



12650 Riverside Drive, Suite 206
North Hollywood, CA 91607 i USA

Telefon:

+1800.452.CURE
(USA & Canada)

+1818.487.7455
(resten av verden)

Faks: **+1818.487.7454**

TheIMF@myeloma.org

myeloma.org

cr_no_2018_i1



Kortfattet gjennomgang av sykdommen og behandlingsalternativer

2018-utgave | Utarbeidet av Brian GM Durie, MD



© 2018, International Myeloma Foundation. Alle rettigheter forbeholdt.

En publikasjon fra **International Myeloma Foundation**

International Myeloma Foundation (IMF, Den Internasjonale Myelomatose-stiftelsen) ble grunnlagt i 1990 og er den første og største veldedighetsorganisasjonen som spesifikt setter myelomatose i fokus. IMF når ut til over 525 000 medlemmer i 140 land over hele verden. IMF har som mål å forbedre livskvaliteten for myelomatosepasienter, samtidig som de driver forebyggende arbeid og forskning for å finne en kur basert på våre fire hovedprinsipper: Forskning, opplæring, støtte og påvirkning.

FORSKNING Signaturprosjektet til IMF's forskningsavdeling er Black Swan Research Initiative®, en banebrytende, felles innsats for å utvikle den første virkningsfulle kuren mot myelomatose. Hvert år deler IMF også ut Brian D. Novis-bevilgningene, som fremmer forskning om bedre behandlingsmåter av myelomatose, samt forvaltning og praksis innen området. I tillegg samler IMF 200 av verdens ledende myelomatose-eksperter i IMWG (International Myeloma Working Group), et forskningsorgan som har utviklet retningslinjer for myelomatose, som følges i store deler av verden. Og sist, men ikke minst, utarbeider IMF's Nurse Leadership Board (NLB), som består av sykepleiere fra hovedsentrene for behandling av myelomatose, anbefalinger for pleie av myelomatosepasienter.

OPPLÆRING IMF holder pedagogiske pasient- og familieseminarer og regionale samfunnsseminarer over store deler av verden hvor ledende myelomatosespesialister og -forskere presenterer oppdatert informasjon direkte for myelomatosepasientene og deres familier. IMF-biblioteket, som omfatter mer enn 100 publikasjoner for pasienter og omsorgspersoner så vel som for helsepersonell, oppdateres hvert år og er tilgjengelig kostnadsfritt. Publikasjoner er tilgjengelige på mer enn 20 språk.

STØTTE IMF's InfoLine er bemannet av informasjonsspesialister som svarer på spørsmål tilknyttet myelomatose og gir støtte via telefon og e-post til tusenvis av familier hvert år. I tillegg opprettholder IMF et nettverk med mer enn 150 myelomatose-støttegrupper og tilbyr opplæring for hundrevis av dedikerte pasienter, omsorgsytere og sykepleiere som melder seg frivillig til å lede disse gruppene i lokalsamfunnene sine.

PÅVIRKNING IMF's påvirkningsteam har lært opp og støttet tusenvis av mennesker som har en positiv innvirkning på saker som er viktige for myelomatosesamfunnet. I USA arbeider IMF både på statlig og føderalt nivå, og leder alliansegrupper som taler for at det skal bli bedre paritet i forsikringssaker. Dessuten representerer vi myelomatosesamfunnets interesser ved den amerikanske kongress og organer som f.eks. National Institutes of Health, Food and Drug Administration, Centers for Medicare and Medicaid Services, og Veterans Administration. Utenfor USA arbeider IMF's Global Myeloma Action Network (GMAN) for å bidra til at pasientene får tilgang til behandling.

Lær mer om hvordan IMF bidrar til å forbedre livskvaliteten for myelomatosepasienter mens vi jobber med forebygging, og fram mot målet, som er å finne en kur.
Kontakt oss på +1818.487.7455 eller gå inn på myeloma.org.

Et bedre liv **Finne riktig kur**

Innholdsfortegnelse

Innledning	4
Hva er myelomatose?	4
Produksjon av monoklonale proteiner i myelomceller	4
Historikk	7
Epidemiologi	17
Patofysiologi	18
Bensykdrom	19
Anemi	20
Nyresvikt	20
Svikt i andre organer	21
Myelomatose-typer	23
Kliniske symptomer	23
Stadieinndeling og prognostiske faktorer	24
Definisjon på klinisk respons	26
Behandling	28
Nye kriterier for diagnostisering	31
Alternativer for pasienter som ikke er kandidater for stamcelletransplantasjon	34
Transplantasjon	38
Stråling	43
Vedlikeholdsterapi	43
Symptomatisk behandling	45
Tilbakevendende eller refraktær sykdom	50
Nye terapier kommer på banen	54
Anbefalt lesestoff	55

Innledning

IMF sin *Kortfattede gjennomgang av sykdommen og behandlingsalternativer* er en oversikt over myelomatose, med en diskusjon om dens patofysiologi, kliniske presentasjon og behandlingsalternativer. Vi håper at denne informasjonene vil være til hjelp både for helsepersonell og pasienter.

Hva er myelomatose?

Myelomatose er kreft i benmargens plasmaceller. Myelomatose kalles også multippelt myelom og plasmacellemyelom. De ondartede plasmacellene, eller myelomcellene, akkumuleres i benmargen. De viktigste myelomatoseeffektene oppstår på grunn av unormal opphopning av myelomceller i benmargen, og forårsaker:

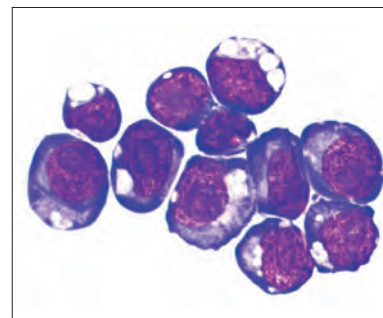
- Forstyrrelse av normal benmargsfunksjon som vises i form av anemi og/eller lavt antall hvite blodceller eller blodplater.
- Destruksjon og invasjon av ben og omkringliggende områder fra benmarg;
- Produksjon og frigjøring av monoklonalt protein fra myelomcellene inn i blodstrømmen og/eller urinen;
- Reduksjon av normal immunfunksjon, som synliggjøres ved redusert nivåe av normale immunoglobuliner, samt økt mottakelighet for infeksjoner. Infeksjon er også mer sannsynlig når man har lavt antall hvite blodceller.

Plasmacytomer er lokaliserte svulster som består av plasmaceller, som kan vokse inni ben (intramedullært) eller utenfor ben (ekstra-medullært eller i bløtvev). Når det finnes flere plasmacytomer inni eller utenfor knokkelen, kalles denne tilstanden også multippelt myelom. Når pasienter med myelomatose har sykdom også utenfor benmargen, kalles dette ekstramedullær sykdom (EMD).

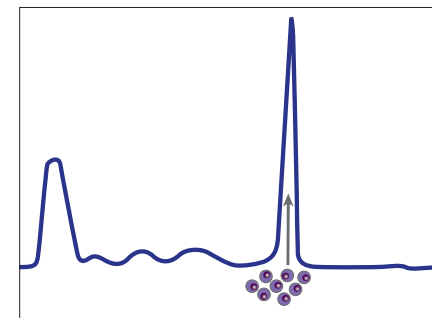
Produksjon av monoklonale proteiner i myelomceller

Den karakteristiske egenskapen ved myelomceller er produksjon og sekresjon (frigjøring) av monoklonalt protein i blodet og/eller urinen. Mengden av monoklonalt protein som produseres av myelomceller varierer betydelig fra pasient til pasient. I evalueringen av myelomatose er det svært viktig å vite om en pasients myelomceller er høytproduserende, lavtproduserende eller non-sekretorisk (uten proteinfrigjøring til blod eller urin). Når forholdet mellom proteinnivået og mengden av myelom i benmargen er kjent, er det mulig å tolke og forstå forholdet mellom et bestemt proteinnivå og myelomatosens tumorbelastning. Monoklonalt protein kalles også M-protein, M-komponent, myelomprotein, paraprotein

Figur 1. Myelomceller



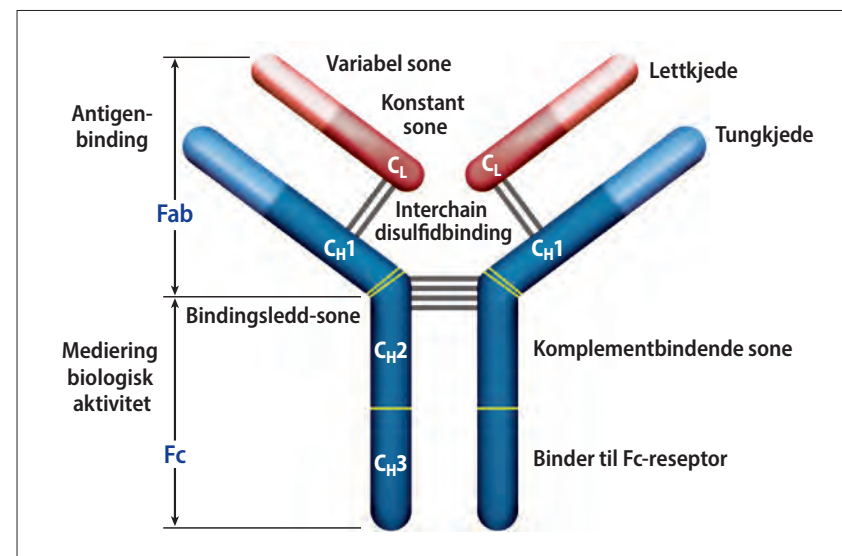
Figur 2. Myelomceller som produserer M-protein spike



eller «M-spike». Det monoklonale proteinet kalles en «spike» på grunn av måten det vises på i en proteinelektroforese, en laboratorieteknikk som brukes for å separere og identifisere proteiner.

Det monoklonale proteinet er et immunoglobulin eller en komponent/et fragment av et immunoglobulin. Strukturen til et normalt immunoglobulinmolekyl vises i figuren nedenfor. I myelomceller har det skjedd endringer i genene som er ansvarlige for produksjon av immunoglobulin. Myelomproteiner har derfor en unormal aminosyresekvens og proteinstruktur. Vanligvis går immunoglobulinets normale antistofffunksjon tapt, og den tredimensjonale molekylstrukturen kan være unormal.

Figur 3. Molekylstrukturen for immunoglobulin



Økt produksjon av unormalt immunglobulin har en rekke konsekvenser:

- **Overflødig monoklonalt protein akkumuleres** i blodet og/eller skilles ut i urinen.
- **De unormale monoklonale molekyler kan feste seg** til hverandre og/eller til annet vev, som blodceller, blodårevegger og andre blodkomponenter. Dette kan redusere blodstrømmen og sirkulasjonen, og slik forårsake hyperviskositetssyndrom (*omtalt i teksten*).
- **Det produseres flere lett kjeder** enn det som trengs til kombinasjon med tungkjeder for å skape hele immunglobulinmolekyler. Disse overflødig lett kjedene kalles Bence Jones-proteiner (*se delen «Historikk»*). Frie Bence Jones-proteiner har en molekylvekt på 22 000 dalton og er små nok til at de slipper ut i urinen.
- **De unormale monoklonale proteinene kan også ha en rekke andre egenskaper** som bl.a:
 - Binding til normale blodleivingsfaktorer, noe som resulterer i økt blodningstendens, økt sjanse for blodpropp eller flebitt (betennelse i blodårene).
 - Binding til nerver som forårsaker nevropati eller til sirkulerende hormoner som forårsaker metabolsk dysfunksjon.
- **Frie Bence Jones-proteiner kan også feste seg** til hverandre og/eller til annet vev (slik også hele immunglobulinmolekylet kan). I dette tilfellet er sluttresultatet enten:
 1. **AL-amyloidose** – En sykdom hvor Bence Jones-lett kjeder (vanligvis lambda) tverrbindes i et svært symmetrisk «beta-plate»-skjema og avleires i vev rundt i kroppen, f.eks. i nyrer, nerver og hjertevev; eller
 2. **Lett kjedeavleiringssykdom (LCDD)** – Lett kjeder (vanligvis kappa) avleires på en mer tilfeldig måte, men mest i små blodårer i øyne og nyrer; eller
 3. **Monoklonal immunglobulin avleiringssykdom (MIDD)** – En sykdom som skyldes avleiring av fragmenter av tungkjeder, lett kjeder, eller både tunge og lette kjeder.

Det er viktig å være klar over at rutinemessige blodprøver fra myelomatosepasienter kan gi svært merkelige resultater i automatisert analysator, på grunn av blodprøvens «seighet» eller hyperviskositet og/eller på grunn av interferens med kjemiske reaksjoner.

Tabell 1. Definisjon av MGUS og myelomatose

NAVN	DEFINISJON
Monoklonal gammopati av usikker betydning (MGUS)	• Man finner monoklonalt protein, men vanligvis <3,0 g/dl • Ingen CRAB-kriterier eller andre indikatorer på aktiv myelomatose • Monoklonale benmargsplasmaceller >10 %
Asymptomatisk, ulmende myelomatose (SMM)	• Høyere sykdomsgrad enn MGUS: M-komponent i serum kan være >3,0 g/dl og/eller benmargsplasmaceller mellom 10 % og 60 %, men • Ingen CRAB-kriterier eller andre indikatorer på aktiv myelomatose
Myelomatose basert på MDE	• > 60% plasmaceller i benmargen • Ratio frie lette kjeder >100 • >1 fokal lesjon på MRI
Myelomatose i henhold til CRAB-kriteriene	• Man finner nonoklonalt protein og • Én eller flere CRAB-kriterier og/eller indikatorer på organskade*

*Organskade klassifisert som CRAB eller ethvert annet signifikant klinisk problem knyttet til myelomatoseprogresjon, som for eksempel gjentatte infeksjoner eller nevropati som ikke er relatert til behandling

C (Calcium) – forhøyet kalsium (>2,75 mmol/l)

R (Renal) – nyresvikt (kreatinin >177 µmol/l eller kreatinin-clearance <40 ml/min/1,73 m²)

A (Anemia) – anemi (hemoglobin <10 g/dl eller >2 g/dl nedgang fra pasientens normalverdi)

B (Bone disease) – sykdom (én eller flere osteolytiske lesjoner påvist ved skjelettrøntgen, WBLD-CT eller PET-CT)

Én eller flere CRAB-kriterier eller annet signifikant problem er nødvendig for diagnostisering av symptomatisk myelomatose

Historikk

Dr. Henry Bence Jones var den første som begynte å undersøke et merkelig protein i urinen til en pasient med myelomatose. Det som fanget oppmerksomheten hans var et urinprotein som ble oppløst ved koking, men som ble utfelt på nytt ved nedkjøling: Disse kalles «Bence Jones» lett kjeder. Denne pasienten hadde også en merkelig bensykdom som vi nå kaller myelomatose. Det følgende er et kort, kommentert sammendrag av fremdriften i forskning på og behandling av myelomatose og beslektede sykdommer fra da og fremover.

1844–1850

Første kasusbeskrivelser av myelomatose ble kalt «mollities and fragilitas ossium» (myke og skjøre ben). Den første pasienten vi har dokumentasjon på, Thomas Alexander McBean, ble diagnostisert i 1845 av W Macintyre i London. Det uvanlige urinproblemet han hadde oppdaget ble grundig undersøkt av Henry Bence Jones, som publiserte sine funn i 1848. I 1846 fastslo en kirurg ved navn J Dalrymple at det syke benvevet inneholdt celler, som i ettertid viste seg å være plasmaceller. W Macintyre publiserte alle detaljer om dette tilfellet av Bence Jones-myelomatose i 1850. S Solly skrev om et lignende tilfelle av myelomatose (Sarah Newbury) i 1844, men uten detaljerte urinundersøkelser.

1873

J von Rustizky innførte begrepet «multippelt myelom» for å betegne tilstedeværelsen av flere plasmacellelesjoner i benet.

1889

O Kahler publiserte en detaljert klinisk beskrivelse av myelomatose, «Kahlers sykdom».

1890

S Ramon y Cajal ga oss den første nøyaktige mikroskopiske beskrivelsen av plasmaceller.

1900

JH Wright oppdaget at myelomceller er plasmaceller.

1903

FP Weber bemerket lytiske lesjoner, kjent denne gangen som myelomatoserelatert benskade, kan påvises ved hjelp av røntgenbilder.

1909

FP Weber satte frem påstanden om at plasmaceller i benmargen fører til bendebrudd ved myelomatose.

På 1930-tallet

Rutinemessig diagnostisering av myelomatose var vanskelig fram til 1930-tallet, da benmargspirater for første gang ble brukt i større målestokk. Utviklingen av ultrasentrifugen og elektroforese for serum/urinprotein forbedret både screening og diagnose.

1953

Immunelektroforese tillot nøyaktig identifisering av de monoklonale myelomproteinene. Immunfiksasjon har siden blitt innført som en mer sensitiv metode.

1956

L Korngold og R Lipari merket seg at Bence Jones-proteiner er beslektet med normalt gammaglobulin i serum og unormale serumproteiner. Til ære for dem kalles de to typene av Bence Jones-proteiner kappa (κ) og lambda (λ).

1958

Oppdagelse av sarcolysin i Sovjetunionen. Melfalan (Alkeran®) ble avledet fra dette. For første gang var behandling mulig.

1961

JG Waldenström understreket viktigheten av differensiering mellom monoklonale og polyklonale gammopatier. Han koblet monoklonale IgM-proteiner sammen med makroglobulinemi, til forskjell fra myelomatose.

1962

Den første rapporten om vellykket behandling av myelomatose med melfalan av DE Bergsagel.

1964

Den første rapporten om vellykket behandling av myelomatose med cyklofosamid (Cytoxan®) av DR Korst. Resultatene med cyklofosamid viste seg å være tilsvarende resultatene med melfalan.

1969

R Alexanian viste at melfalan kombinert med prednison ga bedre resultater enn melfalan alene.

1975

Durie-Salmon-systemet for stadieinndeling av myelomatose innføres. Pasienter klassifiseres for å evaluere nytten av kjemoterapi på ulike sykdomsstadier (I, II, III, A eller B).

1976–1992

Ulike kombinasjoner av kjemoterapimedikamenter ble utprøvd, inkludert M2-behandlingsregimet (VBMCP), VMCP-VBAP og ABCM, med visse indikasjoner på bedre resultater enn MP. Men i 1992 viste en meta-analyse (WM Gregory) at alle kombinasjonene ga tilsvarende resultater.

1979–1980

Merkingsindeks (analyse av vekstfraksjon) introduseres for første gang som en test i myelomatose og relaterte sykdommer. Platåfase av myelomatose, definert som stabil remisjon for ≥ 6 måneder, identifiseres. Platåfasen er en periode når vekstfraksjonen (LI%) for resterende benmargplasmaceller er null.

1982

Doble transplantasjoner utføres av A Fefer og EF Osserman, som behandling for myelomatose.

1983

Første gangs bruk av β2-mikroglobulin i serum som en prognostisk test (R Bataille, JA Child, og B Durie).

