

Waldenströms Makroglobulinemi

Hva er det?

Waldenströms makroglobulinemi (WM) er et lymfom eller kreft i lymfesystemet. Det oppstår i en type hvite blodlegemer kalt B-lymfocytter eller B-celler, som normalt modnes til plasmaceller. Viss jobb er å produsere immunglobuliner (antistoffer) for å hjelpe kroppen å bekjempe infeksjoner. I WM endrer B-cellen seg til malign B-celle i det sene stadiet av modningen, og den fortsetter å dele seg i kloner med identiske celler. Dette skjer primært i benmargen, men også i lymfeknuter og andre organer med lymfatisk vev. Disse klonale cellene produserer for mye av et antistoff som kalles IgM.

Under mikroskopet har WM cellene karakteristikk av både B-lymfocytter og plasmaceller, og de kalles lymfoplasmacytiske celler. Av den grunn er WM klassifisert som en type non-Hodgkins lymfom kalt lymfoplasmacytisk lymfom (LPL). Omtrent 95% av LPL tilfeller er WM. Det er en veldig sjelden kreftform – kun ca. 1500 pasienter blir diagnostisert med WM hvert år i USA. WM er vanligvis indolent (langsomt voksende) og kan bli behandlet som en kronisk sykdom i flere år. Derimot kan man ennå ikke bli helbredet for den.

Som et resultat av spredningen i benmargen og andre steder kan de lymfoplasmacytiske cellene til WM interferere med normale funksjoner. I benmargen, der blodlegemene blir dannet, fortrenger WM cellene de normale blodlegemene, og dette kan føre til redusert celledannelse i blodet. I lymfeknuter og i andre organer kan WM cellene føre til forstørrelse av disse strukturene og andre komplikasjoner.

Overproduksjonen av IgM er også årsaken til mange av de symptomene sykdommen assosieres med. IgM er et stort antistoff og tenderer til å gjøre blodet seigere enn normalt, en tilstand som kalles hyperviskositet. I motsetning til normale antistoffer, som bekjemper infeksjon, har IgM-antistoffene som WM cellene produserer, ingen nyttig funksjon. Noen ganger kan IgM-antistoffene feilaktig gjenkjenne kroppens eget vev som "fremmed" og angripe det, noe som fører til inflammasjon og skade.

Waldenströms makroglobulinemi er oppkalt etter den svenske legen Jan Gösta Waldenström (1906-1996), som i 1944 identifiserte en sjelden tilstand der to pasienter fikk påvist seigt blodserum, blødning fra munn, nese og blodkar i retina (regnbuehinnen i øyet), lavt antall røde blodlegemer og blodplater, høy senkning og forstørrede lymfeknuter. Benmargsbiosier viste økt antall lymfoide celler, og røntgen bilder av skjelettet var normalt, hvilket ekskluderte diagnosen multippelt myelom. Begge pasienter hadde et økt antall av et ukjent protein med ekstremt høy molekylvekt, et "makro" globulin. Vi kjenner nå dette globulinet som IgM.

Årsaker og risikofaktorer

Det er ingen kjent definert årsak til WM. Som for de fleste kreftformer, er det sannsynligvis mange risikofaktorer involvert - noen kan være arvede, predisponerende, genetiske faktorer, og noen kan skyldes miljø- eller yrkespåvirkning, som man har blitt utsatt for i løpet av livet.

Det er mange kjente risikofaktorer, som øker risikoen for å utvikle WM. Disse inkluderer følgende:

- **Hannkjønn** – Insidensen av WM er signifikant høyere hos menn enn hos kvinner.

- **Økende alder** - Median alder ved diagnose er omtrent 65 år, men også pasienter ned til 18 år har vært rapportert. Den årlige insidensen øker dramatisk med økende alder.

- **Kaukasisk rase** – Insidensen er høyere hos hvite enn hos sorte, men pålitelige tall for andre raser er ikke tilgjengelige.

- **IgM monoklonal gammopati av usikker betydning (IgM MGUS)** - Dette refererer til en tilstand der det er påvist tilstedeværelse av et monoklonalt IgM i blodprøver, men det er ikke holdepunkter for malignitet (kreft) i benmargen. I en langtidsstudie på IgM MGUS, var insidensen for progresjon til WM og andre B-celle maligne sykdommer 10 % etter 5 år, 18 % etter 10 år og 24 % etter 15 år – en progresjons rate på omtrent 1.5 prosent per år.

