Waldenströmin makroglobulinemia

Luuytimen perusopas

IWMF
International Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation

Luuytimen ja Waldenströmin makroglobulinemian perusopas

IWMF: vision

Maailma ilman Waldenströmin makroglobulinemiaa (WM)

IWMF: mission

Tukea ja opettaa Waldenströmin makroglobulinemiaan (WM) sairastuneita ja edistää mahdollisuuksia löytää parantava hoito

Julkaissut International Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation (IWMF) -säätiö

IWMF tarjoaa nämä tiedot sinulle maksutta. Toivomme, että harkitset IWMF:ään liittymistä tai lahjoitusta, jotta voimme jatkossakin tarjota tämänkaltaista materiaalia ja tukea tutkimusta kohti parempia hoitomuotoja ja Waldenströmin makroglobulinemian parantavaa hoitoa. Voit liittyä ja/tai lahjoittaa verkkosivuillamme osoitteessa https://iwmf.com/, tai lähettää meille postia osoitteeseen: 6144 Clark Center Avenue, Sarasota, FL 34328.

IWMF on voittoa tavoittelematon järjestö (Yhdysvaltain liittovaltion 501(c)(3)-verovapausluokitus, liittovaltion tunnus #54-1784426).

Copyright© IWMF, kesäkuu 2022

ESIPUHE

Tämän *Luuytimen ja Waldenströmin makroglobulinemian perusopppaan* ensimmäisen painoksen on julkaissut vuonna 2022 International Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation (IWMF) -säätiö, joka on Arnold Smoklerin vuonna 1994 perustama voittoa tavoittelematon järjestö. IWMF perustettiin tukemaan ja rohkaisemaan Waldenströmin makroglobulinemiaa (Waldenströmin tautia) sairastavia ja muita, joita sairaus kiinnostaa; tarjoamaan tietoa ja koulutusohjelmia, jotka käsittelevät potilaiden huolenaiheita; ja edistämään ja tukemaan tutkimusta, jolla hoitoja voidaan kehittää, ja lopulta löytää sairauteen parantava hoito.

IWMF antaa tunnustusta Debra Entinille, Glenn Cantorille, Tom Hoffmannille, Sue Hermsille ja Linda Nelsonille *Luuytimen ja Waldenströmin makroglobulinemian perusopppaan* kirjoittamisesta ja/tai editoimisesta. IWMF antaa lisäksi kiitollisena tunnustusta Dana-Farber-syöpäinstituutin lääketieteen tohtorille Shayna Sarosiekille tämän vuoden 2022 julkaisun lääketieteellisestä katsauksesta.

Copyright© IWMF, toukokuu 2022

Tämän oppaan tukijana on Pharmacyclics, joka on osa AbbVie Companya ja Janssen Biotech, Inc.:iä.

Luuytimen ja Waldenströmin makroglobulinemian perusopas

Johdanto

Waldenströmin makroglobulinemia

Waldenströmin makroglobulinemia (WM) on harvinainen, hitaasti etenevä syöpä, johon useimmiten liittyvät imusolmukkeet, luuydin ja perna. Tämänlaisia syöpiä kutsutaan imukudossyöviksi eli lymfoomiksi. WM on luokiteltu Non-Hodgkin-lymfoomaksi. Non-Hodgkin-lymfooma ei ole tietty tauti, vaan sillä tarkoitetaan useita erilaisia lymfoomia, jotka saavat alkunsa imusoluna tunnetusta valkosolusta.

