

Přínos celotělové magnetické rezonance v diagnostice monoklonální gamapatie nejistého významu, mnohočetného myelomu a stanovení stadia pokročilosti nemoci s pomocí systému Durie-Salmon Plus

V. Ščudla¹, M. Heřman², J. Minařík¹, T. Píka¹, J. Hrbek², J. Bačovský¹, V. Heinzová³

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

² Radiologická klinika Lékařské fakulty UP a FN Olomouc, přednosta prof. MUDr. Miroslav Heřman, Ph.D.

³ Hematologické a transfúzní oddělení Slezské nemocnice Opava, přednosta prim. MUDr. Dagmar Adamová

Souhrn: *Východiska:* Náplní studie bylo posouzení přínosu celotělové formy magnetické rezonance (WB-MRI) v diagnostice monoklonální gamapatie nejistého významu (MGUS) v odlišení od iniciální, asymptomatické formy mnohočetného myelomu (MM) a ověření praktického přínosu stážovacího systému Durie-Salmon PLUS (D-S Plus) u MM. *Materiál a metody:* Analyzovaný 86členný soubor sestával z 28 jedinců s MGUS a z 54 nemocných s nepředléčenou formou MM vyšetřených při rozpoznání nemoci a ze 4 pacientů se solitární formou plazmocytomu (SP). WB-MRI vyšetření bylo prováděno na přístroji Magnetom Avanto 1,5 T s pomocí virtuální celotělové maticové cívky s postupnou akvizicí v 7 etážích a ve 2 sekvencích – T2 STIR a T1. Na základě počtu ložisek a stupně difúzních změn bylo určeno stadium pokročilosti nemoci podle klasifikace D-S Plus a srovnáno s výsledky standardních stážovacích systémů dle Durieho-Salmona (D-S) a International Staging System (ISS). Statistické šetření bylo provedeno s pomocí koeficientu Cohenova κ a McNemarova-Bowkerova testu rozdílnosti s hranicí významnosti $p < 0,05$. *Výsledky:* Ze souboru 28 jedinců s MGUS byla u 17 (61 %) splněna IMWG (International Myeloma Working Group) a/nebo WB-MRI kritéria přechodu v MM, přičemž u 4/17 (23 %) jedinců bylo zaznamenáno při použití stratifikačního systému D-S Plus vyšší stadium nežli podle D-S. Devět ze 14 (64 %) jedinců s MGUS v transformaci v MM s negativitou radiografického vyšetření skeletu mělo pozitivní obraz při použití WB-MRI. Charakter zjištěných WB-MRI změn vedl u 9/17 (53 %) nemocných s takto diagnostikovaným MM k zahájení indukční chemoterapie. Stratifikace dle D-S Plus rozčlenila 54 doposud neléčených nemocných s MM do stadia 1 (17 %), stadia 2 (33 %) a stadia 3 (50 %), přičemž u 22 % došlo při srovnání se systémem D-S při použití D-S Plus k posunu do vyššího stadia nemoci, u 9 % ale naopak k zařazení do stadia nižšího. Při srovnání výsledků ISS vs D-S Plus bylo zjištěno, že posléze jmenovaný systém, založený na WB-MRI, vedl u 41 % nemocných k zařazení do vyššího stadia a pouze u 9 % pacientů do nižšího stadia. U 13 % nemocných s MM bylo s pomocí WB-MRI rozpoznáno extramedulární, především paraspinální šíření myelomového procesu. Ze 4 nemocných s diagnózou SP byla u 1 nemocného rozpoznána s pomocí WB-MRI multifokální forma plazmocytomu. *Závěr:* WB-MRI je vysoce přínosná zobrazovací metoda s podstatně vyšší citlivostí, nežli poskytuje konvenční radiografie skeletu, umožňující citlivě zhodnocení tíže a rozsahu myelomové kostní nemoci. Významně zpřesňuje diagnostické možnosti v odlišení stabilní formy MGUS od fáze její maligní transformace v MM. Stratifikační režim dle D-S Plus se prakticky osvědčil a má slibný potenciál k začlenění do standardního algoritmu diagnostických a stratifikačních metod používaných u MGUS a MM.

Klíčová slova: monoklonální gamapatie nejistého původu – mnohočetný myelom – celotělová MRI – Durie-Salmon Plus – stážovací systém dle Durieho-Salmona – International Staging System

Úvod

Mnohočetný myelom (MM) je plazmocelulární neoplazie, způsobená monoklonální proliferací a akumulací myelomových elementů v kostní dřeni (KD) provázená rozvojem myelomové kostní nemoci (MKN), s přítomností osteolytických lézí a případných zlomenin převážně v axiální části skeletu (80–90 %), zatímco samotná difúzní osteoporóza se vyskytuje pouze u 10–20 % jedinců [1,2]. Rozpoznání

přítomnosti a rozsahu MKN je integrální součástí nejen International Myeloma Working Group (IMWG) diagnostických kritérií MM, ale i kritérií klinického stážovacího systému dle Durieho-Salmona (D-S) [1–4]. Přesné hodnocení umístění a stupně osteodestruktivních lézí ovlivňuje nejen prognózu MM, ale i volbu terapie, včetně léčby bisfosfonáty, ložiskové aktinoterapie a/nebo chirurgického zákroku [1,2,4]. Stále sofistikovanější léčebné

postupy s „personalizací“ medicíny zvyšují i nároky na precizní odlišení monoklonální gamapatie nejistého významu (MGUS) od iniciální/asymptomatické fáze MM (AMM, stadium I) a na přesné určení klinického stadia nemoci jako stěžejního východiska léčebného plánu. Vzhledem k nízké senzitivitě konvenční radiografie skeletu (KRS) se ztrátou postavení „zlatého standardu“ se staly přirozenou pomocí v řešení složitých, nevyhraněných stavů

Contribution of whole-body magnetic resonance in the diagnostics of monoclonal gammopathy of undetermined significance, multiple myeloma, and the assessment of Durie-Salmon Plus staging system

