



Solitært plasmacytom

Version 1.0

GODKENDT

Faglig godkendelse

19. december 2018 (DMSG)

Administrativ godkendelse

28. maj 2019 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION

Planlagt: 31. december 2020

INDEKSERING

Plasmacytom, solitært, DMSG

Indholdsfortegnelse

Om denne kliniske retningslinje.....	2
1. Anbefalinger (Quick guide).....	3
Diagnostik.....	3
Behandling	3
Rehabilitering.....	4
2. Introduktion	5
3. Grundlag	6
Diagnostik.....	6
Behandling	8
Rehabilitering.....	11
4. Referencer	12
5. Metode	15
6. Monitoreringsplan.....	16
7. Bilag	17

Om denne kliniske retningslinje

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

www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer

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

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

Retningslinjen indeholder, udover de centrale anbefalinger (kapitel 1), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3+4). Anbefalinger mærket A er stærkest, Anbefalinger mærket D er svagest. Yderligere information om styrke- og evidensvurderingen, der er udarbejdet efter "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations", findes her: http://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer--skabeloner-og-vejledninger/oxford-levels-of-evidence-2009_dansk.pdf

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

For information om Sundhedsstyrelsens kræftpakker – beskrivelse af hele standardpatientforløbet med angivelse af krav til tidspunkter og indhold – se for det relevante sygdomsområde:

<https://www.sst.dk/da/sygdom-og-behandling/kræft/pakkeforloeb/beskrivelser>

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

1. Anbefalinger (Quick guide)

Diagnostik

1. Patienter med mistænkt solitært plasmacytom skal have udført samme udredning som ved myelomatose; undersøgelsen bør omfatte flowcytometri på knoglemarven (A)
2. Billeddiagnostikken ved diagnosen bør omfatte lavdosis CT af skelettet suppleret med helkrops PET-CT (A)
3. Hos patienter med solitært plasmacytom med minimal marvinvolvering skal billeddiagnostikken ligeledes suppleres med helkrops MR alternativt MR af columna og bækken (A)

Behandling

Stråleterapi

4. Patienter med solitært plasmacytom skal som standard behandles med stråleterapi i totaldoser på 35 – 50 Gy i daglige fraktioner af 1,8 – 2 Gy. Strålefeltet skal omfatte en margen på minimum 2 cm udenfor tumorområdet, ved vertebrale foci skal strålefeltet omfatte et vertebra proximalt og distalt for læsionen (B)
 - Solitære knogleplasmacytomer < 5 cm: 35-40 Gy. Solitære knogleplasmacytomer > 5 cm: 40 – 50 Gy.
 - Solitære ekstramedullære plasmacytomer 40 – 50 Gy.
 - Ved strålefelt mod columna maks 40 Gy.
5. Ved fund af 2 osteolytiske processer kan man overveje at stråle mod begge såfremt strålefeltet ikke bliver for stort (D)

Kirurgi

6. Kirurgi ved knogleplasmacytom anbefales kun når det er nødvendigt af hensyn til neurologiske komplikation eller instabilitet (C)
7. Ekstramedullært plasmacytom kan reseceres kirurgisk hvis muligt, efterfølgende strålebehandling kan overvejes (D)

Kemoterapi

8. Neoadjuverende antimyelombehandling som tumordebulking før strålebehandling kan overvejes ved store plasmacytomer (D)
9. Patienter som ikke responderer på strålebehandling skal behandles som myelomatosepatienter (D)

Opfølgning

10. Respons på behandlingen vurderes ud fra svind af symptomer og udvikling i M-komponent og FLC (D)
11. Fornytt billeddiagnostik bør foretages 3 måneder efter afsluttet behandling. PET-CT foretrækkes idet det er en mere følsom undersøgelse til evaluering af behandlingsrespons end MR (D)

Rehabilitering

12. Rehabilitering og genoptræning er gavnlig hos patienter efter behandling for solitært plasmacytom. Efter stråler mod knoglefokus vil individuelle hensyn skulle tages ud fra karakteren og lokaliseringen af knoglefokus (C)

2. Introduktion

Solitært plasmocytom er sjælden blandt de maligne plasmacellesygdomme idet omkring 5 % af patienterne med malign plasmacellesygdom ved diagnosen præsenterer sig med lokaliseret sygdom, enten i en knogle eller som en bløddelstumor (1).

Incidensen er omkring 0,2 /100.000 for mænd og 0,1/100.000 for kvinder (2).

