; ostatní stavy tvořily 6,5 % analyzovaného souboru [22]. V případě MGNV byl izotyp IgG Mlg zaznamenán v 69 %, IgM v 17 %, IgA v 11 % a „biklonální typ“ s přítomností 2 typů Mlg ve 3 % případů. Lehký řetězec κ byl přítomen v 62 % a λ v 38 %, zatímco koncentrace normálních imunoglobulinů byla snížena u jedinců s MGNV ve 28 % [18, 22].

Diferenciální diagnostika MGNV

Neobyčejně důležitým počinem v klinické praxi je nutnost odlišení MGNV od ostatních forem MG, zejména ale od incipientní/asymptomatické formy MM (stadium I s malou nádorovou masou), solitární formy kostního plazmocytomu a od rozvinuté formy MM (tab. 2) [19, 22]. Je nutno mít ale na paměti, že jde o kritéria arbitrální, jež je nutno hodnotit v kontextu s dalšími, zejména biologickými faktory vyjadřujícími vnitřní charakteristiky plazmocelulárního klonu a vlastností mikroprostředí kostní dřevě [38].

Odlišení MGNV od kterékoliv formy MMG má zásadní význam, neboť jde o stavy se zcela odlišným způsobem léčby. Nejspolehlivějším kritériem správné diagnózy MGNV je i nadále přítomnost dlouhodobé stability stavu bez nárůstu M-proteinu, nebo změny kteréhokoliv z ukazatelů zařazených mezi diagnostická kritéria [21, 23, 32].

Vedle MG, provázející jednotlivé formy plazmoceulární a B-lymfocytární proliferace uvedené v tabelárním přehledu, je nutné odlišit další stavy provázené přítomností M-komponenty (viz tab. 2).

Asociace MGNV s různými chorobami se vyskytuje zejména v pokročilém věku a k definitivnímu průkazu jejich opravdu nenáhodného spojení jsou nezbytná další epidemiologická šetření [21]. Z více než 100

Table 2. Some disorders associated with the presence of monoclonal gammopathy [32]

<p>• Plasma cell disorders</p> <p>Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) Biclonal MGUS Idiopathic Bence-Jones proteinuria POEMS syndrome, Osteosclerotic myeloma Castelman's disease AL (light chain) amyloidosis Solitary plasmacytoma</p>
<p>• Multiple myeloma, Smoldering/asymptomatic multiple myeloma</p> <p>B-cell lymphoproliferative disorders Non-Hodgkin's lymphoma Chronic lymphocytic leukemia Lymphoplasmocytic lymphoma (Waldenström macroglobulinemia) Post-transplant monoclonal gammopathies</p>
<p>• Connective tissue disorders</p> <p>Systemic lupus erythematosus Rheumatoid arthritis, Psoriatic arthritis Sjögren syndroma, Scleroderma (Polymyalgia rheumatica)</p>
<p>• Associated with infections</p> <p>Hepatitis C virus infection HIV/AIDS</p>
<p>• Dermatologic disorders</p> <p>Scleroderma (scleromyxedema), Lichen myxoedematosus Diffuse plane xanthomatosis Urticaria and IgM (Schnitzler's syndrome) Necrobiotic xantogranuloma Pyoderma gangrenosum</p>
<p>• Miscellaneous disorders</p> <p>Acquired von Willebrand disease Acquired C₁ esterase inhibitor deficiency (angioedema) Eosinophilic fasciitis Cryoglobulinemia, cryofibrinogenemia MDS, chronic neutrophilic leukemia Sensorimotoric neuropathy with MGUS Capillary leak syndrome T-cell large granular lymphocyte leukemia</p>

POEMS syndrom – Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, M-protein, Skin changes, MDS – myelodysplastic syndroma

stavů s dokumentovanou přítomností M-komponenty lze vzpomenout s ohledem na různé medicínské obory následující jednotky: endokrinologie-hyperparathyreóza, Hashimotova thyreoiditida aj.; hematologie: angioimunoblastická lymfadenopatie, perniciozní anémie, erytroblastoftíza, idiopatická myelofibróza, myelodysplastický syndrom, neutrofilní leukémie, nemoc chladových protilátek a POEMS syndrom (Polyneuropatie, Organomegalie, Endokrinopatie, Monoklonální imunoglobulinémie a kožní („Skin“) změ-

ny spolu s přítomností osteosklerotických lézí skeletu; revmatologie: revmatoidní artritida, systémový lupus erythematosus, inkluzní myozitida, polymyozitida, krystalglobulinemické vaskulitidy, Henoch-Schönleinova purpura a Sjögrenův syndrom aj.; neurologie: idiopatická senzomotorická neuropatie, amyotrofická laterální skleróza, ataxia teleangiectasia, myastenia gravis, Alzheimerova choroba aj.; dermatologie: lichen myxedematosus, pyoderma gangrenosum, Schnitzlerův syndrom, Sézaryho syndrom, mycosis fungoides a xantogranuloma necrobioticum [1, 18, 22, 23]. S výskytem M-proteinu, a to někdy jen přechodným, nutno počítat zejména při použití citlivých metodik detekce M-komponenty u imunodeficitních stavů. Bylo prokázáno, že imunopresivní léčba vede k nastolení imunodeficiency podobné jako u stárnoucího organismu [27]. Přítomnost Mlg byla pozorována s pomocí metody western blot u 85 % nemocných po transplantaci ledvin, u vysokého počtu jedinců po transplantaci kostní dřene, jater a srdce. Výskyt MG je dobře znám i v případě angioedému při získaném deficitu C1q inhibitoru, „capillary leak syndromu“, AIDS, poměrně často v případě chronické hepatitidy či jaterní cirhózy, sarkoidózy, bakteriální endokarditidy a dočasně i po některých infekcích a zánětech (viz tab. 2) [18, 23].

