

JOHDANTO

Waldenströmin makroglobulinemia (WM) on harvinainen kypsien B-solujen lymfoproliferatiivinen sairaus, jossa veressä havaitaan seerumin monoklonaalista immunoglobuliinia M (IgM) ja jossa luuytimeen kertyy pieniä lymfosyyttejä, plasmasoluja ja lymfoplasmasyyttisiä soluja. Koska Waldenströmin makroglobulinemiassa luuytimeen kertyy WM-soluja, on tärkeää ymmärtää luuydintä, WM:n vaikutusta luuytimeen sekä diagnoosin tekemisessä käytettäviä luuydintutkimuksia.

Perustietoa luuytimeestä ja Waldenströmin makroglobulinemiasta on osoitteessa <https://iwmf.com/publications/>. Vieritä alaspäin ja etsi kirjanen **A Basic Guide to Understanding Your Bone Marrow and Waldenstrom's Macroglobulinemia**.

LUUYTIMEN ELEMENTIT

Aikuisilla verenkierrossa kiertävät solut ovat peräisin luuytimeestä. Luuydin on pehmeää, sienimäistä materiaalia, jota on luiden sisällä luun kovan, uloimman osan, tiiviin luun tai kuoriluun, alapuolella. Iso osa ihmisen luuytimeestä sijaitsee lantion, rintalastan ja selkärangan luissa. Koska verenkierrossa kiertävät solut ja immunoglobuliinit ovat peräisin luuytimeestä, hematologisten (eli vereen liittyvien) ongelmien tutkiminen aloitetaan usein juurikin luuytimeestä. Kaikki kypsyttömät verisolut eli esiastesolut ovat luuytimessä.

Luuytimessä on kantasoluja eli soluja, jotka voivat kehittyä erilaisiksi solutyypeiksi. Niistä voi kantasolun tyyppistä riippuen kehittyä kypsiä verisoluja, verisuonia, rasvaa, rustoa tai muita rakenteita. Hematopoieettiset kantasolut voidaan jakaa myelooisiin ja lymfaattisiin kantasoluihin. Näistä kantasoluista tulee lopulta kiertäviä punasoluja, verihiutaleita ja valkosoluja.

Myeloidiset kantasolut voivat kypsyä erytroidien esiasteiksi (kypsyttömiksi punasoluiksi) ja lopulta erytrosyyteiksi (kypsiksi punasoluiksi). Terveissä punasoluissa on valkuaisainetta eli hemoglobiinia, joka sitoo happea verisolussa ja vapauttaa happea eri kudoksiin punasolujen kiertäessä kehossa. Hemoglobiinin laboratorioarvo kertoo kehossa kiertävien tehokkaiden punasolujen määrästä.

Myeloidiset kantasolut voivat kehittyä myös megakaryosyyteiksi. Megakaryosyytit ovat suurimpia luuytimessä olevia soluja. Solusta irtoaa pieniä megakaryosyyttien palasia, jotka vapautuvat verenkiertoon trombosyytteinä eli verihiutaleina. Verihiutaleilla on suuri merkitys verihyytymien muodostamisessa ja verenvuodon estämisessä.

Leukosyyttejä (valkosoluja) on monenlaisia, ja niillä kaikilla on merkitystä immuunijärjestelmän toiminnassa. Valkosolut muodostuvat sekä myeloidisista että lymfaattisista kantasoluista. Myeloidisista kantasoluista voi kehittyä eosinofiilejä, basofiilejä, monosyyttejä ja neutrofiilejä, jotka suojaavat infektioilta. Lymfaattiset kantasolut kehittyvät immuunijärjestelmän kannalta tärkeiksi soluiksi,

Tiedote: Luuydin ja Waldenströmin makroglobulinemia (syventävää tietoa)

kuten B-lymfosyyteiksi, T-lymfosyyteiksi, plasmasoluiksi ja luonnollisiksi tappajasoluiksi. B-lymfosyytit ovat plasmasolujen esiasteita. Waldenströmin makroglobulinemia vaikuttaa niiden normaaliin kehittymiseen plasmasoluiksi. Waldenströmin makroglobulinemiassa mutaatio tapahtuu yleensä tällä reitillä ja kehittyy klonaalinen solupopulaatio (joka muodostuu yksittäisen somaattisen solun mitoottisesta jakautumisesta). Waldenströmin makroglobulinemiassa epänormaali kloni voi siis sisältää mitä tahansa tämän reitin soluja, kuten B-lymfosyyttejä, lymfoplasmasyyttisiä soluja (soluja, joilla on B-lymfosyyttien ja plasmasolujen ominaisuuksia) ja plasmasoluja.

