Makroglobulinemia Waldenstroma.

Podstawowy przewodnik, zapewniający wiedzę o szpiku kostnym

IWMF
International Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation

Podstawowy przewodnik, zapewniający wiedzę o szpiku kostnym i makroglobulinemii Waldenstroma

Wizja IWMF

Świat bez WM (makroglobulinemii Waldenstroma)

Misja IWMF

Wspieranie i edukowanie wszystkich, których dotknęła makroglobulinemia Waldenstroma (WM), z jednoczesnym rozwijaniem poszukiwania leku.

Opublikowane przez International Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation (IWMF)

Niniejsze informacje są przekazane przez IWMF bez dodatkowych kosztów. Prosimy o rozważenie dołączenia i/lub wsparcia IWMF, aby umożliwić nam dalsze udostępnianie podobnych materiałów i wspieranie badań nad lepszymi terapiami i lekarstwem na makroglobulinemię Waldenstroma. Można do nas dołączyć i/lub wesprzeć nas na naszej stronie, https://iwmf.com/ lub przesłać wsparcie drogą pocztową na adres: 6144 Clark Center Avenue, Sarasota, FL 34328.

IWMF jest organizacją non-profit zwolnioną z podatku zgodnie z 501(c)(3), NIP 54-1784426.

Copyright© IWMF, czerwiec 2022

PRZEDMOWA

Niniejsza pierwsza wersja dokumentu *Podstawowy przewodnik, zapewniający wiedzę o szpiku kostnym i makroglobulinemii Waldenstroma* z 2022 roku została opublikowana przez International Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation (IWMF), organizację non-profit założoną w 1994 roku przez Arnolda Smoklera. Fundacja IWMF została założona, aby oferować wzajemne wsparcie społeczności skupionej wokół makroglobulinemii Waldenstroma i innym zainteresowanym tą chorobą; przekazywać informacje i programy edukacyjne, które dotyczą problemów pacjentów oraz promować i wspierać badania prowadzące do lepszego leczenia i ostatecznie do wyleczenia.

IWMF dziękuje Debrze Entin, Glennowi Cantorowi, Tomowi Hoffmannowi, Sue Herms i Lindzie Nelson za napisanie i/lub zredagowanie *Podstawowego przewodnika, zapewniającego wiedzę o szpiku kostnym i makroglobulinemii Waldenstroma*. Ponadto IWMF dziękuje dr Shaynie Sarosiek z Dana- Farber Cancer Institute w Bostonie za recenzję medyczną tej publikacji z roku 2022.

Copyright© IWMF, maj 2022 r.

Wydanie niniejszej broszury sfinansowały firmy Pharmacyclics, AbbVie Company i Janssen Biotech, Inc.

Podstawowy przewodnik, zapewniający wiedzę o szpiku kostnym i makroglobulinemii Waldenstroma

Wstęp

Makroglobulinemia Waldenstroma

Makroglobulinemia Waldenstroma (WM) jest rzadkim, wolno rozwijającym się nowotworem, zwykle zajmującym węzły chłonne, szpik kostny i śledzionę. Nowotwory tego typu zwane są chłoniakami. WM zaliczany jest do typu chłoniaków zwanych chłoniakami nieziarniczymi. Chłoniak nieziarniczy nie jest jedną chorobą; określenie to odnosi się do grupy różnych chłoniaków, które zaczynają się w typie białych krwinek zwanych limfocytami.

Tkanki limfoidalne

Tkanki limfoidalne biorą udział w zwalczaniu chorób i infekcji przez organizm. Tkankę limfoidalną można znaleźć w wielu miejscach w organizmie, takich jak:

- Węzły chłonne — małe gruczoły w kształcie fasoli; niektóre występują w skupiskach w miejscach takich jak pacha, boki szyi, pachwiny, brzuch i klatka piersiowa.
- Niektóre narządy — takie jak śledziona, migdałki, adenoidy i grasica.
- **Szpik kostny — miękka, gąbczasta tkanka w środku większości kości. To właśnie tam powstają nowe komórki krwi.** Są trzy główne typy komórek krwi:
    - Krwinki czerwone (erytrocyty) przenoszą tlen w całym organizmie.
    - Płytki krwi (trombocyty) inicjują tworzenie skrzepów krwi, aby zatrzymać krwawienie i umożliwić gojenie ran.
    - Krwinki białe (leukocyty) pomagają organizmowi zwalczać infekcje i niektóre choroby.

WM jest chłoniakiem, który dotyka szczególnego rodzaju krwinek białych, zwanych „limfocytami szpikozależnymi” lub w skrócie „limfocytami B”. Szpik kostny wytwarza większość krwinek białych, dlatego warto wiedzieć, jak działa, aby móc zrozumieć WM.

