



Società Italiana per l'Amiloidosi



Centro per lo Studio e la Cura delle Amiloidosi Sistemiche
Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo e Università di Pavia

Terapia dell'amiloidosi AL sistemica

Linee guida 2011 – 2012

Sommario

1. Introduzione	4
2. Valutazione dei pazienti con amiloidosi AL prima della terapia	5
3. Definizione del rischio	6
3.1 Basso rischio.....	6
3.2 Rischio intermedio	6
3.3 Alto rischio	6
4. Valutazione della risposta alla terapia	7
4.1 Risposta ematologica	7
4.2 Risposta d'organo	7
4.2.1 Rene	7
4.2.2 Cuore.....	7
4.2.3 Fegato.....	7
5. Monitoraggio dei pazienti durante e dopo la terapia.....	9
5.1 Parametri da controllare.....	9
5.2 Frequenza della valutazione della risposta durante la terapia.....	9
5.3 Prosecuzione della terapia.....	9
5.4 Frequenza dei controlli del mantenimento della risposta dopo la terapia	10
6. Sperimentazioni cliniche disponibili in prima linea.....	11
6.1 Sperimentazione clinica randomizzata di fase III che paragona la terapia standard con melphalan e desametasone (MDex) a MDex associato a bortezomib	11
Principali criteri d'eligibilità:.....	11
7. Trattamento dei pazienti a basso rischio	12
7.1 Terapia con ciclofosfamide, bortezomib e desametasone (CyBorD)	13
7.2 Chemioterapia con alte dosi di melphalan (200 mg/m ²) ed autotrapianto di cellule staminali del sangue periferico (ASCT)	13
7.2.1 Mobilizzazione e raccolta	13
7.2.2 Condizionamento con melphalan 200 mg/m ²	13
8. Trattamento dei pazienti a rischio intermedio	14
8.1 Terapia con melphalan e desametasone (MDex)	14
9. Trattamento dei pazienti ad alto rischio	15
9.1 Terapia attenuata con melphalan e desametasone (MDex-a) e bortezomib, melphalan e desametasone (BMDex-a).....	15
10. Trattamento dei pazienti in recidiva	16
11. Sperimentazioni cliniche disponibili per pazienti già sottoposti a un trattamento di prima linea	17
11.1 Terapia con ixazomib (inibitore del proteasoma attivo per os) in pazienti con amiloidosi AL recidivata o refrattaria	17
11.2 Terapia con pomalidomide e desametasone in pazienti con amiloidosi AL già trattati in precedenza.....	17
12. Terapia dei pazienti refrattari	18

Tabella 1. Indicazioni per la scelta della terapia di seconda linea sulla base del trattamento praticato all'esordio.....	18
12.1 Associazione di bortezomib e desametasone (BDex)	18
12.2 Associazione di thalidomide e desametasone (TDex)	19
12.3 Associazione di lenalidomide e desametasone	19
12.4 Associazione di Melphalan e desametasone	19
12.5 Associazione di ciclofosfamide, thalidomide e desametasone (CTD)	19
13. Sperimentazioni cliniche disponibili per pazienti non sottoposti a chemioterapia.....	21
13.1 Studio randomizzato di fase II di epigallocatechingallato (EGCG) per migliorare la disfunzione cardiaca in pazienti con amiloidosi AL che non richiedono chemioterapia.....	21
Bibliografia	22

1. Introduzione

Le Linee Guida 2011 sono state discusse e approvate dalla società Italiana per l'Amiloidosi nella riunione tenutasi a Brescia il 2 aprile 2011.

