

Registreringsvejledning til Dansk Myelomatose Database (DaMyDa)

Af Emil Hermansen, Henrik Gregersen, Peter Brown og Niels Abildgaard, maj 2021.

Dette er 1. revision af "Registreringsvejledning: Myelom og MGUS" fra marts 2015.

Hvilke personer skal registreres?	1
Myelomatose 1: Registrering (v2.0)	2
Myelomatose 2: Primærbehandling (v2.0)	5
Myelomatose 3: Sekundærbehandling (v2.0)	9
Myelomatose 4: Followup (v2.0)	11
Mangelliste opdatering	12
x_Cytogenetik ved diagnose: Cytogenetiske oplysninger (v1.0)	13
Referencer	14

Hvilke personer skal registreres?

Patienter med plasmacelleneoplasi. Følgende skal være opfyldt:

- Dansk CPR-nummer
- Fast bopæl i Danmark
- Diagnosticeret med plasmacelleneoplasi fra 1.1.2005 og frem
- Plasmacelleneoplasi omfatter:
 - MGUS (dog kun fra 2013)
 - Myelomatose
 - Smoldering myelomatose
 - Plasmacelleleukæmi
 - POEMS syndrom
 - Solitært plasmacytom

Danske patienter, som diagnosticeres og behandles i udlandet, skal ikke registreres, medmindre primærbehandlingen fuldføres i Danmark.

Tvilstilfælde, når en patient progredierer til anden diagnose:

- En patient registreret med enten MGUS, POEMS, smoldering myelomatose eller solitært plasmacytom, som ≤ 3 måneder efter diagnosen udvikler enten AL amyloidose, behandlingskrævende myelomatose eller plasmacelleleukæmi, skal registreres på en af de sidstnævnte 3 diagnoser og tidligere diagnose slettes. Hvis udviklingen sker > 3 måneder senere, skal der oprettes et nyt registreringsskema, og det tidligere skema forbliver.
- En patient registreret med myelomatose (altså behandlingskrævende myelomatose), som efterfølgende udvikler AL amyloidose eller plasmacelleleukæmi, betragtes fortsat som havende myelomatose og fortsætter derfor i samme skema uanset, hvor lang tid patienten har haft myelomatose.

Kriterierne for diagnose og behandlingsrespons følger Dansk Myelomatose Studie Gruppe (DMSG)'s "Diagnostik og behandling af myelomatose" på myeloma.dk, som bygger på International Myeloma Working Group (IMWG)'s definitioner. [1–3]

Myelomatose 1: Registrering (v2.0)

Skemaet udfyldes af den afdeling, som afslutter stadietinddelingen og tager beslutning om evt. behandling. Skemaet skal indleveres senest 3 mdr. efter afsluttet stadietinddeling. Man kan med fordel oprette og udfylde dele af skemaet Primærbehandling i samme seance.

Diagnose

- Smoldering MM (asymptomatisk myelomatose)
- Myelomatose (behandlingskrævende myelomatose)
- Solitært myelom (ossøst): Med solitært forstås ét og kun ét myelom (plasmacytom) i hele kroppen. Med ossøst menes i – eller udgående fra – knoglevæv.
- Solitært myelom (ekstraossøst): Se ovenstående kommentar. Med ekstraossøst menes udenfor knoglevæv.
- Plasmacelleleukæmi
- MGUS
- POEMS
- Paraproteinassocieret polyneuropati (som ikke opfylder kriterierne for POEMS)

Diagnosedato

Dette er prøvetagningsdagen for den første vævsprøve, som påviser monoklonale plasmaceller. Dvs. at en patient, som debuterer med en tumor, hvor biopsi viser plasmacytom, men hvor efterfølgende knoglemarvsundersøgelse viser myelomatose, skal registreres som havende myelomatose med tumorbiopsidatoen som diagnosedato.[4] Diagnosen myelomatose kan kun stilles, hvis der foreligger en vævsprøve med monoklonale plasmaceller.

I tilfælde af MGUS, hvor der ikke er påvist monoklonale plasmaceller, herunder fordi knoglemarvsbiopsi ikke er udført, er diagnosedatoen den første dag, hvor der blev taget blod- eller urinprøve, som indeholdt M-komponent (uanset prøvested eller rekvirrent).

Tidligere MGUS / myelom

For myelomatose og plasmacelleleukæmi skal det anføres, om patienten > 3 måneder i forvejen har fået diagnosen MGUS eller myelom (plasmacytom). Patienter med MGUS eller plasmacytom, som udvikler myelomatose eller plasmacelleleukæmi indenfor 3 måneder, skal registreres som myelomatose eller plasmacelleleukæmi uden tidligere MGUS/myelom. Hvis patienten har en tidligere positiv M-komponent, men diagnosen MGUS eller myelom ikke er blevet stillet, tæller det ikke som tidligere kendt MGUS eller myelom.

Bopæl ved diagnose

Folkeregisteradressen på diagnosetidspunktet. Hvis bopælskommunen er i Danmark og kendt, vælges denne i kodebrowseren til højre for indtastningsfeltet. Hvis bopælskommunen er ukendt eller patienten er fra Færøerne, Grønland, udlandet eller asylansøger, anvendes feltet Region.

