



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Prognosis in monoclonal proteinaemia

Schaar, C.G.

Citation

Schaar, C. G. (2006, November 9). *Prognosis in monoclonal proteinaemia*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4983>

Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/4983>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Samenvatting en discussie



Inleiding

Monoclonale proteïnemie, MGUS en multipel myeloom

Alle bloedaanmaak begint bij de stamcel die tot diverse soorten bloedcellen kan uitrijpen, rode of witte bloedcellen of bloedplaatjes. Er bestaan diverse soorten witte bloedcellen die samen voor de afweer zorgen. Eén van deze soorten witte bloedcellen zijn plasmacellen die ontstaan zijn na rijping van voorloper B-cellen tot B-lymfocyten en uiteindelijk tot plasmacellen. Plasmacellen vormen afweerstoffen (immunoglobulinen) welke in het bloed terechtkomen en dienen voor de afweer tegen bacteriën en virussen. Elke plasmacel produceert één specifiek (monoclaal) immunoglobuline. Normaal worden er miljoenen soorten afweerstoffen gevormd maar als één plasmacel gaat woekeren, leidt dat tot ongeremde aanmaak van de bij die plasmacel horende immunoglobuline; het zogenaamde M-proteïne (Monoclaal proteïne). Een immunoglobuline is een complex eiwit dat bestaat uit een combinatie van 2 dezelfde zware en 2 dezelfde lichte eiwit ketens. Er zijn 5 soorten (isotypen) zware ketens: IgG, IgM, IgA, IgD en IgE en twee soorten lichte ketens: κ en λ . Het M-proteïne wordt benoemd naar de zware en lichte ketens waaruit het is opgebouwd maar kan ook bestaan uit een gedeelte van een immunoglobuline, bijvoorbeeld uit alleen zware of alleen lichte ketens. Lichte ketens kunnen ook in de urine gevonden worden en dan spreekt men ook wel van Bence Jones eiwitten.

Multipel myeloom is de benaming van de kwaadaardige woekering van plasmacellen in het beenmerg, in Nederland ook wel bekend als de ziekte van Kahler (genoemd naar de Oostenrijkse prof. dr. O. Kahler, een van de eerste Europese artsen die deze ziekte heeft beschreven). De belangrijkste complicaties van multipel myeloom zijn:

- Verdringing van het gezonde beenmerg door de plasmacel woekering. Gevolgen kunnen zijn het optreden van bloedarmoede door onvoldoende aanmaak van rode bloedcellen, het optreden van een bloedingsneiging door een tekort aan bloedplaatjes en een toegenomen vatbaarheid voor infecties door verminderde aanmaak van witte bloedcellen en de overige normale immunoglobulinen (afweerstoffen).
- Botaantasting door de maligne plasmacellen geeft botpijnen en een verhoogde kans op optreden van 'spontane' botbreuken. Ook kan het kalkgehalte in het bloed verhoogd raken (hypercalciëmie) hetgeen weer aanleiding kan geven tot obstipatie, dorst, uitdroging en een verlaagd bewustzijn.
- Verminderde nierfunctie door neerslag van de Bence Jones eiwitten in de nier, uitdroging bij hypercalciëmie of een combinatie van beide.

Therapie voor het multipel myeloom bestaat voornamelijk uit diverse vormen van chemotherapie, hooggedoseerde chemotherapie met perifere stamcel ondersteuning voor patiënten tot en met 65 jaar en minder intensieve chemotherapie voor diegenen die ouder dan 65 jaar zijn. Verder behoren ook de immunomodulantia zoals thalidomide, lenalidomide en interferon-alfa tot het therapeutisch arsenaal. Tot de onder-

steunende therapie behoren de bisfosfonaten (om botafbraak te remmen) en bestraling op ernstig aangetaste botdelen als direct effect nodig is. Een uitgebreidere bespreking valt echter buiten het bestek van deze inleiding.

