

Léčba AL-amyloidózy – výsledky jednoho pracoviště a přehled publikovaných zkušeností s novými léky (bortezomibem, thalidomidem a lenalidomidem) u AL-amyloidózy

Z. Adam¹, L. Pour¹, M. Krejčí¹, L. Zahradová¹, A. Křivanová¹, J. Šmardová³, L. Kovářová¹, S. Štěpánková², M. Moulis³, L. Křen³, K. Veselý⁴, I. Svobodová⁴, Z. Čermáková⁵, M. Nedbálková⁶, J. Mayer¹, R. Hájek¹

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

² Interní hepatogastroenterologická klinika Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Jan Lata, CSc.

³ Ústav patologie Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta doc. MUDr. Josef Feit, CSc.

⁴ Ústav patologické anatomie Lékařské fakulty MU a FN u sv. Anny Brno, přednostka doc. MUDr. Markéta Hermanová, Ph.D.

⁵ Oddělení klinické biochemie FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta doc. MUDr. Milan Dastych, CSc.

⁶ II. interní klinika Lékařské fakulty MU a FN u sv. Anny Brno, přednosta prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

Souhrn: *Pacienti:* Od roku 1999 bylo na našem pracovišti léčeno 15 pacientů s depozity lehkých řetězců ve formě AL-amyloidózy a 2 pacienti s depozicí lehkých řetězců ve formě amorfních hmot (light chain deposition disease). Medián věku při stanovení diagnózy byl 63 (34–77) let. Depozita lehkých řetězců způsobovala nefrotický syndrom u 12 (70%) pacientů, renální insuficienci se sníženou filtrací u 4 (23%) pacientů, kardiomyopatii u 4 (23%) pacientů, hepatosplenomegalii u 2 (12%) pacientů, manifestní koagulopatie u 2 (12%) pacientů, periorbitální hematomy u 2 (12%) pacientů, viscerální a somatickou neuropatii u 2 (12%) pacientů. Léčba založená na vysokých dávkách dexametazonu v kombinaci s adriamycinem a s vinkristinem (VAD) nebo s cyklofosfamidem (CAD nebo jen CD) byla použita u 11 osob. U 4 z nich byla zakončena vysokodávkovanou chemoterapií s autologní transplantací a v těchto 4 případech bylo dosaženo kompletní hematologické a orgánové léčebné odpovědi s trváním remise 113+, 87+, 50, 45+ měsíců. U zbývajících 7 pacientů, u nichž léčba založená na vysokých dávkách dexametazonu nebyla zakončena vysokodávkovanou chemoterapií, dosáhli 3 pacienti kompletní hematologické remise (CR) a velmi dobré parciální remise (VGPR), ve 2 případech s kompletní orgánovou léčebnou odpovědí. Ve 3. případě nelze orgánovou odpověď pro krátké sledování hodnotit. V dalších 2 případech byla dosažena PR bez orgánové léčebné odpovědi a 2 pacienti v průběhu léčby zemřeli. Léčba obsahující prednison a alkylační cytostatika byla použita u 2 nemocných se závažným orgánovým poškozením, oba nemocní v krátké době v důsledku nemoci zemřeli, takže není možné hodnotit léčebnou odpověď. Kombinace thalidomidu, dexametazonu a cyklofosfamidu (CTD) byla použita u 4 pacientů. Dva z těchto pacientů nedokončili ani 2 cykly, jeden pro nevladatelnou obštipaci po thalidomidu, druhý pro úmrtí. Dva absolvovali celkem 5 a 6 cyklů této léčby s efektem PR s vytvořením plató po předchozím poklesu koncentrace monoklonálního imunoglobulinu. Léčebná kombinace bortezomib (Velcade), cyklofosfamid a dexametazon (VCD) byla použita ve 3 případech. V 1. případě (po ukončení 6 cyklech CTD s výsledkem PR) navodila kompletní hematologickou remisi, ve 2. (intolerancí thalidomidu již v 1. měsíci léčby) navodila také kompletní remisi a ve 3. případě (po 5 cyklech CTD s výsledkem PR) dosáhla aplikace 2 cyklů CVD také CR. Pouze jedna ze 3 pacientek je sledována déle než 12 měsíců a je možné u ní vyhodnotit orgánovou léčebnou odpověď, u této pacientky vymizel nefrotický syndrom, takže byla dosažena orgánová CR. **Závěr:** Časně stanovení diagnózy (bez velkého orgánového poškození) umožní podávat agresivní léčbu (vysokodávkovanou chemoterapii s autologní transplantací) s nadějí na kompletní hematologickou a orgánovou léčebnou odpověď. Nové léky thalidomid a bortezomib dále rozšiřují léčebné možnosti, dle našich limitovaných zkušeností a publikovaných informací lze považovat bortezomib za velmi účinný a dobře tolerovaný lék vhodný v kombinacích pro pacienty s diagnózou AL-amyloidóza.

Klíčová slova: AL-amyloidosis – light chain deposition disease – monoklonální gamapatie – thalidomid – bortezomib – vysokodávkovaná chemoterapie s autologní transplantací – nefrotický syndrom – kardiomyopatie – neuropatie – koagulopatie

Úvod

Amyloidóza z lehkých řetězců (immunoglobulin light chain amyloidosis) – akronymem AL-amyloidóza – je důsledkem tvorby monoklonálních lehkých řetězců se specifickou mutací, která způsobuje odlišnou prostorovou konfiguraci jejich molekul. Díky

této odchylné struktuře amyloidogenní lehké řetězce spontánně agregují a vytvářejí oligomery, a ty pak vytvářejí depozita amyloidových fibril ve stabilní lineární struktuře. Podstatně méně často se ukládají ve formě amorfních hmot (light chain deposition disease) [1].

Obecnou histochemickou vlastností depozit patologických proteinů v lineární amyloidové struktuře je charakterické zelené zbarvení v polarizovaném světle po barvení konžskou červení (obr. 1–4). V elektronovém mikroskopu jsou zřetelné nevětvené fibrily průměru 7,5–10 nm. Ale nejen

Treatment of AL-amyloidosis – results from one clinic and review of published experience with new agents (bortezomib, thalidomide and lenalidomide) in AL-amyloidosis

Summary: *Patients:* Fifteen patients with light chain deposits in the form of AL-amyloidosis and 2 patients with light chain deposition as amorphous matter (light chain deposition disease) were treated at our clinic as of 1999. Median age at the diagnosis was 63 (34–77) years. The light chain deposition caused: nephrotic syndrome in 12 (70%) patients, renal insufficiency with reduced filtration in 4 (23%) patients, cardiomyopathy in 4 (23%) patients, hepatosplenomegaly in 2 (12%) patients, manifest coagulopathy in 2 (12%) patients, periorbital hematoma in 2 (12%) patients, visceral and somatic neuropathy in 2 (12%) patients. Treatment with high-dose dexamethasone in combination with adriamycin and vincristine (VAD) or cyclophosphamide (CAD or just CD) was used in 11 patients. In 4 patients, therapy was completed with high-dose chemotherapy and autologous transplantation; complete haematological and organ treatment response was achieved in all 4 patients with remission lasting 113+, 87+, 50, 45+ months. Of the remaining 7 patients in whom high-dose dexamethasone therapy was not completed with high-dose chemotherapy, 3 achieved complete haematological remission (CR) and very good partial remission (VGPR), with 2 patients achieving complete organ treatment response. Organ response in the third patient cannot be assessed due to the short evaluation period. PR with no organ treatment response was achieved in other 2 patients and 2 patients died during the treatment. Therapy with prednisone and alkylating cytostatics was used in 2 patients with serious organ damage, both patients died after a short period of time due to the disease and thus treatment response cannot be evaluated. Combination of thalidomide, dexamethasone and cyclophosphamide (CTD) was used in 4 patients. Two of these patients did not complete full 2 cycles, one for unmanageable thalidomide-associated constipation, the other died. Two patients underwent a total of 5 and 6 cycles of this treatment with PR effect and plateau after the previous decline of monoclonal immunoglobulin concentrations. Treatment combination of bortezomib (Velcade), cyclophosphamide and dexamethasone (VCD) was used in three patients. In one patient (6 completed CTD cycles with the PR result) this combination led to complete haematological remission, complete remission was also achieved in the second patient and the application of 2 CVD cycles led to CR in the third (5 CTD cycles with PR result). Just one of the 3 female patients has been followed up for more than 12 months and so it is possible to evaluate organ treatment response in this patient; nephrotic syndrome ceased, meaning that organ CR has been achieved. *Conclusion:* Early diagnosis (before severe organ damage occurs) enables administration of aggressive treatment (high-dose chemotherapy and autologous transplantation) with the outlook of complete haematological and organ treatment response. New drugs thalidomide and bortezomib further expand treatment armamentarium; according to our limited experience and published information, bortezomib may be considered as very effective and well tolerated agent suitable, in combination, for patients with the diagnosis of AL-amyloidosis.

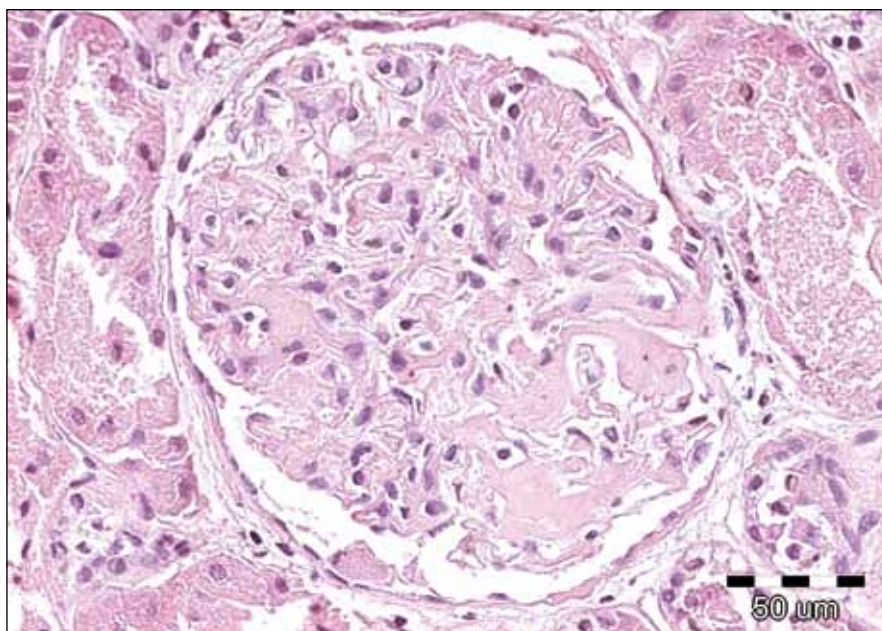
Key words: AL-amyloidosis – light chain deposition disease – monoclonal gammopathy – thalidomide – bortezomib – high-dose chemotherapy and autologous transplantation – nephrotic syndrome – cardiomyopathy – neuropathy – coagulopathy

molekuly monoklonálních lehkých řetězců mohou tvořit amyloidová depozita, existuje více než 11 dalších molekul s amyloidogenní mutací, které také mohou tvořit amyloidová depozita, obtížně odlišitelná od depozit monoklonálních lehkých řetězců [2]. Pro terapeutický plán je zásadní správná typizace amylogenních proteinů, protože omyl může mít tragické následky, např. provedení vysokodávkované chemoterapie s autologní transplantací kostní dřeně u pacienta s amyloidózou tvořenou mutovaným transtyretnem, u něhož je naopak vhodná léčba transplantací jater, a nikoliv kostní dřeně. Proto je nutné provést veškerá dostupná vyšetření a v nejasných případech před zahájením vlastní léčby konzultovat i specializovaná pracoviště [3–5].

Průkaz monoklonální gamapatie však neznamená jednoznačný důkaz toho, že se jedná o AL-amyloidózu. Asi 3 % starších osob mají monoklonální gamapatii. Proto je možný současný výskyt hereditárního typu amyloido-

vého depozita a monoklonální gamapatie. V roce 2002 byla uveřejněna analýza 350 pacientů s nálezem amy-

loidu a monoklonální gamapatie, u nichž se po prvním vyšetření předpokládala souvislost těchto dvou jevů. Vy-



Obr. 1. Renální amyloid vždy postihuje glomeruly, dále jsou obvykle zřetelná depozita ve stěnách cév, často v intersticiu a podél bazálních membrán. Amyloid má podobu homogenních depozit, které se barví světle růžově při rutinním barvení hematoxylin-eozinem – jsou eozinofilní. Na obrázku je detail normocelulárního glomerulu s depozity eozinofilních bezstrukturních hmot v mezangiu u pacienta s AL-amyloidózou. Barvení hematoxylin-eozinem, původní zvětšení 200krát.

