

MONOKLONÁLNE GAMAPATIE NEJASNÉHO VÝZNAMU

MONOCLONAL GAMMOPATHIES OF UNDETERMINED SIGNIFICANCE

KRIŽALKOVIČOVÁ V., MAISNAR V., POUR L., RADOCHA J., HÁJEK R.

II. INTERNÍ HEMATOONKOLOGICKÁ KLINIKA FN BRNO

II. INTERNÍ KLINIKA- ODDĚLENÍ KLINICKÉ HEMATOLOGIE FN HK

Souhrn

Monoklonálne gamapatie nejasného významu (MGUS) sú najčastejšie sa vyskytujúcim typom monoklonálnych gamapatií. Dôležitú rolu v patogenéze okrem iných zohrávajú genetické zmeny, rôzne typy cytokínov a angiogenéza v kostnej dreni. Prediktormi rizika malignej transformácie MGUS môžu byť veľkosť M- proteínu, typ M- proteínu, pomer hladín ľahkých reťazcov kappa a lambda v sére, infiltrácia kostnej drene plazmatickými bunkami, množstvo cirkulujúcich plazmatických buniek v periférnej krvi. V roku 2006 bol navrhnutý rizikovo- stratifikačný model predikcie vývoja MGUS do mnohopočetného myelómu alebo iných príbuzných chorôb. Model využíva 3 parametre (typ M- proteínu, jeho vstupnú hodnotu, pomer hladín ľahkých reťazcov kappa a lambda v sére). Rozdeľuje pacientov do štyroch skupín s rôznym rizikom progresie, a to s 5% rizikom progresie po 20 rokoch v skupine s nízkym rizikom až po 58% v skupine s vysokým rizikom. Interval od stanovenia diagnózy MGUS do stanovenia diagnózy mnohopočetného myelómu alebo inej formy malignej gamapatie sa pohybuje v rozmedzí od 1 roka do 30 rokov. Nie je vylúčený maligný zvrät ani po viac ako 30 rokoch od stanovenia diagnózy MGUS.

Klíčová slova: mnohopočetný myelóm, monoklonálne gamapatie, plazmatické bunky.

Summary

Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) is the most common type of monoclonal gammopathies. Genetic changes, various cytokines and bone marrow angiogenesis play an important role in the pathogenesis. As far as the malignant transformation of MGUS is concerned, size and type of the serum M-protein, serum kappa and lambda free light chain ratio and number of plasma cells in peripheral blood seem to play a predictive role. A new possible risk-stratification model predicting progression of MGUS to multiple myeloma or other related disorders was presented in 2006. The model takes three parameters in consideration, type and initial size of the serum M-protein and serum kappa and lambda ratio. Patients are divided into four risk groups with different risk of progression, from 5% at 20 years in low risk group to 58% in high risk group. The interval from MGUS diagnosis to the evolution of multiple myeloma or other related malignancies ranges from 1 to 30 years. Nevertheless, the risk of progression persists even after more than 30 years after MGUS diagnosis.

Keywords: multiple myeloma, monoclonal gammopathies, plasma cells.

Úvod

Termín monoklonálnej gamatie nejasného významu (MGUS) je definovaný na základe prítomnosti monoklonálneho proteínu (M- proteínu), ktorý je možné detekovať v sére alebo v moči pacienta a nie sú splnené diagnostické kritéria mnohopočetného myelómu (MM), Morbus Waldenström (WM), AL- amyloidózy (AL) či iného zhubného lymfoproliferatívneho ochorenia (1). V podstate ide o klinicky nemý, bezpríznakový stav, vyznačujúci sa pozvoľnou, klonálnou a nezhubnou proliferáciou plazmatických buniek, produkujúcich homogenný M- proteín, ktorý je ale potencióálne maligný (2). Názov MGUS bol zavedený v roku 1976 Kylom. Predtým bol tento potencióálne maligný stav označovaný termínmi ako esenciálna hyperglobulinémia či benígna monoklonálna gamapatia (3).

