



# Diagnostik og opfølgning af myelomatose

## Version 2.0

### **GODKENDT**

#### **Faglig godkendelse**

28. december 2023 (DMSG)

#### **Administrativ godkendelse**

22. januar 2024 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

### **REVISION**

Planlagt: 31. december 2024

### **INDEKSERING**

Myelomatose, diagnostik og opfølgning

## Nyt siden sidst (ændringslog)

Nyt siden version 1.0

Retningslinjeafsnit	Beskrivelse af ændring
Anbefalinger	<p>Kriterier for anbefalet screening er opdateret i overensstemmelse med senest opdateret Kræftforløbspakke for myelomatose.</p> <p>Anbefaling af balanceret tolkning af MDE-kriterier for behandlingskrævende myelomatose fra IMWG.</p> <p>Anbefalet ændring af panel for prognostisk FISH undersøgelse jf Tabel 2a. Ændringerne tillader prognostisering jf. ny revideret risikoscore, R2-ISS, som defineres i tekst og tabel 5.</p> <p>Konventionel røntgen af skelettet som del af diagnostisk udredning anbefales ikke længere. Lavdosis CT af skelettet anbefales og er implementeret på alle hospitaler med hæmatologisk diagnostik.</p> <p>Værdi af FDG-PET/CT ved påvisning af ekstramedullær sygdom, prognostisering og responsevaluering fremhæves (pkt 8.2.g).</p> <p>Værdi og udførelse af MR scanning af knoglemarven ved formodet smoldering myelomatose tilføjet (pkt 8.2.h)</p>
Referencer	Opdaterede referencer om anvendelse af billeddiagnostik, MR og PET/CT som led i diagnostik, prognostisering og opfølgning
Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift	Ingen

# Indholdsfortegnelse

Nyt siden sidst (ændringslog).....	1
1. Anbefalinger (Quick guide).....	2
Screening .....	2
Diagnose .....	2
Diagnostiske undersøgelser .....	3
Responsvurdering .....	6
Monitorering og opsporing af recidiv.....	7
Rehabilitering og palliation .....	8
2. Introduktion .....	10
3. Grundlag .....	12
Screening .....	12
Diagnose .....	12
Diagnostiske undersøgelser .....	14
Responsvurdering .....	20
Monitorering og opsporing af recidiv.....	24
Rehabilitering og palliation .....	26
4. Referencer .....	32
5. Metode .....	36
6. Monitorering .....	37
7. Bilag .....	38
8. Om denne kliniske retningslinje.....	39

# 1. Anbefalinger (Quick guide)

## Screening

1. Mistanke om myelomatose skal opstå ved tilstedeværelsen af ét eller flere af følgende symptomer eller fund; ofte vil der være flere samtidige symptomer eller fund tilstede (B):

### Symptomer:

- Uforklarede knoglesmerter, herunder typisk langvarige eller behandlingsresistente rygsmerter uden anden årsag
- Øget infektionstilbøjelighed
- Skummende urin
- Symptomer på hypercalcæmi (konfusion, dehydratation, obstipation)

### Fund:

- Påvist M-komponent i serum eller urin, eller forhøjet serum fri kappa eller lambda kæde med abnorm kappa/lambda ratio eller hypogammaglobulinæmi
- Påviste knogledestruktioner – typisk osteolytiske opklaringer
- Uforklaret anæmi, typisk normocytær uden holdepunkt for blødning, byggestenmangel eller hæmolyse
- Nyrepåvirkning – ofte med samtidig proteinuri
- Hypercalcæmi

## Diagnose

2. Diagnosen myelomatose skal stilles ud fra kriterierne præsenteret af "International Myeloma Working Group" (IMWG) i 2003 (7) med modifikationer fra 2014 (8), se Tabel 1 (B)
3. For at stille diagnosen myelomatose skal der være >10% klonale plasmaceller i knoglemarven eller påvises plasmacytom i biopsi fra tumor (B)

4. Der skal i tillæg til foretagen biopsi foretages måling af M komponent i serum og urin, og af serum frie lette kappa og frie lette lambda kæder (B)
5. Myelomatose skal dertil vurderes i forhold til om der foreligger skadelig organpåvirkning og dermed behandlingsindikation. Dette afgøres ud fra såkaldte CRAB og MDE kriterier (B). Hvis der ikke foreligger CRAB eller MDE kriterier er der tale om asymptomatisk (smoldering) myelomatose, det vil sige forstadiesygdom.
6. CRAB kriterier (B) (tilstedeværelse af ét kriterie er tilstrækkelig):
  - Anæmi, som må tilskrives myelomatosen
  - Påvirket nyrefunktion, som må tilskrives myelomatosen
  - Hypercalcæmi, som må tilskrives myelomatose
  - Osteolytisk knoglesygdom
7. MDE kriterier (B) (tilstedeværelse af ét kriterie er tilstrækkelig):
  - $\geq 60\%$  klonale plasmaceller i knoglemarven
  - Følgende kriterier defineres af IMWG som behandlingskrævende sygdom, men vurderes ikke som absolutte kriterier af DMSG. Men de giver som minimum anledning til mere nøje observation og gentagne undersøgelser:
    - To eller flere fokale læsioner på  $\geq 5$  mm i knoglemarven ved MR scanning
    - Svært abnorme serum frie lette kappa og lambda kæder (FLC) med kappa/lambda ratio over 100 og difference FLC over 100 mg/l

## Diagnostiske undersøgelser

8. Præcis diagnostik og prognostisering skal omfatte knoglemarvsundersøgelse/histologisk biopsi, billeddiagnostik og biokemiske undersøgelser som anført herunder:
  - 8.1. Knoglemarvsundersøgelse og andre histologiske undersøgelser, herunder:
    - A. Udstrygninger af marv og perifert blod, marvaspirat (koagel), knoglemarvsbiopsi (ex. ad modum Jamshidi), og evt. imprints af biopsi forsendes til morfologisk

undersøgelse, herunder immunhistokemi for klonalitet (intra-cytoplasmatisk let-kæde restriktion) (B)

- B. Evt. UL/CT-vejledt biopsi fra mistænkt myelom (B)
- C. På snit af koagel eller biopsi foretages immunhistokemisk farvning for CD138 eller CD38 for at vurdere infiltrationsgraden (B)
- D. Flowcytometrisk undersøgelse af knoglemarv (CD38, CD45, CD56, CD138, CD19, CD20, kappa/lambda) er ikke obligat for at stille diagnosen, men tillader mere specifik karakteristik af den maligne celled immunfænotype og dermed efterfølgende mere sensitiv remissionsvurdering med hensyn til påvisning af stringent komplet remission (sCR) og minimal restsygdom (MRD) (B) (4,5)
- E. Cytogenetiske undersøgelser er ikke nødvendig for diagnosen, men for prognostisering. Der bør foretages FISH undersøgelse (evt array CGH) for følgende høj-risiko aberrationer: amp(1q), t(4;14), t(14;16) og del(17p), som indgår i R-ISS og R2-ISS (B). I tillæg bør der undersøges for t(11;14), som kan have potentiel terapeutisk betydning. Herudover anbefales det at undersøge for del(1p) og t(14;20), idet disse fund har prognostisk betydning (C)
- F. Ved mistanke om amyloidose er abdominal fedtaspisation en god screeningsundersøgelse for systemisk amyloidose. Desuden skal det sikres, at knoglemarvsbiopsi er undersøgt for amyloid. Ved negativt fund i knoglemarv og fedtaspirat bør der ved persisterende mistanke foretages biopsi fra relevant organ (B). Ved påvist amyloid skal der iværksættes typebestemmelse, hvilket med bedst sensitivitet og specificitet sker ved massespektrometri eller immunelektronmikroskopi (A)
- G. Ved mistanke om CNS involvering udføres lumbalpunktur med forsendelse af spinalvæske til cytopsin og flowcytometri (foruden MR, se pkt 8.2.e)

## 8.2. Billeddiagnostik:

- H. Lavdosis CT scanning af skelettet udføres som standard til påvisning af myelomatose induceret knoglesygdom (A) (2, 6). Undersøgelsen skal omfatte trunkale skelet, kranium og humeri og femora. Alternativt kan CT af trunkale skelet suppleres med rtg af kranium, humeri og femora. CT eller rtg af antebrachii og crurae er ikke standard, men udføres ved symptomer (B)
- I. MR scanning udføres ved mistanke om lokal myelomvækst, herunder ekstra-ossøse bløddelstumor (B) og MR scanning af columna bør overvejes ved svære rygsmerter

- J. Ved mistanke om tværsnitssyndrom skal bestilles akut MR scanning af columna totalis (B) (7) og ved klinisk tværsnitssyndrom rekvireres akut ryg-kirurgisk tilsyn. Der anvendes diagnostisk CT scanning såfremt MR er kontraindiceret.
- K. Ved mistanke om CNS involvering udføres MR af hele neuroaksen
- L. FDG PET/CT scanning tillader kombineret fremstilling af FDG-optagende tumorkomponent og tilstedeværende knogledestruktion. Såfremt der udføres FDG PET/CT erstatter dette CT af skelettet; det er dog vigtigt at inkludere femora i undersøgelsen. FDG PET/CT overvejes ved uklare symptomer eller usikre billeddiagnostiske fund. Specielt har FDG PET/CT værdi ved mistanke om ekstramedullære myelomer, ved udredning af solitært myelom, og kan vejlede evt. strålebehandling (8) (B)
- M. FDG PET-CT har en betydelig værdi ved prognostisering af myelomatose og bør overvejes inkluderet i den primære diagnostiske udredning (B). Undersøgelsen forventes også få en tiltagende rolle i remissionsvurdering. Kliniske studier vil afklare den præcise rolle for PET-CT
- N. Helkrops MR scanning udføres ved formodet smoldering myelomatose, altså hvor der er normale fund ved CT og ikke er andre CRAB kriterier (8) (B). Alternativt kan der udføres MR af columna totalis og bækken. Såfremt der kan udføres helkrops MR scanning anbefales den udført med sekvenser for fedt/vand separation og diffusionsvægtning (DWI) (D)
- O. Ved tvivlsomme knoglemarvsforandringer eller usikre fund ved MR, eller ved normale fund ved MR, anbefales det at gentage MR undersøgelse efter 6 måneder

### 8.3. Biokemiske analyser:

- P. Mhp diagnose: M-komponent i serum og urin, serum frie lette kappa og frie lette lambda kæder (FLC) (3,8) (B). International standard er døgnopsamling til analyse for M-komponent i urin (B); alternativt udføres undersøgelse af morgen spoturin
- Q. Mhp organpåvirking: Hæmoglobin, ery-MCV, reticulocytal, leukocytal, leukocyttype, thrombocytal, calcium ion eller calcium albumin-korrigeret, urat, carbamid, kreatinin, natrium, kalium, IgA, IgG, IgM, proBNP, U-protein. Der anbefales udregnet estimeret eller målt kreatinin clearance (eGFR) (B)
- R. Mhp prognose: albumin, beta-2-mikroglobulin, LDH (B)
- S. Mhp co-morbiditet: ALAT, basisk phosphatase, bilirubin, faktor II VII X, APTT, CRP, ferritin, cobalamin, folat, EKG (D)

- T. Ekkokardiografi ved kendt kredsløbssygdom, kardielle symptomer, uforklaret dyspnø, proBNP over 350 ng/l (ved fravær af nyresvigt) eller abnormt EKG (B)
- U. Udvidet lungefunktionsundersøgelse ved kendt lungesygdom eller uforklaret dyspnø (B)

