

Výsledky léčby AL-amyloidózy léčebnými režimy obsahujícími bortezomib, dexametazon a dále cyklofosfamid anebo doxorubicin

Z. Adam¹, M. Štork¹, L. Pour¹, M. Krejčí¹, L. Zahradová¹, V. Sandecká¹, R. Hájek¹, Z. Čermáková², Y. Pospíšilová¹, M. Navrátil¹, Z. Král¹, J. Mayer¹

¹ Interní hematologická a onkologická klinika Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Jiří Mayer, CSc.

² Oddělení klinické biochemie FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta doc. MUDr. Milan Dastych, CSc., MBA

Souhrn: Systémovou AL-amyloidózu lze rozdělit dle kritérií pro mnohočetný myelom na primární systémovou AL-amyloidózu, kdy sice je přítomna monoklonální gamapatie, ale nejsou naplněna kritéria mnohočetného myelomu, a dále na systémovou AL-amyloidózu při mnohočetném myelomu. Mezi oběma jednotkami je kontinuální přechod. V naší práci popisujeme léčbu pacientů s prokázanou systémovou AL-amyloidózou, u nichž byla naplněna kritéria symptomatického mnohočetného myelomu International Myeloma Working Group z roku 2003 (prokázaný monoklonální imunoglobulin, v kostní dřeni prokázané klonální plazmocyty a alespoň jeden z klinických příznaků myelomu – průkaz amyloidu). Od roku 2009 bylo na našem pracovišti léčeno kombinovanou léčbou s bortezomibem celkem 10 pacientů, kteří měli AL-amyloidózu při mnohočetném myelomu. Soubor se skládá z 5 žen a 5 mužů. Medián věku těchto pacientů s AL-amyloidózou v době diagnózy byl 65,5 let. Všechny 10 pacientů bylo léčeno kombinací 3 léků, bortezomib, cyklofosfamid a dexametazon, anebo bortezomib, doxorubicin a dexametazon. Ze souboru 10 pacientů 2 zemřeli v 1. měsíci léčby. U těchto pacientů nelze hodnotit léčebnou odpověď. Hematologickou léčebnou odpověď jsme mohli hodnotit pouze u 8 pacientů. U 6 z 8 pacientů došlo k vymizení monoklonálního imunoglobulinu s negativní imunofixací v moči a v séru a k normalizaci hodnot volných lehkých řetězců imunoglobulinů. Léčebnou odpověď dle současných kritérií IMWG musíme hodnotit jako velmi dobrou parciální remisi (very good partial remission – VGPR), neboť jsme neprovedli vyšetření kostní dřene po ukončení léčby s cílem potvrdit kompletní remisi dle současných kritérií. Jeden z 8 hodnocených pacientů zemřel při progresi nemoci ve 3. měsíci léčby a u jednoho nedošlo k žádné hematologické léčebné odpovědi, stav jsme u něho hodnotili jako stabilní choroba. Orgánová léčebná odpověď byla hodnocena jen u pacientů, kteří byli sledováni déle než 3 měsíce léčby. Orgánovou léčebnou odpověď (zmenšení poškození srdce) nebylo možné hodnotit u pacienta, který měl napřed transplantováno srdce a pak teprve dostával chemoterapii. Celkem 5 (83 %) ze 6 hodnocených pacientů splnilo kritérium orgánové léčebné odpovědi. *Závěr:* V našem malém souboru jsme prokázali vysoký počet hematologických léčebných odpovědí (VGPR u 75 % léčených) i orgánových léčebných odpovědí u pacientů se systémovou AL-amyloidózou, kteří byli léčeni léčebnými režimy obsahujícími bortezomib.

Klíčová slova: AL-amyloidóza – mnohočetný myelom – bortezomib

Outcomes of AL-amyloidosis treatment with bortezomib, dexamethasone and cyclophosphamide or doxorubicin-containing regimens

Summary: According to the criteria for multiple myeloma, systemic AL-amyloidosis may be divided into primary systemic AL-amyloidosis, where monoclonal gametopathy is present but the criteria for multiple myeloma are not satisfied, and systemic AL-amyloidosis with underlying multiple myeloma. There is a continuous transition between the two units. The present paper describes treatment of patients with established systemic AL-amyloidosis who satisfy the 2003 International Myeloma Working Group's criteria for symptomatic multiple myeloma (confirmed monoclonal immunoglobulin, clonal plasmacytes confirmed in the bone marrow and at least one clinical symptom of myeloma – confirmed amyloid). From 2009, a total of 10 patients with AL-amyloidosis and underlying multiple myeloma have been treated at our centre with combined bortezomib-containing regimens. The cohort includes 5 women and 5 men. Median age of these AL-amyloidosis patients at the diagnosis was 65.5 years. All 10 patients were treated with a combination of 3 drugs, bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone or bortezomib, doxorubicin and dexamethasone. Two of the 10 patients died during the first month of treatment. Treatment response cannot be evaluated in these patients. Haematological treatment response was evaluable in 8 patients only. Monoclonal immunoglobulin disappearance with negative urine and serum immunofixation and normalization of free light chain immunoglobulins was observed in six of the 8 patients. Treatment response according to the current IMWG was evaluated as very good partial remission (VGPR) as we did not perform bone marrow testing after the treatment to confirm complete remission according to the current criteria. One of the 8 evaluated patients died due to disease progression in the third month of treatment and there was no haematological treatment response in one who was considered to have a stable disease. Organ treatment response was evaluated in patients who were followed up for longer than 3 months of treatment only. Organ treatment response (reduced cardiac impairment) was not evaluable in a patient who had heart transplantation and then received chemotherapy. A total of 5 (83%) of the 6 evaluated patients fulfilled the criteria of organ treatment response. *Conclusion:* Our small cohort showed a high number of haematological treatment responses (VGPR in 75% of patients) as well as organ treatment response in patients with systemic AL-amyloidosis who were treated with bortezomib-containing treatment regimens.

