

MIËLOMATOSE*

GEOFFREY FALKSON,† M.B., CH.B., M.MED. (INT.), M.D., *Hoof, Departement Kankerchemoterapie, H. F. Verwoerd-Hospitaal en Universiteit van Pretoria* EN H. C. FALKSON, M.B., CH.B., M.D., *Departement Kankerchemoterapie, H. F. Verwoerd-Hospitaal, Pretoria*

Kwaadaardige primêre beengewasse is seldsaam in middeljarige mense. Miëlomatose is die algemeenste been- of beenmurgewas in mense ouer as 40 jaar.

HISTORIES

In 1848 het die biochemikus Henry Bence-Jones⁶ die waarnemings van 2 geneeshere, drr. McIntyre en Watson, i.v.m. 'n ongewone proteïen in die urien van 'n pasiënt met 'mollities ossium fragilitas' (versagting en breekbaarheid van die skelet) bevestig. Onbewus van Bence-Jones se ontdekking, het Rustitskii, 'n assistent van Von Recklinghausen, 'n gewas van been beskrywe wat uit prolifererende beenmurgelmente bestaan het; hy het hierdie gewas 'miëloom' genoem. In 1889 het Kahler⁶⁶ die verwantskap tussen hierdie gewasse en die Bence-Jones proteïenurie beseft. In 1899⁶⁶ is die waarneming dat daar moontlik Bence-Jones proteïen in sowel die urien as die bloed van 'n pasiënt met miëlomatose aanwesig mag wees, gedoen. Daarna het 'n aantal ander werkers serum presipitasies in miëloom pasiënte waargeneem; in teenstelling met die Bence-Jones proteïen is die hitte-uitgelokte presipitasie egter onomkeerbaar en dus was die term 'piroglobulinemie' eers verkeerdelik gebruik om hierdie verskynsel te beskryf. In 1928 het Perlzweig *et al.*⁶⁹ 'n hiperproteïenemie in 'n miëloom pasiënt beskryf; sedertdien het dit duidelik geword dat daar ongewone proteïene in die serum van pasiënte met miëlomatose kan wees. Vir etlike jare het werkers nie presies gewet of die miëloom serum proteïene van die urien Bence-Jones proteïen verskil nie. Uiteindelik, na baie jare en studies, word dit nou beseft dat daar soms Bence-Jones proteïen in waarneembare hoeveelhede in die serum gevind mag word, asook verskeie ander ongewone proteïene.⁹⁰

INSIDENSIE EN HISTOPATOLOGIE

Voorkoms

Miëlomatose is glad nie 'n seldsame siekte nie. As gevolg van verbeterde diagnostiese tegnieke kan miëlomatose dikwels erken word, en dit skyn asof die insidensie soortgelyk is aan dié van Hodgkin se siekte. Miëlomatose is 'n siekte van middeljarige en latere leeftyd; meer as 95% van pasiënte is oor die ouderdom van 40 jaar en omtrent driekwart van die pasiënte is tussen 50 en 70 jaar. Die algemene idee is dat miëlomatose meer dikwels in mans as in vroue voorkom, en syfers wissel van 2 : 1 tot 4 : 1; analise van groot series gevalle toon egter dat daar moontlik 'n verandering in die geslagsvoorkoms gedurende die afgelope 30 jaar plaasgevind het en dat daar 'n gelyke distribusie van pasiënte onder mans en vroue gevind kan word⁷² —ons eie ondervinding bevestig dit. Rasse-voorkomssyfers in Pretoria en Johannesburg toon dat die siekte by sowel Blankes as nie-Blankes voorkom.⁵

Etiologie

Miëlomatose is 'n maligniteit van die retikulo-endoteliale

sistiem en word gekenmerk deur kwaadaardige verandering van 'n sel wat normaalweg immunoglobulien sou produseer. Die oorsaak of oorsake wat die kwaadaardige veranderinge uitlok is onbekend, maar sekere faktore soos genetiese konstitusie, antigeniese stimulasie en blootstelling aan bestraling beïnvloed die ontwikkeling van plasmaselgewasse in proefdier en mense.

Die moontlike rol van genetiese faktore in die mens word weerspieël deur die voorkoms van plasmaselgewasse in ten minste 10 pare broers en/of susters in die literatuur;^{7,20,46,47 64,68,70,78,80,102} in een geval word die voorkoms van veelvuldige miëlomatose in 2 broers en 'n suster beskryf.²

Antigeniese stimulasie: faktore wat nie-spesifieke proliferasie van plasmaselle stimuleer, kan 'n rol speel.

Die vermeerderde insidensie van miëloom in Amerikaanse radioloë gedurende 1948 - 1961⁶⁵ en in oorlewendes na die Hiroshima-ontploffing³ suggereer dat blootstelling aan ioniserende-strale 'n etiologiese rol mag speel. Alhoewel virus-agtige liggame in die plasmaselle van muis-miëloom gevind word en sulke liggame ook in plasmaselle van miëloom pasiënte gevind is,⁹⁰ is daar geen direkte bewys dat 'n virus 'n rol speel in die veroorsaking van miëloom in die mens nie.

Patologie

Miëlomatose word gewoonlik onder siektes van been geklassifiseer (hoofsaaklik weens kliniese redes, nl. die algemeenste presenterende simptome is dié van been-pyn met of sonder patologiese frakture). Met ons huidige kennis is dit meer korrek om die toestand as 'n maligniteit van die retikulo-endoteel-sistiem te beskou. In die *Illustrated Tumor Nomenclature* van die U.I.C.C. word die volgende toestande onder die opskrif 'Tumore van retikulêre weefsels en plasmaselle' groepeer:

Sagteweefsel plasmaitoom (kwaadaardige of benigne)
Kwaadaardige benige plasmaitoom (sinonieme: veelvuldige miëlomatose, miëlomatose, miëloom)

Retikulumselsarkoom

Limfograanuloom (Hodgkin se siekte)

Monositiese leukemie.

Die onderlinge verwantskap tussen miëlomatose en ander miëloproliferatiewe sindrome word goed weerspieël in die bevinding dat miëlomatose soms gepaard gaan met polisitemie vera.¹²

Die gewasse van miëlomatose varieer in grootte en aantal. Makroskopies kom hulle voor as bloederige, gelatineuse massas, veral in die skedel, ribbes, werwels, pelvis en boeïndes van die humerus en femur. Die normale beenkortex is verdun oor die tumor en patologiese frakture is algemeen. Hoewel die gewasse meestal veelvuldig is, kom daar soms gevalle van 'n enkele miëloom (plasmaitoom) van die skelet voor. Skrywers verskil oor die insidensie van so 'n 'solitêre miëloom'; volgens Osserman⁸⁵ kan dit gestel word op 2 - 10% van alle miëloom gevalle. Sandison⁸⁴ het hier in die Departement Radioterapie 'n geval van enkele miëloom van die linker os ilium, met die beenmurg-beeld van plas-

*Ontvang op 21 Junie 1968.

†In ontvangs van 'n navorsingstoelaag van die Nasionale Kankervereniging van Suid-Afrika.

masitoom en verder geen ander afwykings in 'n 57-jarige Blanke man beskryf. In 1950 het Christopherson en Miller²² slegs 94 gevalle in die literatuur gevind; Osserman²³ meen dat enkele miëlom van been meer algemeen as dié van sagteweefsel is. Best²⁴ het egter in 'n series van 190 gevalle met miëlom geen gevalle met 'n enkele beenletsel gekry nie, terwyl daar 3 gevalle was met solitêre plasmasitome in die nasofaringeale gebied. Daar bestaan geen twyfel dat daar in 'n klein persentasie gevalle 'n enkele benigne miëlom mag wees nie. Hierdie pasiënte het waarskynlik 'n vroeë vorm van die siekte en responder baie goed op radioterapie; 'n groot aantal van die solitêre gevalle word wel later veelvuldig verspreid.