1984

B Barlogie og R Alexanian introduserer VAD-kjemoterapi (vinkristin + Adriamycin® + deksametason).

1984–1986

Første rapporter om allogene transplantasjoner i myelomatose, skrevet av forskjellige personer i sammenheng med undersøkelserne.

1986–1996

Et stort antall studier fra flere forskere som evaluerte høydosebehandling med autolog benmarg eller stamceller. Både enkel (TJ McElwain) og dobbel (B Barlogie) transplantasjonsprosedyre innføres.

1996

- Den første randomiserte studien indikerer mulig nytte av høydosebehandling med benmargstransplantasjon kontra standard kjemoterapi (Attal på vegne av IFM-gruppen).
- Randomisert studie av bisfosfonatet pamidronat (Aredia®) kontra placebo indikerer en reduksjon i benproblemer («skjelettrelaterte hendelser»).

1997

Bevis for at virus kan være involvert i utløsning av myelomatose. Myelomatose er mer vanlig hos pasienter med HIV og hepatitt C. Humant herpesvirus-8 (HHV-8) funnet i benmargens dendritiske celler. RNA funnet i blodet med spesifitet for SV40 kreftfremkallende simian virus (apevirus).

1998

- Fortsatt forskning på rollen til høydose kjemoterapi med autolog og allogen transplantasjon. Omfanget av nyttevirksomhet og pasientgruppe(r) som sannsynligvis vil oppleve nyttevirksomhet er fortsatt usikkert. Transplantasjon utført som en del av innledende (induksjon) behandling har vist seg å gi resultater som ligner transplantasjoner utført ved første tilbakefall.
- Kromosom 13-delesjoner viser seg å være en dårlig prognostisk faktor for transplantasjon, samt visse andre behandlinger.
- Ny studie bekrefter nok en gang at prednison er nyttig vedlikeholdsbehandling som forlenger remisjon. Interferon alfa er også påvist å ha en viss nyttevirksomhet for forlengelse av remisjon.

1999

- Thalidomid ble vist å være en effektiv behandling mot myelomatose hos pasienter med tilbakefall / refraktær sykdom.
- Mini-allogen transplantasjon introduserte en mindre toksisk måte å oppnå en transplantat-mot-myelom-effekt på.
- Randomisert fransk studie viser ingen betydelige fordeler ved dobbel autolog transplantasjon kontra enkel transplantasjon.
- Mer langsiktig oppfølging viser at det å fortsette Aredia-behandling i to år er nyttig.

2000

For første gang finnes det flere lovende nye tilnærminger for myelomatosebehandling. Nye kliniske studier inkluderer thalidomid-analoger (f.eks. lenalidomid eller Revlimid®), langtidsvirkende Adriamycin-analoger (f.eks. pegylert doksorubicin eller Doxil®), arsenikk trioksid (Trisenox®), angiogenesehemmende midler (f.eks. VEGF tyrosinkinasehemmer) midler for å blokkere celleadhesjon, og proteasomhemmere (f.eks. bortezomib eller Velcade®).

2001

Det foreslås et nytt klassifiseringssystem for myelomatose og relaterte sykdommer.

2002

- Beviselig effekt av nye midler i kliniske studier inkludert Velcade (fase III, Millennium) og Revlimid (fase III, Celgene).
- Thalidomid kombinert med deksametason som frontlinjeterapi for myelomatose genererer en responsrate på ca. 70 %.
- I Storbritannia rapporterer Medical Research Council (MRC) om autotransplantasjonsresultater på American Society of Hematology (ASH) sitt årsmøte. Det rapporteres om gode resultater, spesielt for pasienter med høyt β_2 -mikroglobulin i serum ($> 7,5$ mg/l).

2003

- Bortezomib (PS-341 eller Velcade) er godkjent i USA av Food and Drug Administration (FDA) som behandling for tilbakefall av myelomatose etter minst to tidligere behandlinger.
- MRC autotransplantasjonsresultater leverer det andre randomiserte datasettet som indikerer en fordel for autotransplantasjon kontra standarddose kjemoterapi.
- Resultater av Intergroupe Franco du Myélome (IFM)-studie som sammenligner én enkelt med dobbel transplantasjon, og viser en generell fordel av den doble transplantasjonen etter mer enn fire års oppfølging. Det vises imidlertid ingen tydelig fordel for pasienter som allerede er i komplett remisjon etter den første transplantasjonen.
- Little Rock-gruppen (J Shaughnessy/B Barlogie) viser at benskade ved myelomatose er forbundet med produksjonen av et bestemt protein som kalles DKK-1.

2004

- Resultater av en randomisert ECOG-studie som sammenligner thalidomid pluss deksametason med deksametason alene for tidligere ubehandlet myelomatose, indikerer en 59 % responsrate for kombinasjonen, kontra 41 % med deksametason alene (ECOG-kriterium).
- Resultater av en randomisert studie, gjennomført ved flere institusjoner, som sammenligner Velcade med deksametason, viser at Velcade er bedre.
- Tidlige resultater med Velcade i frontlinjebehandling viser svært gode resultater: 83 % responsrate med Velcade + deksametason og 94 % med Velcade + Adriamycin + deksametason, og muligheten til å høste stamceller med vellykket transplantasjon og vevstransplantasjon.
- Et nytt system for stadieinndeling av myelomatose innføres, International Staging System (ISS).

2005

- To store fase III-studier viser at lenalidomid pluss deksametason gir bedre resultater enn deksametason alene for behandling av tilbakefall av myelomatose (tid til progresjon >15 måneder kontra fem måneder).
- Full FDA-godkjenning for Velcade for behandling av pasienter med myelomatose etter én tidligere behandling.
- The International Staging System (ISS), som er utviklet av International Myelomatose Working Group (IMWG) hos International Myeloma Foundation (IMF), blir publisert.
- Mange nye midler i tidlig utviklingsfase.
- Tillegg av thalidomid til standard melfalan + prednison-behandlingsregime viser bemerkelsesverdig økning av effekten. Det pågår flere førstelinje-studier.

2006

- Det utvikles og publiseres nye responskriterier.
- Lenalidomid (Revlimid) får FDA-godkjenning for behandling av myelomatose i kombinasjon med deksametason hos pasienter som har mottatt minst en tidligere behandling.
- Det utvikles stadig mange nye midler.

2007

- FDA godkjenner en supplerende NDA for bruk av Velcade pluss Doxil til behandling av residiverende eller refraktær myelomatose hos pasienter som tidligere ikke har fått Velcade og som har fått minst én tidligere behandling.
- Kombinasjonen thalidomid + deksametason pluss Doxil sammenlignes med thalidomid + deksametason i en fase III-studie for nydiagnostisert myelomatose.

2008

- Thalidomid godkjennes av det europeiske legemiddelkontoret (EMA) som en del av MPT-behandlingsregimet (melfalan + prednison + thalidomid) for frontlinjebehandling.
- Velcade godkjennes av FDA som en del av VMP-behandlingsregimet (Velcade + melfalan + prednison) for førstelinjebehandling.
- Mange nye legemidler i utvikling og studier pågår. Andregenerasjons proteasomhemmeren carfilzomib (PR-171 som senere ble kjent ved navnet Kyprolis®) ser ut til å ha god effekt i tidlige studier.
- FDA godkjenner plerixafor (Mozobil®) i kombinasjon med G-CSF for høsting av stamceller for autolog stamcellestøtte hos pasienter med myelomatose.

2009

- Utvikling av nye legemidler fortsetter, og man ser også oppmuntrende resultater fra utprøving av andregenerasjons proteasomhemmerne carfilzomib og NP-0052; HDAC-hemmerne vorinostat og panobinostat; HSP-90-hemmeren tanespimycin; monoklonalt antistoff elotuzumab; og tredjegenerasjons immunmodulerende medikament (IMiD®) pomalidomid (som senere ble kjent under navnet Pomalyst®).
- IMWG-analyser viser at cytogenetiske og FISH-abnormiteter kombinert med ISS-stadiet er prognostisk; noen nye behandlingsformer overvinner høye risikofaktorer.
- Positive resultater med CyBorD-induksjonsterapi for nylig diagnostisert myelomatose.
- IMWG utgir retningslinjer for analyse av frie lettjeder i serum, samt konsensus og retningslinjer for bildeteknikker ved diagnostisering og oppfølging av myelomatose.
- Flere publikasjoner utført av O. Landgren støtter genetiske særtrekk i patogenesen for monoklonal gammopati av usikker betydning (MGUS), og Weiss påviser at MGUS foreligger hos de fleste pasienter før myelomatose.

2010

- FDA godkjenner en risikovurdering og skadebegrensningsstrategi (REMS) for å sikre trygg bruk av erytropoiese-stimulerende legemidler (ESA-er), som kan fremme tumorvekst, forkorte overlevelsen og øke risikoen for uønskede kardiovaskulære hendelser.
- Foreløpig identifisering av erytropoietin (EPO)-reseptorer på myelomceller.
- Utvikling av nye legemidler fortsetter, og man ser også oppmuntrende resultater fra utprøving av andregenerasjons proteasomhemmeren carfilzomib; HDAC-hemmerne vorinostat og panobinostat; monoklonalt antistoff elotuzumab; og tredjegenerasjons IMiD pomalidomid.
- Flere studier antyder en rolle for vedlikeholdsbehandling med lenalidomid.
- Frontlinjebehandling med nye midler kan være like effektivt som transplantasjon hos egnede pasienter.
- Zoledronsyre (Zometa®) kan ha en myelomhemmende effekt; effektiv tannhygiene har redusert forekomsten av osteonekrose i kjeven (ONJ).
- S Rajkumar demonstrerer bedre resultater for lenalidomid pluss lavdose deksametason i forhold til lenalidomid pluss standarddose deksametason i ECOGs E4A03-studie.
- P Richardson publiserer positive resultater for induksjonsterapi på nydiagnostisert myelomatose med RVD (Revlimid + Velcade + deksametason).
- IMWG publiserer en konsensusuttalelse om allogent transplantasjon, og anbefales at det kun gjøres for myelomatosepasienter innenfor rammen av en klinisk studie.

2011

- Godkjenning av subkutan (SQ) administrasjon av Velcade basert på en internasjonal fase III-studie ledet av P Moreau (IFM-gruppen).
- J San Miguel og O Landgren uttrykker behovet for å redefinere asymptomatisk eller ulmende myelomatose (SMM), og for å behandle høyrisiko SMM.
- A Palumbo publiserer et nytt paradigme for behandling av eldre pasienter.
- O Landgren og National Cancer Institute (NCI)-teamet demonstrerer høyere forekomst av MDS og AML blant pasienter med MGUS.
- CAFE-studien viser at kyfoplastikk med ballong er bedre enn ikke-kirurgiske tilnærminger i håndteringen av smertefulle kompresjonsbrudd i ryggvirvlene.
- Komplette respons (CR) etter stamcelletransplantasjon fastslås å være en «sentral prognostisk faktor» av den spanske myelomatosegruppen (GEMM).
- En italiensk gruppe viser korrelasjon mellom CR og langsiktig PFS, og OS hos eldre pasienter som er blitt behandlet med nye legemidler.
- IMWG utgir retningslinjer for behandling av pasienter som er kandidater for autolog stamcellestøtte.

2012

- Carfilzomib (Kyprolis) mottar FDA-godkjenning for behandling av pasienter med myelomatose som har hatt minst to tidligere behandlinger, inkludert bortezomib og en IMiD, og har hatt en sykdomsprogresjon på 60 dager eller mindre etter forrige behandling.
- IMWG publiserer data om progresjon og overlevelse etter behandling med IMiD-er og bortezomib, og etablerer et referansepunkt på 9-måneders median OS.
- IMWG publiserer en konsensusuttalelse om plasmacelleleukemi, inkludert diagnostiske krav, responskriterier og behandlingsanbefalinger.
- EVOLUTION-studien med 4 medikamenter samtidig (bortezomib, deksametason, cyklofosfamid og lenalidomid) viser seg å ikke være til nytte, og har høyere toksisitet enn triplettene VCD og VDR.
- M Fahan presenterer en rapport som understreker at sirkulerende myelomceller er påvist i perifert blod hos 93 % av pasientene som ble testet med avansert DNA- og RNA-sekvensering.
- Studier av carfilzomib i kombinasjonsterapier (KCyD, KRd, KTD, KCyTD) og av pomalidomid i kombinasjonsterapier (Pd, PKD, PCyPred, BixanPD, PcyD, PVDd) viser tydelig at de har god effekt som «plattform»-medikamenter.
- Første studier av perorale proteasomhemmere, MLN9708 (ixazomib) og ONX0912 (oprozomib).
- De første studier av anti-CD38 monoklonalt antistoff, daratumumab, viser aktivitet i monoterapi.

2013

- Pomalidomid (Pomalyst) mottar FDA-godkjenning for pasienter med myelomatose som har mottatt minst to tidligere behandlinger, inkludert lenalidomid og bortezomib, og har hatt sykdomsprogresjon på 60 dager eller mindre etter forrige fullførte behandling.
- De første studier presentert om SAR650984, et monoklonalt antistoff mot anti-CD38, viser aktivitet i monoterapi.
- MV Mateos et al. publiserer resultater av forsøk der man sammenligner lenalidomid pluss deksametason, kontra observasjon i høyrisiko SMM. Tid til progresjon (TTP) og total overlevelse (OS) er signifikant lenger for lenalidomid + deksametason-grenen.
- IFMs FIRST-studie viser bedre resultater for kontinuerlig bruk av lenalidomid + deksametason enn MPT eller lenalidomid + deksametason i 18 måneder, og legger dermed grunnlaget for senere EMA-godkjenning av frontlinjebehandling med lenalidomid.
- Kombinasjon av bortezomib, deksametason og HDAC-hemmer panobinostat for residiverende + refraktær myelomatose forbedrer progresjonsfri overlevelse i større grad enn bortezomib/deksametason.
- To studier fastslår at progresjonen av SMM til aktiv sykdom er vesentlig ulik på grunnlag av sykdommens underliggende cytogenetiske undertype.

- B Paiva et al. publiserer en immunfenotypisk algoritme for å identifisere nydiagnostisert myelomatose med MGUS-lignende signatur og langsiktig sykdomskontroll.
- A Dispenzieri et al. omklassifiserer ultrahøy-risiko SMM som aktiv myelomatose som krever behandling.

2014

- A Palumbo publiserer en metaanalyse av andre kreftformer ved lenalidomidbehandling og identifiserer økt risiko med kombinasjon av melfalan + lenalidomid, men ikke med lenalidomid + cyklofosfamid eller lenalidomid + deksametason.
- MT Drake et al. finner at kortikal benmikroarkitektur er svekket i MGUS-pasienter sammenlignet med alderstilpassede kontroller.
- Nye metoder for påvisning av minimal restsykdom (MRD) med multiparameter flowcytometri og dyp sekvensering gir høyere følsomhet i kvantifisering av behandlingsrespons.
- A Palumbo et al. fastslår at kontinuerlig behandling forbedrer PFS1, PFS2, og OS mer enn behandling med fastsatt varighet.
- Hevylite®-test godkjent av FDA for bruk i IgA- og IgG-myelomatose.
- SJ Russell publiserer bevis på prinsippet om systemisk onkolytisk viruserapi med meslingvirus.
- IMWG publiserer oppdaterte kriterier for diagnostisering av myelomatose, og definerer ultra-høyrisiko SMM som myelomatose.

2015

- FDA og EMA godkjenner lenalidomid (Revlimid) i frontlinjebehandling basert på FIRST-studien, med forbehold om høsting av stamceller etter bare fire runder med behandling, grundig overvåking av blodverdier, samt risiko for SPM-er etter transplantasjonen.
- IMWG publiserer rapport om geriatrisk vurderingsverktøy utviklet av A Palumbo et al.
- IMWG publiserer konsensusuttalelse om rollen til MR-bilder i behandling av pasienter med myelomatose.
- IMWG publiserer konsensusanbefalinger for den samlede rapporteringen av de kliniske testprogrammene.
- IMWG publiserer det reviderte Internationale Systemet for stadieinndeling av myelomatose (R-ISS).
- IMWG publiserer samtidig konsensusuttalelsen om salvage hematopoetisk stamcelletransplantasjon på pasienter med residiverende myelomatose (med ASBMT, ESBMT og BMTCTN).
- FDA godkjenner panobinostat (Farydak®) i kombinasjon med bortezomib og deksametason til behandling av pasienter med myelomatose som har mottatt minst to tidligere behandlingsregimer, inkludert bortezomib og en IMiD.

- I november godkjenner FDA tre nye legemidler for behandling av residiverende sykdom: daratumumab (Darzalex®), det første monoklonale antistoffet for myelomatose-behandling, etterfulgt av ixazomib (Ninlaro®), den første orale proteasom-hemmeren, og elotuzumab (Empliciti®), et immunstimulerende monoklonalt antistoff. Begge de sistnevnte er indikert i kombinasjon med lenalidomid og deksametason.

2016

- IMWG publiserer *Gene signature combinations improve prognostic stratification of multiple myeloma patients*.
- IMWG publiserer *Recommendations for management of relapsed multiple myeloma*.
- IMWG publiserer *Recommendations for the diagnosis and management of myeloma-related renal impairment*.
- IMWG publiserer *Consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma*.
- I oktober starter studien iStopMM® på Island, under ledelse av S Kristinsson. Undersøkelsen blir sponset av IMF's Black Swan Research Initiative® (BSRI®). Alle innbyggere over 40 år som sier seg villig til å være med på undersøkelsen (omtrent 140 000 mennesker) blir sjekket for MGUS og myelomatose, ved gjennomlysning. De med myelomatose blir behandlet, og de med MGUS og SMM blir fulgt opp og innbudt til å delta i et randomisert klinisk forsøksprogram for å hindre myelomatose-utbrudd.
- I november godkjenner FDA daratumumab i kombinasjon med lenalidomid + deksametason (på bakgrunn av POLLUX studien) eller i kombinasjon med bortezomib + deksametason (på bakgrunn av CASTOR studien) for behandling av pasienter som har hatt minst én tidligere behandling.
- Studien BMT CTN StaMINA som blir presentert ved ASH viser at både PFS og OS (progresjonsfri overlevelse og total overlevelse) ligger på 38 måneder etter oppfølging av de tre tilnærmingene til forutgående transplantasjon: (1) ASCT etterfulgt av vedlikeholdsbehandling med lenalidomid, (2) dobbel transplantasjon ASCT etterfulgt av vedlikeholdsbehandling med lenalidomid, og (3) ASCT pluss fire runder med VRD-konsolidering, etterfulgt av vedlikeholdsbehandling med lenalidomid.

2017

- B Durie m.fl. publiserer resultater av den randomiserte fase III-studien av det kliniske testprogrammet SWOG 0777 i *Lancet*, hvor VRD sammenlignes med RD på nylig diagnostiserte myelomatosepasienter som ikke er kvalifisert for ASCT. Studien viser at en trippelbehandling er det beste; Velcade kombinert med en proteasomhemmer og et immunmodulerende middel.
- FDA godkjenner vedlikeholdsbehandling med lenalidomid etter autolog stamcelletransplantasjon hos nylig diagnostiserte myelomatosepasienter.
- FDA godkjenner daratumumab i kombinasjon med pomalidomid og deksametason til behandling av pasienter med myelomatose som har hatt minst to behandlinger tidligere, inkludert lenalidomid og en proteasom-hemmer.
- IMWG publiserer en konsensusuttalelse om rollen til ¹⁸F-FDG PET/CT ved diagnose og forvaltning av myelomatose og andre forstyrrelser i plasmacellene.

