

AL Amiloidoz - Güncelleme -

Dr. Fehmi Hindilerden

S.B.Ü Bakırköy Dr. Sadi Konuk
Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Hematoloji Kliniği

Giriş

Plazma hücre hastalıkları, yaşlanma, inflamatuvar süreçler, mutasyonlar



Proteinlerin yanlış katlanması sonucu oluşan anormal *peptit kompleksleri*

Proteolitik yıkımın yetersiz olması



Ekstrasellüler matriks bileşenleri ile etkileşim

Amiloid



Dokularda birikim ve hücresel toksisite



Amiloidoz



Amyloid nomenclature 2018: recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) nomenclature committee

Merrill D. Benson, Joel N. Buxbaum, Davi

<https://doi.org/10.1080/13506129.2018>

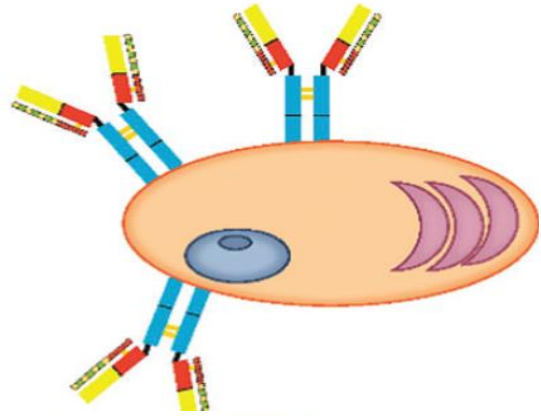
- 36 farklı amiloid proteini tanımlanmış
- **14 protein** → Sistemik hastalık
- **19 protein** → lokalize hastalık ile ilişkili olduğu gösterilmiş.
- 3 protein → Hem lokalize hem sistemik amiloidoz ile ilişkili

Fibril protein	Precursor protein	Systemic and/or localized	Acquired or hereditary	Target organs
AL	Immunoglobulin light chain	S, L	A, H	All organs, usually except CNS
AH	Immunoglobulin heavy chain	S, L	A	All organs except CNS
AA	(Apo) Serum amyloid A	S	A	All organs except CNS
ATTR	Transthyretin, wild type	S	A	Heart mainly in males, Lung, Ligaments, Tenosynovium
	Transthyretin, variants	S	H	PNS, ANS, heart, eye, leptomen.
A β 2M	β 2-Microglobulin, wild type	S	A	Musculoskeletal System
	β 2-Microglobulin, variant	S	H	ANS
AApoAI	Apolipoprotein A I, variants	S	H	Heart, liver, kidney, PNS, testis, larynx (C terminal variants),
AApoAII	Apolipoprotein A II, variants	S	H	Kidney
AApoAIV	Apolipoprotein A IV, wild type	S	A	Kidney medulla and systemic
AApoCII	Apolipoprotein C II, variants	S	H	Kidney

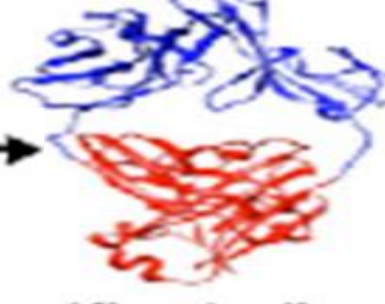
AL- amiloidozis
(Primer Amiloidozis)
(Sistemik Ig Hafif Zincir Amiloidozis)

- **En sık görülen** sistemik amilodoz (%70).
- **İnsidans** → 9/ 1 milyon
- ABD'de yılda 3000 yeni olgu
- **Medyan yaş** → 60; < %5 olgu ise < 40 yaş.
- **Küçük bir plazma hücre klonunun** (>%50 olguda plazma hücresi <%10) ürettiği hafif zincirler (**%80 λ**) hastalığa neden olmakta
- % 70 olgu → 2 veya daha fazla organ tutulumu var

AL amiloidoz plazma hücresi
(%5-7 ve indolent)



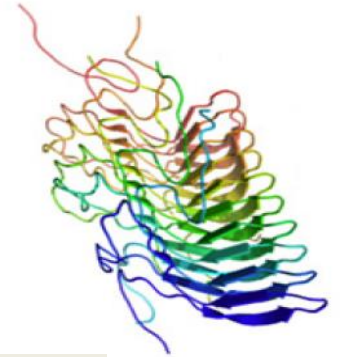
Yanlış katlanmış
unstable serbest
hafif zincirler



Bu yapılar
agregasyona sebep veren epitoplari
ortaya çıkarir



Şaperon
proteinler



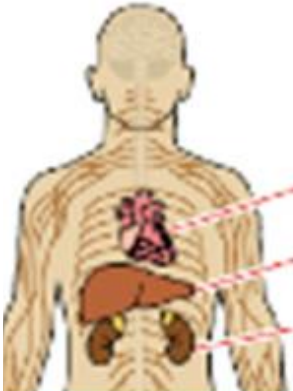
Doku hafif zincir
oligomerleri

Hüresel Toksikite

SAP
GAGs

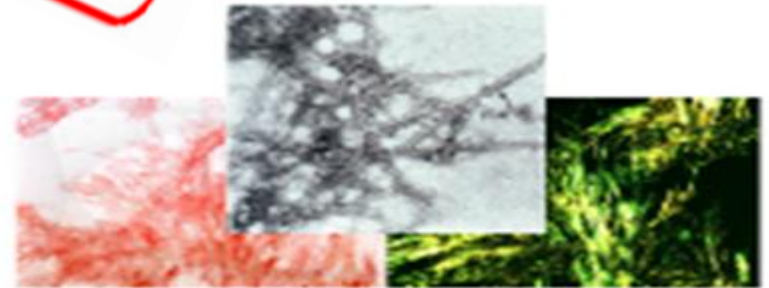
Ekstrasellüler
matris bileşenleri
ile temas

Kitle etkisi



Organ
disfonksiyonu

Fibrils



Congo red

Birefringence

Amiloid fibrilleri

AL Amiloidoz

- Organ spesifik hasar mekanizmaları -

- **Böbrek** → Amiloidojenik hafif zincirler, mezenkimal hücreleri uyarmakta ; makrofaj benzeri özellikler kazandırır

*Laboratory Investigation (2004) 84, 1322-1338, advance online publication, 2 August 2004;
doi:10.1038/labinvest.3700161*

- **Kalp** → MAPK aktivasyonu sonucu kardiyak kas apoptozu ve disfonksiyonu yapar
 - oksidan stres ve hücrel redox reaksiyonların tetikler

Circ Res. 2004;94:1008-1010; originally published online March 25, 2004;

AL-Amiloidozis

(Sistemik Ig Hafif Zincir Amiloidozis)

- Primer Amiloidoz
- ~%20-25 olguda diğer lenfoplazmositer hastalıklar eşlik eder
- ✓ MGUS, Multipl miyelom (%6-15)
- ✓ WMG, LPL (%7)

Kyle RA et al N Engl J Med. 2006;354:1362

Erken tanı çok önemli

**Hastaların %20'si tanıdaki gecikme nedeniyle
ilk 6 ayda kaybedilmekte**

Kimde AL amiloidoz düşünölmeli?

- Diyabetik olmayan hastada nefrotik proteinuri
- Açıklanamayan iskemik olmayan kardiyomiyopati
- Hepatomegali ve ALP yüksekliđi
- Monoklonal protein varlığında periferik \pm otonom nöropati
- Açıklanamayan periorbital ekimoz ve boyun purpuraları
- Edinsel FX eksikliđi
- Açıklanamayan makroglosi
- Bilateral karpal tünel sendromu

-AL Amiloidoz - Kimlerde araştırılmalı?

Hematoloji uzmanı dikkat!

MGUS / SMM tanısıyla takip edilen hastalarda atipik semptomlar geliştiğinde:

Açıklanamayan kilo kaybı

Bacaklarda ödem

Erken doyma

Egzersizle gelişen dispne

NT-proBNP ve albuminüri istenmesi önemli!

AL Amiloidoz

- Şüphe duyulduğunda yapılacak testler -

- 1) Monoklonal proteini saptamak için
 - Serum immünfiksasyon elektroforezi
 - Serum hafif zincir düzeyleri
 - ± İdrar immünfiksasyon elektroforezi

**Monoklonal protein saptanmazsa
AL amiloidoz olasılığı çok düşük (<2%)**

- 2) Kardiyak tutulum varsa AL dışı amiloidoz (senil TTR veya kalıtsal TTR) araştırılması için sintigrafi

- Amiloidoz Tanısı -



Biyopsi ile amiloid depozitlerinin gösterilmesi şart!

- En kolay tanıya ulaşılabilecek doku → Cilt altı karın yağ dokusu

**Kemik iliği biopsisi + Yağ aspirasyonu
> %90 tanısal duyarlılık sağlar.**

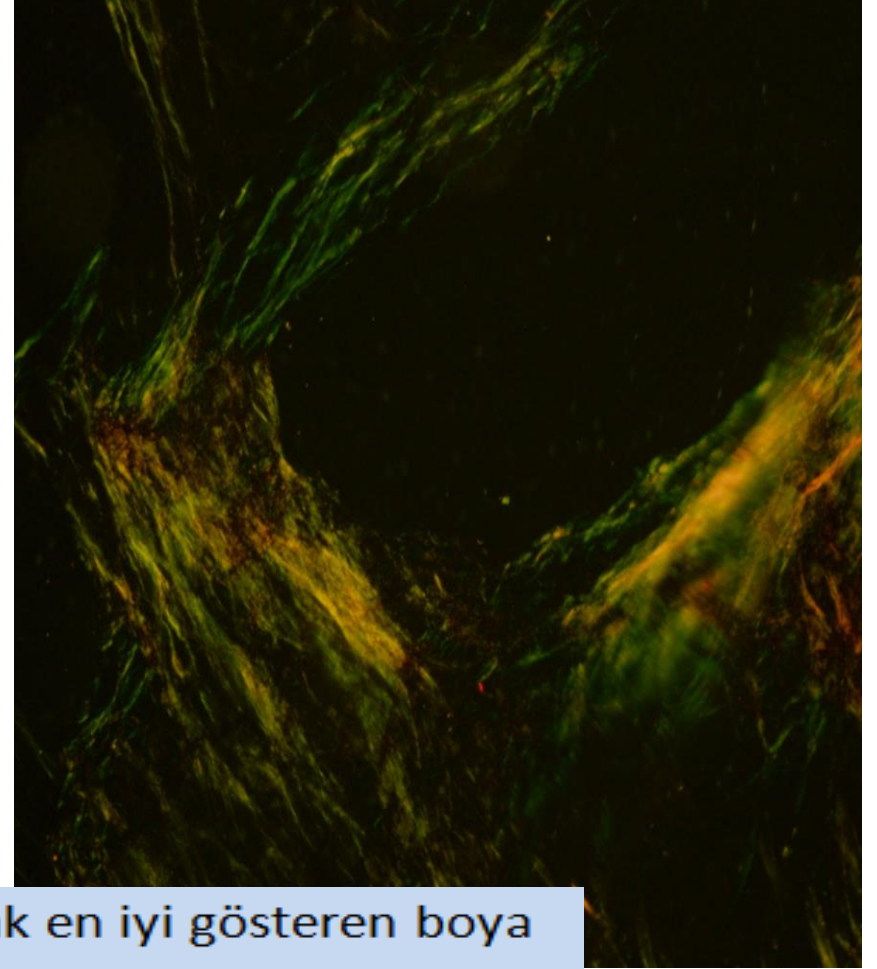
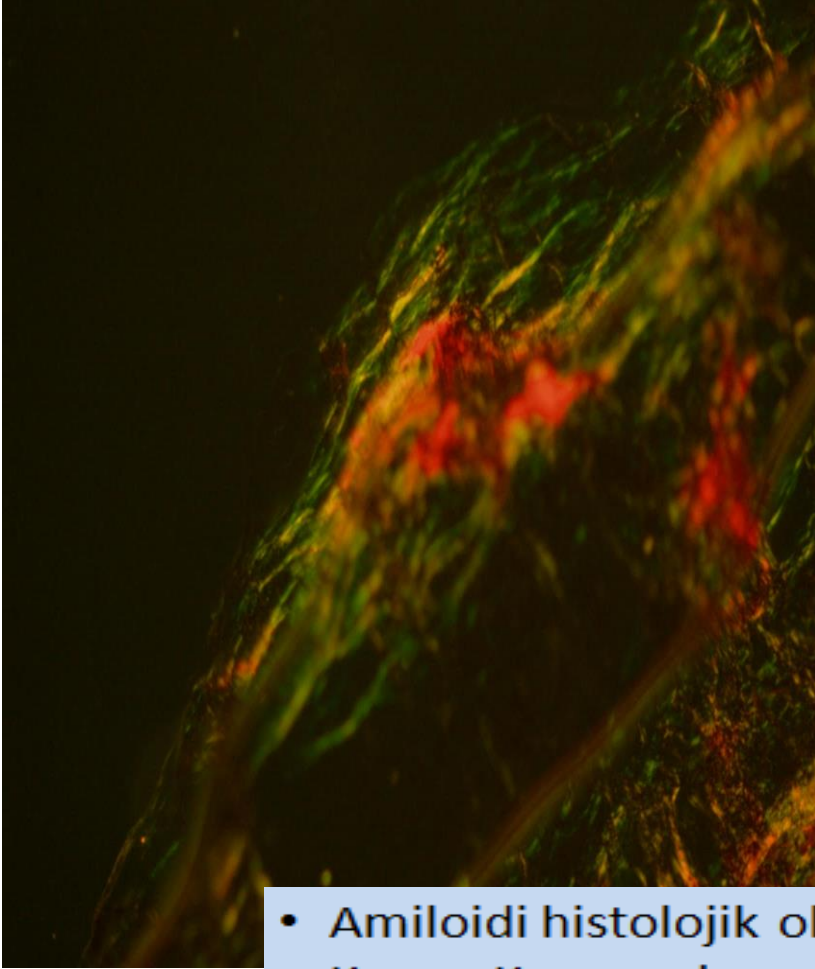
- Lüzum olursa → Minör tükürük bezi ve tutulmuş olan organ biyopsisi (kanama riskine dikkat)

