

Význam sérových hladin volných lehkých řetězců imunoglobulinu v diagnostice a hodnocení aktivity mnohočetného myelomu a vybraných monoklonálních gamapatií

V. Ščudla¹, J. Minařík¹, P. Schneiderka², M. Kouřil², M. Kapustová², M. Vytrásová¹, J. Bačovský¹, T. Pika¹

¹ III. interní klinika Lékařské fakulty UP a FN, Olomouc, přednosta prof. MUDr. Vlastimil Ščudla, CSc.

² Oddělení klinické biochemie FN, Olomouc, přednosta doc. MUDr. Petr Schneiderka, CSc.

Předneseno na Bratislavských hematologických a transfuziologických dnech, Bratislava, 18.–19. listopadu 2004.

Souhrn: Cíl práce: Předložená studie je věnována zhodnocení praktického přínosu vyšetřování sérových hladin volných lehkých řetězců imunoglobulinů v séru (S-VLŘ) u nemocných s různými typy monoklonálních gamapatií (MG), zejména však u mnohočetného myelomu (MM). Soubor nemocných a metodika: Analyzovaný soubor 196 nemocných sestával ze 119 nemocných s MM (27 vyšetřených při diagnóze a 92 „rozléčených“ nemocných hodnocených v různých fázích průběhu MM), 52 jedinců s monoklonální gamapatií nejistého významu (MGNV), 8 nemocných se solitární formou plazmocytomu, 9 pacientů s AL-amyloidózou a 8 nemocných s primární makroglobulinémií. Hladiny S-VLŘ byly vyšetřovány pomocí kvantitativní imunochemické analýzy (Freelite System Binding Site), statistické šetření bylo prováděno pomocí U-testu dle Manna-Whitneyho ($p < 0,05$). Výsledky: Zvýšené hladiny S-VLŘ, odchylné hodnoty indexu κ/λ (K/L) a abnormální hodnota jednoho z obou ukazatelů u téhož jedince byly přítomny u MGNV ve 40 %, 48 % a 56 %, v celé sestavě nemocných s MM u 81 %, 76 % a 84 %, v souboru vyšetřeném při diagnóze myelomu u 89 %, 92 % a 96 %, zatímco v souboru „předléčených“ nemocných u 78 %, 71 % a 80 %. Při srovnání změn hladin S-VLŘ přítomných u MGNV vs MM typu κ byly zjištěny následující rozdíly: celá sestava MM – $p = 0,005$; MM při diagnóze – $p = 0,0003$; MM průběžně – $p = 0,034$; při srovnání indexu monoklonality K/L: celá sestava MM – $p = 0,0001$; MM při diagnóze – $p = 0,00003$; MM průběžně – $p = 0,001$. Při srovnání změn hladin S-VLŘ nalezených u MGNV vs MM typu λ byly zjištěny tyto rozdíly: celá sestava MM – $p = 0,012$; MM při diagnóze – $p = 0,001$; MM průběžně – p nesignifikantní; při srovnání indexu monoklonality K/L: celá sestava MM – $p = 0,001$; MM při diagnóze – $p = 0,0002$; MM průběžně – $p = 0,013$. Srovnání výše hladin S-VLŘ mezi nemocnými s aktivní vs stabilní formou MM našlo významné rozdíly v celkové sestavě MM a v souboru „předléčených“ nemocných s MM typu κ ($p = 0,0002$ a $p = 0,0002$) i v sestavě MM typu λ ($p = 0,004$ a $p = 0,046$). Statisticky významnější rozdíly byly zjištěny při srovnání hodnot indexu K/L, a to jak v celkové sestavě MM, tak i „předléčených“ nemocných v sestavě MM typu κ ($p < 0,0001$ a $p < 0,0001$), i v sestavě MM typu λ ($p = 0,001$ a $p = 0,040$). Bylo zjištěno, že nemocní se solitární formou plazmocytomu i s ložiskovým typem AL-amyloidózy se vyznačovali ve srovnání s diseminovanými formami choroby nízkými hodnotami S-VLŘ a normálními hodnotami indexu K/L. Pacienti s pokročilou, klinicky aktivní formou primární makroglobulinémie se ve srovnání s formou „doutnající“/stabilní vyznačovali zvýšenými hodnotami S-VLŘ i abnormálními hodnotami K/L indexu. Závěr: Hodnocení hladin monoklonálních S-VLŘ je prakticky přínosnou, metodicky snadno dostupnou a pohotovou metodou významně rozšiřující a doplňující dosavadní algoritmus konvenčních vyšetření používaných v diagnostice, hodnocení aktivity a monitorování průběhu i výsledků léčby nemocných s MM i ostatních typů MG. V případě normálních hodnot S-VLŘ a nebo K/L indexu je diagnóza MM málo pravděpodobná, abnormální hodnoty jednoho z obou ukazatelů ale neumožňují odlišení hraničních situací mezi MM a MGNV.

Klíčová slova: monoklonální gamapatie – monoklonální gamapatie nejistého významu – mnohočetný myelom – volné lehké řetězce – aktivní a stabilní fáze myelomu

Úvod

Monoklonální gamapatie (MG) jsou zhoubné nebo potenciálně zhoubné

B-lymfoproliferativní stavy, vyznačující se téměř bezvýhradnou tvorbou a sekrecí monoklonálních, chemicky

i fyzikálně homogenních imunoglobulinů, případně i jejich strukturálních komponent převážně typu leh-

Significance of serum free immunoglobulin light chains measurements in the diagnosis and activity evaluation of multiple myeloma and some monoclonal gammopathies

Objective: The objective of the study is to assess the practical benefit of the determination of serum levels of free immunoglobulin chains in the serum (S-FCH) in patients with different types of monoclonal gammopathies (MG), in particular with regard to multiple myeloma (MM). **Patient set and method:** The analysed set of 196 patients contained 119 patients with MM (27 patients examined for diagnosis and 92 „under treatment“ assessed in different phases of MM), 52 patients with monoclonal gammopathy of uncertain significance (MGNV), 8 patients with solitary plasmocytoma, 9 patients with AL-amyloidosis, and 8 patients with primary macroglobulinaemia. S-FCH levels were examined with the use of quantitative immunochemical analysis (Freelite System Binding Site), and statistical examination was carried out using the U-test according to Manna-Whitney ($p < 0,05$). **Results:** The percentage of higher levels of S-FCH, diverse values for the κ/λ (K/L) index and abnormal value of one of the two indicators for the same person was 40 %, 48 % and 56 % for MGNV, 81 %, 76 % and 84 %, respectively, for the complete set of patients with MM, and 89 %, 92 % and 96 %, respectively, for the set examined for myeloma diagnosis, while the percentage for the set of „pre-treated“ patients was 78 %, 71 % and 80 %, respectively. Comparison of changes in S-FCH levels present in MGNV vs. MM, type κ , has shown the following differences: the complete MM set – $p = 0.005$, MM at diagnosis – $p = 0.0003$, MM continuous – $p = 0.034$; comparison of K/L monoclonality index: the complete MM set – $p = 0.0001$, MM at diagnosis – $p = 0.00003$, MM continuous – $p = 0.001$. Comparison of changes in S-FCH levels found in MGNV vs. MM, type λ , has shown the following differences: the complete MM set – $p = 0.012$, MM at diagnosis – $p = 0.001$, MM continuous – p insignificant; comparison of K/L monoclonality index: the complete MM set – $p = 0.001$, MM at diagnosis – $p = 0.0002$, MM continuous – $p = 0.013$. Comparison of S-FCH levels for patients with active vs. stable form of MM has shown significant differences within the complete MM set and in the „pre-treated“ patient set with MM, type κ ($p = 0.0002$ and $p = 0.0002$), as well as in the λ type MM set ($p = 0.004$ and $p = 0.046$). Differences of a higher statistical significance were detected in the comparison of the K/L index values, both for the complete MM set and for the „pre-treated“ patients in the MM, type κ ($p < 0.0001$ a $p < 0.0001$), as well as in the λ type MM set ($p = 0.001$ a $p = 0.040$). Both patients with solitary plasmocytoma and with focal type of AL-amyloidosis proved to have low values of S-FCH and normal values of the K/L index, as compared with patients with disseminated forms of the disease. Patients with advanced, clinically active form of primary macroglobulinaemia were characterised by higher values of S-FCH and abnormal values of the K/L index as compared with the „latent“/stable form. **Conclusion:** Assessment of monoclonal S-FCH levels is a beneficial, easily accessible and ready to use method which constitutes a significant contribution to the existing range of conventional examinations used in diagnostics, activity assessment and monitoring of the course and effect of treatment of patients with MM, as well as of other types of MG. In the case of normal S-FCH values or K/L index, the probability of MM diagnosis is low, however, abnormal values of one of the two indicators do not allow for distinguishing between the MM and MGNV thresholds.

