

Myelomatose

Fra Rikshospitalet, Hematologisk seksjon, Med. avd. A

T. norske Lægeforen. 1969, 89, 826-828.

Diagnostiske kriterier

I typiske tilfelle gir myelomatose symptomer fra mange organsystemer.

Benmargen infiltreres med plasmaceller – mer eller mindre patologiske, og det utvikler seg etter hvert benmargssvikt med anemi, ofte også leukopeni og trombopeni.

Osteolytisk prosess, enten som diffus osteoporose eller som lokale destruksjoner, fører til intense smerter og ofte til patologiske frakturer.

Proteinforstyrrelser i serum skyldes dels produksjon av et patologisk, såkalt monoklonalt (dvs. homogen) gamma-globulin (γG eller γA) – eventuelt bare en del av gamma-globulinets molekyl (Bence-Jones' protein), og dels redusert produksjon av normalt gammaglobulin. Proteinforstyrrelsene fører til infeksjonstendens.

Nyreskade fører til uremi. Mekanismen er komplisert og omfatter mange faktorer, ikke bare Bence-Jones' protein i urinen (som finnes hos ca. 50 % av pasientene).

Andre organsystemer (lever, nervesystem, mave og tarm etc.) kan også være affisert.

Diagnosen stilles på en samlet vurdering av alle funn. I alminnelighet bør man forlange minst to positive funn (f. eks. infiltrasjon med plasmaceller i benmargen + osteolytiske lesjoner) før man stiller diagnosen. Som regel bør man ikke stille denne diagnosen hvis det ikke kan påvises monoklonalt protein i konsentrasjon $> 1-2$ g pr. 100 ml ved immunoelektroforese av serum, eller Bence-Jones' protein i urinen. Små konsentrasjoner av monoklonalt protein i serum kan også finnes ved andre sykdommer og som en benign tilstand hos gamle (benign monoklonal gammopati). Plasmacelleøkning i margen er hyppig ved kroniske sykdommer og kan bli betydelig ved kollagene sykdommer, kroniske infeksjoner og cancer. Tabell 1 gir en oversikt over de viktigste differensialdiagnostiske holdepunkter. Det må understrekes at benign monoklonal gammopati er langt hyppigere enn malign. Hvis diagnosen ikke er sikker, bør pasienten observeres uten behandling, av og til gjennom måneder og år.

På den annen side er myelomatose ikke noen sjelden sykdom, og høy SR, uoppklart anemi, nyresvikt eller osteoporose bør lede tanken i denne retning, spesielt hos gamle.

Indikasjoner for cytostatisk behandling

Hvis diagnosen ikke er sikker, bør cytostatisk behandling utsettes.

Myelomatose-pasienten kan ordnes langs et spektrum, fra de helt symptomfrie i den ene enden av spekteret til dem som har en «galopperende» sykdom med svære symptomer i den andre enden av spekteret. Det er praktisk å dele spekteret i tre grupper:

a) Pasienter som er helt eller nesten symptomfrie, ofte tilfeldig oppdaget (høy SR, monoklonalt protein ved immunoelektroforese, flak av plasmaceller i margen). Denne gruppen omfatter mange pasienter hvor det er vanskelig å avgjøre om diagnosen er myelomatose eller benign monoklonal gammopati.

Mange forfattere (2, 7, 12) behandler *alle* pasienter det øyeblikk diagnosen er stilt. Vi mener likevel at det som regel er riktig å utsette behandlingen til sykdommen gir symptomer. Hvis observasjonen viser rask progresjon, bør imidlertid behandlingen starte tidlig.

b) Det store flertall av pasienter har anemi, knokkelsmerter og osteolytiske lesjoner, og her bør behandlingen starte straks diagnosen er stilt.

c) I den annen ende av spekteret er pasienter med benmargssvikt (svær anemi, leukopeni og trombopeni) eller nyresvikt. Her er virkningen av behandlingen oftest dårligere, og risikoen er større. Enkelte (12) er derfor tilbøyelige til å utelukke denne gruppen; andre (7) behandler disse pasientene også. Vi prøver å behandle dem, men doserer forsiktig.