Průběh a vývoj MGNV

MGNV je vesměs náhodně zjištěný a zcela bezpříznakový stav nevyžadující podle současných guideline specifickou léčbu, její průkaz však vyžaduje trvalé sledování stavu, zejména hodnoty Mlg, neboť u části jedinců dochází v různě dlouhém časovém intervalu k přechodu v MM nebo v jiný typ MMG. V rámci dlouhodobého sledování skupiny 241 jedinců s MGNV bylo zjištěno, že u 57 % došlo k úmrtí na kardiovaskulární nebo jiné onemocnění nelymfoproliferativního charakteru, u 6 % pacientů byla pozorována trvalá stabilita M-proteinu (skutečná „BMG“), v 10 % nastal vzestup M-proteinu na > 30 g/l bez potřeby chemoterapie a u 27 % jedinců došlo k transformaci: u 12 % v AL-amyloidózu, u 64 % v MM (medián do progresu 10,6 let), u 11 % v MW a u 8 % v NHL [20, 22]. K obdobným závěrům dospěli i některé podobně koncipované studie, kdy medián maligní transformace MGNV byl u 13 ze 128 jedinců 56 měsíců [5], v odstupu 8,4 roku byla zaznamenána maligní transformace MGNV u 6,6 % [39] a po 20 letech sledování u 31 % jedinců [24]. Aktuální výskyt maligní progresu je v průběhu 10 let 17%, ve 20letém intervalu 34% a po 25 letech 39%, tj. přibližně u 1,5 % jedinců s MGNV za rok [17, 22]. Riziko progresu MGNV v MMG v souboru 1384 nemocných analyzovaných v průběhu 1960–1994 bylo nejvyšší u MW (relativní riziko 46,0) a u MM (relativní riziko 25,0), nejnižší u AL-amyloidózy (relativní riziko 8,4) [17]. Z hlediska monitorování chování MIG je důležité vědět, že asi u 25 % jedinců s MGNV bývá hodnota sérové M-komponenty po řadu měsíců stabilní, avšak s náhlým prudkým vzestupem, u 12 % jedinců jde o postupný trvalý nárůst, asi u 12 % pacientů je přítomna mnohaměsíční stabilita s následným postupným narůs-

táním MIG, zatímco u 15 % osob lze pozorovat již od data diagnózy MGNV prudký vzestup M-komponenty [18]. Pouze raritně může dojít u jedinců s MGNV při dlouhodobém sledování ke spontánnímu vymizení M-proteinu, častěji ale v důsledku léčby, např. současné vaskulitidy nebo idiopatické trombocytopenické purpury [22]. Je zajímavé, že prognóza – vyjádřená mediánem celkového přežití od diagnózy – je u jedinců s MGNV poněkud horší než u srovnatelného souboru normálních jedinců bez přítomnosti Mlg (medián 8,1 vs 11,8 roku) [22]. Bližší rozbor ukázal, že příčinou úmrtí byla převážně spíše onemocnění neplazmocelulárního charakteru než nemoci charakteru MMG (v odstupu 10 let: 53 % vs 6 %, po 20 letech 72 % vs 10 %) [18, 22]. Z dosavadních souborných analýz vyplývá, že riziko maligní transformace MGNV v některou z jednotek MMG činí ~ 1 %/rok, nesnižuje se s délkou sledování, přičemž nejvyšší riziko transformace je spojeno s M-proteinem typu IgM, v menší míře IgA a nejméně s izotypem IgG [22]. Relativní riziko progresu narůstá i s výškou M-komponenty v séru, neboť v průběhu 20 let došlo k transformaci MGNV v MMG u 14 % jedinců s hodnotou Mlg 5 g/l, ve 25 % při hodnotě 15 g/l a v 64 % při hodnotě 30 g/l [18]. I když v současnosti se nemocní s MGNV ponechávají bez specifické léčby, lze očekávat, že v důsledku prohloubení poznání patogeneze MGNV zaváděním stále náročnějších molekulárně-biologických metod dojde k upřesnění molekulárních terčů jako východiska cílené terapie nemocných s vysokým rizikem maligního vývoje.

Rizikové ukazatele maligní transformace MGNV

V současnosti není znám žádný spolehlivý ukazatel, který by při diagnóze MGNV umožňoval spolehlivé rozpoznání trvale stabilní formy MG, tj. BMG nebo odhadnutí pravděpodobnosti budoucího neoplastického vývoje. Podle Kyleho předchází většině případů MM, a to i více než 20 let premyelomová fáze MGNV [18, 21]. Za predikční ukazatele budoucí maligní transformace v klinické praxi jsou považovány: výška Mlg v séru (relativní riziko maligního zvratu je při porovnání Mlg 25 vs 5 g/l je 4,6) a non-IgG izotyp M-komponenty [3, 5]. Z mnoha dalších ukazatelů je nutno zmínit i význam množství plazmocytů v kostní dřeni (relativní riziko > 5 vs < 5% je 2,1 [3, 9], vysoký počet klonálních cirkulujících plazmocytů v periferní krvi (> 3 · 10⁶/l), vysokou hodnotu sedimentace erytrocytů a výši BJ-urie [3], zvýšenou hodnotu dominantního VLŘ v séru a κ/λ indexu [21, 29, 32], atypickou morfoloii plazmocytů, vysokou hodnotu proliferačního indexu a nízkou hodnotu indexu apoptózy plazmatických buněk [7, 37], vysoký index osteoklastické aktivity v kostní dřeni a vysoké hodnoty ukazatelů zvýšené kostní přestavby, např. ICTP (C-terminální telopeptid kolagenu typu-1) a telopeptidy typu NTx a CTx [34], vysokou hodnotou TGF-beta v séru, nízké zastoupení plazmocytů s imunofenotypem CD₃₈₊, CD₁₉₊, CD₅₆₋ (převažuje u MGNV) a vysoké zastoupení imunofenotypu CD₃₈₊, CD₁₉₋, CD₅₆₊ (typické pro MM)

[25, 26], zvýšenou expresí CD₅₆₊ (NCAM – adhezivní molekula nervových buněk) nebo zvýšenou hodnotu solubilní molekuly CD₅₆ v séru, zvýšenou expresí IL-1 β v plazmatických buňkách, zvýšenou aktivitu telomerázy a patologický nález v oblasti skeletu a/nebo v kostní dřeni při použití vysoce citlivých zobrazovacích metod, tj. WB-MRI (celotělová magnetická rezonance), multi-sektorové celotělové CT, I8 FDG-PET/CT a ^{99m}Tc-MIBI scintigrafii [1, 4, 18, 22, 23]. Mezi ukazatele s chybějící, nebo jen se spornou predikcí maligní transformace MGNV v MMG se řadí: věk, pohlaví, hodnoty Hb, sérové hodnoty kreatininu, albuminu, β_2 -mikroglobulinu, thymidinkinázy, LDH a CRP.

