

系统性淀粉样变性的诊断治疗及预后

申曼 黄仲夏

首都医科大学附属北京朝阳医院西区血液与肿瘤科

北京市多发性骨髓瘤医疗研究中心 (北京 100043)

【关键词】 系统性淀粉样变性; 诊断; 治疗

【中图分类号】 R551.3

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2014.01.006

【文献标志码】 A

系统性淀粉样变性是组织器官内积聚大量具糖蛋白性质的纤维物质, 导致组织器官出现功能损害的一类疾病。轻链型淀粉样变性 (AL) 是最常见的类型。AL 发病率为每年 8~10/100 万, 确诊的中位年龄为 63 岁, 其中 50 岁以下的患者约占 10%, 未治患者的中位生存期为 12 个月。

1 诊断与分期

系统性淀粉样变性的确诊需要病理学依据, 对受累器官或其相邻部位的病理组织进行刚果红染色呈阳性反应或电镜检出淀粉样沉积物即可确诊, 由于淀粉样物质中的蛋白成分有多种类型, 而治疗措施与该类型密切相关, 因此辨别病变前体蛋白的类型显得尤为关键。然而, 各类蛋白相关的器官受累表现无特异性, 仅凭临床特点不能进行准确分类。

新兴检查技术能够以较高的可信度与准确性进行病变前体蛋白的分类, 从而指导治疗策略的正确实施。免疫荧光染色法比免疫组化有更高的检出率 (65% ~ 85% 对 38% ~ 87%)^[1]。然而, 由于局部的蛋白水解作用, 淀粉样沉积物中轻链通常表现为同一区域中部分或全部的缺失, 该缺失能够被多种抗体识别, 完备的实验室可提供多种抗体, 协助鉴别轻链的类型, 确保诊断的准确性^[2]。最新研究发现, 激光显微切割术联用质谱分析法 (LMD/MS) 检测嗜刚果红沉积物, 能够对 98% 的病例进行准确分型^[3]。LMD/MS 的关键特点之一是能够捕捉到淀粉样沉积物的所有伴侣蛋白, 同时还能分辨纤维素

中的不同蛋白成分。此外, 通过 DNA 测序法可以直接得出病变的基因学证据, 对淀粉样变性中遗传变异型的患者意义重大, 若显示为阳性结果, 应对其家族成员进行筛查并加强随访^[4]。

在完成确诊与分类后, 应根据心脏受累程度进行分级。血清肌钙蛋白 I 或 T、B 型尿钠肽 [脑利钠肽 (BNP), N 末端原脑利钠肽 (NT-proBNP)] 是心肌损伤的敏感标志物, 若两者均在正常范围即可排除症状性心肌淀粉样变性。评估心肌风险的“心脏分级系统”为^[5]: 对于 NT-proBNP 与肌钙蛋白, 出现 0、1、2 个阳性值分别对应 I、II、III 级, 而阳性的定义分别为 (NT-proBNP > 332 ng/L; 肌钙蛋白 T > 0.035 μg/L)。此外, 高水平的游离轻链 (FLC) 提示较高的器官受累风险; 心脏 MRI 也是一项有效的检查手段。

2 治疗

2.1 治疗目标

AL 的治疗目的是清除克隆性浆细胞产生的毒性蛋白前体, 治疗的目标是血液学完全缓解 (CR) (FLC 降至正常范围)。部分缓解 (PR) 为血清游离轻链下降 > 50%, 非常好的部分缓解 (VGPR) 的定义为血清 FLC < 40 mg/L, CR 为免疫固定电泳阴性同时血清 FLC 水平及 κ/λ 比值均正常 (表 1)^[6-7]。

研究发现, 器官缓解常晚于血液学缓解 (FLC 的下降) 6~12 个月, 一系列病例显示, FLC 下降达 90% 以上或达 CR 的患者中, 器官缓解率在 90% 以上^[8]。

表 1 更新的血液学(免疫化学)缓解标准

血液学缓解	标准
完全缓解 (CR)	血清及尿液免疫固定电泳 (-) κ/λ 比值正常
非常好的部分缓解 (VGPR)	FLC <40mg/L
部分缓解 (PR)	FLC 下降 ≥ 50%
未缓解 (NR)	其他

2.2 初始治疗

标准的一线治疗方案中主要包括马法兰 + 地塞米松 (MDex) 与大剂量马法兰联合干细胞移植 (SCT)。

一项含 45 例患者的 II 期研究探讨 MDex 的应用疗效, 结果显示血液学缓解的比例为 67%, CR 为 33%, 器官缓解的比例为 48%。经过 5 年随访显示中位无进展生存期为 3.8 年, 总生存期为 5.1 年^[9]。