Højde og vægt

Målt eller anslået på diagnosetidspunktet (plus/minus ca. 14 dage).

Marv

- *Plasmacelle-procent i knoglemarven (feltet er tidligere benævnt Plasmacelle-procent i marvudstryget):* Angiv den højest observerede andel monoklonale plasmaceller i udstryg, imprint, biopsi eller eventuel flowcytometrisk prøve. Ved cirka-angivelse (fx 40-50%) vælges det højeste tal.[3]
- *Påvist plasmacytom i biopsi fra anden lokalitet (feltet er tidligere benævnt Monoklonale plasmacelle infiltrater i biopsi eller koagel):* Ja/nej. Hvis der ikke er gjort biopsi fra andre steder end crista iliaca, anføres nej.
- *Karyotypning:* Almindelig kromosomundersøgelse. Udføres ofte ikke. Bemærk, at FISH ikke er en karyotypning.
- *FISH gennemført:* Hvis der ikke er udført FISH på knoglemarv, eller FISH ikke er muligt at udføre, svares Nej.

Knogler

- *Radiologiske knogleforandringer:* Baseret på den radiologiske beskrivelse af skelettet (røntgen eller CT af totalskelet). Halisterese kan også være beskrevet som osteopeni eller osteoporose. "Enkelte knogleforandr. i én/enkelte regioner" betyder 1-2 osteolytiske foci, men ikke flere. Hvis røntgenbeskrivelsen eller kommenterende journalnotat ikke tydeligt angiver, om forandringerne er relaterede til myelomatose, skal en myelomatoselæge spørges.
- *Sammenfald af corpora:* Radiologisk verificeret kompressionsfraktur.
- *Er der gennemført andre knogleundersøgelser:* Knoglescintigrafi, DXA, MR, CT (som ikke er CT totalskelet), PET eller anden knogleundersøgelse.

Div. komplikationer

Dette gælder formodede komplikationer og tilstedeværende problemer på diagnosetidspunktet.

- *Medullært tværsnitssyndrom:* Inkluderer truende tværsnit, hvis patienten er blevet behandlet herfor.
- *Ekstramedullært myelom (= ekstraossøst plasmacytom):* Plasmacelletumor i bløddelsvæv uden sammenvoksning med knoglevæv.
- *Amyloidose:* Hermed menes alene AL amyloidose. Evt. anden type amyloidose (fx ATTR) skal således ikke registreres.
- *Neuropati:* Hvis patienten har neuropati på diagnosetidspunktet.
- *Hyperviskositet:* Sygdomsudløst, behandlingskrævende hyperviskositet.
- *Dialysekrævende:* Sygdomsudløst, dialysekrævende nyresvigt, inkl. op til 14 dage før diagnosen. Bemærk: Gælder kun ved myelomatose-udløst nyresvigt.

Plasma M-Komponent

- *Type:* Vælg type(r).
- *Koncentration:* Indtast koncentrationen i enten g/L eller mmol/L (mmol/L er en tidligere måleenhed).

Urin M-Komponent

- *Type*: Vælg type(r).
- *Koncentration*: Indtast koncentrationen i enten g/L (eller mmol/L) eller antal gram M-komponent i døgnurin.

Materiale til Biobank

Skriv kun ja, hvis der er gemt prøvemateriale i en biobank. Evt. materiale skal udspecificeres som

- Serum/plasma
- Mononukleære marvceller (vitalfrosne; dvs. usorterede ved -196°C)
- Mononukleære marvceller (ikke vitalfrosne; dvs. usorterede ved -80°C)
- Isolerede myelomceller (CD138+)
- Andre marvceller
- RNA
- DNA
- Marvplasma
- Andet (inkl. hvis materialets type er ukendt)

Biokemi

Anvend værdier fra blodprøver tættest muligt på diagnosetidspunktet, men ikke efter behandlingsstart. Anvend så vidt muligt det prøvesæt, som indeholder beta-2-mikroglobulin og albumin. Vær sikker på, at du benytter den korrekte måleenhed.

- *Hæmoglobin*: Hvis patienten har fået erythrocyttransfusion (SAG-M), anvendes hæmoglobin før transfusion.
- *Beta-2-mikroglobulin (mg/L eller nmol/L)*
- *Albumin (g/L eller mikromol/L)*
- *Creatinin (mikromol/L eller mmol/L)*: Efter evt. rehydrering, men før evt. dialyse.
- *Calcium* (albumin-korrigeret eller ioniseret): Efter evt. rehydrering, men før evt. bisfosfonat.
- *C-reaktivt protein (mg/L eller nmol/L)*
- *LDH* (laktatdehydrogenase)
- *IgA (g/L eller mikromol/L)*: Total IgA
- *IgG (g/L eller mikromol/L)*: Total IgG
- *IgM (g/L eller mikromol/L)*: Total IgM
- *Frie kappa-kæder*
- *Frie lambda-kæder*

WHO performancestatus

Også kendt som PS eller ECOG:

- 0: Fuldt dagligt aktiv, kan (eller ville kunne) udføre erhvervsarbejde på fuld tid.
- 1: Oppegående og kan (eller ville kunne) udføre erhvervsarbejde i let grad eller på deltid.
- 2: Ikke i stand til at arbejde, men selvhjulp og oppe og i gang det meste af dagen.
- 3: Har brug for hjælp til personlig pleje og tilbringer 50% af døgnets vågne timer eller mere i stol eller seng.
- 4: Fuldstændigt afhængig af hjælp og sengebunden. Kan højst mobiliseres til en stol.

