

Výsledky modifikované „risk-adapted“ autologní transplantace u pacientů s AL-amyloidózou – zkušenosti jednoho centra

Špička I.¹, Vacková B.¹, Ryšavá R.², Straub J.¹, Kořen J.¹, Trněný M.¹

¹ I. interní klinika – klinika hematologie 1. LF a VFN, Univerzita Karlova v Praze

² Nefrologická klinika 1. LF a VFN, Univerzita Karlova v Praze

SOUHRN

Východisko: AL-amyloidóza je nejčastějším typem amyloidózy v západních zemích. Ve srovnání s ostatními plazmocytárními dyskrazie má nejhorší prognózu – ta se však v posledním desetiletí se zlepšuje a současně uváděné přežití pacientů jsou přibližně 4 roky. Vysokodávkovaná chemoterapie s podporou kmenových buněk (ASCT) vede relativně často k dosažení kompletní remise, v úvodních studiích však byla zatížena vysokou mortalitou. Navíc multicentrická randomizovaná studie neprokázala vyšší efekt ASCT proti konvenční léčbě – proto je úloha tohoto postupu stále nejasná.

Soubor pacientů a metody: Během poslední dekády byla na našem pracovišti provedena ASCT u 14 pacientů s AL-amyloidózou. Předtransplantační dávky melfalanu, volené podle dříve publikovaného „risk-adapted“ systému, jsme ještě dále modifikovali, respektive redukovali.

Výsledky: Transplantační mortalita byla 7,1%. Orgánovou odpověď dosáhlo 57% nemocných včetně 21% kompletních remisí (KR). Hematologickou odpověď jsme pozorovali u 58% pacientů z 12 hodnocených. Střední doba přežití je 77 měsíců, medián doby bez progresu 31 měsíců.

Závěr: ASCT s redukovanou dávkou melfalanu je podle našich zkušeností účinná a relativně bezpečná možnost léčby AL-amyloidózy.

Klíčová slova: AL-amyloidóza, ASCT, „risk-adapted“ program, transplantační mortalita.

SUMMARY

Špička I., Vacková B., Ryšavá R., Straub J., Kořen J., Trněný M.: Results of modified „risk-adapted“ autologous transplantation in patients with AL-amyloidosis – experience of one center

Purpose: AL-amyloidosis is the most frequent form of amyloidosis in western countries. The prognosis is the worst among other plasma cell dyscrasias but it appeared to be improved during last decade – currently reported survival is approximately 4 years. High-dose therapy with stem cell support (ASCT) could yield a high rate of complete remission. However, transplant-related mortality (TRM) was high in the early studies. Moreover, a multicenter randomized trial did not confirm the superiority of ASCT and thus the role of this approach remains still unclear.

Patients and methods: Fourteen consecutive patients with AL-amyloidosis were treated using own “strict risk-adapted” dosed melphalan conditioning within last 10 years in our center.

Results: TRM was 7,1%, organ response was 57%, including 21% complete remission. Hematologic response was 58% in twelve evaluable patients. Median overall survival was 77 months, median progression-free survival 31 months.

Conclusion: We conclude that ASCT with reduced dose melphalan is effective and relatively safe treatment option for AL-amyloidosis.

Key words: AL-amyloidosis, ASCT, risk-adapted program, TRM.

Úvod

Primární AL-amyloidóza je naštěstí vzácným typem plazmocelulární dyskrazie. Větší studie dříve uváděly velmi nepříznivou prognózu této choroby, s mediánem přežití kolem 13 měsíců [1], poslední data však svědčí o určitém zlepšení. Jeho příčinou je nejspíše časnější diagnostika, kvalitnější podpůrná péče v rámci všech na léčbě zúčastněných oborů a snad i účinnější léčba, zvláště využití vysokodávkované chemoterapie s podporou kmenových buněk („autologous stem cell transplantation“, ASCT) [2]. Metoda autologní transplantace je standardní léčbou u mladších pacientů s mnohočetným myelomem, v případě terapie AL-amyloidózy však začala být využívána ve velkých transplantačních centrech až koncem minulého století. Úvodní výsledky ukázaly výrazně vyšší účinnost proti dosud používaným postupům [3], současně však byla metoda zatížena neakceptovatelně

