Diagnosticering og håndtering af patienter med idiopatisk cytopeni af ukendt signifikans (ICUS)

Version 1.0

GODKENDT
Faglig godkendelse
30. november 2020 (ALG)
Administrativ godkendelse
10. november 2021 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION
Planlagt: 1. december 2023

INDEKSERING
ICUS, diagnostik, håndtering, idiopatisk cytopeni

Indholdsfortegnelse

1. Anbefalinger (Quick guide) 2
Diagnostik 2
Behandling 2
Registrering 3
2. Introduktion 4
3. Grundlag 5
Diagnostik 5
Behandling 12
Registrering 12
4. Referencer 13
5. Metode 15
6. Monitorering 16
7. Bilag 17
8. Om denne kliniske retningslinje 18

1. Anbefalinger (Quick guide)

Diagnostik

1. **Patienter over 50 år, hvor der foretages kromosomanalyse, og herved bred udredning, bør udredes med en genetisk screening for somatiske mutationer (targeteret NGS) (D)**

2. **Hos andre patienter kan man vente og se, om cytopenien persisterer i mere end 6 måneder, før der foretages en genetisk screening for at forsøge at fastslå årsagen til den persisterende cytopeni (D)**

3. **Hos alle unge patienter under 50 år med transfusionskrævende cytopeni samt hos patienter med en familiehistorie med hæmatologisk cancer bør der foretages genetisk screening for mutationer i gener associeret med arvelig MDS. Hvis der ikke tidligere er testet for somatiske mutationer, gøres dette samtidigt (D)**

4. **Der bør laves udredning for germlinemutationer, hvis den almindelige somatiske NGS-undersøgelse har afsløret mulige germlinevarianter (allelfrekvenser tæt på 50% eller 100%, i risikogener) (D)**

5. **Hos patienter med persisterende anæmi, der udelukkende har mutationer i TET2, DNMT3A eller ASXL1 med en allelfrekvens under 10%, kan mutationen ikke med sikkerhed forklare den persisterende cytopeni (B)**

Behandling

6. **Transplantation**

    a. **Bør overvejes ved fund af tre eller flere mutationer med kendt association til myeloid cancer, men transplantation vil altid afhænge af en individuel vurdering (D)**
    b. **Fund af en TP53 mutation uden cytogenetiske forandringer, bør give anledning til overvejelser om tidlig transplantation, ved betydende cytopeni (D)**

7. **Patienter uden mutationer og uden andre hæmatologiske årsager til persisterende cytopeni, kan afsluttes til henvisende læge. Derimod bør patienter med mutationer følges med blodprøver hver 6 måned og knoglemarvsundersøgelse ved mistanke om progression (D)**

Registrering

8. **Patienter med persisterende cytopeni skal kodes med specifikke diagnosekoder for henholdsvis ICUS (DD758C) og CCUS (DD758D) (D)**

2. Introduktion

Idiopatisk cytopeni af ukendt signifikans (ICUS) er en samlet betegnelse for persisterende cytopeni, hvor en umiddelbar årsag ikke kan identificeres efter et rutinemæssigt udredningsprogram (1). ICUS er tæt beslægtet med myelodysplastisk syndrom (MDS), og diagnosen kan kun stilles, hvis kriterierne for en MDS-diagnose ikke er opfyldt. MDS er defineret som en tilstand med cytopeni med mere end 10% dysplastiske celler i knoglemarven, eller hvor der forekommer specifikke cytogenetiske aberrationer (2). Selvom dysplastiske forandringer er et af de helt centrale diagnostiske kriterier for MDS, kan det være vanskeligt at vurdere dysplasigraden, og dysplastiske forandringer kan også være til stede ved andre sygdomme og hos raske individer (3, 4). Internationalt er der foreslået minimumskriterier for morfologisk diagnostik af MDS, men til trods for at disse anvendes, kan det være udfordrende at basere en MDS-diagnose alene på morfologisk undersøgelse, og der er en relativt stor interobservatør varians i vurderingen af borderline dysplasi (5, 6). Nogle tilfælde/cases med borderline dysplasi vil have klassiske cytogenetiske forandringer, som definerer en MDS-diagnose, men da det kun er ca. 50% af patienterne med MDS, der har cytogenetiske forandringer, vil det stadig i mange tilfælde være nødvendigt at stille diagnosen baseret på den morfologiske undersøgelse (7). Det estimeres, at et rutine-udredningsprogram hos kun ca. 1/3 af de hospitalshenviste cytopeni-patienter fører til en MDS-diagnose, mens 2/3 forbliver diagnostisk uafklarede over længere tid (8). Anvendelse af next generation sequencing (NGS) til kortlægning af det molekylærgenetiske landskab, hvor gener, der hyppigt er muteret i MDS, undersøges, har vist sig at være et nyttigt værktøj i udredningen af denne patientgruppe. Det udgør et væsentligt supplement både i diagnostikken og i bestemmelsen af patientens risiko for udvikling af regelret MDS (6, 8, 9). Denne guideline omhandler udredning af patienter med persisterende cytopeni herunder brugen af NGS.

Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark.

Patientgruppe

patienter med idiopatisk cytopeni af ukendt signifikans (ICUS).

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 over 50 år, hvor der foretages kromosomanalyse, og herved bred udredning, bør udredes med en genetisk screening for somatiske mutationer (targeteret NGS) (D)**

2. **Hos andre patienter kan man vente og se, om cytopenien persisterer i mere end 6 måneder, før der foretages en genetisk screening for at forsøge at fastslå årsagen til den persisterende cytopeni (D)**

3. **Hos alle unge patienter under 50 år med transfusionskrævende cytopeni samt hos patienter med en familiehistorie med hæmatologisk cancer bør der foretages genetisk screening for mutationer i gener associeret med arvelig MDS. Hvis der ikke tidligere er testet for somatiske mutationer, gøres dette samtidigt (D)**

4. **Der bør laves udredning for germlinemutationer, hvis den almindelige somatiske NGS-undersøgelse har afsløret mulige germlinevarianter (allelfrekvenser tæt på 50% eller 100%, i risikogener) (D)**

5. **Hos patienter med persisterende anæmi, der udelukkende har mutationer i TET2, DNMT3A eller ASXL1 med en allelfrekvens under 10%, kan mutationen ikke med sikkerhed forklare den persisterende cytopeni (B)**

Litteratur og evidensgennemgang

Definitioner

ICUS (Idiopatisk cytopeni af ukendt signifikans):

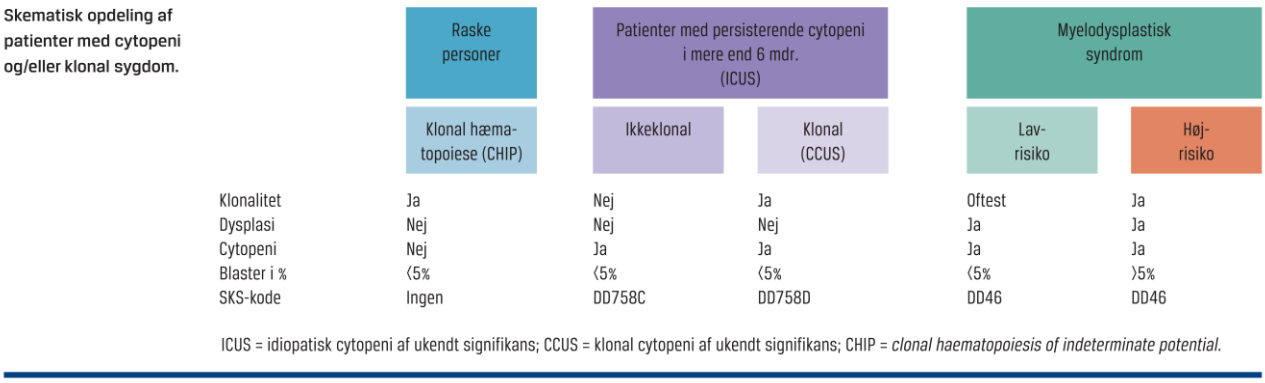
1) Persisterende cytopeni i mere end 4 måneder
2) Ingen karakteristiske cytogenetiske forandringer
3) Knoglemarvsundersøgelsen er ikke diagnostisk for MDS eller anden malign tilstand
4) Udelukkelse af almindelige årsager til cytopeni, herunder vitaminmangel og andre mangeltilstande
5) Udelukkelse af hæmolytiske tilstande

CCUS (Klonal cytopeni af ukendt signifikans):

1) Kriterierne for ICUS opfyldt, fraset punkt 2
2) Tilstedeværelse af en klonal markør, forstået som en cytogenetisk forandring (fraset tab af kromosom Y), der ikke er diagnostisk for MDS, eller en eller flere sandsynligt patogene mutationer.

