

Statusartikel

Ugeskr Læger 2021;183:V03210258

M-komponentsygdomme

Niels Abildgaard^{1, 2}

1) Hæmatologisk Afdeling, Odense Universitetshospital, 2) Forskningsenheden for Hæmatologi, Syddansk Universitet

Ugeskr Læger 2021;183:V03210258

HOVEDBUDSKABER

- M-komponentsygdomme er beslægtede sygdomme, hvor diagnostisk afgrænsning er essentiel for behandling og prognose.
- Nye metodologier har forbedret diagnostikken, og nye lægemidler har forbedret prognosen.
- Diagnostisk awareness over for myelomatose og letkædeamyloidose er fortsat en udfordring.

Monoklonal gammopati af ukendt signifikans (MGUS) er en klonal, men ikke malign plasmacelledyskrasi. Forekomsten stiger med alderen og er > 3% hos personer > 50 år [1, 2]. MGUS er asymptomatisk hos majoriteten, men immunglobulin (Ig)M-MGUS medfører ikke sjældent perifer polyneuropati [3]. Det er for nyligt beskrevet, at MGUS kan have »renal signifikans«, kaldet MGRS [4], herunder som led i immunglobulindeponeringssygdom. Anden renal problematik kan være letkæde (AL)-amyloidose. Det er derfor vigtigt at undersøge for albumin i urinen ved MGUS. Andre vigtige, men sjældne, sygdomme associeret til M-komponenter [5] er resumeret i **Tabel 1**. Selv små M-komponenter bør konfereres med hæmatologisk ekspertise eller henvises til vurdering i hæmatologisk afdeling.

TABEL 1 Sjældne, men vigtige differentialdiagnoser og syndromer, som er associerede til små M-komponenter.

M-komponent	Differentialdiagnoser og syndromer
IgA og IgG	MGRS: renal signifikans Ig-deponeringssygdom Kryoglobulinæmi type 1: hyppigst IgG POEMS-syndrom: næsten altid lambda Skleromyksødem: IgG AL/AH-amyloidose
Letkæde	Letkædedeponeringssygdom Krystalhistiocytose/sekundært Fanconis syndrom AL-amyloidose
IgM	IgM-associeret polyneuropati, evt. anti-MAG-antistoffer Kuldeagglutinin syndrom: hæmolyse Kryoglobulinæmi, herunder type 2 mixed Schnitzlers syndrom AL/AH-amyloidose

AL/AH = amyloid letkæde/amyloid tungkæde; Ig = immunglobulin; MAG = myelinassocieret glykoprotein; MGRS = monoklonal gammopati af renal signifikans; POEMS = polyneuropati, organomegali, endokrinopati, monoklonal protein, skin (hud).

MONOKLONAL GAMMOPATI AF UKENDT SIGNIFIKANS SOM PRÆMALIGN TILSTAND

Det er velkendt, at MGUS kan transformere til malign sygdom, typisk myelomatose ved IgA eller IgG M-komponent, og Waldenströms makroglobulinæmi ved IgM-type. Det er mere nyligt erkendt, at myelomatose næsten altid er forudgået af MGUS af årelang varighed [6]. Udviklingen af malignitet er en trinvis proces, hvor nye kromosomale abnormiteter opstår over tid i et ustabilt genom, hvorved der dannes nye subkloner med større proliferativt potentiale. Den patofysiologiske udvikling kan tolkes som en darwinistisk model, hvor stærke subkloner med bedst overlevelsessevne fortrænger øvrige kloner og får overtaget i knoglemarvens plasmacellenicher [7, 8]. Den normale plasmacelle supprimeres, hvilket forklarer den humorale immundefekt og polyklonale hypogammaglobulinæmi (immunparese), som er karakteristisk ved myelomatose. Ses også hos nogle i MGUS-stadiet og forklarer, hvorfor patienter med MGUS som gruppe har større infektionsrisiko. Ved MGUS, hvor der er suppression af de polyklonale plasmaceller, er der øget risiko for malign transformation [9].

Den årlige risiko for transformation er ca. 1%, men risikoen afhænger af M-komponentens type og størrelse [2]. Personer med M-komponent ≥ 15 g/l, non-IgG M-komponent eller abnorm kappa-/lambdaratio i tillæg til M-

komponent er i øget risiko [10]. Historisk har de lette kæder været kendt som Bence Jones-protein i urin. Den moderne betegnelse er M-komponent i urin, hvor typebestemmelsen afgør, om det er kappa eller lambda.

