

**Blodcancerregistret**  
**Nationellt register för myelom**

**Rapport nr 1, 2010**

**Patienter diagnostiserade 1 januari – 31 december 2008**

## Bakgrund

Myelom är efter lymfom den vanligaste hematologiska tumörsjukdomen med en incidens i Sverige på c:a 6/100000 invånare och år. Den utgör c:a 1% av alla tumörer och 15% av hematologiska tumörer. Möjligheterna till effektiv sjukdomshämmande behandling har ökat markant under de senaste decennierna, fr. a. genom utvecklingen av högdosbehandling med autologt stamcellsstöd och tillkomst av nya läkemedel såsom talidomid, bortezomib och lenalidomid. Detta har samtidigt medfört ökade kostnader för sjukvården. Mot bakgrund av detta har det varit motiverat dels att utarbeta nationella riktlinjer för diagnostik och behandling dels att skapa ett nationellt kvalitetsregister för myelom.

Diagnosgruppen för plasmacellssjukdomar som konstituerades 2007 har på uppdrag av Svensk Förening för Hematologi utarbetat nationella riktlinjer för myelom, fastställda i maj 2009, och i samverkan med Sveriges Onkologiska Centra startat ett kvalitetsregister för myelom. Myelomregistret utgör ett delregister i Blodcancerregistret som ingår i det webb-baserade INCA-registret.

## Målsättning

Syftet med myelomregistret är:

- Att vara ett instrument för förbättring av kvaliteten i diagnostik, vård och behandling av patienter med myelom.
- Att öka kunskapen om myelomsjukdomens epidemiologi och förlopp utifrån ett oselecterat nationellt baserat patientmaterial
- Att ge enskilda kliniker och regioner möjlighet till jämförelse med nationella data avseende patientkaraktistika och kvalitetsindikatorer
- Att skapa förutsättningar för utvärdering av nationella riktlinjer
- Att utgöra referensmaterial till kliniska studier
- Att ge möjlighet till koppling av kliniska patientuppgifter till biobanksmaterial

## Organisation

Utformningen av registret har utarbetats av en arbetsgrupp utsedd av diagnosgruppen för plasmacellssjukdomar och därefter diskuterats och godkänts vid diagnosgruppens möten. Onkologiskt centrum i Västra sjukvårdsregionen utgör det nationella stödteamet för registret på INCA och samordnar registerarbetet med övriga onkologiska centra. Inom varje region finns en eller flera regionalt ansvariga som kontaktpersoner mot respektive regionalt Onkologiskt centrum.

Registerhållare och regionalt ansvarig för Västra regionen har varit Martin Hjorth, Lidköping. Regionalt ansvarig för Norra regionen har varit Karin Forsberg, Umeå, för Stockholm-Gotland Marlene Mozart, Solna, och Hareth Nahi, Huddinge, för Uppsala-Örebroregionen Kristina Carlson, Uppsala, och Olle Linder, Örebro, Sydöstra regionen Lucia Ahlberg, Linköping, och Södra regionen Gunnar Juliusson, Lund.

I arbetsgruppen för registret ingick Martin Hjorth, Lidköping, Gunnar Juliusson, Lund, Ingemar Turesson, Malmö och Jan Westin, Göteborg

Stödteamet från Onkologiskt Centrum har utgjorts av Erik Holmberg, Camilla Palmqvist och Mikael Holtenman, Göteborg.

### **Registrets omfattning**

Registret omfattar alla fall av symptomatiskt och asymtomatiskt myelom, isolerat skelettalt och extraskelettalt plasmocytom samt plasmacellsleukemi som diagnostiserats fr.o.m. 1 januari 2008 och anmäls via INCA. Övriga plasmacellssjukdomar, såsom MGUS, AL-amyloidos och andra besläktade plasmacellsdyskrasier, ingår inte i registret. Under 2008 har endast data från diagnostillfället registrerats.

### **Arbetsmetod**

Nya fall av myelom, plasmocytom och plasmacellsleukemi anmäls till myelomregistret via ett webbaserat anmälningsformulär i INCA-portalen. Anmälan till myelomregistret vidarebefordras till cancerregistret och ersätter den kliniska canceranmälan som tidigare gjorts på pappersblankett. I de fall där anmälan om nydiagnostiserat myelom eller plasmocytom inkommit från patologiskt eller cytologiskt laboratorium och där klinisk anmälan via INCA saknas, skickar respektive onkologiskt centrum en påminnelse som läggs i klinikens inkorg på INCA.

### **Denna rapport**

Föreliggande rapport omfattar alla patienter med myelom diagnostiserat 1 januari – 31 december 2008 som anmäls till registret före 2010-03-15. Rapporten har utarbetats av Martin Hjorth och Erik Holmberg i samråd med regionalt ansvariga, arbetsgrupp och stödteam enligt ovan.

