



Diagnostik, udredning og behandling af Lymfoplasmacytisk lymfom/ Waldenström's macroglobulinæmi

Version 1.0

GODKENDT

Faglig godkendelse

29. december 2020 (DLG)

Administrativ godkendelse

26. april 2021 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION

Planlagt: 1. maj 2023

INDEKSERING

Diagnostik, udredning, behandling,
Lymfoplasmacytisk lymfom, Waldenström's
macroglobulinæmi

Indholdsfortegnelse

1. Anbefalinger (Quick guide).....	2
Diagnostik.....	2
Initial udredningsstrategi.....	2
Behandlingsplan	2
Diagnostik, behandling og monitoring af AL/AHL amyloidose ved WM	3
Polyneuropati ved WM	4
Primær behandling ved WM	5
Relaps/progression ved WM.....	6
Evaluering og opfølgning af patienter med WM.....	6
2. Introduktion	8
3. Grundlag	11
Diagnostik.....	11
Initial udredningsstrategi.....	12
Behandlingsplan	17
Diagnostik, behandling og monitoring af AL/AHL amyloidose ved WM	19
Polyneuropati ved WM	23
Primær behandling ved WM	24
Relaps/progression ved WM.....	27
Evaluering og opfølgning af patienter med WM.....	30
4. Referencer	32
5. Metode	39
6. Monitorering	40
7. Bilag	41
8. Om denne kliniske retningslinje.....	48

1. Anbefalinger (Quick guide)

Diagnostik

1. Diagnosen Waldenström's macroglobulinæmi (WM) forudsætter påvisning af monoklonale lymfoplasmacytoide infiltrater i knoglemarven og en kvantiterbar IgM M-komponent i serum (B).
2. I sjældne tilfælde påvises en IgA eller IgG M-komponent eller M-komponenten kan ikke påvises – diagnosen bliver lymfoplasmacytært lymfom (LPL) (B).

Initial udredningsstrategi

3. Henviste patienter mistænkt for LPL/WM bør gennemgå et veltilrettelagt udredningsprogram med anamneseoptagelse, blodprøver samt objektiv undersøgelse inklusiv neurologisk vurdering (B)
4. Alle patienter skal have taget en bred blodprøvescreening, som kan klarlægge eventuel organdysfunktion (B)
5. Alle patienter mistænkt for LPL/WM bør udredes med knoglemarvsundersøgelse (B)
6. Billeddiagnostiske undersøgelser kan gøres ved mistanke om lymfomsygdom, men bør gøres forud for behandlingsopstart (B)
7. Alle patienter bør have lavet en prognostisk vurdering rIPSSWM ved diagnose og før opstart af behandling (B)

Behandlingsplan

8. Patienter med WM, hvor der ikke er behandlingsindikation, kan observeres med Wait and Watch (W & W) [III, C]
9. Patienter med WM bør behandles, hvis der er kliniske faktorer, som opfylder krav om behandling [III, C]
10. Patienter med WM bør behandles, hvis der er laboratoriemæssige faktorer, som opfylder krav om behandling [III, C]

Diagnostik, behandling og monitoring af AL/AHL amyloidose ved WM

11. Hos alle patienter diagnosticeret med WM skal der være opmærksomhed på om der er komplicerende let-kæde amyloidose (AL) eller tung-kæde+let-kæde amyloidose (AHL), både ved diagnostetidspunktet og i sygdomsforløbet (B).
12. Alle patienter med WM bør derfor ved diagnosen og efterfølgende regelmæssig, f.eks. hver 6. måned, screenes med protein i urin (uforklaret spot-urin protein > 0,5 g/l), plasma NT-proBNP (uforklaret forhøjet værdi >350 ng/l) og alkalisk phosphatase (uforklaret forhøjet værdi), som bør give tidlig mistanke om amyloidose i henholdsvis nyre, hjerte og lever (B).
13. Uforklaret vægttab, dyspnø, diarré, svimmelhed, hypotension og ortostatisme, skummende urin, symptomer på polyneuropati, specielt perifer smertefuld neuropati og påvirket kulde-varme sensibilitet er tilsvarende mulige symptomer på amyloidose, som bør foranledige udredning for amyloidose (B).
14. Den mest enkle og sensitive diagnostiske undersøgelse for amyloidose er abdominal, subcutan fedtaspisation, som dog nødvendiggør træning i standardiseret prøvetagning og procedering (vejledning er bilag til denne retningslinje). Alternativt kan der udtages dyb hudstansbiopsi, hvor det skal sikres at biopsien indeholder subcutant fedtvæv. Andet tilgængelig væv, f.eks. knoglemarvsbiopsi eller historisk materiale i patobank, kan med fordel først blive undersøgt. Hvis foreliggende biopsimateriale og fedtspirat er negative for amyloid, bør der udføres biopsi fra mistænkt involveret organ (B).
15. Patoanatomisk undersøges tilstedeværelsen af amyloid med Congo Rød farvning. Ved positivt fund skal amyloidet typebestemmes. Det skal således sikkert verificeres, at amyloidet er af AL/AHL subtype, og dermed er associeret til WM, og omvendt altså ikke er af AA eller ATTR subtype, som skyldes andre diagnoser (B).
16. De mest sensitive og specifikke metoder til amyloid typning er massespektrometri eller immun-elektronmikroskopi. Standard immunhistokemi har lav sensitivitet og specificitet og anbefales derfor ikke. Massespektrometri og immun-elektronmikroskopi kan anvendes til undersøgelse af såvel Congo Rød positiv biopsi, som er formalin-fikseret og parafin-indstøbt, som fedtspirat. Begge metodologier er opsat og tilgængelig i Danmark ved Odense Amyloidose Center (B).
17. Påvist AL/AHL amyloidose hos en patient med WM afgiver indikation for behandling, ændrer behandlingsmål og opfølgning, og vil herunder være

afgørende for hvornår genbehandling skal igangsættes. Hos en WM patient med AL/AHL amyloidose er det vigtigt at opnå bedst mulig remission / størst mulig reduktion af M-komponenten og involveret frie lette kæde (FLC). Ved AL bør der mindst opnås reduktion af difference FLC til <40 mg/l (VGPR). Reduktion af difference FLC til < 10 mg/l / normaliseret FLC ratio forbedrer prognosen.

18. Idet behandlingsmålet ændres ved AL/AHL kan det også influere på den nødvendige behandlingsintensitet, herunder overvejelse om høj-dosis kemoterapi med stamcellestøtte hos patient, som ikke har opnået mindst VGPR, samt om behov for vedholdende behandling med rituximab eller ibrutinib for at holde patienten i vedholdende remission. Høj-dosis kemoterapi med stamcellestøtte hos patienter med amyloidose er i Danmark centraliseret på Rigshospitalet.
19. Der er behov for mere tæt monitoring for biokemisk progression, f.eks med blodprøvekontroller hver 4.-6. uge. Genkomst / stigende M-komponent / stigende involveret frie lette kæde afføder i udgangspunktet indikation for ny behandling selvom der ikke er klinisk progression eller nye symptomer.

Polyneuropati ved WM

20. Udredning, behandling og evaluering af polyneuropati bør foregå i samarbejde med neurolog (D)
21. Der bør foretages nerveledningsundersøgelse ved klinisk mistanke om polyneuropati (B)
22. Ved mistanke om sammenhæng mellem morbus Waldenström/ IgM MGUS og demyeliniserende PNP bør der tages serum-anti-myelin associeret glykoprotein (S-anti-MAG) (B)
23. Ved ikke demyeliniserende PNP (axonal, small-fiber) må amyloidose mistænkes, se ovenfor (D)
24. Ved sandsynlig IgM relateret PNP med betydende progredierende funktionstab behandles med Rituximab monoterapi (375mg/m² x1 pr uge i 4 uger, eller 1000mg (fixed dose) i 2 doser med 2 ugers mellemrum), eller regelret mb Waldenström behandling (se denne vejledning) under hensyntagen til fx neuropatiske bivirkninger til fx bortezomib behandling. Ibrutinib må overvejes såfremt kemoterapi vurderes for toksisk eller ved relaps jf vejledning (C)

Primær behandling ved WM

25. Første linje behandling til symptomatisk WM tilpasses efter patientens alder, almentilstand, co-morbiditet og tumorbyrde med henblik på at opnå bedst mulig sygdomskontrol med færrest mulige bivirkninger [V]
26. For patienter i risiko for hyperviskositets symptomer skal plasmaferese overvejes som en del af behandlingsplanen [IV, A]
27. Hos patienter med hyperviskositets symptomer er plasmaferere indiceret forud for kemoterapibehandlingen [IV, A]
28. Til behandlingskrævende patienter hvor der er et behov for hurtig sygdomskontrol (fx høj tumorbyrde, moderate til svære almensymptomer, udtalt organomegali/lymadenopati, høj LDH) anbefales almindeligvis R-Bendamustine eller alternativt R-Bortezomib-dexametason), hvis fx cytopenier vanskeliggør behandling med kemoterapi [V]
29. Til behandlingskrævende patienter hvor der ikke er et hastende behov for sygdomskontrol (fx milde cytopenier, milde symptomer, langsom sygdomsudvikling og forholdsvis lav tumorbyrde) anbefales enten R-CD som har lav toxicitet eller R-Bendamustine som giver længere remissioner, men som er mere toksisk [V]
30. Til patienter med mistænkt/bekræftet transformation bør R-CHOP-behandling [II, B]
31. Monoterapi med chlorambucil, po. Cyklofosamid eller monoterapi med Rituximab overvejes til patienter med betydelig comorbiditet [V]
32. Ibrutinib anvendes aktuelt som førstelinje behandling af patienter der ikke egner sig til kemo-immunterapi [V, B]
33. Bing-Neel behandles oftest med enten Ibrutinib eller alternativt R-Bendamustine [III, B]
34. Rituximab behandling bør udelades i den initiale del af behandlingen ved høje M-komponenter på grund af risikoen for udvikling af IgM-flare [III, B]
35. IgM relateret sygdom, herunder neuropati, immunhæmolyse og/eller ITP samt andre sjældne lidelser kan behandles med R-monoterapi, evt. med tillæg af kemoterapi eller Ibrutinib [III, B]

36. Rituximab vedligeholdelsesbehandling kan ikke generelt anbefales i behandlingen af LPL/WM [IV, C]

Relaps/progression ved WM

37. Behandling af relaps/progression indledes først når patienten har klinisk eller laboratoriemæssig behandlingsindikation med de samme betingelser som ved initial behandling [III, C]
38. Ved behandlingskrævende relaps bør alle patienter gennemgå relevant udredningsprogram inkluderende udvidet blodprøvepanel, evt. knoglemarvsundersøgelse og relevant billeddiagnostik (CT af thorax/abd; Ultralyd abdomen; PET/CT ved mistanke om transformation) [V]
39. Stigende M-komponent uden symptomer afgiver ikke behandlingsindikation med mindre helt særlige forhold taler herfor (IgM > 60 g/l, IgM-flare eller heavy chain amyloidose) [III, C]
40. Hvis behandlingsrespons (Tid til næste behandling – TTNT) > 3 års varighed kan samme R-kemo/Borz regime overvejes. Dog må genbehandling med bendamustin frarådes (hvis tidligere ≥ 4 serier) grundet risiko for langvarig peni [III, A]
41. Hvis behandlingsrespons (Tid til næste behandling – TTNT) > 1 års varighed bør R kombineret med anden kemo/Borz overvejes [III, A]
42. Hvis behandlingsrespons (Tid til næste behandling – TTNT) < 1 års varighed bør Ibrutinib (evt. kombineret med R) overvejes [III, A]
43. Biologisk yngre patienter med behandlingsfølsom 1.relaps kan ved opnået CR/PR overvejes stamcellehøstet mhp evt. senere HDT [IV, B]
44. I individuelle tilfælde kan mini-allogen stamcelle transplantation være indiceret (fx CR/PR hos tidligere HDT-behandlet patient) [V]

Evaluering og opfølgning af patienter med WM

45. Patienter diagnosticeret med WM eller IgM-relateret sygdom bør gennemgå individualiseret og behovsorienteret opfølgning. Kan være i form af biokemi med virtuel kontakt eller fremmøde afhængig af behov (D)
46. Patienter, som har gennemgået et behandlingsforløb, bør som minimum evalueres med klinisk vurdering, blodprøver og CT HTA (ved behandlingskrævende

lymfomsygdom). Knoglemarvsundersøgelse kan gøres på individuel basis (tvivl om respons, mistanke om toksicitet eller evt. MDS) (D)

47. Patienter med WM eller IgM-relateret sygdom følges som hovedregel livslangt (D)
48. Enkelte asymptomatiske patienter, fulgt over en årrække uden behandlingskrævende sygdom kan i nogle tilfælde overvejes afsluttet til egen læge, hvis der ikke findes tegn på progression eller mistanke om IgM relateret sygdom (D)
49. Billeddiagnostik foretages ved behov, ikke rutinemæssigt i opfølgningsperioden. Knoglemarvsundersøgelser efter behov ved symptomer tydende på progression eller ved afklaring (D)

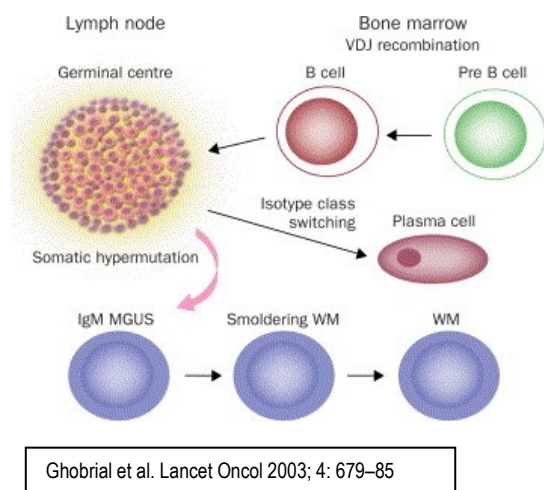
2. Introduktion

Lymfoplasmacytisk lymfom/Waldenström's macroglobulinæmi (LPL/WM) er karakteriseret ved infiltration i knoglemarven med klonale, lymfoplasmacytoide celler og i majoriteten af tilfældene med en tilhørende M-komponent af IgM type. LPL/WM er relativt sjælden og udgør samlet set ca. 12% (170-180 ny-diagnosticerede patienter årligt) af det samlede antal maligne lymfomer, i alt ca. 1500 (1). Sygdommens indolente natur bevirker, at de fleste patienter diagnosticeres tilfældigt ved en blodprøve i anden anledning, eller at patienten i nogle tilfælde er svært syg med hyperviskositet grundet langvarig langsom tumoropbygning.

Patientpopulationen har en medianalder omkring 70 år med en overvægt af mænd, som ved de fleste andre lymfom- og M-komponentsygdomme. Hertil skal lægges, at der ofte ses ikke ubetydelig komorbiditet af andre kroniske lidelser, herunder hjerte-kar og lungesygdom, men også andre cancers (2;3). LPL/WM hos yngre (< 50 år) er sjælden, men som oftest forbundet med god langtidsprognose (4). Dødelighed i LPL/WM patientpopulationen er derfor som oftest betinget af andre lidelser (5).

Ved LPL/WM ses et forstadium kaldet IgM MGUS, som over mange år kan udvikle sig og besidder en risiko på 3% per år for at blive til LPL/WM. Det betyder at grænsen mellem malign og benign sygdom bliver et kontinuum, og derved kan gøre det vanskeligt at afgrænse en syg population (6) I den opdaterede WHO-klassifikation har man sat grænsen for diagnosen MGUS lidt arbitrært til < 10 % LPL-celler i knoglemarv, hvor der ikke foreligger ekstramedullær biopsiverificeret sygdom i f.eks. lymfeknuder.

