

INTRODUKSJON

Waldenstrom makroglobulinemi (WM) er en sjelden moden B-celle lymfoproliferativ lidelse karakterisert ved tilstedeværelsen av påvisbart serum med monoklonalt immunglobulin M (IgM) i blodet og assosiert med benmarginfiltrasjon av små lymfocytter, plasmaceller og lymfoplasmacytiske celler. Fordi påvisning av benmarginfiltrasjon av WM-celler er en nødvendig del av WM-diagnosen, er det viktig å ha en forståelse av benmargen, hvordan den påvirkes av WM, og benmargstestene som brukes for å stille diagnosen.

For en mer grunnleggende forståelse av benmargen og Waldenstroms makroglobulinemi, gå til <https://iwmf.com/publications/> og bla ned til heftet, **A Basic Guide to Understanding Your Bone Marrow and Waldenstroms Macroglobulinemia**.

BENMARGSELEMENTER

Hos voksne stammer cellene som sirkulerer i blodet fra benmargen. Benmargen er det myke, svampete materialet som finnes inne i benene, under den harde, ytre delen av benet, kalt det kompakte eller kortikale benet. Mye av benmargen hos mennesker finnes i benene i bekkenet, sternum (brystbenet) og vertebrae (ryggvirvlene). Siden cellene og immunglobulinene som sirkulerer i blodet har sin opprinnelse i benmargen, er det her undersøkelser av hematologiske (blodrelaterte) problemer vanligvis begynner. Alle umodne blodceller eller forløperceller kan finnes i benmargen.

Innenfor benmargen er stamceller, cellene som har potensial til å utvikle seg til en rekke forskjellige celletyper. Avhengig av typen stamceller, kan de utvikle seg til modne blodceller, blodårer, fett, brusk eller andre strukturer. De hematopoietiske stamcellene kan deles inn i myeloide og lymfoide stamceller. Disse stamcellene vil til slutt bli de sirkulerende røde blodcellene, blodplater og hvite blodceller.

De myeloide stamcellene kan modnes til erytroide forløpere (umodne røde blodlegemer) og deretter til slutt til erytrocytter (modne røde blodlegemer). Innenfor sunne røde blodlegemer er det et protein kalt hemoglobin som er ansvarlig for å holde oksygen inne i blodcellen og deretter frigjøre det til forskjellige vev når de røde blodcellene sirkulerer rundt i kroppen. Laboratorieverdien av hemoglobin brukes ofte som en surrogatmarkør for mengden effektive røde blodlegemer som sirkulerer rundt i kroppen.

Myeloidstamcellene kan også utvikle seg til megakaryocytter. Megakaryocytter er de største cellene som finnes i benmargen. Små biter av megakaryocytter skiller seg fra cellen og frigjøres i sirkulasjonen som trombocytter, ellers kjent som blodplater. Blodplater spiller en stor rolle i å danne blodpropp og forhindre blødning.

Det finnes mange typer leukocytter (hvite blodlegemer) som alle spiller en rolle i immunsystemets funksjon. Hvite blodceller dannes fra både myeloide og lymfoide stamceller. Myeloide stamceller kan

utvikle seg til eosinofiler, basofiler, monocytter og nøytrofiler, som spiller viktige roller for å beskytte mot infeksjon. Lymfoide stamceller utvikler seg til celler som også utgjør en sentral del av immunsystemet, inkludert B-lymfocytter, T-lymfocytter, plasmaceller og naturlige drepeceller. B-lymfocytter er forløpere for plasmaceller, og den normale veien for deres utvikling til plasmaceller påvirkes i WM. I WM oppstår vanligvis en mutasjon innenfor denne banen og en klonal populasjon av celler (dannet fra mitotisk deling av en enkelt somatisk celle) utvikler seg. Derfor kan den unormale klonen i WM inneholde hvilken som helst av cellene i denne banen, inkludert B-lymfocytter, lymfoplasmacytiske celler (celler som har egenskaper som B-lymfocytter og plasmaceller) og plasmaceller.

Plasmaceller lager antistoffer (også kalt immunglobuliner), som deretter frigjøres i blodet. Hvert antistoff er sammensatt av fire proteiner, inkludert et par store proteiner kalt tunge kjeder og et par små proteiner kalt lette kjeder. Det finnes mange varianter av tunge kjeder og to kategorier av lette kjeder, kalt kappa og lambda. Under normale omstendigheter vil hver antistoffproduserende celle velge enten kappa- eller lambda-lette kjeder, og alle antistoffene produsert av den spesielle cellen vil bruke enten kappa- eller lambda-lettekjede. Normalt er det et mangfold av forskjellige plasmaceller, noen produserer antistoffer med kappa-lettekjede og andre produserer antistoffer med lambda-lettekjede. Resultatet er at blod normalt inneholder en blanding av antistoffer med forskjellige tungkjeder og lett kjeder. Det finnes også forskjellige klasser av antistoffer. I WM kalles den dominerende klassen IgM (immunglobulin M). IgM-antistoffer består av 5 identiske antistoffer, alle koblet sammen i en sirkel for å danne ett stort molekylært kompleks.

