

华氏 巨球蛋白血症

骨髓
基本指南





骨髓和华氏巨球蛋白血症基本指南

IWMF 愿景宣言

让世界没有 WM（华氏巨球蛋白血症）。

IWMF 愿景宣言

致力研究治愈疗法的同时，给予每一位华氏巨球蛋白血症 (WM) 病友支持和教育。

国际华氏巨球蛋白血症基金会 (IWMF, International Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation) 出版

信息由 IWMF 免费提供。敬请考虑加入和/或支持 IWMF，帮助我们继续提供此类资料以支持研究，寻找更佳治疗并治愈华氏巨球蛋白血症。您可以通过我们的网站加入和/或支持我们：<https://iwmf.com/>，或将您的贡献邮寄至：6144 Clark Center Avenue, Sarasota, FL 34328。

IWMF 为 501(c)(3) 免税非营利组织，联邦编号 #54-1784426。

版权所有，IWMF，2022 年 6 月

前言

此 2022 年第 1 版《骨髓和华氏巨球蛋白血症基本指南》由国际华氏巨球蛋白血症基金会 (IWMMF) 出版, IWMMF 为 Arnold Smokler 于 1994 年所创立的非营利组织。IWMMF 的创立是为华氏巨球蛋白血症群和其他关心此疾病的人群提供相互支持和鼓励; 提供解决患者疑虑的信息和教育计划; 并促进和支持指向更佳疗效的研究, 最终治愈疾病。

IWMMF 感谢 Debra Entin、Glenn Cantor、Tom Hoffmann、Sue Herms 和 Linda Nelson 撰写和/或编辑了《骨髓和华氏巨球蛋白血症基本指南》。此外, IWMMF 感谢马萨诸塞州波士顿 Dana-Farber 癌症研究所的 Shayna Sarosiek 医学博士对本 2022 年出版物进行医学审查。

版权所有© IWMMF, 2022 年 5 月

本宣传册得到了 AbbVie 旗下公司 *Pharmacyclics* 和 *Janssen Biotech, Inc.* 的支持。



骨髓和华氏巨球蛋白血症基本指南

简介

华氏巨球蛋白血症

华氏巨球蛋白血症 (WM) 是一种罕见的、进展缓慢的癌症，通常累及淋巴结、骨髓和脾脏。这种类型的癌症被称为淋巴瘤。按照分类，华氏巨球蛋白血症是一种被称为非霍奇金淋巴瘤的淋巴瘤。非霍奇金淋巴瘤不是一种单一的疾病，而是指一组不同的淋巴瘤，这些淋巴瘤开始于一种名为淋巴细胞的白血球。

淋巴组织

淋巴组织在人体对抗疾病和感染的过程中发挥着重要作用。人体的全身各处都有淋巴组织，包括：

- 淋巴结——小的、豆状的腺体，有些聚集于腋下、颈部两侧、腹股沟、腹部和胸部等部位。
- 某些器官——如脾脏、扁桃体、腺样体和胸腺。
- **骨髓——大多数骨骼中心的柔软海绵状组织。血细胞在骨髓中产生。**

血细胞主要分为三种：

- 红细胞（红血球）将氧气运送至身体各处。
- 血小板（血栓细胞）引发血凝块的形成，有助于止血并促进伤口愈合。
- 白细胞（白血球）帮助身体对抗感染和一些疾病。

华氏巨球蛋白血症是一种累及特定种类白细胞的淋巴瘤，这种白细胞被称为 B 淋巴细胞，或简称 B 细胞。大部分白细胞是在骨髓中产生的，因此了解骨髓的工作方式将有助于您理解华氏巨球蛋白血症。

什么是骨髓？

基本结构和功能

骨髓是填充骨骼中心（被称为髓腔）的海绵状果冻样物质。骨髓由一层坚硬的外层保护着，这一外层被称为密实骨或皮质骨，

皮质骨被名为骨膜的致密纤维膜所包裹。

骨髓内有干细胞。干细胞是不成熟的细胞，能够分化成不同类型的细胞。骨髓中有两种类型的干细胞：

- **间质干细胞**：产生身体的结缔组织，如软骨、骨骼和脂肪。
- **造血干细胞**：负责所有血细胞的形成和发育，这一过程被称为造血。

骨髓产生的每类血细胞都有固定的寿命。白细胞可存活数小时至数天，血小板约为 10 天，而红细胞约为 120 天。在人的一生中，骨髓会不断更换上述细胞。此外，骨髓会对人体不断变化的需求做出反应。例如，在发生感染时白细胞的数量会增加，在身体需要更多氧气时红细胞会增加，而在出血时血小板会增加。