Epidemiológia MGUS

Incidenca MGUS sa zvyšuje s vekom. Kým u pacientov mladších ako 50 rokov incidencia MGUS je menšia ako 0,2%, u pacientov nad 80 rokov sa MGUS vyskytu-

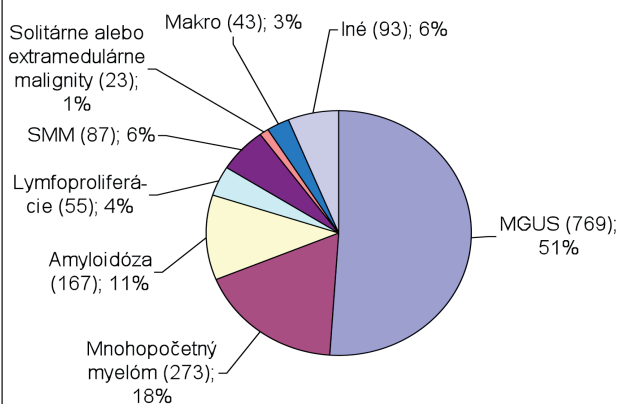
je v 4-5%. Podozrenie na diagnózu MGUS je vyslovené najčastejšie na základe výsledkov štandardnej elektroforézy na acetátcelulóze alebo agaróze (4). Výskyt MGUS je vyšší u černochoch než u belochov, čo potvrdzuje štúdia, kde výskyt M- proteínu bol u 8,6% z 916 černochoch v porovnaní s 3,6% u belochov (5). Vo veľkej štúdii prevedenej v USA vo Veteran Affairs Hospitals bol výskyt MGUS trojnásobne vyšší u Afro-Američanov než u belochov (6). V štúdii prevedenej na Mayo Clinic v r. 2005 boli výsledky následovné: MGUS bola najčastejšie sa vyskytujúcim typom monoklonálnej gamapatie, kde viac ako 50% pacientov s diagnostikovanou monoklonálnou gamapatiou malo MGUS (graf č. 1). Najčastejším subtypom M-proteínu bol podtyp IgG (graf č. 2).

Patogenéza MGUS

Mechanizmy zodpovedné za malignu transformáciu MGUS zostávajú aj naďalej neobjasnené. Genetické zmeny, angiogenéza v kostnej dreni, rôzne druhy cytokínov a infekčné agens môžu okrem iných zohrávať dôleži-

Monoklonálne gamapatie Mayo Clinic 2005

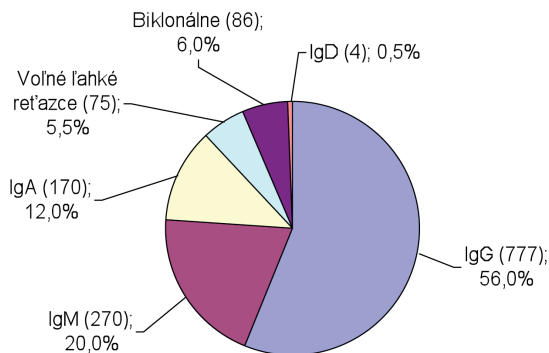
n = 1,510



Graf č. 1.: Monoklonálne gamapatie diagnostikované na Mayo Clinic v roku 2005. Macro, macroglobulinaemia; MGUS, monoclonal gammopathy of undetermined significance; SMM, smouldering myeloma. Podľa: Kyle et al., *Brit J Haematol* 2006.

Typy sérových monoklonálnych proteínov Mayo Clinic 2005

n = 1,383



Graf č. 2. Jednotlivé typy paraproteínov detekovaných na Mayo Clinic v roku 2005.

