



**Karolinska
Institutet**

En introduktion till myelom

Johan Lund

2019-02-09

Multipelt Myelom

- Neoplasi (cancer) som utgår från plasmaceller
 - Betraktas som obotlig, men bra terapi finns som kan förlänga livet betydligt.
 - Prognosen förbättras kontinuerligt i takt med att nya behandlingar introduceras.
-

Genes

- Inga säkra omgivningsfaktorer.
 - Ålder: Incidensen ökar med ålder
 - Kön: Kvinnor/Män: 40/60
-

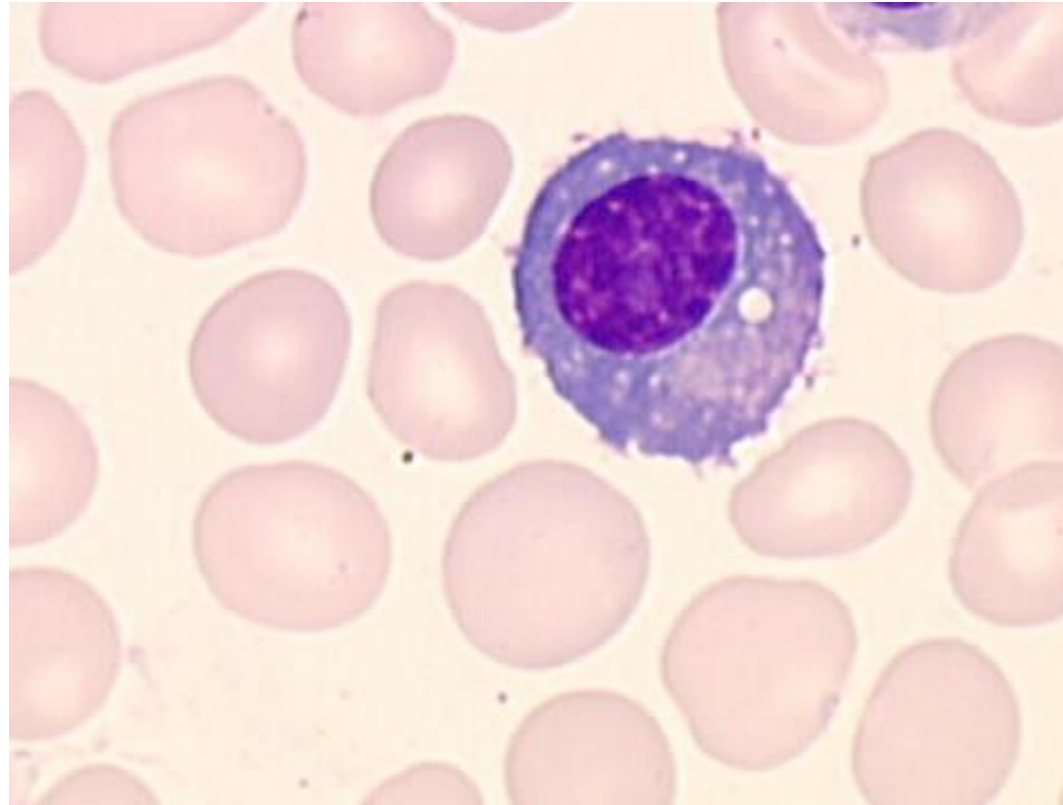
Incidens

- 6/100000 invånare och år
 - Omkring 600 nya fall i Sverige varje år.
 - Andra vanligaste hematologiska maligniteten efter lymfom.
 - 1% av alla maligniteter och 15% av hematologiska dito.
-