vysokou (20–40%) transplantační mortalitou („transplant-related mortality“, TRM) a dokonce mortalitou v předtransplantačním období, při sběru či podání kmenových buněk [4–6]. Hlavní příčinou je fakt, že nemocní s amyloidózou mají často orgánovou dysfunkci (renální, kardiální, jaterní apod.), jak ostatně vyplývá z charakteru nemoci, což u jiných indikací ASCT představuje téměř automatické vyřazení z transplantačního programu [7]. Proto byl formulován tzv. „risk-adapted“ postup, který rozsah orgánového poškození zohledňuje ve formě redukce dávky chemoterapie v přípravném režimu [3]. V současnosti hlásí velká transplantační centra TRM nižší než 10%, což je při efektivitě ASCT již tolerovatelné [8]. Na druhé straně jediná publikovaná multicentrická randomizovaná studie, ve které byla ASCT srovnávána s konvenční léčbou, vyšší účinnost vysokodávkované léčby neprokázala [9]. I proto lze úlohu ASCT u AL-amyloidózy nadále považovat za nejasnou.

Předkládáme výsledky ASCT provedené u našich nemocných během posledních 10 let.

Pacienti a metody

Od roku 1998 do 2008 bylo transplantováno konsektivně 14 pacientů s AL-amyloidózou, 8 mužů a 6 žen. U sedmi z nich proběhla krátká indukční terapie vysokými dávkami kortikoidů (dexametazon, 1krát prednison), u tří v dřívějších letech kombinací VAD (vinkristin, adriblastin, dexametazon) a 4krát jsme indukční léčbu nepodali. Přípravnou dávku melfalanu před převodem kmenových buněk jsme volili podle pravidel „risk-adapted“ programu autorů z Mayo kliniky [3], avšak také s přihlédnutím na celkový stav nemocného, respektive toleranci úvodní léčby. Toto zpřísněné posuzování vedlo k tomu, že plná dávka melfalanu (200 mg/m²) byla podána pouze třem pacientům. Redukce o jeden stupeň, tj. dávka 140 mg/m², byla použita ve dvou případech, zbylí nemocní dostali dávku sníženou o dva stupně, tj. 100 mg/m². Základní charakteristiky léčebných postupů uvádí tabulka 1. Hladiny monoklonální komponenty (Mlg) byly měřeny pomocí sérové a močové elektroforézy, denzitometrie a metodou FLC (volné lehké řetězce) od doby, kdy byla metoda zavedena do rutinní praxe, tj. od r. 2005.

Table 1. Treatment characteristics

Induction	H-Dex/Prednisone	7
	VAD	3
	0	4
ASCT dose Melphalan (mg/m ²)	200	4
	140	2
	100	8
Time from diagnosis to ASCT		
Mean (months)	6.3 (3–12)	

Všichni pacienti podepsali informovaný souhlas s ASCT v souladu s Helsinskou deklarácí. Postižení jednotlivých orgánů i hematologická a orgánová odpověď na léčbu byly hodnoceny podle doporučení Mezinárodního konsenzu („International Consensus Opinion“) [10]. Stupeň toxicity byla určován podle NCI kritérií (CTC verze 2.0).

Výsledky

Střední věk celé skupiny byl 52,1 roku (32–65). U tří nemocných byla AL-amyloidóza kombinovaná s diagnózou mnohočetného myelomu. V souladu s vnitřními doporučeními postupy našeho centra byl tzv. amyloidový staging proveden u všech pacientů, bez ohledu na lokalizaci postižení, respektive klinický obraz. Zahrnuje trepanobiopsii, histologické vyšetření rektální a/nebo bukální sliznice, echokardiografii, renální biopsii při jakýchkoli známkách renálního postižení a samozřejmě biopsii suspektně postiženého orgánu.