关于 SCT 的多中心研究显示: SCT 后获得 CR 患者的中位生存期为 10 年以上^[10]。经过评估患者年龄与风险对马法兰用量进行调整后行 SCT, 能够改善患者的早期生存, II 期研究显示其治疗相关的病死率仅为 4%^[11]。对 SCT 后未获 CR 的患者继续行辅助治疗, 疗效能够得到改善, 沙利度胺 + 地塞米松 (TD) 及硼替佐米 + 地塞米松 (BD) 两方案是辅助治疗的常用方案, 治疗 12 个月后的 CR 分别为 39% 与 65%。同时, 一项 TD 作为辅助治疗的更新分析显示, 经过 52 个月的随访, 69% 的患者仍生存^[12]。

一组针对初诊 AL 患者的多中心、随机、III 期临床试验^[13] 比较了 MDex 与 SCT 的疗效, 结果显示两者血液学或器官学反应无明显差异, 但在中位总生存期 (OS) 方面, MDex 组存在优势 (56.9 个月 对 22.2 个月, $P=0.04$)。口服马法兰仍存在风险, 最常见继发骨髓增生异常综合征, 其次为继发白血病, 提示 MDex 方案并非适合所有患者。

2.3 新药为基础的治疗

MDex 用于 SCT 后患者的治疗可获得 40%~50% 的血液学缓解。环磷酰胺 + 沙利度胺 + 地塞米松 (CTD) 对初治患者与复发患者的中位治疗反应时间为 2 个月, 3 年生存率

为 74%。与 MDex 不同, CTD 治疗后仍可行 SCT, 但在 AL 患者中, 沙利度胺的不良反应, 如周围神经炎、心动过缓及重症心力衰竭等表现得尤为突出^[14]。

一项有关来那度胺的 II 期临床试验显示, 标准剂量的可产生明显毒性作用, 常需减量或中途停药, 而每天 15mg 来那度胺联合每周 1 次的地塞米松, 能获得 40%~50% 的血液学缓解^[15]。最近有关每天 15mg 来那度胺联合每周 1 次的地塞米松治疗 100 余例复发 AL 的报道显示, 52% 的患者获得血液学缓解, 其中 16% 为 CR, 中位 OS 为 2 年, 且 CR 患者的无进展生存期 (PFS) 为 3 年以上^[16]。第三代 IMiDs Pomalidomide 联合每周 1 次地塞米松治疗复发 AL 患者的 II 期临床试验显示, 33% 的患者在 6 个月内可获得血液学缓解, 提示此 IMiDs 具有较好的前景^[17]。应用 IMiDs 维持治疗 AL 的疗效几乎等同于其在多发性骨髓瘤 (MM) 中的产生的疗效。值得一提的是, IMiDs 治疗 AL 过程中不发生心功能恶化与心肌标志物升高。

关于硼替佐米的 II 期临床试验比较了标准剂量 1.3mg/m² 每 2 周 1 次 (BIW) 与 1.6mg/m² 每周 1 次, 5 周内连续用 4 周的结果: 每周 1 次方案 ORR 为 69%, CR 为 38%; BIW 方案客观缓解率 (ORR) 为 67%, CR 为 24%。硼替佐米最常见的不良反应为胃肠道反应。在每周 1 次组, 未出现因 ≥ 3 级的周围神经炎而中止用药的病例。随访 1 年 90% 的患者生存, 超过 75% 的患者无进展生存, 29% 患者出现肾脏反应, 而心脏反应为 13%^[18]。

一项硼替佐米 (每周 2 次) 联用地塞米松治疗 94 例 AL 患者 (81% 为复发患者) 的回顾性分析显示: ORR 71%, CR 率 25%, 中位进展时间为 25 个月, 1 年生存率为 75%^[19]。II 期临床试验中, 对 SCT 后未获得 CR 的患者应用硼替佐米与地塞米松联合辅助治疗, 90% 以上患者获得血液学缓解, 随访 1 年后, 65% 的患者获得 CR, 55% 的患者获得器官缓解^[20]。最近进行的一项 II 期临床试验表明, 在大剂量马法兰联合自体外周血干细胞移植 (HDM/SCT)

后, 应用硼替佐米联合地塞米松进行巩固治疗取得了较高的总体生存率及完全缓解率(分别为 59% 和 28%), 且耐受性较好^[21]。硼替佐米治疗 AL 最突出的特点为治疗反应迅速, 有报道称硼替佐米最短 1 个月可起效, 因此硼替佐米成为终末器官损伤患者的重要选择之一。

硼替佐米与马法兰、地塞米松(BMDex)联合应用的血液学缓解率 > 80% 而 CR 率为 42%^[22]。在应用 BMDex 进行 II 期临床试验的 35 例患者中, 40% 的患者因为血小板减少症或外周神经炎而需要进行硼替佐米减量, 仅 1 例患者是因为出现了 3 级外周神经炎而中止试验。

