

Verslag 6^{de} International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia
6- 10 oktober , 2010, Venetie

Dr Monique Minnema, internist-hematoloog, UMC Utrecht

Dankzij steun van STIMULANS heb ik deze workshop kunnen bezoeken. De workshop is geheel gewijd aan Waldenström's Macroglobulinemie (WM) en aanverwante ziektes zoals Lymfoplasmacytair Lymfoom (LPL) en IgM monoclonal gammopathy of unknown significance (MGUS).

Diagnose

Het stellen van de diagnose Ziekte van Waldenstrom of WM kan soms zeer ingewikkeld zijn. Dit komt ook omdat de naamgeving van de ziekte steeds weer veranderde de afgelopen jaren zodat de onderlinge communicatie tussen artsen zoals bijv. de patholoog en de internist, onduidelijk wordt.

Al in eerdere WM workshops, die elke 2 jaar georganiseerd worden, is geprobeerd deze naamgeving uniform te krijgen.

De type cel waar WM uit ontstaat is een "geheugen" B-lymfocyt die, door een nog onbekende reden, een kankercel is geworden.

Voor de diagnose WM moet er in onderzoek van weefsel (vaak is dat het beenmerg maar kan ook een lymfeklier of de milt zijn) lymfoplasmacytair kankercellen worden aangetoond. Daarmee wordt bedoeld dat er afwijkende kankercellen te zien zijn die er uitzien als lymfocyten maar ook cellen die zich ontwikkelen naar plasmacellen en er daarom "plasmacytair" uitzien of zelfs geheel als plasmacellen. Al deze cellen horen bij de ziekte.

Het gemengde beeld met ook verschillende uitzijende cellen is eigenlijk wel bijzonder en maakt de diagnose soms ingewikkeld als deze cellen niet allemaal zoals net beschreven worden teruggevonden in het biopt.

De patholoog heeft wel hulpmiddelen om deze cellen te herkennen, namelijk door middel van immunohistochemische kleuringen. Elke cel in ons lichaam, dus ook de B-lymfocyt, heeft eiwitten op zijn oppervlakte. Deze eiwitten spelen een rol in de specifieke functie van de cel zoals bijv. het herkennen van bacteriën in ons lichaam bij afweercellen. Deze eiwitten worden "clusters of differentiation" (CD) genoemd en zijn bijna allemaal genummerd. Voor deze eiwitten zijn kleurtesten ontwikkeld om ze te herkennen en door die te gebruiken kan de patholoog de verschillende cellen die allemaal bij de ziekte horen beter herkennen. Deze CD's zijn ook belangrijk voor therapie, zo is de veel gebruikte antistof rituximab of Mabthera gericht tegen het eiwit CD20 dat alleen op B-lymfocyten voorkomt.

Indien dit onderzoek van weefsel is gedaan en er in het beenmerg >10% kankercellen inzitten die passen bij een lymfoplasmacytair lymfoom moet er voor de diagnose van WM ook in het bloed een zogenaamd "monoklonaal eiwit" van het type IgM kappa of IgM lambda worden aangetoond.

Als er in het beenmerg (en in ander weefsel) wel deze cellen aanwezig zijn maar er is GEEN monoklonaal IgM maar bijvoorbeeld een ander type zoals IgG of IgA of helemaal geen monoklonaal eiwit dan noem je de ziekte LPL en geen WM. Dit komt echter maar weinig voor zodat bij de meeste patiënten de diagnose WM gesteld kan worden.

Als er in het beenmerg < 10% lymfoplasmacytaire cellen aanwezig zijn en het monoklonale eiwit IgM in het bloed is minder dan 30 g/L noem je het geen WM maar IgM MGUS. IgM MGUS kan wel verder groeien en een WM worden, maar soms ook een andere ziekte zoals Chronische Lymfatische Leukemie (CLL), AL amyloidose, een ander Non-Hodgin Lymfoom (NHL) of zelfs Multipel Myeloom.

Bij analyse van grote groepen patiënten blijkt vooral het verschil tussen WM en een ander lymfoom: Marginale Zone Lymfoom (MZL) van het miltype of het kliertype lastig omdat deze ook een M-proteïne IgM kan maken en de cellen op elkaar lijken onder de microscoop. Ook is het niet altijd duidelijk of er sprake is van een Multipel Myeloom met monokonaal eiwit IgM of WM. Bij het doorkijken van de gegevens van patiënten in de Mayo Kliniek in de Verenigde Staten bleken zelfs 50% van de patiënten met een IgM Multipel Myeloom de verkeerde diagnose WM te hebben gekregen.

