

# Srovnání konvenční radiografie s celotělovou magnetickou rezonancí a analýza parametrů kostního metabolismu u nemocných s mnohočetným myelomem

Pušciznová P.<sup>1</sup>, Petrová P.<sup>2</sup>, Hrbek J.<sup>3</sup>, Heřman M.<sup>3</sup>, Pika T.<sup>1</sup>, Bačovský J.<sup>1</sup>, Minařík J.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hemato-onkologická klinika LF UP a FN Olomouc

<sup>2</sup>Oddělení klinické biochemie FN a LF UP Olomouc

<sup>3</sup>Radiologická klinika

## SOUHRN

*Cíl studie:* Srovnání radiodiagnostických metod – konvenční radiografie (RTG) a celotělové magnetické rezonance (WB-MR) ve vztahu k myelomové kostní nemoci (MKN) a korelace s hladinami vybraných ukazatelů kostního metabolismu a mikroprostředí kostní dřene.

*Typ studie:* retrospektivní analýza

*Materiál a metody:* Vyšetřeno bylo 32 pacientů s mnohočetným myelomem v době diagnózy. U všech bylo provedeno rentgenové vyšetření skeletu a celotělová magnetická rezonance. Z kostních parametrů a ukazatelů mikroprostředí kostní dřene byly posuzovány: osteokalcin (OC), kostní izoenzym alkalické fosfatázy (bALP), parathormon (PTH), karboxyterminální telopeptid kolagenu typu I (ICTP), N-terminální propeptid prokolagenu typu I (PINP), inzulinu podobný růstový faktor -1 (IGF-1), hepatocytární růstový faktor (HGF), syndecan-1/CD<sub>138</sub> (SYN), vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF), osteoprotegerin (OPG), osteopontin (OPN), endostatin (ES), zánětlivý makrofágový faktor 1 $\alpha$  a 1 $\beta$  (MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$ ), interleukin-17 (IL-17) a angiogenin (ANG).

*Výsledky:* Magnetická rezonance byla přínosnější než rentgenové vyšetření u 40,63 % nemocných, obě tyto metody se zcela shodovaly u 34 % vyšetřených a u 25,37 % byly výsledky obdobné. Při posuzování vztahu parametrů kostního metabolismu k postižení skeletu pomocí RTG byla zjištěna pozitivní korelace s hodnocením postižení u: ICTP (kk=0,306, p=0,023), PINP (kk=0,274, p=0,039) a OPN (kk=0,331, p=0,013). U ostatních parametrů nebyla korelace statisticky významná.

*Závěr:* Rentgenové vyšetření má nižší senzitivitu hodnocení rozsahu MKN. Dosažené výsledky upřednostňují zobrazení pomocí WB-MR. Ukazatele mikroprostředí kostní dřene mají potenciál k lepšímu pochopení biologických pochodů u MKN, k posouzení jejich reálného přínosu bude ale potřeba zhodnocení většího souboru nemocných. Dosud se jako nejnadějnější z pohledu využití jako doplňujících ukazatelů rozsahu MKN jeví tři parametry - ICTP, PINP a OPN.

*Klíčová slova:* mnohočetný myelom, myelomová kostní nemoc, magnetická rezonance, konvenční radiografie, ukazatele mikroprostředí kostní dřene.

## SUMMARY

**Pušciznová P., Petrová P., Hrbek J., Heřman M., Pika T., Bačovský J., Minařík J.: Comparison of conventional radiography with full body magnetic resonance and analysis of bone metabolism analysis in patients with multiple myeloma**

*Objective:* Comparison of radiodiagnostic methods, conventional radiography (X-ray) and whole-body magnetic resonance (MR-WB), to myeloma bone disease (MBD) and to the levels of selected markers of bone metabolism and bone marrow microenvironment.

*Material and Methods:* We examined 32 patients with multiple myeloma at the time of diagnosis. All patients were examined by X-ray and whole-body magnetic resonance. Following parameters of bone marrow microenvironment were assessed: osteocalcin (OC), bone alkaline phosphatase (bALP), parathormone (PTH), carboxy-terminal telopeptide of type-I collagen (ICTP), N-terminal propeptide of procollagen type-I (PINP), insulin-like growth factor-1 (IGF-1), hepatocyte growth factor (HGF), syndecan-1 / CD<sub>138</sub> (SYN), vascular endothelial growth factor (VEGF), osteoprotegerin (OPG), osteopontin (OPN), endostatin (ES), macrophage inflammatory protein 1 $\alpha$  and 1 $\beta$  (MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$ ), interleukin-17 (IL-17), and angiogenin (ANG).