Sorgvuldige post-mortem ondersoeke toon dat sagteweefsel infiltrasie in 70% van gevalle met miëlomatose plaasvind. Die organe wat meestal aangetas word, is die milt, lewer en limfkliere.²⁵ In 'n klein groepie van gevalle kan die ekstramedullêre letsels oorheersend wees, soms selfs sonder enige beënaantassing. Twee ander groepe sagteweefsel plasmasitoom wat nie met miëlomatose verwar moet word nie is plasmasitoom van die konjunktiva en dié van die boonste respiratoriese weë; hierdie plasmasitome is relatief benigne.²⁶

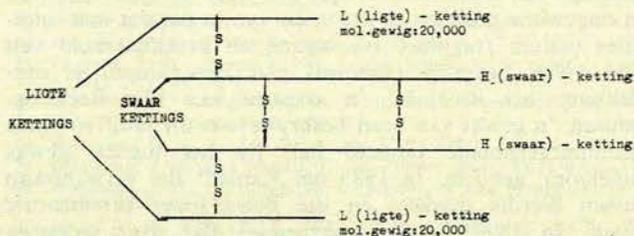
Histologie

Mikroskopiese ondersoek toon 'n eenvormige beeld wat uit massas van selle, gelyksoortig aan plasmassel, bestaan. Hierdie plasmassel is dikwels abnormaal en die aantal wissel van 3 tot 96%. Hulle is groot, rond of ovoid en het 'n ronde, eksentriese kern, met een of 2 nukleoli. Die chromatien is redelik grof; die sitoplasma blou. Daar is dikwels 'n verskil in die stadium van rypwording van die kerne in verband met die sitoplasma. Verskeie pogings om 'n korrelasie tussen tipe sel en tipe globulinemie, en prognose te vind was tot dusver onbevredigend. Van die groot aantal sitochemiese en sitometriese studies is dit duidelik dat Undritz-tipe 'vlam-selle' en sg. 'thesaurosite' (stoorselle) hoofsaaklik in die murg van pasiënte met IgA-tipe gammapatie aanwesig is. Dit kan spekulêr word dat vir die vrystelling van proteïen van hierdie 'vlam-selle' en 'thesaurosite' disintegrasie van hulle sitoplasma plaasvind (sg. klasmatose) en dit is moontlik dat die proses van klasmatose minder dikwels impliseer is in die sekresie van Bence-Jones en IgG globulien as in die sekresie van IgA globulien.²⁷

Patofisiologies

Patofisiologies word miëlomatose gekenmerk deur versteurde proteïen-metabolisme. Soos reeds gemeld, is miëlomatose 'n siektetoestand wat ontstaan in die antiliggaam-produiserende selstipes. Die hipotese van Burnet²⁸ word op die oomblik aanvaar. Hiervolgens bestaan die antiliggaam-produiserende apparaat uit 'n kompleks van spesifieke selbevolkings of 'klone' wat elk vir 'n enkele of beperkte aantal immuunglobulienes verantwoordelik is. Verder stel die Burnet-hipotese voor dat die meerderheid van hierdie klone proteïen sonder funksionele (antiliggaam) spesifisiteit produseer. 'n Beperkte aantal klone word egter gedurende die individu se leeftyd uitgesoek a.g.v. antigeen-blootstelling. Sulke 'gekose' klone sal dan 'n spesifieke antiliggaam produseer op sekondêre antigeen-blootstelling. Tegnies is dit egter nog nie moontlik om spesifisiteit by meeste gam-

maglobulienes te demonstreer nie. Dit sal te veel ruimte in beslag neem om die struktuur en biologiese aktiwiteit van die immuunglobulienes hier te bespreek. Kortliks kan gesê word dat die immuunglobulienes 'n familie van globulien is wat gekenmerk word deur antiliggaam-aktiwiteit. Hulle migreer elektroforeties in die gamma- en beta-gebiede en is antigenies aan mekaar verwant. Monoklonale immuunglobulienes word definieer in terme van elektroforetiese homogeniteit. Elke immuunglobulien bestaan uit polimere of monomeriese eenhede wat opgemaak is deur polipeptied kettings saamgebind deur kovalente disulfied-bande (Afb. 1).



Afb. 1. Struktuur van immuunglobulien-eenheid. Immuunglobulienes is polimere van monomeriese eenhede wat uit polipeptied-kettings, saamgebind deur kovalente disulfied-bande, bestaan.

Dit is moontlik om hierdie polipeptied-kettings van mekaar los te maak deur reduksie van die molekule met merkaptotoetanol en dan kan die kettings se immunologiese en fisies-chemiese eienskappe identifiseer word. Twee tipes ligte-kettings word gevind: kappa- en lambda-kettings. Die volgende swaar (H)-kettings word identifiseer: gamma, alfa, mu en delta. So word immuunglobulienes dan geklassifiseer as G, A, M of D (afhangend van die swaar-kettings) en tipeer as kappa of lambda (afhangend van die ligte (L)-kettings).²⁹ Verskillende name is vir die immuunglobulienes gebruik. Die Internasionale Komitee oor Nomenklatuur het onlangs oor die terminologie besluit (Tabel I).

TABEL I. DIE IMUUNGLOBULIENES

Terminologie vir individuele immuunglobulienes		Terminologie vir die polipeptiedbestanddeel	
Ou benamings	Nuwe benamings	H-ketting	Ligte-ketting
γ_2 , $7S\gamma$, γ_{SS} , γ , $6\cdot6S\gamma$ γ_1A , β_2A	IgG (γG)	Gamma	Kappa of lambda
	IgA (γA)	Alfa	Kappa of lambda
γ_1M , β_2M , $19S\gamma$	IgM (γM)	Mu	Kappa of lambda
	IgD (γD)	Delta	Lambda
	IgE (γE)	Epsilon	

Immuunglobulien IgG maak ongeveer 72% van die totale immuunglobulienes uit. Die IgG fraksie verskyn laat gedurende immunisasie, maar is verantwoordelik vir die meeste verworwe antiliggame. Slegs IgG kan die plasentale skeidsmuur deurdring om antiliggame aan die pasgeborene te verskaf.

Immuunglobulien IgA maak ongeveer 21% van die totale immuunglobulienes uit. Vel-sensitiserende antiliggame kom in hierdie fraksie voor. IgA word in groter hoe-

veelhede in speeksel, colostrum, trane en bronchiale sekresies gevind as in serum.

Immuunglobulien IgM maak ongeveer 7% van die totale immuunglobulienes uit. IgM antiliggame verskyn vroeg gedurende immunisasie, maar verdwyn soos die IgG antiliggame verskyn. IgM is verantwoordelik vir isohemagglutinin, Rh-antiliggame, koue hemagglutinin en die rumatoïede faktor.

Immuunglobulien IgD behels ongeveer 0.2% van die totale immuunglobulien; die funksies van IgD is onbekend.

Immuunglobulien IgE bevat waarskynlik allergiese aktiwiteit; tot dusver is geen korresponderende 'paraproteïen' beskryf nie.⁹¹

Geneties-bepaalde faktore, 'allotipes', is op die gamma-kettings ontdek (Gm faktore) en op die kappa ligte-kettings (Inv faktore).

Abnormale gammaglobulien patrone kom in baie tipes siekte voor. So kan al die gammaglobulien-fraksies verhoog wees in siekteprosesse soos sirroze, chroniese infeksies, sarkoïdise en die kollageensiektes. Waldenström⁹⁰ het hierdie tipe hipergammaglobulinemie 'Poliklonale gammopatie' genoem, in teenstelling met die 'Monoklonale gammopatie', waarvan miëlomatose 'n voorbeeld is. Hierdie begrip is egter nog hipoteties aangesien die 'een klone: een proteïen' teorie nog nie eksperimenteel bewys is nie. Die serum proteïene toon 2 belangrike veranderinge in miëlomatose: die verskyning van patologiese proteïene en die vermindering van normale serum immuunglobulienes. Die term patologiese proteïen word gebruik i.v.m. miëlomatose; dit is egter nie bevestig of dié proteïen werklik abnormaal is nie en of dit net normale komponente is in kwantitatiewe oormaat.⁸⁸ Samevattend kan dus gesê word dat die neoplastiese proliferasie van selle wat gammaglobulien produseer die vrystelling veroorsaak van groot hoeveelhede proteïene wat fisies-chemies en immunochemies verwant is aan hul normale gammaglobulien teenpartye, maar wat nie die normale funksionele (antiliggam) spesifisiteit besit nie.

