

原发性轻链型淀粉样变的诊断 和治疗中国专家共识(2016年版)

中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会、中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组

The consensus of the diagnosis and treatment of primary light chain amyloidosis in China (2016 version) Hematology Oncology Committee of China Anti-Cancer Association; Leukemia & Lymphoma Group Society of Hematology at Chinese Medical Association

Corresponding author: Zhou Daobin, Department of Hematology, Peking Union Medical College Hospital, Beijing 100730, China. Email: zhoudb@pumch.cn

原发性轻链型淀粉样变(primary light chain amyloidosis, pAL)是一种多系统受累的单克隆浆细胞病,其临床表现多样化,发病率较低,诊断和治疗都比较困难。为了提高对pAL的诊断能力和治疗水平,中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会、中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组特组织相关专家经过多次讨论,制订了中国pAL诊断与治疗专家共识。

一、概述

pAL是一种由具有反向β折叠结构的单克隆免疫球蛋白轻链沉积在器官组织内,并造成相应器官组织功能异常的系统性疾病。

二、诊断

1. 诊断标准:pAL的诊断要满足以下5条标准:

①具有受累器官的典型临床表现和体征;②血、尿

中存在单克隆免疫球蛋白;③组织活检可见无定形粉染物质沉积,且刚果红染色阳性(偏振光下可见苹果绿双折光);④沉积物经免疫组化、免疫荧光、免疫电镜或质谱蛋白质组学证实为免疫球蛋白轻链沉积;⑤除外多发性骨髓瘤、华氏巨球蛋白血症或其他淋巴浆细胞增殖性疾病^[1-2]。

2. 受累器官及其典型临床表现:详见表1。肾脏、心脏、肝脏和周围神经是pAL患者最为常见的受累器官^[3]。

(1)肾脏:主要表现为肢体水肿和尿中泡沫增多。实验室检查可以发现单纯的中量蛋白尿或肾病综合征(非选择性蛋白尿,无血尿),晚期可出现肾功能不全。采用24 h尿蛋白定量和肾小球滤过率(eGFR)评价器官受累严重程度。

(2)心脏:主要表现为活动后气短、肢体水肿、腹水、晕厥等限制性心功能不全表现。心电图多表现为肢导低电压和胸前导联的R波递增不良,可以伴有多种心律失常。超声心动图可见全心增厚,心肌内回声不均匀(“雪花状”回声),左室射血分数多数正常或轻度下降。心脏磁共振延迟显像可见心内膜下环形强化。血清肌钙蛋白T/I(cTnT/I)和N末端前体脑钠肽(NT-proBNP)升高是较为敏感的心脏受累的血清标志。

(3)肝脏:可以有轻微肝区不适或疼痛,但多数

表1 原发性轻链型淀粉样变患者主要器官受累诊断标准

受累脏器	诊断标准
肾脏	24 h尿蛋白>0.5 g,主要为白蛋白尿
心脏	超声心动图提示室间隔>12 mm(无其他病因);或N末端前体脑钠肽>332 ng/L(无肾功能不全)
肝脏	肝脏总界>15 cm(无心功能不全时);或碱性磷酸酶超过正常上限的1.5倍
周围神经	存在对称性的四肢感觉运动异常
胃肠道	需经活检证实

患者可无症状,往往是体检时发现异常。影像学可以发现肝大;血清胆管酶(例如碱性磷酸酶和谷氨酰转肽酶)升高。疾病晚期可以出现胆红素增高和肝功能衰竭。

(4)周围神经和自主神经:对称性的四肢感觉和(或)运动性周围神经病,肌电图和神经传导速度往往提示波幅下降和神经传导速度减慢。自主神经异常多表现为体位性低血压、胃轻瘫、假性肠梗阻和阳痿等。

(5)胃肠道:可以出现全胃肠道受累,以胃部和小肠受累多见。可以表现为上腹不适、消化不良、腹泻、便秘、吸收不良综合征和消化道出血等。内镜下组织活检可以确诊。

(6)软组织:舌体受累可以出现巨舌、舌体活动障碍和构音异常等。皮肤黏膜可以出现皮肤紫癜和瘀斑,以眼眶周围和颈部皮肤松弛部位较为常见。也可以出现指甲萎缩脱落和毛发脱落等。

(7)凝血功能异常:pAL患者常常会伴发凝血因子X缺乏,造成相应的出血表现。

3. 单克隆免疫球蛋白的鉴定:应该联合血清蛋白电泳、血/尿免疫固定电泳和血清游离轻链的检测来鉴定是否存在单克隆免疫球蛋白。其中,血清游离轻链的检测尤为重要,可以显著增加单克隆免疫球蛋白检出率,同时也可以作为后续疗效监测的主要指标^[4-5]。

