

EINLEITUNG

Waldenström-Makroglobulinämie (WM) ist eine seltene lymphoproliferative B-Zell-Erkrankung, bei der monoklonales Immunglobulin M (IgM) im Blutserum nachweisbar und das Knochenmark mit kleinen Lymphozyten, Plasmazellen und lymphoplasmazytischen Zellen infiltriert ist. Da der Nachweis einer Infiltration des Knochenmarks durch WM-Zellen für die Diagnose WM obligat ist, ist es wichtig zu verstehen, wie das Knochenmark aufgebaut ist, wie sich WM darauf auswirkt und welche Knochenmarktests für die Diagnose erforderlich sind.

Die Grundlagen über das Knochenmark und Waldenström-Makroglobulinämie finden Sie auf <https://iwmf.com/publications/>. Scrollen Sie zur Broschüre **Die Grundlagen über das Knochenmark und Waldenström-Makroglobulinämie**.

DIE BESTANDTEILE DES KNOCHENMARKS

Bei Erwachsenen werden die im Blutkreislauf befindlichen Zellen im Knochenmark gebildet. Das Knochenmark ist ein weiches, schwammartiges Material im Knocheninneren unter dem harten äußeren Teil des Knochens, auch kompakter oder Kortikalknochen genannt. Ein großer Teil des Knochenmarks befindet sich beim Menschen in den Knochen des Beckens, des Brustbeins (Sternum) und der Wirbel (Vertebrae). Da die im Blutkreislauf befindlichen Zellen und Immunglobuline im Knochenmark gebildet werden, muss bei der Ergründung hämatologischer (blutbezogener) Probleme in der Regel hier angesetzt werden. Sämtliche unreifen Blutzellen oder Vorläuferzellen befinden sich im Knochenmark.

Im Knochenmark liegen Stammzellen, die sich zu einer Vielzahl verschiedener Zelltypen entwickeln können. Je nach Art der Stammzelle kann darauf eine reife Blutzelle, Blutgefäße, Fett, Knorpel oder eine andere Struktur werden. Die hämatopoetischen Stammzellen lassen sich in myeloide und lymphoide Stammzellen unterteilen. Aus diesen Stammzellen werden letztendlich die zirkulierenden roten und weißen Blutkörperchen sowie Blutplättchen.

Die myeloiden Stammzellen können zu erythroiden Vorläuferzellen (unreifen roten Blutkörperchen) und schließlich zu Erythrozyten (reifen roten Blutkörperchen) heranreifen. Gesunde rote Blutkörperchen tragen ein Protein namens Hämoglobin, das den Sauerstoff in der Blutzelle und dessen Freigabe in verschiedene Gewebe auf dem Weg des roten Blutkörperchens durch den Körper ermöglicht. Der Hämoglobin-Laborwert wird häufig als Ersatzmarker für die Anzahl der effektiven roten Blutkörperchen herangezogen, die durch den Körper zirkulieren.

Die myeloiden Stammzellen können auch zu Megakaryozyten heranreifen. Megakaryozyten sind die größten im Knochenmark vorkommenden Zellen. Kleine Stücke von Megakaryozyten lösen sich von der Zelle und werden als Thrombozyten, auch Blutplättchen genannt, in den Blutkreislauf freigesetzt.

Blutplättchen spielen bei der Bildung von Blutgerinnseln und der Vermeidung von Blutungen eine zentrale Rolle.

Es gibt viele Arten von Leukozyten (weißen Blutkörperchen), die allesamt eine Rolle in der Funktion des Immunsystems spielen. Weiße Blutkörperchen entstehen sowohl aus myeloiden als auch lymphoiden Stammzellen. Myeloide Stammzellen können sich zu Eosinophilen, Basophilen, Monozyten und Neutrophilen entwickeln; diese Zellen sind für die Infektionsabwehr äußerst wichtig. Lymphoide Stammzellen entwickeln sich zu Zellen, die ebenfalls ein wichtiger Teil des Immunsystems sind, wie B-Lymphozyten, T-Lymphozyten, Plasmazellen und natürliche Killerzellen. B-Lymphozyten sind Vorläufer der Plasmazellen. Bei WM ist deren normale Entwicklung zu Plasmazellen beeinträchtigt. Bei WM entsteht hier in der Regel eine Mutation, und es entwickelt sich eine klonale Zellpopulation (durch die mitotische Teilung einer einzigen somatischen Zelle). Daher kann der abnorme Klon bei WM alle Zellen dieses Pfads enthalten, einschließlich B-Lymphozyten, lymphoplasmatische Zellen (Zellen, die Merkmale von B-Lymphozyten und Plasmazellen aufweisen) und Plasmazellen.

