

De ziekte van Waldenström: overzicht van het ziektebeeld en nieuwe ontwikkelingen

CKP Maarn 2008
Marie José Kersten
Internist-hematoloog
Academisch Medisch Centrum
Amsterdam



De ziekte van Waldenström

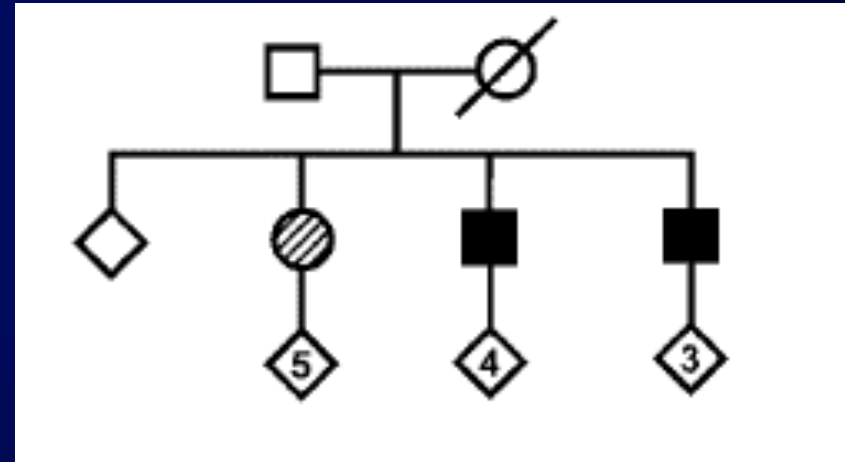
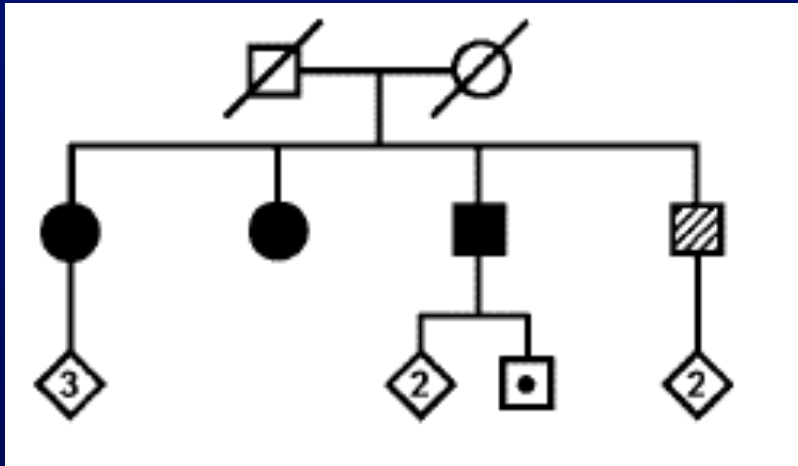
- Inleiding: kliniek, complicaties
- Standaardbehandeling
- **Nieuwe ontwikkelingen in de behandeling**

De ziekte van Waldenström: hoe vaak komt het voor en bij wie?

- 1944: 1e beschrijving
- In Nederland: 70-90 nieuwe patiënten per jaar
- 60% man
- Mediane leeftijd 63 jaar
- <1% is bij diagnose <40 jaar
- Soms familiair
- **Geen bekende risicofactoren (expositie, viraal, stress)**

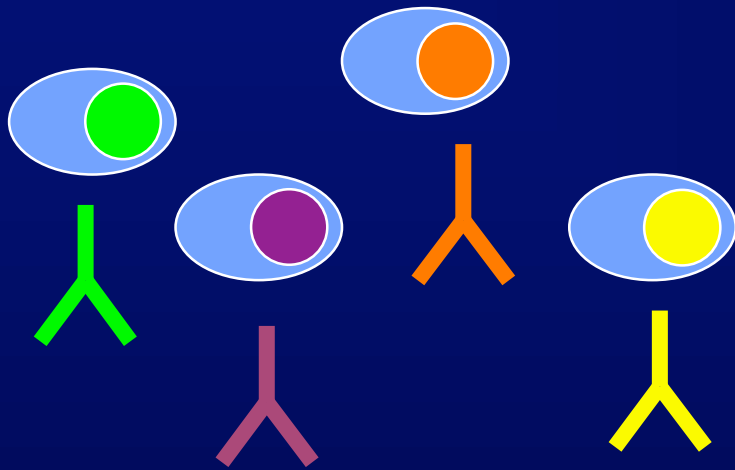


Familiair voorkomen

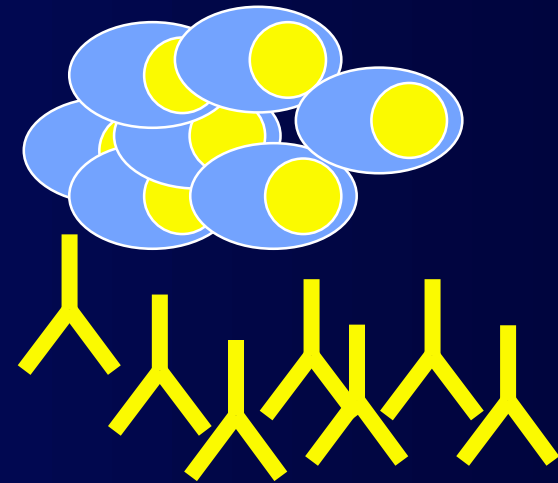


- Soms verschillende typen B cel lymfomen, MGUS of CLL
- Geen duidelijke genetische afwijking

Immuunglobulines/paraproteine



immuunglobulines



paraproteine



IgA, IgG



IgM,
macroglobuline

De ziekte van Waldenström: definitie

- WHO: **lymphoplasmocytoid lymfoom**
- immunocytoom
- Engels: Waldenstrom's macroglobulinemia
- IgM PP ook bij MGUS, MM, CLL, MCL)

Dus alleen MW als:

1. Beenmerg: lymfoplasmocytoïde cellen
2. Serum: paraproteïne IgM
3. Klinische verschijnselen

IgM MGUS: monoclonal gammopathy of unknown significance

- 1-4% volwassenen heeft **paraproteïne**
- Daarvan is 20% van het IgM type
- **IgM MGUS:**
 - IgM laag (< 20 g/l?)
 - Geen anemie, grote lever/milt/lymfeklieren
 - Weinig infiltratie beenmerg
- Na 15 jaar heeft 9% van deze patienten MW en 7% M.Kahler/CLL/ander NHL
- "**sluimerende**" M. Waldenstrom

Ziekte van Waldenstrom: Lymfoom of soort ziekte van Kahler?