Dit is opvallend dat die relatiewe voorkoms van patologiese miëlom proteïene in direkte verhouding is tot die voorkoms van die immuunglobulienes in normale serum (Tabel II). Dit kom dus voor asof elke tipe plasmasel geïkmatig vatbaar is vir maligne verandering.³⁰

TABEL II. KLASSIFIKASIE VAN PLASMASEL-NEOPLASMATA VOLGENS TIPE PROTEÏEN

Diagnostiese klassifikasie	'Patologiese' proteïen		Voorkoms	
	Immuunglobulientipe	Molekulêre formule	Bergsagel et al. ⁹ (255 gevalle)	Osserman en Takatsuki ⁸⁷ (306 gevalle)
1. Miëlom, geen paraproteïen	Geen	Geen	0.8%	1.0%
2. Miëlom, met paraproteïen	Ligte-ketting	Kappa2	13%	84.6%
		Lambda2	11%	
	IgG	Gamma2, kappa2	36%	
		Gamma2, lambda2	20%	
		Alfa2, kappa2	10%	
IgA	Alfa2, lambda2	10%		
	Delta2, kappa2	Geen gevalle tot dusver		
3. H-ketting siekte	HY-ketting	HY (tipe C)	Net 1 geval beskryf	1%
		HY (tipe Z)		
4. Waldenström-se makroglobulinemie	IgM	(mu2, kappa2)n (mu2, lambda2)n		13.4%

Die oormaat van immuunglobulien in 'n pasiënt met miëlomatose is gewoonlik net een tipe. Daar is enkele gevalle met 'n oormaat van twee verskillende immuunglo-

bulienes beskryf.^{12,29,30,57,95} Dit lyk asof daar soms 'dubbel-produseerders' onder die plasmaselle mag voorkom, en mutasies van sulke selle sal dan tot meer as een abnormale immuunglobulien in 'n miëlom pasiënt lei. Asimptomatiesie gammopatieë is ook waargeneem; langtermyn studies deur Waldenström⁹⁰ en Osserman⁸⁴ het bevestig dat 'n groot aantal van sulke mense wel later miëlom ontwikkel. Die teenwoordigheid van 'n monoklonale gammopatieë in 'n asimptomatiesie persoon behoort dus as 'n prekliniese fase van miëlom beskou te word. Volgens Hobbs⁴⁸ kan die diagnose van miëlomatose van 18 maande tot 9 jaar na die ontdekking van IgG-abnormaliteit verwag word, en tussen 15 maande en 8 jaar na 'n IgA-abnormaliteit. Die meerderheid van gevalle sal egter binne 2 jaar veranderinge toon.

KLINIESE BEELD

Die simptome en tekens van miëlomatose ontstaan as gevolg van:

1. Intramedullêre plasmasel-proliferasie—gelokaliseerde of algemene beenvernietiging, en anemie, leukopenie, en trombositopenie as gevolg van beenmurginfiltrasie.
2. Ekstramedullêre plasmasitome.
3. Proteïen-abnormaliteite wat aanleiding gee tot sirkulatoriese stoornisse, ingewikkelde koagulasie defekte, abnormale immuniteit, presipitasie van proteïene in nierbuisie met gevolglike nierversaking.
4. Algemene kenmerke van kwaadaardige siekte soos gewigsverlies en algemene swakheid.

Been-pyn is die algemeenste presenterende simptome van miëlomatose en kom in 90% van pasiënte voor. Die pyn kan geleidelik vererger of dit kan skielik baie erg begin (a.g.v. 'n patologiese fraktuur). Meer as 50% sal op een of ander stadium patologiese frakture opdoen en wel in die laer torakale en lumbale werwels in meer as helfte van gevalle. Die voorkoms van werwelkollaps word deur sommige werkers op meer as 70% gestel.⁴⁵ Ribfrakture kom in ongeveer een-vyfde van gevalle voor. Die gevaar van rugmurg-kompressie a.g.v. werwelkollaps met gevolglike paraplegie is baie groot by miëlomatose. Komplikasies soos wortel-pyne of kifoskoliose kom dikwels voor.

X-straal veranderinge kom ooreen met die been-pyn. Soos in ander retikulo-endoeteel maligniteit, kan die X-straal veranderinge heelwat later as die pyn eers sigbaar word. Die letsels is gewoonlik goed omskreefde ronde of ovale letsels wat varieer in grootte en aantal. Hulle kom meestal in die werwels, bekken en skedel voor. In 25% van gevalle is die vroegste veranderinge 'n algemene osteoporose. Later word die insidensie van osteoporose hoër aangesien dit dikwels met osteolitiese veranderinge gepaard gaan. Die patogene van die osteoporose is skynbaar soortgelyk aan dié wat in ander hematologiese maligniteite gesien word, nl. as gevolg van diffuse infiltrasie van die murg. Osteoporose is baie algemeen in die lumbale werwels, en is die hooforsaak van kollaps.

Die radiologiese beeld kan as volg opgesom word:⁴¹ 10% toon geen beenaantassing nie. Die vroegste verandering is algemene osteoporose. Daar is werwelliggaamkollaps met veelvuldige osteolitiese letsels wat vernietiging van been-trabekulasie, uitsetting van been of deurbraak van periosteum veroorsaak. Soms is daar min of geen beenreaksie

of sagteweefsel-geswel. Patologiese fraktuur met geringe en vertraagde kallusvorming is algemeen.

Alhoewel sommige werkers dogmatis sê dat die aanwesigheid van 'n sklerotiese reaksie by enige osteolitiese fokus nie as gevolg van 'n onbehandelde miëlom kan wees nie, dui onlangse studies daarop dat osteosklerose in 'n klein persentasie van miëlomatose gevalle wel aanwesig kan wees voor enige behandeling begin is.³⁷

Die meerderheid van gevalle presenteer as 'n veelvuldige miëlomatose van been. Die 'South West Cooperative Chemotherapy Study Group'³⁸ het 'n reeks van 255 gevalle met miëlomatose bestudeer. Die voorkoms van laboratorium-abnormaliteite was as volg:

'Patologiese proteïen', serum en/of urien	99%
Beenmurg-plasmasitose >10%	85%
Hemoglobien <11.0 G./100 ml.	69%
Osteolitiese beenletsels	68%
Bence-Jones proteïenurie	50%
Bloed ureum stikstof >30 mg./100 ml.	36%
Serum Ca >11.0 mg./100 ml.	30%

Verder is verhoogde serum urien suur (>6.0 mg./100 ml.) in ongeveer twee-derdes van die pasiënte noteer, limfadenopatie in 10%, en splenomegalie in 10%. Koors as gevolg van infeksie kom in ten minste helfte van pasiënte voor.

Die diagnose van 'n tipiese geval met lae rugpyn, anemie en röntgenologiese bewys van osteolitiese letsels is nie moeilik nie. In 70% van gevalle is daar aantassing van sagteweefsel. Soms kan dié sagteweefsel letsels vir presenterende simptome verantwoordelik wees. Miëlomatose kan soms soos 'n gastro-intestinale tumor voorkom; seldsaam, maar wel beskryf, is miëlom van die brein³¹ en mamma.^{34,35} Limfklier en milt vergroting kan verwarring met ander limfomata gee. Gevalle waar net die vel en sagteweefsels aangetas was, is beskryf.^{32,33} Die presentasie van miëlomatose as 'n retroperitoneale tumor is seldsaam.³⁴ Pulmonêre aantassing in miëlomatose is nie algemeen nie. Pleurale aantassing a.g.v. verspreiding vanaf die ribbes of sternum kan plaasvind en nog meer seldsaam is pulmonêre-parenkiem aantassing.^{34,40}

Hiperkalsemie kom voor in 20-53% van gevalle; waardes van 12 tot 16 mg./100 ml. kan gevind word. Met verloop van die siekte verhoog die serum kalsium konsentrasie. Dit word toegeskryf aan resorpsie van been maar dit word verder verhoog deur sekondêre hiperplasie van die paratiroïede a.g.v. nierinsufficiënsie. Daar is gewoonlik nie gepaardgaande verlaging van die anorganiese serum fosfor nie en ook nie 'n erge verhoging van alkaliese fosfatase nie. 'n Opvallende kliniese bevinding by hiperkalsemie is poliurie, en dit kan gevolg word deur anoreksie, naarheid, braking, dehidrasie en asotemie. Een-derde van pasiënte met hiperkalsemie het ook 'n hoë bloed ureum.