Podle Baldiniho se nízké riziko maligní transformace MGNV vyznačuje hodnotou Mlg v séru < 15 g/l, < 5% zastoupením plazmocytů v kostní dřeni, normálními hodnotami polyklonálních imunoglobulinů v séru a chybějící BJ-urii, podle některých autorů i se současně nízkou hodnotou sedimentace erytrocytů [3]. Podle stratifikačního modelu rizika maligní transformace mají 58% pravděpodobnost maligní transformace MGNV v průběhu 20 let („high risk“ MGNV) jedinci s abnormální hodnotou indexu VLŘ κ/λ , non-IgG typem Mlg a s hodnotou S-Mlg ≥ 15 g/l oproti 37 % jedinců s přítomností 2 z těchto 3 rizikových faktorů („high-intermediate risk“), 21 % výskytu maligní transformace („low-intermediate risk“) při přítomnosti pouze 1 rizikového faktoru a pouze s 5% rizikem zhoubného vývoje („low risk“) při nepřítomnosti žádného rizikového znaku

(obr. 1) [22, 29, 32]. Podle Bladého je nutno považovat za klíčové rizikové faktory progresse relativní výši masy plazmatických buněk (hodnota M-proteinu a počet plazmocytů v kostní dřeni), IgA a IgM typ M-proteinu a „evolving“ variantu MGNV [7].

Jedna z recentních studií dospěla k závěrům, že riziko progresse MGNV v MMG je závislé na proporcionálním zastoupení klonálních, imunofenotypicky aberantních plazmatických buněk (aPb) v celkovém kompartmentu plazmocytů kostní dřene (PbKD), vyhodnocené pomocí multiparametrické průtokové cytometrie [26]. Nemocní s vysokou predominancí aPb (aPb/PbKD $\geq 95\%$) se při diagnóze MGNV vyznačovali mnohem vyšším rizikem přechodu v MM. Na podkladě výsledků multivariační analýzy byl sestaven stratifikační systém, vycházející ze 3 prognosticky nezávislých ukazatelů ($\geq 95\%$ podíl aPb z kompartmentu PbKD, přítomnost DNA aneuploidie a „imunoparéza“ s poklesem hladiny normálních Ig v séru), rozdělující nemocné do 3 rizikových skupin se zcela rozdílným výskytem progresse (2% vs 10% vs 46%) MGNV v MMG v průběhu 5 let [26]. Z předložených poznatků vyplývá, že MGNV a MM, respektive MMG jsou dvě odlišné fáze téhož základního chorobného procesu, tj. fáze benigní a maligní, přičemž nejspolehlivějším znakem odlišení obou stavů v běžné klinické praxi je i v současnosti přítomnost dlouhodobé stability procesu s neměnnou hodnotou klíčových laboratorních ukazatelů, především koncentrace S-Mlg a S-VLŘ imunoglobulinu, respektive indexu κ/λ .

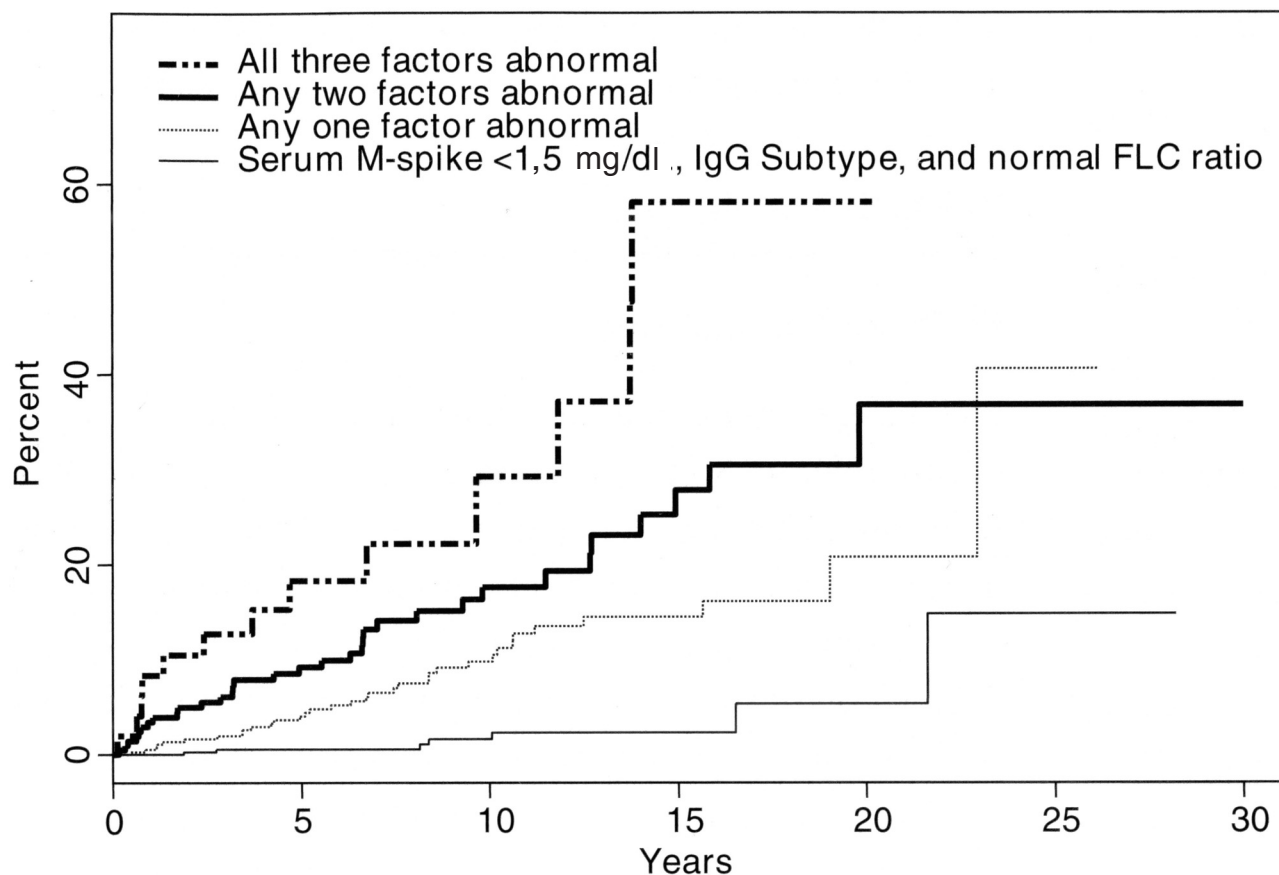


Fig. 1. Risk of progression of MGUS to myeloma related disorders [21, 22]

Risk factors: abnormal serum κ/λ free light-chain ratio (< 0.26 or > 1.65), high serum monoclonal protein (M-protein) level (≥ 1.5 g/dl) and non-IgG MGUS subtype.

