



## FACTSHEET

### MORBUS WALDENSTRÖM

#### ÜBER DIE ERKRANKUNG

Morbus Waldenström (MW) ist eine seltene, unheilbare Krebserkrankung des Blutes und gehört zur Gruppe der Non-Hodgkin-Lymphome mit indolentem Krankheitsverlauf. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) klassifiziert MW als lymphoplasmozytisches Lymphom (LPL) mit obligater Infiltration des Knochenmarks und monoklonaler IgM-Gammopathie (Immunglobulin M).<sup>1, 2, 3</sup> Das Stadium entspricht aufgrund des obligaten Knochenmarkbefalls per Definition dem Stadium IV der Lymphomklassifikationen.<sup>4</sup>

- MW wird als eine Form von Non-Hodgkin-Lymphom klassifiziert und macht etwa 1 bis 3 % aller Fälle aus.<sup>1, 2</sup> Häufige Symptome sind Schwäche, Appetitlosigkeit, Neuropathie und B-Symptome (Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust). Weniger häufige Symptome sind vergrößerte Lymphknoten, geschwollener Bauch, auffällige Blutungen oder Herzprobleme.<sup>5</sup> Bei MW handelt es sich um eine langsam fortschreitende Erkrankung mit einer relativen Fünf-Jahres-Überlebensrate von etwa 78 %.<sup>6, 7, 8</sup>
- MW entsteht in den B-Zellen, die zu den weißen Blutkörperchen gehören und an der Antwort des Immunsystems beteiligt sind. Mit fortschreitender Erkrankung kann MW zu einer Anhäufung von Proteinen führen, die die Entwicklung normaler Blutzellen im Knochenmark unterbrechen, wodurch Symptome hervorgerufen werden können.<sup>9</sup>

#### FAKTEN ZU MW AUF EINEN BLICK

##### Art der Erkrankung:<sup>1, 2</sup>

- Seltene, unheilbare Krebserkrankung des Blutes mit Infiltration des Knochenmarks
- Klassifiziert als eine Form des Non-Hodgkin-Lymphoms
- WHO-Klassifizierung: LPL mit obligater Infiltration des Knochenmarks und monoklonaler IgM-Gammopathie

##### Inzidenz:<sup>1</sup>

- Geschätzte Inzidenzrate in Europa: 7,3/1.000.000 Männer und 4,2/1.000.000 Frauen<sup>1</sup>
- Tritt häufig bei älteren Patienten auf (medianes Alter von 63 bis 75 Jahren bei der Diagnose)<sup>1</sup>

##### Pathogenese:<sup>10, 11</sup>

- Mutation im MYD88-Gen bei bis zu 90 %, Mutation im CXCR4-Gen bei etwa 40 %

##### Therapie:<sup>1, 12, 13</sup>

- Etwa 25 % der Patienten sind zum Zeitpunkt der Diagnose asymptomatisch und werden ohne Therapie weiterbeobachtet.
- Therapieentscheidung beruht auf den jeweiligen Symptomen des Patienten
- Verschiedene Behandlungsoptionen stehen zur Verfügung: Chemoimmuntherapie, Stammzelltransplantationen, Immuntherapien, Strahlentherapie, Plasmapherese
- Zielgerichtete Therapien: Proteasom-Inhibitoren und BTK-Inhibitoren



## INZIDENZ UND RISIKOFAKTOREN

MW kommt bei Männern häufiger vor als bei Frauen und tritt meist bei älteren Erwachsenen auf. Das mediane Alter bei Diagnosestellung liegt bei 63 bis 75 Jahren. In Europa beträgt die geschätzte Inzidenzrate etwa 7 pro 1 Million Männer und 4 pro 1 Million Frauen.<sup>1</sup>