Die volgende hoof faktore is vir nieraantassing in miëlomatose verantwoordelik:

1. Uitskeiding van Bence-Jones proteïen kan lei tot tubulêre proteïen-presipitasie, wat verder aanleiding gee tot obstruksie en vreemde-liggaam reaksie.
2. Bence-Jones proteïen kan ook aanleiding gee tot intrasellulêre tubulêre skade (intrasellulêre hialien liggaampies, moontlik Bence-Jones proteïen).

3. Hiperkalsemie kom dikwels voor en gee aanleiding tot renale skade.

4. Piëlonefritis kom dikwels voor.

5. Amiloïedose kom in 'n klein persentasie gevalle voor en is reeds bespreek.

6. In seldsame gevalle kan daar plasmal infiltrasie van die nier plaasvind.

7. Die voorkoms van kristallyne deposito's in die glomeruli is uiters seldsaam.³⁷

Kliniese Manifestasies Direk of Indirek deur die Abnormale Proteïen Metabolisme Veroorsaak

Versteurde renale funksie, stollingsdefekte (a.g.v. interaksie tussen sekere miëlom serum globulien en makroglobulien met spesifieke koagulasie faktore), weefsel proteïenose (amiloïedose), sirkulatoriese steurnisse a.g.v. hoë viskositeit van serum, en predisposisie tot infeksies is algemeen. Daar is ook bewys dat sekere 'paraproteïene' kan bydra tot die anemie, leukopenie en trombositopenie van miëlom pasiënte.³⁶

Die hiperviskositeit sindroom is eerste in gevalle van Waldenström se makroglobulinemie beskryf waar daar 'n verhoogde IgM (mol. gewig 1,000,000) gammopatie is. Smith *et al.*³⁹ het egter 2 miëlom gevalle met abnormale IgG globulien beskryf waar hierdie sindroom voorgekom het. 'n Verdere miëlom pasiënt met abnormale IgG in hierdie sindroom is nou ook deur Kopp *et al.*³⁸ beskryf. Hiperviskositeitsimptome is seldsaam onder 'n viskositeit van 3 (normale serum viskositeit volgens die metode beskryf deur Fahey is 1.4-1.8 in verhouding tot water) en sluit die volgende verskynsels in:

1. Epistakse en slymvlies bloeding in die afwesigheid van trombositopenie.
2. Retinopatie soos uitsetting en segmentasie van retinale vene, bloedings, papiledem en verstoorte visie.
3. Neurologiese simptome soos vertigo, nistagmus en E.E.G.-veranderinge.
4. Hartversaking.
5. Subjektiewe simptome van swakheid, moegheid en anoreksie.

Hierdie sindroom word veroorsaak deur makroglobulien en proteïen-saamklompings, hoofsaaklik in die intravaskulêre spasie, en word dus goed verlig deur plasmaforese.

Krioglobulien fraksies (d.w.s. presipitasies wanneer die serum aan lae temperatuur blootgestel word) kom soms in miëlomatose voor, en kan gepaard gaan met simptome soos dié van Raynaud se sindroom. Piroglobulien kom in enkele gevalle van miëlomatose voor; dit moet nie met Bence-Jones proteïenemie verwar word nie, inderdaad, baie werkers het hierdie twee tipes verwar. Die troebelheid van Bence-Jones proteïen verskyn redelik konstant tussen 56°C en 60°C en verdwyn by verdere verhitting, terwyl die piroglobulien nie weer verdwyn nie. Verder is dit ook deur Huisman *et al.*³² bevind dat piroglobulien volgens sekere chemiese eienskappe van gammaglobulien, makroglobulien, krioglobulien en Bence-Jones proteïen verskil. Martin en Mathieson³⁷ het 20 gevalle met piroglobulien in die serum beskryf; hiervan het 10 miëlomatose gehad. Net soos ander miëlom proteïene is die leeftyd van piroglobulien ook baie korter as dié van normale gammaglobulien.

Pasiënte met miëlomatose is baie vatbaar vir infeksies; dit word toegeskryf aan lae waardes van normale gammaglobulien en verminderde antiliggamrespons op antigeenstimulasie³⁸ a.g.v. versteurde immuunmeganismes. Dit kom voor asof versteurde immuunmeganisme algemeen voorkom in maligniteit van plasmaselle en limfosiete, en asof dit onafhanklik is van die tipe abnormale proteïen, d.w.s. pasiënte met IgG, IgA of Bence-Jones abnormaliteite is ewe vatbaar vir infeksies. Ingram³⁹ het gevind dat die fagositiese funksie van leukosiete in miëlom-serum inhibeer word en Marsh en Perry⁷¹ het 'n swak granulosisiet-respons op endotoksien in miëlom pasiënte waargeneem; dit is egter nog nie bewys dat granulosisiete se funksie 'n essensiële faktor is in die vatbaarheid vir infeksie nie.

Die aanwesigheid van abnormaal baie plasmaselle word dikwels demonstreer. In veelvuldige miëlomatose het meer as 80% van gevalle 'n hoë plasmasel-telling in die beenmurg; vermeerderde plasmaselle word ook in die milt of limfkliere gevind. Ongelukkig het die plasmaselle nie patognomoniese sitologiese eienskappe nie, en akkurate differensiasie van normale neoplastiese plasmaselle is nie moontlik nie. Hoewel miëlomatose die algemeenste oorsaak van vermeerderde plasmaselle in die beenmurg is, kan hoë tellings ook in gevalle van sensitiwiteit vir sekere middels of antigene, kollageensiekte, chroniese infeksies, lewersirroze en dissemineerde maligniteit gevind word. Soms word baie plasmaselle in die perifere bloed aangetref wat aanleiding gegee het tot die term 'plasmasel-leukemie'. Dit is egter te betwyfel of daar wel so 'n entiteit bestaan^{38,51} en dit kom voor asof die plasmasel-pseudo-leukemie net 'n variant is van miëlom.

Anemie kom in amper 70% van gevalle voor. Dit is dikwels normochromies en nie te erg nie, maar dit mag soms 'n baie erge graad van makrositiese anemie wees. Soms is rooisel-telling moeilik weens 'n eienaardige neiging van die selle tot rouleaux-vorming. Polikromatiese selle en selfs normoblaste mag in die perifere bloed gevind word. Verskeie faktore dra by tot die anemie: onvoldoende produksie van rooisselle deur die beenmurg, hemolise, yster-tekort en ekstravaskulêre bloedverlies.³³

Ongeveer 10-20% van pasiënte met miëlomatose ontwikkel para-amiloïedose.⁶³ Die anatomiese distribusie is soortgelyk aan dié van primêre amiloïedose, met aantassing van die tong, gastro-intestinale-weg, hart en bloedvate, perifere senuwees en vel.⁶⁷ Minder dikwels word organe soos lewer, milt en niere ook aangetas; so kan kliniese beelde van miokardiale aantassing⁶⁵ of renale amiloïedose ontstaan.

Para-amiloïedose sekondêr tot miëlomatose wat 'n kliniese beeld soos dié van klassieke rumatoïede artritis kan veroorsaak, is beskryf deur Magnus-Levy in 1938.⁶⁸ Sedertdien het nog 7 verskillende gevalle in die letterkunde verskyn.⁴² Karpale tunnel sindroom a.g.v. drukking van die nervus medianus deur amiloïede neerslae kom soms voor.

In die afgelope paar jaar is gevalle waar xantomatose met normolipidemie of hiperlipidemie saam met miëlom voorkom, beskryf. Die meeste gevalle is gewoonlik kutane xantomatose maar xantomatose van die inwendige organe is ook beskryf. Hoewel daar geen bewys is vir 'n verwantskap tussen miëlom en xantomatose nie, lyk dit tog asof die gesamentlike voorkoms nie slegs toevallig is nie.³¹

Serumlipiedes is gewoonlik laag of normaal in miëlomatose. Die meganisme waarvolgens die serumlipied laag gehou word is nie duidelik nie. Ook hoe hiperlipidemie ontstaan is onduidelik; moontlike meganismes sluit lipoproteïen-paraproteïen binding in.