Medianalderen ved diagnosen er omkring 55 år, hvilket er noget lavere end medianalderen ved diagnosen af myelomatose.

De solitære plasmacytomer kan enten udgå fra et knoglefokus, hvilket er det hyppigste (70%) Disse er hyppigst lokaliseret i det aksiale skelet og har en dårligere prognose, idet man i patientkohorter som er diagnosticeret inden brug af de mere sensitive billeddiagnostiske modaliteter fandt, at op til 75 % progredierede til myelomatose (3,4). Ti års overlevelsen hos disse patienter med solitært knoglefokus er 40 – 50 %.

De ekstramedullære plasmacytomer kan opstå i ethvert organ, men vil oftest være lokaliserede i hoved-hals regionen, specielt øvre luftveje. Prognosen efter behandling er noget bedre, idet < 30 % udvikler myelomatose og 10 års overlevelsen er 70 % (22).

Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret udredning og behandling af høj og ensartet kvalitet af patienter med solitært plasmacytom, på tværs af Danmark.

Patientgruppe

Alle patienter som skal udredes og behandles for solitært plasmacytom.

Målgruppe for brug af retningslinjen

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

3. Grundlag

Diagnostik

1. **Patienter med mistænkt solitært plasmacytom skal have udført samme udredning som ved myelomatose; undersøgelsen bør omfatte flowcytometri på knoglemarven (A)**
2. **Billeddiagnostikken ved diagnosen bør omfatte lavdosis CT af skelettet suppleret med helkrops PET-CT (A)**
3. **Hos patienter med solitært plasmacytom med minimal marvinvolvering skal billeddiagnostikken ligeledes suppleres med helkrops MR alternativt MR af columna og bækken (A)**

Litteratur og evidensgennemgang

Der foreligger en relevant retningslinje for myelomatose fra DMSG. Et afsnit af denne omhandler diagnostik og behandling af solitært plasmacytom og er opdateret i 2017. Aktuelle retningslinje tager udgangspunkt i denne suppleret med opdaterede guidelines fra International Lymphoma Radiation Group (19), guidelines fra IMWG (8), en opdateret vejledning på UpToDate (29) samt 7 retrospektive opgørelser indenfor diagnostik (6,7,9,10,25-27) og 11 retrospektive opgørelser indenfor behandling (11,13-18, 21-14).

Det solitære plasmacytom er tidligere udelukkende blevet defineret som en biopsiverificeret proces enten i knogle eller bløddele bestående af klonale plasmaceller hos en patient med normal knoglemarv, normal billeddiagnostik og med fravær af organskade som kan tilskrives plasmacelleproliferationen.

Med fremkomsten af mere sensitive metoder til vurdering af plasmacytosen i knoglemarven er det blevet vist at prognosen for de solitære plasmacytomer er forskellig afhængig af om der er klonale plasmaceller i knoglemarven. 2 studier hos patienter med knogleplasmacytom har vist at tilstedeværelsen af aberante plasmaceller i knoglemarven øgede hyppigheden af progression til myelomatose til hhv. 72 og 71 % vs. 12 og 8 % hos patienter uden sådanne celler (6,7)[3b,3b]. International Myeloma Working Group har derfor i 2014 opdateret de diagnostiske kriterier for det solitære plasmacytom, idet man udover den oprindelige definition har tilføjet begrebet: Solitært Plasmacytom med minimal marvinvolvering (8)[3a].

Solitært plasmacytom defineres som:

- Proces i knogle eller bløddel med biopsverificerede klonale plasmaceller.
- Normal knoglemarvsundersøgelse uden tegn på klonale plasmaceller
- Normal skelet-røntgen og MR (eller CT) af columna og bækken (fraset den primære solitære proces)
- Fravær af organskade som hypercalcæmi, nyreinsufficiens, anæmi eller osteolytisk knoglesygdom som kan tilskrives plasmacelleproliferation

Solitært plasmocytom med minimal marvinvolvering defineres som:

- Proces i knogle eller bløddel med biopsverificerede klonale plasmaceller.
- Klonale plasmaceller i knoglemarven i en andel på < 10 %
- Normal skelet-røntgen og MR (eller CT) af columna og bækken (fraset den primære solitære proces)
- Fravær af organskade som hypercalcæmi, nyreinsufficiens, anæmi eller osteolytisk knoglesygdom som kan tilskrives plasmacelleproliferation

Patienter med ≥ 10 % klonale plasmaceller i marven, men som i øvrigt opfylder de andre kriterier defineres som havende myelomatose.