- versus NHL

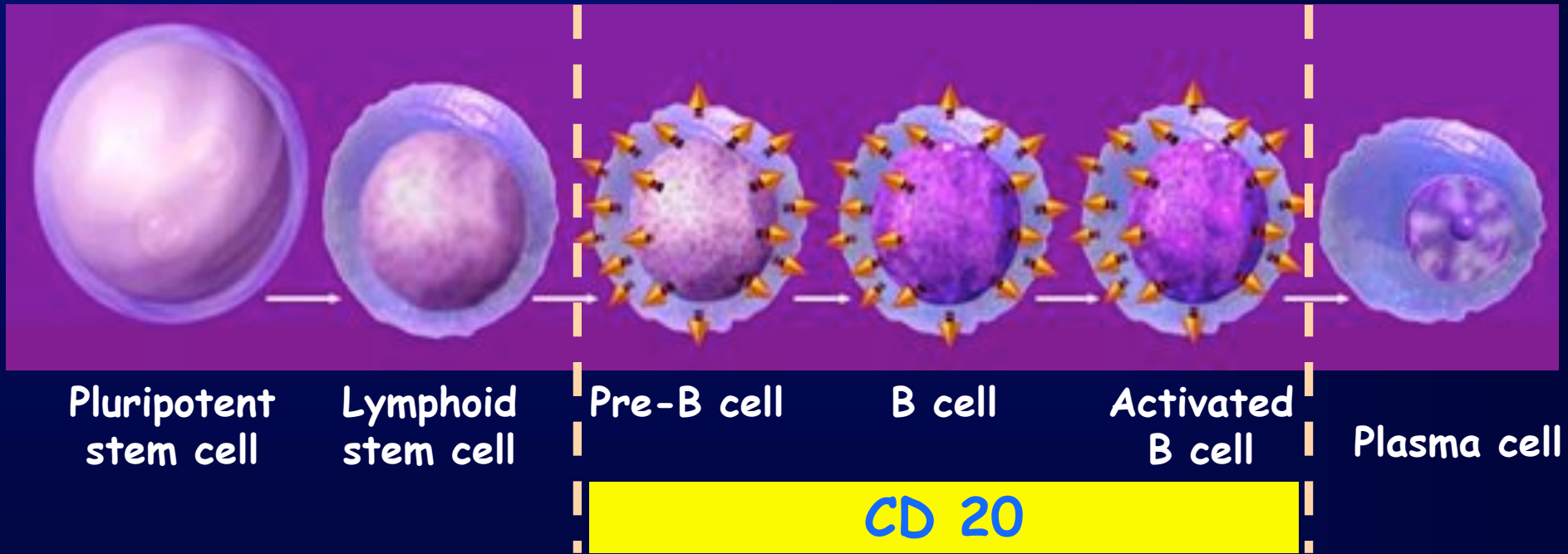
- Type B cel
- Vergrote lymfklieren
- vergrote lever/milt

- versus ziekte van Kahler

- Ook paraproteïne, hyperviscositeit
- Echter geen bothaarden
- Iha geen nierproblemen

CD20 Expression in B-Cell Development

← Bone marrow → ← Blood, lymph →



Pluripotent stem cell

Lymphoid stem cell

Pre-B cell

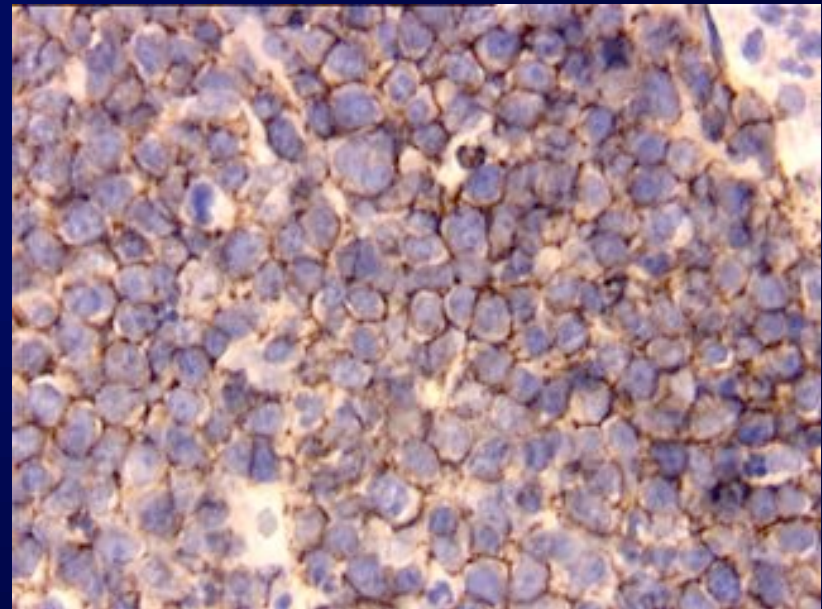
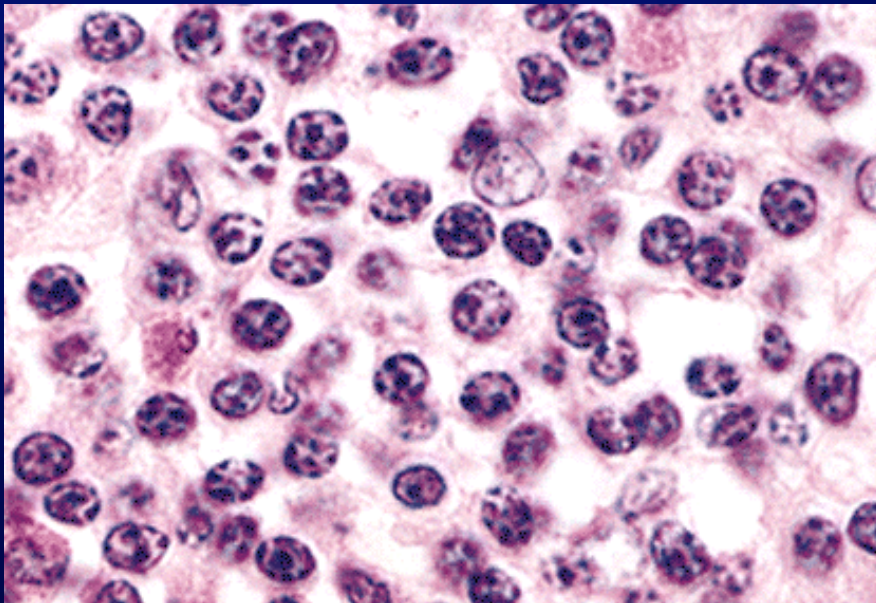
B cell