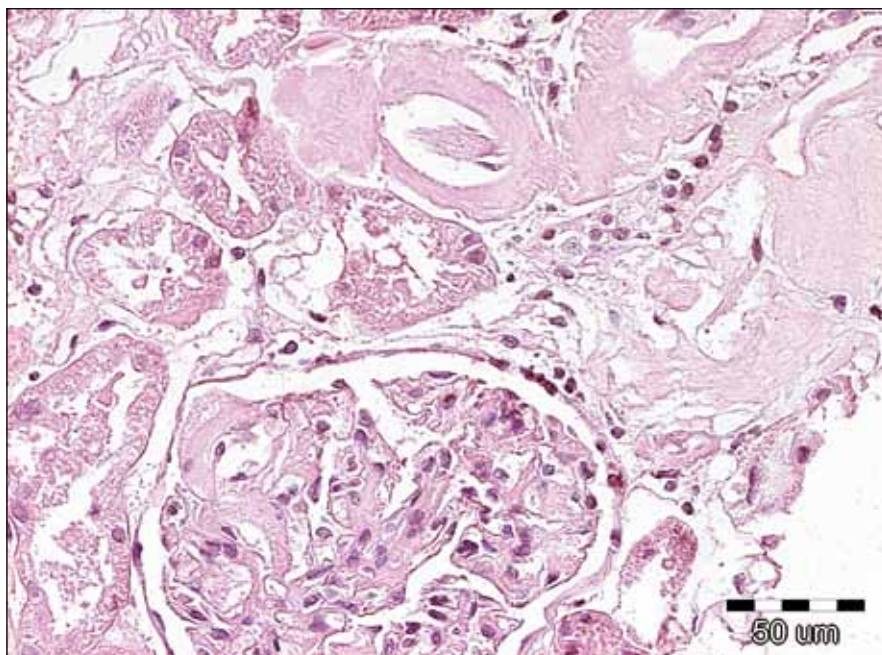
šetřili u nich mutace genů dalších amyloidogenních bílkovin (transtyreтину, apolipoprotein A-1, lysozymu a α -řetězce fibrinogenu). Tato vyšetření odhalila hereditární amyloidózu u 9,7% nemocných, u nichž se pro přítomnost monoklonální gamapatie předpokládala AL-amyloidóza. V 5% se jednalo o amyloidózu z α -řetězce fibrinogenu, ve 4% o amyloidózu způsobenou nerozpoznanou mutací transtyreтину. Amyloidóza z aberantního fibrinogenu poškozuje ledviny podobně jako AL-amyloidóza [6].

Amyloidogenní lehké řetězce jsou produkovány monoklonálními plasmatickými buňkami lokalizovanými v kostní dřeni, případně ve slezině, obvykle v nevelkém množství. S pomocí krevního oběhu se pak dostávají k cílovým orgánům, v nichž se usazují díky zatím neznámým interakcím s matrix jednotlivých tkání (s glykosaminoglykany a s molekulami buněčných membrán). Tyto interakce mohou potencionovat tvorbu oligomerů klonálních lehkých řetězců, které již mají cytotoxické vlastnosti a konečné formování amyloidového depozita. To, v kterém orgánu dojde k nejmasivnějšímu poškození, je determinováno geny variabilní části lehkého řetězce, a tedy strukturou amyloidogenního lehkého řetězce [7–9].

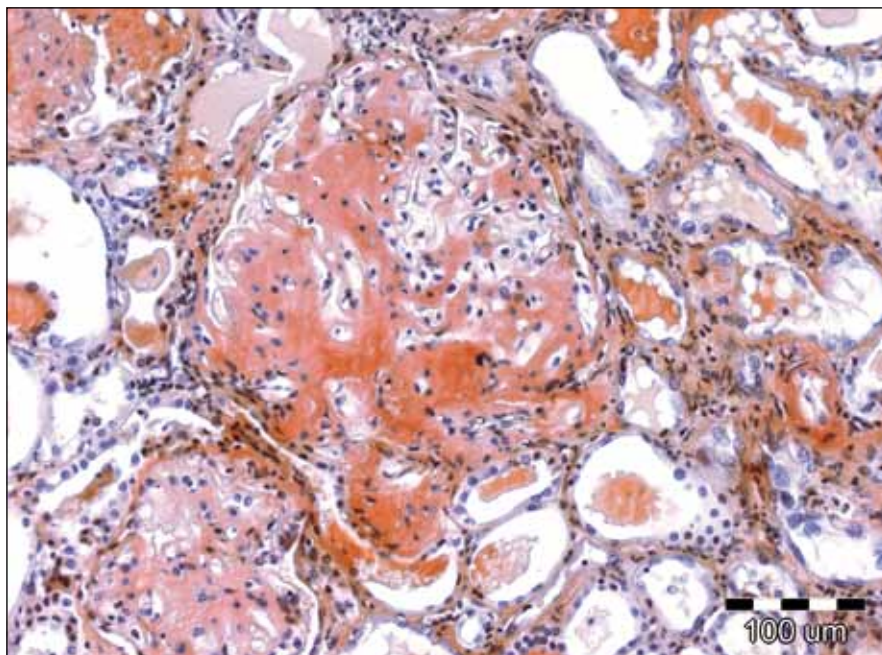
Klinické projevy mohou být velmi pestré a jsou popsány ve vícero českých publikacích [10–16] a z didaktických důvodů je připomínáme obr. 5–10.

Výskyt amyloidózy není dostatečně zmapován. Autoři z Mayo klinik uvedli 0,5–1,2 případů na 100 000 obyvatel [17]. Incidenci dle francouzských autorů uvádí tab. 1.

Cílem léčby je rychlá eliminace tvorby amyloidogenních lehkých řetězců, což je podmínkou, aby došlo ke zlepšení funkce amyloidem poškozených orgánů [19,20]. V klinické studii bylo histologicky prokázáno, že po dokončení chemoterapie dochází k postupnému odbourávání a odstraňování amyloidu v místech jeho depozic. Při opakovaném vyšetřování podkožního



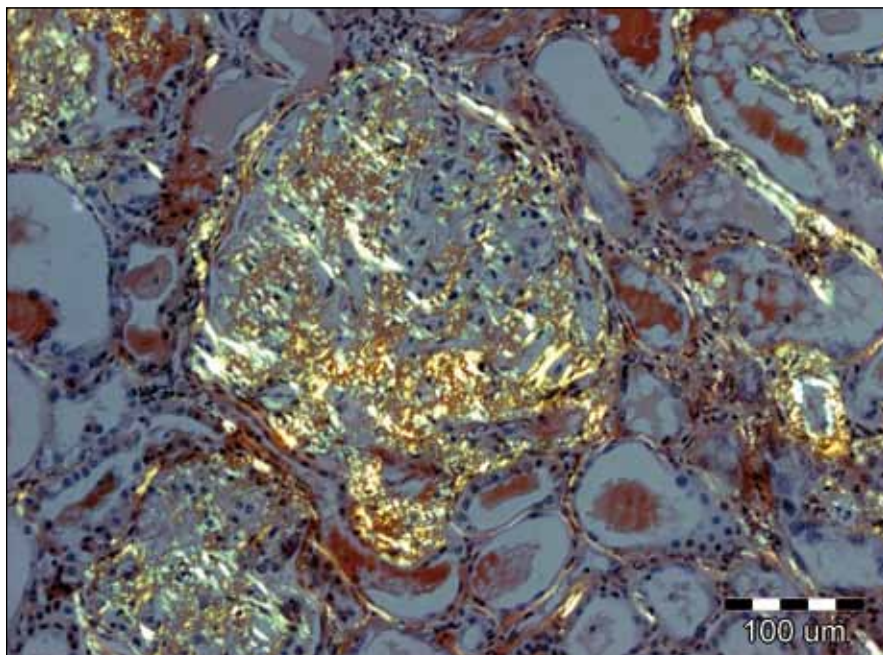
Obr. 2. Na obrázku jsou patrná jednak nepříliš nápadná depozita v glomerulu, ale výraznější eozinofilní homogenizace stěn arteriol se zúženými luminy. Přítomnost těchto depozit nutně vede k indikaci dalších speciálních vyšetření, které potvrzují či vylučují přítomnost amyloidových hmot. Barvení hematoxylin-eozinem, původní zvětšení 200krát.



Obr. 3. Speciální barvení tkáňových řezů konžskou červení prokazuje kongofilní depozita v glomerulu, zbarvená cihlově červeně. Původní zvětšení 100krát.

tuku břišní stěny u pacientů po dokončení léčby AL-amyloidózy bylo zjištěno, že depozita amyloidu vymizela u 80% pacientů, kteří po 3,2 letech zůstávali v trvalé kompletní remisi, zatímco u 9 pacientů v parciální remisi nedošlo k vymizení amyloidových depozit [21].

Tato práce mění dosavadní pohled na léčbu této nemoci. Jasně dokazuje, že cílem léčby u AL-amyloidózy musí být dosažení kompletní hematologické remise. Dosažení parciální hematologické remise se dnes nepovažuje za dostatečné, protože neumožní reparační



Obr. 4. Při užití metod světelné mikroskopie je pozorování tkáňových řezů barvených konžskou červení v polarizovaném světle nejspecifičtější metodou. Depozita amyloidu vykazují charakteristický žlutozelený dvojlom. V tomto případě jsou přítomna jak v glomerulu, tak i ve stěnách cév a podél bazálních membrán renálních tubulů. Původní zvětšení 100krát.

K rozlišení AA- a AL-amyloidu je možné užít imunohistochemické imunoperoxidázové metody s aplikací specifických protilátek na tkáňové řezy; v případě AL-amyloidu je možný průkaz nejčastěji lehkých řetězců λ , méně často κ , nejlépe pomocí imunofluorescenčních metod, které jsou velmi senzitivní. Velmi senzitivní je rovněž elektronová mikroskopie, která prokazuje neuspořádané nevětvící se fibrily 8–10 nm silné. Jejich přítomnost je prakticky diagnostická.

pochody v amyloidem poškozených tkáních a orgánech (schéma 1).

Problémem je skutečnost, že s mírou poškození orgánů a tkání se snižuje tolerance nežádoucích účinků léčby. Proto je zásadní, podobně jako u mnohočetného myelomu, stanovit tuto diagnózu v nejranějších fázích nemoci, kdy malé poškození tkání a orgánů umožní podat agresivní léčbu a kdy po dosažení kompletní remise by mělo dojít ke kompletní orgánové léčebné odpovědi.

Cílem následující analýzy je poukázat na skutečnost, že:

- časná diagnostika a účinná léčba mohou vést ke kompletní a dlouhotrvající hematologické i orgánové remisi
- a nové léky v čele s bortezomibem přinášejí prospěch těmto nemocným.

Tato publikace patří k edukační aktivitě České myelomové skupiny zvané CRAB, s cílem přispět k časnějšímu stanovení diagnózy mnohočetného



Obr. 5. Symetrické otoky dolních končetin jsou typickým projevem nefrotického syndromu, jehož dominantním příznakem je výrazná proteinurie, hypoproteinemie, hypoalbuminemie a symetrické otoky DK. Tato porucha vzniká porušením glomerulární membrány. Nefrotický syndrom může mít velmi mnoho příčin, které však nelze bez biopsie ledviny diagnostikovat, a tedy ani cíleně léčit. Nefrotický syndrom nejasného původu je tedy jasnou indikací k biopsii ledviny.

myelomu a dalších monoklonálních gamapatií [22].

Soubor nemocných a léčba Soubor nemocných a klinické příznaky, které byly indikací k léčbě

V posledních 10 letech (od roku 1999) bylo na našem pracovišti vyšetřeno léčeno celkem 17 nemocných s poškozením organismu depozity monoklonálních imunoglobulinů. V 15 případech šlo o depozita lehkých řetězců ve formě AL-amyloidu a 2krát v amorfní (neamyloidové) formě. Soubor se skládá z 11 žen a 6 mužů. Medián věku těchto 17 pacientů se systémovou AL-amyloidózou a light chain deposition disease v době diagnózy byl 63 (34–77) let.

Mimo uvedených 17 pacientů se systémovou formou depozit monoklonálních lehkých řetězců jsme v průběhu 10 let diagnostikovali 4 případy

Tab. 1. Výskyt amyloidóz ve francouzském regionu Magy-Bertrand 2008 [18].

Standardizovaná incidence na 1 mil. obyvatel		95% interval spolehlivosti
všechny amyloidózy	14	10,5–17,5
senilní amyloidóza	8,7	5,9–11,3
AA-amyloidóza	2,0	0,6–3,3
AL-amyloidóza	2,4	1,0–3,7
hereditární amyloidóza	0,6	0,0–1,5
neupřesněný typ	0,4	0,0–1,0

solitárního izolovaného ložiska amyloidu, 2krát v bronchu, 1krát v laryngu a 1krát v močovém měchýři. Vyjma solitárního ložiska nebylo zřetelné žádné další poškození amyloidem ani monoklonální gamapatie. Ve 2 případech tracheobronchiální amyloidózy jsou tito nemocní sledováni u plicních specialistů. Ložisko v močovém měchýři a v laryngu bylo odstraněno operačně a tito pacienti jsou sledováni mimo naše pracoviště.

