

Makroglobulinemia Waldenstroma

Co to jest?

Makroglobulinemia Waldenstroma (WM) jest chłoniakiem lub nowotworem układu chłonnego. Choroba występuje w leukocytach nazywanych limfocytami B lub komórkami B, które zwykle rozwijają się w komórki plazmatyczne, których zadaniem jest produkcja immunoglobulin (przeciwciał) pomagających organizmowi w zwalczaniu infekcji. W WM występuje złośliwa zmiana komórki B na późnym etapie rozwoju i trwa jej proliferacja do klonu z identycznymi komórkami, głównie w szpiku kostnym, ale również w węzłach chłonnych i innych tkankach oraz organach układu chłonnego. Te kolonie klonalne nadmiernie produkują przeciwciała określonej klasy zwanej IgM.

Komórki WM pod mikroskopem posiadają cechy zarówno limfocytów B, jak i komórek osocza oraz nazywane są komórkami limfoplazmatycznymi. Dlatego WM jest klasyfikowana jako rodzaj chłoniaka niezziarniczego nazywanego chłoniakiem limfoplazmatycznym (ang. lymphoplasmacytic lymphoma, LPL). Ok. 95% przypadków LPL to WM; pozostałe 5% nie wydzielają IgM i w konsekwencji nie są klasyfikowane jako WM. WM to bardzo rzadka choroba – zaledwie 1.500 pacjentów jest diagnozowanych z WM co roku w Stanach Zjednoczonych. WM jest zwykle powolne (wolno rozwijające) i może być leczone jako choroba przewlekła przez wiele lat. Jednakże, na daną chwilę jest nieuleczalna.

Komórki limfoplazmatyczne WM mogą uniemożliwiać normalne funkcjonowanie w wyniku proliferacji w szpiku kostnym i w innych lokalizacjach. Komórki WM wypierają prawidłowe krwinki i mogą prowadzić do zmniejszenia ich liczby w szpiku kostnym, gdzie krwinki są produkowane; natomiast w węzłach chłonnych i innych organach, komórki WM mogą prowadzić do ich powiększenia i innych komplikacji.

Nadmierna produkcja IgM może również wywoływać objawy powiązane z chorobą. IgM jest dużym przeciwciałem i prowadzi do większego niż normalne zagęszczenia krwi, stanu zwanego zespołem nadlepkoci. IgM może czasami niewłaściwie rozpoznawać tkanki organizmu jako „obce” i przyłączać się do nich, prowadząc do stanów zapalnych i urazów.

Powody i czynniki ryzyka

Przyczyna WM nie jest jasno określona. Podobnie jak w przypadku większości nowotworów, występuje wiele czynników ryzyka choroby, z których niektóre mogą być genetyczne, a niektóre środowiskowe lub zawodowe nabyte w czasie życia chorego.

Występuje kilka znanych czynników ryzyka, które zwiększają ryzyko zachorowania na WM. Należą do nich:

- **Płeć** – WM pojawia się częściej u mężczyzn niż u kobiet.
- **Starzenie się** – średni wiek, w którym diagnozuje się chorobę wynosi około 65 lat, ale zdarzają się również chorzy w wieku 18 lat. Roczne występowanie wzrasta coraz bardziej gwałtownie wraz ze średnim wzrostem wieku.
- **Rasa biała** – występowanie choroby jest większe u przedstawicieli rasy białej niż czarnej, a wiarygodne dane odnoszące się do innych ras nie są dostępne.
- **Gammapatia monoklonalna o nieokreślonym znaczeniu IgM (ang. IgM MGUS)** – odnosi się do stanu, w którym w badaniu krwi została wykryta obecność monoklonalnego IgM, ale brak dowodów na zmiany nowotworowe w szpiku kostnym. W jednym z badań długoterminowych IgM MGUS,

występowanie progresji WM i innych zmian nowotworowych komórek B wynosiła 10% w przeciągu 5 lat, 18% w przeciągu 10 lat i 24% w przeciągu 15 lat – współczynnik progresji około 1,5% rocznie.

- **Podatność rodzinna** - Różne badania zgłaszały czynnik podatności rodzinnej, ponieważ około 20% chorych ma członków rodziny chorych na WM lub inne nowotwory złośliwe komórek B.

W niektórych badaniach zostały również wymienione czynniki środowiskowe, takie jak narażenie na promieniowanie, narażenie na defoliant i związane z wykonywaniem zawodu wystawienie na działanie skóry, gumy, farby, barwników i rozpuszczalników, jak również niektóre choroby autoimmunologiczne i wirusy takie jak WZW typu C. Jednakże, żaden z tych czynników środowiskowych nie został konsekwentnie ustalony jako zwiększający ryzyko.