- IMWG publiserer en oversikt og konsensus om andre kreftformer ved myelomatose.
- IMWG publiserer en studie om den naturlige utviklingen ved tilbakefall av myelomatose, som ikke kan behandles med Immunmodulerende legemidler og proteasom-hemmere.
- M Attal publiserer de endelige resultatene til den kliniske studien IFM 2009, som viste at selv om PFS og MRD-negative rater ble forbedret med RVD og transplantasjon som førstelinjetiltak, varierte ikke total overlevelse ved 4 år vesentlig mellom transplantasjonsgruppen og RVD-alene gruppen.
- Den spanske kooperative studiegruppen PETHEMA/GEM publiserer *Prognostic value of antigen expression in multiple myeloma*, som karakteriserer fenotypeprofilen til tumorceller funnet under NGF MRD-testing hos pasienter med minimal restsykdom.

2018

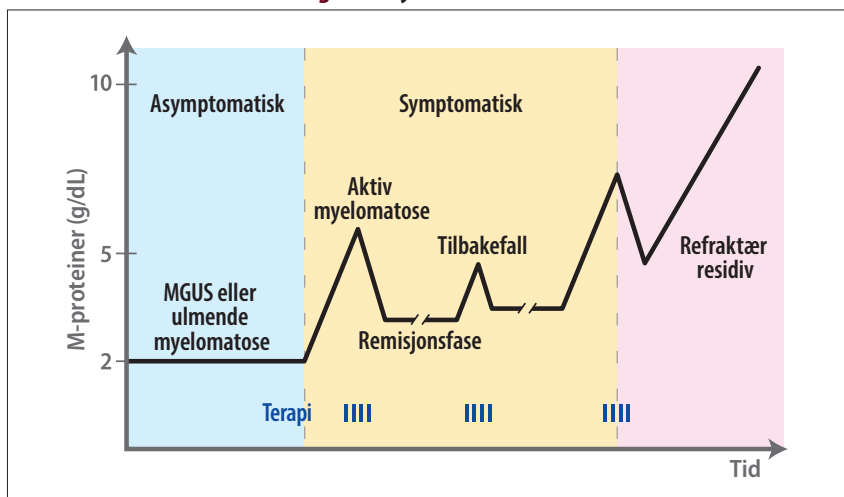
- FDA og EMA godkjenner denosumab (Xgeva®) for forebygging av skjelettrelaterte hendelser hos pasienter med myelomatose.
- FDA godkjenner daratumumab (Darzalex) i kombinasjon med VMP for behandling av pasienter med nylig diagnostisert myelomatose som ikke er kvalifisert for autolog stamcelletransplantasjon basert på resultatene av fase III ALCYON klinisk studie, gjennomført i Europa og publisert i *NEJM* i februar 2018.
- FDA gir banebrytende status til selinexor basert på fase IIb data som viser 24,5 % ORR, 4,4 måneders median PFS, og overkommelig sikkerhetsprofil hos pasienter med penta-refraktær myelomatose.

Epidemiologi

Per i dag er det omtrent 750 000 mennesker som lever med benmargskreft verden over, og cirka 180 000 av dem bor i USA. American Cancer Society anslår at 30 770 amerikanere vil få diagnosen myelomatose i 2018 (16 400 menn og 14 370 kvinner). Forekomsten av myelomatose stiger med alderen. Myelomatose diagnostiseres hyppigst hos mennesker mellom 65 og 74 år, men diagnostiseres nå også hos mennesker som er yngre enn 50 år. Bare 5-10 % av myelomatosepasientene er under 40 år. Det har blitt rapportert om barn med benmargskreft, men dette er ekstremt sjeldent.

Det er større sannsynlighet for at menn utvikler myelomatose enn kvinner. Sykdommen forekommer dobbelt så ofte blant mennesker av afrikansk avstamning. Forekomsten av myelomatose er tilsynelatende økende i flere deler av verden, særlig i Asia. Forekomsten av myelomatose varierer fra land til land, med lave <1/100 000 i Kina til omtrent 4/100 000 i de fleste industrialiserte, vestlige land. Bedre diagnostiske teknikker og høyere gjennomsnittsalder i befolkningen kan delvis forklare den økende forekomsten i løpet av de siste tiårene. En trend mot hyppigere myelomatose hos pasienter under 55 år antyder viktige miljøårsaker som har oppstått de siste 60 årene.

Figur 4. Sykdomsstadier



Flere nyere studier har evaluert årsakssammenhengen ved, eller predisposisjon for, myelomatose, MGUS og relaterte lidelser. Miljømessige eller arbeidsrelaterte eksponeringer for giftige kjemikalier er klare årsaksfaktorer. Brannmenn, annet utrykningspersonell og personer i en rekke yrker med toksisk eksponering, som bønder og gårdsarbeidere, samt individer som er overvektige, har økt risiko for å få myelomatose. Det å spise sjømat som er forurensset med tungmetaller og/eller kjemikalier kan være en annen risikofaktor for myelomatose. Andre medisinske tilstander, inkludert immunsystemsykdommer og infeksjoner kan være underliggende og/eller utløsende faktorer. Flere studier fokuserer på genetiske risikofaktorer for myelomatose.

Patofysiologi

Den ukontrollerte veksten av myelomceller har mange konsekvenser, inkludert:

- skjelettdestruksjon;
- benmargssvikt;
- økt plasmavolum og viskositet;
- undertrykkelse av normal immunglobulinproduksjon;
- nyresvikt.

Likevel kan sykdommen være asymptomatisk i mange år, som nevnt i diskusjonen om MGUS. I den symptomatiske fasen klager mange av myelomatosepasientene over skjelettsmerter. M-protein i serum og/eller urin er forhøyet, og vanligvis stigende på diagnosetidspunktet. (Merk: «M» brukes for monoklonal, myelomatose, monoklonal immunglobulin og M-komponent. Disse er ikke identiske, men brukes som synonymmer.)

Tabell 2. Skjema over patofysiologi

Skjelettfunn		
• Solitær eller multiple osteolytiske lesjoner	• Diffus osteoporose (osteopeni)	
Virkninger tilknyttet bendestruksjon		
• Forhøyet kalsiumnivå i serum	• Hyperkalsiuri (kalsiumøkning i urin)	
• Benfrakturer	• Tap av høyde (kollapset ryggvirvel)	
Ekstramedullært myelom (utenfor skjelettet)		
Involvering av bløtvev, mest vanlig i hode/nakke (f.eks. svelget); også i lever, nyre og andre bløtvevsområder, inkludert huden		
Perifert blod		
• Anemi	• Trombocytopeni	• Sirkulerende monoklonale B-lymfocytter (forløpere til myelomceller)
• Unormal blodlevring	• Plasmacelleleukemi	
• Leukopeni	• Sirkulerende plasmaceller	
Endringer i plasmaprotein		
• Hyperproteinemi (forhøyet protein)	• Smalere anion-gap (lavt serumnatrium)	
• Hypervolemi (utvidet blodvolum)	• Forhøyet β 2-mikroglobulin i serum	
• Monoklonale immunglobuliner (IgG, IgA, IgD, IgE, IgM eller kun lettjeder)	• Redusert serumalbumin	
	• Forhøyet IL-6 og C-reaktivt protein (CRP) i serum	
Nyreabnormiteter		
• Proteinuri, sylindre uten leukocytter eller erytrocytter	• Uremi (nyresvikt)	
• Tubulær dysfunksjon med acidose (Fanconis syndrom)	• Amyloidose eller lettjedesykdom og nyresvikt	

Det generelle mønsteret for myelomatosepasientenes sykdomsstadier er illustrert i figuren. Det er viktig å merke seg at det kan finnes flere perioder med respons og remisjon. Patofysiologien ved myelomatose er oppsummert i skjematisk form i tabellen.

Bensykdrom

Helt siden første myelomatose ble identifisert i 1844, har det vært bevissthet om at dette er en uvanlig og unik type bensykdrom. Først ganske nylig har man funnet ut hvilke mekanismer som er involvert. Den første ledetråden var at både myelomceller og et økt antall osteoklaster var til stede i områder med bendestruksjon. Forståelse av mekanismene ved bendestruksjon har utviklet seg fra følgende faktorer:

- Observasjonen av at myelomceller produserer osteoklast-aktiverende faktorer (OAF-er) .

- Identifisering av lokale cytokiner, som IL-1 β , IL-6 og TNF- α og - β ; kjemokiner som MIP- α , og celle-celle-adhesjon som involverer β 3-integrin, som alle er involvert i å øke antall osteoklaster, samt aktiviteten til disse.
- Identifisering av et stoff kalt RANK ligand (RANKL) som en kritisk kobling til osteoklast-aktivering.

Nå forstår vi mange detaljer om mekanismene for bensykdом i myelomatose. Det er identifisert flere mål for behandlingsmetoder.

Foruten aktiveringen av osteoklaster, er det andre karakteristiske trekket ved bensykdом i myelomatose hemmingen av osteoblaster, som spiller en avgjørende rolle for produksjon av nytt ben og benteilheling. «Koblingen» mellom osteoklast- og osteoblastfunksjonen er ansvarlig for normal benremodellering og reparasjon. Mekanismene som er ansvarlig for «frakoblingen» ved myelomatose blir undersøkt. En viktig ny observasjon er at kolesterolsenkende statiner (HMG-CoA-reduktasehemmere) kan forbedre osteoblastaktiviteten og fremme benteilheling. Både bortezomib og lenalidomid har vist seg å fremme benteilheling i tillegg til å levere potent behandling mot myelomatose. Studier for ytterligere undersøkelse av fordelene ved flere nye benbehandlinger er pågående.

Anemi

Anemi er en karakteristisk egenskap ved myelomatose. Selv om fysisk fortregning av benmargens forløpere til røde blodlegemer utvilsomt er en faktor, er den spesifikke hemmingen av produksjonen av røde blodlegemer på grunn av effekten av mikromiljøets cytokiner og adhesjonsmolekyler en mer fysiologisk korrekt forklaring. To forskergrupper har beskrevet hepcidins (et peptidhormon som styrer jernreguleringen) involvering i anemi forårsaket av myelomatose. Deres forskning var basert på en hypotese om at interleukin-6 (IL-6) og visse benmorfogene proteiner (BMP-er), cytokiner produsert ved myelomatose, også er kjent for å være regulatorer av hepcidin. Det oppstår dermed bedring i anemi ved vellykket behandling av myelomatose. Rekombinant epoietin alfa bør brukes med forsiktighet, siden det er rapportert om kobling mellom epoietin og økt tumorvekst, samt redusert overlevelse hos kreftpasienter, og identifisering av epoietin-reseptorer på myelomceller.

Nyresvikt

Nedsatt nyrefunksjon er en vanlig komplikasjon hos pasienter med myelomatose. Men ikke alle pasientene vil ha dette problemet. Hos noen pasienter forårsaker myelomproteiner, og da spesielt Bence Jones-lettkjeder, nyreskade gjennom en rekke mekanismer som strekker seg

fra tubuliskade som følge av store ansamlinger av utfelte lettkjeder, til virkningen av myelomproteiner som avleires som amyloid, og selektiv tubuliskade som resulterer i metabolske virkninger som kalles Fanconis syndrom. Fanconis syndrom er en type selektiv tubuliskade i nyren med lekkasje av aminosyrer og fosfater til urinen, noe som igjen kan føre til metabolsk bensykdом.

Andre viktige faktorer relatert til nedsatt nyrefunksjon i pasienter med myelomatose omfatter økte nivåer av kalsium og/eller urinsyre, infeksjon, og virkningene av legemidler som nefrotoksisk antibiotika, ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAID-er), eller kontrastmidler eller fargestoffer som brukes i diagnostiske undersøkelser. Gadoliniumbaserte kontrastmidler som brukes med MR-bilder, har en potensielt toksisk effekt. Pasienter med nyreproblemer bør diskutere bruken av gadolinium med legen sin. Bevissthet om potensielle nyreskader og opprettholdelse av tilstrekkelig væskeinntak er spesielt viktig for pasienter med myelomatose, for å hjelpe til med å avverge disse faktorenes skadelige virkninger.

Svikt i andre organer

Myelomceller kan akkumuleres i benmarg og/eller i en rekke vevsområder, og produsere et bredt spekter av mulige komplikasjoner, inkludert det følgende:

- **Nevrologiske virkninger** – Nervene påvirkes ofte i myelomatosepasienter, enten på grunn av antistoffvirkningen av myelomproteiner mot nerver (altså myelinskjeder) eller ved avleiring av amyloidfibriller på nervene, som slik svekker nervefunksjonen. Disse virkningene resulterer i perifere nevropatier som må skilles fra andre årsaker til nevropati, som diabetes mellitus, eller fra primære nervesykdommer så som multippel sklerose, Parkinsons sykdom og andre sykdommer. På grunn av myelomatosepasienters mottakelighet for infeksjoner, er virusinfeksjoner i nerver ganske vanlig, da særlig varicella zoster (helvetesild), herpes simplex (forkjølelsessår), Epstein-Barr virus (mononukleose), eller cytomegalovirus, som kan resultere i Bells parese (delvis ansiktslammelse) eller andre komplikasjoner.
- **Plasmacytomer** – Plasmacytomer kan forekomme både i ben og bløtvev og resultere i kompresjon eller forskyvning av nerver, ryggmargen, eller til og med hjernevev. Disse trykkvirkningene vil ofte føre til et medisinsk nødtilfelle som krever umiddelbar behandling med høye doser av kortikosteroider, strålebehandling og/eller nevrokirurgi.

- **Infeksjoner** – Predisposisjon for infeksjoner er kanskje det mest karakteristiske trekket ved myelomatose, foruten den sterke tendensen til bensykdom. Mekanismene som er ansvarlig for infeksjonsmottakeligheten er ikke forstått fullt ut. Tilstedeværelsen av aktiv myelomatose i benmargen resulterer i svekkelse av normal immunfunksjon, inkludert hemming av normal antistoffproduksjon (som ses som hypogammaglobulinemi), svekket T-lymfocyt-funksjon, og aktivert, og likevel avvikende monocyt/makrofag-funksjon. Enkelte studier tyder på at en faktor fra de aktiverte makrofagene både øker aktiviteten til myelomatosecellene og hemmer normal produksjon av immunglobulin og normal T-lymfocyt-funksjon.

Myelomatosepasienter er utsatt for både virusinfeksjoner og infeksjoner med «kapselklede» bakterier som pneumokokker, Men nøytropeni, virkningene av høydose kjemoterapi, og den lokale virkningen av implanterte katetre (f.eks. Hickman- og Groshon-katetre eller PICC-linjer), kan en lang rekke bakterier, sopp og opportunistiske infeksjoner oppstå hos myelomatosepasienter som gjennomgår behandling.

Viktige aspekter ved infeksjoner hos myelomatosepasienter er altså:

- **Redusert immunforsvar** på grunn av myelomatose.
- **Lavt antall hvite blodlegemer** på grunn av myelomatose i benmargen og/eller behandlingseffekt.

Infeksjoner eller mulige infeksjoner skal ikke ignoreres. Det kreves rask vurdering av behovet for umiddelbar antibiotika- og/eller antiviral behandling. Noen pasienter kan ha nytte av å ha behandling for hånden.

Tabell 3. Typer monoklonalt protein (%)*

	%	Totaler
1. Serum		
IgG	52	75 %
IgA	21	
IgD	2	
IgE	< 0,01	
2. Urin (Bence Jones eller kun lett kjeder) typene κ og λ		11 %
3. To eller flere monoklonale paraproteiner	< 1	2 %
Kun tungkjeder (G eller A)	< 1	
Ingen monoklonale paraproteiner	1	
4. IgM (sjelden myelomatose, vanligvis forbundet med Waldenstrøms makroglobulinemi)		12%
Total		100%

* Dette inkluderer ulike typer av MGUS og myelomatose samt Waldenstrøms makroglobulinemi.

Kilde: Data fra 1 827 myelomatosepasienter innsamlet og analysert av W Pruzanski og MA Ogryzlo i 1970.

Myelomatose-typer

Typen monoklonalt protein som produseres varierer fra pasient til pasient. Det mest vanlige monoklonale proteinet er IgG, mens det minst vanlige er IgE. Tabellen viser prosentandelene for ulike typer myelomatose. Hver type er forbundet med sykdomsmønstre som kan være litt forskjellige. For eksempel er IgA-myelomatose oftere assosiert med sykdom utenfor skjelettet (ekstramedullær sykdom), mens IgD-myelomatose oftere assosieres med plasmacelleleukemi og nyreskade.

Kliniske symptomer

Omtrent 70 % av pasienter med myelomatose har smerter av varierende intensitet, ofte i korsryggen eller ribbena. Plutselige sterke smerter kan være et tegn på brudd eller kollaps i en ryggvirvel. Generell sykdomsfølelse og uspesifikke plager er vanlige. Betydelig vekttap er sjelden.

Både nøytropeni og hypogammaglobulinemi (immunparese) øker sannsynligheten for infeksjoner. Selv om pneumokokkinfeksjon (lungebetennelse) er den klassiske infeksjonen assosiert med myelomatose på diagnosetidspunktet, ser man også andre bakterier, for eksempel streptokokker og stafylokokker. Haemophilus-infeksjon og herpes zoster-infeksjoner forekommer også.

Hyperkalsemi, som etter det vi har sett, finnes hos 30 % av pasientene på diagnosetidspunktet, forårsaker tretthet, tørst og kvalme. Utfelling av kalsiumsalter kan føre til svekkelse av nyrefunksjonen. Imidlertid har forekomsten av hyperkalsemi i nydiagnostiserte pasienter falt til 10–15 % i de senere årene, mest sannsynlig på grunn av at diagnosen stilles på et tidligere tidspunkt. I Latin-Amerika og deler av Asia er sen diagnose vanlig, her forblir hyperkalsemi mer vanlig.

Hyperviskositet som følge av høye nivåer av myelomprotein kan føre til problemer som blåmerker, neseblødning, tåkete syn, hodepine, gastrointestinal blødning, søvnighet, og en rekke iskemiske nevrologiske symptomer forårsaket av redusert blod- og oksygentilførselen til nervene. Hyperviskositet forekommer hos < 10 % av pasienter med myelomatose og hos omtrent 50 % av pasienter med Waldenstrøms makroglobulinemi (som alle har IgM-paraprotein eller M-komponent). Økt blødning forsterkes ofte av trombocytopeni, samt ved binding av monoklonale proteiner til koagulasjonsfaktorer og/eller blodplater.

