

Myelomatose i Nord-Norge 2005-2015

Karakteristikk, prognostiske faktorer og overlevelse for pasienter behandlet ved Universitetssykehuset Nord-Norge

Kenneth Lauvås, MK-12

Masteroppgave i profesjonsstudiet medisin, juni 2017

Veiledere: Anders Vik og Ellen Brodin

Innholdsfortegnelse

1	Innledning	1
1.1	Epidemiologi.....	1
1.2	Patofysiologi og klinikk.....	1
2	Materiale og metode.....	3
3	Resultater	5
3.1	Demografi og laboratorieprøver ved diagnosetidspunktet	5
3.2	Hereditet og komorbiditet.....	6
3.3	Symptomer ved diagnosetidspunktet.....	7
3.4	Radiologiske forandringer ved diagnosetidspunktet	8
3.5	Behandling og respons.....	8
3.6	Profylaktisk behandling	9
3.7	Komplikasjoner.....	10
3.8	Overlevelse og prognostiske faktorer	11
4	Diskusjon	14
5	Konklusjon	23
6	Referanseliste	24
7	Tabeller	29
8	Figurer	38
9	Addendum.....	46
10	Vedlegg	47

Tabelliste

Tabell 1 – Demografiske og biokjemiske data ved diagnosetidspunktet.....	29
Tabell 2 – Serumprotein elektroforese ved diagnosetidspunktet.....	30
Tabell 3 – ISS-stadium og CRAB-symptomer ved diagnosetidspunktet.....	31
Tabell 4 – Tidligere sykehistorie og hereditet.....	32
Tabell 5 – Symptomer ved diagnosetidspunktet.....	33
Tabell 6 – Radiologiske forandringer ved diagnosetidspunktet.....	34
Tabell 7 – Behandlingslinjer.....	35
Tabell 8 – Behandlingsrespons.....	36
Tabell 9 – Risiko for død (HR) og 95% KI for totalpopulasjonen, alder < 70 år og alder ≥ 70 år.....	37

Figurliste

Figur 1 – Flytskjema over inkluderte og ekskluderte pasienter.....	38
Figur 2 – Prosentvis fordeling av pasienter i aldersgrupper.....	39
Figur 3 – Overlevelse stratifisert på A) alder ved diagnose og B) Kjønn.....	40
Figur 4 – Overlevelse stratifisert på immunoglobulinklasse.....	41
Figur 5 – Overlevelse stratifisert på diagnoseårene A) 2005-2009 og B) 2010-2014.....	42
Figur 6 – Overlevelse stratifisert på ISS-stadium på diagnosetidspunktet.....	43
Figur 7 – Overlevelse stratifisert på beta-2-mikroglobulin på diagnosetidspunktet.....	44
Figur 8 – Overlevelse ved A) ulike førstelinjebehandlinger for pasienter over 70 år og B) HMAS-behandling i aldersgruppene 40-49 år, 50-59 år og 60-69 år.....	45

Addendum tabell

Addendum tabell 1 – Kriterier for behandlingsrespons og tilbakefall.....	46
--	----

Vedlegg

Vedlegg 1 – GRADE-evaluering 1.....	48
Vedlegg 2 – GRADE-evaluering 2.....	49
Vedlegg 3 – GRADE-evaluering 3.....	50
Vedlegg 4 – GRADE-evaluering 4.....	51
Vedlegg 5 – GRADE-evaluering 5.....	52

Forord

Alle medisinstudenter som studerer i Tromsø skal i løpet av sitt 5. studieår skrive en masteroppgave. Formålet med oppgaven er å få et innblikk i hvordan utføre vitenskapelig arbeid, utforme en vitenskapelig artikkel samt å lære korrekt kildebruk.

Jeg, Kenneth Lauvås, har alltid syntet myelomatose har vært en interessant sykdom da den presenterer seg med multiple udefinerbare symptomer som derfor gir lav test-sensitivitet. Utredningen er komplisert med flere komplikasjoner med høy morbiditet som oppstår både før og etter diagnosen er stilt. Jeg ønsket meg veiledere som jeg tidligere hadde oppfattet som hyggelige personer og som jeg formodet ville være gode samarbeidspartnere, og valget falt derfor på Dr. Anders Vik og Dr. Ellen Brodin, begge hematologer ved Universitetssykehuset Nord-Norge (UNN). Da veilederne arbeidet ved UNN falt det naturlig å velge en studiepopulasjon som hadde tilknytning til dette sykehuset. Prosjektet er godkjent av personvernombudet (PVO) ved UNN med hjemmel i forskrift om behandling av personopplysninger §7-12.

Prosjektet har ikke mottatt ekstern finansiering.

Pasienter med diagnosen myelomatose ble identifisert ved hjelp av diagnosekode og uttrekk av pasienter med elektronisk pasientjournal av Jill Monica Pedersen, dataansvarlig ved Medisinsk Klinikk ved UNN. Variabler til oppgaven ble planlagt under møter mellom Kenneth, Anders og Ellen. Kenneth har deretter hentet ut data, utført analyser i SPSS og skrevet oppgaven under veiledning av Anders og Ellen.

Jeg vil rette en stor takk til alle som har vært behjelpelig med å dra dette svært omfattende prosjektet i land. Det må rettes en spesiell takk til mine veiledere Anders Vik og Ellen Brodin som har vært svært tilgjengelige og behjelpelige under hele prosessen.

Tromsø, 6. juni 2017

Kenneth Lauvås

Sammendrag

Bakgrunn: Myelomatose er den tredje vanligste hematologiske kreftsykdommen med en insidensrate på 6,5 per 100,000. Sykdommen kjennetegnes av akkumulering av plasmaceller i beinmargen, og utvikler seg alltid gjennom forstadiet MGUS. Symptomene er lite spesifikke og diagnostikken er omfattende. Myelomatose meldes til kreftregisteret, men kreftregisteret publiserer ikke overlevelsesdata for landet som helhet eller den enkelte helseregion.

Formål: Kartlegge insidens og karakteristika ved diagnostikk, behandling, komplikasjoner og overlevelse hos myelomatosepasienter behandlet i Nord-Norge, og sammenlikne dette med publiserte data.

Metode: Alle pasienter med myelomatose som har fått behandling ved UNN i perioden 1. januar 2005 til og med 31. desember 2014 er inkludert i studien (n=232). Pasientene følges fra diagnosdato til og med 31. desember 2015. Data er vist i deskriptive tabeller og er analysert med uavhengig t-test, Pearsons chi-kvadrat-test, Cox regresjon og Kaplan Meier-analyser.

Resultater: Median alder var 68 år (ariasjonsbredde 41-97). Åttisju prosent hadde symptomer ved diagnosetidspunktet, og smerter i skjelettet var det hyppigste symptomet (66%). Nyresvikt (kreatinin > 177 mmol/L) ble påvist hos 19%. Tjuefire prosent hadde IgA-sykdom, 56% hadde IgG-sykdom, 19% hadde kun lette immunoglobulinkjeder og 2% hadde non-sekretorisk myelomatose. Pasientene fordelte seg med 1/3 i hvert ISS-stadium. Median overlevelse var 41 måneder for totalpopulasjonen, 78 måneder for pasienter < 70 år og 23 måneder for pasienter ≥ 70 år. Det ble ikke påvist forskjell mellom kjønnene mht. overlevelse. Multivariabel overlevelsesanalyse viste økt risiko for død i totalpopulasjonen med økende alder og ISS-stadium, mens HMAS-behandling reduserte risiko for død. For pasienter < 70 år var ISS-stadium assosiert med økt risiko for død og HMAS med redusert risiko for død, men for de eldste pasientene var alder og CRAB-symptomer signifikant assosiert med risiko for død (p<0,05). Det ble ikke påvist endring i overlevelse fra perioden 2005-2009 til 2010-2014.

Konklusjon: Median overlevelse og 5 års overlevelse for pasienter diagnostisert og behandlet for myelomatose ved UNN i perioden 2005-2014 var i samsvar med behandlingsresultater publisert i internasjonale studier. Det viser at det er mulig å gi et behandlingstilbud i en region med lange avstander og lite befolkningsgrunnlag, som er på høyde med det som oppnås ved større behandlingssentra.

Forkortelser

UNN: Universitetssykehuset Nord-Norge

MGUS: Monoklonal gammopati av ukjent signifikans

M-komponent: Monoklonal komponent

CRAB: Hypercalcemia, Renal insufficiency, Anemia, Bone disease

AL-amyloidose: Amyloid light-chain (lettkjede) amyloidose

ROTI: Related organ or tissue impairment

Kappa: Kappa lette immunoglobulinkjeder

Lambda: Lambda lette immunoglobulinkjeder

HMAS: Høydosebehandling med Melfalan etterfulgt av autolog stamcellestøtte

BMI: Body mass index (= kroppsmasse-indeks)

ISS: International Staging System

MP: Melfalan og Prednisolon

MPV: Melfalan, Prednisolon og Velcade (Bortezomib)

MPT: Melfalan, Prednisolon og Talidomid

VD: Velcade (Bortezomib) og Deksametason

Cy/Dex: Cyklofosfamid og Deksametason

CVD: Cyklofosfamid, Velcade (Bortezomib) og Deksametason

LD: Lenalidomid (Revlimid) og Deksametason

BP: Bendamustin og Prednisolon

CR: Komplet remisjon/ respons

VGPR: Veldig god partiell respons

PR: Partiell respons

SD: Stabil sykdom

PD: Progressiv sykdom

LMWH: Low-molecular-weight-heparin (= lavmolekylært heparin)

VTE: Venøs tromboembolisme

ASCT: Autolog stamcelletransplantasjon

1 Innledning

1.1 Epidemiologi

Myelomatose (multipel myelom, plasmacellemyelom, Kahlers sykdom) er en relativt sjelden sykdom som kun utgjør 1% av krefttilfellene i den norske befolkningen. Det er derimot en vanlig malign blodsykdom, og er den tredje vanligste hematologiske kreftsykdommen, etter leukemi og non-Hodgkin lymfom, hvor den utgjør 15% av all hematologisk kreft.

Insidensraten har økt fra 2,6 per 100,000 i 1956 til 6,5 per 100,000 i 2015. I 2015 ble 437 personer i Norge diagnostisert med sykdommen. Av disse var 240 menn og 197 kvinner (1).

1.2 Patofysiologi og klinikk

Myelomatose er en malign klonal B-celle-malignitet karakterisert ved akkumulering av saktevoksende plasmaceller i beinmargen. Det kritiske trinnet i malign transformasjon skjer sent i B-celle-differensieringen, etter både isotypeskifte og somatisk hypermutasjon (2, 3). Derfor kan plasmacellene i beinmargen produsere både monoklonalt gammaglobulin av type IgA, IgD, IgE og IgG, bare lette immunoglobulinkjeder (heretter forkortet til lette kjeder) eller en kombinasjon av gammaglobulin og lette kjeder (4, 5).

Myelomatose oppstår alltid fra forstadiet MGUS, som er et relativt vanlig funn i en frisk befolkning med en prevalens på henholdsvis 3,2% hos personer over 50 år og 6,6% hos personer over 80 år (6). Siden MGUS er asymptomatisk og ofte et tilfeldig funn ved laboratorieundersøkelse, vil kun omtrent ti prosent av pasientene ha en kjent MGUS-sykdom på diagnosetidspunktet. Risiko for at en MGUS progredierer til myelomatose er omtrent 1% per år (7). Det anbefales at pasienter hvor MGUS diagnostiseres, bortsett fra de eldste, skal følges opp livslangt i allmennpraksis, først hver tredje til fjerde måned, deretter hver sjette til tolvte måned ved stabil sykdom (8). Ulmende myelomatose (smoldering myelom) er definert som asymptomatisk myelomatose og kan forklares som et mellomstadium mellom MGUS og behandlingkrevende myelomatose. Risiko for at en ulmende myelomatose progredierer til myelomatose er ti prosent per år de første 5 år (9). Sykdommens presentasjon ved diagnosetidspunktet er varierende og uspesifikk. Sterke smerter i skjelettet, som uttrykk for myelomrelatert beindestruksjon, er det vanligste symptomet (10). Beindestruksjon kan også gi hyperkalsemi. Stor produksjon av M-komponent kan føre til hyperviskositetssymptomer på

grunn av den høye konsentrasjonen i blodet, samt nyresvikt på grunn av renal filtrasjon av lette immunoglobulinkjeder (AL-amyloidose). Suppresjon av normal hematopoese sammen med nyresvikt som hemmer produksjon av erythropoietin kan føre til anemi, mens suppresjon av normal lymfopoese kan føre til hyppige infeksjoner. En fryktet komplikasjon er kompresjon av ryggmargen og nerverøtter med påfølgende pareser som følge av ekstramedullær tumorvekst (5, 11).

Diagnostikk av myelomatose er bred og baserer seg på anamnese, klinisk undersøkelse, beinmargaspirat (eventuelt beinmargsbiopti), diverse blodprøver blant annet serum- og urin-proteinelektroforese, kvantitativ måling av serum immunoglobulin samt komplett skjelettrøntgenundersøkelse med enten røntgen eller lavdose CT (2, 5, 8). Diagnosen myelomatose stilles når det er $\geq 10\%$ plasmaceller i beinmargaspirat og M-komponent $\geq 30\text{g/L}$ (12). På diagnosetidspunktet er hele 10-20% av pasientene symptomfrie (13).

Før år 2014 ble pasienter vanligvis tilbudt behandling etter det hadde oppstått symptomer på myelomrelatert organ- eller vevsskade (ROTI), nemlig hyperkalsemi, nyresvikt, anemi eller skjelettlæsjoner (5, 14). Disse symptomene på myelomskade betegnes CRAB-symptomer. International Myeloma Working Group (IMWG) har publisert oppdaterte retningslinjer for diagnosen myelomatose i 2014. I tillegg til CRAB-kriteriene, som er indikasjon for oppstart av behandling, vil pasienter med et av tre bi-kriterier, enten 60% plasmaceller i beinmarg, kappa/ lambda-ratio eller motsatt på > 100 eller > 1 fokal lesjon på bildediagnostikk ha høy risiko for progresjon til endeorganskade (15), og dermed ha indikasjon for behandling. Dette representerte en forandring i tankegang da pasienter uten utviklet endeorganskade, men med høy risiko for progresjon til endeorganskade, tilbys behandling. Behandlingen som tilbys kan grovt sett deles i to: De fleste pasienter under 65 år tilbys HMAS-behandling, mens pasienter over 65 år eller pasienter med mye komorbiditet tilbys alternativ behandling uten stamcellestøtte. Det har lenge vært diskutert øvre aldersgrense for HMAS. I Helsedirektoratets retningslinjer for behandling av maligne blodsykdommer publisert i 2016 er grensen for HMAS-behandling revidert fra 65 år til 65-70 år (8).

Myelomatose er per i dag ansett som en ikke-kurabel sykdom, og målet med moderne myelombehandling er å oppnå remisjon og forlengelse av livet med best mulig livskvalitet (4, 5, 11).

2 Materiale og metode

Alle pasienter med myelomatose (diagnosekode C90.0 Myelomatose, C90.1 Plasmacelleleukemi, C90.2 Ekstramedullært plasmocytom og C90.3 Solitært plasmocytom) som har fått behandling ved UNN i perioden fra 1. januar 2005 til og med 31. desember 2014 ble inkludert. Pasientene ble fulgt til og med 31. desember 2015. Diagnostikk av myelomatose baserte seg på funn av $\geq 10\%$ plasmaceller i beinmargsaspirat og/eller M-komponent $\geq 30\text{g/L}$. Definisjon av behandlingskrevende myelomatose, brukt i denne oppgaven, baserte seg på funn av minst ett av disse hovedkriteriene hovedkriterium og ett bikriterium, nemlig hypercalcæmi (kalsium $> 2,75\text{ mmol/L}$), nyresvikt (kreatinin ($\geq 177\text{ }\mu\text{mol/L}$), anemi (Hb $< 10\text{ g/dL}$ hos kvinner og Hb $< 11\text{ g/dL}$ hos menn), osteolytisk forandring på CT eller konvensjonell røntgen.

Pasienter diagnostisert 01.01.2015 eller senere, pasienter diagnostisert tidligere enn 01.01.2005, pasienter med ikke-progredierende solitært plasmocytom, ikke-progredierende MGUS, mb. Waldenström, pasienter med ALL, KLL og AML feilkodet som myelomatose samt pasienter diagnostisert og behandlet utenfor Nord-Norge ble ekskludert (Figur 1).

Pasientinformasjon er hentet fra den elektroniske pasientjournalen DIPS. Totalt 185 variabler ble registrert. Symptomer ved diagnosetidspunktet er de som er oppgitt i fastlegens henvisning til sykehus samt det som er notert i første inntakjournal og epikrise. Laboratorieverdier fra diagnosetidspunktet er hentet fra tidsrommet ± 1 uke fra diagnosetidspunktet, og alltid før initial behandling. Kriterier for monitorering av behandlingsrespons og tilbakefall etter behandling er en modifisert utgave av helsedirektoratets kriterier (8) (addendum tabell 1). Responskategorien stringent komplett respons krever konsentrasjonsmåling av frie lette immunoglobulin-kjeder i serum og fravær av klonale plasmaceller i beinmargen ved immunhistokjemisk eller immunfenotypisk undersøkelse. Ingen av disse undersøkelsene har vært standardundersøkelser i tidsperioden som denne oppgaven omfatter og er derfor utelatt.

Pasientenes forløp ble fulgt ved hjelp av laboratoriesvar og elektroniske journaldokumenter. Informasjon om behandling, profylakse og komplikasjoner er hentet både fra inntaksjournaler, journalnotater, epikriser, laboratorieark og medikamentkurver. Induksjonsbehandling før HMAS har i første del av studieperioden hovedsakelig vært en

kombinasjon av Cyklofosamid og Deksametason (CyDex). I siste del av studieperioden har trippelbehandling med Cyklofosamid, Bortezomib og Deksametason (CVD) vært mye brukt. Induksjonsbehandling etterfulgt av første HMAS er definert som første behandlingslinje for pasienter som har fått slik behandling. Dato for pasienters død er hentet fra pasientjournalen. For pasienter som ikke var registrert som døde ved sluttregistrering ble det undersøkt dato for siste journalnotat for å forsikre oss om at de har vært i live til etter sluttregistrering.