*Results:* Magnetic resonance imaging was more useful than radiography for 40.63% of patients, these two methods were exactly the same in 34% and in 25.37% they were very similar. There is a positive correlation between X-ray and ICTP (kk=0.306, p=0.023), PINP (kk=0.274, p=0.039) and OPN (kk=0.331, p=0.013). For other parameters the correlation was not statistically significant.

*Conclusion:* X-ray has lower sensitivity in assessing of MBD. Our results recommend imaging with WB-MR. Indicators of bone marrow microenvironment have a potential to improve the understanding of biological processes in MBD. Larger group of patients should be evaluated to assess their real benefits. Three parameters are promising in the assessment of the MBD's extent - ICTP, PINP and OPN.

*Keywords:* multiple myeloma, myeloma bone disease, conventional radiography, magnetic resonance, bone marrow microenvironment.

## Úvod

Mnohočetný myelom (MM) je hematologická malignita způsobená nekontrolovanou proliferací a akumulací patologicky změněných plazmocytů v kostní dřeni s produkcí monoklonálního imunoglobulinu (MIG), doprovázená přítomností orgánové dysfunkce – CRAB (C-hyperkalcemie, R-renální postižení, A-anémie, B-postižení skeletu - „bone disease“) [1].

Myelomová kostní nemoc (MKN), jeden z nejdůležitějších projevů onemocnění, se projevuje v různém rozsahu od osteoporózy, až po výrazné rozsáhlé postižení skeletu osteolytickými ložisky, případně i s přítomností patologických fraktur. MKN je způsobená nerovnováhou mezi osteoresorpcí a kostní novotvorbou.

Historickým zlatým standardem mezi vyšetřovacími metodami postižení skeletu bylo rentgenové zobrazení (RTG), novější techniky zahrnují celotělová vyšetření pomocí magnetické rezonance (WB-MR), nízkodávkové výpočetní tomografie (low-dose computed tomography, LD-CT) či pozitronové emisní tomografie s výpočetní tomografií (positron emission tomography/computed tomography, PET/CT) [2, 3]. Posouzení rozsahu MKN napomáhá rovněž zhodnocení parametrů kostního metabolismu a mikroprostředí kostní dřene. Rozeznáváme tři základní dráhy, které participují na vzniku MKN: Dráha RANK/RANKL – jedná se o dráhu, která posuzuje poměr mezi aktivátorem receptoru nukleárního faktoru kappa B (receptor activator of nuclear factor kappa B, RANK) a jeho ligandem (ligand aktivátoru nukleárního faktoru kappa B, RANKL). Dále jde o dráhu makrofágového zánětlivého proteinu (macrophage inflammatory protein, MIP) související s buněčnou adhezí a migrací. Zvyšuje efekt RANKL tím, že potencuje jeho vazbu na ligand, což vede k vystupňování aktivace osteoklastů. Také ale působí mimo osu RANK/RANKL. Konečně se na rozvoji MKN podílí tzv. „Wingless“ dráha (Wnt), která je hlavní signální dráhou osteoblastů. Za fyziologických podmínek se Wnt glykoproteiny vážou na Wnt receptor, což vede ke stimulaci genů pro osteoblastickou remodelaci. Tato dráha je inhibována proteiny ze skupiny DKK (Dickkopf-1) a její útlum vede k inhibici tvorby osteoblastů [4,5].

Cílem předloženého sdělení je srovnání radiodiagnostických metod RTG a WB-MRI ve vztahu k MKN a korelace rozsahu kostního postižení s hladinami vybraných ukazatelů kostního metabolismu a mikroprostředí kostní dřene.

## Pacienti a metody

Analyzovaným souborem bylo 32 pacientů s nově diagnostikovaným mnohočetným myelomem splňujících IMWG kritéria nemoci [1]. Věkový medián nemocných byl 64 (31-81) let, poměr M/Ž 1,7:1,0. Z hlediska pokročilosti MM bylo dle klasifikace Durie-Salmon. Stádium I zastoupeno v 12,58 % (n= 4) pacientů, stádium II v 40,62 % (n=13) a stádium III v 46,8 % (n=15) [6].