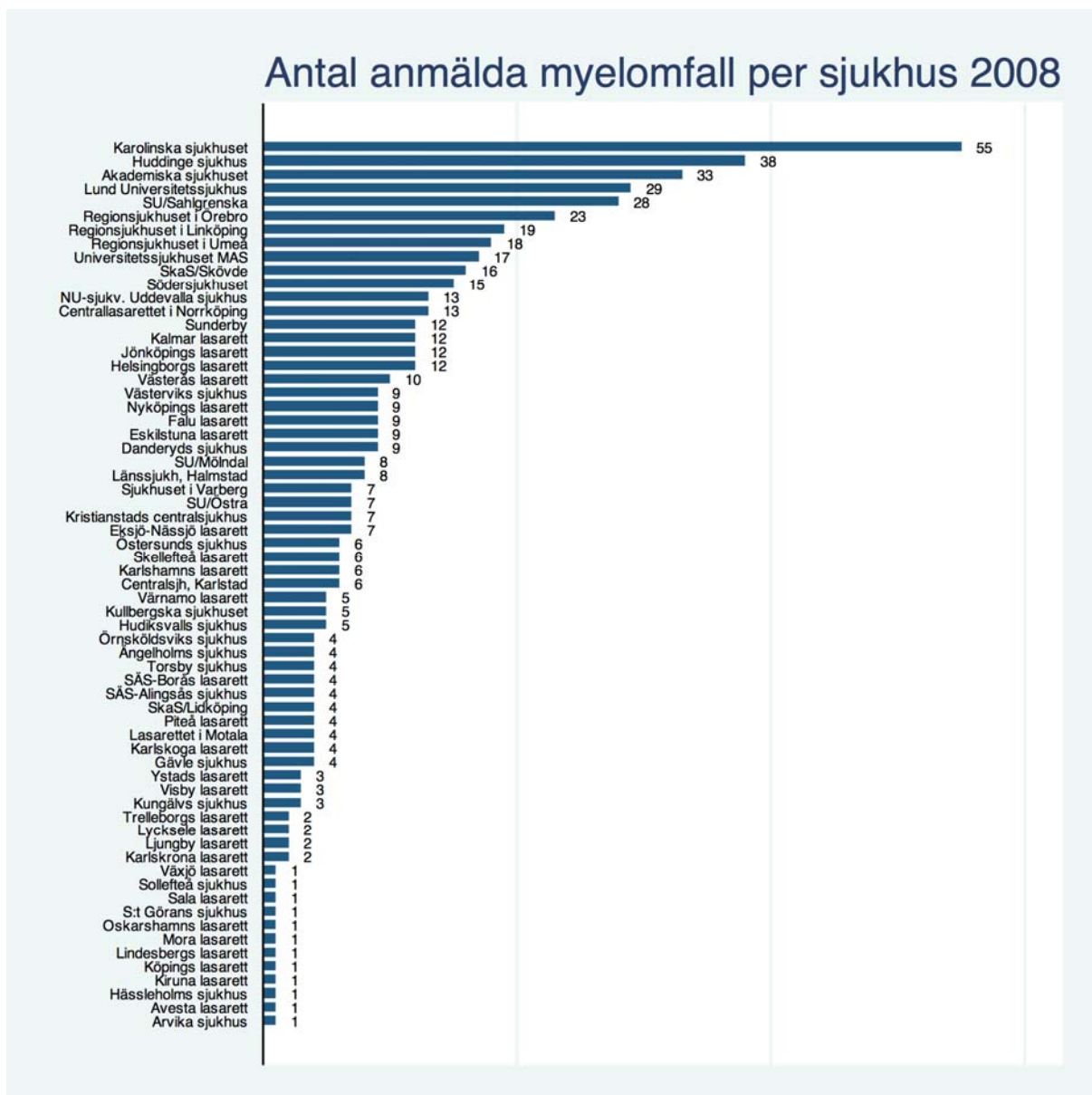


Fig. 1. Antalet anmälda fall per sjukhus

### Deltagande sjukhus

Antal anmälda fall per sjukhus framgår av Fig. 1. Av totalt 572 anmälda patienter har 47% anmälts från universitetssjukhus, 35% från länssjukhus och 18% från länsdelssjukhus. Som jämförelse kan nämnas att vid tidpunkten för den utredning av resurser för hematologisk vård som Svensk Förening för Hematologi genomförde 1991 diagnostiserades 1/3 av alla fall av myelom på universitetssjukhus, 1/3 på länssjukhus och 1/3 på länsdelssjukhus.

## Epidemiologi

Antal anmälda fall per region framgår av tabell 1. Av samtliga 572 anmälda patienter hade 76% symptomatisk myelom, 17% asymptomatiskt myelom, 3% solitärt skelettplasmocytom, 2% extramedullärt plasmocytom och 1% plasmacellsleukemi.