Omdat de klachten van patiënten ("klinisch beeld") van WM met deze andere ziektes wel degelijk verschillend is, is het dus heel belangrijk dat de internist en de patholoog met elkaar overleggen om de juiste diagnose te kunnen stellen.

Een WM patiënt heeft bijvoorbeeld nooit botlaesies zoals een Multipel Myeloom patiënt wel kan hebben. Patiënten met een MZL lymfoom van het miltype hebben altijd een vergrote milt terwijl dit bij WM patiënten in maar 10% van de patiënten voorkomt. Ook hebben MZL patiënten vaker vergrote lymfeklieren en vergrote lever en lymfocytose bij bloedonderzoek.

Indien de diagnose WM is gesteld, wordt niet altijd met behandeling begonnen. De ziekte ontwikkeld zich meestal erg traag en kan met chemotherapie niet genezen worden. Daarom wordt bij patiënten die geen tot minimale klachten hebben meestal gewacht met therapie. Dit wordt asymptomatische WM genoemd en deze patiënten moeten wel worden gecontroleerd op de polikliniek. De hoogte van het M-proteïne alleen is geen reden voor behandeling, wel als daardoor natuurlijk klachten ontstaan.

Wat zijn de klachten bij de ziekte?

Patiënten kunnen last hebben van het B-cel lymfoom en van het monoklonale eiwit, bij deze ziekte, een IgM kappa of lambda, dat door de kankercellen wordt aangemaakt.

Klachten van het lymfoom zijn bijvoorbeeld nachtzweeten, afvallen en koorts. Maar ook vergrote lymfeklieren, vergrote milt of lever, bloedarmoede, verlaagde bloedplaatjes en moeheid.

Klachten die van door het hoge IgM kunnen ontstaan zijn voornamelijk hyperviscositeitsklachten; het bloed wordt te dik en kan niet meer goed stromen. Dit kan vooral klachten in het hoofd geven zoals duizeligheid, hoofdpijn, suffigheid en klachten van de ogen met wazig zien en bloedingen in het oog. De oogarts is belangrijk in het vaststellen van hyperviscositeit door naar de vaten in het oog te kijken.

Andere klachten van het monoklonale eiwit kunnen ontstaan omdat het IgM een werking heeft op andere cellen in het lichaam. In ongeveer 20% van de patiënten kan het monoklonale eiwit aan myeline, een eiwit op de zenuwcellen, binden en daardoor tintelingen aan de voeten en handen geven. Bij lagere temperaturen kan het IgM soms

aan rode bloedcellen binden en daardoor versnelde bloedafbraak geven. Het eiwit kan neerslaan als onoplosbaar eiwit (amyloidose) of het kan neerslaan bij alleen koude temperaturen (cryoglobulinemie).

Indien je bij al bij een monoklonaal IgM waarde < 30 g/L en weinig kankercellen in het beenmerg (< 10%) deze klachten van het monoklonale eiwit hebt dan is de diagnose meestal IgM "related disease" en niet WM. Omdat deze klachten ontstaan wordt de ziekte eigenlijk in een eerder stadium ontdekt voordat het WM had kunnen worden. Bij het volgen van deze patiënten krijgt ongeveer 3% van de patiënten per jaar wel WM (dus 30% na 10 jaar).

Familiaire WM

Een ander opvallend kenmerk van WM is dat bij 20% van de patiënten er ergens in de familie nog een persoon is met de ziekte of een van de andere vormen van kanker die uit B-lymfocyten ontstaat, dat heet familiair voorkomen. Dit betekent NIET dat de ziekte overerfbaar is.

De onderzoekers denken wel dat een bepaalde gevoeligheid van het afweer systeem, en dan vooral van de B-cellen, wel overerfbaar zou kunnen zijn. Indien er dan een bepaalde infectie of blootstelling aan nog onbekende stoffen bijkomt, zou WM kunnen ontstaan. Je kunt hier niet op testen bij familieleden.

Opvallend is bijvoorbeeld dat meer patiënten met WM vergeleken met vergelijkbare andere personen vaker een Hepatitis B infectie hebben doorgemaakt, vaker al een auto-immuunziekte in de voorgeschiedenis hebben zoals het syndroom van Sjogren of auto-immuun hemolytische anemie. Dit onderzoek staat nog in de kinderschoenen maar is zeer veelbelovend om achter de oorzaak van de ziekte te kunnen komen.

