

自体外周血造血干细胞移植治疗原发性轻链型淀粉样变性31例临床分析

李剑 冯俊 曹欣欣 张聪丽 沈恺妮 黄翔蒂 张春兰
段明辉 张薇 朱铁楠 蔡华聪 张路 蔡昊 周道斌

【摘要】 目的 探讨自体外周血造血干细胞移植(ASCT)治疗原发性轻链型淀粉样变性的疗效和安全性。方法 回顾性分析2009年1月至2015年6月接受ASCT治疗的31例原发性轻链型淀粉样变性患者的临床资料、疗效、生存及转归。结果 31例患者中男18例、女13例,中位年龄55(43~66)岁;20例患者为单器官受累;80.6%的患者为Mayo 1期;诊断至ASCT的中位时间为3(0.5~26)个月;粒细胞植入和血小板植入的中位时间分别为11(9~12)d和11(8~14)d;无移植相关死亡病例。在可评价疗效的27例患者中,总体血液学缓解率为85.2%(23例),其中完全缓解率和非常好的部分缓解率分别为63.0%(17例)和7.4%(2例),获得最佳血液学缓解的中位时间为4(1~21)个月。总体器官缓解率为59.2%,获得器官缓解的中位时间为8(3~18)个月。中位随访21个月,1例患者死亡,3例患者出现疾病进展,预计的3年无进展生存率和总生存率分别为92.8%和96.4%。结论 ASCT对于早期原发性轻链型淀粉样变性患者是一种有效、安全的治疗手段。

【关键词】 淀粉样变性; 免疫球蛋白轻链; 造血干细胞移植; 回顾性研究

基金项目:首都临床特色应用研究(Z131107002213050)

Autologous peripheral blood hematopoietic stem cell transplantation for patients with primary light chain amyloidosis: experience of 31 cases in a single center Li Jian, Feng Jun, Cao Xinxin, Zhang Congli, Shen Kaini, Huang Xufei, Zhang Chunlan, Duan Minghui, Zhang Wei, Zhu Tianan, Cai Huacong, Zhang Lu, Cai Hao, Zhou Daobin. Department of Hematology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China

Corresponding author: Zhou Daobin, Email: zhoubd@pumch.cn

【Abstract】 Objective To evaluate the efficacy and safety of autologous peripheral blood hematopoietic stem cell transplantation (ASCT) for patients with primary light chain (AL) amyloidosis. **Methods** Clinical data, hematological and organ response, safety and survival status of 31 patients with AL amyloidosis who had received ASCT from January 2009 to June 2015 were retrospectively analyzed. **Results** Among 31 patients, there were 18 males and 13 females with the median age of 55 (range, 43–66) years old. Involvement of 1 organ was presented in 20 patients. 80.6% patients were defined as Mayo stage 1. The median time from diagnosis to ASCT was 3 (range, 0.5–26) months. The median time to neutrophil and platelet engraftment was 11 (range, 9–12) days and 11 (range, 8–14) days, respectively. No one patient had transplantation related death. Among 27 evaluable patients, overall best hematological response was 85.2% with complete response of 63.0% and very good partial response of 7.4%. The median time to the best hematological response was 4 (range, 1–21) months. 59.2% patients archived organ response and the median time to organ response was 8 (range, 3–18) months. After the median follow up time of 21 months, one patient had died and three patients had progressed. Therefore, the estimated 3 years progress free survival and overall survival was 92.8% and 96.4%, respectively. **Conclusions** ASCT was an effective and safe treatment for patients with primary AL amyloidosis in early stage.

【Key words】 Amyloidosis; Immunoglobulin light chains; Hematopoietic stem cell transplantation; Retrospective studies

Fund program: Beijing Municipal Science & Technology Commission (Z131107002213050)

原发性轻链型淀粉样变性是一种免疫球蛋白轻链在组织器官内沉积并造成多器官损害的系统性疾病。近年来,国外多个中心的大系列研究表明,大剂量马法兰化疗序贯自体外周血造血干细胞移植(ASCT)可以使轻链型淀粉样变性患者获得较好的血液学缓解和器官缓解并延长患者的生存时间^[1-3]。国内也有小样本的相关报道^[4]。我们对31例接受ASCT治疗的原发性轻链型淀粉样变性患者的临床资料进行回顾性分析,报告如下。