Key words: AL-amyloidosis - multiple myeloma - bortezomib

Úvod

Amyloidóza je termín pro choroby způsobné depozity patologických bílkovin ve formě amyloidu v orgánech a v tkáních. Existuje mnoho patologických proteinů, které mohou vytvářet amyloidová depozita. Nejčastější ze všech existujících amyloidóz je AL-amyloidóza, nemoc způsobená ukládáním amyloidotvorných monoklonálních volných lehkých řetězců imunoglobulinů, jak uvádí Ščudla [1] a Merlini [2].

O AL-amyloidóze toho bylo v české a slovenské literatuře již hodně napsáno [3–19]. Smrt nemocného způsobují amyloidotvorné volné lehké řetězce, které se deponují v tkáních a poškozuje je. Biologická (proliferativní) charakteristika plazmocytů, které tvoří amyloidogenní volné lehké řetězce, může mít jak benigní, tak maligní charakter.

V některých případech AL-amyloidózy odpovídá biologická, proliferativní (a tedy i početní) charakteristika patologických klonálních plazmocytů v kostní dřeni stavu, který se dříve nazýval benigní monoklonální gamapatie, nyní nese název monoklonální gamapatie nejistého významu (MGUS – monoclonal gammopathy of undetermined significance). MGUS má ve své definici nízký počet plazmocytů v kostní dřeni a podmínku, že monoklonální imunoglobulin nepoškozuje tělo člověka.

V jiných případech odpovídá biologická a proliferativní (i početní) charakteristika klonálních plazmocytů v kostní dřeni mnohočetnému myelomu.

Mezi výše uvedenými formami však neexistuje ostrá hranice, jde o kontinuální přechod.

Z ryze formálního hlediska lze AL-amyloidózu rozčlenit do 2 skupin:

A) častější **systémová AL-amyloidóza**.

Tato forma způsobuje difúzní depozita amyloidových hmot v jednom či více orgánech;

B) vzácnější **ložisková AL-amyloidóza**.

Zde se předpokládá lokální produkce a deponování amyloidotvor-

ných lehkých řetězců imunoglobulinů. Tato forma tvoří 1 či více izolovaných ložisek [20].

Systémovou AL-amyloidózu lze pak formálně členit do následujících kategorií:

1. **primární systémová AL-amyloidóza**, což je popisný název pro systémovou depozici amyloidu v 1 či více orgánech bez naplnění kritérií mnohočetného myelomu;
2. **systémová AL-amyloidóza při mnohočetném myelomu**, neboli též mnohočetný myelom se systémovou AL-amyloidózou. U těchto pacientů jsou naplněna kritéria mnohočetného myelomu, a tedy systémová AL-amyloidóza je vlastně projevem mnohočetného myelomu.

Léčba AL-amyloidózy má 3 základní specifika:

- a) vzhledem k své vzácnosti je nemoc diagnostikována často hodně pozdě (někdy až při pitvě) a léčba u velmi pokročilých forem je neúspěšná či nemožná;
- b) léčba dle protokolů, které jsou stejné jak pro léčbu AL-amyloidózy, tak pro léčbu mnohočetného myelomu, mívá u AL-amyloidózy mnohem více komplikací, protože pacienti s AL-amyloidózou mají poškozené životně důležité orgány depozity amyloidu;
- c) cílem léčby je dosáhnout kompletního vymizení tvorby amyloidotvorných klonálních volných lehkých řetězců, protože pak teprve mohou nastoupit reparační pochody, které vedou k ústupu depozit amyloidu a ke zlepšení funkce orgánů, neboli k orgánové léčebné odpovědi [21].

V posledních letech se objevily četné publikace, které v rámci klinických studií fáze I a II popisují velmi dobré výsledky léčebných postupů obsahujících bortezomib. Sitia uvádí hypotézu, že pro AL-amyloidózu představuje bortezomib cílenou léčbu [22]. V následujících odstavcích shrneme naše

zkušenosti s bortezomibem u této diagnózy.

Soubor nemocných a léčba

Soubor nemocných a klinické příznaky, které byly indikací k léčbě

V posledních 3 letech (od roku 2009) bylo na našem pracovišti léčeno kombinovanou léčbou s bortezomibem celkem 10 pacientů (tab. 2), kteří měli AL-amyloidózu při mnohočetném myelomu.

Soubor se skládá z 5 žen a 5 mužů. Medián věku těchto pacientů s AL-amyloidózou v době diagnózy byl 65,5 let. U 6 pacientů bylo diagnostikováno postižení ledvin s nefrotickým syndromem. Celkem u 6 pacientů bylo podezření či prokázané postižení srdce depozity amyloidu. Pouze 1 pacient z této skupiny s postižením srdce absolvoval napřed transplantaci srdce od kadaverózního dárce a pak léčbu AL-amyloidózy.

Diagnóza AL-amyloidózy byla stanovena na základě histologického průkazu amyloidu (případně imunohistochemického potvrzení AL-amyloidu) ve tkáni nejméně jednoho orgánu při současném biochemickém průkazu monoklonální gamapatie s klonálními volnými lehkými řetězci imunoglobulinů λ nebo κ .

Následovalo standardní vyšetření s cílem prokázat případný mnohočetný myelom, tak jak jej definují kritéria International Myeloma Working Group z roku 2003 [23] (tab. 1a a 1b). Tato kritéria vyžadují pro splnění definice mnohočetného myelomu průkaz klonality plazmocytů v kostní dřeni, bez početní specifikace.

Léčba

Všech 10 pacientů bylo léčeno kombinací 3 léků, cyklofosfamid, bortezomib – Velcade® a dexametazon (užívaný akronym je CVD), anebo bortezomib – Velcade®, doxorubicin a dexametazon (užívaný akronym je BDD).