4. 组织活检:组织活检发现刚果红染色阳性的无定形物质沉积是诊断淀粉样变的金标准。受累器官(例如肾脏、心脏、肝脏和周围神经)的活检有着较高的诊断阳性率。对于不适合受累器官活检的患者,腹壁脂肪、舌体、牙龈和骨髓部位的活检也是一种诊断选择。多个微创部位的组合活检可以提高诊断阳性率。但是,微创部位活检阴性不能除

外淀粉样变的诊断。

5. 致淀粉样变沉积物的鉴定:由于致淀粉样变蛋白种类繁多,不同致淀粉样变蛋白的沉积可以造成患者相似的临床表现和体征,但有着截然不同的治疗手段和预后。因此,准确地鉴定出致淀粉样变蛋白类型是患者治疗的基础。可以采用免疫组化、免疫荧光、突变基因检测、免疫电镜和质谱蛋白质组学方法鉴定致淀粉样变蛋白类型。对于部分免疫组化或免疫荧光不能确诊的疑难病例可以采用免疫电镜或质谱蛋白质组学方法进行鉴别。突变基因检测有助于诊断遗传性淀粉样变类型^[6-7]。

6. 除外多发性骨髓瘤、华氏巨球蛋白血症和其他淋巴瘤:10%~15%的多发性骨髓瘤患者可以出现继发性轻链型淀粉样变,华氏巨球蛋白血症或惰性淋巴瘤(例如边缘带淋巴瘤)患者也可以出现继发性轻链型淀粉样变。pAL与继发性轻链型淀粉样变的主要鉴别在于,患者是否能够达到相关疾病的诊断标准。

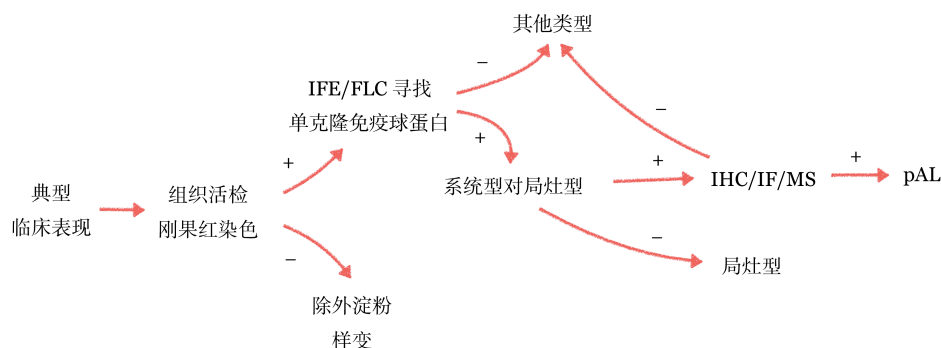
7. 注意区分局灶性和系统性淀粉样变:将单纯发生在上呼吸道、泌尿道、胃肠道或皮肤的淀粉样变定义为局灶性淀粉样变。局灶性淀粉样变往往缺乏单克隆免疫球蛋白证据。病程惰性,很少发展到其他器官组织。治疗以局部治疗为主。

pAL 诊断流程示意图图1。

三、分期及危险分层

建议采用梅奥诊所的临床分期(2004分期或者2012分期)进行危险分层^[8-10]。

梅奥 2004 分期: I 期:肌钙蛋白 T(I) < 0.035 (0.1) μg/L, 以及 NT-proBNP < 332 ng/L; II 期:肌钙蛋白 T(I) ≥ 0.035 (0.1) μg/L, 或 NT-proBNP ≥ 332 ng/L; III 期:肌钙蛋白 T(I) ≥ 0.035 (0.1) μg/L, 以及 NT-proBNP ≥ 332 ng/L。可以按照 NT-proBNP 是



IFE:免疫固定电泳;FLC:游离轻链;IHC:免疫组化;IF:免疫荧光;MS:质谱蛋白质组学

图1 原发性轻链型淀粉样变(pAL)诊断流程示意图

否≥8 500 ng/L 将Ⅲ期患者进一步分成Ⅲa期和Ⅲb期。

梅奥2012分期包括3个危险因素:肌钙蛋白T(I)≥0.025(0.08) μg/L, NT-proBNP≥1 800 ng/L;血清游离轻链差值(dFLC)≥180 mg/L。按照危险因素数目将患者分成:1期:无危险因素;2期:1个危险因素;3期:2个危险因素;4期:3个危险因素。