Rokowanie

Nie ma środków mogących wyleczyć WM, ale w większości przypadków choroba rozwija się powoli i może być skutecznie powstrzymana odpowiednimi terapiami. Większość starszej literatury na temat WM podaje wskaźnik przeżycia od diagnozy jako 5-7 lat i obecnie od czasu do czasu ta liczba nadal się pojawia. Chorzy powinni mieć świadomość, że było to oparte na badaniach przeprowadzanych przed wieloma nowszymi metodami leczenia, przede wszystkim przeciwciałami monoklonalnymi, inhibitorami proteazomu i obecnie terapiami celowanymi na szlaku sygnalizacyjnym komórki B. Uznani badacze WM donoszą, że wskaźnik przeżycia jest obecnie wyższy biorąc pod uwagę szybką poprawę opcji terapeutycznych chorych dla pacjentów z WM. To oraz fakt, że osoby z WM są z reguły starsi podczas diagnozy, stawia wskaźnik przeżycia bliżej tego oczekiwanego dla ogółu populacji. Ważnym jest, aby pamiętać, że publikowane wskaźniki przeżycia są oparte na odpowiedzi grup osób z WM na leczenie. Te statystyki są mniej przydatne w charakteryzowaniu prognozy dla pojedynczych pacjentów z WM, których perspektywy mogą być objęte innymi czynnikami, takimi jak ich ogólny stan zdrowia, dostęp do leczenia, tolerancja i efekty uboczne. Pacjenci powinni porozmawiać ze swoim zespołem lekarzy, aby uzyskać indywidualną ocenę długoterminowej perspektywy.

Objawy przedmiotowe i podmiotowe choroby

Ze względu na fakt, iż WM rozwija się powoli, mogą nie występować żadne objawy przedmiotowe ani podmiotowe choroby przez lata przed i nawet po diagnozie. Ze względu na fakt, iż nie ma obecnie środków leczących WM lub wstrzymujących jego progresję, chorzy którzy są bezobjawowi lub mają objawy łagodne powinni być umieszczeni w „obserwuj i czekaj” – okresie podczas, którego nie są leczeni, ale regularnie monitorowani przez zespół lekarzy pod kątem zmian w stanie choroby.

Kiedy objawy przedmiotowe lub podmiotowe się pojawią, może nie wystąpić żaden związek pomiędzy poziomem monoklonalnego IgM i/lub ilością nacieknięcia szpiku kostnego z poziomem nasilenia objawu. Chorzy z podobnymi wynikami badań laboratoryjnych mogą mieć znacząco różne rodzaje i stopnie objawów.

Dalej wymienione są stany i typowe objawy przedmiotowe i podmiotowe, które mogą wystąpić u chorych na WM – w zależności od nasilenia, mogą wskazywać na potrzebę leczenia. Ważnym jest, aby zauważyć, że kilka objawów przedmiotowych i podmiotowych jest powiązanych z innymi chorobami i nie powinno się od razu przyjmować, że WM jest jedynym powodem.

Anemia – zmniejszona produkcja czerwonych krwinek, które transportują tlen z płuc do tkanek. Mimo że anemia ma wiele przyczyn, jest najczęstszym przejawem naciekania komórek limfoplazmatycznych w szpiku kostnym, a jej objawy często inicjują proces prowadzący do diagnozy WM. Do tych symptomów należą bladość, osłabienie, zmęczenie, uczucie oszołomienia, palpacja serca i trudności w oddychaniu.

Limfadenopatia, splenomegalia i hepatomegalia – powiększenie odpowiednio węzłów chłonnych, śledziony i wątroby. Jeżeli powiększenie nie jest znaczące, zazwyczaj jest to niezauważane.

Zespół nadlepkości – zwiększone zagęszczenie krwi, czego powodem w WM jest podwyższony poziom IgM. Do objawów przedmiotowych lub podmiotowych zespołu nadlepkości należą: przewlekłe krwawienie z nosa, dziąseł i rzadziej z przewodu pokarmowego; bóle głowy; dzwonięcie w uszach; zawroty głowy; problemy z koordynacją lub równowagą, upośledzenie słuchu; rozmyty obraz lub utrata widzenia; rozszerzone naczynia w siatkówce o kształcie kiełbasy; oraz opuchlizna tarczy nerwu wzrokowego znajdującego się z tyłu oka. W cięższych przypadkach mogą wystąpić problemy z sercem, senność, osłupienie i śpiączka. Objawy zespołu nadlepkości najczęściej pojawiają się przy stężeniu IgM wyższym niż 4000 mg/dl. Jednakże, przy takich stężeniach nie należy koniecznie zakładać zespołu nadlepkości, gdyż występuje znaczne zróżnicowanie w ilości IgM, które wywołują zespół nadlepkości u pacjentów.

Objawy ogólnoustrojowe (zwane również objawami B) – należą do nich nawracające gorączki, nocne pocenie się, utrata masy ciała i zmęczenie.