Activated B cell

Plasma cell

CD 20

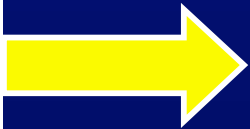
Lymfoplasmocytoid Non-Hodgkin Lymfoom



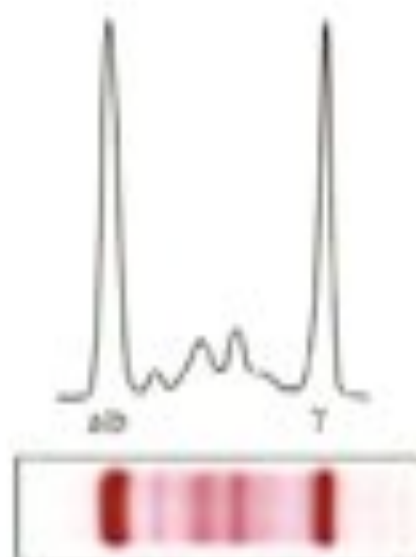
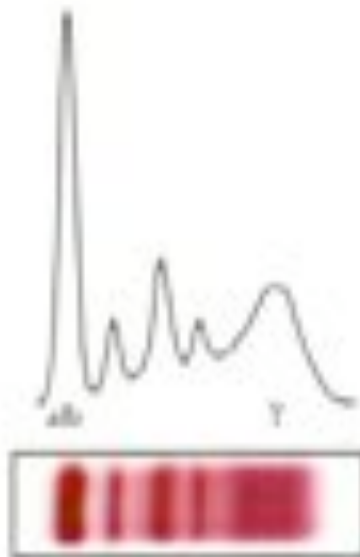
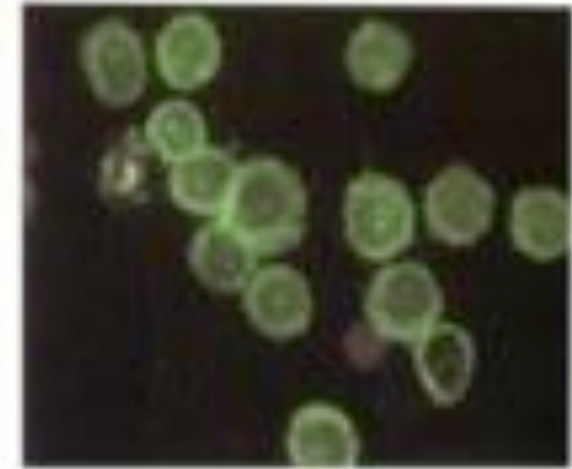
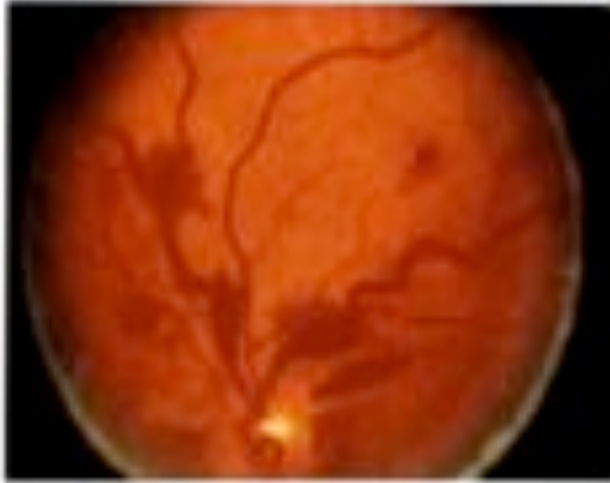
CD20 kleuring

WHO CLASSIFICATION OF B CELL NEOPLASMS

- Precursor B cell lymphoblastic leukemia / lymphoma
- B CLL / small lymphocytic lymphoma
- B cell prolymphocytic leukemia (PLL)
- **Lymphoplasmacytic lymphoma** **6%**
- Splenic marginal zone B cell lymphoma
- Hairy cell leukemia (HCL)
- Plasma cell myeloma
- Nodal marginal zone lymphoma
- Follicular lymphoma
- Mantle cell lymphoma
- Diffuse large B cell lymphoma
- Extranodal marginal zone (MALT) lymphoma
- Mediastinal large B cell lymphoma
- Primary effusion lymphoma
- Burkitt's lymphoma



De Morbus Waldenström Compositie



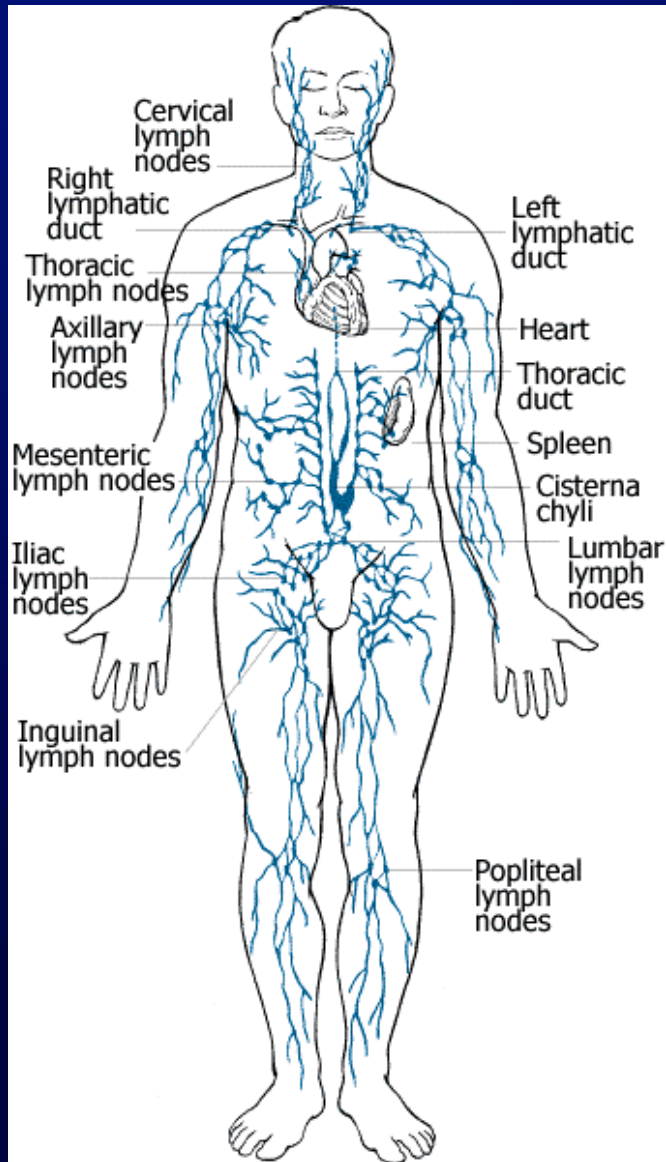
G
M
K
L



De ziekte van Waldenström: ziekteverschijnselen

- Vaak diagnose bij **toeval**
- Zeer sluimerend begin
- Symptomen t.g.v. **tumoractiviteit**:
 - Moeheid
 - Nachtzweeten, koorts
 - afvallen
 - Vergrote lymfklieren (20-40%)
 - Vergrote lever/milt (20-40%)

Vergrote lymfeklieren



Vergrote milt



De ziekte van Waldenström: ziekteverschijnselen

- T.g.v. het IgM paraproteïne:
 - Hyperviscositeit
 - Moeheid
 - hartfalen
 - Hoofdpijn, duizelig, wazig zien, suf
 - Bloedingsneiging
 - Bloedafbraak t.g.v. koude agglutinenen
 - Cryoglobuline (Raynaud, huidzweren)

