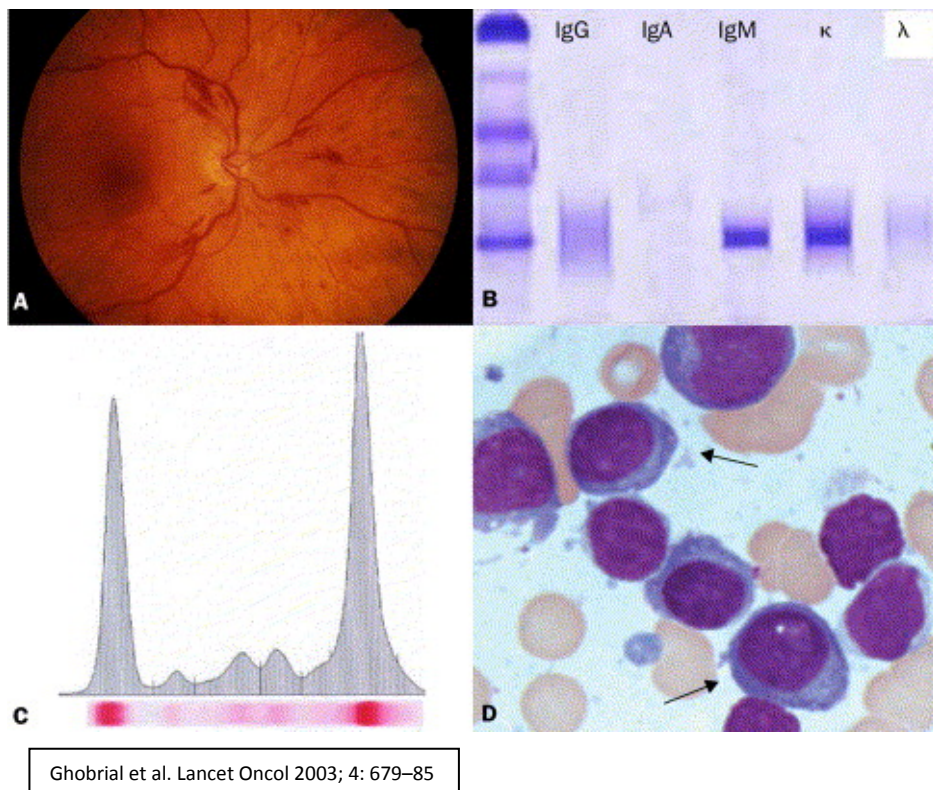


National retningslinje for diagnostik og behandling af Waldenströms makroglobulinæmi (WM)

Dansk Lymfom Gruppe og Dansk Myelomatose Studie Gruppe

Arbejdsgruppe om Waldenströms makroglobulinæmi



Nuværende version: 08-05-2014

Næste opdatering: 08-05-2016

Indhold

Introduktion.....	4
Patologi ved WM.....	6
Billeddiagnostik.....	8
Biokemi	8
Plasmaviskositetsundersøgelse:.....	9
Øjenundersøgelse (fundoskopi).....	9
Neurologisk vurdering.....	9
Amyloidfarvning	9
Symptomatologi ved WM	10
Karakteristiske kliniske præsentationer ved WM	11
Hyperviskositet:.....	11
Kuldeagglutininsyndrom:	12
Kryoglobulinæmi:.....	12
Amyloidose	12
Polyneuropati.....	14
Forekomst	14
Klinisk præsentation og elektrofysiologiske fund	14
Patofysiologi.....	15
Udredning.....	15
Behandling.....	16
Prognostisering:.....	19
Primær behandling af WM/LPL	20
Hos patienter med Amyloidose betinget af IgM bør overvejelser om HDT behandling indgå som en del af behandlingsstrategien.	21
WM/LPL behandling (1. linje):.....	21
Anbefaling:	21
Behandlingsmål:.....	23
WM relapsbehandling	25
Behandlingsvalg	25
Høj dosis kemoterapi med autolog stamcelletransplantation	25
Allogen transplantation	26
Opfølgning	26

Appendiks 1: Behandlingsalgoritme	28
Appendiks 2: Respons på behandling.....	29
Appendiks 3: Behandlingsregimer.....	30

Forord

Dette dokument indeholder en kortfattet oversigt over anbefalinger vedr. diagnostik og behandling af patienter med Waldenströms makroglobulinæmi (WM) i Danmark. Dokumentet må betragtes som en guide baseret på konsensus mellem de enkelte hæmatologiske afdelinger i DK.

Anbefalingerne tænkes brugt som støtte i den almindelige kliniske hverdag. Seneste referenceprogram vil altid være at finde på hhv. DLGs og DMSG's hjemmeside

www.lymphoma.dk og www.myeloma.dk.

Medlemmerne af arbejdsgruppen for WM er:

Dorte Gillström, Hæmatologisk afdeling, Aarhus Universitetshospital

Trine Plesner, Patologisk Institut, Aarhus Universitetshospital

Lisbeth Enggaard, Hæmatologisk afdeling, Herlev Hospital

Paw Jensen, Hæmatologisk afdeling, Aalborg Universitetshospital

Niels Abildgaard, Hæmatologisk afdeling, Odense Universitetshospital

Morten Salomo, Hæmatologisk afdeling, Rigshospitalet

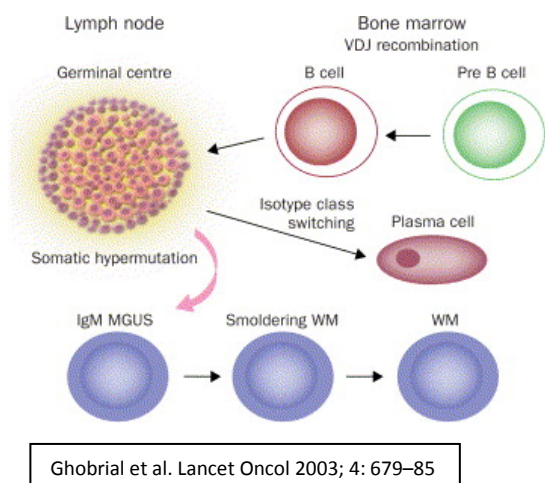
Lars Munksgaard, Hæmatologisk afdeling, Roskilde Sygehus (formand)

Introduktion

WM er en lavmalign B-celle neoplasi karakteriseret ved lymfoplasmacytært lymfom i knoglemarven og en samtidig IgM M-komponent i blodet (størrelsen af M-komponenten er uden betydning). I 20-25 % af tilfældene ses der også lymfoplasmacytært lymfom i lever, milt eller lymfeknuder. Mange patienter findes tilfældigt med en asymptomatisk IgM M-komponent, hvor andre kan være tidligt behandlingskrævende, bl.a. betinget af hyperviskositet, svær hæmolyse (kuldeagglutinin) eller vaskulit (kryoglobulin).

Diagnosen stilles oftest ved knoglemarvsundersøgelse men også ved lymfeknudebiopsi, hvis lymfomer dominerer det kliniske billede.

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



Der diagnosticeres ca. 80 nye tilfælde af WM i Danmark om året. WM udgør ca. 8 % af B-celle lymfomer og har i lighed med CLL en betydelig arvelig komponent, hvor også risikoen for andre B-celle lymfomer hos 1-grads slægtninge er øget. Sygdommen ses hyppigst i 63-68 års alderen med en lille overvægt af mænd som i hovedparten af andre de øvrige lymfomsunder typer. I epidemiologiske undersøgelser ses en højere incidens i Europa end i USA (1,2), 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. Mange nydiagnosticerede tilfælde er asymptomatiske (smoldering WM), men

der ses også patienter med symptomer betinget af IgM M-komponenten uden påviselig knoglemarvsinfiltration af LPL, benævnt IgM-related disorder, oftest på baggrund af anden lymfoproliferativ tilstand. Asymptomatisk IgM M-komponent uden påviselig LPL i knoglemarv benævnes IgM MGUS (4). Tabel 1 viser klassifikationen af IgM monoklonale gammopatier

Tabel 1. Klassifikation IgM monoklonale gammopatier

	IgM paraprotein	BM infiltration	Symptomer
MGUS	Yes	No	No
Asymptomatisk WM	Yes	Yes	No
Symptomatisk	Yes	Yes	Yes
IgM related disorder	Yes	No	Yes