Hvis PS på diagnosetidspunktet ikke fremgår af journalen, kan den tit anslås ud fra anamnesen. Det er især vigtigt at skelne mellem 0-1 og 2-4. Førstnævnte er den ambulante patient, som kun er let påvirket af sygdommen, mens sidstnævnte typisk er den patient, som op til diagnosen er blevet betydeligt påvirket af sygdommen og uarbejdsdygtig, eller som i forvejen er plaget af svær komorbiditet.

Planlagt behandling

Angiv hvert enkelt stof i den **planlagte** primærbehandling. Det vil typisk fremgå af notat fra diagnosesamtale eller konference/MDT. I mange tilfælde vil det være zoledronsyre (bisfosfonat), lenalidomid og bortezomib samt for yngre uden væsentlig komorbiditet desuden højdosis melphalan med stamcellestøtte. En planlagt vedligeholdelses-behandling skal medtages. Skæringspunktet for planen er senest 3 måneder efter diagnosedatoen, og patienten må godt være gået i gang med behandlingen. Den behandling, som patienten faktisk endte med at få, skal ikke registreres her, men på skemaet Primærbehandling.

Myelomatose 2: Primærbehandling (v2.0)

Skemaet skal udfyldes af den afdeling, som afslutter og evaluerer den primære behandling. Ved behandlingsvarighed under 12 mdr. skal skemaet indleveres senest 3 mdr. efter afsluttet evaluering. Ved behandlingsvarighed over 12 mdr. anføres slutdato som præcis et år efter startdato, og patienten registreres som påbegyndt vedligeholdelsesbehandling herefter.

I DaMyDa defineres primærbehandlingen¹ som den behandling, patienten modtager fra diagnosedato og frem til tidspunktet for bedst opnået respons og første progression² (eller død, hvis det sker før progression). Det gælder også, hvis patienten er primært refraktær. For det muliggør beregning af første progressionsfri overlevelsesperiode (1. PFS).[4] Det betyder, at primærbehandlingen også omfatter stoffer, som tillægges, eller regimer, som patienten skifter til, hvis der er trægt respons. For eksempel kan en patient stadig være i SD (stable disease) efter 2 serier bortezomib-cyclophosphamid-dexamethason (VCD), hvorfor der skiftes til bortezomib-*lenalidomid*-dexamethason (VRD). VRD vil da stadig være en del af primærbehandlingen. Men al behandling efter første progression er sekundærbehandling. En patient kan fx således få lenalidomid-dexamethason (RD) som primærbehandling, hvorefter der aftales behandlingspause, der varer indtil relaps. Hvis relapsbehandlingen også er RD, tæller det som sekundærbehandling.

¹ I daglig praksis kaldes primærbehandlingen ofte førstelinjebehandlingen. Det kan skabe forvirring, for praksis i DaMyDa er i modstrid med IMWG's definition af behandlingslinjer, som ikke tager højde for progression eller relaps, men alene forholder sig til, om der er tillagt en ikke-planlagt behandling. Elementer af behandlingen må derimod gerne seponeres fx pga. toxicitet uden, at det er en ny linje.[8] Evt. genoptagelse af samme stoffer efter en behandlingsfri pause (uden andre stoffer) er også indenfor samme behandlingslinje – også selv om patienten i mellemtiden har oplevet progression; dette ville i DaMyDa være hhv. primær- og sekundærbehandling. Internationalt defineres 1. linje således som det første planlagte regime, patienten starter behandling med, uanset lægemidler og sekvens. Så hvis det fx fra start er planlagt, at patienten skal i vedligeholdelsesbehandling efter stamcellestøtte, så er denne behandling også en del af 1. linje, ligesom primærbehandling i DaMyDa. Men hvis vedligehold eller fx en ekstra HDT-behandling (tandem) ikke var planlagt fra start, er det en ny linje, men i DaMyDa stadig en del af primærbehandlingen.

² Definitivt kræver progression, at målingerne bekræftes. Så hvis patienten fx d. 1.3. opfylder kriterierne for progression, og kriterierne bekræftes d. 5.3., så er progressionsdatoen 1.3.

