

# Waldenströms- makroglobulinemi

Nationellt vårdprogram

2017-12-07 Version: 1.0

## Versionshantering

Datum	Beskrivning av förändring
2017-12-07	Version 1.0. Fastställd av RCC i samverkan

Rekommendationer utarbetade av nationell arbetsgrupp och fastställda av Regionala cancercentrum i samverkan 2017-12-07.

Beslut om implementering tas i respektive region/landsting i enlighet med överenskomna rutiner.

Ansvarigt Regionalt cancercentrum: Regionalt cancercentrum Syd  
Nationellt vårdprogram Waldenströms makroglobulinemi  
ISBN: 978-91-87587-83-2  
December 2017

# Innehållsförteckning

<b>Kapitel 1</b>	
<b>Sammanfattning .....</b>	<b>8</b>
<b>Kapitel 2</b>	
<b>Inledning .....</b>	<b>9</b>
2.1. Vårdprogrammets Giltighetsområde.....	9
2.2. Standardiserat vårdförlopp .....	9
2.3. Evidensgradering .....	9
<b>Kapitel 3</b>	
<b>Mål med vårdprogrammet.....</b>	<b>11</b>
<b>Kapitel 4</b>	
<b>Bakgrund och orsaker .....</b>	<b>12</b>
4.1. Incidens .....	12
4.2. Diagnoskriterier.....	12
4.3. Orsaker.....	13
4.4. Överlevnad .....	13
<b>Kapitel 5</b>	
<b>Primär prevention.....</b>	<b>14</b>
5.1. Levnadsvanor .....	14
5.2. Riskfaktorer.....	14
<b>Kapitel 6</b>	
<b>Symtom och tidig utredning .....</b>	<b>15</b>
6.1. Ärftlighet.....	15
6.2. Symtom och kliniska fynd.....	15
6.2.1. Symtom orsakade av benmärgsinfiltration.....	15
6.2.2. Symtom orsakade av IgM M-komponenten.....	15
6.2.3. Andra symtom och fynd .....	16
6.3. Speciella problem vid WM.....	16
6.3.1. Hyperviskositet .....	17
6.3.2. Amyloidos.....	17
6.3.3. Bing–Neels syndrom (BNS).....	17
6.3.4. Kryoglobulinemi .....	18
6.3.5. Köldhemolys (chronic cold agglutinin disease eller CAD).....	18
6.3.6. Neuropati (19) .....	18
6.4. Ingång till standardiserat vårdförlopp .....	18
6.5. Utredning av patienter som inte uppfyller kriterierna för välgrundad misstanke .....	19
<b>Kapitel 7</b>	

<b>Diagnostik</b> .....	<b>20</b>
7.1. Utredning enligt standardiserat vårdförlopp.....	20
7.2. Utredning.....	20
7.2.1. Utredning av M-komponent av IgM-typ.....	20
7.2.2. Röntgenologisk utredning.....	20
7.2.3. Övrig utredning.....	21
7.2.4. Performance status (WHO/ECOG).....	21
7.3. Diagnosbesked.....	21
7.4. Registrering.....	22
7.5. Biobank.....	22
<b>Kapitel 8</b>	
<b>Kategorisering av tumören</b> .....	<b>23</b>
8.1. Patologins roll i den diagnostiska processen.....	23
8.2. Anvisningar för provtagarens hantering av provet.....	23
8.3. Anamnestisk remissinformation.....	23
8.4. Klassificering av tumören.....	23
8.5. Nya diagnostiska markörer och differentialdiagnostik.....	24
<b>Kapitel 9</b>	
<b>Prognosfaktorer</b> .....	<b>25</b>
9.1. International Prognostic Scoring System for WM (IPSSWM).....	25
9.2. Andra prognosfaktorer.....	25
<b>Kapitel 10</b>	
<b>Multidisciplinär konferens</b> .....	<b>26</b>
<b>Kapitel 11</b>	
<b>Primär behandling</b> .....	<b>27</b>
11.1. Behandlingsindikation.....	27
11.2. Val av behandling.....	28
11.3. Plasmaferes.....	28
11.4. Systemisk behandling – rekommenderade regimer.....	29
11.4.1. Rituximab som singelbehandling.....	29
11.4.2. Rituximab i kombination med cytostatika.....	30
11.4.2.1. DRC.....	30
11.4.2.2. Bendamustin.....	30
11.4.2.3. Bortezomib.....	31
11.4.2.4. Fludarabin.....	31
11.5. Behandling av sköra patienter.....	32
11.5.1. Klorambucil.....	32
11.5.2. Rituximab som singelbehandling.....	32
11.6. Underhållsbehandling.....	32
11.7. Speciella behandlingsproblem.....	33
11.7.1. Neuropati.....	33
11.7.2. Amyloidos.....	33
11.7.3. Bing–Neels syndrom (BNS).....	33
11.7.4. Transformation till aggressivt lymfom.....	33

11.7.5. Köldhemolys (CAD) .....	34
11.7.6. Kryoglobulinemi .....	34
11.8. Bedömning av behandlingssvar .....	34

## Kapitel 12

### Behandling av återfall ..... 35

12.1. Behandling av icke-symtomgivande återfall .....	35
12.2. Behandling av tidigt symtomgivande återfall (<2 år efter avslutad primärbehandling)	35
12.3. Behandling av sent symtomgivande återfall (>2 år efter avslutad primärbehandling)	36
12.4. Andra behandlingar där erfarenheten är begränsad .....	36
12.4.1. Ibrutinib .....	36
12.4.2. Ofatumumab.....	36
12.5. Nya läkemedel .....	37
12.6. Autolog stamcellstransplantation.....	37
12.7. Allogen stamcellstransplantation.....	37

## Kapitel 13

### Understödjande behandling ..... 38

13.1. Blodprodukter.....	38
13.2. Infektionsprofylax .....	38
13.2.1. Infektionsprofylax efter högdosbehandling .....	38
13.2.2. Hepatit B .....	38
13.2.3. Herpesvirus .....	38
13.2.4. Pneumocystis jiroveci.....	39
13.2.5. Allmän svampprofylax (candida etc.) .....	39
13.2.6. Infektionsbehandling .....	39
13.3. Handläggning av biverkningar relaterade till rituximab .....	39
13.3.1. Sen neutropeni (LON).....	39
13.3.2. Rituximabinducerade interstitiella lungförändringar (R-ILD) .....	39
13.3.3. Akuta infusionsreaktioner .....	39
13.3.4. "Rituximab flare" .....	40

## Kapitel 14

### Palliativ vård och insatser ..... 41

## Kapitel 15

### Omvårdnad och rehabilitering..... 42

15.1. Lagstöd.....	42
15.2. Kontaktsjuksköterska .....	42
15.3. Min vårdplan .....	42
15.4. Aktiva överlämningar.....	42
15.5. Löpande cancerrehabilitering .....	43
15.5.1. Regelbunden behovsbedömning för patienter och närstående.....	43
15.5.2. Grundläggande och specialiserad rehabilitering.....	43
15.6. Sexualitet.....	43
15.7. Fertilitetsbesparande åtgärder .....	43
15.8. Fysisk aktivitet.....	44
15.9. Hygien och isolering.....	44

15.10. Munvård.....	44
15.11. Nutrition .....	45
15.12. Skötsel av central infart till blodkärl .....	45
15.13. Psykosocialt stöd .....	45
15.14. Information om biverkningar.....	45
15.14.1. Fatigue.....	45
15.14.2. Benmärgspåverkan.....	45
15.14.3. Neuropati .....	46
15.15. Illamående .....	46
<b>Kapitel 16</b>	
<b>Egenvård.....</b>	<b>47</b>
16.1. Inledning .....	47
16.2. Infektionskänslighet .....	47
16.3. Munhygien .....	47
16.4. Fysisk aktivitet.....	47
16.5. Hud .....	47
16.6. Mage och tarm.....	48
16.7. Vaccinationer .....	48
16.8. Feber .....	48
16.9. Köldhemolys .....	48
16.10. Neuropati.....	48
16.11. Rökning.....	48
16.12. Komplementär och alternativ medicin .....	49
16.13. Alkohol.....	49
<b>Kapitel 17</b>	
<b>Uppföljning .....</b>	<b>50</b>
17.1. Mål med besöken.....	50
17.2. Uppföljning för patienter utan behandlingskrävande sjukdom med diagnos WM/LPL.....	50
17.3. Uppföljning av patienter som fått behandling.....	50
17.4. Uppföljning av MGUS med M-komponent av IgM-typ.....	51
<b>Kapitel 18</b>	
<b>Underlag för nivåstrukturering .....</b>	<b>53</b>
<b>Kapitel 19</b>	
<b>Kvalitetsregister .....</b>	<b>54</b>
19.1. Syfte och mål .....	54
19.2. Innehåll.....	54
19.2.1. Inklusionskriterier.....	54
19.2.2. Exklusionskriterier.....	54
<b>Kapitel 20</b>	
<b>Kvalitetsindikatorer och målnivåer .....</b>	<b>55</b>
<b>Kapitel 21</b>	

<b>Referenser .....</b>	<b>56</b>
<b>Kapitel 22</b>	
<b>Förslag på fördjupning .....</b>	<b>63</b>
<b>Kapitel 23</b>	
<b>Vårdprogramgruppen.....</b>	<b>64</b>
23.1. Vårdprogramgruppens sammansättning .....	64
23.2. Vårdprogramgruppens medlemmar.....	64
23.3. Jäv och andra bindningar .....	65
23.4. Vårdprogrammets förankring.....	65
<b>Bilaga 1</b>	
<b>Patientinformation.....</b>	<b>66</b>
<b>Bilaga 2</b>	
<b>Information om MGUS till hälsocentraler .....</b>	<b>67</b>



## KAPITEL 1

# Sammanfattning

I Sverige insjuknar ca 100 personer årligen i Waldenströms makroglobulinemi (WM). Sjukdomen har ofta ett stillsamt förlopp och behandlas endast när den ger symtom. Behandlingen måste anpassas individuellt och i dagsläget finns många effektiva, men inga botande, behandlingar.

Nya läkemedel kan förbättra behandlingsresultaten ytterligare, och målet med vårdprogrammet är att alla patienter i Sverige ska ha tillgång till likvärdiga behandlingsmöjligheter oavsett bostadsort.

Tillgång till rehabilitering och god livskvalitet under och efter behandling är andra viktiga mål med detta vårdprogram.



## KAPITEL 2

# Inledning

### 2.1. Vårdprogrammets Giltighetsområde

Vårdprogrammet gäller för patienter  $\geq 18$  år med Waldenströms makroglobulinemi (WM) (C88.0) eller lymfoplasmacytiskt lymfom (LPL) (C83.0B). I vårdprogrammet jämföras WM med LPL med undantag av de specifika problem som uppkommer på grund av IgM M-komponenten.

### 2.2. Standardiserat vårdförlopp

För lymfom finns ett standardiserat vårdförlopp framtaget, gällande från och med år 2016.

Det finns ingen konflikt mellan innehållet i vårdprogrammet och det standardiserade vårdförloppet. Vårdförloppet beskriver vad som ska göras medan vårdprogrammet utvecklar hur, samt vilken evidensgrund som finns för åtgärderna i det standardiserade vårdförloppet.

Det standardiserade vårdförloppet finns delvis integrerat med texten i vårdprogrammet men kan också laddas ned i sin helhet [från RCC:s webbplats](#).

### 2.3. Evidensgradering

De viktigaste rekommendationerna i detta dokument har evidensgraderats. Detta gäller även i de fall där det vetenskapliga underlaget är svagt, men där det icke desto mindre är viktigt att komma med en rekommendation. Vissa rekommendationer måste göras utan tydligt vetenskapligt underlag då det saknas studier som direkt tar upp frågeställningen. Vi har då utgått från indirekta resultat i publicerade studier och från vår samlade erfarenhet.

Vårdprogrammet använder evidensgraderingssystemet GRADE. För en komplett gradering ska alla ingående studier tabelleras och värderas. Detta har endast gjorts för ett urval av rekommendationerna, men principerna för GRADE-gradering har tillämpats i hela vårdprogrammet.

GRADE innebär att styrkan i rekommendationerna graderas enligt följande:

Starkt vetenskapligt underlag (++++)

Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet utan försvagande faktorer vid en samlad bedömning.

Måttligt starkt vetenskapligt underlag (++++)

Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med enstaka försvagande faktorer vid en samlad bedömning.

Begränsat vetenskapligt underlag (++)

Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med försvagande faktorer vid en samlad bedömning.



Otillräckligt vetenskapligt underlag (+)

När vetenskapligt underlag saknas, tillgängliga studier har låg kvalitet eller där studier av likartad kvalitet är motsägande anges det vetenskapliga underlaget som otillräckligt.

Läs mer om systemet

här: [http://www.sbu.se/upload/ebm/metodbok/SBUsHandbok\\_Kapitel10.pdf](http://www.sbu.se/upload/ebm/metodbok/SBUsHandbok_Kapitel10.pdf).

## KAPITEL 3

# Mål med vårdprogrammet

Målet med detta dokument är att definiera standardbehandling och övrigt omhändertagande av patienter med Waldenströms makroglobulinemi.

Syftet är att bidra till en nationellt likvärdig handläggning av dessa patienter, en god vård, samt att successivt förbättra behandlingsresultat och livskvalitet.

Svenska lymfomregistret ger oss en möjlighet att utvärdera såväl behandlingsresultat som följsamhet till detta vårdprogram.

Vårdprogrammet riktar sig i första hand till vårdpersonal som handlägger patienter med dessa sjukdomar, men kapitlet [Egenvård](#) riktar sig främst till patienter. [Bilaga 1, Patientinformation](#), är avsett att kunna skrivas ut som information till patienten i samband med diagnosbeskedet.

## KAPITEL 4

# Bakgrund och orsaker

### 4.1. Incidens

Waldenströms makroglobulinemi (WM) är en kronisk lymfoproliferativ sjukdom som fått sitt namn efter en svensk läkare, Jan Gösta Waldenström.

WM är en ovanlig sjukdom med en incidens på 3–4 fall per miljon invånare och år, och utgör mindre än 5 % av alla non-Hodgkins lymfom (1). I Sverige är incidensen av okänd anledning högre, ca 10 per miljon invånare och år, och ca 100 individer per år drabbas. Det finns även lokala variationer, t.ex. är sjukdomen vanligare i norra Sverige (2).

Ca 2/3 av patienterna med WM är män och i Sverige är medelåldern vid diagnos 73 år. Endast 3 % är diagnostiserade före 50 års ålder.

### 4.2. Diagnoskriterier

Diagnoskriterierna enligt WHO innefattar engagemang av lymfoplasmacytiskt lymfom (LPL) i benmärgen och ibland i lymfvävnad såsom lymfknotor och mjälte, samt förekomst av monoklonalt immunglobulin (M-komponent) av IgM-typ, oberoende av nivå, i serum (3). Denna definition används också av ”international workshop on WM” (iwWM) (4). Punktmutationen MYD88L265P finns hos > 90 % av patienterna med WM och är införd som en diagnostisk markör i den uppdaterade WHO-klassifikationen från 2016 (5).

En liten andel av patienterna med LPL (5–10 %) uppfyller inte WHO:s kriterier för WM. I många fall förekommer en M-komponent av IgG- eller IgA-typ och det förefaller vara vanligare med nodalt eller extranodalt engagemang av LPL. Kunskapen om dessa patienter är bristfällig, men de behandlas efter samma principer som WM.

Sjukdomen föregås i de flesta fall av ett förstadium med M-komponent av IgM-typ utan andra tecken till WM, s.k. monoklonal gammopati av oklar signifikans (MGUS). 1–1,5 % av patienterna med IgM MGUS utvecklar årligen WM, någon annan lymfomtyp eller amyloidos (6, 7).

Gränsdragningen mellan IgM MGUS, icke-symtomgivande WM och slutligen symtomgivande WM är inte tydlig utan det sker en gradvis utveckling. (8, 9).

Tabell 1: Diagnoskriterier för IgM monoklonal gammopati av oklar signifikans (MGUS), asymtomatisk Waldenströms makroglobulinemi (WM) och symtomatisk WM

IgM MGUS	Asymtomatisk WM eller "smouldering WM"	Symtomatisk WM
Inget engagemang av LPL	Morfologiskt benmärgs-engagemang av LPL	Morfologiskt benmärgs-engagemang av LPL
Inga WM-relaterade symtom	Inga WM-relaterade symtom	WM-relaterade symtom eller tecken till "end-organ failure"

LPL = lymfoplasmacytiskt lymfom, \*\*"end-organ failure" = t.ex. anemi, hyperviskositet, symtomatisk lymfkörtelförstoring eller hepatosplenomegali

### 4.3. Orsaker

Orsakerna till utveckling av WM är hos det stora flertalet patienter okända. Diagnosen är vanligare hos män och i den vita befolkningen samt ökar med åldern.

WM är också vanligare hos patienter med autoimmuna sjukdomar såsom olika reumatiska sjukdomar samt vid infektioner som hepatit och HIV ([10-12](#)).

Risken för WM ökar om en förstegradssläkting har WM eller annan hematologisk cancer ([10, 13](#)). Patienter med WM har en viss ökad risk att utveckla andra tumörformer ([14](#)).

### 4.4. Överlevnad

WM bör endast behandlas när sjukdomen ger symtom. I Svenska lymfomregistret har ca en fjärdedel av patienterna en symtomgivande sjukdom vid diagnos.

WM anses idag vara en kronisk sjukdom som inte går att bota, men patienter kan leva många år med sin sjukdom. Behandlingen har förbättrats och vi har idag flera nya behandlingsalternativ och effektivare läkemedel att tillgå. Överlevnaden har förbättrats och antalet patienter som lever med sjukdomen har ökat. Många patienter får sjukdomen i hög ålder och det är vanligt att patienten avlider av andra orsaker än WM.

## KAPITEL 5

# Primär prevention

### 5.1. Levnadsvanor

Det finns inga starka samband mellan levnadsvanor och insjuknande i WM. En studie tyder på ökad risk för WM hos personer som röker eller har högt BMI (13).

### 5.2. Riskfaktorer

Den viktigaste enskilda riskfaktorn för utveckling av WM är IgM MGUS. MGUS finns hos ca 3 % av befolkningen över 50 år (15). Av dessa är ca 15–20 % IgM MGUS. Ca 1–1,5 % av patienterna med IgM MGUS utvecklar WM eller en annan närbesläktad sjukdom varje år (6, 7). De flesta patienter med IgM MGUS diagnostiseras vid hög ålder vilket medför att få patienter kommer att utveckla behandlingskrävande sjukdom.

