

Liečba AL-amyloidózy v roku 2012, prínos nových liekov – editorial

E. Tóthová

Ústav lekárskej a klinickej biofyziky Lekárskej fakulty UPJŠ Košice, Slovenská republika, prednosta doc. RNDr. Ján Sabo, CSc., mim. prof.

Adam Z et al. Léčba AL-amyloidózy v roce 2012, přínos nových léků (bortezomibu, thalidomidu a lenalidomidu). Přehled publikovaných klinických studií. Vnitř Lék 2013; 59(1): 37–58.

Prehľadový článok autorov Adam, Ščudly, Krejčí et al je kvalitným spracovaním súčasných poznatkov týkajúcich sa zavedenia tzv. nových liekov do liečby AL (immunoglobulin light chain) amyloidózy. Ukazuje na rozsah poznatkov získaných štúdiom množstva literatúry, a okrem biológie a klasifikácie ochorenia sa venuje liečbe, od jej histórie až po významné miesto inhibítora proteazómu, ktorý je v súčasnosti považovaný za najúčinnjší liek v liečbe AL-amyloidózy.

Vzhľadom na dynamiku poznatkov týkajúcich sa klinického hodnotenia, odpovede na liečbu, ale aj smeru, ktorým sa môže liečba AL-amyloidózy v budúcnosti uberať, dovoľte mi niekoľko poznámok, ev. komentárov.

Klinické prejavy a potvrdenie diagnózy AL-amyloidózy

Potvrdenie diagnózy AL-amyloidózy je problematické. Prvé známky ochorenia mnohokrát unikajú pozornosti lekára, a tak interval medzi prvými symptómami a potvrdením diagnózy môže byť veľmi dlhý. Ochorenie sa prezentuje širokým spektrom ukazovateľov a rozmanitosť symptómov závisí od heterogenity tkanivového tropizmu, od dĺžky ich trvania, ako aj od funkčného stavu organizmu [1–3]. Najčastejšie

postihnuté orgány sú srdce, obličky, koža, periférny a autonómny nervový systém, pečeň a môžu sa prezentovať: normálnou ejekčnou frakciou s diastolickou dysfunkciou; ľavokomorovou hypertrofiou s nízkou voltážou na EKG; nefrotickým syndrómom so zachovaním glomerulárnej filtrácie; periorbitálnou purpurou, alebo krvácaním v oblasti krku; periférnou neuropatiou s významnou dysestéziou; ortostatickou hypotenziou; hepatomegáliou, často sprevádzanou zvýšením cholestatických enzýmov.

Aj keď gastrointestinálny trakt je často miestom histologického dôkazu ochorenia, symptómy zo strany tráviaceho traktu nie sú časté. Pľúcne postihnutie je takisto pomerne zriedkavé, podobne aj amyloidová artropatia, ktorá sa vyskytuje len u 2 % pacientov, avšak syndróm karpálneho tunela je prítomný až u 25 % pacientov s amyloidózou [4,5].

Ako uvádza väčšina prác, pre diagnózu AL-amyloidózy je potrebné splnenie tzv. 4 stupňov:

1. myslieť na ochorenie,
2. potvrdiť diagnózu tkanivovou biopsiou,
3. určiť prekurzorový proteín a
4. definovať rozsah a postihnutie orgánov.

Ak je diagnóza ochorenia potvrdená, je významné určenie typu amyloidu, a to priamou sekvenciou, imunofluorescenciou alebo imunohistochemicky. Prítomnosť samotného monoklonového proteínu v sére a v moči nestačí pre potvrdenie diagnózy AL-amyloidózy a môže viesť k chybnéj diagnóze u viac ako 10 % prípadov. V 21. storočí sú preferované metódy s určením typu amyloidového proteínu spektrofotometricky [1].

Potvrdenie rozsahu ochorenia a určenie prognostických faktorov je veľmi významné nielen vzhľadom na zvolenie správneho typu liečby, ale aj očakávanú odpoveď na liečbu. Pacienti s AL-amyloidózou sú rozdelení do prognostických skupín na základe kardiálnych biomarkerov, najmä **tropóninu T** a **NT-proBNP** (natriumretic peptide type B). Prognostické určenie je významné, zohľadňuje prežívanie chorých, aj keď medzi výsledkami prezentovanými jednotlivými autormi sú podstatné rozdiely (v závislosti od rokov, v ktorých pacienti podstúpili liečbu). Celkové prežívanie (OS) sa zlepšilo práve zlepšením kvality aplikovanej liečby, zavedením transplantácie liečby, ako aj podpornej liečby po prevedení autológ-

nej transplantácie krvotvorných buniek (ASCT) [1,4,6].