Behandling

- *Hvilke behandlinger har patienten nu reelt modtaget:* Angiv hvert enkelt stof, som patienten faktisk har fået i primærbehandlingen, dvs. fra diagnosedato og frem til tidspunktet for bedst opnået respons eller første progression (eller død, hvis det sker før kendt progression).
- *Hvis der angives lægemidler, som ikke var planlagt fra start, vil en autogenerated meddelelse gøre opmærksom på, at der skal angives tidspunkt for start af dette lægemiddel samt, om ændringen skyldes insufficient respons eller toxicitet til hidtidig behandling.*
- *Primærbehandlingens startdato:* Angiv første dag (dag 1) i behandlingsserie nr. 1. Bemærk dog følgende:
 - Startdato kan ikke være før diagnosedatoen. Så hvis behandlingen er startet før diagnosedatoen, skal diagnosedatoen bruges som startdato.
 - Hvis patienten starter steroid (fx dexamethason eller prednisolon) nogle dage før andet potent stof (fx bortezomib eller lenalidomid), så er det startdato for det potente stof, som skal anføres.
 - Hvis steroid er eneste behandling i 1. linje, skal startdato for steroid anvendes.
 - Hvis patienten starter pallierende strålebehandling før systemisk behandling, skal første stråledag anvendes som startdato.
 - Startdato for osteoklasthæmmer (fx zoledronsyre eller denosumab) kan ikke anvendes her.
- *Primærbehandlingens slutdato:* Angiv sidste dag i sidst givne behandlingsserie som led i primærbehandlingen. Så hvis sidste behandlingsserie før progression bestod af RD i 28-dagesregime med lenalidomid dag 1-21 og dexamethason dag 1, 8, 15 og 22, så er slutdatoen dag 28, altså dagen før, at næste serie ville være begyndt, hvis patienten var fortsat behandlingen.
 - Ved autolog stamcellestøtte og allogene KMT er stamcelleinfusionsdagen (dag 0) slutdato.
 - Hvis patienten får høstet stamceller, men ikke når at få højdosis melphalan eller anden aktiv behandling, angives dato for mobiliserende cyclophosphamid som slutdato.
 - Ved overgang til planlagt vedligeholdelsesbehandling inden 12 mdr. efter startdato, angives slutdato for sidste behandlingsserie før start på vedligeholdelsesbehandling.
 - Ved behandlingsvarighed over 12 mdr. angives dagen præcis et år efter startdato. Efterfølgende behandling regnes da som vedligeholdelsesbehandling, også selv om regimet er uændret (fx RD).
 - Datoer for start og slut af osteoklasthæmmer (fx bisfosfonat eller denosumab) medregnes ikke.
- *Er patienten påbegyndt vedligeholdelsesbehandling:* Hvis ja, anføres påbegyndte lægemidler. Steroid (mono) markeres kun, hvis dexamethason eller prednisolon i en periode har været eneste vedligeholdelsesbehandling.

Respons

Hvad var patientens maksimale respons på behandlingen: Responseevaluering ved myelomatose er måske den sværeste del af registreringen. For kriterierne er indviklede, og man risikerer nemt at

fejlregistrere. Så spørg en myelomatoselæge til råds, hvis du er bare lidt i tvivl. Her følger de vigtigste pointer:

- Der bliver ofte i journalerne skrevet CR, men uden at kriterierne er opfyldt. CR og sCR må KUN registreres, hvis der er udført bekræftende knoglemarvsundersøgelse. Så hvis M-komponenten forsvinder fuldstændigt under behandling, og de frie lette kæder normaliseres, men der ikke udføres bekræftende knoglemarvsundersøgelse, så er patienten stadig kun i VGPR.
- De fleste patienter kan monitoreres på deres M-komponent. M-komponenten er altså deres responsparameter. Men sygdommen kan ændre karakter, således at responset i stedet skal vurderes på de frie lette kæder eller størrelsen af et plasmacytom. Så hvis en patient i PR (vurderet på M-komponenten) pludselig udvikler stigning i kappa-letkæde til over 1000 mg/L eller et nyt plasmacytom, så tæller det som progression, selv om M-komponenten er uforandret.
- Ved letkædesygdom skal forskellen mellem kappa og lambda vurderes ($\Delta\text{FLC} = \text{dFLC}$), ikke værdierne hver for sig eller ratio. Forskellen skal man eventuelt selv beregne; den oplyses ikke altid i blodprøverne.
- Det bedste respons beregnes som forskellen i responsparameter mellem værdien umiddelbart før behandlingsstart og laveste bekræftede værdi i behandlingsforløbet. Så hvis fx M-komponenten er 46 g/L før behandlingsstart og falder til 4,4 g/L, men på næste måling er 6,2 g/l, vil bedste respons være PR, fordi en reduktion på over 90% ikke kunne bekræftes. Hvis M-komponenten i stedet var faldet til først 22 g/l og dernæst 25 g/l, vil bedste respons være MR, fordi reduktion på mere end 50% ikke kunne bekræftes.
- Hvis M-komponenten stiger efter start på behandlingen, skal der ses bort fra det, medmindre patienten opfylder kriterierne for progression, hvilket også kræver mindst 2 separate analyser. Dvs. hvis M-komponenten før behandlingsstart er 20 g/L, men er 26 g/L efter 1. behandlingsserie uden andre tegn på progression, men 24 g/L ved næste måling, så har der ikke været tale om progression, men alene SD. Det bedste respons på behandlingen skal således fortsat beregnes i forhold til startværdien på 20 g/L.