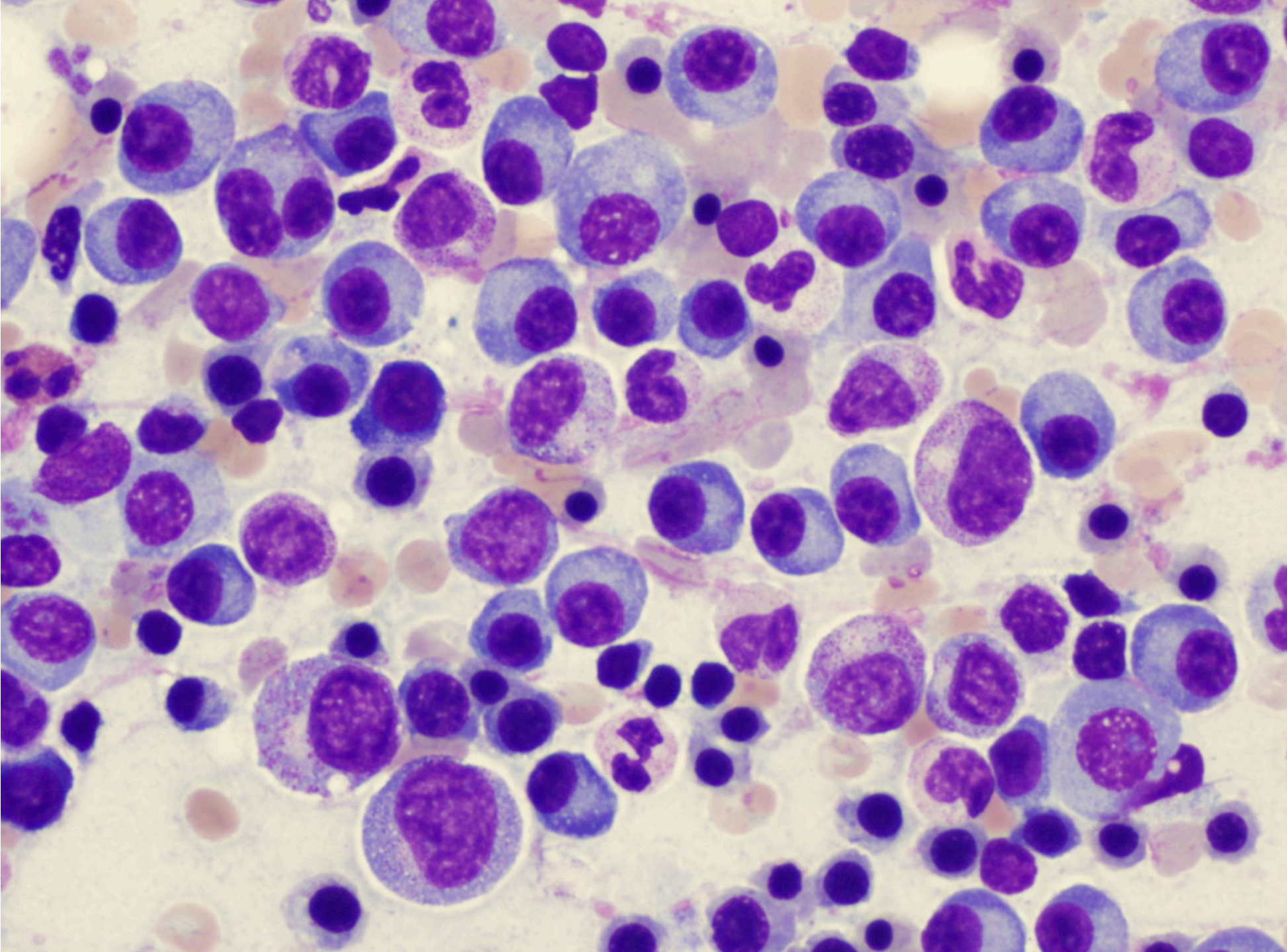
Uppkomst

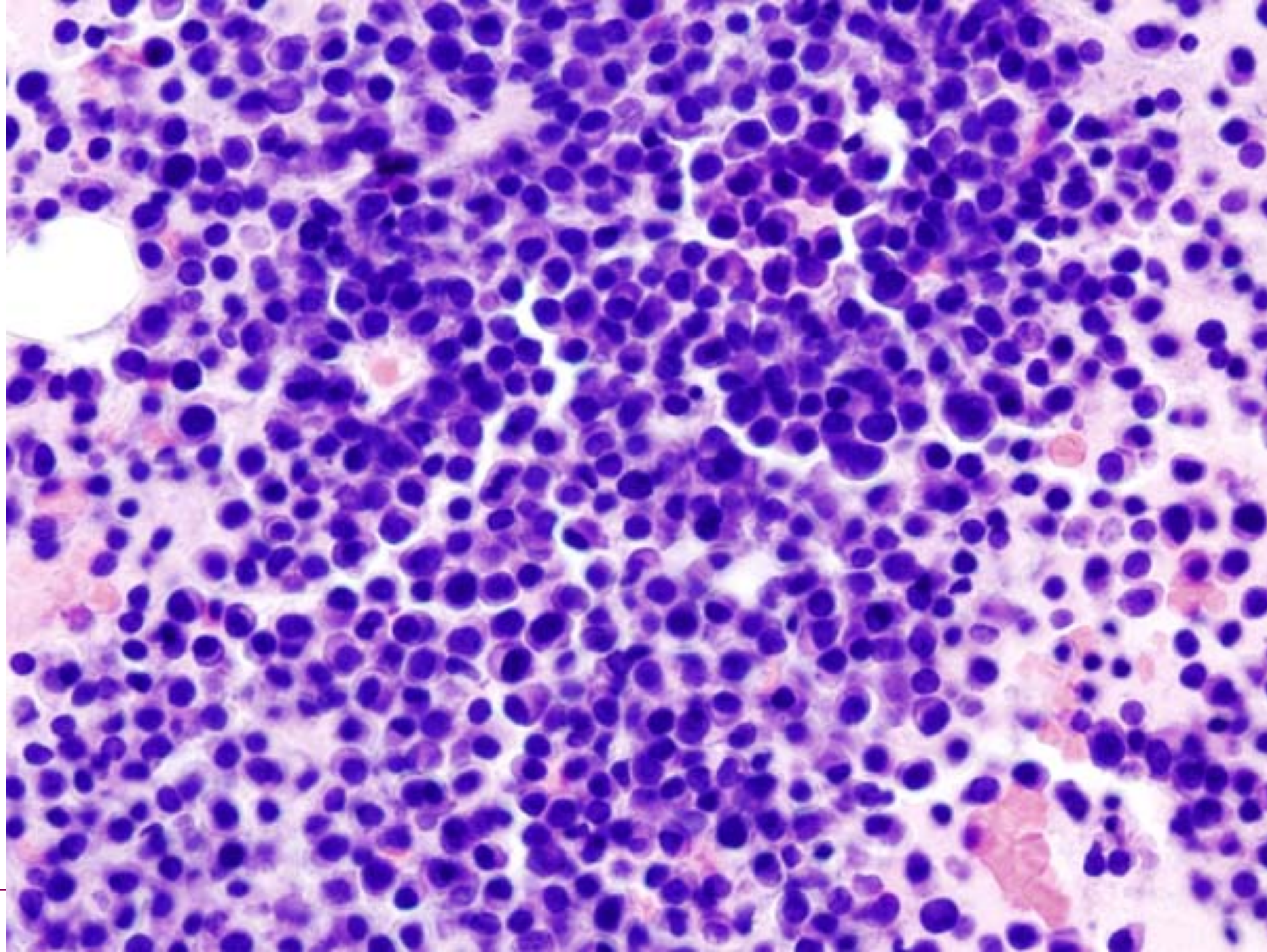
- Inga säkra omgivningsfaktorer.
 - Ålder: Incidensen ökar med ålder
 - Kön: Kvinnor/Män: 40/60
 - Ras: Ovanligare i Asien, vanligare bland svarta amerikaner
-

