

Waldenströms makroglobulinemi

Hva er det?

Waldenströms makroglobulinemi (WM) er et lymfom eller kreft i lymfesystemet. Sykdommen oppstår i en type hvite blodlegemer kalt B-lymfocytter, eller B-celler, som normalt utvikler seg til plasmaceller. Plasmacellene har som jobb å produsere immunglobuliner (antistoffer) for å hjelpe kroppen med å bekjempe infeksjoner. I WM endrer B-cellen seg til en malign B-celle i det sene stadiet av utviklingen, og den fortsetter å dele seg i kloner med identiske celler. Dette skjer primært i benmargen, men også i lymfeknuter og andre organer med lymfatisk vev. Disse klonale cellene produserer for mye av antistoffet IgM.

Under mikroskopet deler WM-celler kjennetegn med både B-lymfocytter og plasmaceller, og kalles for lymfoplasmacytiske celler. Dette er grunnen til at WM klassifiseres som en type non-Hodgkins-lymfom kalt lymfoplasmacytisk lymfom (LPL). Omtrent 95 % av LPL-tilfeller er WM, mens de gjenværende 5 % ikke skiller ut IgM, og klassifiseres derfor ikke som WM. WM er en veldig sjelden sykdom – bare rundt 1500 pasienter blir diagnostisert med WM hvert år i USA. WM er vanligvis indolent (langsomt voksende) og kan bli behandlet som en kronisk sykdom i flere år. Men den kan foreløpig ikke kureres.

Som et resultat av spredning i benmargen og andre steder, kan lymfoplasmatiske celler fra WM forstyrre normal funksjon. I benmargen, der blodcellene blir dannet, fortrenger WM-cellene de normale blodcellene, noe som kan føre til et nedsatt antall normale blodceller, og i lymfeknuter og andre organer kan WM-cellene forårsake forstørrelse av disse strukturene og andre komplikasjoner.

Overproduksjonen av IgM kan også være årsaken til mange av symptomene som assosieres med sykdommen. IgM er et stort antistoff og har en tendens til å gjøre blodet seigere enn normalt, en tilstand som kalles hyperviskositet. Noen ganger kan IgM feilaktig gjenkjenne kroppens eget vev som «fremmed» og deretter feste seg til det, noe som fører til inflammasjon og skade.

Årsaker og risikofaktorer

Det er ingen definert årsak til WM. Som for de fleste kreftformer, er det sannsynligvis flere risikofaktorer som er involvert – det kan være arvede predisponerte genetiske faktorer mens andre kan skyldes miljø- eller yrkespåvirkninger man har vært utsatt for i løpet av livet sitt.

Det finnes flere kjente risikofaktorer som øker risikoen for å utvikle WM. Disse inkluderer følgende:

- **Mannlig kjønn** – Insidensen av WM er betydelig høyere hos menn enn hos kvinner.
- **Økende alder** – Medianalder for diagnosen er omtrent 65 år, men det har vært rapportert om pasienter så unge som 18 år. Den årlige insidensen øker dramatisk med økende alder.
- **Kaukasisk rase** – Insidensen er høyere hos hvite enn hos svarte, men pålitelige tall for andre folkeslag er ikke tilgjengelig.
- **IgM monoklonal gammopati av usikker betydning (IgM MGUS)** – Dette refererer til en tilstand der monoklonalt IgM er påvist i blodprøver, men det ikke er påvist kreft i benmargen. I en langtidsstudie om IgM MGUS, var insidensen for progresjon til WM og andre maligne B-celler 10 % etter 5 år, 18 % etter 10 år og 24 % etter 15 år – en progresjonsrate på omtrent 1,5 % per år.

- **Familiær disposisjon** – Mange studier viser til en viss grad av familiær disposisjon, da omtrent 20 % av pasientene har familiemedlemmer med WM eller andre maligne B-celler.

Miljøfaktorer som eksponering for stråling, Agent Orange og yrkeseksponering for lær, gummi, maling, fargestoffer og løsemidler har også blitt nevnt i noen studier, i tillegg til visse autoimmune sykdommer og virus som hepatitt C. Det har imidlertid ikke blitt bevist at disse miljøfaktorene konsekvent øker risikoen.