DIAGNOSE VAN MIËLOMATOSE

Aangesien daar geen enkele patognomoniese eienskappe is waarvolgens die diagnose gemaak kan word nie, word die volgende kriteria, waarvolgens 'n geval ongetwyfeld as miëlomatose diagnoseer word, aangebied. Kombinasies van simptome komplekse wat die volgende insluit, kan as afdoende bewys beskou word: (a) 1-1 en 1-2, of (b) 1-1 of 1-2 en 2-1 of 2-2 of 2-3 of 2-4.

1:0 Tumor-selle

1-1 Beenmurg-morfologie (nooit 'n monster van 'n voorheen bestraalde area nie). Plasma- of miëlom-selle >10% op 'n telling van 1,000 selle in die teenwoordigheid van kliniese simptome van miëlomatose.

1-2 'n Meetbare sagteweefsel tumor met histologie van miëlomatose.

2:0 Bykomstige Kliniese en Laboratorium Kriteria

2-1 Miëlom proteïen soos bepaal met elektroforese in die plasma.

2-2 Miëlom proteïen soos bepaal met elektroforese of chemiese toetse in die urien.

2-3 Radiologiese bewys van osteolitiese letsels. Algemene osteoporose is slegs geldig indien plasmaselle in die murg meer as 30% is.

2-4 Plasmaselle in ten minste 2 perifere smere.

PROGNOSE

Dit is nie moontlik om dogmaties te wees omtrent swak prognostiese tekens in die pasiënt met miëlomatose nie. Bence-Jones proteïenurie is nie noodwendig indikatief van 'n beperkte lewensduur nie. Dit is egter van belang om pasiënte wat met of leukopenie of uremie of hiperkalsemie presenteer, anders te behandel.

Die pasiënt met omskrewe miëlom het 'n beter prognose as dié met wydverspreide siekte, en kan vir jare lewe. Die gemiddelde oorlewing in die veelvuldige gevalle is egter ± 9 maande sonder behandeling, en ± 2 jaar met korrekte behandeling.

Oorsake van Dood

Die werklike meganisme van dood in pasiënte met miëlom is dikwels onduidelik. Faktore wat tot dood kan bydra is die volgende, in volgorde van belangrikheid: (i) infeksies, veral pneumonie; (ii) kardiopulmonale komplikasies soos pulmonale edem, hartversaking; (iii) uremie; (iv) bloeding; (v) verskeie ander oorsake.

BEHANDELING VAN MIËLOOM

Die behandeling word uit verskillende aspekte benader:

1. Spesifiek soos met sitostatika en radioterapie, insluitend isotope.
2. Bevorderlik ('adjuvant').
3. Simptomatiese behandeling van komplikasies.

Spesifieke Behandeling

Tot dusver bestaan daar nog geen genesing vir miëloma-

tose nie. In die sistematiese studie van verbetering van terapie van miëloomatose word die volgende doelwitte nagestreef: Middels wat gebruik word moet in ten minste 20% van gevalle objektiewe respons uitlok en die relatiewe waarde van verskillende sulke middels moet vergelyk word.

Ons kriteria vir reaksie op spesifieke behandeling stem ooreen met die kriteria soos deur Waldenström en sy medewerkers, die Memorial Hospital in New York en die 'Chronic Leukemia-Myeloma Task Force' van die National Cancer Institute van die V.S.A. gebruik.

Parameters van plasmasel-proliferasie sluit in vermindering met 50% van 'abnormale' serum proteïene ('M' proteïene), gemeet deur elektroforetiese of immuun elektroforetiese tegnieke; vermindering van 50% in die 24-ur urinêre proteïene uitskeiding, as inisiële waardes 1.0 G./24 uur was. Inisiële waardes van minder as 1.0 G./24 uur moet heeltemal verdwyn vir 2 agtereenvolgende bepalings. Bence-Jones proteïene vermindering moet elektroforeties of immunochemies bepaal word. Vermindering met 50% in grootte van 'n meetbare tumor en vermindering van ten minste 200/1,000 plasmaselle in die totale murg of 'n afname in plasmaselle tot minder as 100/1,000 is ook aanvaarbaar. Twee agtereenvolgende murgondersoeke is nodig.

Die bogenoemde parameters moet vir ten minste 4 weke volgehoue bly, asook verbetering in strontium-opname.

Bykomstige Simptome en Manifestasies

1. Toename in hemoglobien van ten minste 2 G./100 ml. in die afwesigheid van transfusies oor 'n 4-weke periode.

2. Afname in hiperkalsemie wat weerstandbiedend was vir die gewone metodes van behandeling van hiperkalsemie (hidrasie, lae kalsium-dieet en kortikosteroïede). Die vermindering van serum kalsium moet ten minste 2 mg./100 ml. wees, of terugkeer na normale waardes en gepaard gaan met normalisering van bloed ureum.

3. Verbeterde aktiwiteits-vermoë.

Betekenisvolle verbetering sal beteken dat die pasiënt aan al die kriteria voldoen; pasiënte wat voldoende objektiewe verbetering toon, maar nie aan al die kriteria voldoen nie, word as gedeeltelike verbetering geklassifiseer. Spontane verbetering in meer as een objektiewe parameter is uiters seldsaam.^{49,75} Deur dieselfde reaksie-parameters te gebruik, word dit moontlik om die reaksie van ons eie reeks pasiënte met dié van werkers in die V.S.A. en ander lande te vergelyk.

Die ontwikkeling van nuwe sitostatika het die benadering tot terapie van miëloom meer optimisties gemaak. Dit is nou moontlik om pasiënte met miëloomatose op 'n buite-pasiënt basis te behandel, en 'n groot aantal kan terugkeer tot relatief normale aktiwiteit. Toe Adams en Skoog¹ 11 jaar gelede die behandeling opgesom het was betekenisvolle respons 'n rariteit; met nuwere middels is dit vandag moontlik om in een-derde tot helfte van pasiënte betekenisvolle verbetering te verkry.

Middels wat Waarskynlik Oneffektief is in Miëloom

Diamidienes. Stilbamidien en M & B 938.^{108,109}

Antimetaboliete. Foliensuur-antagoniste; purien-antagoniste—6-merkopto-purien, 6-tio-guanien; pirimidien-an-

tagoniste—6-aza-urasiel, 5-fluoorurasiel.²¹

Diverse middels. Hidroksiureum,^{82,103} aminosiklopentaankarboksielsuur, vinblastien,^{27,28,72,74,110} mitomisien C,^{7,8} aza-serien^{39,77,96} en prokarbazien.

Middels wat Objektiewe Verbetering kan gee, maar nie Lewensverlenging nie

Uretaan. Uretaan is in 1941 vir die eerste keer in die kliniek deur Alwall gebruik. Die 'Eastern Solid Tumor Group'⁵¹ van die V.S.A. het deur middel van 'n gekontroleerde studie by 83 pasiënte bewys dat die oorlewingsyd met uretaan-behandeling 7 maande is, terwyl dié van 'n plasebo-behandelde groep 13 maande is. Uretaan sal by miëloomatose min of geen objektiewe verbetering in die hand werk nie.¹¹¹ Hoewel 'n aantal werkers in die vyftiger jare respons met uretaan-behandeling gerapporteer het, is dit nou definitief bevestig dat minder as 20% van uretaan-behandelde gevalle responder, en hoewel 'n kleiner persentasie as 20% van pasiënte wel objektief kan responder word die oorlewing nie gunstig beïnvloed deur uretaan nie.⁸³

Kortikosteroïede. Kortikosteroïed-terapie verbeter hiperkalsemie, verminder dikwels die abnormale proteïene in serum en urien, en verbeter die hemoglobien. Nogtans het die 'Western Cooperative Chemotherapy Group'⁷⁵ geen verskil in oorlewing tussen kortikosteroïed-behandelde of plasebo-behandelde gevalle kon toon nie. Vir terapeutiese doeleindes is dit prakties om die aanbevelings van die A.L.G.B.-groep te volg, nl. dat in sogenaamd 'swak risiko' pasiënte (d.w.s. leukopenie, ureum >45 mg./100 ml., en serum kalsium >12 mg./100 ml.) die gebruik van hoë dosisse steroïed met Alkeran, hoewel dit goeie objektiewe respons gee, die mortaliteit verhoog. In teenstelling hiermee gee hoë dosisse steroïed en Alkeran baie beter resultate in 'goeie risiko' pasiënte as wat Alkeran alleen gee. Die redes hiervoor is nie duidelik nie; dit is moontlik dat die hoë dosis steroïed 'n reeds versteurde immuunmeganisme in die 'swak risiko' pasiënte nog verder belemmer en dus die infeksiegevaar vermeerder.