Obvyklé dávkování u režimu CVD je: cyklofosfamid (buď perorálně 50 mg denně dlouhodobě, nebo 500 mg/m² i.v. infuze ve 14denních intervalech), bortezomib (1,3 mg/m² i.v. 1., 4., 8.

Tab. 1a. Kritéria symptomatického myelomu (International Myeloma Working Group, 2003 [23]).

Monoklonální gamapatie nejistého významu	Asymptomatický myelom	Symptomatický myelom
M-protein < 30 g/l	M-protein v séru 30 g/l či vyšší a/nebo počet klonálních plazmocytů v kostní dřeni 10 % anebo vyšší	je přítomen monoklonální imunoglobulin v séru a/nebo v moči (bez specifikace koncentrace)
počet klonálních plazmocytů v kostní dřeni < 10 % a nízký počet plazmocytů v trepanobiopsii (pokud je dělána)		v kostní dřeni jsou přítomny klonální plazmocyty anebo biopsií je prokázán plazmocytom*
není poškození orgánů či tkání myelomem (kostní ložiska) a nejsou další symptomy	není přítomno poškození orgánů či tkání myelomem (včetně kostních ložisek) a nejsou jiné symptomy	je přítomno poškození orgánů a tkání myelomem, jak je definováno v tab. 2b
není jiná B-lymfoproliferativní choroba		symptomatický nesekreční myelom
není přítomna AL-amyloidóza nebo choroba z ukládání lehkých či těžkých řetězců anebo jiný typ poškození monoklonálním imunoglobulinem		infiltrace dřene plazmocytů 10 % a více bez průkazu monoklonálního imunoglobulinu, ale s poškozením tkání a orgánů

*V případě použití flowcytometrie by > 90 % plazmocytů mělo mít patologický fenotyp

a 15. den ve 28denním cyklu) a dále dexametazon (20 mg p.o. 1.–4. den a 15.–18. den 28denního cyklu).

Obvyklé dávkování u režimu BDD je bortezomib (1,3 mg/m² i.v.), doxorubicin (9 mg/m² i.v.) a dexametazon (20 nebo 40 mg i.v.) Všechny 3 uvedené léky jsou podávány nitrožilně 1., 4., 8. a 15. den 28denního cyklu.

Léčbu jsme zahajovali za hospitalizace a při dobré toleranci ji pak podávali ambulantně.

Výsledky léčby

Hematologickou léčebnou odpověď jsme hodnotili dle kritérií z roku 2009. Tato kritéria již vyžadují hodnocení kostní dřene u pacientů, u nichž má být léčebná odpověď vyhodnocena jako kompletní remise [24], za-

tímco u starších kritérií byla kompletní remise definována pouze biochemicky negativní imunofixací.

Orgánovou léčebnou odpověď jsme hodnotili dle kritérií z roku 2005 [25], a to jenom u těch pacientů, kteří byli sledováni nejméně 3 měsíce po ukončení léčby.

Ze souboru 10 pacientů zemřeli 2 pacienti v 1. měsíci léčby, důvodem bylo pokročilé poškození organismu amyloidem a infekční komplikace. U těchto pacientů nelze vůbec hodnotit léčebnou odpověď. Hematologickou léčebnou odpověď jsme mohli hodnotit pouze u 8 pacientů. Z těchto 8 pacientů zemřel 1 ve 3. měsíci léčby, stav jeho nemoci jsme hodnotili jako progresi. Jeden pacient dokončil plánovaný počet cyklů chemoterapie CVD,

nesplnil však kritéria parciální remise, takže jsme účinek léčby hodnotili jako no response neboli stabilní choroba.

U 6 z 8 pacientů došlo k normalizaci hodnot volných lehkých řetězců v séru, koncentrace monoklonálního imunoglobulinu v séru a v moči nebyla metodou denzitometrického stanovení prokazatelná. Všechny 6 pacientů mělo po ukončení léčby také negativní výsledek imunofixační elektroforézy v séru a v moči. Vstupně byla všech pacientů provedena trepanobiopsie kostní dřene. Pokud bychom po léčbě chtěli dokumentovat vývoj počtu klonálních plazmocytů před léčbou a po léčbě, museli bychom zopakovat opět stejný způsob odběru kostní dřene, tedy trepanobiopsii. Toto vyšetření je spojeno vždy s určitým rizikem a jeho provedení

Tab. 1b. Kritéria poškození orgánů či tkání myelomem (CRAB; nebo též M-ROTI – Myeloma Related Organ and Tissue Impairment, International Myeloma Working Group, 2003 [23]).

Kritérium dysfunkce orgánů	Podrobnější definice symptomu
C – hyperkalcemie	kalcium > 2,75 mmol/l nebo o 0,25 mmol nad normální limit
R – selhání ledvin (renal failure)	kreatinin > 173 μmol/l
A – anémie	hemoglobin < 100 g/l nebo 20 g/l pod dolní limit
B – kostní změny (bone disease)	osteolytická kostní ložiska nebo osteoporóza s kompresivními frakturami osteoporóza se prokazuje kostní denzitometrií a její souvislost s myelomem prokázáním patologické infiltrace pomocí MR nebo CT vyšetření, případně PET-CT
další s myelomem a gamapatií související nálezy, které se berou také jako dysfunkce a indikace k léčbě	symptomatická hyperviskozita, AL-amyloidóza, opakující se bakteriální infekce (> 2 epizody za 12 měsíců)

Tab. 2. Dominující příznaky AL-amyloidózy, léčba, hematologická a orgánová léčebná odpověď a délka sledování.