Etiopatogenetické aspekty MGNV a její maligní transformace

Klíčové biologické, popř. molekulárně-genetické mechanismy vývinu MGNV nejsou zatím plně objasněny. V patogenezi progresu MGNV v MM nebo jinou MMG hrají nepochybnou roli změny genetické, rozvoj neoangiogeneze v kostní dřeni, četné působky cytokinové sítě mající mj. i vztah k rozvoji myelomové kostní nemoci a v podezření jsou i některá infekční agens. Je ale zřejmé, že z doposud neznámých důvodů se určitý klon plazmatických buněk vymaní z osidel přirozených regulačních mechanismů. Velmi pravděpodobná je i určitá genetická predispozice podepřená skutečností, že příbuzní 1. linie jedinců s MGNV mají 3,7krát častěji MM. V současnosti je stále upřesňována pracovní hypotéza lineárního „multistep“ modelu molekulární patogeneze vývinu MM ze stadia normálního plazmocytu přes mezistadium MGNV (obr. 2) [12, 14].

MGNV se vyznačuje „rearrangement“ genů ovlivňujících syntézu imunoglobulinu, jehož výsledkem je tvorba idiotypického Mlg. Podle přijaté hypotézy je počáteční spouštěcí příčinou v patogenezi MGNV a MM primární translokace lokusu pro těžký (IgH), případně i lehký (IgL) řetězec Ig s obdobným výskytem změn v plazmocelulárním klonu u obou stavů. Přítomnost IgH translokací (t(IgH)) se vyznačuje u přibližně 60 % nemocných s MM, translokace obdobného charakteru

jsou ale nacházeny i u MGNV [13]. Vyšetření pomocí FISH (fluorescenční *in situ* hybridizace) prokázalo, že 46 % jedinců s MGNV má t(IgH), přičemž u 25 % jde o t(11;14) (q13;q32) postihující gen cyklinu D1, u 9 % je přítomna t(4;14) (p16,3;q32) postihující geny FGFR-3 a MMSET (receptor růstového faktoru fibroblastů), u 5 % je t(14;16) (q32;q23) postihující gen c-maf, zatímco translokace typu t(14; 20) postihuje gen maf-B a t(6;14) gen cyklinu D3 [13, 21, 32]. Přítomnost těchto translokací spolu s dysregulací některých onkogenů hrají zřejmě významnou roli spíše v iniciaci MGNV než v progresi MGNV v MM [14]. Většina nemocných s MGNV s nepřítomností t(IgH) je hyperploidní. Hyperploidie byla popsána u 40 % nemocných s doutnající/asymptomatickou formou MM nebo MGNV, tedy stejně často jako u MM [11]. Téměř všechny případy MGNV jsou spojeny s genomickou nestabilitou manifestující se u poloviny jedinců jako primární IgH translokace, zatímco u většiny zbývajících případů jako hyperploidie („IgH non-translocated MGUS“). Zdá se, že IgH translokace vede k časné „immortalizaci“ plazmocelulárního klonu uplatňující se při rozvoji MG [12].

Bylo zjištěno, že instabilita karyotypu se vyskytuje již ve fázi MGNV, a to s výskytem obdobných chromozomových aberací jako u MM, podle některých nálezů je genomická nestabilita a heterogenita cytogenetických změn u MGNV dokonce vyšší než u MM. Změna del(13q) byla zjištěna u 30–50 % jedinců s MGNV, jde