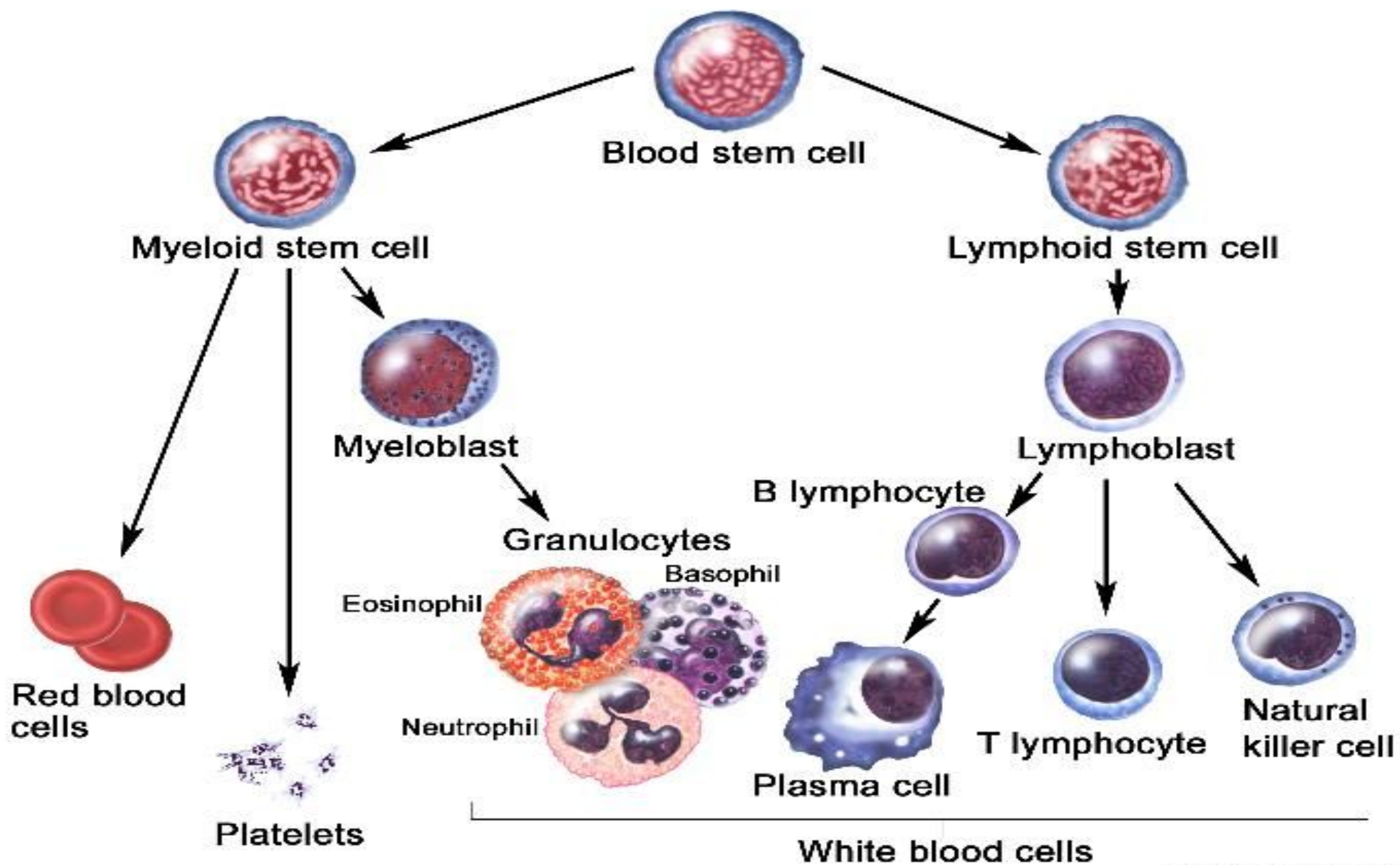
Plasmaceller

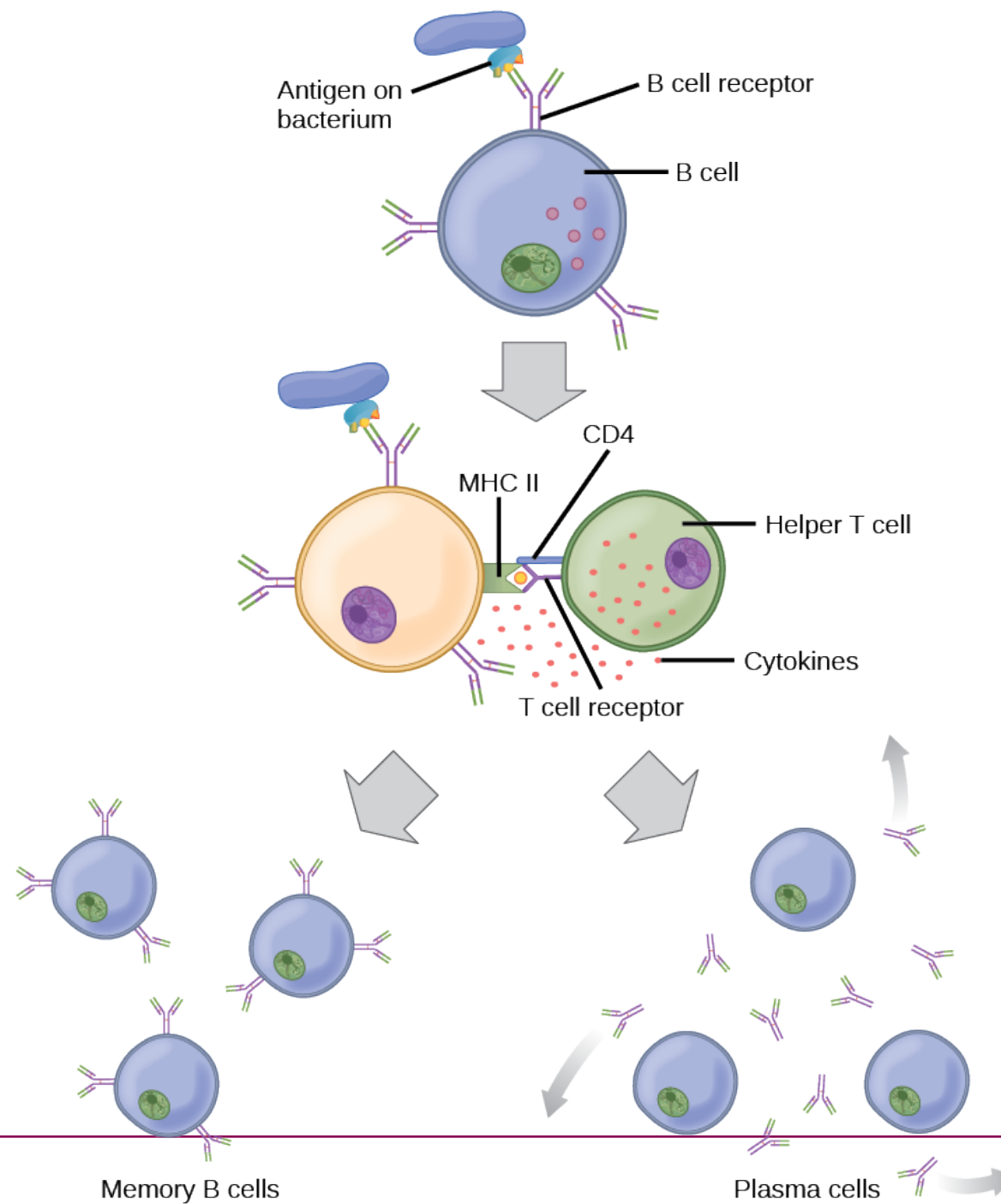


- Högspecialiserade antikroppsproducerande B-celler
 - Typiskt hjulekerformad assymetrisk kärna med perinukleär uppkläring (Golgiapparaten)
-

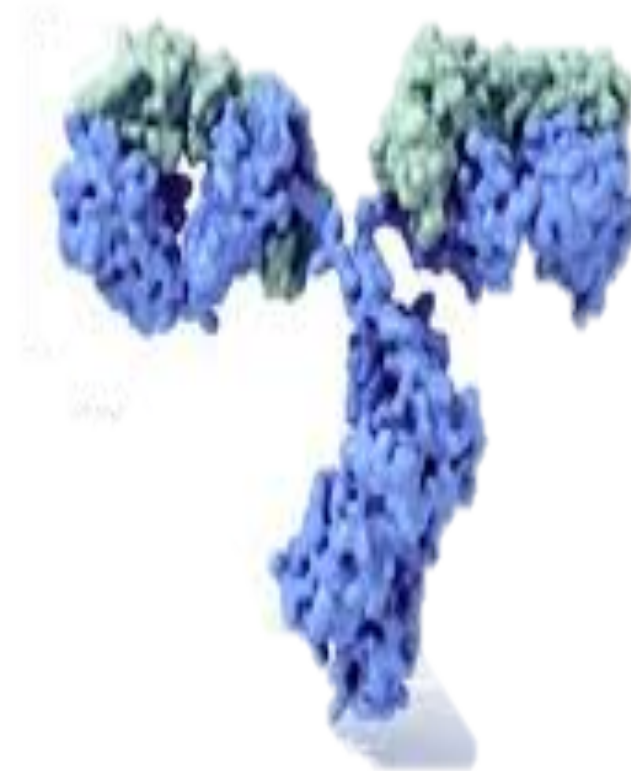
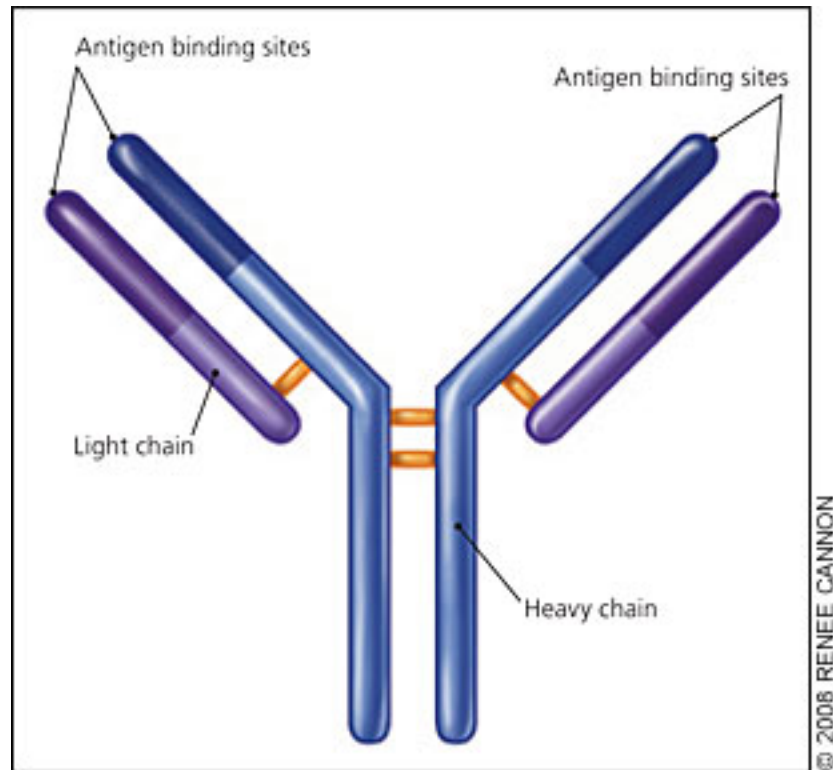