Påvirkning av nerver kan resultere i lokaliserte problemer, avhengig av de berørte nervenenes plassering. Ryggmargskompresjon, hjernehinnebetennelse og karpaltunnelsyndrom er særlig vanlige

problemer. Mens de to første oppstår på grunn av tumordannelse eller infiltrasjon av plasmaceller, oppstår karpaltunnelsyndrom hos myelomatose-pasienter vanligvis på grunn av amyloidavleiringer (avleiring av Bence Jones-proteiner i en særegen molekylær struktur som kalles beta-plate).

Stadieinndeling og prognostiske faktorer

Prognosen for myelomatose bestemmes av både antallet og de spesifikke egenskapene av myelomceller i en gitt pasient. Disse spesifikke egenskapene inkluderer myelomcellenes vekst, produksjonen av monoklonale proteiner, og nivået av ulike cytokiner og kjemikalier som skader eller vesentlig svekker andre vev, organer eller kroppsfunksjoner. I 1975 ble det utviklet et system som kalles Durie-Salmon Staging System, og som korrelerer de store kliniske parametrene med myelomatosens målte cellemasse (det totale antall av myelomceller i kroppen). I 2005 ble et nytt inndelingssystem utviklet av IMF-sponsede IMWG. Kliniske opplysninger og laboratoriedata ble samlet inn fra 10 750 ubehandlede myelomatosepasienter fra 17 institusjoner, blant annet i Nord-Amerika, Europa og Asia. Potensielle prognostiske faktorer ble vurdert ved hjelp

Tabell 4. Standard risikofaktorer for Myelomatose og ved R-ISS

PROGNOSTISK FAKTOR		KRITERIUM
ISS-stadie	I	Serum β 2-mikroglobulin < 3,5 mg/L, serum albumin $\geq$ 3,5 g/dL
	II	Ikke ISS stadie I eller III
	III	Serum β 2-mikroglobulin $\geq$ 5,5 mg/L
CA ved iFISH	Høy risiko	Man finner del(17p) og/eller translokasjon t(4;14) og/eller t(14;16)
	Standard risiko	Ingen høyrisiko-CA
LDH	Normal	Serum LDH < den øvre grensen av det normale
	Høy	Serum LDH > den øvre grensen av det normale
En ny modell for risiko-inndeling for myelomatose		
R-ISS-stadie	I	ISS, stadie I, standard risiko for CA ved iFISH og normalt LDH-nivå
	II	Ikke R-ISS stadie I eller III
	III	ISS, stadie III og enten høyrisiko-CA ved iFISH eller høyt LDH-nivå

Forkortelser: CA; Kromosomale Abnormiteter, iFISH; Interphase Fluorescens in-situ Hybridisering, ISS; Internasjonalt System for Stadieinndeling av myelomatose, LDH; laktatdehydrogenase, R-ISS; Revidert Internasjonalt System for Stadieinndeling av myelomatose.

av en rekke statistiske teknikker. β 2-mikroglobulin i serum (s- β 2M), serumalbumin, platetallet, serumkreatinin og alder fremsto som kraftige prediktorer for overlevelse, og ble så analysert videre.

En kombinasjon av S β 2M i serum og serumalbumin ga den kraftigste, enkleste og mest reprodukbare tretrinns-klassifisering. ISS ble ytterligere bekreftet ved å demonstrere effektivitet hos pasienter i Nord-Amerika, Europa og Asia; både hos pasienter som var yngre og eldre enn 65 år; med standardbehandling eller autotransplantasjon; og sammenlignet med Durie-Salmon-systemets stadieinndeling. I August 2015 publiserte IMWG *Revised International Staging System (R-ISS) for multiple myeloma* for å integrere to andre prognosefaktorer: genetisk risiko som vurdering ved FISH og LDH-nivået.

Myelomatose kan klassifiseres basert på genetisk risiko ved hjelp av molekylær fluorescens in situ-hybridisering (FISH) og cytogenetiske abnormiteter som identifiseres i benmargens myelomceller. Slik klassifisering kan ha viktige implikasjoner for behandling. Høyrisiko sykdom defineres som tilstedeværelse av en av de følgende genetiske mutasjonene: t(4;14), t(14;16), t(14;20), eller delesjon av 17p ved FISH. Det er viktig å være klar over at valget av behandling påvirkes av den genetiske risikoen. For eksempel har tilstedeværelsen av t(4;14), som har vært en risikofaktor tidligere, i stor grad blitt overvunnet med bruken av Velcade (bortezomib)-kombinasjonsregimer. Lenalidomid-behandlingsregimer har også en positiv virkning hos pasienter med t(4;14) i flere kliniske Revlimid-studier. En rapport fra IFM-gruppen indikerte at tilstedeværelsen av t(14;16) heller ikke lenger er en prediktiv prognosefaktor i deres kliniske studier, mens IFM-funn som ble publisert i februar 2015 indikerer at Imnovid er effektivt for pasienter med delesjon 17p. Forbedrede og mer effektive risikoklassifiseringssystemer utvikles og evalueres med en forventning om at det vil være mulig å tilby behandlingsvalg basert på dokumenterte behandlingsresultater differensiert etter klassifiseringen.

Et slikt nytt risikoklassifiseringssystem er mikromatrisebasert genuttrykksprofilering (GEP), som har blitt brukt til å vurdere risiko i myelomatosepasienter både ved diagnose og ved tilbakefall. Omtrent 15 % av nydiagnostiserte pasienter som vurderes med GEP i kliniske studier har vist en høyrisiko GEP-signatur. Slike pasienter har kortere varighet av komplett remisjon, progresjonsfri overlevelse og totaloverlevelse (OS). Selv om GEP har potensial til å forbedre risikoprognostisering utover standard cytogenetikk (karyotypering) og FISH, er bruken for øyeblikket begrenset av mangelen på tilgjengelighet og det faktum at det ikke finnes noen enhetlig plattform på tvers av de forskjellige sentrene.

å klinisk respons

IMWGs ensartede responskriteriene anbefales for å klassifisere responstid ved behandling. Forbedringer i M-komponent må være knyttet til dokumentasjon av klinisk bedring (for eksempel redusert bensmerter og/eller forbedret antall røde blodlegemer). Det er viktig å huske på at en bedre respons ikke automatisk betyr lengre overlevelse. Når det foreligger restsykdom, vil egenskapene til de gjenværende medikamentresistente myelomcellene bestemme utfallet. Disse gjenværende myelomcellene kan ha, eller ikke ha, tendens til øyeblikkelig å begynne å vokse igjen. Dersom dette ikke skjer, kalles dette «platåfasen»: Altså restsykdom, som er stabil. Andelen av resistente myelomceller er først og fremst avhengig av de iboende molekulære egenskapene til den enkelte myelomatosen, og tumorbyrde eller -stadie før behandlingen. Responderende pasienter går fra en høyrisiko-status til en lavrisiko-status helt til det, ideelt sett, ikke lenger finnes tegn til myelomatose, eller de kommer seg opp i en stabil platåfase, men med målbar restsykdom. Den tiden som er nødvendig for å nå platåfasen varierer fra tre til seks måneder (rask respons), til 12 til 18 måneder (langsom respons).

Etterhvert som behandlingen er blitt bedre, har det blitt viktig å evaluere behandlingsresponsen så nøyaktig som mulig. Foruten responsdybden, som indikeres med PR ($\geq 50\%$ reduksjon), VGPR ($\geq 90\%$) eller CR (100 % reduksjon i monoklonalt protein), kan man nå vurdere enda dypere respons, og responsvarighet. Med den økende effekten av nye kombinasjonsterapier er det nå nødvendig å legge begrepene «minimal restsykdom (MRD)» og «MRD-negativ» til responskriteriene, begreper som tidligere var uopnåelige og ikke målbare ved myelomatose. Minimale sykdomsnivåer er nå ikke bare mulig å oppnå, men er også etterprøvbare med nestegenerasjons DNA-sekvensering (NGS) og nestegenerasjons flowcytometri (NGF) som utføres på benmargsprøver. Både NGS og NGF er følsomme for 10^{-6} , noe som betyr at de kan detektere en enkelt myelomcelle blant én million prøveceller.

The FDA er i ferd med å gjennomgå data om NGF, den åttefargede, torørs EuroFlow®-testen utviklet ved Salamanca universitet i Spania. Hvis den godkjennes, vil NGF MRD-testingen bli det nye endepunktet for kliniske studier – standardtesten for å måle responsdybden i USA-baserte kliniske studier av myelomatose. I tillegg viser en annen gruppe tidligere godkjente tester anvendelighet i å detektere minimal restsykdom. De tunge + lett kjede isotype (Hevylite) -analysene måler monoklonale og polyklonale intakte immunglobuliner og forholdet mellom dem. Disse testene har vist at ved det dypeste responsnivået gir HLC-forhold ytterligere følsomhet i forhold til konvensjonelle vurderinger med serum

og urinektroforese. *International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma* ble publisert i *Lancet* i 2016.

Viktige begreper ved evaluering av respons er:

- TTP – Tid til progresjon: Tiden fra behandlingsstart til tilbakefall.
 - PFS – Progresjonsfri overlevelse: Lengden på overlevelsesperioden hvor pasienten fortsatt er i remisjon*.
 - PFS1 – Som definert av Palumbo; tiden fra behandlingsstart til første tilbakefall.
 - PFS2 – Tiden fra behandlingsstart til andre tilbakefall, som omfatter varigheten av både første og andre remisjon.
- *Remisjon er generelt ansett for å være en delvis respons eller bedre (PR, $\geq 50\%$ forbedring) som varer i minst 6 måneder.

Tabell 5. IMWG-kriterium for responsvurdering hvor kriteriet for MRD er inkludert

IMWG MRD-kriterium (krever komplett respons som definert under)	
Fortsatt MRD-negativ	MRD-negativitet i benmargen (MRD: minimal restsykdom) – NGF (nestegenerasjons flow), eller NGS (nestegenerasjons sekvensering), eller begge – og ved å bruke CT-bilder som beskrevet under, tatt med minst 1 års mellomrom. Senere kan det bli nødvendig å gjøre en enda grundigere vurdering av negativitetens varighet (f.eks. MRD-negativ 5 år senere)
Flow MRD-negativ	Man finner ikke fenotypisk avvikende klonale plasmaceller ved NGF i benmargaspiratet når man bruker ordinær EuroFlow operasjonsprosedyre (eller en tilsvarende godkjent metode) når man skal sjekke MRD hos pasienter med myelomatose, med en minimumssensitivitet på minst $1 \text{ i } 10^5$ nukleære celler
Sekvensering MRD-negativ	Man finner ikke klonale plasmaceller ved NGS i benmargaspiratet. Dersom en klon oppdages, defineres dette som mindre enn to identiske sekvenserings-avlesninger som oppnås etter sekvensering av benmargaspirater ved hjelp av LymphoSIGHT platform (eller en tilsvarende godkjent metode) med en minimumssensitivitet på minst $1 \text{ i } 10^5$ nukleære celler
CT-positiv / MRD-negativ	MRD-negativitet, som definert ved NGF eller NGS, og i tillegg ingen tegn til de feltene hvor det var økt absorbering av tracer, som man fant ved behandlingsstart, eller en PET/CT som ble gjort rett før, eller man konstaterer nedgang i mengden medistinalt blod i prøvene, angitt i SUV (maksimal verdi for standardisert blodprøvetaking) eller merkbart mindre omliggende, normalt vev

(Tabell 5 fortsetter på neste side)

Behandling

Utelukk MGUS og asymptomatisk myelomatose

Den første og viktigste avgjørelsen i forbindelse med myelomatose er å fastslå om behandling er nødvendig. Pasienter med MGUS og standard- eller lav-risk asymptomatisk eller ulmende myelomatose bør nøye overvåkes, i stedet for å behandles. Det finnes i dag kliniske studier

Tabell 5. IMWG-kriterium for responsvurdering hvor kriteriet for MRD er inkludert (fortsettelse fra forrige side)

Standard IMWG responskriterium
Stringent komplett respons
Komplett respons som definert under, pluss normal FLC-ratio og ingen klonale celler i benmargsbiospien ved immunhistokjemi (κ/λ ratio $\leq 4:1$ eller $\geq 1:2$ for κ og λ pasienter, henholdsvis, etter måling ≥ 100 plasmaceller)
Komplett respons
Negativ immunfiksasjon på serum og urin, ingen tegn til eventuelle plasmacytomer i bløtvevet, og $< 5\%$ plasmaceller i benmargaspiratene
Svært god partiell respons
M-protein i serum og urin er påvisbart ved immunfiksasjon, men ikke elektroforese, eller $\geq 90\%$ reduksjon i M-protein i serum pluss M-proteinnivå i urin < 100 mg per 24 t
Partiell respons
$\geq 50\%$ reduksjon av M-protein i serum pluss reduksjon i 24-timers M-protein i urin med $\geq 90\%$ eller til < 200 mg per 24 timer; - Hvis M-protein i serum og urin ikke er målbar, kreves det en $\geq 50\%$ reduksjon i forskjellen mellom involverte og ikke-involverte FLC-nivåer i stedet for M-protein-kriteriet; - Hvis M-protein i serum og urin ikke er målbar, og frie lettjeder i serum heller ikke er målbare, kreves det en $\geq 50\%$ reduksjon i plasmacellene i stedet for M-proteinet, forutsatt at utgangspunktet for benmargens andel av plasmaceller var $\geq 30\%$. - I tillegg til disse kriteriene, hvis de var tilstede ved behandlingsstart, kreves det også at plasmacytomer i bløtvevet reduseres med $\geq 50\%$ av SPD (summen av produktene til max perpendikulære diameter på målte lesjoner)
Minimal respons
- Når reduksjon av M-protein i serum er $\geq 25\%$ men $\leq 49\%$, og reduksjon av 24-timers M-protein i urin, med $\geq 50\%$–89%. - I tillegg til de ovennevnte kriterier, - dersom disse var tilstede ved behandlingsstart, kreves det også en $\geq 50\%$ reduksjon i størrelsen (SPD) av plasmacytomer i bløtvev
Stabil sykdom
Anbefales ikke brukt som en responsindikator; sykdommens stabilitet beskrives best ved å gi e antydning om tid til progresjon. Oppfyller ikke kriteriene for komplett respons, svært god partiell respons, partiell respons, minimal respons, eller progressiv sykdom

(Tabell 5 fortsetter på neste side)

Tabell 5. IMWG-kriterium for responsvurdering hvor kriteriet for MRD er inkludert (fortsettelse fra forrige side)

Standard IMWG responskriterium (fortsettelse)

Progressiv sykdom

Økning på 25% av den laveste bekreftede responsverdien for ett eller flere av følgende kriterier:

- M-protein i serum (absolutt økning må være $\geq 0,5$ g/dL);
- Økning av M-protein i serum ≥ 1 g/dL, hvis den laveste M-komponenten var ≥ 5 g/dL;
- M-protein i urin (absolutt økning må være ≥ 200 mg/24 h);
- Hos pasienter hvor man verken klarer å måle serumnivå eller M-protein-nivået i urinen, vil forskjellen mellom involverte og ikke-involverte FLC-nivåer kunne måles i økning (absolutt økning må være ≥ 10 g/dL);
- Hos pasienter hvor serumnivået og M-protein i urinen ikke kan måles, og hvor man heller ikke kan måle involverte FLC-nivåer, prosentandelen av plasmaceller i benmargen tilsvarer ikke status ved behandlingsstart (absolutt økning må være $\geq 10\%$);
- Ny(e) lesjon(er) oppstår, $\geq 50\%$ økning fra nadir i SPD av > 1 lesjon, eller $\geq 50\%$ økning av den lengste diameteren av en tidligere lesjon > 1 cm i kort akse;
- Økning på $\geq 50\%$ vandrende plasmaceller (minst 200 celler per μ L) hvis dette er den eneste måten sykdommen er blitt målt på

Klinisk tilbakefall

Klinisk tilbakefall krever ett av eller flere av følgende kriterier:

- Klare indikatorer på forverring av sykdommen og/eller svikt i endeorgan (CRAB kriteriene) i sammenheng med underliggende forstyrrelse pga. klonale plasmaceller som sprer seg. Det er ikke brukt i utregningen av tid for progresjon, eller av progresjonsfri overlevelse, men er oppført som noe som man kan rapportere om, hvis man ønsker det, eller til bruk i klinisk praksis;
- Utvikling av nye plasmacytomer i bløtvev, eller benlesjoner (osteoporotiske frakturer representerer ikke progresjon);
- Klar økning i omfanget av eksisterende plasmacytomer eller benlesjoner. En klar økning av en målbar lesjon er definert som en 50% (og ≥ 1 cm) økning av SPD, målt med jevne mellomrom;
- Hyperkalsemi (> 11 mg/dL);
- Senkning i hemoglobinnivået på ≥ 2 g/dL som ikke henger sammen med behandling eller andre forhold som ikke har med myelomatosen å gjøre;
- Forhøyet serum-kreatinin på 2 mg/dL eller mer fra behandlingsstart, og åpenbar sammenheng med myelomatosen;
- Hyperviskositet forbundet med serum-paraprotein

Tilbakefall fra komplett respons (skal brukes bare hvis målet er overlevelse uten sykdom)

Ett av eller flere av følgende kriterier:

- Serum eller M-protein finnes på nytt i urinen, og er påvisbart ved immunfiksasjon, eller elektroforese;
- Utvikling av $\geq 5\%$ plasmaceller i benmargen;
- Ett eller annet tegn til progresjon kan ses (f.eks. nytt plasmacytom, lytisk benlesjon, eller hyperkalsemi – se over)

Tilbakefall fra MRD-negativitet (skal brukes bare hvis målet er overlevelse uten sykdom)

Ett av eller flere av følgende kriterier:

- Tap av MRD-negativ status (klonale plasmaceller funnet i NGF eller NGS, eller positiv CT-scanning for tilbakefall i forbindelse med myelomatose);
- Serum eller M-protein finnes på nytt i urinen, og er påvisbart ved immunfiksasjon, eller elektroforese;
- Utvikling av $\geq 5\%$ klonale plasmaceller i benmargen;
- Ett eller annet tegn til progresjon kan ses (f.eks. nytt plasmacytom, lytisk benlesjon, eller hyperkalsemi)

som fortsatt pågår, som bruker ulike behandlingsregimer for å behandle høyrisiko og standardrisiko ulmende myelomatose, og flere kliniske studier forsøker å finne ut av om det er mulig å øke den immunologiske kontrollen av tidlig myelomatose og redusere sannsynligheten for sykdomsaktivering.

To fullførte studier er særlig interessante: Den spanske gruppens PETHEMA klinisk studie for høyrisiko SMM, hvor pasientene enten ble observert eller behandlet med lenalidomid og deksametason, og NCI-studien av carfilzomib, lenalidomid og deksametason hos pasienter med høyrisiko SMM. I den spanske kliniske studien ble sykdomsprogresjonen forsinket, og OS, som lå på seks år i snitt, viste en tydelig tendens til økning blant pasienter som ble behandlet med lenalidomid og lavdose deksametason, sammenlignet med de som kun ble observert. I NCI-pilotstudien, som ble presentert på ASH 2014, førte kombinasjonen av carfilzomib, lenalidomid og deksametason til en komplett responsrate på 100 % hos de tolv deltakende pasientene mens studien pågikk. 11 av de 12 pasientene som

responderte, beholdt dessuten sin MRD-negativitet. De følges opp for å vurdere varigheten av MRD-negativ status.

