

Změny v diagnostických kritériích a kritériích léčebné odpovědi u mnohočetného myelomu

Maisnar, V.^{1,3}, Hájek, R.^{2,3}

¹ II. interní klinika – Oddělení klinické hematologie, LF UK a FN Hradec Králové

² Interní hemato-onkologická klinika, LF MU a FN Brno-Bohunice

³ Česká myelomová skupina

Souhrn

Monoklonální gamapatie jako skupinu onemocnění charakterizuje monoklonální proliferace plazmatických buněk. Mezinárodní pracovní skupina zabývající se problematikou mnohočetného myelomu revidovala dosavadní diagnostická kritéria, klasifikaci onemocnění i kritéria pro hodnocení dosažené léčebné odpovědi s cílem jejich zjednodušení, tj. aby jejich nové charakteristiky byly definovány na základě běžně dostupných vyšetření. Používání nově navržených kritérií by mělo v budoucnu zjednodušit vzájemné srovnávání výsledků léčby dosažených v rámci klinických studií.

Klíčová slova: monoklonální gamapatie, mnohočetný myelom, diagnostika, klasifikace, hodnocení léčebné odpovědi

Summary

Maisnar V., Hájek R.: Revision of criteria for the diagnosis and evaluation of response to therapy in multiple myeloma

The monoclonal gammopathies are a group of disorders associated with monoclonal proliferation of plasma cells. The International Myeloma Working Group has reviewed their criteria for diagnosis and classification and also response criteria for multiple myeloma with the aim of producing simple, easily used definitions based on routinely available investigations. The use of these criteria will facilitate comparison of therapeutic trial data in the future.

Key words: monoclonal gammopathies, multiple myeloma, diagnosis, classification, response criteria

Transfuze Hematol. dnes, 14, 2008, No. 3, p. 119–123.

Úvod

Za posledních 10 let došlo k zásadním změnám jak v diagnostice monoklonálních gamapatií (MG), tak i v léčbě hlavního představitele skupiny maligních MG, kterým je mnohočetný myelom (MM) (1–3). Právě zavedení nových léčebných postupů vedlo k nutnosti zdokonalení základních charakteristik onemocnění a současně i definování léčebných odpovědí s ohledem na podstatné zlepšení prognózy nemocných s MM, ke kterému v této souvislosti došlo (4). Díky novým lékům, jejichž základními představiteli jsou dnes thalidomid a bortezomib (5, 6), a rutinně prováděné vysokodávkové léčbě s podporou autologního štěpu periferních kmenových buněk u nemocných do 65 let věku (2, 3), totiž došlo v posledních 10 letech k zásadní změně mediánu přežití nemocných s MM z původních 2,5 roku při použití konvenční chemoterapie na současných 4,5 roku. Asi čtvrtina nemocných má v dnešní době šanci se dožít více než 10 let od stanovení diagnózy, což je výsledek těžko představitelný ještě na konci minulého století. Potřeba vzájemného srovnání léčebných výsledků dosahovaných v různých částech světa přiměla Mezinárodní pracovní skupinu zabývající se problematikou mnohočetného myelomu (The International Myeloma Working Group; IMWG) k revizi dosud platných diagnostických kritérií, klasifikace onemocnění i kritérií pro hodnocení dosažené léčebné odpovědi s cí-

lem jejich zjednodušení, tj. aby jejich nové charakteristiky byly definovány na základě dnes běžně dostupných vyšetření.

Nová vyšetření v diagnostice monoklonálních gamapatií

Zásadním vyšetřením pro diagnózu monoklonální gamapatie je stanovení přítomnosti monoklonálního imunoglobulinu (tzv. paraproteinu) v séru nebo v moči. V této oblasti diagnostiky se dnes kromě běžné elektroforézy a již rutinně prováděné imunofixace nově prosazuje stanovení volných lehkých řetězců (FLC) v séru (7, 8). Ať už máme názor na použití tohoto vyšetření jakýkoliv, skutečností je fakt, že se prosadilo i do nově navržených kritérií a to zcela zásadně. Výsledek stanovení FLC v séru je dnes součástí nové klasifikace monoklonálních gamapatií nejasného významu (9), ale i nutným vyšetřením pro určení zcela nového typu dosažené léčebné odpovědi, tzv. stringent kompletní remise, a možností pro hodnocení léčebné odpovědi u nesecernujících forem onemocnění (10).

