

PROGNOSTICKÉ FAKTORY A KLINICKÉ STÁŽOVACÍ SYSTÉMY U MNOHOČETNÉHO MYELOMU V SOUBORU 237 NEMOCNÝCH LÉČENÝCH V OBDOBÍ 1991-2002 KONVENČNÍ CHEMOTERAPIÍ

II. PROGNOSTICKÝ VÝZNAM NĚKTERÝCH DOSAVADNÍCH STRATIFIKAČNÍCH SYSTÉMŮ

PROGNOSTIC FACTORS AND CLINICAL STAGING SYSTEMS IN MULTIPLE MYELOMA IN THE GROUP OF 237 PATIENTS FROM THE YEARS 1991-2002 TREATED WITH CONVENTIONAL CHEMOTHERAPY

II. PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF SOME EXISTING STAGING SYSTEMS

V. ŠCUDLA¹, J. BAČOVSKÝ¹, M. VYTRÁSOVÁ¹, M. ORDELTOVÁ², M. BUDÍKOVÁ³, T. PAPAJÍK⁴, L. KUSÁ¹, V. FARBIÁKOVÁ⁵, K. SROVNALÍK⁶, E. ŠUMNÁ⁷, B. KUČA⁷, J. ŠLEZAR⁸, V. HEINCOVÁ⁹, J. ŽIVNÁ¹⁰, E. LAUTNEROVÁ¹¹, I. KRAJSOVÁ¹², M. KUBEČKOVÁ¹³, P. SCHLEMMER¹⁴, J. GUMULEC¹⁵, M. VRÁNOVÁ¹⁶, M. MIČANÍKOVÁ¹⁶, L. NOVOSADOVÁ¹⁷, Z. LASOTA¹⁸, K. ČÍHAL¹⁹, A. MARTINEK²⁰

¹III. INTERNÍ KLINIKA LF UP A FN OLOMOUC

²ODDĚLENÍ KLINICKÉ IMUNOLOGIE LF UP A FN OLOMOUC

³KLINIKA NUKLEÁRNÍ MEDICÍNY LF UP A FN OLOMOUC

⁴HEMATO-ONKOLOGICKÁ KLINIKA LF UP A FN OLOMOUC

⁵HEMATOLOGICKÁ A INTERNÍ ODDĚLENÍ OBLASTI STŘEDNÍ A SEVERNÍ MORAVY PODÍLEJÍCÍ SE NA ČINNOSTI ČESKÉ MYELOMOVÉ SKUPINY(CMG);

⁶ODDĚLENÍ KLINICKÉ HEMATOLOGIE NEMOCNICE TRINEC

⁷ODDĚLENÍ KLINICKÉ HEMATOLOGIE NEMOCNICE VSETÍN

⁸ODDĚLENÍ KLINICKÉ HEMATOLOGIE FN S POLIKLINIKOU OSTRAVA

⁹ODDĚLENÍ KLINICKÉ HEMATOLOGIE NEMOCNICE PROSTĚJOV

¹⁰ODDĚLENÍ KLINICKÉ HEMATOLOGIE SLEZSKÉ NEMOCNICE OPAVA

¹¹ODDĚLENÍ KLINICKÉ HEMATOLOGIE NEMOCNICE HRANICE

¹²ODDĚLENÍ KLINICKÉ HEMATOLOGIE NEMOCNICE PŘEROV

¹³ODDĚLENÍ KLINICKÉ HEMATOLOGIE NEMOCNICE BRUNTÁL

¹⁴ODDĚLENÍ KLINICKÉ HEMATOLOGIE NEMOCNICE FRÝDEK-MÍSTEK

¹⁵HEMATOLOGICKÁ AMBULANCE NOVÝ JIČÍN

¹⁶ODDĚLENÍ KLINICKÉ HEMATOLOGIE MĚSTSKÉ NEMOCNICE

OSTRAVA-FIFEJDY

¹⁷ODDĚLENÍ KLINICKÉ HEMATOLOGIE NEMOCNICE HAVÍŘOV

¹⁸ODDĚLENÍ KLINICKÉ HEMATOLOGIE NEMOCNICE KARVÍNÁ

¹⁹INTERNÍ ODDĚLENÍ NEMOCNICE ŠTERNBERK

²⁰INTERNÍ KLINIKA FN OSTRAVA

VÝSLEDKY STUDIE BYLY PŘEDNESENY NA XV. HEMATOLOGICKÝCH DNECH, OLOMOUC, 2001.

Souhrn: Východiska: Mnohočetný myelom (MM) je neobyčejně heterogenní onemocnění vyžadující z hlediska výběru individuální, různě intenzivní léčby třídění nemocných do prognosticky odlišných skupin. **Typ studie a soubor:** V souboru 237 nemocných s MM léčených v období 1991-2002 konvenční terapií byla zhodnocena prognostická významnost a praktická použitelnost 7 vybraných stážovacích systémů. **Metody a výsledky:** Prognostická významnost byla hodnocena s pomocí křivek celkového přežití dle Kaplan-Meiera a log rank testu ($p < 0.05$). Byla potvrzena praktická použitelnost a prognostický význam s odlišnou délkou mediánu celkového přežití (OS „overall survival“) klinického stážovacího systému dle Durieho-Salmona (stádium I-III, mediány OS 88, 41 a 16 měs., $p = 0.0000$). V důsledku pokroků základní i podpůrné léčby došlo oproti předchozím zkušenostem k omezení významnosti subklasifikace na podstádia A a B, založené na přítomnosti závažné poruchy renální funkce (st. III-A vs III-B, mediány OS 20 vs. 13 měs., $p = 0.052$). Velmi příznivě vyznělo hodnocení jednoduchých stážovacích systémů založených na hodnotách S- β_2 mikroglobulinu a S-albuminu tj. systému dle Batailleho (st. 1-3, medián OS 68, 27 a 11 měs., $p = 0.0000$) a podle Husseina (st. 1-4, mediány OS 89, 68, 24 a 11 měs., $p = 0.0000$). Přes pouze 5-leté trvání studie vyznělo velmi nadějně hodnocení skórovacího systému dle San Miguela, zahrnujícího mj. i hodnotu propidium-jodidového proliferativního indexu (PI/CD₁₃₈) myelomových plazmocytů (st. 1-3, mediány OS x, 33 a 13 měs., $p = 0.0002$). V případě metodické nedostupnosti vyšetření PI/CD₁₃₈ se jeví výhodné použití námi navrženého stážovacího systému založeného na hodnocení hladin S- β_2 mikroglobulinu a S-thymidinkinázy (st. 1-3, mediány OS x, 24 a 11 měs., $p = 0.0000$). Byla zjištěna jen omezená prognostická významnost a tím i praktická použitelnost skórovacího systému dle GATLA (st. 2 vs 3, mediány OS 88, 19 a 15 měs., $p = 0.043$) a nepřítomnost prognostické významnosti modifikovaného systému dle Pulkkého zahrnujícího hodnocení S- β_2 mikroglobulinu a S-sIL-6R (st. 1-3, mediány OS 30, 23 a 6 měs., $p = 0.436$). V diskuzi je podán přehled 27 dosavadních stratifikačních systémů a informace o přípravě IPI („International Prognostic Index“). **Závěry:** Předložená studie potvrdila prognostický význam standardních stážovacích systémů dle Durieho-Salmona, Batailleho a Husseina, ve velmi příznivém světle se jevíly stážovací systémy založené na hodnocení proliferativních vlastností myelomových buněk (dle San Miguela a systém založený na hodnocení S-TK sestavený na hodnotitelském pracovišti). **Klíčová slova:** mnohočetný myelom - klinické stážovací systémy - nové nezávislé prognostické faktory - „International Prognostic Index“