Imukudos

Imukudokset auttavat ruumista taistelemaan sairauksia ja tartuntoja vastaan. Imukudosta löytyy useista eri ruumiinosista, kuten

- imusolmukkeista – pienistä, pavunmuotoisista rauhasista, joita löytyy rykelminä muun muassa kainalosta, kaulan sivuilta, nivusista, vatsasta ja rinnasta.
- tietyistä elimistä – esimerkiksi pernasta, nielurisoista, kitarisoista ja kateenkorvasta.
- **luuytimestä – useimpien luiden keskellä olevasta pehmeästä kudoksesta. Uudet verisolut valmistuvat siellä.** Verisoluja on kolme seuraavaa päätyyppiä:
    - punasolut (erytrosyytit) kuljettavat happea ruumiin sisällä.
    - verihiutaleet (trombosyytit) aloittavat veren hyytymisen, mikä estää verenvuodon ja auttaa haavojen parantumisessa.
    - valkosolut (leukosyytit) auttavat taistelemaan tartuntoja ja joitain tauteja vastaan.

WM on lymfooma, joka vaikuttaa tiettyyn B-imusolu tai B-solu nimisiin tunnettuihin valkosoluihin. Suurin osa valkosoluista valmistetaan luuytimessä, joten sen toiminnan tunteminen auttaa WM:n ymmärtämisessä.

Mikä on luuydin?

Luuytimen perusrakenne ja tarkoitus

Luuydin on hyytelömäinen neste, joka täyttää luuydinontelona tunnetun luiden keskiosan. Sitä suojaa tiivisluuksi kutsuttu tiheärakenteisen luukalvon, eli periosteumin, päällystämä kova ulkokuori.

Luuytimessä on kantasoluja. Ne ovat soluja, jotka voivat kehittyä erilaisiksi solutyypeiksi. Luuytimessä on kahdenlaisia kantasoluja:

- **Mesenkymaaliset kantasolut**: Mesenkymaaliset kantasolut synnyttävät ruumiin sidekudoksia, kuten rustokudosta, luita ja rasvaa.
- **Hematopoieettiset kantasolut**: Hematopoieettiset kantasolut ovat vastuussa verisolujen synnyttämisestä ja muodostamisesta. Prosessia kutsutaan hematopoieesiksi eli verenmuodostukseksi.

  Jokaisella luuytimen muodostamalla verisolulla on tietty elinikä. Valkosolujen elinikä vaihtelee tunneista päiviin, verihiutaleet elävät noin 10 päivää ja punasolut noin 120 päivää. Luuytimen on jatkuvasti korvattava kuolleita soluja koko ihmisen eliniän. Lisäksi luuytimen on vastattava ruumiin muuttuviin vaatimuksiin. Esimerkiksi valkosolujen tuotanto lisääntyy tartunnan seurauksena, punasolujen taas silloin kun ruumis tarvitsee lisähappea ja verihiutaleiden silloin kun verenvuotoa havaitaan.

Luuydintyypit

Ihmisruumiissa on kahdenlaista luuydintä: punaista ja keltaista. Syntymässä kaikki luuydin on punaista, ja se pysyy punaisena seitsemänteen ikävuoteen asti, jolloin se alkaa asteittain muuttua rasvaisemmaksi keltaiseksi luuytimeksi. Keski-ikäisen aikuisen luuydin on puoliksi punaista ja puoliksi keltaista.

Molemmat luuydintyypit toteuttavat tiettyjä toimintoja.

- **Punainen luuydin** koostuu hyvin vaskulaarisesta säikeisestä kudoksesta, joka sisältää hematopoieettiset eli verta muodostavat kantasolut. Punaisessa luuytimessä syntyvät punasolut, verihiutaleet ja suurin osa valkosoluista. Aikuisilla suurimmat koostumukset punaista luuydintä ovat selän luissa (selkärangassa), rintalastassa, lantiossa (joka on yleisin luuydinbiopsian suorituspaikka), kylkiluissa, pääkallossa, olkaluiden päissä, reisiluissa ja sääriluissa.

- **Keltainen luuydin** on punaista rasvaisempaa ja sisältää sidekudosta synnyttävät mesenkymaaliset kantasolut. Lisäksi keltainen luuydin varastoi punaisen luuytimen tarvitseman rasvan ja ravinteet ja auttaa ylläpitämään luuytimen toiminnan kannalta tarpeellista toimintaympäristöä. Keltaista luuydintä löytyy pitkien luiden luuydinontelosta, ja sitä ympäröi kerros punaista luuydintä. Pitkiä luita ovat esimerkiksi käsivarren ja jalkojen luut.