Table 1. The sensitivity of various biopsy sites in detecting amyloid fibrils

Organ	Sensitivity reported, %
Abdominal fat pad	60–80
Rectal biopsy	50–70
Bone marrow biopsy	50–55
Skin biopsy	50
Kidney	90
Liver	90

Amiloidoz

- Histoloji -



- Amiloidi histolojik olarak en iyi gösteren boya Kongo Kırmızısı!
- Polarize ışıkta yeşil çift kırılım görülmekte.

- AL amiloidoz için ***monoklonal protein gösterilmesi ve amiloid depositlerin saptanması*** yeterli değildir.
- >30 protein aynı yapıda olup organlarda birikebilir.
- Aynı anda iki farklı protein birikebilir.
- Farklı zaman dilimlerinde farklı amiloid proteinin sentezi başlayabilir.



• **DOĞRU TEDAVİ YAKLAŞIMI İÇİN AMİLOİD TİPLENDİRİLMESİ YAPILMASI ŞARTTIR!**



- İmmünohistokimyasal teknikler
- Mass spektrometri teknikleri
- İmmüno-elektron mikroskopisi

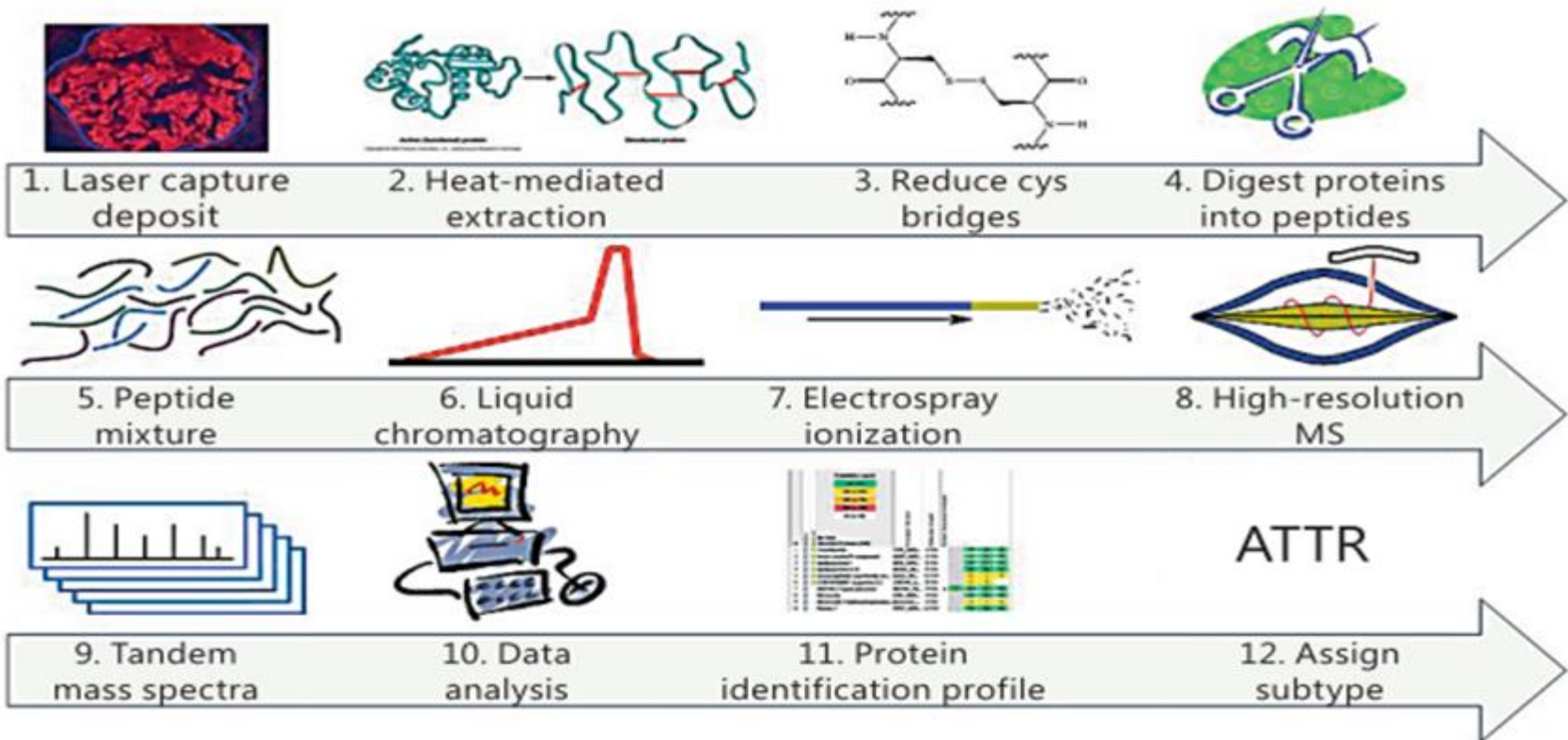
AL Amiloidoz

- Tiplendirme -

- İmmünohistokimyasal teknikler ile sonuçlar çok iyi değil
- Bu konuda özellikle uzmanlaşmış merkezler
- İmmunhistokimya ile **SAA** ve **TTR** için sorun yok

AL Amiloidoz - Tiplendirme -

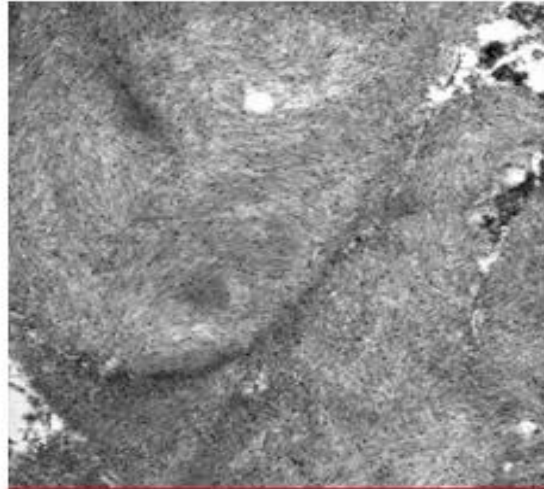
- Mass spektrometri altın standart
- Duyarlılık %100 ama çok pahalı, kalifiye personel gerekli



AL Amiloidoz

- Tiplendirme -

- **İmmüno-elektron mikroskopisi**
İmmünohistokimya ve elektron mikroskopisini birleştirmekte
- Antikorlar altın ile işaretli
- Amiloid fibrillerindeki proteini ve fibril morfolojisini gösteriyor



Anti lambda hafif zincirleri
8-10 nm fibriller

AL Amiloidoz

- Tiplendirme ile ilgili ipuçları ve uyarılar -

- Periorbital kanama ve makroglossi ➔ AL amiloidoz için tipik!
- Herediter amiloidozlar için genetik testler
- Herediter amiloidozların %3-10'unda monoklonal gamopati görülebilir.
- AL amiloidoz olgusunda eşlik eden veya sonradan ortaya çıkabilen AL dışı amiloidoz ortaya çıkabilir.

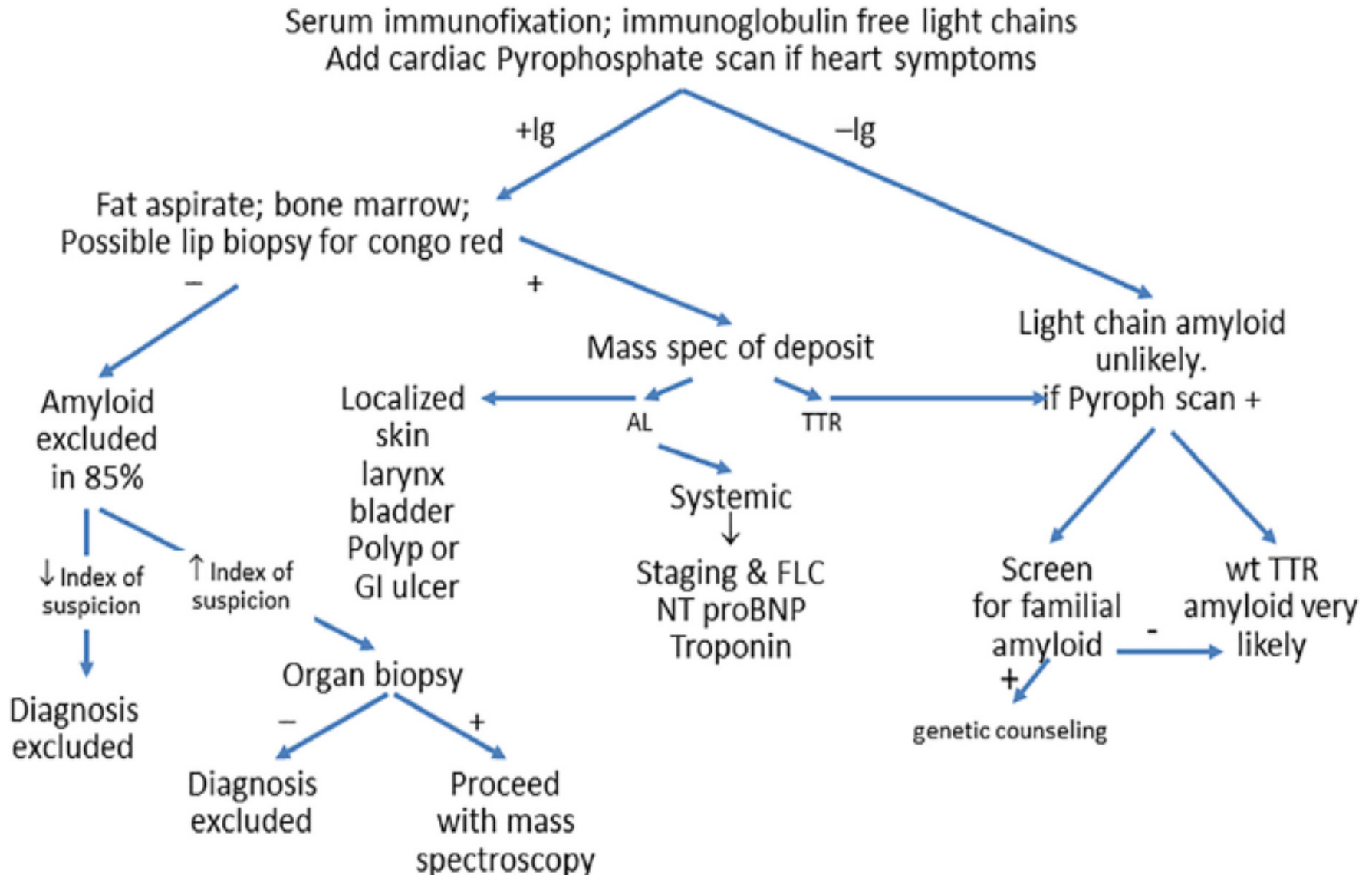
Tiplendirme şart!