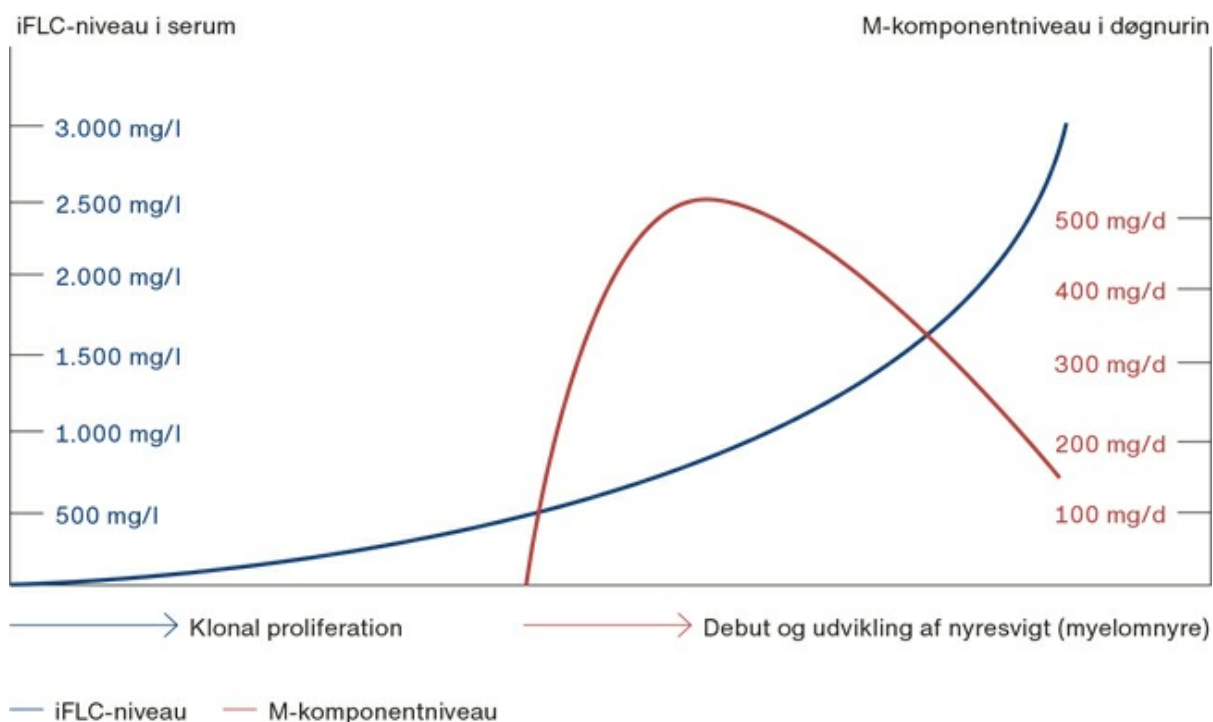
Analyse af de frie lette kappa- og lambdakæder i serum

Plasmaceller syntetiserer et overskud af kappa- og lambdakæder, formentlig for at sikre tilstrækkeligt antal byggesten til dannelse af de komplette immunglobuliner. I starten af 00'erne etableredes det første immunoassay til måling frie kappa- og frie lambdakæder i serum (FLC-analyse) [11]. Hos raske ligger niveauet for begge kæder på 5-25 mg/l og balanceret med en kappa-lambda-ratio på 0,5-1,7. De lette kæder er små molekyler, der passivt filtreres gennem glomerulusmembranen, reabsorberes og metaboliseres i de proksimale tubuli. Ved tilstande med inflammation og nyrepåvirkning kan serumniveauerne stige, men ratio bevares stort set. Ved nyrepåvirkning kan der dog ses lidt større spændvidde af ratio, hvorfor let abnorm ratio ved nyresvigt isoleret set ikke bør give mistanke om B-celle-klonal sygdom.