Profylaktisk behandling til pasientene var henholdsvis bisfosfonatbehandling, herpes-zoster-samt trombose-profylakse. Dersom en uventet hendelse oppstod og profylakse ble iverksatt i etterkant ble det registrert som ”ingen profylakse”. Hyperviskositetssymptomer er definert som hodepine, svimmelhet eller synsforstyrrelser ved diagnosetidspunktet.

Studiepopulasjonen ble stratifisert i forhold til kjønn, alder og sykdomsstadium. For normalfordelte data er gjennomsnitt med standardavvik oppgitt og for ikke-normalfordelte data er median og interkvartil variasjonsbredde oppgitt. For å sammenlikne forskjell mellom kjønn for normalfordelte kontinuerlige variabler ble det gjennomført uavhengig t-test og for ikke normalfordelte variabler ble det gjennomført ikke-parametrisk test. For å vurdere ulike faktorerens effekt på overlevelse ble disse analysert ved hjelp av univariabel Cox regresjonsanalyse. Faktorer analysert i univariabel Cox regresjonsanalyse var henholdsvis kjønn, BMI, komorbiditet, diagnosedato (før og etter 2009), alder ved diagnosetidspunktet, tidligere MGUS-diagnose, hemoglobinkonsentrasjon, senkningsreaksjon, trombocyt-tall, lymfocyt-tall, antall plasmaceller i beinmarg, størrelse på M-komponent, lettjede-sykdom, ISS-stadium, albuminkonsentrasjon, beta-2-mikroglobulin, CRAB-symptomer, truende ryggmargsskade ved diagnosetidspunktet og tid fra diagnose til behandling. Forutsetningene for å gjøre Cox regresjon ble testet ved evaluering av parallellitet mellom kurvene i log-log overlevelsesfunksjonen for kategoriske data som inngikk i modellen. Multivariabel Cox regresjon med beregning av risiko for død og konfidensintervall ble beregnet for totalpopulasjonen, for pasienter med alder < 70 år og for pasienter med alder \geq 70 år. Overlevelse ble beregnet ved Kaplan Meier-analyser og signifikanstesting ved log rank-test. Et signifikansnivå på < 5% ($p < 0,05$) ble valgt. Alle analyser ble utført i statistikkprogrammet IBM SPSS versjon 24 (SPSS, Inc., Chicago, IL).

3 Resultater

3.1 Demografi og laboratorieprøver ved diagnosetidspunktet

Totalt 232 pasienter som ble behandlet for myelomatose ved UNN fra 1. januar 2005 til og med 31. desember 2014 ble inkludert i studien. Blant disse var 110 kvinner (47%) og 122 menn (53%) (Tabell 1). Median alder ved diagnosetidspunktet var 68 år med variasjonsbredde 41 til 97 år. Tretten pasienter (6%) var under 50 år og 105 pasienter (45%) var over 70 år (Figur 2).

Median senkningsreaksjon (SR) var 84 mm/h. Tolv pasienter (8%) hadde SR < 20 mm/h, mens 41 pasienter (28%) hadde SR \geq 100 mm/h. Senkningsreaksjon korrelerte godt med sykdomsaktivitet, med henholdsvis median M-komponent 18 g/L hos pasientene med SR < 20, median M-komponent 27 g/L hos pasientene med SR 20-99 og median M-komponent 32 g/L hos pasienter med SR > 100.

Pasienten med det høyeste leukocyt-tallet ($66,3 \times 10^9/L$) fikk diagnostisert KLL under samme innleggelse som han fikk diagnostisert myelomatose. Fire pasienter (2%) hadde uttalt trombocytopeni (trombocytter < $50 \times 10^9/L$) mens 2 pasienter (1%) hadde trombocytose (trombocytter > $450 \times 10^9/L$).

Serum-immunelektroforese ble gjennomført på samtlige pasienter. Vel halvparten av pasientene hadde M-komponent av IgG type, en fjerdepart av IgA type, 19% hadde lettkjedesykdom, 2% hadde ikke-sekretorisk myelomatose og en pasient hadde plasmacelleleukemi (tabell 2). Ingen pasienter hadde IgD- eller IgE myelomatose. Syttini pasienter (54%) hadde M-komponent < 30 g/L, mens 67 pasienter (46%) hadde M-komponent \geq 30 g/L. Hos 138 pasienter (63%) ble det målt forhøyede verdier av frie lette kjeder i serum, og 129 pasienter (62%) hadde positiv urin-elektroforese. Selv om kun et fåtall flere menn enn kvinner hadde lettkjedesykdom (24 menn og 19 kvinner), fikk flere menn påvist forhøyet nivå av lette kjeder i serum, henholdsvis 80 menn (69%) mot 58 kvinner (57%) ($p=0,07$).

Median andel plasmaceller i beinmargsaspirat var 20%. Førtien pasienter (19%) hadde < 10% plasmaceller, 66 pasienter (30%) hadde 10-19%, 93 pasienter (43%) hadde 20-59%, 14 pasienter (6%) hadde 60-79% og 4 pasienter (2%) hadde \geq 80% plasmaceller i beinmargsaspiratet.

Femtito pasienter (24%) hadde beta-2-mikroglobulin mellom 3,5 til 5,5 mg/L og 71 (33%) > 5,5 mg/L. En tredjedel hadde albumin under 35 g/L. ISS-klassifikasjon har prognostisk utsagnskraft og har i stor grad erstattet Durie-Salmon-inndeling (16). Pasientene fordelte seg med en tredjedel i hvert stadium (Tabell 3).

CRAB-kriteriene gir et uttrykk for om pasienten er klinisk påvirket av sin myelomatose, og er viktig når man vurderer hvorvidt pasienten har indikasjon for behandling. Trettiåtte pasienter (17%) hadde ingen CRAB-kriterier ved diagnosetidspunktet. Førtiåtte prosent hadde ett, 24% hadde to, ti prosent hadde tre og 3% hadde fire CRAB-kriterier (Tabell 3). Osteolytiske forandringer på skjelettrøntgen forekom oftest, og ble diagnostisert hos 145 pasienter (63%). Førtito prosent hadde anemi (Kvinner Hb < 10 g/dL, menn Hb < 11 g/dL), 19% hadde nyresvikt (kreatinin > 177 µmol/L) og ti prosent hadde hyperkalsemi (kalsium > 2,75 mmol/L). Grensesignifikant flere menn enn kvinner hadde nyresvikt på diagnosetidspunktet, henholdsvis 28 menn (23%) og 15 kvinner (14%) (p=0,06).

Tretten pasienter (6%) hadde hemoglobin < 8 g/dL. Det er trend til at leukocyttkonsentrasjonen er høyere hos menn ($6,5 \times 10^9/L$) enn hos kvinner ($6,0 \times 10^9/L$) (p=0,06). Lymfocyttkonsentrasjonen var signifikant lavere hos menn ($1,7 \times 10^9/L$) enn hos kvinner ($2,0 \times 10^9/L$) (p<0,05).

Cytogenetisk undersøkelse ble gjennomført på 30 pasienter (14%). Blant de undersøkte ble det påvist cytogenetisk avvik hos tolv pasienter (40%). Fem pasienter (42%) hadde t(4;14), to pasienter (17%) hadde del13, tre pasienter (25%) hadde del17p mens tre pasienter (25%) hadde t(11;14). En pasient hadde både del13 og del17p. Tre pasienter (25%) hadde gunstig cytogenetisk prognose t(11;14), mens ni pasienter (75%) hadde ugunstig cytogenetisk prognose t(4;14), del13 eller del17p. Det var ingen signifikant kjønnsforskjell med hensyn til cytogenetiske avvik.

3.2 Arv og komorbiditet

Opplysninger om kreftsykdom hos førstegradsslektninger forelå hos vel halvparten av pasientene og er vist i tabell 4. Tretten prosent av pasientene hadde en tidligere kreftdiagnose. Tjue pasienter i uttrekket hadde solitært plasmocytom. Hos disse progredierte sykdommen til myelomatose hos ni (45%) i løpet av observasjonsperioden. Trettiseks pasienter (16%) hadde kjent MGUS-diagnose fra tidligere på diagnosetidspunktet. MGUS-diagnose var vanligere

hos kvinner (22%) enn menn (10%) ($p < 0,05$). Vanligste tilleggs-diagnose var hjertesykdom. Kjent nyresykdom på diagnosetidspunktet var vanligere hos menn (18%) enn kvinner (8%) ($p < 0,05$) (tabell 4).

3.3 Symptomer ved diagnosetidspunktet

Det vanligste symptomet ved diagnosetidspunktet var skjelettsmerter. Smerter i skjelettet ble rapportert av 66% av pasientene og hadde vedvart i median 4 måneder før diagnosen ble stilt (Tabell 5). Tjueni prosent rapporterte om trøtthet og slapphet, som hadde vedvart i median 3,5 måneder. Gjennomsnittlig hemoglobin var 10,3 g/dL hos de pasientene som var trøtte og slappe ved diagnosetidspunktet, mens den var 11,2 g/dL hos pasientene som ikke rapporterte om disse symptomene. Elleve prosent rapporterte om hyperviskositetssymptomer, som hadde vedvart i median 4 måneder. Gjennomsnittlig M-komponent var 43 g/L hos pasienter med hyperviskositetssymptomer, mens den var 30 g/L hos pasienter uten hyperviskositetssymptomer. Tjuesju prosent rapporterte om vekttap, og median vekttap var 6,5 kg. Tretten prosent rapporterte om feber, som hadde vedvart i median 1 måned. Gjennomsnittlig M-komponent var 33 g/L hos de pasientene med feber, mens den var 31 g/L hos pasientene uten feber. Gjennomsnittlig leukocytter var $7,7 \times 10^9/L$ hos pasientene med feber, mens den var $6,8 \times 10^9/L$ hos pasientene uten feber. Åtte prosent rapporterte om pareser, som hadde vedvart i median 1 måned. Tre prosent rapporterte om økt blødningstendens, som hadde vedvart i median tre måneder. Tretten prosent var asymptotiske på diagnosetidspunktet.

Grensesignifikant flere menn enn kvinner hadde symptomer på diagnosetidspunktet, henholdsvis 91% menn og 83% kvinner ($p = 0,06$). Flere kvinner hadde økt blødningstendens, henholdsvis fem kvinner (5%) og en mann (1%) ($p = 0,08$). Det var ingen signifikant forskjell i andel kvinner og menn som rapporterte om smerter i skjelettet, trøtthet og slapphet, hyperviskositet, vekttap, feber eller pareser. Det var heller ingen signifikant kjønnsforskjell med hensyn til tid de ulike symptomene hadde vedvart hos menn og kvinner før diagnosetidspunktet.

3.4 Radiologiske forandringer ved diagnosetidspunktet

Alle pasienter unntatt én fikk utført radiologisk utredning for myelomatose. Osteolytiske forandringer på diagnosetidspunktet ble påvist hos 145 pasienter (63%). Det er en tendens til at større andel menn har forandringer på skjelettrøntgen (Tabell 6). Fordeling mht. osteolyse i ulike skjelettdeler er vist i tabell 6. Elleve prosent hadde truende ryggmargsskade på diagnosetidspunktet, og disse hadde gjennomsnittlig M-komponent på 26 g/L, mens pasientene uten truende ryggmargsskade hadde median M-komponent på 32 g/L, Det var ingen signifikant forskjell mht. andel pasienter med hyperkalsemi hos pasienter med (12%) og uten truende ryggmargsskade (9%) ($p>0,05$). Truende ryggmargsskade ved diagnosetidspunktet forekom hos 28% av mennene og 5% av kvinnene ($p<0,001$).

3.5 Behandling og respons

Behandlingsindikasjon på diagnosetidspunktet i henhold til CRAB-kriteriene ble oppfylt hos 188 pasienter (82%). Førtien pasienter (18%) hadde ingen CRAB-kriterier på diagnosetidspunktet og hadde således ikke behandlingsindikasjon. Tjuetre (56%) av disse startet likevel cytostatika-behandling. Median tid fra diagnosetidspunkt til behandling for alle pasienter var 12 dager. Median tid fra diagnosetidspunkt til behandling var 10 dager for pasienter med behandlingsindikasjon (variasjonsbredde 0 – 41 måneder) ved diagnosetidspunktet, mens median tid var 34 dager for pasienter uten behandlingsindikasjon (variasjonsbredde 0 – 35 måneder). Hundre og førtini pasienter (70%) fikk oppstart av behandling i løpet av første måned etter diagnosetidspunktet.

Førstelinjebehandling ble startet hos 213 pasienter. To hundre og tretten pasienter fikk førstelinjebehandling. De 9 vanligste førstelinjebehandlingene stod for 97% av all behandling (Tabell 7). De tre vanligste behandlingene var henholdsvis HMAS (38%), MP (24%) og VD (14%). Åttito prosent av pasientene hadde respons på førstelinjebehandling (Partiell respons (PR) eller bedre) ved kontroll tre måneder etter behandlingsstart (Tabell 8). Femten prosent hadde stabil sykdom (SD), mens fire prosent hadde progredierende sykdom (PD).

Tilbakefall ble registrert hos 93 pasienter (43%). Median tid fra førstelinjebehandling til første tilbakefall var 19 måneder, minimum 1 måned og maksimum 118 måneder. Median tid fra biokjemisk tilbakefall til start på andrelinjebehandling var 2 måneder.

Andrelinjebehandling ble startet hos 129 pasienter. De ti vanligste andrelinjebehandlinger stod for 86% av all behandling. De tre vanligste behandlinger var henholdsvis VD (23%), HMAS (14%) og MP (13%). Nittifem pasienter (75%) forandret regime mellom 1. og 2. behandlingslinje. Som nevnt ovenfor hadde 36 pasienter (19%) SD eller dårligere respons på førstelinjebehandling. Blant disse pasientene fikk 26 andrelinjebehandling, og fem av dem (19%) forandret ikke behandlingsregime til tross for dårlig respons med det aktuelle medikamentet. Seksti prosent (n=71) responderte på andrelinjebehandling, 34 pasienter (29%) hadde stabil sykdom, mens 14 pasienter (12%) hadde progressiv sykdom.

Fordeling mellom ulike behandlingsregimer og respons på tredje-, fjerde- og femtelinjebehandling er vist i hhv. tabell 7 og 8. Median antall behandlingslinjer var 2, minimum var 0 og maksimum var 9. HMAS var den hyppigste førstelinjebehandling, og tendensen til å bruke HMAS-behandling avtar etter hvert som flere behandlingslinjer er forsøkt. Lenalidomid og Deksametason ble hovedsakelig brukt i andre- og tredjelinjebehandling. Bruk av mer ”alternative” behandlingsformer som ikke er blant de 10 mest brukte legemidler øker etter hvert som man har gjennomgått flere behandlingslinjer. Det fremgår av tabell 8 at andelen som oppnår CR avtar for hver behandlingslinje, mens andelen som har SD eller PD har en tendens til å øke for hver behandlingslinje. Antall måneder mellom behandlingslinjene har en tendens til å avta for hver behandlingslinje – median varighet mellom første- og andrelinjebehandling er 17 måneder mens det mellom fjerde- og femtelinjebehandling er 8 måneder.

Blant de 87 pasientene som fikk HMAS-behandling, døde ingen pasienter (0%) innen én måned etter HMAS. Blant pasienter som var 65 år eller yngre (n=104) var det 24 pasienter (23%) som ikke fikk HMAS-behandling i forløpet. Av disse pasientene var 4 pasienter (17%) 65 år, 9 pasienter (38%) hadde nyresvikt og 5 pasienter (21%) døde innen 6 måneder etter diagnosetidspunktet. Ingen pasienter ble behandlet med allogen stamcelletransplantasjon.

3.6 Profylaktisk behandling

Bisfosfonatbehandling ble gitt til 84 pasienter (37%), av disse fikk 75 pasienter (90%) pamidronat, 3 pasienter (4%) fikk zoledronsyre og 5 pasienter (6%) fikk alendronat. For å redusere risiko for herpes zoster fikk 90 pasienter (39%) forebyggende behandling med antiviralt medikament, og 143 pasienter (62%) fikk tromboseprofylakse. Lavmolekylært

heparin var hyppigst brukt (55%), deretter platehemmende behandling (40%) mens 5% fikk både LMWH og platehemmende behandling.

3.7 Komplikasjoner

Komplikasjoner under eller etter oppstart av behandling oppstod hos 167 pasienter (77%).

Nervesystemet

Polynevropati ble rapportert av 33 pasienter (15%). Tjueen (64%) av disse hadde fått Velcade-behandling. Blant 80% av pasientene behandlet med Velcade ble det ikke registrert polynevropati.

Skjelettet

Sekstito pasienter (29%) fikk patologisk fraktur etter diagnose. Patologisk fraktur oppstod hyppigere hos de som hadde fått bisfosfonat-profylakse (43%) enn hos de som ikke hadde fått bisfosfonat-profylakse (20%). Blant de 62 pasientene med påvist fraktur hadde syv pasienter (11%) fraktur i caput, 22 pasienter (36%) fraktur i rørknokler, seks pasienter (10%) fraktur i bekken, 42 pasienter (68%) fraktur i columna og ti pasienter (16%) fraktur i andre lokalisasjoner, hyppigst lokalisert til costae. Nerve/ryggmargs-kompresjon oppstod i forløpet til 23 pasienter (11%).

Venøs og arteriell trombose

Venøs tromboembolisme oppstod hos 15 pasienter (7%), hvorav åtte av disse (53%) var lungeemboli, fem (33%) var dyp venetrombose og to (13%) var trombose ut i overarm etter innleggelse av sentralvenøst kateter (GamCath). VTE oppstod hos en signifikant større andel av de pasienter som ikke fikk tromboseprofylakse (11%) enn hos pasienter som fikk tromboseprofylakse (4%) ($p < 0,05$). Fem pasienter (2%) utviklet hjerneinfarkt, mens tre pasienter (1%) utviklet hjerteinfarkt.