Abstract: Background: Multiple myeloma (MM) is a very heterogeneous disease requiring a choice of individual therapy with intensity respecting the prognostic evaluation of the patient. **Type of study and group of patients:** In the group of 237 patients with MM treated between 1991-2002 by conventional therapy prognostic value and practical utility of seven selected staging systems were assessed. **Methods and results:** Prognostic significance was assessed using the overall survival curves according Kaplan-Meier and log rank test ($p < 0.05$). The practical utility and prognostic value of Durie-Salmon system was confirmed with different overall survival (OS) medians (stages I-III, medians OS 88, 41 and 16 months, $p = 0.0000$). Unlikely to former observations and probably due to the progress in the basic as well as supportive therapy just a limited predictive value of the D-S subclassification (A and B) based on the presence of significant renal failure (st. III-A vs III-B, medians OS 20 and 13 months $p = 0.052$) was found. The simple staging systems based on measurement of S- β_2 microglobulin and S-albumin were proved to be advantageous e.g. Bataille system (stages 1-3, medians OS 68, 27 and 11 months, $p = 0.0000$) and Hussein system (stages 1-4, medians OS 89, 68, 24 and 11 months, $p = 0.0000$). Regardless the short 5 years duration of the study scoring system according San Miguel, which encloses apart from other markers also the propidium-iodide proliferative index (PI/CD₁₃₈) of myeloma plasmocytes, seems to be very promising (stages 1-3, medians OS x, 33 and 13 months, $p = 0.0002$). If the examination of PI/CD₁₃₈ is not accessible, we suggest to use our simple staging system based on measurement of levels of S- β_2 microglobulin and S-thymidinkinase (stages 1-3, medians OS x, 24 and 11 months, $p = 0.0000$). The staging system according to GATLA demonstrated but a limited prognostic value and practical utility (stages 2 vs 3, medians 88, 19 and 15 months, $p = 0.043$) and modified Pulkk system combining measurement of S- β_2 microglobulin and S-sIL-6R system was lacking prognostic significance at all (stages 1-3, medians OS 30, 23 and 6 months, $p = 0.436$). Twenty-seven existing staging systems are discussed including the information about the preparation of IPI („International Prognostic Index“). **Conclusion:** This study has confirmed prognostic significance of standard staging systems according to Durie-Salmon, Bataille and Hussein, staging systems based on measurement of proliferative parameters of myeloma cells seem to be very advantageous too (according to San Miguel and system based on S-TK constructed by authors of this study).

Key words: multiple myeloma - clinical staging systems- new independent prognostic factors- „International Prognostic Index“

Úvod

Neobyčejná klinická proměnlivost mnohočetného myelomu (MM) a současné možnosti různě intenzivní, individuálně voli-

telně léčby vyvolaly naléhavou potřebu třídění nemocných s MM do jasně definovaných, prognosticky odlišných skupin založených na konstelaci stěžejních rizikových faktorů

(4,16,32,48,54). Od průkopnické studie Carboneho v roce 1967 bylo již zveřejněno bezmála 30 stratifikačních systémů, rozdělujících nemocné do prognosticky odlišných stádií (12). Prvotní stážovací kritéria zahrnovala především ukazatele, mající vztah k velikosti nádorové masy a stupni renálního postihu, stratifikační kritéria posledních let se ale zaměřila především na ukazatele mající vztah k proliferativní aktivitě a vnitřním biologickým vlastnostem myelomových buněk, vyjadřujícím stupeň agresivity nemoci (1,2,4,11,19,21,32,48). Především každodenní potřeba rychlého rozlišení nemocných s plíživým – indolentním průběhem nemoci jakožto kandidátů individuálně volené např. imunomodulační léčby od nemocných s rychlým – agresivním průběhem s vysokým rizikem časné smrti vyžadujících intenzivní indukční a zřejmě i konsolidační léčbu je východiskem snahy o sestavení co nejhodnějšího, všeobecně přijatelného stratifikačního systému. Ačkoliv je MM v podstatě jedno samostatné onemocnění, vyznačuje se neobyčejně rozdílným průběhem s mnoha odlišnými stupni zhoubnosti (28,29), vyžadujícími individuálně různě intenzivní léčbu vyplývající z aktuálně vyhodnocené míry „individuálního prognostického rizika“ (28,32,51,54,56).

Cíl práce

Náplní předložené studie je zhodnocení prognostické významnosti a praktické použitelnosti 7 stratifikačních systémů MM, včetně standardního stážovacího schématu dle Durieho-Salmona, zahrnujících širokou škálu nejvýznamnějších prognostických faktorů (3,4,16,20,35,46,48,50). Samotný prognostický význam použitých stážovacích kritérií byl v předstihu zhodnocen ve stejném souboru nemocných (viz I. část studie). Při vlastním výběru analyzovaných stážovacích systémů byly zcela záměrně vynechány režimy, které již ztratily na aktuálnosti, nebo byly předmětem našeho předchozího zájmu (52,53).