Druhým základním vyšetřením v diagnostice monoklonálních gamapatií je stanovení rozsahu postižení kostní dřeně. K běžně prováděným cytologickému a event. histologickému vyšetření kostní dřeně přibyla v rámci zavedení nových kritérií nutnost provedení imunofenotypizačního resp. imunohistochemického vyšetření získaných vzorků s cílem potvrzení přítomnosti klonální populace nádorových plazmatických buněk. Bez ověření toho-

to faktu by dnes tedy neměla být diagnóza monoklonální gamapatie vůbec stanovena.

K dalším podstatným změnám v diagnostice monoklonálních gamapatií došlo v oblasti zobrazovacích vyšetření používaných k určení rozsahu průvodního kostního postižení (11). Pokud běžný rentgenový snímek neobjasní bolest a příznaky trvající déle než měsíc, mělo by dnes být provedeno cílené CT nebo MR vyšetření skeletu (12, 13). Průkaz kostního postižení má totiž za následek přerazení nemocného z kategorie asymptomatického onemocnění do jeho symptomatické formy a tím i nutnost zahájení léčby. CT vyšetření přitom nej přesněji znázorňuje kostní strukturu, MR zase případnou měkkotkáňovou infiltraci v kosti, případně její mimokostní propagaci. V detekci kostních i mimokostních ložisek u MM může být přínosné i radionuklidové vyšetření pomocí technecia sestamibi (MIBI) na rozdíl od klasického radionuklidové vyšetření skeletu technecium difosfátem, které není pro diagnózu MM přínosné, neboť na rozdíl od karcinomů se tato látka v myelomových osteolytických ložiscích pravidelně nevyčtyává (14). Při negativním radiografickém vyšetření lze u MM nově použít i radionuklidové vyšetření pomocí pozitronové emisní tomografie (PET) (15). Vyšetření pomocí PET zatím není u MM standardním postupem, lze ho ale využít kromě diagnostiky případně i k monitorování léčebné odpovědi v případech, kdy to není možné jinou metodou (například nesekreční myelom s magnetickým kovem v těle ztěžujícím MR vyšetření aj.).

A co nás čeká v této oblasti do budoucna? Dá se před-

pokládat zcela zásadní prosazení podrobných cytogenetických vyšetření (16, 17). Ta jsou už i dnes většinou součástí rutinně prováděné praxe v rámci primodiagnostiky MG, ale k jejich prosazení do nově navržených kritérií zatím nedošlo, přestože je již známa celá řada faktů i z této oblasti diagnostiky monoklonálních gamapatií. Nejnovější poznatky definují na základě cytogenetické analýzy velkého počtu pacientů dva typy MM. První typ je charakterizován hyperdiploidií, nízkým výskytem abnormalit 13. chromozomu a rekurentních translokací chromozomu 14q32. Pacienti s tímto typem mnohočetného myelomu mají větší šanci na dlouhodobé přežití. Pro druhý typ MM jsou typické mnohočetné chromozomální zlomy, pseudo- nebo hypodiploidie, velmi častý výskyt ztrát 13. chromozomu a rekurentních translokací chromozomu 14q32, častěji s t(4;14)(p16;q32). Prognosticky nejhorším cytogenetickým nálezem pro nemocného jsou kombinace změn t(4;14)(p16;q32), t(14;16)(q32;q23) a delece v oblasti 17p13 (medián přežití – 24,7 měsíce přes použití moderních léčebných přístupů). Možná již v nedaleké budoucnosti nás čeká zavedení souprav tzv. genových čipů umožňujících současně stanovení velkého počtu genetických změn najednou u jednoho nemocného s následným určením jeho profilu a tím i prognózy, které umožní výběr toho nejvhodnějšího léčebného postupu.

Změny diagnostických kritérií monoklonálních gamapatií

Diagnózu mnohočetného myelomu na rozdíl od velké

Tab. 1. Diagnostická kritéria mnohočetného myelomu dle Durieho a Salmona, 1975.