Som en del av sitt Black Swan Research Initiative, støtter IMF to kliniske forsøksprogram som kjøres som behandlingsprogram samtidig, for pasienter som har ulmende myelomatose av kategorien høyrisiko. Disse programmene er utarbeidet for på et tidlig tidspunkt og på offensiv måte, å behandle asymptomatisk sykdom for å forsøke å komme opp på et stabilt MRD-nivå, med negativitet og helbredelse, før klonal vekst og en eventuell skade på et endeorgan oppstår. Den fullrekrutterte kliniske studien CESAR, som bruker carfilzomib + lenalidomid + deksametason (KRd) før og etter ASCT etterfulgt av 24 måneder med Rd, gjennomføres i Spania. Den amerikanske kliniske studien ASCENT som bruker KRd pluss daratumumab for 12 runder, etterfulgt av 2 års vedlikeholdsbehandling med carfilzomib + daratumumab, kommer til å rekruttere pasienter 2018.

Nye kriterier for diagnostisering

IMWG har publisert *Updated Criteria for the Diagnosis of Myeloma* (SV Rajkumar et al., *Lancet* 2014) for å identifisere «undergruppen av pasienter med ulmende myelomatose som har en biologisk malignitet og er i overhengende fare for å utvikle CRAB-kriterier». De godkjente kriteriene for «ultra-høyrisiko» SMM, nå definert som aktiv myelomatose, er:

- minst 60 % plasmaceller i benmargen;
- et forhold mellom involvert og ikke-involvert lett kjede på minst 100;
- To eller flere fokale > 5 mm på MR-bilder.

Siden disse kriteriene hver for seg har vist seg å innebære en 80 % eller større risiko for progresjon til aktiv sykdom innen 18 måneder til to år, anses hver av disse som en «myelomatosedefinerende hendelse.» *Derfor bør asymptomatiske pasienter som har en av disse kriteriene anses som å ha tidlig aktiv myelomatose og bør behandles, ikke bare observeres.* Dette er et stort paradigmeskifte for myelomatose, da vi hittil har ment at alle asymptomatiske pasienter skulle observeres inntil ett eller flere av CRAB-kriteriene viste seg. Fordi det nå er behandlingsmuligheter tilgjengelig for å forebygge sykdomsutvikling og potensielt kurere myelomatose før det fører til skader på de indre organer, er det nå svært viktig å gripe inn ved tidlig aktiv sykdom.

Spesifikk myelomhemmende behandling anbefales når det har utviklet seg aktiv myelomatose, som vist av stigende M-komponent og/eller nye eller nært forestående kliniske problemer eller CRAB-kriterier. Problemer som er store nok til å kreve behandling inkluderer bendestruksjon (lytiske lesjoner og/eller osteoporose), nyresvikt, progressiv reduksjon i blodverdier

Tabell 6. Behandlingsalternativer for myelomatose

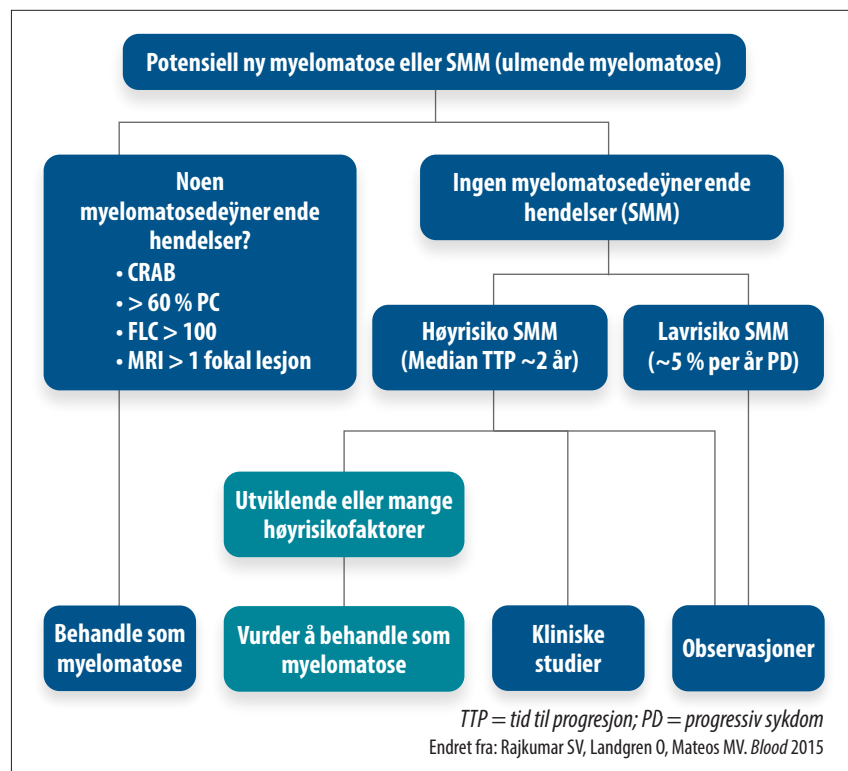
1. Induksjonsterapi
2. Høydose kjemoterapi med hematopoetisk stamcelletransplantasjon
3. Konservativ bruk av stråling for å bevare benmargen
4. Vedlikeholdsterapi
5. Støttebehandling:
• Smertestillende • Bisfosfonater • Vekstfaktorer • Antibiotika • Antiviral behandling • Ryggstøtte/korsett • Trening • Kyfoplastikk/vertebroplastikk • Akuttbehandling (f.eks. dialyse, plasmaferease, operasjon, strålebehandling)
6. Håndtering av medikamentresistent eller refraktær sykdom
7. Nye, eksperimentelle behandlingsformer:
• Immunmodulerende legemidler Thalidomid® (thalidomid), Revlimid® (lenalidomid), Imnovid® (pomalidomid) • Godkjente IV proteasom-hemmere Velcade® (bortezomib) og Kyprolis® (carfilzomib) og den perorale proteasom-hemmeren Ninlaro® (ixazomib), og de orale proteasom-hemmerne oprozomid og marizomib i kliniske studier • Histon deacetylase (HDAC)-hemmer Farydak® (panobinostat); HDAC-hemmer ACY-241 i kliniske studier • Immunbehandlinger pembrolizumab, pidilizumab, lambrolizumab, CART celler i kliniske studier • Monoklonale antistoff Darzalex® (daratumumab) og Empliciti® (elotuzumab); isatuximab (SAR650984) og siltuximab i kliniske studier • Pan-tumorsuppressorgen fremmer selinexor i kliniske studier

(f.eks. anemi, nøytropeni), forhøyet kalsium i blodet, nerveskader, eller annen vesentlig organ- eller vevsskade forårsaket av myelomatose eller myelomprotein. Disse indikasjonene på nødvendighet av å starte behandling kan oppsummeres som CRAB-kriterier: **C** – forhøyet kalsium; **R** – nyresvikt; **A** – anemi; eller **B** – benskader. De overordnede målene for behandlingen er å løse de enkelte plagene og oppnå en generell kontroll over sykdommen. En oppsummering av behandlingstypene gis i tabellen, og en algoritme presentert av Mayo-klinikkens Dr. Vincent Rajkumar på IMFs ASH satellittsymposium i 2017, "Getting Clear Answers to Complex Treatment Challenges in Multiple Myeloma" viser når behandlingen bør innledes ved potensiell ny myelomatose eller ulmende myelomatose.

Behandlingsoversikt

Se Historikk-delen for en oversikt over utviklingen av dagens behandlingsmetoder. Siden melfalan først ble introdusert i 1962, har man brukt ulike kombinasjonsregimer av kjemoterapi og gjort forsøk på å bedre resultatene med høydose kjemoterapiregimer med

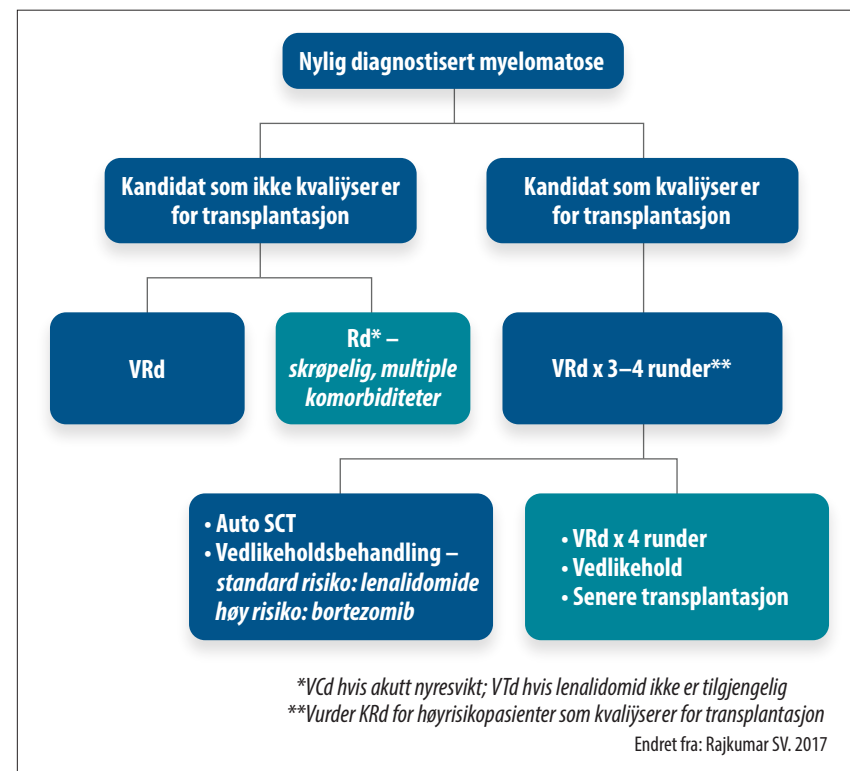
Figur 5. Når bør man starte med behandling?



benmargstransplantasjon (BMT) eller stamcelletransplantasjon fra perifert blod (PBSCT). I standardtypen av BMT eller PBSCT er transplantatet en «redning» med normale stamceller fra benmargen, etter at kroppens stamceller har blitt ødelagt av høydose kjemoterapi (vanligvis melfalan).

På 1980- og 1990-tallet, var høydose melfalan med stamcellestøtte en av få tilgjengelige teknikker for å redusere tumorbelastningen ved myelomatose og oppnå bedre resultater. Behandlingsalternativene ble utvidet med introduksjonen av thalidomid for myelomatosebehandling i 1997. Komplette respons kunne nå oppnås med et enkelt peroralt legemiddel. Andre nye midler fulgte fort etter: først bortezomib i 2003, så lenalidomid i 2005, carfilzomib i 2012, pomalidomid (2013), panobinostat (2015), og deretter ganske raskt, i november 2015, daratumumab, ixazomib og elotuzumab. Det at nye legemidler har blitt føyet til den lange rekken legemidler som settes inn i kampen mot myelomatose har gjort legene litt usikre på hvilken behandlingskombinasjon som er den beste, og hva som er den beste sekvensering. Det som imidlertid har blitt mer og mer tydelig er at ingen enkeltstående behandlingstype vil være effektiv

Figur 6. Innledende behandling av myelomatose



for hver eneste myelomatosepasient, og ett enkelt legemiddel vil nok heller aldri kurere kreft alene. Kombinasjonsterapien som angriper myelomceller med flere legemidler gjennom flere signalveier har altså vist seg å ha den aller beste effekten. Konseptet ble ettertrykkelig bekreftet da resultatene av forsøksprogrammet SWOG S0777 endelig forelå. Den kliniske studien, som involverte flere medisinske sentre, ble presentert ved ASH 2015. Resultatene ble publisert i *The Lancet* i januar 2017. Denne kliniske studien sammenlignet Velcade + Revlimid + deksametason (VRd) med Revlimid + deksametason (Rd) hos nydiagnostiserte pasienter som ikke var kandidater for transplantasjon. Dataene viste at PFS og OS ble forlenget med ett år mer med VRd, sammenlignet med Rd. Disse dataene hever all tvil; trippel frontlinjebehandling er desidert det beste. Og man kommer man raskt til den konklusjon at det er effektivt å kombinere en proteasomhemmer med et immunmodulerende middel.

Det finnes altså per idag ikke noe enkelt svar på spørsmålet om «den beste» tilgjengelige behandlingstypen. Heldigvis finnes det en rekke regimer som kan gi svært god og langvarig respons (remisjoner som varer ≥ 2 år) og forbedret OS. Det beste valget for hver pasient avhenger av individuelle faktorer som alder, sykdomsstadium, genetiske egenskaper, nyrefunksjon, komorbiditet, kostnader, og selvfølgelig personlige preferanser.

Myelomatosepasienter må være klar over behovet for grundige diskusjoner med legen sin om behandlingsvalg.

Alternativer for pasienter som ikke er kandidater for stamcelletransplantasjon

Tilnærmingen til frontlinjebehandling har endret seg vesentlig med innføringen av de nye midlene thalidomid, bortezomib, lenalidomid og carfilzomib. Valg av frontlinjebehandling bør tilpasses pasientens helsetilstand og hvorvidt det foreligger nyresykdom, perifer nevropati og høyrisiko genetiske mutasjoner. På det nåværende tidspunkt, får nesten alle pasientene i USA induksjonsterapi som inneholder minst et nytt middel. De fleste amerikanske pasienter får VRd kombinasjonsbehandling. Kombinasjonen thalidomid + deksametason brukes nå sjeldnere på grunn av at nestegenerasjons lmid-er (immunmodulerende midler) tas i bruk i større grad, og på grunn av at deres bivirkningsprofil er relativt gunstig, i sammenligning med thalidomidrelaterte bivirkninger som omfatter trombose, tretthet, cytopeni og perifer nevropati.

Gjeldende amerikanske retningslinjer for behandling av nylig diagnostiserte pasienter som ikke er kandidater for høydosebehandling med stamcelletransplantasjon, anfører VRd som det foretrukne behandlingalternativet i kategori 1. Andre foretrukne alternativer er Rd og VCD (bortezomib, cyclofosfamid og deksametason).

Tabell 7. Alternativer til frontlinjebehandling for pasienter som ikke kvalifiserer til transplantasjon

Skrøpelige pasienter: Behandlingsregime med to medikamenter
• Revlimid + lavdose deksametason (Rd) • Velcade + lavdose deksametason (Vd)
Sterke pasienter: Behandlingsregime med tre medikamenter
• Velcade + Revlimid + deksametason (VRD eller RVD) • VRD med redusert dose (VRD-light) • Velcade + cyklofosfamid + deksametason (VCD eller CyBorD) • Velcade + thalidomid + deksametason (VTD) • Cyklofosfamid + thalidomid + deksametason (CTD) • Velcade + melfalan + prednison (VMP) • VMP $\pm$ Rd (sekvensielt eller vekselvis) • Andre

Publikasjonen i 2013 av IFMs tre-grenede FIRST-studie som sammenlignet kontinuerlig Revlimid + deksametason-behandling med fast dose av Revlimid + deksametason og med MPT førte ikke bare til 2015 FDA- og EMA-godkjenningene av frontlinjen Revlimid + deksametason, men viste forbedrede resultater av kontinuerlig behandling med Revlimid over fast dose av Revlimid eller MPT.

The International Myeloma Working Group consensus statement for the management, treatment, and supportive care of patients with myeloma not eligible for standard autologous stem cell transplantation (A Palumbo et al. *JCO*, 13. januar 2014) anbefaler at disse eldre og noen ganger mer skrøpelige pasientene behandles annerledes enn de yngre. *Geriatric assessment predicts survival and toxicities in elderly myeloma: an International Myeloma Working Group report* (A Palumbo et al. *Blood*, 27. januar 2015) er et geriatrik vurderingsverktøy som er utviklet for å vurdere komorbiditet, kognitive evner og fysisk tilstand. Verktøyet beregner dødelighet og risiko for toksisitet hos eldre myelomatosepasienter, som bidrar til å tilpasse behandlingen. Retningslinjene anbefaler at mens det vanligvis er å foretrekke at man behandler eldre skrøpelige pasienter med et behandlingsregime med to medikamenter (Velcade + deksametason eller Revlimid + deksametason), bør sterke, nydiagnostiserte pasienter som ikke kvalifiserer for transplantasjon behandles med et behandlingsregime med tre medikamenter, som RVD eller varianten med redusert dose «VRD-light»; CyBorD (cyklofosfamid + bortezomib + deksametason); og CTD (cyklofosfamid + thalidomid + deksametason) eller VMP (Velcade + melfalan + prednison), hvor de to sistnevnte kombinasjonene brukes oftere i Europa.

Tabell 8. Alternative induksjonsterapier for transplantasjonskvalifiserte pasienter

Velcade-basert trippelbehandling
• Velcade + cyklofosfamid + deksametason (VCD eller CyBorD) • Velcade + Revlimid + deksametason (VRD eller RVD) • Velcade + thalidomid + deksametason (VTD) • Velcade + Adriamycin + deksametason (PAD)
Kyprolis-basert trippelbehandling
• Kyprolis + Cytoxan + deksametason (KCD) • Kyprolis + Revlimid + deksametason (KRD) • Kyprolis + thalidomid + deksametason (KTD) • Andre

Hvis det planlegges høsting av stamceller

Pasientens alder på > 70 år er ikke et absolutt hinder for stamcelletransplantasjon. En studie fra Hackensack University Medical Center som ble presentert på ASH-møtet i desember 2017, fulgte pasienter med autolog transplantasjon fra 75–81 år. Forskerne konkluderte med at det ikke var noen forskjell i total overlevelse etter fem års oppfølging i denne gruppen med eldre pasienter, sammenlignet med pasienter på under 75 år. Hvorvidt autolog stamcellestøtte er et passende alternativ må diskuteres med hver pasient individuelt, og ta hensyn til helsetilstand, genetiske risikofaktorer, familie- og arbeidssituasjon, og personlige preferanser.

Tilnærmingen til induksjonsterapi før stamcellehøsting og høydosebehandling med stamcellestøtte har utviklet seg betydelig i løpet av de to siste tiårene. Det tidligere standard induksjonsregimet er nå blitt erstattet av mer effektive kombinasjonsbehandlinger med lavere toksisitet.

Gjeldende amerikanske retningslinjer for behandling av nylig diagnostiserte pasienter som kvalifiserer for stamcelletransplantasjon, angir at det foretrukne regimet er VRd. Andre anbefalte behandlinger omfatter:

- bortezomib, doksorubicin, deksametason (PAD)
- carfilzomib, lenalidomid, deksametason (KRD)
- ixazomib, lenalidomid, deksametason (IRd)

Forbehold for ulike induksjonsalternativer

Behandlingsregimer med tre medikamenter kan produsere raske responser og høye responsrater.