骨髓的类型

人体中有两种类型的骨髓，即红骨髓和黄骨髓。人出生时，全身骨髓腔内充满红骨髓，直至 7 岁左右。随后，骨髓细胞中的脂肪细胞增多，红骨髓逐渐转化为黄骨髓。在中年成年人的身体中，大约一半的骨髓是红骨髓，一半是黄骨髓。

每种类型的骨髓都发挥着特定的功能。

- **红骨髓**被称为骨髓组织，它是由血管丰富的纤维组织构成的，含有造血干细胞。红细胞、血小板和大多数白细胞是在红骨髓内形成的。在成年人的身体中，红骨髓主要聚集于背部（椎骨）、胸骨、骨盆（髌骨，大多数骨髓活检在髌骨中抽取骨髓样本）、肋骨、头骨，以及上臂骨（肱骨）、大腿骨（股骨）和胫骨末端。
- **黄骨髓**中的脂肪细胞较多，含有负责产生身体结缔组织的间质干细胞。黄骨髓中还储存着脂肪和营养物质以供红骨髓使用，并帮助维持骨髓正常工作的环境。黄骨髓存在于长骨（如手臂和腿）的骨髓腔中，通常被一层红骨髓包裹着。

骨髓微环境

科学家如果用显微镜仔细观察红骨髓，就会看到所谓的“微环境”。微环境是由细胞和结构组成，骨髓细胞之间的信息交流、信号传递通过微环境实现。微环境在癌（恶性）细胞和健康细胞的生长中都起着重要作用。目前，这方面的研究数量较多，研究者力求通过这些研究更好地了解微环境对恶性肿瘤发育和生长的作用，以及微环境对治疗反应的影响。

血细胞的发育

了解关于血细胞正常发育过程（如下图所示）的基础知识将有助于您了解华氏巨球蛋白血症的病因。造血干细胞有两种主要类型，即骨髓型和淋巴型。

- **骨髓型干细胞**发育成一些不同的血细胞，包括：
 - 红细胞（红血球），它含有一种叫做血红蛋白的蛋白质。血红蛋白在肺部吸收氧气，并通过红细胞将其运送到需要氧气的组织中，如大脑、心脏和肌肉。血红蛋白的实验室值通常用作体内循环有效红细胞数量的指示物。
 - 血小板对形成血块以止血而言至关重要。组织损伤（如割伤）会激发伤口附近的血小板做出反应。
 - 粒细胞在帮助人体抵御感染，特别是细菌感染方面发挥着重要作用。- 粒细胞包括三种类型的白细胞，即嗜碱细胞、嗜酸性细胞和中性粒细胞。
 - 核细胞是一种重要的防御各种感染的细胞。
- **淋巴干细胞**发育成一些不同的白细胞，这些白细胞构成了免疫系统的核心部分，包括：
 - 自然杀伤细胞
 - T 淋巴细胞（T 细胞）
 - B 淋巴细胞（B 细胞）
 - 浆细胞

通常，成熟 B 细胞会分化为浆细胞，以帮助人体抵御感染。浆细胞负责产生一种叫做抗体的蛋白质，也被称为免疫球蛋白，或简称 Ig。抗体帮助身体抵御疾病和感染。抗体主要分为五种类型，简称为 IgA、

IgD、IgE、IgG 和 IgM。虽然免疫球蛋白 M (IgM) 的含量不是最丰富的，但它在所有抗体中体积最大，被称为巨球蛋白。

华氏巨球蛋白血症是如何影响骨髓的？

在骨髓中，B 淋巴细胞会正常发育成浆细胞，这一过程被称为途径。在华氏巨球蛋白血症患者的身体中，浆细胞发育途径中的某个地方发生了突变，并形成了异常的华氏巨球蛋白血症细胞。