Undersøgelserne ved formodet solitært plasmacytom med henblik på at afklare differentialdiagnosen mellem lokaliseret sygdom og myelomatose og bør omfatte samme udredning som ved myelomatose:

- Hæmoglobin, ery-MCV, reticulocytal, leukocytal, leukocyttype, thrombocytal, calcium ion, urat, carbamid, kreatinin, natrium, kalium, IgA, IgG, IgM, U-protein.
- Serum og urin protein elektroforese og immunfixation. Serum fri lette kæder (FLC).
- Knoglemarvsundersøgelse med marv-udstryg, marvaspirat og biopsi til morfologi og immunhistokemi samt flowcytometri.
- Lav dosis CT af skelettet eller FDG-PET/CT.
- MR af columna og bækken eller helkrops MR.
- Såfremt der ikke kan udføres lav dosis CT af skelettet kan der alternativt udføres konventionel røntgen af skelettet, men denne undersøgelse er mindre sensitiv (26)[3b]

CT, FDG-PET/CT og/eller MR scanning bidrager til afklaring af tumors udbredelse inklusiv bløddelskomponenten forud for strålebehandling og indgår dermed i stråleplanlægningen (simulation).

Angående anvendelse af FDG-PET/CT scanning på patienter med formodet solitært plasmacytom: Det er i flere mindre opgørelser set, at mellem 1/3 og halvdelen af patienterne med formodet solitært plasmacytom har vist sig at have yderligere læsioner ved PET skanning (9,10)[3b,2b]. Desuden har flere retrospektive undersøgelser vist, at PET status ved diagnosen har betydning for prognosen (10,11)[2b,2b].

MR skanning er også undersøgt som supplerende billeddiagnostik ved solitært plasmacytom. 2 studier har hos patienter med solitært knogleplasmocytom demonstreret at fund af yderligere foci ved MR af columna havde betydning for prognose og sygdomsforløb (27,28)[2b,2b]. MR af columna og bækken har stor følsomhed i forhold til at detektere knoglemarvsinvolvering i områder indenfor denne modalitets field of view.

IMWG anbefaler i consensusrapport fra 2017 at PET-CT anvendes som en del af den initiale udredning af patienter med mistænkt solitært plasmacytom (12).

Patientværdier og – præferencer

Ud fra den kliniske erfaring vurderes det, at langt den overvejende del af patientpopulationen vil foretrække at få udredt det mistænkte solitære plasmacytom ud fra de ovennævnte retningslinjer, især fordi en mindre

omfattende udredning kan føre til en fejlagtig og ikke hensigtsmæssig behandling af patientens plasmacellesygdom.

Rationale

Der er i anbefalingerne lagt vægt på at anbefale udredning med bedst mulig evidens, som kan sikre at patienterne korrekt bliver diagnosticeret indenfor grupperne solitært plasmacytom og myelomatose, hvilket har betydning for såvel behandling som prognose.

Bemærkninger og overvejelser

Der er ikke særlige bemærkninger til dette afsnit.

Behandling

Stråleterapi

- 4. Patienter med solitært plasmacytom skal som standard behandles med stråleterapi i totaldoser på 35 – 50 Gy i daglige fraktioner af 1,8 – 2 Gy. Strålefeltet skal omfatte en margen på minimum 2 cm udenfor tumorområdet, ved vertebrale foci skal strålefeltet omfatte et vertebra proximalt og distalt for læsionen (B)**
 - Solitære knogleplasmacytomer < 5 cm: 35-40 Gy. Solitære knogleplasmacytomer > 5 cm: 40 – 50 Gy.
 - Solitære ekstramedullære plasmacytomer 40 – 50 Gy.
 - Ved strålefelt mod columna maks 40 Gy.
- 5. Ved fund af 2 osteolytiske processer kan man overveje at stråle mod begge såfremt strålefeltet ikke bliver for stort (D)**

Kirurgi

- 6. Kirurgi ved knogleplasmacytom anbefales kun når det er nødvendigt af hensyn til neurologiske komplikation eller instabilitet (C)**
- 7. Ekstramedullært plasmacytom kan recereres kirurgisk hvis muligt, efterfølgende strålebehandling kan overvejes (D)**

Kemoterapi

- 8. Neoadjuverende antimyelombehandling som tumordebulking før strålebehandling kan overvejes ved store plasmacytomer (D)**
- 9. Patienter som ikke responderer på strålebehandling skal behandles som myelomatosepatienter (D)**

Opfølgning

10. Respons på behandlingen vurderes ud fra svind af symptomer og udvikling i M-komponent og FLC (D)
11. Fornyet billeddiagnostik bør foretages 3 måneder efter afsluttet behandling. PET-CT foretrækkes idet det er en mere følsom undersøgelse til evaluering af behandlingsrespons end MR (D)

Litteratur og evidensgennemgang

Stråleterapi

Solitære plasmacytomer er meget strålefølsomme. Der findes ikke prospektive kliniske studier som sammenligner stråleterapi med anden behandling, så evidensen bygger på 9 retrospektive opgørelser.