Udviklingen af FLC-analyser har revolutioneret viden om samt diagnostik og monitorering af plasmacelledyskrasier. Implementering af analysen har afsløret større forekomst af letkæde-MGUS end tidligere erkendt [12]. Letkæde-MGUS defineres som forhøjelse af frie kappakæder eller frie lambdakæder i serum og abnorm kappa-lambda-ratio uden påviselig tungkæde-M-komponent. Det har været kendt, at MGUS en sjælden gang kan manifestere sig med alene letkæde-M-komponent i urin. FLC-analysen kan afsløre letkæde-MGUS, hvor den lette kæde ikke kan påvises ved urin-M-komponentanalyse, fordi de filtrerede lette kæder metaboliseres i nyrerne. Prævalensen af letkæde-MGUS er opgjort til 0,8% hos personer > 50 år svarende til 20% af det totale antal MGUS-tilfælde. Patienter med letkæde-MGUS har større risiko for nyresygdom, MGRS, som kan transformere til letkædemyelomatose, men den årlige risiko for malign transformation på 0,3% er mindre end for tungkæde-MGUS [12].

Dynamikken med syntese og analyse af frie lette kæder er illustreret i **Figur 1**. Det er mere sensitivt at screene for letkæde-M-komponent ved FLC-analyse end med urin-M-komponentbestemmelse. Da det erfaringsmæssigt også er vanskeligere at eksekvere urinanalyse end blodanalyse, er den nye anbefaling fra Dansk Myelomatose Studieggruppe (DMSG) og Dansk Selskab for Klinisk Biokemi (DSKB), at der ved screening for plasmacelledyskrasi sendes blodprøve til analyse for immunglobuliner, M-komponent i serum og FLC i serum, hvorved fremsendelse af urin kan undlades [13]. For at sikre komplet screening ved mistanke om plasmacelledyskrasi er det også anbefalingen fra DMSG og DSKB, at der ved førstegangsbestilling af »serum M-komponent« i den udførende biokemiske afdeling automatisk foretages både M-komponentanalyse OG FLC-analyse [13]. Derved undgås, at letkædesygdom overses.

FIGUR 1 I tidlig fase under den klonale proliferation kan der alene måles forhøjede og stigende niveauer i serum af den involverede frie lette kappa- eller lambdakæde. Den lette kæde filtreres og metaboliseres i nyrenes proksimale tubuli. På et tidspunkt, typisk hvor niveauet af den involverede frie lette kæde (iFLC), stiger til over 500 mg/l, overstiges nyrenes metaboliske kapacitet, og de lette kæder fortsætter til de distale tubuli og urinen og kan inducere myelomnyrer. Ved progressivt nyresvigt mindskes nyrenes evne til at udskille de lette kæder, og trods fortsat stigende tumorbyrde falder letkædekonzentrationen i urinen. Figuren illustrerer, at måling af niveauet af frie lette kæder i serum bedre afspejler klonens størrelse og udvikling end M-komponentniveauet i urin.