Neuropatia obwodowa – charakteryzująca się uczuciem drętwienia, mrowienia, pieczenia lub kłucia, które najczęściej są najpierw odczuwane w stopach. Te odczucia są zwykle symetryczne, wpływają na obydwie stopy jednocześnie i powoli przechodzą do kolan, dłoni i ramion. Może też prowadzić do osłabienia nóg i rąk. Neuropatia obwodowa występuje u około 25% chorych na WM i może pojawić się, ponieważ monoklonalny IgM namierza wybrane części nerwów, tym samym wpływając na przewodnictwo nerwowe. Może być również spowodowane leczeniem zawierającym bortezomib lub inne środki neurotoksyczne.

Choroba zimnych aglutynin – charakteryzuje ją obecność wysokiego stężenia krążących przeciwciał skierowanych przeciwko czerwonym krwinkom. Przeciwciała zazwyczaj łączą się z komórkami przy niskiej temperaturze ciała i mogą prowadzić do niedokrwistości hemolitycznej (niszczenia czerwonych krwinek). Objawy przedmiotowe i podmiotowe różnią się w zależności od nasilenia choroby i mogą do nich należeć bolące palce dłoni i stóp przy kontakcie z zimnem, niedokrwistość, zmęczenie, trudności w oddychaniu, żółtaczkę, choroba Raynauda (białość palców dłoni i palców stóp, nosa i/lub uszu) przy oziębieniu i ciemnym kolorze moczu wywołanym obecnością hemoglobiny.

Krioglobulinemia – stan, w którym krążąca IgM ma właściwości krioglobuliny, która jest białkiem wyzwalanym przy niskiej temperaturze organizmu. Kiedy stężenie IgM osiąga wysokie poziomy, wyzwolone przeciwciała fizycznie blokują mniejsze naczynia krwionośne prowadząc do zmiany koloru na niebieski palców dłoni i palców stóp przy niskiej temperaturze; choroba Raynauda; purpura (skazy skórne koloru fioletowego); i krwawienie, wrzody oraz gangrena palców dłoni i palców stóp, nosa i uszu.

Trombocytopenia – obniżona produkcja płytek krwi, które są ważne przy krzepnięciu krwi. Do typowych objawów należą krwawienie, zwykle z dziąseł i nosa, płaskie punktowe przebarwienia skórne zwane wybroczynami oraz tendencja do powstawania siniaków.

Amyloidoza – grupa rzadkich chorób wywoływanych odkładaniem się nietypowego białka zwanego amyloidem w różnych tkankach i organach organizmu. Białko amyloidowe tworzy włókna, które mogą uszkodzić te części ciała lub uniemożliwić ich normalne funkcjonowanie. Białko może być odkładane w jednym obszarze lub w całym organizmie. Do najczęściej objętych tkanek lub organów należą nerki, serce, układ pokarmowy, nerwy obwodowe i wątroba. Objawy mogą różnić się w zależności od tkanek i organów w których znajdują się nietypowe złogi włókien. Objawy przedmiotowe i podmiotowe mogą być niejasne i należą do nich osłabienie, zmęczenie, utrata masy ciała, trudności w oddychaniu, nietypowe odczucia na stopach,

powiększona wątroba i/lub śledziona, krwawienia podskórne lub niedokrwistość. Do bardziej szczegółowych objawów przedmiotowych i podmiotowych można zaliczyć opuchnięcie kończyn, powiększony język, zespół cieśni nadgarstka, upośledzenie wchłaniania pokarmu, zgrubienie skóry, nieokreślona niewydolność serca i niewyjaśniona niewydolność nerek.

Zespół Binga-Neela – charakteryzuje się zajęciem komórek limfoplazmatycznych w ośrodkowym układzie nerwowym (mózg i rdzeń kręgowy). Jest to bardzo rzadki stan, który może prowadzić do pogorszenia stanu psychicznego, dezorientacji, zaburzeń widzenia, skłonności do irytacji, zmian osobowości, drgawek i śpiączki.

Inne objawy przedmiotowe i podmiotowe – nawracające infekcje, głównie zatok i górnych dróg oddechowych, mogą pojawiać się częściej u chorych na WM niż w populacji zdrowych osób. Czasami komórki limfoplazmatyczne WM mogą zajmować płuca i tworzyć masy lub wysięki opłucnowe (płyn w klatce piersiowej). Rzadko dochodzi do zajęcia nerek i zmian kostnych. U niektórych chorych może wystąpić wysypka lub pokrzywka, a rzadko komórki limfoplazmatyczne mogą zajmować skórę. Niewielka część chorych może wykazywać masy komórek WM w różnych częściach organizmu, np. w kończynach, kręgosłupie, klatce piersiowej i oczodole.