Det er muligt at opnå en meget høj grad af lokal tumorkontrol med stråleterapi (13, 14, 16)[2b,2b,2b]. Det er usikkert i hvor høj grad tumorstørrelse har betydning for risikoen for lokalt relaps. Nogle undersøgelser tyder på at der ved tumor over 5 cm kan være behov for højere stråledoser eller supplerende behandling (17)[2b] hvorimod andre ikke har kunnet bekræfte dette (11,18)[2b,2b]. Guidelines fra International Lymphoma Radiation Oncology Group fra 2018 anbefaler følgende angående stråledoser (i daglige fraktioner af 1,8 – 2 Gy)(19)[2a]:

Solitære knogleplasmacytomer < 5 cm: 35 – 40 Gy

Solitære knogleplasmacytomer > 5 cm: 40 – 50 Gy

Solitære ekstramedullære plasmacytomer: 40 – 50 Gy

Strålefeltet skal omfatte en margen på minimum 2 cm udenfor tumorområdet, ved vertebrale foci skal feltet omfatte et vertebra proximalt og distalt for læsionen. Ved stråling på columna er den maksimale stråledosis 40 Gy.

Patienter som ikke responderer på strålebehandling skal behandles som myelomatosepatienter.

Kirurgi

Hos patienter med solitære knogleplasmacytomer skal kirurgi kun anvendes såfremt det er nødvendigt grundet patologisk fractur, nervekompression eller instabilitet. Kirurgien skal efterfølges af strålebehandling. I de tilfælde hvor et ekstramedullært plasmacytom er beliggende sådan at det kan fjernes kirurgisk uden indgrebet er mutilerende er dette en mulighed. Her er indikationen for efterfølgende strålebehandling ikke så klar. Afhængig af anatomisk lokalisation kan efterfølgende strålebehandling undlades, såfremt der er frie resektionsrande (16, 29)[2b,3a].

Kemoterapi

Der foreligger ikke nyere studier som undersøger effekten af adjuverende kemoterapi. I et lille ældre studie (20)[1b] gav man adjuverende melphalan + prednisolon i 3 år hvilket medførte en overlevelsesgevinst. Et andet studie viste at adjuverende kemoterapi ikke ændrede på hyppigheden af progression til myelomatose, men udskød denne (21)[2b]. Andre studier har ikke kunnet demonstrere effekt at adjuverende kemoterapi

(22,23)[2b,2b].

Kemoterapi som debulking forud for strålebehandling kan overvejes ved store plasmacytomer. Som anført ovenfor har nogle undersøgelser tydet på øget risiko for lokalt relaps og behov for større stråledoser ved store plasmacytomer (15,17)[2b,2b]. En måde at løse dette på kunne være at give kemoterapi forud for stråler, hvilket foreslåes i flere guidelines og reviews (5,30)[4,3a]. Der foreligger ikke studier som støtter brugen af en sådan neoadjuvant kemoterapi, men enkelte case-reports.

Multiple "solitære" knogleplasmacytomer

Patienter hvor der under udredningen er fundet mere udbredt sygdom betragtes som havende myelomatose og skal som udgangspunkt behandles således. Der kan dog være tale om at patienten har ét symptomgivende fokus samt andre som kun manifesterer sig som fokale forandringer på MR skanning uden osteolyse. I et sådant tilfælde kan man vælge at strålebehandle det symptomgivende fokus og udsætte yderligere behandling til der kommer behandlingsbehov af anden årsag. Ligeledes kan man ved fund af 2 osteolytiske processer overveje at stråle på begge, såfremt strålefeltet ikke bliver for stort.

Opfølgning

Responset på behandling vurderes ud fra svind af symptomer og udvikling i M-komponent og FLC.

Hos de patienter som før behandling har en M-komponent vil udviklingen i denne afspejle behandlingsresultatet og risikoen for relaps eller progression til myelomatose.