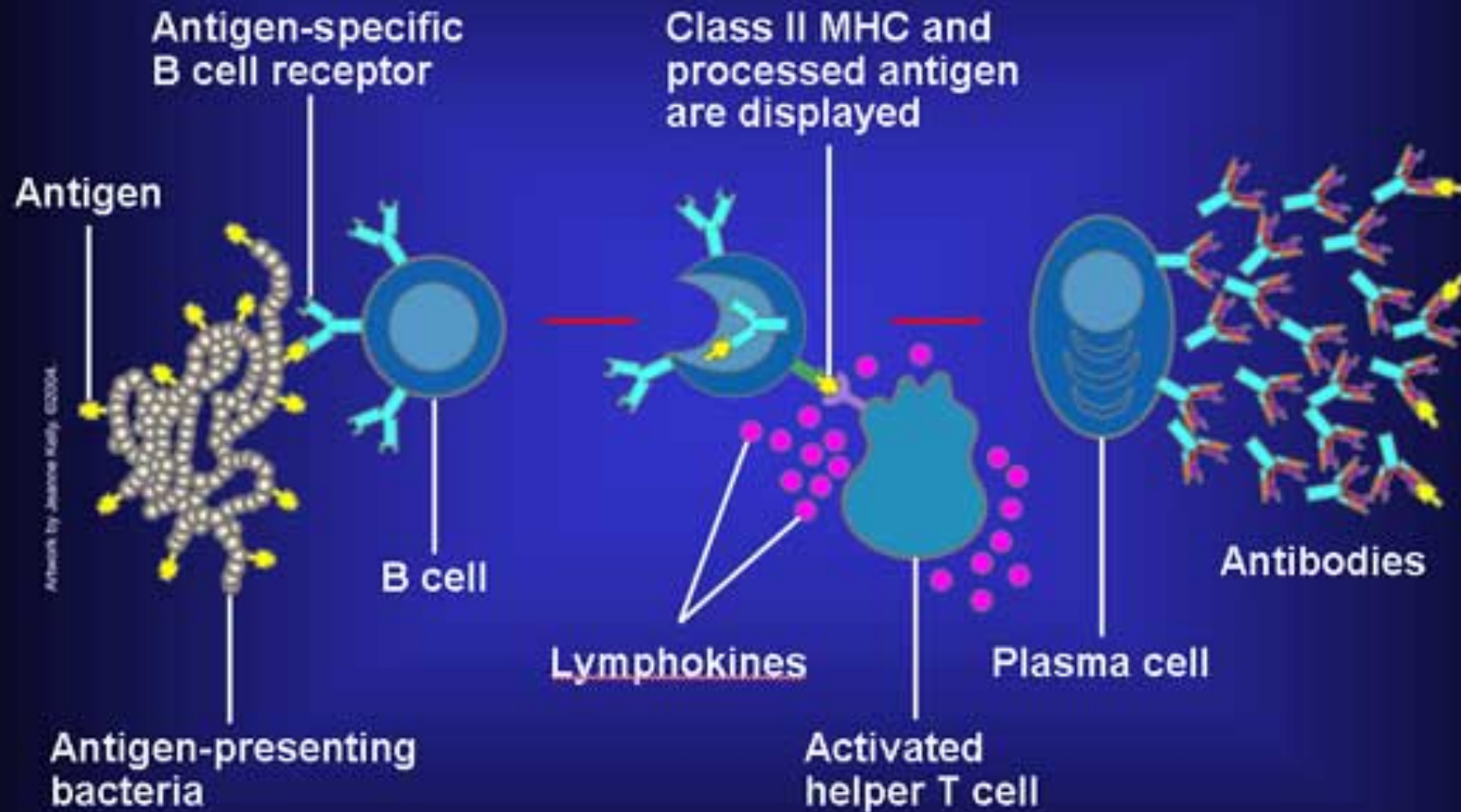




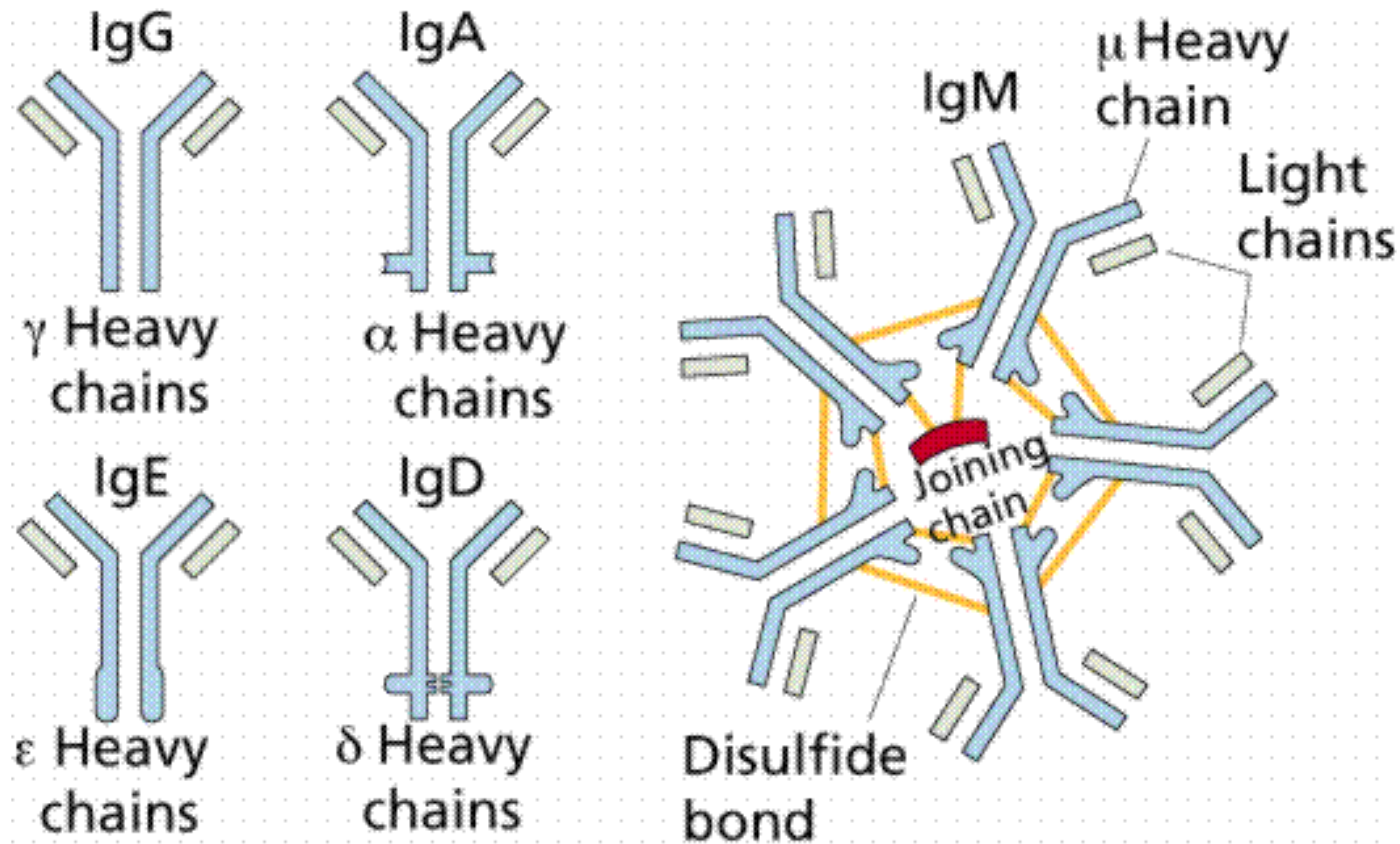
Antikroppar



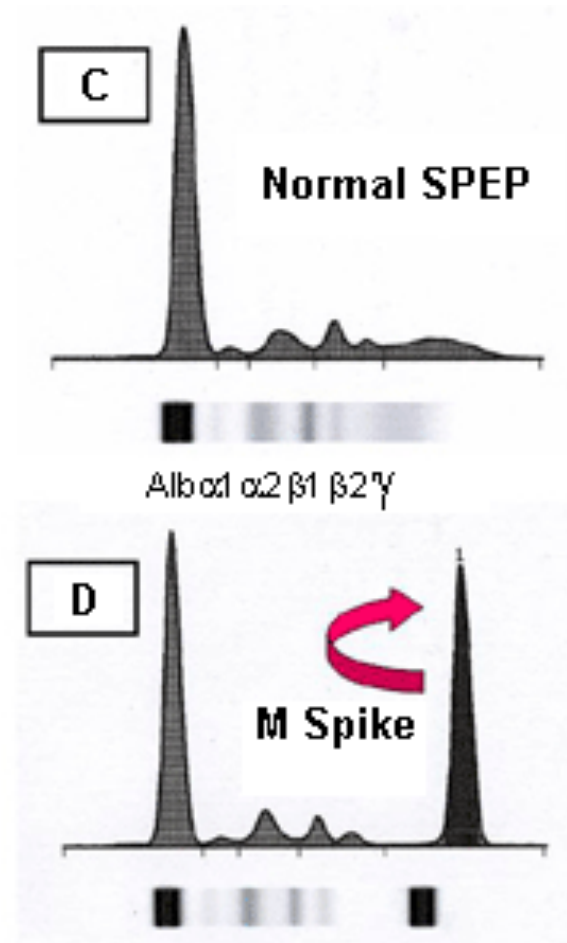
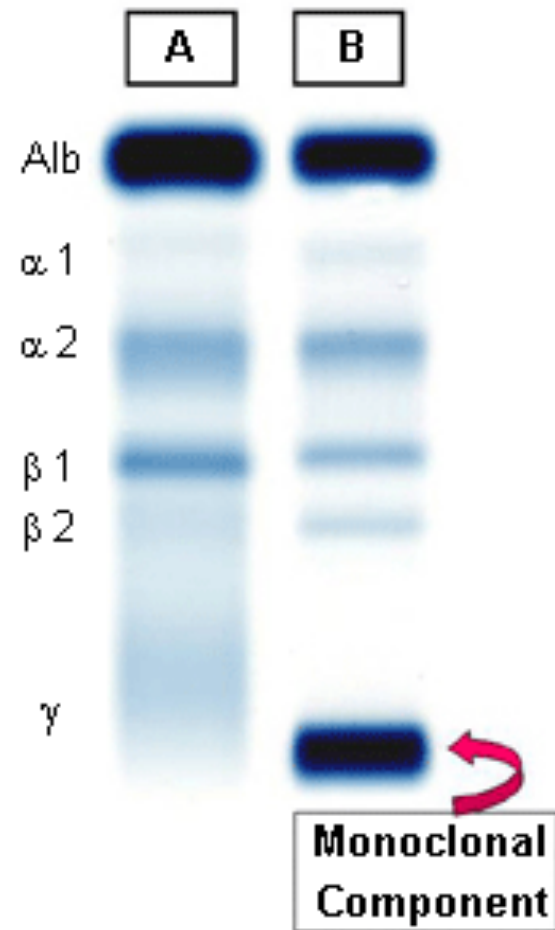
B Cells