Izolované postižení jediného orgánu bylo přítomno u 8 pacientů, u dalších 5 byly postiženy orgány dva, pouze v jednom případě jsme k ASCT přistoupili i přes vyšší počet postižených lokalizací (5, bez kardiální amyloidózy). Ve většině případů byly postiženým orgánem ledviny, s rozvojem nefrotického syndromu (NS, 6 pacientů), respektive kombinace NS a renální insuficience (6 pacientů). Základní data o skupině nemocných jsou uvedena v tabulce 2.

Table 2. Patient data

Age	Median	52.1 (32–65)
Gender	M	8
	F	6
Diagnosis	AL	11
	AL + MM	3
M Ig	Kappa	6
	Lambda	5
	Negative (IF, FLC)	3
Organ involvement		
Kidney	Nephrotic sy.	6x
	Renal failure	6x
Liver + tongue		1x
Heart - GIT		1x
Number of organ involvement	1	8x
	2	5x
	5	1x

Transplantační data, toxicita

Medián počtu nasbíraných CD34+ progenitorových buněk (PBSC) byl $9\,255 \cdot 10^6/\text{kg}$ (6,16–28). Je nutné zdůraznit, že podání PBSC bylo opakovaně provázeno kardiovaskulárními nežádoucími účinky – hypotenzí, arytmiemi, synkopou (kardiální či neurovegetativní postižení amyloidem bylo téměř u všech pacientů vyloučeno). Proto se postupem času kontinuální monitorování vitálních funkcí ve dnech kolem převodu PBSC stalo součástí standardních postupů. Z 8 nemocných, u nichž jsou zpětně k dispozici data tohoto monitorování, byl pokles TK o 20 torrů a více pozorován v 6 případech.

Medián doby hospitalizace byl 18 dní (11–47). Medián doby přihojení leukocytů ($> 1,0 \cdot 10^9/\text{l}$) byl 12 dní (10–29), neutrophilů ($> 0,5 \cdot 10^9/\text{l}$) také 12 dní (9–28) a trombocytů ($> 20 \cdot 10^{12}/\text{l}$) 13 dní (9–31).

Jeden pacient krátce po transplantaci zemřel pod obrazem difuzního krvácení do GIT a následném multiorgánovém selhání. Při vstupním vyšetření bylo histologické vyšetření gastrointestinálního traktu negativní, nebyly přítomny žádné známky postižení GIT ani koagulačního defektu. TRM v našem souboru tak byla 7,1%. Nicméně, kromě toxicity 3.–4. stupně, které jsou u ASCT očekávané, došlo u mnoha pacientů k rozvoji závažných nežádoucích účinků různého typu (tab. 3). Bez „nестandardní“ toxicity 3.–4. stupně zůstali pouze 4 nemocní.

Table 3. Grade 3–4 toxicity (cytopenias, fever neutropenia, mucositis not mentioned)

Patients	Toxicities grade 3–4 (not „typical“ in ASCT)
ED	Short unconsciousness during PBSC reinfusion, prolonged engraftment, back-up used (29 days WBC, 31 days PLT)
AV	TRM – gastrointestinal bleeding
MV	Short unconsciousness during PBSC reinfusion
LK	Hypotension + bradyarrhythmia during PBSC reinfusion
SC	Pulmonary embolism
FR	Renal failure
PJ	Hepatotoxicity
VF	Septic shock
IF	Atrioventricular block during PBSC reinfusion, gastrointestinal bleeding
VK	Renal failure (reversible)

Výsledky léčby

V souladu s doporučením Mezinárodního konsenzu uvádíme 2 typy terapeutické odpovědi – orgánovou a hematologickou. Orgánová odpověď byla pozorována u více než poloviny pacientů (57,1 %) – ve 3 případech byla dosažena kompletní remise (KR, 21,4 %) a v 5 parciální remise (PR 35,7 %). U dalších 5 nemocných jsme pozorovali stabilizaci choroby (SD).