U všech pacientů bylo provedeno rentgenové vyšetření osového skeletu a celotělová magnetická rezonance. Rozsah postižení pomocí RTG byl určen podle počtu osteolytických lézí (Tabulka 1) a postižení na WB MR bylo hodnoceno dle Durie-Salmon-PLUS klasifikace (Tabulka 2) [6, 7].

**Table 1:** Bone involvement in multiple myeloma using conventional radiography

0	No lesion on X-ray
1	Diffuse osteoporosis or isolated lytic lesion
2	≥ 1 osteolytic lesion
3	Diffuse osteolytic lesions with pathological fractures or compression of vertebrae

**Table 2:** WB-MR (Durie-Salmon PLUS Staging system) for multiple myeloma bone disease [7]

Stage I	< 5 focal lesions; mild diffuse disease
Stage II	5–20 focal lesions; moderate diffuse disease
Stage III	> 20 focal lesions; severe diffuse disease

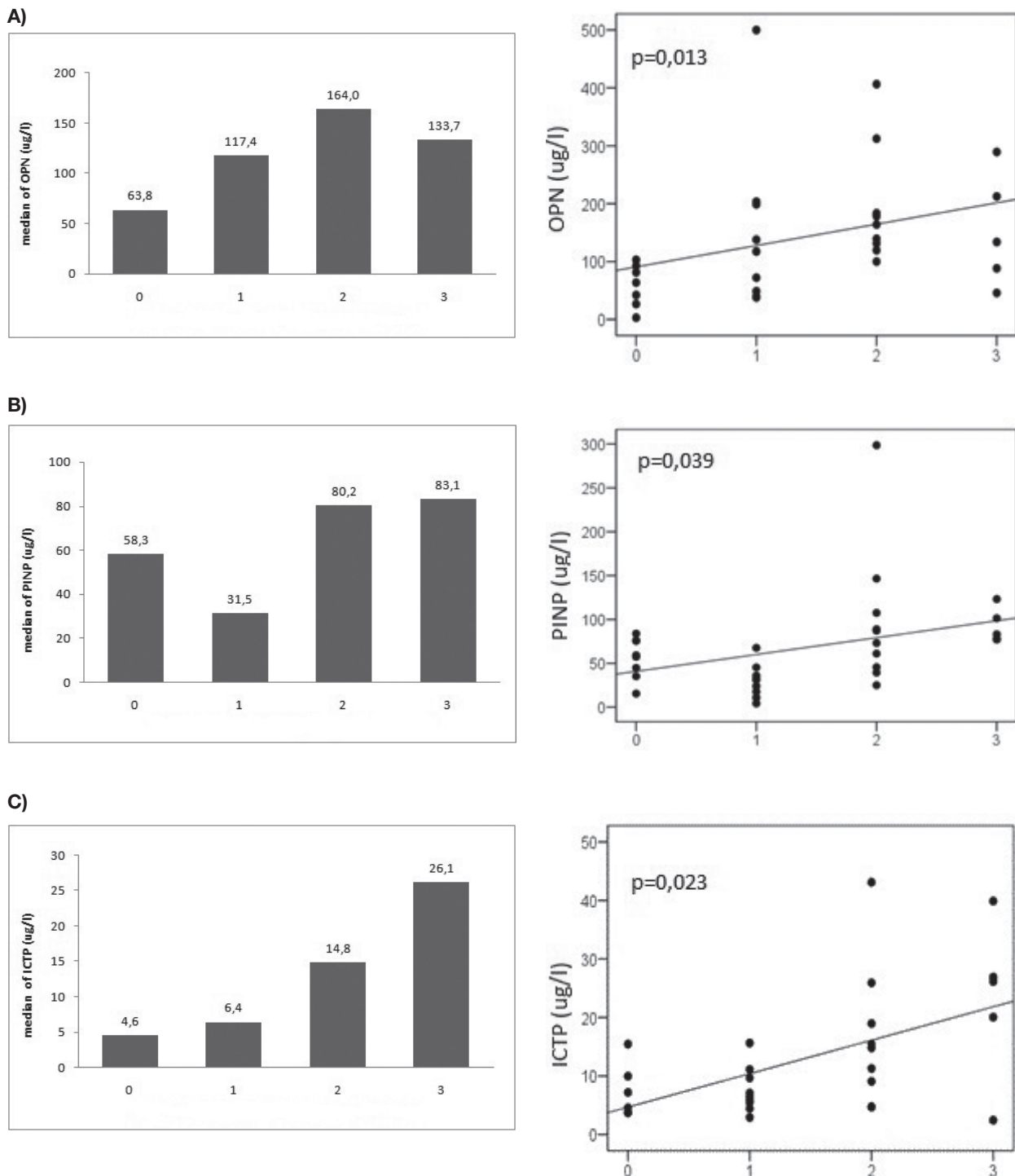
Ze sérových ukazatelů myelomové kostní nemoci byly posuzovány: osteokalcin (OC), osteoprotegerin (OPG), karboxyterminální telopeptid kolagenu typu-I (ICTP) metodou enzymoimunoeseje, osteopontin (OPN), parathormon (PTH), syndecan-1/CD138 (SYN), zánětlivý makrofágový faktor 1 $\alpha$  a 1 $\beta$  (MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$ ), endostatin (ES) interleukin-17 (IL-17), vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF), hepatocytární růstový faktor (HGF) a angiogenin (ANG) metodou kvantitativní sendvičové enzymatické imunoeseje. Kostní izoenzym alkalické fosfatázy (bALP) a insulinu podobný růstový faktor-1 (IGF-1) byly hodnoceny metodou imunoradiometrie, N-terminální propeptid prokolagenu typu-I (PINP) metodou elektrochemiluminiscence.