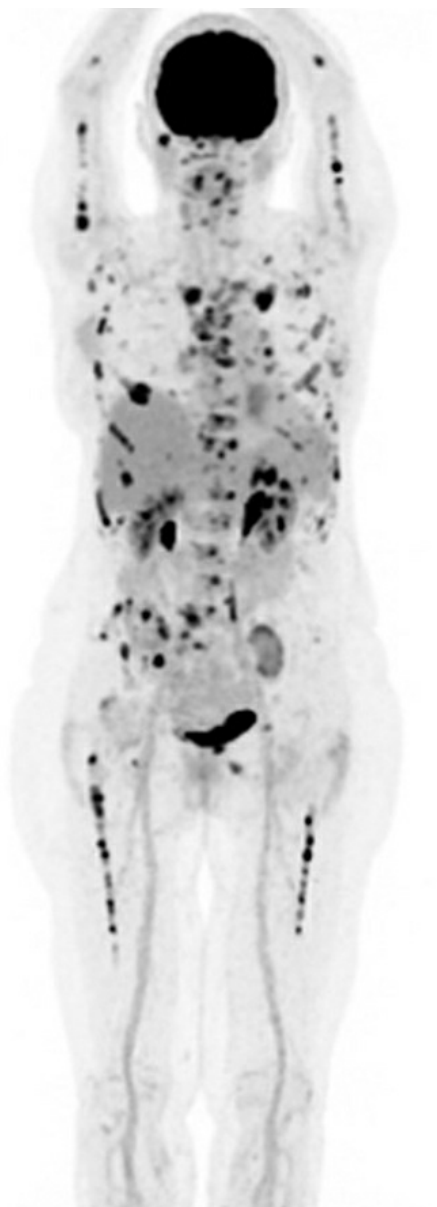
Myelomatose

Myelomatose er den store cancer inden for M-komponentsygdomme [14]. Der diagnosticeres årligt ca. 400 nye tilfælde i Danmark, og prævalensen er på ca. 2.500 patienter. Prognosen ved myelomatose har taget et kvantespring inden for de seneste 25 år. I starten af 1990'erne var medianoverlevelsen < 3 år; i den sidste danske myelomatosedatabaseopgørelse for 2019 er den steget til > 5 år [15]. Overlevelsen skal tolkes i det perspektiv, at sygdommen primært forekommer hos ældre med en medianalder på 70 år ved diagnose. Hos patientgruppen ≤ 65 år er femårsoverlevelsen steget til 75%. Myelomatose er fortsat uhelbredelig, men behandlingsfølsom, og de fleste patienter oplever lange perioder med remission.

Den forbedrede prognose skyldes først og fremmest ny og bedre medicinsk behandling. Introduktionen i midten af 1990'erne af upfront-højdosismelphalan med autolog stamcellestøtte (HDT) hos patienter < 60 år var startskuddet [16]. Aldersgrænsen er siden rykket opad, og HDT tilbydes i dag til udvalgte patienter > 70 år uden betydende komorbiditet. Den generelle forbedring i prognosen for alle aldersgrupper kom efter 2000, hvor introduktionen af nye behandlingsprincipper, proteasomhæmmere (bortezomib, carfilzomib, ixazomib) og immunmodulerende lægemidler, kaldet IMiDs (thalidomid, lenalidomid, pomalidomid), tog fart [17, 18]. Senest tilkom for fem år siden monoklonale antistoffer, daratumumab og elotuzumab [17-19]. Særlig stor effekt ses af daratumumab, rettet mod overfladeantigenet CD38. Modsat ved andre B-cellessygdomme, hvor anti-CD20-

antistoffet rituximab allerede kom i klinisk praksis omkring 2000, er det altså først omkring 2016, at antistofbehandling slog igennem ved myelomatose. Plasmacellen udtrykker ikke CD20. Nye immunologiske behandlinger under afprøvning er bispecifikke antistoffer, som engagerer patientens T-celler, og genmodificerede autologe T-celler (CAR-T-celler), som designes til myelomcelledrab [20].

HDT og nye lægemiddelkombinationer har ændret dybden af de observerede behandlingsresponsen. Mange patienter opnår ikkemålbar sygdom, dvs. at M-komponenten forsvinder. Dette har gjort, at metoder til at analysere minimal restsygdom (MRD) nu er etableret ved myelomatose. Der gennemføres i dag ikke kliniske lægemiddelforsøg uden integreret måling af MRD i form af højsensitiv flowcytometri eller next-generation sequencing (NGS)-teknologier [21]. Opnået MRD-negativ sygdom defineret som ingen påviselige tumorceller med en sensitivitet på 10^{-5} til 10^{-6} er vist at translaterer til lang sygdomsfri overlevelse og forbedret samlet overlevelse [21].



Karakteristisk præsentation af myelomatose ved ^{18}F -fluorodeoxyglukose-PET. Den heterogene og multifokale distribution af sygdomsinfiltration knoglemarv og skelet er typisk hos nogle patienter; bemærk den rammende engelske betegnelse multiple myeloma.

Forbedret billeddiagnostik

Myelomatose er en diffus, multifokal eller oftest blandet diffus og multifokal infiltration af maligne plasmaceller i knoglemarven, hvorimod tumorer uden for knoglemarven forekommer mere sjældent. Den karakteristiske konsekvens i skelettet er lytiske destruktions, som medfører smerter, brud og invaliditet. Påvisning af de karakteristiske knogleskader er en krumtap i diagnostikken og dermed i afgrænsningen over for forstadiesygdom. Tidligere anvendt konventionel røntgenundersøgelse af skelettet er erstattet af lavdosis-CT af skelettet. Denne undersøgelse er mere sensitiv end røntgenundersøgelse og identificerer flere patienter med behandlingsbehov [22]. Andre nye teknologier er FDG-PET/CT og helkrops-MR-skanning, hvormed man i tillæg til at påvise knogleskaderne, altså sygdommens afledte effekter, også kan visualisere selve cancerens udbredelse i og evt. uden for knoglemarven. Netop anvendelsen af FDG-PET/CT i studier var afgørende for at afdække, at der ses sygdomsmanifestationer uden for knoglemarven hos 5% af nydiagnosticerede patienter, hvilket hos disse er forbundet med mere alvorlig prognose. De nye billeddiagnostiske metoder har forbedret vores diagnostiske setup og overblik over sygdommens stadie, forløb og prognose hos den enkelte patient [23].

