

Diagnostik und Therapie

Morbus Waldenström

Die Waldenströmsche Makroglobulinämie gehört zu den lymphoplasmozytären Lymphomen mit Beteiligung des Knochenmarks und Produktion monoklonaler Immunglobuline vom Typ IgM. Der vorliegende Artikel beschreibt die diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten dieser seltenen Erkrankung.



Dr. med. Jeroen S. Goede
Winterthur

La macroglobulinémie de Waldenström appartient aux lymphomes lymphoplasmocytaires avec l'implication de la moelle osseuse et la production d'immunoglobulines monoclonales du type IgM. Cet article décrit les possibilités diagnostiques et thérapeutiques de cette maladie rare.

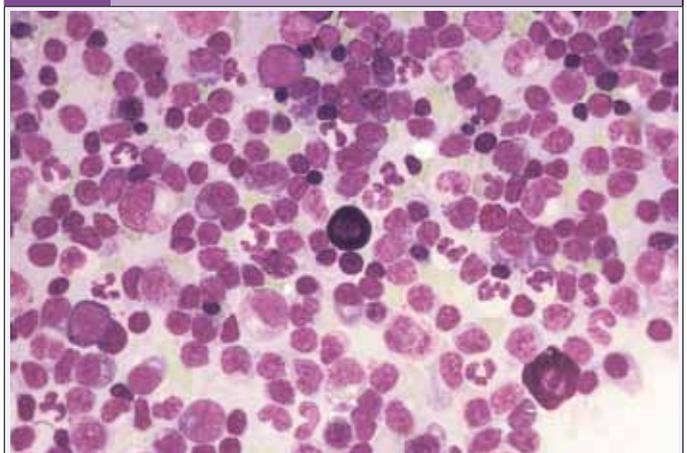
Vor mehr als 70 Jahren wurde eine spezifische B-lymphatische Proliferation von Jan Waldenström in Fallserien beschrieben. Seither wird diese als Morbus Waldenström (MW) oder Waldenströmsche Makroglobulinämie bezeichnet. Mit 1–2% aller Lymphoproliferationen handelt es sich um eine seltene Erkrankung (Inzidenz 3,8/1 000 000/Jahr). Typischerweise sind ältere kaukasische Männer betroffen (mittleres Alter bei Diagnose 69 Jahre). Es besteht eine genetisch bedingte Prädisposition mit deutlicher familiärer Häufung. Das mediane Überleben bei Patienten mit Erstdiagnose nach dem Jahre 2000 beträgt in retrospektiven Analysen 84 Monate. MW ist eine unheilbare Erkrankung mit praktisch unausweichlichem Rezidiv, auch bei optimaler Therapie.

Diagnostik

Bei MW findet sich im Serum immer eine Paraproteinämie vom Typ IgM. Histologisch ergibt sich im Knochenmark eine reifzellige lymphoplasmazytische (Abb. 1) klonale Infiltration. Der Infiltrationsgrad im Knochenmark macht mehr als 10-20% (WHO-Kriterien >20%, Mayo-Kriterien >10%) der kernhaltigen Zellen aus und in etwas mehr als 90% der Fälle findet sich eine Mutation im Gen kodierend für das Protein myeloid differentiation primary response 88 (MYD88). In Situationen mit schwierig zu beurteilender