Luuytimen mikroympäristö

Punaista luuydintä mikroskoopilla tarkasteltaessa näkyy nk. mikroympäristö. Soluista ja rakenteista koostuva mikroympäristö auttaa välittämään signaaleja ja viestejä luuytimen solujen välillä. Mikroympäristöllä on tärkeä merkitys sekä syöpäsolujen (pahanlaatuisten) että terveiden solujen kasvussa. Asiaa tutkitaan parhaillaan paljon, jotta voitaisiin ymmärtää paremmin mikroympäristön merkitystä pahanlaatuisten solujen kehittymisessä ja kasvussa sekä mikroympäristön vaikutusta hoitovasteisiin.

Verisolujen muodostuminen

Alla kuvatun normaalin verisolujen muodostumisprosessin ymmärtäminen auttaa ymmärtämään, mitä WM aiheuttaa. Verta muodostavat kantasolut voidaan jakaa kahteen eri tyyppiin, myelooisiin ja lymfaattisiin.

- **Myelooisista kantasoluista** muodostuu muun muassa seuraavanlaisia verisoluja:
    - Punasoluja (erytrosyyttejä), jotka sisältävät hemoglobiiniksi kutsuttua proteiinia, joka kuljettaa happea keuhkoista sitä tarvitseviin kudoksiin, kuten aivoihin, sydämeen ja lihaksiin. Hemoglobiinin laboratorioarvo kertoo kehossa kiertävien tehokkaiden punasolujen määrästä.
    - Verihiutaleita, joita vaaditaan veren hyytymiseksi, jotta verenvuoto voidaan pysäyttää. Kudosvaurio (esim. viilto) saa verihiutaleet toimimaan haava-alueella.
    - Jyväsoluja, jotka ovat tärkeitä erityisesti bakteeritartuntojen vastustamisessa. – Jyväsoluihin kuuluu kolme erityyppistä valkosolua: basofiiliset, eosinofiiliset ja neutrofiiliset valkosolut.
    - Monosyyttejä, jotka ovat tärkeitä erilaisten tartuntojen vastustamisessa.
- **Lymfaattisista kantasoluista** muodostuu erilaisia valkosoluja, jotka muodostavat keskeisen immuunijärjestelmän osan. Näitä ovat muun muassa
    - Luonnolliset tappajasolut
    - T-lymfosyytit (T-solut)
    - B-lymfosyytit (B-solut)
    - Plasmasolut.

Yleensä B-solut muuttuvat plasmasoluiksi auttaakseen vastustamaan tartuntoja. Plasmasolut muodostavat vasta-aineiksi kutsuttuja proteiineja. Niiden toinen nimi on immunoglobuliini, jonka lyhenne on Ig. Vasta-aineet auttavat ruumista vastustamaan sairauksia ja tartuntoja. Vasta-aineita on viittä päätyyppiä. Niiden lyhenteet ovat IgA, IgD, IgE, IgG ja IgM. Vaikka immunoglobuliini M (IgM) ei ole kaikista yleisin vasta-aine, on se kaikista suurin vasta-aine. Sitä kutsutaankin makroglobuliiniksi.

Miten Waldenströmin makroglobulinemia vaikuttaa luuytimeen?

B-lymfosyyttien muuttuminen plasmasoluiksi luuytimessä on tavallinen prosessi, jota kutsutaan reitiksi. Jos sairastat Waldenströmin makroglobulinemiaa, tässä plasmasolujen muodostumisreitissä tapahtuu usein mutaatio, jonka seurauksena muodostuu epätavallinen WM-solu.
Kun tällainen solu muodostuu, se alkaa monistumaan. Näitä kopioita kutsutaan klooneiksi. Waldenströmin makroglobulinemiassa epänormaali klooni voi sisältää mitä tahansa tämän reitin soluja, kuten B-lymfosyyttejä, lymfoplasmasyyttisiä soluja (soluja, joilla on B-lymfosyyttien ja plasmasolujen ominaisuuksia) ja plasmasoluja. Nämä WM-kloonisolut valmistavat lisäksi epänormaalin paljon IgM-vasta-ainetta, mikä johtaa veren IgM-arvon kasvuun.