四、治疗

1. 治疗目标:理想的pAL治疗目标是获得器官缓解;但是现有的治疗都只是靶向于克隆性浆细胞,降低血清单克隆免疫球蛋白水平,并最终通过人体的自我清除机制获得器官缓解。因此,现阶段的pAL治疗目标是高质量的血液学缓解,即达到非常好的部分缓解(VGPR)及以上血液学缓解。器官缓解往往发生在获得血液学缓解的3~12个月后^[11-13]。

2. 疗效标准:分为血液学疗效和器官疗效两部分(表2、3),对pAL患者进行疗效评价应该同时评价这两个方面的疗效,器官疗效依据受累器官情况进行评价^[11]。

3. 治疗总则^[14]:

(1)对于所有确诊的有脏器功能损害、软组织

侵犯或凝血功能异常的pAL患者都应当尽早开始治疗。

(2)pAL的核心治疗是抗浆细胞治疗,目前尚无标准的治疗方案方案推荐。首先推荐参加临床试验。

(3)抗浆细胞治疗方案类似于多发性骨髓瘤的治疗方案。由于pAL患者的治疗相关并发症明显高于骨髓瘤患者,因此,部分患者可能需要药物减量使用。

(4)应当依照患者的预后分期、受累脏器情况、体能情况及可获得的药物等制定患者的治疗方案。

(5)每个化疗疗程后都应该监测血液学缓解状态,一旦确定无效或进展应该尽快改用其他治疗方案。

(6)如果在3个疗程后不能达到PR及以上的疗效应当更改治疗方案。

(7)治疗的目标应当是血液学VGPR及以上的缓解,而不是器官缓解。

(8)治疗疗程应在获得VGPR及以上缓解后再巩固2个疗程。

(9)尚无证据支持维持治疗。

4. 一线治疗:

表2 原发性轻链型淀粉样变的血液学疗效标准

血液学疗效	标准定义
完全缓解(CR)	血尿免疫固定电泳阴性,以及血清游离轻链(FLC)比值正常
非常好的部分缓解(VGPR)	FLC差值(dFLC)下降到<40 mg/L
部分缓解(PR)	dFLC下降超过50%
疾病稳定(SD)	疗效未达到PR和PD标准
疾病进展(PD)	对于CR患者,新出现的单克隆免疫球蛋白或者FLC比值异常(致淀粉样变FLC水平必须加倍);对于PR患者,血清单克隆免疫球蛋白增加≥50%并超过了5 g/L,或者尿单克隆免疫球蛋白增加≥50%并超过了200 mg/d,或者受累FLC水平增加≥50%并超过了100 mg/L

表3 原发性轻链型淀粉样变的器官疗效标准

器官	疗效	标准定义
心脏	缓解	基线N末端前体脑钠肽(NT-proBNP)水平≥650 ng/L者的NT-proBNP水平下降>300 ng/L且>30%;或基线纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级3或4级者的心功能改善≥2个级别
	进展	NT-proBNP水平增加>300 ng/L且>30%;或血清肌钙蛋白水平增加≥33%;或射血分数下降≥10%
肾脏	缓解	基线24 h尿蛋白>0.5 g患者的24 h尿蛋白水平下降>50%(≥0.5 g),且血清肌酐水平增加不超过25%或血清肌酐较基线值有所下降
	进展	24 h尿蛋白水平较基线增加≥50%(≥1 g),或血清肌酐水平或肌酐清除率较基线增加或下降≥25%
肝脏	缓解	碱性磷酸酶下降≥50%,和(或)经影像学评价的肝脏缩小≥2 cm
	进展	碱性磷酸酶水平较最低值增加≥50%
周围神经	缓解	经肌电图/神经传导速度检测证实的神经改善
	进展	经肌电图/神经传导速度检测证实的神经病变进展

(1) 外周血自体造血干细胞移植(ASCT)^[15-18]

① ASCT应当作为符合移植适应证患者的一线治疗,移植前是否需要诱导治疗尚无定论。

② 移植适应证:年龄≤65岁, ECOG≤2分,梅奥2004分期Ⅰ期或Ⅱ期,纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级1~级,左室射血分数>50%,收缩压>90 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa), eGFR >30 ml/min,无大量胸腔积液。