病例与方法

一、病例

2009年1月至2015年6月北京协和医院共确诊原发性轻链型淀粉样变性患者184例,所有患者均符合以下诊断标准:①组织活检经刚果红染色确认为淀粉样变;②病变组织经免疫组化法、免疫荧光法或激光显微切割联合质谱蛋白质学方法^[5]鉴定为轻链沉积;③除外多发性骨髓瘤和巨球蛋白血症。31例符合以下条件的患者在我院接受接受ASCT治疗:①年龄≤65岁;②收缩压≥90 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa);③内生肌酐清除率(eGFR)≥30 ml/min;④Mayo分期1/2期且NYHA心功能分级为0~2级。

二、治疗前临床评价

移植前对患者进行综合临床评估,包括全面体检、血常规、肝肾功能(包括白蛋白、血清肌酐、ALP)、血清蛋白电泳、血清免疫固定电泳、尿免疫固定电泳、血清游离轻链(FLC)、肌钙蛋白I(cTnI)、N末端脑钠肽前体(NT-proBNP)、心电图、超声心动图和腹部超声。必要时行心脏MRI评价心脏结构和功能。按照CKD-EPI公式法计算eGFR。游离轻链差值(dFLC)定义为异常游离轻链值减去正常轻链值。Mayo 2004分期^[6]:1期:cTnI <0.1 mg/L和NT-ProBNP <332 ng/L;2期:cTnI ≥0.1 mg/L或NT-ProBNP ≥332 ng/L;3期:cTnI ≥0.1 mg/L和NT-ProBNP ≥332 ng/L。Mayo 2012分期^[7]按照患者具有以下危险因素个数将其分为0~3期:NT-ProBNP ≥1 800 ng/L、cTnI ≥0.08 mg/L、dFLC ≥180 mg/L。

三、ASCT

1. 预处理:在ASCT前2 d(-2 d)给予马法兰(静脉给药)预处理。2例患者为140 mg/m²马法兰预处理外,其他患者为200 mg/m²。

2. 造血干细胞动员、采集和回输:所有患者均接受环磷酰胺(2 g/m²)联合G-CSF(5 μg·kg⁻¹·d⁻¹)进行造血干细胞动员。在化疗后中性粒细胞降至低谷时注射G-CSF,待CD34⁺细胞>8×10³/L时,利用CS3000 plus血细胞分离机(美国Baxter公司产品)采集外周血造血干细胞,采集物加入低温保护剂后置于-80℃冰箱冻存。回输的中位CD34⁺细胞数为2.52(1.06~7.24)×10⁶/kg。

3. 支持治疗:围移植期常规预防感染,出现感染时给予广谱抗生素治疗。自体造血干细胞回输后给予G-CSF治疗。根据病情输注血小板,维持PLT ≥10×10⁹/L。

四、疗效标准

参照文献^[8]定义血液学疗效和器官疗效。

1. 血液学疗效:①完全缓解(CR):血清免疫固定电泳阴性、尿免疫固定电泳阴性、以及血清游离轻链比正常;②非常好的部分缓解(VGPR):dFLC下降到40 mg/L以下;③部分缓解(PR):dFLC下降超过基线的50%;④未缓解(NR):疗效未达到PR;⑤疾病进展(PD):CR患者再次出现血尿免疫固定电泳阳性或者游离轻链比异常;PR患者血清/尿M蛋白或者血清FLC增加超过1.5倍基线。

2. 器官缓解:①肾脏缓解:24 h尿蛋白定量(基线>0.5 g)减少超过50%;血清肌酐或eGFR升高不能超过基线的1.25倍。②心脏缓解:血清NT-proBNP(基线>650 ng/L)下降超过30%或绝对值下降超过300 ng/L,或NYHA心功能分级改善超过2级。③肝脏缓解:ALP水平下降超过50%或肝脏至少缩小2 cm。

获得任何一种器官缓解即可定义为器官缓解。

3. 器官进展:①24 h尿蛋白定量增加超过1.5倍基线到>1 g,或血清肌酐或eGFR升高超过1.25倍基线;②NT-proBNP水平增加超过1.30倍基线或绝对值增加超过300 ng/L,或cTnI增加超过1.33倍基线,或射血分数下降超过10%;③ALP升高超过1.50倍最低值。

五、随访

采用门诊或电话方式随访所有患者,随访截止时间为2015年5月31日。无进展生存(PFS)时间定义为ASCT至疾病进展(血液学进展或器官进展)或死亡的时间。总生存(OS)时间定义为患者自ASCT至任何原因死亡的时间。