Responskategorierne er:

- Stringent complete response (sCR): Der kræves CR (se nedenfor) samt normal letkæderatio (kappa/lambda) i plasma og fravær af monoklonale plasmaceller i knoglemarven bedømt på immunhistokemi med kappa-lambda farvning med tælling af mindst 100 plasmaceller og kappa/lambda-ratio $\leq 4,0$ for kappa-positive patienter eller $\geq 0,5$ for lambda-positive patienter; **eller** alternativt flowcytometri med tilsvarende sensitivitet (10^{-2}).
- Complete respons (CR): Ingen M-komponent i plasma eller urin bedømt på immunfixation. Bemærk, at det drejer sig om den oprindelige M-komponent. Der skal derfor ses bort fra sekundære M-komponenter efter HDT eller terapeutiske M-komponenter i forbindelse med brug af monoklonale antistoffer. For eksempel kan en patient med IgA-M-komponent godt være i CR, hvis der resterer en IgG-M-komponent, som i virkeligheden er daratumumab. Det betyder således også, at det kan være umuligt at vide, om patienter med IgG-kappa-sygdom, som behandles med daratumumab, er i CR eller VGPR, for deres M-komponent og daratumumab er samme type immunglobulin, medmindre daratumumab er sorteret fra ved hjælp af en særlig analyse (fx DIRA assay).[5,6] Evt. ekstramedullære plasmacytomer skal være forsvundet. Knoglemarv skal have $< 5\%$ plasmaceller.

- Formodet CR: Samme kriterier som CR, altså med komplet svind af M-komponent i serum og urin, men hvor CR ikke er konfirmeret ved knoglemarvsundersøgelse. Denne responskategori er ikke internationalt anerkendt, så i protokolsammenhæng vil disse patienter være i VGPR.
- Very good partial response (VGPR): Mindst 90% reduktion af M-komponent i plasma samt døgnurin med < 100 mg M-komponent. I daglig praksis udenfor protokol gøres dog sjældent døgnurin mhp. responsvurdering, hvilket accepteres i forhold til databasen. Hvis der ikke kan måles M-komponent i plasma eller urin, kræves $\geq 90\%$ reduktion i forskellen mellem kappa og lambda. Eventuelle ekstraossøse plasmacytomer skal være reduceret med mindst 90%.
- Partial response (PR): 50-89% reduktion af M-komponent i plasma og reduktion af M-komponent i døgnurin med mindst 90% eller til < 200 mg. Hvis der ikke kan måles M-komponent i plasma eller urin, kræves $\geq 50\%$ reduktion i forskellen mellem kappa og lambda (dFLC). Hvis frie lette kæder ikke kan måles, kræves mindst 50% reduktion af monoklonale plasmaceller i knoglemarven, men kriteriet gælder kun, hvis der var $\geq 30\%$ infiltration på diagnostidspunktet. Eventuelle ekstraossøse plasmacytomer skal være reduceret med mindst 50%.
- Minimal response (MR): 25-49% reduktion af M-komponent i plasma og 50-89% reduktion af M-komponent i døgnurin.
- Stable disease (No change/plateau; SD): Stabil sygdom, dvs. patienten opfylder ikke kriterierne for hverken CR, VGPR, PR, MR eller PD.
- Progressive disease (PD): Kaldes også progressiv sygdom eller sygdomsprogression. Patienten har per definition PD, hvis der er klinisk relaps (se nedenfor) eller når M-komponenten bekræftet stiger 25% eller mere i forhold til dalværdien. Hvis dalværdien af M-komponenten var ≥ 50 g/L, er en bekræftet stigning på 10 g/L dog tilstrækkelig. Stigning skal være mindst 5 g/L i plasma eller 200 mg i døgnurin, og stigningen skal bekræftes. Dvs. en måling alene kan ikke definere progression. Hvis efterfølgende måling bekræfter PD, har patienten haft PD fra tidspunktet for den første måling. Hvis der ikke kan måles M-komponent i plasma eller urin, kræves mindst 25% stigning i forskellen mellem kappa og lambda, men mindst 100 mg/L. Hvis frie lette kæder ikke kan måles, kræves mindst 25% stigning af antal monoklonale plasmaceller i knoglemarven og en resulterende infiltration $\geq 10\%$; knoglemarvsundersøgelsen behøver ikke gentages.
- Ej evaluerbar (Mors): Når patienten er død uden mulig responsvurdering.
- Ukendt: Når respons ikke kan vurderes, men patienten stadig lever.

Klinisk relaps: Når patienten oplever sygdomsvækst, som kræver behandling eller behandlingsskift. Defineret ved:

- Udvikling af nyt plasmacytom eller nye osteolytiske foci. Osteoporotisk fraktur er dog undtaget.
- Vækst på mindst 50% (og ≥ 1 cm) af eksisterende plasmacytom eller osteolyse.
- Myelomatose-udløst hypercalcæmi med ioniseret calcium (Ca-ion) > 1,40 mM eller albumin-korrigeret total-calcium > 2,75.
- Myelomatose-udløst anæmi med Hb-fald på $\geq 1,3$ mM.
- Myelomatose-udløst nyrepåvirkning med P-creatinin ≥ 177 mM eller > 35% reduktion af estimeret eller beregnet GFR.
- Myelomatose-udløst hyperviskositet.

Protokol

Indgik patienten i en klinisk protokolleret undersøgelse: Omfatter kun interventionsstudier, hvor patienten modtager en eksperimentel medicinsk behandling rettet mod myelomatose. Det gælder således ikke protokoller med behandling rettet mod anden sygdom, eller som alene omfatter spørgeskemaer, genoptræning, biobanking, ekstra scanninger eller ekstra registrering.