③ 预处理方案:200 mg/m²静脉用马法兰。对于eGFR为30~60 ml/min的患者,马法兰剂量应减量为140 mg/m²。

④ 移植后治疗:移植后3个月评价血液学疗效,如果达到非常好的部分缓解(VGPR)或VGPR以上疗效,可以观察随访;如果未达到,应给予进一步的巩固治疗。

(2) 基于硼替佐米的治疗方案

① 基于硼替佐米的治疗方案对于pAL患者有着较好、较快的血液学缓解率以及器官缓解率。适用于各种分期的pAL患者,梅奥分期Ⅲ期患者更适合硼替佐米为主的化疗方案,以期更早地获得血液学缓解。但是,这些治疗并不能降低高危患者的早期病死率^[19-21]。

② 可以是硼替佐米联合地塞米松(VD方案),或硼替佐米联合环磷酰胺、地塞米松(VCD方案),或硼替佐米联合马法兰、地塞米松(VMD方案)。不推荐硼替佐米和阿霉素的联合用药。

③ 推荐每周1次硼替佐米的剂量为1.3 mg/m²,可以是静脉用药或皮下注射。对于全身水肿的患者,不推荐皮下注射。地塞米松的剂量一般是每疗程160 mg,但对于高危或极高危患者,地塞米松可减量为每疗程40~80 mg。

(3) 基于马法兰的化疗方案

① 马法兰联合地塞米松适用于各种分期的pAL患者,起效相对较慢^[22]。

② 马法兰剂量推荐为0.18~0.22 mg·kg⁻¹·d⁻¹第1~4天,或8~10 mg·m⁻²·d⁻¹第1~4天;地塞米松20~40 mg·kg⁻¹·d⁻¹,第1~4天。

(4) 基于免疫调控剂的化疗方案

① 沙利度胺和来那度胺都可以用于pAL的治疗,可以联用地塞米松,或者联用环磷酰胺和地塞米松^[23-24]。

② 对于血清白蛋白<25 g/L的pAL患者,应当在严格预防性抗凝的基础上,谨慎地使用免疫调控剂。

③ 梅奥分期Ⅲ期的患者应当避免使用沙利度胺。

5. 支持治疗:

(1) 对于合并心功能不全的患者,应严格限制水和钠的摄入,监测出入量和体重。使用利尿剂控制心衰症状,避免使用洋地黄类药物和beta受体阻滞剂。对于单纯心脏受累的年轻pAL患者,可以进行心脏移植,同时在心脏移植后进行化疗或ASCT。

(2) 终末期肾功能衰竭患者可以采用透析治疗。对于无肾外器官受累的单纯肾脏pAL患者,可以在获得血液学完全缓解后接受肾脏移植。

(3) 对于伴有凝血因子X缺乏的出血性疾病的患者,可以输注凝血因子复合物、冷沉淀或新鲜血浆支持。

(4) 对于胃肠道症状明显,不能正常进食的营养不良患者,可以进行全胃肠外营养支持。

(5) 管通(Gutron)可以有效地改善体位性低血压患者的症状。

6. 复发难治性pAL患者的治疗:

(1) 无标准治疗方案,建议参加临床试验。

(2) 可以采用既往未曾使用过的治疗方案。

(3) 根据既往治疗的疗效和缓解持续时间选择治疗方案。对于既往治疗取得过较好缓解,且持续时间>12个月的患者,可以采用既往方案的再治疗。

7. 随访:对于完成治疗后的患者,建议至少每3个月随访1次。随访内容至少要包括:血清游离轻链、血尿免疫固定电泳以及脏器损伤的指标(例如24 h尿蛋白定量、血清肌酐、碱性磷酸酶和cTnT/I、NT-proBNP);必要时复查心脏超声和MRI。

(执笔:李剑)

参加共识讨论的专家:哈尔滨血液病肿瘤研究所(马军);吉林大学第一医院(靳凤艳);大连医科大学附属第一医院(方美云);中国医学科学院北京协和医院(周道斌、李剑、李航、田庄);首都医科大学附属北京朝阳医院(陈文明);北京大学第一医院(任汉云);解放军总医院(朱宏丽);中国医学科学院血液病医院(邱录贵、安刚);天津医科大学肿瘤医院(王亚非);河北医科大学第三医院(张金巧);山西医科大学第二医院(杨林花);第四军医大学附属西京医院(陈协群);新疆维吾尔自治区人民医院(王晓敏);南京医科大学第一附属医院(李建勇、陈丽娟);南京军区南京总医院(翟勇平);苏州大学附属第一医院(傅琤琤);第二军医大学长征医院(侯健、杜鹃);复旦大学附属中山医院(刘澎);上海交通大学医学院附属瑞金医院(阎骅);同济大学附属上海第十人民医院(施菊妹);浙江大学医学院附属第一医院(蔡真);华中科技大学同济医学院附属协和医院(孙春艳);华中科技大学同济医学院附属同济医院(周剑峰、李春蕊);南昌大学第一附属医院(李菲);四川大学华西医院(牛挺);中