## Responsvurdering

9. Under behandlingen skal koncentrationen af tilstedeværende M-komponent i serum og/eller serum FLC følges hver 3.-6. uge i forbindelse med hver kurstart (B). Ved påvirket nyrefunktion bør det gøres oftere (D)
10. En præcis og nøjagtig kvantitativ metode til M-komponentbestemmelse er nødvendig. Svind af M-komponent ved protein elektroforese skal konfirmeres ved immunfiksation (B)
11. Monitorering af respons ved let-kæde myelomatose skal udføres ved analyse af serum FLC frem for urin M-komponent. Serum FLC indgår i de reviderede responskriterier, hvor normalisering af kappa/lambda ratio er nødvendig for at definere stringent CR (B)
12. Bestemmelse af urin M-komponent skal udføres ved endelig respons evaluering, idet svaret indgår i de etablerede responskriterier (B)
13. Knoglemarvsundersøgelse skal udføres for at bekræfte komplet remission og stringent komplet remission (B). Stringent komplet remission kan defineres med immunhistokemi eller flowcytometri
14. Bestemmelse af minimal restsygdom ved højsensitiv flowcytometri (MRD-flow) eller "next generation sequencing" med sensitivitet på minimum  $10^{-5}$  kan udføres og har prognostisk betydning, men er ikke en nødvendig undersøgelse for respons evaluering i klinisk praksis (B). Hvis der udføres MRD undersøgelse bør denne også indbefatte FDG-PET/CT
15. Respons evaluering med FDG-PET/CT skal foretages hos patienter med kendt extramedullær sygdom og kan anvendes hos patienter med påvist PET-positiv sygdom ved diagnosen (B)
16. "End Of Treatment" lav-dosis CT af skelettet kan overvejes efter afsluttet primær behandling mhp status af osteolytisk knoglesygdom (D)



## Monitorering og opsporing af recidiv

17. Patient og pårørende bør inddrages i en individualiseret plan for opfølgningen, hvor patienten aktivt inddrages i planlægningen, da dette forventes at styrke motivation og resultatet af indsatsen (D)
18. Patienten bør følges ambulant i hæmatologisk afdeling. Hæmatologisk speciallæge, som er ansvarlig for behandling af myelomatosen, skal også være ansvarlig for koordination og opgavefordeling af opfølgningen. Opfølgningen bør planlægges og varetages tværfagligt og multidisciplinært efter behov (D)
19. Hæmatologisk sygeplejerske med specialviden om myelomatose kan inddrages i et individualiseret, risikovurderet opfølgningsprogram (D)
20. Hyppigheden af opfølgning afhænger af forandringer i blodprøverne over tid, patientens symptomer, herunder komplikationer til sygdom og behandling og den forventede risiko for tilbagefald. (D)
21. Ambulant opfølgning hver 3. måned bør tilbydes ukomplicerede patienter i remission/ plateaufase efter primær behandling. Ved fortsat stabil remission i 3 år kan opfølgningen gradvist mindskes til hver 4.-6. måned (D)
22. Ambulant opfølgning hver 4.-6. uge bør tilbydes ukomplicerede patienter i remission/ plateaufase efter 2. eller senere linje behandling (D)
23. Fremmøde til behandling med knoglestyrkende medicin, immunglobulin substitution mv. hos ukomplicerede patienter kan gennemføres ved sygeplejerske (D)
24. Ved tegn på begyndende sygdomsaktivitet bør opfølgningen øges til hver 2.- 4. uge (D)
25. Serum frie lette kæder skal monitoreres ved hver kontrol hos patienter med let kæde sygdom, og ca hver 3. måned hos patienter med komplet immunglobulin M-komponent for at identificere "light chain escape" sygdom (B)
26. Urin protein og serum proBNP bør måles hver 6.-12. måned for at identificere tidlige tegn på amyloidose (B)

27. Hos patienter med non-sekretorisk eller lav-sekretorisk sygdom bør FDG-PET/CT anvendes ved responsevaluering og follow-up. Disse patienter bør også have foretaget hyppigere knoglemarvsundersøgelse, f.eks. hver 6. måned (B)
28. Hos asymptomatiske patienter med biokemisk målbar sygdom i remission bør der ikke rutinemæssig foretages gentagne helkrops CT, FDG-PET/CT eller MR, da dette ikke er evidensbaseret (D). Hvis der fremkommer nye smerter skal der udføres fokuseret billeddiagnostik, også selvom der er fortsat biokemisk remission (D)
29. Ved biokemisk progression bør der foretages fornyet lav-dosis CT af skelettet. Ved biokemisk progression, hvor der ikke iværksættes ny behandling skal der foretages lav-dosis CT af skelettet for udelukke klinisk progression. Ved biokemisk eller klinisk progression, hvor der iværksættes ny behandling, bør der foretages fornyet lav-dosis CT af skelettet for at sikre status for knoglesygdom for senere sammenligning (D)
30. Hvis der er symptomatiske områder, typisk smerter, som ikke kan forklares ud fra fund ved lav-dosis CT, skal der udføres supplerende billeddiagnostik i form af MR scanning eller FDG-PET/CT scanning (D). Specielt bør PET-CT anvendes ved mistanke om ekstramedullære myelomer og kan vejlede evt. strålebehandling (B)
31. Ved progressiv sygdom bør der forud for ny behandling foretages ny knoglemarvsundersøgelse med evt. supplerende FISH undersøgelse. FISH undersøgelse er særlig indiceret, hvis det ikke blev foretaget ved diagnosen, eller hvis der ved diagnosen alene blev fundet standard risiko forandringer (D)
32. Ved mistanke om tværsnitssyndrom skal der foretages akut MR scanning af columna totalis og ved klinisk tværsnitssyndrom skal der rekvireres akut ryggkirurgisk tilsyn. Der anvendes diagnostisk CT scanning, såfremt MR er kontraindiceret (B)

## Rehabilitering og palliation

33. Undervisning i egenomsorg bør gives så tidligt i behandlingsforløbet som muligt. Undervisning tilbydes med henblik på, at patienten får viden om og handlemuligheder i forhold til håndtering af fysiske, psykiske og sociale problemstillinger som følge af diagnose og behandling (D)
34. Efter endt behandling skal patienten vurderes i forhold til behov for struktureret genoptræning i kommunalt regi eller om der er behov for specialiseret genoptræning og tilbydes henvisning hertil (D)

35. **Superviseret, individuel tilrettelagt genoptræning bør tilbydes alle patienter med myelomatose – også hos patienter med svær osteolyse (B)**
36. **Det skal løbende vurderes om der er behov for henvisning til særlig palliativ indsats, f.eks. palliativt team (D)**
37. **Ved fysiske eller psykiske senfølger efter afsluttet behandling kan henvisning til senfølgeklinik være en mulighed i nogle regioner (D)**

## 2. Introduktion

Myelomatose er den næsthøypigste hæmatologiske neoplasi i Danmark med ca. 400 nydiagnosticerede tilfælde om året. Myelomatose er en inkurabel men behandlingsfølsom sygdom, og der ses hos mange patienter langvarige, symptomfrie remissioner.

Myelomatose er en malign plasmacelle proliferation, som primært er lokaliseret til knoglemarven. Sygdommen har en karakteristisk men ofte kompleks klinisk præsentation og symptomatologi (1).

### Demografi

Den mediane alder ved diagnosen er ca. 70 år, og incidensen stiger med alderen. Prævalensen af myelomatose er derfor også stigende på grund af den stigende middelalder i befolkningen. Myelomatose forekommer lidt hyppigere hos mænd end hos kvinder, men køns-ratio er tæt på 1.

Prognosen ved myelomatose er forbedret indenfor de sidste 2 årtier, hvorfor prævalensen i befolkningen er stigende. Der formodes i 2021 at leve ca. 2.100 patienter med myelomatose i DK (2). Den forbedrede prognose skyldes indførelsen af højdosis kemoterapi med stamcellestøtte i begyndelsen af 1990'erne, og senere tilkomst af behandling med thalidomid, bortezomib og lenalidomid, samt forbedret understøttende behandling (3, 4). Prognosen ved myelomatose i Danmark er også forbedret gennem de seneste år. Således er overlevelsen forbedret for såvel yngre som ældre patienter. Dette bekræftes i de nationale DMSG årsrapporter fra den Landsdækkende Danske Myelomatose Database (2).

### Klinisk præsentation

Symptomerne og det kliniske billede kan være relateret til graden af knoglemarvsinfiltration medførende knoglemarvsinsufficiens (anæmi, thrombocytopeni, leukopeni) og hæmmet B-lymfocytfunktion medførende hypogammaglobulinæmi.

Op mod 80% af patienterne har knoglesygdom med osteolytiske destruktions, osteoporose, patologiske frakturer, herunder vertebrale sammenfald, eller kombinationer heraf, ved diagnosen. Den patologiske påvirkning af knoglerne kan også vise sig ved hyperkalkæmi.

Den maligne plasmacelle, også kaldet myelomcellen, danner hos mere end 95% af patienterne et monoklonalt protein, M-komponenten, som enten udgøres af et komplet immunoglobulin eller dele heraf. Myelomatose inddeles således i subtyper efter typen af den producerede M-komponent. IgG-myelomatose er hyppigst forekommende (ca. 60%), efterfulgt af IgA-myelomatose (ca. 20%) og let-kæde myelomatose (kappa eller lambda, ca. 20%), mens sub-typerne IgM, IgE og IgD er sjældent forekommende. Forekomsten af isoleret tung-kæde myelomatose er nærmest kasuistisk.

Non-sekretorisk myelomatose (<3%) betegner den sub-type, hvor der ikke kan påvises en M-komponent ved protein-elektroforese i serum eller urin. Hos op mod 80% af disse patienter kan der dog påvises en klonal overvægt af kappa eller lambda frie kæder i serum ved et mere sensitivt immunoassay (5, 6). Det er således kun hos ganske få patienter med myelomatose, at der ikke kan påvises tegn på monoklonal sygdom i serum

eller urin. De maligne plasmaceller udtrykker hos disse patienter også en klonal let-kæde i cytoplasmaet, men proteinet secerneret ikke fra cellerne.

Hos nogle patienter med myelomatose er den kliniske præsentation og symptombilledet betinget af M-komponenten. Det kan dreje sig om nyreinsufficiens (myelomnyrer), AL amyloidose, hæmorrhagisk diatese, hyperviskositet, polyneuropathi, kryoglobulinæmi, eller autoimmune fænomener, f.eks. immunhæmolyse.

### **Beslægtede diagnoser og afgrænsning**

Solitært myelom (plasmacytom) er en lokaliseret malign plasmacellesygdom, modsat myelomatose, som er dissemineret eller multifokal sygdom i eller uden for knoglemarven. Afgrænsningen er essentiel, idet solitært myelom skal behandles med strålebehandling med kurativt sigte.

MGUS (monoklonal gammopathi af ukendt betydning) er en godartet, men præmalign tilstand og regnes som et forstadium til myelomatose. Prævalensen af MGUS er høj og stigende med alderen. MGUS forekommer hos mere end 3% af personer over 70 år.

Andre associerede klonale plasmacellesygdomme er AL amyloidose, POEMS syndrom og plasmacelle leukæmi.

Disse andre sygdomme fordrer i de fleste tilfælde samme udredningsprogram som myelomatose, for at sikre korrekt diagnose.

### **Formål**

Det overordnede formål med denne retningslinje er at sikre en ensartet, kvalitetssikret og evidensbaseret diagnostik, stadietinddeling, prognostisering og monitorering af patienter med myelomatose på tværs af Danmark.

### **Patientgruppe**

Retningslinjen dækker alle patienter som udredes for mistanke om myelomatose og hvor diagnosen myelomatose er stillet.

### **Målgruppe for brug af retningslinjen**

Denne retningslinje skal primært understøtte det kliniske arbejde og udviklingen af den kliniske kvalitet, hvorfor den primære målgruppe er klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen.