Hematologická (imunochemická) odpověď byla dosažena u 58,3 % z 12 hodnotitelných případů (u 2 pacientů nebyl Mlg detekovatelný jakoukoli metodou již od počátku choroby a v celém jejím průběhu, takže hodnocení z tohoto hlediska nebylo možné). U tří pacientů byla dosažena KR (25 %), u 4 PR (33,3 %) a u dalších čtyř SD. Medián celkové doby přežití je 77 měsíců, medián doby bez progresce 31 měsíců (grafy 1 a 2). V době analýzy zůstalo 9 pacientů naživu, čtyři z nich více než 4 roky od ASCT.

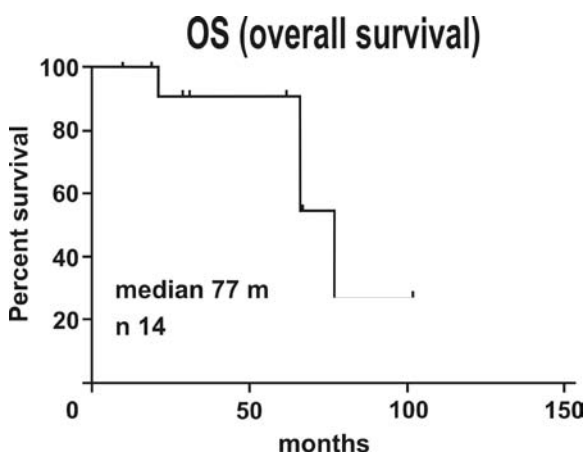


Fig. 1. Overall survival of AL patients

Diskuse

Primární AL-amyloidóza je většinou progresivní, obtížně léčebně ovlivnitelné a tím i mnohdy fatální onemocnění. V případě úspěšné léčby je však dosažení KR spojeno s lepší prognózou [11]. Proto je hlavním

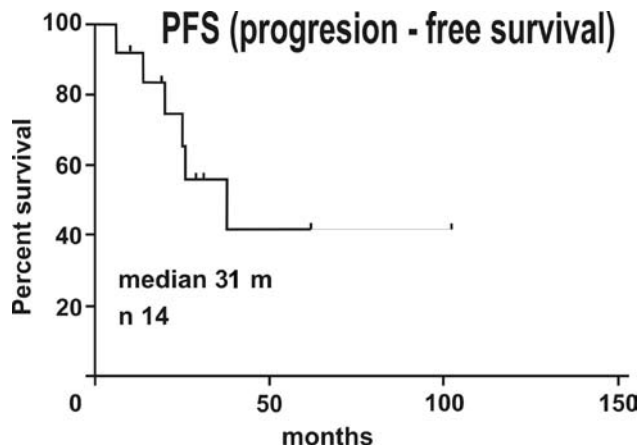


Fig. 2. Progression-free survival of AL patients

terapeutickým cílem rychlé a dlouhodobé potlačení syntézy amyloidogenního proteinu. Vysokodávkovaná chemoterapie může vést k více než 50 % kompletních hematologických remisí [7, 11], avšak úvodní zkušenosti uváděly podstatně vyšší TRM ve srovnání s jinými lymfoproliferativními chorobami. Proto byl Comenzem a Gertzem navržen koncept zvažující rizika související s orgánovým postižením u pacientů s AL-amyloidózou – tzv. „risk-adapted approach“ [3]. Při dodržení pravidel tohoto konceptu se transplantační mortalita ve velkých a renomovaných centrech snížila pod hodnotu 10 % [8]. V jediné randomizované studii (ASCT vs konvenční terapie) však ve větvi s vysokodávkovanou léčbou byla TRM opět vysoká – 24%. Navíc jedna pětina nemocných randomizovaných do skupiny s ASCT zemřela ještě před provedením transplantace. Studie konstatovala, že ASCT není efektivnějším způsobem léčby AL-amyloidózy – nicméně sami autoři při svém hodnocení uvádějí, že tento závěr byl zapříčiněn hlavně vysokou mortalitou před intenzivní terapií a po ní [9]. Hlavními důvody byla účast mnoha, v řadě případů méně zkušených transplantačních center a zřejmě ještě více – použití fixních a vysokých dávek melfalanu.