Plasmasolut tuottavat verenkiertoon vapautuvia vasta-aineita eli immunoglobuliineja. Jokainen vasta-aine koostuu neljästä proteiinista, kahdesta raskasketjusta ja kahdesta pienestä kevytketjusta. Raskasketjuja on monenlaisia ja kevytketjuja on kahta tyyppiä, kappa ja lambda. Kukin vasta-ainetta tuottava solu valitsisi normaalisti joko kappa- tai lambda-kevytketjun. Kaikki kyseisen solun tuottamat vasta-aineet käyttävät joko kappa- tai lambda-kevytketjua. Plasmasoluja on normaalisti monia erilaisia. Jotkut plasmasolut tuottavat vasta-aineita, jotka koostuvat kappa-kevytketjusta, ja jotkut plasmasolut vasta-aineita, jotka koostuvat lambda-kevytketjusta. Tämän vuoksi veressä on yleensä erilaisia vasta-aineita, jotka koostuvat eri raskas- ja kevytketjuista. Vasta-aineita on myös eri luokkia. Waldenströmin makroglobulinemiassa vallitseva luokka on IgM. IgM-vasta-aineet koostuvat viidestä identtisestä, toisiinsa ympyrämuodostelmaan liittyneestä vasta-aineesta, jotka muodostavat yhden suuren molekyylikompleksin.

Luuytimen solut eivät ole järjestäytyneet sattumanvaraisesti. Luuydintä mikroskoopilla tarkasteltaessa näkyy nk. mikroympäristö. Soluista ja rakenteista koostuva mikroympäristö auttaa välittämään signaaleja luuytimen solujen välillä. Mikroympäristöllä on tärkeä merkitys sekä pahanlaatuisten että terveiden solujen kasvussa. Asiaa tutkitaan parhaillaan paljon, jotta voitaisiin ymmärtää paremmin mikroympäristön merkitystä pahanlaatuisten solujen kehittämisessä ja kasvussa sekä mikroympäristön vaikutusta hoitovasteisiin.

Waldenströmin makroglobulinemiassa askarruttaa se, miksi pahanlaatuisia WM-soluja on ensisijaisesti luuytimessä eikä niinkään muualla elimistössä. Ratkaisu saattaa löytyä luuytimen mikroympäristöstä. WM-solujen ja luuydin ympäristön muiden solujen ja rakenteiden väliset interaktiot voivat tehdä luuytimestä otollisemman paikan WM-solujen kasvulle. WM-solut kertyvät luuytimeen WM-solujen pinnalla olevan CXCR4-proteiinin avulla, joka viestii luuytimen mikroympäristön signaalien kanssa. CXCR4-mutaatiot aiheuttavat CXCR4:n kertymistä WM-solujen pinnalle, mikä voi auttaa niitä pysymään ja kasvamaan luuytimessä. Todennäköisesti myös muut signaalit auttavat WM-soluja pysymään ja kasvamaan luuytimessä. Näiden signaalien häiritsemistä tutkitaan parhaillaan tieteellisin tutkimuksin.

Vielä on epäselvää, miksi WM-solupopulaatio kasvaa niin hitaasti (tai ei kasva lainkaan!) oireettomilla ja jopa joillakin oireisilla potilailla huolimatta siitä, että MYD88-geenin mutaatio ja muut muutokset saavat ne kasvamaan ja selviytymään normaaleja soluja paremmin. Tätä tutkitaan parhaillaan, mutta ratkaisu

saattaa löytyä luuytimen mikroympäristön immuunisoluista. Näillä immuunisoluilla on todennäköisesti tärkeä merkitys WM-solujen kasvun rajoittamisessa. Tutkijat pyrkivät ymmärtämään paremmin kehon immuunivastetta WM-soluille toiveenaan löytää lääkkeitä, jotka parantavat immuunivasteen tiettyjä kriittisiä tekijöitä.