Podľa: Kyle et al., *Brit J Haematol* 2006.

tú úlohu v progresii MGUS do obrazu MM alebo iných s plazmatickými bunkami spojených malignít (7). Cyto-genetické zmeny sú zaznamenávané u pacientov s MM i u pacientov s MGUS. Až 60% pacientov s MM malo IgH (14q; 32) translokáciu zaznamenanú metódou FISH (8). Táto translokácia bola tiež nájdená až u 46% pacientov s MGUS (9). Translokácia môže pozostávať z t (11;14) (q13; q32), t (4; 14) (p16.3; q32) a t (14;16) (q 32; q 23). Tieto translokácie vedú k dysregulácii onkogénov (cyklínu D1, C- MAF, FGF- R3/ MMSET, cyklínu D3). V minulosti sa predpokladalo, že dysregulované onkogény sa uplatňujú pri progresii z MGUS do MM. Podľa nových hypotéz ide skôr o iniciálnu úlohu pri vzniku plazmatického klonu (10). Predpokladá sa, že až u 50% pacientov môže MGUS vzniknúť z primárnej translokácie lokusu pre ťažký IgH reťazec (**IgH- translocated MGUS**). U väčšiny druhej polovice pacientov s MGUS sa predpokladá iniciálna genomická instabilita, ktorá môže mať za následok hyperdiploidiu určitého nadbytočného počtu chromozómov (**IgH- non translocated MGUS**) (11). **Delécia chromozómu 13**, ktorá má nepriaznivý prognostický význam u pacientov s MM, bola nájdená aj u pacientov s MGUS. Preto sa predpokladá, že zmeny prebiehajúce na chromozóme 13, tak ako aj IgH translokácia sú zmeny v patogenéze MGUS a MM skôr iniciálne (12). Jednou z ďalších skúmaných oblastí je **angiogenéza** v kostnej dreni, ktorá má prognostickú hodnotu (13,14). Mnohopočetný myelóm bol prvým maligným ochorením, u ktorého bola stanovením koncentrácií angiogénnych faktorov a meraním mikrovaskulárnej denzity zaznamenaná zvýšená angiogenéza v kostnej dreni (15).

Diagnostika a klasifikácia MGUS

K detekcii prítomnosti M – proteínu v sére alebo v moči pacienta je potrebná rýchla, senzitívna a spoľahlivá skríningová metóda. V súčasnosti je v praxi najviac používaná metóda elektroforézy na agarózovom géle, detekujúca nie len prítomnosť M- proteínu, ale aj jeho veľkosť

a to s pomocou nefelometrie alebo denzitometrie(1,2). K potvrdeniu skutočnej prítomnosti M- proteínu a k jeho imunochemickej špecifikácii sa používa imunofixačná metóda, ktorá je využiteľná obzvlášť v prípade s nízkou hladinou M- proteínu (16). Jednou z ďalších metód napomáhajúcich k detekcii ľahkých reťazcov Ig je meranie kappa a lambda ľahkých reťazcov a určovanie ich pomeru (FLC-assay) (17). Podľa konvenčných kritérií bol za MGUS považovaný stav, vyznačujúci sa nízkou hodnotou Mlg v sére (IgG< 30 g/l, IgA< 20 g/l) s neprítomnosťou alebo prípadne len s nízkou hodnotou Mlg v moči (< 1 g/24 hod), s nálezom < 10% plazmatických buniek v kostnej dreni a s neprítomnosťou osteolytických zmien, anémie, hyperkalcémie a poškodenia renálnych funkcií (1,2). V súčasnosti sa považuje za východisko diagnózy MGUS sústava kritérií doporučených v roku 2003 Internacional Myeloma Working Group (IMWG) (18). Ide v podstate o spresnenie predchádzajúcich kritérií s tým, že v prípade MGUS musia byť splnené všetky nové usporiadané a upresnené kritéria (tabuľka č. 1). Diagnóza MGUS sa stanovuje per exclusionem, to znamená, na podklade splnenia všetkých vytýčených laboratórnych kritérií a po vylúčení inej monoklonálnej gamapatie, prípadne iného zhubného B-lymfoproliferatívneho ochorenia (tabuľka č. 2). Skupina MGUS je nepochybne veľmi heterogénnou skupinou, v ktorej môžeme vyčleniť radu „variantných foriem“: biklonálny typ MGUS sa vyznačuje tým, že dva rozdielne izotypy M-Ig sú tvorené bunkami dvoch odlišných klonov, no bola zaznamenaná aj tvorba v jednej plazmocelulárnej linii; triklonálny typ MGUS sa vyskytuje veľmi zriedkavo, väčšinou ide o malignu formu monoklonálnych gamapatií; benígna monoklonálna Bence-Jones (B-J) – úria je v podstate B-J - úria nejasného významu, t.j. B-J - typ MGUS s tým, že pomerne často dochádza k vývinu malignej formy monoklonálnej gamapatie, takže vyžaduje trvalú a obozretnú monitoráciu stavu; IgD typ MGUS je pozorovaný len výnimočne (19).