Key words: monoclonal gammopathy – monoclonal gammopathy of undetermined significance – multiple myeloma – free light chains – active and stable multiple myeloma phase

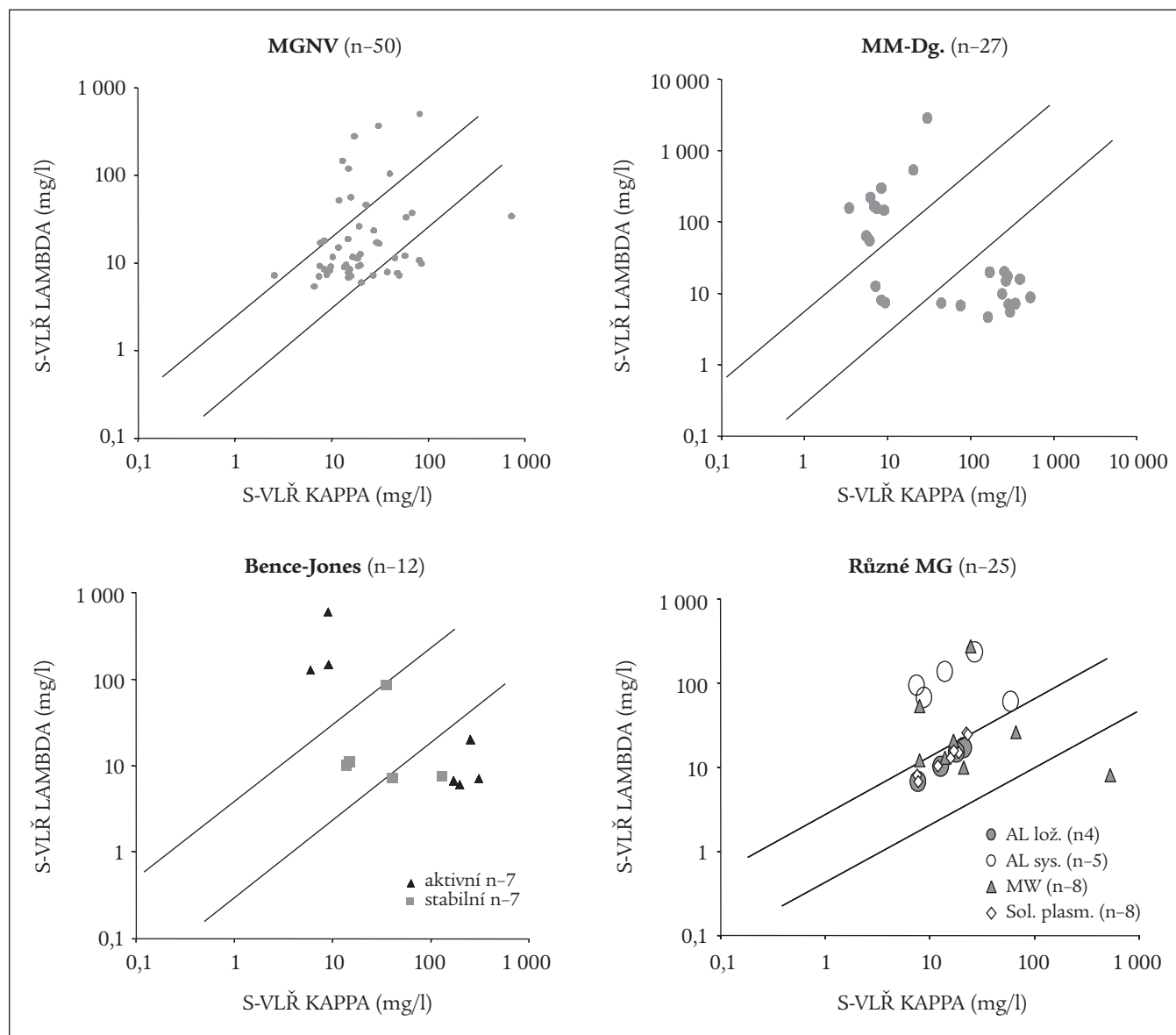
kých řetězců, vylučovaných močí jako tzv. Bence-Jonesova (B-J) bílkovina [1,2,3]. Monoklonální produkt nádorové buňky jakožto indikátor klonální proliferace je u jedinců s MG individuálně specifický a jeho množství kolísá v širokém rozsahu v závislosti na rozsahu nádorové tkáně [4]. Používané denzitometrické hodnocení migrační zóny v elektroforeogramu i imunochemické stanovení monoklonálního imunoglobulinu (MIG) v séru se vyznačují vysokou časovou náročností, nízkou citlivostí i přesností s nezhodou falešným nadhodnocením či podhodnocením výsledků [5]. V posledních letech se zájem výzkumníků i klinických pracovníků upřel k vyšetřování sérových hladin volně filtrovatelných plazmatických bílkovin, tj. volných lehkých řetězců (S-VLŘ) imunoglobulinu κ a λ , jejichž koncentrace v séru je při zohlednění stavu renální funkce

ukazatelem intenzity proteosyntézy v nádorových buňkách. Vhodným výběrem antigenů a postupnými vysocovacími operacemi byla připravena antiséra s vysokou aviditou a s vyhovující specifitou, umožňující vysoce citlivou kvantitativní detekci velmi nízkých hladin VLŘ s vyloučením zkřížené reaktivity s lehkými řetězci vázanými v molekule MIG [5,6,7]. Po získání specifické detekční protilátky byly vypracovány imunoprecipitační metody, které v porovnání s dosavadními technikami umožňují s mnohonásobnou přesností nefelometrické nebo turbidimetrické stanovení koncentrací S-VLŘ [8]. Srovnání hladin VLŘ v séru (S-VLŘ) s močovou exkrecí B-J bílkoviny odhalilo dobrou korelaci mezi oběma ukazateli [9,10], přičemž ale měření hladin VLŘ v séru se ukázalo mnohem citlivější a přesnější nežli v moči, a to mj. vzhledem k reabsorpci LŘ v proximálních tubu-

lech a jejich renálnímu katabolizmu [11–14].

Stanovení sérových hladin VLŘ v séru spolu s možností výpočtu κ/λ poměru (K/L koeficient) se ukázalo jako velmi nadějný postup, přispívající ke zpřesnění časné diagnostiky a diferenciální diagnostiky, zejména ale ke zlepšení možnosti sledování vývoje nemoci s velmi časnou detekcí progresu a průběžného hodnocení účinnosti léčby zejména nemocných s B-J a nesekrečním typem mnohočetného myelomu (MM), primární systémové AL-amyloidózy a snad i „light chain deposition disease“ (LCDD) [4,7,15–17]. Bylo prokázáno, že u nemocných s absencí detekovatelné M-komponenty v séru byla zjištěna pozitivní korelace mezi koncentrací S-VLŘ a klinicko-laboratorními známkami aktivity MM [18].

Náplní předložené studie bylo získání vlastních praktických zkuš-



Graf 1. Grafické vyjádření hladin monoklonálních volných lehkých řetězců κ a λ s pomocí bilogaritmického souřadnicového systému s vyznačením pásma pro fyziologické koncentrace: A. Situace při diagnóze mnohočetného myelomu; B. Bence-Jonesův typ myelomu, vyšetření v průběhu nemoci; C. Monoklonální gamapatie nejistého významu; D. S-VLŘ – situace u solitárního kostního plazmocytomu, primární ložiskové a systémové AL-amyloidózy a primární makroglobulinemie.