Myelomatose 3: Sekundærbehandling (v2.0)

Dette skema bruges til at registrere behandling givet mod 1. relaps eller patientens status, hvis der ikke har været relaps. Skemaet skal indleveres senest 5 år efter afsluttet primærbehandling. Behandling mod 2. relaps eller senere skal registreres i skemaet "Myelomatose 4: Followup". Hvis skemaet efter 5 år ikke er indleveret, kommer patienten på mangelliste udsendt fra databasens styregruppe med bemærkningen "relapsskema mangler". Det samme gælder, hvis patienten får:

- 1) ny behandling (behandlingskode i LPR med en dato, som ligger efter endt primærbehandling), eller
- 2) påvist relaps i ny biopsi (patologisvar med myelomatose efter endt primærbehandling)

Progression / Relaps

Progression er utvivlsom sygdomsvækst uden sikker indikation for behandling. Relaps er behandlingskrævende sygdomsvækst. Se også under Myelomatose 2: Primærbehandling (v2.0): Respons.

Har patienten udviklet progression efter 1. linje behandlingen: Markér ja eller nej. Se tekstboks herunder for særlige situationer.

Hvis patienten ikke har udviklet progression/relaps

Udfyld eller opdater feltet "Dato for seneste besøg i remission". Skemaet indleveres 5 år efter afsluttet primærbehandling.

Obs! Der er en anden mulighed, men vi fraråder den: Det er muligt at oprette et mangellisteskema (se under "Mangelliste opdatering") med angivelse af "Patienten har ikke relaps/progression". I så fald låses patienten permanent på denne oplysning, og sekundærskemaet kan ikke oprettes eller genåbnes. Det kommer heller ikke på udsendt mangelliste i tilfælde af ny behandling eller relaps på patologisvar. Vi fraråder derfor at bruge denne mulighed.

Hvis patienten har udviklet progression, men ikke er opstartet sekundærbehandling

Skemaet påbegyndes, men det skal først indleveres, når patienten

- a) er død eller
- b) har fået behandling og efterfølgende udviklet 2. progression/relaps - eller
- c) har fået behandling og opnået bedst mulige respons.

Hvis patienten dør med ubehandlet progression, skal "Hvilke behandlinger har patienten modtaget" udfyldes med "Ingen behandling modtaget". Der kan således ikke indleveres skema for patienter, som lever med 1. progression uden opstartet sekundærbehandling. I fravær af biopsisvar med progression/relaps, optræder patienten ikke på de udsendte mangellister.

Dato for progressionsstart: Første dag, hvor patienten opfylder kriterierne for PD eller klinisk relaps, men kun når PD/relaps har kunnet bekræftes på efterfølgende måling. Undtaget herfra er,

når PD/relaps alene kan vurderes på knoglemarvsundersøgelse, eller hvis klinikerens har vurderet, at der er tale om relaps, som kræver opstart af behandling før bekræftende prøvetagning.

Manifeste komplikationer på relapstidspunktet: Angiv de kriterier, der lå til grund for opstart af første relapsbehandling.

- Marvrelaps: Mindst 25% stigning af monoklonale plasmaceller i knoglemarven og en resulterende infiltration $\geq 10\%$.
- Stigende M-komponent: Mindst 25% stigning. Hvis dalværdien af M-komponenten var ≥ 50 g/L, er en stigning på 10 g/L tilstrækkelig. Stigning skal være mindst 5 g/L i plasma eller 200 mg i døgnurin.
 - Stigning i M-komponent kan være så stor og hurtig, at der er tale om **biokemisk relaps**, fordi det vurderes at sygdommens proliferation er så betydelig, at det skønnes for risikabelt at se an.[2,7] Dette gælder ved:
 - Bekræftet fordobling af M-komponent i plasma indenfor 2 måneder; den absolutte stigning skal mindst være 5 g/L; ELLER
 - Bekræftet fordobling af M-komponent i døgnurin; den absolutte stigning skal være ≥ 500 mg; ELLER
 - Hvis M-komponenten er uændret, men frie lette kæder stiger drastisk (letkæde-escape): Bekræftet fordobling af forskellen mellem kappa og lambda (dFLC) samtidigt med abnorm ratio; den absolutte stigning skal være på ≥ 200 mg/L.
 - Relapsdatoen er den første dag kriterierne var opfyldt. Dvs. hvis ubekræftet relaps er 27.11. og efterfølgende prøvetagning 3.12. bekræfter relapset, så er relapsdato 27.11.
 - Hvis bekræftende biokemi er mislykket, og der altså kun er målt én M-komponentværdi, som opfylder kriterier for progression/relaps, kan klinikerens have valgt at opstarte relapsbehandling alligevel. Klinikerens vurdering vil således være en "bekræftet værdi".
- **Hypercalcæmi (klinisk betydende):** Ioniseret calcium (Ca-ion) $> 1,40$ mM eller albumin-korrigeret total-calcium $> 2,75$
- **Progression af osteolytiske foci**
- **Medullært tværsnitssyndrom:** Fordi det indirekte betyder klinisk betydende vækst af plasmacytom.
- **Ekstramedullære myelomer:** Dvs. udvikling heraf eller vækst som beskrevet ovenfor.
- Plasmacelleleukæmi
- **Uræmi (klinisk betydende):** P-creatinin ≥ 177 mM eller $> 35\%$ reduktion af estimeret eller beregnet GFR
- **Uræmi (kronisk dialysekrævende):** Fordi det er en undergruppe af klinisk betydende uræmi.
- Amyloidose
- Neuropati
- **Hyperviskositet**
- Ingen af ovennævnte