Prognoser

Det finnes ingen behandlinger som kurerer WM, men i de fleste tilfellene er sykdommen langsomt voksende og kan bli effektivt behandlet med egnede legemidler. Mye av den eldre litteraturen om WM siterer en overlevelsesrate på 5–7 år etter diagnose, og dette tallet dukker fremdeles opp fra tid til annen. Pasienter bør gjøres oppmerksomme på at dette var basert på studier som ble utført før mange av de nyere behandlingene kom i utstrakt bruk, og da særlig monoklonale antistoffer og proteasomhemmere og, mer nylig, målrettede behandlinger mot B-cellesignalveier. Velkjente WM-forskere kan rapportere om at overlevelsesraten er mye høyere i dag takket være hyppige forbedringer av behandlingstilbudet for WM-pasienter. Dette, i tillegg til at personer med WM pleier å få diagnosen når de er eldre, plasserer overlevelsesratene deres nærmere tallene som forventes for den generelle befolkningen. Det er viktig å huske at publiserte overlevelsesrater er basert på hvordan grupper av personer med WM responderer på behandlingen. Denne statistikken er mindre nyttig når det gjelder å karakterisere prognosen for en gitt person med WM, hvis utsikter kan påvirkes av mange faktorer, som personens allmenne helsetilstand, tilgang til behandling og toleranse og bivirkninger. Pasienter bør snakke med helseteamet sitt for å få en individuell vurdering av egne langtidsutsikter.

Tegn og symptomer på sykdommen

Fordi WM er langsomt voksende, er det ikke sikkert at man opplever tegn eller symptomer på sykdommen på mange år og til og med etter stilt diagnose. Fordi det på nåværende tidspunkt ikke finnes behandlinger som kurerer WM, bør symptomfrie pasienter eller de som har milde symptomer bli satt på «Wait and see», en periode der de ikke mottar behandling, men i stedet blir regelmessig kontrollert av helseteamet sitt for endringer i sykdomsstatusen.

Når tegn eller symptomer faktisk forekommer, trenger det ikke alltid å være korrelasjon mellom nivået av monoklonal IgM og/eller grad av benmargsinfiltrasjon, og alvorlighetsgraden til symptomene. Pasienter med like laboratorieresultater kan derfor få svært forskjellige symptomer i ulik grad.

Nedenfor finnes oppført tilstander, sammen med typiske tegn eller symptomer, som kan forekomme hos WM-pasienter – og avhengig av alvorlighetsgrad, kan de indikere behov for behandling. Det er viktig å bemerke seg at flere av disse tegnene og symptomene også kan assosieres med andre tilstander, og at man derfor ikke nødvendigvis bør vurdere WM som den eneste årsaken.

Anemi – Nedsatt produksjon av røde blodceller, som har ansvaret for å transportere oksygen fra lungene og rundt i kroppen. Selv om det finnes mange årsaker til anemi, er det den hyppigste manifestasjonen av lymfoplasmacytisk celleinfiltrasjon i benmargen, og symptomene på anemi starter ofte prosessen som leder til en WM-diagnose. Disse inkluderer blekhet, svakhet, fatigue, svimmelhet, hjertebank og kortpustethet.

Lymfadenopati, splenomegali og hepatomegali – Henholdsvis forstørrelse av lymfeknuter, milt og lever. Med mindre volumøkningen er betydelig, er den ofte ikke merkbar.

Hyperviskositet – Økt seighet i blodet, som i WM er forårsaket av høyt IgM-nivå. Tegn og symptomer på hyperviskositet inkluderer kronisk blødning fra nesen, gummene og, mindre vanlig, fra mage-tarm-kanalen, hodepine, øresus, svimmelhet, tap av koordinasjon eller balanse, nedsatt hørsel, uklart syn eller synstap, utvidede, pølseformede vener i retina og ødem i papillen bak i øyet (den blinde flekk der synsnerven kommer inn). I alvorlige tilfeller kan det forekomme hjertesvikt, døsighet, stupor, og koma. Symptomer på hyperviskositet forekommer vanligvis ved IgM-konsentrasjoner over 4000 mg/dl. Imidlertid er slike konsentrasjoner ikke nødvendigvis assosiert med hyperviskositet, siden det er betydelige variasjoner når det gjelder mengden IgM som skal til for at symptomer på hyperviskositet skal opptre hos hvert enkelt individ.

Konstitusjonelle symptomer (også kalt B-symptomer) – Disse inkluderer feber, nattesvette, vekttap og fatigue.