Co to jest szpik kostny?

Podstawowa budowa i czynność

Szpik kostny to gąbczasty, galaretowaty materiał, wypełniający środek kości, zwany jamą szpikową. Jest chroniony twardą, zewnętrzną warstwą zwaną „kością zbitą” lub „warstwą korową”, która jest owinięta gęstą błoną włóknistą, zwaną „okostną”.

W szpiku kostnym znajdują się komórki macierzyste. Są to niedojrzałe komórki, które mają zdolność przekształcania się w różne typy komórek. Szpik kostny zawiera dwa rodzaje komórek macierzystych:

- **Mezodermalne komórki macierzyste**: wytwarzają tkankę łączną organizmu, taką jak chrząstki, kości i tłuszcz.
- **Hematopoetyczne komórki macierzyste**: są odpowiedzialne za tworzenie i rozwój wszystkich komórek krwi w procesie znanym jako hematopoeza.

  Każdy typ krwinek, które wytwarza szpik kostny ma określoną długość życia. Krwinki białe trwają żyją przez czas liczony w godzinach lub dniach, płytki krwi około dziesięciu dni, a krwinki czerwone około 120 dni. Szpik kostny musi nieustannie wymieniać te komórki przez całe życie. Ponadto szpik kostny odpowiada na zmieniające się potrzeby organizmu. Na przykład wytwarzanie krwinek białych zwiększa się w odpowiedzi na infekcję, wytwarzanie krwinek czerwonych zwiększa się, gdy organizm potrzebuje więcej tlenu, a wytwarzanie płytek krwi zwiększa się, gdy dochodzi do krwawienia.

Typy szpiku kostnego

W organizmie są dwa typy szpiku kostnego: szpik czerwony i szpik żółty. Po urodzeniu cały szpik kostny jest czerwony i pozostaje taki do około siódmego roku życia, odkąd stopniowo przekształca się w tłustszy szpik żółty. U osoby dorosłej w średnim wieku około połowa szpiku kostnego jest czerwona, a połowa żółta.

Każdy typ szpiku kostnego pełni określone funkcje.

- **Czerwony szpik kostny**, zwany tkanką mieloidalną, zbudowany jest z silnie unaczynionej tkanki włóknistej, która zawiera hematopoetyczne, czyli krwiotwórcze komórki macierzyste. Krwinki czerwone, płytki krwi i większość krwinek białych powstają w czerwonym szpiku kostnym. U osób dorosłych największe skupienie szpiku czerwonego znajduje się w obrębie kości pleców (kręgi), mostka, miednicy (kości biodrowej, gdzie wykonuje się najwięcej biopsji szpiku), żeber, czaszki oraz na końcach kości ramiennej, kości udowej i kości podudzia (piszczeli).

- **Żółty szpik kostny** jest tłustszy i zawiera mezodermalne komórki macierzyste, które wytwarzają tkankę łączną organizmu. Szpik żółty przechowuje również tłuszcze i składniki odżywcze, których używa szpik czerwony, a także pomaga utrzymać właściwe środowisko dla czynności szpiku kostnego. Żółty szpik kostny można znaleźć w pustej jamie kości długich, takich jak kości rąk i nóg, i jest zwykle otoczony warstwą czerwonego szpiku kostnego.

Mikrośrodowisko szpiku kostnego

Gdyby naukowiec przyjrzał się dokładnie czerwonemu szpikowi kostnemu pod mikroskopem, zobaczyłby coś, co nazywa się „mikrośrodowiskiem”. Mikrośrodowisko to układ komórek i struktur, które umożliwiają sygnalizację (komunikację) między komórkami szpiku kostnego. Mikrośrodowisko odgrywa ważną rolę we wzroście zarówno komórek nowotworowych (złośliwych), jak i zdrowych. Obecnie prowadzi się wiele badań mających na celu lepsze zrozumienie wpływu mikrośrodowiska na rozwój i wzrost komórek nowotworowych, a także wpływu mikrośrodowiska na odpowiedź organizmu na leczenie.

Rozwój komórek krwi

Nabycie podstawowej wiedzy o prawidłowym procesie rozwoju komórek krwi, zilustrowanym poniżej, pozwala pojąc, co idzie nieprawidłowo u osób z WM. Hematopoetyczne (krwiotwórcze) komórki macierzyste można podzielić na dwa główne typy: komórki mieloidalne i limfoidalne.