Mange studier viser en viss grad av familiær disposisjon, da omtrent 20% av pasientene har familiemedlemmer med WM eller andre B-celle maligniteter.

Miljøfaktorer som eksponering for stråling, Agent Orange og yrkeseksponering av lær, gummi, maling, fargestoffer og løsemidler har også blitt nevnt i noen studier, og også visse autoimmune sykdommer og virus som hepatitt C. Men funnene har ikke vært konsistente.

Prognoser

Det er ingen behandling som helbreder WM, men i noen tilfeller vokser sykdommen langsomt og kan bli effektivt behandlet med riktige medikamenter.

Mye av den eldre litteratur om WM siterer en overlevelses rate på 5-7 år etter diagnose. Dette tallet dukker opp fra tid til annen. Det er viktig å være oppmerksomme på at dette baserte seg på studier utført før mange av de nyere medikamentene kom i utstrakt bruk, spesielt monoklonale antistoffer og proteasom inhibitorer, og nå de målrettede behandlingene mot B-celle signalveier. WM forskere antar, at overlevelsen er mye bedre i dag som et resultat av den raske økningen i tilbudet på nye medikamenter for WM pasienter.

Tegn og symptomer på sykdommen

Fordi WM vokser langsomt, behøver det ikke være tegn eller symptomer på sykdommen før eller til og med etter diagnose. Da det på det nåværende tidspunkt ikke er noen behandling som kurerer WM, bør pasienter som er uten symptomer eller som har milde symptomer, en periode bli satt på "wait and see" der de ikke blir behandlet, men i stedet regelmessig kontrollert av en hematolog.

Det behøver ikke være korrelasjon mellom nivå av monoklonale IgM og/eller grad av benmargsinfiltrasjon på den ene siden og symptomenes alvorlighetsgrad på den andre siden. Pasienter med like laboratorieresultater kan ha forskjellig grad av symptomer og også forskjellige typer symptomer.

Nedenfor er nevnt tilstander, som sammen med typiske tegn eller symptomer, kan forekomme hos WM pasienter. Avhengig av alvorlighetsgrad, kan de indikere behov for behandling. Det er viktig å være klar over, at mange av disse tegnene og symptomene også er assosiert med andre tilstander. WM behøver ikke være den eneste årsaken.

Anemi – nedsatt produksjon av røde blodlegemer, som transporterer oksygen fra lungene til kroppen. Skjønt anemi har mange årsaker, er det den hyppigste manifestasjonen av lymfoplasmacytisk celleinfiltrasjon i benmargen, og anemi symptomene starter ofte prosessen som leder til WM diagnosen. Disse inkluderer blekhet, svakhet, fatigue, svimmelhet, hjertebank og kortpustethet.

Lymfadenopati, splenomegali og hepatomegali – henholdsvis forstørrelse av lymfeknuter, milt og lever. Med mindre volumøkningen er ganske stor, er den ofte ikke merkbar.

Hyperviskositet – økt seighet i blodet, som i WM er forårsaket av høyt IgM nivå. Tegn og symptomer på hyperviskositet inkluderer kronisk blødning fra nesen, gummene, og mindre vanlig, fra mave-tarm-kanalen, hodepine, øresus, svimmelhet, tap av koordinasjon eller balanse, nedsatt hørsel, uklart syn eller synstap, utvidede, pølseformede vener i retina og ødem i papillen bak i øyet (den blinde flekk der synsnerven kommer inn). I alvorlige tilfeller utvikler det seg hjertesvikt, døsighet, stupor, og koma kan inntreffe. Symptomer på grunn av hyperviskositet opptrer vanligvis ved IgM konsentrasjoner over 4000 mg/dl. Imidlertid er slike konsentrasjoner ikke nødvendigvis assosiert med hyperviskositet, siden det er betydelige variasjoner når det gjelder mengden IgM som skal til for å lage symptomer på hyperviskositet hos hvert enkelt individ.

Konstitusjonelle symptomer (også kalt B symptomer) - disse inkluderer feber, nattesvette, vekttap og fatigue.