Diagnóza AL-amyloidózy byla stanovena na histologickém průkazu amyloidu ve tkáni nejméně jednoho orgánu a současném biochemickém průkazu monoklonální gamapatie. Poté následovalo vždy vyšetření obvyklé u mnohočetného myelomu, jehož cílem bylo zjistit, zda se u konkrétního pacienta s monoklonální gamapatií a s poškozením organismu depozity lehkých ře-

Při jednom z uvedených příznaků si lékař musí vzpomenout na možnost amyloidózy:

- nefrotický syndrom
- srdeční selhání bez průkazu ischemické nemoci srdeční, neuropatie somatická či viscerální
- makroglosie
- hepatosplenomegalie
- zvýšená fragilita kůže
- hemoragické projevy

↓
histologické vyšetření poškozeného orgánu s cílem prokázat amyloid

↓
upřesnění typu amyloidu, ne všechny případy amyloidózy jsou tvořeny AL-amyloidem

↓
léčebný program mající za cíl dosažení kompletní hematologické remise = vymizení tvorby monoklonálního imunoglobulinu (negativní výsledek imunofixační elektroforézy v moči a krvi a normální hodnoty volných lehkých řetězců v séru)

Dosažení parciální hematologické léčebné odpovědi není dostačující – nemusí při ní dojít k orgánové léčebné odpovědi.

↓
Řádově po měsících až letech trvání kompletní hematologické remise dochází k orgánové léčebné odpovědi, vymizení depozit amyloidu z postižených orgánů a zlepšení jejich funkce.

Schéma 1.

Tab. 2a. Kritéria symptomatického myelomu [23].

Kritéria symptomatického myelomu (International Myeloma Working Group, 2003) [23].		
Monoklonální gamapatie nejistého významu	Symptomatický 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 % a/nebo 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 (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 dřeně plazmocyty 10 % a více bez průkazu monoklonálního imunoglobulinu, ale s poškozením tkání a orgánů.

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

Tab. 2b. Kritéria poškození orgánů či tkání myelomem [23].

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

- C** – hyperkalcemie
R – selhání ledvin (renal failure)
A – anémie
B – kostní změny (bone disease)

další s myelomem a gamapatií související nálezy

Podrobnější definice symptomu

kalcium > 2,75 mmol/l nebo o 0,25 mmol/l nad normální limit

kreatinin > 173 μmol/l

hemoglobin < 100 g/l nebo 20 g/l pod dolní limit

osteolytická kostní ložiska, nebo osteoporóza s kompresivními frakturami; osteoporóza se prokazuje kostní densitometrií a její souvislost s myelomem prokázáním patologické infiltrace pomocí MR nebo CT vyšetření, případně PET-CT

symptomatická hyperviskozita, AL-amyloidóza, opakující se bakteriální infekce (> 2 epizody za 12 měsíců)



Obr. 6 a 7. Na jazyku můžeme u AL-amyloidózy někdy vidět krvácivé projevy, jindy dochází ke zbytnění jazyka na základě depozit amyloidu ve tkáni jazyka. Otisky zubů na krajích jazyka jsou typickou známkou makroglosie. V diferenciální diagnóze makroglosie připadá v úvahu akromegalie nebo AL-amyloidóza.

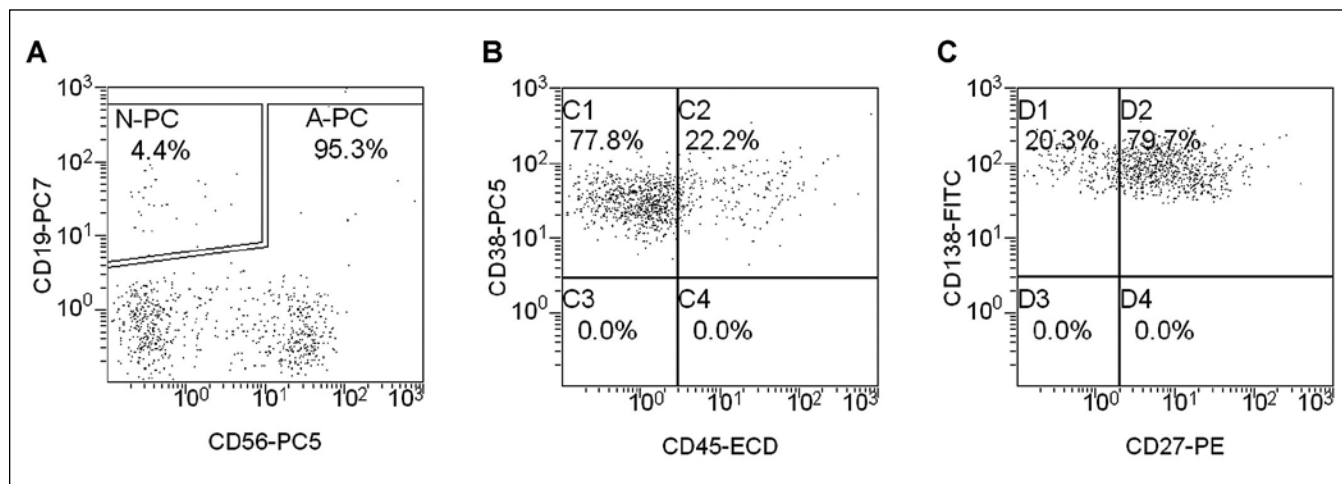


Obr. 8, 9 10. Amyloid se může ukládat v cévách a zvyšovat jejich fragilitu. V oblasti očí jsou cévy uloženy v poměrně řídkém vazivu, a snad proto při zvýšení žilního tlaku dochází k rupturám drobných kapilár a cévek právě v oblasti očí. Oboustranné hematomy dolních a horních víček nemusí být tedy jenom projevem fraktury lební baze, ale mohou být první zřetelnou známkou amyloidózy. Na obr. 7 jsou již nepřehlédnutelné hematomy, na obr. 8 a 9 jsou přítomny pouze drobné hematomy u pacientky s dominující amyloidózou srdce.

těžců má stav klasifikovat jako mnohočetný myelom s přidruženou AL-amyloidózu anebo jako primární systémová AL-amyloidózu bez splnění diagnostických kritérií mnohočetného myelomu. Zásadní pro toto rozlišení je prokázání či neprokázání klonálních plazmocytů v kostní dřeni, jak vyplývá z kritérií In-

ternational Myeloma Working Group z roku 2003 [23] (tab. 2a a 2b), která pak doplněná o upřesnění léčebných odpovědí vyšla v roce 2009 [24]. Z hlediska biologie AL-amyloidózy není toto členění zásadní, neboť jde o pohledy z různých úhlů na jeden biologický jev s kontinuálním přechodem od nulo-

vého po vysoký počet klonálních plazmocytů v kostní dřeni. Nicméně z hlediska formálního je toto rozdělení důležité, protože pro mnohočetný myelom jsou registrovány nové léky (bortezomib, thalidomid a lenalidomid), zatímco pro primární systémovou amyloidózu registrovány nejsou.



Obr. 11. Výsledky flowcytometrického vyšetření plazmocytů kostní dřeně pacientky s amyloidózou. V rámci plazmocytů ($CD38^+CD138^+$) nalezena malá populace normálních $CD19^+$ PC (N-PC) a naprostá převaha patologických amyloidových PC (A-PC) s heterogenní expresí CD56 (A). Plazmocyty jsou dále vesměs CD45 negativní (B) a současně CD27 pozitivní (C).

Z popisovaných 15 pacientů s depozity lehkých řetězců ve formě AL-amyloidu nebyla naplněna kritéria mnohočetného myelomu v 8 případech, takže diagnóza byla uzavřena jako primární systémová AL-amyloidóza. U 7 pacientů ve vzorku kostní dřeně, získaném trepanobiopsií, byly imunohistochemicky v plazmocyttech prokázány lehké řetězce λ , méně často κ , a tím prokázána jejich klonalita. U těchto 7 pacientů byla diagnóza uzavřena jako symptomatický mnohočetný myelom provázený AL-amyloidózou, přesně dle kritérií IMWG 2003. Zajímavé je, že u pacientů s diagnózou uzavřenou jako mnohočetný myelom s přidruženou amyloidózou nebyla stejně jako u pacientů s diagnózou primární systémová AL-amyloidóza detekována osteolytická ložiska ani difúzní osteoporóza.

Přínos vyšetření vzorku kostní dřeně průtokovou cytometrií

Pomocí průtokové cytometrie (FC) byla vyšetřena kostní dřeň u 7 pacientů ze 17 (3 s mnohočetným myelomem provázeným amyloidózou a 4 s primární systémovou AL-amyloidózou). Plazmocyty (PC) byly identifikovány jako $CD38^+CD138^+$ buňky s mediánem zastoupení 0,2% (0,2–2,2). Dle mediánu počtu $CD45^+PC$ 40,4% (12,2–76,0) lze usoudit, že u všech pacientů byly v různé míře nalézány klonální $CD45^+PC$,

Tab. 3. Příznaky AL-amyloidózy a light chain deposition disease v našem souboru.

Charakteristika nemocných s poškozením organismu lehkých řetězců	N = 17
primární systémová AL-amyloidóza	8 (47%)
AL-amyloidóza při mnohočetném myelomu	7 (41%)
primární light chain deposition disease	1 (6%)
light chain deposition disease při MM	1 (6%)
nefrotický syndrom	11 (68%)
snížení filtrace s retencí dusíkatých látek	4 (23%)
kardiomyopatie	4 (23%)
hepatosplenomegalie	2 (12%)
hemoragické projevy při poruše hemostázy	2 (12%)
závažná somatické i viscerální neuropatie	2 (12%)
nevelké periorbitální hematomy	2 (12%)

což bylo dále potvrzeno sníženým zastoupením $CD19^+PC$ 29,0% (2,5–69,3) a zvýšeným zastoupením $CD56^+PC$ 41,3% (2,7–96,3). U jedné pacientky došlo ke ztrátě CD56 na patologických PC a u další pacientky byly naopak nalezeny $CD19^+\lambda$ + klonální PC. Překvapivě PC téměř všech hodnocených pacientů exprimovaly též znak CD27, nicméně k významu jeho exprese se prozatím nelze vyjádřit (obr. 11). Je zřejmé, že analýza PC pomocí senzitivní průtokové cytometrie může napomoci orientaci a stanovení diagnózy tím, že prokáže patologickou populaci plazmocytů v kostní dřeni, jinými metodami nedeťekovanou. Průkaz klonální plazmocytární populace v kostní dřeni při histologickém nález amyloidu, jehož složení

se ne vždy podaří pojmenovat, umožní uzavřít diagnózu jako AL-amyloidóza.

Současně pak FC může sloužit k monitorování účinnosti léčby.

Depozita lehkých řetězců v neamyloidové podobě

U 2 pacientů s nefrotickým syndromem a sníženou filtrací (zvýšená hodnota kreatininu) odhalila biopsie ledvin depozita lehkých řetězců ve formě amorfních hmot, takže u nich byla diagnóza uzavřena jako light chain deposition disease. Plazmocelulární proliferace v kostní dřeni měla u jednoho charakter monoklonální gamapatie nejistého významu a u druhého pak mnohočetného myelomu. Charakter souboru dokumentuje tab. 3.

Spektrum orgánového poškození

V uvedeném sedmnáctičlenném souboru pacientů s poškozením organismu depozity lehkých řetězců byl nejčastějším příznakem nemoci nefrotický syndrom 12 pacientů (70%). Snížená filtrace se zvýšenou hodnotou kreatininu v séru byla nalezena jen u 4 nemocných (23%). Poškození srdce bylo echokardiograficky prokázáno u 4 (23%) nemocných, v jednom z těchto případů byla amyloidová kardiomyopatie prokázána biopticky. Všichni pacienti s kardiomyopatií měli sníženou fyzickou zdatnost (NYHA II–III).

Hepatosplenomegalie byla palpačně a sonograficky prokázána u 2 (12%) nemocných, biopsie jater však nebyla u žádného z pacientů provedena, na souvislost s AL-amyloidózou jsme pouze usuzovali, protože nebyl znám žádný další důvod pro tyto změny.

Klinicky manifestní koagulopatie byla přítomna ve 2 případech (12,0%). V jednom případě byla zřejmě kombinované etiologie (trombocytopa-

tie i alterace koagulačních faktorů), ve druhém případě šlo o izolovaný deficit faktoru X, jeho nejnižší hodnoty oscilovaly kolem 10%. Snížená hladina faktoru X u této pacientky způsobovala metrorrhagii. Ta byla důvodem pro kyretáž, a když se krvácení pro kyretáž zhoršilo, následovala hysterektomie. Operace byla komplikována hemoragickým šokovým stavem, který naštěstí pacientka přežila. V resekátu dělohy byl prokázán amyloid.

Závažná somatická a viscerální neuropatie s klinicky závažnou ortostatickou hypotenzí byla diagnostikována u 2 (12%) nemocných, syndrom karpálního kanálu měli 4 (23%) nemocní. Pacienty s typickými velkými periorbitálními hematomy v našem souboru nemáme. U 2 (12,0%) pacientů z našeho souboru však byly přítomny pouze malé, diskrétní hematomy na víčkách. Stejně tak se v našem souboru nevyskytla makroglosie (typický příznak AL-amyloidózy, který se u jiných typů amyloidózy nevyskytuje).

Příznaky poškození organismu depozity lehkých řetězců a základní charakteristiku souboru shrnuje tab. 4.