AL Amiloidoz konfirme edildikten sonra hastalığın yaygınlığı belirlenmelidir

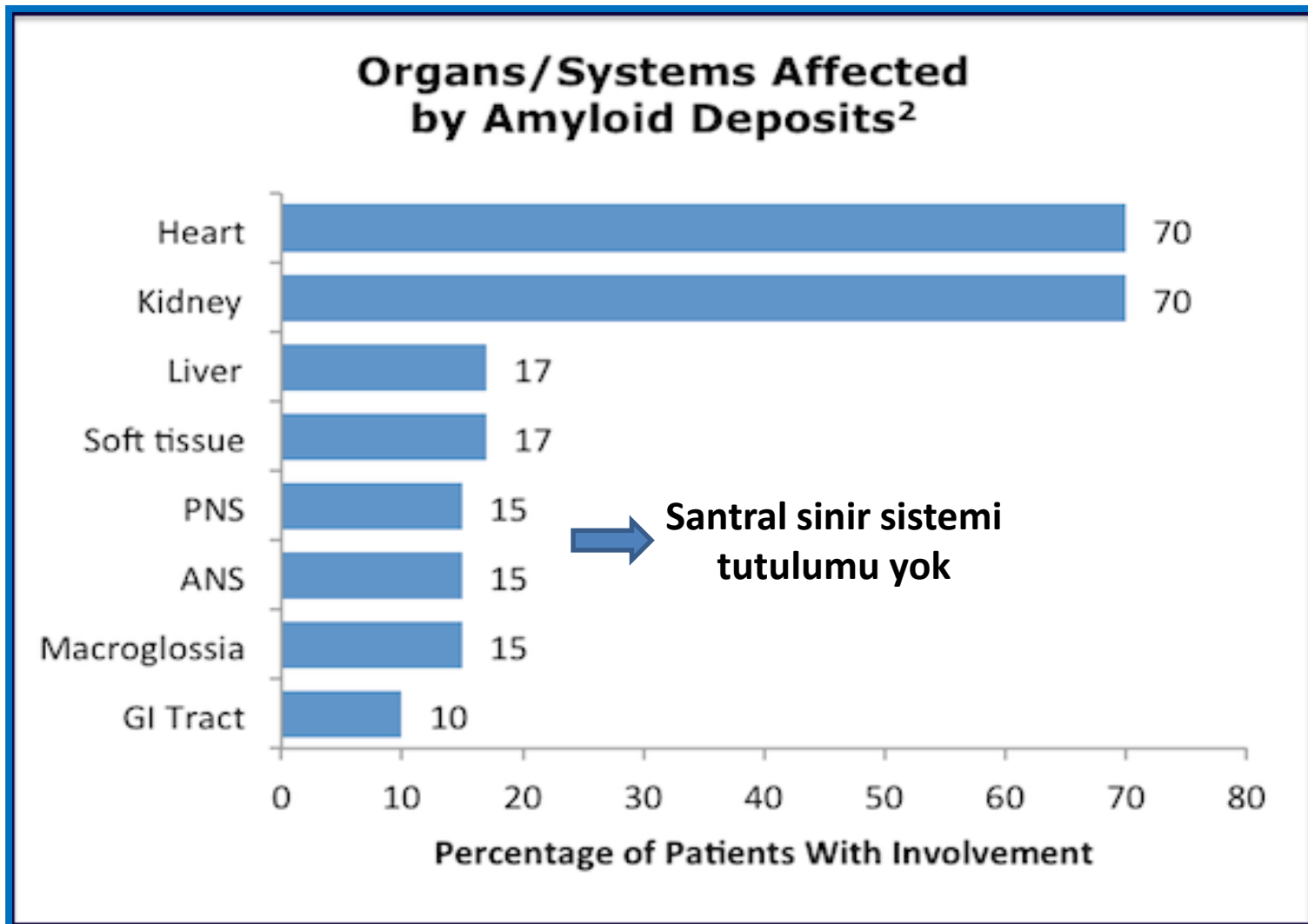
- %10 olguda sistemik tutulum saptanmaz
- Lokal amiloidoz genellikle mukozal yüzeylerde (**cilt, larinks, mesane, polip, GIS ülser**)
- Monoklonal hafif zincirlerin lokal olarak üretilmesi
- Sistemik semptom yok
- Yağ aspirasyonu örneği ve kemik iliğinde amiloid depoziti yok
- **Tedavi:** Lokal hastalığın tedavisi

Amilodoz şüphesi varlığında yaklaşım

Özet



AL amiloidozda kliniği belirleyen tutulan organlardır!



Yumuşak doku tutulumu

- Tanı için patognomik
- Sık görülmez (%10-15) ve ileri evre hastalık bulgusu



Kardiyak Amiloidoz

- Olguların $> \%70$ 'nde gelişir.
- **Prognozun en temel belirleyicisidir.**
- İlerleyici restriktif tip kardiyomyopati
- Kalp yetmezliği
- Aritmi ve kalp blokları ve bunlara bağlı senkop
- Koroner arterlerde amiloid birikimine bağlı anjina veya infarktlar
- **Ölümlerin $\% 75$ 'i kalp yetmezliği ve aritmilere bağlıdır.**
- Progresif kardiyomiyopati gelişen hastalarda ort. yaşam < 8 ay, 5 yıllık sağkalım $< \%10$

Kardiyak amiloidoz

- Bulgular-

- NT-proBNP'de ve troponin T'de artış
- EKG'de azalmış QRS voltajı, psödo-infarkt görünümü

• Ekokardiyografi

- 1) Artmış sol ventrikül duvar kalınlığı (septum + sol ventrikül arka duvar kalınlığı)/2 > 12 mm
- 2) Miyokarda granüler, parlayan görünüm
- 3) Ejeksiyon fraksiyonunun korunduğu kalp yetmezliği

→ Longitudinal sistolik gerilmede azalma → **Doku Doppler ekokardiyografi** ile gösterilir.



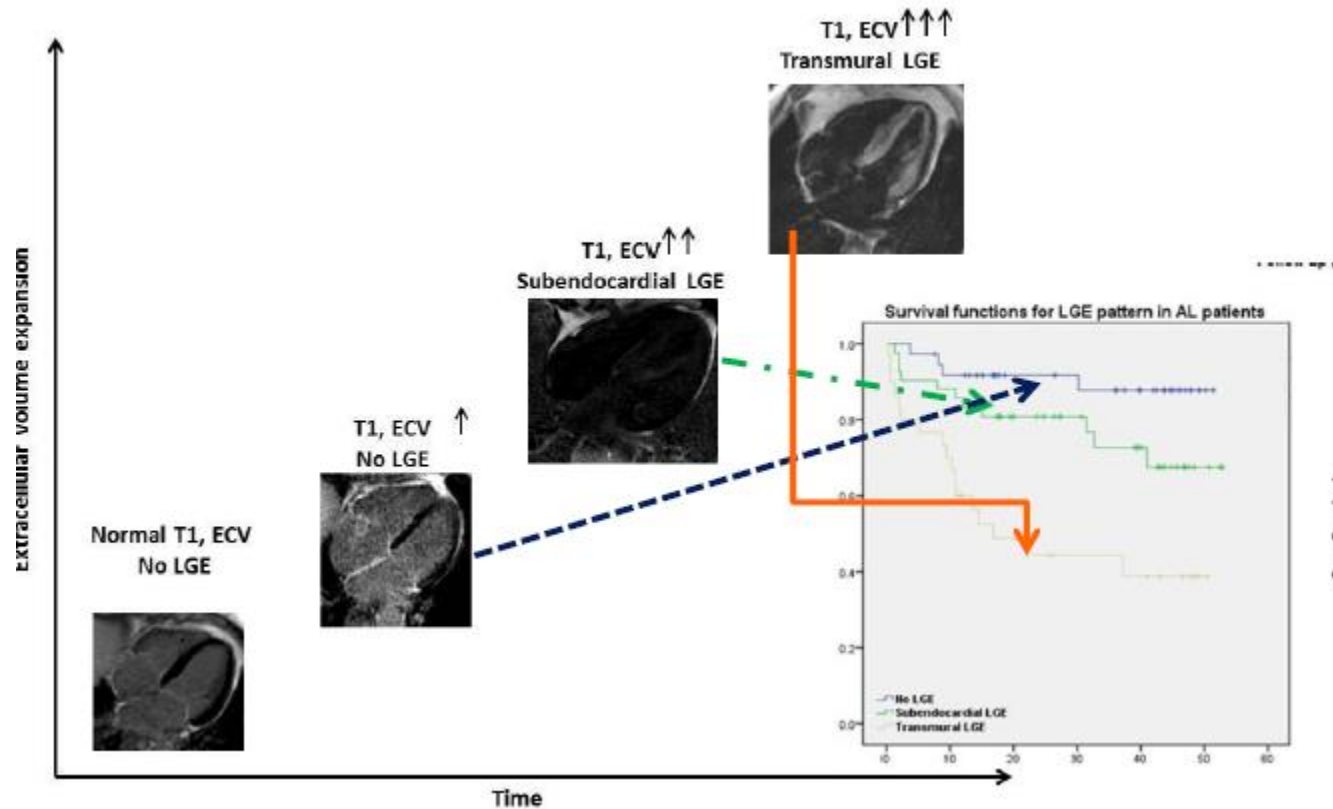
Kalınlığı artmış IVS

Sol Ventrikül duvarında konsantrik hipertrofi

Genişlemiş sol atrium

Kardiyak MRI

- Geç gadolinium tutulumu tipik
- Erken kardiyak hasarın tespiti için önemli
- Tanısal ve prognostik
- Tedavi yanıt takibinde gösterge



Kardiyak amiloidoz

- Bulgular-

Tc-DPD / Tc-PYP sintigrafisi

Senil veya herediter (TTR) amiloidozu kalp tutulumu; hafif zincir amiloidozunda tutulum göstermez.

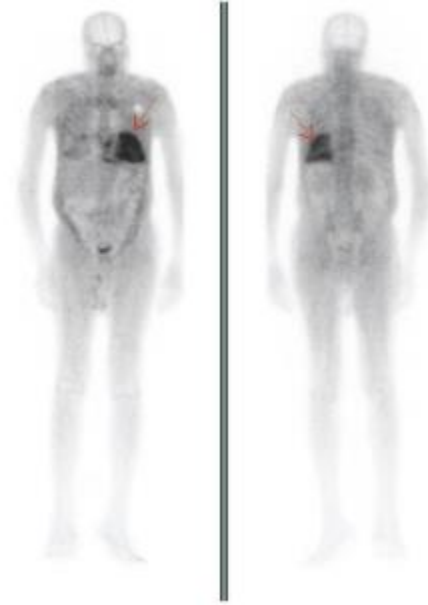


Fig. 3 ^{99m}TcDPD scintigraphy, in cardiac amyloidosis, in a patient with ATTR-wt cardiac amyloidosis. There is avid cardiac uptake with marked attenuation of the bone uptake (--->).

Renal tutulum

- Olguların yaklaşık % 70'inde ortaya çıkar -

Glomerüler Amiloid Depolanması

Süregen proteinüri

Bulgular

- Hastaların 3/4'ünde
- %60 olguda >1 gr/gün proteinüri (1-20 gr/gün)
- Fakir idrar sedimenti fakir
- Böbrek boyutları büyük

Hipoalbüminemi

yaygın ödem

tübüler hasar

Diüretik
kullanımı

Son dönem
böbrek yetmezliği

Serum kreatinin
artışı

Olguların yaklaşık % 40-
45'i SDBY'ne ilerler.