Plasmazellen stellen Antikörper (auch Immunglobuline genannt) her, die dann in den Blutkreislauf abgegeben werden. Jeder Antikörper besteht aus vier Proteinen, einschließlich eines Paares großer Proteine namens Schwereketten und eines Paares kleiner Proteine namens Leichtketten. Es gibt viele verschiedene Schwereketten-Proteine und zwei Kategorien an Leichtketten: Kappa und Lambda. Unter normalen Umständen würde jede Antikörper herstellende Zelle entweder Kappa- oder Lambda-Leichtketten wählen und alle von der jeweiligen Zelle gebildeten Antikörper würden entweder Kappa- oder Lambda-Leichtketten verwenden. Normalerweise gibt es viele verschiedene Plasmazellen – manche stellen Antikörper mit Kappa-Leichtketten, andere wiederum Antikörper mit Lambda-Leichtketten her. In diesem Fall enthält das Blut normalerweise eine Mischung aus Antikörpern mit verschiedenen Schwereketten und Leichtketten. Es gibt auch verschiedene Klassen von Antikörpern. Bei WM ist hauptsächlich IgM vorhanden. IgM-Antikörper bestehen aus 5 identischen Antikörpern, die in einem Kreis miteinander verbunden sind und einen großen Molekülkomplex bilden.

Die Zellen im Knochenmark sind nicht zufällig angeordnet. Würde man sich das Knochenmark unter dem Mikroskop näher ansehen, könnte man eine „Mikroumgebung“ sehen. Die Mikroumgebung ist die Anordnung von Zellen und Strukturen, mit denen ein Signalaustausch zwischen Zellen und Knochenmark möglich ist. Die Mikroumgebung spielt eine wichtige Rolle im Wachstum bösartiger und gesunder Zellen. Derzeit wird viel geforscht, um die Rolle der Mikroumgebung bei der Entwicklung und dem Wachstum bösartiger Zellen sowie die Auswirkungen der Mikroumgebung auf das Ansprechen auf die Behandlung besser zu verstehen.

Ein Rätsel in Bezug auf WM ist, warum die bösartigen Zellen bevorzugt im Knochenmark sitzen und nicht in anderen Körperbereichen. Die Antwort könnte in der Mikroumgebung im Knochenmark liegen. Infolge der Interaktion zwischen WM-Zellen und anderen Zellen und Strukturen im Knochenmark ist

dieses für WM-Zellen womöglich ein besonders gut geeigneter Wachstumsort. Ein Mechanismus, durch den sich WM-Zellen im Knochenmark ansiedeln, ist ein Protein auf der Oberfläche der WM-Zellen namens CXCR4, das mit Signalen in der Mikroumgebung des Knochenmarks interagiert. Durch CXCR4-Mutationen kommt es zur Ansammlung von CXCR4 auf der Oberfläche der WM-Zellen, was deren Erhalt und Wachstum im Knochenmark fördert. Es gibt wahrscheinlich noch weitere Signale, die den Verbleib und das Wachstum im Knochenmark begünstigen – darauf, wie diese Signale unterbrochen werden können, wird in der wissenschaftlichen Forschung ganz besonders geachtet.

Ferner stellt sich die Frage, warum die WM-Zellen trotz einer MYD88-Mutation und anderen Veränderungen, durch die sie leichter wachsen und überleben als andere Zellen, sich bei asymptomatischen („beobachten und abwarten“) Patienten und sogar bei manchen symptomatischen Patienten so langsam (oder überhaupt nicht!) vermehren. Nach der Antwort hierauf wird noch geforscht, aber ein Grund könnten die Immunzellen in der Mikroumgebung des Knochenmarks sein. Diese Immunzellen spielen eine wichtige Rolle dabei, das Wachstum der WM-Zellen unter Kontrolle zu halten. Die Forschung arbeitet daran, mehr über die Immunantwort des Körpers auf WM-Zellen in Erfahrung zu bringen, in der Hoffnung, dass sich bestimmte kritische Aspekte der Immunantwort mit speziellen Medikamenten verbessern lassen.