Powszechne badania medyczne wykorzystywane do diagnozy i monitorowania choroby

Badanie fizykalne jest procesem podczas, którego pracownik służby zdrowia bada ciało pacjenta pod kątem objawów choroby. Następuje on po przeprowadzeniu wywiadu medycznego, który zawiera opis objawów doświadczanych przez chorego, a także pytań dotyczących obecnego i przeszłego stanu zdrowia pacjenta.

Częstotliwość badań fizykalnych mających na celu monitorowanie choroby po diagnozie zależy od stanu choroby. Chorzy na wczesnym etapie WM, których stan jest stabilny, nie muszą chodzić na wizyty u hematologa-onkologa częściej niż raz lub dwa razy w roku. Chorzy dopiero co zdiagnozowani lub chorzy z postępującą chorobą będą monitorowani z częstszymi przerwami, zapewne co 2-3 miesiące. Chorzy objęci leczeniem mogą być monitorowani nawet częściej (zapewne co tydzień), ze względu na skutki uboczne, które powinny być rozpoznane wcześniej w celu skutecznej kontroli.

W celu zdiagnozowania WM wykonywane są różne badania. Wiele z tych samych badań jest wykonywanych w celu monitorowania stanu choroby przed, w trakcie i po leczeniu.

Biopsja szpiku kostnego – biopsja szpiku kostnego (ang. BMB) jest ostatecznym badaniem potwierdzającym diagnozę WM. Jest to konieczne do ustalenia diagnozy i rzadko wykorzystywane do monitorowania choroby. Ta procedura może być wykonywana w gabinecie lekarskim lub monitorowanym pomieszczeniu (np. w szpitalu) w znieczuleniu miejscowym lub lekkiej sedacji. Próbką jest często pobierana dużą igłą z kości biodrowej tylnej, przy czym w rzadkich przypadkach może być pobierana z mostka lub innych kości. Podczas zabiegu może być pobrana zarówno płynna próbka szpiku kostnego (biopsja aspiracyjna szpiku kostnego), jak i stała próbka szpiku (biopsja szpiku kostnego).

Patolog bada komórki szpiku kostnego pod mikroskopem i może poprosić o wykonanie dodatkowych badań z dodatkowymi barwieniami, cytometrię przepływową, metody łańcuchowej reakcji polimerazy, sekwencjonowanie genomów lub badanie FISH w celu dalszej identyfikacji rodzaju obecnych komórek nowotworowych. W WM patolog odnotuje zwiększoną ilość komórek limfoplazmatycznych (które mają cechy zarówno komórek limfocytowych i osocza) i ustala ilość nacieków tych komórek na szpik kostny. Patolog zbada również stan szpiku i czy jest zdolny do tworzenia wystarczającej liczby prawidłowych krwinek.

Nawet pomimo lekkiej sedacji, pacjent może odczuwać chwilowy dyskomfort podczas zabiegu i ból w miejscu biopsji, kiedy znieczulenie przestanie działać. Większość pacjentów może wrócić do domu bezpośrednio po zabiegu.

Jednym z podstawowych sposobów oceny stanu zdrowia chorego na WM są okresowe badania krwi. Do najczęstszych badań należą morfologia krwi (ang. CBC), podstawowe badanie biochemiczne (ang. CMP) i immunoglobuliny. Pozostałe badania podane poniżej mogą być wykonywane w miarę potrzeb.

Morfologia krwi – to badanie mierzy ilość i procent białych i czerwonych krwinek oraz płytek krwi oraz zapewnia inne użyteczne informacje o strukturze tych komórek. Badanie określa również ilość hemoglobiny we krwi. Hemoglobina jest cząsteczką w czerwonych krwinkach odpowiedzialną za transport tlenu w organizmie. U chorych na WM, liczba czerwonych krwinek i hemoglobina może być niższa niż normalnie co prowadzi do niedokrwistości. Jest to jeden z najczęstszych stanów występujący u chorych na WM i często prowadzi do konieczności leczenia.

Podstawowe badanie biochemiczne – to badanie zapewnia ogólny obraz równowagi chemicznej i metabolizmu organizmu. Za pomocą tego badania mierzony jest poziom albuminy we krwi, azotu mocznika, wapnia, dwutlenku węgla, chlorku, kreatyniny, glukozy, potasu, sodu, bilirubiny całkowitej, białka całkowitego i enzymów wątrobowych (aminotransferaza alaninowa, fosfataza alkaliczna i aminotransferaza asparaginianowa).

Immunoglobuliny – to przeciwciała (białka) produkowane przez organizm w celu walki z infekcją. Immunoglobulina monoklonalna M (IgM) jest produkowana w nadmiarze przez komórki rakowe WM oraz wraz z wynikami biopsji szpiku kostnego, jej obecność w surowicy jest niezbędna do postawienia diagnozy o WM. IgM jest także jednym z najczęstszych markerów używanych do monitorowania choroby. Inne immunoglobuliny, takie jak IgG i IgA są często niższe niż normalnie u chorych na WM, co może zwiększać ryzyko infekcji. Badanie immunoglobuliny obejmuje badanie ilościowe immunoglobuliny w surowicy, elektroforezę białek surowicy (SPEP) oraz immunofiksację surowicy (SIFE).