- **Mieloidalne komórki macierzyste** rozwijają się w wiele różnych krwinek, w tym:
    - Krwinki czerwone (erytrocyty), zawierające białko zwane hemoglobiną, które odbiera tlen w płucach i transportuje go w czerwonych krwinkach do tkanek, które potrzebują tlenu, takich jak mózg, serce i mięśnie. Wartość laboratoryjna hemoglobiny jest często stosowana jako wskaźnik ilości sprawnych krwinek czerwonych krążących w organizmie.

- Płytki krwi (trombocyty), które mają kluczowe znaczenie dla tworzenia skrzepów w celu zatrzymania krwawienia. Uraz tkanki (np. skaleczenie) wyzwala aktywność płytek krwi w miejscu zranienia.
- Granulocyty odgrywają ważną rolę w ochronie organizmu przed zakażeniami, zwłaszcza bakteryjnymi. - Granulocyty to trzy typy krwinek białych: bazofile, eozynofile i neutrofile.
- Monocyty, typ komórek ważny w obronie przed różnymi infekcjami.

- **Limfoidalne komórki macierzyste** rozwijają się w szereg różnych krwinek białych, stanowiących centralną część układu odpornościowego, takich jak:
  - Naturalni niszczyciele
  - Limfocyty T (komórki T)
  - Limfocyty B (komórki B)
  - Komórki plazmatyczne

- Normalnie komórki B pozwalają organizmowi zwalczać infekcje, dojrzewając jako komórki plazmatyczne. Zadaniem komórek plazmatycznych jest wytwarzanie białka zwanego przeciwciałami — znanego również jako immunoglobuliny lub w skrócie Ig. Przeciwciała pozwalają organizmowi chronić się przed chorobami i infekcjami. Jest pięć głównych typów przeciwciał, określanych skrótami IgA, IgD, IgE, IgG i IgM. Chociaż immunoglobulina M (IgM) nie jest najobficiej występującym przeciwciałem, jest jednak największym ze wszystkich przeciwciał, zwanym makroglobuliną.

Jak WM wpływa na szpik kostny?

Rozwój limfocytów B w komórki plazmatyczne w szpiku kostnym jest prawidłowym procesem, zwanym szlakiem. W przypadku WM mutacja zazwyczaj występuje gdzieś w tej ścieżce rozwoju komórek plazmatycznych i powoduje rozwój nieprawidłowych komórek WM.
Powstała komórka WM powiela się, tworząc wiele kopii samej siebie, zwanych klonami. Nieprawidłowe klony w WM mogą być dowolnymi komórkami tego szlaku — limfocytami B, komórkami limfoplazmatycznymi (mającymi cechy limfocytów B i komórek plazmatycznych) oraz komórkami plazmatycznymi. Ponadto, te klonalne komórki WM wytwarzają nieprawidłowo duże ilości przeciwciała IgM, co skutkuje wyższym poziomem IgM we krwi.

Zwykle jest wiele różnych rodzajów przeciwciał IgM, z których każde jest wytwarzane przez niewielką liczbę komórek plazmatycznych i każde występuje w bardzo małych ilościach. Jako że komórki WM powstają z jednego klonu, wszystkie wytwarzane przez nie IgM są takie same. Duże ilości pojedynczego, identycznego przeciwciała określa się mianem „immunoglobulinowej gammapatii monoklonalnej” lub w skrócie „gammpatii monoklonalnej” lub „gammapatii M”.

Ze względu na duży rozmiar i nieporęczną strukturę IgM krew może stać się gęsta przy bardzo wysokim poziomie IgM, co jest stanem zwanym „nadmierną lepkością”. Gruba, czyli lepka krew nie może z łatwością przepływać przez organizm. Może to prowadzić do wielu objawów związanych z WM, w tym do nadmiernego krwawienia, problemów ze wzrokiem, powikłań sercowo-naczyniowych i problemów z układem nerwowym.

Ponadto nieprawidłowe komórki nowotworowe wciąż się mnożą i nie ulegają normalnej planowej śmierci komórkowej, mogą więc przejąć szpik kostny i zakłócić prawidłową produkcję krwinek (hematopoezę). Może to prowadzić do niedoboru zdrowych komórek krwi w organizmie. W rezultacie organizm możesz nie wytwarzać ilości krwinek czerwonych wystarczającej do przenoszenia odpowiednią ilości tlenu do narządów ciała, co prowadzi do najczęstszych wczesnych objawów WM — osłabienia i zmęczenia. Chora osoba może mieć również niską liczbę innych komórek krwi, takich jak płytki krwi — co prowadzi do problemów z krwawieniem lub neutrofili — co prowadzi do zmniejszonej zdolności zwalczania infekcji.