Celler i benmargen er ikke ordnet tilfeldig. Hvis en forsker så nøye på benmargen med et mikroskop, ville de se det som kalles «mikromiljøet». Mikromiljøet er arrangementet av celler og strukturer som tillater signalisering mellom cellene i benmargen. Mikromiljøet spiller en viktig rolle i veksten av både ondartede og friske celler. Det utføres for tiden mye forskning for å bedre forstå mikromiljøets rolle på utvikling og vekst av ondartede celler, samt effekten av mikromiljøet på behandlingsresponsen.

Et spørsmål om WM er hvorfor de ondartede WM-cellene fortrinnsvis befinner seg i benmargen og ikke så mange andre steder i kroppen. Ledetråder til dette kan ligge i benmargens mikromiljø. Interaksjoner mellom WM-cellene og andre celler og strukturer i benmargsmiljøet kan gjøre benmargen til et mer gjestfritt sted for vekst av WM-celler. En mekanisme som WM-celler huser i benmargen er et protein på overflaten av WM-celler kalt CXCR4, som samhandler med signaler i benmargens mikromiljø. CXCR4-mutasjoner forårsaker en akkumulering av CXCR4 på overflaten av WM-celler, noe som kan lette deres opprettholdelse og vekst i benmargen. Det er sannsynligvis også andre signaler som hjelper WM-celler til å forbli og vokse i benmargen, og hvordan man kan forstyrre disse signalene er et område for aktiv vitenskapelig undersøkelse.

Et annet spørsmål om WM er hvorfor populasjonen av WM-celler, til tross for at de har mutert MYD88 og andre endringer som får dem til å vokse og overleve bedre enn normale celler, utvider seg så sakte

(eller ikke i det hele tatt!) hos asymptomatiske (se-og-vent) pasienter og til og med hos noen symptomatiske pasienter. Svaret på dette er under utredning, men en nøkkel kan ligge hos immuncellene i benmargens mikromiljø. Disse immuncellene spiller sannsynligvis en viktig rolle i å holde veksten av WM-celler under kontroll. Forskere prøver å bedre forstå kroppens immunrespons på WM-celler, med håp om å bruke spesifikke medisiner for å forbedre visse kritiske aspekter ved immunresponsen.

BENMERGSBIOPSI OG -ASPIRAT

En benmargsbiopti og -aspirat kan utføres av mange grunner, inkludert undersøkelse av årsaken til cytopenier (lavt antall blodceller) eller evaluering for tilstedeværelse av en hematologisk malignitet. Når en grundig undersøkelse av benmargen er nødvendig, oppnås vanligvis to prøver: en benmargaspirat og en benmargskjernebiopsi. Benmargaspiratet er en flytende prøve av benmargen, og benmargskjernebiopsien er en fast del av marginen.

Vanligvis tas benmargsprøvene mens pasienten ligger på siden eller på magen. Prosedyren kan forekomme på en rekke steder, inkludert en klinikk, intervensjonsradiologisk rom eller et operasjonsrom. En lokalbedøvelse (bedøvende medisin), lik den for tannprosedyrer, brukes under benmargsbiopti og -aspirat. I tillegg, avhengig av pasientens eller utøverens preferanser, kan bevisst sedering brukes for å gi pasienten komfort. Dette er ikke standard praksis ved mange institusjoner, og i de fleste tilfeller kan prosedyren enkelt utføres med kun lokalbedøvelse. Etter at lokalbedøvelsen er administrert, vil prosedyrelegen bruke en hul nål og sprøyte for å samle benmargsprøvene. Vanligvis brukes en separat nål for å samle hver prøve, selv om den opprinnelige bedøvede plasseringen på huden og benet kan brukes for å få begge prøvene. Etter at benmargsbioptien er fullført, holdes det trykk over biopsistedet for å forhindre blødning, og deretter påføres en bandasje. Pasienter er vanligvis i stand til å gå tilbake til sine vanlige aktiviteter samme dag som biopsien er fullført, selv om det kan forventes noe midlertidig sårhet på stedet.