Chancen for helbredelse er størst hos patienter hvor M-komponenten forsvinder efter behandling. Efter afsluttet strålebehandling kan m-komponenten falde langsomt gennem adskillige måneder. Hos patienter med solitært knogleplasmacytom og persisterende M-komponent efter behandling vil man ofte se progression til myelomatose efter 1–2 år (24,25).[2b,2b]

Hvad angår FLC vil en persisterende skæv ratio efter behandling øge risikoen for progression til myelomatose. Desuden ser det ud til, at de patienter som før behandling har skæv FLC ratio har større risiko for progression sammenlignet med patienter med normale frie lette kæder før ved diagnosen (3)[2b].

Fornytt billeddiagnostik bør foretages 3 måneder efter afsluttet behandling. PET-CT foretrækkes idet det er en mere følsom undersøgelse til evaluering af behandlingsrespons end MR. En persisterende FDG optagelse tyder på residual sygdom, hvorimod en beskeden FDG optagelse kan være udtryk for knogleremodellering.

Patientværdier og – præferencer

Da solitært plasmacytom ofte er symptomatisk ved diagnosen og behandlingen i mange tilfælde fører til sygdoms og symptomfrihed er det den kliniske erfaring at langt de fleste patienter ønsker behandling efter de ovenstående retningslinier. Der findes ikke evidens på området.

Rationale

Solitært plasmacytom er en sjælden tilstand. Dens strålefølsomhed er velkendt og der foreligger således ikke nogen stor evidens for det mest centrale behandlingsprincip ved denne tilstand. Der er derudover omtalt de sjældne situationer hvor man får brug for andre behandlingsmodaliteter, her er evidensen endnu mere sparsom.

Bemærkninger og overvejelser

Der er ingen særlige bemærkninger til dette punkt.

Rehabilitering

12. Rehabilitering og genoptræning er gavnlig hos patienter efter behandling for solitært plasmacytom. Efter stråler mod knoglefokus vil individuelle hensyn skulle tages ud fra karakteren og lokaliseringen af knoglefokus (C)

Litteratur og evidensgennemgang

Der foreligger sparsomt med evidens på området. De solitære knogleplasmocytomer vil typisk være de mest symptomatiske, med symptomer som svarer til det man ser ved myelomatose med osteolytisk knoglesygdom, hvorfor overvejelser omkring rehabilitering vil være de samme som ved denne tilstand.

Træning har hos mange typer af kræft vist at have positiv effekt på blandt andet QoL, træthed, depression, knoglestyrke og immunforsvar. Meget få undersøgelser er dog udført på patienter med myelomatose. En årsag til dette kan være langt hovedparten af patienterne har osteolytiske knoglelæsionen og har en klart øget risiko for patologiske frakturer. Et pilot studie fra 2013 på 37 patienter med myelomatose viser dog at udstrækningsøvelser, mobilitetsøvelser, aerobicøvelser og sågar vægt øvelser er muligt og sikkert hos denne gruppe. 20 ud af de 37 patienter havde multiple osteolyser og vedvarende smerter. Alle patienter fik lavet et individuelt træningsprogram der tog højde for placeringen af deres osteolyser. Ligeledes blev de vejledt af en fysioterapeut under træningen som bestod af en gradvis intensitets øgning af øvelserne. Ingen patienter oplevede bivirkninger herunder nye SRE under forsøget. Patienterne oplevede signifikant øget QoL nedsat træthed og øget muskelkraft under forsøget (31)[4]. Studiet er vigtigt da det viser at træning er muligt selv hos myelomatose patienter med udbredt osteolyse hvis det foregår individuelt og superviseret. Desværre er der fortsat meget sparsom litteratur på området. To review artikler på området konkludere at træning kan foregå sikkert men at der fortsat kun er en begrænset mængde data til rådighed så der kan ikke give generelle anbefalinger om den optimale træningsmodalitet (32-33)[3a,3a]. Et randomiseret studie fra 2017 fandt dog ingen yderlig effekt af superviseret høj intensiv træning i forbindelse med stamcelle transplantation sammenlignet med vanlig behandling (34)[1b].

Rationale

Evidensen indenfor rehabilitering af patienter behandlet for solitært plasmacytom er stort set fraværende, primært grundet sjældenheden af denne tilstand. Det er vurderet at man kan sidestille tilstanden med patienter behandlet for myelomatose med osteolytisk knoglesygdom.

Bemærkninger og overvejelser

Der er ikke særlige bemærkninger til dette punkt.