De maligne celler stammer fra post-germinale center B-celler, hvor manglende isotype switch bevirker undvigelse af terminal plasmacelle differentiering.



I epidemiologiske undersøgelser ses en højere incidens i Europa end i USA, hvilket kan hænge sammen med de diagnostiske kriterier for WM i Europa i højere grad følger WHO, hvor påvisning af lymfoplasmacytisk lymfom (LPL) i knoglemarv med en tilstedeværende IgM M-komponent er diagnostisk for WM (7). Mange nydiagnosticerede tilfælde er asymptomatiske (smoldering WM - sWM), men der ses også patienter med symptomer betinget af IgM M-komponenten uden signifikant (< 10 %) påviselig knoglemarvsinfiltration af LPL,

benævnt IgM-relateret sygdom, oftest på baggrund af anden lymfoproliferativ tilstand (8). Tabel 1 viser klassifikationen af IgM monoklonale gammopatier.

Tabel 1. Klassifikation IgM monoklonale gammopatier

	IgM paraprotein	KM infiltration	Symptomer
MGUS	ja	nej/ja (< 10%)	nej
Asymptomatisk WM	ja	ja	nej
Symptomatisk WM	ja	ja	ja
IgM relateret sygdom	ja	ja (< 10%)	ja

MGUS: monoclonal gammopati of undetermined significance; KM: knoglemarv

Formål

Behandlingen af LPL/WM er præget af svag evidens, da kun ganske få lægemidler er indregistreret til denne indikation. Behandlingsområdet er derfor præget af ekspertanbefalinger baseret på mindre fase II studier, hvor man sædvanligvis har afprøvet lægemidler, som tidligere har vist effekt overfor andre indolente lymfomer, CLL og myelomatose. Der synes at være et øget fokus på at udvikle nye medikamenter til denne patientkategori, hvorfor øget evidens på området kan sikres gennem udbredning af en national rekommandation.

Patientgruppe

Retningslinjens anbefalinger retter sig mod patienter diagnosticeret med LPL/WM (diagnosekode C830B/C880).

Målgruppe for brug af retningslinjen

Retningslinjens målgruppe er speciallæger i hæmatologi med behandlingsansvar for denne særlige patientkategori. Yngre læger under uddannelse til hæmatologer med uddelegeret ansvar er inkluderet.

Ordforklaring/forkortelser:

AA	Amyloidose betinget af Apoprotein A (sekundær amyloidose)
AHL/AL	Amyloidose betinget af aflejring tunge og lette kæder (AHL) eller kun lette kæder (AL)
Anti-MAG	Antistof mod myelin-associeret-globulin
BNS	Bing-Neel Syndrom
ATTR	Amyloid Transthyretin amyloidose, en arvelig og erhvervet form (senil amyloidose)
Bing-Neel	Bing-Neel syndrome ved LPL/WM opkaldt efter Jens Bing og Axel Neel
CD	Cluster of differentiation (f.eks. CD20 - markør på overfladen af modne B-celler)

CLL	Kronisk lymfatisk leukæmi
CNS/PNS	Centralnervesystem/ perifere nervesystem
CT-tho/abd	CT-skanning af thorax-abdomen
CXCR4	C-X-C kemokinreceptor type 4
DAT	Direkte Antiglobulin Test
DLG	Dansk Lymfom Gruppe
EMG	Elektromyografi
ENG	Nerveledningsundersøgelse
ESMO	European Society of Medical Oncology
FLC	Free Light Chains ("frie lette kæder")
IPSSWM	International Prognostic Score System Waldenström's Macroglobulinemia
IWWM	International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia
LPL	Lymfoplasmacytisk lymfom
Mayo	Grundlæggere (2 brødre) af Mayo-Clinic i Rochester, Minnesota
MGUS	Monoklonal Gammopati af Ukendt Signifikans
MYD88	Myeloid Differentiation Primary Response Gene 88
PNP	Polyneuropati
R-Borz-D	Rituximab-Bortezomib-Dexametason
R-CD	Rituximab-Cyklofosamid-Dexametason
R-FC	Rituximab-Fludarabin-Cyklofosamid
rIPSSWM	<i>revised</i> International Prognostic Score System Waldenström's macroglobulinemia
SVT	Supra ventrikulær takykardi
WHO	World Health Organisation
WM	Waldenström's macroglobulinæmi
W & W	wait and watch

3. Grundlag

Diagnostik

1. **Diagnosen Waldenström's macroglobulinæmi (WM) forudsætter påvisning af monoklonale lymfoplasmacytoide infiltrater i knoglemarven og en kvantiterbar IgM M-komponent i serum (B).**
2. **I sjældne tilfælde påvises en IgA eller IgG M-komponent eller M-komponenten kan ikke påvises – diagnosen bliver lymfoplasmacytært lymfom (LPL) (B).**

Litteratur og evidensgennemgang

Evidensen bygger på den sidste nye opdaterede WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, WHO Classification of Tumours, Revised 4th Edition, Volume 2 [WHO – 2016], som har medtaget central litteratur udgivet om emnet. Litteratur vedr. Patologi er behæftet med både inter- og intra-observatør variation, hvorfor evidensen sættes til B. Centrale artikler tages med i evidensgennemgangen.

Rationale

WM diagnosticeres ved histo-morfologiske fund af LPL ved knoglemarvsundersøgelse og detektion af monoklonalt IgM i serum uanset størrelse bekræftet ved immunfixationstest. Hvis LPL i knoglemarv ikke kan påvises, kan der foreligge en IgM MGUS (monoklonal gammopati af ukendt signifikans) eller nodalt LPL uden knoglemarvsinfiltration. LPL i knoglemarv uden tilhørende M-komponent i serum eller M-komponent af typen IgA eller IgG ses i sjældne tilfælde. Dette kan ikke betegnes WM, men LPL.

Immunhistokemisk er tumorcellerne positive i B-markørerne CD19, CD20, CD79a, PAX-5 og BCL2. Der er negativ farvning i CD10, CD23, Cyklin D1, CD5 (40 % har delvis positiv farvning i CD5) og BCL6.

Tumorcellerne er ligeledes overflade IgM+ og kan være CD38+. Der er øget antal plasmaceller (positive i CD138, CD38 og CD19) (7).

Molekylærbiologisk er de fleste tilfælde MYD88L265P-positive (ca. 90 %) (9;10).

Mutation af MYD88 er væsentlig differentialdiagnostisk over for andre lavmaligne B-celle lymfomer, der langt sjældnere har mutation af MYD88 (11;12). Ved IgM MGUS ses mutation i 50-80 % af undersøgte tilfælde (13). Der kan suppleres med undersøgelse for mutation i CXCR4 genet, da der hos 30-40 % af patienter med WM ses mutation i CXCR4 genet (betydning for mulig resistens for ibrutinib), og muligvis kan være behandlingsanvisende (14, 15).

Bemærkninger og overvejelser

Man skal være opmærksom på at WHO, i definitionen af WM, ikke har nogen nedre grænse for infiltrationen af B-lymfocytter, mens der ifølge Mayo-klinikkens kriterier skal være mindst 10% lymfoplasmacytære celler i knoglemarven (16).

Initial udredningsstrategi

3. Henviste patienter mistænkt for LPL/WM bør gennemgå et veltilrettelagt udredningsprogram med anamneseoptagelse, blodprøver samt objektiv undersøgelse inklusiv neurologisk vurdering (B)
4. Alle patienter skal have taget en bred blodprøvescreening, som kan klarlægge eventuel organdysfunktion (B)
5. Alle patienter mistænkt for LPL/WM bør udredes med knoglemarvsundersøgelse (B)
6. Billeddiagnostiske undersøgelser kan gøres ved mistanke om lymfomsygdом, men bør gøres forud for behandlingsopstart (B)
7. Alle patienter bør have lavet en prognostisk vurdering rIPSSWM ved diagnose og før opstart af behandling (B)

Litteratur og evidensgennemgang

Evidensen bygger på anbefalinger i internationale guidelines (ESMO-guideline, mv) og supplerende litteratur. Anbefalingerne fra International Workshop in Waldenström's macroglobulinemia (IWWM) opdateres hvert 2. år og er helt central i opsamlingen af den opdaterede udredningsmæssige praksis samt igangværende forskning på området. Vi læner os endvidere op ad udvalgte expert-centres anbefalinger, herunder Mayo-klinikken (Rochester, Minnesota) og Bing Center for Waldenstrom's Macroglobulinemia (Dana-Farber Cancer Institute, Boston).

Oversigt

Anamnestisk bør patienterne udspørges om:

- **Familiær disposition** for lymfoproliferativ sygdom, herunder LPL/WM, amyloidose, malignt lymfom og myelomatose
- **Symptomatologi** med fokus på symptomer fra **CNS/PNS** (hovedpine, syns- og balanceforstyrrelser, svimmelhed og tegn polyneuropati), **kardiopulmonalt** (åndenød, hoste, ekspektorat), **Gastro-intestinalt** (blødning, diaré, dumpingsymptomer), **Urogenitalt** (skummende urin, svampefoci), **Ekstremiteter** (akral smertende/sumvende/sovende fornemmelse), **Hud** (smertende sår, kløe/urticaria, aflejring)
- **Almen symptomer** (feber uden tegn på infektion, vægttab > 10% over ½ år, natlig svedtendens og fatigue-lignende træthed)

Objektivt bør patienterne undersøges for:

- **Amyloidose-stigmata** ("raccoon eyes", macroglossi, lavt blodtryk, autonom dysfunktion, perifer neuropati, forhøjet pro BNP, påvirket nyrefunktion, proteinuri, mm. se afsnit om amyloidose)
- **Lymfomsygdом** (perifere palpable lymfomer, evt abdominale udfyldninger)
- **Hjerte-/lungestetoskopi** (galoprytme, SVT, lungestase)

- **Abdomen** (ascites, hepato-/splenomegali)
- **Ekstremiteter, hud** (kraft, tonus og trofik, ødemer, trombose, vaskulitis, cutis mammosa)

Screeningsblodprøvepanelet skal inkludere:

- **Hæmatologi** (hgb, leukc, trc), **Vitaminstatus** (jern, ferritin, transferrin, cobalamin, folate), **Hæmolyse-test** (DAT-test, haptoglobin, reticulocytter, LDH, bilirubin), **Type** og **BAS/BAC**
- **Væske-/nyretal** (creatinin, Na, K, urat, ion-ca²⁺)
- **Lever-/galdetal** (INR, APTT, ALAT, basisk fosfatase, albumin)
- **Inflammation/prognose** (CRP, β-2 mikroglobulin)
- **Immunologi** (IgA, IgG, IgM, M-komponent (elektroforese/immunfixation), frie lette kæder (ratio))
- **Hjerte/endokrin** (EKG, NT-pro-BNP, TSH)
- **Virusscreening** (HIV-ab, HBV-ab, HBsAg, HCV-ab, EBV-IgM, -G og CMV-IgM, -G)
- **Urinprøve** (spot-urin for protein, > 0,5 g faresignal for begyndende nyreskade, evt betinget af amyloidose)

I særlige tilfælde rekvireres specialprøver ud fra mistanke i henvisning eller fra anamnese. Disse specialprøver kan på nogle centre allerede være en del af screeningspanelet.

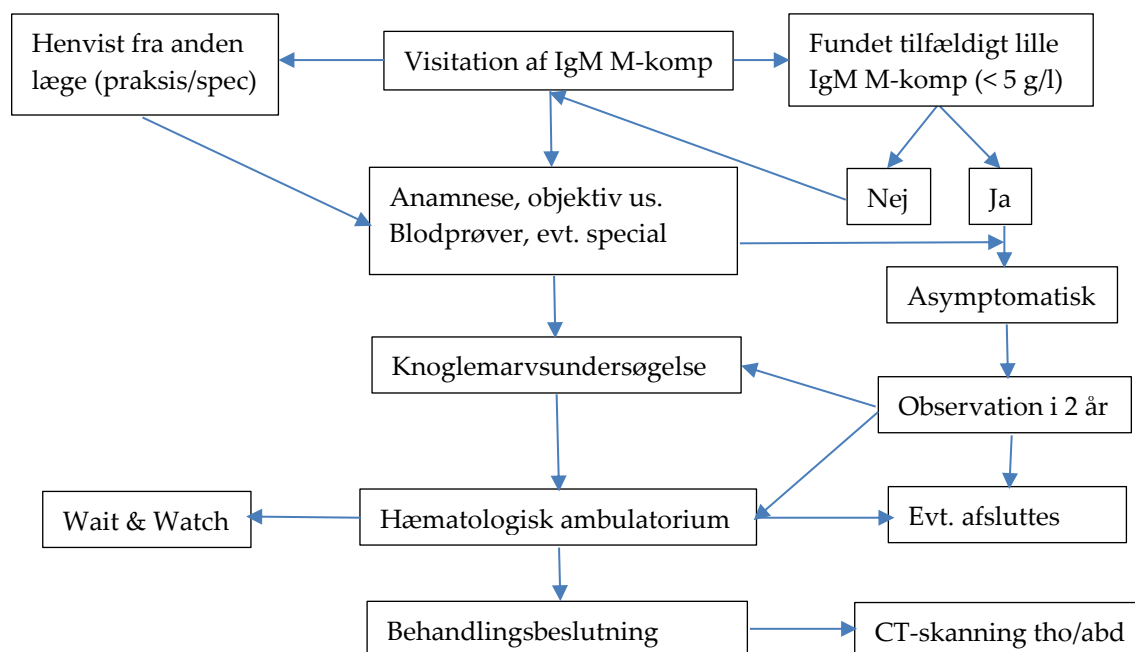
Specialpanelet kan inkludere:

- Kryoglobulin (overvejes ved hyperviskocitet, vaskulitis symptomer, blodprøvekoks)
- Kuldeagglutinin (overvejes ved hæmolyse, specielt ved manglende respons på prednisolon)
- Plasma-viskocitet (kan overvejes ved høj IgM-total, typisk > 40 g/l, mistanke om kryoglobulin og/eller hyperviskocitetssymptomer)
- Screening for erhvervet von Willbrand faktor mangel (abnorm blødningstendens)
- EMG, Anti-MAG (mistanke om neuropati – konsultér neurolog)
- 24-h urinprotein kvantitering (mistanke om nyrepåvirkning – amyloidose)

Alle patienter med en påvist IgM M-komponent bør vurderes med henblik på diagnosen LPL/WM. Hvis blodprøverne antyder organ dysfunktion (f.eks. knoglemarvs- eller nyrepåvirkning, hypogammaglobulinæmi) eller på anden måde bedømmes behandlingskrævende visiteres patienterne umiddelbart til en knoglemarvsundersøgelse inkluderende flowcytometri for lymfom (WM-panel). Hvis initial mistanke om amyloidose anmodes om farvning af marvbiopsi med Congo-rødt (æblegrøn fluorescens). Herudover kan initialt overvejes gjort abdominal fedtbiopsi (se afsnit om amyloidose).

