

簡介

華氏巨球蛋白血症 (WM) 是一種罕見的成熟 B 細胞淋巴增生性疾病，其特徵為可在血中檢測出血清單株免疫球蛋白 M (IgM)，且伴隨小淋巴球、漿細胞和淋巴漿細胞浸潤骨髓。由於證實 WM 細胞浸潤骨髓是確診 WM 的必要條件，因此瞭解骨髓、WM 如何影響骨髓以及診斷用的骨髓檢驗十分重要。

如需瞭解骨髓和華氏巨球蛋白血症的基礎資訊，請前往 <https://iwmf.com/publications/>，向下捲動頁面，找到《瞭解骨髓和華氏巨球蛋白血症的基本指南》手冊。

骨髓組成

成人血液中的細胞皆由骨髓生成。骨髓是一種柔軟的海綿狀組織，位於骨內部，被稱為緻密骨或皮質骨的外側堅硬構造所包覆。人的大部分的骨髓位於骨盆的骨骼、胸骨和脊椎骨（椎骨）裡。由於血液中的細胞和免疫球蛋白皆源自骨髓，血液學（血液相關）問題的檢驗通常都是從骨髓開始。可以在骨髓裡找到所有未成熟的血液細胞或前驅細胞。

骨髓裡有幹細胞，這種細胞具有分化成不同類型細胞的能力。不同類型的幹細胞可分化為成熟的血液細胞、血管、脂肪、軟骨或其他結構。造血幹細胞可分化為骨髓幹細胞和類淋巴幹細胞。這些幹細胞最終會分化為血液中的紅血球、血小板和白血球。

骨髓幹細胞可以發展為成熟的紅血球前驅物（未成熟的紅血球），最終發展為紅血球（成熟的紅血球）。健康的紅血球裡，有一種稱為血紅素的蛋白質，負責為紅血球攜帶氧氣。當紅血球在體內循環時，血紅素會將氧氣釋放到不同的組織。通常會以血紅素的實驗室檢驗值作為體內循環有效紅血球數量的替代指標。

骨髓幹細胞也能發展為巨核細胞，巨核細胞是骨髓中目前已知最大的細胞。從巨核細胞上脫落的一塊塊物質會進入到血液中，成為血小板，血小板對於形成血塊和止血相當重要。

白血球分成很多種類型，對免疫系統功能非常重要。白血球是由骨髓幹細胞和類淋巴幹細胞分化生成。骨髓幹細胞可以發展為嗜酸性白血球、嗜鹼性白血球、單核球和嗜中性白血球，這些細胞對於抵禦感染十分重要。分化自類淋巴幹細胞的細胞也是免疫系統中不可或缺的部分，這些細胞包括 B 淋巴球、T 淋巴球、漿細胞和自然殺手細胞。B 淋巴球是漿細胞的前驅細胞，而 WM 會影響它們發育為漿細胞的正常路徑。在 WM 中，突變通常出現於此一路徑，突變會導致生成增殖細胞族群（單一體細胞有絲分裂形成）。因此，WM 的異常無性繁殖可能包含此一路徑中的任何細胞，例如 B 淋巴球、淋巴漿細胞（具有 B 淋巴球和漿細胞特性的細胞）及漿細胞。

漿細胞會製造抗體（也稱為免疫球蛋白），抗體會釋放至血液中。所有抗體都是由四個蛋白質組成，包括一對大型蛋白質，稱為重鏈，以及一對小型蛋白質，稱為輕鏈。重鏈有許多種類型，而輕鏈只有兩種，分別是 κ 和 λ 。在正常情況下，所有生成抗體的細胞都會選擇 κ 或 λ 輕鏈之一，而該特定細胞生成的所有抗體，都會只包含 κ 或 λ 輕鏈。一般情況下，會有許多不同類型的漿細胞，一些漿細胞生成含 κ 輕鏈的抗體，另一些生成含 λ 輕鏈的抗體。最後血液裡就會有由不同重鏈和輕鏈組成的混合抗體。抗體也有不同的類別。在 WM 中，最主要的抗體為 IgM。IgM 抗體由 5 個相同的抗體組成，所有抗體以圍圈的形式連結在一起，形成一個大分子複合物。