přehled

Parameter	Kritéria	
	Konvenčné	Podľa IMWG 2003
S/Mlg<30g/l	(IgG<30g/l, IgA<20g/l, BJ-uria<1g/24hod)	(IgG<30g/l, IgA<20g/l, BJ-uria<1g/24hod)
Plazmocyty v kostnej dreni	< 10%	< 10%
Nepřítomnosť	osteolytických lézií, anémie, hyperkalcémie, chronickej renálnej insuficiencie, lymfoproliferatívneho stavu (mnohočetného myelómu, primárnej makroglobulinémie, AL-amyloidózy)	iného B-lymfoproliferatívneho stavu
		špecifickej orgánovej dysfunkcie
		C: S-Ca < 2,8 mmol/l
		R: S/kreatinín < 177 μmol/l
		A: Hb > 100 g/l
		B: nesmú byť prítomné osteolytické lézie / osteoporóza a kompresívne fraktúry

Tabuľka č. 1.: Diagnostické kritéria MGUS
Podľa: Kyle et al., Brit J Haematol 2003.

- „benígne MG“: IgA, IgG, IgM, IgD a vzácné izolované VLR
- MG asociované s neoplazmatickými stavmi z buniek neproduktujúcich M-Ig
- Biklonálne, triklonálne gamapatie
- Idiopatická BJ- proteinúria

Tabuľka č. 2.: Klasifikácia MGUS.
Podľa: Kyle et al., Myeloma 2002.

Prognostický panel MGUS

V čase diagnózy MGUS nevieme s určitou presnosťou povedať, či hodnota M- proteínu bude stabilná a ako dlho bude stabilná, alebo za aké dlhé obdobie sa s určitou pravdepodobnosťou rozvinie malígna forma monoklonálnej gamapatie (19).

Dôsledok dlhodobého sledovania pacientov s MGUS

Záchyt M- proteínu u pacientov je často náhodným, no klinicky veľmi významným stavom, nevyžadujúci špecifickú liečbu, je však indikáciou k trvalému monitorovaniu. Títo pacienti s oveľa väčšou pravdepodobnosťou ako iní pacienti bez detekovateľného M- proteínu môžu progredovať do MM alebo iných foriem malígnych monoklonálnych gamapatií či iných nádorov. Riziko malígnej transformácie sa zvyšuje s dĺžkou sledovania (20). Okrem veľkosti M- proteínu je dôležitá aj dĺžka sledovania týchto pacientov (24). Na Mayo Clinic od r. 1956 do r. 1970 bolo sledovaných 241 pacientov s MGUS. Len u 14 (6%) žijúcich pacientov nenastalo zvýšenie hladiny M- proteínu v čase sledovania. U 25 (10%) pacientov nastalo zvýšenie hodnoty M- proteínu na ≥ 30 g/l, ale títo pacienti nevyžadovali chemoterapiu potrebnú pre MM, WM, alebo AL. 138 (57%) pacientov zomrelo bez príznakov MM, WM, AL alebo iných malígnych gamapatií. Hlavnou príčinou úmrtia boli ochorenia kardiovaskulár-