Patienter med tilfældig fundet lille M-komponent uden anamnesticke, objektive eller parakliniske tegn til sygdom eller med risikotegn på mulig behandlingskrævende sygdom (lymfeknudeforstørrelse, skæv let-kæde ratio, neurologiske – eller B symptomer, forhøjet β-2 mikroglobulin, hypogammaglobulinæmi, mistanke om amyloidose, blødnings- eller infektionstendens) kan overvejes undtaget fra initial knoglemarvsundersøgelse og med strategi om blot at følge patienten med ½-årige blodprøvekontroller for at se, hvilken retning M-komponenten tager. Nogle IgM M-komponenter falder spontant over en kortere eller længere periode (måneder til år) og bør ikke give anledning til yderligere udredning medmindre en specifik mistanke opstår. Egen læge kan evt. følge patienten med årlige blodprøver og genhenvise ved stigende M-komponent eller ved uro i andre biomarkører (NT-Pro BNP, basisk fosfatase, urin-protein, mv.).

Figur 1: Forslag til algoritme for udredning af IgM M-komponent.



Supplerende udredning hos neurologer, øjenlæger, mv. kan ske efter behov (se i øvrigt afsnit om polyneuropati og særskilt instruks herfor). Udvidet blodprøvepanel (kryoglobulin, antistofundersøgelser, mv.) kan iværksættes ved klinisk mistanke.

Særlig opmærksomhed skal rettes mod om patienten kan have symptomer eller tegn på amyloidose. Mistanke om amyloidose ved WM er ikke obligat knyttet til, om der er skæv kappa-lambda let-kæde ratio, hvor det understøtter risikoen for let-kæde amyloidose (AL amyloidose). Amyloidose ved WM kan forekomme ved amyloid aflejringer af det komplette M-protein (AHL, amyloid heavy-light amyloidose. Alle WM-patienter skal derfor screenes for, om der er symptomer eller tegn på amyloidose, se separat kapitel).

Virusantistoffer for hepatitis B, C og HIV bør tages senest før behandling initieres, da disse kan reaktiveres og give anledning til livstruende leversvigt, hvis ikke profylakse/behandling påbegyndes før svær immunosuppression hos patienten (17).

LPL/WM kan manifestere sig med forskellige kliniske syndromer, som det er væsentligt at være bekendt med for at kunne håndtere disse sufficient.

Mange af de karakteristiske problemstillinger er knyttet til IgM M-komponenten, hvilket kan medføre forskellige manifestationer og autoimmune fænomener. Af disse skal følgende symptombilleder omtales:

Hyperviskositet:

Ses hos cirka 15 % af patienter ved diagnosetidspunktet, sjældent ved IgM-niveau under 40 g/L.

Symptomerne er ofte neurologiske. Der kan ses retinopati og tegn på hæmoragisk diatese (træthed, svimmelhed, hovedpine, sløret syn, høretab, ataxi, epistaxis, gingival blødning og ved svære tilfælde kan ses konfusion, demens, cerebral hæmoragi og koma) og symptomer på kardiell inkompensation (dyspnoe, lungestase, perifere ødemer). I nogle tilfælde ses hyperviskositet på baggrund af samtidig tilstedeværende

kryoglobulin, hvilket kan forsinke behandlingsopstart, da M-komponenten i disse tilfælde er relativt lavere og mistanken om hyperviskositet ikke ligger lige for (18).

Ved symptomer bør der udføres funduskopi ved øjenlæge med henblik på øjenbaggrundsforandringer, som ved hyperviskositet vil afsløre venøs fortykkelse ("pølseagtig") i de retinale vener. Plasmaviskositet korrelerer ikke altid med øjenbaggrundsforandringer, men er forandringer til stede indikerer de klinisk relevant hyperviskositet og dermed behov for behandling, herunder plasmaferese. Dog er stigende plasmaviskositet uden tilstedeværelse af nogen af ovenstående symptomer i sig selv ikke en indikation for behandling. Behandling med Rituximab kan medføre IgM flare som kan resultere i hyperviskositet (se afsnit om behandling). Ved hyperviskositet skal der ved eventuelt ledsagende transfusionskrævende anæmi først gives blodtransfusion, når patienten har fået sænket M-komponenten og hyperviskositetssymptomerne evt. er forsvundet, typisk efter 1. plasmaferese (19).

Kuldeagglutinin syndrom:

Der kan ofte påvises et kuldeagglutinin, som dog i langt de fleste tilfælde er klinisk betydningsløs. I ca. 5 % af tilfældene ses hæmolytisk anæmi med kuldeagglutinin - som langt overvejende er antistoffer mod I (store I) og i (lille i), som er et blodtypeantigen på overfladen af erythrocytterne. Der er tale om monoklonal IgM der er komplementbindende. I de perifere afkølede hudområder sker erythrocytagglutination og med cirkulationen kommer de agglutinerede erythrocytter videre i karbanen hvor komplementbindingen udløser intravaskulær hæmolyse. Af symptomer ses Raynaud fænomener, akrocyanose og livedo reticularis. I udredning bør der tillige tages DAT-test. DAT testen er ofte negativ, da IgM (kuldeagglutinet) kun flygtigt er bundet til erythrocytmembranen (20).

Kryoglobulinæmi:

Ved WM ses kryoglobulinæmi både af type I og type II – hyppigst type I som er relateret til monoklonal IgM. Type I er ofte uden symptomer, men der kan ses Raynaud fænomener, akrocyanose, ulcus purpura og kuldeurticaria. Type I M-komponenten giver oftest anledning til hyperviskositet. Type II er sammensat af monoklonal IgM og polyklonal immunglobulin G. Ses ofte ved samtidig hepatitis C. Ved udsættelse for kulde ses varierende symptomer, hyppigst purpura, arthralgier og vaskulitis (21). Mistanke om et klinisk betydende kryoglobulin vækkes ofte ved en kaskade af mislykkede blodprøver, da kryoglobulinet udfælder, hvis den udtagne blodprøve ikke straks sættes i et 37 C varmt vandbad, indtil analyse. Patienter med lymfoproliferativ lidelse med tegn på vaskulitis, hypoperfunderede perifere områder (hud og ekstremiteter), nyresvigt (efter udelukkelse af obstruerende tumorer) bør have målt s-kryoglobulin, hvor der på blodprøveekvisten bør anføres at prøven skal tages på 37 C vandbad og fragtes opvarmet indtil analyse. Vaskulitidiagnosen bør konfirmeres ved biopsi bl.a. mhp at udelukke andre årsager (kollagenose, mv.) (22).

Bing-Neel syndrom:

LPL/WM med spredning til CNS med et broget sygdomsbillede præget af bl.a. neurologiske udfaldssymptomer, tegn på øget intrakranielt tryk (hovedpine, dementielle symptomer) eller svær træthed (23). Opdages symptomerne i tide har tilstanden en relativ god prognose. Den diagnostiske udredning inkluderer lumbalpunkturer, MR-skanning af cerebrum og neurologisk vurdering. Det kliniske billede kan variere og i ikke-oplagte tilfælde tilrådes biopsi fra intrakraniell proces mhp at udelukke evt. transformation til diffus storcellet B-celle lymfom (24).

IgM-relateret sygdom:

Patienter har en diagnosticeret MGUS, men en række symptomer og tilstande relateret til M-komponenten, hvor den hyppigste manifestation er IgM-relateret polyneuropati, som behandles særskilt i en fælles neurologisk-hæmatologisk retningslinje samt AL amyloidose, der omtales senere i nærværende retningslinje. Her skal blot henlede opmærksomhed på den ved EMG-påviste demyeliniserende overvejende sensoriske polyneuropati karakteristisk for anti-MAG. Sporadisk påvises også nyresygdom (monoclonal gammopati of renal significance), immuntrombocytopeni og koagulopati (25).

Prognostisering:

Efter den initiale udredning bør et prognostisk indeks for symptomatiske patienter udregnes. Før Rituximab-æraen blev prognosen baseret på IPSSWM, hvor alder, Hgb, trombocytter, M-komponent, albumin, LDH og β -2 mikroglobulin indgik (26). Sidste år kom så det reviderede IPSSWM (rIPSSWM) baseret på kun 4 variable (alder, albumin, LDH, β -2 mikroglobulin), som er tilgængelige i den kliniske hverdag. Indekset fortæller noget om patientens sandsynlighed for at dø af Waldenstrøms sygdom efter 3 år, samt sandsynligheden for at være i live efter 10 års observation efter primær behandling (27).

Rationale

Patienter med fund af en IgM M-komponent bør i de fleste tilfælde undergå en nærmere udredning afhængig af medfølgende symptomatologi og potentiel risiko, hvor M-komponentens størrelse i sig selv bør tillægges mindre betydning, men det samlede billede bør afgøre den videre strategi (28). Nyttевærdien af frie lette kæder (FLC) ved IPL/WM er stadig omdiskuteret, men anbefales i situationer med mistanke om let-kæde (AL) amyloidose, nyresvigt eller for det sjældne tilfælde med målbare FLC men meget lav (og ikke kvantitérbar) IgM-værdier (29).

Helt asymptomatiske patienter uden blodprøvealarmer (normal hæmatologi, kreatinin, albumin, LDH, immunglobuliner, FLC og hjerteenzym) med ganske små M-komponenter (< 5 g/l) kan individuel overvejes undtagelse fra knoglemarvsundersøgelse og billeddiagnostik – i lighed med nationale og internationale vejledninger for udredning af MGUS (30;31).

Anbefalingen om eventuelt at udelade knoglemarvsundersøgelsen samt CT thorax-abdomen ved små IgM M-komponenter hviler på en konservativ tolkning af kohortestudier opsummeret i internationale guidelines (31-33) (2C)

Ved øvrige IgM M-komponenter anbefales patienten udredt iht. de nationale anbefalinger for udredning af kræft. Den primære udredning omfatter udvidet blodprøvepanel (se ovenstående), knoglemarvsundersøgelse og evt. CT-skanning af hals/thorax/abdomen (29).

PET-CT er ikke anbefalet som led i standardudredning, men kun ved mistanke om transformation til mere aggressivt lymfom eller ved mistanke om anden malignitet (34).

Patienter med WM-relateret hyperviskositet vil ofte præsentere sig med symptomer i form af neuropati, CNS-symptomer, blødningstendens og andre vaskulære problemer, herunder trombose i små retinale blodkar. Diagnosen hyperviskositet stilles klinisk, hvor funduskopi med undersøgelse af den retinale baggrund kan give indikationer på, at patienten nærmer sig en kritisk plasmaviskositet og akut behandling bør institueres (35).

Paraklinisk kan en viskositetsmåling være vejledende for, om patienten nærmer sig plasmaferese, da målingen hos den enkelte patient er groft korreleret til total IgM.

Differentialdiagnostisk i forhold til blødning er en vurdering af koagulationsstatus vigtig, da IgM antistoffer kan intervenere med visse koagulationsfaktorer, særlig faktor VIII. Autoantistoffer af IgM type kan også give symptomer på ITP (antistoffer mod trombocytten) eller hæmolyse, hvor antistoffet kan have kulde-agglutininegenskaber.

Den videre diagnostiske udredning af WM må naturligvis indtænke disse specialanalyser og – undersøgelser, så patienten kan nå frem til eventuel behandling (29).

Til bedømmelse af prognose benyttede man tidligere det prognostiske indeks IPSSWM, hvor kun 4% af patienterne havde modtaget Rituximab. Endepunktet "død" skelnede ikke mellem WM-relateret og non WM-relateret, og LDH var ikke med i modellen (26). Data indikerer dog, at IPSSWM godt kan appliceres på patienter behandlet med Rituximab om end overlevelsen efter endt behandling baseret på IPSSWM formentlig vil underestimeres (36).

rIPSSWM eller IPSSWM skal ikke benyttes til asymptomatiske patienter eller til patienter med IgM MGUS da disse vil have et langt mere fredeligt forløb (30;37). Om patienten er behandlingskrævende, beror på en vurdering af kliniske og parakliniske fund (38).

En tilpasset udredning skal sørge for at patienten får taget et udvidet blodprøvepanel, hvor det også er muligt at bedømme rIPSSWM. Knoglemarvsundersøgelse og CT-skanning skal være med til at fastlægge tumorbyrde og en vurdering af behandlingsbehovet. Anbefalingerne er lagt an på færrest mulige undersøgelser som med rimelighed kan udelukke behandlingskrævende sygdom.

Risikovurdering i forhold til rIPSSWM bør ske ved diagnose og forud for behandlingsopstart (27). Se bilag 1.

Bemærkninger og overvejelser

Patienter med særlige manifestationer, herunder hyperviskositetssymptomer og Bing-Neel skal udredes hurtigt mhp at kunne starte hurtig behandling, herunder plasmaferese for at mindske risikoen for langtidskomplikationer. En arvelig disposition kan have betydning for ønske om yderligere udredning af familiemedlemmer. Her ligger en pædagogisk opgave mht. at overvejelserne skal vægte en kronisk sygdom overfor behandlingsmuligheder.

Behandlingsplan

- 8. Patienter med WM, hvor der ikke er behandlingsindikation, kan observeres med Wait and Watch (W & W) [III, C]**
- 9. Patienter med WM bør behandles, hvis der er kliniske faktorer, som opfylder krav om behandling [III, C]**
- 10. Patienter med WM bør behandles, hvis der er laboratoriemæssige faktorer, som opfylder krav om behandling [III, C]**

Litteratur og evidensgennemgang

Behandlingskrævende WM kan være på baggrund af både kliniske og parakliniske manifestationer. Almen symptomer såsom nattesved, feber og vægttab (B-symptomer), lymfekudeforstørrelse og organomegali med eksempel trykkende smerter eller organdysfunktion samt neuropatiske smerter er almindelige kliniske faktorer, som ofte afgiver behandlingsindikation. Anæmi og anden knoglemarvsvdysfunktion, IgM > 60 g/l, symptomatisk cryoglobulin eller kuldeagglutinin er eksempler på laboratoriemæssige behandlingsindikationer. Det er dog vigtigt at være opmærksom på, at IgM-total og M-komponenten kan have fysisk-kemiske egenskaber, som intervenserer med elektroforese-analysen (bl.a. ved multimerisation og hvis M-komponenten er beliggende i β -fraktionen) og dermed vanskeliggør at bruge M-komponenten til at afgøre, om der er tegn til progression (39). Nedenstående tabel giver en oversigt kliniske og laboratoriemæssige faktorer:

Tabel 2. Udredningsfund ved Waldenströms makroglobulinæmi

Årsag	Mekanismer	Obj. fund/lab.fund	Symptomer
Tumor infiltration	Fortrængning	Cytopeni	→ Infektion med feber, anæmi, trombocytopenisk blødning.
	Cytokiner og proliferation		→ Nattesved, feber, vægttab
	Lymfom	Tumortryk	→ Varierende (smerte, neurologi)
		Organomegali	→ Hypersplenisme, leverdysfunktion
Monoklonal IgM	Hyperviskositet	Retinopati, hæmorrhagisk diatese, anti-MAG antistoffer (myelin associeret glycoprotein).	→ Synsforstyrrelser, hovedpine, høretab, epistaxis, slimhindeblødning, parese og neuropati, åndenød svimmelhed.
	Amyloidose	Amyloidaflejring	→ Nyre-, hjerteinsufficiens, neuropati, makroglossi.
	Kryoglobulinæmi	Immunkomplekser, IgM, IgG, Fibrinogen	→ Vaskulit-symptomer, Raynaud fænomener, akrocyanose, malleolsår og andre hudsymptomer, nyreproblemer
	Kuldeagglutinin		→ Hæmolyse, Raynaud fænomener
Hypogammaglobulinæmi		Nedsat IgA og IgG og IgM (fysiologisk)	→ Infektionstendens

Den evidensbaserede litteratur er her noget sparsom. Evidensen kommer hovedsagelig fra IWWM, hvor 2 konsensusmøder har behandlet denne problemstilling – IWWM-2 og IWWM-8.