Velká kritéria:	Malá kritéria:
1. plazmocytom (histologie tkáně)	a) 10 – 30 % plazmocytů v kostní dřeni
2. počet plazmocytů v kostní dřeni > 30 %	b) koncentrace M-Ig nižší než v bodě 3
3. sérové koncentrace monoklonálního imunoglobulinu (M-Ig): IgG typ > 35 g/l, IgA typ > 20 g/l, nebo množství lehkých řetězců v moči za 24 hodin > 1 g	c) přítomnost typických osteolytických ložisek d) snížení kvantity fyziologických Ig: IgM < 0,5 g/l IgA < 1,0 g/l IgG < 6,0 g/l
Diagnóza mnohočetného myelomu je přitom jasná, je-li přítomno jedno velké a jedno malé kritérium, anebo jsou-li splněna kritéria a+b a dále kritérium c nebo d.	

Tab. 2. Diagnostická kritéria mnohočetného myelomu dle IMWG, 2003.

<p>Diagnóza symptomatického MM vyžaduje splnění pouze 1. a/nebo 2. kritéria, k diagnóze symptomatického MM je nutný průkaz splnění i 3. kritéria:</p> <p>1. Koncentrace M-Ig v séru ≥ 30 g/l a/nebo</p> <p>2. Počet klonálních plazmatických buněk v kostní dřeni ≥ 10 % nebo biotický průkaz plazmocytomu v trepanobiopsii kostní dřeni,</p> <p>3. Přítomnost známek nejméně 1 orgánové dysfunkce nebo konečného poškození tkání související s postižením mnohočetným myelomem (včetně kostních lézí):</p> <ul style="list-style-type: none"> • C (= calcium) – koncentrace sérového Ca zvýšena $> 0,25$ mmol/l nad horní limit normálního rozmezí nebo $> 2,75$ mmol/l • R (= renal) – koncentrace sérového kreatininu > 173 μmol/l • A (= anaemia) – koncentrace hemoglobinu o 20 g/l nižší než dolní limit normálního rozmezí nebo < 100 g/l • B (= bone) – lytické kostní leze nebo osteoporóza s přítomností kompresivních fraktur
<p>Komentář:</p> <p>Možné jsou i jiné známky poškození tkání jakými jsou např. hyperviskózní syndrom, amyloidóza nebo rekurentní bakteriální infekce (2 epizody/rok).</p>

Tab. 3. Původní klinická klasifikace mnohočetného myelomu Durieho a Salmona, 1975.

I. stadium	Jsou splněny všechny níže uvedené podmínky: - koncentrace hemoglobinu > 100 g/l, - koncentrace Ca v séru ≤ 3,0 mmol/l, - normální kostní struktura anebo solitární kostní ložisko plazmocyтому, - relativně nízká koncentrace M-Ig: a) M-IgG < 50 g/l, b) M-IgA < 30 g/l, c) exkrece lehkých řetězců v moči do 4 g/24 hodin.
II. stadium	Nejsou splněny podmínky pro stanovení I. ani III. stadia.
III. stadium	Je splněna alespoň jedna z následujících podmínek: - koncentrace hemoglobinu < 85 g/l, - koncentrace Ca v séru > 3,0 mmol/l, - více než 3 osteolytická ložiska, - vysoká koncentrace M-Ig: a) M-IgG > 70 g/l, b) M-IgA > 50 g/l, c) exkrece více než 12 g lehkých řetězců v moči za 24 hodiny.
Subklasifikace:	A – relativně normální funkce ledvin s kreatininem do 173 μmol/l B – renální insuficience s kreatininem přesahujícím 173 μmol/l

většiny ostatních maligních chorob nelze stanovit pouze z jednoho histologického vyšetření. Vzhledem ke kontinuálnímu přechodu mezi monoklonální gamapatií nejasného významu a mnohočetným myelomem bylo nutné vytvořit klinická kritéria, jejichž cílem je arbitrárně odlišit mnohočetný myelom od monoklonální gamapatie nejasného významu a dalších stavů. Ve světě dosud nejširšího přijetí dosáhla v minulosti kritéria Durieho a Salmona pocházející již z roku 1975 (18), kterými je možné se řídit i nadále při nedostupnosti podrobnějších vyšetření kostní dřene (tab. 1). V roce 2003 byla poprvé zveřejněna nová kritéria mnohočetného myelomu (19), které připravila IMWG (tab. 2). Jejich splnění vyžaduje, jak bylo již uvedeno výše, na rozdíl od dříve používaných kritérií průkaz klonality plazmocyტů při vyšetření kostní dřene pomocí průkazu kappa- resp. lambda restrikce. Dle nových kritérií se MM dělí do dvou základních klinických kategorií, asymptomatické a symptomatické formy onemocnění. Termín asymptomatického myelomu tak odpovídá dříve používaným termínům indolentního resp. doutnajícího mnohočetného myelomu, které odpovídaly klinickému stadiu IA dle předchozí klasifikace Durieho a Salmona (tab. 3). Léčba by podle nových IMWG kritérií měla být zahájena až v případě splnění kritérií symptomatické fáze onemocnění, tedy v případě přítomnosti CRAB, tj.