Soubor nemocných a metody vyšetření

Charakteristiky analyzované sestavy 237 nemocných léčených standardně podávanou konvenční léčbou v období 1991-2002 a použité vyšetřovací metody byly uvedeny v I. části studie. V rámci zhodnocení praktické použitelnosti, dostupnosti a prognostického významu byly analyzovány klinické stážovací systémy vypracované následujícími autory:

1. Durie B.G.M.-Salmon S.E.: Stádium I – Hb > 100 g/l, normální S-Ca a radiografie skeletu (event. pouze solitární léze), M-protein IgG < 50, IgA < 30 g/l, BJ-urie < 4 g/den; stádium II – nesplnění kritérií st. I a III; stádium III – splnění nejméně 1 z kritérií: Hb < 85 g/l, S-Ca > 3.0 mmol/l, mnohočetné osteolytické léze nebo i fraktury, M-protein IgG > 70 g/l, IgA > 50 g/l, BJ-urie > 12 g/den. Podstádium A – S-kreatinin < 177 μmol/l, B – ≥ 177 μmol/l (20,40,47,54).
2. Bataille, R. et al.: Stádium 1 („low risk“) - S-B₂M < 6 mg/l a S-albumin > 30 g/l; stádium 2 („intermediate“) - S-B₂M ≥ 6 mg/l a S-albumin > 30 g/l; stádium 3 („poor risk“) - S-albumin ≤ 30 g/l (3,4).
3. Hussein, M. et al.: Stádium 1 („best prognosis group“) – S-B₂M ≤ 2.5 mg/l; stádium 2 („good prognosis group“) – S-B₂M > 2.5 - < 5.0 mg/l; stádium 3 („poor prognosis group“) – S-B₂M ≥ 5.0 mg/l a S-albumin ≥ 30 g/l; stádium 4 – („worst prognosis group“) – S-B₂M ≥ 5.0 mg/l a S-albumin < 30 g/l (35).
4. Corrado, C. et al. (GATLA – „A Grupo Argentino de Tratamiento de la Leucemia Aguda Study“): určení stádií je založeno na výpočtu prognostického skóre: Stádium 1 („low risk“) - skóre 0-2; stádium 2 („intermediate risk“) - skóre 3-6; stádium 3 („high risk“) - skóre 7-15, přičemž k určení skóre bylo použito 5 kritérií. Stav klinické kondice („performance status“ dle ECOG tj. „Eastern Cooperative Oncology Group“) 0-3=0, > 3 = 5 bodů; S-kreatinin < 2 mg/l (< 177 μmol/l) = 0, ≥ 2 (≥ 177 μmol/l) = 4 body; plazmocytů kostní dřeně < 40% = 0, ≥ 40 % = 3 body; Hb ≥ 85 g/l = 0,

- < 85 g/l = 2 body; věk ≤ 65 let = 0; > 65 let = 1 bod (16).
5. San Miguel, J.F. et al., (určení stádia je založeno na výpočtu celkového skóre): Stádium 1 = 0 bodů, stádium 2 = 1-3 a stádium 3 = 4-5 bodů, přičemž k určení celkového skóre byla použita čtyři kritéria. Hodnota propidium-jodidového indexu s pomocí MoAb CD₁₃₈ (PI/CD₁₃₈ index tj. % plazmocytů v S-fázi buněčného cyklu): < 3% = 0 bodů, ≥ 3% = 2 body; S-B₂M < 6 mg/l = 0, ≥ 6 mg/l = 1 bod; „performance status dle ECOG“ < 3 = 0, ≥ 3 = 1 bod; věk < 69 let = 0, ≥ 69 let = 1 bod (48).
 6. Pulkki, K. et al.: Stádium 1: -S-B₂M < 6 mg/l a S-sIL-6R < 185 μg/l; stádium 2 – S-B₂M < 6 mg/l a S-sIL-6R < 185 μg/l; stádium 3 – S-B₂M > 6 mg/l a S-sIL-6R < 185 μg/l; stádium 4 – S-B₂M > 6 mg/l a S-sIL-6R > 185 μg/l (46). V naší studii byla použita vzhledem k odlišné metodice stanovení hladin sIL-6R hodnota 90 ng/ml, odpovídající horní hranici rozmezí normálních hodnot.
 7. Simonsson, B. et al.: poměrně složitý, na základě výsledků multivariační analýzy sestavený systém, v němž nejvyšší prognostické diskriminace bylo dosaženo s použitím výpočtu indexu C2= (0.1040 S-B₂M + 0.0295 věku + 0.4454 stádia III + 0.0076 S-TK) s diskriminačními hodnotami C₂ indexu q₁: ≤ 2.37, q₂: > 2.37 - ≤ 2.78; q₃ - > 2.78 - ≤ 3.24 a q₄: > 3.24, oproti výpočtu indexu C₁ = (0.1157 S-B₂M + 0.0292 věku + 0.0075 S-TK) a hodnocení samotného S-B₂M (q₁: ≤ 3.15, q₂: > 3.15 - ≤ 4.7, q₃: > 4.7 - ≤ 7.25 a q₄: > 7.25 mg/l (50)).

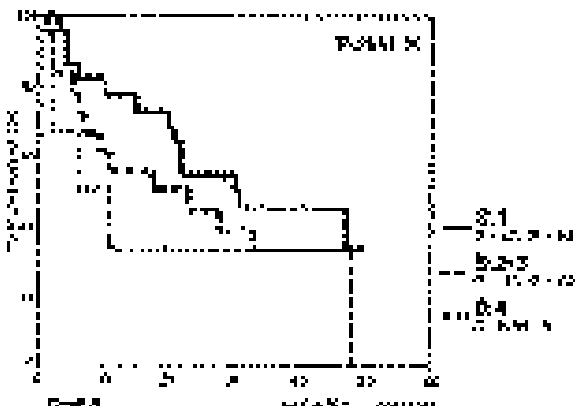
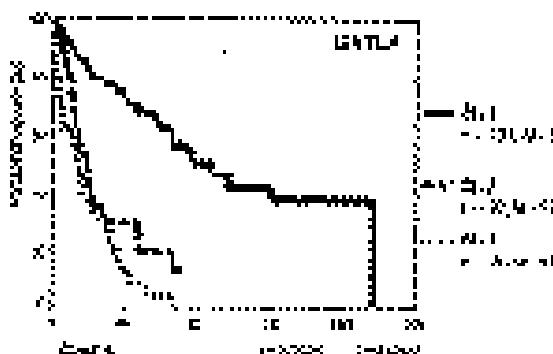
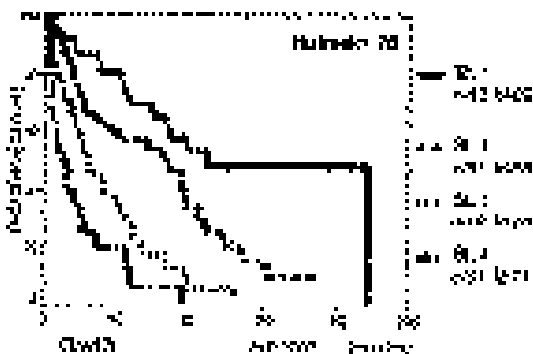
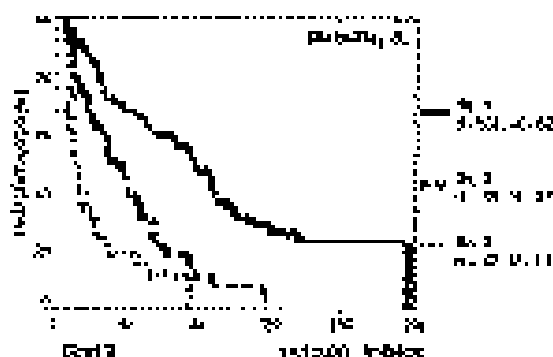
V předložené studii byl použit jednodušší, námi sestavený stratifikační systém vycházející z hladin S-B₂M a S-TK: Stádium 1 (nízké riziko) – S-B₂M < 6 mg/l a S-TK < 10 IU; stádium 2 (střední riziko) – S-B₂M ≥ 6 mg/l a S-TK < 20 IU; stádium 3 (vysoké riziko) – S-TK ≥ 20 IU.