FIGUR 1

Skematisk opdeling af patienter med cytopeni og/eller klonal sygdom.



ICUS = idiopatisk cytopeni af ukendt signifikans; CCUS = klonal cytopeni af ukendt signifikans; CHIP = *clonal haematopoiesis of indeterminate potential.*

Figur 1: Skematisk opdeling af patienter med cytopeni og/eller klonal sygdom.

Udredning af patienter henvist med cytopeni

Blodprøver: Hæmatologi inkl. leukocyt- og differentialtælling, hæmoglobin (hgb), trombocyttal, MCV (erythrocyt middelcellevolumen) og retikulocyttal. Øvrige blodprøver: serum folat, cobalamin, jern, transferrin, ferritin, LDH, bilirubin, haptoglobin, Coombs test (DAT), ALAT, basisk fosfatase, albumin, urat, kreatinin, erythropoietin (EPO) samt IgG, IgA og IgM. Vira: Screening for HIV samt parvovirus B19 ved hypoplastisk marv. Hepatitisscreening.

Knoglemarvsundersøgelse: Knoglemarvsundersøgelse er essentiel i udredningen af patienter med cytopeni, og flertallet af hæmatologiske tilstande afklares ved en knoglemarvsundersøgelse. Ved MDS findes der pr. definition minimum 10% dysplastiske celler i én eller flere cellelinier; ved ICUS er der færre end 10% eller slet ingen. Det anbefales at gentage undersøgelsen ved tegn på progression eller efter maksimum 4 måneder i tilfælde, hvor kvaliteten af den første knoglemarv er dårlig. Knoglemarvsundersøgelsen suppleres med cytogenetisk undersøgelse. Det anbefales, at man supplerer med genetisk screening for somatiske mutationer med anvendelse af et MDS-specifikt genpanel (se nedenfor).

Differentialdiagnoser: MDS. B12- eller folinsyremangel. Nylig kemoterapi. HIV eller anden infektion. Autoimmun cytopeni. Kronisk leversygdom. Alkoholmisbrug. Tungmetalforgiftning. Medicininduceret cytopeni (gennemgang af medicinstatus). Andre hæmatologiske stamcellesygdomme.

Cytogenetik: Hos patienter med mistænkt MDS eller tilstande med persisterende cytopeni anbefales knoglemarven undersøgt for cytogenetiske forandringer med konventionel karyotypering. Cytogenetisk klonal evolution er associeret med sygdomsprogression og dårlig prognose. Cytogenetisk evaluering skal gentages ved enhver mistanke om sygdomsprogression.

Der bør undersøges mindst 20 metafaser, men færre metafaser kan være tilstrækkelige. Klonalitet defineres som tilstedeværelsen af mindst to metafaser med fund af samme kromosom eller samme strukturelle rearrangement (deletion, inversion eller translokation), mens der kræves tilstedeværelse af mindst tre metafaser med tab af samme kromosom. Standard cytogenetiske undersøgelser skal aktuelt ikke foregå ved FISH og er ikke implementeret til sekventeringsteknikker endnu. I tilfælde af meget sparsomt cellemateriale

eller tekniske problemer med at fremstille metafaser, kan FISH være informativ og følgende regioner bør undersøges: 5q31, cep7, 7q31, 20q, cep8, cepY og 17p13/TP53 (9). Man skal dog være opmærksom på, at FISH analyse for de nævnte regioner ikke udelukker andre betydende klonale afvigelser.

I Tabel 1 er angivet de erhvervede cytogenetiske forandringer, som er MDS-definerende også ved fravær af diagnostisk morfologisk dysplasi. Således vil tilstedeværelsen af de i Tabel 1 listede forandringer udelukke en ICUS-tilstand og være diagnostiske for MDS (2).

Tilstedeværelse af +8, -Y eller del(20q) er ikke MDS-definerende i fravær af diagnostisk dysplasi og vil således kunne findes hos patienter med CCUS.

Et nyligt studie har vist, at man hos patienter med persisterende cytopeni kan identificere strukturelle forandringer med SNP-array, der ikke findes ved normal karyotypering (10). Studiet peger på, at strukturelle forandringer er en negativ prognostisk markør hos patienter med CCUS. SNP-array kan bruges i særlige tilfælde, men er i øjeblikket ikke en rutineundersøgelse i udredningen af patienter med cytopeni.