Infeksjoner

Tjuetre pasienter (11%) utviklet herpes-zoster-utslett i forløpet. Av de som hadde fått herpes-zoster-profylakse oppstod herpes-zoster hos 10%, mens det hos pasienter som ikke hadde fått herpes-zoster-profylakse oppstod hos 11%. Førte pasienter (19%) utviklet sepsis i forløpet

(som ble behandlet med sepsis-regime). Trettiseks av disse (90%) utviklet sepsis i løpet av første måned etter behandling.

Anemi og blødning

Behandlingskrevende anemi oppstod hos 121 pasienter (58%). Tre pasienter (1%) utviklet hjerneblødning. Det var ingen signifikant forskjell mellom menn og kvinner mht. hvor mange som fikk komplikasjoner, det var en tendens til at flere kvinner hadde hyppigere frakturer i rørknokler, henholdsvis 13 kvinner (42%) mot ni menn (29%) ($p=0,3$). Sytten kvinner (55%) fikk frakturer i columna, mot 25 (81%) menn ($p<0,05$). Det var ingen signifikant forskjell mht. kjønn når det gjaldt patologisk fraktur etter diagnose, behandlingskrevende anemi, fraktur i caput, fraktur i andre lokalisasjoner, nerve/ryggmargs-kompresjon, sepsis, polyneuropati, VTE, herpes-zoster, hjerneblødning, hjerneinfarkt eller hjerteinfarkt ($p>0,05$).

3.8 Overlevelse og prognostiske faktorer

Median overlevelse for alle pasientene var 41,3 måneder og fem års overlevelse var 37%. Tjueen prosent av pasientene døde i løpet av første år etter diagnosen ble stilt. For pasienter < 70 år ($n=127$) ved diagnose var median overlevelse på 77,8 måneder og fem års overlevelse 56% (Figur 3 A). Tretten prosent av pasientene i denne aldersgruppen døde i løpet av første år etter diagnosen ble stilt. De første fem år etter diagnosedato hadde pasientene i denne aldersgruppa i gjennomsnitt 11% risiko for død per år. For pasienter ≥ 70 år ($n=105$) ved diagnose var median overlevelse på 23,2 måneder og fem års overlevelse 13%. Ingen pasienter over 70 år overlevde lengre enn syv år.

Ved univariabel Cox regresjon var det signifikant sammenheng mellom økende alder, diagnoseår 2010-2014, type monoklonalt immunoglobulin, høyere ISS-stadium, økende konsentrasjon av beta-2-mikroglobulin, tilstedeværelse av økende antall CRAB-kriterier, hyperkalsemi og nyresvikt med risiko for død.

Overlevelse for menn og kvinner er vist i figur 3 B. Det var ingen signifikant forskjell mellom menn og kvinner mht. overlevelse. Det var ingen forskjell mellom pasienter med tidligere MGUS-diagnose ($n=36$) og pasienter uten diagnostisert MGUS mht. overlevelse.

Overlevelse for de ulike immunoglobulin-klassene og for lettjedesykdom er vist i figur 4. Median overlevelse var høyest for pasienter med IgG-sykdom med 50 måneder, etterfulgt av

pasienter med IgA-sykdom på 35 måneder og lett kjedesykdom med 18 måneder ($p < 0,001$). Én pasient i studien hadde plasmacelleleukemi, og denne pasienten døde etter fire måneder. Ved aldersstratifisert analyse sees samme trend med hensyn til overlevelse for pasienter < 70 år hvor er det stor differans i overlevelse ($p < 0,001$), men i gruppen ≥ 70 år er det ingen signifikant forskjell i overlevelse ($p = 0,6$) (Figur 4).

Overlevelse for pasienter diagnostisert i årene 2005-2009 og 2010-2014 er vist i figur 5. Ved Kaplan Meier-analyse var median overlevelse for pasientene med alder < 70 år diagnostisert mellom 2005-2009 87 måneder og i perioden 2010-2014 48 måneder. For pasienter ≥ 70 år diagnostisert mellom 2005-2009 21 måneder og i perioden 2010-2014 22 måneder (Figur 5). Det var ikke statistisk signifikant forskjell i overlevelse verken for de yngste eller de eldste pasientene.

Overlevelse for ISS-Stadium I, II og III er vist i figur 6. Pasienter med ISS I, ISS II og ISS III hadde median overlevelse på henholdsvis 58, 54 og 17 måneder ($p < 0,001$). Ved aldersstratifisert analyse var median overlevelse for pasienter < 70 års alder ved ISS I, ISS II og ISS III henholdsvis 108 måneder, 77 måneder og 17 måneder ($p < 0,05$), mens median overlevelse for pasienter ≥ 70 år ved ISS I, ISS II og ISS III var 30 måneder, 47 måneder og 17 måneder ($p = 0,1$). Pasienter med beta-2-mikroglobulin $< 3,5$ mg/L hadde median overlevelse på 63 måneder, pasienter med beta-2-mikroglobulin $3,5 - 5,5$ hadde median overlevelse på 56 måneder mens pasienter med beta-2-mikroglobulin $> 5,5$ hadde median overlevelse på 17 måneder ($p < 0,001$) (Figur 7). For albumin over og under 35 g/L ble det ikke funnet forskjell i overlevelse.

Kaplan Meier-analyse viser at pasienter med 0-2 CRAB-symptomer ($n = 204$) hadde median overlevelse på 47 måneder, mens pasienter med 3-4 CRAB-symptomer ($n = 27$) hadde median overlevelse på 16 måneder ($p < 0,01$). To av undergruppene av CRAB-symptomer var signifikant assosiert med overlevelse, nemlig hyperkalsemi og nyresvikt. Pasienter uten hyperkalsemi hadde median overlevelse på 45 måneder, mens pasienter med hyperkalsemi hadde median overlevelse på 17 måneder ($p < 0,05$). Pasienter uten nyresvikt hadde median overlevelse på 48 måneder, mens pasienter med nyresvikt hadde median overlevelse på 16 måneder ($p < 0,001$).

Pasienter som ikke fikk bisfosfonat-profylakse hadde median overlevelse på 42 måneder, mens pasienter som fikk bisfosfonat-profylakse hadde median overlevelse på 58 måneder,

signifikant forskjell ved log rank test ($p < 0,001$). Ved aldersstratifisert analyse var median overlevelse for pasienter < 70 års alder som har fått bisfosfonat 87 måneder, mens den var 54 måneder for pasienter som ikke hadde fått bisfosfonat ($p > 0,05$). For pasienter ≥ 70 år som hadde fått bisfosfonat var median overlevelse 27 måneder, mens den var 20 måneder for pasienter som ikke hadde fått bisfosfonat ($p > 0,05$).

Ved aldersstratifisert analyse fremkommer det at median overlevelse for pasienter < 70 års alder som har fått HMAS (103 måneder) er lengre enn for pasienter < 70 år som ikke har fått HMAS-behandling (39 måneder) ($p < 0,001$). For pasienter ≥ 70 år er median overlevelse med førstelinjebehandling med MP ($n=42$), VD ($n=17$), MPV ($n=5$) og MPT ($n=15$) henholdsvis 26, 22, 12 og 48 måneder (Figur 8 A).

Tabell 9 viser resultatene for multivariabel Cox regresjon i totalpopulasjonen og aldersstratifisert. I totalpopulasjonen øker risikoen for død med økende alder og ISS-stadium, mens HMAS-behandling reduserer risikoen for død. Tilstedeværelse av CRAB-kriterier var grensesignifikant assosiert med død i totalpopulasjonen ($p=0,054$). Det var ingen signifikant forskjell mellom menn og kvinner mht. risiko for død og heller ikke for diagnoseår (2005-2009 versus 2010-2014). For pasientene < 70 år var kun ISS-stadium og HMAS signifikant assosiert med risiko for død i den multivariable modellen, for de eldste pasientene var alder og CRAB-symptomer sterkt assosiert med risiko for død i den multivariable modellen.

Overlevelse ved HMAS-behandling for pasienter med alder 40-49 år ($n=11$), 50-59 år ($n=34$) og 60-69 år ($n=35$) er vist i figur 8 B. I den yngste aldersgruppen døde tre pasienter i oppfølgingsperioden, og 70% var i live fem år etter diagnose. Pasienter med alder 50-59 år som fikk HMAS-behandling hadde median overlevelse på 77 måneder, mens pasienter med alder 60-69 år hadde median overlevelse på 108 måneder. Log rank-test viser signifikant forskjell mellom gruppene ($p < 0,01$). Kun én pasient over 70 år fikk HMAS-behandling. Denne pasienten døde etter 21 måneder. Alle pasienter over 60 år som hadde fått HMAS-behandling overlevde første året etter behandling.

4 Diskusjon

Resultatene i denne studien viser at pasientene med myelomatose har stor grad av morbiditet ved diagnostidspunktet. Det stor individuell variasjon mht. symptomer og laboratorieverdier, og ved å kombinere prognostiske faktorer kan man til en viss grad predikere overlevelse hos disse pasientene. Ved diagnostidspunktet hadde flest kvinner kjent MGUS og flest menn hadde truende ryggmargsskade. De viktigste prognostiske faktorene i totalpopulasjonen var hhv. alder, ISS-stadium og HMAS-behandling. De viktigste prognostiske faktorer for pasienter < 70 år var ISS-stadium og HMAS-behandling, mens det for de eldste pasientene var liten assosiasjon med alder og sterk assosiasjon med CRAB-symptomer. Alder i totalpopulasjonen er av stor prognostisk verdi hvor median overlevelse for pasienter < 70 år (78 måneder) er over tre ganger lengre enn for pasienter \geq 70 år (23 måneder). ISS-stadium basert på konsentrasjon av albumin og beta-2-mikroglobulin i serum er også av stor prognostisk verdi, hvor median overlevelse er bortimot firedoblet for pasienter med gunstig prognostisk stadium (ISS I) enn for pasienter med ugunstig prognostisk stadium (ISS III). Pasienter med 0-2 CRAB-symptomer har tre ganger lengre median overlevelse (47 måneder) enn pasienter med 3-4 CRAB-symptomer (16 måneder). Pasienter behandlet med HMAS har over tre ganger lengre overlevelse (103 måneder) enn pasienter som ikke har fått HMAS (29 måneder). Pasienter med kjent MGUS før diagnose hadde ikke bedre overlevelse enn pasienter uten kjent MGUS.

Pasientmaterialet

I studien har vi inkludert alle pasienter behandlet ved UNN i perioden 01.01.05 – 31.12.14. De fleste pasientene i Troms og Finnmark er inkludert. I tillegg pasienter fra nordre del av Nordland samt pasienter fra hele Nord-Norge som har fått HMAS-behandling. Det er mulig at noen av de eldste og sykeste pasientene fra Troms og Finnmark ikke er inkludert i studien og kan utgjøre en liten selsjonsbias.

Pasientkarakteristika

Vår studiepopulasjon bestod av 53% menn og 47% kvinner. Kjønnfordelingen er i samsvar med nasjonale registre og internasjonale studier hvor andel menn varierer mellom 53%-59% (1, 7, 17). Aldersdistribusjonen i vår studiepopulasjon er nokså lik internasjonale studier. Median alder i vår studiepopulasjon (68 år) ligger mellom median alder i Kristinsson et al.

(70 år) og Kyle RA et al. (67 år) (10) (17). Andelen pasienter ≥ 70 år er høyere i vår studie (45%) sammenliknet med Kyle RA et al. (38%). Denne aldersdifferansen kan skyldes at Norge er et av landene i verden med lengst forventet levealder og at insidensen av MGUS og myelomatose stiger med økt alder. Samme trend sees mht. kjent MGUS på diagnosetidspunktet, hvor vår studie inkluderte dobbelt så stor andel pasienter med kjent MGUS (16%) enn de inkludert i studien til Kyle RA. et al. (8%). Bedre diagnostikk og mer uttalt screening blant allmennleger er en mulig forklaring på høy andel med MGUS i dette materialet. Ingen pasienter inkludert i vår studie var < 40 år. Kyle RA et al. rapporterte om 2% under 40 års alder, og det finnes case-reports hvor pasienter helt ned i 23 års alder har fått diagnosen (18, 19).

Hereditet og komorbiditet

Hematologisk cancer hos førstegradsslektninger ble rapportert av ti prosent av pasientene og halvparten av disse angav myelomatose hos førstegradsslektninger. Det var hyppigere enn forventet og kan antyde at det i enkelte familier er en arvelig komponent i utvikling av myelomatose. Blant pasientene med myelomatose hos førstegangsslektninger var det kun én pasient (14%) som hadde cytogenetisk avvik, dette er en mindre andel enn hos resten av pasientpopulasjonen (40%). En case-report av Bizzaro N. et al. støtter teorien om genetisk predisposisjon i dannelse av plasmacellesykdom hvor det beskrives en familie hvor fem av syv søsken fikk MGUS og den ene døde av myelomatose (20). Lynch HT. et al. beskriver en familie hvor tre av syv familiemedlemmer hadde myelomatose og to hadde MGUS. Samme familie hadde også ALL, malignt melanom og prostatacancer. Blant disse hadde en pasient t11;14, resten hadde ingen kromosomale avvik (21). Det virker derfor usannsynlig at de cytogenetiske avvik vi undersøker for i dag kan forklare familiær risiko for plasmacellesykdom, men at fenomenet heller kan være betinget i ukjente onkogener, tumor suppressor-gener eller epigenetikk. Det som er overraskende i vår studie er at signifikant flere kvinner opplyser om myelomatose hos førstegradsslektninger. Flere kvinner hadde kjent MGUS på diagnosetidspunktet, hvorav høyere median alder ved diagnosetidspunktet (69 mnd.) enn menn (66,5 mnd.) kan ha betydning, men kjønnsforskjeller mellom menn og kvinner i forhold til å oppsøke lege kan også være av betydning. Blant 20 pasienter som hadde plasmocytom, utviklet 45% myelomatose. Dette er i overenstemmelse med tidligere studier hvor 53-70% av pasienter med medullære plasmocytomer progredierte til

myelomatose, mens 12-36% av pasienter med ekstramedullære plasmocytomer utviklet myelomatose (22, 23).

Symptomer og laboratorieverdier på diagnosetidspunktet

På diagnosetidspunktet rapporterte 87% av pasientene om symptomer. I likhet med Kyle RA. et al. Ble det hyppigst rapportert om smerter i skjelettet (66%), trøtthet og slapphet (29%) samt vekttap (27%). Overraskende stor andel (13%) rapporterte om feber, som både kan være tegn på pågående infeksjon på grunn av leukopeni og hypogammaglobulinemi, eventuelt langkommet preterminal sykdom. Elleve prosent av pasientene hadde symptomer som ble klassifisert som hyperviskositetssymptomer, men det er usikkert om dette representerer reell hyperviskositet da gjennomsnittlig M-komponent hos disse pasientene kun var 43 g/L. Uspesifikke symptomer som smerter i skjelettet og hyperviskositetssymptomer hadde vedvart lengst før diagnosetidspunktet (median 4 måneder), mens det spesifikke og alarmerende symptomet pareser hadde kortest varighet (median 1 måned). Ved radiologisk undersøkelse ble 11% av pasientpopulasjonen vurdert til å ha truende ryggmargsskade, 8% hadde pareser på diagnosetidspunktet og en vesentlig andel av pasientene med truende ryggmargsskade (88%) og pareser (68%) var menn. En mulig årsak er at menn neglisjerer i større grad enn kvinner, symptomer på sykdom, og kontakter ikke lege før ryggplagene blir uutholdelige eller gir CNS-påvirkning.

Median senkningsreaksjon var 84,5 mm/h. Kun 28% hadde senkningsreaksjon ≥ 100 mm/h, en grenseverdi som mange leger ofte forbinder med beinmargskreft. Forhøyet senkningsreaksjon < 100 mm/h har derfor lav negativ prediktiv verdi ved diagnostikk av myelomatose.

Blant pasienter med lett kjedesykdom hadde 40% nyresvikt på diagnosetidspunktet, som uttrykk for frie lette kjeders nyretoksiske effekt. Blant pasientene med lett kjedesykdom ble 65% klassifisert i ISS III. Dette kan skyldes at både hypoalbuminemi og forhøyet beta-2-mikroglobulin kan være tegn på langkommet sykdom, men begge påvirkes også av nyrefunksjon.

Behandling

Blant de 18% som ikke hadde behandlingsindikasjon i henhold til CRAB-kriteriene på diagnosetidspunktet, fikk 59% likevel cytostatika-behandling. Syttiåtte prosent av de som fikk behandling til tross for manglende CRAB-kriterier fikk komplikasjoner etter oppstart av behandling, hvorav 26% fikk polynevropati og 26% ble behandlet for sepsis i løpet av første måned etter behandling. Sytten prosent av disse pasientene overlevde under et år til tross for behandling uten CRAB-kriterier. Kun en av de 17% døde i løpet av en måned etter cellegift hvorav dødsårsaken var ukjent, en døde av arytmi og resten døde av ukjent årsak. Hvorfor behandling er gitt uten tilstedeværelse av et eller flere CRAB-kriterier går ikke klart frem av journalene. Retningslinjer for behandling av myelomatose ble publisert i 2005 og har vært uforandret ut observasjonsperioden (24). I 2005 hadde to kliniske RCT konkludert med at tidlig behandling ved asymptomatisk myelomatose ikke bedret prognosen (25, 26), og at median tid til utvikling av symptomatisk myelomatose var omtrent to år (27, 28) uavhengig om man startet behandling i en presymptomatisk fase eller ikke. Det er mulig at det for noen pasienter kan være vanskelig å slå seg til ro med en kreftdiagnose uten at behandling startes, men dette går ikke klart frem.

For pasienter < 70 år var de vanligste førstelinjebehandlinger HMAS (63%), VD (11%) og MP (8%), mens det for pasienter ≥ 70 år var MP (48%), VD (19%), MPT (17%) og MPV (6%). Åttito prosent av pasientene hadde respons på førstelinjebehandling (PR eller bedre) ved kontroll etter 3 måneder. Det er en tendens til at responsen på behandling blir dårligere fra førstelinjebehandling (82%) til femtelinjebehandling (56%), samt at median tid mellom behandlingene blir kortere mellom første- og andrelinjebehandling (17 mnd.) og fjerde- og femtelinjebehandling (8 mnd.). En forklaring på dette kan være at pasienter som gjennomgår flere behandlingslinjer får selektert behandlingsresistente subkloner av plasmaceller.