Diagnos	Region						Total
	Sthlm	Uppsala	Sydöstra	Södra	Västra	Norra	
Symptomatiskt myelom	85	105	60	68	75	43	436
Asymptomatiskt myelom	25	15	12	20	18	10	100
Solitärt skelettplasmocytom	8	5	2	2	1	1	19
Plasmacellsleukemi	1	1	5	.	.	.	7
Extraskelettalt plasmocytom	2	2	3	2	1	.	10
Total	121	128	82	92	95	54	572

**Tabell 1. Antal anmälda fall per region**

Eftergranskning av de patienter som anmälts med diagnosen asymptomatiskt myelom (n = 100) visade att 13 enligt anmälan hade en eller flera skelettdestruktioner och 2 osteopeni med kotkompressioner. 8 hade anemi med Hb <100 g/l och 3 njursvikt med s-kreatinin >173 umol/l. Man kan misstänka att det åtminstone med patienterna med skelettförändringar finns några som felaktigt klassificerats som asymptomatiska. Under 2010 kommer vi att lägga in varningssignaler i anmälan för att minimera risken för accidentella felregistreringar.

Hos 13 patienter med asymptomatiskt myelom och 1 med solitärt skelettplasmocytom har övergång till symptomatiskt myelom rapporterats, därav 7 inom 6 månader och ytterligare 4 inom 1 år efter första diagnosdatum. Någon systematisk uppföljning har inte skett och det faktiska antalet patienter som gått över i symptomatiskt myelom är sannolikt högre.

572 fall per år innebär en årlig incidens ("crude incidence") på 6,2 fall per 100000 invånare och år. Den sanna incidensen är sannolikt något högre. I en incidensstudie i Västra sjukvårdsregionen 1984-86 fann vi 6,3 fall per 100000 inv. och år. Sedan dess har åldersfördelningen i befolkningen ändrats med en högre andel äldre vilket bör medföra ett större antal nya fall. Antalet nya fall som anmälts till Cancerregistret under perioden 1990-2007 har i genomsnitt varit 7 nya fall/ 100000 inv./år för män och 5,8 för kvinnor. Antalet fall per år har ökat något under perioden men den åldersstandardiserade incidensen är konstant. I Malmö, där en kontinuerlig noggrann registrering av nya fall skett, var antalet nya fall under perioden 2000-2005 6,8 per 100000 invånare och år (Ingemar Turesson, personligt meddelande).

## Representativitet

En jämförelse mellan de fall av kliniskt säkerställt myelom som registrerats i myelomregistret och de fall som anmälts till Cancerregistret ger en uppfattning om myelomregistrets täckningsgrad, Tabell 2. Fall i Cancerregistret omfattar dels dem som anmälts via INCA dels

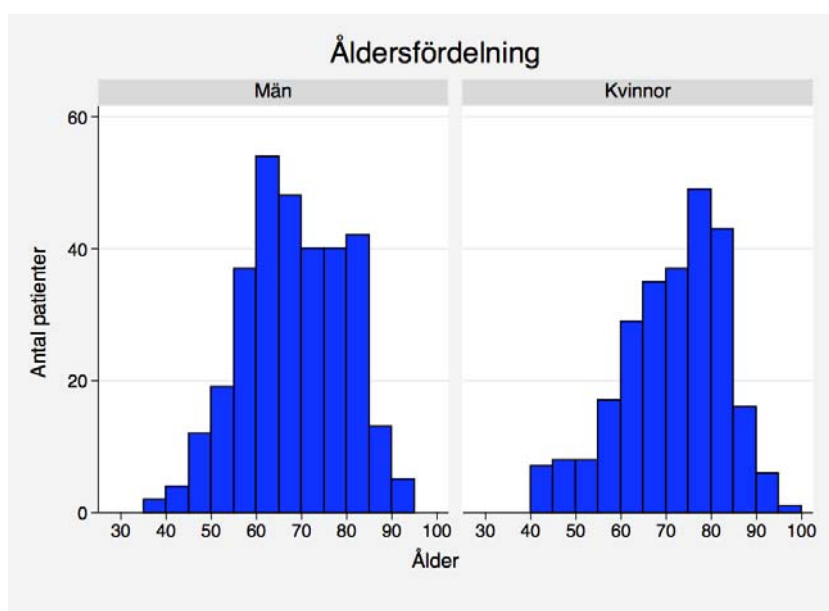
dem som anmäls med traditionell canceranmälan. Den genomsnittliga täckningsgraden var 90% vilket betyder att myelomregistret har en god anslutning från deltagande kliniker och att patientmaterialet har en hög representativitet.