Nöropati

Periferik nöropati

- Aksonal, sensoriyel ve motor
 - Uyuşma
 - Parestezi
 - Ağrı
 - Karpal tünel sendromu
- } periferik nöropati
- } periferik sinir basısı

Otonom sinir sistemi tutulumu

- Postural hipotansiyon
- Ereksiyon problemleri
- Bağırsak hareketlerinde bozulma

Karaciğer tutulumu

- Hepatomegali (> 15 cm)
- ↑ ALP (normalin üst sınırınının 1.5 katı)

Kanama yatkınlığı

- Subendotelyal amiloid birikimine bağlı vasküler tipte kanama (KZ uzamıştır)
- K vit. bağımlı faktörlerin amiloid fibrilleri ile bağlanması ve klerensi (TT ve PTT uzama)
- FX koagulan aktivitesinde azalma (% 14)

AL Amiloidoz

Evreleme

Mayo Evrelemesi

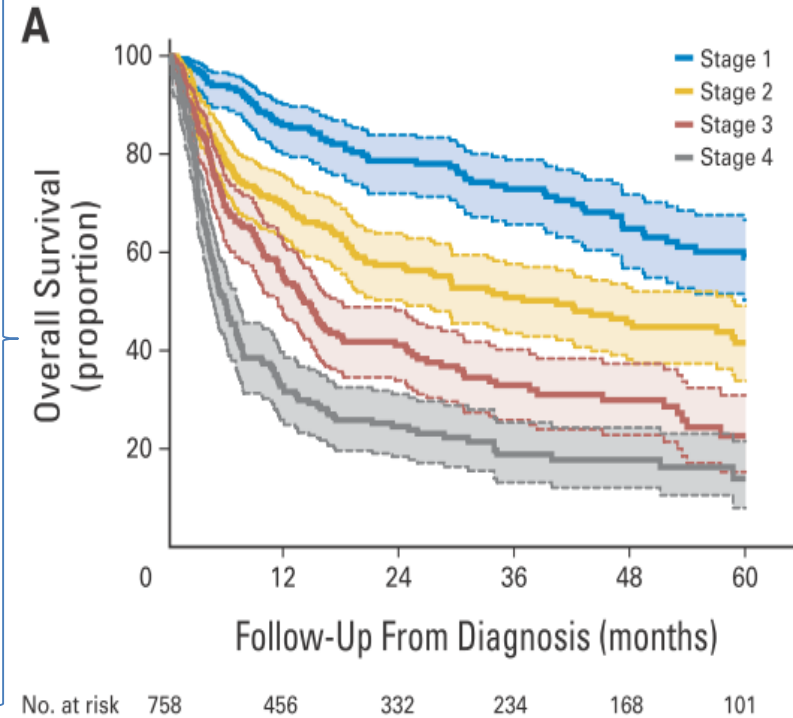
Evrelemede kullanılan parametreler	Evre	Sonuç
NT-proBNP > 332 ng/l Troponin T > 0.035 ng/ml	I. Her iki parametre de normal sınırlarda II. Sadece bir parametre normalin üstünde IIIa. Her iki parametre de normalin üstünde ve NT-proBNP < 8500 ng/l IIIb. Her iki parametre de normalin üstünde ancak NT-proBNP > 8500 ng/l	Evre I: Ortanca sağkalıma ulaşılammakta, 10 yılda hastaların %60'ı yaşıyor Evre II: Ortanca sağkalım 49 ay Evre IIIa: Ortanca sağkalım 14 ay Evre IIIb: Ortanca sağkalım 5 ay

AL Amiloidoz Evreleme

Evrelemede kullanılan parametreler	Evre	Sonuç
NT-proBNP > 1800 ng/l Troponin T > 0.025 ng/ml dFLC > 180 mg/l	I. Her 3 parametre de belirtilen değerlerin altında II. Sadece 1 parametre bu değerlerin üstünde III. İki parametre belirtilen değerlerin üstünde IV. Her üç parametre de belirtilen değerlerin üstünde	Evre I: Ortanca sağkalıma ulaşılammakta, 10 yılda hastaların %55'i yaşıyor Evre II: Ortanca sağkalım 57 ay Evre III: Ortanca sağkalım 18 ay Evre IV: Ortanca sağkalım 6 ay

↓

Kumar S ve ark., J Clin Oncol, 2012



Evrelemede kullanılan parametreler	Evre	Sonuç
eGFR < 50 ml/dk/1.73 m2 Proteinüri > 5 gr/gün	I. Her iki parametre de saptanmadığında II. Bir parametre saptandığında III. Her iki parametre de var	Evre I: 2 yılda diyaliz riski %1 Evre II: 2 yılda diyaliz riski %12 Evre III: 2 yılda diyaliz riski %48

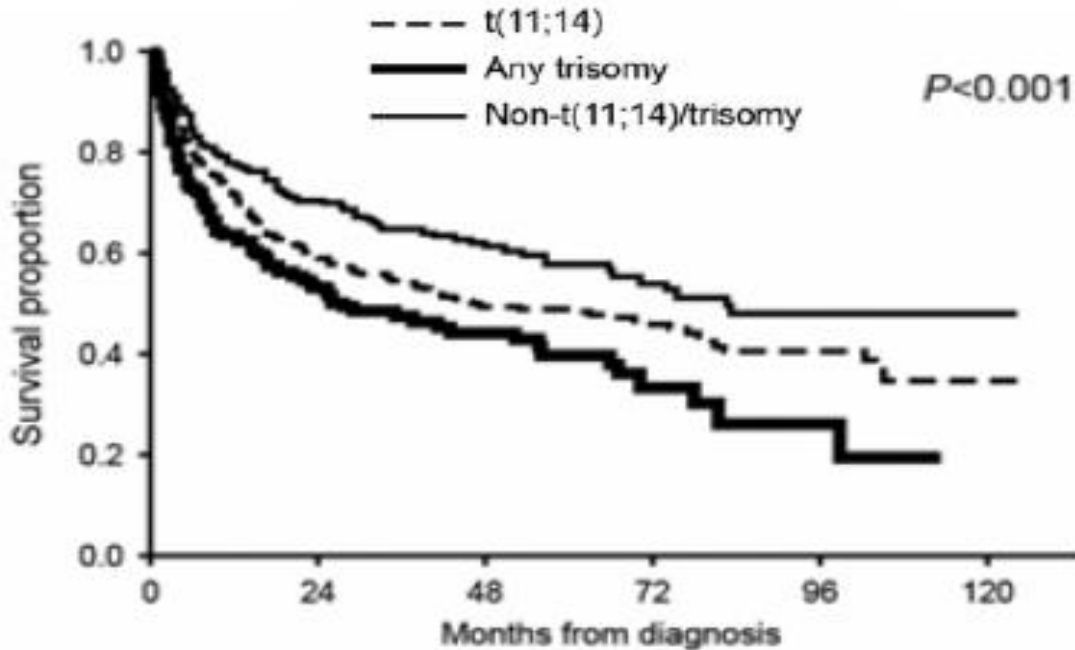
Palladini G ve ark., Blood, 2014



Renal hasarın düzeyi
OS için direkt belirleyici değil.

AL Amiloidoz

Kromozomal Anormallikler



- tr(11,14) ve trizomi varlığı → 'İyi olmayan sitogenetik' bulgusu
- tr(11,14) → Bortezomib yanıtları kötü?

AL Amiloidoz

- Tedavi Prensipleri -

- **Amaç:**
 - ✓ Klonal plazma/B hücrelerini yok etmek
 - ✓ Amiloid prekürsörlerinin hızlı eliminasyonunu sağlamak
 - ✓ Amiloid birikimlerinin reabsorpsiyonunu artırmak
 - ✓ Minimal toksisite ile organ fonksiyonlarını düzeltmek ve korumak

AL Amiloidoz

-Destek Tedavi-

- Erken ölümlerin 1/3'ü ciddi aritmiler bağlı **ani kardiyak ölümler** → ICD gerekebilir
- **Kalp yetmezliği ile mücadele farklı**
- ✓ *ACE inhibitörleri ve ARB'ler belirgin hipotansiyona neden olmakta*
- ✓ *Kalsiyum kanal blokerleri, **digoksin** önerilmez.*
- ✓ *Beta blokerler dikkatli kullanılmalı*
- ✓ **Loop diüretikleri ve aldosteron antagonistleri önemli**
- ✓ Amiodaron kullanılabilir
- **Ortostatik hipotansiyon** için önlemler (yavaş hareket etme, elastik çoraplar)
- ✓ α 1 adrenerjik agonisti (midodrin)
- ✓ Mineralokortikoidler
- ✓ Nutrisyon desteği önemli

İlk Tedavi seçimi ve tedavi devamının kararı

- Belirleyici Faktörler-

- Organ tutulumunun ciddiyeti
- Hasta nakil adayı mı?
- Kemik iliğindeki plazma hücre oranı ne?
- İlk tanıda dFLC düzeyi ne?
- Hastanın tedaviye yanıt nasıl?

AL Amiloidoz

Yanıt Deęerlendirme

Hematolojik yanıt

Tam yanıt	Serum ve idrar İE: Negatif Normal hafif zincir oranı
Çok iyi kısmi yanıt	dFLC < 40mg/l
Kısmi yanıt	dFLC'de ≥ %50 azalma
Yanıtsızlık	Kısmi yanıtta kötü olan yanıt

Kardiyak yanıt

Kardiyak yanıt	Başlangıçta NT-proBNP > 650 pg/ml ise; NT-proBNP'de > %30 ve 300 pg/ml azalma Başlangıçta NYHA III veya IV ise ≥ 2 derece azalma
----------------	--

Böbrek tutulumunun yanıtı

Böbrek tutulumunun yanıtı	Tedavi öncesi albuminüri > 500 mg/gün ise ve böbrek hastalığının ilerlemesi söz konusu olmadığında (eGFR'de > %25 azalma olmaksızın); Proteinüride > %30 azalma veya 500 mg/gün'ün altına inmesi
---------------------------	---

Tedavi Yaklaşımı

- 1) **Düşük riskli hastalar:** Transplantasyon adayı
- 2) **Orta riskli hastalar:** Transplantasyon için uygun değiller, uygun hale getirilebilir
Mayo 2004 sınıflamasına göre evre I-IIIa
- 3) **Yüksek riskli hastalar:** Evre IIIb, NYHA ≥ 3

Düşük riskli Hastalar -Otolog Nakil adayıdır-

Hasta nakil olabilir mi?

- Yaş \leq 65-70
- ECOG \leq 2
- eGFR \geq 30 ml/dk
- Troponin T $<$ 0.06 ng/ml
- NT-proBNP $<$ 5000 ng/l
- EF $>$ %45
- NYHA $<$ III
- **Ayakta** ölçülen sistolik kan basıncı \geq 90mmHg
- DLCO $>$ %50
- \leq 2 organ tutulumu

Olguların ancak
%15'i
transplantasyon
için uygun

Sidiqi MH ve ark., J Clin Oncol, 2018

- Kemik iliğinde plazma hücre oranı $<$ %10 + 2012 Evre I-II hastalar
İndüksiyon almaksızın otolog nakil olabilir.
- Kemik iliğinde plazma hücre oranı $>$ %10 ise
CyBorD ile indüksiyon



blood

2011 118: 4346-4352
doi:10.1182/blood-2011-01-330738 originally published
online August 9, 2011

Outcome of AL amyloidosis after high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation: long-term results in a series of 421 patients

% 34 hematolojik CR, OS: 6.3 yıl

- Sıvı dengesi çok yakın takip edilmeli
- G-CSF uygulama süresini kısaltmak için 4. günde CD34 (+) hücre sayımı
- Melfalan mümkünse tam doz verilmeli
- Engraftmanı kolaylaştırmak için G-CSF kullanımı sınırlı olmalı
- GIS kanama açısından dikkat!
- KKY, aritmi ve hipotansiyon dikkat!