六、统计学处理

采用 SPSS18.0 软件进行数据分析。利用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线。

结 果

1. 一般资料:31 例患者中,男 18 例、女 13 例,中位年龄 55(43~66)岁。首次发病至确诊的中位时间为 5(1~48)个月。 λ 轻链型 19 例, κ 轻链型 12 例。受累器官:肾脏 28 例(90.3%),肝脏 7 例(22.6%),心脏 5 例(16.1%),胃肠道 2 例(6.5%),肺脏 2 例(6.5%),周围神经 1 例(3.2%);单器官受累 20 例(64.5%),2 个器官受累 10 例,3 个器官受累 1 例。中位 24 h 尿蛋白定量为 6.23(0.10~15.36)g,中位 eGFR 为 91(23~177)ml/min,其中 4 例患者 eGFR<60 ml/min,1 例 eGFR 为 23 ml/min 的患者因为个人意愿强烈也接受了 ASCT。中位骨髓浆细胞比例为 0.035(0~0.105)。中位 dFLC 为 62.9(0.6~1 575.3)mg/L。Mayo 2004 分期:1 期 25 例(80.6%),2 期 4 例(12.9%),3 期 2 例(6.5%);29 例患者可计算 Mayo 2012 分期,其中 21 例(67.7%)没有危险因素,8 例(25.8%)有 1 个危险因素。

2. ASCT 和并发症情况:31 例患者中,2 例在 ASCT 前接受过化疗(短程硼替佐米联合地塞米松方案、沙利度胺联合地塞米松方案各 1 例),其余 29 例患者在 ASCT 前未接受过任何抗克隆性浆细胞治疗。诊断至 ASCT 的中位时间为 3(1~26)个月。粒细胞植入(中性粒细胞计数 $\geq 0.5 \times 10^9/L$)的中位时间为 11(9~12)d,血小板植入(PLT $\geq 20 \times 10^9/L$)的中位时间为 11(8~14)d。无移植相关死亡。严重合并症:粒细胞缺乏合并感染 8 例(25.8%);感染性休克 1 例(3.2%);植入综合征 4 例(12.9%);严重消化道出血 2 例(6.5%);Fanconi 综合征 2 例(6.5%),表现为低磷血症和代谢性酸中毒,均在 ASCT 后 1 个月内自行恢复正常。

3. 疗效评估:31 例患者中,1 例在 ASCT 后失访,3 例 ASCT 后不足 3 个月不能评价疗效,因此可评价疗效病例数为 27 例。①总体血液学缓解率为 85.2%,包括 CR 17 例(63.0%)、VGPR 2 例(7.4%)、PR 4 例(14.8%),获得血液学缓解的中位时间为 4(1~17)个月,获得最佳缓解的中位时间为 4(1~21)个月。②总体器官缓解率为 59.2%(16 例),获得器官缓解的中位时间为 8(3~18)个月。获得血液学

CR 患者器官缓解率为 82.3%(14/17),VGPR 患者的器官缓解率为 50.0%(1/2),而 PR 患者仅有 25%(1/4),未获得血液学缓解的患者(4 例)均未获得器官缓解。

4. 生存分析:1 例患者在 ASCT 后失访。其余 30 例患者的中位随访时间为 21(1~76)个月。1 例患者在 ASCT 后 18 个月出现器官进展(肾功能衰竭),并在 ASCT 后 28 个月死于多器官功能衰竭。有 2 例患者分别在 ASCT 后 21 个月和 69 个月出现单纯血液学进展,2 例患者都接受了第二次 ASCT。预计 3 年 PFS 率、OS 率分别为 92.8%、96.4%。

讨 论

ASCT 用于治疗原发性轻链型淀粉样变性始于 20 世纪 90 年代初。尽管有一定的疗效,但是多个中心的数据都显示很高的移植相关病死率(20%~40%),常见的死亡原因多为心脏事件(心脏骤停、室性心律失常等)^[9-10]。随后,人们逐渐认识到 ASCT 只适合于 15%~20%的轻链型淀粉样变患者,因此设定了严格的人选标准:年龄 ≤ 65 岁、ECOG 体能评分 ≤ 2 分、心功能正常、无严重肾功能不全和主要受累脏器不多于 2 个等^[11-12]。严格的人选标准使得移植相关病死率明显下降,Mayo 诊所的移植相关病死率由 2006 年前的 13%下降到现在的不足 1%^[13]。在我院确诊的 184 例原发性轻链型淀粉样变性患者中,只有 31 例(16.8%)患者符合我们的移植入选标准并接受了 ASCT。这些患者多为单纯肾脏淀粉样变,心脏受累率约 16%,多数患者都为 Mayo 1 期。正是基于这样严格的选择标准,本组 31 例患者未发生移植相关死亡。