Litteratur:

1. Groves FD, Travis LB, Devesa SS, Ries LA, Fraumeni JF Jr. Waldenström's macroglobulinemia: incidence patterns in the United States, 1988-1994. *Cancer*. 1998 Mar 15;82(6):1078-81.
2. Phekoo KJ1, Jack RH, Davies E, Møller H, Schey SA; South Thames Haematology Specialist Committee. The incidence and survival of Waldenström's Macroglobulinaemia in South East England. *Leuk Res*. 2008 Jan;32(1):55-9.
3. Ghobrial IM1, Gertz MA, Fonseca R. Waldenström macroglobulinaemia. *Lancet Oncol*. 2003 Nov;4(11):679-85.
4. Owen RG, Treon SP, Al-Katib A, Fonseca R, Greipp PR, McMaster ML, Morra E, Pangalis GA, San Miguel JF, Branagan AR, Dimopoulos MA Clinicopathological definition of Waldenstrom's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia. *Semin Oncol*. 2003 Apr;30(2):110-5. Review

Patologi ved WM

Diagnosen: Sikres ved undersøgelse af knoglemarv, lymfeknude alternativt væv fra andre lokalisationer, sammenholdt med fund af en samtidig IgM M-komponent.

Morfologi: Tumorcellerne er små modne lymfocytter, lymfoplasmacytoide lymfocytter og spredte plasmaceller. I knoglemarven ligger tumorcellerne i intertrabekulære noduli eller mere diffust – ofte en kombination. Et øget antal mastceller mellem lymfocytinfiltraterne kan ofte påvises. B-celle infiltrationen i knoglemarven skal ikke være mere end 10 %.

I lymfeknuderne ses parakortikal eller hilær infiltration af tumorceller og små rester af kimcentre. Der kan ses varianter med større destruktion af den normale arkitektur og med antydning af nodulært vækstmønster, evt. med små ansamlinger af makrofager og undertiden med flere plasmaceller.

Immunhistokemi: Tumorcellerne er 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+. Kan være CD38+. Der er øget antal plasmaceller (positive i CD138).

Cytogenetik: Ingen specifikke forandringer. Hyppigt forekommende kromosomale aberrationer er 6q og 13q. Molekylærbioologisk er de fleste tilfælde MYD88L265P-positive (ca. 90 % positive), hvilket er knyttet til øget celle vækst og overlevelse via NF-KB. Mutation af MYD88 er væsentlig differentialdiagnostisk over for andre lavmaligne B-celle lymfomer, der langt sjældnere har mutation af MYD88. Ved IgM MGUS ses mutation i 50-80 % af undersøgte tilfælde.

Differentialdiagnoser:

Lavmaligne B-celle lymfomer, CLL og IgM-myelomatose (sjælden) skal udelukkes. IgM MGUS differentieres ved mindre end 10 % monoklonale lymfoplasmacytoide celler i knoglemarven og IgM < 30 g/l, hvor man ikke regner med WHO.

CLL med IgM vil immunhistokemisk være positiv i CD5 og CD23, hvor mantle celle lymfom differentieres ved CD5 og cyklinD1

Follikulært lymfom præsenterer sig typisk med paratrabekulære lymfocytinfiltrater i knoglemarven og tumorcellerne vil være positive i CD10 (ikke nødvendigvis i knoglemarven) og BCL6. FISH for t(14;18) kan skelne svære tilfælde.

Marginalzone lymfomer (MZL) har ofte en IgM M-komponent og kan være særdeles svære at adskille fra WM. MZL vil oftest ses med negativ farvning i BCL2 og FISH for t(14;18)(q32;q21), t(11;18)(q21;q21) og t(1;14)(p22;q32) samt trisomy3 og 18 kan være positive.

Ved myelomatose ses abnorme plasmaceller der er positive i CD138, MUM-1 og CD38 og negative for CD 19 og CD45. Der vil oftest ses cytoplasmatisk monoklonalitet for kappa eller lambda. Plasmacellerne vil oftest være negative for CD19, mens lymfomceller som regel vil være positive. Molekylærbiologisk vil IgM myelomatose ofte have involvering af tung kæde på kromosom 14. Klinisk ses osteolytiske knoglelæsioner og ofte nyrepåvirkning.

Som ved andre indolente B-celle lymfomer ses transformation til diffust storcellet B-celle lymfom.

Litteratur:

Swerdlow SH, Campo C, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Wardiman JW (eds). WHO Classification of Haematopoietic and Lymphoid tissues, IARC. IARC Press, Lyon 2008

Stephen M. Ansell, Robert A. Kyle, Craig B. Reeder, Rafael Fonseca, Joseph R. Mikhael et al.: Diagnosis and Management of Waldenström Macroglobulinemia: Mayo Stratification of Macroglobulinemia and Risk-Adapted Therapy (mSMART) Guidelines: Mayo Clin Proc. 2010;85(9): 824-833

Hunter ZR, Xu L, Yang G, Zhou Y, Liu X, Cao Y, Manning RJ, Tripsas C, Patterson CJ, Sheehy P, Treon SP. The genomic landscape of Waldenström macroglobulinemia is characterized by highly recurring MYD88 and WHIM-like CXCR4 mutations, and small somatic deletions associated with B-cell lymphomagenesis: Blood. 2014 Mar 13;123(11):1637-46

Billeddiagnostik

Der findes ikke generel konsensus om hvilke billeddiagnostiske undersøgelser, der bør vælges til patienter med WM.

På diagnosetidspunktet: Ved diagnosetidspunktet vil kun ca. 20 % af patienterne have nodal involvering, og for de fleste asymptomatiske patienter vil UL af abdomen og røntgen af thorax være tilstrækkelig. Ved mistanke om lymfomer vil CT-scanning af thorax og abdomen være relevant. Ved mistanke om eller påvist transformation til DLBCL vil FDG-PET/CT være indiceret.

I behandlingsforløb: Der er ikke indikation for rutineskanninger i det opfølgende sygdomsforløb – kun ved tegn på lymfomprogression (B-symptomer og voksende lymfomer).

Biokemi

Ved sygdomsdebut anbefales at undersøge følgende parametre:

Hæmatologiske kvantiteter: Hæmoglobin, leukocytter, differentialtælling, trombocytter, retikulyocytter, hæmatokrit, MCV, MCHC, DAT (Coomb's test).

Vitaminstatus: Ferritin, folat, B-12.

Lever-/galdetal: ALAT, LDH, basisk fosfatase, bilirubin, albumin.

Nyretal og elektrolytter: Kreatinin, carbamid, kalium, natrium, urat, Ca⁺⁺, glukose.

Koagulationstal: PP/INR, APTT.

Virusparametre: EBV-, CMV- og HIV-antistoffer, HBs antigen, anti-HBc, hepatitis C antistof. (Hvis HbsAg eller anti-HBc er positive suppleres med HBV-PCR.

Specifikke proteiner: IgG, IgA, IgM, M-komponent (s-M-komp.) i serum, serum frie lette kappa og lambda kæder, total serum-protein, beta-2 mikroglobulin, CRP, proBNP og Troponin I (screening for tidlig kardiel amyloidose), kuldeagglutinin (ved tegn på hæmolyse), kryoglobulin og evt. P-Viskositet.

U-protein (screening for renal amyloidose).

EKG og Rtg. af thorax (hvis ikke taget primært)

Under visse omstændigheder laves

Plasmaviskositetsundersøgelse:

Bør udføres ved mistanke om hyperviskositet og overvejes udført ved høje s-M-komp. (> 40 g/L). Vær opmærksom på at der ikke er en lineær sammenhæng mellem mængden af s-M-komp. og hyperviskositet. Risikoen øges ved hurtig stigning i s-M-komp. og ved selv mindre stigninger når s-M-komp. er > 40 g/l.

Hyperviskositet ses sjældent ved plasmaviskositet < 4 mPa.s (= cp (Centipoise)).

Øjenundersøgelse (fundoskopi)

Symptomer på hyperviskositet kan være relativt uspecifikke som f.eks. svimmelhed eller åndenød. En undersøgelse af øjenbaggrunden med fund af dilaterede vener ”sausaging” og retinablødning kan hurtigt medvirke til at afklare, om der er tale om hyperviskositet.