Behandling

- *Hvilke behandlinger har patienten modtaget:* Angiv hvert enkelt stof, som patienten faktisk har fået i sekundærbehandlingen, dvs. fra tidspunktet for 1. relaps og frem til tidspunktet for bedst opnået respons eller 2. progression (eller død, hvis det sker før kendt

progression). Hvis patienten havde primært refraktær sygdom, vil den efterfølgende behandling også være sekundærbehandling. Bemærk, at skemaet således ikke skal omfatte behandling givet mod 2. eller senere relaps; disse behandlinger registreres således ikke i databasen.

- *Startdato for sekundær behandling:* Angiv første dag i første behandlingsserie af sekundærbehandlingen, dog ikke steroid, medmindre patienten kun fik steroid som sekundærbehandling

Respons & Status

Samme kriterier som beskrevet under respons i primærbehandlingen, men altså gældende sekundærbehandlingen, dvs. fra start på behandling af 1. relaps (inkl. behandling af primært refraktær sygdom) og indtil tidspunktet for bedst opnået respons eller 2. progression (eller død, hvis det sker før kendt progression).

Protokol

Samme kriterier som beskrevet under protokol i primærbehandlingen, men altså gældende sekundærbehandlingen.

Myelomatose 4: Followup (v2.0)

Skemaet udfyldes, når patienten afsluttes fra afdelingen eller dør. Eventuel behandling, som er primær- eller sekundærbehandling, skal registreres i disse skemaer og ikke her.

Status / Mors

Hvad er patientens aktuelle sygdomsstatus (inkl. evt. mors): Hvis patienten lever på tidspunktet for udfyldelse af skemaet, vælges passende responskategori eller Ukendt. Respons skal registreres som forklaret under Primærbehandling. Hvis patienten er død, skal der angives Mors.

Behandling & Progression

- *Followup-dato:* Defineret som seneste dag patienten er set i afdelingen eller har afgivet blodprøve til vurdering af myelomatosestatus.
- *Hvor mange behandlingsregimer har patienten modtaget siden diagnosen:* Inklusiv evt. primær- og sekundærbehandling. Dvs. primærbehandlingen plus antallet af progressioner/relapser, som er patienten blevet behandlet for.
- *Manifeste komplikationer ved seneste kontrol:* Eventuelle sygdomstegn på progression eller relaps ved seneste follow-up. Samme definitioner som forklaret under Sekundærbehandling.
- *Hvilke behandlinger har patienten modtaget:* Angiv kun behandlinger, som er givet efter 2. progression, dvs. som ligger efter sekundærbehandlingen.
- *WHO Performance status:* Se forklaring under Registrering.

Ved død

- *Dødsdato:* Samme dato som registreret i CPR-registeret.
- *Dødsårsag:* Vælg bedst passende af nedenstående

- Progressiv sygdom: Dokumenteret PD på dødstidspunktet, men uden at vigtigste årsag til død skønnes at have været uræmi, infektion eller blødning.
 - Uræmi: Hvis dette skønnes at have vigtigste årsag til død. (Se definition under Myelomatose 3: Sekundærbehandling (v2.0): Progression/relaps)
 - Infektion: Hvis dette skønnes at have vigtigste årsag til død.
 - Blødning: Hvis dette skønnes at have vigtigste årsag til død.
 - Anden: Ingen af ovenstående.
 - *Sektion:* Om der blev udført obduktion, inkl. retslægelig.
-

Mangelliste opdatering

Dette skema bruges til patienter, som ikke opfylder inklusionskriterierne (se under "Myelomatose 1: Registrering"), eller som har haft et tidligere forløb på en anden afdeling. Skemaet udfyldes med en kort beskrivelse, fx at patienten blev diagnosticeret før 2005.

Obs! Patienter, som 5 år efter slutdato for primærbehandlingen stadig er uden progression, skal IKKE registreres i dette skema. For så er sekundærskemaet låst og kan ikke revideres ved behov.