Léčba

Léčba pacientů této skupiny nebyla homogenní, a to jak pro odlišný biologický stav jednotlivých nemocných, tak pro měnící se socioekonomické podmínky a dostupnost použitých protinádorových léčiv v posledních 9 letech. Při volbě léčebného režimu bylo přihlíženo k celkové fyzické a mentální zdatnosti, věku a k hodnotám krevního obrazu před léčbou.

Klasickou léčbou, používanou jak u mnohočetného myelomu, tak u primární AL-amyloidózy i light chain deposition disease při MGUS, je kombinace vinkristinu, adriamycinu a dexametazonu (VAD). Tuto léčbu jsme použili u 6 (35%) pacientů.

Vinkristin je však možné vyměnit za cyklofosamid. Kombinací CAD byli léčeni 2 (12%) pacienti.

Tab. 4. Charakteristika pacientů nemocí způsobenou depozicí lehkých řetězců v amyloidové a výjimečně neamyloidové formě.

Pacient, rok narození	Příznaky, datum stanovení diagnózy a dominantní příznaky v době stanovení diagnózy	Počet plazmocytů v kostní dřeni: cytol., histol.	Alb/S g/l	Typ a konc. M-Ig/S (g/l) β_2 -mikroglob. (mg/l)	Typ a koncentrace M-Ig/U	Vstupní κ/λ /S ng/l	Kreatinin/S μ mol/l	CB/U
muž, 1936	dg. 27. 5. 1999 MGUS s nefrotickým syndromem (light chain deposition disease v biopsii ledviny)	cytol. 0,8%	31	M-IgG κ , 15,8 β_2 3,88	volné κ	ne	143	4 g/l
žena, 1942	dg. 12. 4. 2000 primární AL-amyloidóza (biopsie ledviny pozitivní) s nefrotickým syndromem	cytol. 3,2%	21	jen volné λ β_2 4,58	volné λ	ne	49	3–6 g/l
žena, 1968	dg. 16. 6. 2002 primární AL-amyloidóza s dominujícím deficitem f. X, ohrožující krvácení po hysterektomii, histologie dělohy pozitivní	cytol. 0,8%	45	M-IgG κ 15 β_2 1,83	volné κ	ne	64	0,09 g/l
muž, 1936	dg. 4. 7. 2002 sekundární AL-amyloidóza při MM s nefrotickým syndromem (biopsie ledviny pozitivní)	cytol. 11,6% histol. 20%	20	M-IgG λ 12,5 β_2 2,64	volné λ	ne	71	16 g/ 24 hod
žena, 1958	dg. 21. 10. 2002 primární AL-amyloidóza s nefrotickým syndromem (biopsie ledviny pozitivní), depozita v myokardu a GIT traktu, viscerální a somatická neuropatie	cytol. 3,2%	28,4	M-IgG λ 23,90 β_2 2,48	volné λ	ne	97	3,13 g/l

Tab. 4 – pokračování. Charakteristika pacientů nemocí způsobenou depozicí lehkých řetězců v amyloidové a výjimečně neamyloidové formě.

Pacient, rok narození	Příznaky, datum stanovení diagnózy a dominantní příznaky v době stanovení diagnózy	Počet plazmocytů v kostní dřeni: cytol., histol.	Alb/S g/l	Typ a konc. M-Ig/S (g/l) β_2 -mikroglob. (mg/l)	Typ a koncentrace M-Ig/U	Vstupní κ/λ /S ng/l	Kreatinin/S μ mol/l	CB/U
muž, 1934	dg. 27. 9. 2004 primární AL-amyloidóza s multiorgánovým poškozením, fragilita kůže, depozita v myokardu, střevech, krvácivé projevy (biopsie rekta pozitivní)	cytol. 3 %	28	M-IgG κ 14,4 β_2 4,40	volné κ	258/18,5	102	1 g/l
muž, 1933	dg. 21. 12. 2004 primární AL-amyloidóza s nefrotickým syndromem (biopsie ledviny pozitivní) neuropatie viscerální i somatická	cytol. 3 %	19	volné λ	volné λ	8,8/130,0	89	6,2 g/24 hod
muž, 1930	dg. 14. 10. 2004 primární AL-amyloidóza s nefrotickým syndromem (biopsie ledviny pozitivní), trombofilie (plicní embolie)	cytol. 0,8 %	22	volné λ β_2 3,24	volné λ	0,6/107	70	6 g/l
žena, 1952	dg. 19. 7. 2005 MM s AL-amyloidózou s nefrotickým syndromem (biopsie ledviny pozitivní), syndrom karpálního kanálu	cytol. 3,2 % hist. 5–15 %	35	M-IgA λ β_2 1,22	volné λ	ne	66	4–8 g/l
žena, 1966	dg. 18. 1. 2006 MM s nefrotickým syndromem a renální insuficiencí (biopsie ledviny: light chain depositon disease)	cytol. ne hist. 40 %	27	M-IgG κ β_2 5,16	volné κ	1480/17,3	196	9,6 g/24 hod
žena, 1948	dg. 31. 5. 2007 primární AL-amyloidóza s nefrotickým syndromem (biopsie ledvin pozitivní, rekta pozitivní)	cytol. 1–2 % hist. 5–9 %	26	volné λ β_2 1,95	volné λ	ne	71	3,04 g/l
žena, 1931	dg. 12. 6. 2008 MM s AL-amyloidózou a nefrotickým syndromem	cytol. 10,2 % hist. 10–30 %	34	M-IgA λ	volné λ	227	86	5,7 g/l
Žena, 1952	dg. 30. 9. 2008 MM s AL-amyloidózou, nefrotický syndrom (biopsie ledviny pozitivní), biopsie rekta negativní	cytol. 1,2 % hist. 10–20 %	26	M-IgG λ 19,4 β_2 3,85	volné λ	6,62/45	98	5,8 g/24 hod
Žena, 1938	dg. 27. 10. 2008 primární AL-amyloidóza s nefrotickým syndromem (biopsie ledviny pozitivní)	cytol. 1,5 % hist. 5–10 %	30	M-IgG λ 9,7 β_2 5	volné λ	17/115	116	10 g/24 hod
Žena, 1956	dg. 20. 12. 2008 primární AL-amyloidóza s kardiomyopatií a srdečním selháním (biopsie srdce pozitivní, rekta pozitivní, čípku dělohy pozitivní)	cytol. 1,6 % hist. 5 %	38	M-IgG λ 11,4 β_2 3,91	volné λ 0,03 g/l	20/117	76	0,04 g/l
Žena, 1956	dg. 22. 1. 2009 primární AL amyloidóza s renálním selháním, dialýza (biopsie ledviny pozitivní)	cytol. 1,2 % hist. 2–3 %	36	M-IgG λ 3,5 β_2 16,0	volné λ 0,14 g/l	60/72,2	737	7,5 g/l
Žena, 1944	dg. 6. 4. 2009 MM s AL-amyloidózou a nefrotickým syndromem (biopsie ledviny pozitivní), depozita v myokardu dle echokardiografie	cytol. 8,8 % hist. 11–15 %	22	M-IgG κ 13,2 β_2 2,5	kompletní M-IgG + volné κ	19/13	80	3–6 g/l

Dalším léčebným schématem, které jsme použili v našem souboru, je kombinace cyklofosfamidů (buď perorálně 50 mg denně dlouhodobě, nebo 500 mg/m² i.v. infuze ve 14denních intervalech) a podávání dexametazonu (20–40 mg) 1.–4. den a 15.–18. den ve 28denních intervalech. Toto léčebné schéma bylo použito u 2 (12%) pacientů.

Kombinace cyklofosfamidů, thalidomidu a dexametazonu byla použita ve 4 (23%) případech a u 3 z nich jsme po 6 cyklech změnili léčbu na kombinaci bortezomibu (Velcade), cyklofosfamidů a dexametazonu (VCD).

Léčebné režimy, které mají prednison místo dexametazonu, jsme použili pouze ve 2 (12%) případech, jednou to byla kombinace vinkristinu, melfalanu, cyklofosfamidů a prednisonu (VMCP) a jednou to byla kombinace prednisonu a cyklofosfamidů.

Vysokodávkovanou chemoterapii (melfalan 100 mg/m², maximálně 140 mg/m²) jsme použili u 4 (23%) nemocných.

Nežádoucí účinky léčby

Léčebné režimy založené na dexametazonu jsou sice účinné, ale mají pravděpodobně nežádoucí účinky. Běžnými nežádoucími účinky uvedených dávek dexametazonu jsou psychické problémy, které jsou u někoho největší právě ve dnech užívání dexametazonu (poruchy spánku, agresivita, či naopak deprese), u jiného naopak jsou nejintenzivnější těsně po vysazení dexametazonu (detrakční syndrom s výraznými projevy fatigue). Tyto účinky postihnou více či méně každého léčeného. Běžným nežádoucím účinkem je také manifestace latentního diabetes mellitus či dekompenzace stávajícího diabetes mellitus. S dekompenzací diabetu jsme se setkali u 4 nemocných, u 2 z nich to bylo důvodem k hospitalizaci, 2 to zvládali s navýšením inzulínu dle aktuálních hodnot glykemií, měřených doma glukometrem. Dalším problémem jsou infekce. V našem souboru 17 léčených bylo celkem 10 hospitali-

zací pro infekční komplikace v průběhu léčby. V jednom případě šlo o závažný pásový opar s dlouhodobě trvajícím neuralgickými bolestmi.

U pacientů s nefrotickým syndromem, závažnou hypoalbuminemií, se objevuje další problém, který u pacientů s mnohočetným myelomem se v té míře nevyskytuje. Retence tekutin v době užívání dexametazonu působila ve 3 případech závažné problémy a u jedné pacientky retence tekutin při dexametazonu vyústila v počínající plicní edém. Proto rizikové osoby s nefrotickým syndromem jsme hospitalizovali po dobu podávání dexametazonu a dle vývoje hmotnosti upravovali dávky furosemidu.

Myelosuprese není pro používané režimy typická. Problémem bylo však neurotoxické působení vinkristinu, zvláště pokud nasedlo na viscerální neuropatii související s amyloidózou. Proto jsme ve 2 případech museli pro subileózní stav po 1. cyklu chemoterapie VAD vysadit vinkristin a pokračovat pouze kombinací AD.

U 4 pacientů s AL-amyloidózou při mnohočetném myelomu byl použit režim s thalidomidem. V jednom případě byl režim CTD opuštěn ihned po 1. cyklu pro nezvladatelnou obštipaci, jedna pacientka zemřela po 2 cyklech CTD a 2 pacientky absolvovaly 5 a 6 cyklů CTD. Typickými nežádoucími účinky, které tento režim provázely, byla zácpa, fatigue a postupně nastupující příznaky neuropatie.

Režim založený na bortezomibu dostali celkem 4 pacienti, obvykle následoval při netoleranci thalidomidového režimu anebo při nedosažení CR thalidomidovým režimem. Při této léčbě dominovaly nežádoucí účinky dexametazonu (retence tekutin, psychické problémy). Neuropatie, které provázely léčbu Velcadem, byla jen mírná, pouze I. a II. stupně, srovnatelná jako u pacientů s mnohočetným myelomem.

Výsledky léčby

V případě AL-amyloidózy a light chain deposition disease je nutné hodnotit jak hematologickou léčebnou od-

pověď (změny koncentrace monoklonálního imunoglobulinu a volných lehkých řetězců a změny v počtu plazmocytů v kostní dřeni), tak také orgánovou odpověď. Hematologickou léčebnou odpověď a orgánovou léčebnou odpověď hodnotíme dle kritérií z roku 2005 [25], jejich český překlad byl zveřejněn v časopise Vnitřní lékařství [10].

Kompletní hematologické léčebné odpovědi bylo dosaženo celkem 8krát (47%).

Velmi dobré parciální léčebné odpovědi (koncentrace M-Ig je poklesla na tak nízké hodnoty, že není možné kvantitativní stanovení denzitometrií, ale je stále prokazatelné pomocí imunofixační elektroforézy) bylo dosaženo u 2 (12%) pacientů.

Parciální léčebné odpovědi bylo dosaženo u 2 (12%) pacientů.

U 5 pacientů nebylo dosaženo žádné léčebné odpovědi.

Orgánovou léčebnou odpověď bylo možné hodnotit jen u 13 pacientů, u 4 ji pro krátký interval ji hodnotit.

K vymizení příznaků poškození orgánu monoklonálním imunoglobulinem (neboli k orgánové CR) došlo celkem u 5 (38%) pacientů. U jedné nemocné byla orgánová léčebná odpověď hodnocena jako parciální.

U 6 pacientů nedošlo k žádným změnám orgánového poškození, v 1 případě se míra orgánového poškození v průběhu léčby zhoršovala.

Jednoznačným předpokladem k orgánové léčebné odpovědi bylo dosažení kompletní hematologické remise. Léčbu, léčebné odpovědi a dobu sledování celého souboru uvádí tab. 5.

Doba sledování a délka přežití

Z uvedeného souboru 17 pacientů zemřelo 5 pacientů, takže není možné stanovit medián přežití. Medián sledování celého souboru je 18,5 (0,3–124) měsíců. Průměrná doba sledování je 39,6 měsíců. Tento rozdíl mezi mediánem a průměrem je způsobem relativně vyšším počtem nemocných s touto diagnózou v posledních letech.