Komplikasjoner

Etter oppstart av behandling fikk 77% av pasientene komplikasjoner. Femten prosent fikk polynevropati. Polynevropati var assosiert med Velcade hvorav 64% av pasientene med polynevropati hadde fått Velcade-behandling. Blant pasienter behandlet med Velcade i vår populasjon rapporterte 20% om polynevropati. Dette er en lavere andel enn rapportert i tidligere studier (37-52%) (29-31). I alle studiene var Bortezomib-dosen 1,3 mg/m², men

ingen av studiene beskriver om administrasjonen er intravenøst eller subkutan, som er av stor betydning for risiko for polyneuropati. Det er mulig at studier med formål å registrere polyneuropati har en bias med at man spesifikt spør pasienter om de har symptomer. I tillegg kan det tenkes at man i vanlig klinisk praksis ikke fanger opp de mildeste formene for polyneuropati. Kompresjon av nerver eller ryggmargen oppstod hos 11%. Tidligere studier har beskrevet kompresjon av ryggmargen hos 11-24% (32). Sepsis oppstod hos 19% av pasientene, og 60% av disse hadde fått HMAS-behandling. Sepsis oppstod i den nøytropene fasen innen en måned etter behandling hos 90%.

Overlevelse

Median overlevelse for totalpopulasjonen var 41 måneder, og det var ingen signifikant forskjell mellom menn og kvinner mht. risiko for død. Kyle R.A. et al. (2003, n=1027) rapporterte om median overlevelse på 34 måneder og Drawid A. et al. (2008) rapporterte om 43 måneder overlevelse basert på en metaanalyse av 18 randomiserte kontrollerte studier (33). Overlevelse for myelomatose oppgis ikke i krefregisterets rapport "Cancer in Norway", og det gjør det vanskelig å sammenlikne med den norske myelomatosepopulasjonen. Pasienter < 70 år hadde median overlevelse på 78 måneder, mens pasienter ≥ 70 år hadde median overlevelse på 23 måneder. Blimark CH. et al. (2016, n=3876) rapporterte om median overlevelse for pasienter < 66 år på 88 måneder, mens pasienter > 65 hadde median overlevelse på 44 måneder (34). Pasientpopulasjonen hadde høyere median alder (71 år), men færre var klassifisert i ISS III (29%) enn i vår populasjon. Andelen pasienter ≤ 65 år og pasienter 66-70 år som mottok autolog stamcellestøtte var lik med vår studie.

Univariabel analyse viste at type monoklonal komponent var signifikant assosiert med overlevelse. Pasienter med IgG-sykdom hadde median overlevelse på 50 måneder mens pasienter med IgA- og lettjede-sykdom hadde median overlevelse på henholdsvis 35 og 19 måneder. Ved multivariabel analyse ble det ikke påvist noen signifikant assosiasjon mellom type monoklonal komponent og overlevelse. Dette kan tyde på at andre prognostiske faktorer påvirker resultatet. Sirohi et al. konkluderer med at lettjedesykdom gir redusert overlevelse i forhold til IgG-sykdom (35). Drayson M. et al. konkluderer med at redusert overlevelse hos pasienter med lettjede-sykdom kun er betinget i nyresvikten og ikke i annen patologi ved sykdommen. En lettjedesykdom har derfor ikke negativ prognostisk verdi etter diagnosen er stilt dersom pasientens nyrefunksjon er god og ikke forverres (36).

Univariabel analyse viste at pasienter diagnostisert mellom 2005-2009 hadde lengre median overlevelse (50 mnd.) enn pasienter diagnostisert mellom 2010-2014 (35 mnd.). Diagnoseår var ikke signifikant assosiert med overlevelse ved multivariabel analyse korrigert for alder og behandling gitt. Årsaken til funnet ved univariabel analyse er sannsynligvis fordi det i diagnoseperiodene 2005-2009 og 2010-2014 var stor forskjell i andel pasienter < 70 år (61% og 48%) og andel pasienter som fikk HMAS-behandling (51% og 25%).

I totalpopulasjonen og hos pasienter ≥ 70 år var økende alder signifikant assosiert med lengre overlevelse i følge multivariabel analyse. Dette er som forventet, da økt alder innebærer redusert toleranse for cytostatika, økt komorbiditet og flere konkurrerende årsaker til død. Da de yngste pasientene ikke affiseres av disse faktorene i samme grad, ser vi heller ikke signifikant assosiasjon mellom alder og overlevelse i denne gruppen.

ISS-stadium var signifikant assosiert med overlevelse i totalpopulasjonen. Greipp PR. et al. vurderte i sin studie faktorer med prediktiv verdi for overlevelse ved myelomatose og konkluderte med at en kombinasjon av albumin og beta-2-mikroglobulin gav den enkleste, mest komplette og mest reproducerbare klassifikasjon, og derfor brukes albumin og beta-2-mikroglobulin i det internasjonale graderingssystemet ISS (16). I vår studie var ISS-stadium kun assosiert med overlevelse i populasjonen < 70 år. Pasientpopulasjonen hos Greipp PR. et al. var ung med median alder 60 år og det konkluderes i studien at ISS-stadium har prognostisk verdi hos både yngre og eldre pasienter. Det er mulig det er en konfunderende faktor i Greipps studie ved at nyresvikt hos eldre pasienter gir økt ISS og dermed reduserer overlevelse. I vår studie fremkommer det at ISS-stadium ikke har prognostisk verdi hos eldre, men at antall CRAB-symptomer har sterk assosiasjon med risiko for død hos de eldste pasientene ≥ 70 år. Tidligere studier har ikke vært konsistente på hvorvidt CRAB-symptomer er assosiert med overlevelse (16, 37, 38). Det er sannsynlig at antall CRAB-symptomer har prognostisk verdi, da det gir uttrykk for hvor stor morbiditet sykdommen har påført pasienten ved diagnosetidspunktet. I vår studie er det også en korrelasjon mellom antall CRAB-symptomer og ISS, hvorav 89% av pasientene med 3-4 CRAB-symptomer (n=26) ble klassifisert i ISS III.

HMAS som førstelinjebehandling har sterk prognostisk verdi hos pasienter < 70 års alder. Pasienter som fikk HMAS som førstelinjebehandling i vår populasjon hadde en median

overlevelse på 103 måneder (8,6 år). Thoennissen GB. et al. (2012, n=320) fant median overlevelse på 71 måneder hos pasienter med HMAS-behandling (39) og Liseth K. et al. (2002) rapporterte median overlevelse på 75 måneder fra reinfusjon av stamceller for pasienter (n=58) behandlet ved Haukeland Universitetssykehus (40).

Univariabel analyse viste at pasienter som fikk bisfosfonat-behandling hadde lengre median overlevelse (58 mnd.) enn pasienter som ikke fikk bisfosfonat-profylakse (42 mnd.) Dette kan skyldes konfunderende faktor ved at bisfosfonat sjeldent gis til pasienter med nyresvikt da det skilles ut renalt og kan hope seg opp og virke toksisk ved svært redusert nyrefunksjon. Bisfosfonat ble gitt til 41% av pasienter uten nyresvikt og 20% av pasienter med nyresvikt. En annen teori er at pasientene som dør tidlig ikke får tid til å bli satt på bisfosfonat-profylakse. Blant 22 pasienter som døde innen 3 måneder etter diagnosen, fikk ingen pasienter bisfosfonat-profylakse, og dette gir et skjevt estimat for overlevelse. I tillegg oppstod frakturer hyppigere hos pasienter med bisfosfonat-profylakse (43%) enn pasienter som ikke har fått bisfosfonat-profylakse (20%). Dette kan skyldes samme årsak hvor pasienter som lever lengre blir satt på bisfosfonat-profylakse, og derfor ha større sannsynlighet for å utvikle brudd, i tillegg til at bisfosfonat ofte gis til de sykeste pasientene, og skaper ytterligere bias.

Univariabel analyse for pasienter ≥ 70 år viste stor forskjell i median overlevelse for de vanligste førstelinjebehandlinger, hvorav pasienter behandlet med MP (n=42), VD (n=17), MPV (n=5) og MPT (n=15) hadde median overlevelse på henholdsvis 26, 22, 12 og 48 måneder. Dette stemmer godt overens med Sacchi S. et al. (n=135) hvor pasienter med MPT hadde median overlevelse på 52 måneder, mens pasienter med MP hadde median overlevelse på 32 måneder. Pasienter behandlet med MPT hadde større andel toksiske bivirkninger (41). Kapoor et al. publiserte en metaanalyse (n=1571) som også konkluderte med økt overlevelse, men økt toksisitet (nevropati og DVT) ved tillegg av Thalidomid til MP-behandling (42).

Pasienter med tidligere MGUS-diagnose hadde ikke signifikant bedre median overlevelse (53 mnd.) enn pasienter uten kjent MGUS-diagnose (40 mnd.) Oppfølging av MGUS er et tiltak for å fange opp utvikling av myelomatose og hindre at det oppstår irreversibel organskader. Screening av en populasjon er hensiktsmessig, dersom den enten fører til redusert mortalitet eller morbiditet. Resultatene i studien antyder at det å stille diagnosen MGUS ikke fører til redusert mortalitet verken for totalpopulasjonen eller aldersstratifisert for alder < 70 og ≥ 70 år ($p>0,05$). Komplikasjoner oppstod hos større andel pasienter med kjent MGUS (81%) enn

pasienter uten kjent MGUS ved diagnosetidspunktet (76%) ($p > 0,05$). En årsak til dette kunne vært at pasienter med kjent MGUS i vår populasjon var eldre og derfor ville hatt økt sannsynlighet for komplikasjoner, men ved aldersstratifisert analyse sees ingen forskjell i komplikasjoner hos pasienter < 70 år og ≥ 70 år for pasienter med og uten kjent MGUS på diagnosetidspunktet ($p > 0,05$).

Det er tidligere diskutert at andelen som blir behandlet med HMAS har betydning for overlevelse. 29% av pasientene mellom 66-70 års alder ($n=34$) fikk HMAS-behandling, og disse pasientene hadde median overlevelse på 108 måneder. Blant disse pasientene døde ingen i løpet av det første året etter tilbakeføring av stamceller. Blant det totale antallet pasienter ($n=81$) som fikk HMAS-behandling, døde ingen pasienter i løpet av første måned etter tilbakeføring av stamceller. Mange internasjonale studier har vurdert overlevelse og morbiditet ved HMAS-behandling. Gertz MA. et al. (2007, $n=716$) rapporterte om 100-dagers totaloverlevelse på 99% ved HMAS (43). Badros et al. (2000, $n=70$) gav 200 mg/m² Melfalan til pasienter 70 år eller eldre (median 72 år), noe som resulterte i transplantasjonsrelatert død hos 16%. Deretter ble dosen redusert til 140 mg/m², som reduserte transplantasjonsrelaterte dødsfall til 2% med opprettholdelse av samme effekt av behandling (44). Palumbo et al. (2004, $n=194$) gjennomførte et randomisert forsøk med sammenlikning av lavdose HMAS (VAD induksjonsterapi med HMAS 100 mg/m² Melfalan) med MP-behandling hos pasienter 50-70 års alder (median 64 år) uten komorbiditet. Lavdose HMAS gav et signifikant bedre median overlevelse (58 mnd.) enn ved MP (37 mnd.), uten noen transplantasjonsrelaterte dødsfall (45). Facon et al. (2007, $n=447$) gjennomførte en randomisert kontrollert studie hvor de sammenliknet MP, MPT samt VAD induksjonsterapi med påfølgende autolog stamcelletransplantasjon (ASCT) (100 mg/m² Melfalan) hos pasienter fra 65 til 75 år. Median overlevelse var høyere for MPT (52 mnd.) enn for MP (33mnd.) og HMAS (38 mnd.). Median overlevelse var lik Palumbo et. al. for MP men kortere for HMAS (46). Dette kan skyldes at det ikke ble benyttet vedlikeholdsbehandling i Facons studie. Merz M. et al. (2016, $n=17494$) rapporterte i sin registerstudie av pasienter diagnostisert mellom 1998 – 2011 at fem års overlevelse hos pasienter 70-79 års alder behandlet med HMAS (56%) var bedre enn hos den generelle myelomatosepopulasjonen (51%) (47). Dette kan tyde på at Melfalan i redusert dose (100-140 mg/m²) sammen med autolog stamcellestøtte kan være en trygg og effektiv behandling selv hos pasienter på 65-75 års alder i god allmenntilstand og uten komorbiditeter (48). Denne behandlingen kan i fremtiden være en grunnpilar i den innledende

behandlingen av myelomatosepasienter under 75 års alder, og bør bli vurdert hos hver enkelt eldre pasient basert på allmenntilstand og komorbiditet og ikke kronologisk alder alene.

5 Konklusjon

Median overlevelse for pasienter diagnostisert og behandlet for myelomatose ved UNN i perioden 2005-2014 var i samsvar med behandlingsresultater publisert i internasjonale studier. Det ble ikke påvist noen endring i overlevelse fra den første 5 års studieperioden til den siste 5 års studieperioden. Vi fant ingen kjønnsforskjell mht. overlevelse, og pasienter oppfulgt for MGUS hadde ikke redusert mortalitet eller morbiditet. Det finnes multiple prognostiske faktorer for pasienter med myelomatose. For pasienter < 70 år var høy ISS (3 vs 1-2) assosiert med 3 ganger økt risiko for død, mens for pasienter \geq 70 års alder var tilstedeværelse av 3-4 CRAB-kriterier versus 0-2 assosiert med over 3 ganger økt risiko for død. Hos pasienter < 70 år som gjennomgikk HMAS var median overlevelse 103 måneder. Våre analyser tyder på at det kan være gunstig å skille mellom pasienter < 70 års alder og \geq 70 års alder da ulike prediktorer er assosiert med overlevelse i disse gruppene. Selv om det behandles et lavt antall pasienter per år ved UNN tyder resultatene på at det er mulig å oppnå resultater som er på høyde med større behandlingssentre.

6 Referanseliste

1. Cancer Registry of Norway. Cancer in Norway 2015 - Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway 2015 [cited 2017 22.03]. Available from: <https://www.kreftregisteret.no/globalassets/cancer-in-norway/2015/cin-2015-special-issue.pdf>
2. Degos L, Linch DC, Löwenberg B. Textbook of malignant hematology. 2. ed. London: Taylor & Frances; 2005. p. 543-64.
3. Hoffman R. Hematology : basic principles and practice. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2005. p. 1501-27.
4. Hagve T-A, Berg JP. Klinisk biokjemi og fysiologi. 5. ed. Oslo: Gyldendal Akademisk; 2015. p. 145-6.
5. Kåresen R, Wist E, Reppe A. Kreftsykdommer : en basisbok for helsepersonell. 4. ed. Oslo: Gyldendal akademisk; 2012. p. 390-3.
6. Wadhera RK, Rajkumar SV. Prevalence of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance: A Systematic Review. Mayo Clinic Proceedings. 2010;85(10):933-42.
7. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Offord JR, Larson DR, Plevak MF, et al. A Long-Term Study of Prognosis in Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. The New England Journal of Medicine. 2002;346(8):564-9.
8. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer. 2015:141-8.
9. Kyle RA, Remstein ED, Therneau TM, Dispenzieri A, Kurtin PJ, Hodnefield JM, et al. Clinical Course and Prognosis of Smoldering (Asymptomatic) Multiple Myeloma. The New England Journal of Medicine. 2007;356(25):2582-90.
10. Kyle RAR, Gertz MA, Witzig TE, et al. Review of 1027 Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. Mayo Clinic proceedings. 2003;78(1):21-33.
11. Diagnosgruppen för plasmacellssjukdommar. Myelom. Utredning och behandling. Nationella riktlinjer. 2013.
12. The International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders. British journal of haematology. 2003;121(5):749-57.

13. Evensen SA, Stavem P. *Blodsykdommer*. 6. ed. Oslo: Gyldendal akademisk; 2008. p. 251-77.
14. Smith A, Wisloff F, Samson D, et al. Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma 2005. *British Journal of Haematology*. 2006;132(4):410-51.
15. 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. *The Lancet Oncology*. 2014;15(12):e538-48.
16. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, Blade J, et al. International staging system for multiple myeloma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(15):3412-20.
17. Kristinsson SY, Landgren O, Dickman PW, Derolf AR, Bjorkholm M. Patterns of survival in multiple myeloma: a population-based study of patients diagnosed in Sweden from 1973 to 2003. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(15):1993-9.
18. Mangad FE-ZE, Bouchti IE. Multiple Myeloma in Unusually Young Patient: A Case Report. *International Journal of Clinical Medicine*. 2014;05(15):890-3.
19. Munoz J, Hanbali A. A young patient with multiple myeloma. *Blood*. 2012;119(13):2979.
20. Bizzaro N, Pasini P. Familial occurrence of multiple myeloma and monoclonal gammopathy of undetermined significance in 5 siblings. *Haematologica*. 1990;75(1):58-63.
21. Lynch HT, Sanger WG, Pirruccello S, Quinn-Laquer B, Weisenburger DD. Familial Multiple Myeloma: a Family Study and Review of the Literature. *Journal of the National Cancer Institute*. 2001;93(19):1479-83.
22. Holland J, Trenkner DA, Wasserman TH, Fineberg B. Plasmacytoma. Treatment results and conversion to myeloma. *Cancer*. 1992;69(6):1513-7.
23. Waal EGM, Leene M, Veeger N, Vos HJ, Ong F, Smit WGJM, et al. Progression of a solitary plasmacytoma to multiple myeloma. A population - based registry of the northern Netherlands. *British Journal of Haematology*. 2016;175(4):661-7.
24. Smith A, Wisloff F, Samson D. Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma 2005. *British Journal of Haematology*. 2006;132(4):410-51.
25. Hjorth M, Hellquist L, Holmberg E, Magnusson B, Rodjer S, Westin J. Initial versus deferred melphalan-prednisone therapy for asymptomatic multiple myeloma stage I--a randomized study. Myeloma Group of Western Sweden. *European journal of haematology*. 1993;50(2):95-102.