Tab. 1. Srovnání výskytu abnormálních hladin S-VLŘ, indexu κ/λ a současné patologie obou ukazatelů u nemocných s mnohočetným myelomem a monoklonální gamapatie nejistého významu.

	MGNV		MM – diagnóza		MM – průběžná fáze		MM – celá sestava		MM – Bence-Jones	
	(n – 50)		(n – 27)		(n – 92)		(n – 119)		(n – 12)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Patologické hodnoty										
– S-VLŘ	20	(40)	24	(89)	72	(78)	96	(81)	10	(83)
– K/L	24	(48)	25	(92)	65	(71)	90	(76)	9	(75)
– S-VLŘ a nebo K/L	28	(56)	26	(96)	74	(80)	100	(84)	10	(83)

MGNV – monoklonální gamapatie nejistého významu, MM – mnohočetný myelom, S-VLŘ – volné lehké řetězce v séru, K – κ , L – λ

Tab. 2. Srovnání hladin volných lehkých řetězců a jejich poměru K/L v séru nemocných s mnohočetným myelomem a monoklonální gamapatií nejistého významu v sestavě κ (Mann-Whitney U test, $p < 0.05$).

S-VLŘ	MGNV (n = 32)	MM – diagnóza (n = 15)	MM – průběžná fáze (n = 67)	MM – celá sestava (n = 82)
Kappa:				
$\bar{x}$ ($\pm$ SD)	51,5 ($\pm$ 126,8)	227,1 ($\pm$ 148,9)	105,7 ($\pm$ 148,2)	128,5 ($\pm$ 154,9)
p =		0,0003	0,034	0,005
Lambda:				
$\bar{x}$ ($\pm$ SD)	13,1 ($\pm$ 8,7)	10,6 ($\pm$ 5,3)	12,1 ($\pm$ 19,1)	11,8 ($\pm$ 17,4)
p =		NS	0,022	0,025
K/L:				
$\bar{x}$ ($\pm$ SD)	2,9 ($\pm$ 3,9)	24,7 ($\pm$ 19,7)	17,1 ($\pm$ 28,0)	18,5 ($\pm$ 26,7)
p =		0,00003	0,001	0,0001

K/L koeficient kappa/lambda, p – vyjádření vztahu mezi souborem MGNV a třemi soubory nemocných s MM (vyšetřených při diagnóze, v různých fázích průběhu nemoci a v celé sestavě nemocných s MM).

ností s hodnocením S-VLŘ u jednotlivých forem MG, a zejména u MM vyhodnoceného v různých fázích vývoje nemoci (při diagnóze, v období aktivity nebo stability choroby), porovnání nálezů u MM se situací u MGNV a solitární formy plasmocytomu, dílčím způsobem i u primární ložiskové a systémové AL-amyloidózy i u primární makroglobulinemie.

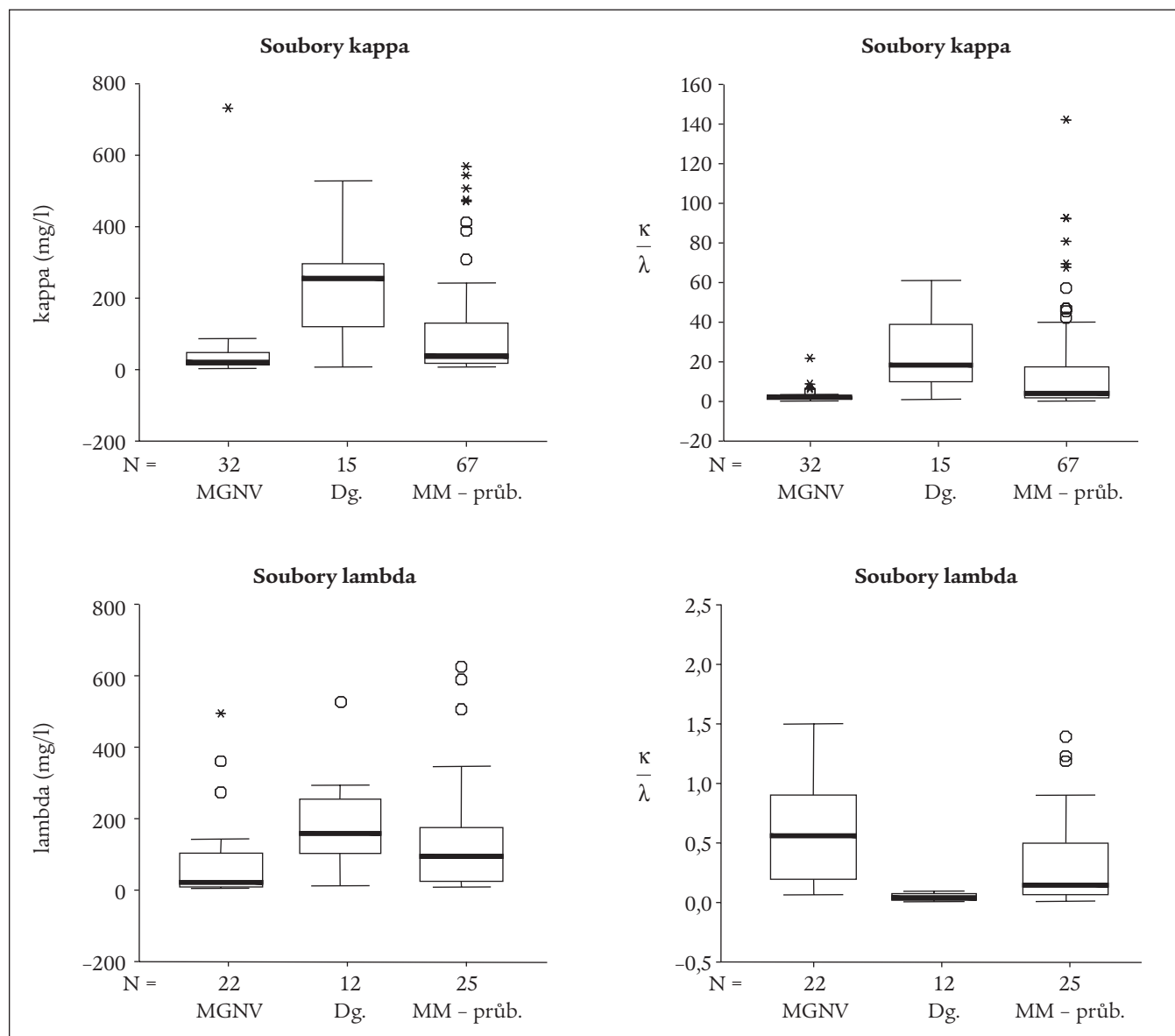
Soubor nemocných a metodika

Analyzovaná sestava 196 nemocných s MG byla soustředěna na III. interní klinice LF UP a FN Olomouc v průběhu měsíců února až října roku 2004 a byla tvořena jednak celkovou sestavou 119 nemocných s MM [věkový medián M 63 (38–82) let; M/Ž – 0,9], složenou ze souboru 27 nemocných (14 %) s MM vyšetřených při diagnóze [M 69 (50–82) let; M/Ž – 0,8] a 92 „rozlčených“ nemocných (47 %) s MM vyšetřených v různých fázích vývoje nemoci [M – 63 (38–82) let; M/Ž – 0,9], dále 8 jedinci (4 %) se solitární formou plasmocytomu [M 58 (52–67) let; M/Ž – 1,6], 4 nemocnými (2 %) s ložiskovou formou [M 55,5 (33–67) let; 4 – ženy] a 5 jedinci (2 %) s primární systémovou AL-amyloidózou [M 73 (61–75) let; M/Ž – 0,7], 8 nemocnými