Summary: *Background:* The aim of the study was to assess the contribution of the whole body MRI (WB-MRI) in the diagnostics of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and initial, asymptomatic form of multiple myeloma (MM), as well as the evaluation of practical usefulness of the Durie-Salmon Plus staging system (D-S Plus). *Materials and methods:* The analyzed 86-patient cohort consisted of 28 patients with MGUS and 54 patients with newly diagnosed multiple myeloma and 4 patients with solitary plasmacytoma (SP). WB-MRI was evaluated using Magnetom Avanto 1.5 T with the use of virtual whole body coil with sequential acquisition on 7 levels and 2 sequentions – T2 STIR and T1. Based on the number of lesions and the degree of diffuse involvement we assessed the D-S Plus stage, and compared it to the results of standard staging systems according to Durie Salmon (D-S) and International Staging System (ISS). Statistical estimation was done using the Cohen κ test and McNemara-Bowker test at $p < 0.05$. *Results:* In the group of 28 individuals with MGUS, there were 17 (61%) patients fulfilling the IMWG criteria and/or WB-MRI criteria of incipient MM. In 4/17 (23%) patients we described a more advanced stage when comparing D-S Plus to D-S. Nine out of fourteen (64%) patients with MGUS transforming into MM with negative radiological assessment had positive findings on WB-MRI. The character of WB-MRI findings lead in 9/17 (53%) of the patients to the initiation of induction treatment. Stratification according to D-S Plus divided the 54 newly diagnosed patients with MM into stage 1 (16.7%), stage 2 (33.3%) and stage 3 (50%). In 22% there was a shift into a higher stage using DS-Plus in comparison with D-S, in 9% of the patients the shift lead to downstaging. When comparing the results of ISS vs D-S Plus we found that the system based on WB-MRI showed in 41% of the patients higher stage and only in 9% of the patients lower stage. In 13% of MM patients we described extramedullary masses of the tumor, especially in paraspinal region. In 1 of the 4 SP patients the WB-MRI changed the diagnosis into multifocal plasmacytoma. *Conclusion:* WB-MRI is a very contributive imaging method with substantially higher resolution than conventional radiography. It is able to evaluate the grade and the extent of myeloma bone disease. It improves the diagnostic approach in the differentiation of stable MGUS from the phase of malignant transformation into MM. The D-S Plus system proved to be contributive and is competent to become a routine part of diagnostic and stratification algorithms in MGUS and MM.

Key words: monoclonal gammopathy of undetermined significance – multiple myeloma – whole-body MRI – Durie-Salmon Plus – Durie Salmon Staging System – International Staging System

moderní zobrazovací metody, tj. CT (včetně multidetektorové „low dose“ formy), ^{99m}Tc -MIBI scintigrafie, MRI a ^{18}F -FDG-PET/CT, vyznačující se podstatně vyšší citlivostí v rozpoznání diskretních změn kostní struktury, v odhalení mimodřeňového šíření, a dokonce i v hodnocení aktivity myelomového procesu [5–9]. MRI a ^{18}F -FDG PET/CT se staly východiskem anatomicko-funkčního stážovacího systému Durie-Salmon PLUS (D-S Plus), založeného na kalkulaci počtu ložiskových lézí a tíži difuzních změn v kostní dřeni, který se ukázal podstatně citlivější v hodnocení iniciální/asymptomatické fáze MM (AMM), včetně jejího odlišení od MGUS a v úspěšnější diferenciaci mezi stadii 2 a 3 rozvinuté formy MM [10–12]. Dosavadní zkušenosti s použitím MRI prokázaly zejména při vyšetření páteře, pánve a hrudní kosti vysokou citlivost s možností časné detekce drobnoložiskových lézí (> 3 mm), odlišení čerstvé „osteoporotické“ a „myelomové“ komprese obratlů i odhalení extraoseálního, nejčastěji epidurálního šíření myelomu [9,13–16].

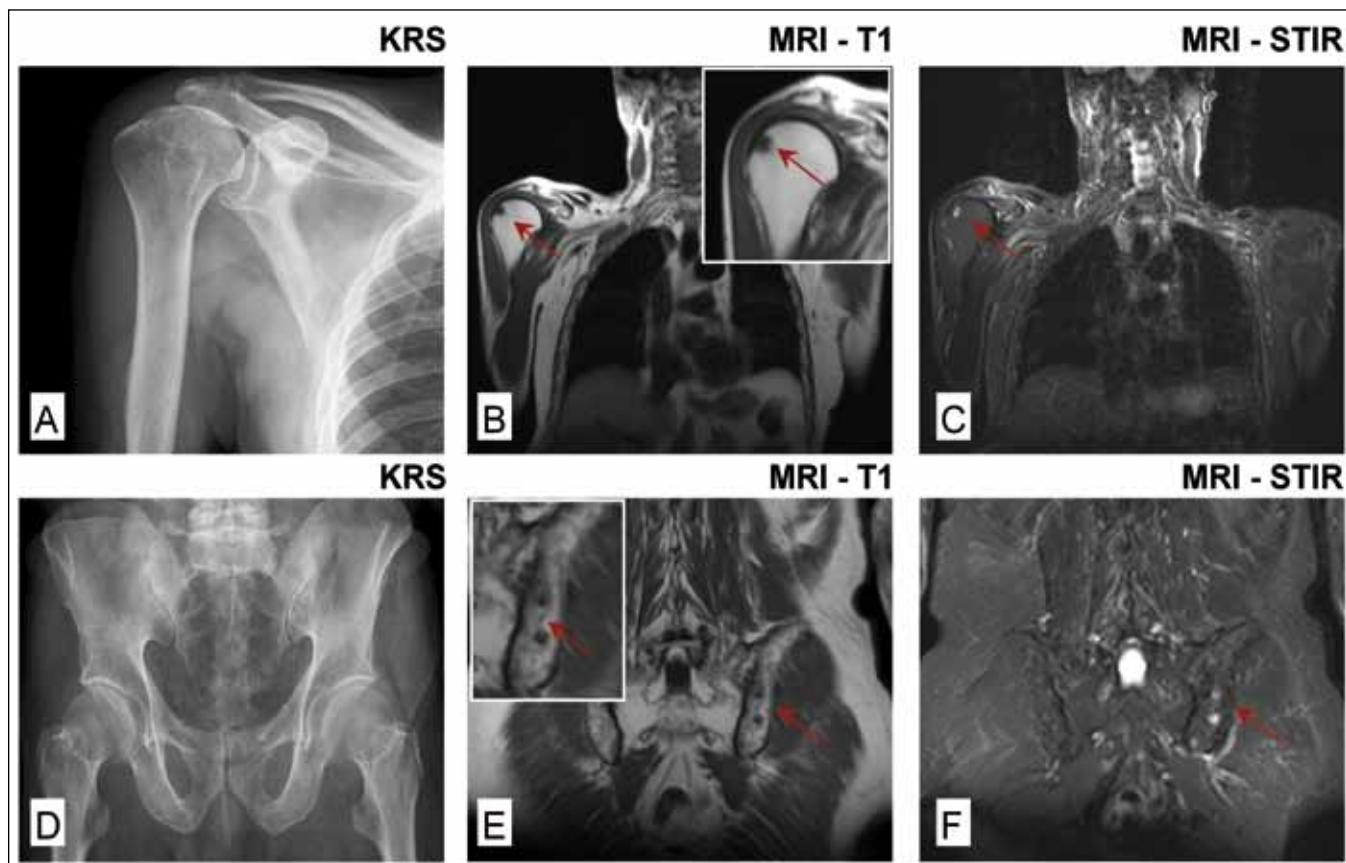
Vzhledem k doposud jen dílčím zkušenostem s využitím celotělové

formy MRI (WB-MRI) u MM, zaměřila se předložená studie na zhodnocení diagnostického přínosu této zobrazovací techniky v odlišení MGUS od iniciální/asymptomatické formy MM, diagnostiky solitárního plazmocytomu a na praktický přínos hodnocení stupně pokročilosti nemoci s pomocí stratifikačního systému D-S Plus s porovnáním dosažených výsledků se standardními stážovacími systémy dle D-S a International Staging System (ISS) [4,10,17].