## KAPITEL 6

# Symtom och tidig utredning

### 6.1. Ärftlighet

Individer med förstegradssläktingar (biologisk förälder, syskon eller barn) med WM har 20 gånger ökad risk att själv utveckla WM men även andra lymfomtyper som kronisk lymfatisk leukemi ([10](#)).

Även om det finns en familjär överrisk, måste risken för den enskilda individen bedömas som mycket liten. Därför bedöms att riktad screening inte bör göras för nära släktingar till patienter med WM.

### 6.2. Symtom och kliniska fynd

Ca 25 % av WM-patienterna i Svenska lymfomregistret har en symtomgivande behandlingskrävande sjukdom vid diagnos.

Symtomen kan vara orsakade av benmärgsinfiltration, lymfkörtel- och/eller organinfiltration eller hög M-komponent eller dennas antikroppsaktivitet.

Trötthet och allmänsymtom som viktnedgång, feber och nattliga svettningar (B-symtom) förekommer, liksom sänkt hemoglobinvärde sekundärt till benmärgsinfiltration, ökad plasmavolym p.g.a. hög M-komponent (utspädningsanemi) eller hemolys p.g.a. autoantikroppar. Trombocytopeni kan förklaras av benmärgsinfiltration och/eller splenomegali. Lymfadenopati ses hos endast 20–30 % av nydiagnostiserade patienter.

Perifer neuropati, oftast sensorisk och symmetrisk, kan vara ett tidigt sjukdomssymtom och orsakas av M-komponent med antikroppsaktivitet exempelvis mot myelinassocierat glykoprotein (anti-MAG) (för detaljer om neuropati, se Kapitel 6.3.6 Neuropati).

#### 6.2.1. Symtom orsakade av benmärgsinfiltration

- Trötthet, yrsel och andnöd p.g.a. anemi
- Näsblod, hudblödningar m.m. p.g.a. trombocytopeni
- Ökad infektionskänslighet p.g.a. leukopeni och/eller hypogammaglobulinemi

#### 6.2.2. Symtom orsakade av IgM M-komponenten

- Huvudvärk, synrubbningar, blödningar, dyspné m.m. p.g.a. hyperviskositet
- Njursvikt, Raynauds fenomen, hudutslag, vaskulit, led- och muskelsmärta
- Perifer neuropati p.g.a. autoantikroppar mot t.ex. MAG eller GM1
- Hemolytisk anemi, livedo reticularis p.g.a. autoantikroppar, köld-agglutiner riktade mot antigener på röda blodkroppar
- Immunmedierad trombocytopeni p.g.a. autoantikroppar mot trombocyter



**Tabell 2: Sjuklighet som kan ses till följd av M-komponent av IgM-typ hos Waldenströmpatienter**

IgM-proteinets egenskaper	Sjukdomssymtom	Kliniska manifestationer
Pentamerstruktur	Hyperviskositet	Huvudvärk, suddig syn, näsblödning, retinala blödningar, benkramper, kognitiv påverkan, intrakranial blödning.
Utfällning vid lägre temperatur	Kryoglobulinemi (typ I)	Raynauds fenomen, akrocyanos, sår, purpura, köldurticaria.
Auto-antikroppsaktivitet mot myelinassocierat glykoprotein (MAG), gangliosid M1 (GM1), sulfatidgrupper på perifera nervskidor	Perifer neuropati	Sensorimotorisk neuropati, smärtsam neuropati, ataktisk gång, bilateral peroneus pares.
Auto-antikroppsaktivitet mot IgG	Kryoglobulinemi (typ II)	Purpura, ledsmärtor, njurpåverkan, sensorimotorisk neuropati.
Auto-antikroppsaktivitet mot antigen på röda blodkroppar	Köldagglutiner	Hemolytisk anemi, Raynauds fenomen, akrocyanos, livedo reticularis.
Deposition i vävnad av amorfa aggregat	Organpåverkan	Hud: bullös hudreaktion, papler, Schnitzlers syndrom.
		GI: diarré, malabsorption, blödning.
		Njurar: proteinuri, njursvikt (lätta kedjor).
Deposition i vävnad av amyloid (vanligen lätta kedjor av lambda-typ)	Organpåverkan	Kroniskt trötthetssyndrom, viktförlust, ödem, hepatomegali, makroglossi, dysfunktion av involverat organ: hjärta, njurar, lever, sensorisk och autonom nervpåverkan.

### 6.2.3. Andra symtom och fynd

- Lymfkörtelförstoring
- Hepatosplenomegali
- Hudutslag (bullae, papler), vaskulit p.g.a. kryoglobuliner, Schnitzlers syndrom
- Mag-tarmkanal (diarré, malabsorption)
- Njurpåverkan (proteinuri, njursvikt)
- CNS-påverkan (Bing–Neels syndrom)
- Trötthet, viktnedgång, makroglossi och organdysfunktion p.g.a. amyloidos

### 6.3. Speciella problem vid WM

Nedan följer en närmare beskrivning av några symtombilder hos Waldenströmpatienter.



### 6.3.1. Hyperviskositet

Det stora IgM-proteinet gör att blodet blir mer trögflytande när nivån av M-komponent stiger. Vid M-komponent  $> 30$  g/l ökar hyperviskositeten exponentiellt men det är ovanligt med symtomgivande hyperviskositet vid M-komponenter  $< 40$  g/l. Vid misstänkt symtomatisk hyperviskositet är sannolikt mätning av helblodsviskositet ett bättre mått än serum- eller plasmaviskositeten, för bedömning av den fullständiga kliniska bilden (16). Tyvärr saknas standardiserade analysmetoder. En mer lättillgänglig, men inte så exakt, metod är bedömning av ögonbotten. Vid misstänkt hyperviskositet tittar man efter dilatation av centralvenen, korsningsfenomen, retinala blödningar och förekomst av ödem i makula. Ögonbottenundersökning kan visa tecken till hyperviskositet före det att den blir symtomgivande.

Notera att plasmavolymen ökar vid stigande M-komponent. Detta innebär att patienter med hög M-komponent och lågt Hb-värde kan ha normal totalmängd hemoglobin, och blodtransfusion är relativt kontraindicerad p.g.a. ökad risk för förstärkt hyperviskositet.

Huvudvärk, synrubbing eller dyspné kan vara direkt relaterad till försämrat blodflöde på grund av hyperviskositet. Små vener kan påverkas och ge slemhinneblödningar, t.ex. näsblödning. Allvarligare blödningar kan förekomma t.ex. i ögonbotten eller t.o.m. hjärnblödning. Trombosrisken ökar genom att påverkan på kärl kan starta en koagulationskaskad.

Symtomgivande hyperviskositet är således mycket viktig att behandla.

### 6.3.2. Amyloidos

Ca 4–7 % av AL-amyloidos tros kunna bero på IgM-paraprotein. Enligt data från MAYO-kliniken, utvecklar 7 % av IgM-MGUS, som övergår i WM, amyloidos (8). Förutom sedvanliga riskorgan, som hjärta och njurar, förekommer amyloid i lunga, lymfkörtlar och perifera eller autonoma nerver i något högre utsträckning hos WM-patienter jämfört med myelompatienter. Många diagnostiseras efter att WM-diagnosen varit känd i några år. Även om organpåverkan efter behandling kvarstår kan man se partiella behandlingssvar och klinisk förbättring. Fria lätta kedjor är mer sällan klonalt engagerade vid IgM- jämfört med IgG- eller IgA-associerad amyloidos men om fria lätta kedjor förekommer vid primärutredning (oftast lambda-klonal sjukdom) föreslås NT-proBNP vid fortsatt uppföljning, då testet har hög sensitivitet för hjärtpåverkan. Likaså kan u-albumin ge tidig upptäckt av njurpåverkan. Vid perifer neuropati är det svårt att skilja amyloidos från IgM-antikroppsrelaterad polyneuropati (17).

### 6.3.3. Bing–Neels syndrom (BNS)

Förekomsten av Bing–Neels syndrom (BNS) är sannolikt mindre än 0,5 % men incidensen kan vara underskattad och BNS ska övervägas vid oförklarliga CNS-symtom hos WM-patienter. Tillståndet definieras av infiltration av lymfoplasmacytoida celler i CNS, antingen solida förändringar eller vanligare med meningeal infiltration (18). Vid larmsymtom från CNS bör patienten utredas med ögonbottenundersökning, MRT hjärna och ryggmärg samt med likvoranalys för morfologisk och flödescytometrisk undersökning samt proteinelektrofores med immunfixation för detektion och klassifikation av ev. M-komponent. Definitiv diagnos fås genom biopsi av hjärna eller meningier eller fynd i likvor av klonala B-celler; tillägg av analys av MYD88L256P-mutation kan bidra till diagnostiken. I de fåtal serier som finns publicerade kan BNS uppträda både som primära symtom eller senare i sjukdomsförloppet (vanligare).



### 6.3.4. Kryoglobulinemi

Hos ca 10 % av WM-patienterna förekommer monoklonala autoreaktiva antikroppar av IgM-typ som precipiterar i kyla. De kan ge symtom i form av bl.a. vaskulär purpura, hudsår, Raynauds fenomen, artralgi, neuropati och glomerulonefrit. Vid misstanke om kryoglobulinemi ska prov på kryoglobuliner tas.

Vid provtagningen bör patienten helst vara fastande 2–3 timmar före, och provet ska tas och förvaras i 37 °C (obruten värmekedja) fram till analys.

### 6.3.5. Köldhemolys (chronic cold agglutinin disease eller CAD)

Köldhemolys är köldreagerande autoantikroppar som binder sig till erythrocyternas membran. Symtomen är försämrad mikrocirkulation och en, via komplementaktivering, extravaskulär hemolys.

Köldhemolys påvisas genom positivt utfall på anti-C3d och ev. anti-IgG/IgM.

Provet bör tas och förvaras i obruten värmekedja enligt ovan.

### 6.3.6. Neuropati ([19](#))

Neuropati vid WM kan manifesteras sig på olika sätt, där perifer sensorisk polyneuropati är vanligast och kan fastställas genom neurofysiologisk utredning med EMG och neurografi. Andra typer av neuropati är påverkan på kranialnerv, mononeuritis multiplex och neuropati sekundärt till kryoglobulininducerad vaskulit. Ibland kan neuropati vara första symtomet på WM/MGUS.

Det är ovanligt med polyneuropati av andra Ig-subklasser än IgM och därför är neuropati mycket vanligare vid IgM MGUS och WM än vid övriga MGUS eller multipelt myelom. Vanligaste antigenet (upp till 50 %) som IgM reagerar mot är myelinassocierat glykoprotein (MAG), som orsakar en demyelinisering. Patienter med WM-associerad perifer neuropati bör därför utredas med analys av S-anti-MAG ag. Om S-anti-MAG är negativt kan analys av IgM-antikroppar mot andra myelinantigen som t.ex. gangliosider och sulfatid övervägas.

Den perifera polyneuropatin är oftast distal, symmetrisk och sensorisk med smygande debut med symtom som distal svaghet och balansproblem. Symtomen är oftast milda, men kan i vissa fall progrediera snabbt.

## 6.4. Ingång till standardiserat vårdförlopp

Följande alarmsymtom kan föranleda misstanke:

- en eller flera förstörade lymfkörtlar, minst 1,5 cm i största diameter vid klinisk undersökning (lymfkörtelförstoring inom huvud-halsområdet utan lymfocytos ska handläggas inom standardiserat vårdförlopp för huvud-halscancer)
- palpabel mjälte
- feber mer än 38 grader utan annan förklaring såsom infektion
- oavsiktlig viktnedgång
- nattsvettningar

Utöver detta kan följande symtom väcka misstanke om WM:

- Perifer sensorisk neuropati och samtidig förekomst av M-komponent av IgM-typ
- Näsblod och samtidig förekomst av M-komponent av IgM-typ
- Anemi och förhöjd SR

Vid misstanke om lymfom ska patienten i ett första steg utredas med blodstatus och fysikalisk undersökning. Om undersökningarna leder till välgrundad misstanke om lymfom ska patienten remitteras till utredning enligt standardiserat vårdförlopp enligt lokala rutiner.

För aktuell information om inledande undersökningar och definition av välgrundad misstanke, se [Regionala cancercentrums webbplats](#).

## **6.5. Utredning av patienter som inte uppfyller kriterierna för välgrundad misstanke**

Även när kriterierna för välgrundad misstanke för lymfom inte är uppfyllda kan WM misstänkas, och patienten ska då remitteras till utredning enligt ordinarie remissrutin.

Följande symtom kan väcka misstanke om WM:

- Perifer sensorisk neuropati och samtidig förekomst av M-komponent av IgM-typ
- Näsblod och samtidig förekomst av M-komponent av IgM-typ
- Anemi och förhöjd SR

## KAPITEL 7

# Diagnostik

### 7.1. Utredning enligt standardiserat vårdförlopp

Det standardiserade vårdförloppet för lymfom anger vilka undersökningar som ska inleda utredningen och hur utredningen ska fortsätta om lymfommisstanken kvarstår. Respektive landsting har i uppgift att skapa rutiner för att implementera vårdförloppet i verksamheten. För patienter som ingår i standardiserat vårdförlopp ska dessa rutiner följas.

Det finns ingen konflikt mellan det standardiserade vårdförloppet och den utredning som beskrivs nedan, men WM kan ha specifika symtom som man inte ser hos andra lymfomsubtyper och som man behöver ta hänsyn till i utredningen.

För aktuell information om utredningen enligt det standardiserade vårdförloppet, se [Regionala cancercentrums webbplats](#).

### 7.2. Utredning

#### 7.2.1. Utredning av M-komponent av IgM-typ

Vid M-komponent av IgM-typ  $< 10$  g/l och avsaknad av WM-relaterade symtom (tabell 2) behöver inte diagnostiken drivas vidare och diagnosen IgM MGUS kan ställas. För rekommendationer om uppföljning och kontroll av dessa patienter, se kapitel [17 Uppföljning](#).

Vid utredning av patienter med M-komponent av IgM-typ  $> 10$  g/l eller symtom som inger misstanke om WM/LPL bör utredningen innefatta

- serum-elfores med immunfixation
- benmärgsbiopsi med immunhistokemi samt benmärgsaspiration för flödescytometri
- lymfkörtelbiopsi på klinisk indikation vid lymfadenopati.

M-komponentens storlek är dock inte alltid relaterad till tumörbörda eller sjukdomssymtom.

#### 7.2.2. Röntgenologisk utredning

- Datortomografi hals, thorax och buk bör ingå i primärutredning för att kartlägga eventuella lymfadenopater och/eller organomegali hos patienter som uppfyller kriterierna för WM.
- Vid låg M-komponent och asymtomatisk patient kan man avvakta med sådan undersökning.
- Utredning med myelomskelett kan övervägas hos patienter med skelettsmärta eller oklar hyperkalcemi på misstanke om IgM-myelom.

### 7.2.3. Övrig utredning

- Kroppslig undersökning inklusive lymfkörtel- och bukpalpation samt ögonbottenundersökning
- Elektrolytstatus (albumin, kalcium, kreatinin, natrium, kalium)
- Urat
- Leverstatus (ALAT, ASAT, LD, GT, ALP, bilirubin)
- Beta-2-mikroglobulin
- Serumprotein-elektrofores med immunfixation (prov i obruten värmekedja om kryoglobuliner eller köldagglutiner)
- Hepatit C- och HIV-serologi, hepatit B-serologi före behandling
- Direkt antiglobulin-test vid misstänkt autoimmun hemolys, prov i obruten värmekedja vid misstanke om köldagglutiner då erytrocyterna aggregerar om temperaturen på blodet sjunker.
- Helblodsviskositet kan övervägas (vid hyperviskositetssymtom eller M-komponent av IgM typ > 40 g/l)
- Kryoglobuliner vid misstanke om kryoglobulinemi, prov i obruten 37-gradig värmekedja eftersom kryoglobuliner faller ut i temperaturer under 37 grader och kan ge falskt negativa resultat
- Ev. prover för bedömning av järnstatus

### 7.2.4. Performance status (WHO/ECOG)

0	Klarar all normal aktivitet utan begränsning.
1	Klarar inte fysiskt krävande aktivitet men är uppegående och i stånd till lättare arbete.
2	Är uppegående och kan sköta sig själv men klarar inte att arbeta; är uppegående mer än 50 procent av dygnets vakna timmar.
3	Kan endast delvis sköta sig själv; är bunden till säng eller stol mer än 50 procent av dygnets vakna timmar.
4	Klarar inte någonting; kan inte sköta sig själv; är helt bunden till säng eller stol.

## 7.3. Diagnosbesked

Besked om bekräftad diagnos bör ges i samband med ett läkarbesök, i möjligaste mån med närstående och kontaktsjuksköterska närvarande. Patienten bör också få muntlig och skriftlig information om aktuella behandlingsalternativ, behandlingens syfte och biverkningar liksom kontaktuppgifter till behandlande mottagning och erbjudande om rehabiliteringsinsatser samt kuratorskontakt. [Skriftlig patientinformation](#) bör utnyttjas. Patienten kan med fördel också få information om den lokala Blodcancerföreningen som tillhör Blodcancerförbundet och om webbaserad information såsom 1177.se.

Erbjud uppföljande samtal för att komplettera informationen från diagnosbeskedet.

Patienter med otillräckliga kunskaper i svenska ska erbjudas professionell tolk.



## 7.4. Registrering

När utredningen slutförts ska patienten registreras i [Svenska lymfomregistret](#), vilket också innefattar klinisk canceranmälan. Detta ska göras så snart som möjligt för att möjliggöra kontinuerlig utvärdering av ledtider och behandling. Se kapitel [19 Kvalitetsregister](#).

## 7.5. Biobank

Det rekommenderas att för framtida forskningsändamål spara plasma, serum, helblod och tumörvävnad systematiskt i biobank från patienter med WM, om möjligt såväl vid diagnos som vid återfall eller vid behandlingsrefraktär sjukdom. Detta arrangeras regionalt.

## KAPITEL 8

# Kategorisering av tumören

### 8.1. Patologins roll i den diagnostiska processen

Benmärgsundersökning med biopsi, utstryk/imprints samt immunfenotypning med flödescytometri eller immunhistokemi krävs för att ställa diagnosen (5).

### 8.2. Anvisningar för provtagarens hantering av provet

För provtagning från benmärg, blod, flödescytometri och molekylär analys, se KVAŠT-gruppens dokument Hematopatologi:

[http://www.svfp.se/foreningar/uploads/L15178/kvast/hemato/Provtagningsanvisning\\_for\\_benmarg\\_och\\_blod.pdf](http://www.svfp.se/foreningar/uploads/L15178/kvast/hemato/Provtagningsanvisning_for_benmarg_och_blod.pdf).