Pacient, rok narození	Léčba	Hematologická léčebná odpověď*	Orgánová léčebná odpověď	Sledování
muž, 1939 postižení ledvin, nefrotický syndrom	BDD 8krát	VGPR	SD	15 +
žena, 1944 postižení ledvin, nefrotický syndrom	CVD 3krát	VGPR	OR	32 +
žena, 1957 postižení srdce a jater	CVD 6krát	VGPR	OR	16 +
muž, 1962 postižení srdce	CVD 7krát	NR	nehodnotitelná	15 +
muž, 1946 postižení srdce a ledvin, nefrotický syndrom	CVD 2krát	progrese	nehodnotitelná	2
muž, 1942 postižení srdce a ledvin, nefrotický syndrom	BDD 1krát	nehodnotitelná časný exitus	nehodnotitelná	1
muž, 1936 postižení ledvin, nefrotický syndrom	1krát BDD + 4krát CVD	VGPR	OR	33 +
žena, 1940 postižení srdce	BD (pro intolerance) 1krát	nehodnotitelná časný exitus	nehodnotitelná	1
žena, 1952 postižení srdce a ledvin, nefrotický syndrom	CVD 5krát	VGPR	OR	36 +
muž, 1935 postižení ledvin, nefrotický syndrom	CVD 7krát	VGPR	OR	9

CR – Complete Remission, VGPR – Very Good Partial Remission, SD – Stable Disease, OR – Organ Response, PROG – Progression, BDD – bortezomib, doxorubicin, dexametazon, CVD – cyklofosamid, bortezomib (Velcade®), dexametazon

pouze pro splnění klasifikačních kritérií se nám nezdálo etické. Proto nemůžeme žádného pacienta klasifikovat jako kompletní remise.

Dosažené léčebné odpovědi u 6 z 8 (75 %) splňují platná kritéria velmi dobré parciální remise (very good partial response – VGPR). Vzhledem k tomu, že jde o retrospektivní studii, nemáme zhodnocenou rychlost nástupu kompletní remise.

Orgánovou léčebnou odpověď nebylo možné stanovit u 3 pacientů zemřelých v průběhu léčby. Orgánovou léčebnou odpověď nebylo také možné stanovit u pacienta s amyloidózou srdce, kterému bylo napřed transplantováno srdce, čímž se zásadně zlepšil celkový stav. Chemoterapie obsahující bortezomib byla zahájena až po transplantaci srdce, a proto není možné hodnotit u tohoto pacienta kardiální léčebnou odpověď. Celkem 5 z 6 (83 %) hodnotitelných pacientů splnilo kritérium orgánové léčebné odpovědi.

Pouze u 1 pacienta nefrotický syndrom nevymizel, i když u něj došlo

k hematologické léčebné odpovědi, takže pacient má normální hodnoty volných lehkých řetězců a negativní imunofixace. Tento pacient trpěl ale již více let diabetes mellitus. Biopsii ledvin jsme u něj neprováděli.

Po ukončení léčby zemřel pouze 1 pacient v LDN na zápal plic, 9 měsíců od ukončení léčby. Šest pacientů z 10 v době hodnocení žije, medián sledování je 16 měsíců (9–36). Výsledky léčby shrnuje tabulka 2.

Nežádoucí účinky léčby

Nejzávažnějším nežádoucím účinkem léčby je bezesporu retence tekutin po aplikaci dexametazonu. K retenci tekutin dochází i u pacientů s mnohočetným myelomem, nicméně u pacientů s AL-amyloidózou je o to závažnější, že pacienti mají často nízkou koncentraci albuminu při nefrotickém syndromu a mohou mít také poškozené srdce amyloidem. Proto je zřejmě retence tekutin u pacientů s AL-amyloidózou výraznější než u pacientů s mnohočetným myelomem bez

AL-amyloidózy. Retence tekutin v jednom případě pacientky s nefrotickým syndromem vedla až ke vzniku plicního edému s nutností přijetí na jednotku intenzivní péče.

Běžnou komplikací je dekompenzace případného diabetes mellitus vlivem dexametazonu. Četnost závažnějších neuropatií je stejná jako u mnohočetného myelomu. Při pečlivém sledování intenzity neuropatických potíží ošetřujícím lékařem a včasném upravování dávky bortezomibu nepředstavuje neuropatie pro nemocného riziko. U žádného z 10 pacientů nedospěla neuropatie do závažnosti stupně III a IV dle WHO klasifikace nežádoucích účinků léků.

Diskuze

Základními kameny standardní léčby je již po mnoho let alkylační cytostatikum a dexametazon, případně chemoterapie VAD (vinkristin, adriamycin a dexametazon). Pro vhodné pacienty s nevelkým orgánovým postižením a biologických věkem do 65 let lze po-

užít vysokodávkovanou chemoterapii s autologní transplantací [1,2]. Hodnocení léčebné odpovědi se dříve odvíjelo od elektroforézy bílkovin v moči a v séru a senzimetrického stanovení monoklonálních lehkých řetězců, v posledních letech se hodnocení léčebné odpovědi dominantně zakládá na vyšetření koncentrace volných lehkých řetězců [26].

Přínos bortezomibu pro léčbu

AL-amyloidózy

První klinické zkušenosti s bortezomibem přinesly pozitivní překvapení, Kastritis aplikoval bortezomib a dexametazon skupině 18 pacientů (z toho 7 bylo relabujících) a dosáhl 94 % léčebných odpovědí, z toho 44 % kompletních remisí, přičemž medián intervalu do dosažení léčebné odpovědi bylo jen 0,9 měsíce. Při mediánu sledování 11,2 měsíce zaznamenali již 28 % orgánových léčebných odpovědí [27,28]. Tak vysoký počet léčebných odpovědí po klasické léčbě zatím nebyl zaznamenán. Hypotetickým vysvětlením je velmi vysoká citlivost amyloidotvorných plazmocytů na bortezomib. Úlohou proteasomu je regulovaná degradace proteinů. Degradovány jsou

nesprávně složené proteiny, aberantní proteiny nebo proteiny, které regulují např. buněčný cyklus nebo apoptózu. Proteasom hraje klíčovou roli v regulaci aktivity NF- κ B (nukleární faktor κ B), a to degradací jeho inhibitoru I- κ B (inhibitor κ B).