Zytomorphologie kann ein positiver MYD88-Mutationsstatus diagnostisch hilfreich sein. Hier gilt es zu berücksichtigen, dass andere Lymphom-Entitäten auch eine MYD88-Mutation aufweisen können (Marginalzonenlymphom bis 10%, chronische lymphatische Leukämie bis 5%). Bei weiteren ca. 30% der MW-Patienten ist das CXCR4-Gen mutiert (kodiert für den CXC-Motiv-Chemokinrezeptor 4). Immunphänotypologisch findet sich ein pan-B-lymphatisches Muster mit Expression von CD19, CD20, CD22, CD25, CD27, CD79a und oberflächlichem IgM ohne sonstigem typischem diagnostischem Muster (CD5-, CD10-, CD23-, BCL6-). PAX5, FMC7 und BCL2 werden meist exprimiert. In bis zu 20% der Fälle findet sich ein atypisches Expressionsmuster (Positivität für CD5, CD23 oder CD10), was die Abgrenzung zu anderen Lymphom-Entitäten erschweren kann. Bei morphologisch, histologisch und molekulargenetisch passendem Befund für MW ohne IgM-Paraprotein wird der Begriff lymphoplasmazytisches Lymphom (LPL) verwendet. Für eine prognostische Einschätzung kann das Waldenström International Prognostic Scoring System (ISSWM) verwendet werden (Tab. 1).

ABB. 1 Typische Morphologie des Morbus Waldenström im Knochenmarkaspirat (MGG-Färbung)