KNOCHENMARKBIOPSIE UND -ASPIRATION

Eine Knochenmarkbiopsie und -aspiration kann aus vielen Gründen durchgeführt werden, z. B. um die Ursache von Zytopenien (niedrige Blutzellzahlen) zu untersuchen oder um festzustellen, ob ein hämatologisches Malignom vorliegt. Wenn eine gründliche Untersuchung des Knochenmarks durchgeführt werden soll, werden in der Regel zwei Proben genommen: Ein Knochenmarkaspirat und ein Knochenmark-Kernbiopsat. Beim Knochenmarkaspirat handelt es sich um eine flüssige Probe des Knochenmarks, bei der Knochenmark-Kernbiopsie wird ein ganzes Stück des Marks entnommen.

Normalerweise liegt der Patient dazu auf der Seite oder auf dem Bauch. Das Verfahren kann an verschiedenen Orten durchgeführt werden – ambulant, in der interventionellen Radiologie oder in einem Operationsaal. Für die Knochenmarkbiopsie und -aspiration wird ein Lokalanästhetikum (eine örtliche Betäubung) verwendet, ähnlich wie bei zahnärztlichen Eingriffen. Je nach Präferenz des Patienten oder des Arztes kann zusätzlich eine bewusste Sedierung verabreicht werden, um den Komfort des Patienten zu erhöhen. Dies ist in den meisten Einrichtungen nicht üblich, in meist lässt sich das Verfahren ohne Probleme mit einer örtlichen Betäubung durchführen. Nach der Gabe des Lokalanästhetikums führt der Arzt eine Hohlnadel an einer Spritze ein und entnimmt eine Probe des Knochenmarks. Generell wird für jede Probe eine separate Nadel verwendet; allerdings kann ein und dieselbe betäubte Haut- und Knochenstelle für beide Proben benutzt werden. Im Anschluss an die Knochenmarkbiopsie wird Druck auf die Biopsiestelle ausgeübt, um Blutungen zu vermeiden. Dann wird ein Verband angelegt. Normalerweise kann der Patient noch am gleichen Tag seinen üblichen

Tätigkeiten nachgehen; allerdings ist davon auszugehen, dass die Stelle vorübergehend noch ein wenig schmerzt.

AUSLEGUNG DER KNOCHENMARKANALYSEN BEI WALDENSTRÖM-MAKROGLOBULINÄMIE

Je nach Grund für die Biopsie werden an den Knochenmarkproben verschiedene Tests durchgeführt. Viele der folgenden Tests werden bei Patienten mit WM üblicherweise durchgeführt; die typischen Befunde sind nachfolgend aufgeführt.

KNOCHENMARK-KERNBIOPSIE

Mit einer Knochenmark-Kernbiopsie soll allgemein die Struktur des Knochenmarks, die Zellularität, der Grad der Zellreifung und die Anteile der verschiedenen Zelltypen beurteilt werden.

Zellularität

Die Zellularität bzw. Zelldichte (Anzahl der Zellen im Knochenmark) verändert sich mit zunehmendem Alter. Die Anzahl der Zellen nimmt ab, die Menge an Fett steigt. Generell lässt sich sagen, dass die Menge an Fett im Knochenmark in etwa dem Alter des Patienten entspricht (d. h. ein 70-jähriger Patient hätte wahrscheinlich 60–80 % Fett im Knochenmark). Die erste Untersuchung, die ein Pathologe durchführt, wenn er das Knochenmark untersucht, besteht häufig darin, dessen Zellzahl zu beurteilen, um festzustellen, ob die Menge mit dem Alter des Patienten korreliert. Es gibt einige Erkrankungen, wie Leukämie und Lymphome, bei denen das Fett durch bösartige Zellen ersetzt wurde; in diesem Fall ist die Anzahl der Zellen erhöht. Bei WM ist es üblich, dass der Patient ein hyperzelluläres Knochenmark hat (ein Knochenmark mit mehr Zellen, als für das Alter des Patienten zu erwarten wäre), weil die bösartigen WM-Zellen das Knochenmark füllen.