Neurologisk vurdering

Ved tegn på polyneuropati eller i øvrigt uforklaret neurologi. I sjældne tilfælde kan ses medullær påvirkning på baggrund af lymfomer eller cerebral affektion med lymfocytinfiltration og påvisning af lymfoplamacytoide celler i CSF (Bing-Neel syndrome).

Vedrørende særlige undersøgelser ved polyneuropati, se afsnittet herom.

Amyloidfarvning

På mistanke om amyloidose. Initialt kan man anmode patologer om farvning af knoglemarvspræparatet. Se senere afsnit herom.

Litteratur:

Treon, S. How I treat Waldenström macroglobulinaemia Blood. 2009 Sep 17;114(12):2375-85

Buske C, Leblond V, Dimopoulos M, Kimby E, Jäger U, Dreyling M; ESMO Guidelines Working Group. Waldenström’s macroglobulinaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up; Ann Oncol 24 (suppl. 6): vi155-vi159

Symptomatologi ved WM

Symptomer og objektive fund ved WM kan groft inddeles efter symptomer hvor baggrunden er stor tumorbyrde eller symptomer som følge af egenskaber ved M-komponenten, herunder hyperviskositet, kryoglobulin og kuldeagglutinin. I tabel 2 opsummeres de vigtigste kliniske karakteristika.

Tabel 2. Symptomer 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
		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.
Hypogamma globulinæmi		Nedsat IgA og IgG og IgM (fysiologisk)	→ Infektionstendens

Karakteristiske kliniske præsentationer ved WM

Anæmi

Anæmi er det hyppigste kliniske symptom ved WM. Normokrom, normocytær anæmi ses ofte hos patienter med WM, ofte som eneste symptom. Kan blandt andet skyldes øget Heparinproduktion fra lymfocytterne.

M-komponent associerede kliniske præsentationer

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 diagnostidspunktet, 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).

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 tilstede 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.

Kuldeagglutininsyndrom:

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 kuldeagglutinerer - 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.

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.

Litteratur

1. Ghobrial IM1, Gertz MA, Fonseca R. Waldenström macroglobulinaemia. *Lancet Oncol.* 2003 Nov;4(11):679-85
2. Stone MJ, Merlini G, Pascual V. Autoantibody activity in Waldenstrom's macroglobulinemia. *Clin Lymphoma.* 2005 Mar;5 (4):225-9. Review.
3. Treon, S. How I treat Waldenström macroglobulinaemia *Blood.* 2009 Sep 17;114(12):2375-85

Amyloidose

Ligesom plasmacelle dyskrasier (AL Amyloidosis, MGUS, Myelomatose), som producerer og secernerer immunglobuliner eller brudstykker heraf, kan MW være associeret med amyloid aflejring af letkædetypen (AL amyloidose)(1,2). Blandt 434 AL patienter havde 5% IgM monoklonalt protein med tydelig overvægt af λ (1).

Organpåvirkningen manifesterer sig typisk som nefrotisk syndrom, hypertrofisk kardiomyopati, sensomotorisk neuropati, og/eller malabsorption. Sammenlignet med AL Amyloidose er der i MW en overhyppighed af lunge, lymfeknude og nervepåvirkning.

Rutinemæssig screening for amyloidose bør indgå i den vanlige monitorerings pakke for MW ved minimum årlig kontrol af pro-BNP, Troponiner og urin for mikroalbuminuri.

Abnormiteter i disse prøver eller symptomer som tab af temperatur- og smertesans, skummende urin, deklive ødemer, funktionsdyspnø og andre tegn på hjerteinsufficiens, hypotension, føleforstyrrelser samt malnutrition bør ved begrundet mistanke føre til en diagnostisk biopsi fra det involverede organ. En paraumbilikal fedtaspiration kan ligeledes anbefales som ukompliceret procedure med en høj sensitivitet (80%). Knoglemarv eller spytkirtlerne i læben er også relativt nemt tilgængelige. Prøver herfra er dog diagnostisk mindre sensitive.

Amyloid i vævet bliver påvist ved klassisk Congo rød farvning. Derudover er det essentielt at subklassificere amyloid typen, idet der i op til 5 % af tilfældene er tale om AA Amyloidose med en helt anden behandlingstilgang (3). Den mest anvendte og tilgængelige teknik er immunfænotypering (farvning for serum amyloid A, transthyretin og letkæder) via patologerne som i tvivlstilfælde bør der suppleres med proteomisk undersøgelse (massespektrometri)(4). Genetisk undersøgelse forbeholdes tilfælde med anamnestic familiær belastning.

Udvikling af amyloid er et behandlingsudløsende symptom ved MW. Der forligger ingen data som peger på fordele ved specifikke behandlingsregimer for MW med komplicerende amyloidose. Hvis man ekstrapolerer fra erfaringerne med behandlingen af primær AL amyloidose er dybden af det hæmatologiske respons helt afgørende for prognosen (5). Umiddelbart må man derfor anbefale at behandle til maksimal respons, vejledt af FLC ratioen eller dFLC (differencen mellem involveret og ikke-involveret letkæde) og IgM koncentrationen/ IgM M-komponenten (6).

Litteratur

1. Gertz MA, Buadi FK, Hayman SR. IgM amyloidosis: clinical features and therapeutic outcomes. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2011; 11:146-8.
2. [Palladini G](#), [Merlini G](#). Diagnostic challenges of amyloidosis in Waldenström macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2013 Apr;13(2):244-6
3. Terrier B, Jaccard A, Harousseau JL, et al. The clinical spectrum of IgM-related amyloidosis: a French nationwide retrospective study of 72 patients. *Medicine (Baltimore)* 2008; 87:99-109.
4. Brambilla F, Lavatelli F, Di Silvestre D, et al. Reliable typing of systemic amyloidoses through proteomic analysis of subcutaneous adipose tissue. *Blood* 2012; 119: 1844-7.
5. Palladini G, Russo P, Bosoni T, et al. AL amyloidosis associated with IgM monoclonal protein: a distinct clinical entity. *Clin Lymphoma Myeloma* 2009; 9:80-3.
6. Palladini G, Dispenzieri A, Gertz MA, 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; 30: 4541-9.

Polyneuropati

Neurologiske symptomer, specielt neuropatigener er en hyppig og vanskelig behandlelig komplikation ved WM. Der er i DK forskellig tradition for, om neuropatien udredes og behandles hos neurologer eller hæmatologer. Dette afsnit om polyneuropati er derfor relativt omfattende.

Forekomst

Polyneuropati (PN) forekommer hos 20-25 % af patienter med WM, i nogle serier beskrives symptomer på PN hos helt op til 45 % af patienterne (1-3). Prævalensen af PN er i det hele taget høj hos patienter med M-komponenter af IgM type, dvs. såvel hos patienter med IgM MGUS og WM. Prævalensen af PN er betydeligt hyppigere hos MGUS patienter med IgM M-komponenter (ca. 31 %) end hos patienter med M-komponent af IgG type (6 %) eller af IgA type (14%) (4). Prævalensen af PN i baggrundsbefolkningen er rapporteret til lidt over 5 % hos personer over 50 år (5). Der er således god statistisk evidens for en kausal sammenhæng mellem PN og IgM komponenter, men samtidig betyder den høje prævalens af PN i baggrundsbefolkningen, at symptomer på PN hos en given patient kan være et tilfældigt sammentræf. Ved symptomer og tegn på PN bør der derfor være nøje opmærksomhed på, om der er tale om PN associeret til WM eller af anden behandlelig genese.

Klinisk præsentation og elektrofysiologiske fund

Den typiske PN ved WM og IgM MGUS præsenterer sig identisk og har samme karakteristika ved elektrofysiologisk undersøgelse (3,6). Symptomerne er oftest en langsom progressiv, symmetrisk, overvejende sensorisk polyneuropati, hyppigt medførende sovende, smertefri tab af følesans, eller stikkende/prikkende paræstesier og/eller dysæstesier. Symptomerne kan have været til stede længe før diagnosen, og kan være stabile i lange perioder uden ændring, eller kan forværres over måneder til år. En motorisk komponent er mindre hyppig end den sensoriske men kan dominere billedet og være fra lettere funktionspåvirkende til svært invaliderende. Sensori-motorisk neuropati vil ofte vise sig som tremor og usikker, ataktisk gang pga. tab af proprioception stigende til svær gangforstyrrelse, tab af muskelkraft, muskelatrofi og ultimativt tab af gangfunktion i svære, avancerede tilfælde.