TOLKING AV BENMERGSRAPPORTER I WALDENSTROM MAKROGLOBULINEMI

Avhengig av årsaken til biopsien, kan benmargsprøver sendes til flere forskjellige tester. Mange av de følgende testene utføres ofte hos pasienter med WM, og de typiske funnene i WM er beskrevet nedenfor.

BENMARGSKJERNEBIOPSI

Benmargskjernebiopsien brukes vanligvis til å vurdere strukturen til benmargen, -cellulariteten, graden av celledannelse og andelen av ulike celletyper.

Cellularitet

Cellulariteten (antall celler til stede i benmargen) varierer med alderen. Antall celler i benmargen avtar med alderen mens mengden fett øker. Generelt bør mengden fett i benmargen være lik pasientens alder (dvs. en 70 år gammel pasient vil sannsynligvis ha 60 – 80 % fett i benmargen). Ofte er den første evalueringen som utføres av en patolog når man ser på benmargen, å evaluere benmargens cellularitet for å avgjøre om mengden korrelerer med pasientens alder. Det er noen tilstander, som leukemi og lymfom, hvor fett har blitt erstattet av ondartede celler, og i dette tilfellet økes antall celler. Det er vanlig ved WM at pasienten har en hypercellulær marg (en marg med flere celler enn forventet for pasientens alder) på grunn av de ondartede WM-celle som fyller benmargen.

Celleidentifikasjon

Patologer kan enkelt identifisere typer celler som er til stede i kjernebiopsien ved å se på formen, størrelsen og strukturen til cellene. Patologer studerer biopsien for å finne ut om det er et overskudd av eller en betydelig reduksjon i antall friske celler. Spesielle flekker referert til som immunhistokjemiske flekker kan bidra til å identifisere hver type celle. Ofte ved WM vil et overskudd av plasmaceller, lymfocytter eller lymfoplasmacytiske celler være til stede i benmargen. Disse unormale cellene, eller de av andre maligniteter, finnes ofte i klynger i stedet for jevnt fordelt gjennom benmargen. Antall unormale celler i WM er generelt rapportert som prosenten av benmarginfiltrering av lymfoplasmacytiske celler, og dette er mengden ondartede celler som vanligvis refereres til når man diskuterer resultater med pasienter.

Ved mistanke om WM, når et overskudd av plasmaceller, lymfocytter og/eller lymfoplasmacytiske celler er oppdaget, kan patologer avgjøre om disse cellene er monoklonale (relaterte ondartede celler) ved å undersøke om alle cellene har den samme antistoffkjedeekspressjon ved bruk av *in situ*-hybridisering (se ovenfor, **Benmargselementer**, for en beskrivelse av antistofflettkjeder). *In situ*-hybridisering er en laborieteknikk som lar en patolog vurdere mRNA (genetisk materiale) i en celle for å bestemme hvilken lettkjede en celle vil produsere.

En normal populasjon av mange celler vil vise en blanding av celler som bruker kappa og andre celler som bruker lambda-lettkjeder. Når det gjelder WM, vil enten en kappa- eller en lambda-lettkjede uttrykkes jevnt av den ondartede klonen, noe som resulterer i en unormalt høy mengde av den spesielle lettkjeden. Patologen kan korrelere klonen av celler i benmargen med den lette kjedetypen som sees på blodprøver, spesielt ved tester som serumimmunfikseringselektroforese (SIFE) eller serumfri lettkjede (FLC)-analysen.

BENMARGSPIRAT

Benmargaspiratet er væskeprøven som vanligvis brukes til å evaluere mengden av hver celletype så vel som celle morfologien (formen). Aspiratet er også nødvendig i de fleste tilfeller for å få detaljert genetisk testing.

Aspiratutstryk

Aspiratutstryket er et tynt lag med celler tatt fra den flytende delen av benmargen som en patolog kan gjennomgå for å analysere individuelle celler. Ideelt sett vil et benmargaspirat inneholde spikler (små benbiter) som indikerer at prøven er tilstrekkelig og ble tatt fra riktig sted i benmargen. Aspiratutstryket er viktig i evalueringen av mange benmargslidelser, for eksempel myelodysplasi (en benmargslidelse som også kan føre til redusert produksjon av celler eller produksjon av unormalt formede celler).

Flowcytometri

Flowcytometri utføres også på benmargaspiratet og kan identifisere spesifikke typer celler (dvs. plasmaceller eller B-lymfocytter) basert på markører som finnes på utsiden av cellene. Identifisering av spesifikke celletyper ved flowcytometri kalles immunfenotyping. Med denne testen kan en patolog identifisere om en unormal (klonal) populasjon av celler er til stede. Det er viktig å merke seg at ikke alle celler vil overleve behandlingen for denne testen. Dette gjelder spesielt for plasmaceller, så prosentandelen av unormale celler oppdaget på denne testen kan være lavere enn det som ble rapportert fra kjernebiopsien.