Tavallisesti ruumiissa on hyvin pieniä määriä monia erilaisia IgM-vasta-aineita, joita valmistaa pieni määrä plasmasoluja. WM-solut syntyvät yhdestä kloonisolusta, joten niiden tuottama IgM on samanlaista. Kun yhtä samanlaista vasta-ainetta esiintyy suuria määriä, sitä kutsutaan ”monoklonaalisen vasta-aineen piikiksi”, ”monoklonaaliseksi piikiksi” tai ”M-piikiksi”.

IgM:n suuren koon ja kömpelön rakenteen takia verestä voi tulla paksua, kun IgM-vasta-ainetta esiintyy suuria määriä. Tätä kutsutaan hyperviskositeetiksi. Paksu tai viskoosi veri ei pysty virtaamaan hyvin. Tämä voi johtaa moniin Waldenströmin makroglobulinemiaan liitettyihin oireisiin, kuten liialliseen verenvuotoon, näköongelmiin, verenkiertojärjestelmän komplikaatioihin ja hermosto-ongelmiin.

Lisäksi epänormaalit syöpäsolut lisääntyvät jatkuvasti, eivätkä koe solukuolemaa tavallisen solun tapaan. Ne voivat ottaa luuytimen haltuunsa, jolloin normaali verisolujen muodostus häiriintyy. Tämä voi johtaa terveiden verisolujen vähäisyyteen. Tämän seurauksena ruumis ei pysty tuottamaan tarpeeksi punasoluja riittävän hapen kuljettamiseen elimiin, mikä johtaa yleisimpiin Waldenströmin makroglobulinemian varhaisiin oireisiin, jotka ovat väsymys ja heikkous. Sairaus voi myös johtaa muiden verisolujen vähyyteen. Verihiutaleiden vähyys voi johtaa verenvuoto-ongelmiin ja neutrofiilien vähyys heikentää tartuntasuojaa.

Luuydinbiopsia

Koska terveet verisolut ja IgM-vasta-ainetta valmistavat immuunisolut ovat peräisin luuytimestä, hematologisten (eli vereen liittyvien) ongelmien tutkiminen aloitetaan usein juurikin luuytimestä. Jos veren testauksessa havaitaan veren solujen niukkuutta (eli sytopeniaa) tai korkeaa määrää monoklonaalista IgM-vasta-ainetta, lääkäri saattaa suositella luuytimen tutkimista. **WM voidaan diagnosoida vain luuydintestillä,** koska sen oireet voivat olla samankaltaisia kuin joidenkin muiden tautien tai tartuntojen**.**

Luuytimen perusteellisessa tutkimuksessa otetaan yleensä kaksi luuydinnäytettä: luuydinaspiraatti ja luuydinbiopsia. Luuydinaspiraatti on nestemäinen näyte luuytimestä ja luuydinydinbiopsia kiinteä näyte luuytimen sienimäisestä keskustasta.

Luuydinaspiraatti ja -biopsia voidaan suorittaa lääkärin vastaanotolla tai sairaalassa. Nämä toimenpiteet suoritetaan samanaikaisesti, useimmiten lonkkaluun takapuolella. Alue puudutetaan paikallispuudutuksella. Joissain tapauksissa käytetään lievää nukutusainetta. Kun iho ja luu on puudutettu, otetaan nestemäisestä luuytimestä näyte piikillä (aspiraatio). Sen jälkeen toinen piikki, jolla poistetaan pieni pala luuydintä (biopsia), pistetään samaan puudutettuun paikkaan.

Toimenpiteen jälkeen verenvuoto estetään yleensä painesiteellä. Biopsiakohtaan voi syntyä mustelma, kohta voi tuntua herkältä tai siinä voi tuntua pientä kipua. Yleensä potilas voi jatkaa normaalia toimintaa saman päivän aikana.