Účinek inhibitorů proteasomu (včetně bortezomibu) na myelomové buňky souvisí především s jejich dopadem na funkci faktoru NF- κ B, který, je-li aktivní, zprostředkovává přežití MM buněk a jejich rezistenci k chemoterapii a radioterapii. V důsledku inhibice degradace proteinů nedochází k degradaci I- κ B a tím k aktivaci NF- κ B. Působením bortezomibu je tedy I- κ B stabilizován, tím je NF- κ B inhibován a nemůže tak zajistit přežití MM buněk.

Mechanismus účinku bortezomibu na amyloidogenní plazmatické buňky zahrnuje stejný mechanismus jako u myelomových buněk, tedy inhibici NF- κ B, ale navíc ještě další. Degradace proteasomem je spřažena s uvolňováním proteinů určených k degradaci z lumen endoplazmatického retikula (ER). Pokud je tento proces zastaven, v ER se proteiny hromadí a to způsobuje stres ER. Stres ER představuje

stav, při kterém je porušena metabolická a redoxní rovnováha a buňka se stává citlivější k apoptóze, např. v důsledku stabilizace některých proapoptotických proteinů. Dlouhodobý stres ER pak vede k apoptóze.

V případě amyloidózy je v ER postižených buněk velké množství aberantních imunoglobulinů. Inhibice proteasomu působením bortezomibu vede k další akumulaci proteinů v ER, způsobí tak stres ER, který následně indukuje apoptózu [22].

Dávky bortezomibu byly u AL-amyloidózy testovány jako monoterapie v eskalační studii 0,7–1,3 mg/m² 2krát týdně a pak dávka 1,6 mg/m² 1krát týdně. Celkem bylo dosaženo 20 % kompletních remisí opět s krátkým mediánem pro dosažení léčebné odpovědi 1,2 měsíce. Autoři konstatují, že při dávce bortezomibu 1,3 mg/m² při klasickém dávkování 1., 4., 8., 11. den, a nebo 1,6 mg/m² při podávání ve dnech 1, 8, 15, 22 v 35denních cyklu, se neliší tolerance od pacientů s myelomem a dosahuje vysokého počtu léčebných odpovědí. V dalších studiích budou tedy používat stejné dávky [29].

Zkušenosti z Velké Británie sumarizuje Wachelaker. V souboru 20 in-

Tab. 3. Přehled zveřejněných zkušenosti s léčbou AL-amyloidózy bortezomibem v monoterapii nebo v kombinaci s dalšími léky.

Autor	Počet pacientů	Medián počtu předchozích léčebných linií	CR	PR	Léčebný postup
Kastritis 2007 [27,28]	19	1	44 %	50 %	bortezomib 1,3 mg/m ² + dexametazon
Wechalekar 2008 [30]	20	3	15 %	65 %	bortezomib v dávce 1,3 mg (1,0 u dialyzovaných) v monoterapii či kombinaci s dexametazonem
Kastritis 2008 [31]	94	82 % mělo 2 předchozí linie	všichni 25 % inic. th. 47 % relaps 20 %	46 %	bortezomib ± dexametazon
Reece 2009 [29]	30	2–3	20 %	30 %	dávky až 1,3 mg při aplikaci 2krát týdně a 1,6 mg při aplikaci 1krát týdně
Zonder 2009 [32]	16	0	38 %	25 %	melfalan, dexametazon bortezomib
Jimenez-Zepeda 2009 [33]	8	u 4 pac. 0 u 4 pac. 1–2	87,5 %	13 %	cyklofosfamid, dexametazon a bortezomib
Singh 2009 [34]	16	0	45 %	55 %	bortezomib + dexametazon a při dobré toleranci + cyklofosfamid, medián intervalu do dosažení poklesu FLC byl 2 měsíce (1–4)
Lamm 2009 [35]	25	iniciální léčba	20 %	36 %	bortezomib 1,3 mg/m ² 1., 3., 8 a 11. den a ve dnech aplikace dexametazon (8–20 mg)

tenzivně předléčených pacientů (medián předchozích léčebných linií 3), kteří dostávali bortezomib v monoterapii nebo v kombinaci s dexametazonem, dosáhlo 15 % léčených kompletní remisi, 65 % léčených parciální remisi. Orgánová léčebná odpověď byla dosažena u 38 % léčených [30].

Doposud největší soubor pacientů je obsažen v souhrnném hodnocení italských, britských a řeckých center věnujících se léčbě amyloidózy – 94 pacientů. Tito pacienti byli léčeni bortezomibem v kombinaci s dexametazonem. Celkem bylo dosaženo 71 % léčebných odpovědí, z toho 25 % kompletních. V podskupině, která tuto léčbu dostala jako iniciální, bylo dokonce dosaženo 47 % kompletních remisí, zatímco ve skupině pacientů, jejichž nemoc byla refrakterní či relabovala po jiné iniciální léčbě, to bylo jenom 20 % kompletních remisí. Orgánové léčebné odpovědi bylo dosaženo u 30 % pacientů (22 % kardiálních, 17 % renálních a 19 % hepatálních léčebných odpovědí). Opět byl potvrzen krátký interval pro dosažení léčebné odpovědi (medián 1,2 měsíce) a medián intervalu pro dosažení kompletní remise 2,3 měsíce. Autoři svoje pozorování uzavírají slovy: kombinovaná léčba amyloidózy, obsahující bortezomib a dexametazon, je velmi účinná a má zvladatelné nežádoucí účinky [31]. Pro srovnání, u dříve používaných léčebných postupů byl medián do dosažení léčebné odpovědi 3,5 měsíce a medián do dosažení kompletní remise 6,2 měsíce.