Mistænkt diagnosegruppe:

- Akut leukæmi
- CLL
- Lymfom
- Myelodysplasi
- Myeloproliferativ sygdom (PV, MF, CML): Inkl. alle MPN-diagnoser
- **Myelomatose**

Årsag til at patienten ikke skal registreres:

- Ej registreringspligtig hæmatologisk sygdom
- Amyloidose før 2012
- ALL før 2005
- AML før 2000
- CLL før 2008
- Hodgkin diagnosticeret før 1998 (2000 ØstDK)
- Hårcelleleukæmi
- Large Granular Leukemia
- Lymfom diagnosticeret før 1983 (2000 ØstDK)
- MDS diagnosticeret før 2010
- MGUS eller amyloidose før 2013
- Myelomatose diagnosticeret før 2005
- Myeloproliferativ sygdom diagnosticeret før 2010
- T-prolymfocyt-leukæmi
- Eksisterende registreringer dækker over de(n) hæmatologiske sygdomme pt har
- Bosiddende i udlandet på diagnosetidspunktet
- Behandlingsforløb flyttet til anden hæmatologisk afdeling

- Behandlet på børneafdelingen eller anden IKKE hæmatologisk afd
- Pt har ikke relaps/progression (**Obs! Brug ikke denne mulighed. Se i stedet under "Sekundærskema"**)

Evt kommentar: Valgfrit

x_Cytogenetik ved diagnose: Cytogenetiske oplysninger (v1.0)

Obs! Dette skema udfyldes og indleveres af cytogenetikere/patologer og ikke de kliniske afdelinger. Nedenstående vejledning er således kun medtaget til orientering.

Diagnostisk prøvetagningsdato

Dette er prøvetagningsdagen for den første vævsprøve, som påviser monoklonale plasmaceller. Samme dag som Diagnosedato i registreringskemaet (Myelomatose 1).

Hæmatologisk diagnose

- Akut leukæmi eller MDS
- Myelomatose
- Uvist

Resultat i henhold til ISCN definitioner

- Normal*
- Klonale forandringer**
- Ej udført
- Ingen mitoser

Dette felt henviser til almindelig kromosomundersøgelse (karyotypning), som sjældent udføres ved myelomatose. Hvis udført, vises flg. muligheder:

- *Materiale til cytogenetik fra:* Knoglemarv, Perifert blod, Andet
- *Specificer evt andre molekylærbiologiske fund:* Kopieres fra undersøgelsessvaret.

* Hvis normal, vises desuden:

- *ISCN karyotype:* Skal fremgå af undersøgelsessvaret. Normal er 46,XX eller 46,XY for hhv. kvinde og mand.

**Hvis klonale forandringer, vises desuden:

- *Antal analyserede metafaser:* Skal fremgå af undersøgelsessvaret. Ofte 25.
- *Antal abnorme metafaser:* Kopieres fra undersøgelsessvaret.
- *Antal klonale forandringer:* Kopieres fra undersøgelsessvaret.

FISH udført

- *Ja, med plasmacelleidentifikation (CD138 sort):* Dvs. efter oprensning af CD138-positive plasmaceller. Standard i Roskilde, på Rigshospitalet og?
- *Ja, med plasmacelleidentifikation (antistof):* Dvs. efter opmærkning af plasmaceller vha. cytoplasmafarvning (clg-FISH).
- *Ja, med plasmacelleidentifikation (anden)*
- *Ja, uden plasmacelleidentifikation:* **Obs! Frarådes pga. høj risiko for falsk negative fund.**

- *Nej*

Hvis udført, vises:

- Anfør anvendte FISH prober
 - *t(4;14)/IGH-FGFR3*
 - *t(11;14)/IGH-CCND1*
 - *t(14;16)/IGH-MBF*
 - *t(14;20)/IGH-MAFB*
 - **IgH split signal**
 - **13q deletion**
 - **TP53 deletion**
 - Anden IgH translokation
 - **1q21 amplifikation**
 - 11q22/ATM amplifikation
- Resultat af FISH o.l.
 - (som nævnt ovenfor)
 - Ingen forandringer påvist

Start med at udfylde Resultat af FISH og først derefter anvendte FISH-prober:

Hvis "Ingen forandringer påvist", markeres alene de prober, som herover er fremhævet med fed skrift. Hvis der er påvist translokation, vælges alle de prober, som er fremhævet med kursiv.

Bemærk, at "Resultat af FISH" kun skal udfyldes, hvis svaret er positivt, altså over detektionsgrænsen, som typisk er 10%. Dette skal fremgå tydeligt af analysesvaret.

Udfyld evt. også:

- *Specificer evt andre molekylærbiologiske fund: Kopieres fra undersøgelsessvaret.*

Referencer

1. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014;15:e538–48.
2. Dansk Myelomatose Studie Gruppe (DMSG). Diagnostik og behandling af myelomatose - Retningslinje. 2018.
3. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2016;17:e328–46.
4. Gimsing P, Holmström M, Klausen TW, et al. The Danish National Multiple Myeloma Registry. *Clin Epidemiol* 2016;8:583–7.
5. Durie BGM, Miguel JFS, Blade J, et al. Clarification of the definition of complete response in multiple myeloma. *Leukemia* 2015;29:2416–7.
6. McCudden C, Axel AE, Slaets D, et al. Monitoring multiple myeloma patients treated with daratumumab: teasing out monoclonal antibody interference. *Clin Chem Lab Med* 2016;54:1095–104.
7. Palumbo A, Rajkumar SV, San Miguel JF, et al. International Myeloma Working Group Consensus Statement for the Management, Treatment, and Supportive Care of Patients With Myeloma Not Eligible for Standard Autologous Stem-Cell Transplantation. *J Clin Oncol* 2014;32:587–600.
8. Rajkumar SV, Richardson P, San Miguel JF. Guidelines for determination of the number of prior lines of therapy in multiple myeloma. *Blood* 2015;126:921–2.