Netvlies afwijkingen bij hyperviscositeit

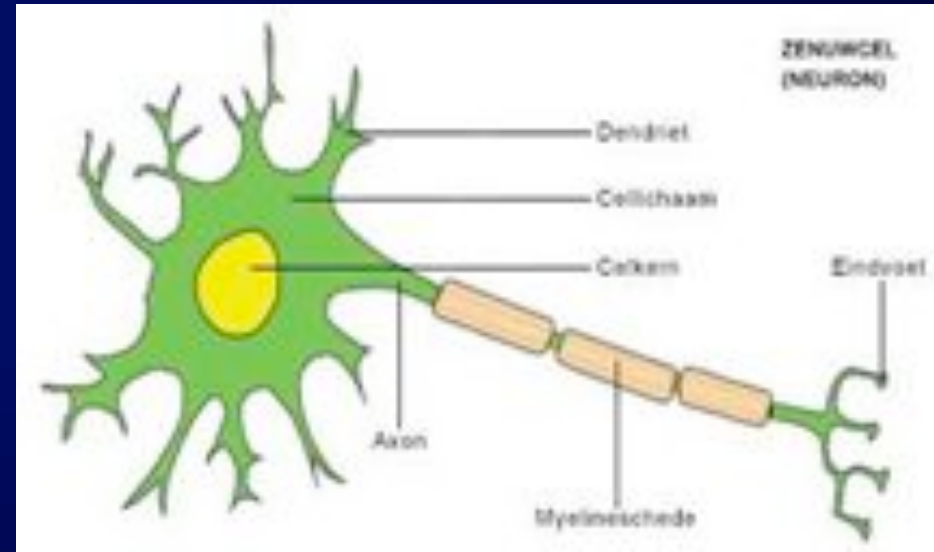


De ziekte van Waldenström: complicaties

- Amyloidose (neerslag in weefsels)
- Nierproblemen
- *Infecties*
- Auto-immuunziektes (darm!)
- **Neuropathie**

Complicaties: neuropathie

- Komt voor bij 10-30% van de WM patienten
- Vaak demyeliniserende perifere neuropathie: symmetrisch, handen > voeten
- IgM aMAG, aGM1 e.a.
- Sensorisch: tintelingen, pijn, evenwicht
- Motorisch: spierzwakte, spieratrofie



Therapie non-Hodgkin's lymfoom

Algemene principes

- Het is onmogelijk voor elk type NHL een specifieke therapie te selecteren.
- Daarom worden de verschillende typen gegroepeerd in:
 - **Indolente** types NHL
 - **Agressieve** types NHL
 - **Zeer agressieve** types NHL

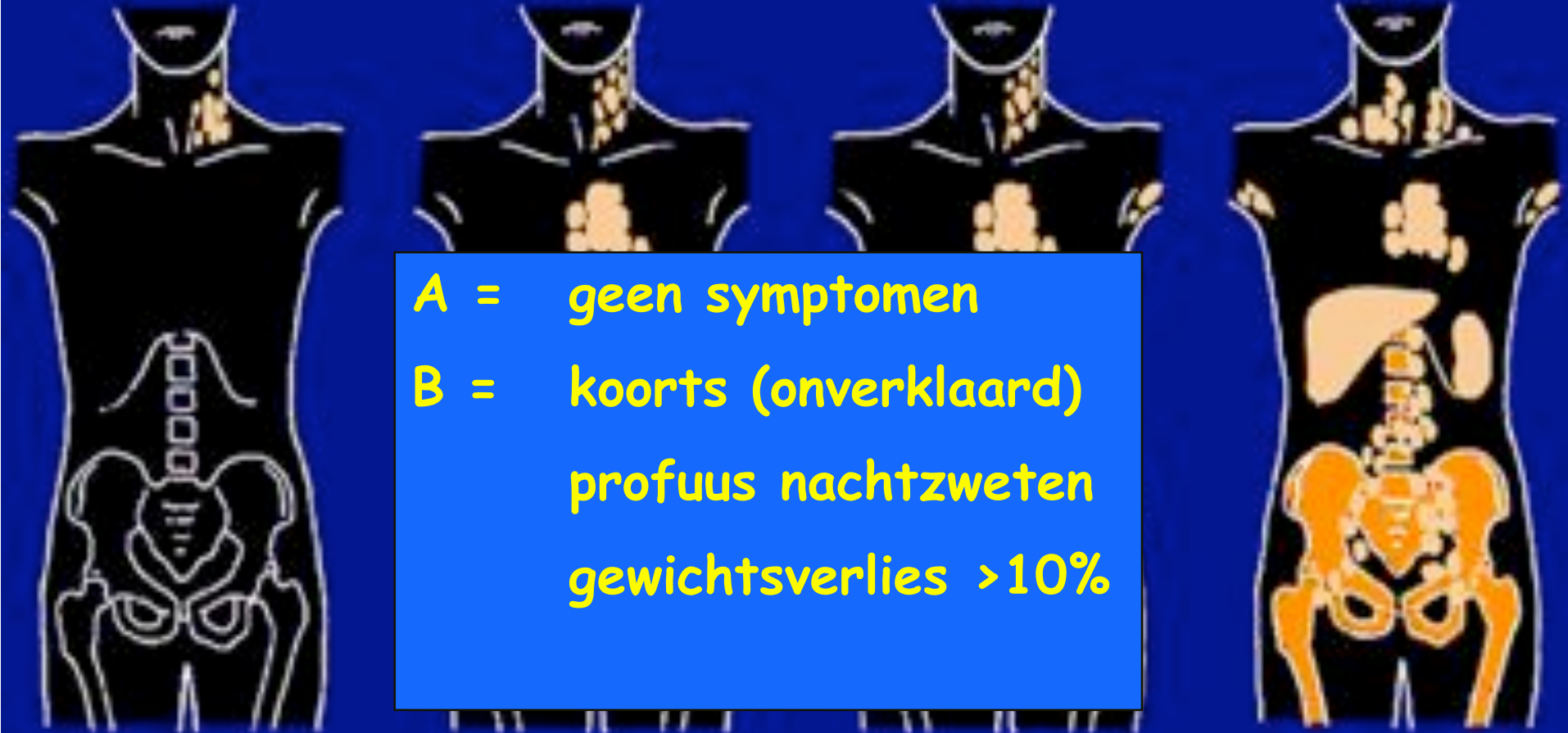
Overleving Non-Hodgkin's Lymfoom

Indeling groepering naar "maligniteitsgraad"



stadium ziekte van Hodgkin/NHL

Ann Arbor stadiëring



A = geen symptomen
B = koorts (onverklaard)
profuus nachtzweeten
gewichtsverlies >10%

I

II

III

IV

begin stadium

gevorderd stadium

Alternatieve stadiering M. Waldenstrom

Gebaseerd op risicofactoren:

- B2microglobuline ≥ 3 mg/l
- IgM gehalte ≥ 70 g/l
- Hemoglobine gehalte ≤ 7 mmol/l

Andere prognostische factoren:

- Leeftijd (≥ 65), albumine (≤ 35),
trombocyten (≤ 100)

Therapie non-Hodgkin lymfoom

Algemene principes

Indolent (stadium 2-4)

- "Wait and see"
- (milde) chemotherapie
- (lage dosis) radiotherapie
- Antistoftherapie
- stamceltransplantatie

Wait and See?