Zellidentifizierung

Pathologen können die im Kernbiopsat vorhandenen Zelltypen ganz einfach identifizieren, indem sie sich Form, Größe und Struktur der Zellen ansehen. Pathologen untersuchen das Biopsat, um festzustellen, ob sich die Anzahl der gesunden Zellen erheblich erhöht oder verringert hat. Durch spezielle Färbemethoden – immunhistochemische Färbung – kann jede Art von Zelle identifiziert werden. Bei WM liegt häufig ein Übermaß an Plasmazellen, Lymphozyten oder lymphoplasmazytischen Zellen im Knochenmark vor. Diese abnormen Zellen bzw. die anderer Malignome, liegen häufig in Clustern vor und sind nicht gleichmäßig im Knochenmark verteilt. Die Anzahl der abnormen Zellen bei WM wird häufig als Knochenmarkinfiltration durch lymphoplasmazytische Zellen in Prozent angegeben; dies ist die Menge an malignen Zellen, auf die normalerweise bei der Besprechung mit dem Patienten verwiesen wird.

Liegt der Verdacht auf WM und ein Übermaß an Plasmazellen, Lymphozyten und/oder lymphoplasmatischen Zellen vor, können Pathologen bestimmen, ob diese Zellen monoklonal sind (verwandte maligne Zellen), indem sie mittels *In-situ*-Hybridisierung feststellen, ob alle Zellen die gleiche Antikörper-Leichtketten-Expression besitzen (eine Beschreibung der Antikörper-Leichtketten siehe oben unter **Elemente des Knochenmarks**). Die *In-situ*-Hybridisierung ist eine Labortechnik, mit der Pathologen die mRNA (das Genmaterial) innerhalb einer Zelle untersuchen kann, um zu bestimmen, welche Leichtkette sie bilden wird.

Eine normale Population mit vielen Zellen würde eine Mischung aus Zellen zeigen, die Kappa- bzw. Lambda-Leichtketten verwenden. Bei WM wird entweder eine Kappa- oder eine Lambda-Leichtkette vom bösartigen Klon gleichmäßig exprimiert, was zu einer abnorm hohen Menge der jeweiligen Leichtkette führt. Der Pathologe kann den Zellklon im Knochenmark mit dem in Bluttests festgestellten Leichtkettentyp abgleichen, insbesondere durch Tests wie der Serum-Immundefixationselektrophorese (SIFE) oder den Assay auf freie Leichtketten im Serum (FLC).

KNOCHENMARKASPIRAT

Das Knochenmarkaspirat ist die flüssige Probe, anhand der die Menge der einzelnen Zelltypen sowie die Zellmorphologie (Form) bestimmt wird. In den meisten Fällen ist das Aspirat auch für detaillierte Gentests nötig.

Aspiratabstrich

Beim Aspiratabstrich handelt es sich um eine dünne Schicht Zellen, die aus dem flüssigen Teil des Knochenmarks entnommen und von einem Pathologen auf einzelne Zellen untersucht wird. Idealerweise enthält ein Knochenmarkaspirat Splitter (kleine Knochenstücke), die darauf hinweisen, dass die Probe geeignet ist und an der richtigen Stelle im Knochenmark entnommen wurde. Der Aspiratabstrich ist für die Diagnose vieler Knochenmarkserkrankungen von Bedeutung, wie z. B. Myelodysplasie (eine Knochenmarkserkrankung, die zu einer verminderten Zellpopulation oder zur Bildung abnorm geformter Zellen führen kann).

Durchflusszytometrie

Die Durchflusszytometrie wird ebenfalls am Knochenmarkaspirat durchgeführt und dient dazu, bestimmte Zelltypen (z. B. Plasmazellen oder B-Lymphozyten) anhand von Markern an der Außenseite der Zellen zu identifizieren. Die Identifikation spezifischer Zelltypen mittels Durchflusszytometrie wird als Immunphänotypisierung bezeichnet. Anhand dieses Tests können Pathologen feststellen, ob eine abnorme (klonale) Zellpopulation vorhanden ist. Es muss bedacht werden, dass nicht alle Zellen die Verarbeitung für diesen Test überleben. Dies gilt insbesondere für Plasmazellen – der Prozentsatz der

abnormen Zellen, die mit diesem Test erkannt werden, dürfte daher niedriger liegen als der bei der Kernbiopsie ermittelte Prozentsatz.