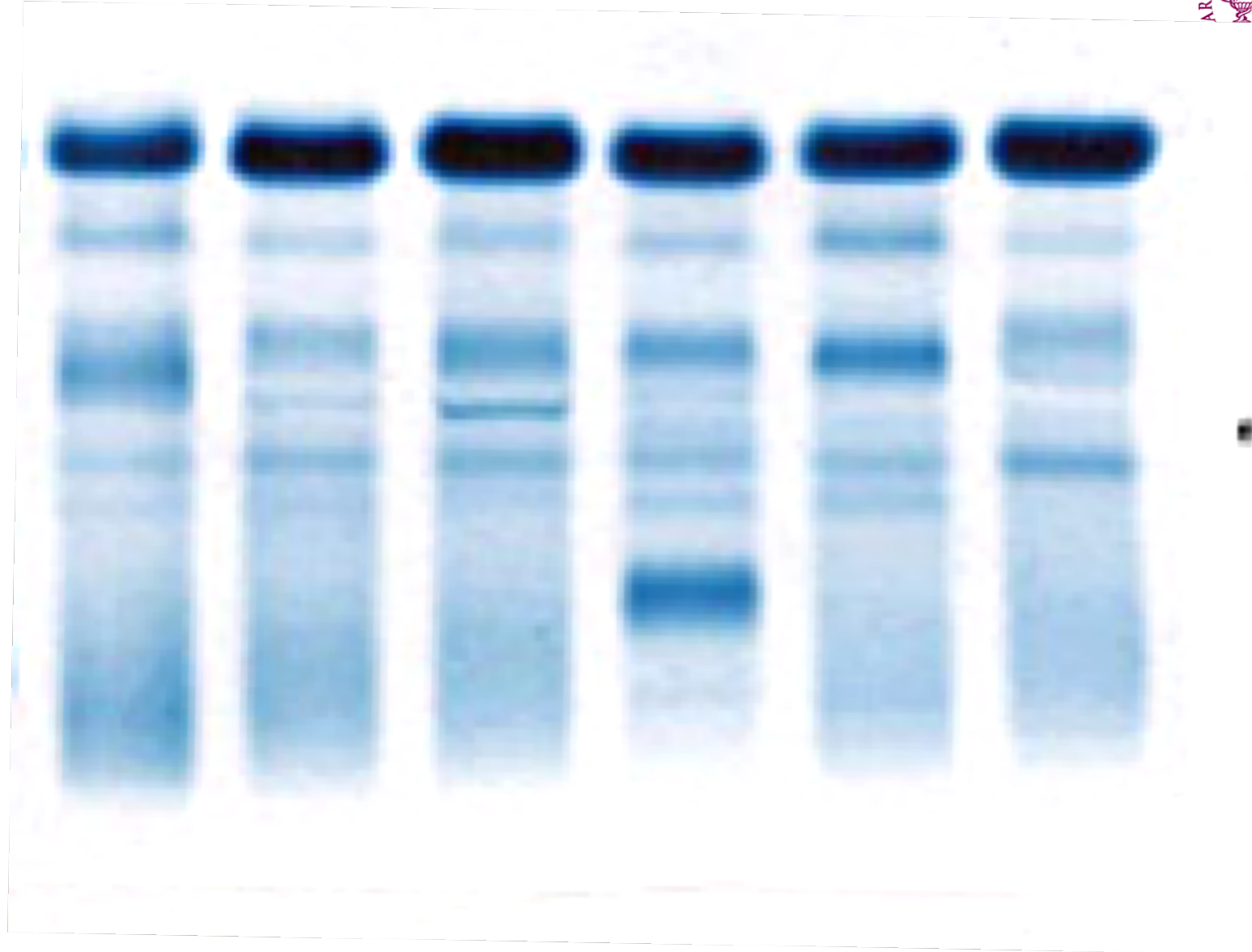


Artwork by Jeanne Kelly, ©2004.



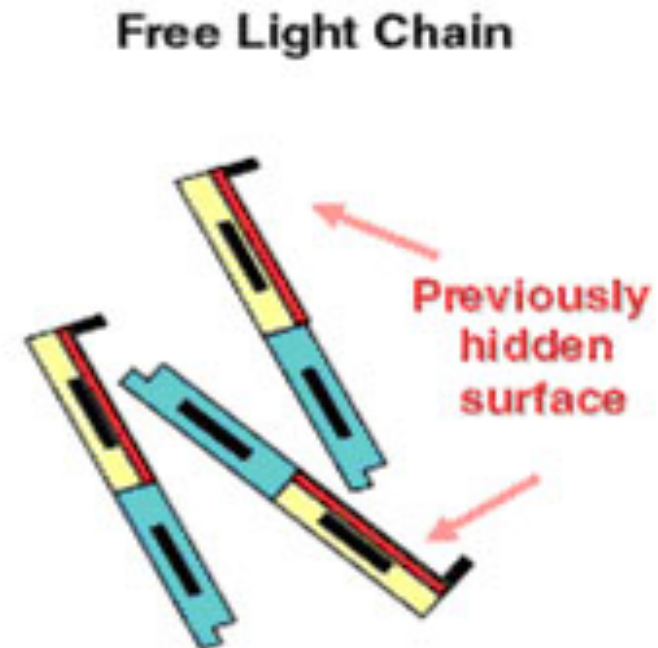
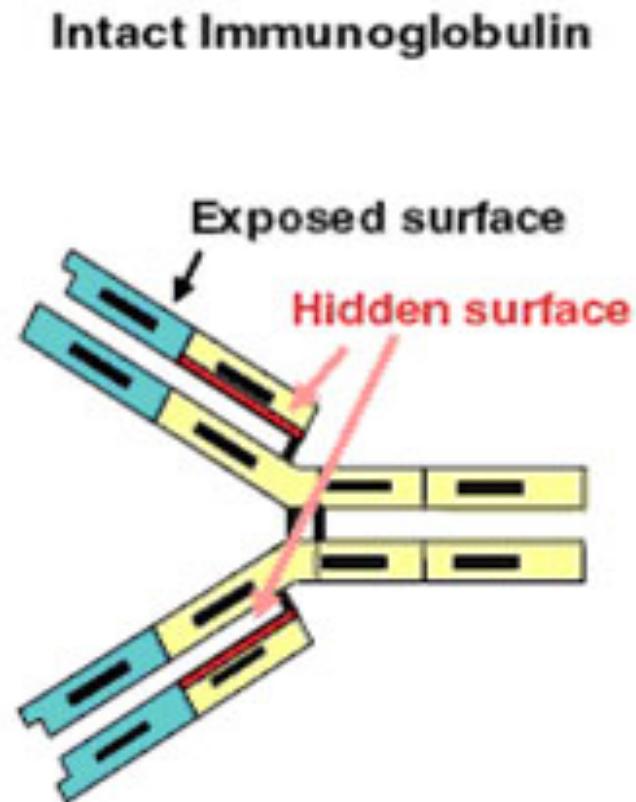
M-Protein Analysis





M-komponent lätta kedjor

-Bence Jones proteinuri



Diagnostiska kriterier (förr)

- M-komponent i serum eller urin
- Klonala plasmaceller > 10% i benmärg
- För symptomatiskt myelom gäller också sk “ROTI” – Related Organ or Tissue Impairment

ROTI

- Ökad kalkhalt i blodet
Kalcium > 2,75 mmol/l
- Njurfunktionsnedsättning
Kreatinin > 173 mikromol/l
- Anemi (blodbrist)
Hb < 100 g/l
- Skelettpåverkan
Osteolytiska foci eller osteopeni med kotfrakturer

CRAB Criteria

Calcium Level

Renal Impairment

Anemia

Bone Disease

Diagnostiska kriterier för behandlingskrävande myelom (IMWG 2015)

- >10 % klonala plasmaceller
 - Organskada (CRAB-kriterier)
 - Eller ett “Myeloma Defining Event”:
 - >60 % plasmaceller i benmärg
 - FLC-kvot > 100
 - Mer än en fokal lesion > 5 mm på MR
-

Manifestationer

■ Njursvikt

Sekundärt till hög kalkhalt i blodet eller skada av de lätta kedjorna.

Kan även vara sekundärt till amyloidinlagring, hyperuricemi, infektioner etc.

Manifestationer

- Anemi

Sekundärt till tumörinfiltration.

Manifestationer

■ Skelettsjukdom:

-via RANKL (Receptor Activator for Nuclear Factor κ B Ligand)
som stimulerar osteoclastaktivitet.