4. Referencer

- 1) Liebross RH, Ha CS, Cox JD, Weber D, Delasalle K, Alexanian R. Clinical course of solitary extramedullary plasmacytoma. *Radiother Oncol.* 1999;52:
- 2) Nahi H, Genell A, Walinder G, Uttervall K, Juliusson G, Karin F, Hansson M, Svensson R, Linder O, Carlson K, et al. Incidence, characteristics, and outcome of solitary plasmacytoma and plasma cell leukemia. Population-based data from the Swedish Myeloma Register. *Eur J Haematol.* 2017;99:216–22.
- 3) Dingli D., Kyle R.A., Rajkumar V., Nowakowski G.S., Larson D.R., Bida J.P., Gertz M.A., Therneau T.M., Melton L.J., Dispenzieri A., Katzmann J.A. Immunoglobulin free light chains and solitary plasmacytoma of bone. *Blood* 2006;108:1979-1983
- 4) Meletios A. Dimopoulos, Lia A. Moulopoulos, Alice Maniatis, and Raymond Alexanina. Solitary plasmacytoma of bone and asymptomatic multiple myeloma. *Blood.* 2000; 96:2037-2044
- 5) British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the diagnosis and management of solitary plasmacytoma of bone and solitary extramedullary plasmacytoma. *British Journal of Haematology* 2004;124:717-726
- 6) Hill QA, Rawstron AC, de Tute RM, Owen RG. Outcome prediction in plasmacytoma of bone: a risk model utilizing bone marrow flow cytometry and light-chain analysis. *Blood.* 2014;124:1296–9.
- 7) Paiva B, Chandia M, Vidriales M-B, Colado E, Caballero-Velázquez T, Escalante F, Garcia de Coca A, Montes M-C, Garcia-Sanz R, Ocio EM, et al. Multiparameter flow cytometry for staging of solitary bone plasmacytoma: new criteria for risk of progression to myeloma. *Blood.* 2014;124:1300–3.
- 8) Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos M-V, Kumar S, Hillengass J, Kastiris E, Richardson P, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014;15:e538–48.
- 9) Schirrmester H., Buck A.K., Bergmann L., Reske S.N. Positron emission tomography (PET) for staging of solitary plasmacytoma. *Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals* 2003; 18:841-845
- 10) Fouquet G, Guidez S, Herbaux C, Van de Wyngaert Z, Bonnet S, Beauvais D, Demarquette H, Adib S, Hivert B, Wemeau M, Berthon C, Terriou L, Coiteux V, Macro M, Decaux O, Facon T, Huglo D, Leleu X Impact

of initial FDG-PET-CT and serum free light chain on transformation of conventionally defined solitary plasmacytoma to multiple myeloma. *Clin Cancer Res.* 2014 Jun 15; 20:3254-60

11) Warsame R, Gertz MA, Lacy MQ, Kyle RA, Buadi F, Dingli D, Greipp PR, Hayman SR, Kumar SK, Lust JA, Russell SJ, Witzig TE, Mikhael J, Leung N, Zeldenrust SR, Rajkumar SV, Dispenzieri A. Trends and outcomes of modern staging of solitary plasmacytoma of bone. *Am J Hematol.* 2012; 87:647-5

12) Cavo et al, the International Myeloma Working Group. Role of F18 FDG PET /CT in the diagnosis of multiple myeloma and other plasma cell disorders. *Lancet Oncology* 2017;18: e206 – 217

13) Ozsahin M, Tsang RW, Poortmans P, et al. Outcomes and patterns of failure in solitary plasmacytoma: A multicenter rare cancer Network study of 258 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:210-217

14) Sasaki R, Yasuda K, Abe E, et al. Multi-institutional analysis of solitary extramedullary plasmacytoma of the head and neck treated with curative radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82: 626-634.

15) Holland, J., Trenker, DA, Wasserman T H: Plasmacytoma. Treatment results and conversion to myeloma. *Cancer* 69 1513 -1517

16) Creach KM, Foote RL, Neben-Wittich MA, Kyle RA Radiotherapy for extramedullary plasmacytoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;73(3):789

17) Tsang, R.W., Gospodarowicz, M.K., Pintilie, M., Bezjak, A., Wells, W., Hodgson, D.C. & Stewart, A.K.I. Solitary plasmacytoma treated with radiotherapy: impact of tumour size on outcome. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2001; 50,113–120

18) Reed V, Shah J, Medeiros LJ, Ha CS, Mazloom A, Weber DM, Arzu IY, Orlowski RZ, Thomas SK, Shihadeh F, et al. Solitary plasmacytomas: outcome and prognostic factors after definitive radiation therapy. *Cancer.* 2011;117:4468–74