至今仍无 IMiDs 与硼替佐米两药联合治疗 AL 的临床试验结果。硼替佐米对疾病的快速控制以及 IMiDs 对 CR 患者的长期维持, 两者联合应用的疗效尚有待进一步的研究。

3 预后

提示 AL 预后的因素很多, 主要包括心脏受累程度、治疗后反应及遗传学异常。

心脏受累程度是决定 AL 预后的重要因素之一, 心肌受累患者中未治或对治疗无反应者的中位生存期仅为 6 个月。经过治疗, 患者心肌损伤标志物 NT-proBNP 水平可降至基础值的 70% 以下或降幅大于 300ng/L, 其总生存期能够大大改善, 同样, 心肌损伤标志物的增长幅度也提示疾病恶化程度及生存期的长短。

治疗后的血液学缓解程度也是影响生存期的关键因素。CR (FLC 降至正常范围) 是理想的治疗目标, 但伴随严重并发症或治疗相关不良反应患者的合理治疗目标是 FLC 降至基础值的 10%。若治疗后 FLC 的降幅未达到 50% 则预示较短的生存期, 因此, 对经过几个疗程化疗后 FLC 降幅仍未达到 50% 的多器官受累患者, 需尽快调整或变更治疗方案。然而, 部分患者的血液学疗效不能用 FLC 来评估, 如肾功能不全的患者, 对此部分患者的评估依赖于传统的 M 蛋白与骨髓检查。

克隆性 AL 浆细胞隐含了多种细胞遗传学异常, 包括 t(11;14), 染色体 11q 扩增, 13q 缺失,

1q 扩增, 而少有 t(4;14) 与 17p 缺失。最近一项关于 AL 的研究显示, t(11;14) 预示 OS 明显缩短, 与其在 MM 中的作用完全相反^[23-24]。

【参考文献】

- [1] Picken MM. New insights into systemic amyloidosis: the importance of diagnosis of specific type[J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2007, 16(3):196-203.
- [2] Picken MM. Amyloidosis—where are we now and where are we heading[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2010, 134(4):545-551.
- [3] Vrana JA, Gamez JD, Madden BJ, et al. Classification of amyloidosis by laser microdissection and mass spectrometry-based proteomic analysis in clinical biopsy specimens[J]. *Blood*, 2009, 114(24): 4957-4959.
- [4] Comenzo RL, Zhou P, Fleisher M, et al. Seeking confidence in the diagnosis of systemic AL (Ig light-chain) amyloidosis: patients can have both monoclonal gammopathies and hereditary amyloid proteins[J]. *Blood*, 2006, 107(9): 3489-3491.
- [5] Dispenzieri A, Gertz MA, Kyle RA, et al. Serum cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: a staging system for primary systemic amyloidosis[J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(18): 3751-3757.
- [6] Gertz MA, Merlini G. Definition of organ involvement and response to treatment in AL amyloidosis: an updated consensus opinion[J]. *Amyloid*, 2010, 17(Suppl 1):48-49.
- [7] Merlini G, Seldin DC, Gertz MA. Amyloidosis: pathogenesis and new therapeutic options[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(14): 1924-1933.
- [8] Lachmann HJ, Gallimore R, Gillmore JD, et al. Outcome in systemic AL amyloidosis in relation to changes in concentration of circulating free immunoglobulin light chains following chemotherapy[J]. *Br J Haematol*, 2003, 122(1): 78-84.
- [9] Palladini G, Russo P, Nuvolone M, et al. Treatment with oral melphalan plus dexamethasone produces long-term remissions in AL amyloidosis[J]. *Blood*, 2007, 110(2):787-788.
- [10] Skinner M, Sanchorawala V, Seldin DC, et al. High-dose melphalan and autologous stem-cell transplantation in patients with AL amyloidosis: an 8-year study[J]. *Ann Intern Med*, 2004, 140(2):85-93.
- [11] Cohen AD, Zhou P, Chou J, et al. Risk-adapted autologous stem cell transplantation with adjuvant dexamethasone +/- thalidomide for systemic light-chain amyloidosis: results of a phase II trial[J]. *Br J Haematol*, 2007, 139(2):224-233.
- [12] Comenzo RL. How I treat amyloidosis[J]. *Blood*, 2009, 114(15): 3147-3157.
- [13] Jaccard A, Moreau P, Leblond V, et al. High-dose melphalan versus melphalan plus dexamethasone for AL amyloidosis[J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(11):1083-1093.