Tab. 4. Diagnostická kritéria monoklonální gamapatie neurčeného významu dle IMWG.

Koncentrace M-Ig v séru < 30 g/l
Počet klonálních plazmatických buněk v kostní dřeni ≥ 10 % a nízký stupeň infiltrace při histologickém vyšetření
Nejsou známky jiného B-lymfoproliferativního onemocnění
Bez známek dysfunkce či konečného poškození orgánů nebo tkání (včetně kostního postižení, amyloidózy či neuropatie)

známek dysfunkce jednoho nebo více orgánů souvisejících s mnohočetným myelomem. Ale i přes všechna diagnostická kritéria a pomocná vyšetření nelze někdy rozhodnout, zda se jedná o mnohočetný myelom, nebo o nemaligní monoklonální gamapatií nejasného významu (tab. 4). Pokud není diagnóza po prvním komplexním vyšetření jasná, je vhodnější ponechat diagnózu otevřenou a osoby s tímto nálezem pravidelně kontrolovat ve 2–3měsíčních intervalech (20).

Zavedení nového stážovacího systému mnohočetného myelomu

Podobně jako ostatní maligní onemocnění i MM se dělí do klinických stadií, od nichž se odvíjí doporučení dalšího postupu. Dosud nejčastěji užívaným takovým systémem byla klasifikace MM Durieho a Salmona, která byla zavedena již v roce 1975 (tab. 3).

Je stále použitelná a užitečná zejména při identifikaci nemocných v I. A stadiu onemocnění. Pro pacienty v klinickém stadiu IA totiž nepřináší okamžité zahájení klasické protinádorové léčby užitek, doporučují se pouze pravidelné kontroly a případně zahájení léčby bisfosfonáty, jejichž podávání významně snižuje počet pozdějších kostních komplikací. O zahájení léčby již ve stadiu IA lze uvažovat snad pouze u nemocných, kteří splňují několik rizikových kritérií časně progresu (tab. 5). V roce 2005 byl IMWG zveřejněn nový prognostický systém pro MM (tab. 6), který je mnohem jednodušší než původní Durieho a Salmonův vzhledem ke skutečnosti, že využívá pouze dvou laboratorních ukazatelů, sérových koncentrací albuminu a beta2-mikroglobulinu, stanovených v době diagnózy (21).

Změny kritérií pro hodnocení léčebné odpovědi u mnohočetného myelomu

V roce 2006 doporučila IMWG provedení určitých změn i v hodnocení dosažené léčebné odpovědi (10). V tabulce 7 je uveden současný přehled doporučených definic léčebných odpovědí a tabulka 8 pak podává přehled a definice léčebných intervalů doporučených pro hodnocení dosaženého léčebného efektu. Důležitou skutečností je fakt, že u nemocných s přítomností měřitelného

Tab. 5. Rizikové faktory časně progresu asymptomatického MM.

Koncentrace M-IgG > 35 g/l anebo koncentrace M-IgA > 20 g/l
Počet plazmatických buněk v kostní dřeni > 20 %
Koncentrace hemoglobinu < 110 g/l
Průkaz cirkulujících plazmatických buněk
Případný pozitivní nález na MR páteře při negativním rtg skeletu

Tab. 6. Mezinárodní prognostický index pro mnohočetný myelom dle IMWG, 2003.