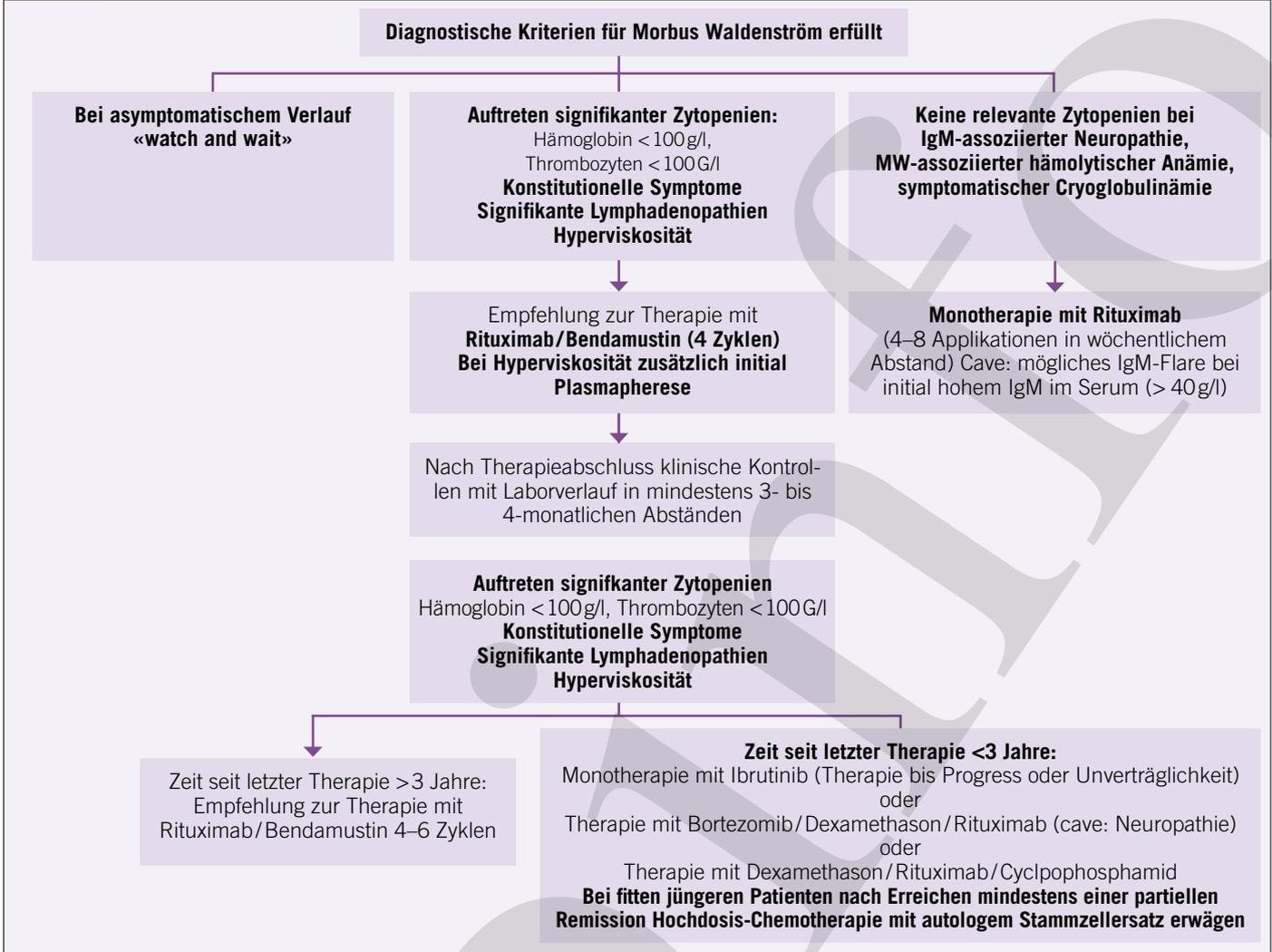


Ausgedehnte reifzellige lymphatische Infiltration. Die lymphatischen Elemente sind klein bis mittelgross, von schmalzytoplasmatisch finden sich alle Übergänge bis hin zur Plasmazelle (lympho-plasmazytische Infiltration). Typischerweise finden sich eingestreut vermehrt Mastzellen.

Quelle: eigenes Bildarchiv

TAB. 1 Waldenström International Prognostic Scoring System (ISSWM)		
Risikofaktoren:	<ul style="list-style-type: none"> • Hämoglobinkonzentration < 115 g/l • Thrombozytenzahl < 100 G/l • β2-Mikroglobulin > 3mg/l • IgM im Serum > 70 G/l 	
Niedriges Risiko	maximal 1 Risikofaktor erfüllt	5-Jahresüberleben 87%
Intermediäres Risiko	2 Risikofaktoren erfüllt oder Alter > 65 Jahren	5-Jahresüberleben 68%
Hohes Risiko	3 oder mehr Risikofaktoren	5-Jahresüberleben 36%

ABB. 2 Schema zur Sequenz der Therapie



Indikation zur Therapie bei Morbus Waldenström

Nach Erstdiagnose besteht bei weitem nicht bei allen Patienten eine Indikation zur Therapie. Eine Behandlung sollte erst dann geplant werden, wenn Probleme im Rahmen der hohen Knochenmarkinfiltration oder direkte IgM-assoziierte Symptome auftreten. Konkret beinhaltet dies das Auftreten einer symptomatischen Anämie, Lymphadenopathie oder Hepatosplenomegalie sowie eine koexistierende AL-Amyloidose mit Organbeteiligung. Wenn aufgrund des hohen IgM-Spiegels im Plasma Symptome einer Hyperviskosität bestehen, sollte immer und sofort eine Plasmapherese durchgeführt werden. Die Plasmapherese alleine ist auf Dauer keine effektive Behandlung. Deswegen sollte in diesen Fällen immer mit einer rasch wirksamen zytoreduktiven Therapie begonnen werden. Bei sehr hohem IgM-Spiegel (meist > 40g/l) nach Therapie mit Rituximab kann die Indikation für eine präventive Plasmapherese zur Verhinderung einer symptomatischen Hyperviskosität (flare) bestehen. Eine Monotherapie mit Rituximab sollte bei hohem IgM-Spiegel nicht durchgeführt werden. Dies wegen der möglichen Komplikation eines IgM-flare. Hingegen bei Patienten mit eher niedrigem IgM-Spiegel im Serum und primär immunologischen Komplikationen (z.B. anti-MAG-assoziierte Neuropathie) ist eine Monotherapie mit Rituximab durchaus eine Behandlungsoption.

Erstlinien-Therapie: Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung basiert die Datenlage zur Therapieempfehlung weitgehend auf Phase 2 Studien und kaum auf randomisierten Untersuchungen.