Perifer nevropati – karakterisert av nummenhet, prikking, brenning og stikkende sensasjoner, som vanligvis opptrer i føttene først. Sensasjonene er vanligvis symmetriske, affiserer begge føtter likt og progredierer langsomt til knærne før de begynner og merkes i hender og armer. Svakhet i legger og armer kan også oppstå. Perifer nevropati ses hos omtrent 25 % av WM pasientene og oppstår fordi monoklonalt IgM angriper spesifikke komponenter på nervene og derved påvirker nerveledningen. Perifer nevropati kan også inntreffe ved behandling med bortezomib, thalidomid eller andre nevrotoksiske agens.

Kulde agglutinin sykdom – karakterisert av tilstedeværelsen av høy konsentrasjon av sirkulerende antistoffer rettet mot de røde blodlegemene. Antistoffet binder seg typisk til celler ved lav kroppstemperatur og kan forårsake hemolytisk anemi (ødeleggelse av røde blodlegemer). Tegn og symptomer varierer i forhold til sykdommens alvorlighetsgrad og kan inkludere smertefulle fingre og tær ved kuldeeksponering, anemi, fatigue, kortpustethet, gulsott, Raynaud's fenomen (hvite fingre også kalt likfingre, hvite tær, hvit nese og/eller ører) når det er kaldt, og mørk urin på grunn av tilstedeværelse av hemoglobin.

Kryoglobuliner – en tilstand der det sirkulerende IgM, har egenskapene til et kryoglobulin, et protein som felles ut ved lave kroppstemperaturer. Når IgM konsentrasjonen blir høy, og det er kaldt, obstruerer det utfelte antistoffet fysisk de små blodårene og forårsaker blå fingre og tær (symptomer som likner

Raynaud's fenomen) og purpura (lilla merker i huden). Det kan også oppstå blødninger og sår og i svært alvorlige tilfeller gangren i fingre, tær, nese og ører.

Trombocytopeni – redusert produksjon av blodplater, som er viktig i den første del av hemostasen der blodplatene klotter seg sammen til en plugg og tetter nyoppståtte hull i blodåreveggen. Typiske symptomer er blødning, vanligvis fra gummene og nesen, små og flate, røde misfarginger i huden kalt petekkier, og blåmerker.

Amyloidose – en gruppe sjeldne sykdommer karakterisert ved tilstedeværelsen av et abnormt protein kalt amyloid som finnes avleiret i forskjellige vev og organer i kroppen. Amyloid proteinet danner fibriller som kan skade disse kroppsdelene eller interferere med deres normale funksjon. Proteinene kan være avleiret i et lokalisert område eller i hele kroppen. De mest vanlige vev og organer som rammes, er nyrer, hjerte, mave-tarm-kanal, perifere nerver og lever. Symptomene kan variere meget ut fra hvilke vev og organer de abnorme fibrillene er utfelt i. Tegn og symptomer på amyloidose kan være vage, slik som følelse av svakhet, fatigue, vekttap, kortpustethet, abnorme sensasjoner i føttene, forstørret lever og/eller milt, underhudsblødninger eller anemi. Mer spesifikke tegn og symptomer kan være hevelse i ekstremitetene, forstørret tunge, Carpal tunnel syndrom, malabsorpsjon, hudfortykkelse, uforklarlig hjertesvikt med stuvning og uforklarlig nyresvikt.

Bing-Neel syndrom – karakterisert av infiltrasjon med lymfoplasmacytiske celler eller IgM i sentralnervesystemet (hjerne og ryggmarg). Dette er en veldig sjelden tilstand som kan resultere i mental svekkelse, forvirring, synsforstyrrelser, irritabilitet, personlighetsforandringer, kramper og koma.

Andre tegn og symptomer – residiverende infeksjoner, særlig i bihulene og øvre luftveier, kan opptre oftere hos WM pasienter enn i normalbefolkningen. Av og til kan de lymfoplasmacytiske WM cellene infiltrere lungene og produsere betydelige mengder pleuravæske (væske i brysthulen). Nyreaffeksjon og lesjoner i ben er sjeldne. I noen tilfeller kan pasienter ha et utslett eller elveblest, og en sjelden gang kan lymfoplasmacytiske celler infiltrere huden. En liten gruppe pasienter kan få opphopning av WM celler i forskjellige deler av kroppen, inkludert ekstremitetene, ryggraden, brystet og øyehulen.