Soubor nemocných a použité metody

Analýzovaná, 86členná sestava s monoklonální gamapatií (MG) byla tvořena 28 jedinci s MGUS, 54 nemocnými s MM vyšetřenými při diagnóze před zahájením chemoterapie a 4 pacienty se SP (3 s kostní a 1 s extramedulární formou), splňujícími IMWG diagnostická kritéria [1,3]. Věkový medián MGUS (včetně MGUS v maligní transformaci) byl 64 (50–83) let, poměr M/Ž byl 0,5, imunochemický typ IgG byl zastoupen v 82,1% ($n = 23$), IgA v 17,9% ($n = 5$) a poměr κ/λ byl 2,5. Nemocní se SP měli me-

dián věku 53,5 (42–65) let, poměr M/Ž byl 1,0, Mlg typu IgG byl zastoupen u 3, IgM u 1 nemocné, ve směs s velmi nízkými sérovými hladinami Mlg (stopy, 2,0, 2,6 a 6,0 g/l). V souboru 54 nemocných s MM byl věkový medián 64 (31–81) let, poměr M/Ž 1,4, imunochemický typ IgG byl zastoupen v 64,8% ($n = 35$), IgA v 16,6% ($n = 9$), Bence-Jonesův ve 14,8% ($n = 8$) a IgD typ ve 3,7% ($n = 2$), poměr κ/λ byl 1,2. K ostážování MM byl použit jednak standardní systém dle Durieho-Salmona, vycházející z hodnoty Hb, vápníku Mlg v séru a z radiografického vyšetření axiálního skeletu [1,4] a jednak ISS stratifikační systém [17], založený na sérových koncentracích β_2 -mikroglobulinu (β_2 -M) a albuminu. Nemocní s AMM byli ponecháni bez léčby („wait and see“), nemocní se symptomatickou nebo progredující formou MM byli léčeni thalidomidem v kombinaci s mel-falanem, cyklofosfamidem nebo doxorubicinem a/nebo vysokodávkovanou chemoterapií s autologní transplantací krvetvorných buněk dle Souboru doporučení České myelomové skupiny [1,2].



Obr. 1. Celotělová magnetická rezonance (WB-MRI) u nemocného s prvotní diagnózou solitární formy plasmocytomu hrudní kosti vycházející z histologického vyšetření materiálu odebraného při parciální resekci sternu. Histologie kostní dřevě z lopaty kosti kyčelní byla negativní, zaznamenána i negativita Mlg a normální hodnoty volných lehkých řetězců κ a λ v séru, negativita konvenční radiografie skeletu, $^{99m}\text{TcMIBI}$ scintigrafie a $^{18}\text{F-FDG}$ PET/CT.

WB-MRI prokázala na rozdíl od konvenčního radiografického vyšetření pravého humeru a pánve (obr. 1A a 1D) ložiskové léze v hlavici pravého humeru (obr. 1B a 1C) a difúzní postižení pánve a kosti křížové s přítomností 2 ložisek v sousedství sakroiliakálního skloubení (1E a 1F).

Celotělové MR vyšetření bylo prováděno na přístroji Magnetom Avanto 1,5 T (Siemens, Erlangen, SRN) za pomoci virtuální celotělové maticové cívký (TIM – total imaging matrix). Postupná akvizice byla prováděna ve 4 etážích od bérů dolních končetin po kraniální část hrudníku v koronární rovině, dále byla zobrazena ve 2 úsecích celá páteř v sagitální rovině a v jedné etáži lebka v koronární i transversální rovině. Ve všech 7 etážích byly zhotoveny 2 sekvence – T2 STIR (T2 „short tau inversion recovery“) a T1 („fast spin-echo“) sekvence. Kontrastní látka použita nebyla. Při hodnocení se vycházelo z originálních doporučení, byly hodnoceny ložiskové léze a difúzní změny [10,12,18]. Za myelomové byly považovány všechny léze hypersignální na STIR a hyposignální na

T1 sekvencích, pokud nebyla zřejmá jejich jiná etiologie (např. degenerativní změny na páteři) (obr. 1). Byl sledován celkový počet ložiskových lézí, ovšem při > 20 lézích v jedné etáži již nebyly numericky hodnoceny. Na páteři byla hodnocena jednotlivá ložiska, pokud byla ohraničitelná. Plošné postižení obratlového těla bylo hodnoceno jako jedno ložisko. Difúzní změny byly hodnoceny ve stupních: *normální nález* – homogenní intenzita signálu na obou sekvencích odpovídající věku nemocného; *osteopenie* – plošné, skvrnitě a nepravidelné zvýšení intenzity signálu na STIR a snížení na T1 sekvencích bez náznaku tvorby jednotlivých ohraničených drobných ložisek; *pestrý obraz* – výraznější změny intenzity signálu než při osteopenii s náznakem ohraničování jednotlivých drobných ložisek

nebo mnohočetná, drobná, „nepočítatelná“ ložiska (do průměru 3 mm) nebo obraz charakteru „sůl a pepř“; *výrazné postižení* – celková výrazná difúzní změna intenzity signálu na obou typech sekvencí. Na základě kombinace počtu ložisek a stupně difúzních změn bylo určeno stadium Durie-Salmon Plus klasifikace (tab. 1) [10,11,18]. Ke statistickému vyhodnocení shody byl použit koeficient Cohenova κ , ke zhodnocení rozdílnosti McNemarov-Bowkerův test s hranicí významnosti $p < 0,05$.

Výsledky

Analýza jedinců s MGUS s mediánem sledování 56 (6–392) měsíců prokázala přínos provádění WB-MRI zejména v období, kdy změna klinického stavu nebo laboratorních

Tab. 1. Stážovací systém Durie/Salmon Plus. Podle [10].