Het vinden van een M-proteïne wordt vaak gezien als een bewijs voor de aanwezigheid van een multipel myeloom, een andere kwaadaardige plasmacelaandoening zoals de ziekte van Waldenström of lymfeklier kanker (non-Hodgkin lymfoom). Echter, in zeker tweederde van de personen bij wie een M-proteïne wordt gevonden is er geen sprake van een hematologische maligniteit, maar lijkt het gevonden M-proteïne eerder het gevolg van een afweerrespons die enigszins uit balans is. M-proteïnemie wordt ook gerelateerd aan auto-immuunziekten, infecties, na beenmergtransplantatie en bij andere vormen van niet-hematologische maligniteiten.

Een M-proteïne in het bloed (M-proteïnemie) wordt relatief vaak gevonden op hogere leeftijd, de prevalentie van M-proteïnemie bij personen van 70 jaar en ouder bedraagt 3% en stijgt zelfs naar 19% in de tiende decade. Studies over langdurige (retrospectieve) follow-up bij M-proteïnemie laten zien dat in de loop der jaren het risico op een kwaadaardige ontwikkeling van de M-proteïnemie steeds stijgt. Zo toonde een recent gepubliceerde studie van Kyle uit de Mayo Clinics een jaarlijks risico op maligne ontanding van circa 1% per jaar aan en was het cumulatieve risico op maligne ontanding 30% na 25 jaar follow-up. Daarom moeten patiënten met M-proteïnemie levenslang vervolgd worden. In dit licht is de benaming die Kyle gaf aan een M-proteïne zonder aanwijzingen voor een hematologische maligniteit begrijpelijk: **MGUS** (Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance).

IKW cohort

In 1991 werd door het Integraal Kankercentrum West (IKW) de Paraproteïne Stuurgroep in het leven geroepen om een onderzoek naar M-proteïnemie in de regio van het IKW te initiëren en begeleiden (de oude naam voor M-proteïne was paraproteïne). Dit gebied omvat een geografisch gebied rondom Leiden met destijds in totaal 1.6 miljoen inwoners. Doel was om inzicht te krijgen in de incidentie, prevalentie en bij detectie gestelde M-proteïne-geassocieerde diagnosen. Tevens was men geïnteresseerd in het beleid van de artsen bij nieuw gediagnosticeerde M-proteïnemie, toepassing en ontwerp van klinische beslisseregels en vooral ook in de uitkomst op lange termijn bij alle patiënten met een MGUS.

Alle nieuw gediagnosticeerde patiënten met een M-proteïne werden aangemeld door klinisch chemici, hematologen, pathologen en andere artsen. M-proteïnemie werd vastgesteld met agarose- of met cellulose elektroforese afhankelijk van de per ziekenhuis gebruikte methode. Om geïnccludeerd te worden moest elk M-proteïne bevestigd worden door immunotypering (immunofixatie). Patiënt kenmerken (leeftijd, geslacht, conditie), laboratorium uitslagen (o.a. hemoglobine gehalte, leukocy-

ten en trombocyten aantallen, nierfunctie, calcium, albumine en totaal eiwit spiegels, M-proteïne isotype en gehalte in serum en urine) evenals de uitslagen van beenmergonderzoek en skeletfoto's werden (anoniem) vastgelegd in een grote database. De M-proteïne gerelateerde diagnose, comorbiditeit en therapie werden eveneens geregistreerd. Bij inclusie werd een serummonster ingevroren (-80°C). Jaarlijks werden de patiënten gevolgd. Toestemming voor deze registratie werd verkregen bij alle medisch ethische commissies van alle ziekenhuizen. In totaal werden 1464 patiënten geïncludeerd.

De patiënten werden initieel ingedeeld in vijf groepen op basis van M-proteïne gerelateerde diagnose: 1. Multipel myeloom ($n=261$, 18%), 2. Andere hematologische maligniteit ($n=160$, 11%), 3. MGUS ($n=208$, 14%), 4. Interne ziekte ($n=209$, 14%) en M-proteïne eci (e causa ignota) ($n=626$, 43%).

Serum merkers

Interleukine 6 en syndecan-1

Beenmergonderzoek is momenteel het meest informatieve maar eveneens het meest patiënt onvriendelijke discriminerende onderzoek in M-proteïnemie. Voor de praktijk zou het veel handiger zijn als er een serum merker bestond waarmee er een onderscheid gemaakt zou kunnen worden tussen een kwaadaardige of goedaardige oorzaak van de gevonden M-proteïnemie.