První zkušenosti s bortezomibem v léčbě AL-amyloidózy shrnujeme v tab. 3. V posledních 3 letech se objevilo mnoho dalších publikací, které potvrzují účinnost bortezomibu v této indikaci [32–51] a v běhu jsou klinické studie fáze III, které srovnávají dvojkombinaci alkylačního cytostatika a dexametazonu s trojkombinací alkylačního cytostatika, dexametazonu a bortezomibu. Jejich výsledky však v době psaní tohoto textu nebyly zveřejněny. Léčba založená na bortezomibu je však také zásadním přínosem

pro pacienty s light chain deposition disease (s nemocí z ukládání volných lehkých řetězců v neamyloidové formě), jak popsali olomoučtí autoři [52,53].

V našem souboru jsme léčbou založenou na bortezomibu dosáhli u 6 z 8 pacientů, kteří dokončili léčbu, velmi dobré parciální remise (VGPR) s negativní imunofixací a normálními hodnotami volných lehkých řetězců. U 5 z 6 hodnotitelných pacientů byla dosažena orgánová léčebná odpověď. Naše výsledky tedy korespondují s výsledky zahraničních center.

Nicméně, i když uvedená léčba má výbornou účinnost, její provedení u pacientů s AL-amyloidózou vyžaduje pečlivé sledování ošetřujícím lékařem a obvykle zahájení za hospitalizace. Na rozdíl od běžných pacientů s mnohočetným myelomem mají pacienti s AL-amyloidózou poškozeny životně důležité orgány (srdce, ledviny a další), proto je u nich tolerance stejné léčby horší než u pacientů s mnohočetným myelomem.

Nejvíce nežádoucích účinků uvedené léčby způsobují vysoké dávky dexametazonu.

Nejzávažnější u pacientů s nefrotickým syndromem či s poškozením srdce amyloidem je retence tekutin způsobená dexametazonem. Proto pacienty denně vážíme a při nárůstu hmotnosti (neboli při retenci tekutiny) ihned upravujeme dávky diuretik tak, aby se udržela pokud možno stabilní hmotnost. Za hospitalizace se lékaři snaží edukovat pacienty či jejich příbuzné o tom, jak doma upravovat dávky furosemidu dle hmotnosti pacienta. To znamená, že tuto léčbu lze bezpečně provádět jen u spolupracujících pacientů či jejich blízkých. Bez těchto opatření může dojít u pacientů s AL-amyloidózou k retenci až 10 l tekutiny, což může vést k plicnímu edému.

Dalším problémem je vznik steroidního diabetes mellitus. Po ranní aplikaci dexametazonu se nejvyšší odchylky glykemie objevují večer [54–57]. Proto při zahájení léčby uvedenými

léčebnými protokoly je nutno sledovat večerní glykemie a pak dle výsledku a schopnosti pacienta si doma měřit glykemie a upravovat si léčbu diabetu buď dávky dexametazonu ponecháme, přičemž je na pacientovi, aby si dle glukometru upravil doma léčbu diabetu, anebo, pokud regulace antidiabetik dělá pacientovi problémy, raději redukuje dávky dexametazonu.

Nicméně zásadní pro úspěch léčby je včas rozpoznat tuto diagnózu a začít léčbu již při nevelkém orgánovém poškození [58–64]. Z našich i dalších publikovaných dat vyplývá, že bortezomibové režimy jsou pro AL-amyloidózu velmi vhodné.

Závěry pro praxi

- Úspěch léčby záleží na míře poškození organismu amyloidem, při malém poškození organismu a věku do 65 let lze použít vysokodávkovanou chemoterapii s transplantací autologních kmenových krvetvorných buněk. V případě pozdní diagnózy a velkého poškození orgánů, zvláště pak srdce, obvykle pacient již léčbu netoleruje a umírá dříve, než by mohl nastoupit případný léčebný efekt.
- V případech, kdy nelze použít vysokodávkovanou chemoterapii, se považuje za vhodné podat léčebnou kombinaci obsahující dexametazon, alkylační cytostatikum a bortezomib.
- Při léčbě AL-amyloidózy je nutno mít vždy na paměti, že cílem léčby musí být dosažení kompletní hematologické remise (vymizení amyloidotvorných lehkých řetězců).
- Řádově měsíce od dosažení hematologické kompletní remise může dojít k orgánové léčebné odpovědi (vymizení depozit amyloidu v orgánech) a tím ke zlepšení funkce poškozených orgánů.
- Využívání volných lehkých řetězců v séru umožňuje monitorovat účinnost léčby AL-amyloidózy, 90% pokles jejich koncentrace je spojen se signifikantně delším přežitím.

Práce byla vypracována v rámci aktivity následujících grantů: výzkumného záměru MŠMT MSM0021622434, specifického výzkumu MUNI/A/0784/2011 a grantů IGA MZD NT11154, NT12130 a NT12215, a pak nově také podpořeno „Projektem (Ministerstva zdravotnictví) koncepčního rozvoje výzkumné organizace 65269705 (FN Brno)“