Klasifikace	MR nález
MGUS	žádné ložisko, žádné difuzní změny nebo osteopenie
stadium IA	solitární plazmocytom (1 léze) a/nebo minimální difuzní změny (osteopenie)
stadium IB	< 5 ložiskových lézí a/nebo mírné difuzní změny (pestrý obraz v < 2 etážích)
stadium IIAB	5–20 ložiskových lézí nebo střední stupeň difuzních změn (pestrý obraz ve > 2 etážích)
stadium IIIAB	> 20 ložiskových lézí a/nebo výrazné difuzní změny ve > 2 etážích
podstadium A	nepřítomnost extramedulárních změn, S-kreatinin < 170 $\mu\text{mol/l}$
podstadium B	přítomnost extramedulárního šíření, S-kreatinin $\geq 170 \mu\text{mol/l}$

MR – magnetická rezonance, MGUS – monoklonální gamapatie nejistého významu

ukazatelů vzbudila podezření na rozvoj maligní transformace. Standardní algoritmus biochemických testů, zahrnující vyšetření hemogramu, hladiny vápníku, urey, kreatininu, albuminu a β_2 -M v séru, elektroforézu séra, vyšetření hladiny volných lehkých řetězců (sFLC – „free light chain“), aspirační biopsii a/nebo histobiopsii kostní dřene a konvenční radiografické vyšetření axiálního skeletu byl doplněn o WB-MRI.

Z 28 jedinců s diagnózou MGUS splňovalo i nadále IMWG kritéria stabilní formy MGUS, potvrzené zcela negativním obrazem WB-MRI 11 (39%), zatímco 17 jedinců (61%) bylo přerazeno do skupiny MGUS v transformaci v MM (tab. 2). S výjimkou 2 (7%) nemocných, splňujících kritéria stadia 2A dle D-S se nacházelo ostatních 15 nemocných (53%) v iniciální/asymptomatické fázi MM, tedy stadium 1A dle D-S. Na podkladě WB-MRI byli nemocní ohodnoceni podle systému D-S Plus (tab. 2). Nejčastěji bylo zastoupeno stadium 1A ($n = 9$), méně často stadium 1B ($n = 4$) a stadium 2A ($n = 3$) a v jednom případě negativita WB-MRI ($n = 1$) vedla i nadále k hodnocení MGUS (tab. 2). Jak patrně, u 9 nemocných byla zaznamenána při použití systému D-S a D-S Plus shoda stadia 1A, u 4 nemocných vedlo použití systému D-S Plus k posunu do vyššího stadia (2krát ze stadia 1A do stadia 1B a 2krát ze stadia 1A do stadia 2A), zatímco u 3 nemoc-

ných byl zjištěn přesun do nižšího stadia (2krát ze stadia 2A do 1B a 1krát ze stadia 1A v důsledku negativity WB-MRI do MGUS). Z 9 ze 14 (64%) nemocných s negativním výsledkem KRS mělo 6 (67%) vyjádřeny ložiskové změny při WB-MRI. Ložiskové změny při použití WB-MRI mělo ve fázi transformace MGUS v MM 14 ze 17 nemocných, tj. 82%. Výjimkou v tomto pozitivním hodnocení WB-MRI byl ale radiografický průkaz osteolytického postižení lebky u 7 (41%) nemocných s nepřítomností ložiskových změn při WB-MRI. Při srovnání výsledků 3stupňového stážování dle D-S a ISS vůči stážovacímu systému D-S PLUS nebyl zjištěn v souboru MGUS statisticky významný rozdíl při použití koeficientu Cohenovo κ i McNemarova-Bowkerova testu.

Výsledky stratifikace v souboru 54 nemocných s MM vyšetřených při diagnóze s aplikací všech 3 stážovacích systémů vyplývají z tab. 3. Devět nemocných (16,7%) bylo při stratifikaci D-S Plus ve stadiu 1, 18 (33,3%) ve stadiu 2 a 27 (50%) bylo ve stadiu 3, tedy podstatně častěji nežli při zhodnocení dle D-S a ISS. Podrobnější analýza, zaměřená na srovnání systému D-S vs D-S Plus, ukázala, že u 12 nemocných z celého souboru MM, tj. ve 22,2%, došlo po vyšetření WB-MRI k přesunu do vyššího stadia, a to 2 nemocných ze stadia 1A do 2A a u 10 nemocných ze stadia 2 do stadia 3. U 37 nemocných, tj. v 68,5%, se výše stadia ne-

změnila, i když ze 7 nemocných přešlo 6 ze stadia 1A do podstadia 1B a ze 13 nemocných 1 ze stadia 2A do podstadia 2B a ze 17 nemocných stadia 3 přešel 1 ze stadia 3A do podstadia 3B. U 5 nemocných, tj. v 9%, vedla stratifikace dle D-S Plus naopak ke snížení klinického stadia (u 2 ze stadia 2A do 1B a u 3 ze stadia 3 na stadium 2). Statistické vyhodnocení na podkladě uspořádání stadií MM do kontingenční tabulky (tab. 4) prokázalo významný stupeň neshody mezi systémy D-S a D-S Plus při použití koeficientu Cohenovo κ ($p < 0,0001$), nikoliv ale při použití McNemarova-Brownerova testu ($p = 0,152$). Při srovnání stážování D-S vs D-S Plus byla zjištěna odlišnost v případě hodnocení podstadií A v B u 14, tj. u 25,9% nemocných (tab. 4), tj. statisticky významná změna vyplývající z použití koeficientu Cohenovo κ ($p = 0,0001$) i McNemarova-Bowkerova testu ($p = 0,0001$). Při srovnání stážování 54 nemocných s MM dle ISS vs D-S Plus (tab. 5) výzvěly rozdíly statisticky významně jak při použití koeficientu Cohenovo κ ($p = 0,015$), tak při použití McNemarova-Bowkerova testu ($p = 0,008$). Důležitým, prakticky významným nálezem bylo nižší podchycení osteolytických lézí s pomocí WB-MRI ve srovnání s KRS v oblasti lebky u 4 nemocných s MM, ale i drobných osteolytických ložisek v oblasti dlouhých kostí, tj. femuru, humeru a klíčku u dalších 4 pacientů z 54 nemocných s MM.

U 7 z 54 nemocných s MM, tj. ve 13%, bylo zjištěno s pomocí WB-MRI různě rozsáhlé mimodřeňové šíření v různých oblastech axiálního skeletu:

1. MM IgG- λ , stadium 1B (D-S Plus): presakrální propagace plazmocytomu křížové kosti a intra- i extrakraniální propagace plazmocytomu parietookcipitální oblasti;
2. MM BJ- κ , stadium 3A (D-S Plus): plazmocytom orbity s propagací do střední jámy lební;
3. MM IgA- κ , stadium 3A (D-S Plus): intrakraniální propagace plazmocytomu temporoparietální krajiny

Tab. 2. Analýza laboratorních nálezů v období transformace monoklonální gamapatie nejistého významu v mnohočetný myelom.