## 3. Grundlag

### Screening

1. Mistanke om myelomatose skal opstå ved tilstedeværelsen af ét eller flere af følgende symptomer eller fund; ofte vil der være flere samtidige symptomer eller fund tilstede (B):

#### Symptomer:

- Uforklarede knoglesmerter, herunder typisk langvarige eller behandlingsresistente rygsmerter uden anden årsag
- Øget infektionstilbøjelighed
- Skummende urin
- Symptomer på hypercalcæmi (konfusion, dehydratation, obstipation)

#### Fund:

- Påvist M-komponent i serum eller urin, eller forhøjet serum fri kappa eller lambda kæde med abnorm kappa/lambda ratio eller hypogammaglobulinæmi
- Påviste knogledestruktioner – typisk osteolytiske opklaringer
- Uforklaret anæmi, typisk normocytær uden holdepunkt for blødning, byggestenmangel eller hæmolyse
- Nyrepåvirkning – ofte med samtidig proteinuri
- Hypercalcæmi

### Diagnose

2. Diagnosen myelomatose skal stilles ud fra kriterierne præsenteret af "International Myeloma Working Group" (IMWG) i 2003 (7) med modifikationer fra 2014 (8), se Tabel 1 (B)
3. For at stille diagnosen myelomatose skal der være >10% klonale plasmaceller i knoglemarven eller påvises plasmacytom i biopsi fra tumor (B)

4. Der skal i tillæg til foretagen biopsi foretages måling af M komponent i serum og urin, og af serum frie lette kappa og frie lette lambda kæder (B)
5. Myelomatose skal dertil vurderes i forhold til om der foreligger skadelig organpåvirkning og dermed behandlingsindikation. Dette afgøres ud fra såkaldte CRAB og MDE kriterier (B). Hvis der ikke foreligger CRAB eller MDE kriterier er der tale om asymptomatisk (smoldering) myelomatose, det vil sige forstadiesygdom.
6. CRAB kriterier (B) (tilstedeværelse af ét kriterie er tilstrækkelig):
  - Anæmi, som må tilskrives myelomatosen
  - Påvirket nyrefunktion, som må tilskrives myelomatosen
  - Hypercalcæmi, som må tilskrives myelomatose
  - Osteolytisk knoglesygdom
7. MDE kriterier (B) (tilstedeværelse af ét kriterie er tilstrækkelig):
  - $\geq 60\%$  klonale plasmaceller i knoglemarven
  - Følgende kriterier defineres af IMWG som behandlingskrævende sygdom, men vurderes ikke som absolutte kriterier af DMSG. Men de giver som minimum anledning til mere nøje observation og gentagne undersøgelser:
    - To eller flere fokale læsioner på  $\geq 5$  mm i knoglemarven ved MR scanning
    - Svært abnorme serum frie lette kappa og lambda kæder (FLC) med kappa/lambda ratio over 100 og difference FLC over 100 mg/l

### Litteratur og evidensgennemgang

Der har historisk set været anvendt forskellige diagnostiske kriterier for myelomatose. I Danmark har der fra 2005 været anvendt de diagnostiske kriterier, som anbefales fra "International Myeloma Working Group" (IMWG) i 2003 (7) med modifikationer fra 2014 (8)(Tabel 1). Det er kriterierne fra IMWG, som anvendes ved registrering af patienter i den Landsdækkende Myelomatose Database. Organ- eller vævsskadelige konsekvenser af myelomatose kaldes CRAB-kriterier (7) og suppleredes i 2014 med MDE kriterier (8).

**Tabel 1:** Diagnostiske kriterier for MGUS, smoldering myelomatose og myelomatose

MGUS	Smoldering Myelomatose	Myelomatose
	M-komponent i serum af	

<p>M-komponent i serum af IgA/IgG type &lt;30 g/L <b>eller</b> M-komponent i urin &lt;500 mg/døgn <b>og</b> &lt;10% klonale plasmaceller i knoglemarv <b>og</b> Ingen symptomer eller opfyldte "CRAB-kriterier" (tabel 4) <b>og</b> Ingen holdepunkter for anden B-celle sygdom, primær AL-amyloidose, eller let-kæde, tung-kæde eller immunoglobulin-associeret vævs-beskadigelse*</p>	<p>IgA/IgG type &gt;30 g/L <b>og/eller</b> M-komponent i urin <math>\geq</math>500 mg/døgn <b>og/eller</b> <math>\geq</math>10% men &lt;60% klonale plasmaceller i knoglemarv <b>og</b> Ingen symptomer eller opfyldte CRAB-kriterier, MDE kriterier eller amyloidose</p>	<p>M-komponent i serum og/eller urin uanset koncentration# <b>og</b> <math>\geq</math>10% klonale plasmaceller i knoglemarv eller plasmacytom i histologisk biopsi fra tumor <b>og</b> Et eller flere CRAB eller MDE kriterier:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anæmi</li> <li>• Hypercalcæmi</li> <li>• Knogledestruktioner</li> <li>• Nyresvigt</li> <li>• <math>\geq</math>60% klonale plasmaceller i knoglemarven</li> <li>• &gt;1 fokal læsion i knoglemarven ved MR scanning</li> <li>• Let kæde kappa/lambda ratio &gt;100 med difference FLC &gt;100</li> </ul>
---	---	--

\*MGUS med M-komponent relateret polyneuropathi (hyppigst ved IgM M-komponent) udgør en særlig type af MGUS og definerer ikke myelomatose. #Ved non-sekretorisk myelomatose er der ikke påviselig M-komponent i blod eller urin ved elektroforese, men serum frie lette kæder (FLC) vil oftest vise abnorm ratio.

## Diagnostiske undersøgelser

### 8. Præcis diagnostik og prognostisering skal omfatte knoglemarvsundersøgelse/histologisk biopsi, billeddiagnostik og biokemiske undersøgelser som anført herunder:

#### 8.1. Knoglemarvsundersøgelse og andre histologiske undersøgelser, herunder:

- A. Udstrygninger af marv og perifert blod, marvaspirat (koagel), knoglemarvsbiopsi (ex. ad modum Jamshidi), og evt. imprints af biopsi forsendes til morfologisk undersøgelse, herunder immunhistokemi for klonalitet (intra-cytoplasmatisk let-kæde restriktion) (B)
- B. Evt. UL/CT-vejledt biopsi fra mistænkt myelom (B)
- C. På snit af koagel eller biopsi foretages immunhistokemisk farvning for CD138 eller CD38 for at vurdere infiltrationsgraden (B)
- D. Flowcytometrisk undersøgelse af knoglemarv (CD38, CD45, CD56, CD138, CD19, CD20, kappa/lambda) er ikke obligat for at stille diagnosen, men tillader mere specifik karakteristik af den maligne celled immunfænotype og dermed efterfølgende mere sensitiv remissionsvurdering med hensyn til påvisning af stringent komplet remission (sCR) og minimal restsygdom (MRD) (B) (4,5)



- E. Cytogenetiske undersøgelser er ikke nødvendig for diagnosen, men for prognostisering. Der bør foretages FISH undersøgelse (evt array CGH) for følgende høj-risiko aberrationer: amp(1q), t(4;14), t(14;16) og del(17p), som indgår i R-ISS og R2-ISS (B). I tillæg bør der undersøges for t(11;14), som kan have potentiel terapeutisk betydning. Herudover anbefales det at undersøge for del(1p) og t(14;20), idet disse fund har prognostisk betydning (C)
- F. Ved mistanke om amyloidose er abdominal fedtaspiration en god screeningsundersøgelse for systemisk amyloidose. Desuden skal det sikres, at knoglemarvsbiopsi er undersøgt for amyloid. Ved negativt fund i knoglemarv og fedtaspirat bør der ved persisterende mistanke foretages biopsi fra relevant organ (B). Ved påvist amyloid skal der iværksættes typebestemmelse, hvilket med bedst sensitivitet og specificitet sker ved massespektrometri eller immunelektronmikroskopi (A)
- G. Ved mistanke om CNS involvering udføres lumbalpunktur med forsendelse af spinalvæske til cytopspin og flowcytometri (foruden MR, se pkt 8.2.e)

## 8.2. Billeddiagnostik:

- H. Lavdosis CT scanning af skelettet udføres som standard til påvisning af myelomatose induceret knoglesygdom (A) (2, 6). Undersøgelsen skal omfatte trunkale skelet, kranium og humeri og femora. Alternativt kan CT af trunkale skelet suppleres med rtg af kranium, humeri og femora. CT eller rtg af antebrachii og cruræ er ikke standard, men udføres ved symptomer (B)
- I. MR scanning udføres ved mistanke om lokal myelomvækst, herunder ekstra-ossøs bløddelstumor (B) og MR scanning af columna bør overvejes ved svære rygsmerter
- J. Ved mistanke om tværsnitssyndrom skal bestilles akut MR scanning af columna totalis (B) (7) og ved klinisk tværsnitssyndrom rekvireres akut ryg-kirurgisk tilsyn. Der anvendes diagnostisk CT scanning såfremt MR er kontraindiceret.
- K. Ved mistanke om CNS involvering udføres MR af hele neuroaksen
- L. FDG PET/CT scanning tillader kombineret fremstilling af FDG-optagende tumorkomponent og tilstedeværende knogledestruktion. Såfremt der udføres FDG PET/CT erstatter dette CT af skelettet; det er dog vigtigt at inkludere femora i undersøgelsen. FDG PET/CT overvejes ved uklare symptomer eller usikre billeddiagnostiske fund. Specielt har FDG PET/CT værdi ved mistanke om ekstramedullære myelomer, ved udredning af solitært myelom, og kan vejlede evt. strålebehandling (8) (B)

- M. FDG PET-CT har en betydelig værdi ved prognostisering af myelomatose og bør overvejes inkluderet i den primære diagnostiske udredning (B). Undersøgelsen forventes også få en tiltagende rolle i remissionsvurdering. Kliniske studier vil afklare den præcise rolle for PET-CT
- N. Helkrops MR scanning udføres ved formodet smoldering myelomatose, altså hvor der er normale fund ved CT og ikke er andre CRAB kriterier (8) (B). Alternativt kan der udføres MR af columna totalis og bækken. Såfremt der kan udføres helkrops MR scanning anbefales den udført med sekvenser for fedt/vand separation og diffusionsvægtning (DWI) (D)
- O. Ved tvivlsomme knoglemarvsforandringer eller usikre fund ved MR, eller ved normale fund ved MR, anbefales det at gentage MR undersøgelse efter 6 måneder

### 8.3. Biokemiske analyser:

- P. Mhp diagnose: M-komponent i serum og urin, serum frie lette kappa og frie lette lambda kæder (FLC) (3,8) (B). International standard er døgnopsamling til analyse for M-komponent i urin (B); alternativt udføres undersøgelse af morgen spoturin
- Q. Mhp organpåvirking: Hæmoglobin, ery-MCV, reticulocytal, leukocytal, leukocyttype, thrombocytal, calcium ion eller calcium albumin-korrigeret, urat, carbamid, kreatinin, natrium, kalium, IgA, IgG, IgM, proBNP, U-protein. Der anbefales udregnet estimeret eller målt kreatinin clearance (eGFR) (B)
- R. Mhp prognose: albumin, beta-2-mikroglobulin, LDH (B)
- S. Mhp co-morbiditet: ALAT, basisk phosphatase, bilirubin, faktor II VII X, APTT, CRP, ferritin, cobalamin, folat, EKG (D)
- T. Ekkokardiografi ved kendt kredsløbssygdom, kardielle symptomer, uforklaret dyspnø, proBNP over 350 ng/l (ved fravær af nyresvigt) eller abnormt EKG (B)
- U. Udvidet lungefunktionsundersøgelse ved kendt lungesygdom eller uforklaret dyspnø (B)

### Litteratur og evidensgennemgang

#### **Diagnose og indikation for behandling**

Afgrænsningen mellem myelomatose og smoldering myelomatose er essentiel.