Forandring	Hyppighed (%)
-5 eller del(5q)*	10-15
-7 eller del(7q)	10
i(17q) eller del(17p)	2-3
del(12p) eller t(12p)	1-2
del(11q)	1-2
-13 eller del(13q)	1-2
del(9q)	1
idic(X)(q13)	1
inv(3)(q21q26.2)	1
t(6;9)(p23;q34)	1
t(3;21)(q26.2;q22.1)	<1

t(1;3)(q36.3;q21.2)	<1
t(11;16)(q23;p13.3)	<1
t(2;11)(p21;q23)	<1
***Eneste cytogenetiske forandring, der er definerende for MDS subtype (MDS med isoleret del(5q))**	

Tabel 1: MDS-definerende kromosomale forandringer. Gælder også ved fravær af diagnostisk morfologisk dysplasi. Modificeret fra Vardiman et al. (11).

Supplerende undersøgelser

Flowcytometri

En række studier har vist, at flowcytometri kan bidrage til MDS-diagnostikken bl.a. ved kvantificering af umodne celler og markering af dedifferentieret myelopoiese. Til trods herfor er flowcytometriske undersøgelser ikke formelt inkorporeret i udredningen af persisterende cytopeni, bl.a. pga. manglende konsensus omkring protokoller og teknikker. En anden begrænsning ved flowcytometri er manglende sikker diskrimination mellem reaktiv cytopeni, dysplasi og egentlig myeloid neoplasi, især når der er tale om diskrete forandringer (12, 13).

Diagnostisk flowcytometri i udredningen af patienter med cytopeni kræver således parametre med højere specificitet og sensitivitet, reproducerbarhed af data og direkte klinisk translation.

NGS og detektion af mutationer

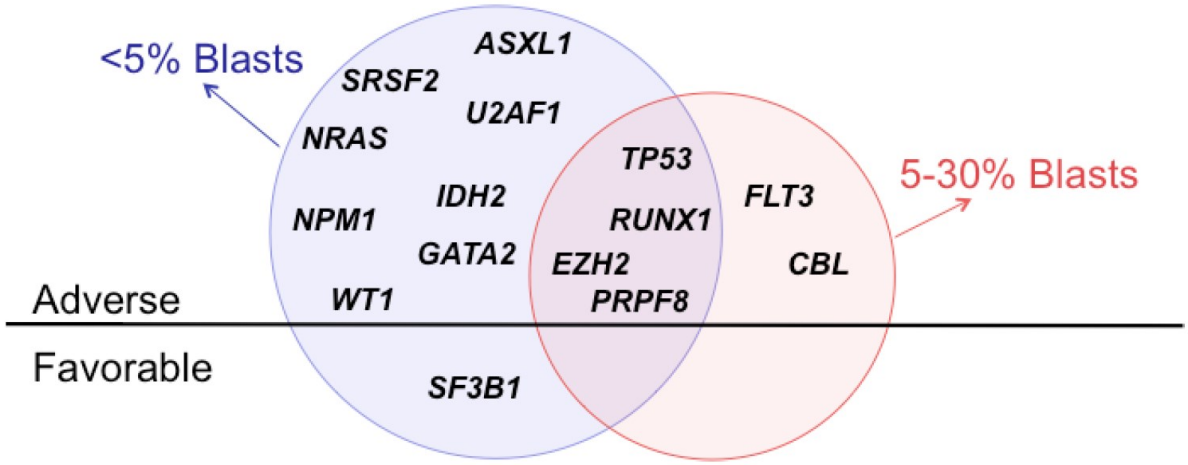
Brugen af NGS har medført, at man har identificeret de 20-30 hyppigst muterede gener i MDS (14, 15). Ved lavrisiko MDS har ca. 60-80% af patienterne en mutation i et af de MDS-relaterede gener, mens næsten alle patienter med højrisiko MDS har minimum én og typisk flere mutationer (14). I Tabel 2 er listet de gener, der hyppigt indeholder mutationer hos patienter med lavrisiko MDS eller CCUS.

1.TET2	*7.ZRSR2*	*13.TP53*	*19.BCORL1*
2.DNMT3A	*8.CBL*	*14.CEBPA*	*20.NRAS*
3.SRSF2	*9.EZH2*	*15.SETPBP1*	*21.GATA2*
4.ASXL1	*10.U2AF1*	*16.IDH2*	*22.KRAS*
5.RUNX1	*11.ETV6*	*17.BCOR*	*23.JAK2*

6.SF3B1	*12.IDH1*	*18.STAG2*

Tabel 2: De hyppigste gener muteret i lavrisiko MDS og CCUS listet efter hyppighed (6, 8).