In **hoofdstuk 2** is onderzocht of serum interleukine-6 (IL-6) als een discriminerende factor van waarde is bij patiënten met een nieuw gediagnosticeerde M-proteïnemie. IL-6 is niet alleen betrokken bij de vorming van acute fase eiwitten maar functioneert ook als een autocriene en paracriene groeifactor voor (maligne) plasma cellen. Serum IL-6 spiegels werden bepaald in 212 duidelijk omschreven patiënten met M-proteïnemie: multipel myeloom (60), andere hematologische ziekten (46), solide tumoren (35), auto-immuunziekten (17) en MGUS (54). IL-6 waarden in alle diagnostische groepen overlapt en serum IL-6 fungeert daarmee onvoldoende als een discriminerende marker in M-proteïnemie; zelfs wanneer patiënten met koorts of een infectie ($n=42$) van deze analyse uitgesloten werden. In patiënten met multipel myeloom waren hoge IL-6 spiegels (≥ 50 pg/ml) niet geassocieerd met een slechte prognose maar waren verhoogde waarden van bekende prognostische parameters als $\beta 2\text{M}$ and NCAM dat wel. Dit houdt in dat wij een representatieve patiënten populatie met multipel myeloom geselecteerd hadden.

Voorts bleek na een kritische revisie van alle gepubliceerde studies over serum IL-6 in M-proteïnemie en/of multipel myeloom dat IL-6 data gerelateerd moeten worden aan de gebruikte bepalingsmethode (biologische- of immunologische bepaling) en aan de status van multipel myeloom (nieuw gediagnosticeerd, gedurende therapie,

progressieve ziekte). Concluderend kan gesteld worden dat serum IL-6 noch fungeert als een discriminerende merker bij nieuw gediagnosticeerde M-proteïnemie, noch als een prognostische parameter in multipel myeloom.

In **hoofdstuk 3** wordt een volgende serum parameter, syndecan-1, geëvalueerd als discriminerende serum marker in M-proteïnemie. Syndecan-1 is een in de celmembraan ingebed eiwit en is betrokken bij celdeling, cel-cel en cel-omgeving interacties. Serum syndecan-1 (CD138) is een onafhankelijke prognostische marker in MM, komt tot expressie op pre-B-cellen, verdwijnt bij differentiatie en wordt vervolgens weer tot expressie gebracht op normale en maligne plasmacellen. Syndecan-1 werd in het serum van 226 patiënten van het IKW-cohort met nieuw gediagnosticeerde M-proteïnemie bepaald. M-proteïnemie gerelateerde diagnoses waren: multipel myeloom, (n=66), hematologische maligniteiten (n=37), MGUS (n=54), provisionele MGUS (geen beenmergonderzoek uitgevoerd; n=69) and 36 controle personen. Mediane serum spiegels van syndecan-1 waren hoger in multipel myeloom (226 ng/ml) vergeleken met alle andere diagnostische categorieën (hematologische maligniteiten 79 ng/ml, MGUS 128 ng/ml, provisionele MGUS 128 ng/ml, controle 5 ng/ml; $p < 0.0001$). Echter, tussen alle categorieën was er een sterke overlap van syndecan-1 waarden. Hoge waarden van serum syndecan-1 (>166 ng/ml) voorspelden geen progressie van MGUS naar multipel myeloom, maar waren wel geassocieerd met een slechtere overleving binnen de groep van multipel myeloom. De prognostische waarde in multipel myeloom werd dus bevestigd, maar met een sensitiviteit van 68% en een specificiteit van 78% is serum syndecan-1 van beperkte discriminerende waarde bij patiënten met nieuw gediagnosticeerde M-proteïnemie.