Elektrofysiologisk beskrives polyneuropatien ved WM ofte med tegn på kombinerede demyeliniserende og aksonale læsioner. Hos majoriteten ses overvejende abnormiteter af demyeliniserende type og mindre hyppigt af aksonal type (3,6,7).

Patofysiologi

Sværhedsgraden af PN er ikke generelt set knyttet til størrelsen af M-komponent, men snarere forklaret ved særlige egenskaber af M-komponenten hos den enkelte patient (3). I overensstemmelse hermed, ses M-komponent associeret PN nærmest lige så hyppigt ved IgM-MGUS som ved WM. Den patofysiologiske mekanisme synes knyttet til autoantistof lignende egenskab af M-komponenten, specielt med aktivitet rettet mod myelin-associeret glycoprotein (MAG). Påviselige anti-MAG titre findes hos 25-50 % af WM patienter med PN, men kan også påvises hos WM patienter uden PN (3,7). PN ses dog hyppigere hos patienter med påviselig anti-MAG og høje titre er signifikant associeret med højere forekomst af PN, primært af demyeliniserende type (3). Anden autoantistof aktivitet kan være rettet mod gangliosid og sulfatid, og IgM binding til sulfatid, som er beskrevet hos ca. 5 % synes knyttet til akson tab (2). Fravær af påviselige autoantistoffer udelukker ikke M-komponent associeret PN. Dels kan der være andre myelin-associerede antigener, som ikke er identificerede og ikke tillader testning, dels kan der være andre mekanismer end antistof-betingede. Andre årsager til PN hos en patient med WM kan være amyloid aflejring eller i sjældne tilfælde tumorcelleinfiltration i nerverne. Endelig kan kryoglobulinæmi manifestere sig med neuropatigener. Amyloid-, tumorcelle-, kryoglobulin- og vaskulit-associeret PN vil primært manifestere sig som aksonal nerveskade ved nerveledningsundersøgelse, hvorimod en demyeliniserende nerveskade vil være det typiske fund ved anti-MAG/antistof associeret PN (8).

De forskellige mekanismer kan medføre behov for stillingtagen til, om der skal gennemføres nervebiopsi, enten i form af random hudbiopsi eller suralisbiopsi. Histologisk er anti-MAG associeret PN beskrevet associeret til øget afstand mellem myelin lameller ("lamellar widening")(9,10). Ved immunfluorescens kan evt. påvises tegn på binding af IgM til nervestrukturer, men der er usikkerhed omkring specificiteten af dette fund. Hos nogle patienter synes dette fund nærmere knyttet til koncentrationen af M-komponenten end associeret med tilstedeværelsen af PN (11).

Udredning

Ved kliniske tegn på PN bør patienten henvises til neurologisk vurdering inkluderende nerveledningsundersøgelse.

Måling af S-anti-MAG og S-anti-gangliosid.

S- Kryoglobulin

Subcutan biopsi/aspiration til undersøgelse for AL amyloid

Beslutning om gennemførelse af nervus suralis biopsi bør træffes i samråd med neurolog. Indgrebet er forbundet med varige gener i form af permanent lokaliseret sensibilitetstab og evt. neuropatisk smerte. I praksis vil suralis biopsi sjældent blive gennemført.

Behandling

Polyneuropatien ved WM er ofte, men ikke altid reversibel. Behandlingen af PN ved WM kan opdeles i 1) behandling specifikt rettet mod polyneuropatien, og 2) behandling rettet mod WM og 3) symptomlindrende behandling, genoptræning, rehabilitering mv.

Hos en del patienter vil beskeden sensorisk PN være patientens eneste kliniske manifestation, og patienten kan rent klinisk ikke adskilles fra patienten med IgM-MGUS og PN.

Nerveledningsundersøgelse kan typisk vise tegn på demyeliniserende PN og der kan være påviselig anti-MAG eller ej. Symptomerne har typisk været stationære i en lang periode, måske flere år, og påvirker ikke patientens daglige aktiviteter eller erhvervsevne. Behandlingsvalg besluttet i samråd med neurolog. Behandlingsvalget kan være observation alene, symptomdæmpende medikamenter, eller højdosis intermitterende intravenøs immunglobulin (IVIG) eller subcutan immunglobulin, og/eller steroid. Langvarig behandling med steroid vurderes dog uhensigtsmæssig.

Hvis patienten ikke responderer på IVIG eller oplever forværrelse af PN symptomer, vil næste trin være overvejelser om cytoreduktiv behandling. Monoterapi med Rituximab har vist effekt i mindre serier og kasuistiske rapporter (13-15), men der er også beskrevet tilfælde af forværrede gener efter rituximab (16). Det er velkendt af rituximab kan give forbigående ”flair” af M-komponent, og dette kan også ses af anti-MAG titer (16).

Det største gennemførte og placebo kontrollerede studium af rituximab ved IgM anti-MAG positiv demyeliniserende PN viste ikke forbedring på primære effektmål (17). Dette studium gennemførtes ikke specifikt på WM patienter, og da PN ved WM kan være multifaktoriel, og der er holdepunkt for effekt af rituximab monoterapi hos ca. 30 % af WM patienter, kan der formentlig godt forventes effekt af rituximab monoterapi hos nogle WM patienter med PN. Monoterapi med rituximab kan forsøges hos patienter, som ikke ønsker behandling med kemoterapi. Det vil dog ofte være mest rationelt at give regelret WM behandling til patienter med progressiv PN.

Hos patienter med andre WM manifestationer, som medfører behov for iværksættelse af cytoreduktiv behandling, bør denne gennemføres som beskrevet i kapitlet om behandling. Dog vil tilstedeværende PN nødvendiggøre overvejelser omkring den potentielle risiko ved behandling med medikamenter, som kan virke neurotoksisk, f.eks. bortezomib. Bortezomib er effektiv ved WM og kan bevirke hurtig og profund reduktion i M-komponenten, hvilket kan være et rationelt mål ved holdepunkt for antistof-medieret PN. Såfremt bortezomib gives subkutant og i ugentlig dosering vil risikoen for bortezomib induceret neurotoksicitet være beskedent.

Symptomdæmpende behandling vil indebære behandlingsforsøg med medikamenter, som kan reducere neuropatiske smerter, dysæstesier og neuropatisk ubehag, dvs. tricykliske antidepressiva, gabapentin, og/eller pregabalin efter vanlige retningslinjer.

Litteratur

1. Nobile-Orazio E, Marmiroli P, Baldini L et al. Peripheral neuropathy in macroglobulinemia: incidence and antigen-specificity of M-proteins. *Neurology* 1987; 37: 1506-14.
2. Levine T, Pestronk A, Florence J, et al. Peripheral neuropathies in Waldenström's macroglobulinemia. *J Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 224-28.
3. Baldini L, Nobile-Orazio E, Guffanti A et al. Peripheral neuropathy in IgM monoclonal gammopathy and Waldenström's macroglobulinemia: a frequent complication in elderly males with low MAG-reactive serum monoclonal monoclonal component.
4. Nobile-Orazio E, Barbieri S, Baldini L et al. Peripheral neuropathy in monoclonal gammopathy of undetermined significance: prevalence and immunopathogenetic studies. *Acta Neurol Scand* 1992; 85:383-90.
5. Baldereschi M, Inzitari M, Di Carlo A, Farchi G, Scafato E, Inzitari D, ILSA Working Group. Epidemiology of distal symmetrical neuropathies in the Italian elderly. *Neurology* 2007; 68: 1460-1467.
6. Klein CJ, Moon JS, Mauermann ML, Zeldenrust SR, Wu Y, Dispenzieri A, Dyck PJ. The neuropathies of Waldenström's Macroglobulinemia (WM) and IgM-MGUS. *Can J Neuro Sci* 2011; 38: 289-95
7. El-Difrawy MM, Zaki NE, Marouf HM, et al. Clinical, electrophysiological and immunological study of peripheral nerves in Egyptian patients with monoclonal gammopathies. *Int J Hematol* 2012; 95: 71-76.
8. Viala K, Stojkovic T, Doncker AV et al. Heterogeneous spectrum of neuropathies in Waldenström's macroglobulinemia; a diagnostic strategy to optimize their management. *J Peripher Nerv Syst.* 2012; 17: 90-101.
9. Vital C, Vital A, Deminiere C, et al. Myelin modifications in 8 cases of peripheral neuropathy with Waldenström's macroglobulinemia and anti-MAG activity. *Ultrastruct Pathol.* 1997, 21: 509-16.
10. Yeung KB, Thomas PK, King RH et al. The clinical spectrum of peripheral neuropathies associated with benign monoclonal IgM, IgG and IgA paraproteinaemia. Comparative clinical, immunological and nerve biopsy findings. *J Neurol.* 199; 238: 383-91.
11. Ali Al-Zuhairy , submitted.