	Hb (g/l)	Mlg typ (g/l)	Kostní dřev (%) histologie Pb	KRS	WB-MRI	D-S (stadium)	ISS (stadium)	D-S Plus (stadium)	Terapie
1.	124	G-κ 38,2	> 20 %	ost. léze: lebka	DZ: páteř, pánev	2A	1	1B	KDT/ ATKB
2.	139	G-λ 32,9	> 20 %	ost. léze: neg.	DZ: páteř, sternum, pánev	1A	1	1A	
3.	132	G-κ 19,6	20–30 %	ost. léze: lebka komprese: Th ₁₁ ; OSP	LZ: femur min. sternum	2A	1	1B	MPT
4.	135	A-κ 11,6	20–30 %	komprese: Th ₁₂ ; OSP	LZ: Th ₁₂ DZ: axiální skelet	1A	1	1A	
5.	138	G-κ 21,4	< 10 %	ost. léze: lebka	LZ: femur DZ: axiální skelet, vč. kalvy	1A	1	1A	MPT
6.	141	G-κ 14,6	asi 30 %	OSP: páteř	LZ: humerus DZ: axiální skelet	1A	1	1A	MPT
7.	103	G-κ 17,8	asi 20 %	OSP: axiál. skeletu	DZ: páteř, pánev, klíční kosti, humerus	1A	2	1B	
8.	116	G-λ 22,6	10–20 %	OSP: páteř	LZ: Th ₄ DZ: femur	1A	1	1A	
9.	112	G-λ 14,5	< 10 %	OSP: páteř, komprese L ₁	LZ: femur, LS komprese: L ₁	1A	1	1B	
10.	109	A-κ 31,3	40–50 %	ost. léze: neg.	LZ: sternum DZ: osteopenie	1A	1	1A	CTD
11.	118	A-κ 31,3	asi 30 %	OSP: páteř, komprese L ₁	LZ: sternum	1A	1	1A	
12.	140	A-κ 34,3	asi 15 %	ost. léze: lebka OSP: páteř	LZ: páteř, femur DZ: páteř, pánev, hu- merus, femur	1A	1	2A	VAD
13.	128	G-κ 16,8	asi 20 %	ost. léze: neg.	LZ: C, Th páteř (Th ₁₁) DZ: axiální skelet	1A	1	2A	
14.	114	G-λ 8,6	asi 30 %	ost. léze: lebka, komprese L ₅ OSP: páteř	LZ: neg.	1A	2	MGUS	CTD
15.	144	G-κ 16,8	asi 15 %	ost. léze: lebka	LZ: femur DZ: osteopenie	1A	1	1A	
16.	108	G-λ 36,5	asi 30–40 %	ost. léze: axiál. skelet, lebka, humerus, femur	LZ: páteř, femur, bérce	1A	1	2A	HDT/ ASCT
17.	147	G-λ 37,4	asi 20 %	OSP: páteř	LZ: pánev DZ: humerus, femur, pánev	1A	1	1A	CTD

Hb – hemoglobin, Mlg – monoklonální imunoglobulin, Pb – plazmatická buňka, KRS – konvenční radiografie skeletu, WB-MRI – celotělová forma, magnetické rezonance (whole body magnetic resonance), D-S stádování dle Durieho-Salmona, ISS – International Staging System, DZ – difúzní, změny, LZ – ložiskové změny, HDT/ASCT – vysoce dávkovaná terapie s podporou autologních krevetvorných buněk, OSP – osteoporóza, MPT – melfalan, prednison a thalidomid, CTD – cyklofosfamid, thalidomid a dexametazon, VAD – vinkristin, adriablastin a dexametazon, MGUS – monoklonální gamapatie nejistého významu

Tab. 3. Srovnání stratifikace mnohočetného myelomu s pomocí systému Durie-Salmon Plus a konvenčními stážovacími systémy dle Durieho-Salmona a International Staging System.

MM – diagnóza	Durie-Salmon		Durie-Salmon Plus		ISS	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
stadium I A	8	(14,8)	0	(0)		
I B	1	(1,8)	9	(16,6)		
I (A + B)	9	(16,6)	9	(16,6)	19	(35,2)
stadium II A	23	(42,5)	13	(24,0)		
II B	2	(3,7)	5	(9,2)		
II (A + B)	25	(46,2)	18	(33,3)	19	(35,2)
stadium III A	13	(24,0)	17	(31,5)		
III B	7	(12,9)	10	(18,5)		
III (A + B)	20	(37,0)	27	(50,0)	16	(29,6)

MM – mnohočetný myelom, ISS – International Staging System

a paraspinální šíření při kompresivní zlomenině Th₂;

4. MM IgG-λ, stadium 3A (DS-Plus): paraspinální propagace při patologické kompresi obratlového těla L₂ a L₅ a plazmocytom křížové kosti s šířením do páteřního kanálu;
5. MM IgG-κ, stadium 3A (DS-Plus): extramedulární prevertebrální a paraspinální propagace s postižením přilehlých svalových struktur v důsledku kompresivní destrukce obratle Th₁₁ a presakrální propagace v oblasti levého acetabula;
6. MM IgG-κ, stadium 2A (DS-Plus): paraspinální propagace plazmocytomu v oblasti obratlů C_{1,2};

7. MM IgG-κ, stadium 2A (DS-Plus): nitropánevní propagace plazmocytomu křížové kosti a přilehlé lopaty kyčelní.

S pomocí WB-MRI podchycené změny byly východiskem neurochirurgického zákroku a/nebo ložiskové aktinoterapie s intenzivní chemoimunoterapií.

WB-MRI byla přínosná i při vyšetření 4 nemocných s diagnózou solitárního plazmocytomu [18]. U 3 nemocných, vyznačujících se solitárním postižením 6. hrudního obratle (stabilizační operace obratlů Th₅₋₇ s ložiskovou aktinoterapií), plazmocytomem 6. žebra vpravo (resekce a ložisková aktinote-

rapie) a extramedulárním plazmocytomem levé orbity a maxilární dutiny s propagací do průšní žlázy (operační řešení, ložisková aktinoterapie a vysoкодávkovaná chemoterapie s autologní transplantací kmenových buněk) byl i v odstupu 1, 1 a 69 měsíců od rozpoznání SP potvrzen s pomocí WB-MRI solitární charakter procesu. U 4. nemocného s původně solitárním nediferencovaným plazmocytomem nosohltanu (extirpace, ložisková aktinoterapie a chemoterapie) s dosažením kompletní remise byl v odstupu 78 měsíců prokázán ložiskový relaps s přítomností 2 ložiskových lézí v oblasti levého bérce a levé stehenní kosti, tj. multifokální plazmocytom, navíc i šíjová lymfadenopatie s histologickým průkazem Castlemannova lymfomu.