骨髓裡的細胞並非雜亂無章地排列。當科學家用顯微鏡仔細觀察骨髓，可以看到所謂的「微環境」。微環境是由細胞和周圍結構組成，可讓骨髓細胞彼此進行訊息傳遞。微環境對於惡性細胞和健康細胞的生長都很重要。目前正在進行各式各樣的微環境研究，以深入瞭解微環境對惡性細胞發育和生長的作用，以及微環境對治療反應的影響。

關於 WM，其中一個問題是為什麼惡性 WM 細胞會優先出現在骨髓裡，而人體其餘部位出現惡性 WM 細胞的機率並不如骨髓高。這個問題的線索可能就在骨髓的微環境中。WM 細胞會與骨髓環境中其他細胞和結構產生交互作用，這可能是骨髓之所以利於 WM 細胞生長的原因。WM 細胞進入骨髓的其中一個機制與 WM 細胞表面一種稱為 CXCR4 的蛋白質有關，這種蛋白質會與骨髓微環境中的訊息產生交互作用。CXCR4 突變會導致 WM 細胞表面累積 CXCR4，這可能有利於 WM 細胞停留在骨髓中並繼續生長。可能還有其他訊息會協助 WM 細胞停留在骨髓中並繼續生長，如何破壞這些訊息，是目前非常活躍的科學研究方向。

關於 WM 的另一個問題，是儘管 WM 細胞群有 MYD88 突變和其他變異，讓它們可以比正常細胞長得更好和存活得更久，卻無法解釋為什麼在無症狀患者（還在觀察和等待）和一些有症狀的患者中，WM 細胞擴散得相當緩慢（或根本就沒有擴散！）。這個問題的答案目前還在調查當中，但其中一項關鍵可能是骨髓微環境裡的免疫細胞。這些免疫細胞或許對控制 WM 細胞生長有重大影響。研究人員正在深入探討人體對 WM 細胞的免疫反應，希望能用特定藥物改善免疫反應中的某些重要面向。

骨髓活體組織切片和骨髓穿刺檢查

有很多情況會需要進行骨髓活體組織切片和骨髓穿刺檢查，包括確認血球減少（血球計數過低）的成因，或評估是否有血液惡性腫瘤。要徹底檢查骨髓，通常需要取得兩種檢體：骨髓穿刺檢體和骨髓粗針活體組織切片。骨髓穿刺可取得液體骨髓檢體，骨髓粗針活體組織切片採集的是骨髓的固體部分。

一般而言，骨髓檢體可在患者側臥或俯臥時採集。許多場所都能進行骨髓採集程序，例如門診、介入放射治療室或手術室。採集骨髓活體組織切片和進行骨髓穿刺期間，會實施局部麻醉（施打

麻醉藥物)，與牙科手術類似。此外，依據患者需求或醫師喜好，可施打清醒鎮靜劑（患者仍有意識），讓患者感覺較為舒適。但這並非許多機構的標準作法。在大多數情況下，只需實施局部麻醉就能輕鬆完成手術。實施局部麻醉後，實施手術者會使用空心針頭和注射器採集骨髓檢體。一般而言，在皮膚與骨骼對應的原始麻醉部位就能取得骨髓穿刺和活體組織切片兩種檢體，但每份檢體還是會使用單獨的針頭採集。採集完骨髓活體組織切片後，會對切片採檢部位加壓，避免出血，接著進行包紮。患者通常在活體組織切片採檢完成當天就能恢復正常活動，但預期採檢部位會出現暫時性疼痛。