- Regimer som inneholder lenalidomid og deksametason har en økt risiko for blodpropp (dyp venetrombose – DVT) og krever

Tabell 9. De mest vanlig brukte kjemoterapimedikamenter

MEDIKAMENTNAVN	ANNET BEHANDLINGSNAVN	KOMMENTARER
Tradisjonelle virkemidler		
melfalan* (M)**	Alkeran® (tas via munnen eller IV)	Beste enkeltmiddel for behandling
cyklofosfamid* (C eller CY)**	Cytoxan® (tas via munnen eller IV)	Lignende effekt som M, men med mer mage/tarm- og gynekologisk giftighet samt mindre skade på benmargens stamceller
prednison (P)**	Prednisolone® (lignende) (tas vanligvis via munnen)	Direktevirkende, fungerer godt sammen med M, C og B. Skaper ikke suppressjon av benmargen
deksametason (D)**	Decadron® (tas via munnen eller IV)	Lignende prednison, men mer potent, sterkere bivirkninger
Nye midler		
Pegylert liposomal doksorubicin*	Caelyx® (IV)	I kombinasjon, lovende aktivitet, mindre toksisk enn A
bortezomib (B, V eller P)**	Velcade® (IV)	Direktevirkende, brukes alene eller i kombinasjon
daratumumab	Darzalex®	Godkjent for bruk som monoterapi hos pasienter som har hatt minst tre tidligere behandlinger
elotuzumab	Empliciti®	Godkjent for bruk kombinert med lenalidomid + deksametason hos pasienter som har hatt minst 1–3 tidligere behandlinger
ixazomib	Ninlaro®	Godkjent for bruk kombinert med lenalidomid + deksametason hos pasienter som har hatt minst 1 tidligere behandling
thalidomid (T)**	Thalidomid® (tas via munnen)	Direktevirkende, godkjent for bruk sammen med deksametason, brukes i andre kombinasjoner
lenalidomid (R eller L)**	Revlimid® (tas via munnen)	Direktevirkende, godkjent for bruk sammen med deksametason, brukes i andre kombinasjoner
carfilzomib	Kyprolis® (IV)	Direktevirkende, brukes alene eller i kombinasjon
pomalidomid	Pomalyst® (tas via munnen)	Direktevirkende, brukes alene eller i kombinasjon
panobinostat	Farydak® (tas via munnen)	Godkjent for bruk sammen med bortezomib og deksametason

*Alkyleringsmidler **Vanlig forkortelse

at pasienten tar forebyggende acetylsalicylsyre eller en annen antikoagulasjonsbehandling. Pasienter som får induksjonsterapi forut for ASCT med et regime som består av lenalidomid bør få stamcellene mobilisert og hentet ut, senest etter fire runder med behandling.

- Nevropati er en bekymring med thalidomid- og Velcade-holdige behandlingsregimer. Kosttilskudd som aminosyrene L-karnitin og L-glutamin samt vitaminene B6 og B12 kan gi en viss nervebeskyttelse. En ny mRNA-test som kan identifisere myelomatosepasienter med risiko for bortezomib-indusert perifer nevropati, og slik veilede behandlingsvalget før eventuelle problemer oppstår, er under utvikling.
- Forekomsten av perifer nevropati har vist seg å være betydelig mindre med subkutan Velcade enn med intravenøs administrasjon.
- Proteasomhemmerne og det monoklonale antistoffet daratumumab øker følsomheten for herpes zoster-infeksjon (shingles). Pasienter som tar Velcade (bortezomib), Ninlaro (ixazomib), og Darzalex (daratumumab) skal gis forebyggende antiviral behandling; antiviral forebyggende behandling bør vurderes for pasienter som tar carfilzomib, og som tidligere har hatt en herpes zoster-infeksjon.

Det er en utfordring å velge den beste behandlingstypen for hver pasient. Man må vurdere tidlige risikoer ved behandling, DVT og nevropati, praktiske begrensninger og kostnader. Tilstedeværelsen av genetiske høyrisiko-egenskaper og/eller nedsatt nyrefunksjon kan påvirke valget til fordel for Velcade-kombinasjoner. Åpen dialog for å diskutere fordeler og ulemper har avgjørende betydning.

Transplantasjon

Høydosebehandling (HDT) med autolog stamcellestøtte (ASCT), på norsk HMAS

- HDT med HMAS har vist seg å forbedre både responsrater og overlevelse hos pasienter med myelomatose. Denne fremgangsmåten er imidlertid ikke kurativ. Nå når nye kombinasjonsterapier er kommet på banen i tillegg til HMAS, introduserer visse forskere ideen om at en undergruppe av pasienter («lav risiko») kan oppleve forlenget overlevelse og klare en «funksjonell kur» (definert som komplett remisjon over ≥ 4 år).
- Ratene for komplett remisjon med HMAS som en planlagt del av frontlinjebehandling kan nå være ≥ 90 % med nye strategier både pre- og post-transplantasjon, med PFS-rater som strekker seg til fire år.

Den endelige analysen av den sentrale IFM 2009 fase III randomiserte kliniske studien av RVD med eller uten forutgående HMAS ble publisert i 2017 i *New England Journal of Medicine*. I denne kliniske studien fikk 700 pasienter standard induksjon med RVD for tre runder, etterfulgt av stamcellehøsting. Deretter ble pasientene randomisert til forutgående HMAS etterfulgt av konsolidering med to ytterlige runder med RVD kontra åtte runder med RVD. Etter fullføring av innledende behandling fikk alle pasientene vedlikeholdsbehandling med lenalidomid i ett år. Median PFS (50 kontra 36 måneder), komplett responsrate (59 % kontra 48 %), og ingen minimal restsykdom (79 % kontra 65 %) ble forbedret med transplantasjon som førstelinjetiltak, selv om total overlevelse etter 4 år ikke varierte vesentlig mellom transplantasjonsgruppen og RVD-alene-gruppen. PFS og MRD-negativitetsresultater fra denne kliniske studien har etablert transplantasjon som førstelinjetiltak som standardbehandling selv innenfor rammen av nye legemidler.

Sykelighet og dødelighet ved autolog transplantasjon

Med dagens vekstfaktorer, antibiotika og annen støttebehandling, er prosedyrerelatert dødelighet med HMAS svært lav: < 5 %. Flertallet av sentrene bruker intravenøs høydose-melfalan alene i en dose på 200 mg/m² som behandlingsregime.

Gjeldende anbefalinger

- HMAS bør anbefales som en del av frontlinjebehandlingen for kvalifiserte nydiagnostiserte pasienter med symptomatisk myelomatose, som man tror vil tåle det.
- Standard kondisjoneringsregime er melfalan 200 mg/m². Helkroppsbestråling anbefales ikke.
- Stamcellerensning anbefales ikke på grunn av ekstra utgifter uten ytterligere klinisk nytte.
- Perifere blodstamceller anbefales over benmarg på grunn av enkel høsting og raskere tilvekst (engraftment).
- Behandlingsregimene før transplantasjon omtales ovenfor.

Rollen til autotransplantasjon ved første tilbakefall

En del av beslutningsprosessen for autotransplantasjon involverer forståelse av effekten av å vente, med sikte på å utføre transplantasjon ved tilbakefall. Hver enkelt pasient i samråd med sin lege må vurdere risiko i forhold til en transplantasjon, om den blir utført omgående, eller utsatt noen tid. Livskvalitet blir et viktig hensyn. Hvis transplantasjon ikke utføres, vil det vanligvis kreves mer behandling av annen type, inkludert

vedlikeholdsbehandling, med tilhørende toksisitet og bivirkninger. Utsettelse av den forstyrrende innvirkningen av transplantasjonen – som kan være bedre for enkelte pasienter – må veies opp mot risikoen for en kortere remisjon og behovet for videre behandling.

Høsting og oppbevaring av stamceller til senere bruk

Det er sterk motstand på mange kreftsentre mot å høste stamceller uten en klar bruksplan, i første rekke for umiddelbar bruk. Denne motviljen oppstår på grunn av protokollprioriteringer, kostnads-/bruksbegrensninger for høsting og lagring, samt en rekke andre faktorer. Gjeldende retningslinjer anbefaler å høste nok stamceller for to transplantasjoner. Om mulig anbefaler vi at pasientene får stamcellene sine høstet, selv om de kanskje ikke er spesielt begeistret for umiddelbar høydosebehandling.

Gjeldende anbefalinger

- Høsting mtp. lagring for fremtidig bruk anbefales, men bør vurderes for hvert enkelt tilfelle.
- Det er medisinsk og vitenskapelig grunnlag for lagring av stamceller for senere bruk.
- Senere transplantasjon er et forsvarlig behandlingsalternativ.
- En transplantasjon nummer to, ved tilbakefall, er et forsvarlig alternativ, spesielt hvis det oppsto en remisjon > 2 år etter første transplantasjon. (Se diskusjon om «dobbel»-transplantasjon.)

Er en dobbel transplantasjon (tandemtransplantasjon) å foretrekke?

- Per i dag er det uklart om man oppnår en ekstra fordel med en dobbel transplantasjon kontra en enkelt autolog stamcellestøtte.
- Resultatene med planlagt primær dobbel transplantasjon (Total Therapy 1, 2, 3, 4 og 5 ved University of Arkansas) har vært gode. Median total overlevelse har vært 68 måneder, hvor noen undergrupper har enda lengre overlevelse. Total Therapy 3, som omfatter bruk av Velcade, ser ut til å gi tidligere respons og økte responsrater, selv om det ikke er like sannsynlig at pasienter med høye risikofaktorer, inkludert alder, høyere LDH, unormal cytogenetikk eller avansert sykdom, oppnår en fordel.
- Sammenlignende studier, inkludert de franske randomiserte studiene, har vist nytte hovedsakelig for en undergruppe av pasienter (de som ikke er i VGPR eller CR).
- Data fra den kliniske studien StaMINA, den største amerikanske kliniske transplantasjonsstudien, ble presentert på ASH 2016. StaMINA,

en tre-grenet studie, sammenliknet enkel autotransplantasjon, dobbel transplantasjon og autotransplantasjon etterfulgt av fire runder med RVD-konsolidering. Pasienter i alle tre grenene fikk vedlikeholdsterapi med Revlimid inntil sykdomsprogresjon. Studiedataene avslørte ingen statistisk forskjell ved PFS eller OS blant pasientene i de tre grenene etter 38 måneders studieoppfølging.

Gjeldende anbefalinger

- På det nåværende tidspunkt er planlagt dobbel transplantasjon noe som helst bare bør gjøres i kliniske studier. Et unntak der dette kan vurderes er hos pasienter som ikke oppnår minst VGPR med en første autotransplantasjon.
- En transplantasjon nummer to hos en pasient som hadde god respons på en første transplantasjon, og tilbakefall etter > 2 år, er et nyttig og forsvarlig alternativ.
- Lagring av nok stamceller til en ytterligere transplantasjon eller til transplantasjon nummer to anbefales på det sterkeste, så sant det er mulig.

Rollen til allogen transplantasjon

- Til tross for medisinske forbedringer over de to siste tiårene, er en allogen transplantasjon en prosedyre med høy risiko selv med et perfekt matchet donorsøsken. Den innledende behandlingsrelaterte sykkeligheten og dødeligheten er høy. Selv på sykehusene med mest erfaring og med pasientene med best risiko, er den innledende dødeligheten minst 15 % til 20 %. På andre sykehus rapporteres det om dødelighet på 20 % til 30 % eller høyere. De komplikasjoner som vanligvis er de mest kritiske for myelomatosepasienter, er de som går på lungene.
- Den potensielle fordelene ved allogen transplantasjon – et tidlig skritt i retning “immunoterapi” – er transplantat-mot-myelom-effekten. Men til tross for denne immunologiske fordelene er langsiktige kurer en sjeldenhet og bivirkningene kan være invaliderende, og til og med dødelige. Tilbakefall skjer med en rate på ca. 7 % per år med langsiktig oppfølging.
- Transplantat-mot-myelom-effekten kan forsterkes ved å bruke infusjon av lymfocytter fra donor, og har vist seg å være til nytte klinisk, i noen tilfeller.
- Data publisert i 2013 av G Ghartan m.fl. viste etter langtidsoppfølging av pasienter, at “langtidsvirkningene hos pasienter med myelomatose var bedre med auto/RIC/allogen (RIC: kondisjonering med redusert intensitet) enn bare med autolog transplantasjon, og det kunne virke

som om auto/RIC/allo-tilnærmingen hadde god effekt, til tross for dårlige prognoser for del(13) som inntil da var observert etter autolog transplantasjon. Oppfølgingsdata som strekker seg over mer enn fire år er påkrevet, om man skal kunne få et korrekt inntrykk av verdien av auto/RIC allo hos myelomatose-pasientene.

Tabell 10. Høydosebehandling (HDT)

TRANSPLANTASJONSTYPE	FORDELER	ULEMPER
Enkelt autolog		
	• 50 % utmerkede remisjoner • Minst like god som standardbehandling når det gjelder total overlevelse og antageligvis bedre egnet for pasienter med høyt $\beta 2M$ i serum • Viktig komponent når man er ute etter remisjon eller langvarig kur • Nye behandlingsregimer kan gi mange komplette remisjoner	• Tilbakefallsmonster lignende det for standard kjemoterapi • Mer toksisk og dyrere • Uklart hvilke pasienter som har den største nytten av behandlingen • Vedlikeholdsbehandling kan likevel være nødvendig/anbefalt
Dobbel autolog		
	• Oppdatering i 2002 av franske data indikerer overlevelsesgevinst for undergrupper av pasienter som ikke er i CR eller VGPR • Svært gode resultater med dobbel transplantasjon (se tekst)	• Rollen til dobbel kontra én enkelt er fortsatt uklart • Mye mer toksisk og dyrere enn enkelt • Ingen overlevelsesgevinst hvis pasient er i CR eller VGPR etter første transplantasjon
Tradisjonell allogen		
	• Ingen risiko for forurensning av marg/stamceller med myelomatose • Mulig transplantat-mot-myelom-effekt som forlenger remisjon	• Selv for HLA-identiske søsken foreligger det betydelig risiko for tidlige komplikasjoner og død • Uforutsigbar komplikasjonsfare • Aldersbegrenset til < 55 år • Mer toksisk og dyrere enn autolog
Reduced-intensity conditioning (RIC) allogen transplantasjon eller «Mini-Allo»		
	• Mindre toksisk form av allogen • Kjemoterapien tåles vanligvis godt • Resultater i en immunologisk reaksjon mot myelomatosen	• Fører fortsatt til transplantat-mot-vert-effekt • Fordelene, samlet sett, er fortsatt uklare • Fare for innledende dødelighet på omtrent 17 % • Anbefales ikke for myelomatosepasienter utenfor rammen av en klinisk studie
Identisk tvilling		
	• Ingen fare for myelomatoseforurensning i transplanterte celler • Mye mindre risikofylt enn allogen transplantasjon	• Ingen transplantat-kontra-myelom-effekt • Krever en identisk tvilling < 55 år

Gjeldende anbefalinger

- Konvensjonell full-match allogen transplantasjon anbefales sjelden som en hovedstrategi fordi risikoen er for høy.
- «Mini» eller «RIC» (Reduced-intensity conditioning) allogen transplantasjon anbefales kun utført i en klinisk studie. Det har vært økende interesse for førstelinjebruk av allogen transplantasjon for høyrisikopasienter.
- Transplantasjon fra enegget tvilling, eller «syngen» transplantasjon, er en sjelden mulighet som utgjør en sikker prosedyre med godt resultat, og anbefales vurdert når en identisk tvilling er tilgjengelig.

Stråling

Strålebehandling er en viktig type behandling

For pasienter med alvorlige lokale problemer som bendestruksjon, sterke smerter, og/eller trykk på nerver eller ryggmargen, kan lokal strålebehandling ha frapperende effekt. Den store ulempen er imidlertid at strålebehandlingen fører til varige skader i benmargens normale stamceller i behandlingsområdet. Bestråling med stor feltstørrelse som omfatter store mengder av normal benmarg bør unngås. En generell strategi er å bruke systemisk kjemoterapi til å oppnå generell sykdomskontroll, dette begrenser bruken av lokal strålebehandling til områder med særlige problemer.

Vedlikeholdsterapi

Immunmodulerende legemidler – I 2012 ble det rapportert fra tre randomiserte placebo-kontrollerte kliniske studier at det var betydelig forlengelse av progresjonsfri overlevelse med Revlimid som vedlikeholdsbehandling for myelomatose. To av disse kliniske studiene tok for seg vedlikeholdsbehandling etter transplantasjon, og den tredje kliniske studien vurderte Revlimid som vedlikeholdsbehandling etter standard melfalan-basert behandling. De første resultatene i den amerikanske CALGB-studien (P McCarthy et al.) viste at en dose på 10 mg lenalidomid per dag i 21 av 28 dager dobler tid til progresjon, sammenlignet med placebo når det gis til pasienter med stabil sykdom, eller ved bedre helse, etter en sterk dose melfalan og ASCT. Oppfølgingsdata fra den kliniske studien viste at vedlikeholdsbehandling med lenalidomid også øker total overlevelse. Etter en internasjonal metaanalyse av de tre kliniske studiene, som ble presentert av Dr. P McCarthy på ASCO-møtet i juni 2016 (ASCO: American Society of Clinical Oncology) kom det tydelig fram at kontinuerlig behandling med lenalidomid etter autolog stamcelletransplantasjon ga økt total

overlevelse for denne pasientgruppen. Det faktum at total overlevelse viste seg å øke, var et faktum som gjaldt for alle undergruppene. Basert på disse dataene godkjente FDA Revlimid brukt som vedlikeholdsbehandling etter autolog stamcelletransplantasjon hos nylig diagnostiserte myelomatosepasienter i februar 2017. To ASH-presentasjoner i 2017 – én fra Storbritannia, den andre fra Spania – understreket fordelene ved PFS, OS, og MRD-negativitet ved vedlikeholdsbehandling med Revlimid, uansett pasientens cytogenetiske tilstand.

På den ene siden har man lav, men økt risiko for annen malignitet, og på den andre siden har man gunstige data om vedlikeholdsbehandling med lenalidomid. En oppfølgingsstudie av A Palumbo fra den italienske gruppen fastslo at lenalidomid alene ikke øker risikoen for annen malignitet, men at kombinasjonen av melfalan og lenalidomid gjør det. Disse to midlene kan også være tøffe for benmargen. Den endelige analysen av overlevelsesresultater i den kliniske fase III-studien FIRST om kontinuerlig behandling med Rd hos nylig diagnostiserte pasienter som ikke kvalifiserte for transplantasjon, ble publisert i *Blood* i november 2017. Den seminale kliniske studien viste ikke bare økt sjanse for overlevelse ved kontinuerlig behandling med Revlimid, men den viste også, ved manglende stamcelletransplantasjon, at det ikke var noen økt risiko for sekundær malignitet.

Thalidomid – En metaanalyse fra 2012 som tok for seg pasienter som fikk vedlikeholdsbehandling med thalidomid la for dagen en liten økning i total overlevelse for denne pasientgruppen. Vedlikeholdsbehandling med thalidomid viste seg imidlertid å gi økt risiko for venetrombose og perifer nevropati.