Perifer nevropati – Karakterisert av nummenhet, prikking, brenning og stikkende sensasjoner, som vanligvis først oppdages i føttene. Sensasjonene er vanligvis symmetriske, påvirker begge føtter likt, og utvider seg langsomt til knærne før de begynner å påvirke hender og armer. Svakhet i legger og armer kan også oppstå. Perifer nevropati ses hos omtrent 25 % av WM-pasientene og oppstår fordi monoklonalt IgM angriper spesifikke komponenter på nervene, som dermed påvirker nerveledningen. Perifer nevropati kan også inntreffe ved behandling med bortezomib eller andre nevrotoksiske agenser.

Kuldeagglutinin sykdom – Karakterisert av tilstedeværelsen av høy konsentrasjon av sirkulerende antistoffer rettet mot de røde blodcellene. Antistoffet binder seg vanligvis til celler ved lave kroppstemperaturer og kan forårsake hemolytisk anemi (ødeleggelse av røde blodceller). Tegn og symptomer varierer i forhold til sykdommens alvorlighetsgrad og kan inkludere smertefulle fingre og tær ved kuldeeksponering, anemi, fatigue, kortpustethet, gulsott, Raynauds sykdom (hvite fingre, hvite tær, hvit nese og/eller ører) når det er kaldt, og mørk urin på grunn av tilstedeværelse av hemoglobin.

Kryoglobulinemi – En tilstand der det sirkulerende IgM-et har egenskapene til et kryoglobulin, et protein som felles ut ved lave kroppstemperaturer. Når IgM-konsentrasjonen blir høy og det samtidig er kaldt, vil det utfelte antistoffet fysisk blokkere de små blodårene og forårsake blå fingre og tær (symptomer som likner Raynauds sykdom), purpura (lilla merker i huden), og blødninger, sår og gangren i fingre, tær, nese og ører.

Trombocytopeni – Redusert produksjon av blodplater, som blodet trenger for å kunne koagulere. Typiske symptomer er blødning, vanligvis fra gummene og nesen, små og flate røde misfarginger i huden kalt petekker, og at skal mindre til for å få blåmerker.

Amyloidose – En gruppe sjeldne sykdommer karakterisert ved avleiring av et abnormt protein, kalt amyloid, som finnes avleiret i forskjellige vev og organer i kroppen. Amyloidproteinet danner fibriller som kan skade disse kroppsdelene eller interferere med deres normale funksjon. Proteinet kan være avleiret i et lokalisert område eller i hele kroppen. De mest vanlige vev og organer som rammes, er nyrer, hjerte, mage-tarm-kanal, perifere nerver og lever. Symptomene kan variere mye ut fra hvilke vev og organer de abnorme fibrillene er utfelt i. Tegn og symptomer på amyloidose kan være vage, slik som følelse av svakhet, fatigue, vekttap, kortpustethet, abnorme sensasjoner i føttene, forstørret lever og/eller milt, underhudsblydninger eller anemi. Mer spesifikke tegn og symptomer kan være hevelse i ekstremitetene, forstørret tunge, Karpaltunnelsyndrom, matintoleranse, hudforykkelse, uforklarlig kongestiv hjertesvikt og uforklarlig nyresvikt.

Bing-Neel syndrom – karakterisert av infiltrering av lymfoplasmacytiske celler i sentralnervesystemet (hjerne og ryggmarg). Dette er en veldig sjelden tilstand som kan resultere i mental svekkelse, forvirring, synsforstyrrelser, irritabilitet, personlighetsforandringer, kramper og koma.

Andre tegn og symptomer – residiverende infeksjoner, særlig i bihulene og øvre luftveier, kan opptre oftere hos WM-pasienter enn i normalbefolkningen. Av og til kan de lymfoplasmacytiske WM-cellene infiltrere lungene og produsere betydelige mengder pleuraeffusjon (væske i brysthulen). Nyreaffeksjon og lesjoner i ben er sjeldent. I noen tilfeller kan pasienter ha et utslett eller elveblest, og i sjeldne tilfeller kan lymfoplasmacytiske celler infiltrere huden. En liten gruppe pasienter kan få opphopning av WM-celler i forskjellige deler av kroppen, inkludert ekstremitetene, ryggraden, brystet og øyehulen.

Vanlige medisinske tester brukt til diagnose og kontroll av sykdommen

En klinisk undersøkelse er en fremgangsmåte der en medisinsk fagperson, oftest lege, eksaminerer kroppen til en pasient for tegn og symptomer. Den kliniske undersøkelsen kommer etter at man har tatt opp sykehistorien, som er en redegjørelse av symptomer pasienten har hatt, samt spørsmål omkring pasientens aktuelle og tidligere helsetilstand.