Ke statistickému zhodnocení byla použita Spearmanova korelační analýza, na hranici významnosti  $p < 0,05$ .

## Výsledky

Celotělová magnetická rezonance našla závažné postižení skeletu (tedy stádium II-III dle Durie-Salmon PLUS klasifikace) u 81 % pacientů, konvenční radiografie potvrdila rozsáhlý nález u 47 % nemocných. Při srovnání zobrazovacích technik odhalila WB-MRI u 40,63 % pacientů závažné postižení skeletu (tedy stádium II-III dle Durie-Salmon PLUS klasifikace) zatímco na RTG byly u těchto pacientů minimální či žádné změny. Obě tyto metody se zcela shodovaly u 34 % vyšetřených jedinců a u 24,37 % byly výsledky obdobné.

Při srovnání rozsahu MKN pomocí zobrazovacích technik ve vztahu k vybraným ukazatelům mikroprostředí kostní dřene byly prokázány následující signifikantní korelace: s WB-MR korelovala hladina ICTP ( $kk=0,317$ ;  $p=0,021$ ). Ostatní posuzované parametry neprokázaly při korelaci s rozsahem MKN pomocí WB-MR signifikantní rozdíl.



**Figure 1.** Results of correlation analysis: selected indicators of bone marrow microenvironment and extent of myeloma bone disease according to X ray

A) Serum level of telopeptide of collagen type-I (ICTP) significantly correlates with the extent of involvement of X-ray,  $p=0,023$

B) Serum level of the N-terminal propeptide of procollagen type-I (PINP) correlates with the extent of involvement of X-ray,  $p=0,039$

C) Serum level of osteopontin (OSP) correlates with extent of involvement of X-ray,  $p=0,013$

x axis=extent of X-ray involvement

V rámci hodnocení postižení skeletu pomocí RTG ve vztahu k uvedeným ukazatelům mikroprostředí kostní dřeně byla prokázána signifikantní pozitivní závislost u ICTP ( $kk=0,306$ ,  $p=0,023$ ), PINP ( $kk=0,274$ ,  $p=0,039$ ) a osteopontinu ( $kk=0,331$ ,  $p=0,013$ ). Hladiny uvedených ukazatelů narůstaly s tíží postižení skeletu (Obr. 1). Vztah ostatních posuzovaných parametrů k rozsahu MKN hodnocené pomocí RTG nebyl nalezen.

## Diskuse

Myelomová kostní nemoc patří mezi hlavní příčiny morbidity ale i mortality u pacientů s mnohočetným myelomem [8]. Časná diagnostika a stanovení rozsahu postižení jsou důležité jak z hlediska zahájení léčby MKN, tak stanovení individuální prognózy u nemocných s MM.

Nové vyšetřovací metody rozsahu MKN, patřící mezi zobrazovací metody či biochemické ukazatele, umožňují přesněji definovat MKN již v době diagnózy i v případě, že postižení skeletu není klinicky vyjádřeno.