Závěr

V této práci předkládáme výsledky ASCT u pacientů s AL léčených na našem centru. Ve srovnání s výběrovými kritérii kliniky Mayo jsme použili ještě „přísnější“ výběr pacientů a volbu dávky melfalanu v přípravném režimu. Kromě počtu a typu postižených orgánů byly dalšími rizikovými kritérii celkový stav pacienta a jeho tolerance krátké indukční léčby (většinou vysokodávkovaný dexametazon). I přes tento konzervativní přístup jsme u 10 ze 14 transplantací pozorovali komplikace léčby stupně 3–4 podle WHO (nebyly zahrnuty „standardní“ komplikace ASCT – febrilní neutropenie, mukozitida apod.). Vysoký výskyt kardiovaskulárních vedlejších účinků – hypotenze, arytmie (samozřejmě u pacientů s předchozím „vyloučením“ srdeční či neurovegetativní amyloidózy) vedl postupem doby k tomu, že všichni nemocní s touto diagnózou jsou od počátku transplantačních kroků (conditioning, převod PBSC) rutinně monitorováni.

Naopak se domníváme, že TRM 7,1% v naší skupině je akceptovatelná. ASCT vedla k dosažení orgánové remise u téměř 60% pacientů. Tyto výsledky jsou srovnatelné, respektive nejsou významně horší proti výsledkům z center, kde byl použit původní, nikoli modifikovaný „risk-adapted“ program. Nemůžeme zatím vyloučit, že nižší dávky v přípravném režimu (proti zmíněným pracovištím) nebudou znamenat horší dlouhodobé výsledky – většina našich pacientů však žije, takže tato možnost je méně pravděpodobná a nelze ji zatím posoudit.

Můžeme uzavřít, že ASCT s redukovanými dávkami melfalanu v přípravném režimu je účinnou a relativně bezpečnou terapeutickou možností pro nemocné s AL-amyloidózou. Riziko různých, např. v případě pacientů s myelomem, vzácných komplikací je značné, a proto by tento postup měl být praktikován pouze ve zkušených transplantačních centrech.

