

# Léčba AL-amyloidózy 2013

Zdeněk Adam, Marta Krejčí  
Mikulov 2013

# První kroky po histologickém stanovení diagnózy

**Ložisková AL-amyloidóza** = lokální léčba  
(chirurgie či brachyradioterapie)

**Systemová AL-amyloidóza** = systemová  
léčba – s intenzitou odpovídající  
předpokládané toleranci léčby dle  
míry poškození organismu a věku .

# Prognostická klasifikace

Nepříznivé prognostické faktory	<b>Troponin T</b> , cTnT $\geq$ 0.025 ng/ml			
	NT-ProBNP $\geq$ 1 800 pg/ml, což je ekvivalentní BNP $>$ 500 pg/ml			
	Rozdíl mezi koncentrací volných lehkých řetězců v séru kappa a lambda (FLC-diff) vyšší než 180 mg/l je nepříznivý prognostický faktor. Akronymem FLC-diff $\geq$ 18 mg/dL (180 mg/l),			
Počet nepříznivých prognostický faktorů	<b>0 stadium I</b>	<b>1 stadium II</b>	<b>2 stadium III</b>	<b>3 stadium IV</b>
Medián přežití	<b>94.1 měsíce</b>	<b>40.3 měsíce</b>	<b>14 měsíce</b>	<b>5.8 měsíce</b>
Procentuální zastoupení t	<b>25 % pac.</b>	<b>27 % pac.</b>	<b>25 % pac.</b>	<b>23 % pac.</b>

Kumar S, Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements. J Clin Oncol 2012; 30 (9): 989-995.

# Cíl léčby = kompletní remise

s negativní imunofixací a normálními hodnotami FLC

Po dosažení hematologické CR dochází k postupnému odstraňování AL-amyloidu a tím ke zlepšování funkce poškozených orgánů

***Depozita AL-amyloidu vymizela po 3.2 letech u 80 % pacientů v CR a u žádného pac v PR či NR .***

*Van Gameraen I,. Histological regression of amyloid in AL amyloidosis is exclusively seen after normalization of serum free light chain. Haematologica 2009; 94: 1094-100.*

## Definice hematologických léčebných odpovědí u pacientů s AL amyloidózou (Gertz 2005, Gertz 2010)

Kompletní remise (CR)	Parciální remise (PR)	Progrese
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Negativní výsledek průkazu monoklonálního imunoglobulinu v séru a v moči imunofixační elektroforézou</li> <li>• Normální poměr volných lehkých řetězců imunoglobulinů (FLC)</li> <li>• V kostní dřeni &lt; 5 % plazmocytů</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• V případě že monoklonální imunoglobulin byl v koncentraci vyšší než 5 g/l, tak jeho 50% redukce</li> <li>• Pokud byl v moči měřitelný monoklonální imunoglobulin a jeho koncentrace byla vyšší než 100 mg/den, tak její 50% redukce po léčbě</li> <li>• Pokud byly volné lehké řetězce vyšší než 100 mg/l, tak jejich 50% redukce</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• z CR znovuobjevení prokazatelného monoklonálního imunoglobulinu nebo opakovaně abnormální FLC poměr kappa /lambda.</li> <li>• Z PR či SD 50% vzestup koncentrace monoklonálního imunoglobulinu v séru, nejméně ale o 5 g/l.</li> <li>• Vzestup koncentrace monoklonálního imunoglobulinu v moči nejméně o 200 mg /den</li> <li>• Vzestup koncentrace volného lehkého řetězce nejméně o 50%, na hodnotu vyšší než je 100 mg/l</li> </ul>
<p>CR = kompletní remise PR = parciální remise SD = stable disease - stabilní onemocnění – nenaplněna kritéria CR,PR ani progrese</p>		

## Definice orgánových léčebných odpovědí u pacientů s AL amyloidózou (Comenzo 2012)

Orgán	Odpověď	Progrese
<b>Srdce</b>	<b>NT-pro BNP odpověď</b> (snížení > 30% a zároveň snížení $\geq 300$ ng/l u pacientů se vstupní hodnotou NT-pro BNP $\geq 650$ ng/l; <b>nebo NYHA odpověď</b> ( $\geq 2$ stupně pokles u pacientů se vstupní hodnotou NYHA 3 či 4)	<b>NT-pro BNP progrese</b> (>30% a zároveň nárůst $\geq 300$ ng/ ( <i>nelze hodnotit u nemocných s renální insuficiencí</i> ) <b>nebo cTn progrese</b> (nárůst $\geq 33$ %); <b>nebo progrese snížení EF</b> (snížení $\geq 10$ %)t
<b>Ledviny</b>	50% snížení 24-hodinové proteinurie, nejméně 0,5 g/den pokud předléčebná hodnota proteinurie je > 0,5 g/den. Kreatinin a kreat. clearance se nesmí zhoršit o více než 25% vstupní hodnoty.	50% nárůst proteinurie za 24 hod (tato musí být vstupně nejméně 1g/den) – nejméně o 1g/den nebo zhoršení kreatininu nebo kreat. clearance o 25%.
<b>Játra</b>	50% snížení abnormální hodnoty ALP Zmenšení velikosti jater o 2 cm –dle UZV vyš.	50% zvýšení ALP nad nejnižší hodnotu
<b>Periferní nervový systém</b>	Zlepšení EMG nálezu	Progrese neropathie dle EMG