neho systému, cerebrovaskulárneho systému alebo iných nie s plazmatickými bunkami spojených malignít. MM, WM, AL alebo lymfoproliferatívne ochorenie sa rozvinulo u 64 (27%) pacientov. Aktuálny pomer progresie bol 17% za 10 rokov, 34% za 20 rokov, 39% za 25 rokov, z čoho vyplýva riziko progresie MGUS do MM alebo iných malígnych gamapatií 1,5% za rok. Netreba však zabúdať, že pomer smrti zapríčinených inými chorobami (cerebrovaskulárnymi, kardiovaskulárnymi, či nehematologickými malignitami) bol 31%. Interval od určenia diagnózy MGUS do určenia diagnózy malígneho ochorenia varíroval od 1 do 32 rokov, z čoho vyplýva význam pravidelného sledovania aj po 30 rokoch od diagnostikovania MGUS (21). Preto je snahou vytýčiť dokázané prognostické faktory, ktoré by odčlenili pacientov s nízkym rizikom progresie od pacientov s vysokým rizikom progresie.

1. Veľkosť M- proteínu v sére

V štúdií s 1384 pacientmi s MGUS z juhovýchodnej Minnesoty hodnota M- proteínu v čase diagnózy bola najdôležitejším ukazovateľom progresie. Riziko pravdepodobnej progresie do MM alebo iných chorôb bolo 20 rokov po stanovení diagnózy MGUS následovne: 14% - pre pacientov s iniciálnou hodnotou M- proteínu 5 g/l, 26% - pre pacientov s iniciálnou hodnotou M- proteínu 15 g/l, 34% - pre pacientov s iniciálnou hodnotou M- proteínu 20 g/l, 41% - pre pacientov s iniciálnou hodnotou M- proteínu 25 g/l. Z uvedeného vyplýva, že riziko progresie pri hladine M- proteínu 15 g/l a viac je 2- násobne vyššie ako pri hodnote 5 g/l a menej. Vek, pohlavie, prítomnosť hepatosplenomegálie, hodnota hemoglobínu, sérový kreatinín, sérový albumín, prítomnosť, typ a množstvo ľahkých reťazcov v moči, množstvo plazmocytov v kostnej dreni, redukcia polyklonálnych imunoglobulínov neboli rizikovými faktormi progresie (19).

2. Typ M- proteínu

Pacienti s IgA paraproteínom majú vyššie riziko malígnej transformácie v porovnaní s pacientmi, ktorí tento paraproteín nemajú. V už spomínaných štúdiách na Mayo Clinic s 1384 pacientmi s MGUS sa ukázalo, že pacienti s IgM alebo IgA paraproteínom majú vyššie riziko progresie než pacienti s IgG paraproteínom (20).

3. Pomer ľahkých reťazcov kappa a lambda v sére (FLC – ratio)

Prítomnosť monoklonálnych ľahkých reťazcov v sére pacienta s MGUS bolo asociované s vyšším rizikom malígnej transformácie. Monoklonálne zvýšenie je spoľahlivo odlišiteľné od polyklonálneho zvýšenia použitím FLC ratio. Za normálnu hodnotu pomeru kappa/ lambda v sére sa považuje pomer 0,26- 1,65. Ak je pomer < 0,26 – ide o prítomnosť monoklonálneho lambda ľahkého reťazca, ak je pomer > 1,65 – ide o prítomnosť monoklonálneho kappa ľahkého reťazca. Riziko progresie u pacientov s abnormálnym FLC pomerom bolo signifikantne vyššie než u pacientov s normálnym FLC pomerom a nezávislé od veľkosti a typu sérového M- proteínu (22). Práve na základe týchto 3 nezávislých prognostických faktorov bol Kydom v roku 2006 navrhnutý rizikovo – stratifikačný model predikcie progresie MGUS do MM alebo iných chorôb (tabuľka č. 3).

přehled

Riziková skupina	Faktory	Počet pacientov	Absolútne riziko progresie po 20 rokoch %	Absolútne riziko progresie po 20 rokoch zahrňajúc aj iné možné príčiny smrti %
Nízke riziko	Sérový M-protein < 15g/l, Ig G typ, normálny FLC pomer	449	5	2
Nižšie stredné riziko	Abnormálna hodnota jedného rizikového faktora	420	21	10
Vyššie stredné riziko	Abnormálna hodnota dvoch rizikových faktorov	226	37	18
Vysoké riziko	sérový M - protein > 15g/l, non Ig G typ, abnormálny FLC pomer	53	58	27

Tabuľka č. 3.