Velcade (bortezomib) – Den randomiserte fase III-studien HOVON-65/GMMG-HD4, som Holland, Belgia og Tyskland gikk sammen om, og som satte fokus på å sammenligne PAD-behandling pluss vedlikeholdsbehandling med bortezomib, med VAD-behandling pluss vedlikeholdsbehandling med thalidomid, ble publisert i august 2012. Bortezomib resulterte ikke bare i bedre PFS og OS, men som vedlikeholdsbehandling gitt hver annen uke tålte den godt og resulterte i ytterligere respons, spesielt hos pasienter med nyresvikt, 13q delesjon, og 17p delesjon. Mens retrospektive studier av vedlikeholdsbehandling med bortezomib er blitt publisert, har ingen annen potensiell, randomisert klinisk studie blitt gjennomført fram til i dag. Myelomatose-eksperter har imidlertid lenge brukt og anbefalt vedlikeholdsbehandling med bortezomib eller carfilzomib for pasienter med t(4;14), del 17p, t(14;16), og t(14;20) kromosomale abnormaliteter – de såkalte "høyrisiko" genetiske mutasjoner (se Mayo-klinikkens MSMArt-retningslinjer på <https://www.msma.org/mm-treatment-guidelines.html>).

En retrospektiv studie fra Duke universitet publisert i *Bone Marrow Transplantation* i april 2018, sammenlikner vedlikeholdsbehandling etter autolog transplantasjon med bortezomib, kontra Revlimid. Selv om studien har sine begrensninger, reiser den et viktig spørsmål som må behandles mer inngående. Studien fant ut at verken valget av vedlikeholdsbehandling eller cytogenetisk risiko påvirket PFS eller OS hos de 156 pasientene idet pasientjournalene deres ble undersøkt. Men studien fant ut at risikoen for en primær malignitet nummer to var 5,4 % hos de pasientene som fikk vedlikeholdsbehandling med Revlimid, kontra 3 % for de som fikk bortezomib. Duke-forskerne konkluderte med at dataene deres burde bli "godkjent hos en større, potensiell gruppe for å fastsette om vedlikeholdsvalget skulle ledes av bivirkningsprofilen og pasientens forventede toleranse, snarere enn av sykdomsbiologi alene."

Kyprolis (carfilzomib) – En lang rekke kliniske studier som fortsatt pågår i USA og Europa vurderer rollen til carfilzomib både som post-HMAS vedlikeholdsbehandling og som en kontinuerlig behandling i kliniske studier uten transplantasjon. Ettersom det ikke forårsaker perifer nevropati, og at det er en irreversibel hemmer av proteasomet, kan carfilzomib – gitt med en endret tidsplan – være sikker og effektiv i vedlikeholdsbehandlingen.

Ninlaro (ixazomib) – En integrert analyse av data fra 121 nylig diagnostiserte pasienter i fire tidlig-fase-studier av vedlikeholds- eller kontinuerlig behandling ble presentert på ASH 2017. Dataene viste at pasienter som fortsatte med ixazomib i mototerapi etter et ixazomib-basert induksjonsregime, fikk utdypende responser og gode langsiktige resultater, med median PFS på 21,4 måneder. Kliniske studier med ixazomib i vedlikeholdsbehandlingen pågår fortsatt.

Symptomatisk behandling

Et bredt spekter av støttebehandling er avgjørende for håndtering av myelomatose. Når pasienten først blir diagnostisert, kan det være nødvendig med en rekke akutte prosedyrer, herunder dialyse, plasmaferese, kirurgi og strålebehandling for å redusere trykk på en nerve, ryggmargen eller annet livsviktig organ. Smertehåndtering er essensielt for den innledende behandlingen av pasienter med myelomatose. Dette kan være vanskelig før man oppnår innledende sykdomskontroll. Det er ingen grunn til at myelomatosepasienter skal ha sterke, pågående smerter med det utvalget av nye legemidler og strategier som er tilgjengelig. Pasienten og/eller legen kan føle motvilje mot gjennomføring av komplette smertekontrollprosedyrer på grunn av bekymringer om eventuell avhengighet. Kontroll av smerte bør alltid være første prioritet.

Tabell 11. Nødvendige tester for å overvåke behandlingsresponser

Blodprøver		
• Vanlige blodverdier	• Målinger av myelomprotein (<i>proteinelektroforese i serum pluss kvantitative immunoglobuliner</i>)	
• Klinisk biokjemi	• Analyse av frie lett kjeder i serum (Freelite®)	
• Tester av leverfunksjon	• Analyse av tung-/lett kjeder (Hevylite®)	
• β 2-mikroglobulin i serum	• Merkingindeks for perifert blod (LI)	
• C-reaktivt protein		
• Erytropoietinnivå i serum		
Urin		
• Vanlige urinprøver		
• 24-timers urin for måling av total protein, elektroforese og immunoelektroforese		
• 24-timers urin for kreatinin-clearance hvis serumkreatinin er forhøyet		
Ben-evaluering		
• Skjelettevaluering ved hjelp av røntgenbilder		
• MR/CT-bilder for spesielle problemer		
• Helkroppss FDG/PET-skann dersom sykdomsstatus er uklar		
• Måling av bentetthet (DEXA-skann) som utgangspunkt for å vurdere nyttevirkingen av bisfosfonater		
Benmarg		
• Aspirasjon og biopsi for diagnose og regelmessig kontroll		
• Spesiell testing for å vurdere prognose og se etter flere potensielle karyotype og FISH-misdannelser (antall kromosomer, translokasjoner, delesjoner – som FISH 13q-, t[4:14], 1q21, osv.)		
Andre tester (spesielle forhold)		
• Amyloidose	• Nevropati	• Nyre- eller infeksjonskomplikasjoner

Ryggstøtte eller korsett kan hjelpe til med å stabilisere ryggraden eller andre områder, som igjen reduserer bevegelse og smerter. Moderat trening er også viktig for å gjenoppbygge benstyrke og bevegelighet, og kan gi generell smertereduksjon.

Benmodifiserende legemidler (BMA-er) – BMA-er som omfatter både bisfosfonater og den nylig godkjente RANK ligand-hemmeren, Xgeva (denosumab), er et vesentlig ledd i støttebehandlingen til pasienter med myelomatose.

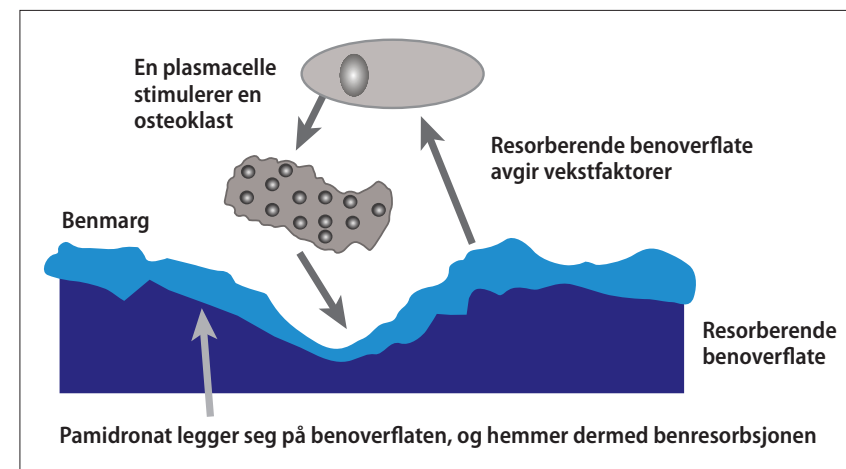
Bisfosfonater er en klasse av kjemikalier som binder seg til overflaten av skadet ben hos pasienter med myelomatose. Denne bindingen hemmer pågående bendestruksjon og kan forbedre sjansene for benteilheling, samt gjenvinning av bentetthet og -styrke. En randomisert studie som benyttet bisfosfonatet pamidronat (Aredia) viste særlig nyttevirking hos pasienter med respons på pågående kjemoterapi. IMWGs 2013-anbefalinger for behandling av myelomatoserelatert bensykdom

angir at bisfosfonatbehandling bør vurderes hos alle pasienter som får førstelinjebehandling mot myelomatose, uavhengig av tilstedeværelsen av osteolytiske lesjoner på konvensjonelle røntgenbilder. Andre tilgjengelige bisfosfonater omfatter zoledronsyre, som er godkjent i USA og Europa som behandling av både hyperkalsemi og bensykdom, og klodronat, en peroral formulering som brukes i Europa til behandling av myelomatoserelatert bensykdom. Den kliniske fase III-studien MRC Myeloma IX fra Storbritannia påviste både fordelen ved bisfosfonatbehandling hos pasienter med nylig diagnostisert myelomatose som ikke hadde lytisk bensykdom, og bedre resultater for Zometa enn klodronat.

Det har kommet frem flere bekymringer knyttet til kronisk bruk av bisfosfonater. To av disse; nyreskader og osteonekrose i kjeven (ONJ), gjennomgås detaljert i IMF-publikasjonen *Understanding Treatment of Myeloma Bone Disease*. Begge tilstandene er heldigvis relativt uvanlige, men det å være oppmerksom på disse potensielle problemene er viktig for forebygging. Nyrefunksjonen må overvåkes jevnlig (særlig serumkreatinin før hver behandlingsdose), spesielt med Zometa-bruk. Hvis serumkreatinin øker med 0,5 til 1,0 mg/dL, kan det kreves justering av dose og/eller tidsplan for Aredia eller Zometa. For Zometa er en av de enkleste justeringer å forlenge infusjonstiden fra 15 minutter til 30–45 minutter, som reduserer risikoen for nedsatt nyrefunksjon.

Xgeva som nå er godkjent både i USA og Europa for forebygging av skjelettrelaterte hendelser hos pasienter med myelomatose, viste at det ikke var underlegent i forhold til Zometa i den sentrale 1,718-pasient fase III '482-studien. I motsetning til bisfosfonater utskiller Xgeva seg

Figur 7. Hvordan pamidronat virker

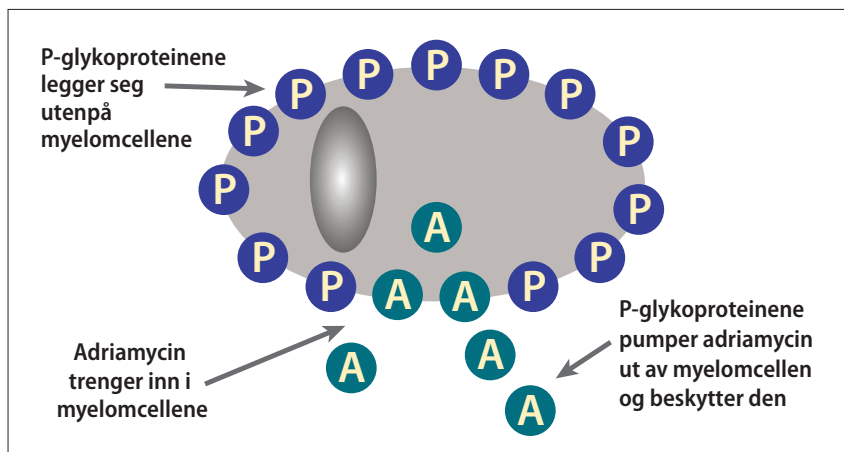


ikke gjennom nyrene. Oppdateringen av 2018-veiledningen fra ASCO om klinisk praksis mht. benmodifiserende legemidler ved myelomatose (Anderson et al., JCO, 2018) angir at "det er registrert færre bivirkninger tilknyttet nyretoksisitet med denosumab sammenliknet med zoledronsyre og kan foretrekkes i denne settingen."

Likesom bisfosfonatene, kan imidlertid denosumab forårsake ONJ og nevnes sammen med andre resorpsjonsmidler mot bennedbrytning i American Academy of Oral Medicine (AAOM) oppdatert i 2014 om håndtering av bisfosfonatrelaterte ONJ (BRONJ). AAOMs første anbefaling er forebygging av medisinerelatert ONJ med regelmessig tannkontroll. Hvis det finnes et problem, anbefales det på det sterkeste at pasienten henvises til en spesialist (dvs. en kjevekirurg). Eventuell større kjevekirurgi må unngås til spesialist er konsultert. Trekking av tenner bør også unngås før spesialist har vurdert det. Infeksjon kan kreve antibiotikabehandling. De siste årene synes forekomsten av ONJ å ha sunket dramatisk i kjølvannet av større bevissthet om problemet, og oppmerksomhet om tannhygiene før og etter oppstart av behandling med bisfosfonater.

I tillegg har det dukket opp flere spørsmål med hensyn til langsiktig bruk av BMA-er. Selv om atypiske (subtrokantære) frakturer i lårbenet er sjeldne, foreligger det data som etablerer en sammenheng mellom fem eller flere års behandling med bisfosfonater og forekomsten av denne frakturtypen. Disse frakturene har også oppstått i kliniske studier med denosumab. FDA har inkludert subtrokantære frakturer i lårbenet i avsnittet «Forholdsregler og advarsler» i pakningsvedleggene for alle BMA-er, inkludert Xgeva.

Figur 8. Multiresistent (MDR) myelomcelle



IMWGs anbefalinger fra 2013 sier at for pasienter i CR eller VGPR er det ikke klart hva som er optimal varighet av bisfosfonatbehandling; bisfosfonater bør gis i minst 12 måneder og opp til 24 måneder, og deretter etter legens skjønn. For pasienter som har aktiv sykdom og ikke har oppnådd respons, eller som har truende skjelettsykdommer utover to år, kan bisfosfonatbehandling reduseres til hver tredje måned. De gjeldende ASCO-retningslinjene anbefaler månedlig behandling i opptil to år, med vurdering av mindre hyppig dosering hos pasienter med responsiv eller stabil sykdom. Seponering av bisfosfonater for pasienter med responsiv eller stabil sykdom bør vurderes etter to år. Legemiddelet bør gjenopptas hvis det oppstår tilbakefall med nye skjelettrelaterte hendelser.

I ASCO-retningslinjene advares det om at **denosumab ikke må stanses brått**, på grunn av dens reversible virkningsmekanismer. Pakningsvedlegget for Xgeva advarer om multiple vertebrale frakturer (MVF) etter seponering av behandlingen, og råder behandlende lege til å "vurdere den enkelte pasients risiko for vertebrale brudd." Legene rådes også til å opplyse deres kvinnelige pasienter om at Xgeva kan forårsake embryoføtal skade.

Antibiotika – Infeksjoner er et vanlig og tilbakevendende problem for pasienter med myelomatose. Det kreves en nøye strategi for infeksjonsbehandling. Antibiotikabehandling bør igangsettes umiddelbart hvis man mistenker aktiv infeksjon.

Bruken av forebyggende eller profylaktisk antibiotika ved tilbakevendende infeksjon er kontroversielt. En komparativ studie (URCC/ECOG, Vesole et al.) presentert på ASH 2010 konkluderte med at «bruk av profylaktisk antibiotika ikke reduserte forekomsten av alvorlige infeksjoner (> grad 3 og/eller sykehusinnleggelse) eller av noen form for infeksjon innen de første to månedene av behandling.» Basert på denne studien anbefaler forfatterne at antibiotika ikke skal være obligatorisk i de to første månedene av behandlingen, men bør vurderes for hvert enkelt tilfelle. Bruk av forebyggende antibiotika kan øke sjansen for antibiotikaresistens, men det kan også redusere sjansen for gjentakende infeksjøs komplikasjoner. Dette spørsmålet ble gjennomgått på nytt i den store kliniske engelske studien "Tracking Early Morbidity and Mortality in Myeloma" presentert på ASH i 2017. Denne 977-pasientstudien viste at det er en stor fordel med 12-ukers bruk av levofloxacin, et quinoloneantibiotika, for å redusere episoder med feber og dødsfall uten å øke helsetjenesteassosierte infeksjoner (vanligvis fra sykehuspatogener slik som MRSA og c. difficile).

Det kan være nødvendig med bruk av høydose gammaglobulinbehandling hos pasienter med akutte og alvorlige tilbakevendende infeksjoner. G-CSF kan være nyttig for å øke antallet hvite blodlegemer

der dette er nødvendig. Bruken av G-CSF eller GM-CSF er nyttig i restitusjonsfasen etter benmargs- eller stamcelletransplantasjon. G-CSF og GM-CSF brukes også i høsting av stamceller.

Antivirale midler – Det er observert en økt forekomst av herpes zoster (helvetesild) i enkelte pasientgrupper med myelomatose som behandles med proteasom-hemmere og det monoklonal antistoffet Darzalex. **Derfor bør bortezomib eller ixazomib-behandling vurderes ifm. alle proteasom-hemmere og med Darzalex. Myelomatose-pasienter advares mot å ta Zostavax® vaksinen mot helvetesild, siden den inneholder levende virus som utgjør en betydelig risiko for dem som har et svekket immunsystem.** Selv om den nylig godkjente Shingrix®-vaksinen ikke er laget av levende virus, og til og med anbefales for de som allerede har fått Zostavax, så har den ikke blitt testet hos voksne med alvorlig svekket immunsystem. Myelomatose-pasienter bør henvende seg til kreftspesialister angående bruken av Shingrix.

Tilbakevendende eller refraktær sykdom

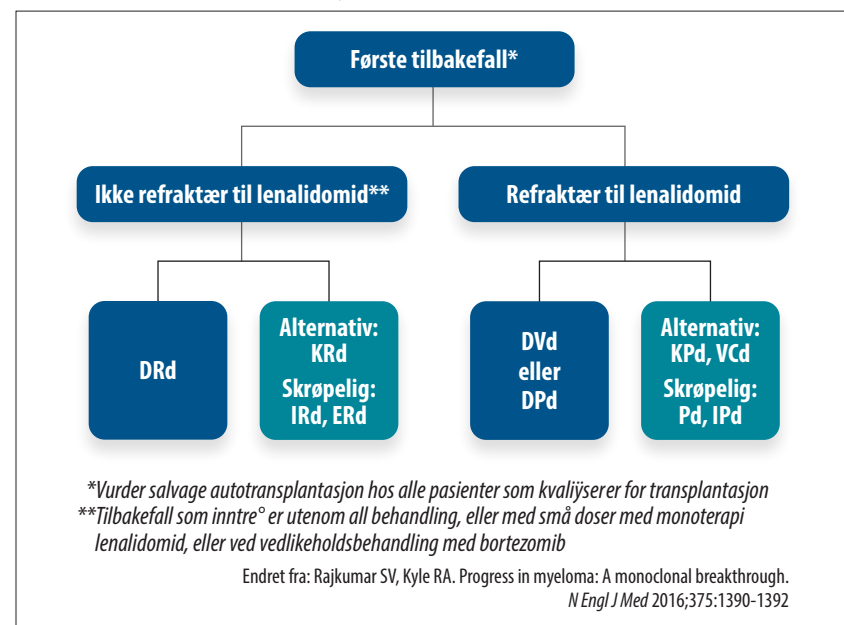
Som illustrert i patofysiologidelen, er et hyppig problem ved myelomatose tilbakefallet som oftest skjer etter et til tre års remisjon. Selv om vedlikeholdsbehandling kan være nyttig for å forlenge den første remisjonsperioden, vil det uunngåelige tilbakefallet kreve ny induksjonsterapi. Følgende er en generell strategi for håndtering av residiverende sykdom.