Hvor ofte det bør gjøres en klinisk undersøkelse etter at diagnosen er stilt, avhenger av sykdomsstatus. Pasienter med ulmende WM, som er stabile, behøver ikke å kontrolleres av hematolog oftere enn én eller to ganger i året. Nylig diagnostiserte pasienter eller de med progredierende sykdom bør følges opp hyppigere, kanskje hver andre eller tredje måned. Pasienter under behandling kan bli kontrollert enda hyppigere (kanskje ukentlig), slik at bivirkninger oppdages tidlig og kan bli effektivt behandlet.

Forskjellige tester blir tatt for å stille WM-diagnosen. Mange av de samme testene blir brukt til å følge sykdommen før, under og etter behandling.

Benmargsbiopsi – Benmargsbiopsi (BMB) er den endelige undersøkelsen som konfirmerer en WM-diagnose. Selv om den er nødvendig for å stille diagnosen, er den sjelden brukt ved videre kontroll av sykdomsstatusen. Denne prosedyren kan bli utført på et legekontor eller på et sykehus under lokalanestesi og evt. lett sedasjon. Biopsien blir vanligvis tatt fra iliaca posterior (bakre hoftekam) ved å bruke en tykk nål, men kan i sjeldne tilfeller også tas fra sternum (brystbenet) eller andre ben. Både en flytende benmargsprøve (benmargsaspirat) og en solid benprøve (benmargsbiopsi) kan bli tatt under prosedyren.

En patolog eksaminerer benmargscellene under mikroskop og vil kunne rekvirere tilleggsprøver med spesialfarginger, væskestrømscytometri, polymerasekjedereaksjon-teknikker (PCR), gensekvensering eller FISH-analyse for å kunne identifisere kreftcelletypen nærmere. Ved WM vil patologen se et økt antall lymfoplasmacytiske celler (som deler kjennetegn med både lymfocytter og plasmaceller) og estimere graden av infiltrasjon av disse cellene i benmargen. Patologen vil også undersøke margen og vurdere hvor velfungerende den er, og om den ser ut til å kunne produsere et tilstrekkelig eller normalt antall av blodlegemer.

Selv med lett sedasjon vil pasienten kunne kjenne kortvarig ubehag under prosedyren og noe sårhet i biopsiområdet etterpå når virkningen av den smertestillende medisinen går over. De fleste pasienter kan dra hjem rett etter prosedyren.

En av de viktigste metodene til å vurdere sykdomsstatusen til en WM-pasient er å ta regelmessige blodprøver. Blant de mest vanlige testene er blodcelletellinger (CBC), tester av elektrolytter, lever- og nyrefunksjonsverdier med albumin og glukose (CMP) og immunglobuliner. Andre tester som er nevnt nedenfor kan utføres ved behov.

Blodcelletellinger – Disse testene måler antallet og prosentandelen av hvite blodceller, røde blodceller og blodplater i blodet og gir annen nyttig informasjon om strukturen til disse cellene. Denne testen bestemmer også hemoglobin konsentrasjonen i blodet. Hemoglobin er molekylet i de røde blodlegemene som er ansvarlig

for å transportere oksygen ut i kroppen. Hos WM-pasienter kan antall røde blodlegemer og hemoglobin konsentrasjonen være lavere enn normalt og gi anemi. Anemi er en av de vanligste funnene hos WM-pasienter og er ofte årsaken til at man trenger behandling.

Tester av elektrolytter, lever- og nyrefunksjonsverdier med albumin og glukose – Disse blodprøvene gir et oversiktsbilde av kroppens kjemiske balanse og metabolisme. Testene måler blodnivåer av albumin, blodureanitrogen, kalsium, karbondioksid, klorid, kreatinin, glukose, kalium, natrium, total bilirubin, total protein og leverenzymmer (alanin-aminotransferase, alkalisk fosfatase og aspartat-aminotransferase).

Immunglobuliner – Dette er antistoffer (proteiner) som dannes i kroppen for å bekjempe infeksjoner. Monoklonal immunglobulin M (IgM) overproduseres av WM-kreftcellene og, sammen med resultatene fra benmargbiopsien, er tilstedeværelsen av serumet nødvendig for å etablere en WM-diagnose. IgM er også en av de vanligste markørene som brukes for å overvåke sykdommen. Andre immunglobuliner, som IgG og IgA, ligger ofte under normalnivået hos WM-pasienter, noe som potensielt kan gi økt infeksjonsrisiko. Immunglobulintesting inkluderer serumkvantitative immunglobuliner, serumproteinelektroforese (SPEP) og serumimmunfikseringselektroforese (SIFE).