Solide tumoren en M-proteïnemie

In het verleden werd bij patiënten met M-proteïnemie een toegenomen prevalentie van solide (niet hematologische) tumoren tot 43% gerapporteerd hetgeen een paraneoplastisch verschijnsel suggereerde. We onderzochten in **hoofdstuk 4** deze mogelijke relatie door in het IKW M-proteïnemie cohort het totaal aan niet-hematologische maligniteiten te bepalen bij registratie en gedurende follow-up. De sterkte van database onderzoek is dat deze aan andere databases te koppelen zijn mits een gemeenschappelijke parameter gevonden kan worden, in dit geval dezelfde patiënt. Derhalve werd de IKW M-proteïnemie database gekoppeld aan de regionale database van de Kankerregistratie. Hierdoor kwam tevens additionele informatie vrij over de tumor (histologie, therapie) en werden tumoren toegevoegd die niet bekend waren in de M-proteïne database waarmee deze database compleet gemaakt werd. Van de 1464 patiënten in de IKW-database werden er bij 167 (11%) patiënten 173 solide tumoren gevonden zonder dat er een multipel myeloom of een andere maligne hematologische tumor aanwezig was. De typen tumor die gevonden werden staan in figuur 1;

hoofdstuk 4. Bijna alle tumoren (n=168; 96%) waren (adeno)carcinomen, de andere zes tumoren bestonden uit melanomen (4), één sarcoom en één leiomyosarcoom. We konden geen relatie aantonen tussen histologie en M-proteïne isotype. Ter vergelijking met ons cohort selecteerden we uit de literatuur alleen studies met ten minste 100 patiënten waarbij nauwkeurige gegevens over tumor histopathologie en informatie over het M-proteïne gegeven werden. Er bleven 8 studies over waarin overeenkomstige gegevens over tumortype, histologie en M-proteïne isotype gevonden werden. Tevens identificeerden we 21 patiënten met een solide tumor bij wie zich gedurende follow-up geen hematologische maligniteit ontwikkelde en het M-proteïne minstens nog één keer bepaald was. Deze patiënt gegevens werden gebruikt om een relatie tussen beide fenomenen aan te kunnen tonen dan wel uit te sluiten. In het geval van een relatie was de verwachting dat het M-proteïne gehalte zou dalen na therapie en stijgen bij progressie van de tumor. Dit bleek echter niet het geval te zijn, er was geen enkele relatie tussen tumorstatus en M-proteïne gehalte. Als laatste werd het relatieve risico op een solide tumor bepaald bij die patiënten die een M-proteïnemie zonder geassocieerde maligniteit hadden. Dit relatief risico was verhoogd in het eerste jaar voor alle tumortypes maar daalde daarna naar een normaal risico in de daarop volgende jaren. Aangezien de meeste tumoren binnen het jaar na detectie van het M-proteïne gevonden werden suggereert dit meer een diagnostische selectie van patiënten dan een causale rol. Het is makkelijk voor te stellen dat bij de verdenking op de aanwezigheid van een maligniteit, zeker bij lytische bothaarden, er laagdrempelig een eiwit elektroforese ingezet wordt. Er is dus geen causale relatie tussen M-proteïnemie en een solide tumor, evenmin is het risico op een maligniteit in de jaren daarna vergroot.

Follow-up M-proteïnemie cohort

Patiënten met MGUS lopen een jaarlijks risico van 1-2% om een maligne transformatie te krijgen naar een multiple myeloom of B-cel non-Hodgkin lymfoom. Deze gegevens komen uit grote retrospectieve studies. Er is slechts één prospectieve studie naar het risico op maligne transformatie in MGUS maar deze bevat slechts 64 patiënten met een te korte follow-up om duidelijke uitspraken te kunnen doen. In **hoofdstuk 5** worden de follow-up gegevens van het gehele IKW-cohort besproken. In totaal werden 1464 patiënten geregistreerd; 760 (52%) mannen, 704 (48%) vrouwen, met een mediane leeftijd van 73 (17-103) jaar. Multipel myeloom werd gediagnosticeerd in 294 patiënten (20%). Andere hematologische ziekten werden in 163 (11%) patiënten gediagnosticeerd en bestonden uit: myelodysplastisch syndroom (17), lymfoplasmacytoid lymfoom/Waldenström's macroglobulinemie (55), andere B-cel non-Hodgkin lymfomen (54), chronische lymfatische leukemie (21), cryoglobulinemie (2), Hodgkin lymfoom (4), chronische myeloïde leukemie (2), acute myeloïde leuke-