Ved ICUS findes én eller flere mutationer hos ca. 30-50% af patienterne (dvs. de har CCUS), og sandsynligheden, for at patienten har en mutation, øges, hvis der er dysplastiske forandringer i en eller flere cellelinjer (6). Det er de samme gener, der er muteret ved MDS og CCUS. Kun et enkelt gen (SF3B1) er associeret med en bestemt fænotype (MDS med ringsideroblaster) (16), men mutationer i dette gen kan også findes ved CCUS (6, 8). Således er der ingen mutationer, som er diagnostiske for MDS eller CCUS, og den genetiske undersøgelse skal derfor sammenholdes med andre foretagne undersøgelser. Den prognostiske betydning af enkeltmutationer i de forskellige gener er på nuværende tidspunkt ikke fuldt afklaret. Der er foreløbig identificeret flere mutationer med negativ prognostisk betydning og en enkelt med positiv prognostisk betydning (Figur 2). Der er endnu ingen studier, der har undersøgt betydningen af sameksistensen af mutationer i forskellige gener.



Figur 2: Fra Nordisk MDS-guidelines. Mutationer med prognostisk betydning i MDS. Den prognostiske betydning er tillige afhængig af antallet af blaster i knoglemarven.

Mutationer, klonal hæmatopoiese og aldring

Mutationer i MDS-associerede gener kan også findes hos tilsyneladende raske ældre uden cytopeni. Dette kaldes klonal hæmatopoiese, og prævalensen stiger med alderen (Figur 3). Således har ca. 10% af befolkningen på 70 år mutation i et af de gener, som oftest er muteret ved MDS (17, 18). Hvis man har klonal hæmatopoiese øger det risikoen med en faktor 12 for senere at få myeloid eller lymfoid hæmatologisk cancer. Sygdomsudviklingen hos individer med klonal hæmatopoiese er ca. 1% pr. år, hvilket er omtrent det samme som risikoen for at få myelomatose, hos individer med monoklonal gammopati af ukendt signifikans (MGUS). På grund af den lave årlige incidens af hæmatologisk cancer hos tilsyneladende raske personer med disse mutationer, og manglende vidende om behandlingseffekter, kan det i øjeblikket ikke anbefales at anvende mutationsanalyse til screening af raske individer (uden cytopeni). Det er desuden ukendt, hvilke risikofaktorer der eksisterer for udvikling af manifest hæmatologisk sygdom hos individer med mutation i et af disse gener.

Klonal hæmatopoiese -, altså en tilfældigt opdaget mutation uden tilhørende cytopeni - betegnes internationalt clonal hematopoiesis of indeterminate potential (CHIP) og er forskellig fra CCUS, hvor de muterede stamceller ikke formår at opretholde et normalt blodcelleniveau.

Klonal hæmatopoiese og uforklaret anæmi
Et enkelt case-kontrol studie har undersøgt forekomsten af klonal hæmatopoiese hos patienter med uforklaret anæmi (19). Studiet viste at frekvensen af mutationer i de tre gener *DNMT3A*, *TET2* og *ASXL1* (DTA-mutationer) ikke var forskellig mellem cases og kontroller. Derimod var tilstedeværelsen af andre mutationer, herunder især splicemutationen SF3B1, hyppigere i gruppen med uforklaret anæmi. Samlet set peger dette på, at små kloner drevet af mutationer i DTA generne ikke med sikkerhed har kausal betydning ved uforklaret anæmi, men at særligt klonal sygdom drevet af/med splicemutationer kan være årsag til anæmien (19).

Figur 3: Prævalensen af somatiske mutationer i baggrundsbefolkningen.