**In Europa betrifft MW  
7/1,000,000 Männer und  
4/1,000,000 Frauen.<sup>1</sup>**

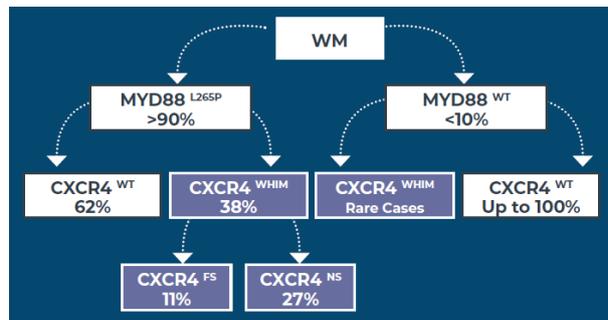
Risikofaktoren für MW sind:<sup>2</sup>

- *Genetisch*: Verwandte ersten Grades von Patienten mit MW haben ein 20-fach erhöhtes Risiko für die Entstehung eines MW sowie ein 3- bis 5-fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung anderer Non-Hodgkin-Lymphome, einer chronischen lymphatischen Leukämie oder einer monoklonalen Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) gegenüber der Normalbevölkerung. Die genetische Basis ist nicht entschlüsselt.
- *Erworben*: Kohortenstudien zeigen eine erhöhte Rate an Infektionen oder Autoimmunphänomenen in der Anamnese.
- *MGUS*: Patienten mit einer IgM-MGUS (Monoklonale IgM-Gammopathie unklarer Signifikanz) haben ein erhöhtes Risiko, an MW zu erkranken.

## PATHOGENESE: MUTATIONEN BEI MW<sup>10, 11</sup>

Obwohl die Ursachen von MW noch unbekannt sind, lässt die Forschung darauf schließen, dass Genmutationen Veränderungen in B-Zellen auslösen können, was zur Vermehrung entarteter Zellen führen kann.

- **MYD88-Mutationen (Myeloid Differentiation Primary Response 88)**: Bei bis zu 90 % der MW-Patienten liegt eine Mutation des MYD88-Gens vor. Die Mutation triggert die IRAK (Interleukin-1 Receptor-Associated Kinase) und die BTK (Bruton-Tyrosinkinase). Diese beiden Kinasen aktivieren Nuclear Factor (NF)- $\kappa$ B, einen onkogenen Faktor, der bei der Entstehung maligner Lymphome eine Rolle spielt.<sup>1, 12</sup>



- **CXCR4-Mutationen (Chemokinrezeptor Typ 4)**:

Etwa 40 % der Patienten mit MW weisen eine Mutation im CXCR4-Gen auf. Häufig finden sich CXCR4-Mutationen bei Patienten mit MYD88-Mutationen, obwohl sie auch bei Patienten mit normal funktionierenden (Wildtyp) MYD88-Genen vorkommen können.<sup>12</sup>

## BEDEUTUNG VON MUTATIONEN

MYD88- und CXCR4-Mutationen können sich auf den Krankheitsverlauf und die Wirksamkeit einiger zielgerichteter Therapien auswirken.<sup>10, 11</sup>

- In klinischen Studien erzielten Patienten mit MYD88-Mutationen und CXCR4-Wildtyp-Genexpression günstige Therapieergebnisse und ein tiefes Ansprechen auf bestimmte Behandlungen.<sup>11</sup>



- Patienten mit MYD88-Wildtyp weisen eher schlechtere Therapieergebnisse und ein schlechteres Gesamtüberleben auf und das Ansprechen auf die Therapie kann bei ihnen verzögert sein.<sup>11</sup>
- CXCR4-Mutationen scheinen das Gesamtüberleben nicht zu beeinflussen, aber es zeigt sich ein verringertes Ansprechen und progressionsfreies Überleben unter Therapie mit BTK-Inhibitoren.<sup>10, 11</sup>

**DIAGNOSE**

Eine Diagnose für MW wird häufig schon vor dem Auftreten von Symptomen gestellt, beispielsweise bei Routinekontrollen, wie Blutuntersuchungen. Auch mit einigen Biopsieverfahren kann MW diagnostiziert werden.<sup>14</sup>