Klinické stadium (ISS)	Beta2-mikroglobulin (mg/l)	Albumin (g/l)
I	< 3,5	≥ 35
II	< 3,5 nebo 3,5–5,5	< 35
III	> 5,5	nezávisí

Tab. 7. Současné definice dosažených léčebných odpovědí u MM dle IMWG, 2006.

sCR « <i>stringent CR</i> »	CR + normální výsledek vyšetření FLC v séru a nepřítomnost klonu plazmatických buněk v kostní dřeni dle imunohistochemie <i>nebo</i> imunofenotypizace
CR « <i>Complete Remission</i> »	Negativní výsledek imunofixace séra i moči a normální počet plazmatických buněk v kostní dřeni ($\leq 5\%$) a ústup tkáňové infiltrace plazmatickými buňkami
VGPR « <i>Very Good PR</i> »	$\geq 90\%$ pokles původní koncentrace M-Ig v séru a M-Ig v moči < 100 mg za 24 hodin <i>nebo</i> jen pozitivní výsledek imunofixace séra či moči při již negativní elektroforéze
PR « <i>Partial Remission</i> »	$\geq 50\%$ pokles původní koncentrace M-Ig v séru a $\geq 90\%$ pokles původní koncentrace M-Ig v moči <i>nebo</i> M-Ig v moči < 200 mg za 24 hodin
SD « <i>Stable disease</i> »	Nedosažení kritérií CR, VGPR, PR <i>nebo</i> PD
PD « <i>Progressive disease</i> »	$\geq 25\%$ nárůst původní koncentrace M-Ig, vznik nových kostních ložisek, hyperkalcémie <i>nebo</i> jiné známky zhoršování stavu

Tab. 8. Současné definice léčebných intervalů doporučených pro hodnocení dosažené léčebné odpovědi dle IMWG, 2006

PFS « <i>Progression Free Survival</i> »	Interval od zahájení léčby do progresu <i>nebo</i> úmrtí (nejen na MM)
EFS « <i>Event Free Survival</i> »	Závisí na definici „event“ = pro hodnocení méně vhodná, jde o dobu PFS v některých studiích, PFS preferována
TTP « <i>Time To Progression</i> »	Interval od zahájení léčby do progresu <i>nebo</i> úmrtí na MM (ne z jiných příčin)
DFS « <i>Disease Free Survival</i> »	Interval použitelný jen u nemocných, kteří dosáhli CR = od jejího dosažení do relapsu onemocnění
DOR « <i>Duration Of Response</i> »	Interval použitelný jen u nemocných, kteří dosáhli min. PR = od jejího dosažení do progresu <i>nebo</i> úmrtí na MM (ne z jiných příčin)

množství monoklonálního imunoglobulinu (M-Ig) v séru *nebo* v moči v době stanovení diagnózy se definice kompletní (CR) a parciální remise (PR) i progresu onemocnění (PD) neliší od předchozích EBMT (Bladé) kritérií, což umožňuje zachování potřebné kontinuity hodnocení. Novými kategoriemi jsou tak pouze tzv. „stringent“ CR (sCR), k jejímuž stanovení je nutné provést u nemocného v CR vyšetření FLC v séru, a „velmi dobré“ parciální remise (VGPR). Zavedení sCR si vyžádalo zejména neustálé zlepšování léčebných výsledků u MM díky využívání nových léků. Vyšetření FLC má kromě určení sCR význam i u nemocných s neměřitelným M-Ig, u nichž bylo nutné zavedení metodiky umožňující vzájemné srovnání dosahovaných výsledků léčby (např. nemocní s nesecernující formou MM *nebo* AL amyloidózou). VGPR byla zavedena z důvodu poznání, že nemocní s touto léčebnou odpovědí mají prakticky stejný osud jako nemocní, u nichž bylo léčbou dosaženo kompletní remise onemocnění (2, 22).

Závěrečné shrnutí

Naše sdělení rekapituluje změny diagnostických kritérií MG, klinické klasifikace MM a kritérií pro hodnocení dosažené léčebné odpovědi u MM, ke kterým došlo v posledních 5 letech. Hlavním důvodem pro jejich zavedení byla především snaha o zjednodušení kritérií stávajících a současně i o jejich zdokonalení prostřednictvím nových vyšetřovacích postupů. Podmínkou pro jejich zavedení byl na druhou stranu požadavek, aby byly definovány na základě běžně dostupných vyšetření. Používání nově navržených kritérií by tak mělo v budoucnu přinést možnost snadnějšího vzájemného srovnání výsled-

ků léčby dosažených v rámci klinických studií. Do budoucna lze očekávat snahy o jejich další zdokonalení a to zejména zahrnutím výsledků cytogenetických analýz (23).