Orta riskli hastalar (Hastaların %70'i)

- Transplantasyon yapılamayan hastalar
- Tedavi ile transplantasyona uygun hale getirebilir

Milani P ve ark., *Mediterr J Hematol Infect Dis*, 2018

Nöropati varsa ➡ Mel-Dex veya bortezomib dışı kombinasyonlar (örn: lenalidomid)

Transplant düşünülüyor veya renal yetmezlik varsa ➡ CyBorD H.Yanıt: % 94, TY: % 71

1q21+ veya tr (11,14) veya DFCL>180 mg/l ➡ Bor-Mel-Dex VGPR oranları: BMDex % 62, MDex % 40

Giovanni Palladini, and Giampaolo Merlini *Blood*
2016;128:159-168

Yüksek riskli hastalar (Hastaların %15-20'si)

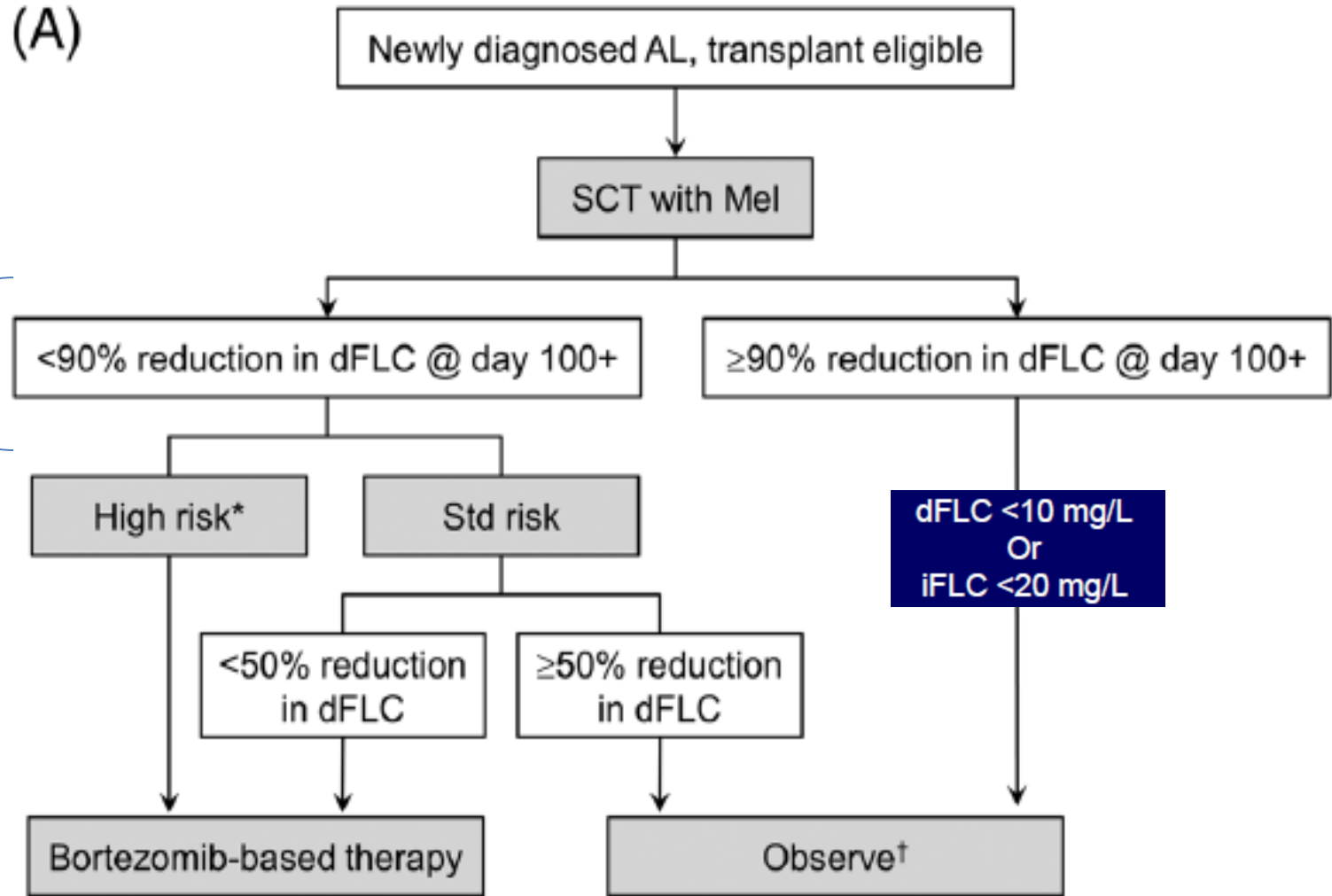
- Genellikle ileri derecede kalp tutulumu olan hastalar
- Benzer kombinasyonların azaltılmış dozları

TABLE 3 Conventional systemic chemotherapy options for AL amyloidosis

Therapy	Comment
Melphalan-dexamethasone	Reported outcome dependent on proportion of cardiac patients
Cyclophosphamide-thalidomide-dexamethasone	All oral regimen thalidomide dose begins at 50 mg/day
* Melphalan-lenalidomide-dexamethasone	Lenalidomide dose 10-15 mg, 21 of 28 days
Bortezomib-dexamethasone (Haftalık doz daha uygun)	Weekly dosing better tolerated, less neurotoxicity
* Lenalidomide-cyclophosphamide-dexamethasone	Lenalidomide (15 mg), days 1-21; cyclophosphamide (300 mg/m ² ; orally), weekly on days 1, 8, 15; every 28 days
Cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone	Response rates of 94% and 81% ^{90,91}
* Bendamustine	Trial ongoing (NCT01222260)
* Doxycycline	Trial ongoing (NCT01677286)
11-1F 89Zirconium-labeled GSK2398852	Trial completed, multicenter study being planned (NCT02245867) Biodistribution study heat TTR

Tedavi yanıt Değerdirilmesi

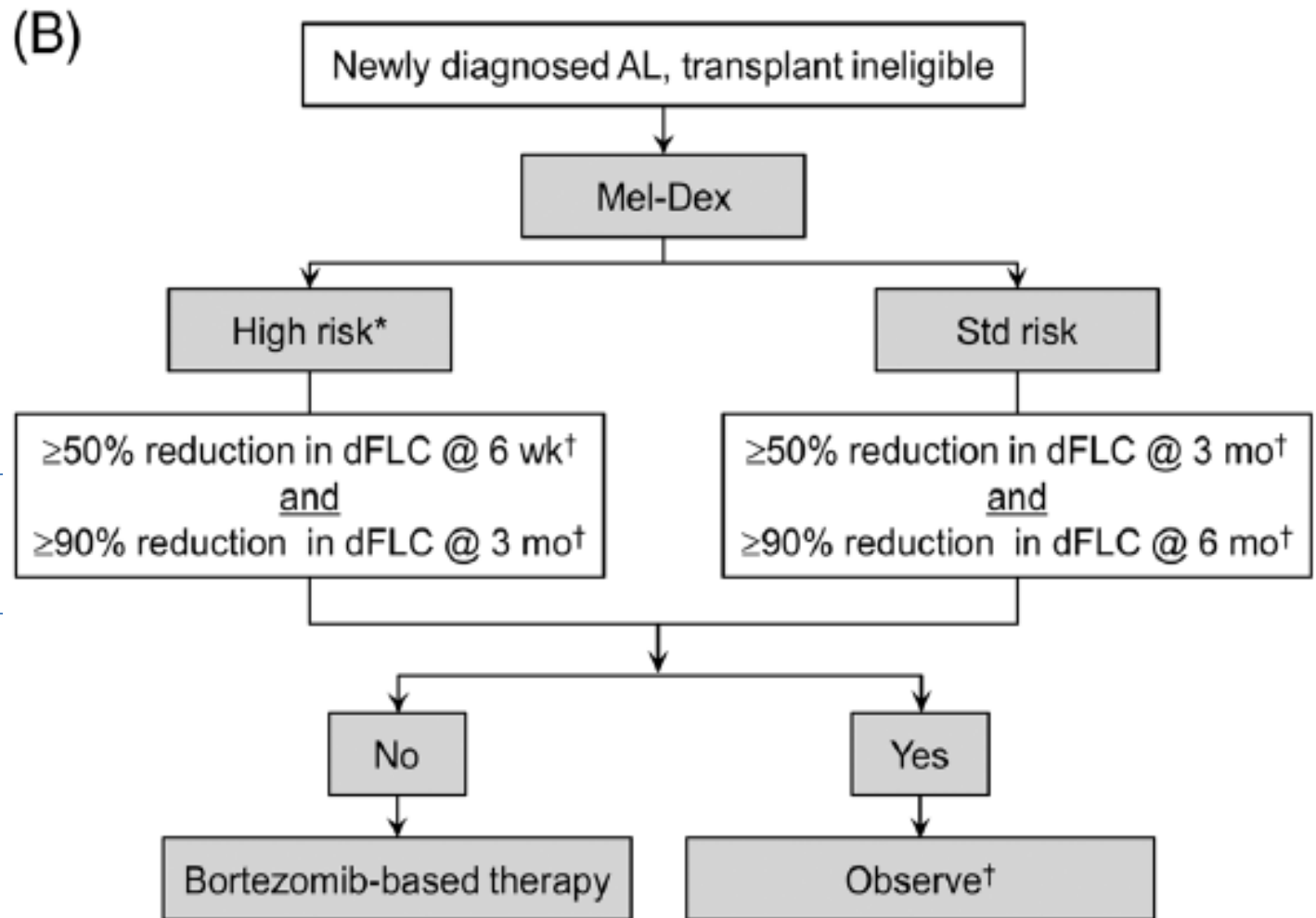
(A)



*High risk = Mayo Stage III (cTnT >0.035 μ g/L and NT-proBNP >332 ng/L)

†Start alternate therapy if organ progression occurs at any time

Tedavi yanıt Değerdirilmesi (2)

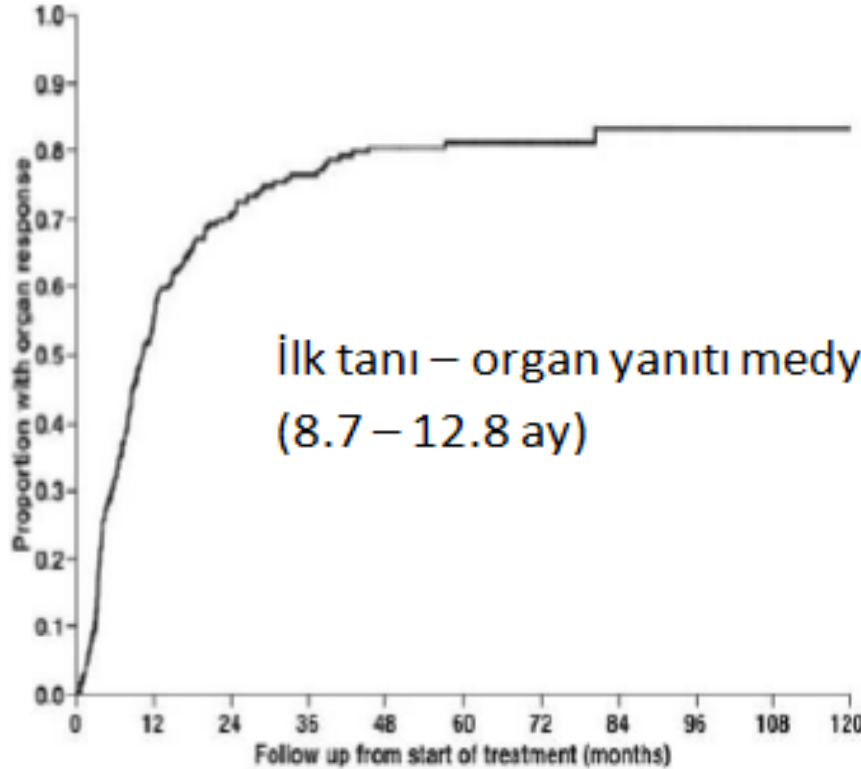


dFLC <10 mg/L
Or
iFLC <20 mg/L

*High risk = Mayo Stage III (cTnT >0.035 μ g/L and NT-proBNP >332 ng/L)

†Start alternate therapy if organ progression occurs at any time

Organ yanıtı hematolojik yanıttan daha geç oluşur



Organ yanıtı etkileyen diğer faktörler

- Şaperon proteinlere has özellikler
- Organ ve hücre düzeyinde proteoliz ve fagositoz süreçleriyle ilgili faktörler

Nüks etmiş ve/veya dirençli hastalar

Refrakter Hastalık: Tedavi devam ederken veya tamamlandıktan 2 ay sonra progresyon

Paolo Milani ve ark., Expert Review of Hematology, 2018

Relaps hastalıkta tedavi kararını veren göstergeler → dFLC, yanıtli hastalık süresi, hastanın performansı

**Nüks eden hastalar tekrar aynı tedaviyi alabilir
Yanıtli olguda OHKHN düşünülebilir.**

Nüks etmiş ve/veya dirençli hastalar

- **Lenalidomid** ile hematolojik yanıt oranı: %41. (Kardiyak amiloidoz dikkat)
- **Pomalidomid** ile yanıt hızlı (~1 ay)
Hematolojik yanıt oranı: %48-68
- **Bendamustin**: %35 hematolojik yanıt (IgM üreten AL amiloidozda yanıt %58)
- **Melfelan-Deksametazon**

Treatment patterns and outcome following initial relapse refractory disease in patients with systemic light chain amyloidosis

Nidhi Tandon¹ | Surbhi Sidana¹ | Morie A. Gertz¹ | Angela Dispenzieri¹

Mayo kliniğın 336 hastalık R/R hasta serisi
(PI; 45.1%), (IMiD; 22.7%), alkilleyiciler (9%), PI ve IMiD kombinasyonu (4.1%),
OKIT (3.8%), steroid (4.9%).