Andere benamingen:

Watch and Wait

Live and see

See and wait

Maar ook wel:

Wait and worry

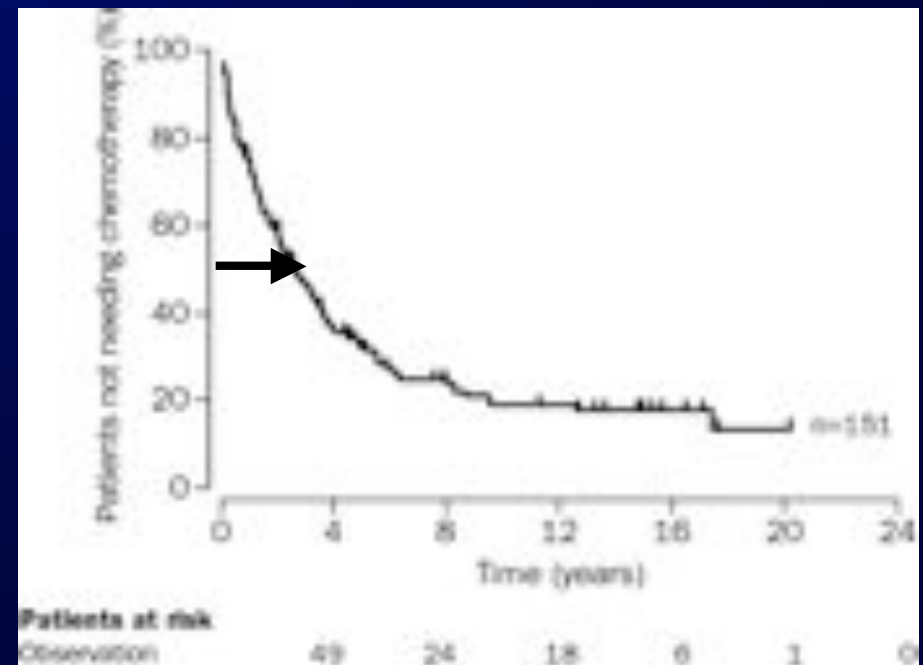
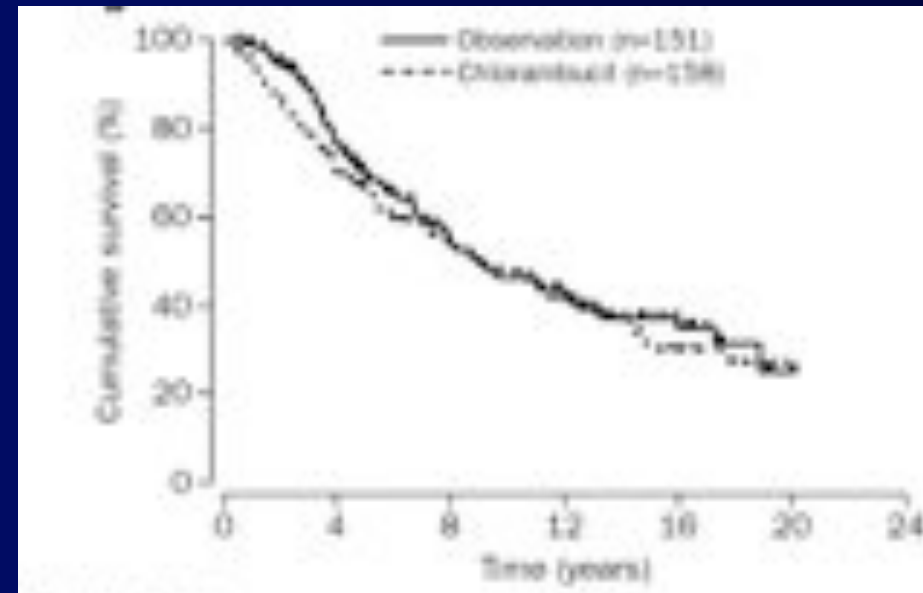
Wait and See policy bij laaggradig non-Hodgkin lymfoom

- **Gecontroleerd wachten** tot behandeling nodig is
- Want **eerder** met therapie beginnen geeft geen langere overleving
- Vroege en late **bijwerkingen behandeling** kunnen kwaliteit van leven verminderen
- Het betekent zeker **niet** dat er geen behandelingsmogelijkheden zijn!!

Wait and See vergeleken met meteen therapie:

- effect op overleving
- tijd tot therapie

Ardeshta et al,
Lancet 2003



Wanneer is Wait and See een zinvolle benadering?

- **Nieuwe patiënten** met indolent/laaggradig lymfoom stadium III en IV zonder klachten of symptomen
- Patiënten met een **recidief** van hun laaggradig lymfoom, dat met weinig of geen symptomen gepaard gaat

Dwingende redenen om met behandeling te beginnen

- Patiënten met **ernstige symptomen**
- Bedreiging van belangrijke **organen**
- Ernstige onderdrukking **beenmerg (bloedarmoede)**
- Ernstige **neuropathie**
- **Hyperviscositeitsverschijnselen (IgM >50)**
- **Snelle toename**, suggestief voor overgang naar agressief lymfoom (transformatie)

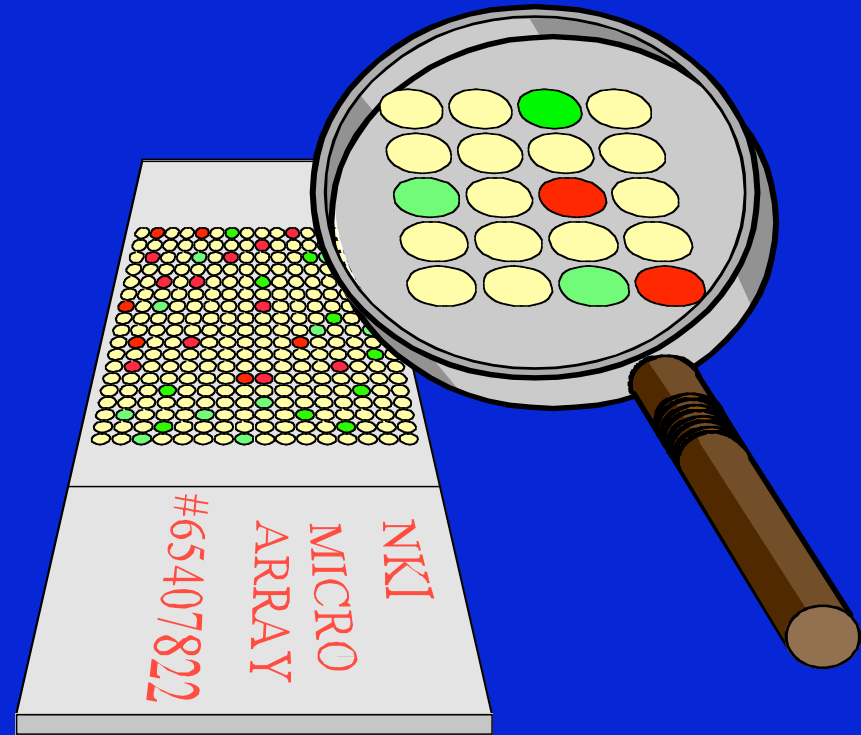
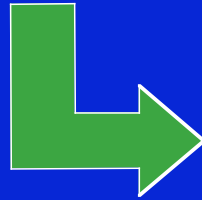
Wanneer wordt Wait and See afgeschaft?