(4 %) s primární makroglobulinemií [M 65 (53–75) let; M/Ž – 1,0] a souborem 52 jedinců (27 %) dispenzarizovaných dlouhodobě pro MGNV [M 61 (33–82) let; M/Ž – 0,7]. V diagnostice MM byla použita SWOG kritéria [19,20], k rozpoznání ostatních forem MG všeobecně přijaté postupy [1,3,21–24]. V souboru všech nemocných s MM (n = 119) byl imunochemický typ IgG zastoupen v 65 % (n = 77), IgA v 21 % (n = 25), Bence-Jonesův typ v 9 % (n = 11), biklonální typ ve 2 % (n = 3), IgD ve 2 % (n = 2), IgM v 1 % (n = 1); 68 % (n = 81) se vyznačovalo přítomností lehkých řetězců κ , 30 % (n = 36) typu λ , 2 nemocní (2 %) současnou přítomností řetězců κ i λ . V sestavě 119 nemocných s MM bylo při použití stážovací kritérií dle Durieho-Salmona [19,20] 9 nemocných (8 %) ve stadiu I, 60 nemocných ve stadiu II (50 %) a 50 jedinců ve stadiu III (42 %), podstadium B (kreatinin > 177 μ mol/l) se vyskytovalo v 15 % (n = 18). V souboru 52 nemocných s MGNV bylo následující zastoupení imunochemických typů: IgG – 42 (80 %), IgA – 4 (8 %), B-J – 3 (6 %), biklonální 2 (4 %) a IgM – 1 (2 %). Analyzovaná sestava nemocných s MM byla léčena konvenční terapií s použitím stan-

dardních chemoterapeutických režimů a případně i vysokodávkovanou terapií s podporou autologních periferních krvetvorných buněk [2,25,26].

Hladiny volných lehkých řetězců κ a λ byly měřeny s pomocí automatizované imunochemické analýzy soupravami firmy Immunotech (Free-lite System Binding Site), a to v období diagnózy nebo nejméně ve 4týdenním odstupu od předchozí chemoterapie: normální hodnoty S-VLŘ κ 7,3 (3,3–19,4) mg/l, λ 12,7 (5,7 až 26,3) mg/l, index monoklonality K/L 0,6 (0,26–1,65) [7]. Za „stabilní – plateau“ fázi nemoci byl považován stacionární, bezpříznakový stav s nevýznamným kolísáním hodnot M-proteinu v séru nebo v moči po dobu nejméně 3 měsíců. Relaps, resp. „aktivní – progresivní“ fáze nemoci se vyznačovala přítomností nejméně jednoho z následujících kritérií: 1. vzestup M-proteinu séra nad 125 % hodnoty před léčbou, případně narůstající hodnoty M-proteinu; 2. 100% vzestup odbytu B-J bílkoviny moči (při počáteční hodnotě nad 1,0 g/24 hod); 3. vzestup S-Ca na $\geq$ 3,0 mmol/l; 4. nárůst počtu a velikosti osteolytických lézí; nebo 5. vývin dalších klinických a laboratorních projevů se vztahem k aktivitě nemoci [27,28]. Ke statistickému zpraco-



Graf 2. Grafické srovnání sérových hladin volných lehkých řetězců κ a λ a indexu monoklonality κ/λ v souborech nemocných s mnohočetným myelomem κ a λ vyšetřených průběžně v různých fázích vývoje mnohočetného myelomu (MM – průb.), při diagnóze nemoci (Dg.) a u monoklonální gamapatie nejistého významu (MGNV).

vání byl použit U-test podle Manna-Whitneye ($p < 0,05$).

Výsledky

Vzhledem k zásadní odlišnosti rozmezí normálních hodnot S-VLŘ typu κ a λ byli nemocní s rozdílným typem LŘ hodnoceni samostatně. Výsledky souhrnné analýzy výskytu abnormálních hladin S-VLŘ, K/L indexu a současné přítomnosti patologických hodnot obou ukazatelů ve všech analyzovaných souborech s MM včetně samostatného souboru

s B-J typem MM a souboru s MGNV vyplývají z tabelárního i grafického přehledu (tab. 1, graf 1).

Prozatím jen předběžný pohled na omezený počet nemocných se solitární formou plazmocytomu ukázal, že z 8 jedinců mělo zcela normální hodnoty S-VLŘ 6, zatímco 2 nemocní měli zcela lehce vyšší hladinu LŘ κ (23,2 a 22,6 mg/l), avšak index K/L byl u všech v normálním rozmezí. Pohled na situaci u 9 nemocných s AL-amyloidózou ukázal, že všichni

4 jedinci s ložiskovou formou měli na rozdíl od 5 nemocných se systémovou formou choroby hladiny S-VLŘ i K/L index normální. Předběžné vyšetření 8 nemocných s primární makroglobulinemií vyznělo různorodě s tím, že 3 nemocní s pokročilou a aktivní formou nemoci měli hladiny S-VLŘ zvýšené, zatímco 5 nemocných ve stabilní, případně „doutnající“ fázi mělo hladiny S-VLŘ normální. S výjimkou 1 nemocného vyznělo souhlasně i hodnocení K/L indexu (graf 1).

Tab. 3. Srovnání hladin volných lehkých řetězců a jejich poměru K/L v séru nemocných s mnohočetným myelomem a monoklonální gamapatií nejistého významu v sestavě λ (Mann-Whitney U test, $p < 0.05$)

S-VLŘ	MGNV (n – 22)	MM – diagnóza (n – 12)	MM – průběžná fáze (n – 25)	MM – celý soubor (n – 37)
Lambda:				
$\bar{x}$ (± SD)	83,9 (±129,9)	397,5 (± 773,3)	148,7 (± 179,6)	229,4 (± 467,1)
p =		0,003	NS	0,06
Kappa:				
$\bar{x}$ (± SD)	19,6 (± 16,4)	9,9 (± 7,7)	17,9 (± 19,7)	15,3 (± 17,0)
p =		0,001	NS	0,012
K/L				
$\bar{x}$ (± SD)	0,74 (± 0,79)	0,45 (± 1,4)	0,36 (± 0,43)	0,39 (± 0,85)
p =		0,0002	0,013	0,001

K/L koeficient kappa/lambda, p – vyjádření vztahu mezi souborem MGNV a třemi soubory nemocných s MM (vyšetřených při diagnóze, v různých fázích průběhu nemoci a v celé sestavě nemocných s MM).

Tab. 4. Srovnání hladin volných lehkých řetězců v séru nemocných s mnohočetným myelomem z hlediska aktivity vs stability nemoci a stavu renální funkce tj. podstadií A vs B v sestavě κ.