Ved IWWM-2 bliver der gjort en vurdering af tilgængeligt data, uden man finder klar evidens for prognostiske indikatorer eller hvornår man bør indlede behandling. Et panel anbefaler dog en række kliniske og laboratoriemæssige parametre, som bør være klare retningslinjer for at behandling kan opstartes (38). Patienter uden disse parametre bør derfor observeres fremadrettet (W & W) uden behandlingstiltag. Almensymptomer i form af vægttab, nattesved, fatigue og sygdomsfeber; Knoglemarvspåvirkning med anæmi

og trombocytopeni og voksende lymfomer (evt. hepato-/splenomeali); Vedvarende stigning af M-komponenten med fare for hyperviskositetssymptomer, evt. aggraveret af samtidigt kryoglobulin og M-komponent relaterede autoimmune manifestationer med neuropati, hæmolyse og trombocytopeni er senere bekræftet af en task force nedsat på IWWM-8 som stadig gældende som markører for behandlingsopstart på individuel basis (40). Autoimmune fænomener kan dog langt hen ad vejen forsøges nedkæmpet uden brug af kemoterapi; i stedet anbefales Rituximab monoterapi, evt. som supplement til prednisolon (29;41). Symptomatisk hypogammaglobulinæmi med infektionstendens behandles med IgG substitution efter gældende retningslinjer.

Patientværdier og – præferencer

Se ovenstående

Rationale

Opstart af behandling af patienter med WM sker på individuel basis i samarbejde med patienten, som skal kende konsekvensen af sin holdning. Asymptomatiske patienter vurderes regelmæssigt (hver 3.-12. måned) på anamnese og objektive fund samt laboratorieparametre (Wait & Watch strategi). Pludselig opståede almentsymptomer med tegn på hastig sygdomsprogression med voksende lymfomer og stigende LDH bør foranledige fornyet biopsi fra største og hastigst voksende lymfom (evt. forudgået af PET/CT-skanning mhp. transformation), fornyet knoglemarvsundersøgelse og andre undersøgelser mhp behandlingsopstart (38;40). Øvrige indikatorer for behandling kommer ofte snigende (tiltagende anæmi, langsomt stigende M-komponent), så behandlingsopstart kan planlægges uger til måneder i forvejen (42;43).

Bemærkninger og overvejelser

Opmærksomhed på transformation, hyperviskocitet og kryoglobulinæmi. Da symptomkomplekset er ganske mangfoldigt ved WM bør patienterne have mundtlig og skriftlig information om faresignaler på hastig sygdomsprogression og andre faresignaler (blødning, infektion, mv.).

Diagnostik, behandling og monitoring af AL/AHL amyloidose ved WM

- 11. Hos alle patienter diagnosticeret med WM skal der være opmærksomhed på om der er komplicerende let-kæde amyloidose (AL) eller tung-kæde+let-kæde amyloidose (AHL), både ved diagnostetidspunktet og i sygdomsforløbet (B).**
- 12. Alle patienter med WM bør derfor ved diagnosen og efterfølgende regelmæssig, f.eks. hver 6. måned, screenes med protein i urin (uforklaret spot-urin protein > 0,5 g/l), plasma NT-proBNP (uforklaret forhøjet værdi >350 ng/l) og alkalisk phosphatase (uforklaret forhøjet værdi), som bør give tidlig mistanke om amyloidose i henholdsvis nyre, hjerte og lever (B).**
- 13. Uforklaret vægttab, dyspnø, diarré, svimmelhed, hypotension og ortostatisme, skummende urin, symptomer på polyneuropati, specielt perifer smertefuld**

neuropati og påvirket kulde-varme sensibilitet er tilsvarende mulige symptomer på amyloidose, som bør foranledige udredning for amyloidose (B).

14. Den mest enkle og sensitive diagnostiske undersøgelse for amyloidose er abdominal, subcutan fedtaspisation, som dog nødvendiggør træning i standardiseret prøvetagning og procedering (vejledning er bilag til denne retningslinje). Alternativt kan der udtages dyb hudstansbiopsi, hvor det skal sikres at biopsien indeholder subcutant fedtvæv. Andet tilgængelig væv, f.eks. knoglemarvsbiopsi eller historisk materiale i patobank, kan med fordel først blive undersøgt. Hvis foreliggende biopsimateriale og fedtaspirat er negative for amyloid, bør der udføres biopsi fra mistænkt involveret organ (B).
15. Patoanatomisk undersøges tilstedeværelsen af amyloid med Congo Rød farvning. Ved positivt fund skal amyloidet typebestemmes. Det skal således sikkert verificeres, at amyloidet er af AL/AHL subtype, og dermed er associeret til WM, og omvendt altså ikke er af AA eller ATTR subtype, som skyldes andre diagnoser (B).
16. De mest sensitive og specifikke metoder til amyloid typning er massespektrometri eller immun-elektronmikroskopi. Standard immunhistokemi har lav sensitivitet og specificitet og anbefales derfor ikke. Massespektrometri og immun-elektronmikroskopi kan anvendes til undersøgelse af såvel Congo Rød positiv biopsi, som er formalin-fikseret og parafin-indstøbt, som fedtaspirat. Begge metodologier er opsat og tilgængelig i Danmark ved Odense Amyloidose Center (B).
17. Påvist AL/AHL amyloidose hos en patient med WM afgiver indikation for behandling, ændrer behandlingsmål og opfølgning, og vil herunder være afgørende for hvornår genbehandling skal igangsættes. Hos en WM patient med AL/AHL amyloidose er det vigtigt at opnå bedst mulig remission / størst mulig reduktion af M-komponenten og involveret frie lette kæde (FLC). Ved AL bør der mindst opnås reduktion af difference FLC til <40 mg/l (VGPR). Reduktion af difference FLC til < 10 mg/l / normaliseret FLC ratio forbedrer prognosen.
18. Idet behandlingsmålet ændres ved AL/AHL kan det også influere på den nødvendige behandlingsintensitet, herunder overvejelse om høj-dosis kemoterapi med stamcellestøtte hos patient, som ikke har opnået mindst VGPR, samt om behov for vedholdende behandling med rituximab eller ibrutinib for at holde patienten i vedholdende remission. Høj-dosis kemoterapi med stamcellestøtte hos patienter med amyloidose er i Danmark centraliseret på Rigshospitalet.
19. Der er behov for mere tæt monitoring for biokemisk progression, f.eks med blodprøvekontroller hver 4.-6. uge. Genkomst / stigende M-komponent / stigende

involveret frie lette kæde afføder i udgangspunktet indikation for ny behandling selvom der ikke er klinisk progression eller nye symptomer.

Litteratur og evidensgennemgang

Amyloidose er en protein-aflejring sygdom, hvor misfoldede proteiner indgår i større protein-aggregater, som aflejres ekstracellulært uden for karbanen eller i karvæggen i form af fibrillære strukturer. Aflejring kan forekomme i alle typer væv og organer, og kan medføre progressivt organsvigt af vitale organer. Det er således en alvorlig tilstand. Den hyppigste form for amyloidose inden for hæmatologien er let-kæde (light chain, AL) amyloidose, som ses ved primær AL amyloidose og hos ca 20% af patienter med myelomatose. Ved WM kan der også forekomme amyloidose, som skyldes immunglobulin-komponenter, enten misfoldede lette kæder af kappa eller mest hyppigt lambda type (AL), eller det komplette M-protein med tung-kæde og let-kæde som aflejres (AHL, amyloid heavy-light chain) (44;45).

AL/AHL amyloidose forekommer hos knapt hver tiende patient med WM, nemlig 7,5% (46). Dette estimat er opgjort ud fra en population af 997 WM patienter fra Mayo Clinic. AL/AHL var tilstede hos 4% ved diagnosen og forekom altså hos yderligere 3,5% af patienterne i forløbet med median tid til påvist amyloid på 2,7 år. Den hyppigste variant var AL hos 80%, og altså alene AHL hos 20%. Dette estimat var dog alene baseret på massespektrometrisk analyse hos 32 patienter.

I den store Mayo population var det amyloide organ involveret hjertet hos 61%, nyrer hos 55%, lever hos 18%, gastrointestinal mucosa hos 20%, nerver hos 19%, hud/bløddede 16% og lunger 10% (46). Dertil var amyloid tilstede i lymfeknudebiopsi hos 32% af de amyloid positive patienter ved diagnosen, men alene 6% ved påvist AL/AHL senere i forløbet. Netop denne observation er utvivlsomt knyttet til det diagnostiske set-up, hvor rutinemæssig glandelektstirpation/biopsi ofte vil indgå i de primære diagnostiske undersøgelser hos patient med lymfomer.

De prognostisk afgørende organinvolvementer er hjerte, nyrer, lever og gastrointestinal kanal, som henholdsvis kan medføre progressivt hjertesvigt, nyresvigt, leversvigt og svært væggtab/malabsorption. Rent symptomatisk og af betydning for patienterne livskvalitet er desuden nerveinvolvement med perifer sensomotorisk og/eller autonom neuropati.

Forekomst af AL/AHL hos patienter med WM har stor betydning for prognosen. I den pågældende opgørelse af WM populationen fra Mayo Clinic var median overlevelse hos WM patienter med AL/AHL 2,5 år overfor 12,1 år hos patienter uden AL/AHL (46).

Udviklingen af organskader ved AL/AHL er en gradvis, ofte langsom proces. Idet udviklingen kan hæmmes ved cytoreduktiv behandling, hvor syntesen af de amyloigene lette kæder og M-protein bringes til ophør eller reduceres mest muligt, er det afgørende vigtigt, at holde fokus på tidlige tegn på AL/AHL. Nogle patienter er i forøget risiko. WM patienter med høj serum fri involveret kæde, og specielt hvis serum fri let kæde ratio (FLCR) er >10 , har forøget risiko for udvikling af AL amyloidose (46). AL amyloidose forekommer hyppigere hos WM patienter, hvor det er lambda, som er den involverede frie lette kæde, men forekommer også ved kappa. Størrelsen af IgM M-komponenten er ikke prædiktiv for risikoen for AHL (46). Det er altså ikke M-

komponentens størrelse, men proteinets kvalitet som afgør det amyloigene potentiale.

Der kan altså ikke udvælges WM patienter, som ikke er i risiko for udvikling af AL/AHL amyloidose og nøje opmærksomhed på tidlige tegn er derfor nødvendig.

Som led i den initiale diagnostik og løbende monitorering af WM patienter, skal der således screenes for tidlige symptomer og tegn på amyloidose.

Tidlige **symptomer** er funktionsdyspnø, uforklaret vægttab, diaré, skummende urin, svimmelhed/ortostatisme, føleforstyrrelser, specielt påvirket kulde-varme fornemmelse og perifere nervesmerter.

Tidlige **tegn** på amyloidose er forhøjet NT-proBNP (>350 ng/l), forhøjede troponiner, proteinuri, forhøjet basisk phosphatase, faldende blodtryk, ortostatisk hypotension, ødemer og nedsat temperatursans.

Der anbefales halvårlig **screening** af NT-proBNP, basisk phosphatase og urin protein. Tilkommen proteinuri kan udover amyloidose være tegn på anden WM associeret nyrekomplikation og vil fordre udredning (47). Faktisk skal man være opmærksom på, at renal amyloidose ved WM, især ved AHL, kan forekomme uden synderlig proteinuri (48).

Abnormiteter i disse prøver eller tilkomne symptomer eller tegn, som nævnt ovenfor, bør føre til diagnostisk biopsi. Abdominal, subcutan fedtaspisation kan anbefales som ukompliceret procedure med en høj sensitivitet (80%) (bilag 2). Et alternativ er dyb hudstansbiopsi, hvor det skal sikres, at det subcutane fedtvæv er repræsenteret. Der bør ligeledes undersøges, om nyligt udtagne biopsier i anden anledning eller foretagen knoglemarvs- og evt lymfeknudebiopsi er undersøgt for amyloid ved Congo Rød farvning. Hvis dette ikke er gjort kan Congo Rød farvning efterbestilles. Hvis disse undersøgelser er negative, bestilles biopsi fra mistænkt involveret organ, f.eks. typisk nyrebiopsi eller endomyokardiel biopsi.

Hvis der påvises amyloid i biopsi, er det essentielt at subklassificere amyloid typen. Selvom det mest sandsynligt vil dreje sig om AL/AHL amyloidose, vil det i nogle tilfælde kunne dreje sig om andre subtyper, f.eks sekundær amyloidose (AA) eller transthyretin amyloidose (ATTR), som vil fordre en helt anden behandlingstilgang (49). De mest sensitive og specifikke metoder til amyloid typning er massespektrometri eller immun-elektronmikroskopi (50;51). Standard immunhistokemi har lav sensitivitet og specificitet og anbefales derfor ikke. Massespektrometri og immun-elektronmikroskopi kan anvendes til undersøgelse af såvel Congo Rød positiv biopsi, som er formalin-fikseret og parafin-indstøbt, som fedtaspirat. Fedtaspirat til proteom-undersøgelse skal dog fryses og sendes nedrosset til laboratoriet, hvis der er mere end 2 timers (?) transport. Begge metodologier er opsat og tilgængelige i Danmark ved Odense Amyloidose Center (bilag 2).

Udvikling af amyloid er et behandlingsudløsende symptom ved WM og vil også påvirke målet af iværksat behandling. Der foreligger ingen data som peger på fordele ved specifikke behandlingsregimer for WM med komplicerende AL/AHL amyloidose, men hvis man ekstrapolerer fra erfaringerne med behandlingen af primær AL amyloidose er dybden af det hæmatologiske respons helt afgørende for prognosen (52). Det anbefales derfor at behandle til maksimalt opnåeligt respons, vejledt af FLC ratio, dFLC (differencen mellem involveret og ikke-involveret letkæde) og M-komponent koncentration (53). Samtidig ændrer påvist AL/AHL

opfølgingsprogrammet, idet biokemisk progression med stigende IgM komponent ved AHL og stigende involveret FLC ved AL i udgangspunktet medfører indikation for genindsat behandling.

Patientværdier og – præferencer

Se ovenstående.

Rationale

Se ovenstående.

Bemærkninger og overvejelser

Se ovenstående.

Polyneuropati ved WM

20. **Udredning, behandling og evaluering af polyneuropati bør foregå i samarbejde med neurolog (D)**
21. **Der bør foretages nerveledningsundersøgelse ved klinisk mistanke om polyneuropati (B)**
22. **Ved mistanke om sammenhæng mellem morbus Waldenström/ IgM MGUS og demyeliniserende PNP bør der tages serum-anti-myelin associeret glykoprotein (S-anti-MAG (B)**
23. **Ved ikke demyeliniserende PNP (axonal, small-fiber) må amyloidose mistænkes, se ovenfor (D)**
24. **Ved sandsynlig IgM relateret PNP med betydende progredierende funktionstab behandles med Rituximab monoterapi (375mg/m² x1 pr uge i 4 uger, eller 1000mg (fixed dose) i 2 doser med 2 ugers mellemrum), eller regelret mb Waldenström behandling (se denne vejledning) under hensyntagen til fx neuropatiske bivirkninger til fx bortezomib behandling. Ibrutinib må overvejes såfremt kemoterapi vurderes for toksisk eller ved relaps jf vejledning (C)**

Litteratur og evidensgennemgang

For litteratur og evidens gennemgang og uddybning, herunder behandlingsvejledning, henvises til den særskilte retningslinje IgM-relateret polyneuropati.