Luuydintutkimus ja testit

Luuydinbiopsia- ja -aspiraattinäytteet lähetetään laboratorioon patologin tarkistettavaksi. Patologi etsii niistä poikkeavuuksia.

- **Luuydinbiopsia:** Luuydinbiopsianäytettä käytetään luuytimen rakenteen, luuytimessä olevien solujen määrän, eri solulajien suhteiden ja solujen aikuistumistapojen (erilaistuminen) arviointiin. Näytettä tarkastellaan mikroskoopilla.

WM-potilaiden luuytimessä on usein liikaa B-lymfosyyttejä, lymfoplasmasyyttisiä soluja tai plasmasoluja. Taudista kärsivillä on yleensä hypersellulaarinen luuydin (luuydin, jossa on potilaan ikään verraten liikaa soluja), koska pahanlaatuiset WM-solut täyttävät luuytimen. Näiden solujen määrä ilmoitetaan yleensä luuytimen infiltraation prosenttiosuutena. Luku tarkoittaa pahanlaatuisten solujen määrää, ja lääkärit käyttävät sitä kertoessaan tutkimuksen tuloksista.

Pahanlaatuisten solujen luuydininfiltraatio kuitenkin vaihtelee, koska poikkeavat solut eivät jakaudu tasaisesti luuytimessä. Niillä on tapana kasautua tiettyyn paikkaan, jolloin biopsianäyte ei välttämättä osu niihin. Tästä johtuen, jos tehdään useampi biopsia, voidaan saada erilaisia tuloksia, koska näytteitä ei todennäköisesti saada otettua täsmälleen samasta kohdasta.

- **Luuydinaspiraatti**: Luuydinaspiraatilla arvioidaan eri solutyyppien määrää ja solujen muotoa (morfologia). Lisäksi sitä käytetään yksityiskohtaisessa geneettisessä testauksessa. Aspiraattia voidaan käyttää useisiin eri testeihin:
    - **Sytologia:** Aspiraattinäyte levitetään ohueksi solukerrokseksi objektilasille. Näytettä tutkimalla luodaan yksityiskohtainen kuva luuytimen soluista. Niin patologi saa myös selville, kärsiikö luuydin muista taudeista.
    - **Virtaussytometria**: Virtaussytometrialla saadaan tunnistettua erityyppisiä soluja, kuten plasmasoluja, solujen ulkopinnassa olevia lymfoplasmasyyttisiä merkkiaineita. Patologi voi tämän tutkimuksen avulla tunnistaa, onko näytteessä poikkeavien solujen klooni.
    - **Karyotyypitys:** Karyotyypityksellä arvioidaan kromosomien kokoa, muotoa ja määrää. Kromosomit ovat luuytimen solujen tumassa esiintyviä DNA:sta (ihmiskehon geneettisestä materiaalista) koostuvia rakenteita. Karyotyypilla voidaan saada selville ylimääräisiä tai puuttuvia kromosomeja sekä kromosomien translokaatioita (materiaalien vaihtuminen eri kromosomien välillä).
    - **Fluoresenssi in situ hybridisaatio (FISH):** Kromosomeja voidaan tutkia perusteellisesti myös FISH-tutkimuksella, jolla etsitään kromosomimuutoksia, jotka voivat liittyä muihin luuydinsairauksiin, kuten multippeliin myeloomaan tai follikulaariseen lymfoomaan. Vaikka näitä tietoja ei käytetä tavanomaisesti hoidon määrittämiseen tai WM-diagnoosin vahvistamiseen, näillä tutkimuksilla voidaan havaita joitakin Waldenströmin makroglobulinemiassa esiintyviä mutaatioita, kuten TP53-mutaatio ja 6q-deleetio.