19) Tsang RW, Campbell BA, Goda JS, Kelsey CR, Kirova YM, Parikh RR, Ng AK, Ricardi U, Suh CO, Mauch PM, Specht L, Yahalom J. Radiation Therapy for Solitary Plasmacytoma and Multiple Myeloma: Guidelines from the International Lymphoma Radiation Group *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2018 Jul 15;101(4):794-808

20) Aviles A, Huerta-Guzman J, Delgado S, Fernandez A, Diaz-Maqueo JC. Improved outcome in solitary bone plasmacytomas with combined therapy. *Hematol Oncol.* 1996;14:111–7.

21) Holland J, Trenkner DA, Wasserman TH, Fineberg B. Plasmacytoma. Treatment results and conversion to myeloma. *Cancer.* 1992;69:1513–7

- 22) Bolek TW, Marcus RB Jr, Mendenhall NP. Solitary plasmacytoma of bone and soft tissue. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1996;36:329–33.
- 23) Shih LY, Dunn P, Leung WM, Chen WJ, Wang PN. Localised plasmacytomas in Taiwan: comparison between extramedullary plasmacytoma and solitary plasmacytoma of bone. *Br J Cancer*. 1995;71:128–33.
- 24) Knobel D., Zouhair A. et al. Prognostic factors in solitary plasmacytoma of bone: a multicenter rare cancer network study. *BMC Cancer* 2006; 6:118
- 25) Wilder R.B., Ha C.S., Cox J.D., Weber D., Delasalle K., Alexanian R. Persistence of myeloma protein for more than one year after radiotherapy is an adverse prognostic factor in solitary plasmacytoma of bone. *Cancer* 2002; 94:1532-1537
- 26) Hillengass J, Moulopoulos LA, Delorme S, et al. Whole-body computed tomography versus conventional skeletal survey in patients with multiple myeloma: a study of the International Myeloma Working Group. *Blood Cancer J*. 2017 Aug 25;7(8):e599.
- 27) Moulopoulos LA, Dimopoulos MA, Weber D, Fuller L, Libshitz HI, Alexanian R. Magnetic resonance imaging in the Staging of solitary plasmacytoma of bone. *J. Clin Oncol* 1993;11:1311-5
- 28) Lieboss RH, Ha CS, Cox JD, Weber D, Delasalle K, Alexanian R. Solitary bone plasmacytoma: outcome and prognostic factors following radiotherapy. *Int. J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41:1063-7
- 29) Kumar, Vincent: Diagnosis and management of solitary ekstramedullary plasmacytoma, Up to date 2018
- 30) Grammatico S, Scalzulli E, Petrucci MT. Solitary plasmacytoma. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2017;9(1):e2017052.
- 31) A mixed exercise training programme is feasible and safe and may improve quality of life and muscle strength in multiple myeloma survivors. Groeneveldt L, Mein G, Garrod R, Jewell AP, Van Someren K, Stephens R, D'Sa SP, Yong KL. *BMC Cancer*. 2013 Jan 24;13:31
- 32) Multiple myeloma and physical activity: a scoping review. Smith L, McCourt O, Henrich M, Paton B, Yong K, Wardle J, Fisher A. *BMJ Open*. 2015 Nov 27;5(11)
- 33) The effectiveness of exercise programmes in patients with multiple myeloma: A literature review. Gan JH, Sim CY, Santorelli LA. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016 Feb;98:275-89.
- 34) Randomized controlled trial on the effects of a supervised high intensity exercise program in patients with a hematologic malignancy treated with autologous stem cell transplantation: Results from the EXIST study.

Persoon S, ChinAPaw MJM, Buffart LM, Liu RDK, Wijermans P, Koene HR, Minnema MC, Lugtenburg PJ, Marijt EWA, Brug J, Nollet F, Kersten MJ. PLoS One. 2017 Jul 20;12(7)

5. Metode

Retningslinjen er udarbejdet på baggrund af den tidligere retningslinje ” Diagnostik og behandling af myelomatose. Retningslinje 2017. Fra Dansk Myelomatose Studie Gruppe (DMSG)”.

Litteratursøgning

Der er suppleret med en litteratursøgning i Pubmed på følgende søgeord: ”plasmacytoma”, ”diagnosis”, ”treatment”, artikeltype: clinical trial, review, guideline tilbage til 2005. Efter gennemlæsning af disse artikler er der foretaget yderligere opslag baseret på referencer i artiklerne.