Hiçbir ajanın OS avantajı yok.

Nüks etmiş ve/veya dirençli hastalar

- **Karfilzomib:**

Veri az

%63 hematolojik yanıt (%12 tam yanıt)

Klinik anlamlı kardiotoksisite (%18)

- **İksazomib:**

ORR: %52 (Bortezomib maruziyeti yoksa çok daha iyi)

1.basamak kombinasyonu için uygun.

Kardiyak yanıt: %50, Renal yanıt: %18

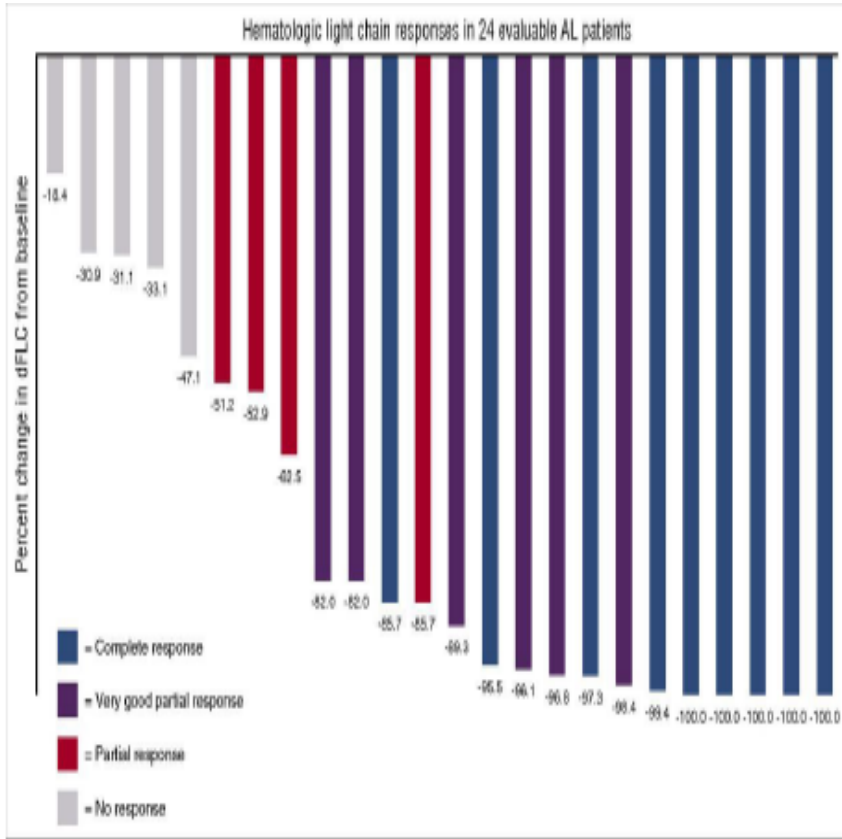
Cohen A ve ark., Blood 2016;128(22)

Santhorawala V ve ark., Blood, 2017

Abeykoon JP ve ark., Leukemia, 2018

Nüks etmiş ve/veya dirençli hastalar (2)

Daratumumab ile hızlı yanıt



- 25 R/R hasta
- %72 kardiyak tutulum
- Medyan: 3 dizi tedavi
- Hematolojik tüm yanıt oranı:%76 (CR:%36, VGPR:%24)
- Yanıt süresi hızlı: (1 ay)
- Kardiyak ve miyelotoksisite yok

Daratumumab + VD R/R AL Amiloidoz



RAPID HEMATOLOGIC AND ORGAN RESPONSES WITH DARATUMUMAB, BORTEZOMIB, AND DEXAMETHASONE IN PATIENTS WITH RELAPSED/REFRACTORY AL AMYLOIDOSIS

Sarah Lee, MD, Nathaniel Rosko, PharmD, Bhumika Patel, MD, Madeline Waldron, PharmD, Jackie Tomer, MPH, Roman Goldman, CNP, Mary Ann Karam, RN, Janice Reed, RN, Beth Falman PhD, CNP, Kimberly Hamilton, APRN/PA, Saveta Mathur, CNP, Christy Samaras, DO, Jason Valent, MD

Hematology and Medical Oncology, Cleveland Clinic, Cleveland, OH



BACKGROUND

- Multi-organ dysfunction remains a major cause of morbidity and mortality with light chain amyloidosis (AL) especially for patients not achieving hematologic complete response.
- Approval of daratumumab (DARA) has revolutionized the care of multiple myeloma and its therapeutic implications have shown to be safe and highly effective in relapsed/refractory AL amyloidosis.
- This analysis demonstrates the activity of combination DARA, bortezomib, and dexamethasone in AL amyloidosis patients somewhat refractory to cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone (CyBORd) as front-line treatment.

METHODS

- Patients were identified through our IRB-approved plasma cell disorder registry.
- Patient selection was based on those who did not achieve at least a hematologic VGPR with first line treatment and who went on to receive a DARA containing second-line treatment for AL amyloidosis.

RESULTS

Table 1: Baseline Characteristics n=10

Variable	%	Median (range)
Age	--	67 (38 - 75)
Male	80	--
> 1 organ involved	50	--
Cardiac	80	--
Renal	40	--
GI tract	20	--
Lung	10	--
Number cycles of CyBORd	--	4 (2 - 6)
PR	60	--
Stable disease	40	--

Table 2: Results

Variable	%	Median (range)
DARA/Bortezomib/Dex	70	--
DARA monotherapy	30	--
No cycles completed ¹	--	5 (1 - 9)
Time to respond (#cycles)	--	1.5 (1-3)
CR	10	--
VGPR	30	--
PR	50	--
Stable disease	10	--
Overall hematologic response	90	--
Organ response ²	70	--
Time to organ response (#cycles)	--	2 (1 - 5)

Hematologic light chain response



¹ Half the patients still undergoing treatment at time of analysis
² 5 patients had cardiac response by NT-ProBNP

- 9/10 patients had a hematologic response
- Time to response was 1.5 cycles or 6 weeks
- 7/10 patients had organ response – including cardiac response in 5/7 patients
- Time to organ response was 2 cycles of 8 weeks

Adverse Events

- 40% pts had gr 1-2 infusion rxn with first 1-2 doses
- 60% pts had gr 1-2 fatigue
- No hospitalizations and/or deaths

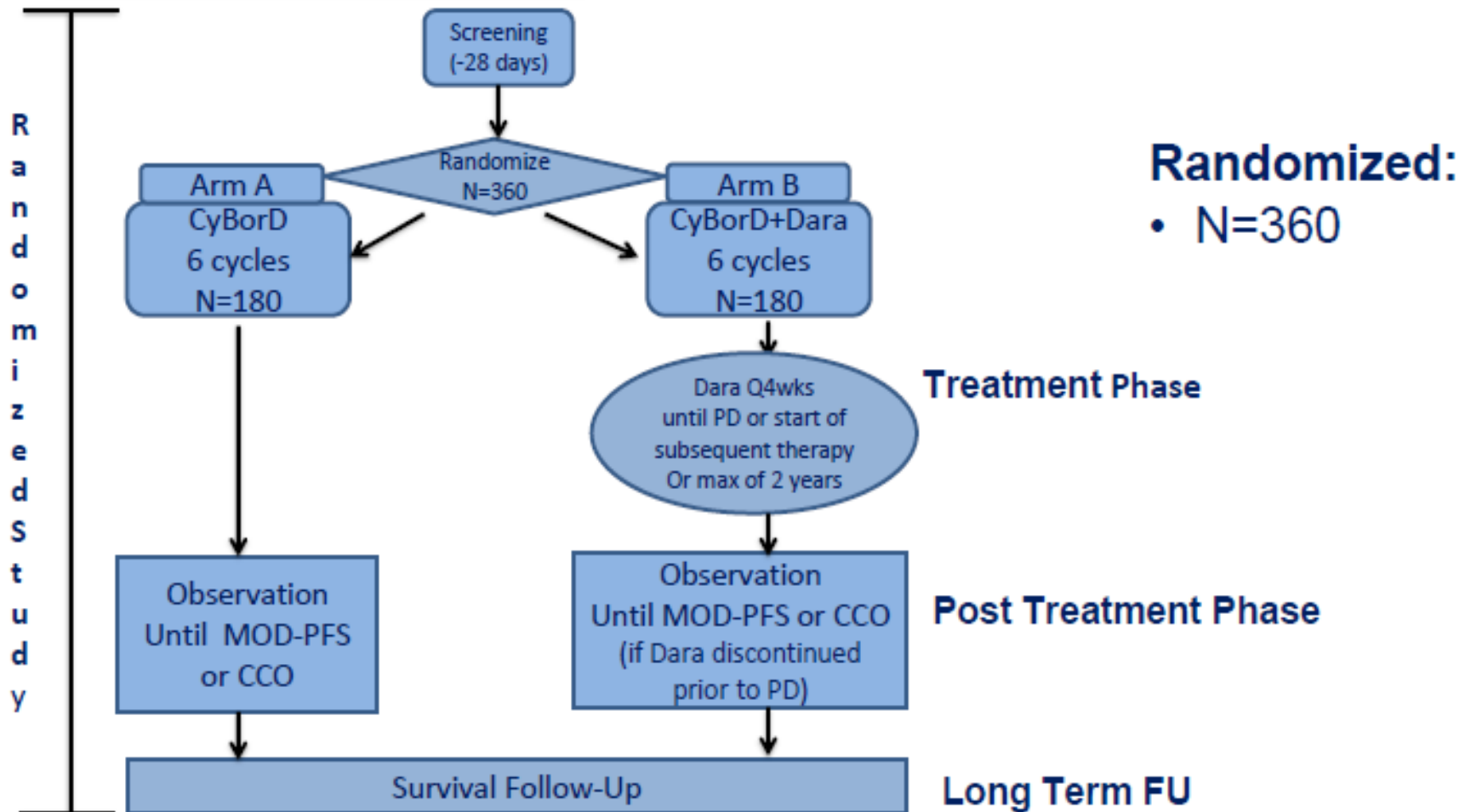
CONCLUSIONS

- DARA is safe and highly effective in patients with AL amyloidosis who failed to achieve a deep hematological response with CyBORd.
- DARA can induce rapid hematologic and organ responses which is critical to prevent irreversible organ damage.
- Monotherapy with DARA or in combination is well tolerated.
- Ongoing studies are investigating CyBORd with or without DARA in newly diagnosed patients.
- Future directions include answering whether or not CyBORd should remain standard of care when DARA is used in newly diagnosed patients.
- Exploring the molecular heterogeneity of these patients may also help identify a subset of patients that will benefit from DARA monotherapy upfront.