12. Czaplinski A, Steck AJ. Immune mediated neuropathies – an update on therapeutic strategies. *J Neurol*. 2004; 251: 127-37.
13. Kilidireas C, Anagnostopoulos, Karandreas et al. Rituximab therapy in in monoclonal IgM-related neuropathies. *Leuk Lymphoma*. 2006; 47: 859-64.
14. Goldfarb AR, Weimer LH, Brannagan, TH. Rituximab treatment of an IgM monoclonal autonomic and sensory neuropathy. *Muscle Nerve*. 2005; 31: 510-25.
15. Weide R, Heymanns J, Köppler H. The polyneuropathi associated with Waldenström´s macroglobulinemia can be treated effectively chemotherapy and the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab. *Br J haematol*. 2000; 109: 838-41.
16. Gironi M, Saresella M, Ceresa L et al. Clinical and immunological worsening in a patient affected with Waldenström´s macroglobulinemia and anti-MAG neuropathy after treatment with rituximab. *Haematologica* 2006; 91: 51-52.
17. Léger JM, Viala K, Nicolas G et al. Placebo-controlled trial of rituximab in IgM anti-myelin-associated glycoprotein neuropathy. *Neurology*. 2013; 80: 2217-25.
18. Dimopoulos MA, Garcia-Sanz R, Gavriatopoulou M et al. primary therapy of Waldenström´s macroglobulinemia (WM) with wwekly bortezomib, low-dose dexamethasone, and rituximab (BDR): long-term results of a phase 2 study of the European Myeloma network (EMN). *Blood*. 2013; 122: 3276-82.

Prognostisering:

Nedenstående tabel viser det internationalt accepterede prognostiske scoringssystem for WM. Systemet har værdi hos symptomatiske patienter med behandlingsbehov og kan være en hjælp til at finde balancepunktet mellem toksicitet og effekt. For patienter med god prognose (0-1 risikofaktorer) og en median overlevelse på 12 år bør toksicitet undgås. For højrisko patienterne skal opmærksomheden på mulig hurtig sygdomsprogression (tættere kontroller) og nyere behandlingsprincipper (fx transplantation hos yngre, ny medicin) overvejes specielt i en relapssituation. Systemet har ikke værdi hos asymptomatiske og kan ikke anvendes til at afgøre, om der er behov for start af behandling. Dette vil være en klinisk beslutning (1).

International prognostic score for WM (ISSWM)

Faktorer associeret med prognose	værdi
Alder (år)	> 65
Hæmoglobin (mmol/l)	≤ 7,1
Trombocytal x 10 ⁹	≤ 100
B ₂ Mikroglobulin (mg/l)	> 3
Monoklonal IgM (g/l)	> 70

Risikostratificering og overlevelse

Risikokategori	Score	Median overlevelse (mdr.)
Lav	0-1 (undtagen alder)	142,5
Intermediær	2 eller alder > 65 år	98,5
Høj	> 2	43,5

Adapteret efter Morel, P; Blood, 2009

Det har ved en validering af ISSWM vist sig at LDH forhøjelse kunne identificere patienter med særlig dårlig prognose (2).

Der er ved prognosticeringen ikke skelnet mellem om den lave blodprocent skyldtes tiltagende marvinfiltration og/eller paraneoplastisk hepcidinpåvirkning og hæmolyse (kuldeagglutinin eller autoimmun varme DAT-pos hæmolyse).

Litteratur:

1. Morel P, Duhamel A, Gobbi P, Dimopoulos MA, Dhodapkar MV, McCoy J, Crowley J, Ocio EM, Garcia-Sanz R, Treon SP, Leblond V, Kyle RA, Barlogie B, Merlini G. International prognostic scoring system for Waldenstrom macroglobulinemia. Blood. 2009 Apr 30;113(18):4163-70.

2. Kastritis E, Kyrtsolis MC, Hadjiharissi E, Symeonidis A, Michalis E, Repoussis P, Tsatalas C, Michael M, Sioni A, Kartasis Z, Stefanoudaki E, Voulgarelis M, Delimpasi S, Gavriatopoulou M, Koulieris E, Gika D, Zomas A, Roussou P, Anagnostopoulos N, Economopoulos T, Terpos E, Zervas K, Dimopoulos MA; Greek Myeloma Study Group. Validation of the International Prognostic Scoring System (IPSS) for Waldenström's macroglobulinemia (WM) and the importance of serum lactate dehydrogenase (LDH). *Leuk Res.* 2010 Oct;34(10):1340-3.

Primær behandling af WM/LPL

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 Waldenströms makroglobulinæmi (WM) vil profitere af behandling (1). Ved IgM > 50 g/l, uafhængig af kliniske symptomer, er der dog høj risiko for udvikling af hyperviskositets-symptomer, hvorfor det her er den generelle holdning at man i disse tilfælde bør indlede behandling (12). Ved manifest udviklet hyperviskositet er plasmaferese indiceret.

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

Symptomatisk cryoglobulinæmi og kuldeagglutinin med hæmolyse vil også afgive behandlingsindikation, hvor Rituximab kan være en god behandling (1), hvis der kun er milde sygdomsmanifestationer.

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 (2).

Der foreligger meget få randomiserede data på behandlingseffekt og nogen international konsensus om en behandlingsalgoritme findes ikke. **International Workshops on Waldenström's Macroglobulinemia (IWWM)** afholdes hver 2-3 år, og her prøver man at samle erfaringer og give anbefalinger. En generel anbefaling er Rituximab i kombination med kemoterapi. Nedenstående beskrivelser er primært hentet derfra:

R-CHOP er hos yngre patienter i god almentilstand en effektiv behandling (4), men bør forbeholdes relapspatienter med aggressiv sygdom eller tegn på transformation. Et andet studie har vist, at **R-CVP og R-CP** er ligeværdige mht. effekt, men med færre bivirkninger (5). Her refereres især til doxorubicins cardiotoxicitet, myelosuppression, hårtab og perifer neuropati som ses ved behandling med vincristin. Et

regime ”**R-CD**” (Rituximab i kombination med oral cyklofosamid og dexamethason) har i fase 2 studie vist høj effektivitet (6) og relativ få bivirkninger.

R-FC er en effektiv, men myelosuppressiv behandling (7). Behandlingen giver muligvis en risiko for transformation samt en relativ høj risiko for udvikling af AML/MDS (8). Rituximab givet i kombination med fludarabin (9) har vist god effekt og et nyligt publiceret fase 3 studie har vist signifikant bedre overlevelse efter fludarabin monoterapi sammenlignet med chlorambucil (3).

R- Bendamustin har i en subgruppeundersøgelse fra STiL-studiet vist længere varighed af respons end R-CHOP tydende på, at BR er en attraktiv behandlingsmulighed (10). Langtidsbivirkninger ved WM er dog endnu usikre(1).

Bortezomib (Velcade) har som monoterapi og i kombination med rituximab vist at være effektivt. Undersøgelser tyder på, at bortezomib givet en gang ugentligt har sammenlignelig effekt med to ugentlige injektioner men langt færre bivirkninger (12).

Chlorambucil som monoterapi er en mulighed og der ses effekt hos 70-80 %. Effekten er langsomt indsættende og de umiddelbare bivirkninger få. Kan gives som pulsterapi i 5 dage eller kontinuerligt.