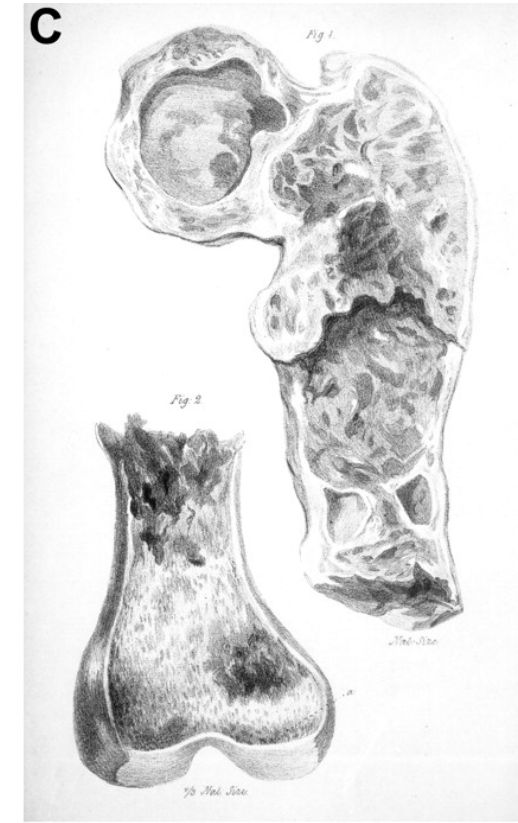
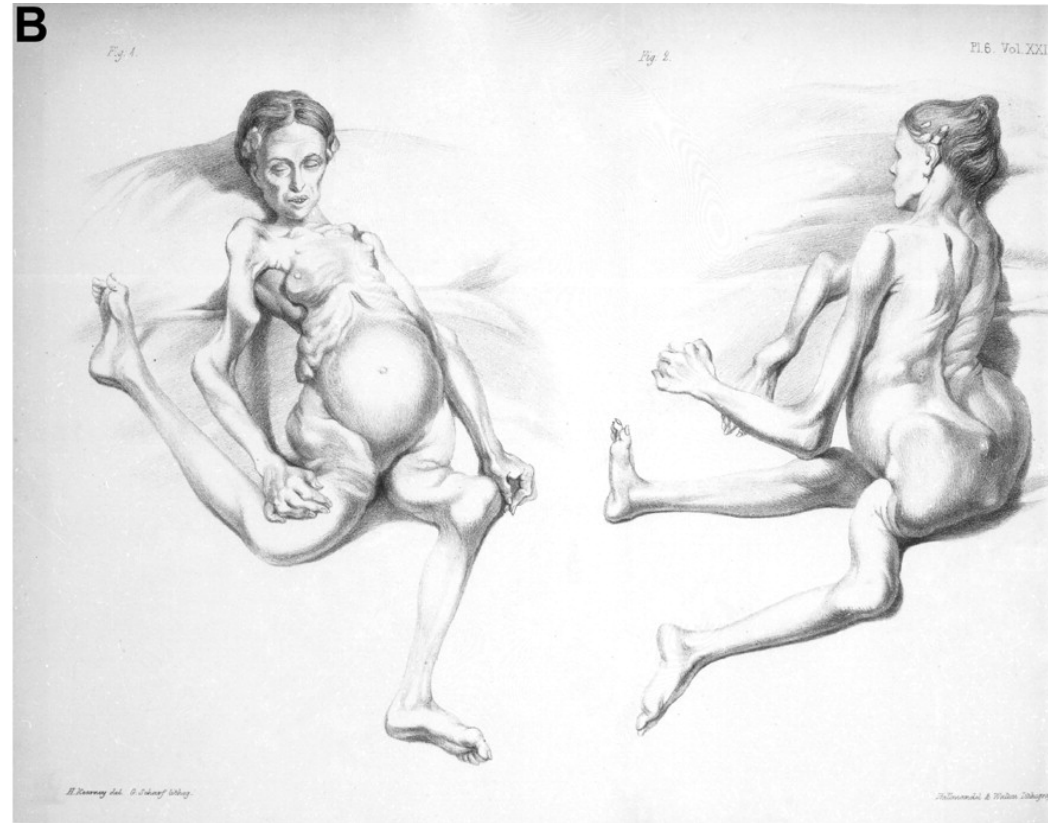
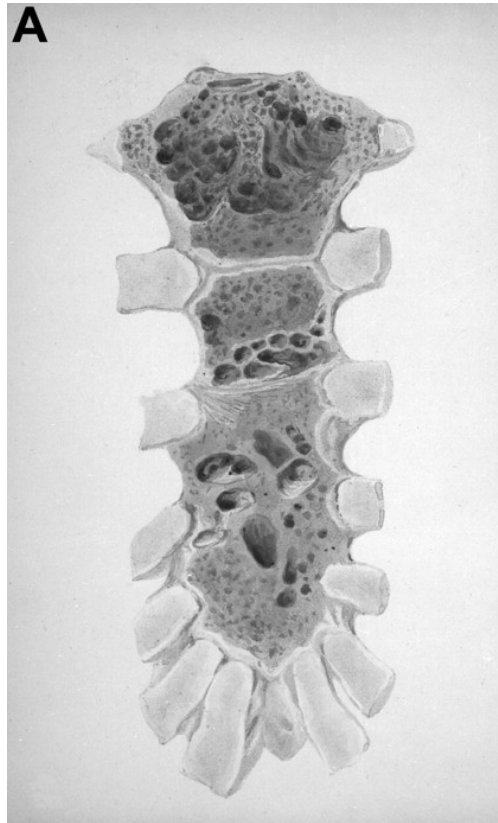
Bennedbrytning, på röntgen ofta synligt som tydliga uppkläringar.

Hög kalkhalt i blod , skelettsmärta, frakturer.





Sarah Newbury, the first reported patient with multiple myeloma.



Kyle R A , Rajkumar S V Blood 2008;111:2962-2972

Utredning

- Benmärgsprov
- Blodprover
- Röntgen

Utredning

- Benmärgsaspirat
- Prov för diffräkning
- Prov för flödescytometri för att påvisa klonalitet