mie (4), plasma cel leukemie (1), hemolytische anemie (4). MGUS werd vastgesteld in 1007 (69%) patiënten; *definitieve* MGUS ondersteund door beenmergonderzoek in 213 (21%) patiënten en *provisionele* MGUS waarbij een bevestigend beenmergonderzoek ontbrak in 794 patiënten. Tevens werd van de laatste groep ook de M-proteïne gerelateerde diagnose geregistreerd: solide tumor, infectie en auto-immuun ziekte. Er waren verder geen klinisch relevante verschillen tussen beide MGUS-groepen. Totale follow-up voor alle 1464 patiënten was 6543 persoonsjaren (mediaan 3.9, range 0-12.4 jaren) gedurende welke 1007 (69%) overleden; van 19 patiënten waren geen follow-up gegevens bekend. Mediane follow-up was 8.9 (0.4-12.0) jaar voor diegenen die in leven waren en 2.0 (0-11.4) jaren voor diegenen die overleden waren. Totale follow-up voor alle MGUS patiënten was 4782 persoons-jaren met een mediaan van 4.5 (range 0-12.0) jaren. Significant voor overleving waren zowel in de univariate als in de multivariate analyse de M-proteïne-gerelateerde diagnose, definitieve MGUS versus provisionele MGUS, geslacht, leeftijd en serum albumine. Aangezien albumine ook voorspellend is voor overleving bij nieuw gediagnosticeerde myeloom patiënten in de recent ontwikkelde ISS score (International Staging System) dient deze associatie zeker verder onderzocht te worden. Alle MGUS-patiënten overleefden korter dan een op leeftijd en geslacht gematcht cohort van de Nederlandse bevolking. Factoren geassocieerd met een verhoogde kans op maligne transformatie naar een multipel myeloom of B-cel NHL waren alleen serum M-proteïne gehalte en isotype. De kans op maligne transformatie was trouwens lager dan eerder gerapporteerd in retrospectieve studies, ca 0,4% per jaar en totaal 3,9% op 10 jaar. Hierbij werd gebruik gemaakt van een zgn 'competing risk' analyse waarbij patiënten die overleden niet meer meetelden in de risicobepaling voor maligne transformatie. Concluderend kan gesteld worden dat de aanwezigheid van een MGUS wel implicaties heeft, zeker bij een verlaagd serum albumine is de overleving significant verminderd.

HOVON-16

Snelheid van monoclonaal proteïne afname tijdens therapie en kwaliteit van leven tijdens interferon-alfa

Seriële bepaling van het serum M-proteïne tijdens chemotherapeutische behandeling voor multipel myeloom een belangrijke rol bij de evaluatie hiervan. Het M-proteïne isotype en serumgehalte vormen deel van de diagnostische criteria van multipel myeloom en het gehalte aan serum M-proteïne is een directe afspiegeling van de plasmacel tumormassa. Het effect van anti-myeloom therapie wordt daarom gemeten aan de hand van de verandering van het serum M-proteïne concentratie. Een stijging van het M-proteïne gehalte staat gelijk aan ziekte progressie, een daling aan afname van ziekte activiteit en geen verandering van de M-proteïne concentratie aan

stabiele ziekte activiteit. Zo is één van de criteria voor complete respons het niet meer aantoonbaar zijn van het M-proteïne en spreekt men bij het stabiel blijven van het M-proteïne na therapie over de plateaufase.

Studies over de *snelheid* van respons op therapie en overleving in MM hebben in het verleden tegenstrijdige resultaten opgeleverd. De meeste studies lieten een overlevingsvoordeel voor langzame responders zien, sommige voor snelle responders op therapie. In **hoofdstuk 6** hebben we onderzocht of de snelheid waarmee het M-proteïne tijdens therapie daalde (= snelheid van respons op therapie) van prognostisch belang was. Data van de HOVON-16 fase III trial werden gebruikt waarin 262 patiënten met multipel myeloom het klassieke orale melfalan-prednison schema (melfalan 0.25 mg/kg & prednison 1.0 mg/kg oraal 5 dagen per 4 weken) kregen. Serum M-proteïne spiegels werden bij aanvang van therapie en telkens voor de start van elke nieuwe melfalan-prednison cyclus per 4 weken bepaald. Nadat plateaufase bereikt was werden de patiënten gerandomiseerd tussen wel of geen onderhoudstherapie met interferon-alfa. Uitgesloten werden patiënten met lichte keten myeloom (n=18), IgM-myeloom (n=1) en ontbrekende immunotypering. Van de 242 patiënten had 75% een IgG M-proteïne en 25% IgA; myeloom stadia: I: 1%, II: 35% and III: 64%.