K vyhodnocení prognostického významu jednotlivých stážovacích systémů a celkového přežití vyčleněných skupin byly použity křivky přežití dle Kaplan-Meiera a „log-rank test“ na hranici významnosti p<0.05.

Výsledek

Předložená analýza potvrdila, že klinický stážovací systém dle Durieho-Salmona (20), aplikovaný v souboru 237 nemocných léčených konvenční chemoterapií umožňuje třídění nemocných do tří, statisticky odlišných prognostických skupin (stádium I-III) a dvou podstádií (A a B) s významně rozdílnými mediány (M) a křivkami celkového přežití (**tab. 1, graf 1**). Podrobnější analýza ukázala, že nemocní s velkou nádorovou masou a s retencí dusíkatých látek (st. III-B) mají kratší medián celkového přežití (M-13 měs.) nežli nemocní s normální renální funkcí tj. stádia III-A (M-20 měs.), zjištěný rozdíl ale nebyl statisticky významný (p=0.052). Statistická analýza, věnovaná stratifikačnímu systému dle Batailleho (3,4) prokázala v souboru 234 nemocných významné prognostické odlišnosti z hlediska délky mediánů i křivek celkového přežití (**tab. 1, graf 2**). Určitým nedostatkem tohoto třídícího systému je soustředění nadpoloviční části nemocných do 1. stádia nemoci. Prognostická analýza, věnovaná stratifikačnímu systému dle Husseina ukázala (35), že umožňuje rozčlenění nemocných s MM do 4 významně prognosticky odlišných skupin (stádium 1-4) se zřetelně odlišnými délkami mediánů a průběhů křivek celkového přežití (**tab. 1, graf 3**). Aplikace skórovacího systému dle GATLA (16) se neukázala příliš účelnou vzhledem k málo diferentním rozdílům mediánů a průběhů křivek celkového přežití stádií 2 a 3 (**tab. 1, graf 4**).

Statistická analýza souboru 81 nemocných s aplikací skórovacího systému dle San Miguela (48) prokázala, že jde o systém, který i v našem početně omezeném a doposud ne zcela časově vyzrálém souboru vyzněl příznivě. Ukázalo se, že rozdíly mezi nemocnými 1. i 2. stádia jsou oproti stádiu 3. významné, s výrazně odlišnými délkami mediánů a průběhovými charakteristikami křivek celkového přežití (**tab. 1, graf 5**). Přestože průběhové odlišnosti křivek přežití 1. a 2. stádia



Graf 1. Křivky celkového přežívání (dle Kaplan Meiera) stádií I-III a podstádia B dle Durieho-Salmona (D-S) v souboru 237 nemocných s mnohočetným myelomem (MM) léčených konvenční chemoterapií (KT), (M-medián celkového přežití v měsících, n-počet nemocných). Průběhy křivek přežití, odlišná délka mediánů celkového přežití i výsledky statistické analýzy nasvědčují dobré prognostické významnosti tohoto systému.

Graf 2. Křivky celkového přežívání stádií 1-3 dle Batailleho v souboru 234 nemocných s MM léčených KT. Průběhy křivek přežití, odlišná délka mediánů celkového přežití i výsledky statistické analýzy nasvědčují dobré prognostické významnosti tohoto systému.

Graf 3. Křivky celkového přežívání stádií 1-4 dle Husseina v souboru 231 nemocných s MM léčených KT. Průběhy křivek přežití, odlišná délka mediánů celkového přežití i výsledky statistické analýzy nasvědčují dobré prognostické významnosti tohoto systému.

Graf 4. Křivky celkového přežívání stádií 1-3 dle GATLA (A Grupo Argentino de Tratamiento de la Leucemia Aguda study) v souboru 205 nemocných s MM léčených KT. Prohlášení průběhů křivek přežití stádií 2 a 3 spolu s výsledkem statistické analýzy nasvědčují praktické nevhodnosti tohoto stratifikačního systému.

Graf 5. Křivky celkového přežívání stádií 1-3 dle San Miguela v souboru 81 nemocných s MM léčených KT. Pouze 5-letý odstup od zahájení studie s nadpolovičním přežíváním nemocných v 1. stádiu nemoci neumožňuje doposud stanovení mediánu přežití (x). Naproti diferentní průběhové charakteristiky křivek přežití 1.-3. stádia nasvědčují vysoké, v současnosti ještě ale plně nezhodnotitelné významnosti (n=81 nemocných, krátký odstup od diagnózy) tohoto stážovacího systému.

Graf 6. Křivky celkového přežívání stádií 1-3 dle Pulkkiho v souboru 40 nemocných s MM léčených KT. Nepřiléhá diferentní průběhy křivek přežití nasvědčují spolu s výsledkem statistické analýzy chybné prognostické významu a proto i praktické použitelnosti tohoto stratifikačního systému.

Graf 7. Křivky celkového přežívání stádií 1-3 dle vlastního, autory studie sestaveného stážovacího systému založeného na hodnocení hladin β_2 -mikroglobulinu a thymidinkinázy séra v souboru 149 nemocných s MM léčených KT.

Tab. 1. Výsledky stážování s pomocí 7 stratifikačních systémů v souboru 237 nemocných s mnohočetným myelomem léčených konvenční terapií v období 1991-2002

Stážovací systém (cit.)	n (%)	NI (nemocní)	1. a 2. st. (n, %)	3. a 4. st. (n, %)
Durie-Salmon (20)	237	88	111 (47)	58 (25)
St. I	66 (28)	88	111	58
II	87 (37)	41		
III	84 (36)	16		
Podst. A	130 (55)	54		
B	17 (7)	13		
Bataille (3,4)	147	68	57 (25)	27 (11)
St. 1	146 (99)	68	57	27
2	1 (0,7)	27		
3	42 (29)	13		
Hussein (35)	149	89	68 (46)	34 (23)
St. 1	41 (27)	89	68	34
2	81 (54)	68		
3	74 (49)	34		
4	51 (34)	31		
GAFLA (17)	103	58	49 (47)	15 (14)
St. 1	103 (100)	58	49	15
2	56 (54)	49		
3	48 (46)	15		
San Miguel (18)	120	8	33 (27)	13 (11)
St. 1	117 (97)	8	33	13
2	92 (77)	33		
3	71 (59)	13		
Pulkki (46)	207	70	123 (59)	23 (11)
St. 1	22 (11)	70	123	23
2+3	12 (6)	23		
4	6 (3)	6		
Osborne (14)	149	8	34 (23)	11 (7)
St. 1	87 (58)	8	34	11
2	7 (5)	34		
3	29 (19)	11		