Cytostatisk behandling

Alkeran (= Melphalan = l-sarcosylsin) foretrekkes nå av de fleste. Det er ikke registrert i Norge, men skaffes av apoteket på registreringsfritagelse i tablett på 2 og 5 mg, glass à 100 tablett (Burroughs Wellcome). Alkeran er nu registrert i Norge i tablett på 2 og 5 mg, glass à 25 tablett. Det er flere behandlingsskjemaer, men vi følger for tiden det som er angitt av H o o g s t r a t e n og medarbeidere (7). Pasienter som veier ca. 70 kg og ikke har azotemi, leukopeni eller trombopeni, får i 7 påfølgende dager 10 mg Alkeran fastende hver

Tabell 1

Diagnostiske kriterier for malign og benign monoklonal gammopati. Disse kriterier gir holdepunkter for diagnosen, men må ikke tas som absolutte regler

Kriterier	Monoklonal gammopati	
	Malign	Benign
Monoklonalt γ -globulin		
γ G (g%)	> 2	< 2
γ A »	> 1	< 1
Normale serumproteiner	Nedsatt	Ikke nedsatt
Bence-Jones' protein i urinen	Hos ca. 50 %	Uhyre sjelden
Plasmaceller i margin (% av kjerneholdige celler)	5—80	5—25
Skjelettet		
Destruksjoner	Vanlig	Aldri
Svær osteoporose	Vanlig	Sjelden
Anemi	Vanlig	Sjelden

Tabell 2

Vedlikeholdsdosering av Alkeran. Etter (7).
Vedlikeholdsbehandlingen starter minimum 14 dager etter avslutning av den initiale behandlingsperiode på 7 dager

Levkocytter/mm ³ eller plater/mm ³	Daglig dose	
>4000	>100 000	4 mg
3—4000	75—100 000	2 »
2—3000	50—75 000	1 »
<2000	<50 000	0 »

morgen. Er det på forhånd azotemi eller «cytopeni», bør dosen reduseres til 75 eller 50 %. Etter de innledende 7 dager seponeres i minst 2 uker. Det kommer vanligvis fall i leukocytter og trombocytter i løpet av de 7 behandlingsdagene, og fallet fortsetter ofte i de påfølgende par uker. Leukocytter og trombocytter telles 2 ganger i uken de første ukene, og vedlikeholdsbehandlingen begynner etter 2 ukers seponering eller mer, når leukocytter igjen har begynt å stige. Vedlikeholdsdosen tar sikte på å holde en viss leukopeni og/eller trombocytopeni og justeres etter blodverdiene (tab. 2). Kontrollene blir sjeldnere etter hvert som pasientene stabiliseres, men ikke sjeldnere enn hver måned.

H o o g s t r a t e n og medarbeidere (7) fant en hurtig bedring av knokkelsmerter hos 30 av 39 pasienter. Bedringen begynte raskt og fortsatte inntil maksimal bedring etter gjennomsnittlig 10 ukers behandling.

Det er mulig at Alkeran bør kombineres med en moderat dose Prednison (5); dette spørsmål er imidlertid ikke avgjort, og vi gir nødvendig Prednison rutinemessig til disse pasienter, som alle har osteoporose.

Et nytt doseringsskjema er nylig foreslått av A l e x a n i a n og medarbeidere (1). De gir en kortvarig kur med Alkeran 0,25 mg/kg/dag + Prednison 2 mg/kg/dag. Etter 4 dager seponeres Alkeran, og Prednisonet reduseres til 0 over de følgende 3—4 dager. Leukocytter og trombocytter når minimum 3—4 uker senere, og kuren gjentas etter 6—8 uker. Ved denne og de følgende kurer justeres dosen ned, hvis førstegangs respons var for sterk. Denne behandlingen har gitt noe bedre resultater enn tidligere metoder, men vi holder foreløpig fast ved H o o g s t r a t e n s doseringsskjema.

Sendoxan har også god effekt ved myelomatose (8, 9).

Det foreligger ingen direkte sammenligning med Alkeran, men disse to midler kan antagelig stilles omtrent likt. En vanlig dosering er 2 mg pr. kg peroralt pr. dag, med justering av dosen hvis det kommer leukopeni eller trombocytopeni. Eventuelt kan behandlingen gjennomføres med en initial støtbehandling, som beskrevet foran for Alkeran (8). Kontrollen må være like omhyggelig som for Alkeran.

Urethan. Mange har sett tilsynelatende overbevisende effekt hos enkelte pasienter, men i en kontrollert undersøkelse hadde urethan ingen eller eventuelt skadelige virkninger (6). Vi bruker det derfor ikke lenger.

Behandling av spesielle symptomer

Trykksymptomene, frakturer eller sjenerende lokale plasmocytomer bør ofte behandles med lokal røntgenbehandling. Som regel bør man ikke samtidig gi røntgenbehandling og cytostatisk behandling, fordi det da er fare for en kumulativ benmargsskade. Kirurgisk behandling kan en sjelden gang komme på tale for å lette trykksymptomene.

Anemi er hyppig og skyldes oftest nedsatt produksjon på grunn av infiltrasjon av benmargen, eventuelt også blødning og moderat hemolyse. Hvis man får virkning av Alkeran, bedres anemien. I enkelte tilfelle har vi hatt nytte av Prednison i små doser (starter med 20 mg og reduserer til ca. 10 mg etter noen uker). Androgener anbefales også (3), men vi har liten erfaring med det.