Tidlig diagnose

Myelomatosens typiske kliniske manifestationer, knogle- og rygsmerter, nyrepåvirkning, træthed og øget infektionstendens er uspecifikke og rejser som regel ikke umiddelbart mistanke om og screening for myelomatose. Rutineblodprøver giver ofte ikke mistanke om hæmatologisk sygdom, idet hæmatologiniveaulet ofte er normalt eller kun let nedsat.

Myelomatose har i flere opgørelser vist sig at være forbundet med lang prædiagnostisk symptomfase. Et britisk studium viste, at myelomatose var den cancerdiagnose, som var forbundet med flest lægekontakter, inden diagnosen blev stillet [24]. Et europæisk studium viste, at patienterne havde haft symptomer på myelomatose i median seks måneder, og at forsinket diagnose var forbundet med øget forekomst af komplikationer ved diagnose [25]. Tilsvarende data finder vi i et dansk survey, som vi gennemførte i samarbejde med patientforeningen Dansk Myelomatose Forening i 2019. Mere end 40% havde oplevet symptomer i ≥ 6 måneder, og i denne gruppe havde majoriteten haft mere end tre besøg hos egen læge. Diagnostisk »awareness« er således en udfordring, og diagnostisk forsinkelse er forbundet med øget risiko for nyresvigt og knogledestruktioner, herunder irreversible skader. **Tabel 2** indeholder de vigtigste anbefalinger for diagnostisk mistanke og screening.

TABEL 2 Essentielle kriterier for »diagnostisk awareness« og anbefalet basal screening for myelomatose. Det typiske ved myelomatose er, at der som regel er flere samtidige symptomer og tegn til stede.

Symptomer der skal rejse diagnostisk mistanke om myelomatose

Knoglesmerter, herunder langvarige eller behandlingsresistente rygsmerter uden anden årsag
Øget infektionstilbøjelighed
Skummende urin
Symptomer på hyperkalcæmi: konfusion, dehydratio, obstipation

Kliniske fund der skal rejse mistanke om myelomatose

Anæmi
Påvirket nyrefunktion
Hyperkalcæmi
Proteinuri

Diagnostisk screening for myelomatose

Serum M-komponent,
Frie lette kappa- og lambdakæder i serum
Serum-Ig: IgA, IgG, IgM

Ig = immunglobulin.

Letkædeamyloidose

AL-amyloidose skyldes abnormt strukturerede lette kæder, hyppigst lambda, som aggregerer med andre proteiner og aflejres ekstracellulært i væv og organer. Aflejringerne medfører progressiv organskade; mest alvorlig er involvering af vitale organer som hjerte, nyrer, lever, nervesystem og tarm [26]. Amyloid er en fællesbetegnelse, som identificeres ved mikroskopi med farvning med congorød. Ved påvist amyloid er det essentielt at bestemme typen af det amyloide protein. AL-amyloidose er den hyppigste form, men transthyretin, beta-2-mikroglobulin eller amyloid-A er andre, som ikke kan behandles med kemoterapi.

Den internationale guldstandard for typebestemmelse af amyloid er nu immunelektronmikroskopi eller massespektrometri [27]. Begge disse metoder er opsat og kan rekvireres ved Odense Amyloidose Center (www.amyloidose.dk). Konventionel immunhistokemi mangler sensitivitet og især specificitet. Ved elektronmikroskopi kan det direkte iagttages, at guld-labellede antistoffer bindes til de karakteristiske amyloide fibriller, og ved massespektrometri identificeres alle dominerende proteiner i amyloidet, som udskæres ved laserdissektionsmikroskopi.

Prognosen ved AL-amyloidose er markant forbedret. De samme lægemidler, som er effektive ved myelomatose

er også effektive ved AL-amyloidose [26]. De beslægtede sygdomme skyldes begge klonale plasmaceller. Klonen ved primær AL-amyloidose ligner fænotypisk MGUS; blot er den producerede klonale lette kæde strukturelt abnorm og amyloidogen. Klonen er ikke proliferativ som ved myelomatose. Men uden relevant behandling progredierer de amyloide aflejringer til oftest irreversibelt organsvigt. Mantraet er altså også her diagnostisk awareness og tidlig diagnostik (Tabel 3).