Radioterapie. Dit word hoofsaaklik gebruik in die behandeling van solitêre miëloom of om pyn van lokale been-vernietiging te verlig. Daar is geen bewys vir lewensverlenging nie.⁸³ Radioterapie kan van groot belang by pasiënte met patologiese frakture wees. Hier kan bestraling sowel genesing van die frakture as pynverligting in die hand werk. By selfs gevorderde gevalle gaan soek ons dikwels hulp by die radioterapeut.

Radio-isotope. 'n Hele aantal is getoets, insluitend ³²P, ⁸⁹Sr, ¹³¹I, ⁴⁵Ca, ⁹⁰Y, en ¹⁷⁷Lu; geen een is werklik klinies van waarde nie.

Middels wat sowel Betekenisvolle Verbetering in 20 - 50% van Pasiënte as Lewensverlenging kan gee

Die hipotese dat alle alkileringsmiddels dieselfde terapeutiese effektiwiteit besit is beslis nie waar in die geval van miëloomatose nie. Melfalan (Alkeran) en siklofosfamied (Endoxan) gee objektiewe respons in meer as 20% van behandelde gevalle. Albei middels verleng ook die lewensduur. Hierdie 2 middels word dus nou as standaard behandeling van miëloomatose beskou. Die volgende ander alkileringsmiddels is getoets in miëloomatose: Stikstofmosterd; tri-etileenmelamien; tri-etileen-fosforamied; kiena-

krien-mosterd;⁴⁵ R-48; eponaat; AB-100;^{47,48} chlorambusiel;⁴⁹ metasarkolisien^{4,7} en tiadiazool fosforamied.⁷⁸ Hoewel hulle dikwels objektiewe verbetering gee, het hulle nie dieselfde effek op oorlewing as melfalan of siklofosfamied nie.

Melfalan. Die insidensie van remissies met melfalan verkry deur verskillende navorsers varieer van 15 tot 85%. Verskeie faktore beïnvloed die respons-syfers, nl. pasiënt-seleksie; kriteria van respons; byvoeging van kortikosteroïed en variasies in dosering. Sommige werkers evalueer bv. net pasiënte wat 6 maande of langer die middel ontvang het, vandaar die geweldige variasie in respons persentasie soos deur verskillende groepe rapporteer (Tabel III).

Van 15 pasiënte deur ons met melfalan behandel het 9 objektief verbeter (60%); die gemiddelde duur van respons was 12.8 maande en die gemiddelde oorlewing van die melfalan-behandelde gevalle was 29.6 maande.

TABEL III. RESULTATE BEHAAL IN MIËLOMATOSE MET MELFALAN (SAAMGESTEL UIT DIE LITERATUUR)

Osserman (Columbia Univ.) (1965) ⁸⁸	38/45	85%
M. D. Anderson Hosp. Texas (S.W.C.C.G.) ¹⁰	34/61	56%
Hoogstraten (A.L.G.B.) (1964) ⁵⁰		54%
Waldenström (1964) ³⁰⁷	18/37	49%
Dik (Wilhelmina-Ziekenhuis, Amsterdam) (1964) ²¹	5/12	41%
Speed (Chester Beatty) (1964) ¹⁰¹	8/20	40%
Costa (Eastern Solid Tumor Group) (1963) ²⁹	16/42	38%
Brook (W.C.C.C.G.) (1964) ¹⁶	13/36	36%
Bergsagel (S.W.C.C.G.) (1967) ¹⁰	68/199	34%
Bernhard (1962) ¹¹	4/17	24%
Videbaeck (1962) ¹⁰⁴	5/30	17%
Lee (Memorial Hospital, N.Y.) (1965) ⁶²	6/40	15%
Pretoria	9/15	60%

Siklofosfamied (Tabel IV). Van 25 pasiënte deur ons met siklofosfamied behandel het 11 objektief verbeter (44%). Die gemiddelde duur van respons was 24.5 maande, en die gemiddelde oorlewing van al die siklofosfamied-behandelde gevalle was 25.2 maande.

TABEL IV. RESULTATE BEHAAL IN MIËLOMATOSE MET SIKLOFOSFAMIED (SOOS GERAPPORTEER DEUR VERSKILLENDE WERKERS)

	Aantal pasiënte	Objektiewe respons	%
Skoog en Adams, Univ. van Kalifornië (1963) ⁹⁸	18	6/18	33%
Rivers <i>et al.</i> , Veterans Administrative Group (1963) ⁹²	29	6/29	30%
Korst <i>et al.</i> , Mid-West Cooperative Group (1964) ⁹⁰	19	7/19	37%
Korst <i>et al.</i> (Gekombineerde M.W.C.G. getalle) (1964) ⁹⁰	165	80/165	48.5%
Pretoria	25	11/25	44%

Die gemiddelde oorlewing van sowel pasiënte met melfalan as siklofosfamied behandel is dus baie langer as die sonder behandeling; die oorlewings-syfer vir die 2 tipes behandeling is feitlik eenders.

Bergsagel en medewerkers⁹ het 91 miëlom pasiënte bestudeer om te bepaal of daar 'n korrelasie is tussen die tipe abnormale proteïene en melfalan-gevoeligheid. Die beste respons word verkry by pasiënte wat suiwer Bence-Jones kappa ligte-kettings proteïene produseer, 'n intermediaire respons by pasiënte wat IgG en IgA proteïene produseer en die swakste respons by pasiënte wat suiwer Bence-Jones lambda ligte-kettings proteïene produseer. Dit lyk dus asof melfalan-gevoeligheid deur 'n intrasellulêre

faktor, verwant aan die stadium van differensiasie van die maligne plasmassel, beïnvloed word.

Bevorderlike Behandeling ('Adjuvant Therapy')

Behandeling met melfalan of siklofosfamied verbeter verskeie tekens van miëlomatose, maar gee gewoonlik nie hervorkalking van been nie, en genesing van frakture is seldsaam. Cohen^{25,26} het deur middel van fluoried en kalsium toediening in miëlom pasiënte verdigting van beenletsels, verbetering van kalsium-balans en pynverligting verkry. Verder het Goldsmith en Ingbar¹³ getoon dat toediening van anorganiese fosfaat (intraveneus of per mond) 'n effektiewe behandeling vir die hiperkalsemie van maligniteit is. 'n Preliminêre studie deur hierdie werkers het getoon dat orale fosfaat-buffer die urinêre kalsium-uitskeiding van pasiënte met ontkalkingsiektes van been verminder en ook been-pyn verlig. Bernstein en Newton¹² het aange- toon dat daar 'n vermindering in nierstene is in pasiënte met idiopatiese hiperkalsemie deur mondelinge natrium-fosfaat toediening. Ons is op die oomblik besig met 'n gekontroleerde kliniese proef om vas te stel of die voorkoms van been-pyn, patologiese frakture en werwelkol-laps in miëlom verminder kan word en of herkalsifikasie aangemoedig kan word deur byvoegings van fluoried en kalsium laktaat of kalium fosfaat.

Simptomatiesiese Behandeling van Komplikasies

Algemeen. Pasiënte moet aangemoedig word om so aktief moontlik te wees om osteoporose te voorkom. Pyn moet verlig word d.m.v. analgetika, radioterapie en spesiale korsette.

Infeksie. Die belang van infeksies in miëlomatose kan nie oorbeklemtoon word nie. Die algemeenste tipe infeksie is pneumonie, gevolg deur urinêre infeksie, vel-infeksies, sepsis, sinusitis en ander minder gewone infeksies. Herhaalde bakteriële, veral pneumokok-infeksies in dieselfde pasiënte is algemeen. Intensiewe behandeling is van die grootste belang in pasiënte met miëlom. Antibiotika kan toegedien word selfs voor die sensitiwiteit vas-gestel is, en gammaglobulien inspuitings moet oorweeg word. Hier is dit van belang om te onthou dat die verkorte lewensduur van normale gammaglobulien in pasiënte met miëlomatose en die verhoogde katabolisme van gammaglobulien a.g.v. koors, verhoogde dosisse van gammaglobulien vereis.