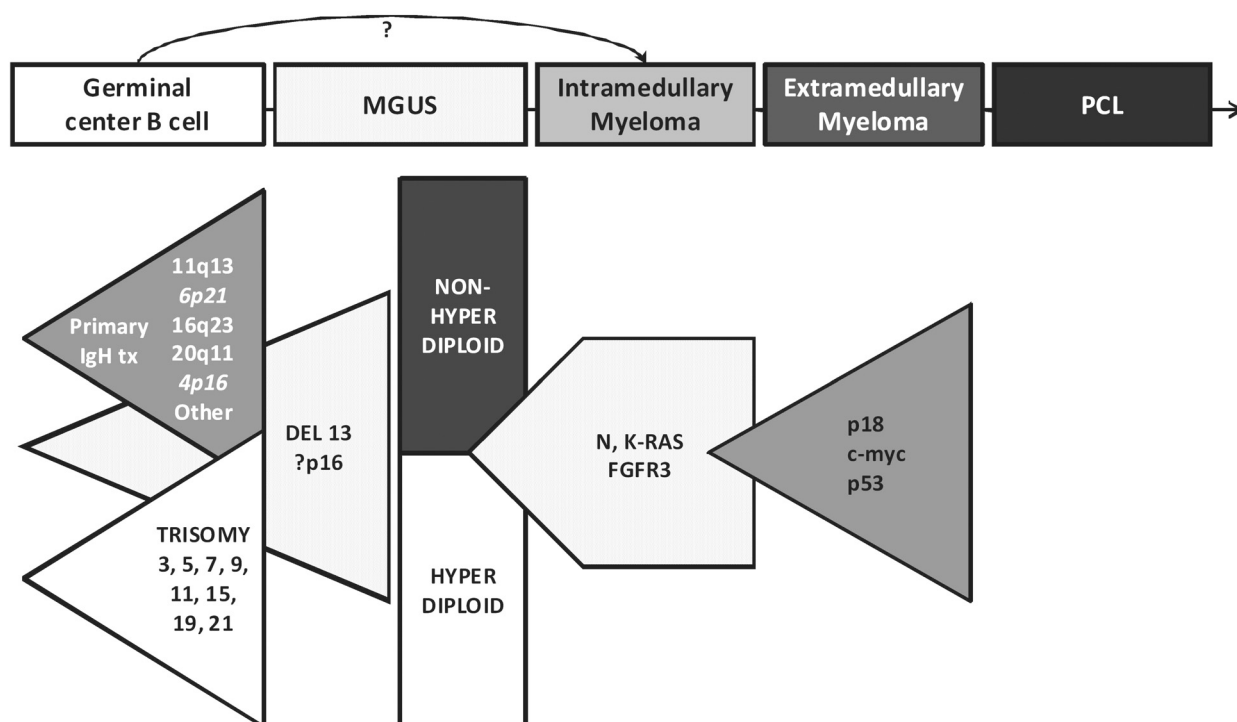


Fig. 2. Two pathways for progression to plasma cell neoplasia (model of multistep linear molecular pathogenesis of MGUS and MM) [14] Defined stages of pathogenesis are depicted, with shaded triangles indicating the possible timing and frequency of known oncogenic events. The earliest changes include 2 partially overlapping pathways, indicated by primary IgH translocations (tx) and multiple trisomies. Deletion 13 and p16 methylation might be included among the earliest changes, but might sometimes be involved in progression. Activating mutations of N- and K-RAS appear to mark, if not cause, the MGUS to MM transition, but can also occur as later progression events. Late oncogenic changes include inactivation of p18 and p53, and also translocations that dysregulate c-myc. MGUS – monoclonal gammopathy of undetermined significance, MM – multiple myeloma, PC – plasma cell leukemia, IgH – heavy chain of immunoglobulin, tx- primary translocations, Del – deletion, FGFR-3 – fibroblast growth factor receptor.

tedy spíše o změnu iniciační než evoluční [16]. Nutno podotknout, že v rámci „multistep modelu“ vývinu MM přes stadium MGNV je brán v potaz i podíl změn, ke kterým dochází v mikroprostředí kostní dřene včetně nadprodukce řady cytokinů a dalších regulačních působků. V etiopatogenezi MGNV se uplatňují nejenom t(IgH) a del(13q), ale i další změny probíhající na molekulární úrovni, např. mutace ras, dysregulace onkogenů, epigenetické změny (např. aberantní metylace „5' gene promoter regions“ nádorových supresorových genů) či dysregulace genů modulujících jednotlivé signální dráhy [16]. K-nebo N-ras mutace byla popsána podstatně častěji u MM (31 %) než u MGNV (5 %), takže je vedle dysregulace a aktivace dalších onkogenů (např. c-maf) považována za genetický marker, případně i příčinu evoluce MGNV v MM, a to zejména z hlediska přechodu intramedulární léze v lézi extramedulární [33]. Pro specifickou manifestaci jednotlivých forem MG jsou nepochybně důležité další genotypické a fenotypické změny monoklonálních plazmocytů. Je zajímavé, že nález t(11;14) (q13;q32) spojený s expresí cyklinu D1 má příznivý, popř. neutrální prognostický význam, zatímco ostatní typy IgH translokací jsou spojeny s nepříznivým průběhem nemoci. Zjištěné doposud známé chromozomální změny nelze v současnosti použít k diferenciaci MGNV od MM.

Bylo zjištěno, že stupeň angiogeneze v kostní dřeni je u MGNV vyšší než u normální populace (medián 3 vs 1,3) a u MGNV oproti rozvinuté a relabující formě MM (3 vs 11 vs 20) [28]. Progrese MGNV v MM je provázena změnou poměru pro- a antiangiogenních působků. K vzestupu neoangiogeneze v průběhu progrese dochází spíše v důsledku ztráty účinku endogenních inhibitorů angiogeneze než nadměrné exprese některého z proangiogenních cytokinů.

Z konstelace IMWG kritérií je dobře patrné, že MGNV se od MM odlišuje nepřítomností hyperkalcémie, osteopenie a především osteolytických lézí. Za rozvoj myelomové kostní nemoci u MM je odpovědná vystupňovaná osteoklastická aktivace s inhibicí diferenciaci osteoblastů [34]. K osteoklastické aktivaci dochází v důsledku aktivačního účinku různých cytokinů včetně RANKL (liganda aktivátoru receptoru pro nukleární faktor κ -B) a MIP-1 α (zánětlivý makrofágový protein 1- α) a v rámci poklesu poměru RANKL/OPG (osteoprotegerinu) [10, 34]. Určitou roli v transformaci MGNV v MM sehrává pravděpodobně i IL-1 β , IL-6 a TNF- α (faktor nekrotizující tumory- α) [10, 23]. Úloha *Helicobacter pylori* v patogenezi MGNV je kontroverzní a ve většině studií nebyla prokázána [28, 32].

V procesu transformace MGNV v MM dochází tedy k velmi složité a vzájemně provázané kaskádě změn v samotných klonálních plazmocelulárních elementech a za asistence změn v mikroprostředí kostní dřene vedoucí ke změně intenzity proliferace a stupně apoptózy dominantního klonu. Z předchozích pozorování vyplývá, že některé formy MGNV jsou výsledkem antigenní stimulace, např. jako monoklonální imunní odpověď v rámci některých infekcí, systémových chorob pojiva, chronických jaterních a nádorových onemocnění. Vysoce sofistikované techniky, např. „microarray

expression analysis“, ukázaly, že nalezené rozdíly mezi MGNV a MM jsou menší než difference mezi normálními jedinci a nemocnými trpícími MM nebo osobami s MGNV [12]. Je nasnadě, že přes dosažený stupeň poznání jde o stav doposud neuzavřený a čekající na nové a inspirativní inovační impulzy.

Okolnost, že dosavadní členění MG na ostře vymezené jednotky je do jisté míry umělý stav a neodpovídá plně reálné situaci, vyplývá z nově navržené subklasifikace MGNV, rozlišující „evolving“ a „nonevolving“ typ (obr. 3) [7, 35, 36]. Z retrospektivní analýzy rozsáhlého souboru nemocných s MGNV vyplynulo, že existují pravděpodobně dva typy nemocných, kteří mají při diagnóze obdobný klinicko-laboratorní obraz, zřejmě ale podstatně odlišnou patogenezi a odlišný sklon k maligní transformaci. Bylo zjištěno, že cytogenetické změny u „evolving“ typu MGNV vcelku odpovídají na rozdíl od „nonevolving“ typu nálezům u nově rozpoznávané symptomatické formy MM (např. zisky 1q a del 13) [7]. „Evolving“ typ MGNV by měl být proto považován za časnou fázi myelomu již od počátku, zatímco „nonevolving“ typ za pravou stabilní formu MGNV [6, 7, 35].