Badania obrazowe – tomografia komputerowa (TK) klatki piersiowej, brzucha i miednicy najlepiej z kontrastem jest istotną częścią badania lekarskiego dotyczącego diagnostyki WM, zwłaszcza gdy chorzy mają powiększone węzły chłonne lub śledzionę lub gdy istnieje podejrzenie nacieku komórek WM na inne części ciała. Obrazowanie RTG, MRI, USG oraz PET mogą być przydatne w konkretnych sytuacjach klinicznych.

Badania rozszerzonego oka - Są sugerowane jeśli poziom IgM jest równy lub większy niż 3000 mg/dL lub jeśli podejrzewa się zespół nadlepkości (nadmierne zgęstnienie krwi). Zalecana jest wizyta u okulisty mającego wiedzę o WM i wpływie tej choroby na oczy w celu wykonania badania.

Leczenie i skutki uboczne

Chorzy na WM powinni być leczeni, kiedy pojawiają się objawy, a nie wyłącznie na podstawie wyniku badań krwi. Dlatego należy rozważyć nie tylko leczenie wstępne (pierwsza linia), ale również leczenie poprzedzające nawrót choroby. Wiele terapii ma toksyczne skutki uboczne, a leczenie chorych u których nie pojawiły się jeszcze objawy może potencjalnie mieć niekorzystny wpływ na życie i zdrowie.

Ibrutynib zarówno sam jak i w połączeniu z rytuksymabem jest lekiem zatwierdzonym do leczenia makroglobulinemii Waldenstroma przez amerykańską Agencję Żywności i Leków (ang. FDA) i Europejską Agencję Leków. Przed uzyskaniem pozwolenia, większość terapii leczenia WM została zatwierdzona do leczenia podobnych nowotworów, takich jak chłoniak grudkowy, przewlekła białaczka limfatyczna i szpiczak mnogi. Po tym jak po Fazie 1 i Fazie 2 badań klinicznych ustalono, że te metody leczenia mają wystarczający profil bezpieczeństwa i były skuteczne dla chorych na WM, przepisano je do stosowania „poza wskazaniami” w WM. Użycie metody „poza wskazaniami” jest nadal praktykowane i uzasadnione.

Nie ma jednego standardu leczenia WM. Dostępnych jest wiele opcji leczenia dla chorych na WM, natomiast pełna dyskusja na temat każdej z nich wykracza poza to zestawienie informacji. W celu uzyskania więcej informacji o opcjach leczenia, zapoznaj się z Przewodnikiem po opcjach leczenia i Zestawieniami konkretnych typów leczenia na stronie internetowej IWMF pod adresem [IWMF oraz powiązane publikacje](#). Obecnie do dostępnych opcji leczenia należy jedna lub więcej z następujących:

- **Chemioterapia** środkami alkilującymi, takimi jak cyklofosamid i bendamustyna lub analogami nukleozydowymi takimi jak fludarabina i kladrybina;
- **Terapia biologiczna** przeciwciałami monoklonalnymi, takimi jak rytuksymab oraz ofatumumab;
- **inhibitory proteazomu**, takie jak bortezomib, carfilzomib i iksazomib;
- **Terapie celowane** na komórki B na szlaku sygnalizującym, w tym inhibitory BTK takie jak ibrutynib;

Zabiegi chirurgiczne i inne, w tym splenektomia (chirurgiczne usunięcie śledziony), plazmafereza czasowo usuwająca IgM z surowicy (zwłaszcza w przypadku zespołu nadlepkoci), celowana radioterapia obniżająca rozmiar węzłów chłonnych lub mas w komórkach WM i transplantacja komórek macierzystych.

Testowane są nowsze terapie celowane (w tym inhibitory BCL2 wenetoklaks oraz inhibitory drugiej generacji BTK (akalabrutynib, zanubrutynib i tirabrutynib) i kombinacje tych leków ze starszymi terapiami są dołączone do opcji leczenia. Terapie wspierające, takie jak transfuzje lub czynniki wzrostu pobudzające produkcję czerwonych krwinek, białych krwinek i płytek krwi mogą być potrzebne podczas schematu leczenia WM.

Podczas wyboru metody leczenia, chory na WM może chcieć poprosić swój zespół lekarzy o konsultację z ekspertem w zakresie WM w większym ośrodku medycznym, w celu otrzymania dodatkowej opinii o konieczności leczenia i innych dostępnych opcjach leczenia. Może być to bardzo pomocne, ponieważ niewielu dostawców usług medycznych ma doświadczenie z taką rzadką chorobą jak WM. Ostatnie badanie przeprowadzone w klinice Mayo przedstawiło, że osiągnęto lepsze wyniki, kiedy pacjenci z WM są prowadzeni przez zespoły lekarzy w placówkach, które przyjmują większą ilość pacjentów.