Literatura

- Ščudla V, Pika T. Současné možnosti léčby systémové AL amyloidózy. *Vnitř Lék* 2009; 55 (Suppl 1): 77–87.
- Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. *N Engl J Med* 2003; 349: 583–596.
- Adam Z, Ščudla V. Klinické projevy a diagnostika AL-amyloidózy a některých dalších typů amyloidóz. *Vnitř Lék* 2001; 47: 36–45.
- Bauerová L, Honsová E, Ryšavá R, Povýšil C. Systemová amyloidóza v renální biopsii. *Čes Patol* 2009; 45: 64–68.
- Brychta T, Pařenica J, Zatočil T et al. Restriktivní kardiomyopatie jako příznak primární amyloidózy. *Vnitř Lék* 2004; 50: 66–71.
- Gregor P. Amyloidóza srdce. *Vnitř Lék* 2008; 54: 948–949.
- Honsová E. How to improve diagnosis of systemic amyloidosis in clinical practice. *Česk Patol* 2009; 45: 85–87.
- Jankovec Z, Rušavý Z, Těšínský P, Lacigová S. Systémová amyloidóza s postižením ledvin. *Čas Lék Česk* 1999; 138: 699–700.
- Krejčí J. Amyloidóza srdce, podceňovaná hrozba? *Vnitř Lék* 2008; 54: 950–951.
- Kroupa R, Dastych M, Šenkýřík M et al. Systémová amyloidóza s dominující klinickou manifestací v trávicím traktu. *Vnitř Lék* 2005; 51: 588–592.
- Kuchýňka P, Paleček T, Šimek S et al. Izolovaná forma srdeční amyloidózy. *Vnitř Lék* 2008; 54: 1010–1013.
- Mach J. Problémy léčby primární amyloidózy. *Vnitř Lék* 1995; 41: 286–287.
- Ryšavá R, Špička I, Merta M, Tesař V, Trněný M. Je současná léčba primární a sekundární amyloidózy efektivní. *Čas Lék Česk* 2003; 142: 370–372.
- Ryšavá R. Amyloidóza ledvin. *Postgrad Med* 2006; 8: 207–212.
- Ryšavá R. Léčba paraproteinemické nefropatie a primární amyloidózy ledvin. *Aktual Nefrol* 2005; 11: 62–65.
- Špička I, Merta M, Cieslar P et al. Poškození ledvin u monoklonální gamapatie. *Čas Lék Česk* 1995; 134: 478–481.
- Šroubková R, Meisnerová E, Vítková I. Vzácné příčiny malabsorbčního syndromu. *Čas Lék Česk* 2003; 142: 300–302.
- Tichý M. Primární amyloidóza. *Lék Zpr UK Hradec Králové* 1999; 44: 99–107.
- Tošovský M, Soukup T, Bradna P et al. Myopatie a hyperlipoproteinemie jako první příznak systémové AL-amyloidózy. *Vnitř Lék* 2008; 54: 1014–1019.
- Adam Z, Elleder M, Moulis M et al. Přínost PET-CT pro rozhodování o léčbě lokalizované nodulární plicní formy AL-amyloidózy. *Vnitř Lék* 2012; 58: 241–252.
- Adam Z, Ščudla V, Tomiška M. Léčba AL-amyloidózy a některých dalších typů amyloidóz. *Vnitř Lék* 2001; 47: 46–52.
- Sitia R, Palladini G, Merlini G. Bortezomib in the treatment of AL amyloidosis: targeted therapy? *Haematologica* 2007; 92: 1302–1307.
- International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Brit J Haematol* 2003; 121: 749–757.
- Kyle RA, Rajkumar SV. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia* 2009; 23: 3–9.
- Gertz MA, Comenzo R, Falk RH. Definition of organ involvement and treatment response in immunoglobulin light chain amyloidosis. A consensus opinion from the 10th international symposium on amyloid and amyloidosis, Tours, France, 18–22 April 2004. *Amer J Hematol* 2005; 79: 319–328.
- Ščudla V, Minařík J, Schneiderka P et al. Význam sérových hladin volných lehkých řetězců imunoglobulinu v diagnostice a hodnocení aktivity mnohočetného myelomu a vybraných monoklonálních gamapatií. *Vnitř Lék* 2005; 51: 1249–1259.
- Kastritis E, Anagnostopoulos A, Roussou M et al. Treatment of light chain deposition disease with the combination of bortezomib and dexamethasone. *Blood* 2007; 110 (N.11 Suppl.): abstr. 64.
- Kastritis E, Anagnostopoulos A, Roussou M et al. Treatment of light chain (AL) amyloidosis with the combination of bortezomib and dexamethasone. *Haematologica* 2007; 92: 1351–1358.
- Reece DE, Sanchawala V, Hegenbart U et al. Weekly and twice-weekly bortezomib in patients with systemic AL-amyloidosis: results of a phase 1 dose-escalation study. *Blood* 2009; 114: 1489–1497.
- Wechalekar AD, Lachmann HJ, Offer, Hawkins PN, Gillmore JD. Efficacy of bortezomib in systemic AL amyloidosis with relapsed/refractory clonal disease. *Haematologica* 2008; 93: 295–298.
- Kastritis E, Wechalekar AD, Dimopoulos H et al. Significant activity of bortezomib-based therapy in patients with primary systemic AL-amyloidosis. *Blood* 2008; 112: 321, abstr. 869.
- Zonder JA, Sanchawala V, Snyder RM et al. Melphalan, dexamethasone plus bortezomib induces hematologic and organ response in AL-amyloidosis with tolerable neurotoxicity. *Blood* 2009; 114 (Suppl. N 22): 310, abstr. 746.
- Jimenez-Zepeda VH, Reeder CB, Mikhael JR et al. Cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone induces rapid and complete response in patients with amyloidosis non eligible for peripheral stem cell transplant. *Blood* 2009; 114 (Suppl. N 22): 737, abstr. 1857.
- Singh V, Saad A, Palmer J et al. Response to bortezomib based induction therapy in newly diagnosed light chain (AL) amyloidosis. *Blood* 2009; 114 (Suppl. N 22): 740, abstr. 1867.
- Lamm W, Willenbacher W, Zojer N et al. Efficacy of the combination of bortezomib and dexamethasone in systemic AL amyloidosis. *Blood* 2009; 114 (Suppl. N 22): 1121, abstr. 2871.
- Kastritis E, Anagnostopoulos A, Roussou M et al. Treatment of light chain (AL) amyloidosis with the combination of bortezomib and dexamethasone. *Haematologica* 2007; 92: 1351–1358.
- Moscetti A, Saltarelli F, Bianchi MP et al. Quick response to bortezomib plus dexamethasone in a patient with AL amyloidosis in first relapse. *Amyloid* 2011; 18 (Suppl 1): 147–149.
- Abonour R, Kramer G, Suvannasankha A, Benson MD. Bortezomib (Velcade) treatment of AL amyloidosis: Indiana University experience. *Amyloid* 2011; 18 (Suppl 1): 146.
- Coriu D, Badelita S, Talmaci R et al. Bortezomib in systemic AL amyloidosis: a single center experience. *Amyloid* 2011; 18 (Suppl 1): 143–145.
- Landau H, Hassoun H, Bello C et al. Consolidation with bortezomib and dexamethasone following risk-adapted melphalan and stem cell transplant in systemic AL amyloidosis. *Amyloid* 2011; 18 (Suppl 1): 130–131.
- Dimopoulos MA, Kastritis E. Bortezomib for AL amyloidosis: moving forward. *Blood* 2011; 118: 827–828.
- Dubrey SW, Reece DE, Sanchawala V et al. Velcade Can2007 Study Group. Bortezomib in a phase 1 trial for patients with relapsed AL amyloidosis: cardiac responses and overall effects. *QJM* 2011; 104: 957–970.
- Reece DE, Hegenbart U, Sanchawala V et al. 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: 865–873.
- Palladini G, Folli A, Russo P et al. Treatment of IgM-associated AL amyloidosis with the combination of rituximab, bortezomib, and dexamethasone. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2011; 11: 143–145.
- Palladini G, Merlini G. Transplantation vs. conventional-dose therapy for amyloidosis. *Curr Opin Oncol* 2011; 23: 214–220.
- Lamm W, Willenbacher W, Lang A et al. Efficacy of the combination of bortezomib and dexamethasone in systemic AL amyloidosis. *Ann Hematol* 2011; 90: 201–206.
- Gertz MA, Zeldenrust SR. Treatment of immunoglobulin light chain amyloidosis. *Curr Hematol Malig Rep* 2009; 4: 91–98.
- Ghose A, Tariq Z, Taj A, Chaudhary R. Acute dyspnea from treatment of AL amyloidosis with bortezomib. *Am J Ther* 2011; 18: e123–e125.
- Michael M, Kastritis E, Delimpasi S et al. Greek Myeloma Study Group. Clinical characteristics and outcome of primary systemic light-chain amyloidosis in Greece. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2010; 10: 56–61.
- Kastritis E, Wechalekar AD, Dimopoulos MA et al. Bortezomib with or without dexamethasone in primary systemic (light chain) amyloidosis. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1031–1037.
- Shah AD, Watts AJ, Mehta AB, Wechalekar AD. An unusual case of transient dermatological reaction to bortezomib in AL amyloidosis. *Int J Hematol* 2010; 91: 121–123.
- Ščudla V, Minařík J, Pika T. Light chain deposition disease. *Vnitř Lék* 2012; 58: 38–43.