jsou nápadné, zřejmě dosavadní pouze 5-leté trvání studie s nadpolovičním přežíváním nemocných v 1. stádiu choroby neumožnilo určení mediánu, případně i dosažení významnějšího statistického rozdílu mezi oběma porovnávanými skupinami nemocných (**tab. 1, graf 5**). Určitým nedostatkem tohoto skórovacího systému je soustředění více nežli poloviny nemocných do 2. stádia na úkor stádií 1 a 3. Statistické vyhodnocení systému dle Pulkkiho (46) nevyznělo v pouze 40-členném souboru příznivě, poněvadž přes zřetelné odlišnosti v délkách mediánů a do jisté míry i průběhových charakteristik křivek celkového přežití nedosáhl zjištěné rozdíly statistické významnosti (**tab. 1, graf 6**). Statistická analýza námi sestaveného stratifikačního systému založeného na hodnotách B₂M a TK v séru prokázala v souboru 149 nemocných velmi dobrou rozlišovací schopnost z hlediska prognostické predikce, doložené významně odlišnou délkou mediánů i průběhů křivek celkového přežití (**tab.1, graf 7**).

Diskuze

Snaha o třídění nemocných s MM dle stupně závažnosti nemoci do prognosticky odlišných skupin je stará více nežli 35 let (12). Původní, dnes již „historické“ třídící systémy dělily nemocné do dvou skupin („good risk“ a „poor risk“) na podkladě ukazatelů odražejících velikost nádorové masy a tíže poškození renální funkce tj. systém CALGB (34), NCI (12) a SECSG (15) i ALGB (17). Naše dřívější analýza osvědčila jejich dobrý prognostický potenciál, ale upozornila současně i na jejich přílišnou jednoduchost a „hrubé“, pouze 2-kategorizační třídící síto (52). Skutečným přelomem ve stratifikaci MM bylo zavedení klinického stážovacího systému dle Durieho-Salmona (20), rozdělujícího nemocné podle velikosti nádorové masy do 3 klinických stádií (st. I-III) a podle stavu renální funkce do 2 podstádií (podst. A a B). Účelnost a snadná praktická použitelnost s využitím ukazatelů běžně dostupného diagnostické-

Tab. 2. Přehled dosavadních stratifikačních systémů u mnohočetného myelomu

Medián celkového přežití (měs.)

(cit.)	Rok	n	Prognostické faktory	St. 1	St. 2	St. 3	St. 4
Durie, B.G.M. (20)	1975	71	Hb, S-Ca, RTG-obraz, S/U-MIG, S-kreat.	x	54	26	-
Merlini, G. (37)	1980	201	IgG/B-J: S-kreat., S-Ca, Pb(%); IgA: Hb, S-Ca, S-MIG	76	41	12	
MRC (36)	1980	485	PS, S-urea, Hb	76	50	9 (a)	
Greipp, P.R. (26)	1985	100	Morfologické typy My.bb.	*	35	10	
Bataille, R. (4)	1986	147	S-B ₂ M, S-albumin	55	19	4	
Simonsson, B. (50)	1988	121	S- B ₂ M, věk, S-TK	61	48	31	13
Greipp, P.R. (27)	1988	100	S- B ₂ M, H3-Th LI	48	29	12	
Corrado, C. (16)	1989	410	PS, S-kreat., Pb (%), Hb, věk	60	37	14	
Cavo, M. (13)	1989	163	D-S, Thrombocyty	84	46	11	
Durie, B.G.M. (21)	1990	547	věk, S- B ₂ M, S-albumin	x	29	13	
Cimino, G. (14)	1990	61	S- B ₂ M, S-sIL-2	x	36	12	
Dimopoulos, M.A. (18)	1991	391	S- B ₂ M, S-LDH	49	23	8	
Bataille, R. (5)	1992	162	S- B ₂ M, CRP	54	27	6	
Pasqualetti, P. (41)	1992	140	syntet. skóre plasmocytů (PCSS)	81	44	20	
Greipp, P.R. (29)	1993	107	S- B ₂ M, BrdUrd-LI (%)	71	40	17	
Merlini, G. (38)	1993	103	S- B ₂ M, S-AAT	123	40	30	
San Miguel, J.F. (48)	1995	120	věk, PS, S- B ₂ M, PI index	> 80	36	9	
Pasqualetti, P. (42)	1996	210	S- B ₂ M, BMPC %, Hb, osteolyt. léze, S-kreat., S-alb.	68	36	13	
Murakami, H. (39)	1999	292	S-albumin, S- B ₂ M, morfologie My.bb	44	22	16	
Grignani, G. (32)	1996	231	MRC, My.bb (% a morfologie), KR+PR/6 měs.	52	28	13	
Pulkki, K. (46)	1996	207	S- B ₂ M, S-sIL-6R	x	x	x	
Špička, I. (55)	2000	124	S- B ₂ M, S-albumin, Pyr/kreat	x	x	x	
Facon, T. (22)	2001	110	aberrace chrom. č. 13 (FISH), S- B ₂ M	111	47	25	
Facon, T. (23)	2001	248	S- B ₂ M U/CTX-C	x	46	25	
Drach, J. (19)	2001	57	S- B ₂ M, aberrace chrom. č. 13 event. 22 (FISH)	-	-	-	
Hussein, M. (35)	2001	1555	S- B ₂ M, S-albumin	55	42	25	18
Študla, V. (14)	2002	237	S- B ₂ M, S-TK	x	24	11	

(a) 2leté přežití, x – nedosaženo mediánu celkového přežití, KR – kompletní remise, PR – parciální remise, S-AAT- α 1-antitrypsin séra, Pyr-pyridinolin, H3-Th LI:H3-thymidin labeling index (autoradiografie), S-TK-thymidinkináza séra, U-CTX-C: C telopeptid α 1 řetězce v moči, PCSS-Plasma Cell Synthesis Score, S-sérum, U-moč, PS – „performance status“, D-S: stádia dle Durieho a Salmona, BMR- stádia dle British Medical Research Council, S-sIL-6R: solubilní receptor interleukinu-6 v séru, * medián celkového přežití společně pro nemocné se zralým, středně zralým a nezralým typem plasmocytů ve srovnání s typem plasmoblastickým