Patientværdier og – præferencer

Se ovenstående.

Rationale

Se ovenstående.

Bemærkninger og overvejelser

Se ovenstående.

Primær behandling ved WM

25. Første linje behandling til symptomatisk WM tilpasses efter patientens alder, almentilstand, co-morbiditet og tumorbyrde med henblik på at opnå bedst mulig sygdomskontrol med færrest mulige bivirkninger [V]
26. For patienter i risiko for hyperviskositets symptomer skal plasmaferese overvejes som en del af behandlingsplanen [IV, A]
27. Hos patienter med hyperviskositets symptomer er plasmaferere indiceret forud for kemoterapibehandlingen [IV, A]
28. Til behandlingskrævende patienter hvor der er et behov for hurtig sygdomskontrol (fx høj tumorbyrde, moderate til svære almensymptomer, udtalt organomegali/lymadenopati, høj LDH) anbefales almindeligvis R-Bendamustine eller alternativt R-Bortezomib-dexametason), hvis fx cytopenier vanskeliggør behandling med kemoterapi [V]
29. Til behandlingskrævende patienter hvor der ikke er et hastende behov for sygdomskontrol (fx milde cytopenier, milde symptomer, langsom sygdomsudvikling og forholdsvis lav tumorbyrde) anbefales enten R-CD som har lav toxicitet eller R-Bendamustine som giver længere remissioner, men som er mere toksisk [V]
30. Til patienter med mistænkt/bekræftet transformation bør R-CHOP-behandling [II, B]
31. Monoterapi med chlorambucil, po. Cyklofosfamid eller monoterapi med Rituximab overvejes til patienter med betydelig comorbiditet [V]
32. Ibrutinib anvendes aktuelt som førstelinje behandling af patienter der ikke egner sig til kemo-immunterapi [V, B]
33. Bing-Neel behandles oftest med enten Ibrutinib eller alternativt R-Bendamustine [III, B]
34. Rituximab behandling bør udelades i den initiale del af behandlingen ved høje M-komponenter på grund af risikoen for udvikling af IgM-flare [III, B]

- 35. IgM relateret sygdom, herunder neuropati, immunhæmolyse og/eller ITP samt andre sjældne lidelser kan behandles med R-monoterapi, evt. med tillæg af kemoterapi eller Ibrutinib [III, B]**
- 36. Rituximab vedligeholdelsesbehandling kan ikke generelt anbefales i behandlingen af LPL/WM [IV, C]**

Litteratur og evidensgennemgang

Størstedelen af dokumentationen kommer fra mindre fase II studier og retrospektive opgørelser. Der findes kun få fase III studier og meget få studier der direkte sammenligner behandlingsregimer.

Patientværdier og – præferencer

Se beskrivelsen i næste afsnit.

Rationale

Der foreligger ikke større randomiserede studier, der klart definerer et enkelt foretrukket behandlingsregime. Af denne grund bør patienter så vidt muligt indgå i kliniske studier. Nedenstående overvejelser ligger til grund for anbefalingerne.

Der er ikke dokumentation for, at asymptomatiske patienter med Waldenström's macroglobulinæmi (WM) vil profitere af behandling (se tidligere afsnit) (29;42). Ved IgM > 60 g/l, uafhængig af kliniske symptomer er der dog høj risiko for udvikling af hyperviskositetssymptomer, hvorfor det her er den generelle holdning, at man i disse tilfælde bør indlede behandling (54). Ved hyperviskositet er plasmaferese indiceret forud for opstart med kemoterapi (40).

WM relateret knoglemarvssuppression (typisk anæmi og trombocytopeni); forstørrede og symptomgivende lymfomer, organomegali eller almensymptomer i form af feber, nattesved, vægttab (B-symptomer) og træthed vil ofte give indikation for behandling (se anbefaling 3).

Ved behandling med Rituximab som monoterapi eller i kombination med kemoterapi, kan "IgM-flare" ses. IgM-flare dækker over en midlertidig stigning i IgM niveau hvilket specielt hos patienter med høj IgM niveau kan udgøre en risiko for hyperviskositetsrelaterede symptomer (55).

Patienter med behov for meget hurtig sygdomskontrol kan have behov for plasmaferese. 2-3 runder er ofte primært tilstrækkeligt som følge af IgM's fordeling (42). Samtidig systemisk behandling bør igangsættes sideløbende med plasmaferesen (40). Rituximab bør normalt undlades i de 2 første behandlingsserier på grund af risikoen for IgM-flare. Bortezomib er ofte beskrevet effektiv til at reducere et højt IgM-niveau, hvor der tillige påvises en signifikant plasmacellekomponent som en del af sygdommen i knoglemarven (56). Ved meget høje M-komponenter med hyperviskositet kan Bortezomib og Bendamustin kombineres (Ben-Vel-Dx) og gives i de første 2 serier, inden der skiftes til fx Rituximab-Bendamustin regimet i de sidste serier.

Rituximab er inkluderet i de hyppigst anvendte systemiske behandlingsregimer og anvendes ofte som monoterapi i behandlingen af IgM relateret sygdom. Rituximab vedligehold som benyttet ved follikulært lymfom og mantle celle lymfom anbefales generelt ikke ved LPL/WM (29).

Rituximab i kombination med oral eller intravenøs cyklofosfamid (R-CD) har relativ begrænset kort- og langtids toxicitet (57). Responstiden er imidlertid lang og remissionsvarigheden er kortere end fx Rituximab i kombination med Bendamustine (BR) (58).

R-bendamustin (BR) anvendes ofte, når lymfombyrden er stor og hurtigere effekt ønskes. BR giver høje responsrater og længerevarende remission end der kan forventes opnået med fx R-CD (58). R-Bendamustin er mere toksisk end R-CD og kan potentielt give svære infektionsproblematikker og påvirket knoglemarv. Der gives 4-6 behandlingsserier med et fokus mod komplet eller partiel remission (se bilag 3) og specielt hos ældre bør dosisreduktion overvejes (59;60).

Bortezomib i kombination med Rituximab og dexametason har vist god aktivitet i flere fase-2 studier og er tillige et effektivt regime med hurtigt indsættende effekt (56;61). Toxiciteten er ofte acceptabel. Hvis bortezomib administreres subkutant og med ugentlige intervaller reduceres neurotoxiciteten (62).

Rituximab i kombination med cyklofosfamid, doxorubicin, vincristen og prednison (R-CHOP) er en effektiv behandling, men bør normalt forbeholdes patienter hvor der er mistanke om- eller påvist transformation (63). En oversigt over behandlingsregimer gives i bilag 4.

Autolog knoglemarvstransplantation (HDT) kan overvejes hos unge patienter med hurtige tilbagefald eller hos patienter med recidiv og transformation til aggressivt lymfom (64).

Andre regimer kan i forskellige situationer overvejes.

Peroral alkylende cytostatika (chlorambucil eller Cyklofosfamid) evt. kombineret med Rituximab til patienten, overvejes til patienter med meget komorbiditet eller den ældre patient (65).

Nucleosid analoger i kombination med Rituximab er et meget aktivt regime, men der er betydelig toxicitet og regimet anvendes sjældent som førstelinje terapi (66;67).

Ibrutinib anvendes aktuelt som førstelinje behandling af patienter der ikke egner sig til kemo-immunterapi. I behandling af relaps/refraktær myelomatose anvendes kombinationen bendamustine, bortezomib og dexamethasone (68). I helt særlige situationer kan dette regime overvejes anvendt.

Polyneuropati (PN) på baggrund af WM se ofte som symmetrisk sensorisk og startende perifert (fødder) og langsomt progredierende. Det er en speciel situation og andre mulige årsager (fx diabetes, bindevævssygdomme) bør udelukkes. Se i øvrigt afsnittet om dette.

Bing-Neel Syndrome er en relativ sjælden præsentation af WM med affektion af centralnervesystemet (CNS). Behandlingsmålet ved Bing-Neel er på samme måde som ved systemisk sygdom udenfor CNS, nemlig at bringe patienten i bedst mulige remission og forhåbentligt at opnå en længerevarende symptomfri periode. Det er ingen sikker faglig afklaring af hvorvidt symptomfrie patienter bør behandles eller ej. Ibrutinib alternativt R-bendamustine er aktuelt oplagte behandlingsvalg. Af andre muligheder kan fx højdosis Cytarabin eller højdosis Methotrexat i kombination med Rituximab nævnes (24).

Oversigt over udvalgte studier. Se i øvrigt oversigten i (42).

Regime	Detaljer	ORR	PFS	OS	Kommentarer	Kvalitet (oxfordskala)
R-CD (57,58)	6 behandlingsserier	83%	35 mdr.	95 mdr.		2b
BR (60)	6 serier R-Benda	95%	69 mdr.	90% / 5 år	Delstudie (BriL)	1b/2a
BR (59)	Retrospektiv og ubehandlet patienter	97%	87% / 2 år	97% / 2 år	Benda dos. red. hos 30%	2b
Borz (56,61)	Fase 2, 23 patienter	96%	57% / 5 år	95% / 5 år	Neuropati (flere)	2b

Bemærkninger og overvejelser

Se ovenstående.

Relaps/progression ved WM

37. **Behandling af relaps/progression indledes først når patienten har klinisk eller laboratoriemæssig behandlingsindikation med de samme betingelser som ved initial behandling [III, C]**
38. **Ved behandlingskrævende relaps bør alle patienter gennemgå relevant udredningsprogram inkluderende udvidet blodprøvepanel, evt. knoglemarvsundersøgelse og relevant billeddiagnostik (CT af thorax/abd; Ultralyd abdomen; PET/CT ved mistanke om transformation) [V]**
39. **Stigende M-komponent uden symptomer afgiver ikke behandlingsindikation med mindre helt særlige forhold taler herfor (IgM > 60 g/l, IgM-flare eller heavy chain amyloidose) [III, C]**
40. **Hvis behandlingsrespons (Tid til næste behandling – TTNT) > 3 års varighed kan samme R-kemo/Borz regime overvejes. Dog må genbehandling med bendamustin frarådes (hvis tidligere ≥ 4 serier) grundet risiko for langvarig peni [III, A]**
41. **Hvis behandlingsrespons (Tid til næste behandling – TTNT) > 1 års varighed bør R kombineret med anden kemo/Borz overvejes [III, A]**
42. **Hvis behandlingsrespons (Tid til næste behandling – TTNT) < 1 års varighed bør Ibrutinib (evt. kombineret med R) overvejes [III, A]**
43. **Biologisk yngre patienter med behandlingsfølsom 1.relaps kan ved opnået CR/PR overvejes stamcellehøstet mhp evt. senere HDT [IV, B]**
44. **I individuelle tilfælde kan mini-allogen stamcelle transplantation være indiceret (fx CR/PR hos tidligere HDT-behandlet patient) [V]**

Litteratur og evidensgennemgang

Randomiserede studier er begrænsede for denne i lymfomsammenhæng relativ lille sygdomsgruppe. De mest markante studier er Leblond, 2001 (sammenligning af Fludarabin og Cyklofosfamid, Adriamycin og Prednisolon – CAP) (69); Buske, 2009 (betydningen af Rituximab i tillæg til kemoterapi) (70); Ibrutinibstudier, iINNOVATE (2017) (14) og Tam med sammenligning af primær og sekundær tyrosinkinasehæmmer (Zanabrutinib vs Ibrutinib - 2018) (71). Studierne synes ikke så metodisk stærke grundet nu næsten obsolete behandlinger (Leblond), men svagheder også grundet dårlige komparator. Effekten af Rituximab (R)-vedligehold er undersøgt som et sub-studie i StiL, hvor halvdelen af WM-patienter med respons på R-

Bendamustin fik R-vedligehold hver 2. måned i 2 år; den anden halvdel gik i observation. Der var ingen forskel mellem de to arme (72).

Litteraturen er ellers domineret af fase 2 studier, fx Treon (56); Ghobrial (73) og Treon (74) med fokus på at finde effektive behandlingstrategier. Disse behandlinger bliver så efterfølgende evalueret og sammenlignet i retrospektive opgørelser, fx Tedeschi (75) og Paludo (58).

Patientværdier og – præferencer

Erfaringsmæssigt ønsker mange patienter sig inddraget i beslutning om behandling og hvilken. I en lille spørgeskemaundersøgelse fortæller > 50% af patienterne at de føler sig inddraget. Der er dog stor variation i hvor meget patienterne ønsker sig inddraget. Særligt de ældste patienter synes mindre tilbøjelige til at stille krav. Ofte stiller pårørende sig velvilligt op som patientens advokat og får stillet de relevante spørgsmål.

Rationale

Afhængigt af behandlingsregime (modalitet, antal serier, dosismodifikationer, mv.) og sygdomsbiologi får patienten et kortere eller længere behandlingsfrit interval efter primærbehandling. Ved en stigning > 25% i IgM fra nadir (den lavest målelige IgM-værdi - dog med minimum 5 g/l), har man dokumenteret progression i sygdommen, hvis kun IgM lægges til grund. Nye tegn eller symptomer på aktiv sygdom (transformation eller Bing Neel syndrom) vil også være progressionstegn. Der kan dog gå flere år før patienten er behandlingskrævende til trods for stigende IgM (Time to Next Treatment – TTNT) (76).

Alle patienter bør have lavet en ny status som ved den primære diagnostiske udredning, hvilket inkluderer et udvidet blodprøvepanel (se tabel 2), knoglemarvsundersøgelse og CT-skanning (PET/CT-skanning ved mistanke om transformation). Supplerende undersøgelser efter behov, herunder bistand fra andre specialer (neurolog ved neuropati, oftalmolog ved mistanke om hyperviskocitet, kardiolog ved mistanke om kardiell amyloidose, mv.). Alle biopsier bør, hvis ikke tidligere gjort, undersøges for MYD88 L265P mutationen med PCR eller NGS. Tidligere svær knoglemarvspåvirkning efter peroral alkylerende eller purinholdig kemoterapi skærper indikation for knoglemarvsevaluering forud og behandlingen anbefales ikke gentaget, da risiko for myelodysplasi tidligere er set relateret til disse behandlinger (58;77). I forlængelse heraf synes et regime som R-bendamustine også mindre optimalt, hvis man efter induktionsbehandling påtænker stamcellehøst mhp senere højdosis kemoterapi (78).

De mest brugte regimer er som tidligere omtalt Ritux-Cyklo-Dx, Ritux-Borz-Dx, Ritux-benda og Ibrutinib (Ibrutinib + Ritux), hvilket der også er konsensus om internationalt (79). Alle med passende forbehold kunne gentages, hvis patienten har opnået en remission på > 3-5 års varighed. Ved remission på 1-3 år anbefales et andet Rituximab-holdigt regime (29). Patienter med mindre end et års responsvarighed bør straks skiftes til Ibrutinib (evt. + Rituximab) og hos biologisk yngre patienter (65-70 år) bør stamcellehøst overvejes, når partiel remission er opnået.

Meget toksiske regimer bør forbeholdes særlige situationer. R-CHOP bør kun benyttes ved mistanke om transformation og Ritux-Purinanalog kun hos patienter hvor udsigt til langvarig remission bør gå frem for risikoen for sekundær malignitet, herunder Bing Neel syndrom (79).

I klinisk hverdag er CXCR4 mutationen endnu ikke rutinemæssigt anvendelig til at guide i behandlingsvalg. Hvis der er mistanke om Ibrutinib-resistens, bør mutationsstatus afklares og patienten skiftes til anden relevant behandling (15).