TABEL 3 Tidlige (og senere) varslings symptomer og -tegn på amyloid letkæde (AL)-amyloidose hos patient med M-komponent eller abnorme frie kappa- og lambda-kæder i serum.

Organ	Symptomer	Tegn	Screening
Hjerte	Funktionsdyspnø (stase og ødemer)	Diastolisk dysfunktion, myokardiel hypertrofi og apical sparring ved ekkokardiografi (low voltage i ekg)	Forhøjet NT-proBNP-niveau: > 350 ng/l Forhøjet troponinniveau
Nyrer	Skummende urin (ødemer)	Albuminuri (nefrotisk syndrom)	Albuminuri: 0,3-0,5 g/l
Tarm	Løs afføring, vægttab (makroglossi)	Vægttab	Vægttab
Autonome nervesystem	Svimmelhed, specielt ved oprejsning	Ortostatisk hypotension Lavt blodtryk Normaliseret blodtryk hos patient med hypertension	Ortostatisk blodtryk Manglende sinusarytmi
Lever	-	Forstørret lever	Forhøjet alkalisk fosfatase-niveau

NT-proBNP = plasma-pro-brain-natriuretisk peptid.

Nye lægemidler vil forbedre behandling og prognose. Aggregationshæmmere kan potentielt mindske sammenklumpning af de lette kæder, og dermed begrænse aflejring; doxycyclin har vist tegn på sådan effekt [28]. Behandling, som targeterer aflejret amyloid, er et lovende princip, som testes i aktuelle studier; monoklonale antistoffer rettet mod amyloidet kan udløse immunreaktion og aktivere makrofager til at resorbere amyloidet [29].

FLC-analysen har revolutioneret diagnostik og monitoring, og den forventede implementering af højsensitiv massespektrometrisk metode til at monitorere det cirkulerende amyloidogene protein vil yderligere styrke muligheden for at identificere dybe responser [30], og vil kunne fungere som blodets MRD-analyse. Prognosen forbedres i særlig grad ved opnået MRD-negativ sygdom.

Korrespondance *Niels Abildgaard*. E-mail: niels.abildgaard@rsyd.dk

Antaget 1. juli 2021

Publiceret på ugeskriftet.dk 18. oktober 2021

Interessekonflikter ingen. Forfatterens ICMJE-formular er tilgængelig sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2021;183:V03210258

Taksigelse Overlæge *Anne Lerberg Nielsen*, Nuklearmedicinsk Afdeling, Odense Universitetshospital, takkes for hjælp til FDG-PET-fotoet.

SUMMARY

Monoclonal gammopathies

Niels Abildgaard

Ugeskr Læger 2021;183:V03210258

Monoclonal gammopathies range from benign conditions to severe malignancies. A summary is given in this review. Overall, the prevalence is high; monoclonal gammopathies (MGUS) occur in > 3% of persons above 50 years of age. Approximately 400 new cases of multiple myeloma and 80 new cases of amyloid light-chain (AL)

amyloidosis are diagnosed yearly in Denmark. MGUS is most often asymptomatic, but M-protein associated syndromes exist and should be considered when finding M-protein. Serum free light kappa and lambda chain analysis, CT, PET/CT and whole-body MRI have revolutionised diagnostics and monitoring of monoclonal gammopathies. New treatment modalities have improved outcome in multiple myeloma and AL amyloidosis.