Literatura

- Adam Z, Gregora E, Hájek R, et al. Diagnostika a léčba mnohočetného myelomu: Doporučení České myelomové skupiny a Myelomové sekce České hematologické společnosti pro diagnostiku a léčbu mnohočetného myelomu. *Trans. Hemat. dnes* 2005; 11 (Suppl. 1): 3–51.
- Attal M, Harousseau J-L, Facon T, et al. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003; 26: 2495–2502.
- Barlogie B, Kyle RA, Anderson KC, et al. Standard chemotherapy compared with high dose chemoradiotherapy for multiple myeloma: final results of phase III US Intergroup trial S9321. *J Clin Oncol* 2006; 24: 929–936.
- Durie BGM. New approaches to treatment for multiple myeloma: durable remission and quality of life as primary goals. *Clin Lymphoma Myeloma* 2005; 6: 181–190.
- Cavo M, Zamagni E, Cangini D, et al. Superiority of thalidomide and dexamethasone over vincristine-doxorubicin-dexamethasone (VAD) as primary therapy in preparation for autologous transplantation for multiple myeloma. *Blood* 2005; 106: 35–39.
- Oakervee HE, Popat R, Curry N, et al. PAD combination therapy (PS-341/bortezomib, doxorubicin and dexamethasone) for previously untreated patients with multiple myeloma. *Br J Haematol* 2005; 129: 755–762.
- Bradwell AR, Carr-Smith HD, Mead GP, et al. Highly sensitive, automated immunoassay for immunoglobulin free light chains in serum and urine. *Clin Chem* 2001; 47: 673–680.
- Mead GP, Carr-Smith HD, Drayson MT, et al. Serum free light chains for monitoring multiple myeloma. *Br J Haematol* 2004; 126: 348–354.
- Rajkumar SV, Kyle RA, Therneau TM, et al. Serum free light cha-

- ins ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* 2005; 106: 812–817.
10. Durie BGM, Harousseau J-L, Miguel JS, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006; 20: 1467–1473.
 11. D'Sa S, Abildgaard N, Tighe J, et al. Guidelines for the use of imaging in the management of myeloma. *Br J Haematol* 2007; 137: 49–63.
 12. Durie BGM. The role of anatomic and functional staging in myeloma: Description of Durie/Salmon plus staging system. *Eur J Cancer* 2006; 42: 1539–1543.
 13. Baur A, Stabler A, Nagel D, et al. Magnetic resonance imaging as a supplement for the clinical staging system of Durie and Salmon? *Cancer* 2002; 95: 1334–1345.
 14. Mysliveček M, Bačovský J, Kamínek M, et al. Scintigrafie pomocí ^{99m}Tc -MIBI v diagnostice mnohočetného myelomu: senzitivní ukazatel biologické aktivity choroby. *Klin Onkol* 2004; 17: 13–17.
 15. Durie BGM, Waxman AD, D'Angelos A, William CM. Whole body F-FDG PET identifies high-risk myeloma. *J Nucl Med* 2002; 43: 1457–1463.
 16. Avet-Loiseau H. Genetics of multiple myeloma. *Hematology* 2005; 1: 206–210.
 17. Desikan R, Barlogie B, Sawyer J, et al. Results of high-dose therapy for 1000 patients with multiple myeloma: durable complete remissions and superior survival in the absence of chromosome 13 abnormalities. *Blood* 2000; 95: 4008–4010.
 18. Durie BGM, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma: correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment and survival. *Cancer* 1975; 36: 842–854.
 19. The International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol* 2003; 121: 749–757.
 20. Kyle RA, Rajkumar SV. Monoclonal gammopathy of undetermined significance. A review. *Br J Haematol* 2006; 134: 573–589.
 21. Greipp PR, San Miguel J, Durie BGM, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3412–3420.
 22. Durie BGM, Kyle RA, Belch A, et al. Myeloma management guidelines: a consensus report from the Scientific Advisors of the International Myeloma Foundation. *Hematol J* 2003; 4: 379–398.
 23. Stewart AK, Bergsagel PL, Greipp PR, et al. A practical guide to defining high-risk myeloma for clinical trials, patient counseling and choice of therapy. *Leukemia* 2007; 21: 529–534.

MUDr. Vladimír Maisnar, Ph.D.

II. interní klinika – Oddělení klinické hematologie,

LF UK a FN Hradec Králové

Sokolská 581

500 05 Hradec Králové

e-mail: maisnar@fnhk.cz

Došlo do redakce: 14. 5. 2008

Přijato: 14. 7. 2008