Toplam hematolojik yanıt: % 90, Organ yanıtı: %70

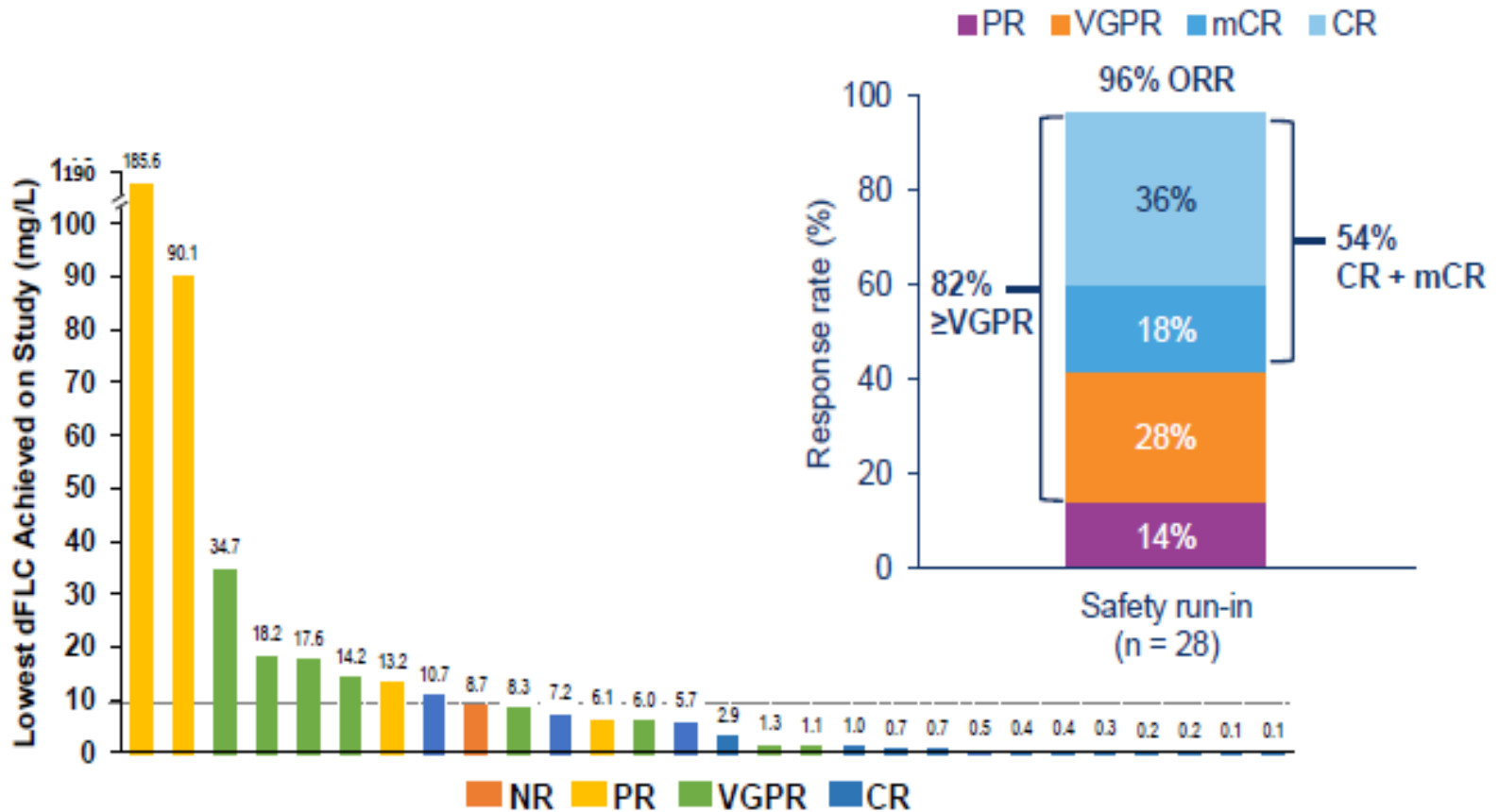
Yeni tanı hastalarda DARA + CyBorD

ANDROMEDAR Global Phase 3 Randomized Study



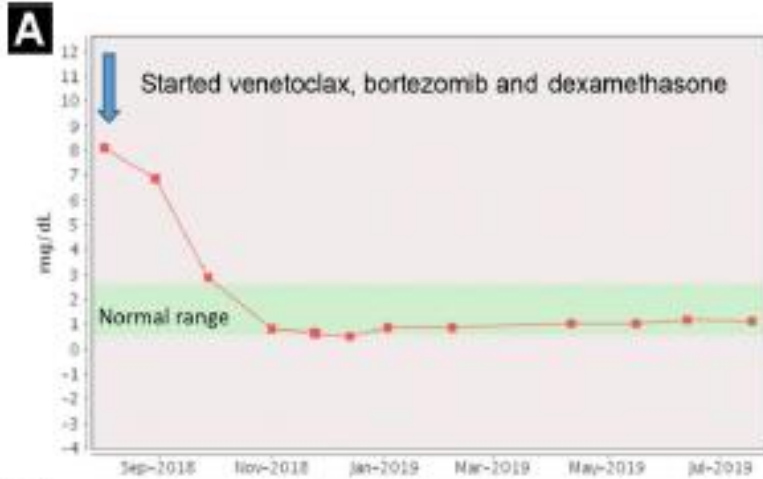
ANDROMEDAR

İlk 28 hastanın sonuçları



20/28 (%71) hasta dFLC < 10 mg/l

R/R Amiloidoz Venetoklaks



- 7 olgu
- Hepsinde kardiyak tutulum var.
- Ortanca tedavi süresi: 76 gün (30-313 gün)
- 4 hasta en az 2 kür aldı ve yanıt değerlendirmesi yapıldı
- 1/7 hasta (84 erkek) 1 kür sonrası stabil hastalık yanıtı sağlanmışken influenza nedeniyle eksitus
- Hematolojik yanıt: 2/4 (%50), 63 ve 27.gün

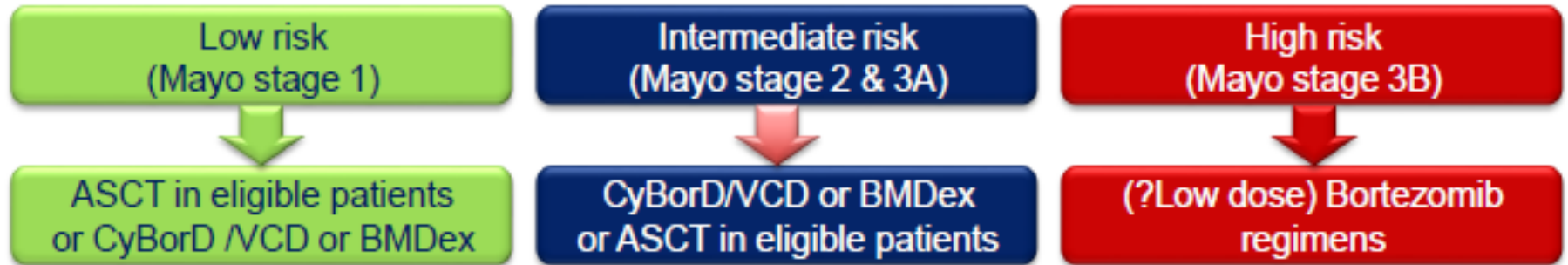
Devam eden çalışmalar

Newly diagnosed patients		
Phase	Trial Number	Regimen
I/II	NCT03236792	Ixazomib, cyclophosphamide and dexamethasone
I/II	NCT01864018	Ixazomib, cyclophosphamide and dexamethasone
I/II	NCT01807286	Pomalidomide, melphalan and dexamethasone
III	NCT03201965	Daratumumab with CyBorD vs. CyBorD alone

Relapsed/refractory patients		
III	NCT01659658	Ixazomib plus dexamethasone vs. physicians best choice
Ib	NCT02545907	Carfilzomib, thalidomide and dexamethasone
I/II	NCT02841033	Daratumumab (single agent)
II	NCT02816476	Daratumumab (single agent)
I	NCT03000660	Venetoclax and dexamethasone

AL Amilodoz Tedavisi 2019

-Özet-



Frequent assessment of response¹

- At least VGPR at 3 months
- if not, then consider change of therapy

At Relapse

- Consider agent or combination not previously used unless prolonged prior response
- Daratumumab
- Bendamustine²
- Ibrutinib in IgM AL
- Venetoclax in t(11;14)³

Neuropathic patient – *Avoid Bortezomib*
Possibilities – Len-Dex or CRD
Carfilzomib (anecdotal)
Daratumumab!

AL Amiloidoz

- Kardiyak Transplantasyon-

- Genç ve izole kalp tutulumu olan hastalarda kalp nakli ve ardından otolog nakil düşünülebilir.
- Kardiyak nakil evveli plazma hücre klonunun kontrol altında olması şart.
- Kardiyak nakilli 9 olguda hastanın 1'nde graftta amiloid nüksü rapor edilmiş.

AL Amiloidoz

-Renal Transplantasyon-

Tam yanıtlı hastada Renal Tx başarılı

- Böbrek dışı amiloid tespit edilenler nakil adayı olmamalı
- Klonal hastalık kontrolü optimal olmalı.

42 ay sonunda 80% graft sağ kalımı

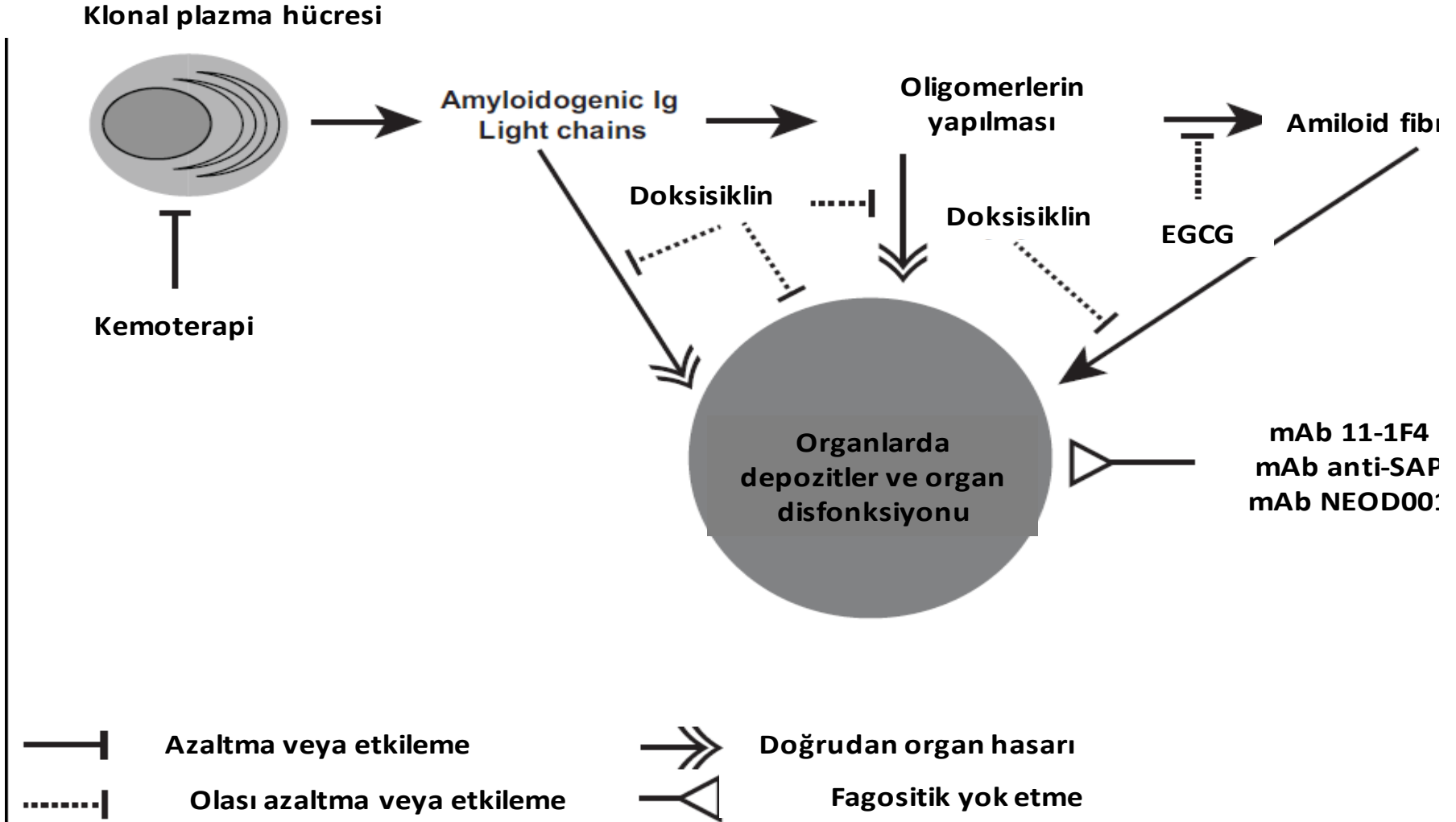
Ortanca graft sağkalımı 8.9 yıl

5 ve 10 yıl graft sağ kalımı: %45 ve %26

Nüks %16 olguda bildirilmiş.