Vanlige medisinske tester brukt til diagnose og kontroll av sykdommen

En klinisk undersøkelse er en fremgangsmåte der en medisinsk fagperson, oftest lege, eksaminerer kroppen til en pasient for tegn og symptomer. Den kliniske undersøkelsen kommer etter at man har tatt opp sykehistorie, som er en redegjørelse av symptomer pasienten har hatt, så vel som spørsmål omkring pasientens aktuelle og tidligere helsetilstand.

Hvor ofte det bør gjøres en klinisk undersøkelse etter diagnosen er stilt, avhenger av sykdomsstatus. Pasienter med ulmende WM som er stabile, behøver ikke kontrolleres av hematolog oftere enn en eller to ganger i året. Nylig diagnostiserte pasienter eller de med progredierende sykdom bør følges hyppigere, kanskje hver andre eller tredje måned. Pasienter under behandling kan bli kontrollert enda hyppigere, kanskje ukentlig, slik at bivirkninger oppdages tidlig og kan bli effektivt behandlet.

Forskjellige tester blir tatt for å stille WM diagnosen. Mange av de samme testene blir brukt til å følge sykdommen før, under og etter behandling.

Benmargsbiopsi – Benmargsbiopsi (BMB) er den endelige undersøkelsen som konfirmerer diagnosen WM. Den er nødvendig for diagnosen, og den blir også hyppig brukt til å følge sykdommen. Denne prosedyren kan bli utført på et legekantor, men helst på et sykehus under lokalanestesi og evt. lett sedasjon. Biopsien blir vanligvis tatt fra iliaca posterior (bakre hoftekam) ved å bruke en tykk nål, men kan også tas fra sternum (brystbenet) eller andre ben. Både en flytende benmargsprøve (benmargsaspirat) og en solid benprøve (benmargsbiopsi) kan bli tatt under prosedyren.

En patolog eksaminerer benmargcellene under mikroskop og vil kunne rekvirere tilleggsprøver med spesialfarginger, flow cytometri, polymerase kjede reaksjons teknikker (PCR), gensekvensering eller FISH analyser for å kunne identifisere kreftcelletypen nærmere. Ved WM vil patologen se et økt antall lymfoplasmacytiske celler (som har trekk fra både lymfocytter og plasmaceller) og estimere graden av infiltrasjon av disse cellene i benmargen. Han vil også undersøke margen og vurdere hvor velfungerende den er, og om den ser ut til å kunne produsere et tilstrekkelig eller normalt antall av blodlegemer.

Selv med smertestillende vil pasienten kunne kjenne kortvarig ubehag under prosedyren og noe sårhet i biopsiområdet etterpå, når den smertestillende medisinen går ut. De fleste pasienter kan dra hjem rett etter prosedyren.

En av de viktigste metodene til å vurdere sykdoms status til en WM-pasient på, er å ta regelmessige blodprøver. Blant de mest vanlige testene er blodtelling med differensialtelling, albumin, elektrolytter, lever- og nyrefunksjonsverdier, glukose og immunglobuliner. Andre undersøkelser nevnt nedenfor, kan bli gjort hvis de anses nødvendig.

Blodtelling med differensialtelling – Dette panelet av blodprøver måler konsentrasjonen av hvite blodlegemer, røde blodlegemer og blodplater i blodet og gir annen nyttig informasjon om strukturen til disse cellene. Denne testen bestemmer også hemoglobin konsentrasjonen i blodet. Hemoglobin er molekylet i de røde blodlegemene som er ansvarlig for å transportere oksygen ut i kroppen. Hos WM pasienter kan antall røde blodlegemer og hemoglobin konsentrasjonen være lavere enn normalt og gi anemi. Anemi er en av de vanligste funnene hos WM pasienter og er ofte årsaken til at man trenger behandling.

Elektrolytter, lever- og nyrefunksjonsverdier med albumin og glukose – Disse blodprøvene gir et oversiktsbilde av kroppens kjemiske balanse og metabolisme. Panelet måler plasma eller serum konsentrasjoner av blant annet total protein og albumin, urinstoff, kreatinin, natrium, kalium, kalsium og klor, total bilirubin, lever enzymer som ASAT, ALAT, alkalisk fosfatase, glukose samt karbondioksyd og bikarbonat.