華氏巨球蛋白血症骨髓報告的判讀

會依據安排活體組織切片檢查的原因，將骨髓檢體送去進行各種不同的檢驗。以下檢驗中大多數為 WM 患者常需要做的檢驗，其中包含典型的 WM 結果。

骨髓粗針活體組織切片檢查

骨髓粗針活體組織切片檢查通常用於評估骨髓結構、細胞結構、細胞成熟度及不同類型細胞的比例。

細胞結構

細胞結構（骨髓中的細胞數量）會隨年齡改變。骨髓中的細胞數量會隨年齡增長而減少，脂肪含量則會隨年齡增長而增加。一般而言，骨髓中的脂肪含量應與患者的年齡相近（亦即一位 70 歲的患者，骨髓中大約含有 60-80% 的脂肪）。病理學家在觀察骨髓時，第一件事通常是評估骨髓的細胞結構，檢視骨髓細胞數與患者年齡是否呈現數量相關性。在某些情況下，例如白血病和淋巴瘤，骨髓裡的脂肪已被惡性細胞取代，這時骨髓中的細胞數量反而增加。在 WM 中，由於患者的骨髓充滿惡性 WM 細胞，骨髓中細胞數量過多在 WM 患者中相當常見（骨髓中的細胞數量超過該年齡的患者預期會有的數量）。

細胞辨識

病理學家透過觀察細胞形狀、大小和結構，輕易就能判別骨髓粗針活體組織切片裡的細胞型別。觀察完活體組織切片後，病理學家就知道健康細胞的數量是否過多或大幅減少。一種稱為免疫組織化學染色的特殊染色法可協助辨識不同型別的細胞。一般而言，WM 患者的檢體會出現過多的漿細胞、淋巴球或淋巴漿細胞。這些異常細胞或其他惡性腫瘤的異常細胞經常成群出現，而非均勻分佈在骨髓中。WM 的異常細胞數量通常會以淋巴漿細胞浸潤骨髓的百分比表示，這也是與患者說明結果時會提到的惡性細胞數量。

一旦懷疑患者患有 WM，當檢測到過多的漿細胞、淋巴球及/或淋巴漿細胞時，病理學家就會透過原位雜交法檢查所有細胞是否有相同的抗體輕鏈表現，藉此確定這些細胞是否為單株（彼此間是有關聯的惡性細胞）（關於抗體輕鏈的說明，詳見上文中的**骨髓組成**一節）。原位雜交法是一種實驗室檢驗技術，病理學家可藉此評估細胞內的 mRNA（遺傳物質），確定某個細胞將生成何種輕鏈。

一個正常的細胞群中，會混雜有 κ 輕鏈和 λ 輕鏈的細胞。如果是 WM 患者，惡性增殖的細胞會一致地表現 κ 輕鏈或 λ 輕鏈，導致表現其中一種特定輕鏈的細胞數量高得異常。透過各種檢驗，特別是血清免疫固定電泳 (SIFE) 和血清游離輕鏈 (FLC) 檢驗，病理學家可以確定骨髓中的細胞增殖與血液檢驗中的輕鏈型別的關聯。

骨髓穿刺檢查

骨髓穿刺採集的是液體檢體，一般用於評估各類型的細胞數量和細胞形態（形狀/形式）。在大多數情況下，要使用骨髓穿刺取得的液體檢體才能進行詳細的基因檢查。

骨髓穿刺抹片

穿刺抹片是一層薄薄的細胞，取自骨髓液體，病理學家可藉此分析單顆細胞。理想的骨髓穿刺檢體內含骨針（小塊的骨頭），這代表檢體合乎要求，且採檢位置正確。評估如骨髓化生不良（一種骨髓疾病，會導致細胞生成量減少，或生成形狀異常的細胞）等骨髓疾病時，骨髓穿刺抹片相當重要。