南大学湘雅三院(刘竞);中山大学附属肿瘤医院(夏忠军);南方医科大学南方医院(冯茹)

参考文献

- [1] Gillmore JD, Wechalekar A, Bird J, et al. Guidelines on the diagnosis and investigation of AL amyloidosis [J]. *Br J Haematol*, 2015, 168(2): 207-218. doi: 10.1111/bjh.13156.
- [2] 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.
- [3] 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.
- [4] Dispenzieri A, Kyle R, Merlini G, et al. International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders [J]. *Leukemia*, 2009, 23(2): 215-224. doi: 10.1038/leu.2008.307.
- [5] 张聪丽, 冯俊, 沈恺妮, 等. 血清游离轻链检测在原发性轻链型淀粉样变中的诊断及预后价值[J]. *中华血液学杂志*, 2016, 37(10)(待发表).
- [6] Leung N, Nasr SH, Sethi S. How I treat amyloidosis: the importance of accurate diagnosis and amyloid typing [J]. *Blood*, 2012, 120(16): 3206-3213. doi: 10.1182/blood-2012-03-413682.
- [7] 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(2): 99-102. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.02.003.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] 黄栩芾, 冯俊, 张聪丽, 等. 梅奥分期系统在中国原发性轻链型淀粉样变患者中的临床应用价值 [J]. *中华血液学杂志*, 2016, 37(4): 278-282. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.04.005.
- [11] 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.
- [12] Leung N, Glavey SV, Kumar S, et al. A detailed evaluation of the current renal response criteria in AL amyloidosis: is it time for a revision? [J]. *Haematologica*, 2013, 98(6): 988-992. doi: 10.3324/haematol.2012.079210.
- [13] Girnus S, Seldin DC, Cibeira MT, et al. New hematologic response criteria predict survival in patients with immunoglobulin light chain amyloidosis treated with high-dose melphalan and autologous stem-cell transplantation [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(21): 2749-2750. doi: 10.1200/JCO.2013.48.7736.
- [14] Wechalekar AD, Gillmore JD, Bird J, et al. Guidelines on the management of AL amyloidosis [J]. *Br J Haematol*, 2015, 168(2): 186-206. doi: 10.1111/bjh.13155.
- [15] Cibeira MT, Sanchowala 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.
- [16] 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.
- [17] 邱志祥, 王茫桔, 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.
- [18] 李剑, 冯俊, 曹欣欣, 等. 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 [J]. *中华血液学杂志*, 2016, 37(3): 201-204. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.03.005.
- [19] Wechalekar AD, Schonland SO, Kastritis E, et al. A European collaborative study of treatment outcomes in 346 patients with cardiac stage III AL amyloidosis [J]. *Blood*, 2013, 121(17): 3420-3427. doi: 10.1182/blood-2012-12-473066.
- [20] Palladini G, Sachchithanatham S, Milani P, et al. A European collaborative study of cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone in upfront treatment of systemic AL amyloidosis [J]. *Blood*, 2015, 126(5): 612-615. doi: 10.1182/blood-2015-01-620302.
- [21] Jaccard A, Comenzo RL, Hari P, et al. Efficacy of bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone in treatment-naïve patients with high-risk cardiac AL amyloidosis (Mayo Clinic stage III) [J]. *Haematologica*, 2014, 99(9): 1479-1485. doi: 10.3324/haematol.2014.104109.
- [22] Palladini G, Milani P, Foli A, et al. Oral melphalan and dexamethasone grants extended survival with minimal toxicity in AL amyloidosis: long-term results of a risk-adapted approach [J]. *Haematologica*, 2014, 99(4): 743-750. doi: 10.3324/haematol.2013.095463.
- [23] Palladini G, Perfetti V, Perlini S, et al. The combination of thalidomide and intermediate-dose dexamethasone is an effective but toxic treatment for patients with primary amyloidosis (AL) [J]. *Blood*, 2005, 105(7): 2949-2951. doi: 10.1182/blood-2004-08-3231.
- [24] Dinner S, Witteles W, Afghahi A, et al. Lenalidomide, melphalan and dexamethasone in a population of patients with immunoglobulin light chain amyloidosis with high rates of advanced cardiac involvement [J]. *Haematologica*, 2013, 98(10): 1593-1599. doi: 10.3324/haematol.2013.084574.

(收稿日期:2016-08-15)

(本文编辑:刘志红)