Zabieg biopsji szpiku kostnego

Źródłem zdrowych komórek krwi, w tym komórek odpornościowych wytwarzających IgM, jest szpik kostny, więc to właśnie tam zazwyczaj zaczyna się badanie problemów hematologicznych (związanych z krwią). Jeśli badania krwi wskazują niską liczbę krwinek (cytopenię) lub wysoki poziom monoklonalnego IgM, lekarz może zalecić badanie szpiku kostnego. **Diagnozę WM można potwierdzić jedynie poprzez badanie szpiku kostnego**, ponieważ objawy WM mogą być podobne do objawów powodowanych przez inne choroby lub infekcje**.**

Gdy wymagane jest dokładne zbadanie szpiku kostnego, zwykle pobierane są dwie próbki: aspirat szpiku kostnego i biopsję szpiku kostnego. Aspirat szpiku kostnego jest płynną próbką szpiku kostnego, a biopsja szpiku kostnego to lita próbka gąbczastego środka szpiku kostnego.

Aspirację i biopsję szpiku kostnego można wykonać w gabinecie lekarskim lub w szpitalu. Zabiegi te są wykonywane w tym samym czasie, zwykle na tylnej części kości biodrowej. Obszar ten jest pozbawiany czucia za pomocą środka znieczulającego miejscowo. W niektórych przypadkach może zostać zastosowane łagodne uspokojenie lekowe. Po znieczuleniu (pozbawieniu czucia) skóry i kości, wprowadzana jest igła w celu pobrania (aspiracji) strzykawką płynnego szpiku kostnego. Następnie w tym samym znieczulonym miejscu wprowadzana jest kolejna igła w celu pobrania (biopsji) małego fragmentu szpiku kostnego.

Po zabiegu na miejsce zabiegu nakłada się zwykle opatrunek uciskowy, aby zapobiec ewentualnemu krwawieniu. W miejscu biopsji może wystąpić zasinienie, tkliwość lub lekki ból. Zazwyczaj można powrócić do zwykłych zajęć tego samego dnia, w którym wykonano biopsję.

Ocena lekarska i badania laboratoryjne szpiku kostnego

Biopsja szpiku kostnego i próbki aspiratu są wysyłane do laboratorium w celu zbadania przez patologa, który będzie szukał nieprawidłowości.

- **Biopsja szpiku kostnego:** próbka z biopsji szpiku kostnego służy do oceny struktury szpiku kostnego, liczby komórek obecnych w szpiku kostnym (zagęszczenia komórek), proporcji różnych typów komórek oraz sposobu dojrzewania komórek (różnicowania). Próbka jest badana pod mikroskopem.

W WM w szpiku kostnym często obecny jest nadmiar limfocytów B, komórek limfoplazmatycznych lub komórek plazmatycznych. Często zdarza się, że pacjent ma hiperkomórkowy szpik kostny (szpik kostny z większą ilością komórek niż można by się spodziewać w wieku pacjenta) z powodu nowotworowych komórek WM wypełniających szpik kostny. Ilość tych komórek jest zazwyczaj podawana jako procent nacieku szpiku kostnego; to właśnie o tej ilości komórek nowotworowych mówi lekarz, omawiając wyniki z pacjentem.

Naciek szpiku kostnego komórkami złośliwymi jest jednak zmienny, ponieważ nieprawidłowe komórki nie są równomiernie rozmieszczone w całym szpiku. Mają one tendencję do zbijania się w szpiku kostnym i w danej próbce z biopsji może ich brakować. W związku z tym, jeśli zostanie wykonana więcej niż jedna biopsja szpiku kostnego, możliwe jest uzyskanie różnych wyników, ponieważ próbki z biopsji prawdopodobnie nie zostaną pobrane z tego samego miejsca.

- **Aspirat szpiku kostnego**: próbka aspiratu szpiku kostnego służy do oceny ilości poszczególnych typów komórek i ich kształtu (morfologii). Jest też używana do szczegółowych badań genetycznych. Wykonanych może zostać wiele badań laboratoryjnych:
    - **Cytologia:** próbka aspiratu jest rozmazywana na cienką warstwę komórek na szkiełku mikroskopowym i badana w celu uzyskania szczegółowej oceny komórek szpiku kostnego. Pozwala to również patologowi określić, czy obecne są również inne choroby szpiku kostnego.