De mediane M-proteïne daling na de eerste cyclus van melfalan-prednison was 21% voor IgG en 27% voor IgA, en nam af naar < 5% na 4 melfalan-prednison cycli. Een duidelijk overlevingsvoordeel werd gezien voor patiënten die een M-proteïne daling van minstens 30% meteen na de eerste melfalan-prednison kuur bereikt hadden; dit verschil werd significant wanneer ten minste een daling van 40% werd bereikt.

Aangezien bekende prognostische variabelen (Salmon & Durie stadium, serum creatinine, en hemoglobine) hun prognostische waarde behielden concluderen we dat snelle respons op melfalan-prednison therapie van prognostisch belang is in multipel myeloom. Eerder is gesuggereerd dat melfalan-prednison therapie drie maanden nodig heeft om effect te geven, onze resultaten laten zien dat respons op melfalan-prednison therapie al gezien wordt na één kuur. De mediane daling van het M-proteïne na één kuur melfalan-prednison was hoger in patiënten met een IgA isotype vergeleken met het IgG isotype (27% respectievelijk 21%). Dit kan komen door een kortere halfwaardetijd van IgA versus IgG (5.8 versus 23 dagen) maar dit vertaalde zich overigens niet in een overlevingsvoordeel voor patiënten met IgA-myeloom.

In **hoofdstuk 7** is wederom gebruik gemaakt van hetzelfde patiëntenbestand van de HOVON-16 studie. Na inductie behandeling met melfalan-prednisonkuren werd er bij die patiënten die een plateaufase behaalden gerandomiseerd tussen wel of geen onderhoudsbehandeling met interferon-alfa. De primaire eindpunten van de HOVON-16 studie waren progressievrije overleving en algehele overleving, het secundaire eindpunt was kwaliteit van leven. Slechts één derde van alle (typisch de oudere) patiënten in deze studie kwam in aanmerking voor onderhoudstherapie met interferon-alfa. Van deze patiënten moest vervolgens weer meer dan éénderde deze onderhoudstherapie stoppen vanwege toxiciteit. Dit betekent dat maar een minder-

heid van alle multipel myeloom patiënten deze onderhoudstherapie gedurende langere tijd aankon. Daarmee is het wel opmerkelijk dat hoewel de bestudeerde groepen klein waren, een significant langere progressievrije overleving werd gezien in die patiënten die interferon-alfa kregen. Dit vertaalde zich niet in een langere algehele overleving, zeer waarschijnlijk omdat de groepen te klein waren om significante verschillen te detecteren. De kwaliteit van leven werd niet beïnvloed door interferon-alfa. Concluderend moet gesteld worden dat interferon-alfa nog steeds een rol speelt in de behandeling van multipel myeloom en verder onderzocht moet worden samen met de nieuwste ontwikkeling in de therapie van multipel myeloom.

De kracht van de IKW database

Alle artikelen die uit het Paraproteïne Cohort zijn ontstaan zijn een teken van de kracht en het succes van een grote populatie database¹⁻¹⁴. Een populatie-database is niet eenvoudig op te zetten, maar onmisbaar als men hypothesen op bevolkingsniveau wil onderzoeken. Tevens hebben wij laten zien dat ook koppelen met een andere grote database, namelijk die van de regionale Kankerregistratie niet alleen mogelijk was maar ook meerwaarde bood. De benadering van de patiënt met nieuw gediagnosticeerde M-proteïnemie verschilde per arts en per ziekenhuis. Uiteindelijk bleek uit onze follow-up data dat het verrichten van een beenmergonderzoek om een MGUS goed te inventariseren niet relevant te zijn voor de inschatting op de kans op maligne ontaarding. Dit in tegenstelling tot het serum gehalte van het M-proteïne en isotype. Deze waren wel van belang, de kans op maligne ontaarding steeg met het stijgen van het serum M-proteïne gehalte, en tevens was de kans op maligne ontaarding het hoogst bij het IgA en het laagst bij het IgG isotype. Deze resultaten ondersteunen het in Nederland gevoerde beleid zoals verwoord in de CBO richtlijn 'Monoklonale Gammopathie' uit 2001 waarin een beenmerg onderzoek in het algemeen niet geadviseerd wordt bij een serum M-proteïne gehalte van minder dan 10 g/l of minder.