Okrem krvných testov sa v súčasnosti pripisuje význam klinickému priebehu ako významnému prognostickému markeru. AL pacienti prezentujúci sa s floridnou renálnou insuficienciou alebo synkopami majú medián prežívania 4–6 mesiacov. Ďalšími významnými prognostickými ukazovateľmi sú počet postihnutých orgánov a v súčasnosti aj niektoré genetické markery [1].

V súvislosti s liečbou je významné vyhodnotenie odpovede na liečbu

Prvý medzinárodný konsenzus názorov na definíciu orgánového poškodenia a liečebnej odpovede u AL-amyloidózy z roku 2005 **bol revidovaný v roku 2011** a okrem zmien v hodnotení hematologickej odpovede sa snaží kvantifikovať aj orgánovú odpoveď. Práve rozdiely v dosiahnutí odpovede v čase liečby alkylačnými látkami a tzv. novými liekmi viedli aj k zavedeniu určitej postupnosti očakávanej odpovede na liečbu [5]. **Hematologická odpoveď** je významná nielen pre tzv. „real time“, ale je považovaná za jednu z najvýznamnejších prognostických determinant tak pre orgánovú odpoveď, ako aj pre celkové prežívanie (OS). Hodnotením hematologickej odpovede po liečbe na základe biopsie kostnej drene, elektroforézy a imuno-elektroforézy séra a moča sa potvrdil dôkaz ochorenia u menej ako 50 % pacientov. Avšak zavedením merania ľahkých reťazcov (LR) v sére, ochorenie bolo dokázané približne u 75 % pacientov. Preto novodoporučované kritériá obsahujú 4 modifikácie. Okrem kompletnej a parciálnej odpovede bola do nich vsunutá aj **veľmi dobrá parciálna odpoveď (VGPR)**, ktorá je definovaná hladinou sérových Ig LR menej ako 40 mg/l. Táto 90% redukcia monoklonového proteínu bola prevzatá z kritérií používaných u mnohopočetného myelómu, ale jej kvantifikáciou je definovaná odpoveď u AL-amyloidózy presnejšia. Ďalej, definícia „**measurable disease**“ sa zmenila z hladiny

Ig LR 100 mg/l na 50 mg/l. Treťou zmenou je primárny význam určenia hladiny voľných Ig LR a hladina sérového M-proteínu meraná elektroforeticky má význam druhotný. Poslednou modifikáciou pri určovaní kompletnej odpovede bolo odstránenie kritéria týkajúceho sa infiltrácie KD [1,6].

Medzinárodne akceptované kritériá definície **orgánovej odpovede uvádzajú tiež niektoré zmeny oproti konsenzu z roku 2005**. Hlavnou zmenou je doplnenie kritérií kardiálnej odpovede na liečbu, kde echokardiografické vyšetrenie už nie je chronologicky vyžadované a **kardiálna odpoveď a progresia by mali byť založené na hladine NT-proBNP**. Pacienti s kompletnou kardiálnou odpoveďou sú definovaní, ak ich NT-proBNP je ≥ 650 ng/l. Tu je významné poznamenať, že počas liečby s lenalidomidom môže mať časť pacientov vzostup NT-proBNP [1,2,6].

Medián času do dosiahnutia orgánovej odpovede je 6–12 mesiacov v závislosti od typu liečby. Hematologická odpoveď predchádza orgánovú odpoveď a pacienti, ktorí dosiahli hematologickú odpoveď po HD-CHT s ASCT, alebo perorálnou aplikáciou melfalanu alebo dexametazonu, dosiahli orgánovú odpoveď v 66–87 %. Pacienti s parciálnou hematologickou remisiou dosahujú orgánovú odpoveď iba v 30–56 %. Ďalším významným faktorom je dĺžka a hĺbka odpovede.

Autológna transplantácia krvotvorných buniek (ASCT)

V rutinej praxi sa ako prvá otázka zvažovala u pacientov s diagnostikovanou AL-amyloidózou, či je, alebo nie je kandidát pre vysokodávkovanú chemoterapiu s ASCT. V súčasnosti, v čase možnosti aplikácie tzv. nových liekov (inhibítory proteazómu a IMiDs), je významná otázka, či ešte stále je možné považovať ASCT za najlepšiu liečbu.