LUUYDINBIOPSIA JA -ASPIRAATTI

Luuydinbiopsia ja -aspiraatti voidaan tehdä monista syistä, kuten sytopenian (verisolujen niukkuus) syyn selvittämistä tai hematologisen pahanlaatuisen taudin arvioimista varten. Luuytimen perusteellisessa tutkimuksessa otetaan yleensä kaksi luuydinnäytettä: luuydinaspiraatti ja luuydinbiopsia.

Luuydinaspiraatti on nestemäinen ja luuydinydinbiopsia kiinteä luuydinnäyte.

Yleensä luuydinnäytteet otetaan potilaan maastessa kyljellään tai vatsallaan. Toimenpide voidaan tehdä eri paikoissa, kuten klinikalla, toimenpideradiologiahuoneessa tai leikkaussalissa. Luuydinbiopsian ja -aspiraation aikana käytetään paikallispuudutusta (puudutuslääke), jota samaa käytetään myös hammashoidon yhteydessä. Lisäksi potilaan tai lääkärin toiveesta voidaan käyttää tietoista sedaatiota, jotta toimenpide on potilaalle mahdollisimman mukava. Tämä ei ole vakiokäytäntö monissa laitoksissa, ja useimmiten toimenpide onnistuu helposti vain paikallispuudutuksessa. Paikallispuudutteen antamisen jälkeen toimenpidelääkäri ottaa luuydinnäytteen ontolla neulalla ja ruiskulla. Yleensä näytteiden ottamiseen käytetään erillisiä neuloja, mutta molemmat näytteet voidaan kuitenkin ottaa samasta puudutetusta iho- ja luukohdasta. Luuydinbiopsian jälkeen verenvuoto tyrehdytetään painamalla biopsiakohtaa, minkä jälkeen siihen laitetaan sidos. Potilaat voivat yleensä palata tavanomaisten toimien pariin heti koepalan ottopäivänä. Näytteenottoa voi kuitenkin olla hetken aikaa arka.

WALDENSTRÖMIN MAKROGLOBULINEMIAN LUUYDINRAPORTTIEN TULKITSEMINEN

Luuydinnäytteet voidaan lähettää useisiin eri testeihin biopsian ottamisen syystä riippuen. WM-potilaille tehdään yleensä monet seuraavista testeistä ja tyypilliset WM-löydökset kuvataan jäljempänä.

LUUYDINBIOPSIA

Luuydinbiopsialla arvioidaan yleensä luuytimen rakennetta, solukkuutta, -solujen kypsyysastetta ja eri solutyypin osuutta.

Solukkuus

Solukkuus (luuytimessä olevien solujen määrä) vaihtelee eri ikäkausina. Luuytimessä olevien solujen määrä vähenee iän myötä rasvan määrän kasvaessa. Yleensä luuytimessä olevan rasvan määrän tulisi vastata potilaan ikää (esim. 70-vuotiaan potilaan luuytimessä on todennäköisesti 60–80 % rasvaa).

Patologi arvioi luuydintutkimuksen yhteydessä yleensä ensimmäisenä luuytimen solujen määrän määrittääkseen, vastaako solujen määrä potilaan ikää. Joissakin sairauksissa, kuten leukemiassa ja lymfoomassa, pahanlaatuiset solut korvaavat rasvaa, jolloin solujen määrä kasvaa. WM-potilaille on yleensä hypersellulaarinen luuydin (luuydin, jossa on potilaan ikään verraten liikaa soluja), koska pahanlaatuiset WM-solut täyttävät luuytimen.