Diagnos	Region						Total
	Sthlm	Uppsala	Sydöstra	Södra	Västra	Norra	
Antal fall i careg	131	128	83	111	108	64	625
Av dessa i kvalreg	118	126	82	92	99	54	571
Täckningsgrad	90%	98%	99%	83%	92%	84%	91%

**Tabell 2. Myelomregistrets täckningsgrad i relation till Cancerregistret**

Full överensstämmelse, d.v.s. 100% täckningsgrad kan man inte förvänta sig. Erfarenheter från tidigare genomförda incidensstudier visar att det i anmälan till cancerregistret finns både över- och underrapportering. Jämförelsen med Cancerregistret ger heller ingen säker uppfattning av andelen fall som inte rapporteras. En del fall som anmäls från morfologiska laboratorier blir aldrig bekräftade med klinisk anmälan, varken som traditionell canceranmälan eller via INCA, trots påminnelse från Onkologiskt centrum. Det kan också finnas brister i följsamheten vad gäller anmälningsplikt för vissa laboratorier i landet.

## Åldersfördelning



**Fig. 2. Åldersfördelning**

Av totalt 572 anmälda patienter var 316 män (55%) och 256 kvinnor (45%). Övervikten för män är mest markerad i lägre åldrar. Medianåldern var 68 år för män och 73 för kvinnor. Andelen patienter <65 år var 34%, därav 128 män (65%) och 69 kvinnor (35%). I ovan nämnda studie av myelomincidens i Västsverige 1984-86 var medianåldern 72 år och andelen patienter <65 år 25%. Samma siffror fann man i Malmö för patienter diagnostiserade 1980 – 2005. Jämförelsen med dessa studier talar för att det kan föreligga en underrapportering till myelomregistret för högre åldersgrupper.

### Immunglobulin klass

Fördelningen mellan olika immunglobulinklasser framgår av Fig. 3. Andelen light chain myelom var 13,1% och andelen icke sekretoriska myelom 3,7%. 1 fall av IgD-myelom har registrerats, men inga fall av IgE- eller IgM-myelom.

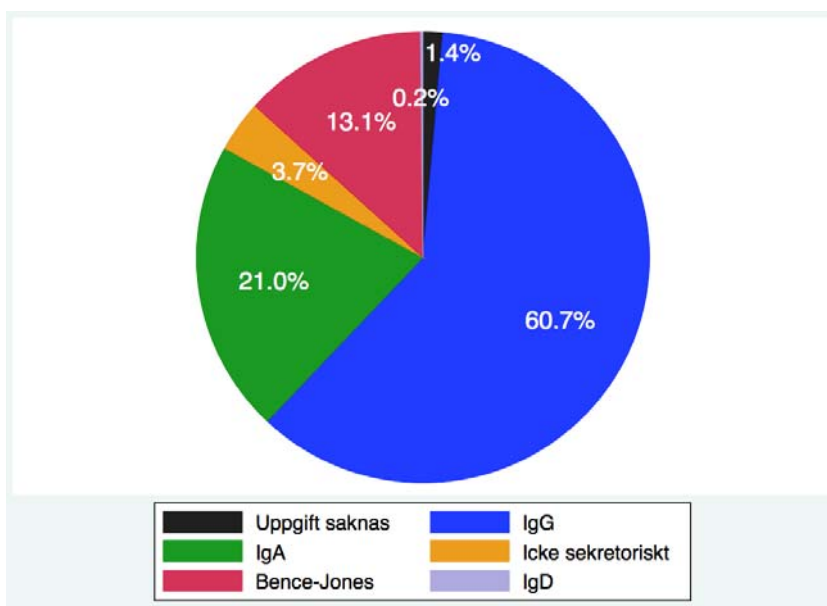


Fig. 3. Immunglobulin klass

Av de fall av IgG-, IgA- och IgD-myelom där bestämning av lätt immunglobulinkedja utfördes den i 65% av kappa och 35% av lambda.

Av patienter med icke sekretoriskt myelom (n=21) redovisades koncentrationen av FLC i 6 fall. I samtliga utföll undersökningen med patologisk kvot.

Koncentrationen av M-komponent, uppdelat på immunglobulin klass, framgår av Fig. 4.