Avbildningstester – Computertomografibilder (CT) av brystet, buken og bekkenet, helst med kontrast, er en essensiell del av den diagnostiske undersøkelsen av WM, spesielt hvis pasienter har forstørrede lymfeknuter eller en forstørret milt eller hvis det mistenkes infiltrering av WM-celler i andre deler av kroppen. Røntgen, MR, ultralyd og PET-skanninger kan være nyttige i spesifikke kliniske situasjoner.

Undersøkelser av oppspærrede øyne – Dette anbefales hvis IgM er lik eller høyere enn 3000 mg/dl, eller ved mistanke om hyperviskositet (overdreven fortykkelse av blodet). Det anbefales at en øyelege med kjennskap til WM og dens innvirkninger på øyet utfører undersøkelsen.

Behandlinger og bivirkninger

WM-pasienter bør bli behandlet når de har symptomer og ikke på grunnlag av blodprøveresultater alene. Dette gjelder ikke bare førstelinjebehandling, men også residivbehandling. Mange behandlingsregimer har toksiske bivirkninger, og behandling av symptomfrie pasienter vil potensielt gi negative innvirkninger på livskvalitet og helse.

Ibrutinib alene eller i kombinasjon med rituximab har blitt godkjent for behandling av WM av US Food and Drug Administration og European Medicines Agency. Før disse ble godkjent var de fleste anvendte behandlingsregimer for WM godkjent for de beslektede kreftformene follikulært lymfom, kronisk lymfatisk leukemi og myelomatose. Da kliniske fase I- og fase II-studier viste at disse behandlingene hadde en akseptabel sikkerhetsprofil og var effektive hos WM-pasienter, ble de forskrevet til «off-label-bruk» til WM. Prosessen for forskrivning av «off-label-bruk» brukes fremdeles og er gyldig i dag.

Det finnes ingen felles standard for hvordan man behandler WM. Det finnes mange alternative behandlingsopplegg. En full omtale av hver av disse er utenfor rammen til dette faktaarket. For mer informasjon om disse behandlingsalternativene, se veiledningene til behandlingsalternativene og spesifikke faktablader om behandlinger på IWMF-nettstedet på [IWMF & Affiliate Publications](#). Aktuelle behandlingsopplegg inkluderer en eller flere av de følgende:

- **Kjemoterapi** med alkylerende stoffer som cyklofosamid og bendamustin eller nukleosidanaloger som fludarabin og cladribin.

- **Biologisk behandling** med monoklonale antistoffer som rituximab og ofatumumab.
- **Proteasomhemmere** som bortezomib, carfilzomib og ixazomib.
- **Måltrettede behandlinger** mot B-cellesignalveier, som inkluderer BTK-inhibitorer som ibrutinib.

Kirurgi eller andre prosedyrer som inkluderer splenektomi (kirurgisk fjerning av milten), plasmaferese for å midlertidig fjerne IgM fra serumet (spesielt ved hyperviskositet), målrettet strålebehandling for å redusere størrelsen på lymfeknuter eller WM-cellemasser og stamcelletransplantasjon.

Nyere måltrettede behandlinger som testes (inkludert BCL2-inhibitoren venetoclax og andre generasjons BTK-inhibitorer (acalabrutinib, zanubrutinib og tirabrutinib) og kombinasjoner av disse legemidlene med andre behandlinger legges til behandlingsalternativene. **Støtteterapi** som transfusjoner eller vekstfaktorer for å øke produksjonen av røde blodlegemer, hvite blodlegemer og blodplater kan være nødvendig under behandlingsskurer for WM.

Når man vurderer å starte behandling, vil enkelte WM-pasienter kunne ønske å be sitt helseteam om å konsultere en WM-ekspert ved et større medisinsk senter for en fornyet vurdering der behandlingsbehov og tilgjengelige behandlingstilbud blir undersøkt. Dette kan være til stor hjelp fordi få helsearbeidere har stor erfaring med en så sjelden sykdom som WM. En nylig studie av Mayo-klinikken har demonstrert at bedre utfall oppnås når WM-pasienter behandles av helseteam på institusjoner med større pasientvolum.