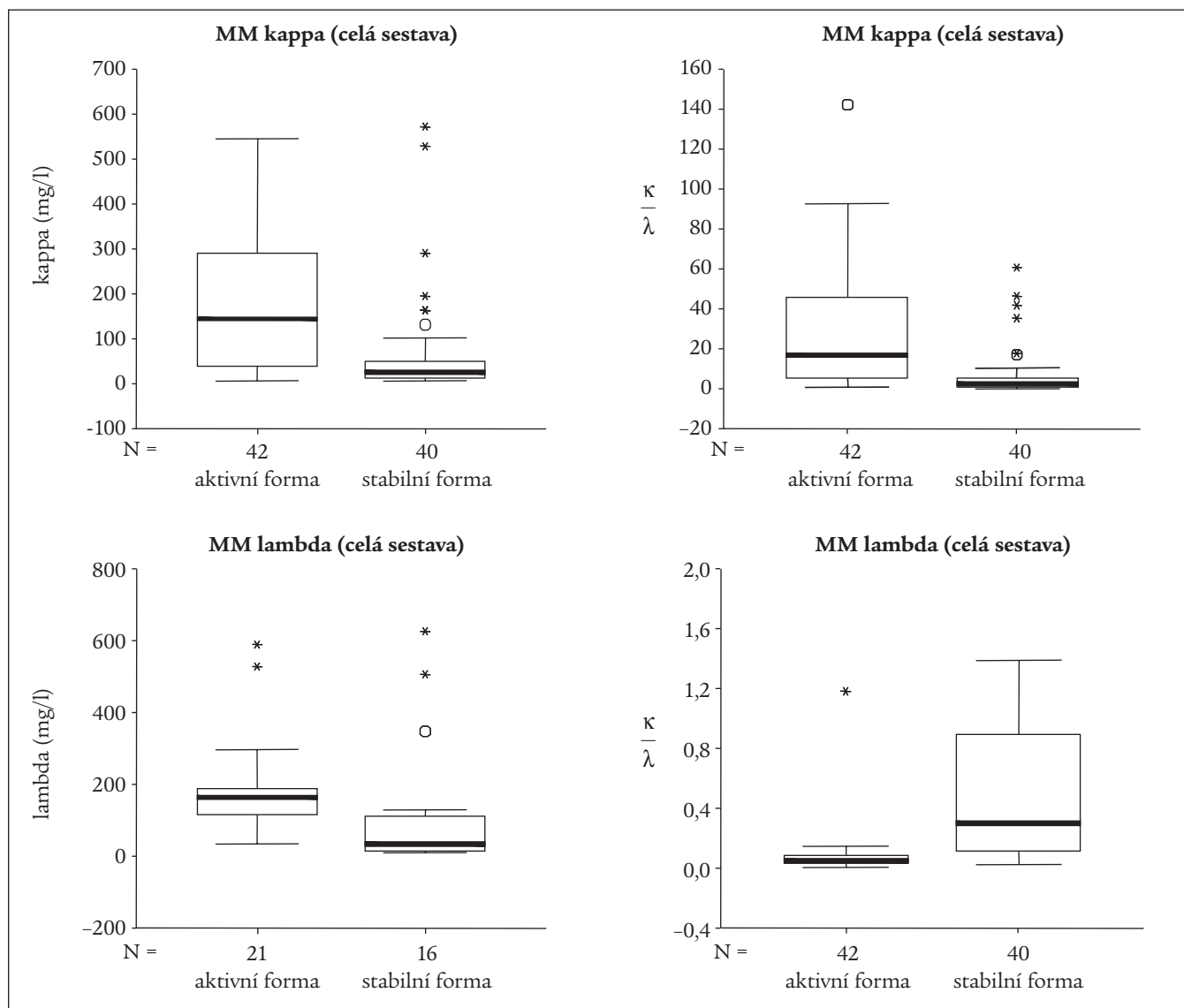
Sestava „Lambda“		MM – diagnóza (n – 12)				MM – průběžná fáze (n – 25)				MM – celý soubor (n – 37)			
		n	$\bar{x}$	(± SD)	p	n	$\bar{x}$	(± SD)	p	n	$\bar{x}$	(± SD)	p
MM – aktivita													
Kappa	– aktivní	12	201,9	(± 135,8)	NS	30	175,6	(±174,2)	0,0002	42	183,5	(± 162,3)	0,0002
	– stabilní	3	327,9	(± 186,5)		37	52,8	(± 97,9)		40	73,4	(± 126,6)	
Lambda	– aktivní	12	11,5	(± 5,5)	NS	30	6,6	(± 2,8)	< 0,0001	42	8,0	(± 4,3)	0,0001
	– stabilní	3	6,7	(± 2,1)		37	16,5	(± 24,9)		40	15,8	(± 24,1)	
K/L	– aktivní	12	19,4	(± 17,5)	NS	30	35,2	(± 35,2)	< 0,0001	42	29,0	(± 31,6)	< 0,0001
	– stabilní	3	46,1	(± 13,2)		37	4,4	(± 8,1)		40	7,5	(± 13,9)	
MM – podstádia (D–S)													
Kappa	– A	11	204,0	(± 168,3)	NS	61	99,8	(± 140,1)	NS	72	116,2	(± 148,5)	NS
	– B	4	290,4	(± 41,6)		6	163,6	(± 220,7)		10	214,3	(± 178,7)	
Lambda	– A	11	9,0	(± 4,5)	NS	61	12,2	(± 20,0)	NS	72	11,7	(± 18,5)	0,037
	– B	4	14,7	(± 5,6)		6	11,5	(± 4,9)		10	12,8	(± 5,2)	
K/L	– A	11	24,9	(± 21,4)	NS	61	16,9	(± 28,6)	NS	72	18,2	(± 27,6)	NS
	– B	4	24,3	(± 16,9)		6	18,6	(± 22,5)		10	20,9	(± 19,6)	

MM – mnohočetný myelom, n – počet nemocných, Podstádium A – S-kreatinin < 177 $\mu\text{mol/l}$, B – $\geq 177 \mu\text{mol/l}$, K/L – koeficient kappa/lambda, NS – statisticky nevýznamný vztah

Z rozboru souboru MM κ (tab. 2) vyplynulo, že nemocní v celé sestavě i v souborech vyšetřených při diagnóze a v průběhu MM měli podstatně vyšší hodnoty S-VLŘ κ nežli nemocní s MGNV a s výjimkou souboru vyšetřeného při diagnóze i statisticky významně suprimované hla-

diny S-VLŘ typu λ. Statisticky nejvýznamnější rozdíly byly zjištěny v případě srovnání K/L indexu všech 3 myelomových souborů se situací u MGNV (tab. 2, graf 2). Z rozboru souboru MM λ (tab. 3, graf 2) vyplynulo, že nemocní v celé sestavě MM i v souboru hodnoceném při diagnó-

ze měli statisticky významné rozdíly hladin S-VLŘ κ i λ, zatímco v souboru „rozlčených“ nemocných nebyly rozdíly sérových hladin obou typů VLŘ významné. Obdobně jako v souboru κ i v souboru λ byly zjištěny podstatně významnější rozdíly ve všech porovnávaných skupinách při



Graf 3. Grafické srovnání sérových hladin volných lehkých řetězců κ a λ a indexu monoklonality κ/λ v souborech nemocných s mnohočetným myelomem κ a λ vyšetřených v souborech nemocných v aktivní a stabilní „plateau“ fázi nemoci.

hodnocení koeficientu K/L (tab. 3, graf 2). Cílený rozbor zatím jen omezeného počtu 12 nemocných s Bence-Jonesovým typem MM ukázal, že ve stabilní fázi měli normální hodnoty 2, zatímco mimo normální mez 3 nemocní, přičemž všech 7 pacientů v aktivní fázi choroby mělo hodnoty S-VLŘ zvýšené (graf 1).

Bližší rozbor ukázal, že z 56 nemocných ve stabilní fázi nemoci mělo zvýšené hodnoty S-VLŘ 36 (64 %), abnormální hodnoty K/L indexu 33 (59 %) a souhrnně abnormalitu jednoho z obou ukazatelů 39 (69 %), zatímco ze 63 s aktivní formou myelo-

mu došlo ke zvýšení hladin S-VLŘ u 61 (97 %), abnormální hodnotu K/L indexu mělo 57 (91 %) a současně abnormální hodnotu jednoho z obou ukazatelů 61 (97 %) nemocných. Analýza sestavy κ z hlediska srovnání koncentrací S-VLŘ a indexu K/L prokázala významné rozdíly hladin S-VLŘ typu κ , λ i koeficientu K/L při srovnání nemocných v aktivní oproti stabilní/„plateau“ fázi nemoci a to v celé sestavě 82 jedinců s MM i v souboru 67 „rozlýchčených“ nemocných, zatímco v pouze 15členném souboru vyšetřeném při diagnóze nebyly rozdíly statisticky vý-

znamné (tab. 4, graf 3). Vyhodnocení sestavy λ z hlediska rozdílů mezi aktivní vs stabilní/„plateau“ fázi nemoci prokázalo statisticky významné rozdíly hladin S-VLŘ typu λ i K/L indexu v celé sestavě 37 nemocných s MM i v souboru 25 „rozlýchčených“ nemocných vyšetřených průběžně, pouze 12členný soubor soustředěný při diagnóze MM nebyl statisticky hodnotitelný (tab. 5, graf 3). Rozbor podstadií A a B, tj. nemocných bez přítomnosti a s přítomnou závažnou retencí dusíkatých látek (S-kreatinin ≥ 177 $\mu\text{mol/l}$) ukázal, že v sestavě κ nedosáhly rozdíly hladin

Tab. 5. Srovnání hladin volných lehkých řetězců v séru nemocných s mnohočetným myelomem z hlediska aktivity vs stability nemoci a stavu renální funkce tj. podstadií A vs B v sestavě λ .