Starsze, ustalone metody leczenia są nadal odpowiednie dla chorych na WM. Podczas gdy nowsze leki, które są wycelowane w komórki B na szlaku sygnalizującym stanowią bardzo ważny krok naprzód w leczeniu, nie są one jednak lekarstwem na WM i nie wszyscy pacjenci na nie odpowiadają i mogą tolerować skutki uboczne.

Lek może być podawany doustnie, przez zastrzyk domięśniowo lub podskórnie, lub w postaci infuzji dożylniej w ambulatorium lub w domu. Niektóre terapie wymagają przyjęcia pewnych leków dzień przed lub w dniu leczenia w celu zminimalizowania związanych z nimi skutków ubocznych. Tradycyjnie, leczenie może odbywać się w cyklach, które mogą trwać od kilku tygodni do miesięcy w zależności od wybranego przebiegu terapii. Nie jest rzadkie rozpoczęcie cyklu terapii, a następnie czekanie tydzień lub miesiąc przed rozpoczęciem kolejnego etapu leczenia. Niektóre z nowszych terapii doustnych, takie jak ibrutynib wymagają codziennej dawki zanim nastąpią objawy nawrotu lub poważnej toksyczności.

Nawrót lub ponowne wystąpienie objawów po leczeniu pojawiają się, kiedy wartości laboratoryjne i fizyczne objawy przedmiotowe i podmiotowe zaczynają wykazywać negatywną tendencję. Te objawy przedmiotowe i podmiotowe mogą być podobne do tych, które doprowadziły do leczenia początkowego. W tym miejscu, chorzy i ich zespół lekarzy stają przed wyborem kolejnego właściwego działania, kontynuacji okresowego monitorowania lub ponownego leczenia.

Nasilenie objawów, ogólny stan zdrowia, jakość życia i staranie się o transplantację komórek macierzystych będą decydowały o tym, kiedy ponownie rozpocząć leczenie. Należy postawić sobie pytanie: Które leczenie wybrać? W zasadzie jeżeli chory miał dobre wyniki podczas wcześniejszego leczenia, które doprowadziły do znaczącego okresu zmian (2 lata lub więcej) to powtórzenie tego samego leczenia może być odpowiednie. Jeżeli wcześniejsze leczenie nie było skuteczne lub okres zmian był krótki, wskazany jest inny rodzaj terapii.

IWMF zachęca chorych do rozważenia uczestnictwa w badaniach klinicznych, jeżeli zastanawiają się nad leczeniem. Informacje o dostępnych badaniach klinicznych można znaleźć na stronie rządu amerykańskiego pod adresem www.clinicaltrials.gov.

Większość metod leczenia WM wiąże się ze skutkami ubocznymi, do których można zaliczyć jedno lub więcej z następujących: nudności lub wymioty, zaparcia, biegunka, niski poziom krwinek, wypadanie włosów, zmęczenie, reakcja na wlew, zwiększone ryzyko infekcji i neuropatia.

Pacjenci objęci leczeniem powinni poprosić o informację na piśmie na temat możliwych skutków ubocznych i sposoby radzenia sobie z nimi. Terapie wspomagające pomagają radzić sobie z tymi skutkami ubocznymi. Pacjenci powinni przedyskutować ze swoim zespołem opieki zdrowotnej wszelkie zmiany w objawach lub możliwe skutki uboczne, nawet gdy nie są pewni czy problem dotyczy leczenia.

Ostatnie odkrycia

Badania nad genetyką WM wykonały duży krok naprzód w 2011 roku wraz z odkryciem jednej mutacji w genie nazwanej MYD88 z częstotliwością występowania 90% lub więcej u chorych na WM. Był to pierwszy raz, kiedy cały genom lub pełen zestaw DNA chorych na WM został sekwencjonowany w celu określenia genów obecnych w komórkach nowotworu, a nie widocznych w komórkach normalnych. Te samo badanie pokazało, że mutacja MYD88, oznaczona MYD88 L265P nie była aż tak dominująca w innych rodzajach chłoniaków ani szpiczakach mnogich. Następne badania kontrolne badaczy WM na całym świecie potwierdziły te odkrycia.

Badacze kontynuują badania nad skutkami mutacji na złożone szlaki komórkowe niższego szczebla oraz jak te szlaki mogą w zamian promować wzrost i proliferację komórek WM. Obecne wytyczne zalecają włączenie badania AS-PCR wykrywającego MYD88 L265P w komórkach szpiku kostnego u chorych z podejrzeniem WM oraz określają badanie jako wymagane do diagnozy WM. Obecność mutacji nie tylko potwierdza diagnozę, ale brak mutacji MYD88 (zwany typem dzikim MYD88) może negatywnie wpływać na odpowiedź na leczenie inhibitorami BTK u pacjentów z WM.