**Etwa 25 % der Patienten sind bei Diagnosestellung asymptomatisch.<sup>12, 13</sup>**

Trotz des indolenten Charakters der Erkrankung ist das klinische Bild des MW sehr heterogen. Etwa 25 % der Patienten sind zum Zeitpunkt der Diagnosestellung asymptomatisch, fast 40 bis 70 % von ihnen entwickeln innerhalb von 3 bis 10 Jahren eine symptomatische Erkrankung. Die Patienten können konstitutionelle Symptome aufweisen wie Fatigue, Unwohlsein, Fieber und/oder Gewichtsverlust.<sup>12, 13</sup> Klinische Symptome werden hauptsächlich infolge der Infiltration des Knochenmarks mit Unterdrückung der normalen Hämatopoese und Hypersekretion von IgM festgestellt.<sup>13</sup> Infolge der IgM-Paraprotein- und Knochenmarksuppression können MW-Patienten klinische Symptome wie Kryoglobuline, Agglutininkrankheit, Hyperviskositätssyndrom, Neuropathie und Amyloidose haben.<sup>1</sup>

Die Diagnose beruht auf der histopathologischen Bestätigung der Infiltration des Knochenmarks durch LPL-Zellen und dem Nachweis eines beliebigen IgMs, was mittels Immunfixation bestätigt werden sollte. IgM ohne Diagnose eines LPL im Knochenmark gilt nicht als MW, da dies einer MGUS oder einem nodulären LPL ohne Infiltration des Knochenmarks entsprechen könnte. LPL ohne Vorliegen von IgM erfüllt nicht die Kriterien eines MW. Im Hinblick auf die Risikobeurteilung sollten alle Patienten gemäß dem International Prognostic Scoring System for WM (IPSSWM), das drei Risikogruppen mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 87 % für die Gruppe mit niedrigem Risiko bis hin zu einer 5-Jahres-Überlebensrate von 36 % für die Gruppe mit hohem Risiko unterscheidet, eingeteilt werden.<sup>1</sup>

Risikogruppe	Stufe 1 (niedriges Risiko)	Stufe 2 (intermediäres Risiko)	Stufe 3 (Hohes Risiko)
Vorliegende Risikofaktoren <sup>a</sup>	0 oder 1	Alter oder 2	≥ 3
5-Jahres-OS (%)	87	68	36

<sup>a</sup> Die Risikofaktoren für IPSSWM umfassen: Alter 65 Jahre, Hb ≥ 11,5 g/dl, Thrombozyten ≤ 100 x 10<sup>9</sup>/l, B2M > 3 mg/l und IgM > 70 g/l. Zu den weiteren Risikofaktoren, die nicht im IPSSWM enthalten sind, zählen erhöhtes Serum-LDH und niedriges Serum-Albumin.

B2M: β2-Mikroglobulin; Hb: Hämoglobin; IgM: Immunglobulin M; IPSSWM: International Prognostic Scoring

Tabelle 1. Risikogruppen gemäß IPSSWM<sup>1</sup>.



## BEHANDLUNGSOPTIONEN

MW ist eine chronische, unheilbare Erkrankung. Der aktuellen Datenlage zufolge gibt es keine Belege dafür, dass eine frühzeitige Behandlung die Prognose der Patienten verbessert. Nach Abwägen der Nutzen und Risiken einer Behandlung werden Patienten mit MW erst dann behandelt, wenn krankheitsbedingte Symptome auftreten (B-Symptome, hämatopoetische Insuffizienz, Verringerung der Lebensqualität aufgrund der Lymphomprogression, Hyperviskositätssyndrom, IgM-assoziierte Neuropathien). Liegt der IgM-Spiegel über 6 g/dl, besteht in der Regel eine Indikation für eine Chemoimmuntherapie wegen der möglichen Entwicklung eines Hyperviskositätssyndroms.<sup>1, 12, 15</sup>

Es gibt mehrere Behandlungsoptionen, die sich abhängig von Krankheitsstadium, Alter und Gesundheitszustand der Patienten unterscheiden. Die Behandlungen umfassen:

### **Chemotherapie, Strahlentherapie, Stammzelltransplantationen, Plasmapherese und Immuntherapien**<sup>1, 12, 13</sup>

- Immuntherapien:
  - Monoklonale Antikörper, wie Rituximab, binden an Krebszellen und lösen den Zelltod aus.
  - Immunmodulierende Wirkstoffe, wie Thalidomid, die das Immunsystem stärken, damit es Krebszellen bekämpfen kann
- Zielgerichtete Therapien:
  - Proteasom-Inhibitoren, wie Bortezomib, Carfilzomib und Ixazomib, blockieren Proteine, die für das Wachstum und Überleben von Zellen verantwortlich sind.
  - BTK-Inhibitoren blockieren Proteine, die entartete Zellen zum Wachstum und zur Proliferation veranlassen.