För prov från lymfknuta/annan vävnad med lymfomfrågeställning, se KVAŠT-gruppens dokument Hematopatologi:

[http://www.svfp.se/foreningar/uploads/L15178/kvast/hemato/Provtagningsanvisning\\_for\\_biopsier\\_med\\_lymfomfragestallning.pdf](http://www.svfp.se/foreningar/uploads/L15178/kvast/hemato/Provtagningsanvisning_for_biopsier_med_lymfomfragestallning.pdf).

### 8.3. Anamnestisk remissinformation

Förekomst eller avsaknad av förstörade lymfknutor, mjälte, lever, skelettförändringar och kliniska symtom som kryoglobulinemi, hyperviskositet och autoantikroppar bör anges. M-komponentens storlek och typ, Hb, LPK och TPK bör anges.

### 8.4. Klassificering av tumören

Enligt WHO-klassifikationen kräver diagnosen Waldenströms makroglobulinemi påvisat benmärgsengagemang av lymfoplasmacytiskt lymfom och förekomst av en IgM M-komponent oavsett storlek (ref nya WHO). En liten andel MGUS av IgM-typ kan så småningom övergå till Waldenströms makroglobulinemi (ref nya WHO).

Benmärgen kan visa nodulärt, interstitiellt (vanligast) eller diffust engagemang, eller en kombination av dessa. Viss fibros föreligger alltid i lymfomkomponenten. Andelen mastceller är ökad. B-lymfocyter dominerar oftast varav en del visar utmognad mot lymfoplasmacytoida celler och också plasmaceller. Intranukleära immunglobulininklusioner ("Dutcher bodies") kan ses. Ibland föreligger leukemisk blodbild.

Immunfenotypning med flödescytometri eller immunhistokemi krävs för att fastställa diagnosen och differentiera mot andra B-cellslymfom med benmärgsengagemang.

Analys av p53 och EBV på tumörvävnad bör utföras vid transformationsmisstanke (20). Färgning för amyloid bör utföras vid misstanke om amyloidos.



## 8.5. Nya diagnostiska markörer och differentialdiagnostik

MYD88L265P-mutation föreligger i > 90 % av lymfoplasmacytiskt lymfom och i betydligt lägre frekvens i andra B-cellslymfom som spleniska och nodala marginalzonslymfom, KLL och mantelcellslymfom (ref nya WHO). Hög förekomst av plasmaceller i lymfoplasmacytiska lymfom kan medföra differentialdiagnostiska svårigheter gentemot myelom av IgM-typ (vilka är sällsynta och endast utgör < 0,5 % av alla plasmacellsmyelom). Myelom av IgM-typ saknar MYD88L265P-mutation ([21](#)). Analys av MYD88L265P bör därför utföras vid differentialdiagnostiska överväganden gentemot andra B-cellslymfom med benmärgsengagemang och plasmacellsmyelom av IgM-typ.

CXCR4WHIM-mutationer föreligger i ca 20–30 % av lymfoplasmacytiskt lymfom, är associerat med högre IgM-nivåer och kraftigare benmärgsengagemang vid Waldenströms makroglobulinemi och kan påverka svaret på nya läkemedel som ibrutinib ([22](#)). Analys av MYD88- och CXCR4-mutationer kan därför ge underlag för individualiserad behandling.



## KAPITEL 9

# Prognosfaktorer

### 9.1. International Prognostic Scoring System for WM (IPSSWM)

IPSSWM är utvärderat inför primär behandling, före införande av behandling med rituximab och bör endast användas hos patienter med symtomatisk WM inför behandling och särskilt för att jämföra behandlingsresultat i studie ([23](#)).

Faktorer som predikterar sämre prognos

- Ålder > 65 år
- Hb  $\leq$  115 g/l
- TPK  $\leq$  100 x 10<sup>9</sup>/l
- Beta-2-mikroglobulin > 3 mg/l
- M-komponent > 70 g/l

5-årsöverlevnad (från start av primär behandling)

- Låg risk:  $\leq$  1 riskfaktor och  $\leq$  65 år (27 % av alla) 87 %
- Intermediär risk: 2 riskfaktorer och/eller > 65 år (38 % av alla) 68 %
- Hög risk: > 2 riskfaktorer (35 % av alla) 36 %

### 9.2. Andra prognosfaktorer

Andra faktorer som kan vara kopplade till sämre prognos är förhöjt LD, sämre performance status och lågt albumin.



## KAPITEL 10

# Multidisciplinär konferens

Eftersom utredning och behandling av WM i allmänhet sker inom en och samma enhet saknas behovet av multidisciplinär konferens, till skillnad från vad som är fallet vid solida tumörsjukdomar. Om möjligt bör dock samtliga patienter diskuteras vid en intern behandlingskonferens vid kliniken, där också patientens kontaktsjuksköterska bör närvara. Konferens med hematopatolog är också av stort kliniskt värde och bedöms höja kvaliteten i den samlade diagnostiken avsevärt.

## KAPITEL 11

# Primär behandling

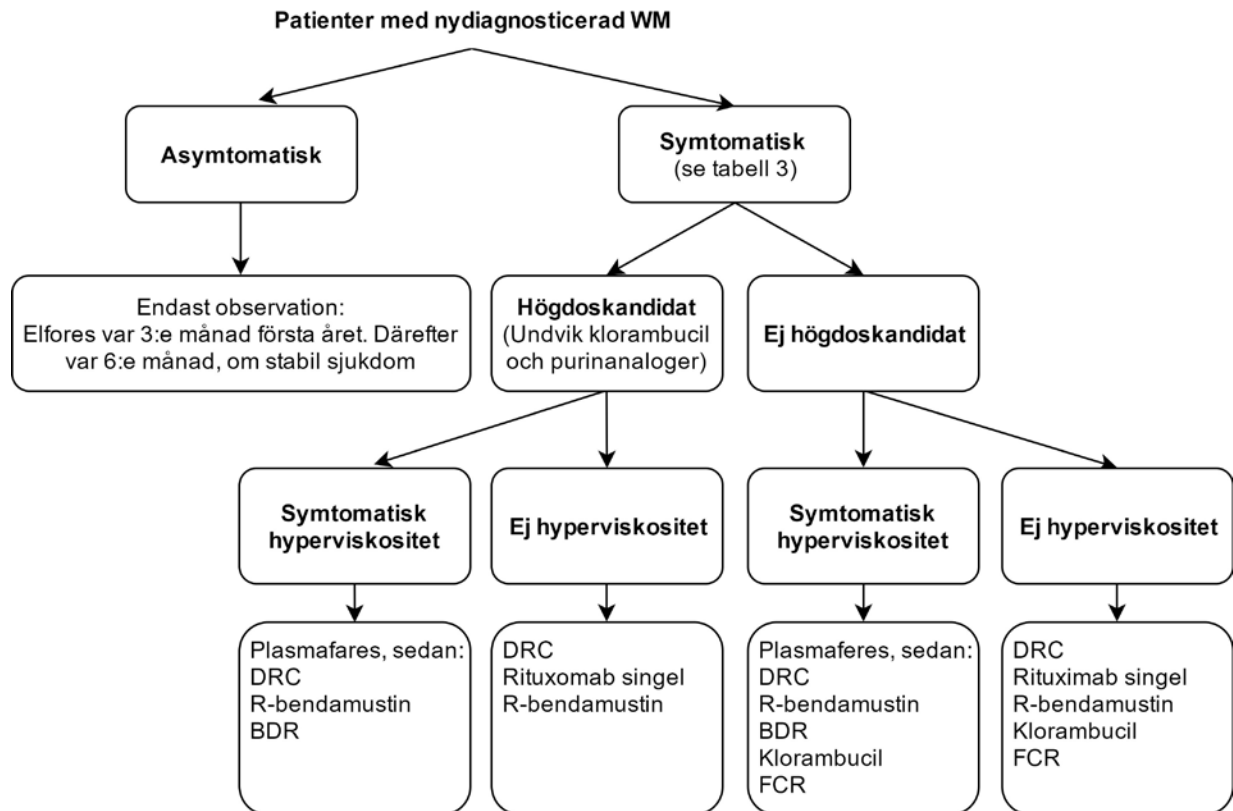
### 11.1. Behandlingsindikation

#### Rekommendationer

- Endast patienter med symtomgivande sjukdom bör behandlas.
- I första hand bör patienter behandlas inom ramen för klinisk prövning

Endast patienter med symtomgivande sjukdom bör behandlas. De vanligaste symtomen som kan leda till behandling är anemi ( $< 100$  g/l) och/eller trombocytopeni ( $< 100 \times 10^9/l$ ) beroende på benmärgssvikt eller stor plasmavolym p.g.a. hög M-komponent. Andra symtom kan vara B-symtom (återkommande feber, nattliga svettningar och viktning), trötthet, förstörade lymfkörtlar som är symtomgivande eller "bulky" ( $\geq 5$  cm i diameter), symtomgivande lever- eller mjältförstoring, CNS-påverkan eller symtom på amyloidos. Det kan också vara IgM-orsakade symtom som perifer neuropati, kryoglobulinemi eller autoimmun hemolys, immunmedierad trombocytopeni, njurpåverkan, vaskulit eller hyperviskositet (24).

## 11.2. Val av behandling



Vid val av behandling bör man ta hänsyn till andra faktorer såsom ålder, annan samsjuklighet, typ av symtom eller sjukdomspresentation, tecken till hyperviskositet och om patienten är kandidat för senare stamcellstransplantation.

Eftersom WM är en ovanlig sjukdom är de flesta behandlingsstudier icke-randomiserade fas II-studier, varför evidensbaserade behandlingsalgoritmer är svåra att ange.

I första hand bör patienter behandlas inom ramen för klinisk prövning om sådan finns tillgänglig, se det nationella registret över pågående kliniska studier inom cancervården: <http://www.cancercentrum.se/samverkan/vara-uppdrag/forskning/cancerstudier-i-sverige/>

För detaljer kring cytostatikaregimer, se det nationella regimbiblioteket <http://regimbiblioteket.cancercentrum.se/dokument.html>.

## 11.3. Plasmaferes

### Rekommendationer

- För patienter med hyperviskositetssymtom bör behandlingen inledas med plasmaferes.

För patienter med hyperviskositetssymtom bör behandlingen inledas med plasmaferes (25). Plasmaferes kan även användas för att minska risken för ”flare” i samband med rituximabbehandling (se kapitel ”Rituximab flare”) och som enda behandlingen till patienter med hyperviskositet som huvudsymtom och som inte bedöms tolerera någon annan behandling. Plasmaferes sänker M-komponenten snabbt (plasmabyte om 3–4 l sänker M-komponenten med 60–75 %) och förbättrar sjukdomssymtomen, men har kort duration (ofta dagar/veckor) och ingen effekt på själva sjukdomen.

## 11.4. Systemisk behandling – rekommenderade regimer

### Rekommendationer

- Vid val av behandling bör behandlingen individualiseras beroende på ålder, samsjuklighet, typ av symtom eller sjukdomspresentation, tecken till hyperviskositet eller om patienten är kandidat för senare stamcellstransplantation.
- Rituximab som singelbehandling är ett alternativ vid låg tumörbörda och till äldre och skörare patienter. (+++)
- Rituximab är i dag inkluderad i nästan alla behandlingsregimer på grund av god behandlingseffekt utan allvarliga biverkningar och kan ges i kombination med cytostatika. (++++)
- DRC kan rekommenderas till de flesta patienter då den ger ett bra behandlingssvar och har acceptabla biverkningar. (+++)
- R-bendamustin kan med fördel användas hos patienter med hög tumörbörda. (++)
- Bortezomibbaserade behandlingar kan i utvalda fall användas i primärbehandling då man önskar snabb sjukdomskontroll. (+++)
- Fludarabinnehållande behandlingar är effektiva och kan användas i utvalda fall vid primärbehandling, men användningen begränsas av deras toxicitet och stamcellsskadande effekt. (++++)

### 11.4.1. Rituximab som singelbehandling

Rituximab som singelbehandling kan vara ett behandlingsalternativ till patienter med en stillsam sjukdom med milda till måttliga symtom, vanligen cytopeni såsom anemi (26, 27). Det kan också vara ett alternativ till äldre skörare patienter som inte anses tåla mer intensiv cytostatikabehandling. Om patienten har ett behandlingssvar efter fyra veckovisa infusioner, kan man förlänga behandlingen med ytterligare fyra veckovisa infusioner för att förbättra behandlingssvaret ytterligare (28, 29). Patienter med hemolytisk anemi som inte svarar på behandling med steroider kan behandlas med rituximab som singelbehandling. Vid köldhemolys med köldagglutinin och vid neuropati med MAG-antikroppar kan rituximab som singelbehandling vara effektiv (30, 31). I sällsynta fall kan akut försämring av neuropati förekomma efter rituximab. Försämringen är dock reversibel inom några veckor till flera månader (32).

## 11.4.2. Rituximab i kombination med cytostatika

Rituximab är i dag inkluderad i nästan alla behandlingsregimer för WM på grund av god behandlingseffekt utan allvarliga biverkningar och kan ges i kombination med bl.a. cyklofosfamid, bendamustin samt purinanaloger såsom fludarabin. I en liten randomiserad studie gav tillägg av rituximab till CHOP högre andel tumörsvår och längre tid till återfall än CHOP enbart (33). Valet av cytostatikabehandling styrs av patientens samsjuklighet, hur snabbt man behöver få sjukdomskontroll och sjukdomens presentation.

### 11.4.2.1. DRC

Dexametason, rituximab och cyklofosfamid (DRC) kan ges som primärbehandling till de flesta patienter förutom de med uttalad samsjuklighet. Regimen ger ett bra behandlingssvar (83 %) (34) med en sjukdomsfri överlevnad (PFS) på 35 månader och en 8-årsöverlevnad på 47 % (35). Den är relativt biverkningsfri och har få långtidsbiverkningar. Mediantiden till svar var 4,1 månader, vilket gör den till ett sämre behandlingsval om snabb sjukdomskontroll krävs.

DRC, kurintervall 21 dagar, 6–8 kurer

1. Dexametason 20 mg iv eller per os dag 1
2. Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> iv dag 1
3. T Cyklofosfamid 100 mg/m<sup>2</sup> x 2 dag 1–5 (total dos 1 000 mg/m<sup>2</sup>)

Hos äldre kan man börja med 3 dagar cyklofosfamid för att öka till 5 dagar, om patienten tolererar behandlingen.

En variant av DRC är CDR, med lägre steroiddosering:

CDR, kurintervall 21 dagar

4. T Cyklofosfamid 100 mg/m<sup>2</sup> x 2 dag 2–6
5. T Prednison 100 mg x 1 dag 1
6. Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> iv dag 1

Cyklofosfamid kan också övervägas att ges intravenöst i dosering 750–1 000 mg/m<sup>2</sup> dag 1 om patienten får biverkningar (t.ex. gastrointestinala) av peroralt cyklofosfamid (36).

### 11.4.2.2. Bendamustin

Bendamustin i kombination med rituximab är ett bra behandlingsalternativ, speciellt hos patienter med stor tumörbörda. I en subgruppsanalys av 44 patienter med WM, i en studie där patienter med indolenta lymfom randomiserades till behandling med R-CHOP eller R-bendamustin (37), visades högre behandlingssvar, längre sjukdomsfri överlevnad och mindre biverkningar vid behandling med R-bendamustin.

R-bendamustin, kurintervall 28 dagar

7. Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> iv dag 1
8. Bendamustin 90 mg/m<sup>2</sup> iv dag 1–2

Vid återfall efter tidigare cytostatika eller hos äldre, kan dosen bendamustin reduceras till 70 mg/m<sup>2</sup>.

Behandlingen med bendamustin kan försvåra skörd av stamceller.

Profylax mot herpesvirus rekommenderas, i övrigt profylax enligt lokala riktlinjer.

### 11.4.2.3. Bortezomib

Bortezomib har använts både i singelbehandling och i kombination med steroider och/eller rituximab. Höga svarssiffror (81–96 %) har setts hos patienter med singel bortezomib eller i kombination med lågdos dexametason och rituximab (BDR) både i primär- och återfallsbehandling (38–40). Dexametason, rituximab, cyklofosfamid (DRC) i kombination med bortezomib, har också visat goda behandlingsresultat. Bortezomib ger ett snabbt behandlingsvar och kan användas till patienter där man önskar snabb sjukdomskontroll eller vid nedsatt njurfunktion.

P.g.a. den neurotoxiska effekten bör bortezomib användas med försiktighet till patienter med neuropati. Risken att utveckla neurotoxicitet är mindre då bortezomib ges en gång, i stället för två gånger i veckan, och vid subkutan administration (40, 41).

Bortezomib kan ges på flera sätt, nedan BDR enligt Dimopoulos fas II-studie (39).

Bortezomib 1,3 mg/m<sup>2</sup> sc dag 1, 4, 8, 11 i serie 1, cykellängd 21 dagar följt av bortezomib 1,6 mg/m<sup>2</sup> x 1 dag 1, 8, 15 och 22 i serie 2–5, cykellängd 35 dagar.

Dexametason 40 mg po x 1 och rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> iv dag 1, 8, 15 i serie 2 + 5 (= 8 behandlingar).

Ett alternativ är 1,3 mg/m<sup>2</sup> 1 gg/v för att minska neurotoxicitet.

Subkutan administrering rekommenderas p.g.a. lägre risk för neurotoxicitet.

Om bortezomib ges i kombination med DRC ges bortezomib 1,6 mg/m<sup>2</sup> dag 1, 8 och 15 i kuren och kurintervallet förlängs till 28 dagar.

Profylax mot herpesvirus rekommenderas och ges enligt lokala riktlinjer.

En stor randomiserad europeisk fas III-studie (ECWM-1) pågår där man jämför DRC med subkutant administrerat rituximab med eller utan tillägg av subkutant bortezomib.

### 11.4.2.4. Fludarabin

Fludarabin kan i utvalda fall ges vid primärbehandling som singelbehandling eller i kombination med cyklofosfamid (FC) och/eller rituximab (FCR) (42, 43). Fludarabin ger en hög svarsfrekvens och har i en stor randomiserad studie visat bättre behandlingseffekt (både andel remissioner, progressionsfri överlevnad (PFS) och överlevnad) än klorambucil (44). Trots denna studie anses inte fludarabin vara primärbehandling hos äldre patienter och inte heller hos de flesta yngre p.g.a. att det är benmärgstoxiskt och kan ge långvarig benmärgshämning med sekundära infektionskomplikationer (45). Även en ökad risk för myelodysplasi, akut myeloisk leukemi (AML) och transformation till aggressivt lymfom är beskrivet (46).