- **Geneettisten mutaatioiden tutkimus:** Yleensä tehdään myös lisätestejä tiettyjen WM-potilailla usein esiintyvien geneettisten mutaatioiden arvioimiseksi. Useimmilla WM-potilailla havaitaan poikkeavuus (mutaatio) geenissä MYD88. Noin 40 prosentilla WM-potilaista havaitaan myös mutaatio geenissä CXCR4, ja 5 prosentilla potilaista ei ole kumpaakaan mutaatiota. Waldenströmin makroglobulinemian alustavissa tutkimuksissa on tutkittava perusteellisesti MYD88- ja CXCR4-mutaatiot. Tieto MYD88- tai CXCR4-mutaatiosta auttaa hoitomenetelmän päättämisessä.

Tarkempaa tietoa näistä ja muista testeistä löytyy IWMF:n julkaisusta *Lääketieteelliset tutkimukset*, joka löytyy verkkosivuiltamme https://iwmf.com/publications/.

Luuydinbiopsian ja -aspiraatin, verikokeiden, kuvantamistutkimusten ja lääkärintarkastusten tulosten sekä mahdollisten oireittesi mukaan WM-diagnoosi tarkennetaan vielä toiseen kahdesta alatyypistä: symptomaattiseen eli aktiiviin Waldenströmin makroglobulinemiaan tai asymptomaattiseen eli oireettomaan Waldenströmin makroglobulinemiaan.

Kaikilla tuoreen WM-diagnoosin saaneilla potilailla ei ole välittömän hoidon tarvetta. Jos oireita ei esiinny, ei hoitoa yleensä tarvita. Joka neljäs potilas (25 %) on oireeton diagnosointivaiheessa. Koska WM on hitaasti etenevä lymfooma, oireita ei välttämättä esiinny, eikä hoitoa tarvita, vielä vuosiin. Keskustele hematologin/ontologin kanssa, mitä tutkimusten tulokset indikoivat ja miten niitä hyödynnetään henkilökohtaisen hoitosuunnitelman luomisessa.

Luuytimen ja Waldenströmin makroglobulinemian ymmärrystä voi syventää lukemalla osoitteesta https://iwmf.com/publications/ löytyvä julkaisu **Waldenströmin makroglobulinemia (syventävää tietoa).**

Tämän julkaisun tiedot on tarkoitettu vain koulutusmateriaaliksi. Ne eivät korvaa ammattimaista lääkärinhoitoa. Potilaan on käytettävä tietoja yhteistyössä ja hoitosuhteessa pätevän lääketieteen asiantuntijan kanssa. Asiantuntijalla on oltava kokemusta WM:n hoidosta. Emme suosittele potilaita käyttämään tämän julkaisun tietoja kertomatta siitä lääkärilleen.

Copyright© The International Waldenstrom’s Macroglobulinemia Foundation, kesäkuu 2022

IWMF:n missio

Tukea ja opettaa Waldenströmin makroglobulinemiaan sairastuneita ja edistää mahdollisuuksia löytää parantava hoito.

IWMF:n visio

Maailma ilman Waldenströmin makroglobulinemiaa (WM).

Julkaissut International Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation (IWMF) -säätiö

IWMF tarjoaa nämä tiedot sinulle maksutta. Toivomme, että harkitset IWMF:ään liittymistä tai lahjoitusta, jotta voimme jatkossakin tarjota tämänkaltaista materiaalia ja tukea tutkimusta kohti parempia hoitomuotoja ja Waldenströmin makroglobulinemian. parantavaa hoitoa. Voit liittyä ja/tai lahjoittaa verkkosivuillamme osoitteessa www.iwmf.com tai lähettää meille postia osoitteeseen: 6144 Clark Center Avenue, Sarasota, FL 34238.

IWMF
International Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation

6144 Clark Center Avenue
Sarasota, FL 34238
Puh.: 941-927-4963 Faksi: 941-927-4467
www.iwmf.com
S-posti: info@iwmf.com

IWMF on voittoa tavoittelematon järjestö (Yhdysvaltain liittovaltion 501(c)(3)-verovapausluokitus, liittovaltion tunnus #541784426).