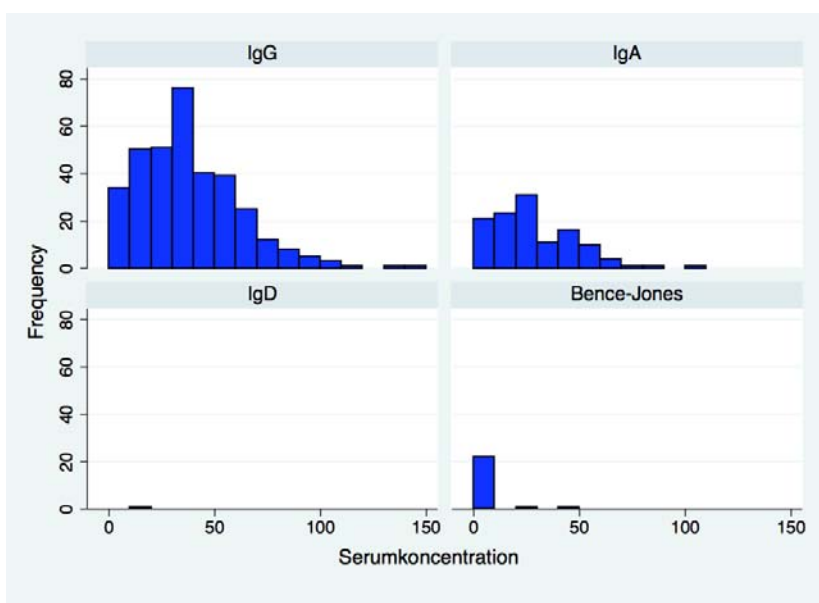
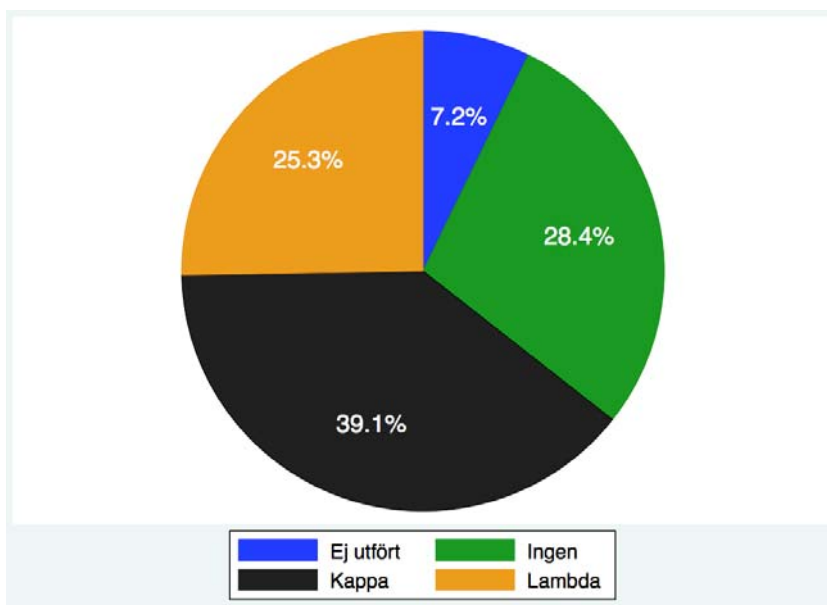


Fig. 4. S-M-komp koncentration relaterat till Ig klass

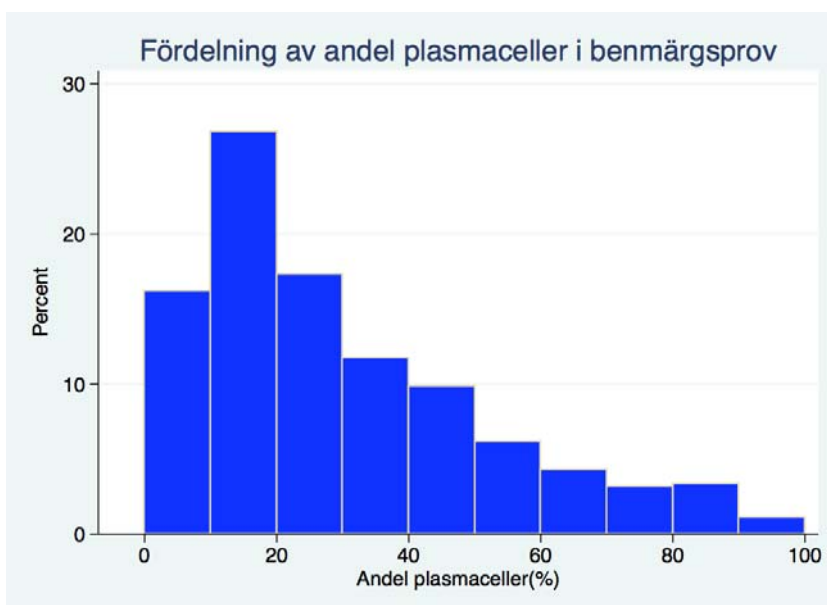


**Fig. 5. M-komponent i urin**

Resultatet av urinelektrofores framgår av Fig. 5. Figuren omfattar alla patienter, oberoende om M-komponent fanns i serum eller inte.

Av patienter med M-komponent i serum hade 61% också M-komponent i urin, därav 67% av typ kappa, 33% lambda. Av patienter med enbart M-komponent i urin, d.v.s. Bence Jones myelom (n = 75), hade 37% M-komponent av typ kappa och 63% lambda.