Immunglobuliner – Dette er antistoffer (proteiner) dannet i kroppen for å bekjempe infeksjoner. Immunglobulin M (IgM) blir produsert i overtall av WM kreftceller og er en av de vanligste markørene som brukes til å diagnostisere og følge sykdommen. Andre immunglobuliner, som IgG og IgA, ligger ofte under normalnivået hos WM pasienter, noe som potensielt kan føre til økt risiko for infeksjoner.

Bilediagnostikk – Røntgenbilder, CT, MR, ultralyd og PET kan være nyttige undersøkelser i diagnostikk og oppfølging av sykdommen, særlig hvis pasienten har forstørrede lymfeknuter eller forstørret milt eller hvis det er mistanke om infiltrasjon av WM celler i andre deler av kroppen.

Oftalmoskopi med utvidet pupille – Dette anbefales helst en gang i året og bør gjentas hyppigere hvis pasienten har uklart syn eller synstap, eller hvis det mistenkes hyperviskositet (økt tykkelse, seighet i blodet). Det anbefales at en øyelege med kjennskap til WM og dens påvirkninger på øyet gjør undersøkelsen.

Behandlinger og bivirkninger

WM pasienter bør bli behandlet når de har symptomer og ikke på grunnlag av blodprøve resultater alene. Dette gjelder både førstelinjebehandling, men også residivbehandling, som av og til kalles "salvage" behandling. Mange behandlingsregimer har toksiske bivirkninger. Å utsette pasienter, som ikke har symptomer, for behandling, vil potensielt kunne føre til negative effekter på livskvalitet og helse.

Ibrutinib er godkjent for behandling av Waldenströms makroglobulinemi av Food and Drug Administration (FDA) i USA, Europakommisjonen og Health Canada. Før godkjennelsen var de fleste anvendte behandlingsregimer for WM godkjent for de beslektede kreftformene follikulært lymfom, kronisk lymfatisk leukemi og multippelt myelom. Da fase I og fase II studier viste at disse behandlingene hadde en akseptabel sikkerhetsprofil og var effektive hos WM pasienter, ble de forskrevet til "off label" bruk til WM. Prosessen for "off label" forskrivning brukes fremdeles i dag.

Det er ingen enkelt standard behandling for WM. Det finnes mange alternative behandlingsopplegg. En full omtale av hver av dem er utenfor rammen til dette faktaarket. Aktuelle behandlingsopplegg inkluderer en eller flere av de følgende:

- **Kjemoterapi** med alkylende stoffer som klorambucil, cyklofosamid og bendamustin eller nukleosidanaloger som fludarabin og cladribin.
- **Kortokosteroider** oftest prednisolon og deksametason.
- **Biologisk behandling** med monoklonale antistoffer som rituximab, ofatumumab og obinutuzumab.
- **Immunmodulerende medikamenter** inkluderer talidomid og lenalidomid.
- **Proteasomihemmerer** som bortezomib, carfilzomib og ixazomib.
- **Målrettede behandlinger** mot B-celle signalveier, som inkluderer ibrutinib og everolimus.
- **Støtteterapi** som transfusjoner eller vekstfaktorer for å øke produksjonen av røde blodlegemer, hvite blodlegemer og blodplater.

- **Kirurgi eller andre prosedyrer** som inkluderer splenectomi (kirurgisk fjernelse av milten), plasmaferese for å fjerne IgM, målrettet strålebehandling for å redusere størrelsen på lymfeknuter og stamcelletransplantasjon.

Nyere målrettede medikamenter er under uttesting (inkluderer venetoclax, acalabrutinib og BGB-3111), og kombinasjoner av disse med eldre preparater vil om ikke lenge bli inkludert i behandlingstilbudet.

Når man vurderer å starte behandling, vil enkelte WM pasienter kunne ønske å be sin hematolog/onkolog om å konsultere en WM ekspert ved et større medisinsk senter for en "second opinion", dette med tanke på å forhøre seg om hvor nødvendig det er med behandling og om forskjellige behandlingsmuligheter. Dette kan være til stor hjelp, fordi få hematologer har stor erfaring med en så sjelden sykdom som WM.