Arvelige cytopenier
Hos patienter med persisterende cytopeni kan årsagen være en arvelig gendefekt (germline mutation i modsætning til somatisk mutation). Dette er især undersøgt og identificeret hos patienter med persisterende trombocytopeni og øget blødningstendens (20). En del af disse mutationer er, foruden trombocytopeni, forbundet med en øget risiko for udvikling af MDS, f.eks. mutationer i generne RUNX1 og ETV6. Der er desuden flere arvelige syndromer, som øger risikoen for udvikling af MDS. Dette ses bl.a. ved mutationer i GATA2, CEBPA, SBDS, DDX41, ved Fanconi anæmi generne (FA) samt gener involveret i opretholdelsen af normale telomerlængder som dyskeratosis congenita (DKC) (21). Det er endnu ikke velundersøgt, om germline mutationer i disse gener også kan findes hos patienter med persisterende cytopeni. Således er familiehistorien vigtig ved stillingtagen til genetisk udredning ved persisterende cytopeni.

Ved undersøgelse for somatiske mutationer, hvor der findes en mutation i fx GATA2, ETV6, RUNX1, CEBPA eller TP53 med en variant allel frekvens (VAF) omkring 50%, bør man være meget opmærksom på, at denne kan være af germline oprindelse, og dermed kræve nærmere genetisk udredning (22).

Klassifikation af myeloide neoplasier med germline prædisposition
AML med germline *CEBPA* mutation
Myeloide neoplasier med germline *DDX41* mutation
Myeloide neoplasier med germline prædisponering og trombocytopeni
Myeloide neoplasier med germline *RUNX1* mutation*
Myeloide neoplasier med germline *ANKRD26* mutation*
Myeloide neoplasier med germline *ETV6* mutation*
Myeloide neoplasier med germline prædisposition og anden organ dysfunktion
Myeloide neoplasier med germline *GATA2 mutation*
Myeloide neoplasier associeret med arvelige knoglemarvssvigt syndromer
Myeloide neoplasier associeret med telomersygdom
Juvenil myelomonocytær leukæmi (JMML) associeret med neurofibromatose, Noonan syndrom
Noonansyndrom lignende tilstande
Myeloide neoplasier associeret med Down syndrom*
***Lymfoide neoplasier er også rapporteret**

Tabel 3: Myeloide neoplasier associeret med arvelige tilstande og prædisponerende gener. Adopteret efter WHO klassifikationen (2).

Behandling

6. **Transplantation**

    a. **Bør overvejes ved fund af tre eller flere mutationer med kendt association til myeloid cancer, men transplantation vil altid afhænge af en individuel vurdering (D)**
    b. **Fund af en TP53 mutation uden cytogenetiske forandringer, bør give anledning til overvejelser om tidlig transplantation, ved betydende cytopeni (D)**

7. **Patienter uden mutationer og uden andre hæmatologiske årsager til persisterende cytopeni, kan afsluttes til henvisende læge. Derimod bør patienter med mutationer følges med blodprøver hver 6 måned og knoglemarvsundersøgelse ved mistanke om progression (D)**

Litteratur og evidensgennemgang

Transplantation

Transplantation er den eneste helbredende behandling for patienter med CCUS ligesom ved MDS. Der foreligger ingen rekommandationer for transplantation hos patienter med ICUS. Grundet ligheden mellem CCUS og lavrisiko MDS bør disse håndteres ens. De nuværende MDS guidelines anbefaler generelt ikke transplantation i lavrisiko MDS (Transplantations Guideline på hematology.dk), medmindre der foreligger en svært belastende cytopeni. I den nyeste molekylærgenetiske forskning på området er der tilsyneladende identificeret gener, som har negativ prognostisk betydning for overlevelse hos patienter med lavrisiko MDS (Figur 2). Vi anbefaler derfor, at man ved beslutning om transplantation foretager molekylærgenetisk undersøgelse og inddrager mutationsstatus som en del af beslutningsgrundlaget for henvisning til transplantation. Der findes endnu ingen publicerede undersøgelser, der har vurderet overlevelse eller relapsrisiko efter transplantation i denne patientgruppe, men ved hjælp af NGS kan man identificere patienter i risiko for at progrediere til MDS eller AML (23).

Registrering

8. **Patienter med persisterende cytopeni skal kodes med specifikke diagnosekoder for henholdsvis ICUS (DD758C) og CCUS (DD758D) (D)**

Litteratur og evidensgennemgang

Der findes generel sparsom evidens på området. Der findes ingen randomiserede studier indenfor området. Der findes enkelte case-control studier, som har set på forekomsten af mutationer i patienter med og uden cytopeni.