Uit grote registraties, bijvoorbeeld die van de Amerikaanse legerveteranen blijkt dat in families waar 1 persoon de diagnose WM krijgt, de andere bloedverwante familie leden in 1^{ste} lijn een 20 keer hoger risico hebben op het krijgen van WM en een 3 keer hoger risico op CLL, B-NHL of IgM MGUS in vergelijking met personen uit families waar dit niet voorkomt. Dit lijkt hoog maar in absoluut getallen blijft het risico heel laag. In Europa en de VS krijgen ongeveer 5 op de 1.000.000 mensen WM. Dit is een risico van 0.0005 %. Een 20 keer hoger risico is dan een risico van 0.01%, dus een kans van 1 op de 10.000 dat als bij u WM is vastgesteld u kinderen de ziekte ook kunnen krijgen.

Bij het merendeel van de patiënten namelijk 80% is de WM echter niet familiair.

Behandeling

Over de juiste behandeling ontstond veel discussie omdat er geen enkel medicijn geregistreerd is voor deze ziekte en er ook zeer weinig studies zijn die behandelingen met elkaar vergelijken. Dit komt in het bijzonder omdat de ziekte zo zeldzaam is. Het is dus niet bekend wat de beste behandeling is.

Dr. Owen uit Engeland presenteerde een studie waarbij 2 medicijnen met elkaar werden vergeleken bij patiënten met voornamelijk WM, maar ook LPL en MZL. In totaal hebben 414 patiënten aan de studie meegedaan die 8 jaar heeft geduurd voordat er voldoende patiënten waren en is pas net gestopt met het includeren van patiënten. Deze lange duur is meteen een probleem want wat nu met de uitslagen te doen! In de studie is namelijk niet gekeken naar een combinatie van chemotherapie met rituximab die tegenwoordig wel als standaard wordt gezien. De ontwikkelingen

met nieuwe geneesmiddelen gaan tegenwoordig veel sneller en een studie moet het liefst binnen 3 jaar zijn afgerond. De 2 geneesmiddelen die werden vergeleken waren leukeran en fludarabine. De patiënten die fludarabine kregen hadden vaker een betere respons op de therapie namelijk de helft had 50% of meer daling van het monoklonale M-proteïne en dat was 40% in de leukeran groep. Ook duurde het langer voordat de ziekte terugkwam maar na 5 jaar was er geen verschil in overleving (ongeveer 70% van de patiënten was nog in leven). Wel gaf de fludarabine therapie meer bijwerkingen zoals verlaagd aantal bloedplaatjes en leukocyten en daardoor meer risico op bloedingen en infecties.

Dus, hoewel de fludarabine therapie wel effectiever is, is nu nog niet duidelijk of je daardoor langer leeft en zijn er meer bijwerkingen. Daarnaast wordt zowel leukeran als fludarabine nu meestal in combinatie met rituximab gegeven. Desondanks zal deze studie, nog heel veel meer informatie over de ziekte en behandeling geven en is dus zeer belangrijk.

Wat zijn volgens de experts goede behandelingen voor de ziekte?

Indien voor het eerst met behandeling wordt gestart is een combinatie van chemotherapie met rituximab belangrijk. Wat die beste chemotherapie moet zijn is echter niet bekend en kan bijvoorbeeld leukeran zijn maar ook cyclofosfamide-vincristine-prednison kuren waarbij de vincristine voorzichtig gebruikt moet worden bij patiënten met tintelingen in de voeten en handen (polyneuropathie klachten). Fludarabine, soms in combinatie met cyclofosfamide, is een medicijn dat goed werkt maar waar niet teveel kuren van gegeven kan worden (6 of minder) omdat het verlagend van de leukocyten en bloedplaatjes kan geven die erg lang kunnen duren. Opvallend bij WM patiënten is dat het soms lang duurt voordat het IgM in het bloed zakt terwijl er bij tussentijds beenmergonderzoek wel al het verdwijnen van de kankercellen wordt gezien. Ook kan na het staken van de therapie nog maanden later een voortdurende daling van het IgM worden vastgesteld, een zogenaamde late respons.

Verder wordt in andere landen meer gebruikt gemaakt van cladribine (eenzelfde soort type medicijn als fludarabine), bendamustine, thalidomide en in studie verband ook bortezomib, alles in combinatie met rituximab.