Mange eldre, etablerte medikamenter er fremdeles aktuelle for WM pasienter. Ibrutinib er imidlertid et nytt peroralt medikament som angriper signalveien for Bruton's tyrosinkinase (BTK) som regulerer B-celle vekst og utvikling. Ibrutinib representerer unektelig et meget viktig steg fremover i behandlingen, men medikamentet gir ikke helbredelse for WM, og det er ikke alle som responderer på det.

Behandling for WM kan vanligvis bli gitt poliklinisk eller hjemme. Den kan bli gitt per oralt, som intramuskulær injeksjon, subkutan injeksjon eller intravenøst. Enkelte behandlinger krever at noen medikamenter skal tas dagen før eller samme dag som behandlingen for å redusere bivirkninger. Tradisjonelt har kurene blitt gitt i sykluser, som kan ta flere uker eller måneder avhengig av hvilket behandlingsregime som velges. Det er ikke uvanlig å gå gjennom en behandlingsrunde og så vente en uke eller en måned før en ny runde. Noen av de nyere behandlingene, slik som ibrutinib, krever i stedet daglig dosering inntil residiv eller betydelig toksisitet oppstår.

Et residiv etter behandling inntreffer når viktige laboratorieverdier og fysiske tegn og symptomer begynner å peke i gal retning. Disse tegn og symptomer kan være ganske like med de som ledet til den første behandlingen. Ved dette tidspunkt blir pasient og hematolog konfrontert med å velge det neste passende opplegget, det kan være regelmessig kontroll eller ny behandling.

Hvor alvorlig symptomene er, den generelle helsetilstand, livskvalitet og mulig kandidatur for fremtidig stamcelle transplantasjon (lite aktuelt i Norge), vil være faktorer som har betydning for når man skal begynne ny behandling. Spørsmålet er: Hvilken behandling skal velges? Hvis pasienten har hatt gode resultater av tidligere behandling, som førte til en god periode med respons (2 år eller mer), så vil en ny behandling med det samme opplegget være aktuelt. Hvis en tidligere behandling ikke var effektiv, eller responsperioden var kort, vil en annen behandling være indisert.

IWMF oppmuntrer også pasientene til å overveie deltagelse i kliniske studier hvis de tenker på behandling. Informasjon om pågående aktuelle studier kan man søke om på websiden til de amerikanske myndigheter. www.clinicaltrials.gov.

De fleste behandlinger for WM medfører bivirkninger, som kan inkludere en eller flere av de følgende: Kvalme eller oppkast, forstoppelse, lave celletall i blodet, hårtap, fatigue, infusjonsreaksjoner, økt risiko for infeksjoner og nevropati.

Pasienter under behandling bør spørre om skriftlig informasjon om mulige bivirkninger, og hvordan de skal behandles. Det finnes støtteterapi som kan lette mange av disse bivirkningene. Pasienter bør ta det opp med lege eller sykepleier hvis han eller hun merker forverring i symptomer eller nye tilkomne symptomer, selv om vedkommende ikke er sikker på om problemet er relatert til behandlingen.

Nyere forskning

Den genetiske forskningen på WM gjorde et stort sprang fremover i 2011 med oppdagelsen av en enkelmutasjon i genet MYD88 med en prevalens på 90 % eller mer hos WM pasienter. Dette var første gang at et helt genom, dvs. et komplett sett av DNA, til pasienter med WM var blitt sekvensert med henblikk på å avdekke hvilke gener som var mutert i kreftcellene til disse pasientene og ikke i deres normale celler. Den samme studien rapporterte også at MYD88 mutasjonen, kalt MYD88 L265P, ikke var tilnærmedelsesvis så hyppig tilstede i de fleste andre typer lymfomer eller i multipelt myelom. Senere oppfølgingsstudier fra flere steder i verden har konfirmert funnene.