Litteraturgennemgang

Litteraturen er gennemgået af førsteforfatteren. Retningslinjen er gennemgået af DMSG’s retningslinjegruppe. De kliniske studier på området er få og små og gennemgangen bygger derfor også på reviews og ekspertvurderinger fra internationale grupper.

Evidensen er vurderet i relation til http://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/oxford-levels-of-evidence-2009_dansk.pdf

Formulering af anbefalinger

Anbefalingerne er primært formuleret af førsteforfatteren, rundsendt til DMSG’s retningslinjegruppe og siden drøftet og tilrettet ved møde i retningslinjegruppen.

Interessentinvolvering

Retningslinjen er udarbejdet i regi af DMSG’s retningslinjegruppe. Der har ved møder været patientrepræsentanter tilstede fra Dansk Myelomatose Forening. Der har ikke deltaget andre DMCG-er

Høring og godkendelse

Retningslinjen er fremsendt til og godkendt af Dansk Myelomatose Studiegruppe i 2018. Der har ikke været andre end læger fra DMSG ind over udarbejdelsen af denne retningslinje

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Det vurderes at ingen af anbefalingerne medfører betydelig merudgift

Behov for yderligere forskning

Da tilstanden er ret sjælden er det ikke forventeligt at der vil komme større randomiserede studier til støtte for fremtidige anbefalinger, men fortsatte rapporteringer af behandlingsresultater fra større kohorter vil kunne støtte

Forfattere

Overlæge Per Trøllund Pedersen, Hæmatologisk afdeling, SVS Esbjerg (interessekonflikter: ingen)

I samarbejde med DMSG's udvalg for kliniske retningslinjer:

- Overlæge, professor Niels Abildgaard, Hæmatologisk Afdeling, Odense Universitetshospital (formand)
- Overlæge Henrik Gregersen, Hæmatologisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital
- Overlæge Robert Schou Pedersen, Hæmatologisk afsnit, Medicinsk afdeling, Holstebro Sygehus.
- Overlæge Niels Frost Andersen, Hæmatologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital
- Afdelingslæge Anja Klostergaard, Hæmatologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital
- Overlæge, professor Torben Plesner, Hæmatologisk Afsnit, Sygehus Lillebælt, Vejle Sygehus
- Overlæge Thomas Lund, Hæmatologisk Afdeling, Odense Universitetshospital
- Overlæge Birgitte Preiss, Afdeling for Klinisk Patologi, Odense Universitetshospital
- Overlæge Hanne E Møller, Afdeling for Klinisk Patologi, Odense Universitetshospital
- Afdelingslæge Lene Kongsgaard Nielsen, Hæmatologisk Afdeling, Odense Universitetshospital
- Afdelingslæge Charlotte Toftmann Hansen, Hæmatologisk Afdeling, Odense Universitetshospital
- Læge Ida Bruun Kristensen, Hæmatologisk Afdeling, Odense Universitetshospital
- Overlæge Ulf Frølund, Hæmatologisk Afdeling, Roskilde Sygehus
- Overlæge Bo Amdi Jensen, Hæmatologisk Afdeling, Roskilde Sygehus
- Afdelingslæge Niels Emil Ulrich Hermansen, Hæmatologisk Afdeling, Roskilde Sygehus
- Overlæge Carsten Helleberg, Hæmatologisk Afdeling, Herlev Hospital
- Overlæge Annette Vangsted, Hæmatologisk Afdeling, Rigshospitalet
- Overlæge Morten Salomo, Hæmatologisk Afdeling, Rigshospitalet

Interessekonflikter: Se venligst lægemiddelstyrelsen hjemmeside

6. Monitoreringsplan

Standarder og indikatorer

Udredning og behandling af solitært plasmacytom registreres i Den Danske Myelom Database og man vil på sigt kunne følge håndteringen af sygdommen samt behandlingsresultater ved udtræk fra denne.

Plan for audit og feedback

Ingen aktuelle planer fraset den indirekte feedback via årsrapporter fra Myelomdatabasen.

7. Bilag

Bilag 1 – Søgestrategi

"plasmacytoma"[MeSH Terms] AND "diagnosis"[All Fields] AND ("2005/01/01"[PDAT] : "2018/12/01"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms] AND English[lang])

"plasmacytoma"[MeSH Terms] AND "treatment"[All Fields] AND ("2005/01/01"[PDAT] : "2018/12/01"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms] AND English[lang])