## Benmärgsprov



**Fig. 6. Andel plasmaceller i benmärgsprov**

Andel plasmaceller i benmärgsprov framgår av Fig. 6. Medianvärdet var 29%. Uppgift om huruvida svaret är grundat på benmärgsutstryk respektive snittad benmärgsbiopsi har inte registrerats.



## ROTI

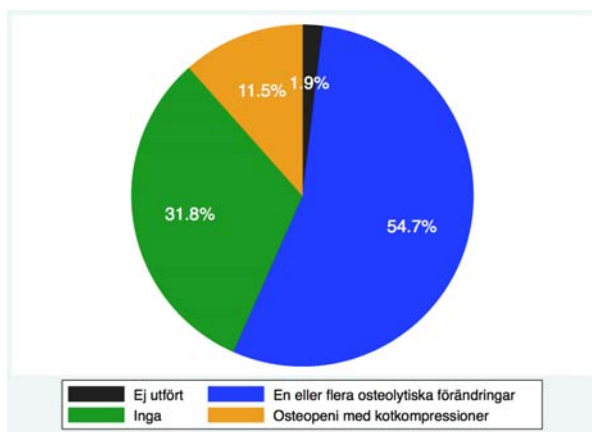


Fig. 7. Skelettröntgenfynd

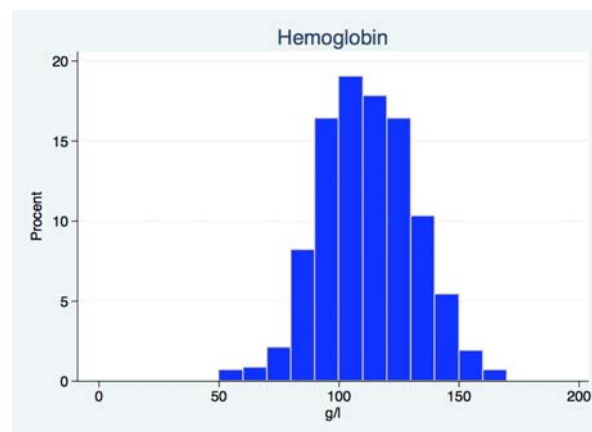


Fig. 8. Hemoglobin

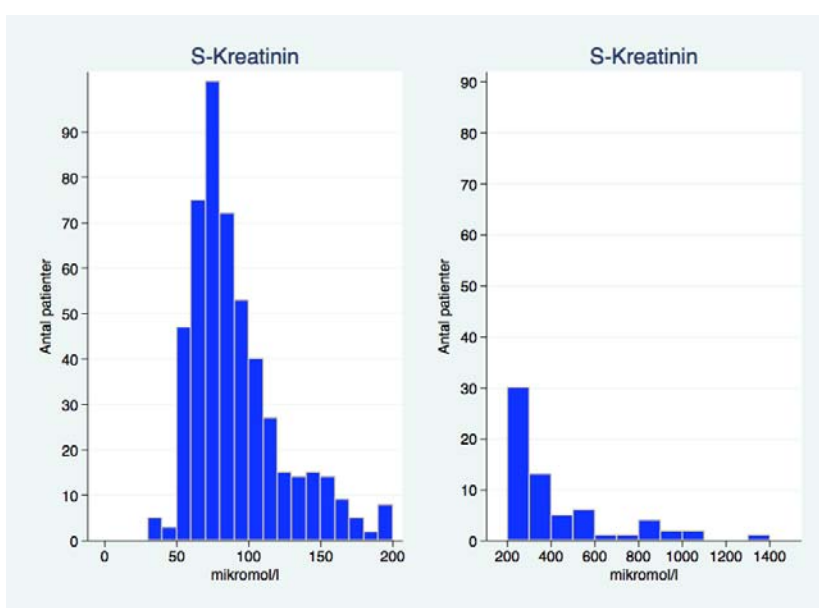


Fig. 9. Njurfunktion

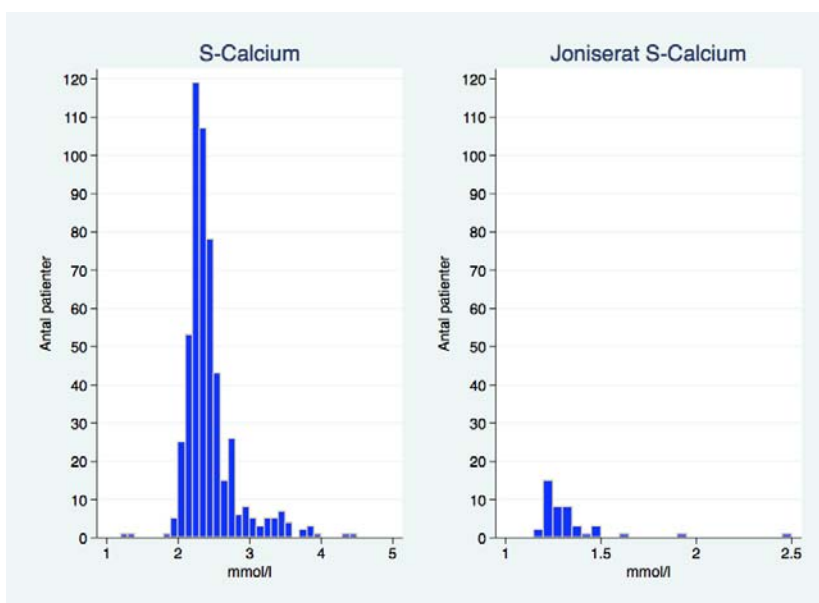


Fig. 10. Serum kalcium

Förekomst av ROTI är avgörande för diagnosen symptomatiskt myelom. Fördelningen av dessa parametrar i hela materialet framgår av Fig. 7-10.

Av patienter med symptomatiskt myelom (n = 436) hade 65% en eller flera skelettdestruktioner och 14% osteopeni med kotkompressioner.

33% av patienterna med symptomatiskt myelom hade anemi med Hb <100 g/l.

Nedsatt njurfunktion definierat med kreatinin >173 umol/l förelåg hos 17% av patienterna med symptomatiskt myelom. 36% hade kreatinin >110 umol/l.