Tab. 5. Léčba 17členného souboru pacientů s AL-amyloidózou a její výsledky.

Jméno, datum narození, datum stanovení diagnózy, zahájení léčby	Iniciální léčba, případně léčba relapsu	Léčebná odpověď na iniciační léčbu	Relaps, léčba relapsu	Orgánová léčebná odpověď	OS měsíce
muž, 1936, 27. 5. 1999 MGUS s nefrotickým syndromem (light chain deposition disease)	8krát VAD 2krát VMCP + interferon α	CR	0	CR vymizel nefrotický syndrom	124+
žena, 1942, 12. 4. 2000 primární AL-amyloidóza s nefrotickým syndromem	4krát VAD, CFA 2,5 g/m ² a mel. 140 mg/m ²	CR	0	CR vymizel nefrotický syndrom, CB/U 0,08 g/l	113+
žena, 1968, 16. 6. 2002 prim AL-amyloidóza s deficitem f. X	8krát VAD, CFA 2,5 mg/m ² + mel. 2krát 100 mg/m ²	CR	0	CR normální koncentrace f. X.	87+
muž, 1936, 4. 7. 2002. MM s AL-amyloidózou a nefrotickým syndromem	první cyklus VAD, dále jen AD, celkem 6 cyklů	VGPR	11. 10. 2007 relaps, 7 cyklů CTD = VGPR	CR vymizel nefrotický syndrom	86+
žena, 1958, 21. 10. 2002 primární AL-amyloidóza s multiordánovým postižením, nefrotický syndrom, poškození srdce a GIT	8krát CAD	PR	duben 2004 TD, exitus 22. 7. 2004	NR	21
muž, 1934, 27. 9. 2004 primární AL-amyloidóza s multiorgánovým postižením, poškození myokardu, střev, hemoragie	VMPC	NR exitus 6. 10. 2004	0	NR	0,3
muž, 1933, 21. 12. 2004 primární AL-amyloidóza s nefrotickým syndromem, neuropatie viscerální i somatická	CP	NR exitus 24. 4. 2005	0	NR	5
muž, 1930, 14. 10. 2004 primární AL-amyloidóza, nefrotický syndrom, tromboembolické komplikace	3krát VAD pak 4 měsíce CP	NR exitus 6. 2. 2006	0	NR	16
žena, 1952, 19. 7. 2005 MM s AL-amyloidózou a nefrotickým syndromem	4krát VAD + mel. 2krát 100 mg/m ²	CR	0	CR vymizel nefrotický syndrom CB/U 0,3–0,5 g/l	50+
žena, 1948, 31. 5. 2007 primární AL-amyloidóza s nefrotickým syndromem a tromboembolickými komplikacemi	5krát CAD	NR exitus 9. 12. 2007	0	progrese	6
žena, 1966, 18. 1. 2006 MM a nefrotickým syndromem kombinovaným s renální insuficiencí (light chain deposition disease)	4krát VAD + mel. 140 mg/m ²	CR	0	PR vymizel nefrotický syndrom, zlepšení filtrace (S_{kr} z 359 na 173 μ mol/l)	45+
žena, 1931, 12. 6. 2008 MM s AL-amyloidózou a nefrotickým syndromem	2krát CTD (intolerance) 6krát CVD	CR		CR CB/U 0,19 g/l	15+
žena, 1952, 30. 9. 2008 MM s AL-amyloidózou, nefrotický syndrom	6 cyklů CTD = PR sběr PBSC a následně 5 cyklů CVD = CR	CR	0	NR	12+
žena, 1938, 27. 10. 2008 primární AL-amyloidóza s nefrotickým syndromem	2krát CTD	NR, exitus 21. 1. 2009	0	NR	4
žena, 1956, 20. 12. 2008 primární AL-amyloidóza s kardiomyopatií a srdečním selháním	8 měsíců CD	PR	0	krátký interval	9+
žena, 1955, 22. 1. 2009 primární AL-amyloidóza s renálním selháním vyžadujícím dialýzu	6 měsíců CD	CR	0	krátký interval S_{kr} z 737 na 469 μ mol/l	9+
žena, 1944, 6. 4. 2009, MM s AL-amyloidózou, nefrotickým syndromem, kardiomyopatie	5krát CTD 2krát CVD	PRCR	0	krátký interval	5+

VAD – vinkristin, adriamycin a dexametazon, VMCP – vinkristin, melfalan, cyklofosfamid, prednison, mel. – melfalan, CAD – cyklofosfamid, adriamycin a dexametazon, CTD – cyklofosfamid, thalidomid a dexametazon, CVD – cyklofosfamid, bortezomín (Velcade) a dexametazon, CR – complete remission, VGPR – very good partial remission, NR – no response, S_{kr} – kreatinin

Tab. 6. Prognostické skupiny pacientů s AL-amyloidózou [29].

Míra rizika	Míra poškození srdce		Míra poškození dalších orgánů
nízké riziko asi 15% pac.	věk < 65, poškozené nejvíce 2 orgány	NT-proBNP < 332 ng/l troponin T < 0,035 µg/l nebo troponin I < 0,1 µg/l systolický tlak nad 90 mm Hg	clearance 50 ml/min a více plicní difuze 50 % a více
střední riziko	Nejsou splněna kritéria nízkého ani vysokého rizika.		
vysoké riziko asi 20 % pac.		známky závažného poškození srdce troponin T > 0,035 µg/l nebo troponin I > 0,1 µg/l NT-proBNP > 332 ng/l NYHA III nebo IV ECOG performance 3 a více (ne však z důvodu neuropatie)	

Nicméně z údajů uvedených v tab. 5 je zřetelné, že dosažení kompletní hematologické remise je velmi často provázáno dosažením kompletní orgánové léčebné odpovědi a dlouhodobými remisemi.

Diskuze

Prognostické členění pacientů s AL-amyloidózou

Tolerance, a tím i výsledky léčby u pacientů s AL-amyloidózou závisí na míře poškození orgánů a tkání nemocného depozity amyloidu. Volba léčebného režimu je výsledek odhadu poměru pravděpodobnosti závažných nežádoucích účinků léčby při zjištěné míře a rozsahu poškození organismu amyloidem a přínosu léčby pro konkrétního pacienta.

V poslední době se ukazuje, že prognosticky nejzávažnější je míra poškození srdce amyloidem [26,27]. Proto prognostická klasifikace zohledňuje míru poškození srdce. Je založen na 2 parametrech, na hodnotě troponinu a hodnotě NT-(N-terminální) proBNP (proBrain Natriuretic Peptide).

ProBNP je peptid o délce 108 aminokyselin, tvořený myocyty dominantně v levé komoře v důsledku napětí srdeční stěny. Po uvolnění je štěpen na 2 fragmenty, na aktivní BNP obsahující 77. až 108. aminokyselinu a na NT-proBNP obsahující 1.–76. aminokyselinu. BNP i NT-proBNP jsou markery srdečního selhání.

Autoři z Mayo kliniky navrhli a ověřili jednoduchý klasifikační systém, založený na troponinu a NT-proBNP. Pacienti, kteří měli obě hodnoty ve fyziologickém rozmezí, tvořili skupinu s nízkým rizikem, pacienti s oběma parametry nad fyziologickou hranicí tvořili skupinu s vysokými rizikem. Střední skupiny tvořili pacienti s jednou patologickou a jednou fyziologickou hodnotou. Uvedené hodnoty byly zvýšené také u několika pacientů s normálními echokardiografickými nálezy, kteří ale při dalším sledování měli nepříznivý průběh a krátkou dobu přežití, podobně jako ostatní pacienti se zvýšenými hodnotami. Proto se autoři domnívají, že tato laboratorní klasifikace svou přesností předčí echokardiografické vyhodnocení [28]. Italští autoři k této klasifikaci připojili ještě další parametry, tak jak je uvádíme v tab. 6 [29].

Za pacienty s nízkým rizikem považuje Palladini nemocné mladší 65 let, s postižením maximálně 2 orgánů, s hodnotami troponinu a NT-proBNP ve fyziologickém rozmezí, clearancí kreatininu nejméně 50 ml/min a plicní difúzní kapacitě nad 50 % a systolickým tlakem nad 90 mm Hg. Tito nemocní mohou být považováni za kandidáty pro vysokodávkovanou chemoterapii. Počet těchto pacientů však obvykle nepřesahuje 15 % všech pacientů s AL-amyloidózou.

Pacienti s vysokým rizikem mají krátký medián přežití asi kolem 3,5 měsíce a představují přibližně 20 % všech pacientů s AL-amyloidózou. Tito nemocní jsou velmi křehcí a špatně tolerují nežádoucí účinky chemoterapie. Nicméně i tyto nemocní mohou profitovat z léčby, pokud jim jejich zdravotní stav umožní, aby ještě žili tak dlouho, aby mohli dokončit chemoterapii a mít prospěch z případné kompletní remise. Ze skupiny 22 těchto pacientů zemřelo 6 nemocných před dokončením 3. cyklu chemoterapie CTD a pouze 8 pacientů dosáhlo hematologické léčebné odpovědi a z nich 4 dosáhli dlouhodobého zlepšení funkce srdce [29]. Jsou však popsány i další případy, kdy kombinovaná léčba obsahující thalidomid přinesla nejen hematologickou léčebnou odpověď, ale i zlepšení srdeční funkce [30].

Podobně jako u mnohočetného myelomu důležitým prognostickým faktorem je také masa patologických plazmocytů, a tedy produkce volných lehkých řetězců. Výše jejich koncentrace v době stanovení diagnózy má prognostickou výpověď. O míře léčebné odpovědi svědčí více změny v koncentraci volných lehkých řetězců než změny koncentraci kompletní molekuly monoklonálního imunoglobulinu [31–38].

Léčebné alternativy

Režimy kombinující cytostatikum s vysokou dávkou dexametazonu

Klasickým léčebným postupem v předchozích desetiletích byla léčba melfalanem a prednisonem [39]. Tato léčba přinášela však nevelký počet léčebných odpovědí, nevedla tedy k zásadnímu prodloužení přežití [40]. Léčba kombinací více alkylačních cytostatik také nevedla k zásadnímu zlepšení [41]. Zvýšení počtu léčebných odpovědí přineslo až přidání vysokých dávek dexametazonu do léčebných schém, počet léčebných odpovědí byl vyšší než v předchozích studiích. Monoterapie dexametazonem a udržovací léčba dexametazon + interferon dosáhla 24 % kompletních remisí [42].

Tab. 7. Přehled publikovaných zkušeností s léčbou AL-amyloidózy thalidomidem v monoterapii nebo v kombinaci s dalšími léky.

Autor	Léčebný režim	Počet pacientů	Medián počtu předchozích léčebných linií	CR + nCR	PR	Toxicita 3 a 4
Dispenzieri 2003 [50]	thalidomid plná dávka	12	neuvedeno	0	0	50%
Dispenzieri 2004 [51]	nízká dávka thalidomidu	18	neuvedeno			17%
Sedlin 2003 [57]	thalidomid	16	relaxující	0	25	50
Palladini 2005 [52]	thalidomid dexametazon	31	relaxující	19%	19%	65%
Wechalekar 2007 [53]	CTD (cyklofosfamid, thalidomid, dexametazon)	75	31 první linie 44 léčba druhé linie	21%	53	32%
Cohen 2007 [58]	thalidomid, dexametazon po 9 měsíců	31	jako konsolidace po high dose chemotherapy	21	42	
Gibbs 2008 [54]	CTD	123 iniciální léčba 79 léčba další linie		25CR 3 nCR	34%	21%

CR – kompletní hematologická odpověď, nCR – near Complete Response, PR – parciální remise

Podobně i další klinické studie, v nichž byly použity léčebné režimy obsahující vysoké dávky dexametazonu, prokázaly vyšší počet léčebných odpovědí než dříve používaný alkeran a prednison (alkeran a dexametazon) [43], VAD a jemu podobné režimy [44,45], střední dávky melfalanu a dexametazon [42,46]. Ve studii zveřejněné roku 2007 dosáhla kombinace melfalan + dexametazon léčebné odpovědi v 67% případů (33% CR) a orgánové léčebné odpovědi ve 48%. Dosažené léčebné odpovědi trvaly v 70% nejméně 3 roky [47]. Poslední vyhodnocení dat z italského centra uvádí v souboru 126 pacientů 26% CR, 36% PR a 33% orgánových léčebných odpovědí [48]. Menší počet léčebných odpovědí uvádí studie se 70 pacienty nevhodnými k transplantační léčbě, u 22 z nich pro časné úmrtí nebylo možné hodnotit léčbu a ze zbytku 48 hodnotitelných nemocných bylo dosaženo jen 15% hematologických léčebných odpovědí [49]. Je zřejmé, že výsledky léčby zásadně závisí od složení léčebné skupiny nemocných.