Podľa: Kyle et al., Brit J Haematol 2006.

4. Infiltrácia kostnej drene plazmatickými bunkami

Percento plazmatických buniek v kostnej dreni je nápo-mocným faktorom pri určovaní rizika progresie (19). Pri zastúpení plazmocytov v kostnej dreni < 10% bolo riziko progresie 6 – 8%. Infiltrácii kostnej drene plazmatickými bunkami > 5% bola nezávislým rizikovým faktorom pre progresiu (23).

5. Prítomnosť plazmatických buniek v periférnej krvi

Cirkulujúce množstvo plazmatických buniek v periférnej krvi bolo tiež jedným z indikátorov aktívnej choroby. U 63 pacientov z 325 (19%) s MGUS, ktorí mali cirkulujúce plazmatické bunky v periférnej krvi sa zistilo 2- násobne vyššie riziko progresie než u pacientov bez cirkulujúcich plazmatických buniek (24).

6. Angiogenéza v kostnej dreni

Angiogenéza v kostnej dreni je zvýšená u pacientov s MM a má prognostickú hodnotu. Na základe štúdie prevedenej na 400 pacientoch sa zistilo, že pomer mikrovaskulárnej denzity v porovnaní so zdravými jedincami bol vyšší u pacientov s MGUS, SMM (smouldering multiple myeloma), NMM (novodiagnostikovaný MM), RMM (relabujúci MM) v porovnaní so zdravými jedincami a pacientmi s AL. Angiogenéza bola signifikantne zvýšená u pacientov s NMM. Medián (pomer) mikrovaskulárnej denzity bol 1,3 u zdravých jedincov, 1,7 u AL, 3 u MGUS, 4 u SMM, 11 u NMM a 20 u RMM, z čoho vyplýva, že mikrovaskulárna denzita bola signifikantne vyššia u pacientov so SMM, NMM, RMM v porovnaní so zdravými jedincami, MGUS a AL. Mikrovaskulárna denzita bola signifikantne vyššia u pacientov s MGUS než u zdravých jedincov. Rozdiel nebol medzi pacientami s AL a zdravými jedincami (13,14,15). Mikrovaskulárna denzita korelovala so zastúpením plazmatických buniek v kostnej dreni a s labeling indexom plazmatických buniek. Žiadna súvislosť sa ne-

našla s vekom, sérovou hladinou M- proteínu, β-2 mikroglobulínom alebo sérovou hladinou kreatinínu. Angiogenéza kostnej drene sa progresívne zvyšovala od benígnej MGUS až do rozvinutého MM a predikovala zvýšené riziko malígneho zvratu (25). Labeling index plazmatických buniek je meradlom syntézy DNA a pomáha v diferenciálnej diagnostike MM, no netreba zabúdať, že jeden z troch pacientov so symptomatickým MM má normálnu hodnotu labeling indexu plazmatických buniek (26).

„Evolving” a „non- evolving” typ MGUS

Na podklade retrospektívnej analýzy rozsiahleho súboru pacientov s MGUS sa zistilo, že v rámci tejto diagnózy existujú dve skupiny pacientov, ktorí majú podobný klinicko- laboratórny obraz, no rozličnú patogenézu a hlavne odlišný sklon k malígnej transformácii. „Evolving” typ MGUS je charakterizovaný progresívnym zvyšovaním hladiny M- proteínu v sére a signifikantne vyšším zastúpením IgA typu M- proteínu. Považovaný je za včasnú formu myelómu a eventuálne krátkym časom do progresie malígneho ochorenia. „Non- evolving” typ sa vyznačuje stabilnou hodnotou M- proteínu, takzvaná benígna forma MGUS (27,28).