26. Riccardi A, Mora O, Tinelli C, Valentini D, Brugnattelli S, Spanedda R, et al. Long-term survival of stage I multiple myeloma given chemotherapy just after diagnosis or at progression of the disease: a multicentre randomized study. *British Journal of Cancer*. 2000;82(7):1254.
27. Dimopoulos MA, Moulopoulos A, Smith T, Delasalle KB, Alexanian R. Risk of disease progression in asymptomatic multiple myeloma. *The American Journal of Medicine*. 1993;94(1):57-61.
28. Wisloff F, Andersen P, Andersson TR, Brandt E, Eika C, Fjaestad K, et al. Incidence and follow-up of asymptomatic multiple myeloma. The myeloma project of health region I in Norway. II. *European journal of haematology*. 1991;47(5):338-41.
29. Badros A, Goloubeva O, Dalal JS, Can I, Thompson J, Rapoport AP, et al. Neurotoxicity of bortezomib therapy in multiple myeloma: a single-center experience and review of the literature. *Cancer*. 2007;110(5):1042-9.
30. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, Stadtmauer EA, Facon T, Harousseau JL, et al. Reversibility of symptomatic peripheral neuropathy with bortezomib in the phase III APEX trial in relapsed multiple myeloma: impact of a dose-modification guideline. *Br J Haematol*. 2009;144(6):895-903.
31. Richardson PG, Xie W, Mitsiades C, Chanan-Khan AA, Lonial S, Hassoun H, et al. Single-agent bortezomib in previously untreated multiple myeloma: efficacy, characterization of peripheral neuropathy, and molecular correlations with response and neuropathy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(21):3518-25.
32. Wallington M, Mendis S, Premawardhana U, Sanders P, Shahsavari-Haghighi K. Local control and survival in spinal cord compression from lymphoma and myeloma. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 1997;42(1):43-7.
33. Drawid A, Kaura S, Kiely D, Hussein MA, Kaman M, Gilra N, et al. Impact of Novel Therapies on Multiple Myeloma Survival– Current and Future Outcomes. 2015. p. e63-e.
34. Blimark CH, Genell A, Juliusson G, Nahi H, Forsberg K, Turesson I, et al. The swedish multiple myeloma register: median 5 year survival of 7.3 years in patients 65 years and younger, population-based data on 3,876 multiple myeloma patients diagnosed 2008-2013. 2016. p. 522-.
35. Sirohi B, Powles R, Kulkarni S, Rudin C, Saso R, Lal R, et al. Comparison of new patients with Bence-Jones, IgG and IgA myeloma receiving sequential therapy: the need to

regard these immunologic subtypes as separate disease entities with specific prognostic criteria. *Bone marrow transplantation*. 2001;28(1):29-37.

36. Drayson M, Begum G, Basu S, Makkuni S, Dunn J, Barth N, et al. Effects of paraprotein heavy and light chain types and free light chain load on survival in myeloma: an analysis of patients receiving conventional-dose chemotherapy in Medical Research Council UK multiple myeloma trials. *Blood*. 2006;108(6):2013-9.
37. Talamo G, Farooq U, Zangari M, Liao J, Dolloff NG, Loughran TP, Jr., et al. Beyond the CRAB symptoms: a study of presenting clinical manifestations of multiple myeloma. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia*. 2010;10(6):464-8.
38. Nakaya A, Fujita S, Satake A, Nakanishi T, Azuma Y, Tsubokura Y, et al. Impact of CRAB Symptoms in Survival of Patients with Symptomatic Myeloma in Novel Agent Era. *Hematology reports*. 2017;9(1):6887.
39. Thoennissen GB, Gorlich D, Bacher U, Aufenberg T, Husken AC, Hansmeier AA, et al. Autologous Stem Cell Transplantation in Multiple Myeloma in the Era of Novel Drug Induction: A Retrospective Single-Center Analysis. *Acta haematologica*. 2017;137(3):163-72.
40. Liseth K, Abrahamsen J, Ekanger R, Nesthus I, Sjo M. Overlevelse etter høydosebehandling med autolog stamcellestøtte. *Tidsskr Nor Legeforen* 2004; 124:1374-5. 2004.
41. Sacchi S, Marcheselli R, Lazzaro A, Morabito F, Fragasso A, Di Renzo N, et al. A randomized trial with melphalan and prednisone versus melphalan and prednisone plus thalidomide in newly diagnosed multiple myeloma patients not eligible for autologous stem cell transplant. *Leukemia & lymphoma*. 2011;52(10):1942-8.
42. Kapoor P, Rajkumar SV, Dispenzieri A, Gertz MA, Lacy MQ, Dingli D, et al. Melphalan and prednisone versus melphalan, prednisone and thalidomide for elderly and/or transplant ineligible patients with multiple myeloma: a meta-analysis. *Leukemia*. 2011;25(4):689-96.
43. Gertz MA, Ansell SM, Dingli D, Dispenzieri A, Buadi FK, Elliott MA, et al. Autologous stem cell transplant in 716 patients with multiple myeloma: low treatment-related mortality, feasibility of outpatient transplant, and effect of a multidisciplinary quality initiative. *Mayo Clin Proc*. 2008;83(10):1131-8.
44. Badros A, Barlogie B, Siegel E, Morris C, Desikan R, Zangari M, et al. Autologous stem cell transplantation in elderly multiple myeloma patients over the age of 70 years. *Br J Haematol*. 2001;114(3):600-7.

45. Palumbo A, Bringhen S, Petrucci MT, Musto P, Rossini F, Nunzi M, et al. Intermediate-dose melphalan improves survival of myeloma patients aged 50 to 70: results of a randomized controlled trial. *Blood*. 2004;104(10):3052-7.
46. Facon T, Mary JY, Hulin C, Benboubker L, Attal M, Pegourie B, et al. Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): a randomised trial. *Lancet (London, England)*. 2007;370(9594):1209-18.
47. Merz M, Jansen L, Castro FA, Hillengass J, Salwender H, Weisel K, et al. Survival of elderly patients with multiple myeloma-Effect of upfront autologous stem cell transplantation. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2016;62:1-8.
48. Cavo M, Rajkumar SV, Palumbo A, Moreau P, Orłowski R, Blade J, et al. International Myeloma Working Group consensus approach to the treatment of multiple myeloma patients who are candidates for autologous stem cell transplantation. *Blood*. 2011;117(23):6063-73.

7 Tabeller

Tabell 1 Demografiske og biokjemiske data ved diagnosetidspunktet

	n	Gj.snitt/ median ¹	Standardavvik/ interkvartil variasjonsbredde ²	Kvinner n = 110	Menn n = 122	p-verdi
Alder (år)	232	68 ¹	0,8	69	67	0,13
Kalkulert BMI (kg/m ²)	178	26,1	0,3	25,7	26,4	0,17
Hemoglobinkonsentrasjon (g/dl)	232	11,0	0,1	10,8	11,1	0,39
Senkning (mm/h)	148	85 ¹	42,5 – 103,0 ²	86,0	75,0	0,74
Leukocytter (x 10 ⁹ /L)	232	6,9	0,3	6,3	7,5	0,06
Trombocytter (x 10 ⁹ /L)	230	235,0	5,6	231,1	238,5	0,51
Lymfocytter (x 10 ⁹ /L)	184	1,8	0,1	2,1	1,7	< 0,01
Totalkonsentrasjon S-IgG (g/L)	226	26,6	1,6	26,8	26,5	0,92
Størrelse M-komponent (g/L)	146	31,4	1,6	32,0	30,8	0,77
Konsentrasjon kappa (mg/L)	98	157 ¹	16 – 925 ²	129,0	165,6	1,00
Konsentrasjon lambda (mg/L)	81	51 ¹	6,5 – 1090 ²	103,0	31,5	0,23
Plasmaceller i beinmarg (%)	218	20 ¹	10 – 30 ²	21,5	17,0	0,11
Albumin (g/L)	230	37,2	0,4	37,4	37,1	0,74
Beta-2-mikroglobulin (mg/L)	214	3,7 ¹	2,9 – 6,9 ²	3,8	3,7	0,69

Tabell 2 Serumprotein elektroforese ved diagnosetidspunktet

	Totalt n = 232	Kvinner n = 110	Menn n = 122	p-verdi
IgA (n, %)	55 (23,7%)	26 (23,6%)	29 (23,8%)	0,98
IgD (n, %)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	.
IgE (n, %)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	.
IgG (n, %)	129 (55,6%)	62 (56,4%)	67 (54,9%)	0,83
Lettkjede (n, %)	43 (18,5%)	19 (17,3%)	24 (19,7%)	0,64
Non-sekretorisk (n, %)	4 (1,7%)	2 (1,8%)	2 (1,6%)	.
Plasmacelleleukemi (n, %)	1 (0,4%)	1 (0,9%)	0 (0,0%)	.

Tabell 3 ISS-stadium og CRAB-symptomer ved diagnosetidspunktet

	Totalt	Kvinner	Menn	p-verdi
ISS-stadium	n = 215	n = 101	n = 115	n = 215
ISS 1 (n, %)	70 (32,6%)	32 (31,7%)	38 (33,3%)	0,78
ISS 2 (n, %)	73 (34,0%)	40 (39,6%)	33 (28,9%)	0,10
ISS 3 (n, %)	72 (33,5%)	29 (28,7%)	43 (37,7%)	0,16
Antall CRAB-symptomer	n = 231	n = 110	n = 121	n = 231
0 CRAB-symptomer (n, %)	38 (16,5%)	23 (20,9%)	15 (12,4%)	0,08
1 CRAB-symptom (n, %)	111 (48,1%)	55 (50,0%)	56 (46,3%)	0,57
2 CRAB-symptomer (n, %)	55 (23,8%)	23 (20,9%)	32 (26,4%)	0,32
3 CRAB-symptomer (n, %)	22 (9,5%)	8 (7,3%)	14 (11,6%)	0,27
4 CRAB-symptomer (n, %)	6 (2,6%)	1 (0,9%)	5 (4,1%)	0,12
CRAB undergrupper	n = 231	n = 110	n = 121	n = 231
C: Hyperkalsemi ¹ (n, %)	24 (10,4%)	11 (10,0%)	13 (10,7%)	0,85
R: Nyresvikt ² (n, %)	43 (18,6%)	15 (13,6%)	28 (23,1%)	0,06
A: Anemi ³ (n, %)	97 (42,0%)	40 (36,4%)	57 (47,1%)	0,01
B: Osteolyse på røntgen (n, %)	145 (62,8%)	64 (58,2%)	81 (66,9%)	0,17

¹ Hyperkalsemi: Kalsium > 2,75 mmol/L. ² Nyresvikt: Kreatinin > 177 µmol/L. ³ Anemi: Kvinner Hb < 10 g/dL, menn Hb < 10 g/dL

Tabell 4 Tidligere sykehistorie og arveditet

	n	Totalt	Kvinner	Menn	p-verdi
Kreft hos førstegradsslektninger (n, %)	137	45 (32,8%)	22 (31,4%)	23 (34,3%)	0,72
Hematologisk kreft hos førstegradsslektninger (n, %)	132	13 (9,8%)	60 (8,7%)	7 (11,1%)	0,64
Myelomatose hos førstegradsslektninger (n, %)	130	7 (5,4%)	1 (1,5%)	6 (9,5%)	0,04
Tidligere kreft hos pasienten (n, %)	231	29 (12,5%)	15 (13,8%)	14 (11,5%)	0,60
Tidligere MGUS-diagnose hos pasienten (n, %)	232	36 (15,5%)	24 (21,8%)	12 (9,8%)	0,01
Komorbiditet hos pasienten (n, %)	232	164 (70,7%)	77 (70,0%)	87 (71,3%)	0,83
Komorbiditet hos pasient – hjertesykdom(n, %)	164	121 (73,8%)	56 (72,7%)	65 (74,7%)	0,77
Komorbiditet hos pasient – nyresykdom (n, %)	164	22 (13,4%)	6 (7,8%)	16 (18,4%)	0,04
Komorbiditet hos pasient – lungesykdom (n, %)	164	40 (24,4%)	18 (23,4%)	22 (25,3%)	0,78
Komorbiditet hos pasient – nevrologisk sykdom (n, %)	164	18 (11,0%)	8 (10,4%)	10 (11,5%)	0,82
Komorbiditet hos pasient – hematologisk sykdom(n, %)	164	10 (6,1%)	4 (5,2%)	6 (6,9%)	0,65
Komorbiditet hos pasient – endokrinologisk sykdom(n, %)	164	50 (30,5%)	28 (36,3%)	22 (25,3%)	0,12

Tabell 5 Symptomer ved diagnosetidspunktet

	n	Totalt	Kvinner	Menn	p-verdi
Symptomer ved diagnosetidspunkt (n, %)	232	202 (87,1%)	91 (82,7%)	111 (91,0%)	0,06
Smerter i skjelettet ved diagnosetidspunkt (n, %)	230	152 (66,1%)	68 (62,4%)	84 (69,4%)	0,26
Trøtt og slapp ved diagnosetidspunkt (n, %)	230	67 (29,1%)	34 (31,2%)	33 (27,3%)	0,51
Hyperviskositetssymptomer ved diagnosetidspunkt (n, %)	230	26 (11,3%)	13 (11,9%)	13 (10,7%)	0,78
Vekttap ved diagnosetidspunkt (n, %)	230	62 (27,0%)	27 (24,8%)	35 (28,9%)	0,48
Feber ved diagnosetidspunkt (n, %)	230	29 (12,6%)	13 (11,9%)	16 (13,2%)	0,77
Pareser ved diagnosetidspunkt (n, %)	230	19 (8,3%)	6 (5,5%)	13 (10,7%)	0,15
Blødning ved diagnosetidspunkt (n, %)	230	6 (2,6%)	5 (4,6%)	1 (0,8%)	0,07
Varighet av smerter i skjelettet (median mnd.)	121	4,0	3,0	4,0	0,96
Varighet av trøtthet og slapphet (median mnd.)	44	2,8	3,5	2,0	0,09
Varighet av hyperviskositetssymptomer (median mnd.)	17	4,0	8,0	2,0	0,45
Antall kilo vekttap (median kg)	54	6,5	8,5	6,0	0,72
Varighet av feber (median mnd.)	15	1,0	3,0	0,5	0,10
Varighet av pareser (median mnd.)	15	1,0	1,0	1,0	0,08
Varighet av blødning (median mnd.)	5	3,0	3,0	.	.

Tabell 6 Radiologiske forandringer ved diagnosetidspunktet

	n	Totalt	Kvinner n = 110	Menn n = 121	p-verdi
Osteolyse på røntgen (n, %)	231	145 (62,8%)	64 (58,2%)	81 (66,9%)	0,17
Osteolyse i skalle (n, %)	144	52 (36,1%)	25 (39,1%)	27 (33,8%)	0,51
Osteolyse i rørknokler (n, %)	144	62 (43,1%)	28 (43,8%)	34 (42,5%)	0,88
Osteolyse i bekken (n, %)	144	49 (34,0%)	18 (28,1%)	31 (38,8%)	0,18
Osteolyse i columna (n, %)	144	89 (61,8%)	37 (57,8%)	52 (65,0%)	0,38
Osteolyse i andre bein (n, %)	144	26 (18,1%)	10 (15,6%)	16 (20,0%)	0,50
Truende ryggmargsskade (n, %)	226	25 (11,1%)	3 (4,7%)	22 (27,5%)	0,00

Tabell 7 Behandlingslinjer

	Førstelinije- behandling	Andrelinje- behandling	Tredjelinje- behandling	Fjerdelinje- behandling	Femtelinje- behandling
	N = 213	N = 129	N = 76	N = 38	N = 20
HMAS	80 (37,6%)	18 (14,0%)	8 (10,4%)	5 (13,2%)	1 (5,0%)
Melfalan + Prednisolon (MP)	52 (24,4%)	17 (13,2%)	10 (13,0%)	1 (2,6%)	2 (10,0%)
Velcade (Bortezomib) + Deksametason (VD)	31 (14,6%)	30 (23,3%)	17 (22,1%)	9 (23,7%)	2 (10,0%)
Melfalan + Prednisolon + Velcade (Bortezomib) (MPV)	5 (2,3%)	6 (4,7%)	1 (1,3%)	1 (2,6%)	0 (0,0%)
Melfalan + Prednisolon + Talidomid (CVD)	17 (8,0%)	14 (10,9%)	5 (6,5%)	1 (2,6%)	1 (5,0%)
Cyklofosfamid + Velcade (Bortezomib) + Deksametason (LD)	10 (4,7%)	8 (6,2%)	2 (2,6%)	1 (2,6%)	3 (15,0%)
Lenolidomid (Revlimid) + Deksametason (LD)	2 (0,9%)	15 (11,6%)	18 (23,4%)	11 (28,9%)	3 (15,0%)
Cyklofosfamid + Deksametason (CyDex)	8 (3,8%)	1 (0,8%)	4 (5,2%)	1 (2,6%)	0 (0,0%)
Talidomid + Deksametason (TD)	1 (0,5%)	3 (2,3%)	1 (1,3%)	1 (2,6%)	1 (5,0%)
Thalidomid monoterapi	0 (0,0%)	7 (5,4%)	2 (2,6%)	1 (2,6%)	0 (0,0%)
Bendamustin + Prednisolon (BP)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (1,2%)	0 (0,0%)	2 (10,0%)
Andre	7 (3,3%)	10 (7,8%)	7 (9,2%)	6 (15,8%)	5 (25,0%)

Tabell 8 Behandlingsrespons

	Førstelinje- behandling N = 199	Andrelinje- behandling N = 119	Tredjelinje- behandling N = 72	Fjerdelinje- behandling N = 34	Femtelinje- behandling N = 18
CR ¹	25 (12,6%)	15 (12,6%)	5 (6,9%)	3 (8,8%)	1 (5,6%)
VGPR ²	34 (17,1%)	15 (12,6%)	7 (9,7%)	5 (14,7%)	1 (5,6%)
PR ³	104 (52,3%)	41 (34,5%)	33 (45,8%)	10 (29,4%)	8 (44,4%)
SD ⁴	29 (14,6%)	34 (28,6%)	14 (19,4%)	11 (32,4%)	5 (27,8%)
PD ⁵	7 (3,5%)	14 (11,8%)	13 (18,1%)	5 (14,7%)	3 (16,7%)

¹ Komplet respons. ² Veldig god partiell respons. ³ Partiell respons. ⁴ Stabil sykdom. ⁵ Progredierende sykdom.