# Starý zlatý standard

- **Melfalan + dexametazon**
- Efekt dokladuje další tabulka
- MD uvádějí jako zlatý standard poslední guidelines dle MEDLINE a další literatura.
- *Röcken C, et al [Interdisciplinary guidelines for diagnosis and therapy of extracerebral amyloidosis: issued by the German Society of Amyloid Diseases e. V. (www.amyloid.de)]. Med Klin (Munich). 2006 Oct 15;101(10):825-9.*
- *Guidelines Working Group of UK Myeloma Forum; British Committee for Standards in Haematology, British Society for Haematology. Guidelines on the diagnosis and management of AL amyloidosis. Br J Haematol. 2004 Jun;125(6):681-700.*

# Výsledky léčby melfalanem a dexametazonem

<b>Autor</b>	<b>Počet zařazených / hodnocených pacientů</b>	<b>Léčba první či další linií</b>	<b>Léčebné odpovědi (CR, případně VGPR, PR a RR)</b>	<b>Léčebný postup</b>
<b>Dhodapkar 2004</b>	<b>93/55</b>	<b>První linie</b>	<b>CR = 13 z 55 (24 %) PR = 14 z 55 (29 %) RR = 29 z 55 (53 %)</b>	<b>Dexametazon následovaný udržovací léčbou dexametazon + interferon alfa</b>
<b>Palladini 2007</b>	<b>46/46</b>	<b>První linie</b>	<b>CR =15 z 46 (33,5) PR =15 z 46 (33,5) RR =30 z 46 ( 67 %)</b>	<b>Melfalan + dexametazon</b>
<b>Palladini 2009</b>	<b>159/159</b>	<b>První linie, u pacientů nevhodných pro vysokodávkovanou chemoterapii</b>	<b>CR 40 z 159 (25 %) PR 58 z 159 (37 %) RR 98 z 159) (62 %)</b>	<b>Melfalan + dexametazon</b>
<b>Sanchorawala 2009</b>	<b>70/48</b>	<b>První linie</b>	<b>6 ze 48 = 13 % CR 12 z 48 = 25 % PR</b>	<b>Melfalan + dexametazon</b>



## Vysokodávkovaná chemoterapie

Autor	Počet pacientů	Počet PR + CR	Počet CR	Úmrtnost v souvislosti s léčbou	Medián přežití (roky)
<b>Vesole 2006</b>	<b>107</b>	<b>32 **</b>	<b>16**</b>	<b>27%</b>	<b>3,9**</b>
<b>Skinner, 2004</b>	<b>312</b>	<b>neudáno</b>	<b>40 % **</b>	<b>13 %</b>	<b>4,6 **</b>
<b>Goodman 2006</b>	<b>92</b>	<b>66 %**</b>	<b>35 %**</b>	<b>23 %</b>	<b>5,3 **</b>
<b>Sanchorawala 2007</b>	<b>80</b>	<b>neudáno</b>	<b>37 %**</b>	<b>18 %</b>	<b>4,75**</b>
<b>Jaccard 2007</b>	<b>50</b>	<b>36 %*</b>	<b>22 *</b>	<b>26 %</b>	<b>1,8 *</b>
<b>Schoenland 2010</b>	<b>58</b>	<b>74*</b>	<b>46*</b>	<b>17 %</b>	<b>&gt; 8 *</b>
<b>Cibeira 2011</b>	<b>421</b>	<b>neudáno</b>	<b>34 %**</b>	<b>11,4 %</b>	<b>6,3 **</b>
<b>Madan 2012</b>	<b>187</b>	<b>66 **</b>	<b>30 %**</b>	<b>15 %</b>	<b>4,5 **</b>

- \* jde o analýzu vycházející z počtu pacientů zařazených do studie (*intent to treat analysis*)
- \*\* jde o analýzu pouze těch pacientů, kteří dokončili léčbu.