- Als er een **betere voorspelling** mogelijk is van het gedrag van een lymfoom (prognostische factoren; nieuwe technieken)
- Als er nieuwe behandelingsmogelijkheden komen met **grote kans op genezing** en weinig ernstige bijwerkingen

lymfklier biopt



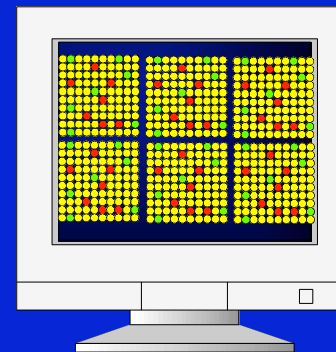
classificerende
diagnose



behandeling



gen expressie
profiel



"Standaard"behandeling (geen vergelijkende studies!)

- Plasmaferese
- Milde chemotherapie: chlorambucil, CVP
- Fludarabine (oraal!), cladribine
- Alfa-interferon
- Agressieve chemotherapie: CHOP
- **Ondersteunende therapie:**
 - Pijnstilling
 - Bloedtransfusies, epo/erythropoietine
 - radiotherapie

Plasmaferese



M. Waldenström: therapie

	Respons %	Respons duur (mnd)
Alkyleerders	30-75	3-46
Fludarabine		
Eerste lijn	60-80	10-44
recidief	30-50	
2-CDA		
Eerste lijn	40-90	8-22
Recidief	30-60	

Behandeling neuropathie

- Behandel **onderliggende ziekte** (rituximab?)
- Gamma-globuline
- Plasmaferese
- steroiden
- **Pijnstilling**
 - Tricyclische antidepressiva (tryptizol)
 - Neurontin
 - Lyrica
- Hulpmiddelen

Nieuwe behandelingsmogelijkheden: achtergrond

- Beter begrip van wat er in de lymfoomcel mis gaat (signalering)
- Interactie met de omgeving (mestcellen)
- muizenmodellen

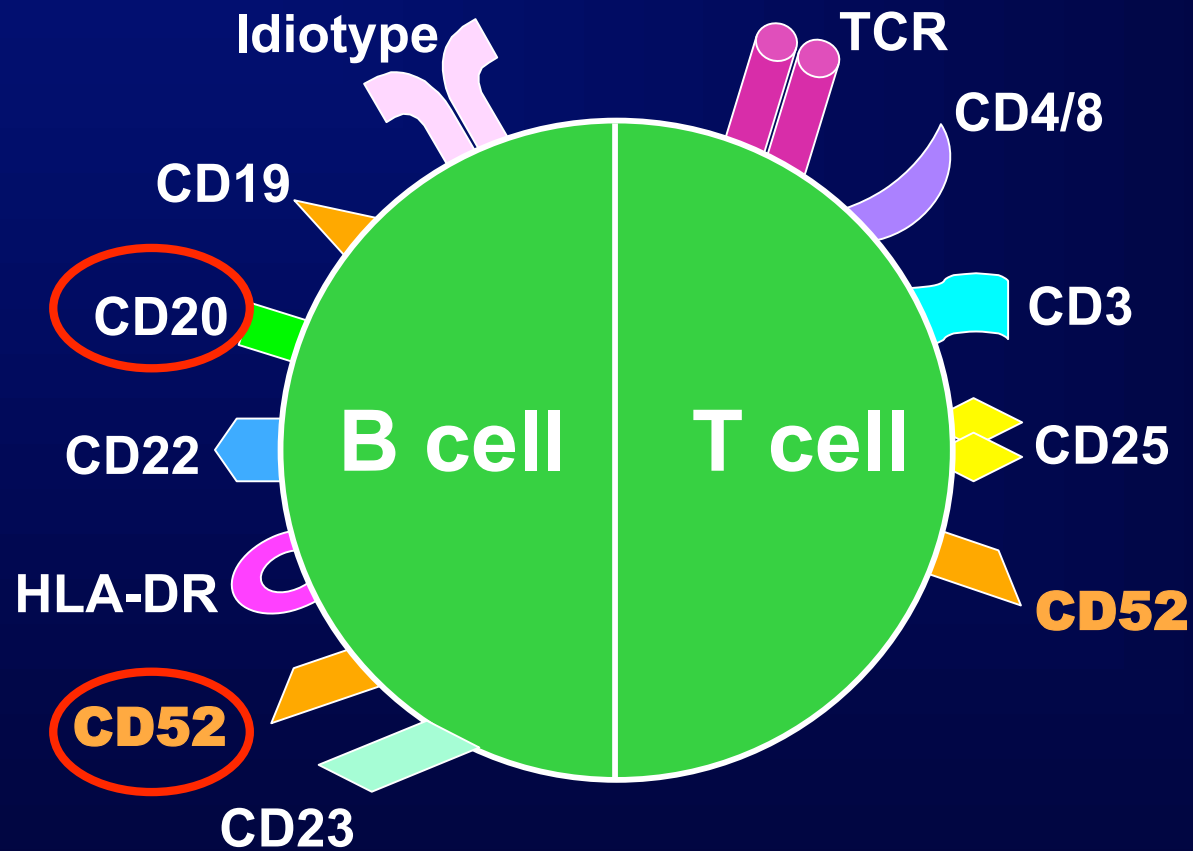
Nieuwe behandelingsmogelijkheden

- **Antistoffen tegen lymfoomcellen** (zoals Mabthera), al dan niet in combinatie met chemotherapie
- **Radioimmunotherapie** (Zevalin, Bexxar)
- **Stamceltransplantatie** (autoloog/allogeen)
- **Nieuwe geneesmiddelen**
- **Nieuwe combinaties van nieuwe of bestaande middelen**