Karyotypisierung und FISH

Bei der Karyotypisierung handelt es sich um einen Prozess, der durchgeführt wird, um die Gesamtgröße und -form und die Anzahl der Chromosomen zu bestimmen. Chromosomen sind Strukturen in den Zellkernen (unter anderem denen des Knochenmarks), die DNA (das Genmaterial des menschlichen Körpers) enthalten. Der Karyotyp gibt generellen Aufschluss über etwaige Chromosomenadditionen oder -deletionen, die stattgefunden haben, sowie über Translokationen (den Austausch von Material zwischen verschiedenen Chromosomen). Zu einer tiefgehenden Untersuchung der Chromosomen gehört auch die Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH), mit der nach spezifischen Chromosomenveränderungen gesucht werden kann, die mit anderen Knochenmarkserkrankungen wie dem multiplen Myelom oder dem follikulären Lymphom im Zusammenhang stehen. Obgleich solche Informationen nicht routinemäßig verwendet werden, um die Behandlung festzulegen oder die Diagnose von WM zu bestätigen, gibt es einige Mutationen, die bei diesen Tests gefunden werden und häufig bei WM auftreten, wie z. B. eine TP53-Mutation und eine Deletion 6q.

Mutationsanalyse

Nach der Entnahme des Aspirats sollte ein Teil der Probe für weitere Tests rausgeschickt werden, um ihn auf spezifische genetische Mutationen zu untersuchen, die bei WM häufig aufgetreten. Umfassende Tests auf eine MYD88-Mutation und eine CXCR4-Mutation sollten im Rahmen einer Erstuntersuchung auf WM erfolgen. Hierfür stehen viele verschiedene Verfahren zur Verfügung, wie zum Beispiel Next-Generation-Sequenzierung, Polymerase-Kettenreaktion (PCR) oder Sanger-Sequenzierung. Für die Entscheidungsfindung bezüglich der Therapieoptionen ist es wichtig zu wissen, ob eine MYD88-Mutation oder eine CXCR4-Mutation vorliegt.

Die Diagnose WM kann nur gestellt werden, wenn ein lymphoplasmazytisches Lymphom im Knochenmark vorliegt. Eine Knochenmarkaspiration und -biopsie, die eine Immunphänotypisierung und genetische Analysen einschließen, helfen bei der Diagnose von WM, indem sie eine Differenzierung vom multiplen IgM-Myelom und anderen IgM-sezernierenden Erkrankungen wie Marginalzonen-Lymphomen und chronischer lymphatischer Leukämie zulassen.

DANKSAGUNG

Der Dank der IWMF gilt den bedeutenden Beiträgen zu unserem Wissen über WM, die von International Workshops on Waldenstrom's Macroglobulinemia (IWWM) und dem National Comprehensive Cancer

Network (NCCN®) veröffentlicht wurden. Die IWMF dankt Dr. Shayna Sarosiek, Dana-Farber Cancer Institute, für ihre Unterstützung beim Verfassen und Prüfen dieses Informationsblattes.

ÜBER DIE IWMF

Die International Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation (IWMF) ist eine von Patienten gegründete und von ehrenamtlichen Helfern geführte, gemeinnützige 501(c)(3) Organisation, die von der Vision „Eine Welt ohne MW“ und dem Auftrag, „alle von MW Betroffenen zu unterstützen und aufzuklären und gleichzeitig die Suche nach einer Heilung voranzutreiben“ geleitet wird.

Weitere Informationen über Waldenström-Makroglobulinämie sowie die von der IWMF und ihren Partnerorganisationen angebotenen Dienste und Unterstützungen sind auf unserer Website www.iwmf.com zu finden.

Die IWMF ist zur Fortsetzung ihres Auftrags auf Spenden angewiesen, und wir freuen uns über Ihre Unterstützung. Die Stiftung unterhält eine Geschäftsstelle in 6144 Clark Center, Ave., Sarasota, FL 34238. Die Geschäftsstelle ist telefonisch unter +1 941-927-4963, per Fax unter +1 941-927-4467 oder per E-Mail unter info@iwmf.com zu erreichen.

Das hier präsentierte Material ist ausschließlich für pädagogische Zwecke bestimmt. Sie sind kein Ersatz für eine professionelle medizinische Beratung. Patienten sollten die bereitgestellten Informationen nur in vollumfänglicher Absprache mit und unter der Aufsicht eines professionellen medizinischen Spezialisten mit Erfahrung in der Behandlung von MW verwenden. Wir raten Patienten davon ab, die hier enthaltenen Informationen ohne Offenlegung gegenüber ihrem Facharzt zu verwenden.

Copyright© The International Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation

Juni 2022

Das vorliegende Informationsblatt ist mit Unterstützung durch Pharmacyclics, an AbbVie Company und Janssen Biotech, Inc. entstanden.