Hyperkalcemi definierat med serum kalcium (okorrigerat) >2,65 mmol/l eller joniserat kalcium >1,40 mmol/l sågs i 21%. Sätter man gränsvärdena för hyperkalcemi till s-calcium 2,75 och joniserat kalcium 1,45 blir motsvarande siffra 14%.

### Stadieindelning enligt ISS

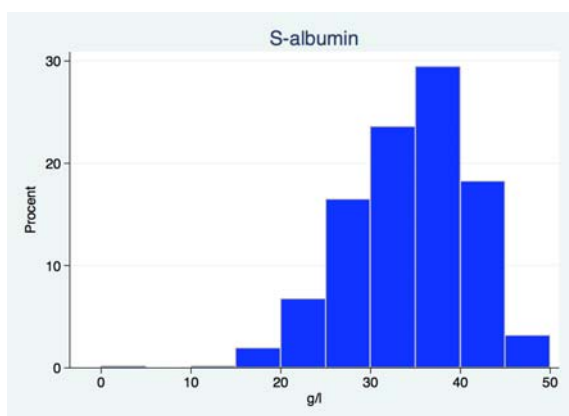


Fig. 11. S-albumin

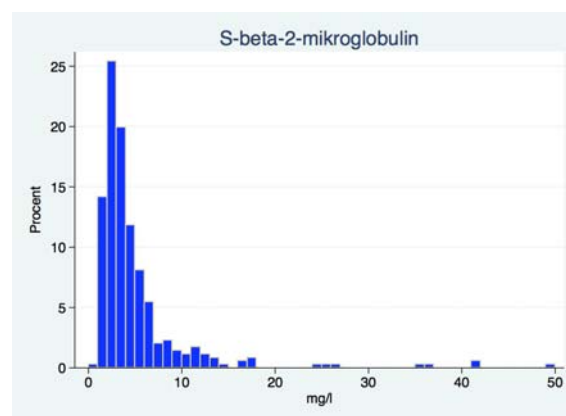


Fig. 12. Beta-2-mikroglobulin

Koncentrationen av serum albumin (Fig.11) och serum beta-2-mikroglobulin (Fig.12) ligger till grund för stadieindelning enligt ISS (Tabell 3). På 170 av patienterna med symptomatiskt myelom (39%) kan stadieklassifikation inte utföras då värde på beta-2-mikroglobulin saknas.

Diagnos	Stadium				Total
	I	II	III	saknas	
Symptomatiskt myelom	75	120	71	170	436
Asymptomatiskt myelom	29	17	5	49	100
Solitärt skelettplasmocytom	8	5	1	5	19
Plasmacellsleukemi	2	1	2	2	7
Extraskelletalt plasmocytom	4	2	1	3	10
Total	118	145	80	229	572

Tabell 3. Stadiefördelning enligt ISS

## MGUS

Tidigare MGUS var känd hos 13% av patienterna. Årtalet för diagnos av MGUS framgår av Fig. 13. Mediantiden från MGUS- till myelomdiagnos för dessa patienter var 5 år.