Når diagnosen er stillet skal det hurtigt afgøres, om der er indikation for start af specifik behandling. Dette afgøres ved hjælp af de såkaldte CRAB-kriterier (Calcium, Renal, Anæmi, Bone) (tabel 2)(7). International Myeloma Working Group (IMWG) har i 2014 publiceret anbefaling af justering af de oprindelige CRAB-kriterier

(8). I tillæg til de traditionelle CRAB-kriterier anbefales ”biomarker kriterier for malignancy” - såkaldt ”myeloma defining events”, eller MDE kriterier (8). Udgangspunktet for IMWG har været at finde kliniske eller biologiske markører for, at en patient uden traditionel CRAB kriterium vil have en risiko på >80 % for udvikling af traditionel behandlingskrævende sygdom inden for 2 år. Det skal således dermed også fremhæves, at der er patienter med disse karakteristika, som ikke progredierer indenfor hverken 2 eller 5 år. Stillingtagen til behandlingsstart vil således bero på en individuel vurdering og beslutning om behandlingsstart eller tæt observation. Behandlingsindikationen er ikke éntydig.

De nye IMWG kriterier for at overveje tidlig behandlingsstart er:

- $\geq 60$  % klonale plasmaceller i knoglemarven i aspirat eller biopsi (9, 10) – udgør ca 2-3 % af SMM patienter
- Mere end faktor 100 forskel mellem involveret og ikke-involveret FLC i serum og hvor involveret FLC er mindst 100 mg/l (9, 11) – udgør mellem 7-15 % af SMM patienter.
- Mere end en fokal læsion ved MR scanning af columna totalis og bækken, evt. helkrops MR (12, 13) – udgør ca. 15 % af SMM patienter.

Forandringer ved MR kan være vanskelige at tolke. Såfremt der kan udføres helkrops MR scanning anbefales den udført med sekvenser for fedt/vand separation og diffusionsvægtning (DWI), hvilket tillader en mere sikker karakteristik af forandringer i knoglemarven (14, 15). Ved tvivlsomme eller suspekter knoglemarvsforandringer ved MR anbefales det at gentage MR undersøgelse efter 6 måneder. Progression eller tilkomst af fokale forandringer ved MR styrker beslutning om behandlingsstart (16).

Med hensyn til kriteriet involveret FLC/ikke-involveret FLC > 100 er det værd at bemærke, at dette kriterium ikke er observeret forbundet med særlig høj risiko for progression ved opgørelse i den danske myelomatose database (17). Ratio FLC >100 observeres hos 11% af de danske SMM patienter, men er alene associeret til en risiko på 30% for progression til myelomatose indenfor 2 år. De danske data kan således ikke confirmere, at ratio FLC > 100 er udtryk for særlig høj risiko for transformation. Tilsvarende har andet studium fundet en risiko for progression ved ratio FLC > 100 på 44% indenfor 2 år (18).

DMSG anbefaler anvendelse af CRAB og MDE-kriterier med modifikationer, jævnfør anbefaling 6 og 7:

- Symptomatisk anæmi (typisk Hb < 6,3 mmol/L) eller klinisk betydende fald i hæmoglobin fra baseline ( $>2$  mmol/l), som må tilskrives myelomatosen
- Anden marvinsufficiens, som må tilskrives myelomatosen
- Påvirket nyrefunktion, som må tilskrives myelomatosen.
  - Estimeret/målt kreatinin clearance < 40 ml/min, eller
  - Forhøjet serum kreatinin, eller
  - Fald i estimeret/målt kreatinin clearance >35% inden for 1 år, eller
  - Påvist myelomnyrer ved udført nyrebiopsi (nyrebiopsi ofte ikke nødvendig at udføre, og anbefales kun udført i udvalgte tilfælde)
- Hypercalcæmi, som må tilskrives myelomatose
- Osteolytisk knoglesygdom i form af mindst én ostelyse  $\geq 5$  mm, patologisk fraktur eller vertebral sammenfald med abnormt marvsignal ved MR scanning

- $\geq 60\%$  klonale plasmaceller i knoglemarven

Hertil kommer med nævnte forbehold

- Påvisning af to eller flere fokale læsioner  $\geq 5$  mm i knoglemarven ved MR scanning. Ved tvivlsomme eller suspekterede knoglemarvsforandringer ved MR, eller ved normale fund ved MR, anbefales det at gentage MR undersøgelse efter 6 måneder. Progression eller tilkomst af fokale forandringer ved MR styrker beslutning om behandlingsstart
- Svært abnorme serum frie lette kappa og lambda kæder med kappa/lambda ratio over 100 og difference kappa-lambda på mindst 100 mg/l. Indikation for start af behandling er relativ, men fordrer som minimum nøje observation af nyrefunktion.

### Prognose

Myelomatose er prognostisk en heterogen sygdom og årsagen hertil ligger i den underliggende kromosomale anomali.

Cytogenetisk kan prognosen opgøres som høj-risiko eller standard-risiko i henhold til tabel 2a (19-21).

Der er holdepunkt for, at samtidig tilstedeværelse af flere højrisiko forandringer yderligere forværrer prognosen (22, 23). Specielt samtidig tab af begge TP53-alleler (ved f.eks. deletion 17p og samtidig TP53 mutation) samt tetrasomi /amplifikation 1q identificerer en undergruppe af MM patienter med særlig advers prognose, betegnet som "dobbelt-hit" (23).

**Tabel 2a:** Cytogenetiske risiko stratifikationsparametre

	14q32-translokationer	Deletion	Amplifikation*	Andet
Højrisiko (25%)	t(4;14), t(14;16), t(14;20)	del(17p), del(1p)	Amp1q*	
Standard risiko (75%)	t(11;14)	-		Normal FISH

\* Ved amplifikation 1q forstås mindst tetrasomi 1q. Alene trisomi 1q betegnes "gain 1q" og definerer ikke sikkert højrisiko cytogenetik

Tabel 2b indeholder vejledning og anbefalinger for de cytogenetiske laboratorier, som udfører FISH ved myelomatose.

**Tabel 2b:** Anbefalinger og vejledning for udførelse af FISH ved myelomatose

Materiale	Plasma celle identifikation	Antal plasmaceller	Antal uafhængige observatører	Cut off niveau	Forandringer undersøgt	Resultat rapport
Knoglemarv: Aspirat	Enten plasmacelle sortering	100 celler Suboptimale	En erfaren observatør er tilstrækkelig.	10% *	t(4;14)(p16;q32), t(11;14)(q13;q32) t(14;16)(q32;q23)	Metode og anvendte prober

første aspirat	(CD138+ celler) eller immunfarvning	prøver: 50 celler kan være nok	Ved resultater tæt på cut off skal der være to observatører for at bekræfte resultatet		del(17)(p13) amp(1)(q21) Valgfrit: del(1)(p36) t(14;20)(q32,q12)	% celler med den enkelte påviste forandring
----------------	-------------------------------------	--------------------------------	--	--	--	---

\* Diagnostiske centre i Danmark har besluttet at anvende et cut off niveau på 10% på alle forandringer. EMN anbefaler cut off på 20% for numeriske forandringer (deletioner og trisomier) og 10% for øvrige (translokationer og break apart), men der var ikke enighed om anbefalingen (24).

Udover fundene ved cytogenetiske undersøgelser kan prognosen bedst beskrives med det Internationale Prognostiske Staging System (ISS) (25), som præsenteret i Tabel 3.

**Tabel 3:** *Internationalt Staging System (ISS) ved myelomatose*

Stadie	Kriterier
I	S- $\beta_2$ mikroglobulin <3.5 mg/l <b>og</b> S-albumin $\geq$ 35 g/l
II	S- $\beta_2$ mikroglobulin $\geq$ 3.5 mg/l, men <5.5 mg/l <b>eller</b> S-albumin < 35 g/l
III	Serum $\beta_2$ microglobulin $\geq$ 5.5 mg/l

S- $\beta_2$  mikroglobulin: 3.5 mg/l = 296 nmol/l, 5.5 mg/l = 465 nmol/l

S-albumin: 35 g/l = 532  $\mu$ mol/l

De prognostiske informationer, som opnås ved brug af ISS og FISH kan ikke erstatte hinanden. Derimod kan den kombinerede anvendelse af ISS og FISH for t(4;14), t(14;16) og 17p- yderligere styrke risikovurderingen (26).

IMWG anbefalede i 2015 en revision af ISS, kaldet *revised* ISS, R-ISS, hvor den prognostiske betydning af forhøjet LDH og advers cytogenetik inkluderes i den prognostiske staging (27). R-ISS fremgår af tabel 4a. Revisionen er baseret på analyse af 4.445 nydiagnosticerede patienter, som indgik i 11 internationale kliniske studier. Der indgik såvel studier inkluderende høj-dosis kemoterapi med stamcellestøtte og non-intensive behandlingsstudier. Næsten alle patienter modtog behandling med Imid eller proteasomhæmmer som led i induktions-, konsolidering- og/eller vedligeholdelsesbehandling.

**Tabel 4a:** *Revised International Staging System (R-ISS)*

Revised ISS	Kriterier
R-ISS I	ISS-I <b>og</b> standard risiko cytogenetik ved FISH* <b>og</b> normal LDH

R-ISS II	Ikke R-ISS I eller III
R-ISS III	ISS-III <b>og</b> højrisiko cytogenetik ved FISH* <b>eller</b> forhøjet LDH

\*Høj-risiko cytogenetik ved FISH: t(4;14), t(14;16) eller del(17p). Standard risiko: Ingen af disse forandringer påvist. Forhøjet LDH: > øvre normale referencegrænse.

Den prognostiske værdi af R-ISS er i 2022 foreslået yderligere styrket i en ny Revised-2 ISS (R2-ISS) (tabel 4b) (28). Ved R-ISS er majoriteten, ca 60%, af patienterne kategoriseret som intermediær risiko, hvilket er en svaghed i modellen. Ved R2-ISS foreslås en mere differentieret risikoinddeling, hvor de enkelte risikovariabeler, ISS, del(17p), LDH, t(4;14) og 1q+, tillægges en score, som adderes til en samlet score. Den samlede score kan derefter anvendes til at en inddeling af patienterne i 4 risikogrupper: low risk, low-intermediate risk, intermediate high risk, og high risk (tabel 5). Den nye score er foreslået af det Europæiske Myelomatose Netværk, EMN, baseret på data fra 10.800 patienter, som er behandlet i 16 kliniske studier.

Scoren er valideret på real world data fra Australien og New Zealand (29). Dette studie bekræfter at R-ISS II gruppen kan prognostisk opdeles via scoren, men finder ikke prognostisk differentiering mellem R2-ISS low versus low-intermediate grupperne eller mellem intermediate high versus high risk grupperne. Dette understreger betydningen af, at prognostiske scores valideres på flere datasæt og på real world datasæt.

## Responsvurdering

9. **Under behandlingen skal koncentrationen af tilstedeværende M-komponent i serum og/eller serum FLC følges hver 3.-6. uge i forbindelse med hver kurstart (B). Ved påvirket nyrefunktion bør det gøres oftere (D)**
10. **En præcis og nøjagtig kvantitativ metode til M-komponentbestemmelse er nødvendig. Svind af M-komponent ved protein elektroforese skal konfirmeres ved immunfiksation (B)**
11. **Monitorering af respons ved let-kæde myelomatose skal udføres ved analyse af serum FLC frem for urin M-komponent. Serum FLC indgår i de reviderede responskriterier, hvor normalisering af kappa/lambda ratio er nødvendig for at definere stringent CR (B)**
12. **Bestemmelse af urin M-komponent skal udføres ved endelig respons evaluering, idet svaret indgår i de etablerede responskriterier (B)**
13. **Knoglemarvsundersøgelse skal udføres for at bekræfte komplet remission og stringent komplet remission (B). Stringent komplet remission kan defineres med immunhistokemi eller flowcytometri**

14. **Bestemmelse af minimal restsygdom ved højsensitiv flowcytometri (MRD-flow) eller "next generation sequencing" med sensitivitet på minimum 10<sup>-5</sup> kan udføres og har prognostisk betydning, men er ikke en nødvendig undersøgelse for respons evaluering i klinisk praksis (B). Hvis der udføres MRD undersøgelse bør denne også indbefatte FDG-PET/CT**
15. **Respons evaluering med FDG-PET/CT skal foretages hos patienter med kendt extramedullær sygdom og kan anvendes hos patienter med påvist PET-positiv sygdom ved diagnosen (B)**
16. **"End Of Treatment" lav-dosis CT af skelettet kan overvejes efter afsluttet primær behandling mhp status af osteolytisk knoglesygdom (D)**

#### Litteratur og evidensgennemgang

Den endelige respons grad afgøres ved kombineret måling af M-komponent i serum og urin, serum FLC, fund ved knoglemarvsundersøgelse og billeddiagnostik (tabel 5) (30, 31).