Zásady dispenzární péče a monitorování MGNV

Nutno konstatovat, že bez ohledu na nadějně výsledky řady výše uvedených, vysoce sofistikovaných laboratorních metod a testů je přístupováno k odlišení stabilní fáze MGNV od transformace v MM nebo v jinou formu MMG na základě průběžného sledování standardních klinicko-laboratorních ukazatelů, tj. především hodnocení stability hodnoty Mlg v séru a/nebo v moči, sérových hladin VLŘ včetně indexu κ/λ , změn klinického obrazu včetně subjektivních stesků, zhodnocení projevů orgánové dysfunkce „CRAB“ a ve vybraných situacích i s hodnocením zastoupení plazmocytů v kostní dřeni – viz tabulka 1 [19, 22, 32]. Vzhledem k tomu, že doposud není znám spolehlivý samostatný ukazatel, umožňující podchycení případné maligní transformace MGNV v některou MMG, je nutno se uchýlit k hodnocení individuálně různě široké škály kritérií, sloužících k vymezení jednotlivých chorobných stavů (viz tab. 2). Při stanovení četnosti a rozsahu vyšetření možno vycházet především z koncentrace Mlg v séru [22, 32].

V případě Mlg ≤ 30 g/l a asymptomatického stavu zahrnuje iniciální diagnostický algoritmus: vyšetření kompletního hemogramu, stanovení sérové hladiny vápníku a kreatininu, elektroforézu séra doplněnou imunofixací, kvantifikaci normálních Ig, elektroforézu a imunofixaci moče (vzorku za 24 hod.), v současnosti ale nahrazovanou vyšetřením hladin VLŘ, konvenční radiografii axiálního skeletu a morfologické vyšetření kostní dřene. Aspirační biopsie, případně histologické vyšetření KD, se obvykle doporučuje v případě M-proteinu ≥ 15 g/l, jde-li o non-IgG typ Mlg, je-li přítomen abnormální index VLŘ κ/λ , při výskytu nejasné anémie, renální insuficience, hyperkalcémie či osteolytické-

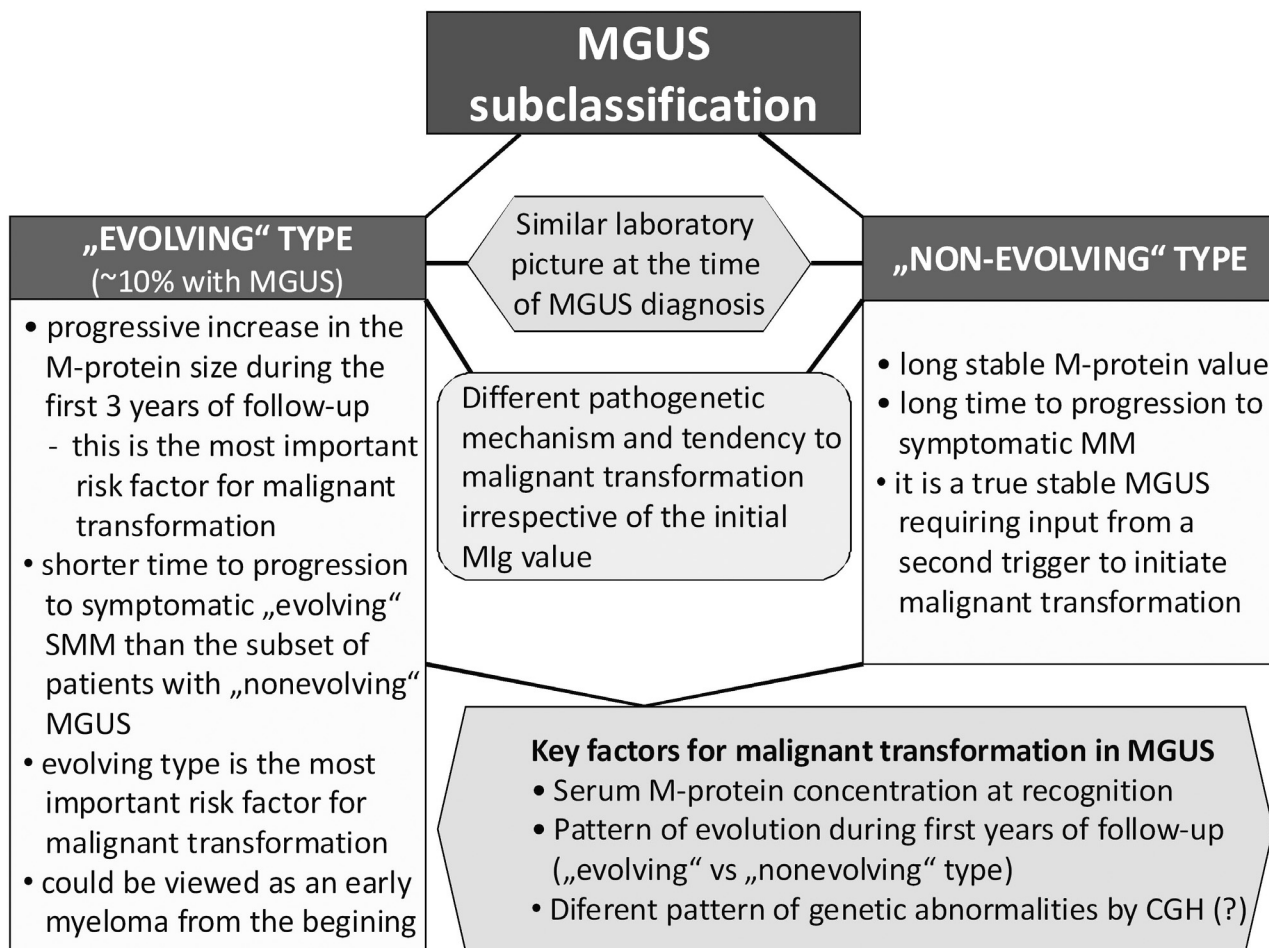


Fig. 3. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) – subclassification [6, 7, 35]
M-protein – monoclonal protein, Mlg – monoclonal immunoglobulin, CGH – comparative genomic hybridisation.