Das Ziel einer Therapie bei MW ist primär die Milderung der von der Krankheit verursachten Symptome. Dabei sollte die Lebensqualität des Patienten so wenig wie möglich beeinträchtigt werden. Da die neoplastischen Zellen bei diesem Krankheitsbild stark CD20 exprimieren, gehört Rituximab in jedes kombinierte Therapieschema (Abb. 2). Als Monotherapie erreicht Rituximab in der klassischen Verabreichung während 4 Wochen eine Ansprechrates von 25–40% welche im Median 16 bis 29 Monate anhält. Mit einer Ausdehnung der Therapie auf 8 Wochen kann die Ansprechrates erhöht werden (65%). Das Therapieansprechen ist mit Rituximab alleine häufig verzögert und kann mehrere Monate dauern. Deswegen sind bei Patienten welche auf ein rasches Therapieansprechen angewiesen sind, Kombinationsbehandlungen vorzuziehen. Seit der 2013 von Rummel et al. im Lancet publizierten Studie der Study group indolent Lymphomas (StiL) gilt die Kombination von Bendamustin und Rituximab als die am meisten verwendete Erstlinienbehandlung. In dieser Studie wurden 41 Patienten mit MW untersucht, 22 wurden mit BR und 19 mit R-CHOP behandelt. Die Remissionsrate war mit beiden Therapien sehr hoch (95%). Mit BR war aber einerseits die Verträglichkeit besser (Infektionen, Hämatotoxizität, Neuropathie, Stomatitis und Alopezie) und andererseits war das progressionsfreie Überleben länger (median 69.5 versus 28.1 Monate). Bei dieser Indikation scheinen 4 Therapiezyklen BR einer Behandlung mit 6 Zyklen ebenbürtig zu sein. Für Patienten mit so schweren Komorbiditäten, dass eine Therapie mit

BR nicht zugemutet werden kann, ist eine Kombinationstherapie mit Rituximab, Dexamethason und Cyclophosphamid eine noch besser verträgliche Alternative mit hohen Ansprechraten (83%). Eine kombinierte Therapie mit Bortezomib, dem ersten zur Verfügung stehenden Proteasom-Inhibitor, zeigt ebenfalls hohe und vor allem rasch auftretende (median nach 1.4–3 Monate) Remissionsraten (81–96%). Nachteilig ist die hohe Rate an Neurotoxizität (30% Grad 3), was in einem hohen Anteil zu einer frühzeitigen Sistierung der Behandlung geführt hat (61%). Mit Reduktion der Bortezomib-Applikation auf einmal wöchentlich und der subkutanen Verabreichung kann die neurologische Verträglichkeit verbessert werden. Eine Erhaltungstherapie bei MW ist bisher nicht etabliert, obwohl es einzelne retrospektive Daten gibt, welche unter Rituximab-Erhaltung ein verlängertes progressionsfreies Überleben zeigen. Immunmodulierende Substanzen wie die Imide spielen in der Therapie bei MW eine untergeordnete Rolle. Dies aufgrund erhöhter Toxizitäten (Neurotoxizität bei Thalidomid, Anämie bei Lenalidomid) und Studiendaten, welche keinen additiven Effekt von Lenalidomid zur Behandlung mit Dexamethason/Rituximab/Cyclophosphamid ergaben.

Therapie im Rezidiv

Nach Feststellung eines Rezidives besteht meist noch kein Therapiebedarf. Die Latenz zwischen Progress des MW und erneuter Therapiebedürftigkeit beträgt meist 1–2 Jahre. Die Indikationen zur erneuten Therapie sind identisch wie oben beschrieben in der ersten Linie. Vor erneuter Therapie sollte eine diagnostische Aufarbeitung inklusive Bildgebung und Knochenmarkuntersuchung (CD20-Expression) durchgeführt werden. Wenn die Zeit seit der letzten Therapie mehr als 3 Jahre beträgt, wird meist eine Wiederholung der Therapie der ersten Linie empfohlen. Bei jüngeren und fitten Patienten sollte in der Rezidiv-Therapie trotz Fehlen klarer Daten eine myeloablative Therapie mit autologem Stammzellersatz evaluiert werden. Speziell dann, wenn die Remissionsdauer kürzer als 2 Jahre war. Idealerweise sollte diese intensive Behandlung im Rahmen der zweiten Therapielinie folgen, da die Wirksamkeit bei stark vorthera-pierten Patienten reduziert ist. Die Daten zur allogenen Stammzelltransplantation zeigen hohe Raten an vollständigen Remissionen (62–66%), müssen jedoch gegen die im Vergleich zur konventionellen Therapie deutlich höhere Morbiditäts- und Mortalitätsrate abgewogen werden. Die Wirksamkeit von