Fludarabin rekommenderas inte till patienter som senare kan bli kandidater för autolog stamcellstransplantation p.g.a. dess stamcellsskadande effekt.

FCR, kurintervall 28 dagar

9. Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> iv dag 1
10. Fludarabin 25 mg/m<sup>2</sup> iv infusion 30 min dag 1–3, alt. 40 mg/m<sup>2</sup> po dag 1–3
11. Cyklofosfamid 250 mg/m<sup>2</sup> iv infusion 30 min dag 1–3, alt. 250 mg/m<sup>2</sup> po dag 1–3

Dosreducering av fludarabin krävs ofta hos WM-patienter, t.ex. ”FC lite” där ett exempel på dosreduktion är fludarabin 20 mg/m<sup>2</sup> iv och cyklofosfamid 150 mg/m<sup>2</sup> iv (47).

Profylax mot herpesvirus, Pneumocystis jiroveci och i utvalda fall mot svamp rekommenderas och ges enligt lokala riktlinjer.

## 11.5. Behandling av sköra patienter

### Rekommendationer

- Klorambucil (med fördel i kombination med rituximab) kan användas som symtomlindrande behandling hos äldre sköra patienter. (++++)

### 11.5.1. Klorambucil

Klorambucil kan vara ett bra behandlingsalternativ hos vissa äldre patienter eller patienter med samsjuklighet och med fördel i kombination med rituximab.

Klorambucil, kurintervall 14 dagar

T. Klorambucil 0,4 mg/kg dag 1

Klorambucil, kurintervall 28 dagar

T. Klorambucil 10 mg/m<sup>2</sup> dag 1–7

Klorambucil kontinuerligt (enl. Lister)

T. Klorambucil 10 mg dagligen i 6 veckor, vid svar ges ytterligare 2–3 2-veckorskurer med 2 veckors uppehåll mellan.

### 11.5.2. Rituximab som singelbehandling

Se [11.4.1](#).

## 11.6. Underhållsbehandling

### Rekommendationer

- Underhållsbehandling med rituximab eller andra läkemedel rekommenderas för närvarande inte. (+)

Underhållsbehandling med rituximab eller andra läkemedel rekommenderas för närvarande inte eftersom randomiserade studiedata saknas (48). I en pågående tysk studie med induktionsbehandling med rituximab och bendamustin randomiseras patienter med behandlingssvar till underhåll med rituximab eller exspektans (MAINTAIN study, NCT00877214).



## 11.7. Speciella behandlingsproblem

### Rekommendationer

- Vid progredierande neuropati rekommenderas i första hand behandling med rituximab som singelbehandling. (++) Om det även finns annan behandlingsindikation rekommenderas kombinationsbehandling med t.ex. DRC. (++)
- Vid symtomgivande Bing–Neels syndrom rekommenderas i första hand behandling med fludarabin, bendamustin eller ibrutinib. (+) Diskutera gärna med regionalt centrum.
- Vid köldhemolys rekommenderas i första hand behandling med rituximab. (++)
- Vid kryoglobulinemi rekommenderas i första hand rituximab och steroider. (++)

### 11.7.1. Neuropati

Singelbehandling med rituximab rekommenderas till patienter med milda neuropatibesvär och avsaknad av annan behandlingsindikation (31). I andra fall rekommenderas kombinationsbehandling, till exempel DRC (49). Använd läkemedel som kan försämra neuropati, t.ex. bortezomib, med försiktighet. Manifest neuropati förbättras sällan av behandling.

### 11.7.2. Amyloidos

För utredning och behandling av AL-amyloidos hänvisas till [gällande riktlinjer fastställda av Diagnosgruppen för plasmacellssjukdomar](#).

### 11.7.3. Bing–Neels syndrom (BNS)

Vid val av behandling av BNS tar man hänsyn till andra faktorer såsom ålder, annan samsjuklighet, typ av symtom eller sjukdomspresentation och ev. framtida stamcellsskörd. Endast symtomgivande sjukdom bör behandlas eftersom behandlingens främsta mål är klinisk förbättring eller symtomlindring. Om BNS presenterar sig som solida tumörer i CNS bör man ge systemisk behandling. Om det enbart är meningeal infiltration kan singelbehandling med intratekal behandling vara ett behandlingsalternativ.

I första hand rekommenderas behandling med fludarabin eller bendamustin. Ibrutinib kan också vara ett behandlingsalternativ. HD-metotrexatbaserade eller HD-AraC-baserade behandlingar har i vissa fall används till yngre patienter. Tillägg med rituximab, intratekal behandling med metotrexat eller autolog transplantation kan övervägas. Kortvarig steroidbehandling används som symptomatisk behandling på samma indikationer som vid övriga CNS-lymfom (18).

### 11.7.4. Transformation till aggressivt lymfom

Histologisk transformation, vanligast till diffust storcelligt B-cellslymfom, är rapporterat för ca 5–10 % av WM-patienterna. För utredning och behandling hänvisas till [Nationellt vårdprogram för follikulära lymfom](#), kapitel 12.



### 11.7.5. Köldhemolys (CAD)

Rituximab i singelbehandling är förstahandsval. Ca hälften av patienterna har ett behandlingssvar med en duration på knappt ett år. Tillägg av fludarabin kan övervägas hos yngre patienter med svår hemolys och utan samsjuklighet. En pågående studie med R-bendamustin är under utvärdering ([50](#), [51](#)).

### 11.7.6. Kryoglobulinemi

Rituximab och steroider är förstahandsval. Standardbehandling för WM kan också övervägas ([52](#)).

## 11.8. Bedömning av behandlingssvar

Målet med behandlingen beror bland annat på patientens ålder och samsjuklighet. Hos yngre patienter är målet att uppnå ett maximalt kliniskt svar. Detta kan definieras som komplett eller partiell remission (bilaga 1). Hos äldre patienter kan målet vara mer inriktat på att lindra symtom och minska risken för organskada.

Det kan dröja lång tid (6–12 månader) innan patienten svarar på given behandling, varför tidpunkten för remissionsbedömning är viktig. Vid en ”flare” reaktion kan M-komponenten kvarstå länge och ibland måste då tumörsvaret värderas genom benmärgsprov. Efter rituximabinnehållande behandling kan M-komponenten ibland fortsätta att sjunka flera år efter avslutad behandling.

## KAPITEL 12

# Behandling av återfall

## 12.1. Behandling av icke-symtomgivande återfall

Vid icke-symtomgivande återfall av sjukdomen bör patienten endast följas med tätare kontroller och behandling avvaktas.

## 12.2. Behandling av tidigt symtomgivande återfall (<2 år efter avslutad primärbehandling)

### Rekommendationer

Vid behandling av tidigt symtomgivande återfall (< 2 år) efter avslutad behandling bör ny typ av individualiserad behandling erbjudas. Om > 6 månader förflutit sedan senaste dosen rituximab, bör rituximab ingå i behandlingen.

Rekommenderade regimer vid återfall annat än den givna primära behandlingen:

- DRC (+++)
- Bendamustin ([53](#), [54](#)) (++)
- Bortezomib ensamt eller i kombination med steroider och rituximab (BDR), i kombination med steroider och cyklofosamid eller DRC + bortezomib ([55](#)) (+++)
- Fludarabin ensamt eller i kombination med rituximab och cyklofosamid (F, FR, FCR) ([56](#)) (++++)
- Klorambucil – hos äldre patienter med samsjuklighet samt som symtomlindrande behandling (+++)
- R-CHOP vid aggressiv sjukdomsbild eller hög tumörbörda ([33](#)) (+++)

Om patienten inte svarar på givna behandling eller får tidigt återfall med symtomgivande sjukdom, bör ny typ av behandling erbjudas. Valet styrs av ålder, samsjuklighet och dominerande symptom samt typ av tidigare behandling.

De preparat och kombinationer som rekommenderas till tidigare obehandlade patienter används även vid återfall.

Rekommenderade behandlingar är DRC, bendamustin, bortezomib, fludarabin, klorambucil eller R-CHOP.

Om > 6 månader förflutit sedan senaste dosen rituximab, bör rituximab ingå i behandlingen.

## 12.3. Behandling av sent symtomgivande återfall (>2 år efter avslutad primärbehandling)

### Rekommendationer

- Vid behandling av sent symtomgivande återfall (> 2 år) upprepas den primärt givna behandlingen.

Vid sent symtomgivande återfall kan med fördel den primärt givna behandlingen upprepas. Hänsyn tas även till ålder, samsjuklighet och symptom.

## 12.4. Andra behandlingar där erfarenheten är begränsad

### Rekommendationer

- Ibrutinib är godkänt för behandling av återfall av WM (+++) men kan inte generellt rekommenderas då läkemedelssubvention saknas för denna indikation.
- Ofatumumab har i en mindre studie visat behandlingseffekt mot WM och kan vara ett behandlingsalternativ vid intolerans mot rituximab. (++)

### 12.4.1. Ibrutinib

Ibrutinib är godkänt för behandling av återfall av WM, men ingår endast i läkemedelsförmånen vid KLL och subventioneras således inte vid WM. Preparatet är nominerat till NT-rådet och i väntan på yttrandet bör det därför ffa användas inom ramen för kliniska prövningar. I studier för behandling av patienter med återfall av WM har ibrutinib visat höga svarsfrekvenser (ca 90 %) med tolererbara biverkningar ([57](#), [58](#)). Ibrutinib är ett värdefullt tillskott i behandlingsarsenalen vid återfall och torde vara aktuellt för ett fåtal patienter. Dosering: 420 mg dagligen peroralt (för utförlig information, se FASS).

Det föreligger en ökad risk för blödning under behandling med ibrutinib. Preparatet ska därför sättas ut 3–7 dagar före och sättas in 3–7 dagar efter ett kirurgiskt ingrepp, beroende på ingreppets storlek. Ökad förekomst av förmaksflimmer och förmaksfladder har också rapporterats, speciellt hos patienter med känd hjärt-kärlsjukdom ([59](#)). Behandling med Waran eller andra K-vitaminantagonister tillsammans med ibrutinib bör undvikas. Läkemedel som kraftigt eller måttligt hämmar CYP3A4 kan öka exponeringen för ibrutinib och bör noga övervägas i varje enskilt fall ([60](#)).

WM-patienter med ”wild type” av MYD88 har en lägre svarsfrekvens och sämre behandlingsdjup. Även förekomst av CXCR4-mutationer påverkar behandlingsvar och behandlingsdjup, varför analys av MYD88 och CXCR4 bör övervägas inför behandling med ibrutinib ([61](#)).

### 12.4.2. Ofatumumab

Ofatumumab har i en mindre studie visat behandlingseffekt mot WM och kan vara ett behandlingsalternativ vid intolerans mot rituximab ([62](#), [63](#)).

## 12.5. Nya läkemedel

En ökad förståelse för orsakerna till utveckling av WM har lett till studier av läkemedel som påverkar tumörcellerna via specifika verkningsmekanismer (64).

Bland dessa finns proteasomhämmarna karfilzomib (++) (65) och ixazomib (++) (66) som i studier visat aktivitet mot WM med acceptabla biverkningsprofiler. Immunmodulerare såsom lenalidomid (++) (67, 68), pomalidomid (+) (69) och talidomid (+) (70) har i mindre studier visat behandlingseffekt men i många fall med sämre biverkningsprofil, detsamma gäller mTOR-hämmaren everolimus (71, 72) (+++).

Ytterligare nya läkemedel är på frammarsch. Som exempel kan ges BCL-2-hämmare såsom venetoklax, ”checkpoint”-hämmare, nya monoklonala antikroppar mot t.ex. CD38 och SLAMF-7 samt nya generationens BTK-hämmare, t.ex. BGB-3111- och PI3Kδ-hämmare såsom idelalisib (73). Idag vet vi inte vilken roll dessa läkemedel kommer att få i behandling av WM och de rekommenderas för närvarande endast i kliniska studier.

## 12.6. Autolog stamcellstransplantation

Autolog stamcellstransplantation (ASCT) rekommenderas som alternativ för yngre patienter som inte svarar på första linjens behandling eller får återfall inom 2 år (+). Det finns inga strikta riktlinjer, men grundregeln är att ASCT är ett behandlingsalternativ för patienter yngre än 65 år utan större samsjuklighet efter att ha uppnått en god remission på given sviktande behandling (74). Högdosbehandling med BEAM är den regim som är mest använd, men högdosmelfalan är ett annat alternativ (75).

## 12.7. Allogen stamcellstransplantation

Allogen stamcellstransplantation kan övervägas som alternativ för yngre patienter som får tidigt återfall efter ASCT eller då ASCT inte är ett alternativ p.g.a. t.ex. stamcellsskada (+). Värdet av allogen stamcellstransplantation är dock inte säkert definierat vid WM (75, 76).

Innan beslut om autolog eller allogen stamcellstransplantation tas bör patienten diskuteras för ev. inklusion i läkemedelsstudie med modern läkemedelsbehandling.

## KAPITEL 13

# Understödjande behandling

### 13.1. Blodprodukter

Filtrerade (leukocytreducerade) blodprodukter ger lägre risk för feberreaktioner och HLA-immunisering och bör användas som rutin hos patienter med lymfom. Bestrålade blodprodukter rekommenderas endast inför och efter autolog eller allogen stamcellstransplantation eller vid behandling med fludarabinbaserad regim; se riktlinjer från respektive transplantationscentrum i denna situation.

Trombocytttransfusion ges profylaktiskt om TPK  $< 10 \times 10^9/l$ , eller vid blödning. Gränsen för profylaktisk trombocytttransfusion bör vara högre vid feber och vid koagulationsstörning.

Erytrocyter ges i enlighet med lokala riktlinjer. Vid köldhemolys eller kryoglobulinemi bör blodvärmare användas.

### 13.2. Infektionsprofylax

Hypogammaglobulinemi är vanligt hos WM och korrigeras inte av lymfombehandling. Vid återkommande infektioner och samtidig IgG-hypogammaglobulinemi ska substitution med gammaglobulin övervägas (sc). Tänk på att först sänka en hög IgM-komponent.

#### 13.2.1. Infektionsprofylax efter högdosbehandling

Transplanterade patienter handläggs enligt lokala transplantationsriktlinjer.

#### 13.2.2. Hepatit B

Vid tecken på genomgången hepatit B (anti-HBc+) bör profylax ges i form av lamivudin, i kombination med monitorering av HBV-DNA (i samråd med infektionsspecialist) (77). Behandlingen och monitoreringen bör pågå minst 6 månader efter avslutad behandling (+++). Vid HBsAg+ bör profylaktisk behandling initieras i samråd med hepatitspecialist.

#### 13.2.3. Herpesvirus

En ökad risk för herpes zoster (reakivering av varicella-zostervirus, VZV) har påvisats vid behandling med bortezomib (78).

Antiviral profylax bör ges vid behandling med bortezomib, bendamustin samt efter högdosbehandling/ASCT (79). Aciklovir 400 mg x 2 alternativt valaciklovir 500 mg x 2 är fullgoda profylaxalternativ.

Om patienten genomgått behandling för klinisk herpesinfektion under lymfombehandlingen rekommenderas profylax t.o.m. 3–4 veckor efter avslutad cytostatikabehandling.

### 13.2.4. Pneumocystis jiroveci

Vid behandling av WM med fludarabin, CHOP eller behandlingsregim innehållande en kortisondos motsvarande prednison 20 mg eller mer under minst 4 veckor (80), efter högdosbehandling/ASCT (79) eller enligt lokala riktlinjer rekommenderas profylax med trim-sulfa (t.ex. Bactrim forte med dosen 1 x 1 mån., ons., fre., alt. 1 x 2 mån., tors., alt. Bactrim 1 x 1 eller enligt lokala riktlinjer). Behandlingen bör fortgå minst 1–3 månader efter avslutad behandling. Vid överkänslighet för trimetoprim eller sulfa kan inhalation med Pentacarinat 1 gg/månad övervägas. Wellvone har inte samma dokumentation för profylaxindikation men bör, om det ändå ges, ordineras i behandlingsdos.

### 13.2.5. Allmän svampprofylax (candida etc.)

Allmän svampprofylax rekommenderas endast i utvalda fall vid behandling med fludarabin samt vid högdosbehandling/ASCT.

### 13.2.6. Infektionsbehandling

Vid feber under neutropen fas ska man, efter att odlingar säkrats (blododlingar tagna perifert och från central infart), snabbt inleda behandling med bredspektrumantibiotika. Vid utebliven behandlingseffekt bör fortsatt behandling ske i nära samarbete med infektionsspecialist samt mikrobiolog.

## 13.3. Handläggning av biverkningar relaterade till rituximab

### 13.3.1. Sen neutropeni (LON)

Sena neutropenier ”late onset neutropenia” (LON) har blivit ett alltmer uppmärksammat problem efter kombinationsbehandling med rituximab och cytostatika. LON (neutrofiler  $< 1,0 \times 10^9/l$ ) har diagnostiserats hos 10–20 % av behandlade patienter. Mediantiden för debut av LON är 3 månader (1–6 månader) efter avslutad behandling. LON är oftast ofarligt och spontant övergående (81, 82). Om grav neutropeni uppträder ( $< 0,2 \times 10^9/l$ ) rekommenderas enstaka doser med G-CSF (+).

### 13.3.2. Rituximabinducerade interstitiella lungförändringar (R-ILD)

Enstaka fall av interstitiella lungförändringar har rapporterats i samband med rituximab. Om progredierande andfåddhet uppstår utan infektion/lungembolism bör behandlingen med rituximab avbrytas och högdossteroider ges (83).

### 13.3.3. Akuta infusionsreaktioner

Akuta infusionsreaktioner förekommer främst under den första behandlingen och handläggs enligt lokala riktlinjer.



#### 13.3.4. "Rituximab flare"

Nästan hälften av de patienter som får rituximab som singelbehandling får "rituximab flare", dvs. en paradoxal mätbar ökning av IgM, som dock inte alltid är symtomgivande (84). Reaktionen kan kvarstå upp till 4 månader efter avslutad rituximabbehandling, men behöver inte tyda på dålig behandlingseffekt på sikt. På grund av risken för flare ska rituximab undvikas som singelbehandling till patienter med symtomatisk hyperviskositet och samtidigt höga IgM-värden (IgM > 40 g/l), då symtomen kan förvärras kraftigt på grund av flare. Plasmaferes kan reducera storleken på M-komponenten före rituximabbehandling. För att minska risken för flare kan också rituximab uteslutas från de första 1–2 cytostatikakurerna. Om rituximab ges som kombinationsbehandling minskar risken för flare och behandlingseffekten blir i regel snabbare.