Záver

Určenie diagnózy MGUS vyžaduje nie len odlišenie od iniciálnych foriem malígnych monoklonálnych gamapatií, ale i od monoklonálnych gamapatií asociovaných s B-lymfocytárnymi proliferáciami alebo inými nemalígnymi ochoreniami a to z oblasti neurológie, endokrinológie, dermatológie. S výskytom M- proteínu, niekedy len prechodným, je potrebné počítať u imunodeficientných stavov, napríklad po transplantácii obličiek, po transplantácii pečene (19). Otvorenými otázkami aj naďalej zostáva vytýčenie možností, ktoré by s vysokou istotou vymedzili vysoko rizikóvú skupinu pacientov ihneď po stanovení diagnózy alebo v priebehu jedného až troch rokov. Rozhodne je nevyhnutné stanovenie prognostického panelu v modele s nižším počtom rokov sledovania než 20. Ďalšou výzvou je odhalenie nových potencionálnych markrov stanovenia rizika a upresnenie významu cytogenetického vyšetrenia kostnej drene v rámci stanovenia rizika predikcie malígnej transformácie u pacientov s MGUS. K zodpovedaniu týchto ale aj mnohých iných otázok je nutnosť pracovania s analýzami veľkých súborov, ktoré je možné vytvoriť len pri dostatočnom počte pacientov. Jednotliví pacienti by mali podliehať pravidelnej dispenzarizačnej starostlivosti, ktorej by mal do budúcnosti napomôcť nový medzinárodný register monoklonálnych gamapatií- RMG, predstavený českou myelómovou skupinou v roku 2007 (www.myeloma.cz-RMG register), ktorý má slúžiť registrácii novo diagnostikovaným pacientom s MGUS, mnohopočetným myelómom a Waldenströmovou makroglobulinémiou v rámci krajín Višegrádskej štvorky. Z uvedeného vyplýva, že problematika MGUS je aktuálna a živá, kde nové znalosti a ďalšie očakávané pokroky pri vytvorení prognostického panelu by mali postihnutým jedincem priniesť prospech z hľadiska oddialenia, poprípade až zábrany malígnej transformácie a tým prispieť k zlepšeniu ich životnej prognózy.

Grant: Vytvorené a spracované s podporou LC06027 MŠMT a VZ MSM 0021622434.