Ibrutinib, einem potenten kleinmolekularen Inhibitor der Bruton-Tyrosinkinase, war so überzeugend, dass Ibrutinib bei rezidiviertem MW im Jahre 2015 in den USA und in Europa zur Therapie zugelassen wurde. Die Daten zeigen ein rasches Therapieansprechen (median 1.2 Monate). Die höchste Ansprechrate ergab sich bei Patienten mit mutiertem MYD88 (L265P) und unmutiertem CXCR4. Bei Patienten mit unmutiertem MYD88 gilt das Therapieansprechen auf Ibrutinib als ungenügend. Es handelt sich hierbei um eine anhaltende Therapie (bis Progress oder Unverträglichkeit) ohne bisherigen Nachweis von vollständigen Remissionen. Das progressionsfreie Überleben beträgt nach 2 Jahren 69% mit einer Überlebensrate von 95%. IgM-flare-Reaktionen wie nach Therapie mit Rituximab wurden unter Ibrutinib nicht beobachtet. Weitere Alternativen in der Rezidiv-Therapie sind Kombinationen von Bortezomib, Rituximab, Dexamethason (cave Neuropathien) sowie Rituximab, Cladribine, Cyclophosphamid (cave Hämatotoxizität), welche hohe Remissionsraten (79–96%) zeigen und im Gegensatz zur Ibrutinib-Behandlung längere Phasen ohne Behandlung nach sich ziehen. Als weitere Option gibt es ermutigende Daten zur Therapie mit dem mTOR-Inhibitor Everolimus mit raschem Therapieansprechen (median 2 Monate). Die Qualität des Therapieansprechens ähnelt den Daten zur Behandlung mit Ibrutinib. Das Nebenwirkungsprofil unterscheidet sich jedoch deutlich (Mukositis, Diarrhoe, Fatigue, Myelosuppression).

Zukünftige Entwicklungen in der Therapie

Im Verlaufe der nächsten Jahre ist mit Daten zu Therapien des MW mit oralen Proteasom-Inhibitoren (Ixazomib), BCL2-Inhibitoren (Venetoclax), neuen CD20-Antikörpern (Obinutuzumab) und PD-1-Inhibitoren (Nivolumab) zu rechnen. Bis zur sicheren Verfügbarkeit einer Therapie mit CAR-T-Zellen dürfte es noch länger dauern.

Dr. med. Jeroen S. Goede

Chefarzt Hämatologie, Kantonsspital Winterthur
Brauerstrasse 15, 8401 Winterthur
Jeroen.Goede@ksw.ch

+ **Interessenskonflikt:** Der Autor hat keine Interessenskonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