REFERENCER

1. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV et al. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 2006;354:1362-9.
2. Hermansen NEU, Silkjær T, Hansen CT et al. Monoklonal gammopati med ubestemt signifikans. *Ugeskr Læger* 2020;182:V08190428.
3. Moth Henriksen M, Kolmos EB, Abildgaard N et al. Forekomst, kausalitet og behandling af polyneuropati associeret til monoklonal gammopati af ukendt signifikans. *Ugeskr Læger* 2012;174:2630-4.
4. Bridoux F, Leung N, Hutchison CA et al. Diagnosis of monoclonal gammopathy of renal significance. *Kidney Int* 2015;87:698-711.
5. Merlini G, Stone MJ. Dangerous small B-cell clones. *Blood* 2006;108:2520-30.
6. Landgren O, Kyle RA, Pfeiffer RM et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. *Blood* 2009;113:5412-7.
7. Melchor L, Brioli A, Wardell CP et al. Single-cell genetic analysis reveals the composition of initiating clones and phylogenetic patterns of branching and parallel evolution in myeloma. *Leukemia* 2014;28:1705-15.
8. Walker BA, Wardell CP, Melchor L et al. Intracloonal heterogeneity is a critical early event in the development of myeloma and precedes the development of clinical symptoms. *Leukemia* 2014;28:384-390.
9. Katzmann JA, Clark R, Kyle RA et al. Suppression of uninvolved immunoglobulins defined by heavy/light chain pair suppression is a risk factor for progression of MGUS. *Leukemia* 2013;27:208-12.
10. Rajkumar SV, Kyle RA, Therneau TM et al. Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* 2005;106:812-7.
11. Bradwell AR, Carr-Smith HD, Mead GP et al. Highly sensitive, automated immunoassay for immunoglobulin free light chains in serum and urine. *Clin Chem* 2001;47:673-80.
12. Dispenzieri A, Katzmann JA, Kyle RA et al. Prevalence and risk of progression of light-chain monoclonal gammopathy of undetermined significance: a retrospective population-based cohort study. *Lancet* 2010;375:1721-8.
13. M-komponent analyser ved myelomatose. National RKKP retningslinje, 2019. www.myeloma.dk (18. mar 2021).
14. van de Donk NWJC, Pawlyn C, Yong KL. Multiple myeloma. *Lancet* 2021;397:410-27.
15. Dansk Myelomatose Årsrapport 2019. www.sundhed.dk (18. mar 2021).
16. Lenhoff S, Hjorth M, Holmberg E et al, Nordic Myeloma Study Group. Impact on survival of high-dose therapy with autologous stem cell support in patients younger than 60 years with newly diagnosed multiple myeloma: a population-based study. *Blood* 2000;95:7-11.
17. Kocoglu MH, Badros AZ. Newly diagnosed multiple myeloma: current treatment strategies, emerging therapeutic approaches and beyond. *Expert Rev Hematol* 2020;13:669-86.
18. Moreau P, Kumar SK, San Miguel J et al. Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma: recommendations from the International Myeloma Working Group. *Lancet Oncol* 2021;22:e105-e118.
19. Offidani M, Corvatta L, Morè S et al. Daratumumab for the management of newly diagnosed and relapsed/refractory multiple myeloma: current and emerging treatments. *Front Oncol* 2021;10:624661.
20. Nadeem O, Tai YT, Anderson KC. Immunotherapeutic and targeted approaches in multiple myeloma. *Immunotargets Ther* 2020;9:201-15.
21. Munshi NC, Avet-Loiseau H, Anderson KC et al. A large meta-analysis establishes the role of MRD negativity in long-term survival outcomes in patients with multiple myeloma. *Blood Adv* 2020;4:5988-99.
22. Hillengass J, Mouloupoulos 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;7:e599.

23. Hillengass J, Usmani S, Rajkumar SV et al. International myeloma working group consensus recommendations on imaging in monoclonal plasma cell disorders. *Lancet Oncol* 2019;20:e302-e312.
24. Lyratzopoulos G, Neal RD, Barbiere JM et al. Variation in number of general practitioner consultations before hospital referral for cancer: findings from the 2010 National Cancer Patient Experience Survey in England. *Lancet Oncol* 2012;13:353-65.
25. Graziani G, Herget GW, Ihorst G et al. Time from first symptom onset to the final diagnosis of multiple myeloma (MM) – possible risks and future solutions: retrospective and prospective 'Deutsche Studiengruppe MM' (DSMM) and 'European Myeloma Network' (EMN) analysis. *Leuk Lymphoma* 2020;61:875-86.
26. Merlini G, Dispenzieri A, Santhorawala V et al. Systemic immunoglobulin light chain amyloidosis. *Nat Rev Dis Primers* 2018;4:38.
27. Abildgaard N, Rojek AM, Møller HE et al. Immunoelectron microscopy and mass spectrometry for classification of amyloid deposits. *Amyloid* 2020;27:59-66.
28. Wechalekar AD, Whelan C. Encouraging impact of doxycycline on early mortality in cardiac light chain (AL) amyloidosis. *Blood Cancer J* 2017;7:e546.
29. Bhutani D, Leng S, Lentzsch S. Fibril-directed therapies in systemic light chain AL amyloidosis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2019;19:555-9.
30. Dispenzieri A, Arendt B, Dasari S et al. Blood mass spectrometry detects residual disease better than standard techniques in light-chain amyloidosis. *Blood Cancer J* 2020;10:20.