Literatúra

- Kyle RA, Rajkumar V. Monoclonal gammopathies of undetermined significance. *Myeloma*. London: Martin Dunitz Ltd 2002: 415-432.
- Kyle RA, Blade J, Rajkumar S.V, et al. Monoclonal gammopathies of undetermined significance. *Myeloma Biology and Management*. Philadelphia: Saunders 2004: 315-352.
- Kyle RA. Monoclonal gammopathies of undetermined significance. A review. *Immunol Rev* 2003; 194: 112-139.
- Adam Z, Tomiška J, Vorlíček J, et al. Monoklonální gamapatie nejasného významu. *Hematologie II*. Praha: Grada 2001: 441-460.
- Cohen HJ, Crawford J, Rao MK, et al. Racial differences in the prevalence of monoclonal gammopathy in a community-based sample of the elderly. *Amer J Med* 1998; 104: 439-444.
- Landgren O, Gridley G, Turesson I, et al. Risk of monoclonal gammopathy of undetermined significance and subsequent multiple myeloma among African American and white veterans in the United States. *Blood* 2006; 107: 904-906.
- Avet-Loiseau H, Facon T, Brigaudeau C, et al. High incidence of translocations t(11;14) (q13; q32) and t(4;14) (p16;q32) in patients with plasma cell malignancies. *Cancer Research* 1998; 58: 5640-5645.
- Avet-Loiseau H, Facon T, Daviet A, et al. 14q32 translocations and monosomy 13 observed in monoclonal gammopathy of undetermined significance delineate a multistep process for the oncogenesis of multiple myeloma. *Cancer Research* 1999; 59: 4546-4550.
- Fonseca R, Bailey RJ, Ahmann GJ, et al. Genomic abnormalities in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* 2002; 100: 1417-1424.
- 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: 1879-1882.
- Avet-Loiseau H, Morineau N, Facon T, et al. Monosomy 13 is associated with the transition of monoclonal gammopathy of undetermined significance to multiple myeloma. *Blood* 1999; 94: 2583-2589.
- Konigsberg R, Zojer N, Ackermann J, et al. Predictive role of interphase cytogenetics for survival of patients with multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2000; 18: 804-812.
- Vacca A, Ribatti D, Roncali L, et al. Bone marrow angiogenesis and progression in multiple myeloma. *Brit J Haemat* 1994; 87: 503-508.
- Rajkumar SV, Leong T, Roche PC, et al. Prognostic value of bone marrow angiogenesis in multiple myeloma. *Clin Can Res* 2000; 6: 3111-3116.
- Pour L, Hájek R, Buchler T, et al. Angiogenéze a angiogenní protinádorová terapie. *Vnitř lék* 2004; Dec; 50: 930-938.
- Keren DF, Alexanian R, Goeken JA, et al. Guidelines for clinical and laboratory evaluation with monoclonal gammopathies. *Arch Path Lab Med* 1999; 123: 106-107.
- Katzmann JA, Clark RJ, Abraham RS, et al. Serum reference intervals and diagnostic ranges for free kappa and free lambda immunoglobulin light chains: relative sensitivity for detection of monoclonal light chains. *Clin Chem* 2002; 48: 1437-1444.
- Kyle RA, International myeloma working group. Criteria for classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Brit J Haematol* 2003; 121: 749-757.
- Kyle RA, Rajkumar V. Monoclonal gammopathy of undetermined significance. A review. *Brit J Haemat* 2006; 134: 573-589.
- Kyle RA, Thernau TM, Rajkumar SV, et al. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Eng J Med* 2002; 346: 564-569.
- Kyle RA, Thernau TM, Rajkumar SV, et al. A long-term follow-up of 241 patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance: the original Mayo Clinic series 25 years later. *Mayo Clin Proc* 2004; 79: 859-866.
- Rajkumar SV, Kyle RA, Thernau TM, et al. Serum free light chains ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* 2005; 106: 812-817.
- Cesana C, Klersy C, Barbarano L, et al. Prognostic factors for malignant smoldering multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1625-1634.
- Kumar S, Rajkumar SV, Kyle RA, et al. Prognostic value of circulating plasma cells in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5668-5674.
- Rajkumar SV, Mesa RA, Fonseca R, et al. Bone marrow angiogenesis in 400 patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance, multiple myeloma, and primary amyloidosis. *Clin Can Res* 2002; 8: 2210-2216.
- Greipp PR, Witzig TE, Gancheroff NJ, et al. Immunofluorescence labeling indices in myeloma and related monoclonal gammopathies. *Mayo Clin Proc* 1987; 62: 969-977.
- Rosiñol L, Bladé J, Esteve J, et al. Smoldering multiple myeloma: natural history and recognition of an evolving type. *Brit J Haematol* 2003; 123: 631-636.
- Cesana C, Klersy C, Barbarano L, et al. Prognostic factors for malignant transformation in monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma. *Journal Clin Oncol* 2002; 6: 1625-1634.

Korespondenční adresa:
Křižalkovičová Viera
II. interní hematologická klinika FN Brno
Jihlavská 20
625 00 Brno
e-mail: vierkabj@yahoo.com

Došlo / Submitted: 26. 11. 2007
Přijato / Accepted: 10. 6. 2008

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.
The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.
The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE „uniform requirements“ for biomedical papers.