# Vysokodávkováná chemoterapie s autologní transplantací

- Jen jedna randomizovaná multicentrická studie z Francie - vysoká mortalita u transplantovaných
- Z 50 randomizovaných do skupiny s vysokodávkovanou chemoterapií se jich k transplantaci dostalo jen 37 (13 zemřelo před transplantací) z 37 transplantovaných 9 (24 %) zemřelo do dne 100.
- Tato prospektivní randomizovaná klinická studie tedy nepotvrdila lepší výsledky vysokodávkové chemoterapie oproti MD

*Jaccard A, Moreau P, Leblond V, et al. High-dose melphalan versus melphalan plus dexamethasone for AL amyloidosis. N Engl J Med 2007; 357: (1) 83-93.*

## Tak koho vybrat z pacientů s AL-amyloidózou pro high dose chemoterapii ?

**Mayo Clinic doporučení:** *Patients with serum troponin T >0.06 ng/mL or NT-proBNP >5000 pg/mL (not on dialysis) should not be considered candidates for SCT because of early mortality* Gertz MA, . Refinement in patient selection to reduce treatment-related mortality from autologous stem cell transplantation in amyloidosis. *Bone Marrow Transplant.* 2013; 48 (4): 557-561..

### Italské doporučení

Nízké riziko při splnění všech kritérií	Střední riziko	Vysoké riziko a tedy nevhodné pro transplantaci
<ul style="list-style-type: none"> <li>Mladší 60 let, maximálně 2 orgány s postíženou funkcí ejekční frakce nad 50 %</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Věk 60-65 let</li> </ul>	Věk nad 65 let, <ul style="list-style-type: none"> <li>postížení 3 a více orgánů, NYHA III nebo IV,</li> </ul>
Sérový kreatinin do 1,4 mg/ml (do 123,8umol/l)	Kreatinin 1,5 mg/dl a vyšší (132,6umol/l)	Zvýšený bilirubin nad 2 mg/dl(nad 34,2umol/l)
Difúzní kapacita pro CO větší než 50 % náležité hodnoty		<ul style="list-style-type: none"> <li>Difúzní kapacita pro CO nižší než 50 % náležité hodnoty</li> </ul>
Asymptomatické postížení srdce s performance stavem 0-1 dle ECOG, při echografických známkách depozit amyloidu v srdci	Kompenzované postížení srdce při NYHA II <ul style="list-style-type: none"> <li>Performance status 2</li> </ul>	Systolický tlak < 90 <ul style="list-style-type: none"> <li>Performance status 3</li> </ul>
Dávka melfalanu 200 mg/m <sup>2</sup> rozdělená do dvou dní.	Dávka melfalanu 140 mg/m <sup>2</sup> , při NYHA II jen 100 mg/m <sup>2</sup>	

*Perfetti, V., Long term results of a risk adapted approach to melphalan conditioning in autologous peripheral blood stem cell transplantation for primary AL amyloidosis. Hematologica 2006; 91: 1635-1643.*

# A co nové léky?

## Thalidomid v monoterapii málo účinný,

- *Dispenzieri A. Poor tolerance to high dose thalidomide in patients with light chain associated (AL) amyloidosis. Amyloid 2003; 10: 257-261.*
- *Dispenzieri ., Low dose single agent thalidomid is tolerated in patients with primary amyloidosis, but responses are limited. Blood 2004; 104: 4920-4922.*
- *Seldin DC. Tolerability and efficacy of thalidomide for the treatment of patients with light chain-associated (AL) amyloidosis. Clin Lymphoma 2003; 3 (4): 241-246.*

## Srovnání CTD versus MD neprokázalo signifikantní rozdíly ve výsledcích léčby

- *Gibbs SDJ, Gillmore J, Sattianayagam PT, et al. in AL-amyloidosis both oral melphalan and dexamethasone and risk adapted cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone (CTD) have similar efficacy as upfront treatment Blood 2009; 114 (Suppl. N 22 ) 310 abstr. 745.*
- *Gibbs SDJ, Gillmore JD, Sattianayagam PT et al. CTD versus Mel-Dex as upfront treatment in AL-amyloidosis.: a matched case-control study. Amyloid 2010; 17. 4922-4924.*
- *Gillmore J, Cocks K, Gibbs DJB, et al. Cyclophosphamide, thalidomide and dexamethasone (CTD) versus melphalan and dexamethasone (MD) for newly diagnosed systemic AL amyloidosis. Result from the UK amyloidosis treatment trial. Blood 2009, 114 (Suppl. N 22 ) 1120 abstr. 2869.*

# A co nové léky?

Lenalidomid v monoterapii málo účinný,  
monoterapie testována jen v jedné studii.

*Dispenzieri A. The activity of lenalidomide with or without dexamethasone in patients with primary systemic amyloidosis. Blood 2007; 109: 465-470.*

Lenalidomid v dávce nižší než 25 mg (15 mg) v kombinaci s dexametazonem lze použít, a dosahuje určitého počtu kompletních remisí.

Dle publikovaných studií lze kombinovanou léčbu obsahující lenalidomid doporučit pro léčbu druhé linie.