- **Cytometria przepływowa**: badanie to służy do identyfikacji specyficznych typów komórek — takich jak komórki plazmatyczne, limfoplazmatyczne markery znajdujące się na zewnątrz komórek. Dzięki temu badaniu patolog może określić, czy obecne są klony nieprawidłowych komórek.
- **Kariotypowanie:** jest to proces wykonywany w celu oceny wielkości, kształtu i liczby chromosomów. Chromosomy są to struktury znajdujące się w komórkach szpiku kostnego, które zawierają DNA (materiał genetyczny ludzkiego organizmu). Kariotyp może dać ogólne pojęcie o wszelkich addycjach lub delecjach chromosomów, jak również o wszelkich translokacjach (zamianie materiału miejscami między różnymi chromosomami).
- **Fluorescencyjna hybrydyzacja in situ (FISH)**: pogłębione badanie chromosomów może również obejmować badanie FISH, poszukujące specyficznych zmian chromosomalnych, które mogą być związane z innymi zaburzeniami szpiku kostnego, takimi jak szpiczak mnogi lub chłoniak grudkowy. Chociaż te informacje nie są rutynowo używane do określenia leczenia ani potwierdzenia rozpoznania WM, pewne mutacje wykrywane w tych badaniach laboratoryjnych, takie jak mutacja TP53 i delecja 6q, są często obserwowane w WM.
- **Badanie mutacji genetycznych:** zwykle wykonywane są dodatkowe badania w celu oceny konkretnych mutacji genetycznych, które często występują u osób z WM. Większość osób z WM ma nieprawidłową (zmutowaną) wersję genu MYD88; około 40 procent osób z WM ma również mutację genu CXCR4; 5 procent nie ma mutacji żadnego z tych genów. Dokładne badania w kierunku mutacji MYD88 i mutacji CXCR4 należy wykonać w ramach wstępnych kompleksowych badań w kierunku WM. Wiedza o tym, czy występuje mutacja MYD88 czy mutacja CXCR4 jest ważna przy podejmowaniu decyzji o opcjach leczenia.

Bardziej szczegółowe informacje na temat tych i innych badań laboratoryjnych można znaleźć w broszurze IWMF, *Badania medyczne*, na naszej stronie internetowej pod adresem https://iwmf.com/publications/.

W zależności od wyników biopsji i aspiracji szpiku kostnego, badań krwi, badań obrazowych, badania fizykalnego oraz tego, czy występują objawy, diagnoza WM jest dalej doprecyzowywana do jednego z dwóch podtypów: objawowego, zwanego również czynnym WM albo bezobjawowego, czyli bez objawów.

Nie wszystkie osoby z nowo rozpoznaną WM wymagają natychmiastowego leczenia. Jeśli ktoś nie ma objawów, zwykle nie wymaga leczenia. Jedna na cztery osoby (25 procent) jest bezobjawowa w momencie postawienia diagnozy.

WM jest wolno rozwijającym się chłoniakiem, można więc przez wiele lat nie mieć objawów i nie potrzebować leczenia. Wyniki badań i ich wykorzystanie w celu opracowania spersonalizowanego planu postępowania najlepiej jest omówić ze swoim hematologiem/onkologiem.

Aby uzyskać bardziej dogłębną wiedzę o szpiku kostnym i makroglobulinemii Waldenstroma, należy przejść do strony https://iwmf.com/publications/ i przewinąć w dół do sekcji **The Bone Marrow and Waldenstrom's Macroglobulinemia (Beyond Basics) Fact Sheet** (Szpik kostny i makroglobulinemia Waldenstroma, arkusz informacyjny [pozapodstawowy]).

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.

Copyright© The International Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation, czerwiec 2022 r.

Misja IWMF

Wspieranie i edukowanie wszystkich, których dotknęła makroglobulinemia Waldenstroma (WM) z jednoczesnym rozwijaniem poszukiwania leku.

Wizja IWMF

Świat bez WM (makroglobulinemii Waldenstroma)

Opublikowane przez International Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation (IWMF)

Niniejsze informacje są przekazane przez IWMF bez dodatkowych kosztów. Prosimy o rozważenie dołączenia i/lub wsparcia IWMF, aby umożliwić nam dalsze udostępnianie podobnych materiałów i wspieranie badań nad lepszymi terapiami i lekarstwem na makroglobulinemię Waldenstroma. Można do nas dołączyć i/lub wesprzeć nas na naszej stronie www.iwmf.com lub wysłać swój wkład pocztą na adres: 6144 Clark Center Avenue, Sarasota, FL 34238.

IWMF
International Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation

6144 Clark Center Avenue
Sarasota, FL 34238
Tel.: 941-927-4963 Faks: 941-927-4467
www.iwmf.com
E-mail: info@iwmf.com

IWMF jest organizacją non-profit zwolnioną z podatku zgodnie z art. 501(c)(3), NIP 54-1784426.