Diskuze

Vyšetření s pomocí MRI je v současnosti nedílnou součástí vyšetření nemocných s MM, neboť má oproti KRS řadu neopominutelných výhod [9,18]. Umožňuje přímé zhodnocení charakteru a stupně myelomové infiltrace KD před vývinem kostní destrukce a dříve, nežli lze kostní změny odhalit s pomocí radiografického vyšetření skeletu, a to bez radiační expozice [21]. Jde o vyšetření volby při podezření na kompresi míšní, útlak míšních kořenů a odhalení přítomnosti a stupně extra-

Tab. 4. Kontingenční tabulky jednotlivých stadií 1–3 a podstadií A–B, vyhodnocených podle Durieho-Salmona a Durie-Salmon Plus.

						Durie-Salmon Plus		
		1	2	3	Celkem			
						A	B	Celkem
Durie-Salmon		7	2	0	9	30	14	44
1	n (%)	(13,0 %)	(3,7 %)	(0,0 %)	(16,7 %)	A	(55,6 %)	(25,9 %)
								(81,5 %)
2	n (%)	2	13	10	25	B	0	10
		(3,7 %)	(24,1 %)	(18,5 %)	(46,3 %)		(0,0 %)	(18,5 %)
								(18,5 %)
3	n (%)	0	3	17	20			
		(0,0 %)	(5,6 %)	(31,5 %)	(37,0 %)			
celkem	n (%)	9	18	27	54	celkem	30	24
		(16,7 %)	(33,3 %)	(50,0 %)	(100,0 %)	n (%)	(55,6 %)	(44,4 %)
								(100,0 %)

n – počet nemocných

Údaje na diagonále kontingenční tabulky (barevné pozadí) vyjadřují shodu v jednotlivých typech klasifikace.

medulární epidurální extenze [22]. MRI přispívá k predikci rizika zlomenin obratlových těl s odlišením benigní a maligní etiologie a k zobrazení defigurace obratlových těl před perkutánní vertebroplastikou [23]. Ve srovnání s KRS jde o mnohem citlivější metodu zobrazení axiálního skeletu umožňující odlišení normální kostní dřeviny od KD postižené myelomovým procesem, pozitivní u asi 80 % nemocných při diagnóze MM. Řada autorů považuje MRI za „nový zlatý standard“ a metodu volby při vyšetření páteře, pánve a hrudní kosti a při podezření na extraoseální šíření myelomových mas [13,25]. Horší výsledky MRI oproti KRS byly ale i v naší studii zaznamenány v oblasti žeber a dlouhých kostí, k nevýhodám MRI patří nízká specifita s „nepatognomickým obrazem“ v případě reaktivní hyperplazie KD v rámci septického stavu, závažné anémie, po léčbě granulocytárními růstovými faktory (G-CSF), určitým nedostatkem MRI je i podhodnocení nálezu v oblasti lbi, žeber a klíčních kostí [9,18,26]. Významným pokrokem v diagnostice MM se stalo zavedení WB-MRI s možností celotělové sekvenční multidetektorové analýzy umožňující uplatnění skórovacího systému (0–3) pro 10 oblastí těla [27]. WB-MRI je mnohem citlivější nežli KRS se senzitivitou 70–89 % a specificitou 80–83 % [19,28–31] a umožňující detekci 3–5 mm velikých lézí. Za indikaci k WB-MRI je považován normální radiografický obraz skeletu při podezření na MM s pozitivitou 80 vs 54 %.

Nejčastější indikací WB-MRI je diferenciace MGUS vs AMM (stadium 1A dle D-S), s pozitivitou u asi 10 % nemocných [9,18]. Z analýzy našeho souboru 28 jedinců s MGUS vyplynulo, že WB-MRI je vhodnou metodou, zlepšující možnosti odlišení stabilní formy MGUS od MGUS v transformaci v MM. WB-MRI se uplatnila v kontextu dalších ukazatelů na vyčlenění 39 % nemocných s MGUS ve stabilní fázi s rozpoznáním 61 % nemocných s AMM (50 %, stadium 1 dle D-S) a u 11 % pacientů s rozvinutou formou MM (sta-

Tab. 5. Kontingenční tabulky zastoupení stadií 1-3 vyhodnocených podle Durie-Salmona Plus a International Staging System.

		Durie-Salmon Plus			
		1	2	3	Celkem
ISS		8	6	5	19
1	n (%)	(14,8 %)	(11,1 %)	(9,3 %)	(35,2 %)
2	n (%)	0	8	11	19
		(0,0 %)	(14,8 %)	(20,4 %)	(35,2 %)
3	n (%)	1	4	11	16
		(1,9 %)	(7,4 %)	(20,4 %)	(29,6 %)
celkem	n (%)	9	18	27	54
		(16,7 %)	(33,3 %)	(50,0 %)	(100,0 %)

ISS – International Staging System

Údaje na diagonále kontingenční tabulky (barevné pozadí) vyjadřují shodu v jednotlivých typech klasifikace.

dium 2 dle D-S). Vysoký záchyt maligní transformace MGUS v MM v naší studii byl podmíněn cílenou indikací WB-MRI u nemocných s naléhavým podezřením na tento stav. Pouze v 1 případě vyzněla WB-MRI negativně i přes splnění ostatních diagnostických kritérií AMM, u 2 nemocných došlo při použití systému D-S Plus dokonce k posunu do nižšího stadia. Potvrdilo se, že systém D-S Plus, založený na WB-MRI je oproti D-S zřetelně citlivější, neboť u 28 % jedinců vedl k posunu do vyššího stadia MM. WB-MRI tedy přispívá k rozpoznání přechodu MGUS v MM mnohem citlivěji nežli konvenční kritéria včetně KRS, neboť umožňuje časnou detekci nejen drobnoložiskových změn skeletu, ale i přítomnost difuzních změn v KD. Je tedy v kontextu ostatních kritérií vyšetřením volby při podezření na transformaci MGUS v MM, u 1/2 nemocných k náhradě postoje „wait and see“ zahájením indukční terapie. I v našem souboru byla ověřena podstatně vyšší citlivost MRI v oblasti páteře a pánve oproti KRS s nižší záchytností i při rozpoznání osteolytických změn v oblasti lbi. Hlavním problémem rozlišení MGUS od iniciačního/asymptomatického stadia MM je v případě hraničních hodnot Mlg a plazmocytů v KD necharakteristický nález pouhé osteoporózy, která je navíc v seniorském

věku běžná a u MGUS častější nežli v normální populaci [32]. Časně rozpoznání drobnoložiskových osteolytických lézí a/nebo infiltrativní postižení KD v rámci myelomového procesu s pomocí WB-MRI se jeví jako jeden z klíčových diferenciálně-diagnostických znaků v odlišení MGUS a MM [33]. Z předchozích studií vyplynulo, že patologický MRI nález se vyskytuje u 19 % jedinců s MGUS a je provázen zkrácením doby do progresu v MM [34]. V případě AMM se nachází abnormální struktura KD s pomocí MRI u 30–50 % jedinců [21], s nutností zahájení terapie v mediánu 16 měsíců, zatímco v případě normálního MRI obrazu v mediánu až 43 měsíců [36]. Abnormální nález při MRI vyšetření je tedy prediktorem délky do progresu vyžadující nastolení chemoterapie [37].