ho postižení skeletu. V těchto situacích je nezbytné vyšetření cytogenetické (konvenční i metoda FISH), stanovení hladiny S- β_2 -mikroglobulinu, LDH, CRP a na specializovaném pracovišti případné vyšetření proliferační aktivity plazmocytů a hodnoty cirkulujících plazmocytů v obvodové krvi [22, 32]. Podle nyní převládajícího názoru je vhodné bioptické vyšetření kostní dřeně u všech nemocných s MG při jakémkoliv podezření na plazmocelulární neoplazii, a to vzhledem k možnosti nesekreční, hyposekreční nebo i jiné variantní formy MM včetně IgD typu [13]. V případě izotypu IgM jsou místo radiografie skeletu nutné: abdominální CT, MRI, případně i FDG-PET/CT k vyloučení přítomnosti zvětšených uzlin v abdominální nebo jiné viscerální oblasti [32]. Jsou-li, s výjimkou přítomnosti M-komponenty v séru, výše uvedená vyšetření normální a stav je uzavřen jako MGNV, doporučuje se opakovat vyšetření M-komponenty v séru nejprve v odstupu 3–6 měsíců a v případě jasné stability v intervalu 12 měsíců [22, 32]. Vzhledem k prokázanému riziku transformace MGNV v MMG (0,6–3,4%/rok v závislosti na výši počáteční hodnoty Mlg), je nezbytné monitorování všech nemocných po celou dobu jejich života, obvykle v 1ročním intervalu, umožňující včasné odhalení případné maligní transformace před vývinem závažné orgánové komplikace [32]. Je nasnadě, že v případě

jakýchkoliv známek klinické a/nebo laboratorní progresy je nutné zkrácení doporučených termínů a bezprostřední provedení vyšetření s ohledem na naléhavost stavu v rozsahu vymezeném vstupním diagnostickým algoritmem [22, 32].

Závěr

Z předloženého přehledu vyplývá, že v případě zjištění přítomnosti Mlg v séru a/nebo v moči je nezbytné vždy důkladné vyšetření s co nejpřesnějším diagnostickým zařazením stavu. Stěžejním úkolem je pečlivé odlišení MMG od mnohočetného myelomu nebo jiné formy MMG vyžadující obvykle brzké nasazení adekvátní léčby. I v případě stabilní formy MGNV je nutné zajistit trvalou dispenzární péči, poněvadž nemocný je vystaven nebezpečí maligního vývoje, ke kterému může dojít – a to i zcela neočekávaně – v odstupu mnoha let. Lze předpokládat, že se stále hlubším poznáním patogeneze a biologické podstaty MGNV dojde i ke změně dosavadního pasivního přístupu charakteru „wait and see“ a objevení se možnosti nové terčové biologické léčby, vedoucí k oddálení, případně i úplné zábrany zhoubného zvratu MGNV. Dosavadní působky testované ve fázi I–II, tj. klarithromycin, thalidomid,

bisfosfonáty, dehydroepiandrosteron či inhibitory IL-1R a COX-2 nesplnily očekávání [7]. Z uvedeného vyplývá, že jde o problematiku aktuální, jejíž znalost spolu s očekávanými pokroky v léčbě přinese jedincům s MGNV nepochybně významný prospěch.