Solutunnistus

Patologit voivat tunnistaa ydinbiopsian solutyypit tarkastelemalla solujen muotoa, kokoa ja rakennetta. Patologit voivat määrittää koepalaa tutkimalla, onko terveitä soluja liikaa tai onko niiden määrä vähentynyt merkittävästi. Immunohistokemiallinen värjäys auttaa solutyypin tunnistamisessa. WM-potilaiden luuytimessä on usein liikaa plasmasoluja, lymfosyyttejä tai lymfoplasmasyyttisiä soluja. Nämä epänormaalit solut tai muiden pahanlaatuisten tautien solut ovat usein soluryhmissä eivätkä ne jakaudu tasaisesti luuytimessä. Waldenströmin makroglobulinemiassa epänormaalien solujen määrä ilmoitetaan yleensä prosenttiosuutena luuytimeen kertyneistä lymfoplasmasyyttisistä soluista. Tähän pahanlaatuisten solujen määrään viitataan yleensä tuloksista keskusteltaessa potilaiden kanssa.

Jos Waldenströmin makroglobulinemiaa epäillään, plasmasolujen, lymfosyyttien ja/tai lymfoplasmasyyttisten solujen liiallisten määrän myötä patologit voivat määrittää, ovatko nämä solut monoklonaalisia (pahanlaatuisia soluja), tutkimalla *in situ* hybridisaatiolla, onko kaikissa soluissa sama kevytketjusta muodostuva vasta-aine (katso kevytketjuista muodostuvan vasta-aineen kuvaus edellä kohdasta **Luuytimen elementit**.) *In situ* hybridisaatio on laboratoriotekniikka, jonka avulla patologi voi määrittää solun tuottaman kevytketjun arvioimalla solun mRNA:ta (geneettistä materiaalia).

Monissa normaaleissa solupopulaatioissa olisi kappa-kevytketjuja käyttäviä soluja ja muita lambda-kevytketjuja käyttäviä soluja. Waldenströmin makroglobulinemiassa pahanlaatuinen kloonin ilmentää joko kappa- tai lambda-kevytketjua, jolloin kyseisen kevytketjun määrä on poikkeuksellisen suuri. Patologi voi korreloida luuytimen solukloonin verikokeissa havaitun kevytketjutyypin kanssa, erityisesti seerumin immunofiksaatioelektrofeesin (SIFE) tai seerumin vapaan kevytketjun (FLC) määrittämisen kaltaisilla tutkimuksilla.

LUUYDINASPIRAATTI

Luuydinaspiraatti on nestemäinen näyte, jolla yleensä arvioidaan kunkin solutyypin määrää ja solumorfologiaa (muotoa). Useimmiten yksityiskohtaisten geenitestien tekemiseen tarvitaan myös aspiraattia.

Aspiraattinäyte

Aspiraattinäyte on luuytimen nestemäisestä osasta otettu ohut solukerros, jota tarkastelemalla patologi voi analysoida yksittäisiä soluja. Parhaassa tapauksessa luuydinaspiraatissa on pieniä luunpalasia, mikä tarkoittaa, että näytettä on riittävästi ja että näyte on otettu oikeasta kohdasta luuytimestä.

Aspiraattinäytteen avulla voidaan arvioida monia luuytimen sairauksia, kuten myelodysplasiasia (luuytimen häiriö, joka voi myös johtaa solujen tuotannon vähenemiseen tai poikkeavan muotoisten solujen tuotantoon).

Virtaussytometria

Luuydinaspiraatista tehtävällä virtaussytometrialla voidaan tunnistaa tiettyjä soluja (esim. plasmasoluja tai B-lymfosyyttejä) solujen ulkopuolella esiintyvien merkintäaineiden perusteella. Solutyyppien tunnistamista virtaussytometrialla kutsutaan immunofenotyyppitykseksi. Patologi voi tämän tutkimuksen avulla tunnistaa, onko solupopulaatio poikkeava (klonaalinen). On tärkeää huomata, että kaikki solut eivät selviä tästä tutkimuksesta. Erityisesti plasmasolut eivät ehkä selviä tutkimuksesta, joten tässä tutkimuksessa havaittujen poikkeavien solujen prosenttiosuus voi olla alhaisempi kuin ydinbiopsiassa.