4. Referencer

1. Valent P. Low blood counts: immune mediated, idiopathic, or myelodysplasia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2012;2012:485-91.
2. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood. 2016;127(20):2391-405.
3. Goasguen JE, Bennett JM, Bain BJ, Brunning RD, Vallespi MT, Tomonaga M, et al. Quality control initiative on the evaluation of the dysmegakaryopoiesis in myeloid neoplasms: Difficulties in the assessment of dysplasia. Leuk Res. 2016;45:75-81.
4. Parmentier S, Schetelig J, Lorenz K, Kramer M, Ireland R, Schuler U, et al. Assessment of dysplastic hematopoiesis: lessons from healthy bone marrow donors. Haematologica. 2012;97(5):723-30.
5. Della Porta MG, Travaglino E, Boveri E, Ponzoni M, Malcovati L, Papaemmanuil E, et al. Minimal morphological criteria for defining bone marrow dysplasia: a basis for clinical implementation of WHO classification of myelodysplastic syndromes. Leukemia. 2015;29(1):66-75.
6. Hansen JW, Westman MK, Sjo LD, Saft L, Kristensen LS, Orskov AD, et al. Mutations in idiopathic cytopenia of undetermined significance assist diagnostics and correlate to dysplastic changes. Am J Hematol. 2016;91(12):1234-8.
7. Schanz J, Tuchler H, Sole F, Mallo M, Luno E, Cervera J, et al. New comprehensive cytogenetic scoring system for primary myelodysplastic syndromes (MDS) and oligoblastic acute myeloid leukemia after MDS derived from an international database merge. J Clin Oncol. 2012;30(8):820-9.
8. Kwok B, Hall JM, Witte JS, Xu Y, Reddy P, Lin K, et al. MDS-associated somatic mutations and clonal hematopoiesis are common in idiopathic cytopenias of undetermined significance. Blood. 2015;126(21):2355-61.
9. Valent P, Orazi A, Steensma DP, Ebert BL, Haase D, Malcovati L, et al. Proposed minimal diagnostic criteria for myelodysplastic syndromes (MDS) and potential pre-MDS conditions. Oncotarget. 2017;8(43):73483-500.
10. Mikkelsen SU, Safavi S, Dimopoulos K, O'Rourke CJ, Andersen MK, Holm MS, et al. Structural aberrations are associated with poor survival in patients with clonal cytopenia of undetermined significance. Haematologica. 2020;Online ahead of print.
11. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. Blood. 2009;114(5):937-51.
12. Cremers EMP, Westers TM, Alhan C, Cali C, Wondergem MJ, Poddighe PJ, et al. Multiparameter flow cytometry is instrumental to distinguish myelodysplastic syndromes from non-neoplastic cytopenias. Eur J Cancer. 2016;54:49-56.
13. Dimopoulos K, Hansen OK, Sjo LD, Saft L, Schjodt IM, Werner Hansen J, et al. The diagnostic and prognostic role of flow cytometry in idiopathic and clonal cytopenia of undetermined significance (ICUS/CCUS): A single-center analysis of 79 patients. Cytometry B Clin Cytom. 2020;98(3):250-8.

14. Haferlach T, Nagata Y, Grossmann V, Okuno Y, Bacher U, Nagae G, et al. Landscape of genetic lesions in 944 patients with myelodysplastic syndromes. Leukemia. 2014;28(2):241-7.
15. Papaemmanuil E, Gerstung M, Malcovati L, Tauro S, Gundem G, Van Loo P, et al. Clinical and biological implications of driver mutations in myelodysplastic syndromes. Blood. 2013;122(22):3616-27; quiz 99.
16. Malcovati L, Karimi M, Papaemmanuil E, Ambaglio I, Jadersten M, Jansson M, et al. SF3B1 mutation identifies a distinct subset of myelodysplastic syndrome with ring sideroblasts. Blood. 2015;126(2):233-41.
17. Genovese G, Kahler AK, Handsaker RE, Lindberg J, Rose SA, Bakhoum SF, et al. Clonal hematopoiesis and blood-cancer risk inferred from blood DNA sequence. N Engl J Med. 2014;371(26):2477-87.
18. Jaiswal S, Fontanillas P, Flannick J, Manning A, Grauman PV, Mar BG, et al. Age-related clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes. N Engl J Med. 2014;371(26):2488-98.
19. van Zeventer IA, de Graaf AO, Wouters H, van der Reijden BA, van der Klauw MM, de Witte T, et al. Mutational spectrum and dynamics of clonal hematopoiesis in anemia of older individuals. Blood. 2020;135(14):1161-70.
20. Leinoe E, Zetterberg E, Kinalis S, Ostrup O, Kampmann P, Norstrom E, et al. Application of whole-exome sequencing to direct the specific functional testing and diagnosis of rare inherited bleeding disorders in patients from the Oresund Region, Scandinavia. Br J Haematol. 2017;179(2):308-22.
21. Niemeyer CM, Mecucci C. Practical considerations for diagnosis and management of patients and carriers. Semin Hematol. 2017;54(2):69-74.
22. Baliakas P, Tesi B, Wartiovaara-Kautto U, Stray-Pedersen AR, Friis LS, Dybedal I, et al. Nordic Guidelines for Germline Predisposition to Myeloid Neoplasms in Adults: Recommendations for Genetic Diagnosis, Clinical Management and Follow-up. Hemasphere. 2019;3(6):e321.
23. Malcovati L, Galli A, Travaglino E, Ambaglio I, Rizzo E, Molteni E, et al. Clinical significance of somatic mutation in unexplained blood cytopenia. Blood. 2017;129(25):3371-8.