Osteoporose. Til pasienter med myelomatose og svær osteoporose av columna, eventuelt med kompresjonsfrakturer, gir vi natrium-fluorid 50 mg 2 ganger daglig til maten, samt kalsiumlaktat 1 g 3 ganger daglig. En del pasienter får dyspepsi av natrium-fluorid, og vi reduserer da til 50 mg 1 gang daglig. Ved uttalt osteoporose bør pasientene bruke støttekorsett når de går oppe for å unngå frakturer i columna. De skal oppmuntres til mosjon, fordi mosjon motvirker osteoporose.

Hypercalcemi sees relativt ofte, og ved kvalme og brekninger bør man alltid tenke på det. Ved svær hypercalcemi kan rask behandling i form av rikelig væsketilførsel og kortikosteroider virke livreddende.

Uorganiske fosfater intravenøst eller peroralt kan også forsøkes, hvis hypercalcemien ikke reagerer på kortikosteroider. Denne behandling er imidlertid risikabel og er ennå under vurdering. Det er enklest å bruke en isosmotisk fosfatbuffer som lages ved å blande 0,15 molare fosfatløsninger. Fosfatløsninger på 0,15 M inneholder 4,65 g fosfor pr. liter (= 31 g \times 0,15). Vi bruker en fosfatbuffer med pH 7,4 og lager en Sørensen's blanding av 20 ml 0,15 M KH_2PO_4 og 80 ml 0,15 M Na_2HPO_4 (4). Det bør nevnes at 0,15 M KH_2PO_4 inneholder 150 mEqv K pr. liter, det vil si 3 mEqv K på 20 ml og 0,15 M Na_2HPO_4 inneholder 2×150 mEqv Na pr. liter, det vil si 24 mEqv Na på 80 ml. Ved svær hypercalcemi kan man gi 150 ml av denne bufferløsningen i langsomt intravenøst drypp 2 ganger daglig. 300 ml av bufferløsningen inneholder 1,4 g fosfor, 9 mEqv K og 72 mEqv Na (10). Peroral tilførsel av fosfatbuffer kan undertiden også føre til målet, men hypercalcemipasienter har som regel kvalme og brekninger (10).

Nyresvikt behandles etter vanlige regler. Cytostatika må doseres med forsiktighet hos slike pasienter.

Infeksjoner sees hyppig i de senere faser av sykdommen på grunn av leukopeni og lav konsentrasjon av normalt gamma-globulin. Ved feber bør antibiotika gis tidlig og i adekvate doser. Gamma-globulin viste seg ikke å ha noen virkning i en profylaktisk undersøkelse (11).

Blødning skyldes trombopeni og proteinforstyrrelsene i plasma. Vi har sett at blødningene kan avta under behandling med Alkeran. Muligens kan Prednisom også redusere blødningstendensen. For øvrig må man bruke lokale midler og transfusjoner med nytappet blod, eventuelt platerikt plasma.

Per Stavem og Peter F. Hjort

Litteratur

1. Alexanian, R. et al.: Melphalan-prednisone therapy of multiple myeloma. Paper GG-1, 12. Congr. Int. Soc. Hemat., New York 1968.
2. Bergsagel, D. E. & Pruznski, W.: Recognizing and treating plasma cell neoplasia. Postgrad. Med. 1968, 43, 200-209.
3. Cline, M. J. & Berlin, N. I.: Studies of the anemia of multiple myeloma. Amer. J. Med. 1962, 510-525.
4. Dacie, J. V. & Lewis, S. M.: Practical Hæmatology, 3rd Ed. J. & A. Churchill, London 1963, 435.

5. Finkel, H. E. et al.: Current concepts in the therapy of multiple myeloma. Med. Clin. N. Amer. 1966, 50, 1569-1578.
6. Holland, J. F. et al. A controlled trial of urethane treatment in multiple myeloma. Blood 1966, 27, 328-342.
7. Hoogstraten B. et al.: Melphalan in multiple myeloma. Ibid. 1967, 30, 74-83.
8. Høst, H. & Talle, K.: Cyclofosamid ved myelomatose. T. norske Lægeforen. 1965, 85, 1226-1228.
9. Korst, D. R. et al.: Multiple myeloma II. Analysis of cyclophosphamide therapy in 165 patients. J. Amer. Med. Ass. 1964, 189, 758-762.
10. Massry, S. G. et al.: Inorganic phosphate treatment of hypercalcemia. Arch. intern. Med. 1968, 121, 307-312.
11. Salmon, S. E. et al.: Role of gamma globulin for immunoprophylaxis in multiple myeloma. New Engl. J. Med. 1967, 277, 1336-1340.
12. Waldenström, J.: Melphalan therapy in myelomatosis. Brit. med. J. 1964 (I), 859-865.

Treatment of myelomatosis

Per Stavem, M.D. and Peter F. Hjort, M.D.

A brief review is given of our present treatment of multiple myeloma.