Under iværksat behandling følges koncentrationen af tilstedeværende M-komponent i serum og/eller serum FLC. Den tilstedeværende tumormarkør måles typisk hver 3.-6. uge forud for start af ny behandlingsserie, i starten evt oftere, f.eks ved påvirket nyrefunktion.

Hos patienter med let-kæde myelomatose og lavsekretorisk myelomatose har monitorering med FLC analysen i daglig praksis erstattet gentagende måling af urin M-komponent. Måling af urin M-komponent skal dog indgå i remissionsvurdering efter endt behandling, idet svar på urin M-komponent stadig indgår i responsevaluering (30, 32).

Serum FLC har særlig nytte hos patienter med let-kæde sygdom og nyresvigt, hvor urinudskillelsen af de lette kæder kan vise "falske" lave værdier, mens serum koncentrationen og FLC-ratio i serum forværres.

Hos patienter med komplet immunglobulin M-komponent i serum vil der hos 90% også være en abnorm forhøjelse/ratio af de lette kæder i serum.

Den korte halveringstid af frie lette kæder i serum (få timer), tillader en hurtigere registrering af respons på behandling.

Serum FLC kan afsløre forvandling af sygdommen til let-kæde myelomatose (Light chain escape).

Med introduktion af nye lægemidler og mere potente kombinations-behandlinger er der en større andel af patienterne, som opnår CR eller stringent CR. Dette har rettet fokus på at introducere mere følsomme metoder til at identificere minimal restsygdom (MRD)(31). Tilstedeværende påviselig restsygdom er forbundet med øget risiko for tidlig progression i forhold til hvis der ikke er påviselig restsygdom (MRD negativitet).

Etablerede metoder til at påvise minimal restsygdom i knoglemarven er sensitiv flowcytometri (FCM) og next generation sequencing for VDJ re-arrangement (NGS). FCM og NGS har begge høj anvendelighed (NGS kræver dog adgang til diagnostisk knoglemarvsmateriale for opsætning), og metoderne har begge høj sensitivitet ( $10^{-5}$  –  $10^{-6}$ )(31).

MRD kan imidlertid også være til stede fokalt og uden for knoglemarvsrummet, hvilket bedst kan verificeres ved FDG-PET/CT. Manglende normalisering af PET efter behandling prædikerer tidlig relaps og er forbundet med dårligere overlevelse (33, 34).

IMWG har defineret MRD respons kriterier, som fremgår af tabel 6. MRD-kriterierne anbefales først og fremmest implementeret i alle kliniske studier (31), men forventes på sigt også implementeret i daglig klinik, når dokumentationen herfor er til stede. Til vurdering af MRD hos patienter i  $\geq$  CR anbefaler IMWG sensitiv FCM og/eller NGS på knoglemarv suppleret med FDG-PET/CT (31).

Udførelse af lav-dosis helkrops CT som led i responseevaluering er ikke nødvendig for selve responseevalueringen, men kan give en base-line vurdering til senere sammenligning med ny CT ved mistanke om progression.

**Tabel 5:** International Myeloma Working Group uniform respons kriterier (30, 31)

Respons subkategori	Responskriterier <sup>a</sup>
CR	Negativ immunfixation på serum- og urin elektroforese og totalt svind af ekstraossøse plasmacytomer og $\leq 5$ % plasmaceller i knoglemarv
Stringent CR (SCR)	SCR defineres som ovenfor plus normal serum FLC ratio og ingen klonale plasmaceller i knoglemarv ved immunohistokemi med kappa-lambda farvning med tælling af mindst 100 plasmaceller ( $\kappa/\lambda$ på $<4:1$ og $>1:2$ ) eller alternativ immunfluorescence med tilsvarende sensitivitet ( $10^{-2}$ )
VGPR	Serum og urin M-komponent kan påvises ved immunfixation men ikke på elektroforese, eller $\geq 90$ % reduktion i serum M-komponent plus urin M-komponent $<100$ mg per 24 timer <sup>a</sup>
PR	$\geq 50$ % reduktion af serum M-komponent og reduktion i 24-timers urin M-komponent med $\geq 90$ % eller til $<200$ mg per 24 timer <sup>a</sup> . Hvis serum og urin M-komponent ikke kan måles, kræves $\geq 50$ % reduktion af differencen mellem involveret og ikke involverede FLC niveau i stedet for M-komponent kriterier <sup>a</sup> . Hvis serum og urin M-komponent ikke kan måles, og serum FLC også er normal, kræves $\geq 50$ % reduktion i plasmacelle infiltrationsgraden i knoglemarven, forudsat at baseline plasmacelle procenten var $\geq 30$ %.



Respons subkategori	Responskriterier <sup>a</sup>
SD (anbefales ikke som indikator for respons; stabil sygdom beskrives bedst som ved tid til progression )	<p>Derudover skal eventuelle ekstraossøse plasmacytomer, der var til stede ved baseline, reduceres <math>\geq 50</math> % i størrelse</p> <p>Tilfredsstill ikke kriterierne for stringent CR, CR, VGPR, PR eller progressiv sygdom</p>

Forkortelser: CR, komplet respons; FLC, frie lette kæder; PR, partiel respons; SD, stabil sygdom; SCR, stringent komplet respons; VGPR, 'very good partiel respons'.

<sup>a</sup> Alle respons kategorier kræver to konsekutive målinger af M-komponent i serum, urin eller af serum FLC (konfirmerende måling). Knoglemarvsfund behøver ikke konfirmation. For alle respons grader kræves yderligere, at der ikke er påvist progression af tidligere kendte eller forekomst af nye knogleforandringer ved CT scanning eller røntgen-undersøgelse. CT eller røntgen af skelettet kræves dog ikke gennemført for at tilfredsstille disse responskriterier med mindre der er klinisk mistanke om progression af knoglesygdom.

**Tabel 6:** *International Myeloma Working Group kriterier for MRD (31)*

Respons subkategori	Responskriterier <sup>a</sup>
Flow MRD negativ	Fravær af fænotypiske aberrante plasmaceller i knoglemarvsaspirat ved Euroflow MRD assay (eller tilsvarende valideret flowcytometrisk metode) med sensitivitet på minimum $10^{-5}$
NGS MRD negativ	Fravær af klonale plasmaceller i knoglemarvsaspirat ved Next Generation Sequencing med LymphoSIGHT platform (eller anden valideret metode) med sensitivitet på minimum $10^{-5}$ .
Imaging plus MRD-negativitet	MRD negativitet ved flowcytometri eller NGS <u>plus</u> komplet svind af alle områder med abnormt tracer-optag ved FDG PET eller normal tracer optag uden synlige fokale læsioner i knoglemarven. Knoglemarven fremstår med mindre tracer optag end mediastinum. Det er således ikke afgørende, at der foreligger en præterapeutisk eller tidligere scanning for at afgørende PET negativitet.
Vedholdende MRD negativitet	Bekræftet MRD negativitet ved flowcytometri eller NGS <u>og</u> ved FDG PET efter mindst 1 år. Efterfølgende MRD evalueringer kan angives med specificeret varighed, f.eks. MRD negativitet efter 5 år.

## Monitorering og opsporing af recidiv

17. Patient og pårørende bør inddrages i en individualiseret plan for opfølgningen, hvor patienten aktivt inddrages i planlægningen, da dette forventes at styrke motivation og resultatet af indsatsen (D)
18. Patienten bør følges ambulant i hæmatologisk afdeling. Hæmatologisk speciallæge, som er ansvarlig for behandling af myelomatosen, skal også være ansvarlig for koordination og opgavefordeling af opfølgningen. Opfølgningen bør planlægges og varetages tværfagligt og multidisciplinært efter behov (D)
19. Hæmatologisk sygeplejerske med specialviden om myelomatose kan inddrages i et individualiseret, risikovurderet opfølgningsprogram (D)
20. Hyppigheden af opfølgning afhænger af forandringer i blodprøverne over tid, patientens symptomer, herunder komplikationer til sygdom og behandling og den forventede risiko for tilbagefald. (D)

21. Ambulant opfølgning hver 3. måned bør tilbydes ukomplicerede patienter i remission/ plateaufase efter primær behandling. Ved fortsat stabil remission i 3 år kan opfølgningen gradvist mindskes til hver 4.-6. måned (D)
22. Ambulant opfølgning hver 4.-6. uge bør tilbydes ukomplicerede patienter i remission/ plateaufase efter 2. eller senere linje behandling (D)
23. Fremmøde til behandling med knoglestyrkende medicin, immunglobulin substitution mv. hos ukomplicerede patienter kan gennemføres ved sygeplejerske (D)
24. Ved tegn på begyndende sygdomsaktivitet bør opfølgningen øges til hver 2.- 4. uge (D)
25. Serum frie lette kæder skal monitoreres ved hver kontrol hos patienter med let kæde sygdom, og ca hver 3. måned hos patienter med komplet immunglobulin M-komponent for at identificere "light chain escape" sygdom (B)
26. Urin protein og serum proBNP bør måles hver 6.-12. måned for at identificere tidlige tegn på amyloidose (B)
27. Hos patienter med non-sekretorisk eller lav-sekretorisk sygdom bør FDG-PET/CT anvendes ved responsevaluering og follow-up. Disse patienter bør også have foretaget hyppigere knoglemarvsundersøgelse, f.eks. hver 6. måned (B)
28. Hos asymptomatiske patienter med biokemisk målbar sygdom i remission bør der ikke rutinemæssig foretages gentagne helkrops CT, FDG-PET/CT eller MR, da dette ikke er evidensbaseret (D). Hvis der fremkommer nye smerter skal der udføres fokuseret billeddiagnostik, også selvom der er fortsat biokemisk remission også selvom der er fortsat biokemisk remission (D)
29. Ved biokemisk progression bør der foretages fornyet lav-dosis CT af skelettet. Ved biokemisk progression, hvor der ikke iværksættes ny behandling skal der foretages lav-dosis CT af skelettet for udelukke klinisk progression. Ved biokemisk eller klinisk progression, hvor der iværksættes ny behandling, bør der foretages fornyet lav-dosis CT af skelettet for at sikre status for knoglesygdom for senere sammenligning (D)
30. Hvis der er symptomatiske områder, typisk smerter, som ikke kan forklares ud fra fund ved lav-dosis CT, skal der udføres supplerende billeddiagnostik i form af MR scanning eller FDG-PET/CT scanning (D). Specielt bør PET-CT anvendes ved mistanke om ekstramedullære myelomer og kan vejlede evt. strålebehandling (B)

31. Ved progressiv sygdom bør der forud for ny behandling foretages ny knoglemarvsundersøgelse med evt. supplerende FISH undersøgelse. FISH undersøgelse er særlig indiceret, hvis det ikke blev foretaget ved diagnosen, eller hvis der ved diagnosen alene blev fundet standard risiko forandringer (D)
32. Ved mistanke om tværsnitssyndrom skal der foretages akut MR scanning af columna totalis og ved klinisk tværsnitssyndrom skal der rekvireres akut ryggkirurgisk tilsyn. Der anvendes diagnostisk CT scanning, såfremt MR er kontraindiceret (B)

## Rehabilitering og palliation

33. Undervisning i egenomsorg bør gives så tidligt i behandlingsforløbet som muligt. Undervisning tilbydes med henblik på, at patienten får viden om og handlemuligheder i forhold til håndtering af fysiske, psykiske og sociale problemstillinger som følge af diagnose og behandling (D)
34. Efter endt behandling skal patienten vurderes i forhold til behov for struktureret genoptræning i kommunalt regi eller om der er behov for specialiseret genoptræning og tilbydes henvisning hertil (D)
35. Superviseret, individuel tilrettelagt genoptræning bør tilbydes alle patienter med myelomatose – også hos patienter med svær osteolyse (B)
36. I specielt sen fase af sygdommen skal det vurderes om der er behov for henvisning til særlig palliativ indsats, f.eks. palliativt team (D)
37. Ved fysiske eller psykiske senfølger efter afsluttet behandling kan henvisning til senfølgeklinik være en mulighed i nogle regioner (D)

## Litteratur og evidensgennemgang

### *Monitorering og opsporing af recidiv*

DMSG har bidraget til beskrivelse af de nationale anbefalinger omkring opfølgning af kræft, som har udmøntet sig i opfølgningsprogrammer for kræft (35) og som er baseret på foreliggende litteratur (36-42).