流式細胞分析技術

流式細胞分析技術也必須使用骨髓穿刺檢體進行，原理為依據細胞表面標記識別特定型別的細胞（亦即漿細胞或 B 淋巴球）。以流式細胞分析技術辨識特定的細胞類型，稱為免疫表型分析。運用這項技術，病理學家便能確定檢體中是否存在異常（增殖）的細胞族群。但必須注意，並非所有細胞都能在這項技術的處理過程中存活，尤其是漿細胞。因此這項技術檢測到的異常細胞百分比可能會低於粗針活體組織切片檢查報告的結果。

核型分析與螢光原位雜交法 (FISH)

核型分析可詳細評估染色體的整體大小、形狀和數量。染色體是位於細胞核內的結構，包括骨髓中的細胞都含有染色體，其上帶有 DNA（人體的遺傳物質）。透過核型分析，可大致瞭解染色體是否增加或缺失，並檢查是否有染色體易位（不同染色體之間的遺傳物質交換）。運用螢光原位雜交法 (FISH) 可深入檢測染色體，搜尋是否出現可能與其他骨髓疾病（例如多發性骨髓瘤或濾泡

性淋巴瘤) 相關的特定染色體變化。雖然確診 WM 和要確定 WM 的治療方式時，並不常參考這些資訊，但運用這些技術發現的某些突變 (例如 TP53 突變和 6q 缺失) 經常見於 WM。

突變分析

取得骨髓穿刺檢體後，必須將一部分檢體送去進行額外檢測，評估是否存在與 WM 相關的特定基因突變。WM 初始綜合診斷檢查包括進行全面的 MYD88 和 CXCR4 基因突變檢測。實施該檢測的方法很多，例如次世代定序、聚合酶連鎖反應 (PCR) 檢測或桑格定序。MYD88 和 CXCR4 突變與否，對所採取的治療選項十分重要。

當患者骨髓出現淋巴漿細胞淋巴瘤時，才會進一步診斷 WM。包含免疫表型分析和基因分析的骨髓穿刺檢體及活體組織切片，可以區分 WM 與 IgM 多發性骨髓瘤和其他 IgM 分泌型疾病 (例如緣帶淋巴瘤和慢性淋巴細胞性白血病)，皆協助診斷 WM。

致謝

IWMF 感謝華氏巨球蛋白血症國際研討會 (IWWM) 和美國國家癌症資訊網 (NCCN®) 對已公開的 WM 相關知識的重大貢獻。IWMF 感謝 Dana-Farber 癌症研究所的 Shayna Sarosiek 醫師協助撰寫和審閱本說明資料。

關於 IWMF

國際華氏巨球蛋白血症基金會 (IWMF, International Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation) 是由患者創立、志願者主導的非營利 501(c)(3) 組織，其重大願景是「沒有 WM 的世界」，其使命是「支援並教育罹患 WM 的所有人，並推動治療研究。」

更多有關華氏巨球蛋白血症的資訊，以及 IWMF 及其附屬組織提供的服務和支援，可以在我們的網站 www.iwmf.com 上找到。

IWMF 依靠捐款延續其使命，我們歡迎您的支援。基金會營運辦事處設於 6144 Clark Center Ave., Sarasota, FL 34238。您可致電 +1 941-927-4963、傳真 +1 941-927-4467 或寄電子郵件到 info@iwmf.com 與辦事處聯絡。

本文中呈現的資訊僅供教育用途使用。其用意並非取代專業醫療建議。患者若使用文中提供的資訊，應與擁有 WM 治療經驗的專業醫療專科醫師進行完整的諮詢，並接受其醫療照護。我們不鼓勵患者在未告知自己專科醫師的情況下，使用本文中包含的任何資訊。

版權所有© 國際華氏巨球蛋白血症基金會

2022 年 6 月

本說明資料獲得 AbbVie 旗下公司 *Pharmacyclics* 以及 *Janssen Biotech, Inc.* 提供的支援。