+ **Literatur** am Online-Beitrag unter: www.medinfo-verlag.ch

Take-Home Message

- ◆ Die Diagnose bei Morbus Waldenström stellt sich aufgrund von Blutuntersuchungen (Ausmass und Typ der Paraproteinämie), Knochenmarkpunktion (Morphologie, Immunphänotyp, Immunhistochemie und Moleklargenetik (MYD88 und CXCR4)) und ergänzend einer Bildgebung (Lymphadenopathien, Splenomegalie)
- ◆ Eine Therapie sollte erst empfohlen werden, wenn klare assoziierte Symptome auftreten
- ◆ Die Erstlinientherapie besteht meist aus einer Immuno-Chemotherapie mit Rituximab/Bendamustin (4 Zyklen meist ausreichend)
- ◆ Bei therapiebedürftigem Rezidiv mehr als 3 Jahre nach Erstlinientherapie kann die gleiche Behandlung wiederholt werden.
- ◆ Bei rascher auftretendem therapiebedürftigem Rezidiv sollte ein neuer Therapieansatz gewählt werden
- ◆ Bei jüngeren, fitten Patienten gilt es im Rezidiv die Indikation einer myeloablativen Behandlung mit autologem Stammzellersatz sorgfältig zu prüfen

Message à retenir

- ◆ Le diagnostic de la maladie de Waldenström consiste en des tests sanguins (ampleur et type de paraprotéinémie), en ponction de moelle osseuse (morphologie, immunophénotype, immunohistochimie et génétique moléculaire (MYD88 et CXCR4)) et en imagerie (lymphadénopathies, splénomégalie)
- ◆ Un traitement ne doit être recommandé que si des symptômes associés évidents apparaissent
- ◆ Le traitement de première intention consiste généralement en immuno-chimiothérapie avec rituximab/bendamustine (4 cycles habituellement suffisants)
- ◆ Le même traitement peut être répété si la rechute est supérieure à 3 ans après le traitement primaire
- ◆ Une nouvelle approche thérapeutique devrait être choisie pour les rechutes récurrentes
- ◆ Dans le cas de patients plus jeunes et plus en forme, il est nécessaire d'examiner attentivement l'indication d'un traitement myéloblatif avec un ensemble de cellules souches autologues

Literatur:

- Swerdlow S.H. et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*, 19. May 2016, Volume 127, Number 20
- Leblond V. et al. Treatment recommendations from the Eighth International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia. *Blood*, 8. September 2016, Volume 128, Number 10
- Rummel MJ et al. Study group indolent Lymphomas (StiL). Bendamustin 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):1203-1210.
- Dimopoulos MA. Et al. Primary treatment of Waldenström macroglobulinemia with dexamethason, rituximab and cyclophosphamide. *Journal of Clinical Oncology* 2007;25(22):334-349
- Gavriatopoulou M. et al. BDR in newly diagnosed patients with WM: final analysis of a phase 2 study after a minimum follow-up of 6 years. *Blood*, 26. January 2017, Volume 129, Number 4
- Kapoor P. et al. Diagnosis and Management of Waldenström Macroglobulinemia: Mayo Stratification of Macroglobulinemia and Risk-Adapted Therapy (MSMART) Guidelines 2016. *JAMA Oncology* Author manuscript, 2017 September 15
- Gilleece MH et al. The outcome of haemopoietic stem cell transplantation in the treatment of lymphoplasmacytic lymphoma in the UK: a British Society Bone Marrow Transplantation study. *Hematology*. 2008; 13(2):119–127.
- Kyriakou C et al. High-dose therapy and autologous stem-cell transplantation in Waldenström macroglobulinemia: the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol*. 2010; 28(13):2227–2232.
- Gilleece MH et al. The outcome of haemopoietic stem cell transplantation in the treatment of lymphoplasmacytic lymphoma in the UK: a British Society Bone Marrow Transplantation study. *Hematology*. 2008; 13(2):119–127.
- Treon SP et al. Ibrutinib in previously treated Waldenström's macroglobulinemia. *N Engl J Med*. 2015; 372(15):1430–1440.
- Treon SP et al. MYD88 mutations and response to ibrutinib in Waldenström's macroglobulinemia. *N Engl J Med*. 2015; 373(6):584–586.
- Ghobrial IM et al. Long-term results of the phase II trial of the oral mTOR inhibitor everolimus (RAD001) in relapsed or refractory Waldenström macroglobulinemia. *Am J Hematol*. 2014; 89(3):237–242.