Opfølgningsprogrammerne lægger sig som tillæg til de nationale forløbsbeskrivelser for kræft. Planen for at lave opfølgningsprogrammerne blev initieret af Sundhedsstyrelsen og Danske Regioner.

Der er fem overordnede formål med opfølgning efter initial behandling af myelomatose:

1. Forbedring af overlevelse
2. Rehabilitering/palliation, herunder forebyggelse af komplikationer
3. Opretholdelse af livskvalitet
4. Evaluering af behandling

## 5. Forskning i behandlingseffekt, senfølger og andet

De specifikke mål med opfølgningen er:

- Tidlig påvisning af tegn på tilbagefald af sygdom, sygdomsprogression, og behandlingskrævende sygdom
- Afhjælpning af fortsatte symptomer på sygdoms- eller behandlingsfølger
- Genoptræning og rehabilitering med særlig fokus på de typiske følger efter myelomatose og behandlingen heraf
- Gennemførelse af understøttende behandling, herunder bisfosfonat behandling som knoglebeskyttelse og immunglobulin substitutionsbehandling som infektionsprofylakse
- Psykosocial støtte, herunder hjælp til at 'leve med kronisk kræftlidelse'
- Patientuddannelse med fokus på selvhjælp til håndtering af komplikationer og oplæring i Opmærksomhed overfor alarmsymptomer på sygdomsprogression, herunder nyttilkomne knoglesmerter, kraftnedsættelse i ekstremiteter, forstyrrelser i vandladning og inkontinens for afføring
- Støtte af pårørende

Myelomatosepatienter i opfølgning deler sig naturligt i 2 hovedgrupper:

- Patienter som har gennemført 1. linje behandling og opnået tilfredsstillende respons og plateaufase, eller som har gennemført 2. linje, 3. linje eller senere linje behandlinger og opnået tilfredsstillende respons og plateaufase.
- Patienter i en ambulant fortsat behandling, hvor behandlingsfase og opfølgingsfase "smelter sammen", og hvor sygdomsbehandling og genoptræning, rehabilitering mv. foregår parallelt hos den enkelte patient.

Efter afsluttet behandling måles tumormarkører ud fra individuel vurdering, men typisk hver 4. uge til 3. måned.

Kriterierne for at definere recidiv eller progression af myelomatose fremgår af tabel 7.

**Tabel 7: International Myeloma Working Group kriterier for recidiv/progression af myelomatose med anbefalede modifikationer<sup>a</sup> (30, 31)**

Relaps type	Relaps kriterier
<p><b>Progressiv sygdom<sup>b</sup></b></p> <p>Til beregning af tid til progression og progressionsfri overlevelse hos alle patienter, inklusiv patienter med opnået CR</p>	<p>Laboratiemæssig eller biokemisk relaps eller progressiv sygdom defineres ved en eller flere af følgende kriterier:</p> <p>Bekræftet stigning i M-komponent på <math>\geq 25\%</math> fra baseline<sup>c</sup> (den absolutte stigning skal være minimum 5 g/L) og/eller i urin M-komponent (den absolutte stigning skal være minimum <math>\geq 200</math> mg/24 timer).</p> <p>Hos patienter uden målbar M-komponent i serum eller urin: Bekræftet <math>\geq 25\%</math> stigning i differencen mellem den involverede og ikke-involverede lette kæde (dFLC) ved FLC-analyse (den absolutte stigning skal være <math>&gt;100</math> mg/L).</p> <p><math>\geq 25\%</math> stigning i plasmacelle infiltrationsgraden i knoglemarven (dog min. 10% klonale plasmaceller).</p> <p>Sikker udvikling af nye osteolytiske læsioner eller nye bløddelsplasmacytomer eller sikker progression af kendte osteolytiske læsioner eller plasmacytomer</p> <p>Udvikling af hypercalcæmi (korrigeret serum calcium <math>&gt;2.75</math> mmol/L eller calcium-ion <math>&gt;1,40</math> mmol/L) som tilskrives myelomatosesygdommen</p>
<p><b>Klinisk relaps</b></p> <p>Til beregning af tid til behov for ny eller ændret behandling (TNT= time to next treatment)<sup>a</sup></p>	<p>Klinisk relaps eller klinisk progressiv sygdom defineres ved en kombination af påvist progressiv sygdom og opfyldelse af kriterier for behandlingsbehov (=CRAB-kriterier)<sup>b</sup>:</p> <p>Udvikling af nyt bløddels plasmacytom eller nye osteolytiske læsioner</p> <p>Sikker progression af kendte bløddels plasmacytomer eller af tilstedeværende osteolytiske læsioner. Sikker progression defineres som en 50% forøgelse (og mindst 1 cm) af serielle målinger af produktet af tvær-diameterne af læsionen</p> <p>Hypercalcæmi (albumin-korrigeret <math>&gt;2.65</math> mmol/L; ioniseret <math>&gt;1,40</math> mmol/L)</p>

Relaps type	Relaps kriterier
	Fald i hæmoglobin med $\geq 1.25$ mmol/L
	Klinisk signifikant stigning i serum kreatinin relateret til myelomatose

Forkortelser: CR, komplet respons; DFS, disease-free survival.

<sup>a</sup> Seneste modifikation indebærer ændring af kriterierne for relaps fra CR. Der anbefales anvendt samme kriterier, som ved relaps/progression fra VGPR og PR (hvilket sikrer, at tid til progression ikke vil fremstå kunstigt kortere hos patienter i CR)

<sup>b</sup> Alle relaps kategorier kræver to konsekutive målinger før endelig klassifikation af relaps eller progressiv sygdom og/eller før genindsættelse af behandling.

<sup>c</sup> For definition af progressiv sygdom er en stigning i serum M-komponent på  $\geq 10$  g/l tilstrækkelig hvis udgangspunktet for M-komponenten er  $\geq 50$  g/l.

Ved progressiv sygdom anbefales fornyede diagnostiske undersøgelser, som ved den primære diagnostiske udredning med få undtagelser.

Fokus rettes primært mod afdækning af organskader (CRAB-kriterier), og dermed afklaring af behandlingsbehov. Fornyet lav-dosis CT af skelettet vil derfor typisk være indiceret. Fremkomst af nye osteolytiske destruktions definerer behandlingskrævende progression/relaps. Symptomatiske områder fordrer yderligere diagnostik med MR, evt. PET-CT, hvis CT eller konventionel røntgen ikke giver god forklaring på eventuelle smerter.

Rutinemæssig monitorering med lav-dosis CT af skelettet hos patienter i klinisk og biokemisk remission har traditionelt ikke været anbefalet. Nyt nordisk studium har dog vist en potentielt værdi heraf, idet nye osteolyser eller forværrelse af osteolyser kan påvises hos nogle patienter i remission, og disse kan i så fald identificeres tidligt før patienterne får symptomer heraf i form af smerter og funktionstab (43). Yderligere studier af værdien af regelmæssig monitorering med billeddiagnostik afventes.

Der er ikke indikation for fornyet undersøgelse af serum beta-2-mikroglobulin. Derimod anbefales fornyet FISH med mindre patienten allerede ved diagnosen fik påvist høj-risiko abnormiteter (tabel 2). Alle patienter bør tilbydes patientuddannelse med fokus på selvhjælp til håndtering af komplikationer og oplæring i opmærksomhed overfor alarmsymptomer på sygdomsprogression, herunder nyttilkomne knoglesmerter, kraftnedsættelse i ekstremiteter, forstyrrelser i vandladning og inkontinens for afføring (D)

### *Rehabilitering og palliation*

Rehabilitering planlægges på basis af en individuel behovsvurdering. Der tages udgangspunkt i Sundhedsstyrelsens anbefalinger beskrevet i forløbsprogrammet for rehabilitering og palliation i forbindelse med kræft.

Formålet med rehabilitering er primært:

- At patienten får viden om sygdom, behandlingsforløb og bivirkninger/ senfølger
- At patienten får indsigt i egne og andres reaktioner og handlinger

- At patienten tværfagligt støttes; herunder psykosocialt og i forhold til egenomsorg

Den tidlige rehabiliterede indsats indebærer, at patienten fra diagnosen løbende vurderes i forhold til rehabiliteringsbehov, og at der for patienter med behov udarbejdes en specifik plan for rehabilitering. Planen afstemmes med patient og pårørende.

I samarbejde med patienten vurderes det, om der er behov for evt. genoptræningsplan, psykologbistand, kontakt til patientforeningen Dansk Myelomatose Forening, rehabiliteringsophold, socialrådgiver eller andet. Der tages udgangspunkt i patientens hverdagsliv med belysning af de forandringer af fysisk-, psykosocial- og eksistentiel karakter, som sygdom og behandling har medført.

Træning har hos mange typer af kræft vist at have positiv effekt på blandt andet QoL, træthed, depression, knoglestyrke og immunforsvar. Meget få undersøgelser er dog udført på patienter med myelomatose. En årsag til dette kan være langt hovedparten af patienterne har osteolytiske knoglelæsionen og har en klart øget risiko for patologiske frakturer. Et pilot studie fra 2013 på 37 patienter med myelomatose viser dog at udstrækningsøvelser, mobilitetsøvelser, aerobicøvelser og sågar vægt øvelser er muligt og sikkert hos denne gruppe (44). 20 ud af de 37 patienter havde multiple osteolyser og vedvarende smerter. Alle patienter fik lavet et individuelt træningsprogram der tog højde for placeringen af deres osteolyser. Ligeledes blev de vejledt af en fysioterapeut under træningen som bestod af en gradvis intensitets øgning af øvelserne. Ingen patienter oplevede bivirkninger herunder nye skelet-relaterede hændelser under forsøget. Patienterne oplevede signifikant øget QoL nedsat træthed og øget muskelkraft under forsøget (44). Studiet er vigtigt da det viser at træning er muligt selv hos myelomatose patienter med udbredt osteolyse hvis det foregår individuelt og superviseret. Et senere randomiseret studium har også dokumenteret at individuel, superviseret træning er gennemførlig og sikker, også hos nydiagnosticerede patienter (45). Desværre er der fortsat sparsom litteratur på området. To review artikler på området konkluderer at træning kan foregå sikkert men at der fortsat kun er en begrænset mængde data til rådighed så der kan ikke give generelle anbefalinger om den optimale træningsmodalitet (46, 47). Et randomiseret studie fra 2017 fandt dog ingen yderlig effekt af superviseret høj intensiv træning i forbindelse med stamcelle transplantation sammenlignet med vanlig behandling (48).