Kilka innych mutacji genetycznych wygląda na powszechne u chorych z WM, lecz nie w zakresie mutacji MYD88 L265P. Jedna z takich grup mutacji pojawia się w genie CXCR4 z częstotliwością występowania na poziomie około 30-40%. Badania wykazały, że mutacje w obrębie tego genu mają wpływ na obraz kliniczny WM i negatywnie wpływają na terapię ibrutynibem. Obecnie jest to technicznie trudne w praktyce klinicznej, aby rzetelnie wykryć liczne możliwe mutacje w obrębie genu CXCR4, ale trwają badania, aby ulepszyć i ustandaryzować metody wykrywania.

Fundacja IWMF odgrywa główną rolę w finansowaniu ostatnich badań genetycznych i zamierza rozszerzyć

swoją rolę w badaniu w najbliższej przyszłości. Od jej założenia w 1998 roku, fundacja IWMF zebrała ponad 18 milionów dolarów na badania i zbudowała silne relacje z wieloma instytucjami w Stanach Zjednoczonych, Kanadzie i w innych krajach. Wszystkie potencjalne projekty badawcze finansowane przez IWMF są sprawdzane przez niezależny komitet, do którego należą członkowie prestiżowego Naukowego Komitetu Doradczego (ang. SAC), pod przewodnictwem dr n. med. Stephena M. Ansella z kliniki Mayo oraz dr n. med. Stevena P. Treona z instytutu ds. raka Dana-Faber. Ten komitet przekazuje badaczom opinie i rekomenduje najbardziej obiecujące projekty badawcze Radzie Naukowej IWMF do rozpatrzenia ich finansowania.

W 2014 roku Fundacja zdecydowała, iż już najwyższa pora na aktualizację strategii badawczej i namówienia do współpracy wielu głównych graczy w społeczności badawczej WM. W tym celu, IWMF partnerowało Towarzystwu białaczki i chłoniaka (LLS) w sponsorowaniu Konferencji o programie badań strategicznych w maju 2015 r. W konferencji uczestniczyło wielu badaczy WM i doprowadzono do zidentyfikowania kluczowych obszarów, gdzie potrzebne są wyęzione badania. Działania podjęte podczas konferencji były kontynuowane i obecnie wyróżniono następujące kluczowe obszary priorytetowe:

- **Genomika i epigenomika** – genetyczne podstawy niezmutowanego MYD88 (zwanego również typem dzikim) choroby pozostają nieznane, a priorytetem powinno być użycie ulepszonych technik sekwencjonowania genetycznego w celu określenia podstawy. Epigenom składa się ze związków chemicznych i białek, które mogą przyłączyć się do DNA i włączyć lub wyłączyć geny, tym samym kontrolując produkcję białek w komórkach. Epigenom przeszedł szczegółowe badania w innych nowotworach złośliwych komórek B. Dogłębna analiza epigenomu komórek WM, których status MYD88 i CXCR4 jest znany dostarczy informacji o potencjalnych celach terapeutycznych.
- **Sygnalizacja** – konieczne jest przeprowadzenie badań w celu identyfikacji sygnalizujących szlaków i białek znajdujących się poniżej ścieżki powiązanych ze zmutowanym MYD88 i CXCR4 w celu rozwinięcia przyszłego leczenia WM.
- **Immunoterapia** – mechanizm, w którym własny układ odpornościowy chorych na WM może być wykorzystany lub uruchomiony do rozpoznania i zaatakowania szkodliwych komórek WM pozostaje nieznan. Badanie mające pomóc w zrozumieniu biologii reakcji odpornościowej w WM jest niezmiernie ważne.
- **Mikrośrodowisko szpiku kostnego/guza** – ukierunkowane badanie wymaga udziału mikrośrodowiska szpiku kostnego i guza („sąsiedztwa” komórek WM) w wspieraniu wzrostu komórek nowotworu złośliwego w WM. Konieczne są badania, aby lepiej scharakteryzować składniki mikrośrodowiska, a także jego wkład w progresję choroby i oporność na leczenie;
- **Gammopatia monoklonalna o nieokreślonym znaczeniu IgM (IgM MGUS)** - Podczas gdy wielu pacjentów ze zwiastunem stanu zwanym IgM MGUS ukrywa mutacje w obrębie genu MYD88, wyłączna obecność zmutowanego genu jest mało prawdopodobna do wyjaśnienia postępu WM na podstawie ustaleń na modelach zwierzęcych z chorobą. Zrozumienie zmian genetycznych i innych, które występują podczas postępu tłącego się a następnie aktywnego WM mogą zidentyfikować pacjentów objętych ryzykiem postępu choroby oraz skierować ich na interwencje, które mogą zapobiec lub stłumić postęp choroby.