Hiperkalsemie. Dit kan die oorsaak van dood in miëlomatose wees. 'n Ligte graad van hiperkalsemie kan deur voldoende water-inname, verminderde kalsium-inname, vermeerderde aktiwiteit en kortikosteroïed kontroleer word. As die geval sensitief is vir spesifieke chemoterapie word die hiperkalsemie ook gewoonlik deur die sitostatika beheer.

Anemie. Wanneer die anemie weerstandbiedend is vir alkileringsmiddels en kortikosteroïede kan androgeen-toediening dikwels van waarde wees; transfusies kan nodig wees vir hardnekkige gevalle.

Alhoewel die prentjie in miëlom nou meer rooskleurig is as wat dit 10 jaar gelede was, kan ons nog geensins selftevredede omtrent die situasie wees nie. Daar word dus nog steeds gesoek na verbeterde behandelingstegnieke en nuwe middels.

Kliniese navorsing met nuwe middels is nutteloos indien die siektes wat behandel word nie deeglik dokumenteer word nie. As lede van die 'Acute Leukaemia Cooperative Group B' van die V.S.A. volg ons gesamentlike studie-programme en gebruik ons identiese kliniese vorms.

Bis-b-chloroetiel-nitroso-ureum (B.C.N.U.) is 'n nuwe middel wat in limfomata remissies kan veroorsaak en nou deur ons in pasiënte met miëlom gebruik word. Die eerste doelwit was om 'n effektiewe intraveneuse regime vir B.C.N.U. in miëlom-gevalle vas te stel. Pasiënte wat met die middel behandel word moet aan die volgende kriteria voldoen:

1. Die diagnose van miëlomatoses moet onbetwisbaar wees.
2. Die prognose moet nie swakker as 'n verwagte oorslewing van ten minste 2 maande wees nie.
3. Witsel-telling van meer as 4,000/kub.mm. en plaatjie-telling van 100,000/kub.mm. of meer.
4. Bloed ureum nie hoër as 45 mg./100 ml. nie.
5. Serum Ca minder as 12 mg./100 ml.
6. Die pasiënt moet nie 'n infeksie hê nie.

Die pasiënt moet 'n volledige kliniese ondersoek en al die nodige laboratoriumondersoeke ondergaan en dit moet met gereelde (in hierdie geval wekelikse) tussenposes herhaal en noteer word.

Anilien-mosterd is 'n middel wat op eksperimentele gronde die beste behoort te wees vir die behandeling van miëlomatoses. Hierdie middel is lank gelede by die Chester Beatty Instituut gesintetiseer en besonder goeie biologiese aktiwiteit is met die middel in proefdier-plasmagewasse gevind. Ons huidige kliniese benadering tot miëlomatoses is dus om 'n vergelykende studie te doen van B.C.N.U. en anilien-mosterd met 'n kontrole groep wat melfalan (*L-fenilalanien-mosterd*) ontvang.

Prokarbazien. Ons het by 'n paar gevalle waar die pasiënt nie meer op melfalan of siklofosfamid reageer het nie, verbetering sowel subjektief as objektief verkry met prokarbazien.

SUMMARY

Myelomatosis develops when a cell which normally produces immunoglobulins undergoes malignant degeneration. Abnormal protein synthesis typifies this malignancy and it is possible to classify the myelomatosis according to the abnormal protein. The diagnosis of myelomatosis requires positive findings in more than one of the accepted signs of the condition. The clinical picture is the result of bone destruction and infiltration of bone marrow as well as the abnormal protein metabolism. Modern drugs afford the possibility of objective and subjective improvement and also increase life expectancy. New preparations and study techniques are discussed.

VERWYSINGS

1. Adams, W. S. en Skoog, W. A. (1957): *J. Chron. Dis.*, **6**, 446.
2. Alexander, L. L. en Benninghoff, D. L. (1967): *J. Nat. Med. Assoc. (N.Y.)*, **69**, 278.
3. Anderson, R. E. en Ishida, K. (1964): *Ann. Intern. Med.*, **61**, 853.
4. Austin, C., Bergsagel, D. E. en Sprague, C. C. (1962): *Cancer Chemother. Rep.*, **21**, 107.
5. Barnetson, J. (1967): *Geneeskunde*, **9**, 58.
6. Bence-Jones, H. (1848): *Phil. Trans. B.*, **138**, 55.
7. Bergsagel, D. E. (1962): *Cancer Chemother. Rep.*, **16**, 261.
8. Bergsagel, D. E., Ross, S. W. en Davis, P. C. (1962): *Ibid.*, **21**, 75.
9. Bergsagel, D. E., Migliore, P. J. en Griffith, K. M. (1965): *Science*, **148**, 376.
10. Bergsagel, D. E., Griffith, K. M., Haut, A. en Stuckey, W. J. in Haddow, A. en Weinhouse, S., reds. (1967): *Advances in Cancer Research*, vol. 10. New York: Academic Press.
11. Bernhard, W. (1958): *Cancer Res.*, **18**, 491.
12. Bernier, G. M. en Putnam, F. (1964): *Progr. Hemat.*, **4**, 160.
13. Bernstein, D. S. en Newton, R. (1966): *Lancet*, **2**, 1105.