Klasickým obrazem MKN je RTG nález osteolytických lézí s predominancí v osovém skeletu nebo patologických fraktur lokalizovaných především v obratlových tělech či žebrech. S výhodou se dá použít RTG zobrazení k diagnostice kortikálních lézí, naopak jeho nevýhodou je vysoká falešná negativita, která často vede k poddiagnostikování MKN, zejména v oblasti páteře [9-11].

Recentní zahraniční studie potvrzují význam WB-MR v diagnostice MKN u hraničních stavů či stanovení komprese obratlů [12,13]. Výhodná je především při zobrazení páteře a pánve, naopak má jisté rezervy při zobrazení lebky [9,14]. Náš nález vyššího rozsahu kostního postižení při posuzování pomocí WB-MR oproti RTG je ve shodě s těmito zjištěními a dokazuje vyšší citlivost magnetické rezonance ve srovnání s konvenční radiografií.

S rostoucím poznáváním patogeneze mnohočetného myelomu nabývá na významu posuzování ukazatelů mikroprostředí kostní dřene. ICTP je degradačním produktem kolagenu typu I a je tedy citlivým ukazatelem kostní resorpce a má také souvislost s objemem nádorové masy [15]. PINP je ukazatel rychlosti syntézy kolagenu I a vyjadřuje rychlost osteoblastické aktivity a kostní novotvorby [16]. Osteopontin je glykoprotein, jenž se za fyziologických podmínek podílí na řadě fyziologických dějů jako je angiogeneze, apoptóza, hojení zánětu a remodelace kostní tkáně [16]. VEGF je cytokin, který stimuluje vaskulární diferenciaci kmenových buněk a také růst a migraci buněk endotelu [17]. MIP 1 $\alpha$  a MIP 1 $\beta$  jsou chemokiny, které se podílejí na diferenciaci osteoklastů jednak indukci dráhy RANK/RANKL, ale působí i mimo ni [18]. RANK/RANKL dráha vede k aktivaci osteoklastogeneze tak, že ligand aktivuje svůj specifický receptor RANK, který je umístěn na osteoklastech [19].

V rámci našeho hodnocení byl posuzován vztah uvedených ukazatelů k rozsahu kostního postižení. U většiny nebyla prokázána souvislost s viditelnými kostními lézemi, přesto u tří parametrů (ICTP, PINP a OPN) byla nalezena pozitivní korelace k rozsahu osteolytického postižení.

Osteopontin hraje v rozvoji myelomové kostní nemoci jednu z hlavních rolí společně s IL-6 [20]. V mezinárodních studiích byla prokázána elevace osteopontinu u pacientů s MKN, ale byla také zjištěna korelace mezi zvýšenou hladinou osteopontinu a přítomností lytických lézí na RTG snímcích [21-23]. Tyto nálezy a také skutečnost, že se MGNV od MM odlišuje mimo jiné také hustotou sítě kapilár v kostní dřeni, nás vedly k navržení osteopontinu jako jednoho ze slibných markerů stanovení myelomové kostní nemoci [24]. Závěry naší studie tuto skutečnost podporují, neboť sérové hladiny osteopontinu korelovaly s postižením na RTG, byť korelační koeficient byl spíše nižší.

Ze sérových markerů mikroprostředí kostní dřene se zdá být slibným ukazatelem ICTP v korelaci s celotělovou magnetickou rezonancí. Hladina tohoto působ-

ku bývá zvýšená u většiny nemocných s MM a má také souvislost s objemem nádorové masy. Práce Jacob et al. prokázala, že zvýšená hladina ICTP umožňuje nález MKN i přes negativitu konvenční radiografie, zatímco při použití WB-MR je nalezena pozitivita [15]. Tato zjištění reflektují i výsledky zvýšené hladiny ICTP u pacientů s kostním postižením vyjádřeným i v našem souboru jak na WB-MR, tak na RTG.

Ve fázi rozvinutého MM dochází k útlumu osteoblastické formace, což má vliv na hladiny PINP jakožto ukazatele rychlosti osteoblastické aktivity a novotvorby [25].

Lze předpokládat, že funkce osteoblastů je v rozvinuté fázi MKN výrazně inhibována. Přesto u pacientů s osteolytickými lézemi na RTG skeletu byla prokázána elevace hladiny PINP, což může být dáno zvýšenou degradační činností, kdy mikrofraktury v oblasti lytických lézí mohou indukovat novotvorbu kostní matrix osteoblasty [26].