V niekoľkých prácach, prezentovaných na ASH 2012 v Atlante, sú uvedené viaceré retrospektívne prehľady výsledkov autológnej transplantácie (ASCT) u pacientov s AL-amyloidó-

zou. Práca autorov Klippel et al [4] zo Seattlu (USA) ukazuje, že výsledky ASCT prezentované v jednotlivých štúdiách sú protichodné. Je síce dokázané, že ASCT ponúka dlhšie prežívanie (OS) ako aj vysokú orgánovú odpoveď, avšak iba v randomizovanej klinickej štúdii fázy III, v ktorej porovnávali ASCT s konvenčnou liečbou melfalan + dexametazon. Avšak lepšie pochopenie rizika stratifikácie pred ASCT viedlo k zníženiu transplantačnej mortality (TRM) na 5,6 %. Autori porovnávali 2 obdobia transplantovaných pacientov: 2001–2006 a 2007–2012. Sledovaním rizikových faktorov u 31 pacientov univariálnou analýzou ukázali ako faktory lepšieho OS: závislosť ASCT od obdobia prevedenia transplantácie (po roku 2006); počet predtransplantačných línii liečby; čas od diagnózy po uskutočnenie ASCT (> 4 mesiace). Počet postihnutých orgánov (> 1) ukázal na trend horšieho prežívania. V závere jednoznačne potvrdzujú významný pokles TRM za posledných 5 rokov, ako aj vzostupný trend lepšieho prežívania zo 64 % v rokoch 2001–2006 na 92 % po roku 2007. Uvedené výsledky ASCT vysvetľujú lepšou stratifikáciou pacientov, lepšími možnosťami podpornej liečby (kardiologické monitorovanie vysokorizikových pacientov) a zlepšením predtransplantačného stavu ochorenia (PS) u pacientov dostávajúcich indukčnú terapiu s novými liekmi [5].

Budúcnosť v liečbe AL-amyloidózy

Napriek dosiahnutiu zlepšenia v celkovom prežívaní AL-amyloidózy za posledné roky, vďaka vývoju nových chemoterapeutických režimov, neexistuje v súčasnosti žiadna liečebná modalita, ktorá by viedla k zvýšenému katabolizmu depozitov AL-amyloidu. Všetky terapeutické stratégie sú zamerané na zníženie produkcie amyloidogénnych prekursorov. V súčasnosti sa výskum sústreďuje na urýchlené odstránenie amyloidových depozitov z tkanív. Sérový amyloid P proteín (SAP) je významná komponenta všetkých amyloi-

dových vlákien, stabilizuje fibrily a robí ich rezistentnými voči proteolýze. Nedávno bola objavená molekula s názvom **CPHC**, ktorá je schopná viesť k rýchlemu zníženiu hladiny cirkulujúceho SAP. Kombinácia tejto molekuly s protilátkou špecifickou pre SAP, ktorá cieľi na depozity amyloidu, umožňuje ich elimináciu cestou fagocytózy. Významné výsledky v experimentálnom modeli liečby systémovej amyloidózy čakajú na ich overenie v klinickej praxi [6]. Rovnako sa očakávajú aj prvé výsledky od nového perorálneho lieku s názvom **MLN 9708**. Tento inhibítor proteazómu sa začal

aplikovať v liečbe rezistentnej a relabujúcej LR-amyloidózy [5].

Literatúra

1. Dispenzieri A, Gertz MA, Buadi F. What do I need to know about immunoglobulin light chain (AL) amyloidosis? *Blood Reviews* 2012; 26: 137–154.
2. Comenzo RL, Reece D, Palladini G et al. Consensus guidelines for the conduct and reporting of clinical trials in systemic light-chain (AL) amyloidosis. *Leukemia: official Journal of the Leukemia Society of America. Leukemia Research Fund, UK*, 2012.
3. Reece DE, Hegenbart U, Santhorawala V et al. Efficacy and safety of once-weekly and twice-weekly bortezomib in patients with relapsed systemic AL amyloidosis: results of phase 1/2 study. *Blood* 2011; 118: 865–873.
4. Klippel ZK, Storer B, Bensinger W et al. Improved stem cell transplant related mortality for AL

amyloidosis at a single transplant center. 54th ASH. Annual Meeting and exposition, Atlanta, GA, December 8–11, 2012, abstr. 2016.

5. Santhorawala V, Shelton A, Braunen D et al. Treatment of AL amyloidosis with two cycles of induction therapy with bortezomib and dexamethasone followed by bortezomib-high dose melphalan conditioning and autologous stem cell transplantation. 54th ASH, Atlanta, GA, December 8–11, 2012, abstr. 2019.

6. Desport E, Bridoux F, Sirac CH. AL amyloidosis. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2012; 54: 1–13.

Prof. MUDr. Elena Tóthová, CSc

www.upjs.sk

e-mail: etothova@post.sk

Doručeno do redakcie: 30. 12. 2012

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

Z ODBORNÉ LITERATURY

Procházka V, Čížek V et al.

Vaskulární diagnostika a intervenční výkony.

Praha: Maxdorf 2012. Počet stran 217. ISBN 978-80-7345-284-1