Se oversigt over behandlingsmuligheder i nedenstående tabel.

Hyppigt anvendte regimer til behandling af LPL/WM

Behandlingsregime	Biologisk fit	Biologisk unfit	Relaps/transformation
R-monoterapi	Kuldeagglutin. MAG-neuropati	Kuldeagglutin. MAG-neuropati	Kuldeagglutin. MAG-neuropati
R-CD	1. linje ^{3a}	1. linje ^{3a}	2. linje
R-Bendamustin	1. linje ^{3a}	1. linje ^{3a}	2. linje
R-Borz-D / R-Bendamustn-Borz-D	1.linje ^{3b} (hyperviskositet)	1. linje ^{3b} (hyperviskositet)	2. linje (hyperviskositet)
R-CHOP	2. linje aggressiv ^{3a} (transformation)	Evt. 2. linje (transformation)	2. linje (transformation)
R-Cladribin / R-FC	-	2. linje	2.linje
Ibrutinib (evt+R)	-	1.linje ^{5b}	2.-3. linje
R-Leukeran/ R-sendoxan	-	1. eller 2. linje ^{5b}	1. eller 2. linje

HDT og mini-allo transplantation

De største opgørelser med WM/LPL viser en generel overlevelse ved HDT på 50-70% og en sygdomsfri overlevelse på 40-50% bedømt på de første 4-5 år (80;81). Det Japanske transplantationsregister (JSHCT) sammenligner allogene transplantation og HDT til WM/LPL, hvor de mest markante forskelle var en høj behandlingsrelateret mortalitet (NRM) ved allogene transplantation, men også et mere kurativt potentiale. HDT gav en høj responsrate og lav NRM (82). Helt afgørende for et godt udfald ved en transplantation kan opsummeres til: < 3 kemobaserede regimer forud for transplantationen; god sygdomskontrol forud for transplantation (god PR) og begrænset comorbiditet (80-83). NRM ved allogene transplantation er fortsat et højt prioriteret problem, som kræver omhyggelig selektion af patienterne. Patienter i betragtning til HDT bør udvælges tilsvarende med kemosensitiv sygdom og biologisk yngre (< 65-70 år).

IWWM har opnået konsensus om, at HDT ikke er indiceret i 1. linjebehandling af WM/LPL ved kemofølsom sygdom, men fra 2. linje eller senere (79). I en fransk opgørelse har man dog til 11/14 patienter gjort HDT som primær behandling ved Bing Neel syndrome. Med en median follow up på 35 mdr. havde kun 1 patient lokalt relaps, som efterfølgende kunne behandles med Ibrutinib. Kun 3 patienter døde af anden årsag. Ved BNS er rollefordelingen af BTK-hæmmer versus HDT-behandling ikke veldefineret, men ofte kan HDT udelukkes grundet comorbiditet (alder, hjerte- eller lungesygdom) (84). Patienter som er BTK-naive bør forsøge Ibrutinib før HDT overvejes ifølge anbefalingen fra IWWM (79).

Bemærkninger og overvejelser

Der er mange nye behandlinger, som kunne være relevante for patienter med WM, som ikke er så nemt tilgængelig, da patientgruppens størrelse gør det svært at opnå godkendelser i lokale godkendelsesfora (I DK medicinrådet). Nye lægemidler under udvikling, som har vist sig lovende i en række andre beslægtede sygdomme (CLL, myelomatose, andre lymfomsygdomme) omfatter bl.a.:

Venetoclax:

Indikation ved relaps CLL / forsøg i USA til LPL/WM

Bispecifikke antistoffer:

Kører forsøg mange steder i verden, bl.a. DK

Zanabrutinib:

Alternativ til Ibrutinib godkendt af FDA til LPL/WM (ej EMA)

Carfilzomib, Ixazomib:

Proteasomhæmmere i familie med Bortezomib (Velcade) benyttet til myelomatose.

PI3K-hæmmere (Idelalisib):

Fase-2 studie har vist lovende responsrater (mediant op til 22 mdr).

Lenalidomide og Thalidomid: Imids, der har været og er meget brugt indenfor myelomatose. Også forsøgt ved LPL/WM men bivirkningstunge (thalidomid – neuropati og trombosetendens; lenalidomidbehandling har tendens til at give grav anæmi).

Evaluering og opfølgning af patienter med WM

45. **Patienter diagnosticeret med WM eller IgM-relateret sygdom bør gennemgå individualiseret og behovsorienteret opfølgning. Kan være i form af biokemi med virtuel kontakt eller fremmøde afhængig af behov (D)**
46. **Patienter, som har gennemgået et behandlingsforløb, bør som minimum evalueres med klinisk vurdering, blodprøver og CT HTA (ved behandlingskrævende lymfomsygdom). Knoglemarvsundersøgelse kan gøres på individuel basis (tvivl om respons, mistanke om toksicitet eller evt. MDS) (D)**
47. **Patienter med WM eller IgM-relateret sygdom følges som hovedregel livslangt (D)**
48. **Enkelte asymptomatiske patienter, fulgt over en årrække uden behandlingskrævende sygdom kan i nogle tilfælde overvejes afsluttet til egen læge, hvis der ikke findes tegn på progression eller mistanke om IgM relateret sygdom (D)**

49. Billeddiagnostik foretages ved behov, ikke rutinemæssigt i opfølgingsperioden. Knoglemarvsundersøgelser efter behov ved symptomer tydende på progression eller ved afklaring (D)

Litteratur og evidensgennemgang

Her findes meget lidt evidens for en struktureret opfølgingsstrategi, men her bør i høj grad en individualiseret tilgang følges. Vi læner os op af tilgængelige internationale rekommandationer såsom ESMO og IWWM.

Patientværdier og – præferencer

Individualiseret.

Rationale

Opfølgning af WM-patienter bør ske på individuel basis. Patienter i stabil fase før eller efter afsluttet behandling bør kontrolleres med blodprøver hver 3.-12. måned. Herudover bør kliniske kontroller indskydes, som kan ligge med samme intervaller (16;29;76;85). Skanning bør ikke gøres rutinemæssigt, men havde patienten lymfomer som behandlingsindikation bør skanning gøres ved slutevaluering og på løs indikation ved tegn på recidiv. Patienter bør oplyses om kritiske symptomer, som kan være signal om sygdomsprogression. Patienter i et opfølgingsforløb uden tidligere behandling (W & W) med stabil M-komponent uden tegn til klinisk eller laboratoriemæssig progression over en længere årrække, kan overvejes afsluttet til egen læge, hvis anden komorbiditet gør et hæmatologisk opfølgingsforløb mere til gene end gavn for patienten (31).

Bemærkninger og overvejelser

Patienter med LPL/WM vil for flertallets vedkommende have et roligt opfølgingsforløb, hvor der i lange perioder ikke er grund til behandlingsmæssig intervention.

En signifikant gruppe af patienterne har dog gener på grund af M-komponenten (IgM relateret sygdom), som bl.a. via en antistofmedieret (kuldeagglutinin, anti-MAG, mv.) eller en aflejningsbetinget (amyloidose, kryoglobulinmedieret vaskulitis, mv.) patofysiologisk mekanisme, kan resultere i en undertiden livstruende tilstand, hvor behandling ikke bør udsættes unødigt. Patienter med monoklonale gammopatier med klinisk signifikans bør naturligvis aldrig afsluttes fra hæmatologisk opfølgning. Et svensk studie viste, at der ikke er relation mellem M-komponentens størrelse og risiko for udvikling af behandlingskrævende sygdom (28).

4. Referencer

- (1) Danish Lymphoma Group. LYFO Annually Report 2018. [Webpage on the internet] 2019
- (2) Castillo JJ, Olszewski AJ, Kanan S, Meid K, Hunter ZR, Treon SP. Survival outcomes of secondary cancers in patients with Waldenstrom macroglobulinemia: An analysis of the SEER database. *Am J Hematol* 2015 Aug;90(8):696-701.
- (3) Castillo JJ, Olszewski AJ, Kanan S, Meid K, Hunter ZR, Treon SP. Overall survival and competing risks of death in patients with Waldenstrom macroglobulinaemia: an analysis of the Surveillance, Epidemiology and End Results database. *Br J Haematol* 2015 Apr;169(1):81-9.
- (4) Babwah A, Gustine J, Meid K, Dubeau T, Xu L, Yang G, et al. Long survival in patients with Waldenstrom macroglobulinaemia diagnosed at a young age. *Br J Haematol* 2019 May;185(4):799-802.
- (5) Kastritis E, Kyrtsolis MC, Morel P, Gavriatopoulou M, Hatjiharissi E, Symeonidis AS, et al. Competing risk survival analysis in patients with symptomatic Waldenstrom macroglobulinemia: the impact of disease unrelated mortality and of rituximab-based primary therapy. *Haematologica* 2015 Nov;100(11):e446-e449.
- (6) Pophali PA, Bartley A, Kapoor P, Gonsalves WI, Ashrani AA, Marshall AL, et al. Prevalence and survival of smouldering Waldenstrom macroglobulinaemia in the United States. *Br J Haematol* 2019 Mar;184(6):1014-7.
- (7) WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Revised 4th Edition[2]. 2017. Geneva, WHO Press.
- (8) Cao XX, Meng Q, Mao YY, Su W, Zhen JF, Shen KN, et al. The clinical spectrum of IgM monoclonal gammopathy: A single center retrospective study of 377 patients. *Leuk Res* 2016 Jul;46:85-8.
- (9) Treon SP, Xu L, Yang G, Zhou Y, Liu X, Cao Y, et al. MYD88 L265P somatic mutation in Waldenstrom's macroglobulinemia. *N Engl J Med* 2012 Aug 30;367(9):826-33.
- (10) Varettoni M, Arcaini L, Zibellini S, Boveri E, Rattotti S, Riboni R, et al. Prevalence and clinical significance of the MYD88 (L265P) somatic mutation in Waldenstrom's macroglobulinemia and related lymphoid neoplasms. *Blood* 2013 Mar 28;121(13):2522-8.
- (11) Jimenez C, Sebastian E, Chillon MC, Giraldo P, Mariano HJ, Escalante F, et al. MYD88 L265P is a marker highly characteristic of, but not restricted to, Waldenstrom's macroglobulinemia. *Leukemia* 2013 Aug;27(8):1722-8.
- (12) Xu L, Hunter ZR, Yang G, Zhou Y, Cao Y, Liu X, et al. MYD88 L265P in Waldenstrom macroglobulinemia, immunoglobulin M monoclonal gammopathy, and other B-cell lymphoproliferative disorders using conventional and quantitative allele-specific polymerase chain reaction. *Blood* 2013 Mar 14;121(11):2051-8.

- (13) Xu L, Hunter ZR, Yang G, Cao Y, Liu X, Manning R, et al. Detection of MYD88 L265P in peripheral blood of patients with Waldenstrom's Macroglobulinemia and IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Leukemia* 2014 Aug;28(8):1698-704.
- (14) Dimopoulos MA, Tedeschi A, Trotman J, Garcia-Sanz R, MacDonald D, Leblond V, et al. Phase 3 Trial of Ibrutinib plus Rituximab in Waldenstrom's Macroglobulinemia. *N Engl J Med* 2018 Jun 21;378(25):2399-410.
- (15) Sklavenitis-Pistofidis R, Capelletti M, Liu CJ, Reidy M, Zavidij O, Huynh D, et al. Bortezomib overcomes the negative impact of CXCR4 mutations on survival of Waldenstrom's Macroglobulinemia patients. *Blood* 2018 Oct 26.
- (16) Kapoor P, Ansell SM, Fonseca R, Chanan-Khan A, Kyle RA, Kumar SK, et al. Diagnosis and Management of Waldenstrom Macroglobulinemia: Mayo Stratification of Macroglobulinemia and Risk-Adapted Therapy (mSMART) Guidelines 2016. *JAMA Oncol* 2017 Sep 1;3(9):1257-65.
- (17) Lim ST, Fei G, Quek R, Lim LC, Lee LH, Yap SP, et al. The relationship of hepatitis B virus infection and non-Hodgkin's lymphoma and its impact on clinical characteristics and prognosis. *Eur J Haematol* 2007 Aug;79(2):132-7.
- (18) Stone MJ. Waldenstrom's macroglobulinemia: hyperviscosity syndrome and cryoglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma* 2009 Mar;9(1):97-9.
- (19) Menke MN, Fekete GT, McMeel JW, Treon SP. Ophthalmologic techniques to assess the severity of hyperviscosity syndrome and the effect of plasmapheresis in patients with Waldenstrom's macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma* 2009 Mar;9(1):100-3.
- (20) Berentsen S. Cold agglutinin-mediated autoimmune hemolytic anemia in Waldenstrom's macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma* 2009 Mar;9(1):110-2.
- (21) Harel S, Mohr M, Jahn I, Aucouturier F, Galicier L, Asli B, et al. Clinico-biological characteristics and treatment of type I monoclonal cryoglobulinaemia: a study of 64 cases. *Br J Haematol* 2015 Mar;168(5):671-8.
- (22) Trejo O, Ramos-Casals M, Lopez-Guillermo A, Garcia-Carrasco M, Yague J, Cervera R, et al. Hematologic malignancies in patients with cryoglobulinemia: association with autoimmune and chronic viral diseases. *Semin Arthritis Rheum* 2003 Aug;33(1):19-28.
- (23) Fintelmann F, Forghani R, Schaefer PW, Hochberg EP, Hochberg FH. Bing-Neel Syndrome revisited. *Clin Lymphoma Myeloma* 2009 Mar;9(1):104-6.
- (24) Castillo JJ, Treon SP. How we manage Bing-Neel syndrome. *Br J Haematol* 2019 Nov;187(3):277-85.
- (25) Tedeschi A, Conticello C, Rizzi R, Benevolo G, Laurenti L, Petrucci MT, et al. Diagnostic framing of IgM monoclonal gammopathy: Focus on Waldenstrom macroglobulinemia. *Hematol Oncol* 2018 Sep 7.
- (26) Morel P, Duhamel A, Gobbi P, Dimopoulos MA, Dhodapkar MV, McCoy J, et al. International prognostic scoring system for Waldenstrom's macroglobulinemia. *Blood* 2009 Feb 5.