Přehled studií Lenalidomid + Dexametazon uvádíme ve Vnitřním Lékařství 2013; 59 (1) 37-58.

# A co nové léky ?

Bortezomib v monoterapii je vysoce účinný

Léčebná odpověď	Dávka 1,6 mg/m <sup>2</sup> 1x týdně n = 16	Dávka 1,3 mg/m <sup>2</sup> 2x týdně n = 33	Nižší dávkování n=18
<b>PR +CR</b>	<b>11 (68,8 %)</b>	<b>22 (66,7 %)</b>	<b>7 (38,9 %)</b>
<b>CR</b>	<b>6 (37,5 %)</b>	<b>8 (24,2 %)</b>	<b>2 (11,1 %)</b>
<b>Medián intervalu do nejlepší odpovědi</b>	<b>3,2 měsíce</b>	<b>1,2 měsíce</b>	<b>1,2 měsíce)</b>

- *Reece D, Weekly and twice-weekly bortezomib in patients with systemic AL-amyloidosis: results of a phase 1 dose-escalation study. Blood 2009; 114: 1489-1497.*
- *Reece. Efficacy and safety of once-weekly and twice-weekly bortezomib in patients with relapsed systemic AL amyloidosis: results of a phase 1/2 study. Blood. 2011; 118 (4): 865-873.*

# Bortezomib v kombinaci

Zatím žádná prospektivní srovnávací studie.

Přes 20 klinických studií fáze II popisuje vysoký počet kompletních remisí (30-46 %) po kombinacích bortezomibu s dalšími léky  
přehled uvádíme *ve Vnitřním Lékařství 2013; 59 (1) 37-58.*

Existuje jediné retrospektivní srovnávací studie která hodnotí CTD versus CVD, CVD signifikantně lepší 14,9% versus 28,2 % CR

*Venner Ch P, A matchen comparison of cyclophosphamide, bortzomib and dexamethasone versus cyclophosphamide, thalidomide and dexamethasone in the treatment of Mayo cardiac stage II patients with AL-amyloidosis. Blood, Suppl, Abstrakts from the 54th ASH annual meeting December 8-11, Atlanta, Abstr. N 2966.*

<b>Úroveň důkazu a její definice</b>	
Ia	Důkaz je získán z metaanalýzy randomizovaných studií.
Ib	Důkaz je získán z výsledku alespoň jedné randomizované studie.
IIa	Důkaz je získán alespoň z jedné dobře formulované, ale nerandomizované klinické studie, včetně studií II. fáze a tzv. <i>case control study</i> .
IIb	Důkaz je získán alespoň z jedné, dobře formulované experimentální studie, ale i studií založených na pouhém pozorování.
III	Důkaz je získán z dobře formulované, neexperimentální popisné studie. Do této kategorie jsou zahrnuty také důkazy získané z metaanalýz a z jednotlivých randomizovaných studií, které však byly zveřejněny pouze formou abstraktu a nikoliv jako publikace <i>in extenso</i> .
IV	Důkazy založené na mínění skupiny expertů a/nebo na klinické zkušenosti respektovaných autorit.
<b>Stupně doporučení a jejich definice</b>	
A	Doporučení založeno alespoň na jedné randomizované klinické studii, tedy založené na důkazu typu Ia nebo Ib.
B	Doporučení je založeno na dobře vedené studii, která však nemá charakter randomizované studie zkoumající předmět doporučení. Doporučení je tedy založena na důkazu typu IIa, IIb, III.
C	Doporučení založené na mínění kolektivu expertů, tedy na základně důkazu typu IV.



# Shrnutí

- 1) Melfalan a dexametazon – starý zlatý standard
- 2) Kombinace s bortezomibem dosahuje nejvyššího počtu léčebných odpovědí při přijatelné toxicitě. Je vhodná pro léčbu první linie

Úroveň důkazu IIA, Doporučení kategorie B

- 3) Kombinace s lenalidomidem či thalidomidem lze doporučit v pro léčbu druhé linie, protože může dosáhnout léčebné odpovědi tam, kde kombinace s bortezomibem či MD bylo neúspěšné.

Pro nežádoucí účinky a malou účinnost nejsou vhodné pro léčbu první linie

Úroveň důkazu IIA, Doporučení kategorie B

# Shrnutí

## Vysokodávkovaná chemoterapie s autologní transplantací

Lze ji považovat za vhodnou pro pacienty s biologickým věkem do 65 let, kteří nemají závažné orgánové poškození, a kteří mají normální hodnoty troponinu a BNP.

Transplantace poškozeného srdce a následná léčba AL-amyloidózy je výběrový postup pro nemocné s dominantním poškozením srdce bez závažného poškození dalších orgánů.

.

Děkuji za pozornost