5. Metode

Litteratursøgning

Anbefalingerne er baseret på internationale rekommandationer og litteratursøgning i PubMed, foretaget af forfattergruppen der alle beskæftiger sig med diagnostik og/eller behandling af ICUS på daglig basis. Området er relativt nyt, så antallet af artikler er begrænset.

Litteraturgennemgang

Litteraturen er gennemgået af forfattergruppen. Der er lagt vægt på studier med et højt antal cases. Da der ikke indgår behandling i denne vejledning, men primært udredning, er der ingen randomiserede behandlingsstudier. Der er lagt vægt på om man ud fra resultaterne i flere forskellige artikler, kan drage de samme konklusioner og herved et bedre grundlag for en anbefaling. Der er kun medtaget studier på engelsk, som er publiceret i et fagfællebedømt tidsskrift.

Formulering af anbefalinger

Der er i formulering af anbefalingerne lagt vægt på et aktivt sprog, herunder brugen af *kan, bør* og *skal.* Gruppen har i fællesskab formuleret anbefalingerne og godkendt disse

Interessentinvolvering

Der har ikke været kontakt til andre DMCG-grupper eller patientorganisationer.

Høring og godkendelse

Alle relevante parter i ALG er hørt og har haft mulighed for at kommentere på retningslinjen. ALG styregruppen samles en gang om året mhp. revision af retningslinjerne. Ved afgørende gennembrud i diagnostik og behandling vil retningslinjerne ændres oftere. Der har været mulighed for alle at deltage i skrivegruppen, og alle er blevet hørt. Vi har ikke i udformningen af denne guideline fået nogle henvendelser mhp. ændringer eller mangler. Retningslinjen er godkendt af skrivegruppen og af ALG.

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Ingen af retningslinjens anbefalinger vurderes at udløse betydelig merudgift.

Behov for yderligere forskning

Der er et stort behov for yderligere forskning indenfor området, mht bedre anbefalinger af udredning og opfølgning af patienter i disse sygdomsgrupper. Arbejdet foregår på nationalt plan i Danmark.

Forfatter

- Mette Skov Holm, overlæge, Ph.d., Aarhus Universitetshospital
- Anne Roug, overlæge, Ph.d., Aalborg Universitetshospital

- Claus Marcher, overlæge, Ph.d., Odense Universitetshospital
- Mette Klarskov Andersen, overlæge, dr.med. Klinisk Genetisk Afdeling, Rigshospitalet
- Kirsten Grønkæk, professor, overlæge, dr.med. Rigshospitalet
- Jakob Werner Hansen, Ph.d., reservelæge, Rigshospitalet

Ovenstående forfattere har ingen interessekonflikter.

6. Monitorering

Standarder og indikatorer

Standarder og indikatorer monitoreres igennem "Den danske akut leukæmi database". Der udarbejdes årligt årsrapport for denne under RKKP.
Disse sygdomme er ikke aktuelt en del af registreringen i RKKP, men der undersøges om undergrupper vil kunne inkluderes i RKKP indenfor en overskuelig fremtid.

Plan for audit og feedback

Denne kliniske retningslinje udgår fra Akut Leukæmigruppen og vil fremover blive vurderet i denne gruppe.

7. Bilag

Denne kliniske retningslinje har ingen bilag.

8. 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 sidehenvisning 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/kraeft/pakkeforloeb/beskrivelser

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