Rituximab monoterapi ved symptomatiske patienter er mindre effektivt med responsrater på 20-30 %. Respons ses ofte langsomt indsættende. Obs IgM-flare (2)

MAG-induceret neuropati kan i nogle tilfælde forsøges behandlet med Rituximab, men effekten er uforudsigelig. Hos transplantationsegnede kan R-CD eller R-bendamustin være et godt valg og hos ikke-transplantationsegnede kan R-FC være et godt valg for at undgå vinkristin og bortezomib hos svært afficerede patienter.

Hos patienter med **Amyloidose betinget af IgM** bør overvejelser om HDT behandling indgå som en del af behandlingsstrategien.

WM/LPL behandling (1. linje):

Anbefaling:

Ingen symptomer: Observation

Kuldeagglutinin/kryoglobulin(monosymptomatisk): Rituximab som monoterapi.

Patienter uden betydende komorbiditet: Der er international konsensus om, at der ved symptomgivende WM bør gives Rituximab i kombination med kemoterapi.

Rituximab givet i kombination med cyklofosamid og binyrebarkhormon (**R-CD**) vil i mange tilfælde være et oplagt første valg pga. god effekt og relativt få bivirkninger. Respons indtræder langsomt (median tid til respons er 4 måneder).

Rituximab i kombination med Bendamustin (**R-B**) er ligeledes en attraktiv behandlingsmulighed som 1. linje behandling, specielt hvis sygdommen er præget af lymfomer.

R-CHOP er ikke indiceret som 1. linje behandling undtagen ved mistanke om eller påvist transformation.

Ved høj M-komponent og behov for hurtig effekt kan et Bortezomib holdigt regime (R-BzD) anvendes, idet effekten indtræder hurtigt.

Patienter med betydende komorbiditet: **R-CD** pga. bivirkningsprofilen. **R-B** i reduceret dosis hos patienter præget af lymfomsygdom. Rituximab som monoterapi er en mulighed ligesom **Chlorambucil** som monoterapi er en god og enkel behandling til svage patienter.

Plasmaferese: Ved hyperviskositetssymptomer indledes behandling med plasmaferese samtidigt med at ovennævnte behandling iværksættes. Der er i mange tilfælde behov for at foretage plasmaferese flere gange, oftest x 1 mdl. indtil effekten af ovennævnte behandling indtræffer.

Da de forskellige behandlingsmodaliteter ofte bruges både i primær og relapssituationen, kan nedenstående tabel bruges som støtte. Se desuden appendiks 1 for algoritme:

.Patientkategori/ Behandlingskombination	Biologisk fit transpl.egnet	Ikke transpl.egnet	Relaps/transformation/ Progression
R-monoterapi	Kryo/kuldeagglutinin Evt. MAG-neuropati	Kryo/kuldeagglutinin Evt. MAG-neuropati	Kryo/kuldeagglutinin Evt. MAG-neuropati
R-CD	1. linje	1. linje	Kan forsøges
R-Bendamustin	1. linje	1. linje	2. linje
R-Vel-Dx	1. linje (hyperviskositet)	1. linje (hyperviskositet)	2. linje
R-CHOP	2. linje aggressiv (transformation)	Evt. 2. linje (transformation)	2. linje (transformation)
R-cladribin/R-FC	-	2. linje	2.linje
(R)-Chlorambucil/ (R)-thalidomid/ Alemtuzumab/ Zevalin	-	1. eller 2. linje	1. eller 2. linje Multiple relapssituationer

Patienter med manifest neuropati bør ikke tilbydes vinkristin eller thalidomid. Bortezomib sc x 1/uge kan i udvalgte tilfælde anvendes.

Behandlingsmål:

Behandlingsmålet er bedst mulig sygdomskontrol/symptomfrihed under hensyntagen til bivirkningerne ved behandling.

Litteratur:

1. Buske, C and Leblond, V. How to manage Waldenstrom`s macroglobulineemia. *Leukemia* (2013) 27, 762-772
2. Ghobrial IM, Fonseca R, Greipp PR, Blood E, Rue M, Vesole DH, Gertz MA. Initial immunoglobulin M 'flare' after rituximab therapy in patients diagnosed with Waldenstrom macroglobulinemia: an Eastern Cooperative Oncology Group Study, *Cancer* 2004; 101: 2593-2598
3. Leblond V, Johnson S, Chevret S, Copplesstone A, Rule S, Tournilhac O, Seymour JF, Patmore RD, Wright D, Morel P, Dilhuydy MS, Willoughby S, Dartigeas C, Malphettes M, Royer B, Ewings M, Pratt G, Lejeune J, Nguyen-Khac F, Choquet S, Owen RG. Results of a randomized trial of chlorambucil versus fludarabine for patients with untreated Waldenström macroglobulinemia, marginal zone lymphoma, or lymphoplasmacytic lymphoma. *J Clin Oncol.* 2013 Jan 20;31(3):301-7.
4. Buske CI, Hoster E, Dreyling M, Eimermacher H, Wandt H, Metzner B, Fuchs R, Bittenbring J, Woermann B, Hohloch K, Hess G, Ludwig WD, Schimke J, Schmitz S, Kneba M, Reiser M, Graeven U, Klapper W, Unterhalt M, Hiddemann W; German Low-Grade Lymphoma Study Group. 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.
5. Ioakimidis L, Patterson CJ, Hunter ZR, Soumerai JD, Manning RJ, Turnbull B, Sheehy P, Treon SP. Comparative outcomes following CP-R, CVP-R, and CHOP-R in Waldenström's macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma.* 2009 Mar;9(1):62-6.
6. Dimopoulos MA, Anagnostopoulos A, Kyrtonis MC, Zervas K, Tsatalas C, Kokkinis G, Repoussis P, Symeonidis A, Delimpasi S, Katodritou E, Vervessou E, Michali E, Pouli A, Gika D, Vassou A, Terpos E, Anagnostopoulos N, Economopoulos T, Pangalis G. Primary treatment of Waldenström macroglobulinemia with dexamethasone, rituximab, and cyclophosphamide. *J Clin Oncol.* 2007 Aug 1;25(22):3344-9.
7. Tedeschi A, Benevolo G, Varettoni M, Battista ML, Zinzani PL, Visco C, Meneghini V, Pioltelli P, Sacchi S, Ricci F, Nichelatti M, Zaja F, Lazzarino M, Vitolo U, Morra E. Fludarabine plus cyclophosphamide and rituximab in Waldenstrom macroglobulinemia: an effective but myelosuppressive regimen to be offered to patients with advanced disease. *Cancer.* 2012 Jan 15;118(2):434-43.
8. Leleu X, Soumerai J, Roccaro A, Hatjiharissi E, Hunter ZR, Manning R, Ciccarelli BT, Sacco A, Ioakimidis L, Adamia S, Moreau AS, Patterson CJ, Ghobrial IM, Treon SP. Increased incidence of transformation and myelodysplasia/acute leukemia in patients with Waldenström macroglobulinemia treated with nucleoside analogs. *J Clin Oncol.* 2009 Jan 10;27(2):250-5
9. Treon SP, Branagan AR, Ioakimidis L, Soumerai JD, Patterson CJ, Turnbull B, Wasi P, Emmanouilides C, Frankel SR, Lister A, Morel P, Matous J, Gregory SA, Kimby E. Long-term outcomes to fludarabine and rituximab in Waldenström macroglobulinemia. *Blood.* 2009 Apr 16;113(16):3673-8.
10. Dimopoulos MA1, García-Sanz R, Gavriatopoulou M, Morel P, Kyrtonis MC, Michalis E, Kartasis Z, Leleu X, Palladini G, Tedeschi A, Gika D, Merlini G, Kastritis E, Sonneveld P. 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.
11. Rummel MJ1, Niederle N, Maschmeyer G, Banat GA, von Grünhagen U, Losem C, Kofahl-Krause D, Heil G, Welslau M, Balsler C, Kaiser U, Weidmann E, Dürk H, Ballo H, Stauch M, Roller F, Barth J, Hoelzer D, Hinke A, Brugger W; Study group indolent Lymphomas (StiL). Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet.* 2013 Apr 6;381(9873):1203-10.
12. Treon SP, Ioakimidis L, Soumerai JD, Patterson CJ, Sheehy P, Nelson M, Willen M, Matous J, Mattern J 2nd, Diener JG, Keogh GP, Myers TJ, Boral A, Birner A, Esseltine DL, Ghobrial IM. Primary therapy of