Letzte Aktualisierung: Januar 2022

### Referenzen:

1. Kastritis E, et al. Waldenström's macroglobulinaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 29 (Supplement 4): iv41iv50, 2018. Letzter Zugriff: November 2021. Abrufbar unter: doi:10.1093/annonc/mdy146.
2. Onkopedia. Morbus Waldenström. Letzter Zugriff: November 2021. Abrufbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/morbus-waldenstroem-lymphoplasmozytisches-lymphom/@@guideline/html/index.html>.
3. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Vol. 2 (Ed Revised 4th Edition). Geneva: WHO Press 2017.
4. Cheson BD, et al. Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification. *J Clin Oncol* 2014; 32 (27). Letzter Zugriff: November 2021. Abrufbar unter: <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.54.8800>.
5. American Cancer Society. Signs and Symptoms of Waldenstrom Macroglobulinemia. Letzter Zugriff: November 2021. Abrufbar unter: <https://www.cancer.org/cancer/waldenstrom-macroglobulinemia/detection-diagnosis-staging/signs-symptoms.html>.
6. Lymphoma Research Foundation. Understanding Waldenstrom Macroglobulinemia Lymphoma. Letzter Zugriff: November 2021. Abrufbar unter: [https://lymphoma.org/wp-content/uploads/2020/09/LRF\\_Factsheet\\_Waldenstro%CC%88m-Macroglobulinemia\\_090920.pdf](https://lymphoma.org/wp-content/uploads/2020/09/LRF_Factsheet_Waldenstro%CC%88m-Macroglobulinemia_090920.pdf).



7. American Cancer Society. Survival Rates for Waldenstrom Macroglobulinemia. Letzter Zugriff: November 2021. Abrufbar unter: <https://www.cancer.org/cancer/waldenstrom-macroglobulinemia/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html>.
8. Kristinsson SY, et al. Patterns of survival in lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenstrom macroglobulinemia: a population-based study of 1,555 patients diagnosed in Sweden from 1980 to 2005. *Am J Hematol.* 2013; 88:60-65.
9. American Cancer Society. What Is Waldenstrom Macroglobulinemia? Letzter Zugriff: November 2021. Abrufbar unter: <https://www.cancer.org/cancer/waldenstrom-macroglobulinemia/about/what-is-wm.html/>.
10. Kaiser LM, et al. CXCR4 in Waldenström's Macroglobulinemia: chances and challenges. *Leukemia.* 2020; 35 (2): 333345. Letzter Zugriff: November 2021. Abrufbar unter: <https://doi.org/10.1038/s41375-020-01102-3>.
11. Treon SP, et al. Genomic Landscape of Waldenström Macroglobulinemia and Its Impact on Treatment Strategies. *Journal of Clinical Oncology.* 2020. 38:1198-1208.
12. Advani P, et al. Updates in prognostication and treatment of Waldenström's macroglobulinemia. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2019; 12: 179-188.
13. Johnson SA, et al. Guidelines on the management of Waldenström macroglobulinaemia. *British Journal of Haematology.* 2006; 132: 683-697.
14. American Cancer Society. Tests for Waldenstrom Macroglobulinemia. Letzter Zugriff: November 2021. Abrufbar unter: <https://www.cancer.org/cancer/waldenstrom-macroglobulinemia/detection-diagnosis-staging/how-diagnosed.html>.
15. Gustine JN, et al. Serum IgM level as predictor of symptomatic hyperviscosity in patients with Waldenström macroglobulinaemia. *Br J Haematol.* 2017; 177:717-725.