Mezi rozsahem postižení na WB-MR či RTG a hladinou dalších markerů mikroprostředí kostní dřene nebyla nalezena signifikantní korelace. Tento výsledek může být dán skutečností, že sérová hladina cytokinů může být ovlivněna řadou dalších faktorů a otázkou také zůstává možnost jejich tvorby mimo kostní matrix. Hladiny působků mohou být ovlivněny renální insuficiencí. V našem souboru bylo pouze 12 % nemocných s vyšší hladinou kreatininu, proto nelze její případný vliv validně zhodnotit.

Z vyšetřených ukazatelů byly v našem souboru nejvýznamněji zvýšeny parametry související s RANK/RANKL signální dráhou MKN, naopak dráha MIP neměla v posuzovaných ukazatelích významnější vztah k rozsahu postižení skeletu, což podporuje předpoklad, že na rozvoji MKN se dominantně podílí dráha RANK/OPG.

Posuzování Wnt dráhy bylo předmětem samostatného hodnocení [27].

Z předložené práce vyplynulo, že rentgenové zobrazení má pouze omezenou citlivost při hodnocení rozsahu MKN. Naše výsledky upřednostňují zobrazení pomocí WB-MR, která zachycuje významně vyšší rozsah postižení skeletu u MM.

Ukazatele mikroprostředí kostní dřene mají jistý potenciál k lepšímu pochopení biologických pochodů u myelomové kostní nemoci, k posouzení jejich reálného přínosu bude ale potřeba zhodnocení většího souboru nemocných. Dosud se jako nejnadějnější z pohledu využití jako doplňujících ukazatelů rozsahu MKN jeví tři parametry - ICTP, PINP a OPN.

## Literatura

1. **Rajkumar, S. V., Dimopoulos, M. A., Palumbo, A., et al.** International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *The Lancet Oncology*, 2014, 15,12, p. 538-548.
2. **Dimopoulos, M., Terpos, E., Comenzo, R. L., et al.** International Myeloma Working Group consensus statement and guidelines regarding the current role of imaging techniques in the diagnosis and monitoring of multiple myeloma. *Leukemia*, 2009, 23, p. 1545-1556.