## KAPITEL 14

# Palliativ vård och insatser

En stor del av insatserna inom palliativ vård är gemensamma för olika cancersjukdomar. Vi hänvisar därför till [Nationellt vårdprogram för palliativ vård](#), [Nationellt kunskapsstöd för god palliativ vård i livets slutskede](#), och [SOSFS 2011:7 Livsuppehållande behandling](#).

När den diagnosspecifika behandlingen sviktar och ingen ytterligare sådan behandling finns att erbjuda, ska patienten ges möjlighet att få information om sin situation och möjligheter för att kunna påverka och planera för den sista tiden i livet. Patienten ska försäkras tillgång till psykologiskt och existentiellt stöd, tillgång till adekvat medicinsk symtomlindrande vård t.ex. via hemsjukvård eller hospice, tillgång till omvårdnad, hemtjänst, hjälpmedel, hjälpmedel och att få läkemedel utifrån behov, vilket också innebär att läkemedel regelbundet omprövas och sätts ut när de inte längre gagnar patienten. Specialiserad palliativ vård kan om så behövs konsulteras. Lokala rutiner får gälla.



## KAPITEL 15

# Omvårdnad och rehabilitering

### 15.1. Lagstöd

Den som har i uppdrag att säkerställa patientens delaktighet i vården bör känna till innehållet i patientlagen (2014:821). Där anges t.ex. att patienten ska få information om biverkningar och att patienten har rätt att få en ny medicinsk bedömning.

### 15.2. Kontaktsjuksköterska

Den nationella cancerstrategin styrker att varje patient ska erbjudas en kontaktperson på den cancervårdande kliniken med syfte att förbättra informationen och kommunikationen mellan patienten och vårdenheten och stärka patientens möjligheter till delaktighet i vården (SOU 2009:11). Sedan 2010 finns en lagstadgad rätt till fast vårdkontakt (hälso- och sjukvårdslagen 1982:763).

Staten och Sveriges Kommuner och Landsting har enats om en gemensam generell beskrivning av kontaktsjuksköterskans roll och funktion. Den finns att läsa

på <http://cancercentrum.se/samverkan/patient-och-narstaende/kontaktsjukskoterska/>.

Att patienten har erbjudits en namngiven kontaktsjuksköterska ska dokumenteras i patientens journal och om möjligt registreras i kvalitetsregister.

### 15.3. Min vårdplan

En individuell skriftlig vårdplan, kallad Min vårdplan, ska tas fram för varje patient med cancer. Det framgår i den nationella cancerstrategin för framtiden (SOU 2009:11) och i de patientcenterade kriterierna som ska utmärka ett regionalt cancercentrum (Socialdepartementet: 2011). Läs mer på <http://cancercentrum.se/samverkan/patient-och-narstaende/min-varldplan/>.

### 15.4. Aktiva överlämningar

Under patientens tid i cancervården förekommer ofta överlämningar mellan olika vårdgivare. För att skapa en sammanhållen vårdkedja för patienten och de närstående ska alla överlämningar vara ”aktiva”.

Aktiv överlämning innebär att den som har ansvaret för patienten tar kontakt, muntligt och skriftligt, med nästa instans. Den som aktivt överlämnat har fortsatt ansvar till dess att mottagande instans bekräftat att de tagit kontakt med patienten. Uppstartade åtgärder och insatser inom omvårdnad, palliation och cancerrehabilitering ska följas upp, utvärderas och dokumenteras i Min vårdplan.

## 15.5. Löpande cancerrehabilitering

Cancerrehabilitering syftar till att förebygga och minska de fysiska, psykiska, sociala och existentiella följderna av en cancersjukdom och dess behandling. Insatserna ska ge patienten och de närstående stöd och förutsättningar att leva ett så bra liv som möjligt. Se [det nationella vårdprogrammet för rehabilitering](#).

### 15.5.1. Regelbunden behovsbedömning för patienter och närstående

Cancerrehabilitering är aktuellt under hela processen från misstanke om cancersjukdom och framåt. Behovet av rehabilitering ska därför bedömas regelbundet. Patienten och de närstående ska återkommande få information om vilka rehabiliteringsbehov som är vanliga och vilka insatser som erbjuds. I patientens skriftliga vårdplan, Min vårdplan, ska cancerrehabilitering ingå. Vissa rehabiliteringsbehov, till exempel lymfödem, kan kräva behandling livet ut.

Såväl patienter som närstående kan omfattas av rehabiliteringsinsatser. Närstående kan vara exempelvis partner, barn, förälder, syskon eller annan person som patienten anser sig ha nära relation till. Barn som anhöriga har en särställning då hälso- och sjukvården enligt hälso- och sjukvårdslagen (2017:30) 5 kap 7 § har skyldighet att ge dem information, råd och stöd.

### 15.5.2. Grundläggande och specialiserad rehabilitering

All personal inom hälso- och sjukvården ska göra grundläggande behovsbedömningar och ge grundläggande insatser inom cancerrehabilitering. Vid mer avancerade behov ska patienten alltid erbjudas insatser från professioner med specialkompetens inom rehabilitering, exempelvis kurator, fysioterapeut, psykolog, arbetsterapeut och dietist. Även andra professioner som sjuksköterska, läkare och tandläkare kan arbeta specialiserat med cancerrehabilitering. Även närstående kan behöva stöd och insatser.

## 15.6. Sexualitet

Cytostatikabehandling påverkar cellnybildningen och kan hos kvinnor ge sköra slemhinnor och torrhet. Sekundärt till detta kan det uppstå svampinfektioner och även sammanväxningar. Cytostatikabehandling leder ofta till att kvinnor som inte har kommit i menopaus slutar att menstruera och kommer in i klimakteriet, vilket ofta innebär besvär i form av värmevallningar och svettningar.

Cytostatikabehandling ökar risken för erektil dysfunktion hos män, vilket bör tas upp till diskussion. Behandling med potenshöjande läkemedel kan här ofta ha god effekt. Män bör också informeras om att använda kondom eftersom cytostatika kan finnas kvar i sperma upp till 24 timmar efter behandling.

Patienten bör informeras om ovanstående, och vid behov remitteras till gynekolog, androlog eller sexolog.

## 15.7. Fertilitetsbesparande åtgärder

Majoriteten av alla patienter med WM är äldre, men det finns också en grupp yngre patienter där fertilitetsaspekter är centrala. I de fall då fertilitetsbesparande åtgärder bör diskuteras kan man utgå från rekommendationerna i det nationella vårdprogrammet för aggressiva B-cellslymfom, se

<http://www.cancercentrum.se/samverkan/cancerdiagnoser/blod-lymfom-myelom/lymfom-lymfkortelcancer/varprogram/>

## 15.8. Fysisk aktivitet

Vid behandling av WM får patienten upprepade cykler med cytostatika. Illamående, infektioner och fatigue bidrar till nedsatt livskvalitet (QoL). Fysisk aktivitet under och efter cytostatikabehandlingen har visats vara viktig för att förbättra livskvaliteten, med positiva effekter både på fatigue och illamående, varför detta ska uppmuntras. Fysisk aktivitet är också viktig för att minska risken för inaktivitetsrelaterade komplikationer, såsom förlust av muskelstyrka (85).

## 15.9. Hygien och isolering

Patienter med WM löper risk att drabbas av allvarliga infektioner, främst bakteriella, under fasen med cytostatikainducerad neutropeni. Infektionen härrör då i de flesta fall från patientens egen bakterieflora.

Den viktigaste åtgärden för att förebygga smittspridning i vårdarbetet är basala hygienrutiner. De ska därför tillämpas av alla som deltar i patientnära vårdarbete, se [Vårdhandboken](#) och lokala rutiner.

Vid inläggande vård bör patienten ”skyddsisoleras” under fasen med grav neutropeni. Det innebär att patienten vårdas i enkelrum med förrum eller ventilerad sluss och med särskilt noggranna hygienrutiner. Värdet av sådan skyddsisolering har inte klart visats, men vårdformen underlättar tillämpningen av basala hygienrutiner samt minskar patientens exposition för mikrobiologiska agens i sjukhusmiljön – inte minst infekterade medpatienter. Så få personer som möjligt bör delta i vården av den skyddsisolerade patienten. Besökare (närstående) bör vara få och friska.

## 15.10. Munvård

Patienter med WM kan drabbas av infektioner och sår i munhålan. Infektionerna orsakas ofta av mikroorganismer (bakterier, virus och svamp) som normalt finns i munhålan. En god munhygien kan i viss mån förebygga dessa infektioner samt reducera svårighetsgraden och längden av dem. Patienter med dålig tandstatus bör bedömas av tandläkare innan cytostatikabehandlingen startar.

Under perioderna med cytostatikainducerad neutropeni bör patienten använda en mjuk tandborste och mild tandkräm. För att lindra muntorrhet bör patienten skölja munhålan ofta med vanligt vatten eller koksaltlösning, eller använda hjälpmedel i form av oljespray eller fuktgel.

Vid nedsatt immunförsvar efter läkemedelsbehandling eller muntorrhet beroende på långvarig behandling med läkemedel kan patienten få så kallat särskilt tandvårdsbidrag (STB). Det särskilda tandvårdsbidraget är på 600 kr per halvår, bör ses som ett komplement till det allmänna tandvårdsbidraget och kräver i de flesta fall ett läkarintyg.

## 15.11. Nutrition

Patienter med WM har ofta gått ner i vikt redan innan diagnosen är ställd, och när cytostatikabehandlingen sätts in blir födointaget ännu viktigare. Undernäring och ofrivillig viktnedgång orsakas av nedsatt aptit, illamående, smakförändringar och problem i munhåla och svalg. Undernäring och viktförlust påverkar muskelstyrkan, den fysiska aktiviteten och de kognitiva funktionerna. Ett gott nutritionsstatus, å andra sidan, minskar fatigue. Vikten bör också följas under behandlingsperioden. Energiintaget bedöms utifrån aktuellt energibehov. Om undernäring förekommer bör man erbjuda mat som är lättare att äta och som är energiberikad. Detta kompletteras med flera mellanmål och kosttillskott.

## 15.12. Skötsel av central infart till blodkärl

Cytostatikabehandling av WM kräver i vissa fall en central infart (CVK, PICC-line, subkutan venport, SVP). En central infart kan vara ingångsport för infektioner. En vårdhygieniskt korrekt skötsel av patientens centrala infart är därför en mycket viktig infektionsförebyggande åtgärd. För en utförlig beskrivning av principer och tekniker vid handhavande av CVK/SVP, se [Vårdhandboken](#).

## 15.13. Psykosocialt stöd

Att få en cancersjukdom kan innebära en stor psykisk belastning för den som blir sjuk och för de närstående. Känslor av oro, nedstämdhet och sorg är vanligt. I vissa fall utvecklar patienten eller de närstående symtom på psykisk ohälsa, såsom depression, oro eller ångest. Det är viktigt att tidigt upptäcka detta och initiera psykosocialt stöd, psykologisk behandling och/eller farmakologisk behandling. I övrigt hänvisas till [vårdprogrammet för cancerrehabilitering](#).

## 15.14. Information om biverkningar

Patienten bör få muntlig och skriftlig information om biverkningar innan behandlingsstarten. Biverkningar bör efterfrågas regelbundet under pågående behandling. Även närstående bör få denna information.

### 15.14.1. Fatigue

Fatigue är ett vanligt symtom vid tumörsjukdom inkluderade WM. Det är en trötthet som beror både på sjukdom och behandlingen, och som inte försvinner av vila. Man kan sova hela natten och vara precis lika trött när man vaknar som vid sängdags ([86](#)).

### 15.14.2. Benmärgspåverkan

Waldenströms makroglobulinemi i sig, men även cytostatikabehandling, påverkar bildandet av blodkroppar i benmärgen. Detta kan leda till lågt blodvärde, lågt antal vita blodkroppar och även låga trombocyter. Vid lågt blodvärde kan det i vissa fall bli aktuellt med blodtransfusion. Vid hög M-komponent får patienten ökad plasmavolym, vilket kan ge en falsk anemi, då är blodtransfusion kontraindicerat ([87](#)). Hemolys och köldagglutininsyndrom förekommer också hos patienter med Waldenströms makroglobulinemi, vilket är att särskilt beakta vid eventuell blodtransfusion. Steroider eller förvämt blod kan behövas ([88](#)).



### 15.14.3. Neuropati

Neuropati kan vara ett sjukdomssymtom vid Waldenströms makroglobulinemi och symtomen kan minska i och med behandling. Dock kan vissa cytostatika som ingår vid behandling av WM, i synnerhet bortezomib, påverka nerverna. Detta kan ge bl.a. stickningar och känselbortfall i händer och fötter ([88](#)).

### 15.15. Illamående

Illamående kan förekomma vid cytostatikabehandling. Det viktigaste är att förebygga detta med antiemetika. Förutom farmakologisk behandling kan även akupunktur och akupressur förebygga, behandla och mildra cytostatikainducerat illamående ([89](#)).

## KAPITEL 16

# Egenvård

### 16.1. Inledning

Nedanstående patientråd gäller främst under och närmast efter perioder med kraftigare cytostatikabehandling, men kan även tillämpas vid antikroppsbehandling. Informationen till patienten bör givetvis individualiseras.

### 16.2. Infektionskänslighet

Allmänna råd till patienten för att undvika infektion:

- Var noggrann med handhygien. Det gäller både dig själv och dina närstående.
- Träffa gärna folk – men undvik infekterade personer (speciellt luftvägssmitta).
- Undvik gärna folksamlingar och köer om det går, speciellt under influensatider.
- Om du kommer i kontakt med någon som är smittad med vattkoppor – ta snarast kontakt med din läkare för diskutera eventuella åtgärder. Vattkoppor kan vara farligt för dig. Risken att du blir sjuk är dock liten om du har haft vattkoppor tidigare eller om du har förebyggande virusprofylax (valaciklovir).
- Undvik att vistas i närheten av husrenoveringar eller ombyggnationer, och undvik att gräva i jord. I jord och byggdamm kan det finnas svampsporer som kan ge farliga infektioner när du är infektionskänslig.

### 16.3. Munhygien

God munvård är viktig, speciellt tiden närmast efter cytostatikabehandlingen. Använd då en mjuk tandborste med mild tandkräm. Rengör också försiktigt mellan tänderna varje dag.

### 16.4. Fysisk aktivitet

Fortsätt gärna med de motionsaktiviteter eller annan fysisk aktivitet som du annars ägnar dig åt, i den utsträckning som du kan och orkar. Fysisk aktivitet har positiva effekter på muskelstyrka och kondition, men även på livskvalitet som helhet och trötthet. Se även [det nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering](#).

### 16.5. Hud

Var försiktig med solen eftersom huden är känsligare än vanligt efter cytostatikabehandlingen. Detta gäller även solarium.

WM kan ge nedsatt känsel i fingrar och fötter, och vissa cytostatika kan också ge dessa symtom och därför är det lätt att få sår där. Undvik sådant som kan skada huden, t.ex. att gå barfota.



## 16.6. Mage och tarm

Förstoppning är en vanlig biverkning under cytostatikabehandling. Den kan orsakas av läkemedel som ges mot illamående (exempelvis Ondansetron), av morfinpreparat, av vissa cytostatika eller av nedsatt fysisk aktivitet. Försök att vara fysiskt aktiv i den utsträckning du kan och orkar. Det finns också flera olika läkemedel mot förstoppning, som din läkare kan förskriva.

## 16.7. Vaccinationer

Vaccinera dig mot säsongsinfluensan. Socialstyrelsen och Läkemedelsverket rekommenderar att alla som har gravt nedsatt immunförsvar gör detta.

Uppmana närstående att också vaccinera sig mot säsongsinfluensa. Även små barn kan vaccineras.

Vaccinera dig mot pneumokocker om du nyligen fått cytostatika eller annan immunhämmande behandling.

Om du fått eller får behandling inkluderande rituximab, saknar vaccinationer dock effekt under 6 månader efter avslutad rituximabbehandling.

Om du har genomgått en allogen eller autolog stamcellstransplantation ska du få ett särskilt vaccinationsschema.

## 16.8. Feber

Det är VIKTIGT att du omedelbart hör av dig till ditt hemsjukhus om du får feber  $> 38,5$  °C, hosta, andfåddhet, blödning, blåsor i huden (bältros) eller andra nya sjukdomssymtom. Kontaktuppgifter finns i din vårdplan.

## 16.9. Köldhemolys

Vid köldhemolys blir nästipp, kinder, öron, fingrar och tår blåfärgade (akrocyanos) och urinen rödfärgad p.g.a. att de röda blodkropparna bryts ner vid nedkylning. Det är därför viktigt att hålla sig varm. Skydda ansiktet från kyla och vind, bär varma handskar och sockor/skor.

## 16.10. Neuropati

Känsln i händer och fötter kan bli nedsatt till följd av sjukdomen i sig själv men även av behandlingen. Det är därför viktigt att ha bekväma skor som inte klämmer för att undvika sårbildningar. Balansen kan också försämrats vilket ökar risk för fallolyckor.

## 16.11. Rökning

På grund av rökningens negativa effekter vid operation och strålbehandling rekommenderas rökstopp. Kontaktsjuksköterskan kan hänvisa till rökavvänjning via primärvården eller till specialiserad vård (90-96). Man kan också ringa den nationella Sluta röka-linjen 020-84 00 00 (<http://slutarokalinjen.se/>).

Förutom att tobak i sig kan orsaka cancer, påverkar det även immunförsvaret negativt.



## 16.12. Komplementär och alternativ medicin

Kontaktsjuksköterskan bör informera patienten om att komplementär och alternativ medicin kan påverka effekterna av cancerläkemedel ([97](#), [98](#)).

## 16.13. Alkohol

Som patient bör man vara uppmärksam på sina alkoholvanor under alla typer av cancerbehandling. Alkohol kan öka risken för komplikationer och biverkningar ([99-101](#)).

Patienter som vill ha stöd för att förändra sina alkoholvanor kan ringa den nationella Alkohollinjen 020-84 44 48 ([www.alkohollinjen.se](http://www.alkohollinjen.se)).

## KAPITEL 17

# Uppföljning

## 17.1. Mål med besöken

Vid uppföljning av patienter med WM/LPL får man skilja mellan olika mål med besöken:

1. Diagnos av behandlingskrävande sjukdom (ska då anmälas i INCA).
2. Kontroll av eventuella biverkningar av behandling och sjukdom, inklusive infektionsanamnes, och hjälp att reducera dessa.
3. Utvärdering av pågående eller nyligen avslutad behandling.
4. Psykosocialt stöd och värdering av rehabiliteringsbehov.
5. Sjukskrivning och eventuella andra intyg.