ho algoritmu choroby spolu s dobrou prognostickou významností způsobily, že se stal naprosto celosvětově standardně používaným systémem. Nicméně postupně odhalené nedostatky tj. nedostatečně vyhraněná a subjektivně ovlivnitelná kritéria hodnocení postižení skeletu, oddělení renální nedostatečnosti od tří klinických stádií s nerespektováním její časté počáteční reversibility, navíc i určitá „rigidita“ systému kdy kritérium úvodního postižení skeletu znemožňuje pružné podchycení výsledků úspěšné léčby s nemožností případného posunu do nižšího stádia nemoci, vedly k pokusům o vypracování nových stážovacích systémů. Jak patrně (tab. 2), některé následující stratifikační režimy např. MRC (British Medical Research Council (36)) a systém dle MWJ (Merlini-Waldenström-Jayakar (37)) vycházely z kritérií obdobného charakteru nezohledňujícími vnitřní biologické vlastnosti myelomové tkáně. Navzdory těmto výhradám byl opakovaně velmi dobře hodnocen stážovací systém dle MRC (4, 8, 10, 24, 25, 32, 33), nedoznal však přes svou jednoduchost a dobrou prognostickou predikci podstatnějšího rozšíření. Systém dle MWJ (37) nedoznal širšího uplatnění nejen pro svou komplikovanost, ale i nespolehlivost a některými dalšími studii nepotvrzený prognostický výpovědní potenciál (4,10,24,44,52) přestože některými autory byl hodnocen poměrně příznivě (32,33,56). I v rámci nynější studie byla v našich podmínkách a v souladu s dalšími autory (4,32,33,37, 52,56) ověřena praktická použitelnost a dobrá prognostická významnost klinického stážovacího systému dle D-S, a to zejména nejen jako důsledku dobře nastavených stážovacích kritérií, ale i jeho praktického osvojení s pochopením jeho podstaty. Při srovnání s naší předchozí studií, provedenou v roce 1985 došlo k oslabení předpovědní síly rozvinuté renální insuficience, projevuující se ztrátou prognostické významnosti a sblížením délky mediánů a křivek celkového přežití stádií III-A a III-B (M- 20 vs. 13 měs.), způsobené nepochybně pokroky v léčbě, včetně využití akutní a chronické hemodialyzační léčby. Neuspokojivé výsledky aplikace systému dle D-S v některých studiích (7, 10, 16, 44, 45, 49), jeho neschopnost hodnocení vývoje nemoci z hlediska plateau fáze, kinetiky relapsu a kvality remise (4), zejména ale postupně odhalování nových, významných PF vyjadřujících lépe vnitřní biologický charakter myelomových buněk a agresivitu nemoci včetně reakce organismu na přítomnost nádorového procesu vedly v průběhu posledních 15 let k sestavení dalších více nežli 20 stratifikačních systémů (tab. 2). Jak vyplývá z vyhotoveného přehledu, stala se prakticky univerzálním kritériem hladina S-B₂M v kombinaci s některými dalšími PF, které v rámci multivariáční analýzy osvědčily vysoký a na S-B₂M nezávislý prognostický význam. Mezi stratifikační kritéria byly zařazeny ukazatele mající vztah k proliferaci myelomových buněk („labeling index“, hladina thymidinkinázy séra, morfologické znaky myelomových plazmocytů), chromozomální aberace odhalené metodou FISH zejména chromozomu č. 13 event. 22, některé biochemické odchylky (např. hladina S-albuminu a S-LDH) včetně hladin cytokinů (sIL₂, sIL-6, sIL-6R) a některých reaktantů akutní fáze (např. CRP a α₁-antitrypsin) v séru, ukazatele kostní resorpce (pyridinolin, C-telopeptid α₁-řetězce) a faktory vyjadřující reakci organismu na přítomnost myelomu („performance status“, S-LDH a ukazatele kostního metabolismu) i citlivost nádorové tkáně k chemoterapii (tab. 2). Oprávněnost snah o inovaci standardních stážovacích systémů vyplývá i z okolnosti, že použití některých nových PF umožňuje další podrozdělení nemocných do odlišných prognostických skupin i v rámci konvenčně sestavených stádií nemoci (např. stádií I-III dle D-S (48)).

Z dalších aktuálně vyhodnocených stážovacích systémů se ukázaly ve velmi dobrém světle obě schémata založená na hodnocení pouze 2 ukazatelů, a to hladin S-B₂M a S-albuminu tj. systém dle Batailleho (4) a recentní systém dle Husseina (35),

rozdělující nemocné z prognostického hlediska ještě výrazněji nežli v případě systému dle D-S (tab. 1). Velmi příznivě vyznělo, a to zejména s ohledem na průběh křivek celkového přežití, hodnocení skórovacího systému dle San Miguela (48), zahrnujícího vedle víceméně konvenčních kritérií i hodnocení proliferací aktivity myelomových plazmocytů s pomocí PI/CD₁₃₈ proliferacího indexu. Prozatím omezený počet nemocných a pouze 5-letý odstup od zahájení studie nám ale znemožnily konečnou statistickou analýzu a určení mediánu přežití i v 1. stádiu nemoci. Stratifikační systém dle GATLA (16) se neukázal pro praktické použití vhodný, neboť přes zařazení 5 kritérií vedl k rozlišení pouze nemocných s velmi dobrou a velmi nepříznivou prognózou a nedoznal proto praktického rozšíření. Rovněž systém dle Pulkkiho (46) nenašel při aplikaci na náš soubor nemocných kladné prognostické zázemy a jeví se proto pro potřeby klinické praxe nevhodný. Z naší studie vyplynulo, že nemocní, zařazení s pomocí stážovacího systému dle Batailleho, Husseina, především ale San Miguela a námi sestaveného systému do 3. stádia vyznačujícího se při použití konvenční terapie mimořádně krátkým mediánem přežití (11-13 měs.), by neměli být léčeni pouze standardně dávkovanou chemoterapií, ale vysokodávkovanou chemoterapií (HD-„high dose“ terapie) s transplantací autologních krevetvorných buněk (ASCT – „autologous stem cell transplantation“), případně i intenzivní konzolidační léčbou (27,30,39).

Závěry

Z předložené studie vyplynulo, že v rámci konvenční chemoterapie lze prozatím i nadále používat, a to i vzhledem k mnohaleté tradici systém dle D-S, případně stratifikaci dle Batailleho nebo Husseina. Na pracovištích s dostupností vyšetřování PI/CD138 indexu myelomových plazmocytů a to především u nemocných léčených HD-terapií s transplantací ASCT, by měl být více nežli doposud ověřen interpretační a prognostický potenciál stážovacího systému dle San Miguela a při nedostupnosti tohoto ukazatele námi sestavený systém zahrnující namísto PI/CD138 vyšetření všeobecně metodicky dostupné hladiny S-TK.