3. **Vaniček, J., Krupa, P., Adam, Z.** Přínos jednotlivých zobrazovacích metod pro diagnostiku a sledování aktivity mnohočetného myelomu. *Vnitřní Lékařství*, 2010, 56, p. 585–590.
4. **Roodman, G. D.** Pathogenesis of myeloma bone disease. *Leukemia*, 2009, 23, p. 435–441.
5. **Mundy, G. R., Raisz, L. G., Cooper, R. A., et al.** Evidence for the secretion of an osteoclast stimulating factor in myeloma. *New England Journal of Medicine*, 1974, 291, p. 1041–1046.
6. **Durie, B. G., Salmon, S. E.** A clinical staging system for multiple myeloma, Correlation of Measured Myeloma Cell Mass with Presenting. *Cancer*, 1975, 36, p. 842–854.
7. **Durie, B. G.** The role of anatomic and functional staging in myeloma: description of Durie/Salmon plus staging system. *European Journal of Cancer*, 2006, 42, p. 1539–1543.
8. **Sezer, O.** Myeloma bone disease: recent advances in biology, diagnosis, and treatment. *Oncologist*, 2009, 14, p. 276–283.
9. **Healy, C. F., Murray, J. G., Eustace, S. J., et al.** Multiple Myeloma: A Review of Imaging Features and Radiological Techniques, *Bone marrow research*, 2011, 2011, p. 1–9.
10. **Minařík, J., Hrbek, J., Pika, T., et al.** Srovnání přínosu konvenčního RTG, celotělové magnetické rezonance a celotělového nízkodávkového CT v diagnostice myelomové kostní nemoci. *Osteologický bulletin*, 2013, 18, p. 143–147.
11. **Terpos, E., Moulopoulos, L. A., Dimopoulos, M. A.** Advances in imaging and the management of myeloma bone disease. *Journal of Clinical Oncology*, 2011, 29, p. 1907–1915.
12. **D'Sa, S., Abildgaard, N., Tighe, J., et al.** Guidelines for the use of imaging in the management of myeloma. *British Journal of Haematology*, 2007, 137, p. 49–63.
13. **Regelink, J. C., Minnema, M. C., Terpos, E., et al.** Comparison of modern and conventional imaging techniques in establishing multiple myeloma-related bone disease: a systematic review. *British Journal of Haematology*, 2013, 162, p. 50–61.
14. **Mechl, M., Neubauer, J., Krejčířík, P., et al.** Celotělové vyšetření pomocí magnetické rezonance se zobrazením difuze u nemocných s mnohočetným myelomem—první zkušenosti. *Čes. Radiol.*, 2007, 61, p. 364–369.
15. **Jakob, C., Zavrski, I., Heider, U., et al.** Serum levels of carboxy-terminal telopeptide of type-I collagen are elevated in patients with multiple myeloma showing skeletal manifestations in magnetic resonance imaging but lacking lytic bone lesions in conventional radiography. *Clinical Cancer Research*, 2003, 9, p. 3047–3051.
16. **Študla, V., Budíková, M., Petrová, P., et al.** Analýza sérových hladin vybraných biologických ukazatelů u monoklonální gamapatie nejistého významu a mnohočetného myelomu. *Klinická Onkologie*, 2010, 23, p. 171–181.
17. **Sezer, O., Jakob, C., Eucker, J., et al.** Serum levels of the angiogenic cytokines basic fibroblast growth factor (bFGF), vascular endothelial growth factor (VEGF) and hepatocyte growth factor (HGF) in multiple myeloma. *European Journal of Haematology*, 2001, 66, p. 83–88.
18. **Choi, S. J., Cruz, J. C., Craig, F., et al.** Macrophage inflammatory protein 1-alpha is a potential osteoclast stimulatory factor in multiple myeloma. *Blood*, 2000, 96, p. 671–675.
19. **Sezer, O., Heider, U., Zavrski, I., et al.** RANK ligand and osteoprotegerin in myeloma bone disease. *Blood*, 2003, 101, p. 2094–2098.
20. **Standal, T., Hjorth-Hansen, H., Rasmussen, T., et al.** Osteopontin is an adhesive factor for myeloma cells and is found in increased levels in plasma from patients with multiple myeloma. *Haematologica*, 2004, 89, p. 174–182.
21. **Jakob, C., Zavrski, I., Heider, U., et al.** Serum levels of carboxy-terminal telopeptide of type-I collagen are elevated in patients with multiple myeloma showing skeletal manifestations in magnetic resonance imaging but lacking lytic bone lesions in conventional radiography. *Clinical Cancer Research*, 2003, 9, p. 3047–3051.
22. **Haylock, D. N., Nilsson, S. K.** Osteopontin: a bridge between bone and blood. *British Journal of Haematology*, 2006, 134, p. 467–474.
23. **Robbani, D. F., Colon, K., Ely, S., et al.** Osteopontin dysregulation and lytic bone lesions in multiple myeloma. *Hematological Oncology*, 2007, 25, p. 16–20.
24. **Colla, S., Morandi, F., Lazzaretti, M., et al.** Human myeloma cells express the bone regulating gene Runx2/Cbfa1 and produce osteopontin that is involved in angiogenesis in multiple myeloma patients. *Leukemia*, 2005, 19, p. 2166–2176.
25. **Fonseca, R., Trendle, M. C., Leong, T. et al.** Prognostic value of serum markers of bone metabolism in untreated multiple myeloma patients. *British Journal of Haematology*, 2000, 109, p. 24–29.
26. **Abildgaard, N., Brixen, K., Eriksen, E. F., et al.** Sequential analysis of biochemical markers of bone resorption and bone densitometry in multiple myeloma. *Haematologica*, 2004, 89, p. 567–577.
27. **Minarik, J., Petrova, P., Bacovsky, J., et al.** Serum levels of Dickkopf-1 predict progression free survival in multiple myeloma patients treated with autologous stem cell transplant but its prognostic value is overcome by the use of novel drugs. *Haematologica*, 2014, p. 353–353.

Za podpory grantu IGA MZ ČR NT14393

Do redakce došlo 4. 3. 2015

Adresa pro korespondenci:  
MUDr. Petra Puščíznová  
Hemato-onkologická klinika  
Fakultní nemocnice Olomouc  
I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc  
e-mail: Petra.Pusciznova@fnol.cz