V rámci stratifikace souboru 54 nepředlčených nemocných s MM bylo zjištěno, že stávající systém D-S Plus, založený na WB-MRI, se vyznačoval podstatně vyšším, 50 % zastoupením nemocných v nejpokročilejší fázi nemoci, tj. ve stadiu 3 nežli u systému D-S (37 %) a ISS (30 %), což potvrzuje vysokou senzitivitu systému založeného na WB-MRI. Do tohoto hodnocení zapadá i posun 22 % nemocných do vyššího stadia („upstanding“), především ze stadia 2 dle D-S do stadia 3 dle D-S Plus, potvrzující vysokou cit-

livost WB-MRI, což spolu s celotělovým rozsahem vyšetření je z hlediska preciznosti hodnocení rozsahu a tíže postižení skeletu a KD v rámci MM přínosné a projevující se vyšší senzitivitou nežli klasický systém D-S založený na KRS. To, že u 9 % nemocných vedl systém D-S Plus ke snížení stadia nemoci, nasvědčuje, že tíže MKN nemusí odpovídat kritériím standardních stážovacích systémů. Systém D-S Plus se ukázal v citlivějším světle i vůči v současnosti nejpoužívanějšímu, ISS stážovacímu systému, vyznačujícím se absencí kterékoliv zobrazovací metody. V rozpoznání transformace MGUS v MM i v rámci stážování rozvinuté formy MM se jevil systém D-S Plus účelnější nežli ISS. Nepochybně slabou stránkou WB-MRI je detekce osteolytického postižení lebky a pažních i stehenních kostí, u nichž se jeví v příznivějším světle konvenční radiografie, a proto by se měla v těchto lokalizacích KRS nadále používat [9,13,18]. U 13 % nemocných s MM odhalila WB-MRI v oblasti lbi, páteře a pánve mimodřeňové šíření myelomového procesu. Jde bezpochyby o jeden z největších přínosů MRI, unikající při izolovaném použití KRS a absenci klinických příznaků v detekci, a tím i časné radiační terapie nebo neurochirurgické intervenci [38,39].

Diagnóza solitárního plazmocytomu (SP) je založena na průkazu solitární léze s biopticky verifikovanou infiltrací patologickými plazmocyty s negativitou klonálních plazmocytů v KD s nepřítomností příznakového komplexu CRAB. WB-MRI je v potvrzení diagnózy oseální i extramedulární formy SP zcela zásadním vyšetřením. U 3 ze 4 nemocných s diagnózou SP WB-MRI potvrdila nejen solitárnost, ale i přesnou lokalizaci ložiskového procesu, a tím i taktiku cílené ložiskové aktinoterapie. U 1 nemocného vedla WB-MRI k rozpoznání multifokální formy plazmocytomu se současnou přítomností Castlemannova lymfomu. Klíčovým přínosem WB-MRI je detekce okultních, KRS nepodchytil-

ných ložisek, a jde tedy o preferenční zobrazovací metodu nejen v rámci iniciální diagnostiky SP, ale i pro monitorování případné oseální či extraoseální progresu. WB-MRI je v současnosti naprosto integrální součástí stážovacího procesu u nemocných s podezřením na SP [40,41].

Závěr

Ze studie vyplývá, že WB-MRI je velmi citlivá celotělová zobrazovací metoda, nahrazující díky schopnosti časného rozpoznání strukturálních ložiskových lézí skeletu a kostní dřeni zejména v oblasti páteře, pánve a hrudní kosti doposud standardně používanou KRS. Celotělová forma magnetické rezonance (WB-MRI) je v současnosti plně indikována v následujících situacích: rozlišení MGUS s podezřením na maligní transformaci od iniciální/asymptomatické fáze MM (stadium 1 dle D-S); odlišení asymptomatické fáze MM (stadium 1 dle D-S) od fáze rozvinuté/aktivní vyžadující bezprostřední zahájení léčby; při podezření na extramedulární šíření myelomového procesu (zejména v oblasti páteře a pánve); k potvrzení diagnózy solitární formy plazmocytomu (SP) s vyloučením víceložiskového postižení a MM. V prakticky použitelné a přínosné rovině se jeví i stratifikační systém MM dle D-S Plus, vedoucí u značné části nemocných s asymptomatickou i s rozvinutou/symptomatickou formou MM oproti dosavadním stážovacím systémům (D-S a ISS) k posunu do vyššího stadia („upstanding“), což je důležité pro hodnocení prognózy, i volbu optimálního léčebného postupu.

Podpora IGA MZ ČR NR 9489, VZ MSM 6198959205.

Literatura

1. Hájek R, Adam Z, Maisnar V et al, Česká myelomová skupina. Souhrn doporučení 2009 „Diagnostika a léčba mnohočetného myelomu“. Transfúze Hematol dnes 2009; 15 (Suppl 2): 1–80.
2. Ščudla V. Současné možnosti léčby mnohočetného myelomu. Remedia 2009; 19: 410–419.

3. 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.
4. Durie BGM, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. Cancer 1975; 36: 842–854.
5. Shortt CP, Gleeson TG, Breen KA et al. Whole-body MRI versus PET in assessment of multiple myeloma disease activity. AJR 2009; 192: 980–986.
6. Fonti R, Salvatore B, Quarantelli M et al. 18F-FDG PET/CT, 99mTc-MIBI, and MRI in evaluation of patients with multiple myeloma. J Nucl Med 2008; 49: 195–200.
7. Hur J, Yoon CS, Ryu YH et al. Comparative study of fluorodeoxyglucose positron emission tomography and magnetic resonance imaging for the detection of spinal bone marrow infiltration in untreated patients with multiple myeloma. Acta Radiologica 2008; 46: 427–435.
8. Mulligan ME, Badros AZ. PET/CT and MR imaging in myeloma. Skeletal Radiol 2007; 36: 5–16.
9. Lütje S, de Rooy WJ, Croockewit S et al. Role of radiography, MRI and FDG-PET/CT in diagnosing, staging and therapeutical evaluation of patients with multiple myeloma. Ann Hematol 2009; 88: 1161–1168.
10. Durie BGM. The role of anatomic and functional staging in myeloma: Description of Durie/Salmon Plus staging system. European Journal of Cancer 2006; 42: 1539–1543.
11. Baur A, Stäbler A, Nagel D et al. Magnetic resonance imaging as a supplement for the clinical staging system of Durie and Salmon? Cancer 2002; 95: 1334–1345.
12. Bäuerle T, Hillengass J, Fechtner K et al. Multiple myeloma and monoclonal gammopathy of undetermined significance: Importance of whole-body versus spinal MR imaging. Radiology 2009; 252: 477–485.
13. Zamagni E, Nanni C, Patriarca F et al. A prospective comparison of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography, magnetic resonance imaging and whole-body planar radiographs in the assessment of bone disease in newly diagnosed multiple myeloma. Haematologica 2007; 92: 50–55.
14. Lecouvet FE, Malghem J, Michaux L et al. Skeletal survey in advanced multiple myeloma: radiographic versus MR imaging survey. Brit J Haematol 1999; 106: 35–39.
15. Nekula J, Mysliveček M, Bačovský J et al. Magnetická rezonance a scintigrafie 99mTc-MIBI v diagnostice a sledování terapie mnohočetného myelomu. Čes Radiol 2004; 58: 65–70.