Selv om vi på det nåværende tidspunkt ikke helt vet hvilken rolle MYD88 mutasjonen spiller når det gjelder utvikling og progresjon av WM, fortsetter forskerne å studere mutasjonens effekt på komplekse nedstrøms signalveier inne i cellen, og hvordan disse signalveiene på sin side kan stimulere til vekst og proliferasjon av WM celler. The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) i USA oppdaterte nylig retningslinjene for WM til å inkludere AS-PCR testing for tilstedeværelse av MYD88 L265P i benmargsceller hos individer som utredes for sykdommen og har karakterisert testen som essensiell i diagnosen av WM.

Flere andre mutasjoner er ganske vanlige hos WM pasienter, men ikke like vanlige som MYD88 L265P mutasjonen. En slik gruppe av mutasjoner finnes i genet CXCR4 med en prevalensrate på omtrent 30%. Studier antyder, at slike mutasjoner forårsaker betydelig tumor proliferasjon og spredning til ekstramedullære organer (utenfor benmargen) og derved fører til sykdomsprogresjon og dårligere prognose.

IWMF har spilt en hovedrolle i å finansiere disse nylig utførte, genetiske studiene og ønsker å ekspandere sin rolle i forskningen i nær fremtid. Siden starten i 1998, har IWMF samlet inn over 12.2 millioner amerikanske dollar (USD) til forskning og bygget sterke relasjoner til mange institusjoner i USA, Canada og i utlandet. Alle potensielle IWMF-finansierte forskningsprosjekter, blir gransket av en uavhengig komité, som inkluderer medlemmer av vår prestisjetunge vitenskapelige og rådgivende komité (SAC), ledet av Stephen M. Ansell, MD, PhD, på Mayo klinikken. Denne komitéen gir feedback til forskere og anbefaler de mest lovende forskningsprosjektene til IWMFs styre, som tar stilling til eventuell finansiering av prosjektet.

I 2014 bestemte stiftelsen, at tiden var inne til å oppdatere sin forskningsstrategi og vervet mange av de store aktørene i WM forskningen til samarbeid. IWMF gikk sammen med foreningen for Leukemi og Lymfomer (the Leukemia & Lymphoma Society (LLS)) og sponset konferansen Strategic Research Roadmap Conference i mai 2015. Her deltok mange WM forskere, og konferansen resulterte i identifisering av fire hovedprioriterings områder, som den fremtidige forskningen bør konsentreres om:

-Genomikk og epigenomikk – Den genetiske bakenforliggende årsak til ikke mutert MYD88 (også kalt vill-type) sykdom, er fremdeles uavklart, og en viktig prioritet bør være å benytte seg av forbedrede genetiske sekvens teknikker innen laboratoriemedisin, for å identifisere denne basis. Epigenomet består av kjemiske

stoffer, som kan angripe DNA og skru gener på og av og derved kontrollere produksjonen av proteiner i cellen. Epigenomet har vært gjennom omfattende studier i andre B-celle maligniteter. En omfattende analyse av epigenomet i WM celler, der MYD88 og CXCR4 status er kjent, vil kunne gi innsikt i potensielle terapeutiske angrepspunkter.

-Signalering – Det er nødvendig med studier for å identifisere signalveier og nedstrømsproteiner assosiert med det muterte MYD88 og det muterte CXCR4 for å forbedre fremtidige behandlinger for WM;

-Immunterapi – Mekanismen der en WM pasients eget immunforsvar kan bli manipulert og trigget til å gjenkjenne og deretter angripe WM cellen, er fremdeles ukjent. Forskning for å forstå biologien til immunresponsen i WM er veldig viktig;

-Benmarg / tumor mikromiljø – Fokuset forskning trengs for å finne ut mer om hvilken rolle benmargen og tumors mikromiljø ("nabolaget" rundt WM cellene) spiller, og deres rolle i å stimulere til vekst av WM celler. Det er nødvendig med studier for bedre å kunne beskrive komponentene i mikromiljøet, så vel som mikromiljøets bidrag til sykdomsprogresjon og resistens mot behandling.

Med oppstart i 2015 og til nå har det årlig blitt sendt ut en oppfordring om å sende inn søknader til prosjekter som fyller forskningskriteriene satt i IWMF-LLS Research Roadmap guidelines, og en rekke viktige og lovende forskningsprosjekter har blitt finansiert.