Rozpoczęta w 2015 roku i kontynuowana do teraz prośba IWMF o przedstawienie propozycji zgodnie z wytycznymi Programu badań jest wysyłana corocznie do prawie 300 badaczy, sfinansowano także wiele ważnych oraz obiecujących propozycji.

Przeżywalność

Rozwinięcie sposobów leczenia WM doprowadziło do wydłużenia długości życia chorych. Niektórzy pacjenci doświadczają długotrwałego działania leczenia, a inni kontynuują powstrzymywanie choroby trwającymi terapiami. Dłuższe życie z WM stwarza nowe wyzwania – radzenie sobie z długotrwałymi skutkami ubocznymi związanymi z leczeniem (zmęczenie, zwiększone ryzyko infekcji, neuropatia, chemia mózgu itp.) i problemami sfery emocjonalnej, społecznej, zawodowej i finansowej.

Maksymalizacja jakości życia podczas walki z WM jest kluczem do ogólnego zdrowia i wymaga aktywnego udziału chorego na WM, opiekuna i pracowników opieki zdrowotnej. Do istotnych obszarów docelowych można zaliczyć zdrowy styl życia (odżywianie, aktywność fizyczna, odpoczynek itp.), system wsparcia, doradztwo, przeciwdziałanie bólowi i wykorzystanie zasobów finansowych/pracowniczych. Celem nadrzędnym nie jest przetrwanie, a rozwój w zakresie indywidualnego doświadczenia z WM.

O International Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation (IWMF)

International Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation (IWMF) założona przez chorych i prowadzona przez wolontariuszy jest organizacją non-profit zgodnie z 501(c)(3), której wizją jest „Świat bez WM”, a jej misją jest „wspieranie i edukowanie wszystkich, których dotknęła WM oraz jednoczesne zaawansowane poszukiwania leku”.

IWMF i jej międzynarodowe podmioty powiązane świadczą szeroką spektrum usług mających na celu pomoc chorym i ich opiekunom w zrozumieniu i radzenia sobie z chorobą. Do sieci należą grupy wsparcia, internetowe fora dyskusyjne, wsparcie telefoniczne i elektroniczne prowadzone przez wolontariuszy LIFELINE i kwartalnik *IWMF Torch*.

Chorym i pracownikom służby zdrowia oferujemy pakiety informacyjne (Info Paks), które stworzono w celu przekazania czytelnych informacji o WM i członkostwie w IWMF. Info Paks są dostępne bezpłatnie w wielu wersjach językowych w dodatku do jęz. angielskiego i można je natychmiast pobrać z naszej strony internetowej lub przesłać pocztą na żądanie za pośrednictwem naszej strony internetowej lub naszego biura.

Zachęcamy chorych na WM i ich opiekunów do wzięcia udziału w corocznym Forum edukacyjnym, które zapewnia wyjątkową szansę na poznanie najnowszych badań i sposób leczenia WM. Jest to także znakomity sposób na nawiązanie kontaktu z innymi chorymi. Forum edukacyjne odbywa się w różnych regionach Stanów Zjednoczonych. Niektóre z naszych podmiotów powiązanych organizowały okresowe fora edukacyjne dla wybranych krajów.

Aby uzyskać więcej informacji o makroglobulinemii Waldenstroma i tych oraz innych usługach oferowanych przez IWMF, odwiedź stronę www.iwmf.com. Nasze międzynarodowe podmioty powiązane i ich strony internetowe/informacje kontaktowe można znaleźć pod adresem www.iwmf.com/about-us/international-affiliates.

Aby kontynuować swoją misję, IWMF zależne jest od dotacji. Dziękujemy za wsparcie. Biuro fundacji znajduje się pod adresem 6144 Clark Center, Ave., Sarasota, FL 34238. Z biurem można skontaktować się telefonicznie pod numerem 941-927-4963, lub faksem 941-927-4467, lub drogą elektroniczną pod adresem info@iwmf.com.

Podziękowania

IWMF wyraża wdzięczność dla dr Jorge J. Castillo z Instytutu raka Dana-Faber w Bostonie w stanie Massachusetts za medyczną opinię o tej publikacji.

Sfinansowane przez nieograniczony grant edukacyjny od *Pharmacyclics LLC, An AbbVie Company i Janssen Biotech, Inc.*



Przedstawione tu informacje są przeznaczone wyłącznie do zastosowań edukacyjnych. Nie powinny być traktowane jako zamiennik specjalistycznej porady medycznej. Chorzy powinni korzystać z udzielonych informacji w pełnej konsultacji i pod opieką profesjonalnego lekarza specjalisty z doświadczeniem w leczeniu WM. Odradzamy chorym korzystania z jakichkolwiek informacji zawartych w niniejszym dokumencie bez ujawniania ich lekarzowi.

Prawa autorskie The International Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation

styczeń 2021