Literatura

- Kyle, R. A., Gertz, M. A., Greipp, P. R., Witzig, T. E., Lust, J. A., Lacy, M. Q., Therneau, T. M.** Long-term survival (10 years or more) in 30 patients with primary amyloidosis. *Blood*, 1999, 93, 3, p. 1062–1066.
- Wechalekar, A. D., Hawkins, P. N., Gillmore, J. D.** Perspectives in treatment of AL-amyloidosis. *Br. J. Haematol.*, 2008, 140, 4, p. 365–377.
- Comenzo, R. L., Gertz, M. A.** Autologous stem cell transplantation for primary systemic amyloidosis. *Blood*, 2002, 99, 12, p. 4276–4282.
- Moreau, P., Leblond, V., Bourquelot, P., Facon, T., Huynh, A., Caillot, D., Hermine, O., Attal, M., Hamidou, M., Nedellec, G., Ferrant, A., Audhuy, B., Bataille, R., Milpied, N., Harousseau, J. L.** Prognostic factors for survival and response after high-dose therapy and autologous stem cell transplantation in systemic AL-amyloidosis: a report on 21 patients. *Br. J. Haematol.*, 1998, 101, 4, p. 766–769.
- Mollee, P. N., Wechalekar, A. D., Pereira, D. L., Franke, N., Reece, D., Chen, C., Stewart, A. K.** Autologous stem cell transplantation in primary systemic amyloidosis: the impact of selection criteria on outcome. *Bone Marrow Transplant.*, 2004, 33, 3, p. 271–277.
- Comenzo, R. L., Vosburgh, E., Falk, R. H., Sanchorawala, V., Reisinger, J., Dubrey, S., Dember, L. M., Berk, J. L., Akpek, G., LaValley, M., O'hara, C., Arkin, C. F., Wright, D. G., Skinner, M.** Dose-intensive melphalan with blood stem-cell support for the treatment of AL (amyloid light-chain) amyloidosis: survival and responses in 25 patients. *Blood*, 1998, 91, 10, p. 3662–3670.
- Gertz, M. A., Lacy, M. Q., Dispenzieri, A.** Myeloablative chemotherapy with stem cell rescue for the treatment of primary systemic amyloidosis: a status report. *Bone Marrow Transplant.*, 2000, 25, 5, p. 465–470.
- Cohen, A. D., Zhou, P., Chou, J., Teruya-Feldstein, J., Reich, L., Hassoun, H., Levine, B., Filippa, D. A., Riedel, E., Kewalramani, T., Stubblefield, M. D., Fleisher, M., Nimer, S., Comenzo, R. L.** Risk-adapted autologous stem cell transplantation with adjuvant dexamethasone + – thalidomide for systemic light-chain amyloidosis: results of a phase II trial. *Br. J. Haematol.*, 2007, 139, 2, p. 224–233.
- Jaccard, A., Moreau, P., Leblond, V., Leleu, X., Benboubker, L., Hermine, O., Recher, C., Asli, B., Lioure, B., Royer, B., Jardin, F., Bridoux, F., Grosbois, B., Jaubert, J., Piette, J. C., Ronco, P., Quet, F., Cogne, M., Femand, J. P.** Myelome Autogreffe (MAG) and Intergroupe Francophone du Myelome (IFM) Intergroup. High-dose melphalan versus melphalan plus dexamethasone for AL-amyloidosis. *N. Engl. J. Med.*, 2007, 357, 11, p. 1083–1093.
- Gertz, M. A., Comenzo, R., Falk, R. H., Femand, J. P., Hazenberg, B. P., Hawkins, P. N., Merlini, G., Moreau, P., Ronco, P., Sanchorawala, V., Sezer, O., Solomon, A., Grateau, G.** Definition of organ involvement and treatment response in immunoglobulin light chain amyloidosis (AL): a consensus opinion from the 10th International Symposium on Amyloid and Amyloidosis, Tours, France, 18.–22. April 2004. *Am. J. Hematol.*, 2005, 79, 4, p. 319–328.
- Skinner, M., Sanchorawala, V., Seldin, D. C., Dember, L. M., Falk, R. H., Berk, J. L., Anderson, J. J., O'Hara, C., Finn, K. T., Libbey, C. A., Wiesman, J., Quillen, K., Swan, N., Wright, D. G.** High-dose melphalan and autologous stem-cell transplantation in patients with AL-amyloidosis: an 8-year study. *Ann. Intern. Med.*, 2004, 140, 2, p. 85–93.
- Sanchorawala, V., Wright, D. G., Quillen, K., Finn, K. T., Dember, L. M., Berk, J. L., Doros, G., Fisher, C., Skinner, M., Seldin, D. C.** Tandem cycles of high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation increases the response rate in AL-amyloidosis. *Bone Marrow Transplant.*, 2007, 40, 6, p. 557–562.
- Perfetti, V., Siena, S., Palladini, G., Bregni, M., Di Nicola, M., Obici, L., Magni, M., Brunetti, L., Gianni, A. M., Merlini, G.** Long-term results of a risk-adapted approach to melphalan conditioning in autologous peripheral blood stem cell transplantation for primary (AL) amyloidosis. *Haematologica*, 2006, 91, 12, p. 1635–1643.
- Frossard, V., Ketterer, N., Rosselet, A., Meier, P., Cairoli, A., Duchosal, M. A., Kovacovics, T.** Early intensification and autologous stem cell transplantation in patients with systemic AL-amyloidosis: a single-centre experience. *Ann. Hematol.*, 2009, 88, 7, p. 681–685.

Práce byla podpořena VZ MZČR 0021620808.

Do redakce došlo 4. 3. 2010.

Adresa pro korespondenci:
 Doc. MUDr. Ivan Špička, CSc.
 I. interní klinika 1LF UK a VFN
 U Nemocnice 2
 128 08 Praha 2
 e-mail: spicka@cesnet.cz