Sestava „Kappa“	MM – diagnóza (n – 15)				MM – průběžná fáze (n – 67)				MM – celý soubor (n – 82)			
	n	$\bar{x}$	($\pm$ SD)	p	n	$\bar{x}$	($\pm$ SD)	p	n	$\bar{x}$	($\pm$ SD)	p
MM – aktivita:												
Lambda – aktivní	11	432,5	($\pm$ 801,0)	}	10	172,9	($\pm$ 155,8)	}	21	308,9	($\pm$ 591,1)	}
– stabilní	1	12,5	($\pm$ 12,5)		15	132,5	($\pm$ 197,5)		16	125,0	($\pm$ 193,1)	
Kappa – aktivní	11	10,2	($\pm$ 8,0)	}	10	14,6	($\pm$ 10,9)	}	21	12,3	($\pm$ 9,5)	}
– stabilní	1	7,3	($\pm$ 7,3)		15	20,1	($\pm$ 23,9)		16	19,3	($\pm$ 23,4)	
K/L – aktivní	11	0,5	($\pm$ 0,3)	}	10	0,2	($\pm$ 0,3)	}	21	0,1	($\pm$ 0,25)	}
– stabilní	1	4,9	(–)		15	0,5	($\pm$ 0,4)		16	0,7	($\pm$ 1,2)	
MM – podstádia (D–S):												
Lambda – A	10	165,9	($\pm$ 142,4)	}	19	120,1	($\pm$ 163,1)	}	29	135,9	($\pm$ 155,2)	}
– B	2	1 555,5	($\pm$ 1782,6)		6	239,2	($\pm$ 214,9)		8	563,2	($\pm$ 926,4)	
Kappa – A	10	8,0	($\pm$ 4,6)	}	19	12,0	($\pm$ 8,1)	}	29	10,6	($\pm$ 7,3)	}
– B	2	19,4	($\pm$ 15,3)		6	36,5	($\pm$ 32,8)		8	32,2	($\pm$ 29,4)	
K/L – A	10	0,5	($\pm$ 1,5)	}	19	0,4	($\pm$ 0,5)	}	29	0,4	($\pm$ 0,9)	}
– B	2	0,2	($\pm$ 0,01)		6	0,2	($\pm$ 0,3)		8	0,2	($\pm$ 0,3)	

MM – mnohočetný myelom, n – počet nemocných, Podstádium A – S-kreatinin < 177 μ mol/l, B – $\geq$ 177 μ mol/l, K/L – koeficient kappa/lambda, NS – statisticky nevýznamný vztah

S-VLŘ i K/L poměru ve všech 3 vyhodnocených souborech statistické významnosti s výjimkou hladiny S-VLŘ λ v celé sestavě 82 nemocných (tab. 4). Stejně orientovaná analýza v sestavě λ prokázala statisticky významné rozdíly hladin S-VLŘ κ i λ mezi podstadii A a B pouze v celé sestavě 37 nemocných s MM, nikoliv ale v obou dílčích souborech vyšetřených při diagnóze a v průběhu choroby, přestože rozdíly v koncentracích S-VLŘ, nikoliv ale hodnot K/L indexu byly mezi podstadii A a B dosti nápadné (tab. 5).

Diskuse

Kvantitativní hodnocení sérových hladin VLŘ se zařadilo v průběhu posledních 2–3 let mezi postupy, které přínosným způsobem rozšířily dosavadní armamentarium vyšetřovacích metod u MM, a dlužno říci, že výsledky naší studie se s tímto postojem ztotožnily. Z provedené analýzy vyplynulo, že v období diagnózy MM byly hladiny S-VLŘ zvýšeny

u naprosté většiny pacientů našeho souboru, tj. u 89 % nemocných, odchylná hodnota K/L indexu u 92 % a současně odchylné hodnoty jednoho z obou parametrů dokonce u 96 % pacientů. Přestože jde o výsledek hodnocení u poměrně malé skupiny nemocných, plně odpovídá závěrům předchozích studií, nacházejících zvýšení S-VLŘ u 88 % a patologickou hodnotu S-VLŘ nebo K/L indexu u 96 % jedinců s MM s přítomností intaktního MIG [7,11,12]. Vyšší citlivost indexu K/L oproti S-VLŘ, patrná i v naší studii, je přičítána nejen monoklonálnímu vzestupu jednoho z obou LŘ, ale i průvodní supresi hladiny lehkého řetězce alternativního polyklonálního typu [12]. Podstatně nižší zastoupení nemocných se zvýšenou hodnotou S-VLŘ (v 78 %) a patologickou hodnotou indexu K/L (71 %) ve skupině „rozlčených“ nemocných i v celé sestavě MM oproti souboru vyšetřeném při diagnóze nemoci vyplývá z dobré reakce hladin S-VLŘ i K/L indexu na podanou

terapii, přičemž nejvíce byl tento úkaz pozorován u nemocných po vysoko-dávkované terapii s transplantací autologních krevetvorných buněk. Úprava obou ukazatelů po úspěšné chemoterapii je zřejmě výsledkem selektivní cytoredukce myelomových buněk [5,7,12,29]. Získané výsledky demonstrují současně i skutečnost, že v případě MM s produkcí intaktní molekuly MIG, jsou klasická vyšetření (elektroforéza krevních bílkovin nebo metoda imunofixace) v diagnostice MM citlivější, a tedy i přínosnější nežli vyšetření samotných S-VLŘ, a nelze je proto v žádném případě v diagnostickém procesu vynechat [4,7,29]. Turbidimetrické vyšetření VLŘ v séru s pomocí specifické protilátky je podstatně citlivější, neboť má detekční limity více nežli 50krát nižší nežli elektroforéza bílkovin a 20krát nižší nežli metoda imunofixace [6,15,30], takže umožňuje s vysokou senzitivitou a specificitou kvantifikaci a monitorování hladin S-VLŘ v séru, což je ne-

obyčejně důležité zejména u B-J a nesekrečního typu MM [16,17,18,31]. Za zajímavé zjištění nutno považovat absenci korelace mezi koncentracemi M-komponenty a VLŘ v séru vysvětlitelné tím, že intenzita syntézy VLŘ imunoglobulinu je mírou individuální neoplastické dediferenciace myelomových buněk vedoucí k poruše syntézy těžkých řetězců [4,12]. Nejvhodnějším postupem v diagnostice MM je současné provedení elektroforetické a imunofixační analýzy krevních bílkovin spolu s kvantifikací hladin monoklonálních S-VLŘ, což pokrývá diagnostiku MM s inaktivní molekulou MIG, B-J a nesekrečního typu MM [7].

Na rozdíl od dosavadních závěrů, nalézajících zvýšení S-VLŘ a patologie poměru K/L u všech nemocných s Bence-Jonesovým myelomem, byl výskyt v našem souboru pouze 83 % a 75 %, a to zřejmě v důsledku předchozí úspěšné chemoterapie vedoucí k normalizaci obou parametrů u 2 nemocných. V současnosti je vyšetření S-VLŘ u nemocných s Bence-Jonesovým typem MM považováno jednoznačně za metodu volby, která má přednost před klasickými metodami analýzy krevních bílkovin nejen v diagnostice myelomu, ale i v rámci sledování průběhu a v diferenciální diagnostice osteolytických kostních lézí [16,18]. Pro potřeby praktické interpretace v běžné praxi je nutno upozornit na okolnost, že vzájemná korelace mezi koncentrací VLŘ v séru a v moči je v důsledku mj. tubulární resorpce LŘ poměrně nízká [4,6,32]. Rovněž u nesekrečních typů MM je považováno hodnocení S-VLŘ K/L indexu za integrální součást diagnostického a monitorovacího algoritmu, neboť abnormální hodnoty hladin S-VLŘ nebo jejich poměru byly zaznamenány u 68–71 % nemocných [5,18,29].

Vzhledem k nepříliš častému výskytu solitární formy kostního plazmocytomu jsme byli prozatím odkázáni na analýzu pouze 8 nemocných.