Karyotyping og FISH (fluorescens in situ-hybridisering)

Karyotyping er en prosess som utføres for å nøye evaluere den totale størrelsen, formen og antallet kromosomer. Kromosomer er strukturer i cellekjernen, inkludert de i benmargen, som bærer DNA (det genetiske materialet i menneskekroppen). En karyotype kan gi en generell idé om eventuelle tillegg eller slettinger av kromosomene, samt eventuelle translokasjoner (bytte av materiale mellom forskjellige kromosomer). Dybdetesting av kromosomene kan også omfatte testing av fluorescens in situ-hybridisering (FISH), som kan se etter spesifikke kromosomale endringer som kan være assosiert med andre benmargslidelser som multippelt myelom eller follikulært lymfom. Selv om vi ikke rutinemessig bruker denne informasjonen til å bestemme behandling eller bekrefte diagnosen WM, er det noen mutasjoner funnet på disse testene som ofte sees i WM, for eksempel en TP53-mutasjon og delesjon 6q.

Mutasjonsanalyse

Når aspiratet er oppnådd, bør en del av denne prøven også sendes til ytterligere testing for å evaluere for spesifikke genetiske mutasjoner som vanligvis er assosiert med WM. Grundig testing for en MYD88-mutasjon og en CXCR4-mutasjon bør utføres som en del av en innledende omfattende opparbeidelse for

Faktaark om benmarg og Waldenströms makroglobulinemi (utover grunnleggende)

WM. Denne testingen kan utføres gjennom mange forskjellige prosedyrer, inkludert neste generasjons sekvensering, polymerasekjedereaksjon (PCR)-testing eller Sanger-sekvensering. Å vite om det er en MYD88-mutasjon eller en CXCR4-mutasjon er viktig når man skal bestemme seg for behandlingsalternativer.

Diagnose av WM krever tilstedeværelse av lymfoplasmacytisk lymfom i benmargen. En benmargaspirasjon og -biopsi som inkluderer immunfenotyping og genetiske analyser vil bidra til å etablere diagnosen WM ved å skille den fra IgM-multippelt myelom og andre IgM-utskillende lidelser, som marginalsone lymfom og kronisk lymfatisk leukemi.

ANERKJENNELSER

IWMF anerkjenner de viktige bidragene til vår kunnskap om WM, som har blitt publisert av den internasjonale arbeidsgruppen for Waldenströms makroglobulinemi (IWWM, International Workshop for Waldenstrom Macroglobulinemia) og National Comprehensive Cancer Network (NCCN®). IWMF (International Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation) takker dr. Shayna Sarosiek, Dana-Farber Cancer Institute, for hennes hjelp med å skrive og gjennomgå dette faktaarket.

OM IWMF

The International Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation (IWMF) er grunnlagt av pasienter og er en ideell 501(c)(3) organisasjon drevet av frivillige med en viktig visjon, "En verden uten WM", og et oppdrag som går ut på å "Støtte og gi opplæring til alle som er berørte av WM mens letingen etter en kur fortsetter."

Mer informasjon om Waldenströms makroglobulinemi og tjenestene og støtten som tilbys av IWMF og dets tilknyttede organisasjoner finner du på nettstedet vårt, www.iwmf.com.

IWMF er avhengig av donasjoner for å kunne utføre oppdraget sitt, og vi er takknemlige for din støtte. Stiftelsen har et forretningskontor på adressen 6144 Clark Center, Ave., Sarasota, FL 34238. Kontoret kan kontaktes på telefonnr. 941-927-4963, via faksnr. 941-927-4467, eller via e-post til adressen info@iwmf.com.

Faktaark om benmarg og Waldenströms makroglobulinemi (utover grunnleggende)

Informasjonen som presenteres her, er kun ment til opplæringsformål. Den er ikke ment som en erstatning for profesjonelle, medisinske råd. Pasienter bør bruke informasjonen i full forståelse med, og under veiledning av, en profesjonell medisinsk spesialist med erfaring i behandling av WM. Vi fraråder at pasienter bruker denne informasjonen uten å formidle dette til sin medisinske spesialist.

Copyright© The International Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation

juni 2022

Dette faktaarket ble støttet av Pharmacyclics, et AbbVie-selskap og Janssen Biotech, Inc.