Hvis første tilbakefall skjer etter en remisjon på minst seks måneder til et år, skal man først vurdere gjentakelse av behandlingen som opprinnelig produserte remisjonen. Amerikanske retningslinjer sier at «hvis tilbakefallet skjer mer enn seks måneder etter fullført innledende primærbehandling, kan pasientene behandles på nytt med samme primærregime.» Omtrent 50 % av pasienter vil oppleve en ny remisjon ved hjelp av den samme behandlingen som produserte den første. Dette gjelder særlig for pasienter der sykdommen er i remisjon i mer enn ett år etter innledende induksjonsforsøk.

Dr. Rajkimars behandlingsalgoritme for første tilbakefall gjenspeiler beslutningsprosesser basert på respons på første behandling. Se figuren.

Velcade (bortezomib) spiller en avgjørende rolle som en plattform for kombinasjonsbehandlinger av tilbakefall (VR, VRD, VCD osv.). Basert på den internasjonale kliniske fase II RETRIEVE-studien, ble bortezomib godkjent i august 2014 i USA for gjentatt behandling av voksne myelomatose-pasienter som tidligere hadde respons på bortezomib-behandling og hvor tilbakefall skjedde minst seks måneder etter fullført behandling.

Figur 9. Myelomatose: første tilbakefall



Kyprolis (carfilzomib) har blitt evaluert alene og som støttemedikament i studier av kombinasjonsbehandlinger for behandling av tilbakefall. Det har vist sikkerhet og effekt i kombinasjonsbehandlinger som KCyD, KRd, KTD og KCyTD, som alle ble presentert på ASH i 2012. De endelige resultatene av den kliniske studien SPIRE som sammenlignet carfilzomib + Revlimid + deksametason med Revlimid + deksametason for tilbakefall i myelomatose ble presentert på det årlige ASH-møtet i 2014, og viste at KRd var bedre enn RD. Andre foreløpige resultater av den kliniske studien ENDEAVOR som sammenlignet carfilzomib + deksametason med bortezomib + deksametason, hos myelomatosepasienter som hadde fått fra én til tre tidligere behandlinger, ble publisert i august 2017, og viste at gjennomsnittlig total overlevelse var 47,6 måneder i carfilzomib-gruppen kontra 40,0 måneder i bortezomib-gruppen. Grad 3 eller verre bivirkninger var hyppigere hos pasientene som ble behandlet med carfilzomib (16 % kontra 10 %), og det var 5 behandlingsrelaterte dødsfall (blant 463 pasienter) i carfilzomib-grenen kontra 2 behandlingsrelaterte dødsfall (blant 456 pasienter) i bortezomib-grenen.

Den endelige analysen av denne kliniske studien, og fremtidige studier med carfilzomib, vil måtte finne ut om dosen av carfilzomib, som er høyere enn per idag tillatt, i ENDEAVOR-studien (20/27mg/m² kontra de godkjente 20 mg/m²) og antallet pasienter i den kliniske studien som

tidligere hadde tatt carfilzomib, påvirket resultatene på vesentlig vis. Resultatene av den kliniske fase I-studien carfilzomib + pomalidomid + deksametason i forbindelse med residiverende/refraktær myelomatose ble publisert i *Blood* i november 2015. På bakgrunn av data fra denne studien kunne man se at kombinasjonen var godt tolerert, og hadde god aktivitet, med en responsrate (PR) på 50 % eller bedre for pasienter som hadde fått sterk forhåndsbehandling.

Pomalyst (pomalidomid) har også vist seg å være effektiv ved tilbakefall i flere kliniske studier av kombinasjonsbehandlinger (PD, PVD, PCyPred, BiaxinPD, PCyD, KPD). Det ble publisert oppmuntrende nyheter fra IFM i *Blood* i februar 2015 som indikerer at pasienter med tidlig residiverende/refraktær myelomatose med høyrisiko delesjoner av 17p og/eller t(4;14) viser forbedret PFS og OS med pomalidomid + lavdose deksametason.

Godkjenningen av **Darzalex (daratumumab)** var den mest etterlengtede blant FDA-godkjenningene i slutten av 2015 av panobinostat (Farydak®), daratumumab, ixazomib (Ninlaro), og elotuzumab (Empliciti). Disse midlene gir nye muligheter for behandlingen av pasienter med residiverende sykdom. Det er ennå ikke tatt stilling til hva som er den optimale sekvenseringen og sammensetningen av behandlingsformene. Av disse godkjente behandlingene er det kun Darzalex (daratumumab) som har vist aktivitet i monoterapi, og som derfor kan gis som monoterapi til pasienter som har hatt minst tre behandlinger tidligere (med proteasomhemmere og et immunmodulerende middel), eller som er dobbeltrefraktære. Godkjenningen av daratumumab monoterapi ble raskt etterfulgt av godkjenninger i USA og EU av daratumumab + bortezomib + deksametason hos pasienter som hadde hatt minst én tidligere behandling, og av daratumumab + lenalidomid + deksametason hos pasienter med residiverende eller refraktær myelomatose i 2016. I slutten av 2017 godkjente FDA daratumumab + pomalidomid + deksametason til behandling av pasienter med myelomatose som har hatt minst to behandlinger tidligere, inkludert lenalidomid og en proteasomhemmer. Disse godkjenningene har åpnet for bredere tilbakefallsindikasjon av daratumumab. Kliniske studier med daratumumab ved tilbakefall/refraktær behandling, inkludert subkutan administrasjon av daratumumab, daratumumab + KPd, daratumumab + CyBorD, og daratumumab i kombinasjon med andre eksperimentelle legemidler, pågår fortsatt.

Panobinostat ble godkjent i kombinasjon med bortezomib og deksametason for pasienter som hadde hatt minst to tidligere behandlingsregimer med bortezomib og et immunmodulerende middel; ixazomib og elotuzumab ble godkjent i kombinasjon med lenalidomid og deksametason. Den første legemiddelkombinasjonen for pasienter som

hadde hatt én tidligere behandling, og den andre for pasienter som hadde hatt fra en til tre tidligere behandlinger. Når det gjelder kostnadsnivå, effekt og tilgang til slike dyre kombinasjonsterapier basert på disse nye midlene, så er dette ting som må diskuteres.

Dr. Rajkumars algoritme for behandling av andre eller høyere tilbakefall inkluderer behandlingsregimer med både tre og fire legemidler. Se tabell 12.

Andre alternativer – Det er viktig å huske på at en rekke protokoller for enkeltmedikamenter og kombinasjonskemoterapi er tilgjengelige for håndtering av residiverende og refraktær sykdom. Avhengig av det nøyaktige problemet, kan det finnes en rekke tiltak. For eksempel: Hvis tilbakefall assosieres med utviklingen av én eller to benlesjoner, kan bestråling av involvert(e) skjelettområde(r) være en tilfredsstillende måte å håndtere tilbakefall på. Hvis det er oppstått et generelt tilbakefall, kan deksametason som monoterapi være svært nyttig for å oppnå generell sykdomskontroll. Bruken av deksametason er attraktiv fordi den kan gis via munnen, og ikke forårsaker betydelige bivirkninger som hårtap eller reduksjon i blodverdier for perifert blod.

Et annet viktig poeng er at tilbakefall etter høydosebehandling med transplantasjon i mange tilfeller har et mønster som ligner på tilbakefall etter mer vanlige tilnærminger. Både andre og noen ganger tredje remisjoner kan oppnås ved tilbakefall etter benmargstransplantasjon. Pasienter som har hatt langvarige remisjoner etter en første transplantasjon på minst to år, kan vurdere å gjennomgå en transplantasjon nummer to ved tilbakefall. Om nok en høydosebehandling med transplantasjon er den mest hensiktsmessige strategien, i forhold til en annen tilnærming er foreløpig uklart, og må baseres på individuelle pasientensyn.

Tabell 12. Myelomatose: tilbakefall nummer to eller nummer tre...

Vurder andre første alternativer ved tilbakefall	
• Daratumumab-baser: DRd, DVd, DPd • Carfilzomib-basert KRd, KPd • Ixazomib-Rd	• Elotuzumab-Rd • VCd, Pom-dex, Ixa-Pd
Tilleggsalternativer	
• Kvadruppelt behandlingsregime/kjemoterapi med flere legemidler • Panobinostat-Bortez-Dex	• Bendamustin • IV melfalan
Ta alltid kliniske studier med i betraktning	
Spesielt CAR-T, anti BCMA ab, osv.	

Rajkumar SV. 2017

Gitt det fortsatte hurtige tempoet i utviklingen av nye behandlingsformer for myelomatose, samt studier av nye kombinasjoner av både eksisterende og nye midler, er behandling innenfor rammene av kliniske studier et alternativ for pasienter med residiverende myelomatose.

Nye terapier kommer på banen

Mange nye behandlingstyper og kombinasjonsterapier er nå tilgjengelige i forbindelse med kliniske studier. De ulike fasene av kliniske studier vises i tabellen. Etterhvert som immunterapiene vinner terreng, har det oppstått et nytt paradigme i behandlingen av kreft; immunonkologiske midler som ofte brukes i myelomatosebehandlingen omfatter monoklonale antistoffer, antistoff-legemiddelkonjugater (ADC), BiTe-antistoffer (bispecific T cell engagers), CAR T-celleterapi, modifiserte dendritiske celler, onkolytiske viruser og vaksiner.

Men det har dukket opp spørsmål om bruken av en annen type immunonkologisk middel. Sjekkpunkthemmere er allerede blitt godkjent til behandling av enkelte langt fremskredde faste svulster, men de har enda ikke vist seg sikre og effektfulle hos pasienter med residiverende/refraktær myelomatose. FDA stanset to kliniske studier hvor sjekkpunkthemmeren pembrolizumab ble kombinert med et immunmodulerende middel, fordi de hadde konstatert både manglende effekt og dårligere total overlevelse.

Et legemiddel som er under fremskyndet evaluering av FDA for behandling av "penta-refraktær" myelomatose, (dvs. som ikke kan behandles med lenalidomid, pomalidomid, bortezomib, carfilzomib og daratumumab) har en ny virkningsmekanisme. Det er en "selektiv hemmer av nukleær eksport," som hindrer myelomatoseceller i å befri seg selv fra tumorsuppressor-gener i kjernene deres.

Pasienter oppfordres til å sjekke med legen sin om tilgjengeligheten av nye kliniske utprøvinger. Har du spørsmål, eller er det noe du er bekymret for, er IMF tilgjengelig via e-post på TheIMF@myeloma.org eller

Tabell 13. Stadier i kliniske utprøvinger

I	Tidlig testing for å vurdere dosering, toleranse og toksisitet hos pasienter
II	Ytterligere testing for å vurdere hvor effektiv behandlingen er ift. aktuell dosering og valgt tidsplan
III	Sammenligning av ny behandling med forutgående behandling(er) for å fastslå om den nye behandlingen er bedre
IV	I USA utføres dette vanligvis etter FDA-godkjenning for å vurdere kostnadseffektivitet, innvirkning på livskvalitet og andre relevante spørsmål

ved å ringe +1818.487.7455 fra resten av verden. *Myeloma Matrixen 2.0: Smart Patients* er et søkeverktøy fra IMF som hjelper deg å holde oversikten over alle legemidlene som per i dag brukes i myelomatose-forsøksprogrammene. Oversikten blir kontinuerlig oppdatert, og man kan få tilgang til listen ved å gå inn på IMF's nettside matrix.myeloma.org. Gode sammendrag av nye behandlingsformer presenteres i IMF-rapporter fra ASH, ASCO, IMWG og European Hematology Association (EHA). Disse oppsummeringene er tilgjengelige på nettet hos myeloma.org eller ved å ringe IMF.

Anbefalt lesestoff

2017

Cavo M, et al. Role of ¹⁸F-FDG PET/CT in the diagnosis and management of multiple myeloma and other plasma cell disorders: a consensus statement by the International Myeloma Working Group. *Lancet* 2017.

Flores-Montero J, et al. Next generation flow for highly sensitive and standardized detection of minimal residual disease in myeloma. *Leukemia* 2017.

Musto P, et al. Second primary malignancies in multiple myeloma: an overview and IMWG consensus. *Annals of Oncology* 2017.

Kumar, SK et al. Natural history of relapsed myeloma, refractory to immunomodulatory drugs and proteasome inhibitors: a multicenter IMGW study. *Leukemia* 2017.

2016

Chng WJ, et al. Gene signature combinations improve prognostic stratification. *Leukemia* 2016.

Dimopoulos M, et al. IMWG recommendations for the diagnosis and management of renal impairment. *JCO* 2016.

Kumar S, et al. IMWG consensus criteria for response and MRD assessment in myeloma. *Lancet* 2016.

Laubach J, et al. Management of relapsed myeloma: recommendations of the IMWG. *Leukemia* 2016.

Sonneveld P, et al. Treatment of myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the IMWG. *Blood* 2016.

2015

Dimopoulos M, et al. Role of MRI in management of patients with myeloma: a consensus statement. *JCO* 2015.

Palumbo A, et al. Geriatric assessment predicts survival toxicities in elderly myeloma: an IMWG report. *Blood* 2015.

Palumbo A, et al. Revised ISS for myeloma: a report from the IMWG. *JCO* 2015.

2014

- Chng WJ, et al. IMWG consensus on risk stratification in myeloma. *Leukemia* 2014.
- Ocio E, et al. New drugs and novel mechanisms of action in 2013: a report from the IMWG. *Leukemia* 2014.
- Palumbo A, et al. IMWG consensus: management, treatment, and supportive care of patients with myeloma not eligible for standard ASCT. *JCO* 2014.
- Rajkumar S, et al. IMWG updated criteria for the diagnosis of myeloma. *Lancet* 2014.

2013

- Avet-Loiseau H, et al. Combining FISH data with ISS staging improves risk assessment in myeloma. *Leukemia* 2013.
- Fernandez de Larrea C, et al. Plasma cell leukemia: consensus statement by the IMWG. *Leukemia* 2013.
- Ludwig H, et al. IMWG recommendations for global myeloma care. *Leukemia* 2013.
- Tan D, et al. Management of myeloma in Asia: resource-stratified guidelines. *Lancet* 2013.
- Terpos E, et al. IMWG recommendations for the treatment of myeloma-related bone disease. *JCO* 2013.

2012

- Ludwig H, et al. IMWG consensus on maintenance therapy in myeloma. *Blood* 2012.

2011

- Becker P, et al. Genetic predisposition for chemotherapy-induced neuropathy in myeloma. *JCO* 2011.
- Cavo M, et al. IMWG consensus approach to the treatment of myeloma patients who are candidates for ASCT. *Blood* 2011.
- Johnson H, et al. Genetic factors underlying the risk of thalidomide-related neuropathy in patients with myeloma. *JCO* 2011.
- Kumar S, et al. Risk of progression and survival in myeloma relapsing after therapy with IMiDs and bortezomib. *Leukemia* 2011.
- Richardson P, et al. Management of treatment-emergent peripheral neuropathy in myeloma. *Leukemia* 2011.

2010

- Broyl A, et al. Mechanisms of peripheral neuropathy associated with bortezomib and vincristine in newly diagnosed myeloma. *Lancet* 2010.
- Kyle R, et al. MGUS and SMM: Risk factors for progression and guidelines for monitoring and management. *Leukemia* 2010.
- Lokhorst H, et al. IMWG consensus statement regarding the current status of allogeneic SCT for myeloma. *JCO* 2010.
- Ludwig H, et al. Survival and years of life lost in different age cohorts of patients with myeloma. *JCO* 2010.
- Terpos E, et al. The use of biochemical markers of bone remodeling in myeloma. *Leukemia* 2010.

2009

- Durie B, et al. Genetic polymorphisms of EPHX1, Gsk3b, TNFSF8 and myeloma cell DKK-1 expression linked to bone disease. *Leukemia* 2009.
- Giralt S, et al. Stem cell collection and high-dose therapy for myeloma and the role of plerixafor. *Leukemia* 2009.
- Kumar S, et al. Mobilization in myeloma revisited: Stem cell collection following initial therapy. *Blood* 2009.

2008

- Dispenzieri A, et al. IMWG guidelines for serum free light chain analysis in myeloma. *Leukemia* 2008.
- Hungria V, et al. Confirmation of utility of ISS and identification of a unique pattern of disease. *Haematologica* 2008.
- Hussein M, et al. The role of vertebral augmentation in myeloma. *Leukemia* 2008.
- Johnson H, et al. Genetic associations with thalidomide mediated VTEs. *Blood* 2008.
- Ludwig H, et al. Myeloma in patients younger than age 50 years presents with more favorable features. *Blood* 2008.
- Palumbo A, et al. Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia* 2008.
- Van Ness B, et al. Genomic variation in myeloma. *BMC Med* 2008.

2007

- Durie B, et al. Use of bisphosphonates in myeloma. *Mayo* 2007.

2006

- Durie B, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006.

Merknader



Du er ikke alene. IMF er her for å hjelpe deg.

Myelomatose er en kreft som de fleste pasienter ikke vet om på diagnosetidspunktet. For å få muligheten til å spille en aktiv rolle i ditt eget helseprogram og ta riktige avgjørelser om behandlingen sammen med legen, er det ytterst viktig for deg å lære mest mulig om myelomatose og de behandlingene som finnes.

Det pedagogiske materialet som IMF utgir og opprettholder, vil bidra til å ruste deg med et av de aller viktigste våpnene i kampen mot myelomatose: INFORMASJON. Her er en ufullstendig liste over publikasjoner på engelsk. Enkelte av dem er også tilgjengelige på andre språk.

- *Patient Handbook*
- *Concise Review of the Disease and Treatment Options*
- *Understanding Clinical Trials*
- *Understanding Dexamethasone and Other Steroids*
- *Understanding DARZALEX® (daratumumab)*
- *Understanding EMLICITI® (elotuzumab)*
- *Understanding Fatigue*
- *Understanding High-Dose Therapy with Stem Cell Rescue*
- *Understanding the Immune System in Myeloma*
- *Understanding KYPROLIS® (carfilzomib)*
- *Understanding MGUS and Smoldering Multiple Myeloma*
- *Understanding NINLARO® (ixazomib) capsules*
- *Understanding POMALYST® (pomalidomide)*
- *Understanding REVLIMID® (lenalidomide)*
- *Understanding Treatment of Myeloma Bone Disease*
- *Understanding Treatment of Myeloma-Induced Vertebral Compression Fractures*
- *Understanding VELCADE® (bortezomib)*
- *Understanding Your Test Results*

Alle IMF-publikasjoner og tidsskrifter er alltid gratis. Gå inn på **publications.myeloma.org** for å lese, laste ned eller bestille trykte eksemplarer. Du kan tegne abonnement på IMF-tidsskrifter på **subscribe.myeloma.org** eller ved å kontakte IMF.

IMF oppfordrer deg i alle tilfeller til å diskutere alle medisinske problemer med legen din, og ta gjerne kontakt med IMF's InfoLine-spesialister hvis du har spørsmål og ting du trenger å snakke om relatert til sykdommen.