- Waldenström macroglobulinemia with bortezomib, dexamethasone, and rituximab: WMCTG clinical trial 05-180. *J Clin Oncol*. 2009 Aug 10;27(23):3830-5.
13. Dimopoulos MA, Gertz MA, Kastritis E, Garcia-Sanz R, Kimby EK, Leblond V, Fermand JP, Merlini G, Morel P, Morra E, Ocio EM, Owen R, Ghobrial IM, Seymour J, Kyle RA, Treon SP. Update on treatment recommendations from the Fourth International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia. *J Clin Oncol*. 2009 Jan 1;27(1):120-6.
 14. Anderson KC, Alsina M, Bensinger W, Biermann JS, Cohen AD, Devine S, Djulbegovic B, Faber EA Jr, Gasparetto C, Hernandez-Ilizaliturri F, Huff CA, Kassim A, Krishnan AY, Medeiros BC, Meredith R, Raje N, Schriber J, Singhal S, Somlo G, Stockerl-Goldstein K, Treon SP, Tricot G, Weber DM, Yahalom J, Yunus F, Kumar R, Shad DA; NCCN (National Comprehensive Cancer Network). Waldenström's macroglobulinemia/lymphoplasmacytic lymphoma, version 2.2013. *J Natl Compr Canc Netw*. 2012 Oct 1;10(10):1211-9.
 15. Ansell SM1, Kyle RA, Reeder CB, Fonseca R, Mikhael JR, Morice WG, Bergsagel PL, Buadi FK, Colgan JP, Dingli D, Dispenzieri A, Greipp PR, Habermann TM, Hayman SR, Inwards DJ, Johnston PB, Kumar SK, Lacy MQ, Lust JA, Markovic SN, Micallef IN, Nowakowski GS, Porrata LF, Roy V, Russell SJ, Short KE, Stewart AK, Thompson CA, Witzig TE, Zeldenrust SR, Dalton RJ, Rajkumar SV, Gertz MA. Diagnosis and management of Waldenström macroglobulinemia: Mayo stratification of macroglobulinemia and risk-adapted therapy (mSMART) guidelines. *Mayo Clin Proc*. 2010 Sep;85(9):824-33.
 16. Buske C, Leblond V, Dimopoulos M, Kimby E, Jäger U, Dreyling M; ESMO Guidelines Working Group. Waldenström's macroglobulinaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up; *Ann Oncol* 24 (suppl. 6): vi155-vi159

WM relapsbehandling

Ved behandlingskrævende recidiv af WM bør de samme betingelser være opfyldt som forud for primær behandling af sygdommen. Langsom stigning i M-komponenten afgiver i sig selv ikke behandlingsindikation, men med tiltagende tumorbyrde øges risikoen for symptomer:

Patienten bør igen vurderes nøje ift. mulig gevinst ved terapi overfor potentielle bivirkninger, når behandlingsvalget træffes. Der bør forud for behandlingsstart være udført relevant statusvurdering.

Behandlingsvalg

Patienter, som ikke er kandidat til autolog eller allogen transplantation, vil normalt kunne håndteres med en ny behandling med R-kemo. Det første behandlingsregime kan gentages, hvis der har været en tilfredsstillende remission på > 1-2 år, ellers bør der skiftes til alternativt regime. Skrøbelige patienter kan ofte behandles med tablet kemoterapi (chlorambucil, thalidomid, mv), evt. med tillæg af Rituximab. Ovenstående tabel giver en oversigt over behandlingsmuligheder.

Højdosis kemoterapi med autolog stamcelletransplantation

HDT med ASCT bør tilbydes biologisk yngre patienter med begrænset komorbiditet. Der er ingen publicerede randomiserede studier, men en opgørelse fra EBMT 2010 indikerer en forlænget overlevelse blandt kemosensitive patienter. Det samme studie foreslår, at patienterne så tidligt som muligt i recidivsituationen bør henvises til HDT med ASCT. Særligt patienter med et trægt primært respons eller refraktære bør HDT behandles i første PR.

Patienter med transformation til DLBCL udgør et særligt problem, da flere studier peger i retning af, at det er en særdeles ugunstig prognostisk faktor for overlevelse. Disse patienter bør på den baggrund behandles med aggressiv kemoterapi, hvis biologisk yngre, men det er uvist, om de har bedst gavn af HDT med ASCT eller allogen transplantation.

Litteratur:

1. Kyriakou C, Canals C, Sibon D, Cahn JY, Kazmi M, Arcese W, Kolbe K, Gorin NC, Thomson K, Milpied N, Niederwieser D, Indrák K, Corradini P, Sureda A, Schmitz N. High-dose therapy and autologous stem-cell transplantation in Waldenstrom macroglobulinemia: the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol*. 2010 May 1;28(13):2227-32.
2. Bachanova V1, Burns LJ. Hematopoietic cell transplantation for Waldenström macroglobulinemia. *Bone Marrow Transplant*. 2012 Mar;47(3):330-6.
3. Buske, C and Leblond, V. How to manage Waldenstrom`s macroglobulineemia. *Leukemia* (2013) 27, 762-772

Allogen transplantation

I en tilsvarende retrospektiv opgørelse fra EBMT vedrørende allogen transplantation kan der i udvalgte tilfælde være indikation for dette behandlingsvalg. Det vil ofte være yngre patienter med behandlingsresistent sygdom, eller hvor der sker transformation til DLBCL. Konklusionen fra EBMT var, at 3 tidligere behandlinger var det maksimale for at opnå et fornuftigt respons i forhold til toksicitet.

Litteratur:

1. Kyriakou C, Canals C, Cornelissen JJ, Socié G, Willemze R, Ifrah N, Greinix HT, Blaise D, Deconinck E, Ferrant A, Schattenberg A, Harousseau JL, Sureda A, Schmitz N. Allogeneic stem-cell transplantation in patients with Waldenström 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.
2. Garnier A, Robin M, Larosa F, Golmard JL, Le Gouill S, Coiteux V, Tabrizi R, Bulabois CE, Cacheux V, Kuentz M, Dreyfus B, Dreger P, Rio B, Moles-Moreau MP, Bilger K, Bay JO, Leblond V, Blaise D, Tournilhac O, Dhédin N. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation allows long-term complete remission and curability in high-risk Waldenström's macroglobulinemia. Results of a retrospective analysis of the Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire. *Haematologica.* 2010 Jun;95(6):950-5.

Opfølgning

Forløbet af sygdommen er meget variabelt hos forskellige patienter, men også hos den enkelte patient kan forløbet svinge meget. Baggrunden for kontrolforløbet diskuteres altid med patienten. Kontrolforløbet afpasses den enkelte patients behov. Ambulant fremmøde, blodprøvekontrol og telefonkonsultation indgår typisk i kontrolforløbet og valget af metode må afhænge af den enkelte patients behov. Forskellige typiske scenarier kan stilles op for patientforløb.

Scenarie 1:

Asymptomatisk patient med en M-komponent, som evt. langsomt og gradvist stiger over flere år. Ingen lymfomanifestationer eller B-symptomer. De første 1-2 år ses patienten x 3-4 årligt for at få et indtryk af udviklingshastigheden af sygdommen. Herefter aftagende kontrolhyppighed hvis forløbet tyder på langsom udvikling af sygdommen. Blodprøver og telefonkonsultationer kan overvejs som en del af kontrolforløbet. Asymptomatiske ældre med signifikant komorbiditet kan overvejes afsluttet, såfremt forløbet virker fredeligt og forventningen er, at der ikke vil opstå et behandlingsbehov. Egen læge kan genhenvise ved tegn på progressiv sygdom, hvor ny stillingtagen til behandling kan komme på tale.

Scenarie 2:

Kontrolforløb efter afsluttet behandling hos patienter der påbegyndte behandling ved debut, eller patienter der ved debut er asymptomatiske, men hvor M-komponenten er hurtigt stigende. Typisk se patienten til ambulant kontrol med blodprøver hver 3-4 måned i 2 år. Hvis forløbet på dette tidspunkt virker fredeligt overgang til kontrol hvert halve år i 2-3 år og herefter årligt. Blodprøver og telefonkonsultation kan overvejes som en del af kontrolforløbet. Hvis forløbet i stedet tyder på udvikling af sygdommen, afpasses kontrolhyppigheden den kliniske situation.