V našem souboru jsem chemoterapii VAD, CAD či jen AD použili v 9 případech, ve 4 z nich pak zakončili vysokodávkovaným melfalanem. Z 5 léčených klasickými režimy VAD, CAD a AD bylo v 1 případě dosaženo CR a poději i or-

gánové CR, v jednom případě VGPR s kompletní orgánovou CR, v jednom případě PR bez orgánové léčebné odpovědi a ve 2 případech nebyla dosažena žádná léčebná odpověď a tito pacienti po 5 a 6 měsících od zahájení léčby zemřeli.

Thalidomid v léčbě AL-amyloidózy

Po roce 2000 se do klinického použití dostaly nové léky pro mnohočetný myelom, thalidomid, bortezomib a lenalidomid. Registrační klinické studie, na jejichž základě jsou tyto léky používány u mnohočetného myelomu, byly opakovaně zveřejňovány. Naproti tomu mnohem méně pozornosti bylo věnováno přínosu těchto léků pro AL-amyloidózu, neboť toto onemocnění je méně časté, a tak se farmaceutickým firmám nevyplatí provádět velké registrační studie. Práce, které vyhodnocují jejich podání, musí tedy vždy uvést, že byly použity of lable.

Nicméně díky akademickým studiím, v rámci nichž byly tyto nové léky u AL-amyloidózy použity, máme již k dispozici informace, které potvrzují, že tyto léky přinášejí minimálně stejně velký prospěch pacientům s AL-amyloidózou jako pacientům s mnohočetným myelomem.

Thalidomid v monoterapii je v případě AL-amyloidózy málo účinný při

použití v nízkých dávkách a špatně tolerovatelný při použití dávek vyšších [50,51].

Palladini, který používal maximální tolerovatelné dávky, až 400 mg, uvádí symptomatickou bradykardii u 26% léčených [52].

Při kombinaci s dexametazonem se však účinnost léčby zvyšuje a počet léčebných odpovědí dosáhl 48% [52]. Kombinovaná léčba (cyklofosfamid, thalidomid a dexametazon) v dávkách upravovaných dle předpokládané tolerance dosáhla celkem 74% léčebných odpovědí [53]. Kombinace melfalanu, dexametazonu a thalidomidu pomohla i v případech závažné kardiální formy amyloidózy, pokud srdeční postižení umožnilo absolvovat alespoň 3 cykly [29]. Největší popsany soubor vyšel z britských ostrovů, celkem 202 pacientů bylo léčeno tímto režimem. Hematologickou léčebnou odpověď popisují o 62% hodnocených pacientů, z toho bylo 25% CR a 3% nCR. Léčebná odpověď byla dosažena u 67% nově léčených nemocných a u 54% nemocných s relapsem nemoci. Celkový počet orgánových léčebných odpovědí dosáhl 42%. Frekvence dosažení orgánové léčebné odpovědi však závisí od toho, který orgán je poškozen.

Orgánová léčebná odpověď byla dosažena při poškození ledvin u 46% lé-

čených, při poškození jater u 29 % léčených, při poškození nervů u 13 % léčených, při poškození srdce u 8 % léčených, při poškození gastrointestinálního traktu u 25 % [54]. Nicméně jsme v literatuře našli 2 zveřejněné srovnávací studie klasické léčby melfalanem a dexametazonem (MD) s kombinací thalidomidu, dexametazonu a cyklofosfamidu (CTD). Po 12 měsících léčby byla orgánová léčebná odpověď prokázána u 44/113, tedy 39 % pacientů léčených režimem CTD a u 12/56, tedy 21 % pacientů léčených MD ($p = 0,03$). Autoři uvádějí, že mezi oběma režimy nebyl rozdíl v počtu hematologických kompletních remisí, celkovém počtu hematologických odpovědí, toxicitě a celkovém přežití, pouze medián nástupu léčebné odpovědi (dle FLC) byl 3 měsíce po MD a 2 měsíce po CTD [55]. Shodné závěry získané na podstatně menším souboru pacientů (12 MD + 12 CTD) uvádějí i další autoři [56]. Zkušenosti s thalidomidem shrnuje tab. 7.

V našem souboru nemocných dostali celkem 4 pacienti režim CTD v rámci první linie léčby. Pouze 2 z nich absolvovali více než 2 cykly (5 a 6 cyklů, ale pro nedosažení CR byla léčba nakonec změněna za bortezomibový režim). V jednom případě pro intoleranci (neřešitelná zácpa) muselo být podávání thalidomidu po měsíci ukončeno a léčba byla změněna na bortezomibový režim a jedna pacientka zemřela v průběhu druhého léčebného cyklu na infekci.

Bortezomib v léčbě AL-amyloidózy

První klinické zkušenosti s bortezomibem přinesly pozitivní překvapení. Kastrititis aplikoval bortezomib a dexametazon skupině 18 pacientům (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 [59,60]. 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 např. 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 [61].

Dávky bortezomibu byly u AL amyloidózy testovány v eskalační studii 0,7–1,6 mg 1krát týdně a 0,7–1,3 mg

2krát týdně. Celkem 31 pacientů bylo rozděleno do 7 skupiny. 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 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 [62].

Zkušenosti z Velké Británie sumarizují Wachelaker. V souboru 20 intenzivně předlýchovaných pacientů (medián předchozích léčebných linií = 3), kteří dostávali bortezomib v monoterapii nebo v kombinaci s dexametazonem, dosáhli 15 % kompletních remisí a 65 % parciálních remisí a orgánová léčebná odpověď byla dosažena u 38 % léčebných [63].

Doposud největší soubor pacientů je obsažen souhrnném hodnocení italských, britských a řeckých center, věnujících se léčbě amyloidózy – obsahující 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 % CR, zatímco ve skupině, jejíž pacienti byli refrakterní či relabovali po jiné iniciální léčbě, to bylo jenom 20 %. 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 [64]. Pro srovnání u dříve používaných léčebných postupů to bylo 3,5 a 6,2 měsíce. Zkušenosti s bortezomibem v léčbě AL-amyloidózy shrnujeme v tab. 8.

Tab. 8. Přehled zveřejněných zkušeností 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 [59,60]	19	1	44%	50%	bortezomib 1,3 mg/m ² + dexametazon
Wechalekar 2008 [63]	20	3	15%	65%	bortezomib v dávce 1,3 mg (1,0 u dialyzovaných) v monoterapii či kombinaci s dexametazonem
Kastritis 2008 [64]	94	82%, 2 předchozí linie	všichni 25% iniciační terapie 47% relaps 20%	46%	bortezomib ± dexametazon
Reece 2009 [62]	30	2–3	20%	30%	dávky až 1,3 mg při aplikaci 2krát týdně a 1,6 mg při aplikaci 1krát týdně
Zondej 2009 [65]	16	0	38%	25%	melfalan, dexametazon bortezomib
Jimenez-Zepeda 2009 [66]	8	u 4 pac. 0 u 4 pac. 1–2	87,5%	13	cyklofosfamid, dexametazon a bortezomib
Singh 2009 [67]	16	0	45%	55%	bortezomib + dexametazon a při dobré toleranci + cyklofosfamid, medián intervalu do dosažení poklesu FLC byl 2 měsíce (1–4)
Lamm 2009 [68]	25	iniciální léčba	20% CR	36% PR	bortezomib 1,3 mg/m ² 1., 3., 8 a 11. den a ve dnech aplikace dexametazon (8–20 mg)

V našem souboru jsme kombinaci obsahující bortezomib použili celkem 3krát při intoleranci thalidomidu anebo při nedosažení kompletní remise thalidomidovým režimem. Ve 2 případech tato léčba navolila CD a v jednom VGPR. Naše zkušenosti tedy potvrzují vysoký účinek bortezomibu u AL-amyloidózy.

Lenalidomid v léčbě AL-amyloidózy

Lenalidomid, lék s ověřenou účinností u mnohočetného myelomu, byl použit také v léčbě AL-amyloidózy. První studie ověřovaly dávku. Standardní dávka 25 mg/den se ale v iniciační léčbě amyloidózy ukázala velmi toxická, a proto byla snížena na 15 mg/den, podobně jako i v pozdějších studiích (tab. 9). Při použití této dávky bylo dosaženo 29% kompletních hematologických léčebných odpovědí, 38 dosáhlo PR [69]. Další zkušenosti byly získány na Mayo klinice v Rochesteru. První 3 cykly podávali lenalidomid v monoterapii. Z těchto 23 nemocných nedokončilo 10 plánované 3 cykly a z těch, kteří tyto plánované 3 cykly dokončili, pouze

u jednoho došlo k hematologické léčebné odpovědi. Pak přidali k lenalidomidu dexametazon a v průběhu dalších měsíců léčby se zvýšil počet hematologických léčebných odpovědí na 9 z 22 (45%). Tato studie tedy prokázala nízkou účinnost v lenalidomidu v monoterapii, poukázala na jeho toxicitu a prokázala jeho účinnost v kombinaci s dexametazonem [70]. V analýze souboru z roku 2008 tuto autoři uvádějí, že lenalidomid v monoterapii není vhodný pro léčbu AL amyloidózy, ale v kombinaci může být pro tyto nemocné užitečný [71].

Další klinické studie proto začínají testovat revlimid v trojkombinaci (lenalidomid, dexametazon a cyklofosfamid), zatím však bez jasného doporučení pro praxi [72]. Nicméně aplikace revlimidu může být spojena se zhoršováním ledvinových i srdečních funkcí [73]. Současné zkušenosti s touto léčbou sumarizuje tab. 9.

Vysokodávkovaná chemoterapie

Léčba vysokodávkovaným melfalanem s transplantací autologních krvinek

ných buněk dosahuje vysokého počtu kompletních hematologických remisí, což sebou přináší zlepšení kvality života a prodloužení přežití [79]. Nicméně tento postup je spojen s určitou toxicitou, a to při zvýšené fragilitě pacientů, způsobené depozity amyloidu, je spojeno se zvýšenou mortalitou, která se pohybuje od 11% [80] do 27% [81]. Tuto vysokou mortalitu je možné zmenšit pečlivou selekcí nemocných vhodných pro tuto léčbu, založenou pečlivým vyhodnocením míry srdeční dysfunkce [82–89].

Další možností, jak snížit mortalitu, je snížení dávky melfalanu na 100–140 mg/m². Redukce dávky však snížila počet hematologických odpovědí (53%) a přitom pořád zůstala nezanedbatelná mortalita [90].

V retrospektivní studii měli pacienti s vysokodávkovanou chemoterapií delší přežití než pacienti léčení melfalanem a prednisonem [91].

První multicentrickou studii, která měla za cíl srovnat klasickou chemoterapii melfalan a dexametazon s vysokodávkovanou chemoterapií, byla stu-

Tab. 9. Výsledky lenalidomidu (Revlimidu) při léčbě AL-amyloidózy.

Autor	Počet pacientů	Medián počtu předchozích léčebných linií	CR	PR	
Sanchorawala 2007 [69]	34	1–2 léčebné linie	29%	38%	dexametazon a lenalidomid, 25 mg lenalidomidu tuze toxické, 15 mg vhodná dávka
Dispenzieri 2008 [71]	23	13 již dříve léčeno	3 cykly R jen 1 HR dále RD a HR 9 z 22		lenalidomid 25 mg startovací dávka, dle tolerance upravovaná
Schoenland 2008 [73]	40	1–2 léčebné linie	50%		lenalidomid 15 mg startovací dávka
Moreau 2009 [74]	27	iniciální léčba	60% HR a 50% orgánových léčebných odpovědí		eskalační studie testující 5, 10, 15 a 20 mg lenalidomidu do kombinace s melfalanem a dexametazonem, 15 mg vyšla jako optimální dávka
Kastritis 2009 [75]	23	iniciální léčba	64% HR		opět eskalační studie, za optimální dávku považují 15 mg lenalidomidu, 100 mg cyklofosfamid p.o. a 20 mg dexametazonu
Sloan 2009 [76]	7	U 4 pac. 0U 3 pac. 1–2	4/6 (66%) HR		lenalidomid 10 mg + melfalan 10 mg/m ² 1.–4. den, dexametazon 40 mg 1krát týdně
Palladii 2009 [77]	20	iniciální léčba	8 (40%) PR 1 (5%) PR		lenalidomid 15 mg, cyklofosfamid 500 mg i.v. 1., 8. a 15. den, dexametazon 20 mg 1., 8. a 15. den
Kumar 2009 [78]	35	11 mělo jinou předchozí léčbu	2 (5,7) CR 10 (28,6) VGPR 9 (25,7) PR		lenalidomid 15 mg, cyklofosfamid 300 mg 1., 8. a 15. den + dexametazon 40 mg 1krát týdně

R – revlimid, RD – revlimid dexametazon, HR – hematologic response, PR – parciální remise, VGPR – very good partial response, CR – kompletní remise

die francouzské myelomové skupiny. V této studii nebyl zjištěn signifikantní rozdíl v počtu hematologických a orgánových léčebných odpovědí v obou skupinách [92].

Kritické hlasy sice vyčítají této studii suboptimální výběr pacientů pro vysokodávkovanou chemoterapii, nicméně vyplývá z ní, že konvenční režim založený na vysokodávkovaném dexametazonu a alkylačním cytostatiku má pořád své místo v léčbě těchto nemocných.