Mange eldre, etablerte medikamenter er fremdeles aktuelle for WM-pasienter. Selv om de nyere legemidlene som er rettet mot B-cellesignalveier er et veldig viktig fremskritt i behandlingen, vil de ikke kunne kurere WM, og ikke alle responderer på eller tolererer bivirkningene av legemidlene.

Behandling for WM kan vanligvis bli gitt på en poliklinikk eller hjemme, og kan administreres oralt, som intramuskulær injeksjon, subkutan injeksjon eller intravenøst. Enkelte behandlinger krever at noen medikamenter skal tas dagen før eller samme dag som behandlingen for å redusere bivirkninger. Tradisjonelt har kurene blitt gitt i sykluser, som kan ta flere uker eller måneder avhengig av hvilket behandlingsregime som velges. Det er ikke uvanlig å gå gjennom en behandlingsrunde og så vente en uke eller en måned før en ny runde. Noen av de nyere behandlingene, slik som ibrutinib, krever i stedet daglig dosering inntil residiv eller betydelig toksisitet oppstår.

Et residiv etter behandling inntreffer når viktige laboratorieverdier og fysiske tegn og symptomer begynner å peke i gal retning. Disse tegnene og symptomene kan ligne svært mye på de som ledet til den første behandlingen. Ved dette tidspunktet blir pasienten og helseteamet konfrontert med å velge det neste passende opplegget, som kan være regelmessige kontroller eller ny behandling.

Hvor alvorlig symptomene er, allmenntilstanden, livskvalitet og mulig kandidatur for fremtidig stamcelletransplantasjon (lite aktuelt i Norge), vil være faktorer som har betydning for når man skal begynne ny behandling. Spørsmålet er: Hvilken behandling skal velges? Hvis pasienten har hatt gode resultater av tidligere behandling, som førte til en god periode med respons (2 år eller mer), så vil en ny behandling med det samme opplegget være aktuelt. Hvis en tidligere behandling ikke var effektiv, eller responsperioden var kort, vil en annen behandling være indisert.

IWMF oppmuntrer også pasientene til å overveie deltagelse i kliniske studier hvis de overveier behandling. Informasjon om studier som for øyeblikket er tilgjengelige finner man på amerikanske myndigheters nettsted www.clinicaltrials.gov.

De fleste behandlinger for WM medfører bivirkninger, som kan inkludere én eller flere av de følgende: kvalme eller oppkast, forstoppelse, lave celletall i blodet, hårtap, fatigue, infusjonsreaksjoner, økt risiko for infeksjoner og nevropati.

Pasienter under behandling bør be om skriftlig informasjon om mulige bivirkninger, og hvordan de skal behandles. Det finnes støtteterapi som kan lette mange av disse bivirkningene. Pasienter bør ta det opp med lege eller sykepleier hvis han eller hun merker forverring av symptomer eller nye symptomer, selv om vedkommende ikke er sikker på om problemet er relatert til behandlingen.

Nyere forskning

Den genetiske forskningen på WM gjorde et stort sprang fremover i 2011 med oppdagelsen av en enkelmutasjon i genet MYD88 med en frekvens på 90 % eller mer hos WM-pasienter. Dette var første gang at et helt genom, dvs. et komplett sett av DNA, til pasienter med WM var blitt sekvensert med henblikk på å avdekke hvilke gener som var mutert i kreftcellene til disse pasientene og ikke i deres normale celler. Den samme studien rapporterte også at MYD88 mutasjonen, kalt MYD88 L265P, ikke var tilnærmeelsesvis så utbredt i de fleste andre typer lymfomer eller i myelomatose. Senere oppfølgingsstudier av WM-forskere fra hele verden har validert funnene.

Forskere fortsetter å studere mutasjonseffektene på komplekse nedstrøms celledveier og hvordan disse veiene kan fremme vekst og spredning av WM-celler. Gjeldende retningslinjer anbefaler AS-PCR-testing for tilstedeværelse av MYD88 L265P i benmargsceller hos pasienter med mistanke om WM og har karakterisert testen som essensiell i diagnosen av WM. Ikke bare bidrar tilstedeværelsen av mutasjonen til å bekrefte diagnosen, men fraværet av mutasjonen i MYD88 (med navn "wild-type MYD88") kan ha en negativ innvirkning på responsen på BTK-inhibitorbehandling hos WM-pasienter.