## 17.2. Uppföljning för patienter utan behandlingskrävande sjukdom med diagnos WM/LPL

- Första året var 6:e månad.
- Följande år med ca 1 års intervall där uppföljningen kan skötas per telefon vid stabila prover.

I samband med uppföljning rekommenderas blodprover för:

- Blodstatus, M-komponent, krea.
- Vid upprepade infektioner: uteslut sekundär hypogammaglobulinemi.

Anamnestiskt bör symtom på hyperviskositet och neuropati och nyttillkomna neurologiska symtom särskilt penetreras.

Radiologisk undersökning utförs enbart vid misstanke om symtomgivande sjukdom med lymfadenopati.

## 17.3. Uppföljning av patienter som fått behandling

För remissionsbedömning enligt kriterier fastställda av International Working Group on Waldenstrom macroglobulinemia krävs utvärdering med DT, benmärgsundersökning och serumelfores med immunfixation vid två tillfällen med 6 veckors mellanrum.

<b>Kriterier för behandlingssvar</b>	
Komplett remission (CR)	Ingen M-komponent av IgM-typ normal benmärg Regress av lymfadenopati och organförstoring Inga WM-relaterade symtom
Mycket god partiell remission (VGPR)	Som CR men påvisbar M-komponent som dock minskat > 90 %
Partiell remission (PR)	> 50 % minskning av M-komponent av IgM-typ > 50 % minskning av lymfadenopati och organförstoring Inga nyttillkomna WM-relaterade symtom
Begränsad remission (MD)	> 25 % minskning av M-komponent av IgM-typ Inga nyttillkomna WM-relaterade symtom
Stabil sjukdom (SD)	< 25 % minskning men < 25 % ökning av M-komponent av IgM-typ Ingen progress av lymfadenopati, organförstoring eller cytopenier Inga nyttillkomna WM-relaterade symtom
Progressiv sjukdom (PD)	> 25 % ökning av M-komponent av IgM-typ Med total ökning med minst 5 g/l där ökningen ska vara bestående vid två provtagningstillfällen om inga andra tecken till progress.

Patienter bör efter avslutad behandling följas var 3–6:e månad första året och därefter enligt samma rutin som icke-behandlingskrävande patienter förutsatt att de har minst stabil sjukdom.

## 17.4. Uppföljning av MGUS med M-komponent av IgM-typ

Patienter med MGUS med M-komponent av IgM-typ har en årlig risk på ca 1,5 % att utveckla WM och bör följas upp regelbundet.

Patienter med M-komponent av IgM-typ < 10 g/l utan andra symtom som kan relateras till WM kan följas årligen i primärvården med M-komponent, blodstatus och utvärdering av ev. WM-relaterade symtom.

Patienter med M-komponent av IgM-typ > 10 g/l eller symtom som kan vara förenliga med WM bör remitteras till hematolog/lymfomkolog för bedömning.

Vid nyttillkomna WM-relaterade symtom hos patienter med M-komponent av IgM-typ bör alltid hematolog/lymfomkolog konsulteras.



Patienter med MGUS med M-komponent av IgM-typ som ska följas i primärvården bör uppmärksammas på vilka symtom som kan vara relaterade till ev. utveckling av WM. En patientinformation för denna patientpopulation finns som [bilaga 1](#).

För mer utförlig information om utredning av M-komponenter och uppföljning av MGUS – se [Nationellt vårdprogram för myelom, kapitel 7 MGUS](#).

## KAPITEL 18

# Underlag för nivåstrukturering

Cytostatikabehandling av WM/LPL bör bedrivas vid specialiserade onkologi- eller hematologienheter där det finns tillräcklig kunskap och resurser dygnet runt, året runt för att hantera komplikationer till behandlingen.

Minimikrav för att bedriva diagnostik och behandling av patienter med WM/LPL bör vara följande:

- Minst en specialist i lymfomkologi eller hematologi.
- Möjlighet att ge transfusioner av erythrocyter och trombocyter även under helger.
- Organisation för omhändertagande av patienter med neutropen feber på vårdavdelning utan dröjsmål, dygnet runt, veckans alla dagar. Dessa patienter bör kunna vårdas i isoleringsrum.
- Tillgång till intensivvård.
- Möjlighet att säkra att patienter som genomgår cytostatikabehandling inte vårdas som överbeläggnings- eller satellitpatienter.
- Resurser för rapportering till kvalitetsregister och uppföljning av den egna vårdkvaliteten.
- Hög andel sjuksköterskor med > 1 års erfarenhet av cytostatikabehandling (> 50 %).
- Tillgång till rehabiliteringsteam.
- Rutiner för regelbundna diagnostiska konferenser med hematopatolog.
- Behandling med stamcellstransplantation ska begränsas till specialiserade enheter, i allmänhet universitetssjukhus.

## KAPITEL 19

# Kvalitetsregister

### 19.1. Syfte och mål

På uppdrag av Svenska lymfomgruppen introducerades år 2000 ett nationellt kvalitetsregister för lymfom, Svenska lymfomregistret. Sedan år 2007 sker registreringen inom INCA-plattformen.

Målet med kvalitetsregistret är följande:

- Komplettera sedvanlig cancerregistrering med specifika data om typ, lokalisation, nodal eller extranodal sjukdom, stadium och övriga relevanta tumör- och patientrelaterade data. Detta möjliggör analyser av eventuella förändringar över tid av incidens och prevalens av olika subgrupper.
- Ha en nationell databas som underlag för att planera kliniska studier gällande undergrupper av lymfom, för att bedöma selektion av patienter i studier och för att specialstudera sällsynta lymfomtyper.
- Följa globalt behandlingsresultat i form av överlevnad i de olika subgrupperna med hänsyn tagen till etablerade prognostiska faktorer.
- Ge enskilda kliniker och regioner möjlighet att jämföra data med nationella data vad gäller diagnostik, utredning och överlevnad.

### 19.2. Innehåll

I Svenska lymfomregistret har sedan år 2000 registrerats data för diagnos, sjukdomsutbredning och prognostiska faktorer för patienter > 18 år med maligna lymfom. Sedan år 2007 registreras också detaljer för primärbehandling samt svar på denna, och sedan år 2010 även återfall.

Styrgrupp för registret är Svenska lymfomgruppen (SLG).

#### 19.2.1. Inklusionskriterier

Registret ska innehålla alla nydiagnostiserade fall av lymfom hos patienter som var folkbokförda i Sverige vid diagnosen.

#### 19.2.2. Exklusionskriterier

Lymfomfall ska inte registreras om det gäller:

- B-KLL
- Barn under 16 år och 16–19-åringar som handläggs vid pediatrika kliniker
- Obduktionsfynd

## KAPITEL 20

# Kvalitetsindikatorer och målnivåer

Kvalitetsindikator	Målnivå
Täckningsgrad i Svenska lymfomregistret	≥ 95 %
Anmälningssblanketter inrapporterade i registret 3 månader efter diagnosdatum	≥ 80 %
Tider från remissbeslut till behandlingsstart	Se Standardiserat vårdförlopp för lymfom
Andel patienter i kliniska studier avseende primärbehandling	≥ 10 % av patienterna
Riktlinjer åtföljda avseende primärbehandling för patienter < 70 år	≥ 95 %

Ovanstående indikatorer har beslutats av Svenska lymfomgruppen.

## KAPITEL 21

# Referenser

1. Wang H, Chen Y, Li F, Delasalle K, Wang J, Alexanian R, et al. Temporal and geographic variations of Waldenstrom macroglobulinemia incidence: a large population-based study. *Cancer*. 2012;118(15):3793-800.
2. Brandefors L, Kimby E, Lundqvist K, Melin B, Lindh J. Familial Waldenstrom's macroglobulinemia and relation to immune defects, autoimmune diseases, and haematological malignancies--A population-based study from northern Sweden. *Acta Oncol*. 2016;55(1):91-8.
3. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues: Lymphoplasmocytic lymphoma. IARC, Lyon; 2008.
4. Owen RG, Treon SP, Al-Katib A, Fonseca R, Greipp PR, McMaster ML, et al. Clinicopathological definition of Waldenstrom's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia. *Semin Oncol*. 2003;30(2):110-5.
5. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127(20):2375-90.
6. Yntema OP, Korff J. Transient suppression by stress of haloperidol induced catalepsy by the activation of the adrenal medulla. *Psychopharmacology (Berl)*. 1987;91(1):131-4.
7. Kyle RA, Therneau TM, Dispenzieri A, Kumar S, Benson JT, Larson DR, et al. Immunoglobulin m monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering Waldenstrom macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2013;13(2):184-6.
8. Kyle RA, Dispenzieri A, Kumar S, Larson D, Therneau T, Rajkumar SV. IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering Waldenstrom's macroglobulinemia (SWM). *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2011;11(1):74-6.
9. Kyle RA, Benson JT, Larson DR, Therneau TM, Dispenzieri A, Kumar S, et al. Progression in smoldering Waldenstrom macroglobulinemia: long-term results. *Blood*. 2012;119(19):4462-6.
10. Kristinsson SY, Bjorkholm M, Goldin LR, McMaster ML, Turesson I, Landgren O. Risk of lymphoproliferative disorders among first-degree relatives of lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenstrom macroglobulinemia patients: a population-based study in Sweden. *Blood*. 2008;112(8):3052-6.
11. Kristinsson SY, Koshiol J, Bjorkholm M, Goldin LR, McMaster ML, Turesson I, et al. Immune-related and inflammatory conditions and risk of lymphoplasmacytic lymphoma or Waldenstrom macroglobulinemia. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(8):557-67.
12. Koshiol J, Gridley G, Engels EA, McMaster ML, Landgren O. Chronic immune stimulation and subsequent Waldenstrom macroglobulinemia. *Arch Intern Med*. 2008;168(17):1903-9.



13. Vajdic CM, Landgren O, McMaster ML, Slager SL, Brooks-Wilson A, Smith A, et al. Medical history, lifestyle, family history, and occupational risk factors for lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenstrom's macroglobulinemia: the InterLymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2014;2014(48):87-97.
14. Castillo JJ, Olszewski AJ, Hunter ZR, Kanan S, Meid K, Treon SP. Incidence of secondary malignancies among patients with Waldenstrom macroglobulinemia: An analysis of the SEER database. *Cancer.* 2015;121(13):2230-6.
15. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Larson DR, Plevak MF, Offord JR, et al. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med.* 2006;354(13):1362-9.
16. Uggla B, Nilsson TK. Whole blood viscosity in plasma cell dyscrasias. *Clin Biochem.* 2015;48(3):122-4.
17. Wechalekar AD, Lachmann HJ, Goodman HJ, Bradwell A, Hawkins PN, Gillmore JD. AL amyloidosis associated with IgM paraproteinemia: clinical profile and treatment outcome. *Blood.* 2008;112(10):4009-16.
18. Minnema MC, Kimby E, D'Sa S, Fornecker LM, Poulain S, Snijders TJ, et al. Guideline for the diagnosis, treatment and response criteria for Bing-Neel syndrome. *Haematologica.* 2017;102(1):43-51.
19. D'Sa S, Kersten MJ, Castillo JJ, Dimopoulos M, Kastritis E, Laane E, et al. Investigation and management of IgM and Waldenstrom-associated peripheral neuropathies: recommendations from the IWWM-8 consensus panel. *Br J Haematol.* 2017;176(5):728-42.
20. Owen RG, Pratt G, Auer RL, Flatley R, Kyriakou C, Lunn MP, et al. Guidelines on the diagnosis and management of Waldenstrom macroglobulinaemia. *Br J Haematol.* 2014;165(3):316-33.
21. Willenbacher W, Willenbacher E, Brunner A, Manzl C. Improved accuracy of discrimination between IgM multiple myeloma and Waldenstrom macroglobulinaemia by testing for MYD88 L265P mutations. *Br J Haematol.* 2013;161(6):902-4.
22. Chakraborty R, Kapoor P, Ansell SM, Gertz MA. Ibrutinib for the treatment of Waldenstrom macroglobulinemia. *Expert Rev Hematol.* 2015;8(5):569-79.
23. Morel P, Duhamel A, Gobbi P, Dimopoulos MA, Dhodapkar MV, McCoy J, et al. International prognostic scoring system for Waldenstrom macroglobulinemia. *Blood.* 2009;113(18):4163-70.
24. 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;30(2):116-20.
25. Stone MJ, Bogen SA. Role of plasmapheresis in Waldenstrom's macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2013;13(2):238-40.
26. Treon SP, Agus TB, Link B, Rodrigues G, Molina A, Lacy MQ, et al. CD20-directed antibody-mediated immunotherapy induces responses and facilitates hematologic recovery in patients with Waldenstrom's macroglobulinemia. *J Immunother.* 2001;24(3):272-9.
27. Gertz MA, Rue M, Blood E, Kaminer LS, Vesole DH, Greipp PR. Multicenter phase 2 trial of rituximab for Waldenstrom macroglobulinemia (WM): an Eastern Cooperative Oncology Group Study (E3A98). *Leuk Lymphoma.* 2004;45(10):2047-55.
28. Treon SP, Emmanouilides C, Kimby E, Kelliher A, Preffer F, Branagan AR, et al. Extended rituximab therapy in Waldenstrom's macroglobulinemia. *Ann Oncol.* 2005;16(1):132-8.

29. Dimopoulos MA, Zervas C, Zomas A, Kiamouris C, Viniou NA, Grigoraki V, et al. Treatment of Waldenstrom's macroglobulinemia with rituximab. *J Clin Oncol.* 2002;20(9):2327-33.
30. Berentsen S, Tjonnfjord GE. Diagnosis and treatment of cold agglutinin mediated autoimmune hemolytic anemia. *Blood Rev.* 2012;26(3):107-15.
31. Dalakas MC, Rakocevic G, Salajegheh M, Dambrosia JM, Hahn AF, Raju R, et al. Placebo-controlled trial of rituximab in IgM anti-myelin-associated glycoprotein antibody demyelinating neuropathy. *Ann Neurol.* 2009;65(3):286-93.
32. Sala E, Robert-Varvat F, Paul S, Camdessanche JP, Antoine JC. Acute neurological worsening after Rituximab treatment in patients with anti-MAG neuropathy. *J Neurol Sci.* 2014;345(1-2):224-7.
33. 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;23(1):153-61.
34. Dimopoulos MA, Anagnostopoulos A, Kyrtsolis MC, Zervas K, Tsatalas C, Kokkinis G, et al. Primary treatment of Waldenstrom macroglobulinemia with dexamethasone, rituximab, and cyclophosphamide. *J Clin Oncol.* 2007;25(22):3344-9.
35. Kastritis E, Gavriatopoulou M, Kyrtsolis 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;126(11):1392-4.
36. 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;9(1):62-6.
37. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, Banat GA, von Grunhagen U, Losem C, et al. 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;381(9873):1203-10.
38. 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;27(23):3830-5.
39. Dimopoulos MA, Garcia-Sanz R, Gavriatopoulou M, Morel P, Kyrtsolis 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;122(19):3276-82.
40. Ghobrial IM, Xie W, Padmanabhan S, Badros A, Rourke M, Leduc R, et al. Phase II trial of weekly bortezomib in combination with rituximab in untreated patients with Waldenstrom Macroglobulinemia. *Am J Hematol.* 2010;85(9):670-4.
41. Cavo M, Rajkumar SV, Palumbo A, Moreau P, Orlovski R, Blade J, et al. International Myeloma Working Group consensus approach to the treatment of multiple myeloma patients who are candidates for autologous stem cell transplantation. *Blood.* 2011;117(23):6063-73.
42. Treon SP, Branagan AR, Ioakimidis L, Soumerai JD, Patterson CJ, Turnbull B, et al. Long-term outcomes to fludarabine and rituximab in Waldenstrom macroglobulinemia. *Blood.* 2009;113(16):3673-8.

43. Souchet L, Levy V, Ouzegdouh M, Tamburini J, Delmer A, Dupuis J, et al. Efficacy and long-term toxicity of the rituximab-fludarabine-cyclophosphamide combination therapy in Waldenstrom's macroglobulinemia. *Am J Hematol*. 2016;91(8):782-6.
44. 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;128(10):1321-8.
45. Tedeschi A, Benevolo G, Varettoni M, Battista ML, Zinzani PL, Visco C, et al. Fludarabine plus cyclophosphamide and rituximab in Waldenstrom macroglobulinemia: an effective but myelosuppressive regimen to be offered to patients with advanced disease. *Cancer*. 2012;118(2):434-43.
46. Leleu X, Tamburini J, Roccaro A, Morel P, Soumerai J, Levy V, et al. Balancing risk versus benefit in the treatment of Waldenstrom's Macroglobulinemia patients with nucleoside analogue-based therapy. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2009;9(1):71-3.
47. Foon KA, Boyiadzis M, Land SR, Marks S, Raptis A, Pietragallo L, et al. Chemoimmunotherapy with low-dose fludarabine and cyclophosphamide and high dose rituximab in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2009;27(4):498-503.
48. Treon SP, Hanzis C, Manning RJ, Ioakimidis L, Patterson CJ, Hunter ZR, et al. Maintenance Rituximab is associated with improved clinical outcome in rituximab naive patients with Waldenstrom Macroglobulinaemia who respond to a rituximab-containing regimen. *Br J Haematol*. 2011;154(3):357-62.
49. Hospital MA, Viala K, Dragomir S, Levy V, Cohen-Aubart F, Neil J, et al. Immunotherapy-based regimen in anti-MAG neuropathy: results in 45 patients. *Haematologica*. 2013;98(12):e155-7.
50. Berentsen S. Cold agglutinin disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016;2016(1):226-31.
51. Berentsen S, Randen U, Tjonnfjord GE. Cold agglutinin-mediated autoimmune hemolytic anemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2015;29(3):455-71.
52. Terrier B, Krastinova E, Marie I, Launay D, Lacraz A, Belenotti P, et al. Management of noninfectious mixed cryoglobulinemia vasculitis: data from 242 cases included in the CryoVas survey. *Blood*. 2012;119(25):5996-6004.
53. Treon SP, Hanzis C, Tripsas C, Ioakimidis L, Patterson CJ, Manning RJ, et al. Bendamustine therapy in patients with relapsed or refractory Waldenstrom's macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2011;11(1):133-5.
54. Tedeschi A, Picardi P, Ferrero S, Benevolo G, Margiotta Casaluci G, 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.
55. 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;28(8):1422-8.
56. Tedeschi A, Ricci F, Goldaniga MC, Benevolo G, Varettoni M, Motta M, et al. Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in salvage therapy of Waldenstrom's macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2013;13(2):231-4.
57. Dimopoulos MA, Trotman J, Tedeschi A, Matous JV, Macdonald D, Tam C, et al. Ibrutinib for patients with rituximab-refractory Waldenstrom's macroglobulinaemia (iNNOVATE): an open-label substudy of an international, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(2):241-50.