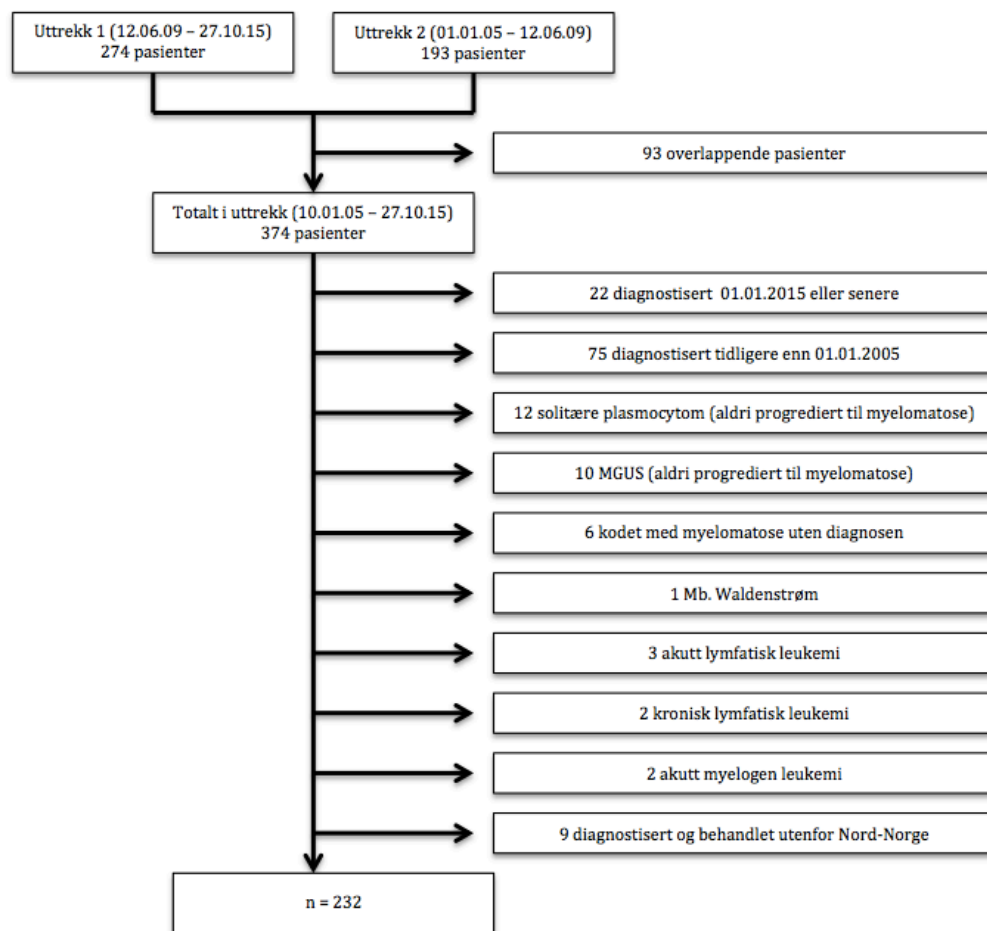
Tabell 9 Risiko for død (Hazard ratio (HR) og 95% konfidensintervall (KI)) for totalpopulasjonen, alder < 70 år og alder ≥ 70 år.

	n	HR	95% KI	p-verdi
Totalpopulasjon	201			
Kjønn (menn versus kvinner)		0,87	0,61 – 1,25	0,45
Alder ved diagnosetidspunktet		1,03	1,01 – 1,05	0,01
ISS-stadium (3 versus 1-2)		1,77	1,17 – 2,68	0,01
CRAB-symptomer (3-4 versus 0-2)		1,72	0,99 – 3,00	0,054
HMAS som førstelinjebehandling		0,45	0,26 – 0,79	0,01
Diagnoseår (2010-2014 versus 2005-2009)		1,34	0,89 – 2,02	0,17
Alder < 70 år	123			
Kjønn (menn versus kvinner)		0,75	0,44 – 1,26	0,27
Alder ved diagnosetidspunktet		1,03	0,99 – 1,08	0,13
ISS-stadium (3 versus 1-2)		3,34	1,74 – 6,40	<0,001
CRAB-symptomer (3-4 versus 0-2)		0,66	0,26 – 1,65	0,37
HMAS som førstelinjebehandling		0,40	0,22 – 0,74	0,003
Diagnoseår (2010-2014 versus 2005-2009)		1,39	0,74 – 2,63	0,31
Alder ≥ 70 år	90			
Kjønn (menn versus kvinner)		0,94	0,58 – 1,51	0,79
Alder ved diagnosetidspunkt		1,07	1,02 – 1,12	0,005
ISS-stadium (3 versus 1-2)		1,23	0,73 – 2,06	0,45
CRAB-symptomer (3-4 versus 0-2)		3,24	1,64 – 6,39	0,001
Diagnoseår (2010-2014 versus 2005-2009)		1,28	0,78 – 2,09	0,33

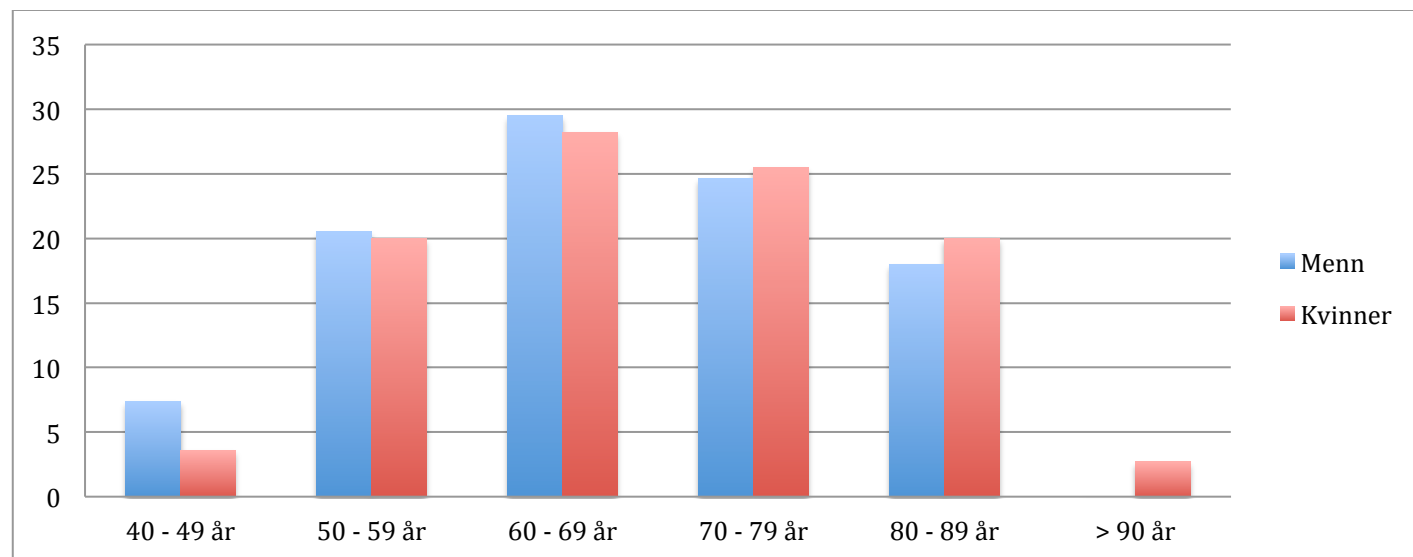
¹ HMAS førstelinjebehandling ble gitt til én person over 70 år, Forutsetning for Cox regresjon var derfor ikke til stede for denne gruppen.

8 Figurer

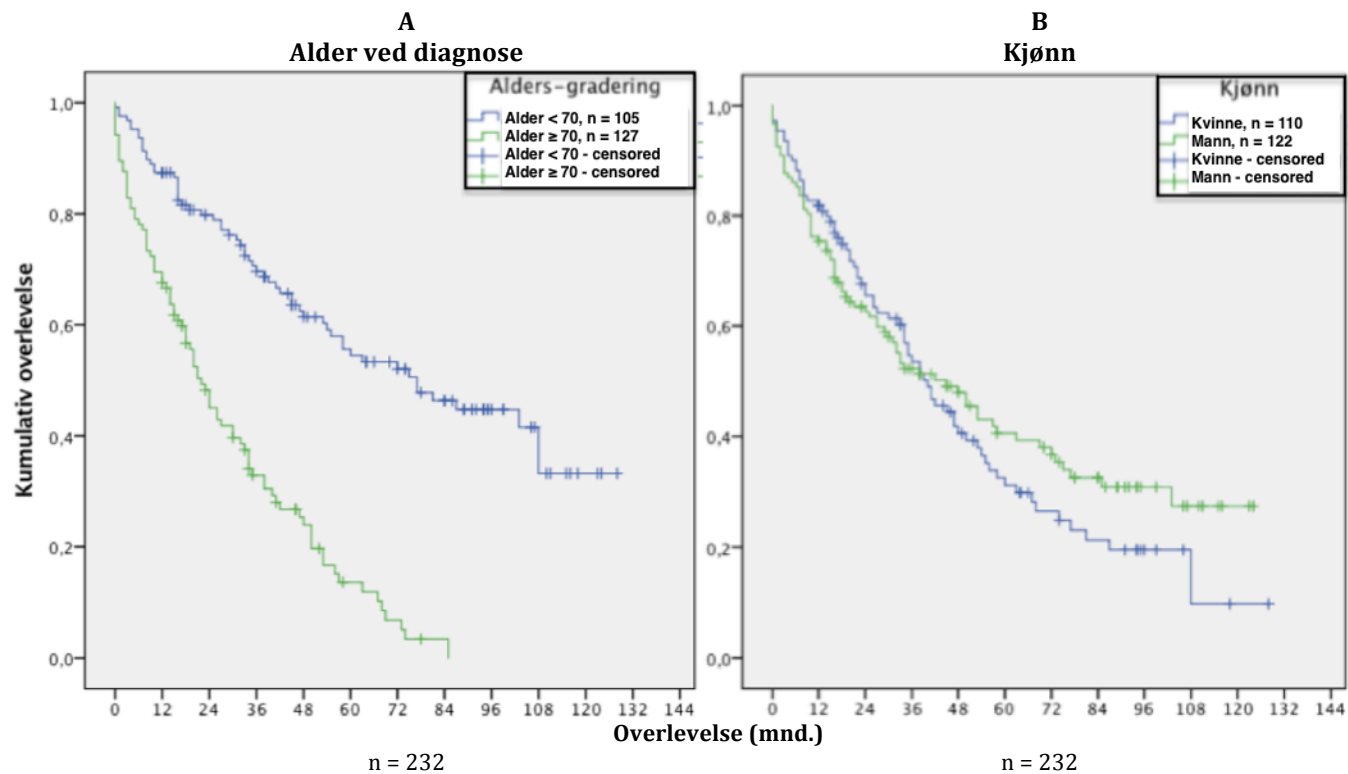
Figur 1 Flytskjema over inkluderte og ekskluderte pasienter



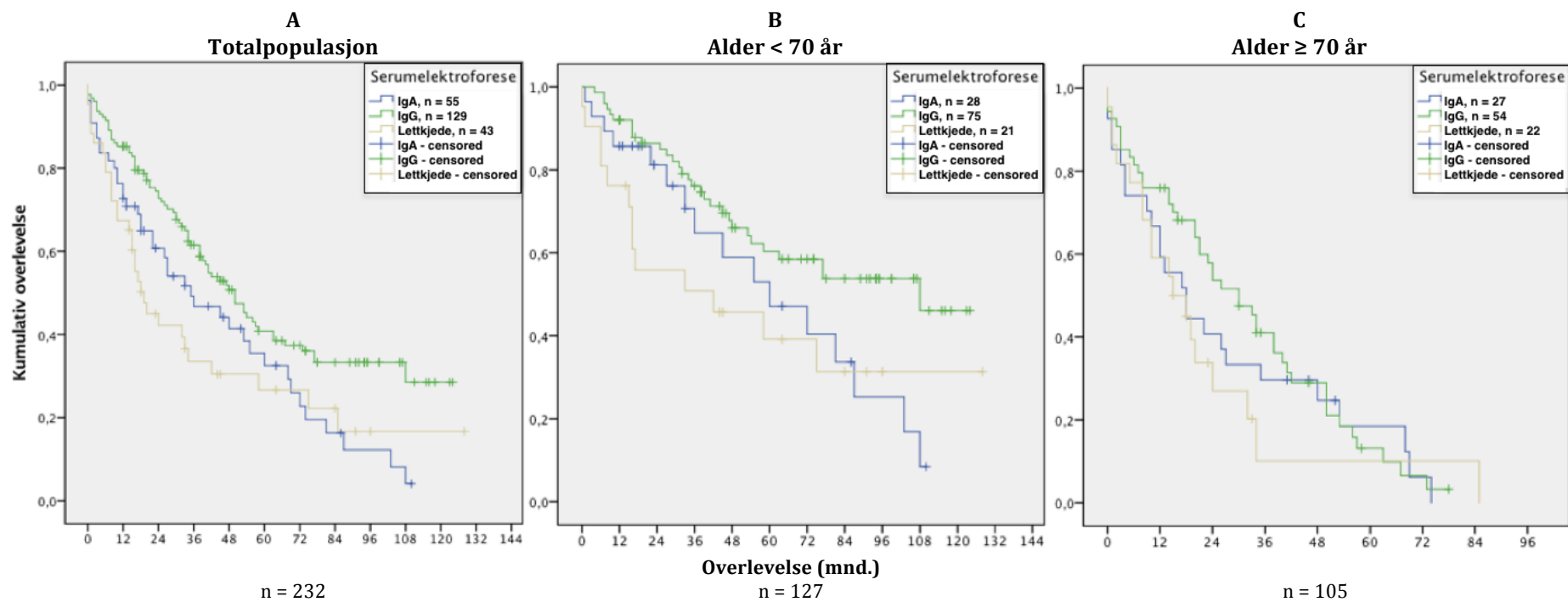
Figur 2 Prosentvis fordeling av pasienter i aldersgrupper



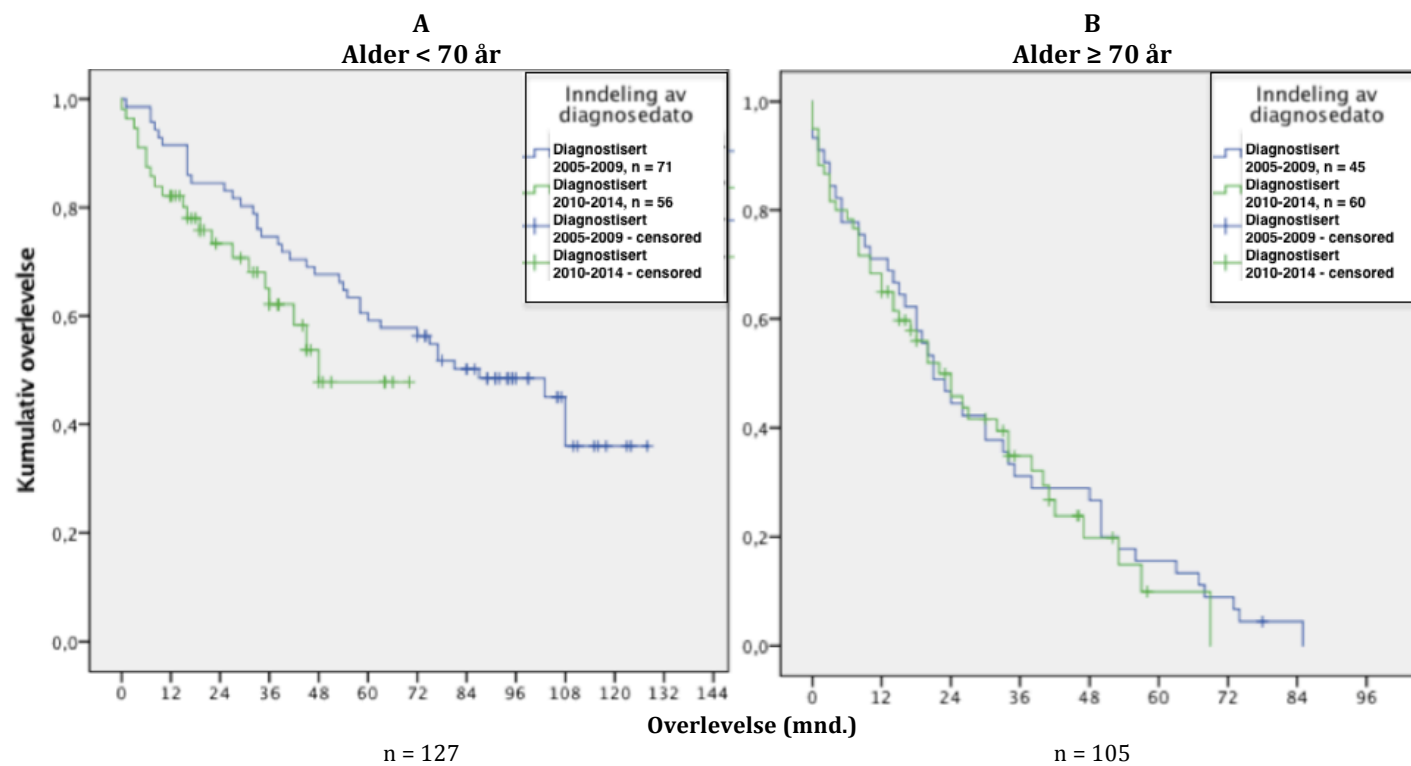
Figur 3 Overlevelse stratifisert på A) alder ved diagnose < 70 år og ≥ 70 år og B) Kjønn (Kaplan Meier-kurver)