华氏巨球蛋白血症细胞形成后会进行自我复制，这称为克隆。华氏巨球蛋白血症中的异常克隆可能涉及该途径中的任何一种细胞，包括 B 淋巴细胞、淋巴浆细胞（具有 B 淋巴细胞和浆细胞特征的细胞）和浆细胞。此外，这些克隆性华氏巨球蛋白血症细胞会产生大量的 IgM 抗体，导致血液中 IgM 的水平升高。

通常，患者血液中会有许多不同种类的 IgM 抗体，每种抗体都是由少数浆细胞产生的，而且每种抗体的数量都非常少。因为华氏巨球蛋白血症细胞是复制的同一个细胞，因此它们产生的所有 IgM 均相同。大量的、相同的抗体被称为“单克隆免疫球蛋白”或“单克隆抗体”，简称“M 蛋白”。

IgM 分子量较大、结构庞大，因此在 IgM 水平极高时，血液会变得粘稠，这种状况被称为高粘性。浓稠或粘稠的血液无法在体内顺畅流动。这可能会导致许多与华氏巨球蛋白血症相关的症状，包括出血过量、视力问题、心血管并发症和神经系统问题。

此外，异常癌细胞将不断增殖，不会按照计划正常死亡，这将导致癌细胞接管骨髓，干扰正常的血细胞生成（造血）。这可能导致体内缺乏健康血细胞。因此，患者可能无法产生足够的红细胞，不能将充足的氧气运送到身体的各个器官。这会导致最常见的华氏巨球蛋白血症早期症状，即虚弱和疲劳。患者的其他血细胞计数也可能会降低——血小板减少会导致出血问题，而中性粒细胞减少会导致人体抵抗感染的能力下降。

骨髓活检程序

由于健康血细胞的来源（包括产生 IgM 的免疫细胞）来源于骨髓，血液学（血液相关）问题的研究通常从骨髓开始。如果血检结果显示低血细胞计数（细胞减少症）或高水平单克隆 IgM，医生可能会建议您进行骨髓检查。因为华氏巨球蛋白血症的症状可能与其他疾病或感染引起的症状相似，所以**只能通过骨髓检测确诊**。

如果需要对骨髓进行彻底调查，通常会获得两个样本：骨髓穿刺样本和骨髓活检样本。骨髓穿刺旨在获取骨髓的液体样本，而骨髓活检旨在获取骨髓海绵状中心的固体部分。

骨髓穿刺和活检可以在医生诊所或医院进行。两个程序同时进行。医生通常会在您的髌骨背部采集样本。医生将用局部麻醉剂对采集部位进行麻醉。在某些情况下可以使用温和的镇静剂。在麻醉皮肤和骨头后，医生将插入一根针，并用注射器取出骨髓液（穿刺）。然后，医生将在同一麻醉部位再插入一根针，以取出一小块骨髓（活检）。

完成该程序后，通常会在采集部位进行压迫包扎，以防止出血。活检部位可能会出现瘀伤、触痛或轻微的疼痛。一般而言，您在做完活检的当天即可恢复正常活动。

骨髓检查和检测

骨髓活检和穿刺样本将被送往实验室，由病理学医生检查是否有异常情况。

- **骨髓活检：**骨髓活检样本用于评估骨髓的结构、骨髓中存在的细胞数量（细胞构成）、不同类型细胞的比例，以及细胞的成熟方式（分化）。样本将在显微镜下进行检查。

对于华氏巨球蛋白血症患者而言，其骨髓中通常会出现过量的 B 淋巴细胞、淋巴浆细胞或浆细胞。由于恶性 WM 细胞会充满骨髓，华氏巨球蛋白血症患者的骨髓中存在过多细胞的情况（骨髓的细胞数量比患者当前年龄预期应有的数量要多）较常见。在报告中，这些细胞的数量通过“骨髓浸润百分比”体现。在医生与您探讨检查结果时，骨髓浸润百分比是指恶性细胞的数量。

但是异常细胞在骨髓中的分布并不均匀，因此骨髓恶性细胞的浸润是可变的。它们往往在骨髓中结成团块，特异性活检样本可能不会采集到这些细胞。因此，

如果要做多次骨髓活检，医生可能会在不同位置采集样本，而获得不同的结果。

- **骨髓穿刺：**骨髓穿刺样本用于评估每种细胞类型的数量和细胞的形状（形态学）。该样本也用于进行详细的基因检测。可能会进行几种检查：
 - **细胞学检查：**医生在显微镜载玻片上薄涂一层穿刺样本，并进行检查，以详细评估骨髓细胞。病理学医生可借此确定受检者是否有其他骨髓疾病。