(下转 45 页)

- 11(12):1281-1285.
- [7] Jin R, Koop DR, Raucy JL, et al. Role of human CYP4F2 in hepatic catabolism of the proinflammatory agent leukotriene B4[J]. Arch Biochem Biophys. 1998, 359(1):89-98.
- [8] McDonald MG, Rieder MJ, Nakano M, et al. CYP4F2 is a vitamin K1 oxidase: An explanation for altered warfarin dose in carriers of the V433M variant[J]. Mol Pharmacol, 2009, 75(6): 1337-1346
- [9] Borgiani P, Ciccacci C, Forte V, et al. CYP4F2 genetic variant (rs2108622) significantly contributes to warfarin dosing variability in the Italian population[J]. Pharmacogenomics, 2009, 10(2):261-266.
- [10] Perini JA, Struchiner CJ, Silva-Assunção E, et al. Impact of CYP4F2 rs2108622 on the stable warfarin dose in an admixed patient cohort[J]. Clin Pharmacol Ther, 2010, 87(4):417-420.
- [11] Liang R, Wang C, Zhao H et al. Influence of CYP4F2 genotype on warfarin dose requirement—a systematic review and meta-analysis[J]. Thromb Res, 2012, 130(1):38-44.
- [12] Ross KA, Bigham AW, Edwards M, et al. Worldwide allele frequency distribution of four polymorphisms associated with warfarin dose requirements[J]. J Hum Genet, 2010, 55(9):582-589.

(上接 27 页)

- [14] Gibbs SDJ, Gillmore JD, Sattianayagam PT, et al. CTD versus Mel-Dex as upfront treatment in AL amyloidosis: a matched case-control study[J]. Amyloid, 2010, 17(Suppl 1):51.
- [15] Schechter G. A triple on AL amyloidosis, waiting for a home run[J]. Blood, 2007, 109(2): 391-392.
- [16] Sanchorawala V, Finn KT, Fennessey S, et al. Durable haematologic complete responses can be achieved with lenalidomide in AL amyloidosis[J]. Amyloid, 2010, 17(Suppl 1):84.
- [17] Dispenzieri A, Gertz MA, Hayman SR, et al. Pomalidomide and dexamethasone for previously treated AL: a phase 2 study[J]. Amyloid, 2010, 17(Suppl 1): 87.
- [18] Comenzo RL, Hegenbart U, Sanchorawala V, et al. High rates of overall and complete haematologic response in a prospective phase 1/2 study of weekly and twice-weekly bortezomib in relapsed AL amyloidosis[J]. Amyloid, 2010, 17(Suppl 1):83.
- [19] Kastiris E, Wechalekar AD, Dimopoulos MA, et al. Bortezomib with or without dexamethasone primary systemic (light chain) amyloidosis[J]. Clin Oncol, 2010, 28(6):1031-1037.
- [20] Landau H, Hassoun H, Bello C, et al. Ajuvant bortezomib and dexamethasone following risk-adapted melphalan and stem cell transplant in systemic AL amyloidosis[J]. Amyloid, 2010, 17(Suppl 1):80.
- [21] Landau H, Hassoun H, Bello C, Hoover E, Riedel ER, Nimer SD, Comenzo RL: Consolidation with bortezomib and dexamethasone following riskadapted melphalan and stem cell transplant in systemic AL amyloidosis[J]. Amyloid, 2011, 18(Suppl 1):130-131.
- [22] Zonder J, Sanchorawala V, Snyder R, et al. Rapid haematologic and organ responses in patients with AL amyloid treated with bortezomib plus melphalan and dexamethasone[J]. Amyloid, 2010, 17(Suppl 1):86.
- [23] Bochtler T, Hegenbart U, Cremer FW, et al. Evaluation of the cytogenetic aberration pattern in amyloid light chain amyloidosis as compared with monoclonal gammopathy of undetermined significance reveals common pathways of karyotypic instability[J]. Blood, 2008, 111(9):4700-4705.
- [24] Bryce AH, Ketterling RP, Gertz MA, et al. Translocation t(11;14) and survival of patients with light chain (AL) amyloidosis[J]. Haematologica, 2009, 94(3):380-386

(上接 32 页)

- [18] Huo Y, Qin X, Wang J, et al. Efficacy of Folic Acid Supplementation in Stroke Prevention: New Insight from a Meta-analysis[J]. Int J Clin Pract, 2012, 66 (6):544-551.
- [19] Wang X, Qin X, Demirtas H, et al. Efficacy of folic acid supplementation in stroke prevention: a meta-analysis[J]. Lancet, 2007, 369(9576): 1876-1882.
- [20] Albert CM, Cook NR, Gaziano JM, et al. Effect of folic acid and B vitamins on risk of cardiovascular events and total mortality among women at high risk for cardiovascular disease: a randomized trial[J]. JAMA, 2008, 299(17):2027-2036.