Je ale nasnadě, že dosažené pokroky v léčbě MM a odhalení dalších PF, majících vztah nejen k agresivitě myelomového klonu a jeho citlivosti k léčbě, ale i k vlastnostem mikroprostředí kostní dřeně, vyžadují obdobně jako u ostatních hematologických neoplázií sestavení všeobecně akceptovatelného mezinárodního prognostického indexu (IPI – „International Prognostic Index“), odlišného pro nemocné léčené KT a HD-terapií s ASCT (31). Takto sestavený IPI by neměl postrádat schopnost predikce léčebné odezvy a měl by především napomáhat individuálnímu výběru vhodných nemocných pro agresivní HD-terapii s ASCT. Z dosavadních stratifikačních systémů pouze skórovací systém dle Grignaniho (32) zohledňuje m.j. citlivost nemoci k indukční terapii, tj. nejzávažnějšího prediktora přežití u MM (6,8,9,10). Je potěšující, že tohoto nanejvýš aktuálního úkolu se ujala „Myeloma Prognostic Index Group“, sestavená v roce 2000 pod patronací ECOG, která si předsevzala vedle sestavení IPI i vytvoření jednotných kritérií pro diagnostiku MM, hodnocení výsledků léčby a sestavení kritérií nemocných vyžadujících v úvodu spíše biologickou nežli intenzivní chemoterapii (31). Teprve takto pojatý, celosvětově akceptovaný systém povede k usnadnění nejen každodenní praktické činnosti, ale i organizaci široce pojatých mezinárodních studií se snadnější porovnatelností výsledků dosažených na různých pracovištích.

Vypracováno s podporou grantu IGA MZ ČR č. NC 6212-3/2000

Prof. MUDr. Vlastimil, Ščudla, CSc., III. interní klinika LF UP a FN Olomouc, I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc

Literatura

1. Bartl, R., Frisch, B., Fatek-Moghadam, A. et al.: Histologic classification and staging in multiple myeloma. *Amer J Clin Pathol*,87,1987,342-355.
2. Bartl, R., Frisch, B., Diem, H. et al.: Histologic, biochemical and clinical parameters for monitoring multiple myeloma. *Cancer*,68,1991,2241-2250.
3. Bataille, R., Grenier, J., Sany, J.: Beta₂-microglobulin in myeloma: optimal use for staging, prognosis, and treatment - A prospective study of 160 patients. *Blood*,63,1984,468-476.
4. Bataille, R., Durie, B.G.M., Grenier, J. et al.: Prognostic factors and staging in multiple myeloma: a reappraisal. *J Clin Oncol*,4,1986,80-87.
5. Bataille, R., Boccadoro, M., Klein, B. et al.: C-reactive protein and β_2 -microglobulin produce a simple and powerful myeloma staging system. *Blood*,80,1992,733-737.
6. Bensinger, W.I., Rowley, S.D., Demirev, T. et al.: High-dose therapy followed by autologous hematopoietic stem-cell infusion for patients with multiple myeloma. *J Clin Oncol*,14,1996,1447-1456.
7. Bergsagel, D.E., Bailey, A.J., Langley, G.R. et al.: The chemotherapy of plasma cell myeloma and the incidence of acute leukemia. *New Engl J Med*,301,1979,743-748.
8. Bettini, R., Tonolini, M., Bernasconi, M.: Multiple myeloma index: verification of a new prognostic approach with evaluation of treatment response. *Haematologica*,83,1998,707-713.
9. Björkstam, B., Goldstone, A.M., Ljungman, P. et al.: Prognostic factors in autologous stem cell transplantation for multiple myeloma: an EBMT registry study. European Group for Bone Marrow registry study. European Group for Bone Marrow Transplantation. *Leuk Lymphoma*,15,1994,265-272.
10. Bladé, J., Rozman, C., Cervantes, F. et al.: A new prognostic system for multiple myeloma based on easily available parameters. *Brit J Haematol*,72,1989,507-511.
11. Boccadoro, M., Pileri, A.: Prognostic factors in multiple myeloma. s.251-270. In: Malpas, J.S., Bergsagel, D.E., Kyle, R.A.: *Myeloma. Biology and management*. Oxford Medical Publication, Oxford 1995, s.581.
12. Carbone, P., Keelerhouse, L.E., Gehan, E.: Plasmacytic myeloma. A study of relationship of survival to various clinical manifestation and anomalous protein type in 112 patients. *Amer J Med*,42,1967,937-948.
13. Cavo, M., Galièni, P., Grimaldi, M. et al.: Improvement of Durie-Salmon staging for multiple myeloma by adding platelet count as a stratifying variable: A multivariate regression analysis of 163 untreated patients. *Eur J Haematol*,43,1989,Suppl.51,99-104.
14. Cimino, G., Avvisati, G., Amadori, S. et al.: High serum IL-2 levels are predictive of prolonged survival in multiple myeloma. *Brit J Haematol*,75,1990,373-377.
15. Cohen, J.H., Silberman, R.R., Larsen, W.E. et al.: Combination chemotherapy with intermittent 1,3-Bis(2-chlorethyl) 1-nitrosourea (BCNU), cyclophosphamide and prednisone for multiple myeloma. *Blood*,54,1979,824-836.
16. Corrado, C., Santorelli, M.T., Pavlovsky, S. et al.: Prognostic factors in multiple myeloma: definition of risk groups in 410 previously untreated patients: A Grupo Argentino de Tratamiento de la Leucemia Aguda study. *J Clin Oncol*,7,1989,1839-1844.
17. Costa, G., Engle, R.L., Schilling, A. et al.: Melphalan and prednisone: An effective combination for the treatment of multiple myeloma. *Amer J Med*,54,1973,589-599.
18. Dimopoulos, M.A., Barlogie, B., Smith, T.L. et al.: High serum lactate dehydrogenase level as a marker for drug resistance and short survival in multiple myeloma. *Ann Int Med*,115, 1991,931-935.
19. Drach, J., Ackermann, J., Kaufmann, H. et al.: Molecular cytogenetics and clinical outcome in multiple myeloma. VIIIth International Myeloma Workshop, Banff 2001, Abstr. s.15-16.
20. Durie, B.G.M., Salmon, S.E.: A clinical staging system for multiple myeloma. *Cancer*,36, 1975,842-854.
21. Durie, B.G.M., Stock-Novack, D., Salmon, S.E. et al.: Prognostic value of pretreatment serum β_2 -microglobulin in myeloma: a Southwest Oncology Group Study. *Blood*,75,1990, 823-830.
22. Facon, T., Avet-Loiseau, H., Guillemin, G. et al.: Chromosome 13 abnormalities identified by FISH analysis and serum β_2 -microglobulin produce a powerful myeloma staging system for patients receiving high-dose therapy. *Blood*,97,2000,1566-1571.
23. Facon, T., Brazier, M., Faucompré, J.L. et al.: Evaluation of urinary markers for bone resorption (Dpd, CTX, NTX) in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma. VIIIth International Myeloma Workshop, Banff 2001, Abstr. s.103-104.
24. Gassmann, W., Pralle, H., Haferlach, T. et al.: Staging systems for multiple myeloma: a comparison. *Brit J Haematol*,59,1985,703-711.
25. Gobbi, P.G., Bertolini, D., Grignani, G. et al.: A plea to overcome the concept of „staging“ and related inadequacy in multiple myeloma. *Eur J Haematol*,46,1991,177-181.
26. Greipp, P.R., Raymond, N.M., Kyle, R.A. et al.: Multiple myeloma: significance of plasmablastic subtype in morphological classification. *Blood*,65,1985,305-310.
27. Greipp, P.R., Katzmann, J.A., O'Fallon, W.M. et al.: Value of β_2 -microglobulin level and plasma cell labeling indices as prognostic factors in patients with newly diagnosed myeloma. *Blood*,72,1988,219-223.
28. Greipp, P.R.: Advances in the diagnosis and management of myeloma. *Semin Hematol*, 29,1992,Supp.2,24-45.
29. Greipp, P.R., Lust, J.A., O'Fallon, W.M. et al.: Plasma cell labeling index and β_2 -microglobulin predict survival independent of thymidine kinase and C-reactive protein in multiple myeloma. *Blood*,81,1993,3382-3387.
30. Greipp, P.R., Kyle, R.A.: Staging, kinetics, and prognosis of multiple myeloma. s.537-559. In: Wiernick, P. et al.: *Neoplastic diseases of the blood*, 3rd Edit., Churchill-Livingstone, New York 1996.
31. Greipp, P.R., San Miguel, J., Myeloma Prognostic Index Working Group: Progress towards an International prognostic index for multiple myeloma. In: VIIIth International Myeloma Workshop, Banff 2001, Abstr. s. 58.
32. Grignani, G., Gobbi, P.G., Formisano, R. et al.: A prognostic index for multiple myeloma. *Brit J Cancer*,73,1996,1101-1107.
33. Hansen, O.P., Galton, D.A.G.: Classification and prognostic variables in myelomatosis. *Scand J Haematol*,35,1985,10-19.
34. Harley, J.B., Pojak, T.F., MacIntyre, O.R. et al.: Improved survival of increased-risk myeloma patients on combined triple-alkylating agent therapy: A study of the CALGB. *Blood*,54,1979,13-21.
35. Hussein, M., Jacobson, J., Crowley, J. et al.: New staging system for multiple myeloma: the Southwest Oncology Group (SWOG) experience. VIIth International Myeloma Workshop, Banff 2001, Abstr. s. 209.
36. Medical Research Council's Working party on leukemia in adults. *Brit J Cancer*,42, 1980,831-840.
37. Merlini, G., Waldenström, J.G., Jayakar, S.D.: A new improved clinical staging system for multiple myeloma based on analysis of 123 treated patients. *Blood*,55,1980,1011-1019.
38. Merlini, G., Perfetti, V., Gobbi, P.G. et al.: Acute phase proteins and prognosis in multiple myeloma. *Brit J Haematol*,83,1993,595-601.
39. Murakami, H., Kawada, T., Saitoh, T. et al.: A staging system for multiple myeloma based on the morphology of myeloma cells. *Eur J Haematol*,62,1999,63-67.
40. Österborg, A., Mellstedt, M.: Clinical features and staging. s. 98-107. In: Gahrton, G., Durie, B.G.M.: *Multiple myeloma*. 1.edit., Arnold, London 1996, s.219.
41. Pasqualetti, P., Collacciani, A., Colantonio, D. et al.: Prognostic value of the plasma cell synthesis score in multiple myeloma. *Acta Haematol*,67,1992,58-62.
42. Pasqualetti, P., Collacciani, A., Maccarone, C. et al.: Prognostic factors in multiple myeloma: selection using cox's proportional hazard model. *Biomed Pharmacotherapy*,50, 1996,29-35.
43. Peest, D., Coldewey, R., Deicker, H. et al.: Prognostic values of clinical, laboratory, and histological characteristics in multiple myeloma: improved definition of risk groups. *Eur J Cancer*,29A,1993,978-985.
44. Pesce, A., Cassuto, J.P., Crisot, C. et al.: Etude comparée de deux classifications pronostiques du myélome et recherche d'une corrélation entre la plasmocytose m_duallair initiales et le pronostic. *Nouv Revue Franc d'Hématol*,25,1983,311-317.
45. Penneç, Y., Mottier, D., Youinou, P. et al.: Critical study of staging in multiple myeloma. *Scand J Haematol*,30,1983,183-190.
46. Pulkki, K., Pelliniemi, T.T., Rajamäki, A. et al.: Soluble interleukin-6 receptor as a prognostic factor in multiple myeloma. *Brit J Haematol*,92,1996,370-374.
47. Sakalová, A. et al.: *Generalizovaný plazmocytóm*. I. vyd., Veda, Bratislava 1983, s.231.
48. San Miguel, J.F., Garcia-Sanz, R., González, M. et al.: A new staging system for multiple myeloma based on the number of S-phase plasma cells. *Blood*,85,1995,448-455.
49. Santoro, A., Schieppati, G., Franchi, F. et al.: Clinical staging and therapeutic results in multiple myeloma. *Eur J Cancer Clin Oncol*,19,1983,1353-1359.
50. Simmonson, B., Källander, C.F.R., Brenning, G. et al.: Biochemical markers in multiple myeloma: a multivariate analysis. *Brit J Haematol*,69,1988,47-53.
51. Schambeck, Ch.M., Bartl, R., Höchtlen-Volemar, W. et al.: Characterization of myeloma cells by means of labeling index, bone marrow histology, and serum β_2 -microglobulin. *Amer J Clin Pathol*,106,1996,64-68.
52. Šudla, V., Indrák, K.: Prognostic significance of stratification systems in multiple myeloma. I. Risk categories (good and poor risk), s.469-479. II. Clinical staging systems. *Neoplasma*,32,1985,481-493.
53. Šudla, V., Budíková, M., Fischerová, E. et al.: Stratification of multiple myeloma according to serum β_2 -microglobulin and serum albumin levels. *Acta Univ Palacki Olomuc*,130,1991,201-212.
54. Šudla, V., Bačovský, J.: Prognostické faktory u mnohočetného myelomu, s.157-173. In: Adam, Z., Hájek, F., Mayer, J. et al.: *Mnohočetný myelom a ďalší monoklonální gamapatie*. I. vyd., Masarykova univerzita, Brno 1999, s.370.
55. Špička, I., Cieslar, P., Procházka, B. et al.: Prognostické faktory a markeru aktivity u mnohočetného myelomu. *Čas Lék čes*,139,2000,208-212.
56. Vercelli, D., Cozzolino, F., DiGiuglielmo, R.: A comparison of two staging systems for myeloma. *Nouv Rev Fr Hematol*,23,1981,107-110.