53. Minařík J, Študla V, Tichý T et al. Induction treatment of light chain deposition disease with bortezomib: rapid hematological response with persistence of renal involvement. *Leuk Lymphoma* 2012; 53: 330–331.

54. Issa ZA, Zantout MS, Azar ST. Multiple myeloma and diabetes. *ISRN Endocrinol* 2011; 2011: 815013.

55. Pospíšilová Y, Adam Z. Poruchy glukózového metabolismu a regulace u pacientů s mnohočetným myelomem, kteří jsou léčeni vysokými dávkami glukokortikoidů na naší klinice. *Vnitř Lék* 2007; 53: 18–23.

56. Pathak RD, Jayaraj K, Blonde L. Thalidomide-associated hyperglycemia and diabetes: case report and review of literature. *Diabetes Care* 2003; 26: 1322–1323.

57. Volgi JR, Baldwin jr. D Glucocorticoid therapy and diabetes management. *Nurs Clin North Am* 2001; 36: 333–339.

58. Študla V, Petrová P, Minařík J, Pika T, Bačovský J. Analysis of the serum levels of selected bio-

logical parameters in monoclonal gammopathy of undetermined significance and different stages of multiple myeloma. *Neoplasma* 2011; 58: 499–506.

59. Študla V, Heřman M, Minařík J et al. Přínos celotělové magnetické rezonance pro diagnózu monoklonální gamapatie nejistého významu, mnohočetného myelomu a vyšetření Durie-Salmon Plus staging systému. *Vnitř Lék* 2011; 57: 52–60.

60. Mysliveček M, Bačovský J, Študla V et al. 18F-FDG PET/CT a 99mTc-MIBI scintigrafie při hodnocení pacientů s mnohočetným myelomem a s monoklonální gamapatií nejistého významu. *Klin Onkol* 2010; 23: 325–331.

61. Študla V, Budíková M, Petrová P et al. Analýza sérových hladin vybraných biologických parametrů u monoklonální gamapatie a mnohočetného myelomu. *Klin Onkol* 2010; 23: 171–181.

62. Študla V, Pika T, Budíková M et al. The importance of serum levels of selected biological

parameters in the diagnosis, staging and prognosis of multiple myeloma. *Neoplasma* 2010; 57: 102–110.

63. Pika T, Minařík J, Schneiderka P et al. The correlation of serum immunoglobulin free light chain levels and selected biological markers in multiple myeloma. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2008; 152: 61–64.

64. Vytrásová M, Študla V, Nekula J et al. Magnetická rezonance při vyšetření páteře u mnohočetného myelomu. *Vnitř Lék* 2001; 47: 694–698.

prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc.

www.fnbrno.cz

e-mail: z.adam@fnbrno.cz

Doručeno do redakce: 10. 7. 2012

Přijato po recenzi: 1. 10. 2012

**Na www.vnitrnilekarstvi.cz
naleznete v záložce On-line publikace
ještě následující příspěvky:**

NOVINKY ZE SLOVENSKÉ INTERNISTICKÉ SPOLEČNOSTI

Prehlásenie nového výboru Slovenskej internistickej spoločnosti