- (27) Kastritis E, Morel P, Duhamel A, Gavriatopoulou M, Kyrtsolis MC, Durot E, et al. A revised international prognostic score system for Waldenstrom's macroglobulinemia. *Leukemia* 2019 Nov;33(11):2654-61.
- (28) Brandefors L, Melin B, Lindh J, Lundqvist K, Kimby E. Prognostic factors and primary treatment for Waldenstrom macroglobulinemia - a Swedish Lymphoma Registry study. *Br J Haematol* 2018 Sep 10.
- (29) Kastritis E, Leblond V, Dimopoulos MA, Kimby E, Staber P, Kersten MJ, et al. Waldenstrom's macroglobulinaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018 Oct 1;29(Supplement_4):iv41-iv50.
- (30) DMSG. MGUS retningslinje for diagnostik og opfølgning. 2018.
- (31) Go RS, Rajkumar SV. How I manage monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* 2018 Jan 11;131(2):163-73.
- (32) Mangiacavalli S, Cocito F, Pochintesta L, Pascutto C, Ferretti V, Varettoni M, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance: a new proposal of workup. *Eur J Haematol* 2013 Oct;91(4):356-60.
- (33) van de Donk NW, Palumbo A, Johnsen HE, Engelhardt M, Gay F, Gregersen H, et al. The clinical relevance and management of monoclonal gammopathy of undetermined significance and related disorders: recommendations from the European Myeloma Network. *Haematologica* 2014 Jun;99(6):984-96.
- (34) Banwait R, O'Regan K, Campigotto F, Harris B, Yarar D, Bagshaw M, et al. The role of 18F-FDG PET/CT imaging in Waldenstrom macroglobulinemia. *Am J Hematol* 2011 Jul;86(7):567-72.
- (35) Stone MJ, Bogen SA. Evidence-based focused review of management of hyperviscosity syndrome. *Blood* 2012 Mar 8;119(10):2205-8.
- (36) Dimopoulos MA, Kastritis E, Delimpassi S, Zomas A, Kyrtsolis MC, Zervas K. The International Prognostic Scoring System for Waldenstrom's macroglobulinemia is applicable in patients treated with rituximab-based regimens. *Haematologica* 2008 Sep;93(9):1420-2.
- (37) Kyle RA, Rajkumar SV, Therneau TM, Larson DR, Plevak MF, Melton LJ, III. Prognostic factors and predictors of outcome of immunoglobulin M monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Clin Lymphoma* 2005 Mar;5(4):257-60.
- (38) Kyle RA, Treon SP, Alexanian R, Barlogie B, Bjorkholm M, Dhodapkar M, et al. Prognostic markers and criteria to initiate therapy in Waldenstrom's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia. *Semin Oncol* 2003 Apr;30(2):116-20.
- (39) Uljon SN, Treon SP, Tripsas CK, Lindeman NI. Challenges with serum protein electrophoresis in assessing progression and clinical response in patients with Waldenstrom macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2013 Apr;13(2):247-9.

- (40) Leblond V, Kastritis E, Advani R, Ansell SM, Buske C, Castillo JJ, et al. Treatment recommendations from the Eighth International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia. *Blood* 2016 Sep 8;128(10):1321-8.
- (41) Hodge LS, Ansell SM. Waldenstrom's macroglobulinemia: treatment approaches for newly diagnosed and relapsed disease. *Transfus Apher Sci* 2013 Aug;49(1):19-23.
- (42) Dimopoulos MA, Kastritis E. How I treat Waldenstrom macroglobulinemia. *Blood* 2019 Dec 5;134(23):2022-35.
- (43) Treon SP. How I treat Waldenstrom macroglobulinemia. *Blood* 2009 Sep 17;114(12):2375-85.
- (44) Gertz MA, Buadi FK, Hayman SR. IgM amyloidosis: clinical features in therapeutic outcomes. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2011 Feb;11(1):146-8.
- (45) Palladini G, Merlini G. Diagnostic challenges of amyloidosis in Waldenstrom macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2013 Apr;13(2):244-6.
- (46) Zanwar S, Abeykoon JP, Ansell SM, Gertz MA, Dispenzieri A, Muchtar E, et al. Primary systemic amyloidosis in patients with Waldenstrom macroglobulinemia. *Leukemia* 2019 Mar;33(3):790-4.
- (47) Uppal NN, Monga D, Vernace MA, Mehtabdin K, Shah HH, Bijol V, et al. Kidney diseases associated with Waldenstrom macroglobulinemia. *Nephrol Dial Transplant* 2019 Oct 1;34(10):1644-52.
- (48) Lesourd A, Francois A, Etienne I, Guerrot D. Non-proteinuric renal AL amyloidosis in Waldenstrom's macroglobulinemia. *Nephrology (Carlton)* 2019 Apr;24(4):490-1.
- (49) Terrier B, Jaccard A, Harousseau JL, Delarue R, Tournilhac O, Hunault-Berger M, et al. The clinical spectrum of IgM-related amyloidosis: a French nationwide retrospective study of 72 patients. *Medicine (Baltimore)* 2008 Mar;87(2):99-109.
- (50) Abildgaard N, Rojek AM, Moller HE, Palstrom NB, Nyvold CG, Rasmussen LM, et al. Immunoelectron microscopy and mass spectrometry for classification of amyloid deposits. *Amyloid* 2020 Mar;27(1):59-66.
- (51) Brambilla F, Lavatelli F, Di SD, Valentini V, Rossi R, Palladini G, et al. Reliable typing of systemic amyloidoses through proteomic analysis of subcutaneous adipose tissue. *Blood* 2012 Feb 23;119(8):1844-7.
- (52) Palladini G, Russo P, Bosoni T, Sarais G, Lavatelli F, Foli A, et al. AL amyloidosis associated with IgM monoclonal protein: a distinct clinical entity. *Clin Lymphoma Myeloma* 2009 Mar;9(1):80-3.
- (53) Palladini G, Dispenzieri A, Gertz MA, Kumar S, Wechalekar A, Hawkins PN, et al. New criteria for response to treatment in immunoglobulin light chain amyloidosis based on free light chain measurement and cardiac biomarkers: impact on survival outcomes. *J Clin Oncol* 2012 Dec 20;30(36):4541-9.
- (54) Gustine JN, Meid K, Dubeau T, Hunter ZR, Xu L, Yang G, et al. Serum IgM level as predictor of symptomatic hyperviscosity in patients with Waldenstrom macroglobulinaemia. *Br J Haematol* 2017 Jun;177(5):717-25.

- (55) Ghobrial IM, Fonseca R, Greipp PR, Blood E, Rue M, Vesole DH, et al. Initial immunoglobulin M 'flare' after rituximab therapy in patients diagnosed with Waldenstrom macroglobulinemia: an Eastern Cooperative Oncology Group Study. *Cancer* 2004 Dec 1;101(11):2593-8.
- (56) Treon SP, Hunter ZR, Matous J, Joyce RM, Mannion B, Advani R, et al. Multicenter clinical trial of bortezomib in relapsed/refractory Waldenstrom's macroglobulinemia: results of WMCTG Trial 03-248. *Clin Cancer Res* 2007 Jun 1;13(11):3320-5.
- (57) Kastritis E, Gavriatopoulou M, Kyrtonis MC, Roussou M, Hadjiharissi E, Symeonidis A, et al. Dexamethasone, rituximab, and cyclophosphamide as primary treatment of Waldenstrom macroglobulinemia: final analysis of a phase 2 study. *Blood* 2015 Sep 10;126(11):1392-4.
- (58) Paludo J, Abeykoon JP, Shreders A, Ansell SM, Kumar S, Ailawadhi S, et al. Bendamustine and rituximab (BR) versus dexamethasone, rituximab, and cyclophosphamide (DRC) in patients with Waldenstrom macroglobulinemia. *Ann Hematol* 2018 Aug;97(8):1417-25.
- (59) Laribi K, Poulain S, Willems L, Merabet F, Le CR, Eveillard JR, et al. Bendamustine plus rituximab in newly-diagnosed Waldenstrom macroglobulinaemia patients. A study on behalf of the French Innovative Leukaemia Organization (FILO). *Br J Haematol* 2019 Jul;186(1):146-9.
- (60) Rummel MJ, von Gruenhagen U, Niederle N, Ballo H, Weidmann E, Welslau M, et al. Bendamustine Plus Rituximab Versus CHOP Plus Rituximab in the First-Line-Treatment of Patients with Follicular, Indolent and Mantle Cell Lymphomas: Results of a Randomized Phase III Study of the Study Group Indolent Lymphomas (StiL). *ASH Annual Meeting Abstracts* 2008 Nov 16;112(11):2596.
- (61) Treon SP, Ioakimidis L, Soumerai JD, Patterson CJ, Sheehy P, Nelson M, et al. Primary Therapy of Waldenstrom Macroglobulinemia With Bortezomib, Dexamethasone, and Rituximab: WMCTG Clinical Trial 05-180. *J Clin Oncol* 2009 Jun 8.
- (62) Dimopoulos MA, Garcia-Sanz R, Gavriatopoulou M, Morel P, Kyrtonis MC, Michalis E, et al. Primary therapy of Waldenstrom macroglobulinemia (WM) with weekly bortezomib, low-dose dexamethasone, and rituximab (BDR): long-term results of a phase 2 study of the European Myeloma Network (EMN). *Blood* 2013 Nov 7;122(19):3276-82.
- (63) Ioakimidis L, Patterson CJ, Hunter ZR, Soumerai JD, Manning RJ, Turnbull B, et al. Comparative outcomes following CP-R, CVP-R, and CHOP-R in Waldenstrom's macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma* 2009 Mar;9(1):62-6.
- (64) Kyriakou C. High-Dose Therapy and Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Waldenstrom Macroglobulinemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2018 Oct;32(5):865-74.
- (65) Kyle RA, Greipp PR, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, et al. Waldenstrom's macroglobulinaemia: a prospective study comparing daily with intermittent oral chlorambucil. *Br J Haematol* 2000 Mar;108(4):737-42.
- (66) Dimopoulos MA, O'Brien S, Kantarjian H, Estey EE, Keating MJ, Alexanian R. Treatment of Waldenstrom's macroglobulinemia with nucleoside analogues. *Leuk Lymphoma* 1993;11 Suppl 2:105-8.

- (67) Leblond V, Johnson S, Chevret S, Copplesstone A, Rule S, Tournilhac O, et al. Results of a randomized trial of chlorambucil versus fludarabine for patients with untreated Waldenstrom macroglobulinemia, marginal zone lymphoma, or lymphoplasmacytic lymphoma. *J Clin Oncol* 2013 Jan 20;31(3):301-7.
- (68) Ludwig H, Kasparu H, Leitgeb C, Rauch E, Linkesch W, Zojer N, et al. Bendamustine-bortezomib-dexamethasone is an active and well-tolerated regimen in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood* 2014 Feb 13;123(7):985-91.
- (69) Leblond V, Levy V, Maloisel F, Cazin B, Fermand JP, Harousseau JL, et al. Multicenter, randomized comparative trial of fludarabine and the combination of cyclophosphamide-doxorubicin-prednisone in 92 patients with Waldenstrom macroglobulinemia in first relapse or with primary refractory disease. *Blood* 2001 Nov 1;98(9):2640-4.
- (70) Buske C, Hoster E, Dreyling M, Eimermacher H, Wandt H, Metzner B, et al. The addition of rituximab to front-line therapy with CHOP (R-CHOP) results in a higher response rate and longer time to treatment failure in patients with lymphoplasmacytic lymphoma: results of a randomized trial of the German Low-Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *Leukemia* 2009 Jan;23(1):153-61.
- (71) Tam CS, Leblond V, Novotny W, Owen RG, Tedeschi A, Atwal S, et al. A head-to-head Phase III study comparing zanubrutinib versus ibrutinib in patients with Waldenstrom macroglobulinemia. *Future Oncol* 2018 Sep;14(22):2229-37.
- (72) Rummel MJ, Lerchenmüller C, Hensel M, Goerner M, Buske C, Schulz H, et al. Two Years Rituximab Maintenance Vs. Observation after First Line Treatment with Bendamustine Plus Rituximab (B-R) in Patients with Waldenström's Macroglobulinemia (MW): Results of a Prospective, Randomized, Multicenter Phase 3 Study (the StiL NHL7-2008 MAINTAIN trial). *Blood* 2019 Nov 13;134(Supplement_1):343.
- (73) Ghobrial IM, Hong F, Padmanabhan S, Badros A, Rourke M, Leduc R, et al. Phase II trial of weekly bortezomib in combination with rituximab in relapsed or relapsed and refractory Waldenstrom macroglobulinemia. *J Clin Oncol* 2010 Mar 10;28(8):1422-8.
- (74) Treon SP, Tripsas CK, Meid K, Warren D, Varma G, Green R, et al. Ibrutinib in previously treated Waldenstrom's macroglobulinemia. *N Engl J Med* 2015 Apr 9;372(15):1430-40.
- (75) Tedeschi A, Picardi P, Ferrero S, Benevolo G, Margiotta CG, Varettoni M, et al. Bendamustine and rituximab combination is safe and effective as salvage regimen in Waldenstrom macroglobulinemia. *Leuk Lymphoma* 2015;56(9):2637-42.
- (76) Owen RG, Kyle RA, Stone MJ, Rawstron AC, Leblond V, Merlini G, et al. Response assessment in Waldenstrom macroglobulinaemia: update from the VIth International Workshop. *Br J Haematol* 2013 Jan;160(2):171-6.
- (77) Martin P, Barr PM, James L, Pathak A, Kahl B. Long-term safety experience with bendamustine for injection in a real-world setting. *Expert Opin Drug Saf* 2017 Jun;16(6):647-50.
- (78) Gac AC, Azar N, Daguindau E, Cartron G, Fornecker LM, Gyan E, et al. Does bendamustine impact the mobilization of peripheral blood stem cells? A multicenter retrospective study of 23 cases. *Leuk Lymphoma* 2016 May;57(5):1149-53.

- (79) Castillo JJ, Advani RH, Branagan AR, Buske C, Dimopoulos MA, D'Sa S, et al. Consensus treatment recommendations from the tenth International Workshop for Waldenstrom Macroglobulinaemia. *Lancet Haematol* 2020 Nov;7(11):e827-e837.
- (80) Kyriakou C, Canals C, Sibon D, Cahn JY, Kazmi M, Arcese W, et al. High-Dose Therapy and Autologous Stem-Cell Transplantation in Waldenström Macroglobulinemia: The Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Journal of Clinical Oncology* 2010 May 1;28(13):2227-32.
- (81) Marzolini MA, Thomson KJ, Dorman J, D'Sa S. BEAM-conditioned autologous SCT improves the quality of response in Waldenstrom's macroglobulinaemia and lymphoplasmacytic lymphoma: a single centre's 10-year experience. *Bone Marrow Transplant* 2014 Sep;49(9):1231-2.
- (82) Sakurai M, Mori T, Uchiyama H, Ago H, Iwato K, Eto T, et al. Outcome of stem cell transplantation for Waldenstrom's macroglobulinemia: analysis of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation (JSHCT) Lymphoma Working Group. *Ann Hematol* 2020 Jul;99(7):1635-42.
- (83) Kyriakou C, Canals C, Cornelissen JJ, Socie G, Willemze R, Ifrah N, et al. Allogeneic stem-cell transplantation in patients with Waldenstrom macroglobulinemia: report from the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 2010 Nov 20;28(33):4926-34.
- (84) Simon L, Lemal R, Fornecker LM, Tournilhac O, Leblond V. High-dose therapy with autologous stem cells transplantation in Bing-Neel syndrome: A retrospective analysis of 14 cases. *Am J Hematol* 2019 Sep;94(9):E227-E229.
- (85) Weber D, Treon SP, Emmanouilides C, Branagan AR, Byrd JC, Blade J, et al. Uniform response criteria in Waldenstrom's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia. *Semin Oncol* 2003 Apr;30(2):127-31.

5. Metode

Retningslinjen er udarbejdet gennem et konstruktivt samarbejde mellem hæmatologer på tværs af landet inkluderende hæmato-patolog og neuropatiinteresseret neurolog. En separat retningslinje påtænkes omfattende IgM-induceret polyneuropati med forventning om offentliggørelse i løbet af 2021. Retningslinjen er opbygget ift. nyt format iht. DMCG og er version 1.0.

Litteratursøgning

Litteraturen er fundet via flere kanaler men først og fremmest gennem en systematisk litteratursøgning, hvilket fremgår af nedenstående. Supplerende er overført litteratur fra den forrige retningslinje og relevante review-artikler er gennemgået for litteratur ikke-tilgængelig i medline/PubMed (abstracts, mv.).