Flere andre mutasjoner er ganske vanlige hos WM-pasienter, men ikke like vanlige som MYD88 L265P-mutasjonen. En slik gruppe av mutasjoner finnes i genet CXCR4 med en frekvens på omtrent 30–40 %. Studier har vist at mutasjoner i dette genet har en innvirkning på den kliniske presentasjonen av WM og negativt påvirker responsen på ibrutinibbehandling. For øyeblikket er det teknisk vanskelig i klinisk praksis å pålitelig registrere de mange mulige CXCR4-mutasjonene, men studier pågår for å forbedre og standardisere deteksjonsmetodene.

IWMF har spilt en hovedrolle i å finansiere disse nylig utførte, genetiske studiene og ønsker å ekspandere sin rolle i forskningen i nær fremtid. Siden starten i 1998, har IWMF samlet inn over 18 millioner amerikanske dollar (USD) til forskning og bygget sterke relasjoner til mange institusjoner i USA, Canada og i utlandet. Alle potensielle IWMF-finansierte forskningsprosjekter, blir gransket av en uavhengig komité, som inkluderer medlemmer av vår prestisjetunge vitenskapelige og rådgivende komité (SAC), delvis ledet av Stephen M. Ansell, MD, PhD, på Mayo-klinikken og Steven P. Treon, MD, PhD, på Dana-Farber Cancer Institute. Denne komitéen gir feedback til forskere og anbefaler de mest lovende forskningsprosjektene til IWMFs styre, som tar stilling til eventuell finansiering av prosjektet.

I 2014 bestemte stiftelsen at tiden var inne til å oppdatere sin forskningsstrategi, og vervet mange av de store aktørene i WM-forskningen til samarbeid. For å få til dette samarbeidet IWMF med Leukemia & Lymphoma Society (LLS) om å sponse et toppmøte i mai 2015, der temaet var det strategiske forskningsveikartet fremover. På dette veikarttoppmøtet deltok en rekke WM-forskere, og dette førte til at man identifiserte viktige prioriteringsområder der konsentrert forskning regnes som nødvendig. Toppmøtets arbeid har fortsatt, og det følgende er viktige prioriteringsområder som for øyeblikket er identifisert:

- **Genomikk og epigenomikk** – Den genetiske bakenforliggende årsaken til ikke-mutert MYD88-sykdommen (også kalt vill type), er fremdeles uavklart, og en viktig prioritet bør være å benytte seg av forbedrede genetiske sekvenseringsteknikker innen laboratoriemedisin for å identifisere årsaken. Epigenomet består av kjemiske stoffer som kan angripe DNA og skru gener på og av og dermed kontrollere produksjonen av proteiner i cellen. Epigenomet har vært gjennom omfattende studier om andre maligne B-celler. En omfattende analyse av epigenomet i WM-celler, der MYD88- og CXCR4-status er kjent, vil kunne gi innsikt i potensielle terapeutiske angrepspunkter.
- **Signalering** – Det er nødvendig med studier for å identifisere signalveier og nedstrømsproteiner assosiert med det muterte MYD88 og det muterte CXCR4 for å forbedre fremtidige behandlinger for WM.
- **Immunterapi** – Mekanismen der WM-pasientens eget immunforsvar kan bli manipulert og trigget til å gjenkjenne og deretter angripe WM-cellen er fremdeles ukjent. Forskning for å forstå biologien til immunresponsen i WM er veldig viktig;
- **Benmarg / tumorens mikromiljø** – Fokuset forskning trengs for å finne ut mer om hvilken rolle benmargen og tumorens mikromiljø («nabolaget» rundt WM-cellene) spiller, og deres rolle i å stimulere til vekst av WM-celler. Det er nødvendig med studier for å bedre kunne beskrive komponentene i mikromiljøet, så vel som mikromiljøets bidrag til sykdomsprogresjon og resistens mot behandling.
- **IgM monoklonal gammopati av usikker betydning (IgM MGUS)** – Selv om mange pasienter med forløpertilstanden IgM MGUS har tilstedeværelse av MYD88-mutasjoner, er det lite sannsynlig at tilstedeværelsen av MYD88 alene kan forklare utvikling til WM, med tanke på funn fra dyremodeller av sykdommen. En forståelse av genetiske og andre endringer som skjer under utviklingen til ulmende og deretter aktiv WM kan identifisere pasienter i risikogruppen for å utvikle sykdommen og intervensjoner som kan forebygge eller undertrykke utvikling.