化疗药物通过清除骨髓内克隆性浆细胞而降低或消除血液内异常轻链水平,继而实现器官缓解。有研究显示,高质量的血液学缓解是器官缓解的基础。同时,高水平血液学缓解也带来器官缓解,进而延长了 OS 期^[14]。Cibeira 等^[1]对 421 例接受 ASCT 的原发性轻链型淀粉样变性患者进行了回顾性分析,总体无事件生存(EFS)、OS 期分别为 2.6、6.3 年;43%患者获得了血液学 CR,而 CR 患者有更高的器官缓解率(78.6%对 35.1%)及更长的 EFS 期(8.3 年对 2.0 年)、OS 期(13.2 年对 5.9 年)。另一项来自加拿大的回顾性研究^[2]也显示,ASCT 使得 78 例轻链型淀粉样变患者中的 78%获得了血液学缓

解(其中CR率为50%),器官缓解率为60%,中位PFS期为72个月;获得血液学CR的患者与非CR者相比较,有着更长的PFS期(97个月对43.5个月)和OS期(未达到对88.2个月)。本组病例的总体血液学缓解率达到了85.2%,其中CR+VGPR占70.4%,表明ASCT治疗原发性轻链型淀粉样变性可以获得高质量的血液学缓解。同时,ASCT的血液学起效和最佳疗效时间都很快,中位起效时间和至最佳缓解时间都为4个月。这些高水平血液学缓解也带来了高水平的器官缓解(总体器官缓解率为59.2%),获得血液学CR和VGPR的患者比PR或NR患者更容易获得器官缓解。

本组病例结果显示,ASCT对于早期原发性轻链型淀粉样变性患者是一种安全、有效的治疗手段,可以较快地获得较高水平的血液学缓解和器官缓解,并带来较好的PFS和OS。

参考文献

- [1] Cibeira MT, Santhorawala V, Seldin DC, et al. Outcome of AL amyloidosis after high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation: long-term results in a series of 421 patients [J]. *Blood*, 2011, 118(16):4346-4352. doi: 10.1182/blood-2011-01-330738.
- [2] Jimenez-Zepeda VH, Franke N, Reece DE, et al. Autologous stem cell transplant is an effective therapy for carefully selected patients with AL amyloidosis: experience of a single institution [J]. *Br J Haematol*, 2014, 164(5):722-728. doi: 10.1111/bjh.12673.
- [3] Gertz MA. Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2014 update on diagnosis, prognosis, and treatment [J]. *Am J Hematol*, 2014, 89(12):1132-1140. doi: 10.1002/ajh.23828.
- [4] 邱志祥,王芷桔,王莉红,等.自体造血干细胞移植治疗原发性淀粉样变性的临床研究[J].*中华血液学杂志*, 2012, 33(3):187-190. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2012.03.009.
- [5] 沈恺妮,孙维绎,孙健,等.利用激光显微切割联合质谱蛋白质组学方法进行系统性淀粉样变性分型[J].*中华血液学杂志*, 2015, 36(02):99-102. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.02.003.
- [6] 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. doi: 10.1200/JCO.2004.03.029.
- [7] Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(9):989-995. doi: 10.1200/JCO.2011.38.5724.
- [8] Comenzo RL, Reece D, Palladini G, et al. Consensus guidelines for the conduct and reporting of clinical trials in systemic light-chain amyloidosis [J]. *Leukemia*, 2012, 26(11):2317-2325. doi: 10.1038/leu.2012.100.
- [9] 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. doi: 10.1056/NEJMoa070484.
- [10] Santhorawala V, Wright DG, Seldin DC, et al. High-dose intravenous melphalan and autologous stem cell transplantation as initial therapy or following two cycles of oral chemotherapy for the treatment of AL amyloidosis: results of a prospective randomized trial [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2004, 33(4):381-388. doi:10.1038/sj.bmt.1704346.
- [11] Dispenzieri A, Lacy MQ, Kyle RA, et al. Eligibility for hematopoietic stem-cell transplantation for primary systemic amyloidosis is a favorable prognostic factor for survival [J]. *J Clin Oncol*, 2001, 19(14):3350-3356.
- [12] Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Refinement in patient selection to reduce treatment-related mortality from autologous stem cell transplantation in amyloidosis [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2013, 48(4):557-561. doi: 10.1038/bmt.2012.170.
- [13] Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Trends in day 100 and 2-year survival after auto-SCT for AL amyloidosis: outcomes before and after 2006 [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2011, 46(7):970-975. doi: 10.1038/bmt.2010.234.
- [14] Palladini G, Dispenzieri A, Gertz MA, et al. New Criteria for Response to Treatment in Immunoglobulin Light Chain Amyloidosis Based on Free Light Chain Measurement and Cardiac Biomarkers: Impact on Survival Outcomes [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(36):4541-4549. doi: 10.1200/JCO.2011.37.7614.

(收稿日期:2015-09-07)

(本文编辑:徐茂强)