Afsnitssøgning:

Diagnostik: *WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues* har været omdrejningspunktet for søgning af sekundær litteratur.

Udredningsstrategi: (("Waldenstrom Macroglobulinemia/diagnosis"[Mesh] OR "Waldenstrom Macroglobulinemia/diagnostic imaging"[Mesh])) AND ("Waldenstrom Macroglobulinemia/analysis"[Mesh] OR "Waldenstrom Macroglobulinemia/classification"[Mesh].

Behandlingsplan / primær – og relapsbehandling: "Waldenströms macroglobulinemia" AND "treatment"

Amyloidose: Der er taget udgangspunkt i litteratur fra DLG/DMSG retningslinjen for WM fra 2016 og søgt nyere litteratur via PubMed med søgeordene "Waldenströms macroglobulinemia" AND "amyloidosis".

Opfølgning: Inspiration er hentet fra den forrige retningslinje og ellers søgt via PubMed "waldenströms macroglobulinemia" AND "follow up".

Litteraturgennemgang

Litteratur er fremsøgt af de enkelte medlemmer af gruppen. Evidensen er vurderet ud fra Dykewics og delvist efter Oxford.

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

Repræsentanter fra afdelinger involveret i behandling af lymfom eller myelomatose er tilstede i gruppen. Herudover er der repræsentanter fra patologi og neurologi. *Waldenström Danmark* er en nyetableret gruppe af Waldenströmpatienter, som er involveret via et spørgeskema mhp at få patientperspektivet ind i retningslinjen.

Høring og godkendelse

Retningslinjen er sendt i høring i Dansk Lymfom Gruppe (DLG) og Dansk Myelomatose Studie Gruppe (DMSG) og accepteret via repræsentanterne i retningslinjegruppen.

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Ingen af retningslinjens anbefalinger vurderes at udløse betydelig merudgift. Molekylærbiologiske undersøgelser implementeres ved behov. MYD88-analysen anbefales mhp. at højne den diagnostiske sikkerhed.

Behov for yderligere forskning

Der er en betydelig mangel på forskningsaktivitet i en Dansk kontekst. Dette arbejdes der på at få rettet op.

Forfattere

Anfør hvem der har forfattet retningslinjen (førsteforfatter først – rækkefølge afklares ved opstart af arbejdet)

- Lars Munksgaard, hæmatologi, overlæge HD(O), SUH, hæmatologisk afdeling
Ingen interessekonflikter ift. anbefalingerne i denne retningslinje
- Ida B. Kristensen, hæmatologi, afdelingslæge, Ph.d., OUH, hæmatologisk afdeling
Ingen interessekonflikter ift. anbefalingerne i denne retningslinje
- Paw Jensen, hæmatologi, overlæge, AaH, hæmatologisk afdeling
Ingen interessekonflikter ift. anbefalingerne i denne retningslinje
- Trine L. Plesner, patologi, overlæge, Ph.d. Rigshospitalet, patologisk afdeling
Ingen interessekonflikter ift. anbefalingerne i denne retningslinje
- Troels Hammer, hæmatologi, afdelingslæge, Ph.d., SUH, hæmatologisk afdeling
Ingen interessekonflikter ift. anbefalingerne i denne retningslinje
- Dorte Gilstrøm, hæmatologi, afdelingslæge, ÅUH, hæmatologisk afdeling
Ingen interessekonflikter ift. anbefalingerne i denne retningslinje
- Niels Abildgaard, hæmatologi, overlæge, prof., dr.med., OUH, hæmatologisk afdeling
Ingen interessekonflikter ift. anbefalingerne i denne retningslinje

6. Monitorering

Aktuelt ingen forslag til monitorering.

7. Bilag

Bilag 1 – Revideret prognostisk indeks - rIPSSWM

Tabel 1.

Prognostisering af WM (revised IPSSWM)

Risikofaktorer ^a	0	1	2	3	4-5
10-års OS (%)	84	59	37	19	9
3-års risiko for WM-related død (%)	0	10	14	38	48

^aRisikofaktorer for rIPSSWM: Alder <66=0 points, alder 66-75 = 1 point, alder >75 år =2 points. Forhøjet LDH = 1 point, B2M ≥4 mg/L=1 point, s-albumin <35 g/L = 1 point.

Efter "A revised international prognostic score system for Waldenström's macroglobulinemia", Leukemia (2019)

Bilag 2 – fedtaspiration til amyloid diagnostik og blanket til rekvirering

Subcutan fedtaspiration er en enkel, minimal invasiv metode til screening og diagnostik af systemisk amyloidose. Ved AL/AHL amyloidose er sensitiviteten op mod 80%.

Forberedelse:

Det bør alene sikres, at der ikke er trombocytter $< 20 \times 10^9/L$ (kan korrigeres ved infusion af trombocytter)

Ved antitrombotisk behandling med lav-molekylær heparin bør denne pauseres 1 døgn før aspiration. Ved behandling med marevan bør INR sikres < 3 .

Fremgangsmåde:

Utensilier

- 5 ml sprøjte med bedøvelse (Lidocain 2% med noradrenalin).
- Alkoholswaps/klorhexidinsprit
- Steril gaze
- Afdækning fx sterilt hulstykke
- 1 x 1 ml sprøjte
- 1 x 20 ml sprøjte
- 2 x lyserød kanyle
- 2 objektglas
- Filtrepapir
- 1 sarstedglas
- 1 forsendelsesglas med formalin
- Bandage/plaster

Lejring

Patienten lejres i rygleje. Prøvetagningslokaliseringen, som er nedre kvadrant af laterale abdomen, lokaliseres.

Desinficering

Huden over det planlagte indstikssted afvaskes med klar sprit af 2 omgange i en diameter på cirka 15 cm. Spritten skal tørre helt imellem hver afvaskning. Efterfølgende påsættes et sterilt hulstykke eller anden form for afdækning, der beskytter patientens tøj.

Procedure

- Der anlægges 2-5 ml lokalbedøvelse i en "v-form" i det planlagte indstikssted.
- Med en lyserød kanyle påsat 20 ml sprøjte penetreres huden til sucutis i det bedøvede område. Det er vigtigt at holde nålen parallelt med huden, så man undgår at stikke igennem til peritonealhulen.
- Stemplet trækkes helt i bund for at danne vakuum.
- Oprethold vakuum og træk nålen frem og tilbage i forskellige retninger med nålen placeret i det subkutane væv.
- Fedtvævet opsamles i sprøjten. Når der er samlet nok materiale (synlige dråber af fedtvæv) slippes vakuum helt og nålen trækkes ud af huden.
- Indstiksstedet komprimeres med et stykke gaze.

- Al fedtvævet samles omhyggeligt på et objektglas. Vær opmærksom på at få alt med, også det der sidder i studsene på kanyler og anvendt nål. Til formålet er en lang kanyler velgent.
- Fedtvævet fordeles som følger:
 1. En lille "klump" fedtvæv på alm udstrygningsglas. Smear foretages ved at presse et rent udstrygningsglas ned over. Man skal være særlig opmærksom på ikke at vride eller squeeze glassene. Der skal blot trykkes for at presse vævet ud i et tyndt lag på de 2 glas. De 2 glas sendes lufttørret til congorød farvning på lokal patologi afdeling (screening for tilstedeværelse af amyloid).
 2. En lille "klump" fedtvæv i forsendelsesglas med formalin (til immunelektronmikroskopi hvis amyloid screening er positiv).
 3. En lille "klump" fedtvæv, som skylles x2 i glas med ca 1 ml isoton NaCl og efterfølgende aftørres med filtrerpapir og overføres til tørglas/sarsted mikrorør, som nedfryses snarest og senest samme dag ved -20 grader. Dette materiale er til massespektrometri, som udføres hvis amyloid screening er positiv. Det er særlig vigtigt, at dette fedtvæv ikke er blodigt; derfor afskyllingen. Desuden bør materialet gerne være på køl indtil nedfrysning.

Forsendelse af prøver:

Materialet sendes efter lokal praksis, typisk samlet den lokale patologi afdeling.

Der rekvireres congo farvning af de 2 smears.

Ved positiv congo farvning sendes fedtvæv i formalin glas til **immunelektronmikroskopi** på Odense Universitetshospital, Afdeling for Klinisk Patologi, Sekretariat 1, att.: overlæge Hanne Møller, J.B. Winsløws Vej 15, 2. sal, Indgang 240, 5000 Odense C. Rekvissionsblanket medsendes (bilag 2)

Ligeledes ved positiv congo farvning sendes nedfrosset fedtvæv på tøris til **massespektrometri** på Odense Universitetshospital, Afdeling for Klinisk Biokemi og Farmakologi, J.B. Winsløws vej 4G, 1. sal. Lab 18 – mærket "amyloidose".

Bestilling af begge undersøgelser sikrer optimal diagnostik. Det kan vælges at bestille i 2 tempi, altså vente med bestilling af en af undersøgelserne til hvis der er usikkert svar på den første. Det vil selvfølgelig kunne indebære forsinkelse af diagnostikken. Svartid på immunelektronmikroskopi er ca 3 uger; svartid på massespektrometri er ca 1 uge.

Efterfølgende kontrol af patienten

Patienten kan umiddelbart mobiliseres, der er ingen specielle forholdsregler efter indgrebet.

- Patienter i marevan eller clopidogrel behandling skal observeres for blødning 1 time efter undersøgelsen. Patienter i anden AK-behandling, der har pauseret efter retningslinjerne, behøver ikke observation.

Udarbejdet 30.12.2020 af: Charlotte Toftmann Hansen & Niels Abildgaard

Bilag 3 – Respons på behandling

Behandlingsrespons kan detekteres over lang tid og ofte vil det først 3-6 måneder efter afsluttet behandling være muligt at foretage en fornuftig evaluering, da M-komponenten kan falde over en lang periode. I Appendiks 2 ses en oversigt vedtaget ved *VI international workshop in Waldenström macroglobulinemia* med responskriterier.

Responskriterier

Parameter/ Response	Monoclonal IgM (im.fix)	s-IgM	Extramedulær sygdom	Knoglemarv
CR	Fravær	Normal	Ingen	Normal morfologi
VGPR	Synlig	90% reduktion fra baseline	Komplet resolution	
PR	Synlig	50-90% reduktion	Reduktion	
MR	Synlig	25-50% reduktion	Ingen nye tegn på sygdomsaktivitet	
SD	Synlig	< 25% reduktion < 25% øgning	Ingen nye tegn på sygdomsaktivitet	
PD	> 25% øgning	Progression i kliniske manifestationer af sygdom		

CR: complete response; VGPR: very good partial response; PR: partial response; MR: minor response; SD: stable disease; PD: progressive disease.

Litteratur:

1. Owen RG, Kyle RA, Stone MJ, Rawstron AC, Leblond V, Merlini G, Garcia-Sanz R, Ocio EM, Morra E, Morel P, Anderson KC, Patterson CJ, Munshi NC, Tedeschi A, Joshua DE, Kastritis E, Terpos E, Ghobrial IM, Leleu X, Gertz MA, Ansell SM, Morice WG, Kimby E, Treon SP; VIth International Workshop on Waldenström macroglobulinaemia. Response assessment in Waldenström macroglobulinaemia: update from the VIth International Workshop. *Br J Haematol.* 2013 Jan;160(2):171-6

Bilag 4 – Oversigt over behandlingsregimer

Oversigt over behandlingsregimer

I det følgende beskrives de forskellige regimer med dosis, varighed, og evt. supplerende behandling.

Rituximab-Cyklofosfamid-Dexametason – R-CD

Dexamethasone 20 mg iv. dag 1

Mabthera 375 mg/m² iv. dag 1

Forbehandling før Rituximab

Cyklofosfamid 100 mg/m² x 2/dag po. dag 1-5 (max 1000 mg/m²), evt. 1000 mg/m² iv. dag 1

Gentages hver 3. uge. (6 serier)

Rituximab-Cyklofosfamid-(Oncovin-Adriamycin)-Prednisolon – R-CHOP

Rituximab 375 mg/m² iv. dag 2

Forbehandling før Rituximab

Cyklofosfamid 750 mg/m² iv. dag 1

Vinkristin 1,4 mg/m² iv. dag 1 (bør undgås grundet neuropatigener)

Adriamycin 50 mg/m² (anvendes ved transformation)

Prednison 100 mg, dag 1-5

Gentages hver 3. uge. (6 serier)

Rituximab-Bendamustin – R-Bendamustin

Rituximab 375 mg/m² iv. dag 1

Forbehandling før Rituximab

Bendamustin 90 mg/m² iv dag 1-2 (70 mg/m² i tilfælde af skrøbelig patient) gentaget hver 4 uge. (6 serier)

Bendamustin-Velcade-Dexametason – Ben-Vel-Dx

Bendamustin 70-90 mg/m² iv dag 1 og 4

Velcade 1,3 mg/2 sc dag 1 og 4

Dexametason 20 mg dag 1 og 4

Rituximab-Bortezomib-Dexametason – R-Vel-Dx

Bortezomib 1,3 mg/m² sc. x 2/uge (d. 1,4,8,11; 21 dags cyklus) i serie 1
Bortezomib 1,6 mg/m² sc. X1/uge (d.1,8,15,22; 35 dags cyklus) i serie 2-5
Dexametason 40 mg po. x 1 sammen med velcadebehandlingerne
Rituximab 375 mg/m² iv. x 1/uge i serie 2 + 5 (i alt 8 behandlinger)
VZ-profylakse: Aciclodan 400 mg x 2/dag po. eller valcyclovir 1 g x 1/dag po.
Serie 1 over 21 dage; serie 2-5 over 35 dage til i alt 5 serier

Kontinuerlig Ibrutinib

Tabl. Ibrutinib 140 mg, hvor doseres 420 mg i 4 uger, herefter 140 mg x 1

Kontinuerlig Chlorambucil

Tabl. Leukeran® 3 mg/m²/dag, typisk 4-6 mg (evt. 8 mg) dagligt. Jævnlig kontrol af knoglemarvsfunktion
Der behandles indtil der er opnået et plateau i M-komponenten og herefter typisk i endnu 1-2 måneder. Normal behandlingsvarighed er ½-1 år.

Refrakte doser Chlorambucil

Tabl. Leukeran® 10 mg/ m²/dag i 5 dage
Gentages hver 4. uge. (6 serier)

Rituximab (monoterapi)

Rituximab 375 mg/m² ugentlig i 4 uger
Forbehandling

NB! Ved høj M-komponent/viskositet er der risiko for forbigående stigning i viskositet og mabthera bør udskydes til tumorbyrden er mindsket vha alkylerende midler

Rituximab-Cladribin

Rituximab 375 mg/m² iv. dag 2
Forbehandling før Rituximab
Cladribin 0,1 mg/kg sc dag 1-5

Ugentlige blodprøver, gentages hver 4. uge (4 serier)
Ingen standard infektionsprofylakse

Rituximab-Fludarabin-Cyklofosfamid – R-FC (sjældent brugt)

Rituximab 375 mg/m² iv. dag 2

Forbehandling før Rituximab

Fludarabin 25 mg/m² po. dag 1-3, eller

Fludarabin 25 mg/m² iv. dag 1-3 (hvis hurtigere effekt ønskes?)

Cyklofosfamid 250 mg/m² dag 1-3

P. Jeroveci profylakse: Bactrim 400/80 po. dagligt

Virusprofylakse: Acyclovir 400 mg x 2/dag

Ugentlige blodprøver, gentages hver 4. uge (6 serier)

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/>

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