Karyotyyppitys ja FISH

Karyotyyppityksellä arvioidaan tarkasti kromosomien yleistä kokoa, muotoa ja määrää. Kromosomit ovat solujen, myös luuytimen solujen, tumassa esiintyviä DNA:sta (ihmiskehon geneettisestä materiaalista) koostuvia rakenteita. Karyotyypillä voidaan saada selville ylimääräisiä tai puuttuvia kromosomeja sekä kromosomien translokaatioita (materiaalien vaihtuminen eri kromosomien välillä). Kromosomeja voidaan tutkia perusteellisesti myös fluoresenssi in situ hybridisaatio -tutkimuksella (FISH), jolla voidaan etsiä kromosomuutoksia, 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.

Mutaatioanalyysi

Osa aspiraattinäytteestä on lähetettävä lisätutkimuksiin Waldenströmin makroglobulinemiassa esiintyvien geneettisten mutaatioiden selvittämistä varten. Waldenströmin makroglobulinemian alustavissa tutkimuksissa on tutkittava perusteellisesti MYD88- ja CXCR4-mutaatiot. Näitä mutaatioita voidaan testata monin eri tavoin, kuten uuden sukupolven sekvensoinnilla, polymeerasiketjureaktion testauksella (PCR) tai Sangerin sekvensointimenetelmällä. Tieto MYD88- tai CXCR4-mutaatiosta auttaa hoitomenetelmän päättämisessä.

WM-diagnoosi edellyttää lymfoplasmaattisen lymfooman esiintymistä luuytimessä. Luuydinaspiraatio ja -biopsia, mukaan lukien immunofenotyyppitys ja geneettiset analyysit, auttavat vahvistamaan WM-

Tiedote: Luuydin ja Waldenströmin makroglobulinemia (syventävää tietoa)

diagnoosin erottamalla sen IgM-myeeloomasta ja muista IgM:ää erittävistä sairauksista, kuten marginaalialueen lymfoomasta ja kroonisesta lymfaattisesta leukemiasta.

TUNNUSTUKSET

IWMF antaa tunnustusta Waldenströmin makroglobulinemian kansainvälisten työpajojen (IWWM) ja National Comprehensive Cancer Networkin (NCCN®) tärkeälle työlle Waldenströmin makroglobulinemiaa koskevien tietojen julkaisemisessa. IWMF antaa tunnustusta Dana-Farberin syöpäinstituutin tri Shayna Sarosiekin avulle tämän tiedotteen kirjoittamisessa ja tarkistamisessa.

TIETOA IWMF:STÄ

International Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation (IWMF) on potilaiden perustama ja vapaaehtoisten johtama voittoa tavoittelematon 501(c)(3) järjestö, jolla on tärkeä visio, "Maailma ilman Waldenströmin makroglobulinemiaa", ja jonka tehtävänä on "tukea ja opettaa Waldenströmin makroglobulinemiaan (WM) sairastuneita ja edistää mahdollisuuksia löytää parantava hoito".

Lisätietoja Waldenströmin makroglobulinemiasta sekä IWMF:n ja sen sidosorganisaatioiden tarjoamista palveluista ja tuesta löytyy verkkosivuiltamme osoitteesta www.iwmf.com.

IWMF:n toiminnan jatkaminen on riippuvainen lahjoituksista, joten kiitämme antamastanne tuesta. Säätiön toimisto on osoitteessa 6144 Clark Center Ave., Sarasota, FL 34238. Säätiöön voit ottaa yhteyttä puhelimitse 941-927-4963, faksilla 941-927-4467 tai sähköpostilla info@iwmf.com.

Tiedote: Luuydin ja 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, jolla on kokemusta WM:n hoidosta. Emme suosittele potilaita käyttämään tämän julkaisun tietoja kertomatta siitä lääkärilleen.

Copyright© The International Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation

Kesäkuu 2022

Tämä tiedotteen tukijoita ovat Pharmacyclics, AbbVie Company ja Janssen Biotech, Inc.