Nieuwe medicijnen die werden gepresenteerd zijn nieuwe vormen van anti-CD20 therapie zoals GA101, een antistof die nog krachtiger zou werken maar nog niet bij patiënten is getest. Wel al aan patiënten gegeven en zeer veelbelovende nieuwe medicijnen zijn Panobinostat en Evirolimus. Deze 2 zeer verschillende type medicijnen zijn na uitgebreid laboratorium onderzoek over hoe kankercellen precies werken ontstaan en geven dus aan hoe belangrijk dit onderzoek is.

Tijdens de workshop werd veel van dergelijk onderzoek besproken dat in de diverse laboratoria plaatsvindt en hopelijk zullen deze ook in de toekomst weer nieuwe behandelingen opleveren.

IgM MGUS related diseases

Zoals al eerder besproken zijn er ook ziektes die ook een IgM monoklonaal eiwit hebben maar geen WM zijn en < 10% tot geen lymfoplasmacytaire kankercellen in het beenmerg. De meest voorkomende voorbeelden daarvan zijn:

IgM polyneuropathie met anti-MAG antistoffen. Deze neuropathie geeft in het begin alleen tintelingen van de voeten maar kan op den duur loopstoornissen geven. Het ontwikkelt zich over het algemeen heel langzaam. Er is geen bewezen effectieve therapie hiervoor maar bij sommige patiënten kan rituximab therapie wel verbetering van de klachten geven. Momenteel is er in Frankrijk een grote gerandomiseerde studie bezig waar patiënten rituximab krijgen of een placebo (infuus met niets erin). Deze studie zal antwoord geven wat de waarde van rituximab is bij anti-MAG polyneuropathie.

Bij patiënten met suikerziekte die ook polyneuropathie klachten kunnen hebben is aangetoond dat het nemen van de voedingssupplementen alfa-liponzuur 2 dd 300 mg of acetyl-L-carnitine 500 tot 1000 mg 3 dd klachten kan verbeteren. Of dit ook werkt bij WM patiënten is niet bekend.

Koude agglutinatie ziekte. Bij deze ziekte bindt het IgM aan de rode bloedcel waardoor deze wordt afgebroken. Dit noemt men hemolyse. Daardoor kan ernstige bloedarmoede ontstaan. Het vermijden van kou alleen is vaak onvoldoende effectief of niet mogelijk waardoor ook (chemo)therapie gegeven moet worden die het IgM in het bloed verlaagd. Rituximab therapie alleen werkt in 45-60% van de patiënten met een duur van ongeveer 11 maanden. Het toevoegen van chemotherapie verhoogt waarschijnlijk het aantal patiënten dat reageert.

Type I en II (= gemengde) cryoglobulinemie. Bij cryoglobulinemie zijn er klachten van pijn in de gewrichten, bloedingen, ontstekingen van de kleine vaatjes (vasculitis) die op de huid kleine stipjes geeft en ook neuropathie klachten. Er kunnen vaatafsluitingen ontstaan met daardoor zweren op bijvoorbeeld de tenen en nierschade waardoor eiwitverlies en bloedverlies in de urine. Deze klachten ontstaan bij koude. Bij type II/gemengde cryoglobulinemie is er een sterk verband tussen een IgM monoklonaal eiwit en een eerder doorgemaakte Hepatitis C infectie. Echter de andere types cryoglobulinemie komen ook voor bij reuma, SLE, chronische infecties en hepatitis zonder een monoklonaal IgM eiwit.

Indien er een hepatitis C infectie is (die niet altijd klachten geeft) is het belangrijk deze te behandelen omdat het de klachten van de cryoglobulinemie kan verminderen. Deze behandeling kan gecombineerd worden met rituximab.

Bij de andere types, zonder Hepatitis C infectie, is soms het wisselen van het bloed dmv plasmaferese nodig in combinatie met prednison of leukeran of cyclofosfamide therapie met rituximab.

Conclusie

Door de zeldzaamheid van de ziekte zijn er nog vele vragen over WM onbeantwoord maar op de Workshop bleek wel dat er vele samenwerkingverbanden zijn ontstaan waardoor het onderzoek naar de ziekte een grote impuls heeft gekregen. Uiteindelijk zal dit leiden tot een betere zorg voor WM patiënten en ik verwacht dat de toekomst veel nieuwe behandelingsmogelijkheden zal geven.

Zo kunnen momenteel in het ErasmusMC in Rotterdam niet eerder behandelde WM patiënten meedoen aan een grote Europese studie fase II studie waarin de effectiviteit van bortezomib, dexamethason en rituximab therapie wordt onderzocht.