- **流式细胞术**：该检查用于识别特定类型的细胞，如浆细胞、在细胞外部发现的淋巴细胞标志物。通过该检查，病理学医生可以确定是否存在异常细胞克隆体。
- **核型分析**：用于评估染色体的大小、形状和数量的过程。染色体是骨髓细胞内的结构，它携带着 DNA（人体的遗传物质）。核型可以大致体现染色体是否有任何增加、缺失或任何易位（不同染色体之间的物质互换）。
- **荧光原位杂交 (FISH)**：对染色体的深入检测还包括 FISH 测试，荧光原位杂交测试可以发现是否存在可能与其他骨髓疾病（如多发性骨髓瘤或滤泡性淋巴瘤）相关的特定染色体变化。虽然在常规情况下不会使用该信息来确定治疗方案或进行华氏巨球蛋白血症的诊断，但在这些测试中会发现一些在华氏巨球蛋白血症中常见的突变，例如 TP53 突变和 6q 缺失。
- **基因突变检测**：患者通常要做其他检查，以评估经常在华氏巨球蛋白血症患者中发现的特定基因突变。大多数华氏巨球蛋白血症患者均有 MYD88 基因异常（突变），大约 40% 的华氏巨球蛋白血症患者也会有基因 CXCR4 突变，5% 的患者不会有这两种基因突变。应对 MYD88 突变和 CXCR4 突变进行彻底检测，以此作为 WM 初步综合检查的一部分。在决定治疗方案时，了解是否存在 MYD88 突变或 CXCR4 突变至关重要。

请登录我们的网站 <https://iwmf.com/publications/>，获取 IWMF 的宣传册 *Medical Tests*（《医学检查》），以了解更多关于这些检查和其他检查的信息。

医生将根据您的骨髓活检和穿刺、血检、影像学检查、体检的结果，以及您是否有症状，进一步完善华氏巨球蛋白血症诊断，确诊为有症状（又称为活动性华氏巨球蛋白血症）或无症状华氏巨球蛋白血症亚型。

并非所有新诊断为华氏巨球蛋白血症的患者都需要立即接受治疗。如果没有症状，通常不需要治疗。在诊断时，四分之一的人 (25%) 没有症状。此外，由于华氏巨球蛋白血症是一种生长缓慢的淋巴瘤，患者可能在许多年内都没有症状，亦不需要治疗。请与您的血液学医生/肿瘤学医生探讨您的检查结果，以及如何根据这些结果制定个性化的治疗计划。

要更深入地了解骨髓和华氏巨球蛋白血症，请登录 <https://iwmf.com/publications/>，向下滚动到 **The Bone Marrow and Waldenström's Macroglobulinemia (Beyond Basics) Fact Sheet**（《骨髓和华氏巨球蛋白血症介绍书（进阶知识）》）

本文中提供的信息仅用于教育用途。其并不意味着可以替代专业医疗建议。患者若使用文中所提供的信息，应向拥有华氏巨球蛋白血症治疗经验的专业医疗专科医生进行完整咨询，并接受医疗照护。我们不鼓励患者在未告知自己专科医生的情况下，使用本文中包含的任何信息。

版权所有© 国际华氏巨球蛋白血症基金会

2022 年 6 月

IWMF 使命宣言

致力研究治愈疗法的同时，给予每一位华氏巨球蛋白血症 (WM) 病友支持和教育。

IWMF 愿景宣言

让世界没有 WM (华氏巨球蛋白血症)。

国际华氏巨球蛋白血症基金会 出版
(IWMF, International Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation)

信息由 IWMF 免费提供。敬请考虑加入和/或支持 IWMF，帮助我们继续提供此类资料以支持研究，寻找更佳治疗并治愈华氏巨球蛋白血症。您可以通过我们的网站加入和/或支持我们：
www.iwmf.com，或将您的贡献邮寄至：
6144 Clark Center Avenue, Sarasota, FL 34238。



6144 Clark Center Avenue,
Sarasota, FL 34238
电话：941-927-4963 传真：941-927-4467
www.iwmf.com
电子邮箱：info@iwmf.com