Scenarie 3:

Kontrolforløb hos patienter hvor forløbet tyder på hastig udvikling af sygdommen afpasses individuelt.

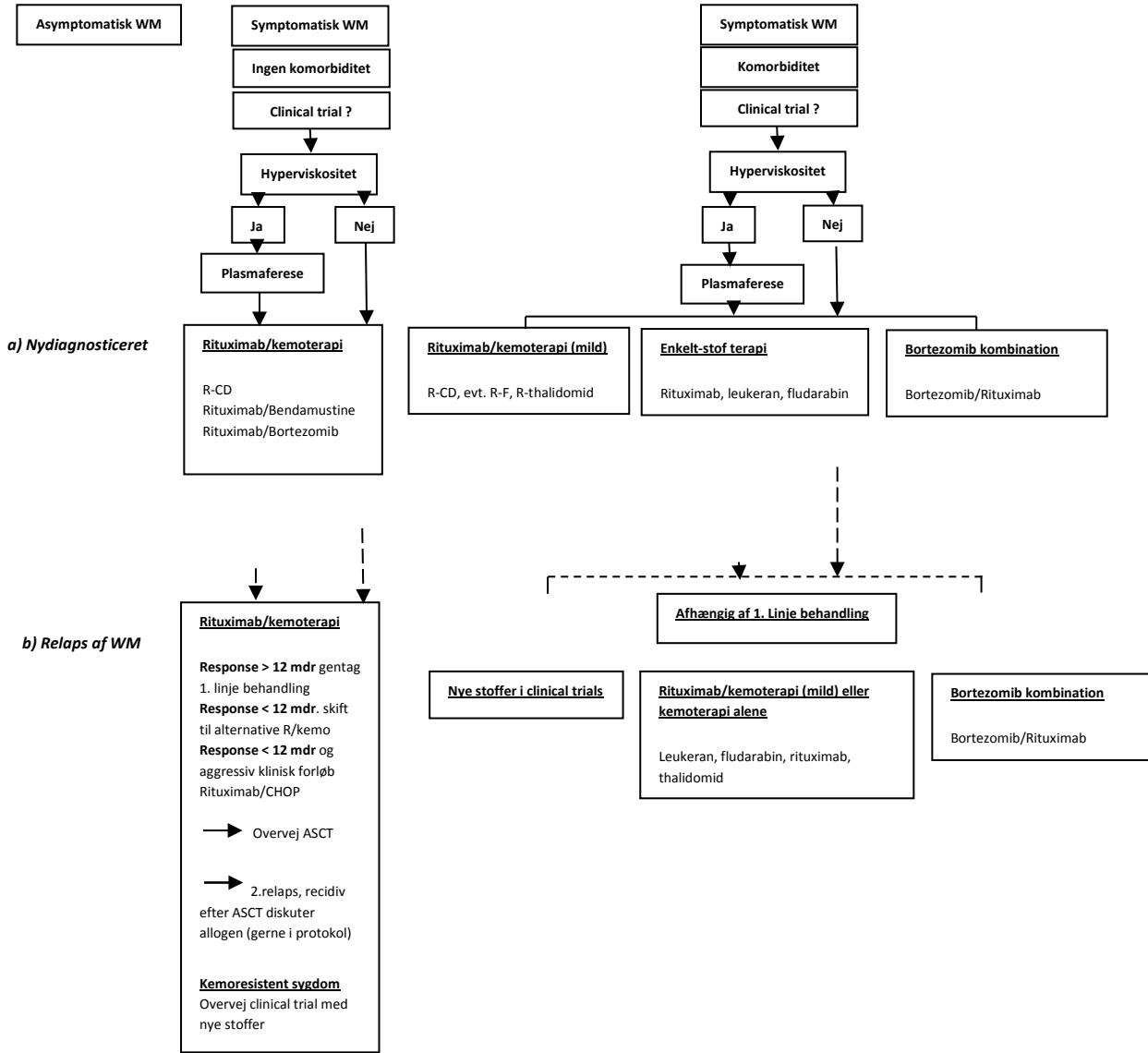
Litteratur:

Treon, S. How I treat Waldenström macroglobulinaemia Blood. 2009 Sep 17;114(12):2375-85

Buske C, Leblond V, Dimopoulos M, Kimby E, Jäger U, Dreyling M; ESMO Guidelines Working Group. Waldenström's macroglobulinaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up; Ann Oncol 24 (suppl. 6): vi155-vi159

Owen RG, Pratt G, Auer RL, Flatley R, Kyriakou C, Lunn MP, Matthey F, McCarthy H, McNicholl FP, Rassam SM, Wagner SD, Streetly M, D'Sa S. Guidelines on the diagnosis and management of Waldenström macroglobulinaemia. Br J Haematol. 2014 May;165(3):316-33.

Appendiks 1: Behandlingsalgoritme



Kilde: Buske C. et al; ESMO clinical practice guidelines; Ann. Oncol 24 (suppl 6):vi155-vi159,2013

Egen tilvirkning

Appendiks 2: 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:

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, Kastiris E, Terpos E, Ghobrial IM, Leleu X, Gertz MA, Ansell SM, Morice WG, Kimby E, Treon SP; Vth International Workshop on Waldenström macroglobulinaemia. Response assessment in Waldenström macroglobulinaemia: update from the Vth International Workshop. *Br J Haematol.* 2013 Jan;160(2):171-6

Appendiks 3: Behandlingsregimer

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

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

R-C(V)P

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)

Prednison 100 mg, dag 1-5

Gentages hver 3. uge

R-B (bendamustin)

Rituximab 375 mg/m² iv. dag 1

Bendamustin 90 mg/m² iv dag 1-2 (70 mg/m² i tilfælde af skrøbelig patient)

Forbehandling til Mabthera

R-CHOP-14

Rituximab 375 mg/m² iv. dag 2

Forbehandling: Tavegyl 1mg po + Panodil 1 gram po.

Cyklofosfamid 750 mg/m² iv. dag 1

Adriamycin 50 mg/m² iv. dag 1

Vinkristin 1,4 mg/m² iv. dag 1 (max 2,0 mg)

Antiemetika: Zofran 16 mg i 1-3 dage + Gastro Timelets 30 mg x 2 dag 1-3 po.

Prednison 100 mg dag 1-5 po.

Neulasta 6 mg sc dag 4

Gentages hver 14. dag

R-CHOP-21

Regime som ovenfor uden neulasta.
Hæmatologi på dag 10.
Gentages hver 3. uge

R-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 cykler)
Ingen standard infektionsprofylakse

R-F(C)

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?)
Cyclofosamid 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 cykler)

R-Thalidomid

Thalidomid 200 mg po. i 2 uger, herefter 400 mg po. i 50 uger
Rituximab 375 mg/m²/uge iv. i uge 2-5 og igen uge 13-16
 Forbehandling før Rituximab

R-BzD (efter Dimopaulos aktuelle fase II studie)

Bortezomib 1,3 mg/m² sc. x 2/uge i serie 1
Bortezomib 1,6 mg/m² sc. i serie 2-5
Dexamehason 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 chlorambucil

Tabl. Leukeran® 3 mg/m²/dag
Kontrol af B-Hgb, B-Leukocytter + diff., B-Trombocytter efter 2 uger, 1 mdr. og herefter med 1-2 mdr's interval.

Diskontinuerlig chlorambucil

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

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 alkylere midler

Alemtuzumab

Campath® 30 mg x 3/uge sc. i 12 uger (kan tilpasses toksicitet)
Forbehandling som ved rituximab
Bactrimprofylakse: 800 mg/160 mg x 3/uge po.
Zelitrex: 500 mg x 2/dag po.
Fluconazol 400 mg/dag po.
PCR-EBV, -CMV x 1/uge

90Y-ibritumomab tiuxetan

Rituximab 250 mg/m² iv. dag 1
Forbehandling
Zevalin® iv. dag 8
Forbehandling som ved rituximab
KM < 25 % LPL på max 4 uger gammel biopsi