Bylo zjištěno, že všichni naši pacienti měli K/L index normální a pouze 2 nemocní (25 %) zcela nenápadný vzestup koncentrace S-VLŘ. V odborném písemnictví je ale uváděno zvýšení S-VLŘ asi u poloviny nemocných s tím, že monitorování hladin je považováno za velmi cenný ukazatel sledování vývoje stavu, včetně stupně léčebné odezvy [7]. Pozorování, že naši nemocní s ložiskovým typem AL-amyloidózy měli ve srovnání se všemi nemocnými se systémovou formou normální hladiny S-VLŘ i K/L poměr, je ve shodě s dosavadními omezenými zkušenostmi. Bylo zjištěno, že u ložiskových forem AL-amyloidózy se vyskytuje zvýšení S-VLŘ u 4,5–30 % nemocných, přičemž zvýšení bývá velmi nízké, a je tedy cenným příspěvkem k odlišení obou forem AL-amyloidózy [7,33]. V případě primární systémové AL-amyloidózy se vyskytuje vzestup S-VLŘ u 87–98 % nemocných a sledování hladin odráží vývoj stavu včetně odezvy na léčbu [7,33,34]. Při podezření na systémovou AL-amyloidózu se tedy v současnosti považuje stanovení S-VLŘ a jejich poměru za metodu volby. Rozdílné hodnoty koncentrací S-VLŘ a jejich poměru u našich nemocných s primární makroglobulinémií se ztotožňují s prozatím jen dílčími zkušenostmi odborného písemnictví. Patologické hodnoty S-VLŘ a jejich poměru K/L byly zaznamenány u nemocných s projevy hyperviskózního syndromu u 97 %, hlavní doménou diskutované metody je však monitorování hladin v průběhu nemoci a léčby [4,7].

Překvapivě vysoký výskyt odchylných nálezů u MGNV v našem souboru (zvýšení S-VLŘ u 40 %, patologie indexu K/L u 48 % a abnormita jednoho z obou sledovaných ukazatelů u 56 % jedinců) odpovídá převládajícím závěrům předchozích studií, např. abnormální index K/L byl pozorován u 60 % [7], vzestup hladin S-VLŘ a nebo patologie K/L indexu

u 81 % [35,36] a zvýšení koncentrace S-VLŘ u 51 % [37]. Ukázalo se, že výše hodnoty K/L indexu u MGNV má nepochybný význam v predikci přechodu MGNV v MM nebo v jiný typ MG [38]. U nemocných s progresí v průběhu 5 let byly zvýšeny hodnoty S-VLŘ ve 30 % (relativní riziko 1,9) a patologie indexu K/L u 67 % (relativní riziko 2,5), zatímco u stavů bez progresu u obou ukazatelů shodně pouze ve 22 % [38]. Je tedy zřejmé, že riziko zvratu MGNV stoupá především s výší K/L indexu [7,31]. Pravděpodobným vysvětlením zvýšeného rizika transformace MGNV v případě zvýšených hodnot S-VLŘ je jejich vztah ke klonální proliferaci plazmatických buněk. Z dosavadních zkušeností vyplývá, že oba diskutované ukazatele nelze využít v odlišení MGNV a incipientní/„doutnající“ formy MM, poněvadž 2/3 nemocných s „dřímajícím“ formou MM mají zvýšené hladiny S-VLŘ a patologický K/L index dokonce v 96 % [7]. Za zajímavý výsledek naší analýzy považujeme odhalení 3 nemocných s MGNV, vyznačujících se izolovanou přítomností Bence-Jonesovy bílkoviny (2krát κ , 1krát κ a λ), tj. zatím nevyřešené situace s otázkou, zdali uvedený nález lze považovat skutečně za B-J typ MGNV, „idiopatickou“ B-J proteinurii jakožto předstupeň vývinu MM B-J typu nebo nesekrečního myelomu, případně i AL-amyloidózy, LCDD nebo jiné plazmocelulární dyskrázie [7,31,39,40].

Srovnání hladin VLŘ v séru i K/L indexu nemocných s MM κ i λ vyšetřených při diagnóze nemoci prokázalo statisticky významně odlišné hodnoty oproti jedincům s MGNV. Za důležité považujeme zjištění, že míra statistické rozdílnosti byla podstatně výše vyjádřena při hodnocení indexu K/L, nežli vzestupu hodnot S-VLŘ. Je nasnadě, že zjištěnou rozdílnost lze s jistotou míry obezřetnosti použít jako doplňkového ukazatele v rámci ostatních standardních ukazatelů využívaných k odlišení MM

od MGNV. Nutno vždy ale zvažovat zejména stupeň zvýšení S-VLŘ a indexu monoklonality K/L, neboť jsou do jisté míry výrazem masy nádorové tkáně. Nutno ale zdůraznit, že hodnocení hladin S-VLŘ a K/L indexu nelze vzhledem k význačnému překrývání hodnot použít samostatně při řešení individuálních klinických situací. S určitou obezřetností lze tedy říci, že normální hodnoty S-VLŘ a K/L indexu činí diagnózu MM nepravděpodobnou, avšak nepřilíší odchylná hodnota těchto ukazatelů k odlišení MGNV od MM sama o sobě podstatně nepřispívá.

Analýza, věnovaná chování hladin S-VLŘ v aktivní a stabilní „plateau“ fázi MM, prokázala podstatně vyšší výskyt zvýšených hladin S-VLŘ u nemocných v aktivní – progresivní fázi nemoci (64 % vs. 97 %). Nejlépe vyjádřené rozdíly byly patrné v dostatečně početné sestavě κ , a to především v souboru „rozlěčených“ nemocných vyšetřených v různých fázích průběhu choroby, přičemž statisticky významné rozdíly byly vyjádřeny při srovnání výše hladin S-VLŘ i hodnot indexu K/L. Obdobné, i když statisticky méně výrazně vyjádřené rozdíly byly patrné i v analogicky uspořádané sestavě λ . Charakter docílených závěrů v této studii se shoduje se závěry prací prokazujících dominantní význam sledování změn hladin S-VLŘ i poměru K/L pro monitorování vývoje nemoci včetně hodnocení stupně léčebné odezvy [7,13,18,29,35]. Je nasnadě, že pohyb obou ukazatelů, hodnocený u každého jedince samostatně, je možno považovat za velice citlivý, časný, pohotový i dobře metodicky dostupný indikátor hodnocení aktuálního stavu, tj. stability, progresu nebo i regrese nálože myelomových buněk, tedy i celkové klinicko-laboratorní situace [12,13,18,29,36].

Naše analýza prokázala, že v podstadiu B, tj. u nemocných se závažnou poruchou renálních funkcí, do-

chází k dobře patrnému vzestupu hladin S-VLŘ, nalezené rozdíly však nebyly až na výjimky statisticky významné. Bylo ale současně zjištěno, že vzestup koncentrací S-VLŘ nebyl v případě podstadia B provázen podstatnější změnou hodnoty K/L indexu. Omezený význam tohoto porovnání je v souladu se zjištěním, že u MM typu IgG a IgA nebyl nalezen vztah mezi hodnotou S-kreatininu a hladinou S-VLŘ [7].

Závěr

Z provedené analýzy vyplynulo, že hodnocení sérových hladin volných lehkých řetězců imunoglobulinů je prakticky přínosnou, metodicky dostupnou a pohotovou metodou, významně rozšiřující a doplňující dosavadní spektrum konvenčního algoritmu vyšetření používaného v diagnostice, hodnocení aktivity a sledování průběhu nemoci u nemocných s MM i u ostatních typů MG. V rámci iniciační diagnostiky je v případě normálních hodnot S-VLŘ a nebo K/L indexu diagnóza MM nepravděpodobná, nepřilíší odchylné hodnoty obou ukazatelů ale odlišení MM od MGNV neumožňují. Nejvyšší diagnostický přínos má vyšetřování hladin S-VLŘ u Bence-Jonesova, nesekretorického, oligosekretorického i IgD typu MM. Může ale posloužit i k odhalení tzv. fenoménu „Bence-Jones escape“, vyskytujícího se občas v případě progresu MM bez vzestupu koncentrace kompletní molekuly MIG (pokročilá neoplastická dediferenciace myelomové buňky vede ke ztrátě schopnosti syntézy intaktní molekuly MIG, což vede k přebytku volných lehkých řetězců). Vyšetření hladin S-VLŘ rovněž přispívá k odhalení MM i AL-amyloidózy v případě řešení nálezu poruchy renální funkce provázené proteinurií. V případě podezření na primární systémovou AL-amyloidózu přispívá nález zvýšených hladin S-VLŘ k naléhavé indikaci provedení specifických metod zaměřených na prů-

kaz přítomnosti tkáňových depozit amyloidu.