Med oppstart i 2015 og frem til nå har det, i henhold til retningslinjene til forskningsveikartet, årlig blitt sendt ut en IWMF-oppfordring til forslag til nesten 300 forskere, og en rekke viktige og lovende forskningsprosjekter har blitt finansiert.

Overlevelse

Fremskritt i behandlingen av WM har ført til en forbedret forventet levealder for mennesker som lever med sykdommen. Noen pasienter får lange responser etter behandling, og andre fortsetter å takle sykdommen under pågående behandlinger. Å leve lenger med WM gir nye utfordringer, som å håndtere behandlingsrelaterte langtidsbivirkninger (fatigue, økt risiko for infeksjoner, nevropati, «chemobrain», osv.) og takle de emosjonelle, sosiale, yrkesrelaterte og finansielle problemene som kan oppstå.

Å maksimere livskvaliteten gjennom WM reisen er nøkkelen til generell trivsel. Det krever aktiv deltakelse av WM-pasienten / omsorgspersonen og helsepersonellet. Essensielle områder man bør sette fokus på vil kunne være livsstil (ernæring, fysisk aktivitet, avslapning, osv.), støtteapparat, rådgivning, smertebehandling og bruk av tilgjengelige økonomiske/yrkesrelaterte ressurser. Ideelt er målet å blomstre, ikke bare overleve innenfor spillerommet til hver enkelt persons unike WM-erfaring.

Om IWMF

International Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation (IWMF) er en pasientdannet og frivillig ledet, ideell 501(c)(3) organisasjon med en viktig visjon «En verden uten WM», og et mål om å «Hjelpe og gi informasjon til alle som er berørte av WM, mens det samtidig jobbes med å finne en kur.»

IWMF og dens internasjonale partnere har et stort tilbud for å hjelpe pasienter og deres omsorgspersoner til å forstå og takle WM-sykdommen. Dette inkluderer et nettverk av støttegrupper, våre gruppediskusjonsfora på Internett, vår frivillighetsbaserte telefon og e-post LIFELINE og bladet vårt som kommer ut fire ganger i året, *IWMF Torch*.

Vi tilbyr informasjonspakker (Info Paks) til pasienter og medisinsk fagpersonell. Disse er laget med henblikk på å gi god og lett tilgjengelig informasjon om WM og om medlemskap i IWMF. Informasjonspakkene er gratis, på flere språk i tillegg til engelsk, og kan umiddelbart lastes ned fra nettsiden vår eller sendes på e-post på forespørsel via nettsiden vår eller kontoret vårt.

Vi oppmuntrer WM pasienter og deres omsorgspersoner til å delta på vårt årlige utdanningsforum, som representerer en unik mulighet til å få med seg de siste forskningsresultatene og behandlingene for WM. Det er også en fremragende måte til å bli kjent med andre pasienter på. Utdanningsforumet har vanligvis rotet mellom ulike regioner i USA. Mange av våre tilknyttede partnere holder også regelmessige utdanningsfora i sine respektive land.

Mer informasjon om Waldenströms makroglobulinemi og disse og andre tjenester som tilbys av IWMF finnes på nettstedet vårt, www.iwmf.com. Våre internasjonale tilknyttede selskaper og deres nettsteder/kontaktinformasjon finnes på www.iwmf.com/about-us/international-affiliates.

IWMF er avhengig av donasjoner for å holde frem med sin misjon, og vi vil være takknemlige for din støtte. Stiftelsen har et forretningskontor på 6144 Clark Center, Ave., Sarasota, FL 34238. Kontoret kan kontaktes på telefon 941-927-4963, på faks 941-927-4467 eller på e-post info@iwmf.com.

Anerkjennelser

IWMF retter en stor takk til Jorge J. Castillo, MD, på Dana-Farber Cancer Institute i Boston, MA, for hans medisinske gjennomgang av denne publikasjonen.

Finansiering er gitt av et ubegrenset utdanningstilskudd fra Pharmacyclics, An AbbVie Company og Janssen Biotech, Inc.



Informasjonen ovenfor er kun ment til utdanningsformål. Den er ikke en erstatning for profesjonelle, medisinske råd. Pasienter bør bruke den vedlagte informasjonen i full forståelse med, og under veiledning av en spesialist med erfaring i WM-behandling. Vi fraråder at pasienter bruker ovenstående informasjon uten å formidle den til sin lege.
Med enerett. The International Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation

januar 2021