16. Weininger M, Lauterbach B, Knop S et al. Whole-body MRI of multiple myeloma: Comparison of different MRI sequences in assessment of different growth patterns. *Eur J Radiol* 2009; 69: 339–345.
17. Greipp PR, San Miguel J, Durie BGM et al. International Staging System for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3412–3420.
18. Dimopoulos M, Terpos E, Comenzo RL et al. International myeloma working group consensus statement and guidelines regarding the current role of imaging techniques in the diagnosis and monitoring of multiple myeloma. *Leukemia* 2009; 23: 1545–1556.
19. Kreuzberg B, Ferda J. Celotělové vyšetření magnetickou rezonancí. *Ces Radiol* 2007; 61: 351–363.
20. Mysliveček M, Nekula J, Bačovský J. Zobrazovací metody v diagnostice a sledování mnohočetného myelomu. *Vnitř Lék* 2006; 52: 46–54.
21. Baur-Melnyk A, Buhmann S, Dürr HR et al. Role of MRI for the diagnosis and prognosis of multiple myeloma. *Eur J Radiol* 2005; 55: 56–63.
22. Dimopoulos MA, Mouloupoulos A, Smith T et al. Risk of disease progression in asymptomatic multiple myeloma. *Am J Med* 1993; 94: 57–61.
23. Diamond TH, Hartwell T, Clarke W et al. Percentaneous vertebral fracture and deformity in multiple myeloma: a short report. *Brit J Haematol* 2004; 124: 485–487.
24. Mouloupoulos LA, Dimopoulos MA, Vourtsi A et al. Bone lesions with soft-tissue mass: magnetic resonance imaging diagnosis of lymphomatous involvement of the bone marrow versus multiple myeloma and bone metastases. *Leuk Lymph* 1999; 34: 179–184.
25. Walker R, Barlogie B, Haessler J et al. Magnetic resonance imaging in multiple myeloma: diagnostic and clinical implications. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1121–1128.
26. Mechl M, Neubauer J, Krejčířík P et al. Celotělové vyšetření pomocí magnetické rezonance se zobrazením difuze u nemocných s mnohočetným myelomem – první zkušenosti. *Ces Radiol* 2007; 61: 364–369.
27. Baur-Melnyk A, Buhmann S, Becker Ch et al. Whole-body MRI versus whole-body MDCT for staging of multiple myeloma. *AJR* 2008; 190: 1097–1103.
28. Hur J, Yoon CS, Ryu YH et al. Efficacy of multidetector row computed tomography of the spine in patients with multiple myeloma: Comparison with magnetic resonance imaging and fluorodeoxyglucose – positron emission tomography. *J Comput Assist Tomogr* 2007; 31: 342–347.
29. Piekarek A, Sosnowski P, Nowicki A et al. Whole body MR in patients with multiple myeloma. *Rep Pract Oncol Radiother* 2009; 14: 80–84.
30. Hillengass J, Fechtner K, Weber MA et al. Prognostic significance of focal lesions in whole-body magnetic resonance imaging in patients with asymptomatic multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1606–1610.
31. Ghanem N, Lahrman C, Engelhardt M et al. Whole-body MRI in the detection of bone marrow infiltration in patients with plasma cell neoplasms in comparison to the radiological skeletal survey. *Eur Radiol* 2006; 16: 1005–1014.
32. Pepe J, Petrucci MT, Nafroni I et al. Lumbar bone mineral density as the major factor determining increased prevalence of vertebral fractures in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Br J Haematol* 2006; 134: 485–490.
33. Bellaiche L, Laredo JD, Lioté F et al. Magnetic resonance appearance of monoclonal gammopathies of unknown significance and multiple myeloma. *Spine* 1997; 22: 2551–2557.
34. Vande Berg BC, Michaux L, Lecouvet FE et al. Nonmyelomatous monoclonal gammopathy: correlation of bone marrow MR images with laboratory findings and spontaneous clinical outcome. *Radiology* 1997; 202: 247–251.
35. Terpos E, Ratemtulla A, Dimopoulos A et al. Risk of disease progression in asymptomatic multiple myeloma. *Eyert Opin Pharmacother* 2005; 6: 1127–1142.
36. Mouloupoulos LA, Dimopoulos MA, Smith TL et al. Prognostic significance of magnetic resonance imaging in patients with asymptomatic multiple myeloma. *J Clin Oncol* 1995; 13: 251–256.
37. Mariette X, Zagdanski AM, Guernazi A et al. Prognostic value of vertebral lesions detected by magnetic resonance imaging in patients with stage I multiple myeloma. *Brit J Haematol* 1999; 104: 723–729.
38. Vyřasová M, Ščudla V, Nekula J et al. Význam magnetické rezonance při vyšetření páteře u nemocných s mnohočetným myelomem. *Vnitř Lék* 2001; 47: 694–698.
39. Adam Z, Bednařík J, Neubauer J et al. Doporučení pro časné rozpoznání postižení skeletu maligním procesem a pro časnou diagnostiku mnohočetného myelomu. *Vnitř Lék* 2006; 52 (Suppl 2): 9–13.
40. Vaníček J, Krupa P, Adam Z. Přínos jednotlivých zobrazovacích metod pro diagnostiku a sledování aktivity mnohočetného myelomu. *Vnitř Lék* 2010; 56: 585–590.
41. Dimopoulos MA, Mouloupoulos LA, Maniatis A et al. Solitary plasmacytoma of bone and asymptomatic multiple myeloma. *Blood* 2000; 96: 2037–2044.

prof. MUDr. Vlastimil Ščudla, CSc.
www.fnol.cz
e-mail: vlastimil.scudla@fnol.cz

Doručeno do redakce: 21. 7. 2010
Přijato po recenzi: 16. 9. 2010

www.klinickaonkologie.cz