Vypracováno v rámci grantu IGA MZ ČR NC 7503–3/2003.

Literatura

1. Malpas JS, Cavenagh JD. Clinical presentation, laboratory diagnosis, and indications for treatment. In: Malpas JS, Bergsagel DE, Kyle RA et al. *Myeloma Biology and Management*. 3rd ed. Philadelphia: Saunders 2004: 159–173.
2. Adam Z, Hájek R, Mayer J et al. *Mnohočetný myelom a další monoklonální gamapatie*. 1. ed. Brno: Lékařská fakulta Masarykovy univerzity 1999.
3. Lokhorst H. Clinical features and diagnostic criteria. In: Mehta J, Singhal S. *Myeloma*. 1st ed. London: Martin Dunitz Ltd 2002: 151–168.
4. Engliš M. Stanovení volných lehkých řetězců imunoglobulinů v séru v diagnostice a monitorování monoklonálních gamapatií.
5. Bradwell AR, Carr-Smith HD, Mead GP et al. Serum free light Chain immunoassays and their clinical application. *Immunol Rev* 2002; 3: 17–33. http://www.cskb.cz/vzdelavani/light_chain.htm.
6. 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.
7. Bradwell AR. *Serum Free Light Chain Analysis*. 2nd ed. Birmingham: The Binding Site Ltd. 2004: 219.
8. Smith LJ, Long J, Carr-Smith HD et al. Measurement of immunoglobulin free light chains by automated homogeneous immunoassay in serum and plasma samples. *Clin Chem* 2003; 49(Suppl 6): A106, D–58.
9. Abraham RS, Clark RJ, Bryant SC et al. Correlation of Serum Immunoglobulin Free Light Chain Quantification with Urinary Bence Jones Protein in Light Chain Myeloma. *Clin Chem* 2002; 48: 655–657.
10. Abraham RS, Katzmman JR, Clark RJ et al. Quantitative Analysis of Serum Free Light Chains. *Am J Clin Pathol* 2003; 119: 274–278.
11. Mead GP, Carr-Smith HD, Drayson MT et al. Serum free light Chain levels in patients with intact immunoglobulin myeloma. *Clin Chem* 2003; 49(Suppl 6): A107, D–61.

12. Mead GP, Carr-Smith HD, Drayson MT et al. Serum free light chains for monitoring multiple myeloma. *Brit J Haematol* 2004; 126: 348–354.
13. Mead GP, Carr-Smith HD, Drayson MT et al. Serum free light chain assays provide improved monitoring of myeloma therapy. *Br J Haem* 2003; 121 (Suppl 1): 69: Abstr. 205.
14. Alyanakian MA, Abbas A, Delarue R et al. Free Immunoglobulin Light-chain Serum Levels in the Follow-up of Patients With Monoclonal Gammopathies: Correlation With 24-hr Urinary Light-chain Excretion. *Am J Hematol* 2004; 75: 246–248.
15. Katzmán 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.
16. Bradwell AR, Mead GP, Carr-Smith HD et al. Serum test for assessment of patients with Bence Jones myeloma. *Lancet* 2003; 361: 489–491.
17. Bradwell AR, Carr-Smith HD, Mead GP et al. Serum test for assessment of patients with Bence Jones myeloma. *Lancet* 2003; 361: 489–491.
18. Drayson M, Tang LX, Drew R et al. Serum free light-chain measurements for identifying and monitoring patients with nonsecretory multiple myeloma. *Blood* 2001; 97: 2900–2902.
19. Durie BGM, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. *Cancer* 1975; 36: 824–854.
20. Durie BGM. Staging and kinetics of multiple myeloma. *Semin Oncol* 1986; 13: 300–309.
21. Bergsagel PL. Epidemiology, etiology, and molecular pathogenesis. In: Richardson PG, Anderson KC. *Multiple myeloma*. 1st ed. London: Remedia Publishing 2004: 1–24.
22. Adam Z, Krejčí M, Hájek R. Mnohočetný myelom a další plasmocelulární malignity. In: Adam Z, Vorlíček J, Vaníček J et al. *Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob*. 1. ed. Praha: Grada Publishing 2002: 515–529.
23. International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Brit J Haematol* 2003; 121: 749–757.
24. Adam Z, Ščudla V. Klinické projevy a diagnostika AL-amyloidózy a některých dalších typů amyloidóz. *Vnitř Lék* 2001; 47(1): 36–45.
25. Ščudla V. Pokroky v léčbě mnohočetného myelomu. *Vnitř Lék* 1997; 43: 529–536.
26. Hájek R, Ščudla V, Krejčí M et al. Interim analysis of randomized trial „4W“ of Czech Myeloma Group. Maintenance therapy interferon alpha or sequential maintenance therapy interferon alpha and dexamethazone after high-dose chemotherapy and peripheral blood stem cell transplantation in newly diagnosed patients with multiple myeloma. *Hematol J* 2003; 4(Suppl 1): S190.
27. Ludwig H. Treatment with recombinant interferon-alpha-2c: Multiple myeloma and thrombocythaemia in myeloproliferative disease. *Oncology* 1985; 42(Suppl 1): 19–25.
28. Ščudla V, Ordeltová M, Špidlová A et al. Význam vyšetření propidium-jodidového indexu plazmocytů u mnohočetného myelomu. II. Vztah k rozsahu a aktivitě nemoci. *Vnitř Lék* 1999; 45: 336–341.
29. Bradwell AR, Mead GP, Carr-Smith HD et al. Serum Immunoglobulin free light chain measurements in Intact Immunoglobulin Multiple Myeloma. *Blood* 2002; 100: No 5054.
30. Marien G, Oris E, Bradwell AR et al. Detection of Monoclonal Proteins in Sera by Capillary Zone Electrophoresis and Free Light Chain Measurements. *Clin Chem* 2002; 48: 1600–1601.
31. Katzmán JA, Clark RJ, Rajkumar VS et al. Monoclonal free light chains in sera from healthy individuals: FLC MGUS. *Clin Chem* 2003; 49: A–74, A24.
32. Alyanakian MA, Abbas A, Delarue R et al. Free Immunoglobulin light chains serum levels in the follow-up of patients with monoclonal gammopathies: correlation with the 24H urinary light-chain excretion. *Clin Chem* 2003; 49 (Suppl 6): A105, D–54.
33. Lachmann HJ, Gallimore R, Gillmore JD et al. Outcome in systemic AL amyloidosis in relation to changes in concentration of circulating free immunoglobulin light chains following chemotherapy. *Brit J Haematol* 2003; 122: 78–84.
34. Abraham RS, Bergen RH, Naylor S et al. Characterisation of Free Immunoglobulin Light Chains (LC) by Mass Spectrometry in Light Chain-Associated (AL) Amyloidosis. *Blood* 2001; 98: 3722.
35. Tate JR, Grimmett K, Mead GP et al. Free light chain ratios in the serum of myeloma patients in complete remission following autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Clin Chem* 2002; 48(Suppl 6) No. E–50, A166.
36. Tate RJ, Gill D, Cobcroft R et al. Practical considerations for the Measurement of Free Light Chains in Serum. *Clin Chem* 2003; 49: 1252–1257.
37. Lachmann HJ, Gallimore R, Gillmore JD. Detection of monoclonal free light chains by nephelometry in systemic AL amyloidosis. *Clin Chem* 2002; 48: A164: E45.
38. Rajkumar SV, Kyle RA, Therneau TM et al. Presence of Monoclonal Free Light Chains in Serum Predicts Risk of Progression in Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. *Blood* 2003; 102: 3481.
39. Kyle RA, Greipp PR. „Idiopathic“ Bence Jones Proteinuria. *New Eng J Med* 1982; 306: 564–567.
40. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV et al. A long-term Study of Prognosis in Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. *New Eng J Med* 2002; 346: 564–569.

prof. MUDr. Vlastimil Ščudla, CSc.

www.fnol.cz

e-mail: vlastimil.scudla@fnol.cz

Doručeno do redakce: 26. 1. 2005

Přijato po recenzi: 4. 3. 2005