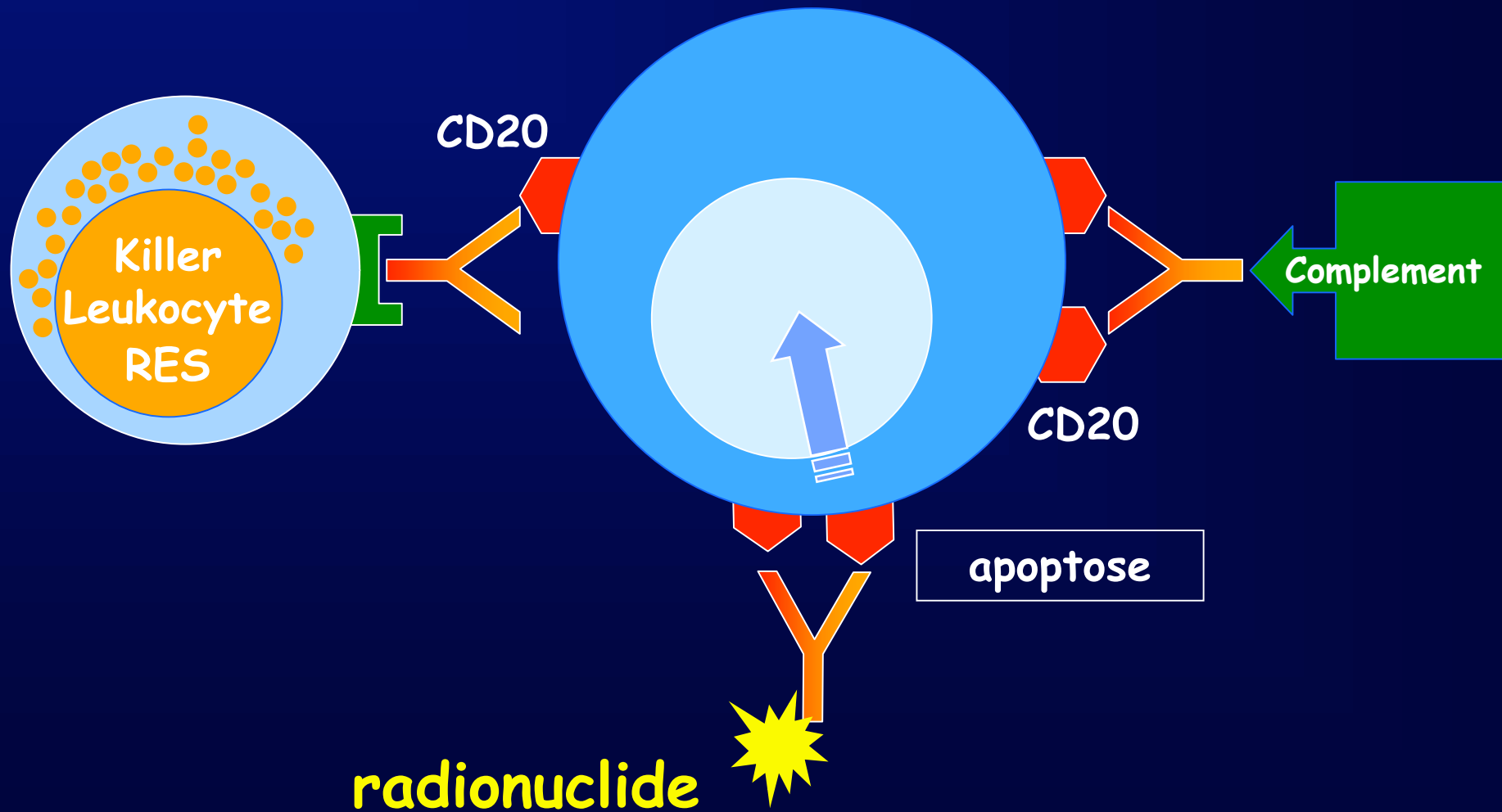
Waarom behandeling met antistoffen?

- **Huidige therapie:** geen genezing mogelijk
- Antistoffen zijn **specifieker** dan cytostatica
- Antistoffen hebben wellicht minder **bijwerkingen**
- Antistoffen hebben een ander **werkingsmechanisme**

Doelwit voor monoclonale antistoffen



werkingsmechanismen van Mabthera



Anti-CD20 (MabThera) ervaring bij MW

- Aantal kleine studies
- **Respons**percentage 30-75%
- Responsen treden vaak pas laat op!!!
- **Geen** complete responsen
- **Duur** van de respons 8-16 maanden
- Meer toedieningen? Onderhoud?
- **Combinatie** met fludarabine, CHOP, CVP

Anti-CD20 (MabThera) bijwerkingen

- **Gering**, m.n. tijdens eerste toediening
 - Koorts, koude rillingen
 - Bloeddrukdaling, benauwdheid
- **Flare**: soms **IgM omhoog** (na 4 weken)!
- 97% van de patienten kan een reeks van 4 behandelingen afmaken
- **Voordeel**: korte behandeling (4 weken)
- **Nadeel**: hoge kosten (€8000)

Stamceltransplantatie



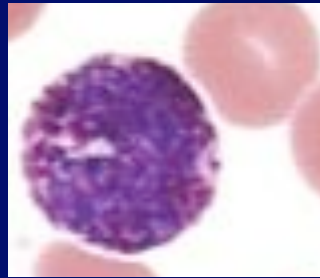
Autoloog:
eigen stamcellen

Allogeen: stamcellen
donor

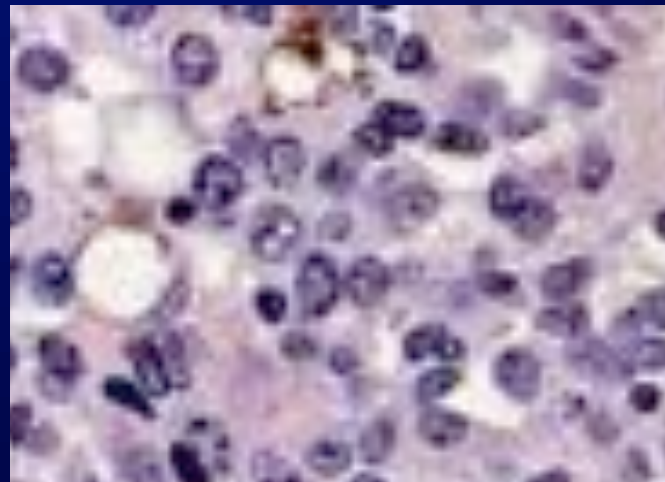
EBMT: 106 pt
leeftijd gem. 49 jr
30% NRM
56% in leven na 3
jaar
16% recidief

Nieuwe middelen

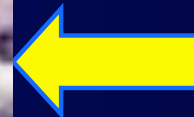
- Thalidomide (25% respons)
- Imid's (Revlimid)
- Velcade (bortezomib)
- Andere antistoffen (MabCampath)
- Combinaties van nieuwe en bestaande middelen



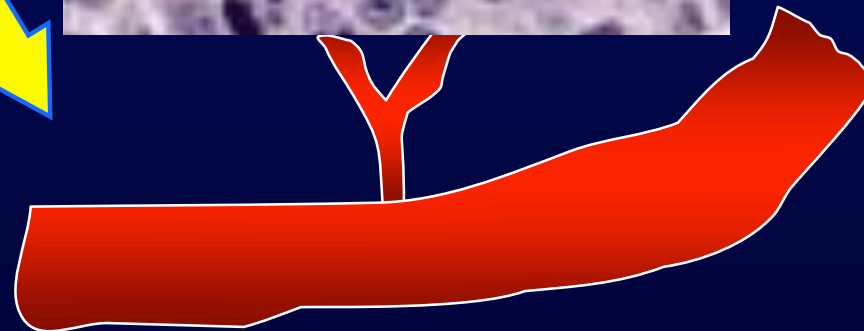
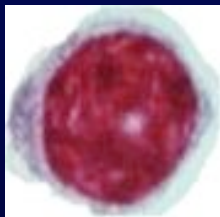
**Bortezomib
thalidomide**