58. Liebault B, Namour A, Cronier P, Talha A, Toulemonde JL. [How to visualize one additional vertebra on profile radiographs of the cervical spine?]. *J Radiol.* 1989;70(8-9):507-9.
59. Gustine JN, Meid K, Dubeau TE, Treon SP, Castillo JJ. Atrial fibrillation associated with ibrutinib in Waldenstrom macroglobulinemia. *Am J Hematol.* 2016;91(6):E312-3.
60. 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;372(15):1430-40.
61. Treon SP, Xu L, Hunter Z. MYD88 Mutations and Response to Ibrutinib in Waldenstrom's Macroglobulinemia. *N Engl J Med.* 2015;373(6):584-6.
62. Furman RR, Eradat HA, DiRienzo CG, Hofmeister CC, Hayman SR, Leonard JP, et al. Once-weekly ofatumumab in untreated or relapsed Waldenstrom's macroglobulinaemia: an open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Haematol.* 2017;4(1):e24-e34.
63. Castillo JJ, Kanan S, Meid K, Manning R, Hunter ZR, Treon SP. Rituximab intolerance in patients with Waldenstrom macroglobulinaemia. *Br J Haematol.* 2016;174(4):645-8.
64. Castillo JJ, Hunter ZR, Yang G, Argyropoulos K, Palomba ML, Treon SP. Future therapeutic options for patients with Waldenstrom macroglobulinemia. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2016;29(2):206-15.
65. Treon SP, Tripsas CK, Meid K, Kanan S, Sheehy P, Chuma S, et al. Carfilzomib, rituximab, and dexamethasone (CaRD) treatment offers a neuropathy-sparing approach for treating Waldenstrom's macroglobulinemia. *Blood.* 2014;124(4):503-10.
66. Castillo JJ. Abstract Blood 2016 128:2956.
67. Fouquet G, Guidez S, Petillon MO, Louni C, Ohyba B, Dib M, et al. Lenalidomide is safe and active in Waldenstrom macroglobulinemia. *Am J Hematol.* 2015;90(11):1055-9.
68. Treon SP, Soumerai JD, Branagan AR, Hunter ZR, Patterson CJ, Ioakimidis L, et al. Lenalidomide and rituximab in Waldenstrom's macroglobulinemia. *Clin Cancer Res.* 2009;15(1):355-60.
69. Treon Proc. 12th International Conference on malignant lymphoma 2013, abstract 536.
70. Treon SP, Soumerai JD, Branagan AR, Hunter ZR, Patterson CJ, Ioakimidis L, et al. Thalidomide and rituximab in Waldenstrom macroglobulinemia. *Blood.* 2008;112(12):4452-7.
71. Treon S. *Blood* 2013; 122: Abstr 1822.
72. Ghobrial IM, Witzig TE, Gertz M, LaPlant B, Hayman S, Camoriano J, et al. Long-term results of the phase II trial of the oral mTOR inhibitor everolimus (RAD001) in relapsed or refractory Waldenstrom Macroglobulinemia. *Am J Hematol.* 2014;89(3):237-42.
73. Gopal AK, Kahl BS, de Vos S, Wagner-Johnston ND, Schuster SJ, Jurczak WJ, et al. PI3Kdelta inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma. *N Engl J Med.* 2014;370(11):1008-18.
74. Kyriakou C, Canals C, Sibon D, Cahn JY, Kazmi M, Arcese W, et al. 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;28(13):2227-32.
75. Chakraborty R, Muchtar E, Gertz MA. The role of stem cell transplantation in Waldenstrom's macroglobulinemia. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2016;29(2):229-40.
76. 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;28(33):4926-34.

77. Yeo W, Chan TC, Leung NW, Lam WY, Mo FK, Chu MT, et al. Hepatitis B virus reactivation in lymphoma patients with prior resolved hepatitis B undergoing anticancer therapy with or without rituximab. *J Clin Oncol.* 2009;27(4):605-11.
78. Chanan-Khan A, Sonneveld P, Schuster MW, Stadtmauer EA, Facon T, Harousseau JL, et al. Analysis of herpes zoster events among bortezomib-treated patients in the phase III APEX study. *J Clin Oncol.* 2008;26(29):4784-90.
79. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storek J, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplant recipients: a global perspective. Preface. *Bone Marrow Transplant.* 2009;44(8):453-5.
80. Baden LR, Bensinger W, Angarone M, Casper C, Dubberke ER, Freifeld AG, et al. Prevention and treatment of cancer-related infections. *J Natl Compr Canc Netw.* 2012;10(11):1412-45.
81. Lai GG, Lim ST, Tao M, Chan A, Li H, Quek R. Late-onset neutropenia following RCHOP chemotherapy in diffuse large B-cell lymphoma. *Am J Hematol.* 2009;84(7):414-7.
82. Wolach O, Shpilberg O, Lahav M. Neutropenia after rituximab treatment: new insights on a late complication. *Curr Opin Hematol.* 2012;19(1):32-8.
83. Wagner SA, Mehta AC, Laber DA. Rituximab-induced interstitial lung disease. *Am J Hematol.* 2007;82(10):916-9.
84. 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;101(11):2593-8.
85. Vermaete N, Wolter P, Verhoef G, Gosselink R. Physical activity, physical fitness and the effect of exercise training interventions in lymphoma patients: a systematic review. *Ann Hematol.* 2013;92(8):1007-21.
86. Ahlberg K, Ekman T, Gaston-Johansson F, Mock V. Assessment and management of cancer-related fatigue in adults. *Lancet.* 2003;362(9384):640-50.
87. Oza A, Rajkumar SV. Waldenstrom macroglobulinemia: prognosis and management. *Blood Cancer J.* 2015;5:e394.
88. Treon SP. How I treat Waldenstrom macroglobulinemia. *Blood.* 2015;126(6):721-32.
89. Sjövall K. Patienters perspektiv och upplevelser av cancersjukdom och cancervård. In: Thomé B. HM, editor. *Perspektiv på onkologisk vård.* Lund: Studentlitteratur; 2011. p. 131-48.
90. Wells M, Macmillan M, Raab G, MacBride S, Bell N, MacKinnon K, et al. Does aqueous or sucalfate cream affect the severity of erythematous radiation skin reactions? A randomised controlled trial. *Radiother Oncol.* 2004;73(2):153-62.
91. Iwakawa M, Noda S, Yamada S, Yamamoto N, Miyazawa Y, Yamazaki H, et al. Analysis of non-genetic risk factors for adverse skin reactions to radiotherapy among 284 breast cancer patients. *Breast Cancer.* 2006;13(3):300-7.
92. Sharp L, Johansson H, Hatschek T, Bergenmar M. Smoking as an independent risk factor for severe skin reactions due to adjuvant radiotherapy for breast cancer. *Breast.* 2013;22(5):634-8.
93. Prochazka M, Granath F, Ekbom A, Shields PG, Hall P. Lung cancer risks in women with previous breast cancer. *Eur J Cancer.* 2002;38(11):1520-5.
94. Jagsi R, Griffith KA, Koelling T, Roberts R, Pierce LJ. Rates of myocardial infarction and coronary artery disease and risk factors in patients treated with radiation therapy for early-stage breast cancer. *Cancer.* 2007;109(4):650-7.

95. Kaufman EL, Jacobson JS, Hershman DL, Desai M, Neugut AI. Effect of breast cancer radiotherapy and cigarette smoking on risk of second primary lung cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26(3):392-8.
96. Macdonald G, Kondor N, Yousefi V, Green A, Wong F, Aquino-Parsons C. Reduction of carboxyhaemoglobin levels in the venous blood of cigarette smokers following the administration of carbogen. *Radiother Oncol.* 2004;73(3):367-71.
97. Peterson C. [Natural remedies--self care at your own risk! Danger of unknown adverse effects and interactions with "common" medications]. *Lakartidningen.* 2005;102(44):3200-1.
98. Malekzadeh F, Rose C, Ingvar C, Jernstrom H. [Natural remedies and hormone preparations--potential risk for breast cancer patients. A study surveys the use of agents which possibly counteract with the treatment]. *Lakartidningen.* 2005;102(44):3226-8, 30-1.
99. Tonnesen H, Nielsen PR, Lauritzen JB, Moller AM. Smoking and alcohol intervention before surgery: evidence for best practice. *Br J Anaesth.* 2009;102(3):297-306.
100. Nath B, Li Y, Carroll JE, Szabo G, Tseng JF, Shah SA. Alcohol exposure as a risk factor for adverse outcomes in elective surgery. *J Gastrointest Surg.* 2010;14(11):1732-41.
101. Bradley KA, Rubinsky AD, Sun H, Bryson CL, Bishop MJ, Blough DK, et al. Alcohol screening and risk of postoperative complications in male VA patients undergoing major non-cardiac surgery. *J Gen Intern Med.* 2011;26(2):162-9.

## KAPITEL 22

# Förslag på fördjupning

Waldenström's Macroglobulinemi. Ed V Leblond, A Treon, M Dimopoulos. Springer 2017.

## KAPITEL 23

# Vårdprogramgruppen

### 23.1. Vårdprogramgruppens sammansättning

Den nationella arbetsgruppen består av en representant per regionalt cancercentrum samt en ordförande som utsetts av RCC i samverkan. Gruppen har eftersträvat multiprofessionalitet med representanter för de olika vårdnivåer som är engagerade i patientens vårdflöde. Utöver detta har patientföreträdare deltagit.

### 23.2. Vårdprogramgruppens medlemmar

Lena Brandefors, ordförande  
Överläkare, Medicinkliniken, Sunderby sjukhus, Luleå, RCC Norr

Monica Sender  
Överläkare, Avd. för hematologi, Sahlgrenska universitetssjukhuset,  
Göteborg, RCC Väst

Kourosch Lotfi, docent  
Överläkare, Hematologiska kliniken, Universitetssjukhuset Linköping,  
RCC Sydöst

Elena Holm  
Överläkare, VO hematologi onkologi och strålningsfysik, SUS, RCC Syd

Magnus Svensson  
Överläkare, Medicinkliniken Mälarsjukhuset Eskilstuna,  
RCC Uppsala-Örebro

Kristina Sonnevi  
Överläkare, Hematologiskt Centrum, Karolinska universitetssjukhuset,  
Stockholm, RCC Stockholm-Gotland

Birgitta Sander, professor  
Överläkare, Patologikliniken, Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm,  
RCC Stockholm-Gotland

Maria Haapalahti  
Leg. sjuksköterska, Hematologisk dagvård, Sunderby sjukhus, Luleå,  
RCC Norr

Susanne Öhrn  
Patientrepresentant, RCC Stockholm-Gotland



### 23.3. Jäv och andra bindningar

Lena Brandefors har varit nationell huvudprövare i klinisk studie ECWM-1. Monica Sender har arvoderade uppdrag åt Baxalta och Abbvie. Övriga medlemmar i den nationella vårdprogramgruppen har inga pågående uppdrag som skulle kunna innebära jäv. Kopior av hela gruppens jävsdeklarationer, inklusive föreläsaruppdrag, går att få från Regionalt cancercentrum i Uppsala-Örebro.

### 23.4. Vårdprogrammets förankring

Vårdprogrammet har utarbetats på uppdrag av RCC:s samverkansgrupp, vilken utsett Lena Brandefors till vårdprogramgruppens ordförande.

I en första remissrunda har profession och patientföreningar fått lämna synpunkter på vårdprogrammets innehåll:

- Blodcancerförbundet
- Hematologisjuksköterskornas organisation (HEMSIS)
- Läkemedelsindustriföreningen (LIF)
- Nätverksgruppen för cancerrehabilitering
- Regionala kontaktpersoner på respektive RCC
- Sjuksköterskor i cancervård
- Sjuksköterskor för palliativ omvårdnad
- Skandionkliniken
- Svensk Förening för allmänmedicin (SFAM)
- Svensk Förening för hematologis (SFH:s) styrelse
- Svensk Förening för medicinsk genetik (SFMG)
- Svensk Förening för medicinsk radiologi (SFMR)
- Svensk Förening för palliativ medicin (SFPM)
- Svensk förening för patologi – hematopatologsektionen
- Svensk Förening för nuklearmedicin
- Svensk Onkologisk förenings (SOF:s) styrelse
- Svensk sjuksköterskeförening
- Svenska Benmargstransplantationsgruppen (SBMT)
- Svenska Lymfomgruppen (SLG)
- Svenska Läkaresällskapet

Efter sammanställning av de inkomna synpunkterna och revidering som följd av den första remissrundan, har vårdprogrammet skickats på ytterligare en remissrunda. Denna har gått till landstingens linjeorganisationer för kommentarer kring organisatoriska och ekonomiska konsekvenser av vårdprogrammet. Efter den andra remissrundan har vårdprogrammet bearbetats och godkänts av vårdprogramgruppen samt fastställts av RCC:s samverkansnämnd och publicerats på RCC:s respektive SLG:s och SFH:s webbplatser.



## BILAGA 1

# Patientinformation

Se patientinformation på Blodcancerförbundets hemsida:

[Waldenströms makroglobulinemi, Patientinformation](#)

## BILAGA 2

# Information om MGUS till hälsocentraler

## Monoklonal gammopati av oklar signifikans (MGUS)

Vid utredningar av hög B-SR, inflammatoriskt tillstånd, anemi, leversjukdom och misstänkt malignitet utförs p-proteinfraktion. Om p-proteinfraktion visar M-komponent kan den vara kopplad till en bakomliggande malign sjukdom, av vilka de vanligaste är myelom, Waldenströms makroglobulinemi, plasmocytom och lymfom. M-komponent kan också förekomma vid kronisk inflammatorisk sjukdom, infektioner och andra maligniteter. Vanligast är dock att M-komponenten har oklar signifikans, dvs. är inte kopplad till något sjukdomstillstånd.

Vid nyupptäckt M-komponent bör anamnes tas med inriktning på ovanstående tillstånd och nedanstående symtom och fynd. Laboratorieprover bör kompletteras med Hb, s-krea och s-Ca. U-proteinfraktion alternativt fria lätta kedjor i serum, S-FLC.

Det som föranleder vidare utredning och remiss till specialistvårdmottagning i hematologi med avseende på malign sjukdom är storleken på M-komponenten, patientens symtom och laboriefynd.

Larmsymtom och -fynd:

- Förstorade lymfkörtlar, minst 1,5 cm i diameter.
- Palpabel mjälte.
- B-symtom: Feber > 38 °C, oavsiktlig viktnedgång, nattsvettningar.
- Viskositetsrelaterade: nytillkommen yrsel eller synpåverkan utan annan förklaring.
- Skelettsmärter.
- Organpåverkan: anemi, njurfunktionsnedsättning, hyperkalcemi.
- Ökningshastighet av M-komponent: 25 % ökning under en tremånadersperiod.
- Patienter med M-komponent IgG > 15 g/l, IgA > 10 g/l, IgM > 10 g/l, IgD och IgE oberoende av storlek, remitteras till hematologisk specialistvårdmottagning.
- Förekomst av Bence Jones proteinuri och/eller patologisk kvot fria lätta kedjor i serum, S-FLC.

Vid M-komponent lägre än ovanstående och avsaknad av beskrivna symtom och fynd kan patienten följas i primärvården, lämpligen med provtagning 3–4 ggr under första året och därefter med längre intervall. Vid stabil M-komponent föreslås årlig provtagning med P-proteinfraktion, Hb LPK TPK, s-Ca, S-albumin, S-kreatinin. Och ev. S-FLC alternativt U-proteinfraktion.

1. Wang H, Chen Y, Li F, Delasalle K, Wang J, Alexanian R, et al. Temporal and geographic variations of Waldenström macroglobulinemia incidence: a large population-based study. *Cancer*. 2012;118(15):3793-800.

2. Brandefors L, Kimby E, Lundqvist K, Melin B, Lindh J. Familial Waldenstrom's macroglobulinemia and relation to immune defects, autoimmune diseases, and haematological malignancies--A population-based study from northern Sweden. *Acta Oncol.* 2016;55(1):91-8.
3. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues: Lymphoplasmocytic lymphoma. IARC, Lyon; 2008.
4. Owen RG, Treon SP, Al-Katib A, Fonseca R, Greipp PR, McMaster ML, et al. Clinicopathological definition of Waldenstrom's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia. *Semin Oncol.* 2003;30(2):110-5.
5. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood.* 2016;127(20):2375-90.
6. Yntema OP, Korf J. Transient suppression by stress of haloperidol induced catalepsy by the activation of the adrenal medulla. *Psychopharmacology (Berl).* 1987;91(1):131-4.
7. Kyle RA, Therneau TM, Dispenzieri A, Kumar S, Benson JT, Larson DR, et al. Immunoglobulin m monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering Waldenstrom macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2013;13(2):184-6.
8. Kyle RA, Dispenzieri A, Kumar S, Larson D, Therneau T, Rajkumar SV. IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering Waldenstrom's macroglobulinemia (SWM). *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2011;11(1):74-6.
9. Kyle RA, Benson JT, Larson DR, Therneau TM, Dispenzieri A, Kumar S, et al. Progression in smoldering Waldenstrom macroglobulinemia: long-term results. *Blood.* 2012;119(19):4462-6.
10. Kristinsson SY, Bjorkholm M, Goldin LR, McMaster ML, Turesson I, Landgren O. Risk of lymphoproliferative disorders among first-degree relatives of lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenstrom macroglobulinemia patients: a population-based study in Sweden. *Blood.* 2008;112(8):3052-6.
11. Kristinsson SY, Koshiol J, Bjorkholm M, Goldin LR, McMaster ML, Turesson I, et al. Immune-related and inflammatory conditions and risk of lymphoplasmacytic lymphoma or Waldenstrom macroglobulinemia. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102(8):557-67.
12. Koshiol J, Gridley G, Engels EA, McMaster ML, Landgren O. Chronic immune stimulation and subsequent Waldenstrom macroglobulinemia. *Arch Intern Med.* 2008;168(17):1903-9.
13. Vajdic CM, Landgren O, McMaster ML, Slager SL, Brooks-Wilson A, Smith A, et al. Medical history, lifestyle, family history, and occupational risk factors for lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenstrom's macroglobulinemia: the InterLymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2014;2014(48):87-97.
14. Castillo JJ, Olszewski AJ, Hunter ZR, Kanan S, Meid K, Treon SP. Incidence of secondary malignancies among patients with Waldenstrom macroglobulinemia: An analysis of the SEER database. *Cancer.* 2015;121(13):2230-6.
15. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Larson DR, Plevak MF, Offord JR, et al. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med.* 2006;354(13):1362-9.
16. Uggla B, Nilsson TK. Whole blood viscosity in plasma cell dyscrasias. *Clin Biochem.* 2015;48(3):122-4.
17. Wechalekar AD, Lachmann HJ, Goodman HJ, Bradwell A, Hawkins PN, Gillmore JD. AL amyloidosis associated with IgM paraproteinemia: clinical profile and treatment outcome. *Blood.* 2008;112(10):4009-16.