Yenilikçi Tedavi Yaklaşımları

-Monoklonal antikolar ve Doksisisiklin-



Doksisiklin

MENU ▾

Blood Cancer Journal



Letter to the Editor | [OPEN](#)

Encouraging impact of doxycycline on early mortality in cardiac light chain (AL) amyloidosis

A D Wechalekar & C Whelan

Info

Sections

Figures

References

Subjects

Diseases

Journal

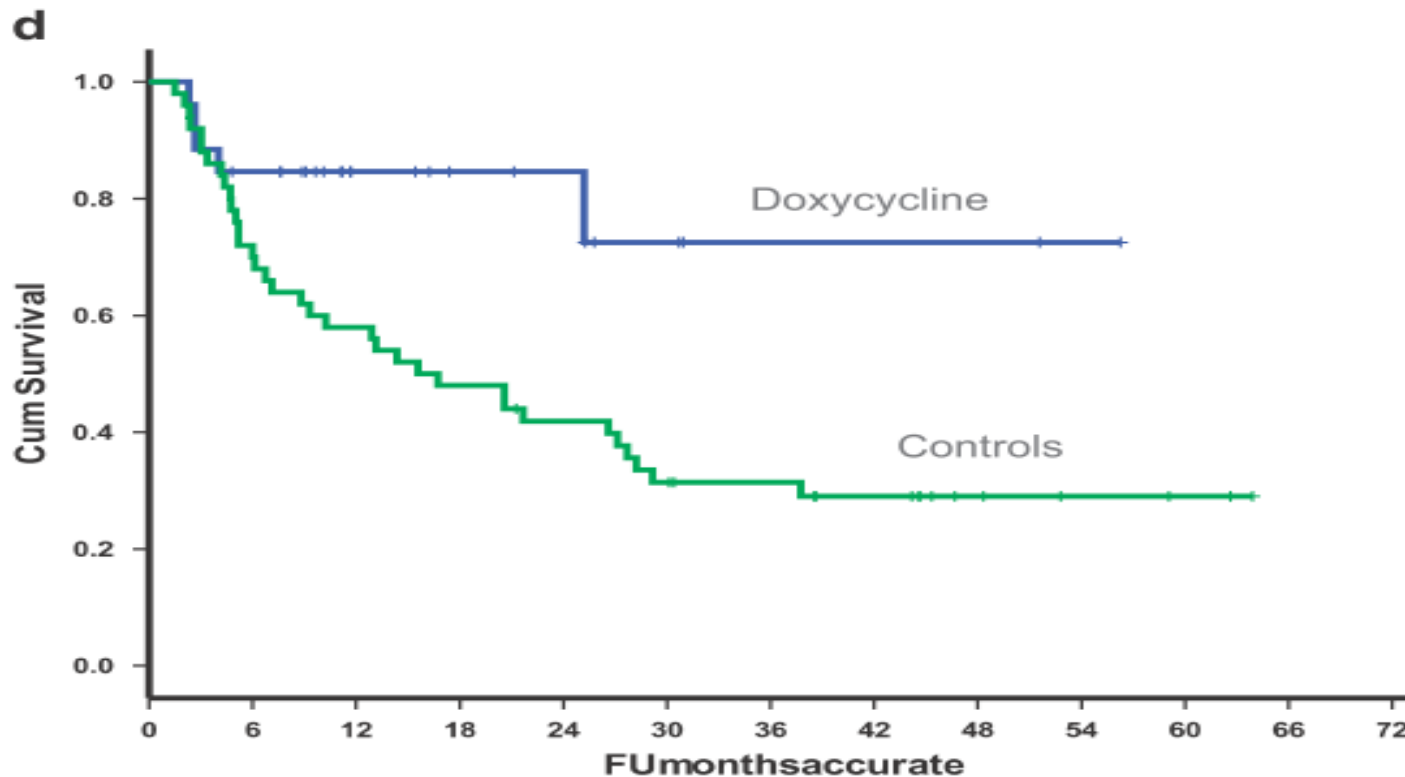
Blood Cancer Journal 7, e546 (2017)

DOI

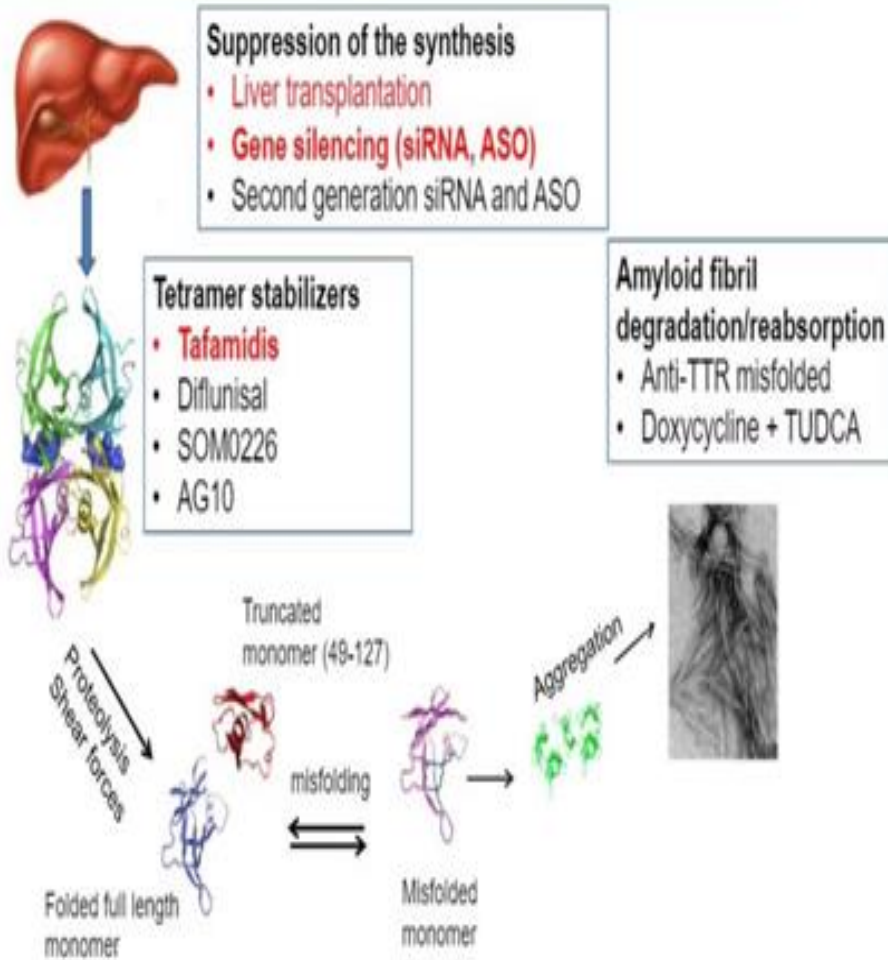
doi:10.1038/bcj.2017.26

[Download Citation](#)

Published online 24 March 2017



Hedefe yönelik moleküller çalışmalarını



- **Direkt amiloid depozitlerini hedef alan** düşük mol. ağırlıklı antikorlar
- **Amiloidogenezis inhibisyonu ve amiloid fibrillerinin klirensi**
- AL fibrillerini hedef alan kimerik bir MoAb.
- AL/AA fibrillerine bağlanan insan AL amyloid ekstraktı.
- **Serbest SAP moleküllerine çapraz bağlanarak** karaciğer ve plazmadan SAP klirensini sağlayan moleküller
- **Amiloid fibrillerine bağlı SAP'i bağlayan antikorlar**
- Plazma hücrelerine yönelik dendritik hücre aşılı

Monoklonal antikorlar Devam eden çalışmalar

Newly diagnosed patients

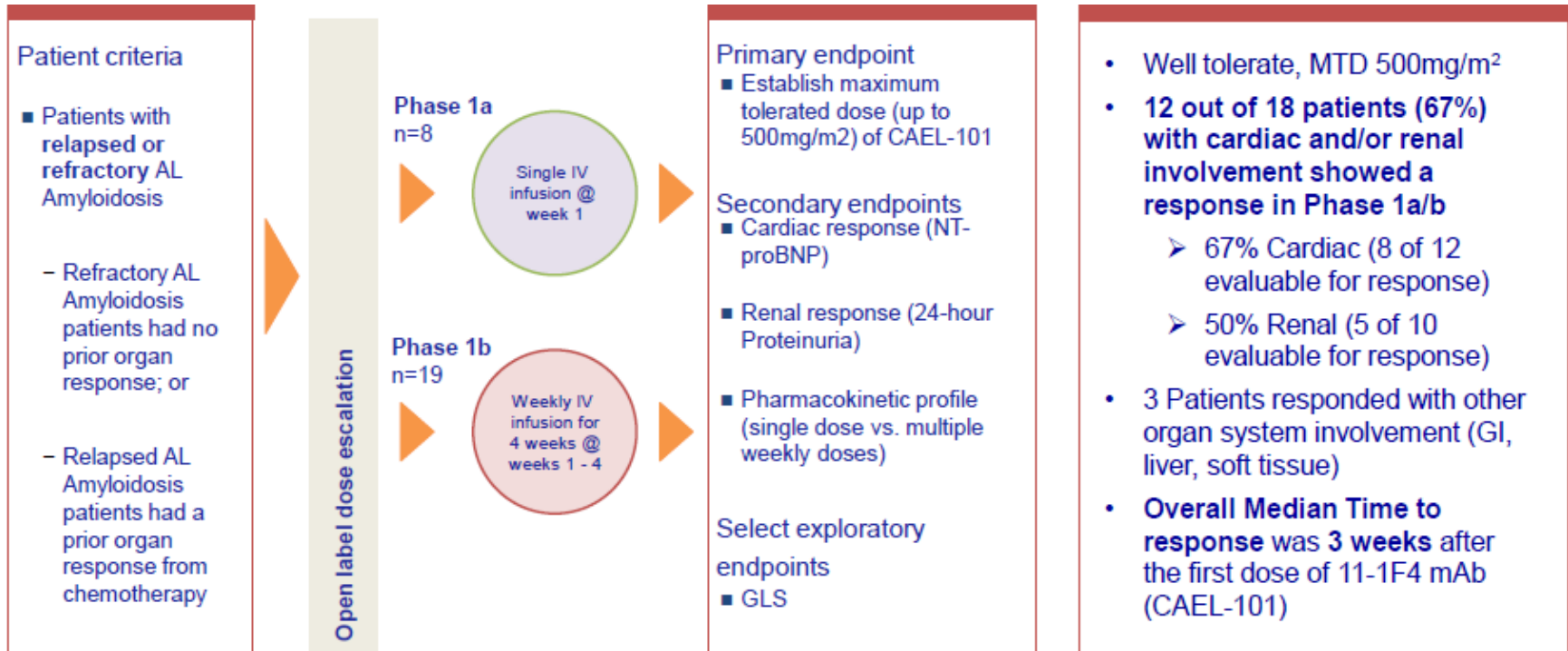
Phase	Trial Number	Regimen
III	NCT02312206	NEOD001/bortezomib based reg. vs. placebo/bortezomib based reg.

Relapsed/refractory patients

II	NCT03044353	GSK2398852 administered following and along with GSK2315698
Ia/Ib	NCT02245867	Chimeric Fibril-Reactive Monoclonal Anti-body 11-1F4
IIb	NCT02632786	NEO001 (single agent) vs. placebo [patients with heart involvement]
IIb	NCT03168906	NEO001 (single agent) vs. placebo [patients with kidney involvement]

CAEL 101

(kimerik monoklonal antifibril antikor)



- ASCO 2019** → Daratumumab ve anti-fibril antikorü NEOD001 kombinasyonu güvenilir ve iyi hematolojik ve kardiyak yanıt sağlamakta

AL Amiloidoz 2019

Özet

- **dFLC <10 mg/l** en iyi yanıt ile korele
- Bortezomib - bazı kısıtlamalarına rağmen halen tedavinin ana ilacı
- **CyBorD+Daratumab** ilk basamak sonuçları tedavi yaklaşımını değiştirme potansiyeline sahip
- **Venetoklaks** sonuçları umut verici
- **Monoklonal antikor** alıřma verilerinin netleřmesi için halen beklememiz gerek

Dikkatiniz için teŝekkür ederim.

Long-term Overall Survival after Allo-SCT, an EBMT analysis of patients with AL Amyloidosis