Overlevelse

Fremskritt i behandlingen av WM har ført til en forbedret forventet levealder for mennesker som lever med sykdommen. Noen pasienter får lange responser etter behandling, og andre fortsetter å takle sykdommen under pågående behandlinger. Å leve lenger med WM, gir nye utfordringer, som å håndtere behandlings relaterte langtidsbivirkninger (fatigue, økt risiko for infeksjoner, nevropati, "chemobrain", etc.), og å takle de emosjonelle, sosiale, yrkesrelaterte og finansielle problemene som kan oppstå.

Å maksimere livskvaliteten gjennom WM reisen er nøkkelen til generell trivsel. Det krever aktiv deltakelse av WM pasient/omsorgsperson og profesjonelt helsepersonell. Essensielle områder man bør sette fokus på, vil kunne være livsstil (ernæring, fysisk aktivitet, avslapning, etc.), støtteapparat, rådgivning, smertebehandling og bruk av tilgjengelige økonomiske/yrkesrelaterte ressurser. Ideelt er målet å blomstre, ikke bare overleve innenfor spillerommet til hver enkelt persons unike WM erfaring.

Om IWMF

Den Internasjonale Waldenström's Macroglobulinemia Foundation (IWMF) er en pasient-stiftet og frivillig-ledet, ideell 501 (c)(3) organisasjon med en viktig misjon: Å tilby gjensidig støtte og oppmuntring til pasienter med Waldenströms makroglobulinemi og andre med interesse for sykdommen; å gi informasjon og undervisningsprogram som tar for seg pasientenes bekymringer; og å fremme og støtte forskning som leder til bedre behandlinger og i siste instans helbredelse.

IWMF og dens internasjonale partnere har et stort tilbud for å hjelpe pasienter og deres omsorgspersoner til å forstå og takle WM sykdommen. Dette inkluderer et nettverk av støttegrupper, vårt diskusjonsforum

på internett, vår telefon og email LIFELINE basert på frivillighet, og vår avis, *the IWMF Torch*, som utgis hvert kvartal.

Vi tilbyr informasjonspakker (Info Paks) for pasienter og medisinsk fagpersonell. Disse er laget med henblikk på å gi en god og lett tilgjengelig informasjon om WM og om medlemskap i IWMF. Info pakkene er gratis tilgjengelige og kan umiddelbart lastes ned fra vår webside, www.iwmf.com/about-wm/newly-diagnosed, eller sendes etter forespørsel på vår webside eller gjennom vårt kontor.

Vi oppmuntrer WM pasienter og deres omsorgspersoner til å delta på vårt årlige utdanningsforum "Educational Forum", som representerer en unik mulighet til å høre om de siste forskningsresultater og behandlinger for WM. Det er også en fremragende måte til å bli kjent med andre pasienter på. Utdanningsforumet finner sted hver vår og roterer til forskjellige regioner i USA. Mange av våre tilknyttede partnere holder også regelmessige utdanningsfora i sine respektive land.

Mer informasjon om Waldenströms makroglobulinemi og disse og andre tjenester som tilbys av IWMF, finnes på vår webside, www.iwmf.com. Våre internasjonale partnere og deres websider/kontakt informasjon finnes på www.iwmf.com/about-us/international-affiliates.

IWMF er avhengig av donasjoner for å holde frem med sin misjon, og vi ønsker din støtte velkommen. Stiftelsen har et forretningskontor på 6144 Clark Center, Ave., Sarasota, FL 34238. Kontoret kan kontaktes på telefon 941-927-4963, på fax 941-927-4467, eller på email info@iwmf.com.

Takksgivelse

IWMF retter en stor takk til Dr. Robert Kyle, MD, på Mayo klinikken i Rochester, MN, for hans medisinske gjennomgang av denne publikasjonen.

Informasjonen ovenfor er kun ment til utdannings formål. Den er ikke en erstatning for profesjonelle, medisinske råd. Pasienter bør bruke informasjonen i full forståelse med, og under veiledning av en spesialist med erfaring i behandlingen av WM. Vi fraråder at pasienter bruker ovenstående informasjon uten å formidle det til sin lege.

Copyright The International Waldenström's Macroglobulinemia Foundation

Februar 2018

Dette Faktaarket er oversatt av Eva Hoff Wanderås, pensjonert overlege dr. med. ved Onkologisk avdeling, Oslo Universitetssykehus, Norge.