18. Minnema MC, Kimby E, D'Sa S, Fornecker LM, Poulain S, Snijders TJ, et al. Guideline for the diagnosis, treatment and response criteria for Bing-Neel syndrome. *Haematologica*. 2017;102(1):43-51.
19. D'Sa S, Kersten MJ, Castillo JJ, Dimopoulos M, Kastritis E, Laane E, et al. Investigation and management of IgM and Waldenstrom-associated peripheral neuropathies: recommendations from the IWWM-8 consensus panel. *Br J Haematol*. 2017;176(5):728-42.
20. Owen RG, Pratt G, Auer RL, Flatley R, Kyriakou C, Lunn MP, et al. Guidelines on the diagnosis and management of Waldenstrom macroglobulinaemia. *Br J Haematol*. 2014;165(3):316-33.
21. Willenbacher W, Willenbacher E, Brunner A, Manzl C. Improved accuracy of discrimination between IgM multiple myeloma and Waldenstrom macroglobulinaemia by testing for MYD88 L265P mutations. *Br J Haematol*. 2013;161(6):902-4.
22. Chakraborty R, Kapoor P, Ansell SM, Gertz MA. Ibrutinib for the treatment of Waldenstrom macroglobulinemia. *Expert Rev Hematol*. 2015;8(5):569-79.
23. Morel P, Duhamel A, Gobbi P, Dimopoulos MA, Dhodapkar MV, McCoy J, et al. International prognostic scoring system for Waldenstrom macroglobulinemia. *Blood*. 2009;113(18):4163-70.
24. 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;30(2):116-20.
25. Stone MJ, Bogen SA. Role of plasmapheresis in Waldenstrom's macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2013;13(2):238-40.
26. Treon SP, Agus TB, Link B, Rodrigues G, Molina A, Lacy MQ, et al. CD20-directed antibody-mediated immunotherapy induces responses and facilitates hematologic recovery in patients with Waldenstrom's macroglobulinemia. *J Immunother*. 2001;24(3):272-9.
27. Gertz MA, Rue M, Blood E, Kaminer LS, Vesole DH, Greipp PR. Multicenter phase 2 trial of rituximab for Waldenstrom macroglobulinemia (WM): an Eastern Cooperative Oncology Group Study (E3A98). *Leuk Lymphoma*. 2004;45(10):2047-55.
28. Treon SP, Emmanouilides C, Kimby E, Kelliher A, Preffer F, Branagan AR, et al. Extended rituximab therapy in Waldenstrom's macroglobulinemia. *Ann Oncol*. 2005;16(1):132-8.
29. Dimopoulos MA, Zervas C, Zomas A, Kiamouris C, Viniou NA, Grigoraki V, et al. Treatment of Waldenstrom's macroglobulinemia with rituximab. *J Clin Oncol*. 2002;20(9):2327-33.
30. Berentsen S, Tjonnfjord GE. Diagnosis and treatment of cold agglutinin mediated autoimmune hemolytic anemia. *Blood Rev*. 2012;26(3):107-15.
31. Dalakas MC, Rakocevic G, Salajegheh M, Dambrosia JM, Hahn AF, Raju R, et al. Placebo-controlled trial of rituximab in IgM anti-myelin-associated glycoprotein antibody demyelinating neuropathy. *Ann Neurol*. 2009;65(3):286-93.
32. Sala E, Robert-Varvat F, Paul S, Camdessanche JP, Antoine JC. Acute neurological worsening after Rituximab treatment in patients with anti-MAG neuropathy. *J Neurol Sci*. 2014;345(1-2):224-7.
33. 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;23(1):153-61.

34. Dimopoulos MA, Anagnostopoulos A, Kyrtsolis MC, Zervas K, Tsatalas C, Kokkinis G, et al. Primary treatment of Waldenstrom macroglobulinemia with dexamethasone, rituximab, and cyclophosphamide. *J Clin Oncol.* 2007;25(22):3344-9.
35. Kastritis E, Gavriatopoulou M, Kyrtsolis 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;126(11):1392-4.
36. 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;9(1):62-6.
37. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, Banat GA, von Grunhagen U, Losem C, et al. 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;381(9873):1203-10.
38. 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;27(23):3830-5.
39. Dimopoulos MA, Garcia-Sanz R, Gavriatopoulou M, Morel P, Kyrtsolis 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;122(19):3276-82.
40. Ghobrial IM, Xie W, Padmanabhan S, Badros A, Rourke M, Leduc R, et al. Phase II trial of weekly bortezomib in combination with rituximab in untreated patients with Waldenstrom Macroglobulinemia. *Am J Hematol.* 2010;85(9):670-4.
41. Cavo M, Rajkumar SV, Palumbo A, Moreau P, Orłowski R, Blade J, et al. International Myeloma Working Group consensus approach to the treatment of multiple myeloma patients who are candidates for autologous stem cell transplantation. *Blood.* 2011;117(23):6063-73.
42. Treon SP, Branagan AR, Ioakimidis L, Soumerai JD, Patterson CJ, Turnbull B, et al. Long-term outcomes to fludarabine and rituximab in Waldenstrom macroglobulinemia. *Blood.* 2009;113(16):3673-8.
43. Souchet L, Levy V, Ouzegdouh M, Tamburini J, Delmer A, Dupuis J, et al. Efficacy and long-term toxicity of the rituximab-fludarabine-cyclophosphamide combination therapy in Waldenstrom's macroglobulinemia. *Am J Hematol.* 2016;91(8):782-6.
44. 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;128(10):1321-8.
45. Tedeschi A, Benevolo G, Varettoni M, Battista ML, Zinzani PL, Visco C, et al. Fludarabine plus cyclophosphamide and rituximab in Waldenstrom macroglobulinemia: an effective but myelosuppressive regimen to be offered to patients with advanced disease. *Cancer.* 2012;118(2):434-43.
46. Leleu X, Tamburini J, Roccaro A, Morel P, Soumerai J, Levy V, et al. Balancing risk versus benefit in the treatment of Waldenstrom's Macroglobulinemia patients with nucleoside analogue-based therapy. *Clin Lymphoma Myeloma.* 2009;9(1):71-3.
47. Foon KA, Boyiadzis M, Land SR, Marks S, Raptis A, Pietragallo L, et al. Chemoimmunotherapy with low-dose fludarabine and cyclophosphamide and high dose rituximab in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 2009;27(4):498-503.

48. Treon SP, Hanzis C, Manning RJ, Ioakimidis L, Patterson CJ, Hunter ZR, et al. Maintenance Rituximab is associated with improved clinical outcome in rituximab naive patients with Waldenstrom Macroglobulinaemia who respond to a rituximab-containing regimen. *Br J Haematol.* 2011;154(3):357-62.
49. Hospital MA, Viala K, Dragomir S, Levy V, Cohen-Aubart F, Neil J, et al. Immunotherapy-based regimen in anti-MAG neuropathy: results in 45 patients. *Haematologica.* 2013;98(12):e155-7.
50. Berentsen S. Cold agglutinin disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2016;2016(1):226-31.
51. Berentsen S, Randen U, Tjonnfjord GE. Cold agglutinin-mediated autoimmune hemolytic anemia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2015;29(3):455-71.
52. Terrier B, Krastinova E, Marie I, Launay D, Lacraz A, Belenotti P, et al. Management of noninfectious mixed cryoglobulinemia vasculitis: data from 242 cases included in the CryoVas survey. *Blood.* 2012;119(25):5996-6004.
53. Treon SP, Hanzis C, Tripsas C, Ioakimidis L, Patterson CJ, Manning RJ, et al. Bendamustine therapy in patients with relapsed or refractory Waldenstrom's macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2011;11(1):133-5.
54. Tedeschi A, Picardi P, Ferrero S, Benevolo G, Margiotta Casaluci G, 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.
55. 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;28(8):1422-8.
56. Tedeschi A, Ricci F, Goldaniga MC, Benevolo G, Varettoni M, Motta M, et al. Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in salvage therapy of Waldenstrom's macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2013;13(2):231-4.
57. Dimopoulos MA, Trotman J, Tedeschi A, Matous JV, Macdonald D, Tam C, et al. Ibrutinib for patients with rituximab-refractory Waldenstrom's macroglobulinaemia (iNNOVATE): an open-label substudy of an international, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(2):241-50.
58. Liebault B, Namour A, Cronier P, Talha A, Toulemonde JL. [How to visualize one additional vertebra on profile radiographs of the cervical spine?]. *J Radiol.* 1989;70(8-9):507-9.
59. Gustine JN, Meid K, Dubeau TE, Treon SP, Castillo JJ. Atrial fibrillation associated with ibrutinib in Waldenstrom macroglobulinemia. *Am J Hematol.* 2016;91(6):E312-3.
60. 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;372(15):1430-40.
61. Treon SP, Xu L, Hunter Z. MYD88 Mutations and Response to Ibrutinib in Waldenstrom's Macroglobulinemia. *N Engl J Med.* 2015;373(6):584-6.
62. Furman RR, Eradat HA, DiRienzo CG, Hofmeister CC, Hayman SR, Leonard JP, et al. Once-weekly ofatumumab in untreated or relapsed Waldenstrom's macroglobulinaemia: an open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Haematol.* 2017;4(1):e24-e34.
63. Castillo JJ, Kanan S, Meid K, Manning R, Hunter ZR, Treon SP. Rituximab intolerance in patients with Waldenstrom macroglobulinaemia. *Br J Haematol.* 2016;174(4):645-8.
64. Castillo JJ, Hunter ZR, Yang G, Argyropoulos K, Palomba ML, Treon SP. Future therapeutic options for patients with Waldenstrom macroglobulinemia. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2016;29(2):206-15.

65. Treon SP, Tripsas CK, Meid K, Kanan S, Sheehy P, Chuma S, et al. Carfilzomib, rituximab, and dexamethasone (CaRD) treatment offers a neuropathy-sparing approach for treating Waldenstrom's macroglobulinemia. *Blood*. 2014;124(4):503-10.
66. Castillo JJ. Abstract Blood 2016 128:2956.
67. Fouquet G, Guidez S, Petillon MO, Louni C, Ohyba B, Dib M, et al. Lenalidomide is safe and active in Waldenstrom macroglobulinemia. *Am J Hematol*. 2015;90(11):1055-9.
68. Treon SP, Soumerai JD, Branagan AR, Hunter ZR, Patterson CJ, Ioakimidis L, et al. Lenalidomide and rituximab in Waldenstrom's macroglobulinemia. *Clin Cancer Res*. 2009;15(1):355-60.
69. Treon Proc. 12th International Conference on malignant lymphoma 2013, abstract 536.
70. Treon SP, Soumerai JD, Branagan AR, Hunter ZR, Patterson CJ, Ioakimidis L, et al. Thalidomide and rituximab in Waldenstrom macroglobulinemia. *Blood*. 2008;112(12):4452-7.
71. Treon S. *Blood* 2013; 122: Abstr 1822.
72. Ghobrial IM, Witzig TE, Gertz M, LaPlant B, Hayman S, Camoriano J, et al. Long-term results of the phase II trial of the oral mTOR inhibitor everolimus (RAD001) in relapsed or refractory Waldenstrom Macroglobulinemia. *Am J Hematol*. 2014;89(3):237-42.
73. Gopal AK, Kahl BS, de Vos S, Wagner-Johnston ND, Schuster SJ, Jurczak WJ, et al. PI3Kdelta inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma. *N Engl J Med*. 2014;370(11):1008-18.
74. Kyriakou C, Canals C, Sibon D, Cahn JY, Kazmi M, Arcese W, et al. 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;28(13):2227-32.
75. Chakraborty R, Muchtar E, Gertz MA. The role of stem cell transplantation in Waldenstrom's macroglobulinemia. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2016;29(2):229-40.
76. 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;28(33):4926-34.
77. Yeo W, Chan TC, Leung NW, Lam WY, Mo FK, Chu MT, et al. Hepatitis B virus reactivation in lymphoma patients with prior resolved hepatitis B undergoing anticancer therapy with or without rituximab. *J Clin Oncol*. 2009;27(4):605-11.
78. Chanan-Khan A, Sonneveld P, Schuster MW, Stadtmauer EA, Facon T, Harousseau JL, et al. Analysis of herpes zoster events among bortezomib-treated patients in the phase III APEX study. *J Clin Oncol*. 2008;26(29):4784-90.
79. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storek J, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplant recipients: a global perspective. Preface. *Bone Marrow Transplant*. 2009;44(8):453-5.
80. Baden LR, Bensinger W, Angarone M, Casper C, Dubberke ER, Freifeld AG, et al. Prevention and treatment of cancer-related infections. *J Natl Compr Canc Netw*. 2012;10(11):1412-45.
81. Lai GG, Lim ST, Tao M, Chan A, Li H, Quek R. Late-onset neutropenia following RCHOP chemotherapy in diffuse large B-cell lymphoma. *Am J Hematol*. 2009;84(7):414-7.
82. Wolach O, Shpilberg O, Lahav M. Neutropenia after rituximab treatment: new insights on a late complication. *Curr Opin Hematol*. 2012;19(1):32-8.
83. Wagner SA, Mehta AC, Laber DA. Rituximab-induced interstitial lung disease. *Am J Hematol*. 2007;82(10):916-9.



84. 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;101(11):2593-8.
85. Vermaete N, Wolter P, Verhoef G, Gosselink R. Physical activity, physical fitness and the effect of exercise training interventions in lymphoma patients: a systematic review. *Ann Hematol*. 2013;92(8):1007-21.
86. Ahlberg K, Ekman T, Gaston-Johansson F, Mock V. Assessment and management of cancer-related fatigue in adults. *Lancet*. 2003;362(9384):640-50.
87. Oza A, Rajkumar SV. Waldenstrom macroglobulinemia: prognosis and management. *Blood Cancer J*. 2015;5:e394.
88. Treon SP. How I treat Waldenstrom macroglobulinemia. *Blood*. 2015;126(6):721-32.
89. Sjövall K. Patienters perspektiv och upplevelser av cancersjukdom och cancervård. In: Thomé B. HM, editor. *Perspektiv på onkologisk vård*. Lund: Studentlitteratur; 2011. p. 131-48.
90. Wells M, Macmillan M, Raab G, MacBride S, Bell N, MacKinnon K, et al. Does aqueous or sucralfate cream affect the severity of erythematous radiation skin reactions? A randomised controlled trial. *Radiother Oncol*. 2004;73(2):153-62.
91. Iwakawa M, Noda S, Yamada S, Yamamoto N, Miyazawa Y, Yamazaki H, et al. Analysis of non-genetic risk factors for adverse skin reactions to radiotherapy among 284 breast cancer patients. *Breast Cancer*. 2006;13(3):300-7.
92. Sharp L, Johansson H, Hatschek T, Bergenmar M. Smoking as an independent risk factor for severe skin reactions due to adjuvant radiotherapy for breast cancer. *Breast*. 2013;22(5):634-8.
93. Prochazka M, Granath F, Ekbom A, Shields PG, Hall P. Lung cancer risks in women with previous breast cancer. *Eur J Cancer*. 2002;38(11):1520-5.
94. Jagsi R, Griffith KA, Koelling T, Roberts R, Pierce LJ. Rates of myocardial infarction and coronary artery disease and risk factors in patients treated with radiation therapy for early-stage breast cancer. *Cancer*. 2007;109(4):650-7.
95. Kaufman EL, Jacobson JS, Hershman DL, Desai M, Neugut AI. Effect of breast cancer radiotherapy and cigarette smoking on risk of second primary lung cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(3):392-8.
96. Macdonald G, Kondor N, Yousefi V, Green A, Wong F, Aquino-Parsons C. Reduction of carboxyhaemoglobin levels in the venous blood of cigarette smokers following the administration of carbogen. *Radiother Oncol*. 2004;73(3):367-71.
97. Peterson C. [Natural remedies--self care at your own risk! Danger of unknown adverse effects and interactions with "common" medications]. *Lakartidningen*. 2005;102(44):3200-1.
98. Malekzadeh F, Rose C, Ingvar C, Jernstrom H. [Natural remedies and hormone preparations--potential risk for breast cancer patients. A study surveys the use of agents which possibly counteract with the treatment]. *Lakartidningen*. 2005;102(44):3226-8, 30-1.
99. Tonnesen H, Nielsen PR, Lauritzen JB, Moller AM. Smoking and alcohol intervention before surgery: evidence for best practice. *Br J Anaesth*. 2009;102(3):297-306.
100. Nath B, Li Y, Carroll JE, Szabo G, Tseng JF, Shah SA. Alcohol exposure as a risk factor for adverse outcomes in elective surgery. *J Gastrointest Surg*. 2010;14(11):1732-41.



101. Bradley KA, Rubinsky AD, Sun H, Bryson CL, Bishop MJ, Blough DK, et al. Alcohol screening and risk of postoperative complications in male VA patients undergoing major non-cardiac surgery. *J Gen Intern Med.* 2011;26(2):162-9.

## Vårdprogrammets område och mål

Vårdprogrammet gäller för patienter  $\geq 18$  år med Waldenströms makroglobulinemi (WM) (C88.0) eller lymfoplasmacytiskt lymfom (LPL) (C83.0B). I vårdprogrammet jämföras WM med LPL med undantag av de specifika problem som uppkommer på grund av IgM M-komponenten.

Målet med detta dokument är att definiera standardbehandling och övrigt omhändertagande av patienter med Waldenströms makroglobulinemi.

Syftet är att bidra till en nationellt likvärdig handläggning av dessa patienter, och att successivt förbättra behandlingsresultat och livskvalitet.

Svenska lymfomregistret ger oss en möjlighet att utvärdera såväl behandlingsresultat som följsamhet till detta vårdprogram.

Vårdprogrammet riktar sig i första hand till vårdpersonal som handlägger patienter med dessa sjukdomar, men kapitlet Egenvård riktar sig främst till patienter. Bilaga 1, Patientinformation, är avsett att kunna skrivas ut som information till patienten i samband med diagnosbeskedet.