**Chemotherapie
Bortezomib
steroiden**



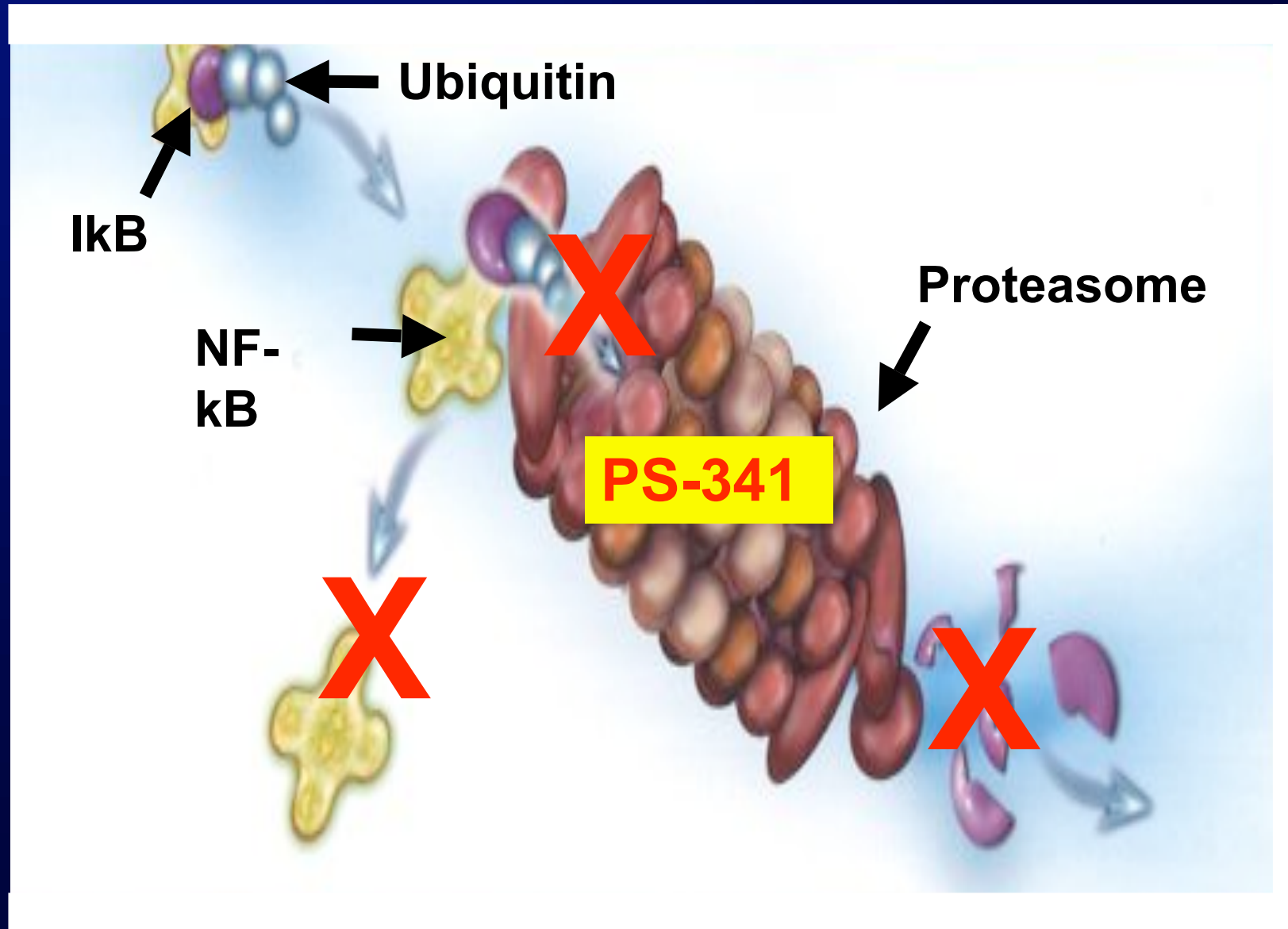
thalidomide



Thalidomide en Revlimid

- **Thalidomide (25% respons)**
 - M.n. neuropathie, obstipatie
 - trombose
- **Revlimid (nog weinig studies bij MW)**
 - Veel krachtigere opvolger van thalidomide
 - M.n. beenmergsuppressie; minder neuropathie
 - Wel trombose risico (Ascal)
 - **Bij patiënten met Waldenström ernstige bloedarmoede!!!**
- Beide middelen meer effectief ic.m. dexamethason
- Combinatie met rituximab?

Bortezomib/Velcade



Bortezomib/Velcade

- **Ervaring bij M. Waldenstrom:**
 - Nog heel beperkt
 - Lijkt wel effectief; meer studies nodig
- **Bijwerkingen**
 - Beenmergsuppressie, bloedplaatjes
 - neuropathie
 - Infecties, diarree
- meer effect i.c.m. dexamethason

M. Waldenström: nieuwe middelen

	Respons %	Duur (mnd)
Rituximab	30-75	8-16
FC	78%	27
FCR	70-90%	>14 (NR)
RCD (1 ^e lijn)	83%	>24 (NR)
R-CHOP	90%	NR
bortezomib	85%	8
thalidomide	25%	3-6

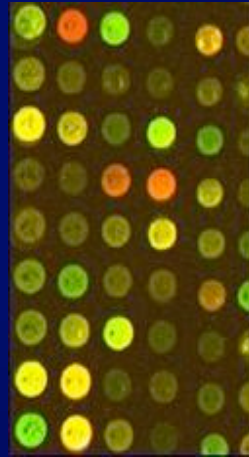
Nieuwe middelen (experimenteel)

- Perifosine (AKT remmer) fase II: 30% PR/MR
- Antisense
- Mabcampath (alemtuzumab): fase II: infecties!
- Nieuwe proteasoomremmers (opvolgers velcade)
- Enzastaurin (PKC β remmer)
- Everolimus (mTOR remmer) fase II: 57% PR/MR
- Glivec fase II: 7% PR, 26% MR

Behandeling ziekte van Waldenström anno 2008

- *Geen klachten/verschijnselen: wait and see*
- *Beperkte tumorlast: chlorambucil of rituximab*
- *Snelle respons nodig: R-CVP of FCR*

Toekomst...



“Targeted therapy”

Behandeling aangepast aan patiënt

Vragen



- Behandeling polyneuropathie
- Behandeling bij recidief
- Klachten zenuwen, coeliakie, vermoeidheid, uitval gezichtsvermogen
- Relatie stress-kanker
- Ontstekingen gewrichten na start chemotherapie (jicht?)