Tato provokativní francouzská studie iniciovala další analýzy této otázky. Randomizovaná studie z Mayo kliniky prokázala, že vysokodávkovaná chemoterapie je jednoznačně lepší než kombinace melfalanu a dexametazu pro pacienty s počtem plazmocytů v kostní dřeni nad 20% [93].

Důležitost dosažení kompletní remise pro prognózu nemocných zdůrazňuje analýza 80 pacientů, kteří podstoupili vysokodávkovanou chemoterapii s autologní transplantací před 10 lety. Sice 22% léčených umřelo v průběhu 1. roku (14% důsledkem toxicity léčby

a 8% důsledkem progresu). Z 63 pacientů, kteří přežili 1. rok po transplantaci, se 51 dostalo do kompletní remise nemoci. Pro celou skupinu 80 pacientů byl medián přežití 4,75 roku. Medián přežití pacientů, kteří se dostali do kompletní remise, přesahoval 10 roků, zatímco medián přežití těch, kteří se nedostali do kompletní remise, byl pouze 50 měsíců. Tato studie prokázala, že dosažení kompletní remise navodí u AL-amyloidózy dlouhodobé přežití [94]. A ani postižení srdce není kontraindikací, v souboru 194 pacientů s kardiálním poškozením a vysokodávkovanou chemoterapií byla dosažena hematologická léčebná odpověď u 69% nemocných a orgánová léčebná odpověď u 47%, a to za cenu 16,5% mortality [95].

Z našeho souboru byla vysokodávkovaná chemoterapie podána celkem 4 pacientům a všichni jsou v dlouhodobé remisi trvající 113+, 87+, 50+ a 45+ měsíců. Nikdo z našich pacientů po vysokodávkované chemoterapii s autologní transplantací neumřel na komplikaci ani na progresi nemoci.

Vysokodávkovanou chemoterapii považujeme stále za vhodnou volbu pro nemocné bez závažného orgánového poškození.

Vysokodávkovaná chemoterapie následovaná konsolidační chemoterapií

Pro pacienty, kteří po vysokodávkované chemoterapii nedosáhnou kompletní remise, jsou vhodné další léčebné linie. Kombinace thalidomidu a dexametazonu byla v této indikaci zkoušena u 31 nemocných, u 42% z nich prohloubila léčebnou odpověď, ale tolerance této léčby nebyla bezproblémová [58].

V následující klinické studii (27 pacientů) zaměnili thalidomid za bortezomib a u 7/8 pacientů došlo ke zlepšení léčebné odpovědi [96].

Časnou konsolidační léčbu navazující na vysokodávkovanou chemoterapii s autologní transplantací, která může prohloubit dosaženou léčebnou odpověď u těch pacientů, kteří nejsou v CR, podporují i výsledky dalších studií [98]. Výsledky nejnovější studie shrneme do tab. 10.

Tab. 10. Přínos konsolidační léčby bortezomibem pro pacienty, kteří po vysokodávkované chemoterapii nedosáhli stringent kompletní remise (sCR).

Autor	N	Počet léčebných odpovědí po vysokodávkované chemoterapii	Adjuvantní léčba po high dose při nedosažení CR	Celkový počet léčebných odpovědí
Landau 2009 [98]	30	52 % RR, 22 sCR	bortezomib + dexametazon 6 měsíců	74 % sCR + 58 % orgánových léčebných odpovědí

Závěry pro praxi

- AL-amyloidóza může mít projevy zřetelné na první pohled – periorbitální hematomy, lehká tvorba hematomů nebo makroglosie, anebo může způsobovat poškození organismu prostředím oku lékaře skryté (nefropatie s nefrotickým syndromem, kardiomyopatie, neuropatie, syndrom karpálního kanálu, poškození zažívacího traktu, získanou poruchu koagulace).
- Na poškození orgánu amyloidem je nutno pomýšlet při zjištění některého z výše uvedených problémů.
- Prokázat lze amyloid jediné histologickým vyšetřením s cíleným barvením na amyloidózu a typizací bílkovin, z nichž jsou vytvořena amyloidová depozita. Histologie však není vždy schopna prokázat, že se jedná o amyloid z lehkých řetězců. K závěru, že se jedná o amyloid vytvořený z depozit lehkých řetězců, lze sice přijít proteomickou analýzou, tak však není v ČR dostupná. Proto k této diagnóze dospíváme nepřímou, metodou vyloučení jiných příčin amyloidózy a průkazem monoklonální gamapatie na základě biochemických metod a na základě vyšetření kostní dřve histologicky, ale i flowcytometricky.
- Úspěch léčby závisí na míře poškození organismu amyloidem, při malém poškození organismu a věku do 65 let lze použít vysokodávkovanou chemoterapii s vysokou pravděpodobností dosažení úspěchu. V případě pozdní diagnózy a velkého poškození orgánů, zvláště pak srdce, obvykle pacient již léčbu netoleruje a obvykle zemírá dříve, než by mohl nastoupit případný léčebný efekt.
- V případech, kdy nelze použít vysokodávkovanou chemoterapii, se po-

važuje za vhodné podat léčebnou kombinaci obsahující dexametazon, alkylační cytostatikum a případně některý z nových léků.

- Z nových léků lze pro tuto nemoc použít bortezomib, ale také thalidomid či lenalidomid.
- Při léčbě AL-amyloidózy je nutno mít vždy na paměti, že cílem léčby musí být vždy dosažení kompletní hematologické remise (vymizení amyloidotvorných lehkých řetězců, potvrzeno negativní imunofixací a normálním nálezem volných lehkých řetězců v séru).
- 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.
- Vyšetřování volných lehkých řetězců v séru umožňuje monitorovat účinnost léčby AL-amyloidózy, a 90 % pokles jejich koncentrace je spojen se signifikantně delším přežitím.

Text byl připraven v rámci projektu CRAB – „Časnou diagnostikou za lepší kvalitu života“, který byl aktivován v roce 2007, a dále v rámci následujících aktivit: MŠMT LC 06027, MSM0021622434, GACR 301/09/P457, IGA NS10408-3 a IGA NS10406-3.

Literatura

1. Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. *N Engl J Med* 2003; 349: 583–596.
2. Sideras K, Gertz MA. Amyloidosis. *Adv Clin Chem* 2009; 47: 1–44.
3. Lavatelli F, Perlman DH, Spencer B. Amyloidogenic and associated proteins in systemic amyloidosis proteome of adipose tissue. *Mol Cell Proteomics* 2008; 7: 1570–1583.
4. Anesi E, Palladini G, Perfetti V et al. Therapeutic advances demand accurate typing

of amyloid deposits. *Am J Med* 2001; 111: 243–244.

5. Vrana JA, Zeldenrust SR, Theis JD et al. Diagnosis and classification of amyloidosis in abdominal subcutaneous fat specimens using mass spectrometry based proteomics. *Blood* 2008; 112: 937. Abstract 2710.

6. Lachmann HJ, Booth DR, Booth SE et al. Misdiagnosis of hereditary amyloidosis as AL (primary) amyloidosis. *N Engl J Med* 2000; 346: 1786–1791.

7. Abraham RS, Geyer SM, Price-Troska TL et al. Immunoglobulin light chain variable (V) region genes influence clinical presentation and outcome of light chain-associated amyloidosis (AL). *Blood* 2003; 101: 3801–3808.

8. Comenzo RL, Zhang Y, Martinez C et al. The tropism of organ involvement in primary systemic amyloidosis: contributions of Ig V(L) germ line gene use and clonal plasma cell burden. *Blood* 2001; 98: 714–720.

9. Bellotti V, Chiti F. Amyloidogenesis in its biological environment: challenging a fundamental issue in protein misfolding diseases. *Curr Opin Struct Biol* 2008; 18: 771–779.

10. Ščudla V, Pika T. Současné možnosti léčby systémové AL amyloidózy. *Vnitř Lék* 2009; 55 (Suppl 1): S77–S87.

11. Adam Z, Ščudla V. Klinické projevy a diagnostika AL-amyloidózy a některých dalších typů amyloidóz. *Vnitř Lék* 2001; 47: 36–45.

12. Tichý M. Primární amyloidóza. *Lék Zpr LF UK Hradec Králové* 1999; 44: 99–107.

13. Kroupa R, Dastych M, Šenkyřík M et al. Systémová amyloidóza s dominující klinickou manifestací v trávicím traktu. *Vnitř Lék* 2005; 51: 588–592.

14. Ryšavá R. Amyloidóza ledvin. *Postgrad Med* 2006; 8: 207–212.

15. Ryšavá R. Léčba paraproteinemické nefropatie a primární amyloidózy ledvin. *Aktual v Nefrol* 2005; 11: 62–65.

16. Linhartová K, Daum O. Srdeční amyloidóza. *Cor Vasa* 2005; 47: 328.

17. Kyle RA, Linos A, Beard CM et al. Incidence and natural history of primary systemic amyloidosis in Olmsted County Minnesota, 1950 through 1989. *Blood* 1992; 79: 1817–1822.

18. Magy-Bertrand N, Dupond JL, Mauny F et al. Incidence of amyloidosis over 3 years. The AMYPRO study. *Clin Exp Rheumatol* 2008; 26: 1074–1078.
19. Merlini G, Palladini G. Amyloidosis: is a cure possible? *Ann Oncol* 2008; 19 (Suppl 4): iv63–iv66.
20. Merlini G, Stone MJ. Dangerous small B-cell clones. *Blood* 2006; 108: 2520–2530.
21. van Gameren II, van Rijswijk MH, Bijzet J et al. Histological regression of amyloid in AL amyloidosis is exclusively seen after normalization of serum free light chain. *Hematologica* 2009; 94: 1094–1100.
22. Štraub J, Adam, Z, Gregora E et al. Mnohočetný myelom – projekt časné diagnostiky CRAB. *Zdravotnické noviny – Lékařské listy* 2007; 16: 4–5.
23. International Myeloma Working Group: Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myelom and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Brit J Haematol* 2003; 121: 749–757.
24. Kyle RA, Rajkumar SV. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia* 2009; 23: 3–9.
25. Gertz MA, Comenzo R, Falk RH. 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: 319–328.
26. Obici L, Perfetti V, Palladini G et al. Clinical aspects of systemic amyloid diseases. *Biochim Biophys Acta* 2005; 1753: 11–22.
27. Palladini G, Campana C, Klersy C et al. Serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide is a sensitive marker of myocardial dysfunction in AL amyloidosis. *Circulation* 2003; 107: 2440–2445.
28. 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 Clin Oncol* 2004; 22: 3751–3757.
29. Palladini G, Russo P, Lavatelli F. Treatment of patients with advanced cardiac AL amyloidosis with oral melphalan, dexamethasone, and thalidomide. *Ann Hematol* 2009; 88: 347–350.
30. Oh IY, Kim HK, Kim YJ et al. An intriguing case of primary amyloidosis with cardiac involvement: symptomatic and echocardiographic improvement with thalidomide treatment. *Int J Cardiol* 2006; 113: 141–143.
31. Bird J. Guidelines in the diagnosis and management of AL amyloidosis. *Brit J Haematol* 2004; 125: 681–700.
32. Dispenzieri A, Lacy MQ, Katzmann JA et al. Absolute values of immunoglobulin free light chains are prognostic in patients with primary systemic amyloidosis undergoing peripheral blood stem cell transplantation. *Blood* 2006; 107: 3378–3383.
33. Kumar S, Gertz MA, Lacy MQ et al. Changes in serum free light chain rather than intact monoclonal immunoglobulin levels predict outcome with therapy in patients with light chain amyloidosis. *Blood* 2009; 114 (Suppl N22): 311. Abstract 747.
34. Lachmann HJ, Gallimore R, Gillmore JD et al. Outcome in systemic AL amyloidosis in relation to changes in concentration of circulating free immunoglobulin light chains following chemotherapy. *Br J Haematol* 2003; 122: 78–84.
35. Palladini G, Lavatelli F, Russo P et al. Circulating amyloidogenic free light chains and serum N-terminal natriuretic peptide type B decrease simultaneously in association with improvement of survival in AL amyloidosis. *Blood* 2006; 107: 3854–3858.
36. 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.
37. Waldenström H. On the formation and disappearance of amyloid in man. *Acta Chir Scand* 1928; 63: 479–530.
38. Wechalekar AD, Merlini G, Gillmore JD et al. Role of NT-ProBNP to assess the adequacy of treatment response in AL amyloidosis. *Blood* 2008; 112: 596–759.
39. Kyle RA, Gertz MA, Greipp PR et al. A trial of three regimens for primary amyloidosis: colchicine alone, melphalan and prednisone, and melphalan, prednisone, and colchicine. *N Engl J Med* 1997; 336: 1202–1207.
40. Gertz MA, Kyla RA, Greipp PP. Response rates, and survival in primary systemic amyloidosis. *Blood* 1991; 77: 257–262.
41. Gertz MA, Lacy MQ, Lust JA et al. Prospective randomized trial of melphalan and prednisone versus vincristine, carmustine, melphalan, cyclophosphamide and prednisone in the treatment of primary systemic amyloidosis. *J Clin Oncol* 1999; 17: 262–267.
42. Dhodapkar MV, Hussein MA, Rasmussen E et al. Clinical efficacy of high-dose dexamethasone with maintenance dexamethasone/alpha interferon in patients with primary systemic amyloidosis: results of United States Intergroup Trial Southwest Oncology Group (SWOG) S9628. *Blood* 2004; 104: 3520–3526.
43. Palladini G, Perfetti V, Obici L et al. Association of melphalan and high-dose dexamethasone is effective and well tolerated in patients with AL (primary) amyloidosis who are ineligible for stem cell transplantation. *Blood* 2004; 103: 2936–2938.
44. Goodman H, Lachmann H, Bradsell AR et al. Intermediate dose melphalan and dexamethasone treatment in 144 patients with systemic AL-amyloidosis. *Blood* 2004; 104: 755–759.
45. Goodman H, Wechalekar A, Lachmann H et al. Clonal disease response and clinical outcome in 229 patients with AL-amyloidosis treated with VAD-like chemotherapy. *Hematologica* 2008; 90: 201–203.
46. Palladini G, Anesi E, Perfetti V et al. A modified high-dose dexamethasone regimen for primary systemic (AL) amyloidosis. *Br J Haematol* 2001; 113: 1044–1046.
47. Palladini G, Russo P, Nuvolone M et al. Treatment with oral melphalan plus dexamethasone produces long-term remissions in AL amyloidosis. *Blood* 2007; 110: 787–788.
48. Palladini G, Russo P, Folli A et al. Treatment with oral melphalan and dexamethasone in an extended population with AL amyloidosis. *Blood* 2009; 114 (Suppl N22): 1496. Abstract 3889.
49. Sanchowala V, Seldin DC, Sloan JM et al. Oral cyclic melphalan and dexamethasone treatment in the treatment of patients with high dose amyloidosis, ineligible for high dose melphalan and stem cell transplantation. *Blood* 2009; 114 (Suppl N22): 748. Abstract 1883.
50. Dispenzieri A, Lacy MQ, Rajkumar SV et al. Poor tolerance to high dose thalidomide in patients with light chain associated (AL) amyloidosis. *Amyloid* 2003; 10: 257–261.
51. Dispenzieri A, Lacy MQ, Geyer SM et al. Low dose single agent thalidomide is tolerated in patients with primary amyloidosis, but responses are limited. *Blood* 2004; 104. Abstract 4920.
52. 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). *Blood* 2005; 105: 2949–2951.
53. Wechalekar AD, Goodman HJ, Lachmann HJ et al. Safety and efficacy of risk-adapted cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone in systemic AL amyloidosis. *Blood* 2007; 109: 457–464.
54. Gibbs SDJ, Sattianayagam PT, Lachmann H et al. Risk adapted cyclophosphamide, thalidomide and dexamethasone (CTD) for treatment of systemic AL-amy-