En vigtig del af den rehabiliterende indsats er patientundervisning i selvtræningsprogrammer. Dette bør ske ved fysioterapeut med specialviden omkring myelomatose. I denne undervisning vil også indgå patientuddannelse i de "alarm"-symptomer fra bevægeapparatet, som patienten umiddelbart skal reagere på, og som skal medføre henvendelse til behandlende læge/ hæmatologisk ambulatorium.

Patienten modtager såvel mundtlig som skriftlig information om relevante rehabiliteringstilbud. Under behandlingsforløbet, ved afsluttet behandling og ved udskrivelse fra indlæggelse til højdosis kemoterapi med stamcellestøtte vurderes behov for henvisning til genoptræning. Der skelnes mellem almen og specialiseret genoptræning. Almen genoptræning foregår i kommunalt regi. Specialiseret genoptræning foregår på sygehus på i et tværfagligt samarbejde på specialist niveau.

Patientens sundhedsfaglige kontaktperson/ -er afholder samtaler og afstemning af forventninger, hvor der er fokus på patientens vaner og rutiner, fysiske og psykiske tilstand samt sociale forhold herunder hverdagsliv/



arbejdsliv. Den sundhedsfaglige kontaktperson har ansvaret for at koordinere rehabilitering og palliation. De pårørende inddrages efter aftale med patienten.

Opgavefordelingen vil ofte kræve vurderinger og planlægning i en tværfaglig kontekst og på tværs af sektorer. Herunder inddragelse af kommunale tilbud og praktiserende læge. Afstemt efter den enkelte patients behov og forventninger kan inddrages fysioterapi/ ergoterapi, specialiseret genoptræning, ortopæd, neurolog, socialrådgiver og psykolog. Ved fysiske eller psykiske senfølger efter afsluttet behandling kan henvisning til senfølgeklinik være en mulighed i nogle regioner.

Da patienter med myelomatose har et meget varierende klinisk forløb, er det vigtigt, at rehabilitering og palliation individualiseres. Til nogle patienter kan sygeplejekonsultationer være anbefalelsesværdigt til at koordinere og vurdere behov.

**Tabel 4b:** Revised-2 ISS score

Variable		Samlet risikoscore
ISS	ISS II = 1 point ISS III = 1,5 point	Low risk: 0 point
Del(17p)	Påvist del(17p) = 1 point	Low intermediate risk: 0,5-1 point
LDH	Forhøjet LDH = 1 point	Intermediate high risk: 1,5-2,5 point
t(4;14)	Påvist t(4;14) = 1 point	High risk: 3-5 point
1q+	Påvist gain 1q eller amp(1q) = 0,5 point	

### **Billeddiagnostik**

Der er tiltagende evidens for værdien af FDG PET/CT til diagnostisk staging, risikostratificering og responsvurdering ved myelomatose (49-54). Påvisning af flere FDG-optagende foci og ekstramedullær manifestationer ved diagnosen er forbundet med forværret prognose og kan have indflydelse på behandlingsplan, herunder behov for responseevaluering med fornyet FDG PET/CT.

Positive fund ved responseevaluering med FDG PET/CT indikerer kortvarig remission og forringet overlevelse (52).

### **Patientværdier og – præferencer**

Der foreligger ingen studier der underbygger myelomatosepatienters værdier og præferencer for diagnostik og opfølgning af behandling. Generelt for det hæmatologiske kræftområde er, at det 1) er alvorlige sygdomme, 2) at patienterne sjældent har alternative muligheder for udredning og undersøgelser, og 3) at de derfor vælger at takke ja anbefalet udredning og opfølgning.

### **Bemærkninger og overvejelser**

Ingen særlige overvejelser.

## 4. Referencer

1. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc.* 2003;78(1):21-33.
2. DMSG årsrapporter [www.myeloma.dk](http://www.myeloma.dk) [
3. Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood.* 2008;111(5):2516-20.
4. Lenhoff S, Hjorth M, Holmberg E, Turesson I, Westin J, Nielsen JL, et al. Impact on survival of high-dose therapy with autologous stem cell support in patients younger than 60 years with newly diagnosed multiple myeloma: a population-based study. *Nordic Myeloma Study Group. Blood.* 2000;95(1):7-11.
5. Bradwell AR, Carr-Smith HD, Mead GP, Tang LX, Showell PJ, Drayson MT, et al. Highly sensitive, automated immunoassay for immunoglobulin free light chains in serum and urine. *Clin Chem.* 2001;47(4):673-80.
6. Drayson M, Tang LX, Drew R, Mead GP, Carr-Smith H, Bradwell AR. Serum free light-chain measurements for identifying and monitoring patients with nonsecretory multiple myeloma. *Blood.* 2001;97(9):2900-2.
7. International Myeloma Working G. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol.* 2003;121(5):749-57.
8. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014;15(12):e538-48.
9. Kastritis E, Terpos E, Moulopoulos L, Spyropoulou-Vlachou M, Kanellias N, Eleftherakis-Papaiakovou E, et al. Extensive bone marrow infiltration and abnormal free light chain ratio identifies patients with asymptomatic myeloma at high risk for progression to symptomatic disease. *Leukemia.* 2013;27(4):947-53.
10. Rajkumar SV, Larson D, Kyle RA. Diagnosis of smoldering multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2011;365(5):474-5.
11. Larsen JT, Kumar SK, Dispenzieri A, Kyle RA, Katzmann JA, Rajkumar SV. Serum free light chain ratio as a biomarker for high-risk smoldering multiple myeloma. *Leukemia.* 2013;27(4):941-6.
12. Hillengass J, Fechtner K, Weber MA, Bauerle T, Ayyaz S, Heiss C, et al. Prognostic significance of focal lesions in whole-body magnetic resonance imaging in patients with asymptomatic multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2010;28(9):1606-10.
13. Kastritis E, Moulopoulos LA, Terpos E, Koutoulidis V, Dimopoulos MA. The prognostic importance of the presence of more than one focal lesion in spine MRI of patients with asymptomatic (smoldering) multiple myeloma. *Leukemia.* 2014;28(12):2402-3.
14. Messiou C, Hillengass J, Delorme S, Lecouvet FE, Moulopoulos LA, Collins DJ, et al. Guidelines for Acquisition, Interpretation, and Reporting of Whole-Body MRI in Myeloma: Myeloma Response Assessment and Diagnosis System (MY-RADS). *Radiology.* 2019;291(1):5-13.
15. Rata M, Blackledge M, Scurr E, Winfield J, Koh DM, Dragan A, et al. Implementation of Whole-Body MRI (MY-RADS) within the OPTIMUM/MUKnine multi-centre clinical trial for patients with myeloma. *Insights Imaging.* 2022;13(1):123.
16. Merz M, Hielscher T, Wagner B, Sauer S, Shah S, Raab MS, et al. Predictive value of longitudinal whole-body magnetic resonance imaging in patients with smoldering multiple myeloma. *Leukemia.* 2014;28(9):1902-8.
17. Sorig R, Klausen TW, Salomo M, Vangsted AJ, Ostergaard B, Gregersen H, et al. Smoldering multiple myeloma risk factors for progression: a Danish population-based cohort study. *Eur J Haematol.* 2016;97(3):303-9.

18. Wu V, Moshier E, Leng S, Barlogie B, Cho HJ, Jagannath S, et al. Risk stratification of smoldering multiple myeloma: predictive value of free light chains and group-based trajectory modeling. *Blood Adv.* 2018;2(12):1470-9.
19. Avet-Loiseau H. Role of genetics in prognostication in myeloma. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2007;20(4):625-35.
20. Fonseca R, Barlogie B, Bataille R, Bastard C, Bergsagel PL, Chesi M, et al. Genetics and cytogenetics of multiple myeloma: a workshop report. *Cancer Res.* 2004;64(4):1546-58.
21. Moreau P, Facon T, Leleu X, Morineau N, Huyghe P, Harousseau JL, et al. Recurrent 14q32 translocations determine the prognosis of multiple myeloma, especially in patients receiving intensive chemotherapy. *Blood.* 2002;100(5):1579-83.
22. Hebraud B, Magrangeas F, Cleynen A, Lauwers-Cances V, Chretien ML, Hulin C, et al. Role of additional chromosomal changes in the prognostic value of t(4;14) and del(17p) in multiple myeloma: the IFM experience. *Blood.* 2015;125(13):2095-100.
23. Walker BA, Mavrommatis K, Wardell CP, Ashby TC, Bauer M, Davies F, et al. A high-risk, Double-Hit, group of newly diagnosed myeloma identified by genomic analysis. *Leukemia.* 2019;33(1):159-70.
24. Ross FM, Avet-Loiseau H, Ameye G, Gutierrez NC, Liebisch P, O'Connor S, et al. Report from the European Myeloma Network on interphase FISH in multiple myeloma and related disorders. *Haematologica.* 2012;97(8):1272-7.
25. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, Blade J, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2005;23(15):3412-20.
26. Avet-Loiseau H, Durie BG, Cavo M, Attal M, Gutierrez N, Haessler J, et al. Combining fluorescent in situ hybridization data with ISS staging improves risk assessment in myeloma: an International Myeloma Working Group collaborative project. *Leukemia.* 2013;27(3):711-7.
27. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, Lokhorst HM, Goldschmidt H, Rosinol L, et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol.* 2015;33(26):2863-9.
28. D'Agostino M, Cairns DA, Lahuerta JJ, Wester R, Bertsch U, Waage A, et al. Second Revision of the International Staging System (R2-ISS) for Overall Survival in Multiple Myeloma: A European Myeloma Network (EMN) Report Within the HARMONY Project. *J Clin Oncol.* 2022;40(29):3406-18.
29. Tan JLC, Wellard C, Moore EM, Mollee P, Rajagopal R, Quach H, et al. The second revision of the International Staging System (R2-ISS) stratifies progression-free and overall survival in multiple myeloma: Real world data results in an Australian and New Zealand Population. *Br J Haematol.* 2023;200(2):e17-e21.
30. Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, Blade J, Barlogie B, Anderson K, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia.* 2006;20(9):1467-73.
31. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, Durie B, Landgren O, Moreau P, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2016;17(8):e328-e46.
32. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, Durie B, Landgren O, Moreau P, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *The Lancet Oncology.* 2016;17(8):e328-e46.
33. Moreau P, Attal M, Caillot D, Macro M, Karlin L, Garderet L, et al. Prospective Evaluation of Magnetic Resonance Imaging and [(18)F]Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography-Computed Tomography at Diagnosis and Before Maintenance Therapy in Symptomatic Patients With Multiple Myeloma Included in the IFM/DFCI 2009 Trial: Results of the IMAJEM Study. *J Clin Oncol.* 2017;35(25):2911-8.