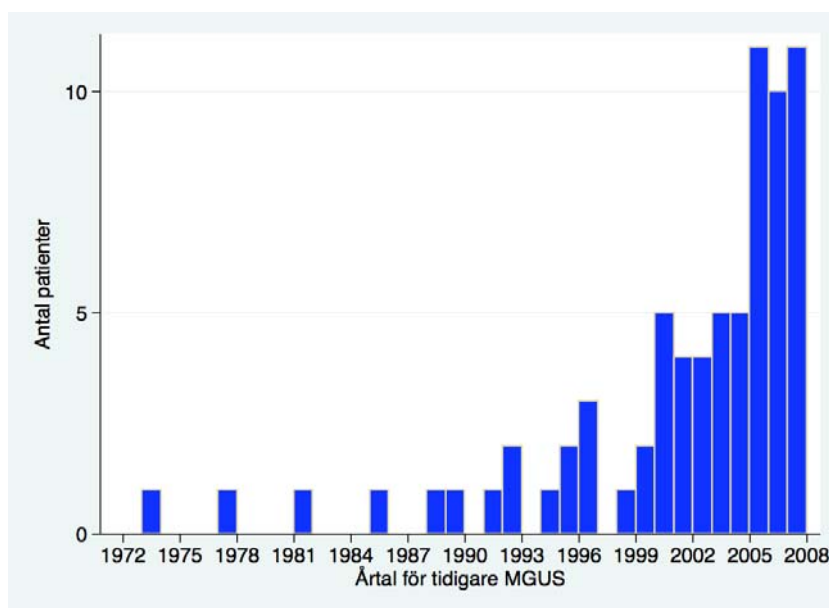


Fig. 13. Årtal för diagnos av MGUS

## Biobank och cytogenetik

På 25% av patienterna finns uppgift om att material skickats till nationell biobank för myelom. Cytogenetisk undersökning är utförd i 8%.

## Sammanfattande kommentar

Täckningsgraden mot Cancerregistret på 91% talar för att registret fått hög acceptans bland hematologienheterna i landet och hög anslutningsgrad redan under första året som registret varit i bruk. Denna bedömning kvarstår även efter hänsynstagande till brister i anmälan till Cancerregistret. Därmed finns förutsättningar för ett populationsbaserat register av hög kvalitet som kan ge ny information om myelomsjukdomens epidemiologi och karaktäristik och en stabil grund för fortsatt utveckling.

Med reservation för osäkerheten i statistik som bygger på enbart första årets registreringar finns redan nu några intressanta observationer: Andelen asymptomatiska myelom, 17%, är högre än förväntat, även med hänsyn tagen till möjligheten av en viss grad av felklassificering. Än så länge saknar vi dessa uppgifter i publikationer från populationsbaserade studier där de nya diagnoskriterierna använts.

Åldersfördelningen i materialet visar på en oväntat stor manlig övervikt i åldrar <65 år. I denna åldersgrupp fanns nära dubbelt så många män som kvinnor rapporterade medan relationen i totalmaterialet var 55 vs 45%. Denna observation finns inte tidigare publicerad. Det kan dock inte uteslutas att en underrapportering i vissa åldersgrupper kan bidra till en skevhet i ålders- och könsfördelning.

Fortfarande finns en klar förbättringspotential vad gäller anslutningen till registret. En mer komplett rapportering av nya fall vore av värde om vi vill redovisa epidemiologiska data av hög kvalitet.

Den diskussion som pågår inom svensk Förening för Hematologi och klarläggandet från huvudmannasidan vad gäller behovet av och resurser för arbetet med kvalitetsregister bör leda till att varje enskild hematologienhet bygger upp fungerande system för detta. Med den planerade revideringen av webbsidan för anmälan, se nedan, kan vi förvänta oss färre felklassificeringar och högre kvalitet på inrapporterade data. Eventuella brister i följsamheten till anmälningsplikten för cytologiska laboratorier behöver också uppmärksammas.

En besvikelse har varit att stadieklassifikationen ISS haft så begränsat genomslag. Bestämning av serum beta-2- mikroglobulin, den starkaste enskilda prognostiska variabeln vid myelom, rekommenderas i de nationella riktlinjerna, inte för klassifikation enligt ISS i sig utan för sitt värde som prognostisk markör för den enskilda patienten.

### **Planering för fortsatt registerarbete**

Under arbetet med 2008 års patientmaterial har en del brister i inrapporteringen noterats som skulle kunna undvikas med en säkrare webbsida. Webbsidan för anmälan har därför reviderats mars 2010. Nya förklaringar och varningsflaggor har lagts in på flera punkter. På så sätt underlättas arbetet med registrering av nya patienter och säkerheten i data ökar.

Vad gäller uppföljningsdata har vi velat avvakta tills anmälan fungerar tillfredsställande med hög anslutning. Vår bedömning är att det målet nu är uppfyllt. Värdet som kvalitetsregister ökar också markant när uppföljningsdata tillkommer. Arbetet med uppföljningsmodul pågår. Uppföljningen planeras gälla patienter diagnostiserade 2008 och omfatta uppgifter om initial behandling och responsutvärdering fram till 1 år efter diagnos.