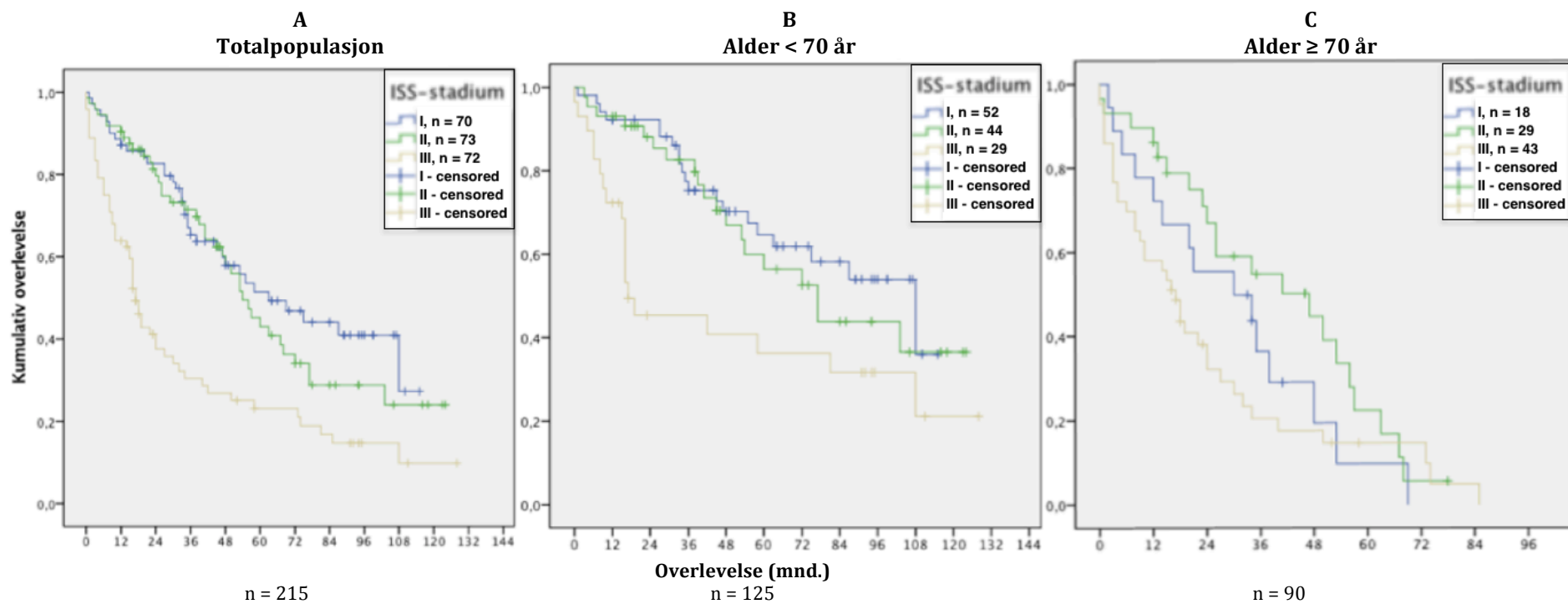
Figur 4 Overlevelse stratifisert på immunoglobulinklasse (IgG, IgA, lette immunoglobulinkjeder) for A) totalpopulasjonen, B) alder < 70 år og C) alder ≥ 70 år (Kaplan Meier-kurver)



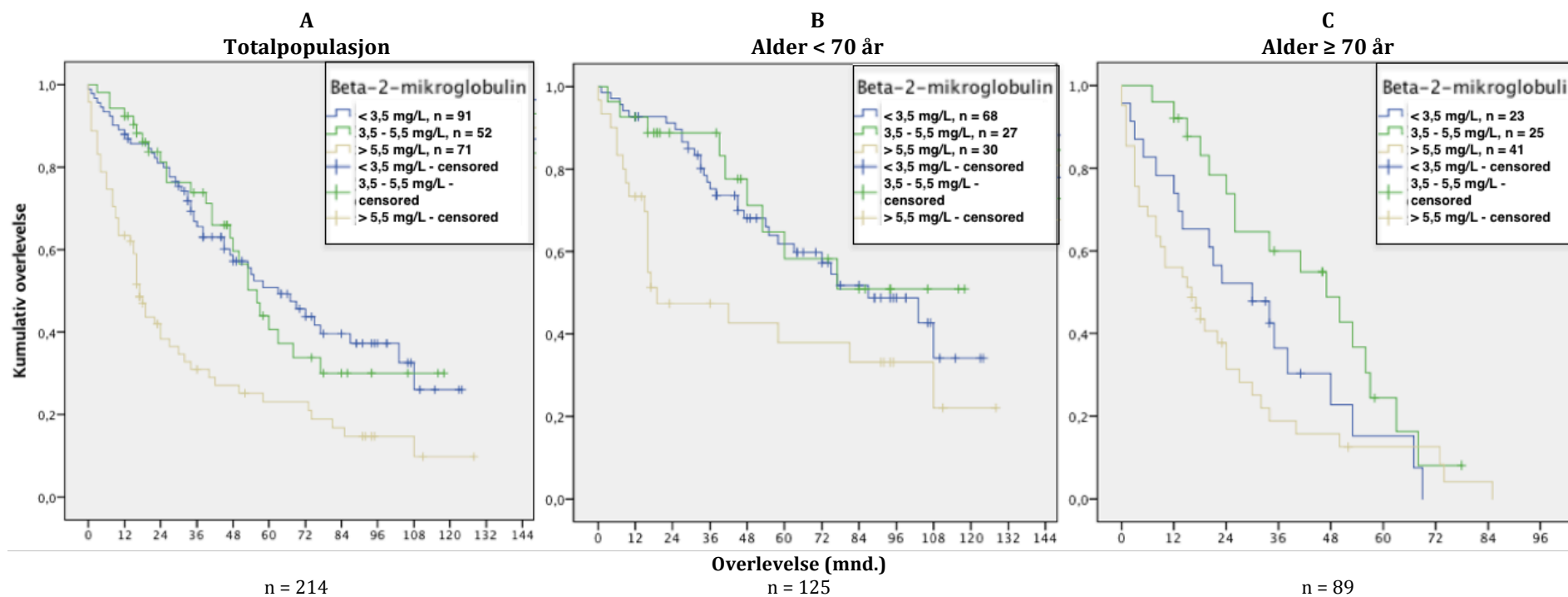
Figur 5 Overlevelse stratifisert på diagnoseårene A) 2005-2009 og B) 2010-2014 (Kaplan Meier-kurver)



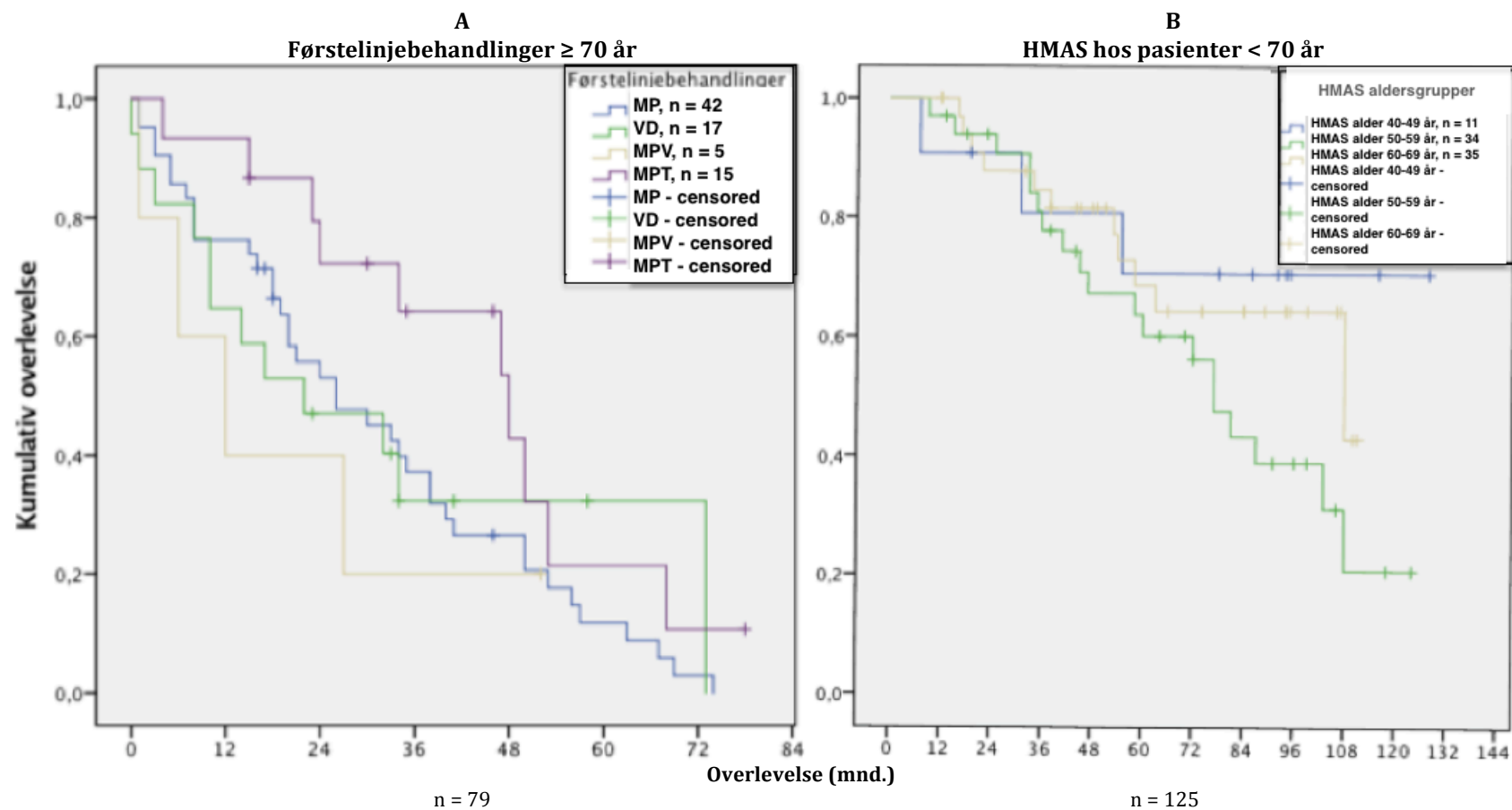
Figur 6 Overlevelse stratifisert på ISS-stadium på diagnosetidspunktet for A) totalpopulasjonen, B) alder < 70 år og C) alder ≥ 70 år (Kaplan Meier-kurver)



Figur 7 Overlevelse stratifisert på ulike konsentrasjoner av beta-2-mikroglobulin på diagnosetidspunktet for A) totalpopulasjonen, B) alder < 70 år og C) alder ≥ 70 år (Kaplan Meier-kurver)



Figur 8 Overlevelse ved A) ulike førstelinjebehandlinger for pasienter over 70 år og B) HMAS-behandling i aldersgruppene 40-49 år, 50-59 år og 60-69 år (Kaplan Meier-kurver)



9 Addendum

Addendum tabell 1 Kriterier for behandlingsrespons og tilbakefall

Behandlingsrespons	CR	Ingen påvisbar M-komponent i serum eller urin, og $\leq 5\%$ plasmaceller i beinmarg
	VGPR	Reduksjon av S-M-komponent med $> 90\%$
	PR	Reduksjon av S-M-komponent med $\geq 50\%$
	SD	Tilfredsstillende verken kriterier for PR eller PD
	PD	$\geq 25\%$ økning av S-komponent i serum eller $\geq 25\%$ økt antall plasmaceller i beinmarg
Kriterier for tilbakefall	-	Økning i serum M-komponent $\geq 25\%$ fra ref. Verdi
	-	Økning i urin M-komponent $\geq 25\%$
	-	Plasmaceller i beinmarg $\geq 10\%$ (skal være minimum 10%)
	-	Øking av lette kjeder $\geq 25\%$
	-	Ny-tilkomne CRAB-symptomer

10 Vedlegg

GRADE Artiklevalueringer

Referanse:		GRADE	
Kyle RAR, Gertz MA, Witzig TE, et al. Review of 1027 Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. Mayo Clinic proceedings. 2003;78(1):21-33.		Dokumentasjonsnivå	III
		Anbefaling	Moderat
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
Redegjøre for kliniske funn og laboratoriefunn ved nylig diagnostisert myelomatose.	Studiedesign: Pasientserie Rekruttering deltakere Alle pasienter som fikk diagnosen myelomatose på Mayo Clinic i Rochester fra 01.01.85 til 31.12.98. N = 1027. 59% menn, 41% kvinner. 97% hvite, 1% afroamerikanske, 2% andre.	<u>Deskriptiv statistikk</u> - Alder: Median 66 år. 2% < 40 år, 38% > 70 år. - Symptomer: Beinsmerter (58%), fatigue (24%), vekttap (24%), pareser (5%), myelomrelatert feber (0,7%) - Hereditet: Førstegradsslektninger med cancer (42%), hematologisk cancer (6%), myelomatose (2%). - Tidligere sykdommer: Cancer (19%), MGUS (20%) - Laboratoriefunn ved diagnose: <ul style="list-style-type: none"> o Hb: Anemi (Hb ≤ 12): 73%. Median Hb 10,9. o Kreatinin: Nyresvikt hos 13% o SR: > 100 hos 1/3. o Leukocytter: Leukopeni (< 4) hos 20%, leukocytose (> 10) hos 8%. o Beta-2-mikroglobulin: Økt hos 75% o Serumelektroforese: 93% positiv. IgG-sykdom (52%), IgA-sykdom (21%), IgM-sykdom (0,5%), IgD-sykdom (2%), lettjedesykdom (16%), non-sekretorisk myelomatose (7%) o M-komponent: > 30g/L (17%) o Røntgen: Abnormalitet (79%), osteolytiser (67%). o Behandling: MP-behandling (56%), ASCT (10%). 	Styrke: Solid populasjon, klart definert inklusjon og eksklusjon, utvalget representativt for de pasienter som behandles ved det aktuelle sykehuset. Standardisert datainnsamling med konkret instruksjon i hvordan data skal samles inn og tallene som registreres er objektive. Svakhet: 2% av studiepopulasjonen er ikke gjort rede for. Ikke oppgitt hvordan informasjon om behandlingsmodalitet og dødsdato er hentet inn og om dette foreligger for alle. Ukjent hvordan behandling 4% av pasientene har fått. I metodedelene sier de at de gjør multivariabel analyse av prognostiske faktorer, men viser univariabel analyse i resultatdel, usikkert om adekvat metode er brukt. Populasjonen er amerikansk og mulig ulik den norske. Retrospektiv datainnsamling hvor noen pasienter mangler info om variabler. Det er ikke klart definert dato for follow-up.
Konklusjon Median overlevelse var 33 måneder og økte ikke fra 1985 til 1998.	Inklusjon: Se rekruttering. Pasienter med primær amyloidose ble inkludert om myelomatosesyntomer dominerte. Eksklusjon: MGUS, smoldering myelomatose, solitært plasmocytom, plasmacelleleukemi, pasienter med plasmacellereaksjoner pga. bindevevssykdommer, leversykdom, metastatisk karsinom og kroniske infeksjoner.	<u>Prognostiske faktorer</u> Multivariabel analyse viste at alder antall plasmaceller, platetall, albuminkonsentrasjon og logaritmen av kreatininverdi var de mest verdifulle prognostiske faktorene.	Diskusjon: Økt andel pasienter > 70 år skyldes eldre populasjon. Mulig et risikobasert stadiesystem som kombinerer mange uavhengige prognostiske faktorer gir bedre info enn enkelte prognostiske faktorer alene. Overlevelse i studien dårligere enn i andre studier, men der er det mer ASCT, Thalidomid og Velcade-behandling.
Land USA	Datagrunnlaget: Initialverdier fra laboratorieprøver og radiologisvar innen 1 måned fra diagnosen.		
År datainnsamling 1985 – 1998	Utfall: Frekvens og distribusjon av laboratorievariabler og radiologi. Viktige konfunderende faktorer Alder, kjønn, tidligere MGUS, nyresvikt Statistiske metoder: Deskriptive analyser, multivariabel logistisk regresjon, univariabel analyse med hazard ratio og overlevelsesforskjell (RR).	Overlevelse Median overlevelse 33 måneder. 40,5 måneder for pasienter < 70 år og 26,4 måneder for pasienter > 69 år. Pasienter med lettjedesykdom hadde median overlevelse 34 mnd. Median overlevelse var ikke ulik blant pasienter i ulike grupper ihht. diagnosdato. Pasienter med MGUS hadde ikke lengre overlevelse. Signifikant lengre overlevelse hos de med tidligere smoldering myelom og solitært plasmocytom.	Annen litteratur: Samme alders- og kjønnsdistribusjon som Kyle RAR et al. fra 1975. Mange faktorer har tidligere blitt identifisert som høyrisikomarkører.