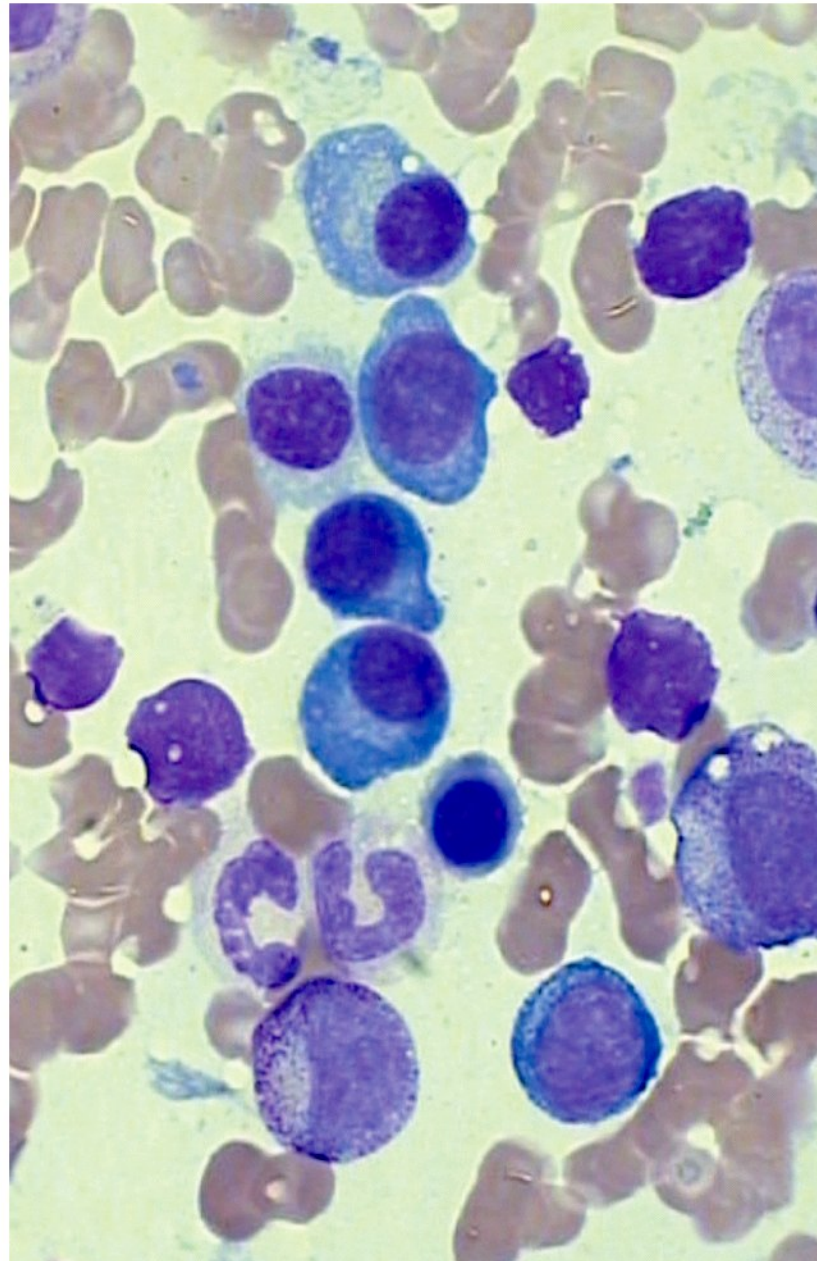
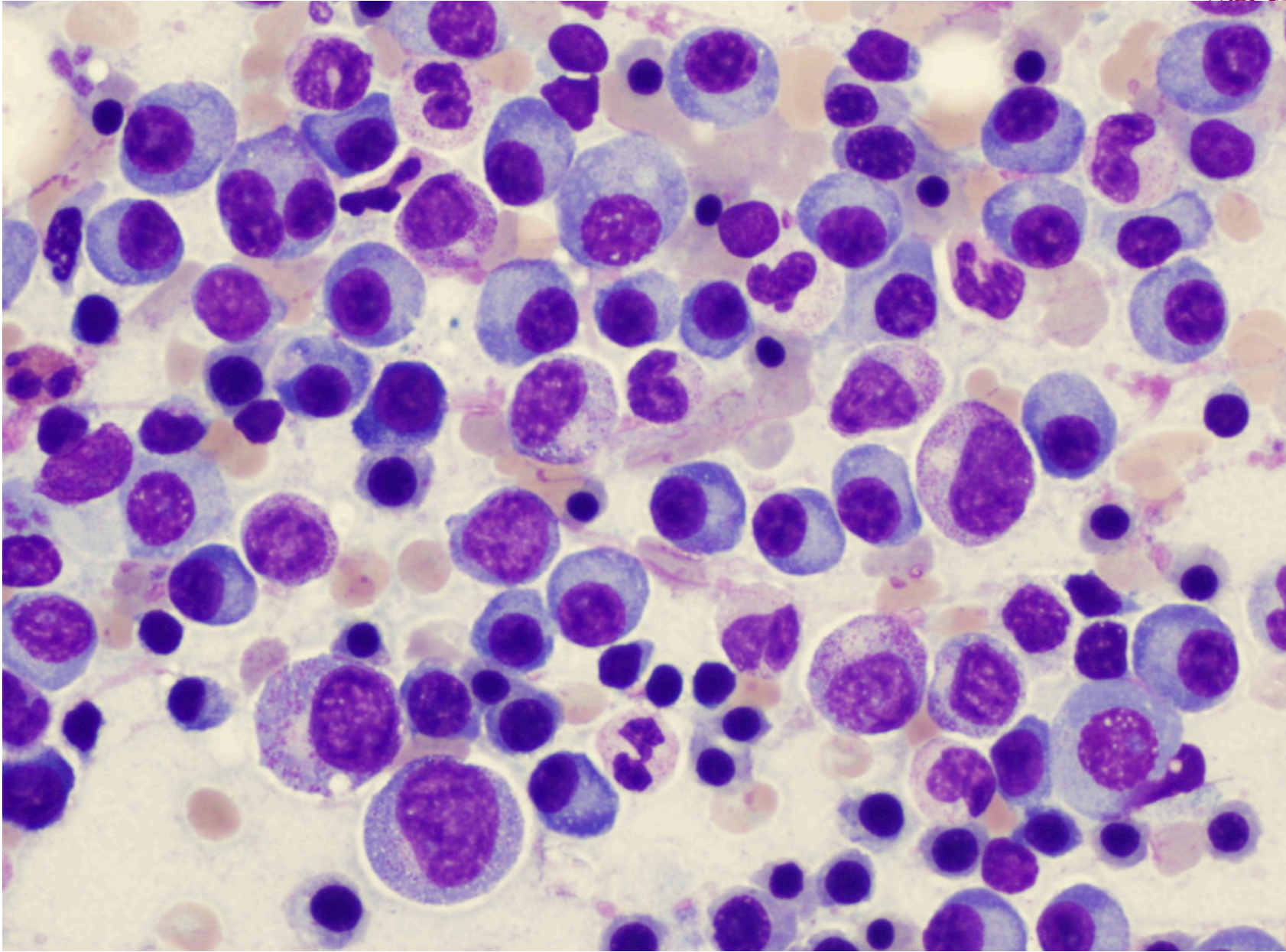
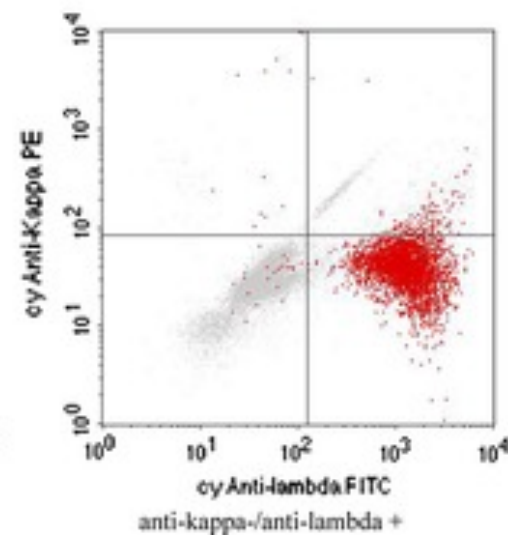
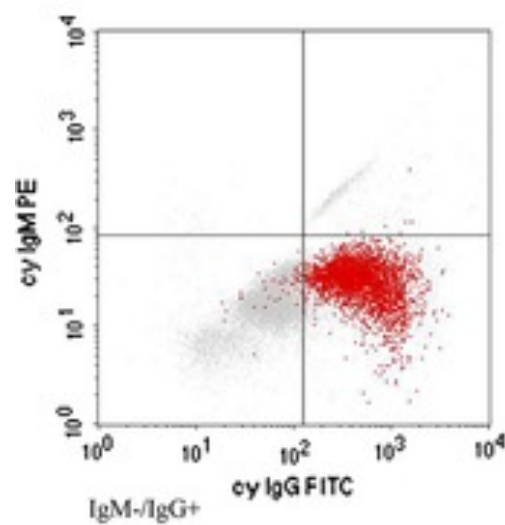
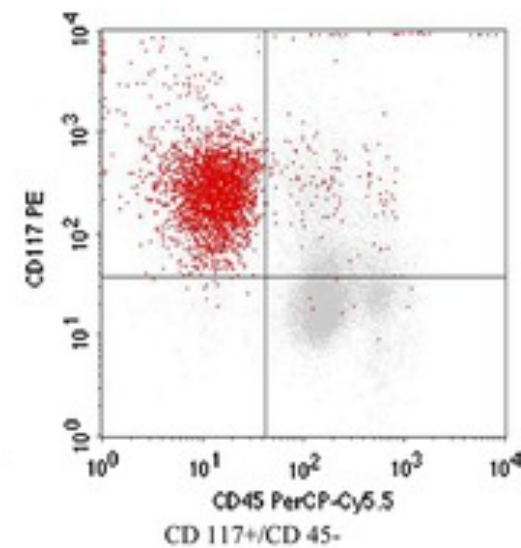
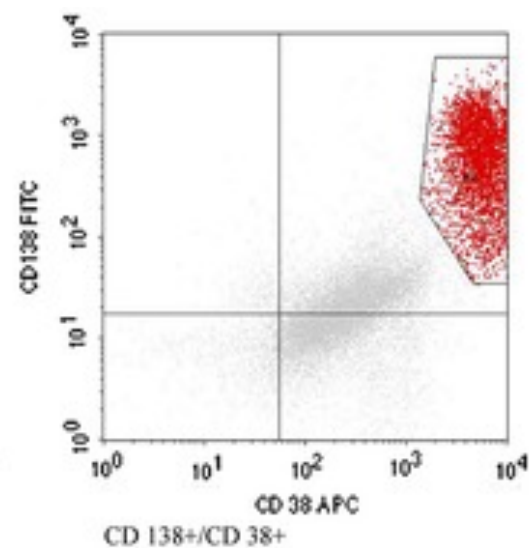
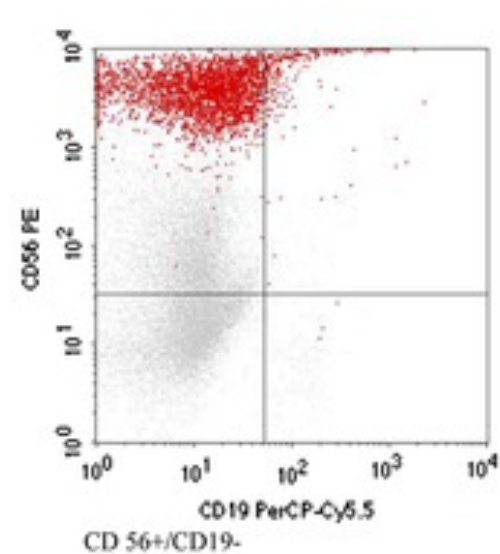


Figure 2-8e The Biology of Cancer (© Garland Science 2007)





Utredning

■ Blodanalyser:

- SR
 - Hb, LPK, TPK, B-celler
 - Na, K, Krea Ca, Alb
 - B-2-microglobulin
 - Serumelfores
 - Urinelfores
 - FLC – fria lätta kedjor i serum
-

Utredning

- Datortomografi eller skelettröntgen
 - Lågdos-datortomografi av större delen av skelettet. Bättre och mer känslig metod än:
 - sk “Myelomskelett”
 - Slätröntgen av skallsida, ryggrad, thorax, bäcken och de stora rörbenen.
-

Diagnos

■ Symptomatiskt myelom:

- 10% plasmaceller i benmärg
 - Klonal antikropp (undantag: icke-sekretoriskt myelom)
 - ROTI
-

Diagnos

- **Asymptomatiskt myelom** (smouldering myeloma):
 - >10% plasmaceller i benmärg eller
 - S-M-kompoment >30g/l
 - inga myelomrelaterade organskador
-

Diagnos

- **MGUS** (Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance):
 - <10% plasmaceller i benmärg
 - S-M-kompoment <30g/l
 - inga myelomrelaterade organskador
-

Diagnos

■ Plasmocytom:

- Solida tumörer av maligna plasmaceller
 - -om enskild tumör och inget benmärgsengagemang vid diagnos möjliga att stråla bort.
 - -om flera tumörer eller benmärgsengagemang behandling som vid myelom
-

Stadieindelning

- Tidigare enligt Durie och Salmon där man tog hänsyn till anemi, trombocytopeni, närvaro av skelettsjukdom och hyperkalcemi.
- Numer tittar man bara på β -2-microglobulin och albumin enligt ISS (International Staging System)

ISS

Stadium

Kriterier

I	S- β mikroglobulin $<3,5$ mg/l och S-albumin ≥ 35 g/l
II	Varken I eller III
III	S- $\beta 2$ -mikroglobulin $\geq 5,5$ mg/l

Prognostiska faktorer

- ISS
- Cytogenetik ger extra information
- $t(4;14)$, $t(14;16)$, $del17p$ ger alla sämre prognos.