Overleving in patiënten met MGUS bleek afhankelijk van geslacht, leeftijd, MGUS-status maar ook opvallend van serum albumine. Serum albumine is een bekende marker van ziekte progressie in multipel myeloom, maar geeft ook de voedingsstatus weer en is onevenredig gecorreleerd met serum IL-6 spiegels. Aangezien serum albumine ook prognostisch van belang is in het nieuwe 'International Staging System' voor multipel myeloom valt er veel voor te zeggen deze relatie uit te diepen.

In conclusie, deze database heeft een gedetailleerd beeld van diagnostische strategieën in nieuw gediagnosticeerde M-proteïnemie in het IKW gebied gegeven maar is tevens ook de grootste prospectieve studie in M-proteïnemie tot nu toe.

Referenties

1. Ong F, van Nieuwkoop JA, Groot-Swings GM et al. Bcl-2 protein expression is not related to short survival in multiple myeloma. *Leukemia* 1995;9:1282-1284.
2. Ong F, Hermans J, Noordijk EM, Wijermans PW, Kluin-Nelemans JC. Presenting signs and symptoms in multiple myeloma: high percentages of stage III among patients without apparent myeloma-associated symptoms. *Ann Hematol* 1995;70:149-152.
3. Ong F, Hermans J, Noordijk EM, Kluin-Nelemans JC. Is the Durie and Salmon diagnostic classification system for plasma cell dyscrasias still the best choice? Application of three classification systems to a large population-based registry of paraproteinemia and multiple myeloma. *Ann Hematol* 1995;70:19-24.
4. Ong F, Kaiser U, Seelen PJ et al. Serum neural cell adhesion molecule differentiates multiple myeloma from paraproteinemias due to other causes. *Blood* 1996;87:712-716.
5. Ong F, Hermans J, Noordijk EM et al. Development of a 'Myeloma Risk Score' using a population-based registry on paraproteinemia and myeloma. *Leuk Lymphoma* 1997;27:495-501.
6. Ong F, Hermans J, Noordijk EM et al. A population-based registry on paraproteinaemia in The Netherlands. Comprehensive Cancer Center West, Leiden, The Netherlands. *Br J Haematol* 1997;99:914-920.
7. Ong F. Paraproteinemia in The Netherlands. Clinical data from a population-based registry. Thesis/Dissertation 1997.
8. Ong F, Hermans J, Noordijk EM, Schaar CG, Kluin-Nelemans JC. The classification of plasma cell dyscrasias: alternatives to the Durie & Salmon diagnostic system. *Leuk Lymphoma* 1999;34:203-206.
9. Schaar CG, Ong F, Snijder S et al. De kans op de ziekte van Kahler (multipel myeloom) bij patienten met een paraproteïnemie: myeloomrisicoscore, ontwikkeld in de regio van het Integraal Kankercentrum West. *Ned Tijdschr Geneesk* 1998;142:1591-1595.
10. Schaar CG, Kaiser U, Snijder S et al. Serum interleukin-6 has no discriminatory role in paraproteinaemia nor a prognostic role in multiple myeloma. *Br J Haematol* 1999;107:132-138.
11. Schaar CG, Snijder S, Oostindier MJ et al. Monoclonal proteinaemia and solid tumours. *Eur J Cancer* 2004;40:1539-1544.
12. Schaar CG, Kluin-Nelemans JC, le CS et al. Early response to therapy and survival in multiple myeloma. *Br J Haematol* 2004;125:162-166.
13. Schaar CG, Kluin-Nelemans HC, Te MC et al. Interferon- as maintenance therapy in patients with multiple myeloma. *Ann Oncol* 2005;16:634-639.
14. Schaar CG, Vermeer HJ, Wijermans PW et al. Serum syndecan-1 in patients with newly diagnosed monoclonal proteinemia. *Haematologica* 2005;90:1437-1438.