Referanse: Badros A, Barlogie B, Siegel E, Morris C, Desikan R, Zangari M, et al. Autologous stem cell transplantation in elderly multiple myeloma patients over the age of 70 years. Br J Haematol. 2001;114(3):600-7.		GRADE																									
		Dokumentasjonsnivå	II b																								
		Anbefaling	Lav/Moderat																								
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer																								
Evaluere muligheten og sikkerheten til to forskjellige doser Melfalan (200 mg/m ² og 140 mg/m ²) og deres innvirkning på klinisk utfall hos myelomatosepasienter over 70 år.	Studiedesign: Ikke-randomisert CT Rekruttering deltakere: 159 pasienter > 70 år henvist til myelomatose/transplantasjonssenteret ved Universitetet i Arkansas. 94 pasienter fikk høstet stamceller, 70 pasienter fikk ASCT. N = 70, 73% menn, 27% kvinner Inklusjon: EF > 50%, DLCO > 60%, bilirubin og transaminaser < 2 x øvre referanseområde, tilfredsstillende kriterier i ASCT-protokoll etter høsting Eksklusjon: Komorbiditet, mangel på forsikringsdekning, manglende samtykke fra pasient, HIV-positiv Eksposering - Melfalan 200 mg/m ² til 25. - Melfalan 140 mg/m ² til 45. - Tandem ASCT ila 4-6 mnd til 44%. Utfall: Insidens av CR, EFS og OS, samt behandlingsrelatert mortalitet Statistiske metoder: Chi-kvadrat, Fisher's exact, Kruskal-Wallis, Kaplan-Meier, logistisk regresjon, cox-regresjon.	Forløp De 25 første pasienter fikk 200 mg/m ² Melfalan. Da behandlingsrelatert mortalitet var 16%, ble dosen Melfalan redusert til 140 mg/m ² hos de resterende 45 pasientene. 44% fikk tandem-ASCT. Median tid til 2. ASCT 4,5 mnd. Respons (EVF = event free survival, OS = overall survival) - Singel ASCT: 3 års EVF: median 9 mnd, OS: median 13 mnd. - Tandem ASCT: 3 års EVF: median 29 mnd, OS: median 33 mnd. - Intensiteten av ASCT (140 mg/m ² vs 200 mg/m ²) affiserte ikke raten av CR: 28% med MEL-200 og 27% med MEL-140 - Tid før relapse var signifikant lengre for MEL-22: 31 vs 15 mnd. Tid før relapse var signifikant lengre for tandem ASCT: 27 vs 8 mnd. Behandlingsrelatert toksisitet 90% fikk feber og 64% fikk dokumentert bakterieinfeksjon <table border="1"><thead><tr><th></th><th>MEL-200 n = 20 (%)</th><th>MEL-140 n = 30 (%)</th></tr></thead><tbody><tr><td>Mukositt</td><td>14 (70)</td><td>12 (40)</td></tr><tr><td>Diarre</td><td>10 (50)</td><td>9 (30)</td></tr><tr><td>O₂-krevende pulmonalt problem</td><td>3 (15)</td><td>0</td></tr><tr><td>Hjerte-toksisitet</td><td>20%</td><td>1 (3)</td></tr><tr><td>Lever-problematikk</td><td>2 (10)</td><td>0</td></tr><tr><td>Nevrologisk sekvele</td><td>2 (10)</td><td>0</td></tr><tr><td>Behandlingsrelatert mortalitet</td><td>4 (16)</td><td>1 (2)</td></tr></tbody></table> Overlevelse og prognostiske faktorer: Multivariaabel analyse viser signifikant bedre EFS ved transplantasjon innen 12 mnd, tandem-ASCT, CR-respons. Ingen signifikant forskjell ved bruk av MEL-140 og MEL-200.		MEL-200 n = 20 (%)	MEL-140 n = 30 (%)	Mukositt	14 (70)	12 (40)	Diarre	10 (50)	9 (30)	O ₂ -krevende pulmonalt problem	3 (15)	0	Hjerte-toksisitet	20%	1 (3)	Lever-problematikk	2 (10)	0	Nevrologisk sekvele	2 (10)	0	Behandlingsrelatert mortalitet	4 (16)	1 (2)	Styrke: Klart definert inklusjon og eksklusjon. Konkret definert når data samles inn og hvilke utfall som registreres. Adekvate statistiske metoder. Prospektiv datainnsamling. Svakhet: Liten populasjon. Stor andel menn. Ikke angitt andelen hvite i studien. Amerikansk populasjon. Svært selektert populasjon som i liten grad representerer den øvrige myelomatosepopulasjon. At pasienter ikke fikk ASCT ved manglende forsikringsdekning eller når det var høstet for få stamceller til en påfølgende ASCT, fører det til en bias hvor eldre, svake og fattige pasienter faller bort fra ASCT-gruppen. Diskusjon: Morbiditeter som er forbundet med alder og de eldres spesielle behov (mental funksjon, depresjon, mobilitet, familie og sosial støtte) er er ikke fulgt opp i denne studien, men dette er avgjørende faktorer for å forbedre utfallet hos disse pasientene. Eldre pasienter med lav albumin hadde høyere behandlingsrelatert mortalitet og kan muligens trenge doser helt ned i 70-100 mg/m ² . Annen litteratur: Palumbo et al (1999) gav 100 mg/m ² til eldre pasienter, gav lavere mukositt-rate og ingen transplantasjonsrelatert mortalitet. CR var 19% etter første, 34% etter andre og 45% etter tredje syklus. Barlogie et al (1999) viste at tandem ASCT hadde positiv innvirkning på CR-rate, EFS og OS.
	MEL-200 n = 20 (%)	MEL-140 n = 30 (%)																									
Mukositt	14 (70)	12 (40)																									
Diarre	10 (50)	9 (30)																									
O ₂ -krevende pulmonalt problem	3 (15)	0																									
Hjerte-toksisitet	20%	1 (3)																									
Lever-problematikk	2 (10)	0																									
Nevrologisk sekvele	2 (10)	0																									
Behandlingsrelatert mortalitet	4 (16)	1 (2)																									
bb																											
Redusert Melfalan-konsentrasjon 140mg/m ² gir redusert behandlingsrelatert toksisitet uten signifikant påvirkning på overlevelse																											
Land																											
USA																											
År datainnsamling																											
1992 – 1999																											

Referanse:			GRADE
Kristinsson SY, Landgren O, Dickman PW, Derolf AR, Bjorkholm M. Patterns of survival in multiple myeloma: a population-based study of patients diagnosed in Sweden from 1973 to 2003. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2007;25(15):1993-9.			Dokumentasjonsnivå III
			Anbefaling Lav
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
Definere overlevelsesmønstre blant myelomatosepasienter diagnostisert i Sverige over en 30-årsperiode.	<p>Studiedesign: Pasientserie</p> <p>Rekruttering deltakere: Alle pasienter diagnostisert med myelomatose i Sverige fra 1973 – 2003. N = 14381, 53% menn, 47% kvinner.</p> <p>Inklusjon: Pasienter registrert i med myelomatose i det svenske krefregisteret mellom 01.01.73 – 31.12.03.</p> <p>Eksklusjon: Pasienter som døde innen 1 måned etter diagnosen ble stilt.</p> <p>Datagrunnlaget: Data fra det svenske krefregisteret som inneholder info om diagnose, kjønn, fødselsdato, diagnosdato og sykehuset hvor diagnosen ble stilt. Dødsdato fra krefregisteret. Informasjon om stamcelletransplantasjon ble hentet fra EBMT-registeret.</p> <p>Studiegrupper: Diagnosdato 1) 1973 – 1979, 2) 1980 – 1986, 3) 1987 – 1993, 4) 1994 – 2003.</p> <p>Outcome: Overlevelse</p>	<p>Studiepopulasjonen Median alder 69,9år, range 19-101 år. 32% diagnostisert på universitets/-regionssykehus. 1285 transplantasjoner ble utført, 90% i den siste kalenderperioden.</p> <p>Overlevelse Et års overlevelse økte signifikant ($p < 0,001$) over de 4 kalenderperiodene i alle aldersgrupper og RSR var hhv. 0,73, 0,78, 0,80 og 0,82.</p> <p>Fem års overlevelse økte signifikant ($p < 0,001$) over de 4 kalenderperiodene i alle aldersgrupper yngre enn 70 år, RSR var hhv 0,31, 0,32, 0,34 og 0,36.</p> <p>Ti års overlevelse økte signifikant ($p < 0,001$) de siste 5 årene hos pasienter yngre enn 60 år. RSR var hhv 0,12, 0,11, 0,14 og 0,14. Hos pasientene yngre enn 60 år ble det funnet en 29% ($p < 0,001$) redusert 10-års-mortalitet i den siste kalenderperioden (1994 – 2003). Hos pasienter eldre enn 60 år var det ingen forskjell.</p> <p>Pasienter diagnostisert ved et ikke-universitetssykehus hadde en 12% ($p = 0,007$) høyere mortalitet. Kvinner med myelomatose hadde en 3% ($p = 0,024$) lavere dødelighet enn menn</p>	<p>Styrke: Solid, klart definert populasjon som er representativ for pasienter diagnostisert i Sverige. Kan også være representative for en norsk befolkning. Konkret datainnsamling hvor de henter ut objektiv data fra registre på en systematisk måte. Adekvate analyser er gjennomført og det er gitt god forklaring for valg av analyse.</p> <p>Svakhet: Retrospektiv registrering. Kliniske variabler mangler. At pasienter som dør innen en måned etter diagnosetidspunktet er ekskludert fører til et falskt høyt estimat for overlevelse. Ingen mulighet for å fange opp pasienter som er feildiagnostisert som gir falsk forhøyet overlevelse. Det er ikke beskrevet hvorvidt det finnes data på alle pasientene de har hentet informasjon om i registrene. At det ikke er informasjon om klinikk kan føre til at økt overlevelse egentlig skyldes en lead-time-bias.</p> <p>Diskusjon: Den mest sannsynlige årsak til økt overlevelse siste årene er introduksjon av HMAS. Det antas også at årsak til økt overlevelse er introduksjon av Thalidomid. For eldre er det mulig at økt overlevelse er en kompleks kombinasjon av mange faktorer som mer aktiv behandling og økt støttebehandling. Fortsatt usikkert hvorfor langtidsoverlevelse ikke øker. Hvorfor kvinner hadde bedre overlevelse kan være pga. ulik stadieinndeling, komorbiditet og annen distribusjon av prognostiske faktorer. At pasienter ved universitets-sykehus har bedre overlevelse kan skyldes diagnostiske prosedyrer, støttebehandling eller refferal bias.</p>
Konklusjon			
Ett års overlevelse har økt for alle aldersgrupper. 5- og 10-årig overlevelse har økt hos yngre pasienter (< 60 – 70 år). Funnene skyldes trolig HMAS, talidomid og kontinuerlig forbedring av støttende tiltak.			
Land			
Sverige			
År datainnsamling			
1973-2003	<p>Statistiske metoder: Relativ survival ratio (RSR), Hauklinen-metode (forventet overlevelse), Poisson regresjon.</p>		

Referanse:		GRADE	
Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Offord JR, Larson DR, Plevak MF, et al. A Long-Term Study of Prognosis in Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. The New England Journal of Medicine. 2002;346(8):564-9.		Dokumentasjonsnivå	Ib
		Anbefaling	Moderat
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
Evaluere om behandling med MP administrert like etter diagnose forbedrer overlevelse av myelomatose i fase I.	Studiedesign: Randomisert kontrollert studie Rekruttering deltakere og randomisering 145 ubehandlede stadium I myelomatosepasienter fra 19 sentre fra 1987-1993. Randomisering ble gjort av sekretær ved universitetet. 75 pasienter ble randomisert til MP-behandling ved diagnose. 70 pasienter ble randomisert til MP-behandling ved sykdomsprogresjon. N = 145 (75/70) Inklusjon: Pasienter med to av tre egenskaper: 1) Serum/eller urin monoklonal komponent 2) > 20% plasmaceller i beinmarg 3) Osteolyser på beinmarg. Eksklusjon: 1) MGUS 2) Andre årsaker til økt beinmargs-plasmacytose Datagrunnlaget: Informasjon om forekomst og varighet av respons hentet fra oppføringer. Respons beregnes fra slutten av vellykket induksjonsbehandling til tilbakefall. Død ble beregnet som "events". Overlevelse er tid fra randomisering til død. Repons evaluert etter 6 behandlinger med MP. Pasienter randomisert til utsatt behandling fikk oppfølging med urinprøver, beinmargsspirasjon og skjelettrøngen hver 3-6 måned.	Ved analysen (1998) hadde 138 av pasientene fullført oppfølging og kunne analyseres for respons og overlevelse. 7 pasienter (3 som fikk initial behandling og 4 ved progresjon) ble borte etter median follow up 45 mnd. 48% av pasienter med utsatt behandling fikk MP på grunn av sykdomsprogresjon. Median tid til sykdomsprogresjon 13 mnd. Median overlevelse var 69 måneder og ikke påvirket av om behandling ble gitt like etter diagnose eller ved progresjon. Median overlevelse ved MP etter diagnose (64 mnd) og progresjon av sykdom (71 mnd). Odds ratio for død i de to gruppene er 1,17 (p=0,64). Blant pasienter randomisert til utsatt behandling, hadde de med sykdomsprogresjon dårligere overlevelse (median 56 mnd) enn de uten progresjon (median > 92 måneder)	Styrke: Minimal bias i populasjon, begge grupper har omtrent lik alder (median 69 vs 68) og laboratorieverdier. Alle pasienter som ble randomisert fulgte sitt program. Pasientene er representative for type I myelomatose. Datainnsamlingen er konkret og reliabel og dette analyseres på en systematisk måte med adekvate analyser. Prospektiv registrering. Svakhet: Populasjonen er ikke helt klart definert da de ikke beskriver om det er alle pasienter som er diagnostisert som er inkludert eller om det har skjedd en siling før inklusjonen. 2 av pasientene som ble randomisert til å ikke få terapi viste det seg senere at de egentlig hadde stadiet II myelomatose, dette fører til dårligere overlevelse i denne gruppa. 7 pasienter falt bort underveis i studien, og det er ikke forklart om disse eventuelt skiller seg fra resten. Det ble ikke utført blinding, men det ville ikke vært gjennomførbart. Diskusjon: Data fra denne studien bekrefter funn hos Hjorth et al, 1993; Riccardi et al, 1994, som hadde færre pasienter (50 og 74) med kortere follow-up-tid. Fordel med å utsette behandling i stadiet I myelomatose er å unngå MP-indusert myelosuppresjon og nødvendighet av tett oppfølging. En mulig ulempe ved avventende behandling er at 2-3% ubehandlede pasienter får kompresjon i vertebra. Dette påvirker ikke overlevelse. Årsaken til at de utsatte som trenger behandling har kortere overlevelse er mulig fordi disse, til tross for lik klinikk og laboratorieresultat, har mer aggressive plasmacellekloner som MP er mindre effektive mot.
Konklusjon			
Å starte MP-behandling like etter diagnosen forbedrer ikke overlevelse- eller responsfrekvens ved stadium I myelomatose ift. utsatt terapi til sykdomsprogresjon. Pasienter randomisert til utsatt terapi som etter hvert progredierte hadde kortere overlevelse enn de med stabil sykdom og ingen behandling.			
Land			
Italia			
År datainnsamling			
1987-1998	Viktige konfunderende faktorer: Alder, kjønn, komorbiditet, tidligere MGUS, nyresvikt, myelomatose-subtype, klinisk stadielinndeling, laboratorieresultater. Statistiske metoder: Univariabel analyse, cox multivariabel regresjon, kji-kvadrat-test, kaplan-meier, log-rank.		

Referanse:		GRADE	
Holland J, Trenkner DA, Wasserman TH, Fineberg B. Plasmacytoma. Treatment results and conversion to myeloma. Cancer. 1992;69(6):1513-7.		Dokumentasjonsnivå	III
		Anbefaling	Lav/Moderat
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
<p>Evaluerer plasmocytom-pasienters respons på stråling og progresjon til myelomatose samt finne risikofaktorer for denne utvikling.</p>	<p>Studiedesign: Pasientserier</p> <p>Rekruttering deltakere Alle pasienter henvist med diagnosen solitært plasmocytom ved to sykehus og et universitet fra 1961-1988. N=46. 72% menn, 28% kvinner.</p> <p>Inklusjon:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Biopsi av plasmacelle-neoplasme 2) Beinmargsbiopsi med negative funn (<10% PC) 3) Fravær av andre lesjoner basert på klinisk undersøkelse eller skjelettundersøkelser <p>Endepunkt: 1) Komplette respons 2) Partiell respons 3) Utvikling til myelomatose (10% eller flere plasmaceller i beinmargsbiopsi eller multiple steder med påvirkning i skjelettet) 4) utvikling av sekundært solitært plasmocytom 5) død.</p>	<p>Respons 93% respons til stråleterapi:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 62% komplett respons - 31% partiell respons. <p>Overgang til myelomatose Overgang til myelomatose var avhengig av type plasmocytom:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 53% med SPB - 36% med EP. <p>Median tid for overgang til myelomatose:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 31 måneder med SPB - 13 måneder for EP <p>Overgang til myelomatose skjedde lang tid etter platåfase, også etter 17 år.</p> <p>Prediktorer for overgang til myelomatose:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Serum protein-nivå - MGUS - Størrelse av primærlesjon ved diagnose. <p>Adjuvant kjemoterapi affiserte ikke insidensen av overgang til myelomatose, men forsinket tiden til overgang (59 mnd ved kjemoterapi 29 mnd med kun stråling)</p> <p>Overlevelse etter overgang Median overlevelse for pasienter etter overgang til myelomatose var 14,5 måneder, og var ikke påvirket av tiden før overgang. 76% av pasientene med overgang til myelomatose døde.</p>	<p>Styrke: Pasientene er representative for pasienter med plasmocytom. Ingen frafall av pasienter underveis. Objektive kriterier knyttet til vurdering av utfall. Data analyseres på en systematisk måte med adekvate analyser.</p> <p>Svakhet: Retrospektiv studie. Usikkert hvorvidt en populasjon i USA kan sammenliknes med den norske. Det er ikke beskrevet hvordan rase pasientene hadde. Populasjonen er noe dårlig definert da de ikke beskriver om alle pasienter i den gitte tidsperioden fra alle sykehus er tatt med i studien. Det er ikke beskrevet eksklusjonskriterier. Usikkert om datainnsamlingen var standardisert og hvem som gjennomførte denne. 4 pasienter hadde ikke beinmargsbiopsier, serumelektroforese manglet på 25 pasienter. Liten populasjon som vanskeliggjør statistisk signifikans, og kna ikke se at det er sikret at utvalget ikke er selektert.</p> <p>Diskusjon: Funnene i studien skiller seg fra noen tidligere med at kun 57% av EP var i hode og nakke. Frassica et al rapporterte en studie med 47 pasienter hvor overall utvikling fra plasmocytom til myelomatose var 54%. Ulike rater for EP og SPB for myelomatoseutvikling er rapportert tidligere. I tillegg utviklet 36% av EP seg til myelomatose i denne studien. Knowling et al rapporterte henholdsvis 48% utvikling for SBP og 8% for EP, mens Convin and Lindberg et al. rapporterte om 50% utvikling hos SBP og 17% hos EP.</p>
Konklusjon	Studien støtter ideen om at ekstraossøse plasmocytom (EP) har lavere insidens av overgang til myelomatose enn solitært plasmocytom lokalisert til bein.		
Land	USA		
År datainnsamling	1961-1988		
	<p>Datagrunnlaget: Retrospektiv gjennomgang av journaler av pasienter med solitært plasmocytom i tidsperioden 1988 – 1961.</p> <p>Viktige konfunderende faktorer: Alder, kjønn, komorbiditet, laboratorieresultater.</p> <p>Statistiske metoder: Pearson chi-kvadrat, Yates korrigerte Chi-kvadrat, Fishers exact test (two-tailed), life tables, generalisert Wilcoxon (breslow), Mantel-cox, Tarone-Ware.</p>		