R-ISS



**Karolinska
Institutet**

Prognostic Factor	Criteria
ISS stage	
I	Serum β_2 -microglobulin < 3.5 mg/L, serum albumin $\geq$ 3.5 g/dL
II	Not ISS stage I or III
III	Serum β_2 -microglobulin $\geq$ 5.5 mg/L
CA by iFISH	
High risk	Presence of del(17p) and/or translocation t(4;14) and/or translocation t(14;16)
Standard risk	No high-risk CA
LDH	
Normal	Serum LDH < the upper limit of normal
High	Serum LDH > the upper limit of normal
A new model for risk stratification for MM	
R-ISS stage	
I	ISS stage I and standard-risk CA by iFISH and normal LDH
II	Not R-ISS stage I or III
III	ISS stage III and either high-risk CA by iFISH or high LDH

Amyloidos

Disease

Alzheimer's disease
Type 2 diabetes mellitus
Parkinson's disease
Transmissible spongiform encephalopathy
e.g. Bovine spongiform encephalopathy
Huntington's Disease
Medullary carcinoma of the thyroid
Cardiac arrhythmias,
Isolated atrial amyloidosis
Atherosclerosis
Rheumatoid arthritis
Aortic medial amyloid
Prolactinomas
Familial amyloid polyneuropathy
Hereditary non-neuropathic systemic amyloidosis
Dialysis related amyloidosis
Lattice corneal dystrophy
Cerebral amyloid angiopathy
Cerebral amyloid angiopathy (Icelandic type)
systemic AL amyloidosis

Protein

Beta amyloid
IAPP (Amylin)
Alpha-synuclein

Prion

Huntingtin
Calcitonin

Atrial natriuretic factor
Apolipoprotein
Serum amyloid A (AA)
Medin
Prolactin
Transthyretin
Lysozyme
(β 2M)
Keratoepithelin
Beta amyloid ($A\beta$)
Cystatin
Ig light chain

Amyloidos



**Karolinska
Institutet**

Disease

Alzheimer's disease
Type 2 diabetes mellitus
Parkinson's disease
Transmissible spongiform encephalopathy
e.g. Bovine spongiform encephalopathy
Huntington's Disease
Medullary carcinoma of the thyroid
Cardiac arrhythmias,
Isolated atrial amyloidosis
Atherosclerosis
Rheumatoid arthritis
Aortic medial amyloid
Prolactinomas
Familial amyloid polyneuropathy
Hereditary non-neuropathic systemic amyloidosis
Dialysis related amyloidosis
Lattice corneal dystrophy
Cerebral amyloid angiopathy
Cerebral amyloid angiopathy (Islandic type)
systemic AL amyloidosis

Protein

Beta amyloid
IAPP (Amylin)
Alpha-synuclein

Prion
Huntingtin
Calcitonin

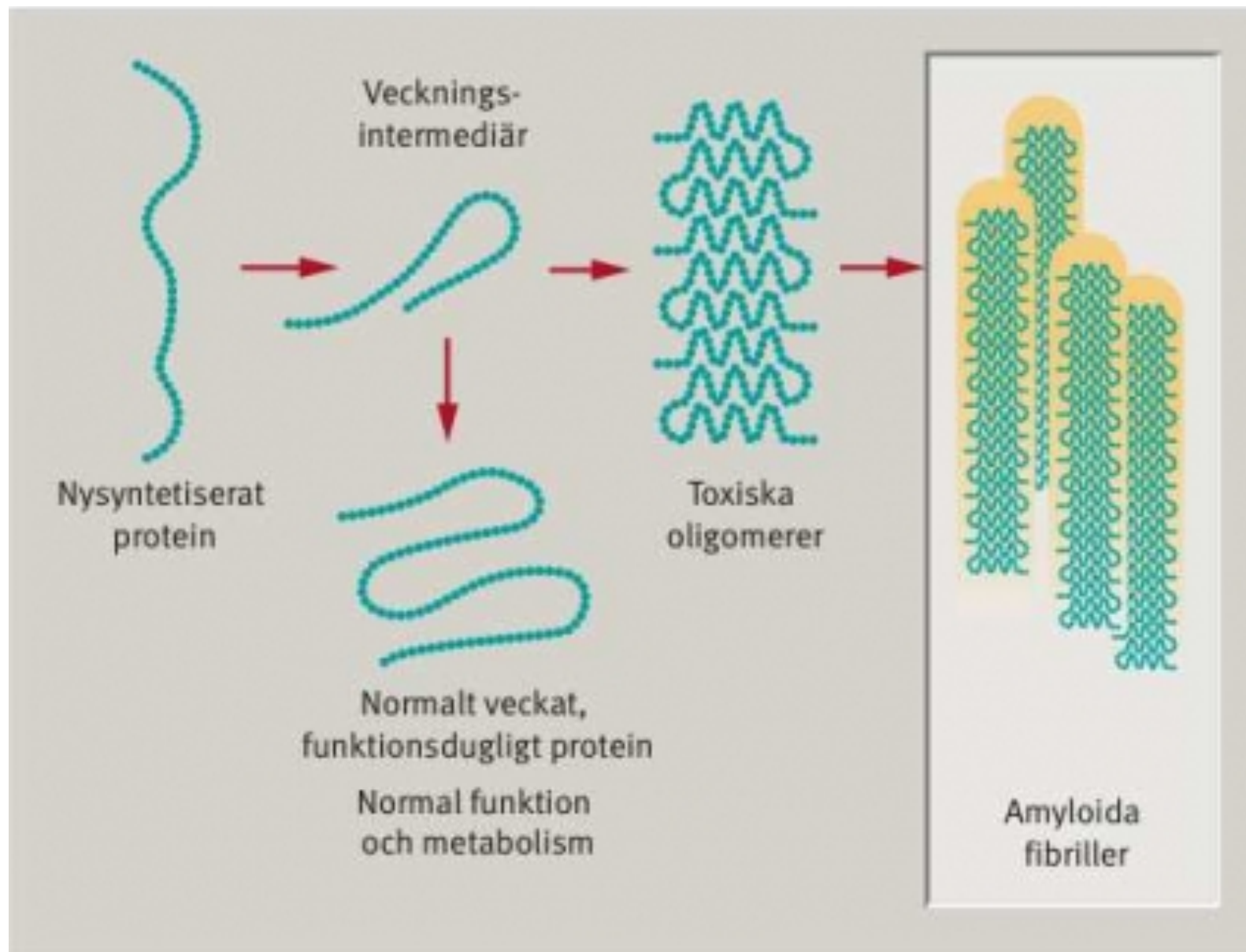
Atrial natriuretic factor
Apolipoprotein
Serum amyloid A (AA)
Medin
Prolactin
Transthyretin
Lysozyme
(β 2M)
Keratoepithelin
Beta amyloid ($A\beta$)
Cystatin
Ig light chain

Amyloidos

- Heterogen grupp av sjukdomar där olösliga proteinkomplex upplagras i vävnaderna.
 - Leder till organskada.
 - Amyloidos av amylum, lat. för stärkelse.
(således felaktig benämning)
-

Amyloidos

Gemensamt för all amyloid är en fibrill bestående av ett protein, där de enskilda molekylerna är lagrade vinkelrätt mot fibrill- riktningen och där framförallt vätebindningar mellan molekylerna ger stor stabilitet.



Diagnos

- Biopsi från berört organ
- Biopsi från bukfett
- Benmärgsprov

Fettvävsbiopsi



AL-amyloidos

- Systemisk inlagring av lätta immunoglobulinkedjor
- Plasmacellssjukdom, oftast myelom, men kan vara associerad med MGUS.
- Nästan alltid njurpåverkan
- Hjärtengagemang ger betydligt sämre prognos
- Mycket varierande symptom-bild

AL-amyloidos

- Incidens 8/miljon invånare
- Dvs omkring 80 nya fall per år i Sverige

AL-amyloidosis

- Behandlas som myelom

A coastal scene with a clear blue sky, a calm ocean, and dark rocks in the foreground. The word "TACK!" is overlaid in large, bold, black serif font. The sun is visible in the upper right corner, creating a bright glow and some lens flare. The water is a deep blue, and the rocks are dark and jagged. The overall mood is serene and peaceful.

TACK!