34. Zamagni E, Patriarca F, Nanni C, Zannetti B, Englaro E, Pezzi A, et al. Prognostic relevance of 18-F FDG PET/CT in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with up-front autologous transplantation. *Blood*. 2011;118(23):5989-95.
35. Sundhedsstyrelsen. Rehabilitering for kræftpatienter i pakkeforløb. 2009 [Available from: [www.sundhedsstyrelsen.dk](http://www.sundhedsstyrelsen.dk)].
36. Kræft – senfølger og rehabilitering. Redaktør: Christoffer Johansen. Kapitel om hæmatologi (Ole Weis Bjerrum) Hans Reitzels Forlag 2013. .
37. Rehabilitering i Danmark. Hvidbog om rehabiliteringsbegrebet. MarselisborgCentret, 2004.
38. Rehabilitering for sundhedsprofessionelle. Red. Claus Vinther Nielsen, Gads Forlag, 2008.
39. Kræftpatientens verden. Mogens Grønberg, Forskningsenheden, Palliativ medicinsk afdeling, H:S/Bispebjerg Hospital, 2006
40. Strategisk oplæg om kræftrehabilitering. Kræftens Bekæmpelse, 2010.
41. Adamsen L, Quist M, Andersen C, Moller T, Herrstedt J, Kronborg D, et al. Effect of a multimodal high intensity exercise intervention in cancer patients undergoing chemotherapy: randomised controlled trial. *BMJ*. 2009;339:b3410.
42. Jarden M, Nelausen K, Hovgaard D, Boesen E, Adamsen L. The effect of a multimodal intervention on treatment-related symptoms in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: a randomized controlled trial. *J Pain Symptom Manage*. 2009;38(2):174-90.
43. Gundesen MT, Asmussen JT, Schjesvold F, Vangstedt AJ, Helleberg C, Haukas E, et al. Potential value of pre-planned imaging of bone disease in multiple myeloma. *Blood Cancer J*. 2023;13(1):105.
44. Groeneveldt L, Mein G, Garrod R, Jewell AP, Van Someren K, Stephens R, et al. A mixed exercise training programme is feasible and safe and may improve quality of life and muscle strength in multiple myeloma survivors. *BMC Cancer*. 2013;13:31.
45. Larsen RF, Jarden M, Minet LR, Frolund UC, Abildgaard N. Supervised and home-based physical exercise in patients newly diagnosed with multiple myeloma-a randomized controlled feasibility study. *Pilot Feasibility Stud*. 2019;5:130.
46. Gan JH, Sim CY, Santorelli LA. The effectiveness of exercise programmes in patients with multiple myeloma: A literature review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016;98:275-89.
47. Smith L, McCourt O, Henrich M, Paton B, Yong K, Wardle J, et al. Multiple myeloma and physical activity: a scoping review. *BMJ Open*. 2015;5(11):e009576.
48. Persoon S, Chin AMJM, Buffart LM, Liu RDK, Wijermans P, Koene HR, et al. Randomized controlled trial on the effects of a supervised high intensity exercise program in patients with a hematologic malignancy treated with autologous stem cell transplantation: Results from the EXIST study. *PLoS One*. 2017;12(7):e0181313.
49. Cavo M, Terpos E, Nanni C, Moreau P, Lentzsch S, Zweegman S, et al. Role of (18)F-FDG PET/CT in the diagnosis and management of multiple myeloma and other plasma cell disorders: a consensus statement by the International Myeloma Working Group. *Lancet Oncol*. 2017;18(4):e206-e17.
50. Kraeber-Bodere F, Jamet B, Bezzi D, Zamagni E, Moreau P, Nanni C. New Developments in Myeloma Treatment and Response Assessment. *J Nucl Med*. 2023;64(9):1331-43.
51. Michaud-Robert AV, Zamagni E, Carlier T, Bailly C, Jamet B, Touzeau C, et al. Glucose Metabolism Quantified by SUVmax on Baseline FDG-PET/CT Predicts Survival in Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients: Combined Harmonized Analysis of Two Prospective Phase III Trials. *Cancers (Basel)*. 2020;12(9).
52. Moreau P, Attal M, Caillot D, Macro M, Karlin L, Garderet L, et al. Prospective Evaluation of Magnetic Resonance Imaging and [(18)F]Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography-Computed Tomography at Diagnosis and Before Maintenance Therapy in Symptomatic Patients With Multiple Myeloma Included in the IFM/DFCI 2009 Trial: Results of the IMAJEM Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2017;35(25):2911-8.

53. Zamagni E, Nanni C, Dozza L, Carlier T, Bailly C, Tacchetti P, et al. Standardization of (18)F-FDG-PET/CT According to Deauville Criteria for Metabolic Complete Response Definition in Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *J Clin Oncol*. 2021;39(2):116-25.
54. Zamagni E, Patriarca F, Nanni C, Zannetti B, Englaro E, Pezzi A, et al. Prognostic relevance of 18-F FDG PET/CT in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with up-front autologous transplantation. *Blood*. 2011;118(23):5989-95.

## 5. Metode

### Litteratursøgning

Retningslinjen er en revision af DMSG-RKKP retningslinjen ”Diagnostik og behandling af myelomatose” fra 2021. Desuden er denne suppleret med en - se bilag 1 – Litteratursøgning.

### Litteraturgennemgang

Evidensen er vurderet i relation til [http://www.dmsg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/oxford-levels-of-evidence-2009\\_dansk.pdf](http://www.dmsg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/oxford-levels-of-evidence-2009_dansk.pdf)

### Formulering af anbefalinger

Retningslinjens forfattergruppe har på baggrund af den fremsøgte litteratur, samt med udgangspunkt i DMSG/RKKP retningslinjen version fra 2021 formuleret udkast til anbefalingen, som er gennemgået ved DMSG retningslinjemøde. De indkomne kommentarer er implementeret og anbefalingerne blev endelig godkendt ved fremsendelse til Dansk Myelomatose Studiegruppe.

### Interessentinvolvering

Der har ikke været andre end læger fra DMSG ind over udarbejdelsen af denne retningslinje.

### Høring

Retningen har ikke været i ekstern høring men intern i DMSG.

### Godkendelse

Faglig godkendelse:

Den endelige version er godkendt af DMSG bestyrelse i 2023.

Administrativ godkendelse:

Retningslinjen er administrativt godkendt af Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet den 22. januar 2024.

### Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Ingen af anbefalingerne vurderes at udløse en betydelig merudgift.

### Behov for yderligere forskning

Området indikation for behandling, prognostisering og værdien af responsevaluering med MRD og billeddiagnostik er under udvikling og undersøges i flere pågående forskningsprotokoller.

Effekten af fysisk genoptræning af patienter med myelomatose er ikke afklaret. Et dansk phd-studium har vist, at det med relevante skånehensyn er sikkert og gennemførligt lave styrke- og konditionstræning hos patienter

med nydiagnosticeret myelomatose. Studiet viste til gengæld ikke effekt på muskelstyrke eller –funktion på gruppeniveau. Studiet inkluderede patienter med osteolytisk knoglesygdom.

### Forfattere og habilitet

- Niels Abildgaard, overlæge, professor, Hæmatologisk Afdeling, Odense Universitetshospital (primær forfatter) i samarbejde med:
  - Hanne E. Møller, overlæge, Afdeling for Klinisk Patologi, Odense Universitetshospital
  - Jon Asmussen, overlæge, Radiologisk Afdeling, Odense Universitetshospital
  - Anne Lerberg Nielsen, overlæge, Nuklearmedicinsk Afdeling, Odense Universitetshospital
  - Ida Bruun Kristensen, afdelingslæge, næstformand DMSG, Hæmatologisk Afdeling, Odense Universitetshospital

Jf. [Habilitetspolitikken](#) henvises til deklaration via Lægemiddelstyrelsens hjemmeside for detaljerede samarbejdsrelationer: <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/godkendelse/sundhedspersoners-tilknytning-til-virksomheder/lister-over-tilknytning-til-virksomheder/apotekere,-laeger,-sygeplejersker-og-tandlaeger>

### Plan for opdatering

Retningslinjen skal opdateres i DMSG regi ultimo 2024.

### Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 9.3 af skabelonen.

## 6. Monitorering

En række diagnostiske og prognostiske variable omkring diagnosticering af myelomatose registreres i den nationale kvalitetsdatabase under RKKP, "Dansk Myelomatose Database", Da-My-Da

### Standarder og indikatorer

Aktuelle indikatorer i Da-My-Da er antal registrerede patienter med diagnosticeret myelomatose, samt om der foreligger sikkert prognostisk index og prognostisering med cytogenetik/FISH.

Der registreres separat om der er tale om smoldering myelomatose eller myelomatose (behandlingskrævende), og hvorvidt de afgørende billeddiagnostiske og biokemiske undersøgelser er udført til sikker klassifikation.

Der er standard for registrering af myelomatose (dækningsgrad), overordnet datakomplethed, og for sikkert prognostisk indeks.

### Plan for audit og feedback

Hvis standard for indikator ikke er opfyldt på landsplan eller i sygehus region, vil dette blive fremhævet i DMSG årsrapport og bragt op ved DMSG halvårslige plenumøder og i DMSG retningslinje gruppe.

## 7. Bilag

### Bilag 1 – Søgestrategi

"Multiple Myeloma"[Mesh] AND "diagnosis" (limits "human") tilbage til 2005  
"Multiple Myeloma"[Mesh] AND "imaging" (limits "human") tilbage til 2005  
"Multiple Myeloma"[Mesh] AND "histology" (limits "human") tilbage til 2005  
"Multiple Myeloma"[Mesh] AND "staging" (limits "human") tilbage til 2005  
"Multiple Myeloma"[Mesh] AND "morphology" (limits "human") tilbage til 2005  
"Multiple Myeloma"[Mesh] AND "prognosis" (limits "human") tilbage til 2005  
"Multiple Myeloma"[Mesh] AND "prognostic markers" (limits "human") tilbage til 2005  
"Multiple Myeloma"[Mesh] AND "cytogenetics" tilbage til 2005  
"Multiple Myeloma"[Mesh] AND "FISH" tilbage til 2005  
"Multiple Myeloma"[Mesh] AND "cytogenetics" tilbage til 2005  
"Multiple Myeloma"[Mesh] AND "rehabilitation" tilbage til 2005  
"Multiple Myeloma"[Mesh] AND "exercise" tilbage til 2005



## 8. Om denne kliniske retningslinje

Denne kliniske retningslinje er udarbejdet i et samarbejde mellem Danske Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG.dk) og Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP). Indsatsen med retningslinjer er forstærket i forbindelse med Kræftplan IV og har til formål at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet i Danmark. Det faglige indhold er udformet og godkendt af den for sygdommen relevante DMCG. Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet har foretaget en administrativ godkendelse af indholdet. Yderligere information om kliniske retningslinjer på kræftområdet kan findes på:

[www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer](http://www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer)

Retningslinjen er målrettet klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen og indeholder systematisk udarbejdede udsagn, der kan bruges som beslutningsstøtte af fagpersoner og patienter, når de skal træffe beslutning om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse i specifikke kliniske situationer.

De kliniske retningslinjer på kræftområdet har karakter af faglig rådgivning. Retningslinjerne er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for beslutningen om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse. Der er ingen garanti for et succesfuldt behandlingsresultat, selvom sundhedspersoner følger anbefalingerne. I visse tilfælde kan en behandlingsmetode med lavere evidensstyrke være at foretrække, fordi den passer bedre til patientens situation.

Retningslinjen indeholder, ud over de centrale anbefalinger (kapitel 1 – quick guide), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3), referencer (kapitel 4) og anvendte metoder (kapitel 5).

Anbefalinger mærket A baserer sig på stærkeste evidens og anbefalinger mærket D baserer sig på svageste evidens. Yderligere information om styrke- og evidensvurderingen, der er udarbejdet efter "[Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations](#)", findes her:

Generelle oplysninger om bl.a. patientpopulationen (kapitel 2) og retningslinjens tilblivelse (kapitel 5) er også beskrevet i retningslinjen. Se indholdsfortegnelsen for sidehenvisning til de ønskede kapitler.

Retningslinjeskabelonen er udarbejdet på baggrund af internationale kvalitetskrav til udvikling af kliniske retningslinjer som beskrevet af både [AGREE II](#), [GRADE](#) og [RIGHT](#).

For information om Sundhedsstyrelsens kræftpakker – beskrivelse af hele standardpatientforløbet med angivelse af krav til tidspunkter og indhold – se for det relevante sygdomsområde: <https://www.sst.dk/>

Denne retningslinje er udarbejdet med økonomisk støtte fra Sundhedsstyrelsen (Kræftplan IV) og RKKP.