loidosis: long term outcome of 202 Patients. *Blood* 2008; 112: 611. Abstract 1733.

55. Gibbs SD, Gillmore J, Sattianayagam PT et al. 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 N22): 310. Abstract 745.

56. 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 N22): 1120. Abstract 2869.

57. Seldin DC, Choufani EB, Dember LM et al. Tolerability and efficacy of thalidomide for the treatment of light chain associated (AL) amyloidosis. *Clin Lymphoma* 2003; 3: 241–246.

58. Cohen AD, Zhou P, Chou J et al. 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: 224–233.

59. Kastritis E, Anagnostopoulos A, Rousnou M et al. Treatment of light chain deposition disease with the combination of bortezomib and dexamethasone. *Blood* 2007; 110 (Suppl N11). Abstract 64.

60. Kastritis E, Anagnostopoulos A, Rousnou M et al. Treatment of light chain (AL) amyloidosis with the combination of bortezomib and dexamethasone. *Haematologica* 2007; 92: 1351–1358.

61. Sitia R, Palladini G, Merlini G. Bortezomib in the treatment of AL amyloidosis: targeted therapy? *Haematologica* 2007; 92: 1302–1307.

62. Reece D, Hegenbart U, Merlini G 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.

63. Wechalekar AD, Lachmann HJ, Offer M et al. Efficacy of bortezomib in systemic AL amyloidosis with relapsed/refractory clonal disease. *Haematologica* 2008; 93: 295–298.

64. Kastritis E, Wechalekar AD, Dimopoulos C et al. Significant activity of bortezomib-based therapy in patients with primary systemic AL-amyloidosis. *Blood* 2008; 112: 321. Abstract 869.

65. Zonder JA, Sanchowarala V, Snyder RM et al. Melphalan, dexamethasone plus bortezomib induces hematologic and organ response in AL-amyloidosis with tolerable neurotoxicity. *Blood* 2009; 114 (Suppl N22): 310. Abstract 746.

66. 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 N22): 737. Abstract 1857.

67. 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 N22): 740. Abstract 1867.

68. Lamm W, Willenbacher W, Zozer N et al. Efficacy of the combination of bortezomib and dexamethasone in systemic AL amyloidosis. *Blood* 2009; 114 (Suppl N22): 1121. Abstract 2871.

69. Sanchowarala V, Wright DG, Rosenzweig M et al. Lenalidomide and dexamethasone in the treatment of AL amyloidosis: results of a phase 2 trial. *Blood* 2007; 109: 492–496.

70. Dispenzieri A, Lacy MQ, Zeldenrust S et al. The activity of lenalidomide with or without dexamethasone in patients with primary systemic amyloidosis. *Blood* 2007; 109: 465–470.

71. Dispenzieri L, Lacy M, Zeldenrust SR et al. Long term follow up of patients with immunoglobulin light chain amyloidosis treated with lenalidomide and dexamethasone. *Blood* 2008; 112: 612. Abstract 1737.

72. Kastritis E, Zahoura F, Rousnou M et al. Phase I/II study of lenalidomide, intermediate dose of dexamethasone and low dose cyclophosphamide for the treatment of AL-amyloidosis. *Blood* 2008; 112: 611. Abstract 1734.

73. Schoenland SO, Bochler T, Ditrach S et al. Single center experience of lenalidomide/dexamethasone treatment in 40 patients with light chain amyloidosis. High toxicity in patients with impaired renal and cardiac function. *Blood* 2008; 112: 612. Abstract 1736.

74. Moreau P, Jaccard A, Benboubker L et al. Lenalidomide with melphalan and dexamethasone in patients with newly diagnosed light chain amyloidosis. A multicenter phase I/II dose escalation study. *Blood* 2009; 114 (Suppl N22): 177. Abstract 427.

75. Kastritis E, Roussou M, Migkou M et al. A phase I/II study of lenalidomide with low dose dexamethasone and cyclophosphamide for patients with primary systemic light chain amyloidosis. *Blood* 2009; 114 (Suppl N22): 177. Abstract 428.

76. Sloan JM, Sanchowarala V, Girnius S et al. Melphalan, lenalidomide and dexamethasone combination therapy in patients with AL amyloidosis. *Blood* 2009; 114 (Suppl N22): 737. Abstract 1859.

77. Palladini G, Russo P, Bragotti LZ et al. A phase II trial of cyclophosphamide, lenalidomide and dexamethasone in previously treated patients with AL-amyloidosis. *Blood* 2009; 114 (Suppl N22): 1117. Abstract 2863.

78. Kumar S, Hayman SR, Buaudi F et al. A phase II trial of lenalidomide, cyclophosphamide and dexamethasone in patients with light chain amyloidosis. *Blood* 2009; 114 (Suppl N22): 1482. Abstract 3853.

79. Sanchowarala V, Skinner M, Quillen K et al. Long-term outcome of patients with AL amyloidosis treated with melphalan and stem cell transplantation. *Blood* 2007; 110: 3561–3563.

80. Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A et al. Effect of hematologic response on outcome of patients undergoing transplantation for primary amyloidosis: importance of achieving a complete response. *Haematologica* 2007; 92: 1415–1418.

81. Vesole DH, Perez WS, Akasheh M et al. High-dose therapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation for patients with primary systemic amyloidosis: A Center for International Blood and Marrow Transplant Research Study. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 880–888.

82. Dispenzieri A, Gertz MA, Kyle RA et al. Prognostication of survival using cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with primary systemic amyloidosis undergoing peripheral blood stem cell transplantation. *Blood* 2004; 104: 1881–1887.

83. Dispenzieri A, Kyle RA, Gertz MA et al. Survival in patients with primary systemic amyloidosis and raised serum cardiac troponins. *Lancet* 2003; 361: 1787–1789.

84. Gertz MA, Lacy M, Dispenzieri A et al. Troponin T level as an exclusion criterion for stem cell transplantation in light-chain amyloidosis. *Leuk Lymphoma* 2008; 49: 36–41.

85. Skinner M, Sanchowarala V, Seldin DC et al. High-dose melphalan and autologous stem-cell transplantation in patients with AL amyloidosis: an 8-year study. *Ann Intern Med* 2004; 140: 85–93.

86. Yagi S, Akaike M, Ozaki S et al. Improvement of cardiac diastolic function and prognosis after autologous peripheral blood stem cell transplantation in AL-cardiac amyloidosis. *Intern Med* 2007; 46: 1705–1710.

87. Perfetti V, Siena S, Palladini G et al. Long-term results of risk adapted approach to melphalan conditioning in autologous peripheral blood stem cell transplantation for primary AL amyloidosis. *Hematologica* 2006; 91: 1635–1643.

88. Dispenzieri A, Kyle RA, Lacy MQ et al. Superior survival in primary systemic amy-

loidosis patients undergoing peripheral stem cell transplantation. A case control study. *Blood* 2004; 103: 2949–2951.

89. Goldsmith YB, Liu J, Chou J et al. Frequencies and types of arrhythmias in patients with systemic light-chain amyloidosis with cardiac involvement undergoing stem cell transplantation on telemetry monitoring. *Am J Cardiol* 2009; 104: 990–994.

90. Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A et al. Risk-adjusted manipulation of melphalan dose before stem cell transplantation in patients with amyloidosis is associated with a lower response rate. *Bone Marrow Transplant* 2004; 34: 1025–1031.

91. Mhaskar R, Kumar A, Behera M et al. Role of high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic cell transplantation in primary systemic amyloidosis: a systematic review. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; 15: 893–902.

92. Jaccard A, Moreau P, Leblond V et al. High-dose melphalan versus melphalan

plus dexamethasone for AL amyloidosis. *N Engl J Med* 2007; 357: 1083–1093.

93. Leung N, Gunderson H, Tan TS et al. Melphalan and dexamethasone is less effective for patients with immunoglobulin light chain amyloidosis with high bone marrow plasmacytosis. *Blood* 2008; 112: 612. Abstract 1735.

94. Sanchorawala V, Seldin DC, Magnani B et al. Serum free light-chain responses after high-dose intravenous melphalan and autologous stem cell transplantation for AL (primary) amyloidosis. *Bone Marrow Transplant* 2005; 36: 597–600.

95. Madan S, Kumar S, Dispenzieri A et al. Outcomes with high dose therapy and peripheral blood stem cell transplantation for light chain amyloidosis with cardiac involvement. *Blood* 2009; 114 (Suppl N22): 223. Abstract 534.

96. Landau H, Hassoun H, Cohen AD et al. Adjuvant bortezomib and dexamethasone following risk adapted melphalan and stem cell transplant in systemic light chain amy-

loidosis. *Blood* 2009; 114 (Suppl N22): 222. Abstract 533.

97. Landau HJ, Hoffman J, Hassoun H et al. Adjuvant bortezomib and dexamethasone following risk-adapted melphalan and stem cell transplant in patients with light-chain amyloidosis (AL). *J Clin Oncol* 2009; 27: 15. Abstract 8540.

98. Hoffman JE, Hassoun H, Landau H et al. Early adjuvant treatment after risk adapted autologous stem cell transplant for systemic light chain amyloidosis. Increased hospitalization and impaired immune recovery but improved responses and overall survival. *Blood* 2008; 112: 1143. Abstract 3329.

prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc.

www.fnbrno.cz

e-mail: z.adam@fnbrno.cz

Doručeno do redakce: 26. 11. 2009

Přijato po recenzi: 4. 1. 2010

Výzva pro přednášející na semináři

Histiocytóza z Langerhansových buněk a některá další histiocytární onemocnění dospělého i dětského věku

(viz druhá strana obálky)

Všechny přednášející prosíme, aby nejpozději do konání akce předali na adresu z.adam@fnbrno.cz písemné zpracování jejich tématu ve formě článku do supplementa časopisu *Vnitřní lékařství*, které se bude věnovat těmto vzácným chorobám. Vhodné je ilustrovat článek přiměřeným množstvím barevných či černobílých obrázků. Časopis *Vnitřní lékařství* je excerpován v mezinárodních databázích včetně Medline, takže anglický souhrn Vašich sdělení bude pak v databázi Medline i Current Content. Supplementum by mělo být nejobsáhlejším pojednáním o vzácných histiocytárních chorobách v ČR, protože žádná knižní publikace na toto téma nevyšla. Prezentace budou se souhlasem přednášejících umístěny také na [www stránkách CELL](http://www.stránkáchCELL) (www.leukemia-cell.org).