14. Best, W. R. (1964): *J. Amer. Med. Assoc.*, **188**, 741.
15. Brody, J. L., Beizer, L. H. en Schwartz, S. (1964): *Amer. J. Med.*, **36**, 315.
16. Brooks, J., Bateman, J. R. en Steinfeld, J. L. (1964): *Cancer Chemother. Rep.*, **36**, 25.
17. Brown, C. L., Bergsagel, D. E. en Levin, W. C. (1962): *Ibid.*, **21**, 81.
18. Brucher, H. en Weicker, H. (1955): *Acta Haemat. (Basel)*, **13**, 272.
19. Burnet, F. M. (1959): *The Clonal Selection Theory of Acquired Immunity*. Nashville, Tenn.: Vanderbilt University Press.
20. Castleman, M. (1959): *New Engl. J. Med.*, **260**, 1336.
21. Choy, D. S. J., Stylianou, S. en Hangu, A. O. (1962): *Cancer Chemother. Rep.*, **24**, 99.
22. Christopherson, W. M. en Miller, A. J. (1950): *Cancer (Philad.)*, **3**, 240.
23. Cline, M. J. en Berlin, N. I. (1962): *Amer. J. Med.*, **33**, 510.
24. Cohen, L., Blaisdell, R. K., Djordjevich, J., Ormiste, V. en Dobri-lovic, L. (1966): *Ibid.*, **40**, 299.
25. Cohen, P. (1966): *J. Amer. Med. Assoc.*, **198**, 115.
26. Cohen, P. en Gardner, F. H. (1966): *Ibid.*, **195**, 962.
27. Costa, G., Hreshchysyn, M. M. en Holland, J. F. (1962): *Cancer Chemother. Rep.*, **24**, 39.
28. Costa, G. (1963): *Proc. Amer. Assoc. Cancer Res.*, **4**, 29.
29. Costea, N., Yakulis, V. J., Libnoch, J. A., Pilz, C. G. en Heller, P. (1967): *Amer. J. Med.*, **42**, 630.
30. Curtain, C. C. (1964): *Aust. Ann. Med.*, **13**, 136.
31. Dik, H. J. en De Vries, S. I. (1964): *Ned. T. Geneesk.*, **108**, 1343.
32. Dolin, S. en Dewar, J. P. (1956): *Amer. J. Path.*, **32**, 83.
33. Durant, J. R., Barry, W. E. en Learner, N. (1966): *Lancet*, **1**, 119.
34. Edwards, G. A. en Zawadzki, Z. A. (1967): *Amer. J. Med.*, **43**, 194.
35. Eliot, R. S., McGee, H. J. en Blount, S. G. (1961): *Circulation*, **23**, 613.
36. Ellinger, A. (1899): *Dtsch. Arch. klin. Med.*, **62**, 255.
37. Evison, G. en Evans, K. T. (1967): *Brit. J. Radiol.*, **40**, 81.
38. Fahey, J. L., Scoggins, R., Utz, J. P. en Szwed, C. F. (1963): *Amer. J. Med.*, **35**, 698.
39. Falkson, G., De Villiers, P. C. en Falkson, H. C. (1965): *Cancer Chemother. Rep.*, **46**, 7.
40. Favis, E. A., Kerman, H. D. en Schildecker, W. (1960): *Amer. J. Med.*, **28**, 323.
41. Fichardt, T. (1967): *Geneeskunde*, **9**, 70.
42. Goldberg, A., Brodsky, I. en McCarty, D. (1964): *Amer. J. Med.*, **37**, 653.
43. Goldsmith, R. S. en Ingbar, S. H. (1966): *New Engl. J. Med.*, **274**, 1.
44. Hayes, D. W., Bennett, W. A. en Heck, F. J. (1952): *Arch. Pathol.*, **53**, 262.
45. Heiser, P. en Schwartzmann, J. J. (1952): *Radiology*, **58**, 179.
46. Herrell, W. E., Ruff, J. D. en Bayrd, E. D. (1958): *J. Amer. Med. Assoc.*, **167**, 1485.
47. Hirsh, W. en Schwarz, G. (1959): *Med. Klin.*, **54**, 1624.
48. Hobbs, J. R. (1967): *Brit. Med. J.*, **3**, 699.
49. Holland, J. F., Gehan, E. A., Brindley, C. O., Dederick, M. M., Owens, A. H. jr., Shnyder, B. L., Taylor, R., Frei, E., Selawry, E. S., Regelson, W. en Hall, T. C. (1961): *Clin. Pharmacol. Ther.*, **2**, 22.
50. Hoogstraten, B. (1964): *Proceedings of the 10th Congress of the International Society of Haematology*. Stockholm. Abstract D 32.
51. Hosley, H. F. (1963): *Proc. Amer. Assoc. Cancer Res.*, **4**, 29.
52. Hausman, T. H. J., Van der Wal, B., Groen, A. en Van der Sar, A. (1956): *Clin. chim. Acta*, **1**, 525.
53. Ingram, M. (1960): *Proc. Soc. Exp. Biol. (N.Y.)*, **105**, 404.
54. Innes, J. en Newall, J. (1961): *Lancet*, **1**, 239.
55. Jones, J., Johnson, R., Browning, M., Lessner, H., Price, C. C. en Sen, A. K. (1958): *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **68**, 1133.
56. Kahler, O. (1889): *Prag. med. Wschr.*, **14**, 35.
57. Kjeldsen, K. en Asfeldt, V. H. (1963): *Acta med. scand.*, **174**, 407.
58. Kopp, W. L., Beirne, G. J. en Burns, R. O. (1967): *Amer. J. Med.*, **43**, 141.
59. Korst, D. R., Frenkel, E. P. en Nixon, J. C. (1964): *Ann. Intern. Med.*, **60**, 217.
60. Korst, D. R., Clifford, G. O., Fowler, W. M., Louis, J., Wiel, J. en Wilson, H. E. (1964): *J. Amer. Med. Assoc.*, **189**, 758.
61. Kramer, W. (1963): *Acta neuropath. (Berl.)*, **2**, 438.
62. Lee, B. J., Korngold, L. en Weiner, M. J. (1965): *Science*, **149**, 564.
63. Leonard, B. J. (1961): *Clin. Radiol.*, **12**, 20.
64. Leoncini, D. L. en Korngold, L. (1964): *Cancer (Philad.)*, **17**, 733.
65. Lewis, E. B. (1963): *Science*, **142**, 1492.
66. Liebling, M. E., Grizzle, J., Hammack, W. en Rundles, R. W. (1962): *Cancer Chemother. Rep.*, **16**, 253.
67. Loewenthal, L. J. en Falkson, G. (1965): *Hautarzt*, **16**, 266.
68. Magnus-Levy, A. (1938): *Acta med. scand.*, **95**, 217.
69. Mandema, E. en Wildervanck, L. S. (1954): *J. Génét. hum.*, **3**, 170.
70. Manson, D. I. (1961): *Scot. Med. J.*, **6**, 188.
71. Marsh, J. C. en Perry, S. (1964): *Blood*, **23**, 581.
72. Martin, N. H. (1961): *Lancet*, **1**, 237.
73. Martin, W. J. en Mathieson, D. R. (1959): *Proc. Mayo Clin.*, **34**, 95.
74. Martin, J. en Compston, N. (1963): *Lancet*, **2**, 1080.
75. Mass, R. E. (1962): *Cancer Chemother. Rep.*, **16**, 257.
76. Massari, R., Fine, J. M. en Metais, R. (1962): *Nature (Lond.)*, **196**, 176.
77. Mathé, G., Schweisguth, O., Schneider, M., Amiel, J. L., Berumen, L., Brulé, G., Cattani, A. en Schwarzenberg, L. (1963): *Lancet*, **2**, 1077.
78. McLean, J. A. (1965): *Med. J. Aust.*, **52**, 620.
79. Miller, D. G. en Korngold, L. (1966): *Med. Clin. N. Amer.*, **50**, 667.
80. Nadeau, L. A., Magalini, S. I. en Stefanini, M. (1956): *Arch. Pathol.*, **61**, 101.
81. Newman, W. (1952): *Cancer (Philad.)*, **5**, 514.
82. O'Bryan, R. M. en Nixon, J. C. (1965): *Proc. Amer. Assoc. Cancer Res.*, **6**, 49.
83. Osgood, E. E. (1960): *Cancer Chemother. Rep.*, **9**, 1.
84. Osserman, E. F. (1958): *Radiology*, **71**, 157.
85. *Idem* (1959): *New Engl. J. Med.*, **261**, 952.

86. *Idem* (1961): Amer. J. Med., **31**, 671.
87. Osserman, E. F. en Takatsuki, K. (1963): Medicine (Baltimore), **42**, 357.
88. Osserman, E. F. (1965): Science, **149**, 564.
89. Perlzweig, W. A., Delrue, G. en Geschickter, C. (1928): J. Amer. Med. Assoc., **90**, 755.
90. Putnam, F. W. (1957): Physiol. Rev., **37**, 512.
91. Reinhard, E. H. (1967): Amer. J. Med., **43**, 912.
92. Rivers, S. L., Whittington, R. M. en Panto, M. E. (1963): Cancer Chemother. Rep., **29**, 115.
93. Rosenberg, B., Attie, J. N. en Mandelbaum, H. L. (1963): New Engl. J. Med., **269**, 359.
94. Sandison, A. G. (1961): Geneeskunde, **3**, 270.
95. Scheurlen, P. G. (1964): Dtsch. med. Wschr., **89**, 42.
96. Schubert, J. (1965): Klin. Wschr., **33**, 643.
97. Sickel, W. (1959): Amer. J. Med., **27**, 354.
98. Skoog, W. A. en Adams, W. S. (1963): Calif. Med., **99**, 106.
99. Smith, E., Kochwa, S. en Wasserman, L. R. (1965): Amer. J. Med., **39**, 35.
100. Sorenson, G. D. (1965): Proc. Soc. Exp. Biol. (N.Y.), **118**, 250.
101. Speed, D. E., Galton, D. A. G. en Swan, A. (1964): Brit. Med. J., **1**, 1664.
102. Thomas, T. F. (1964): N.Y. St. J. Med., **64**, 2096.
103. Thurman, W. G., Bloedow, C., Howe, C. D., Levin, W. C., Davis, P., Lane, M., Sullivan, M. P. en Griffin, K. M. (1963): Cancer Chemother. Rep., **29**, 103.
104. Videbaeck, A. (1962): Paper presented at the 9th Congress of the International Society of Haematology.
105. Waldenström, J. (1961): Harvey Lect., **56**, 211.
106. *Idem* (1964): Acta med. scand., **176**, 345.
107. *Idem* (1964): Brit. Med. J., **1**, 859.
108. Walter, S., Bergsagel, D. E. en Truax, W. (1963): Cancer Chemother. Rep., **28**, 13.
109. Ward, H. W. C. (1958): J. Fac. Radiol. (Lond.), **9**, 221.
110. Wright, T. L., Hurley, J., Korst, D. R., Monto, R. W., Rohn, R. J., Will, J. J. en Louis, J. (1962): Cancer Res., **23**, 169.
111. Zubrod, G. in Nealon, E., red. (1965): *Management of the Patient with Cancer*. Philadelphia: W. B. Saunders.