Literatura

1. Adam, Z., Tomíška, J. *Monoklonální gamapatie nejasného významu*. In Adam, Z., Vorlíček, J., et al. *Hematologie II, Přehled maligních hematologických onemocnění*. Praha: Grada Publishing 2001, s. 441–460.
2. Axelsson, U., Bachmann, R., Hallen, J. Frequency of pathological proteins (m-components) from 6,995 sera from an adult population. *Acta Med. Scand.*, 1966, 179, p. 235–247.
3. Baldini, L., Guffanti, A., Cesana, B.M. et al. Role of different hematologic variables in defining the risk of malignant transformation in monoclonal gammopathy. *Blood*, 1996, 87, p. 912–918.
4. Balleari, E., Villa, G., Garre, S., Ghirlanda, P., Agnese, G., Carletto, M. Technetium-^{99m}-sestamibi scintigraphy in multiple myeloma and related gammopathies: a useful tool for the identification and follow-up of myeloma bone disease. *Haematologica*, 2001, 86, p. 78–84.
5. Bladé, J., Lopez-Guillermo, A., Rozman, C. et al. Malignant transformation and life expectancy in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Br. J. Haematol.*, 1992, 81, p. 391–394.
6. Bladé, J. On the “significance“ of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Mayo Clin. Proc.*, 2004, 79, p. 855–856.
7. Bladé, J., Rosiñol, L. Smoldering multiple myeloma and monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Curr. Treat. Options Oncol.*, 2006, 7, p. 237–245.
8. Bradwell, A. R. *Serum free light chain analysis*. 4th edit., Birmingham: The Binding Site Id. 2006, p. 285.
9. Cesana, C., Klersy, C., Barbarano, L., Nosari, A. M., Crugnola, M., Pungolino, E. Prognostic factors for malignant transformation in monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma. *J. Clin. Oncol.*, 2002, 20, p. 1625–1634.
10. Croucher, P. I., Shipman, C. M., Lippitt, J. et al. Osteoprotegerin inhibits the development of osteolytic bone disease in multiple myeloma. *Blood*, 2001, 98, p. 3534–3540.
11. Chang, W. J., Van Wier, S. A., Ahmann, G. J. et al. A validated FISH trisomy index demonstrates the hyperliploid and nonhyperdiploid dichotomy in MGUS. *Blood*, 2005, 106, p. 2156–2161.
12. Davies, F. E., Dring, A. M., Li, Ch. et al. Insights into the multistep transformation of MGUS to myeloma using microarray expression analysis. *Blood*, 2003, 102, p. 4504–4511.
13. Fonseca, R., Barlogie, B., Bataille, R. et al. Genetics and cytogenetics of multiple myeloma: A workshop report. *Canc. Res.*, 2004, 64, p. 1546–1558.
14. Hideshima, T., Bergsagel, P. L., Kuehl, W. M., Anderson, K. C. Advances in biology of multiple myeloma: Clinical applications. *Blood*, 2004, 104, p. 607–618.
15. Katzmann, J. A., Dispenzieri, A., Kyle, R. A. et al. Elimination of the need for urine studies in the screening algorithm for monoclonal gammopathies by using serum immunofixation and free light chain assays. *Mayo Clin. Proc.*, 2006, 81, p. 1575–1578.
16. Kaufmann, H., Ackermann, J., Baldia, C. et al. Both IGH translocations and chromosome 13q deletions are elderly events in monoclonal gammopathy of undetermined significance and do not evolve during transition to multiple myeloma. *Leukemia*, 2004, 18, p. 1879–1882.
17. Kyle, R. A., Therneau, T. M., Rajkumar, S. V. et al. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N. Engl. J. Med.*, 2002, 346, p. 564–569.
18. Kyle, R. A. Monoclonal gammopathies of undetermined significance: a review. *Immunol. Rev.*, 2003, 194, p. 112–139.
19. Kyle, R. A. and International myeloma working group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Brit. J. Haematol.*, 2003, 121, p. 749–757.
20. Kyle, R. A., Therneau, T. M., Rajkumar, S. V., Larson, D. R., Plevak, M. F., Melton, L. J. Long-term follow-up of 241 patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance. The original Mayo Clinic series 25 years later (see comment). *Mayo Clin. Proc.*, 2004, 79, p. 859–866.
21. Kyle, R. A., Rajkumar, S. V. Monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Brit. J. Haematol.*, 2006, 134, p. 573–589.
22. Kyle, R. A., Rajkumar, S. V. *Monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma*. In Rajkumar, S. V. and Kyle, R. A. *Treatment of multiple myeloma and related disorders*. Cambridge: Cambridge University Press 2009, p. 164–181.
23. Lust, J. A., Donovan, K. A., Greipp, P. R. *Monoclonal gammopathies of undetermined significance: the transition from MGUS to myeloma*. In Gahrton, G., Durie, B.G.M., Samson, D.M. *Multiple myeloma and related disorders*. London: Arnold 2004, p. 369–378.
24. Pasqualetti, P., Festuccia, V., Collacciani, A., Casale, R. The natural history of monoclonal gammopathy of undetermined significance. A 5- to 20-year follow-up of 263 cases. *Acta Haematol.*, 1997, 97, p. 174–179.
25. Perez-Andreas, M., Almeida, J., Martin-Ayuso, M. et al. Clonal plasma cells from monoclonal gammopathy of undetermined significance, multiple myeloma and plasma cell leukemia show different expression profiles of molecules involved in the interaction with the immunological bone marrow microenvironment. *Leukemia*, 2005, 19, p. 449–455.
26. Perez-Persona, E., Belén-Vidriales, M., Mateo, G. et al. New criteria to identify of progression in monoclonal gammopathy of uncertain significance and smoldering multiple myeloma based an multiparameter flow cytometry analysis of bone marrow plasma cells. *Am. Soc. Hematol.*, 2007, 110, p. 2586–2592.
27. Radl, J., Valentijn, R. M., Haaijman, J. J. et al. Monoclonal gammopathies in patients undergoing immunosuppressive treatment after renal transplantation. *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 1985, 37, p. 98–102.
28. Rajkumar, S. V., Mesa, R. A., Fonseca, R. Bone marrow angiogenesis in 400 patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance, multiple myeloma, and primary amyloidosis. *Clin. Cancer. Res.*, 2002, 8, p. 2210–2216.
29. Rajkumar, S. V., Kyle, R. A., Therneau, T. M. et al. Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in

- monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood*, 2005, 106, p. 812–817.
30. **Rajkumar, S. V., Dispenzieri, A., Kyle, R. A.** Monoclonal gammopathy of undetermined significance, Waldenström macroglobulinemia, AL amyloidosis, and related plasma cell disorders: diagnosis and treatment. *Mayo Clin. Proc.*, 2006, 81, p. 693–703.
31. **Rajkumar, S. V., Kyle, R. A., Landaw, S. A.** Recognition of monoclonal proteins. www.uptodate.com.
32. **Rajkumar, S. V., Kyle, R. A., Landaw, S. A.** Monoclonal gammopathy of undetermined significance. www.uptodate.com.
33. **Rasmussen, T., Kuehl, M., Lodahl, M., Johnsen, H. E., Dahl, I. M. S.** Possible roles for activating ras mutations in the MGUS to MM transition and in the intramedullary to extramedullary transition in some plasma cell tumors. *Blood*, 2005, 105, p. 317–323.
34. **Roodman, G. D.** *Biology of myeloma bone disease*. In Broudy, V. C., Abkowitz, J. L., Vose, J. M. *Hematology 2002: American society of hematology education program book*. Washington 2002, p. 227–232.
35. **Rosiñol, L., Bladé, J., Esteve, J. et al.** Smoldering multiple myeloma: natural history and recognition of an evolving type. *Brit. J. Haematol.*, 2003, 123, p. 631–636.
36. **Rosiñol, L., Cibeira, M.T., Montoto, S. et al.** Monoclonal gammopathy of undetermined significance: predictors of malignant transformation and recognition of an evolving type characterized by a progressive increase in M protein size. *Mayo Clin. Proc.*, 2007, 82, p. 428–434.
37. **Scudla, V., Ordeltova, M., Bacovsky, J. et al.** A contribution to examination of propidium iodide and annexin V plasma cells indices in multiple myeloma. *Neoplasma*, 2003, 50, p. 363–371.
38. **Ščudla, V., Budíková, M., Pika, T. et al.** Srovnání sérových hladin vybraných biologických ukazatelů u monoklonální gamapatie nejistého významu a mnohočetného myelomu. *Vnitř. Lék.*, 2006, 3, s. 232–240.
39. **Van DePoel, M. H., Coebergh, J. W., Hillen, H. F.** Malignant transformation of monoclonal gammopathy of undetermined significance among out-patients of a community hospital in southeastern Netherlands. *Br. J. Haematol.*, 1995, 91, p. 121–125.
40. **Waldenström, J.** Studies on conditions associated with disturbed gamma globulin formation (gammopathies). *Harvey Lecture*, 1960–1961, 56, p. 211–231.

Práce byla podporována granty IGA MZ ČR NR 9500-3 a NR 9489-3.

Do redakce došlo 10. 2. 2009.

Adresa pro korespondenci:
Prof. MUDr. Vlastimil Ščudla, CSc.
3. interní klinika LF UP a FN Olomouc
I. P. Pavlova 6
775 20 Olomouc
e-mail: vlastimil.scudla@fnol.cz