Nelle nuove Linee Guida si mantengono i punti cardine delle precedenti versioni:

- la stratificazione del rischio basata sui marcatori biochimici di disfunzione cardiaca¹ alla base della scelta terapeutica e
- la valutazione della risposta alla terapia con misurazioni frequenti delle catene leggere libere circolanti e dei marcatori biochimici di disfunzione cardiaca.²

Le principali novità delle Linee Guida 2011 sono:

- l'introduzione dei nuovi criteri di risposta ematologica e cardiaca dell'*International Society of Amyloidosis*,^{3,4}
- la disponibilità di nuovi farmaci all'interno di sperimentazioni cliniche in prima linea e in pazienti già trattati.⁵

Le possibilità terapeutiche per l'amiloidosi AL derivano dagli schemi in uso nel mieloma multiplo. Tuttavia, **i pazienti con amiloidosi AL, a differenza di quelli affetti da mieloma multiplo, non hanno soltanto una neoplasia ematologica, ma presentano un danno funzionale di diversi organi che li rende più fragili e quindi più esposti alla tossicità della chemioterapia e, d'altra parte, rende necessario usare terapie che possano portare rapidamente a un recupero della funzione degli organi coinvolti.**⁶⁻⁸

Le nostre conoscenze sulla tollerabilità e sull'efficacia degli schemi terapeutici usati nell'amiloidosi AL derivano per la grande maggioranza soltanto da piccoli studi non controllati. Finalmente, però, si sta aprendo una stagione in cui nuovi farmaci saranno resi disponibili e valutati nell'amiloidosi AL in grandi studi clinici controllati, che sono attivi anche in Italia.⁵ Per questo motivo e per la sicurezza degli ammalati è **molto importante che i pazienti con amiloidosi AL siano curati all'interno di studi clinici.**

Per verificare la possibilità d'accesso alle sperimentazioni cliniche sull'amiloidosi AL nei diversi centri del Gruppo di Studio Italiano per l'Amiloidosi si può prendere contatto con il centro di Pavia (centro.amiloidosi@smatteo.pv.it).

Gli schemi terapeutici riportati in queste Linee Guida, rappresentano delle indicazioni a uso dei Medici del Gruppo di Studio Italiano per l'Amiloidosi e devono essere adattati alle condizioni individuali di ogni singolo paziente sotto la stretta supervisione dei Medici responsabili della chemioterapia.

2. Valutazione dei pazienti con amiloidosi AL prima della terapia

Naturalmente, **prima di iniziare la chemioterapia è indispensabile avere la documentazione inequivocabile che l'amiloidosi è di tipo AL.**⁹⁻¹¹ Questa si ottiene mediante la caratterizzazione immunoistochimica in microscopia elettronica¹² o proteomica¹³⁻¹⁵ dei depositi di amiloide, dimostrando che essi sono formati da catene leggere immunoglobuliniche ed eventualmente escludendo le forme di amiloidosi ereditaria con quadro clinico compatibile mediante analisi del DNA.

La valutazione della risposta alla terapia per confermare o modificare la strategia di trattamento richiede la valutazione della concentrazione delle catene leggere libere circolanti e dei marcatori biochimici di disfunzione cardiaca.^{2,3} Per questo motivo, prima di iniziare la chemioterapia, è necessario conoscere la concentrazione basale di catene leggere libere circolanti e dei marcatori cardiaci [porzione N-terminale del pro-peptide natriuretico di tipo B (NT-proBNP) e troponina (cTn) I o T].

Si raccomanda di non iniziare la chemioterapia prima di essere giunti a individuare con certezza il tipo di amiloidosi in causa e di avere ottenuto i parametri necessari per la valutazione del rischio e per la definizione della risposta al trattamento, cioè:

- caratterizzazione immunoistochimica in microscopia elettronica o proteomica dei depositi di amiloide,
- quantificazione delle catene leggere libere circolanti,
- quantificazione di NT-proBNP e cTnT (o cTnI).

Si ricorda che questo è richiesto dall'AIFA per la prescrizione dei nuovi farmaci (bortezomib, thalidomide, lenalidomide) nell'amiloidosi AL.

3. Definizione del rischio

La scelta della strategia terapeutica dipende strettamente dalla valutazione del rischio connesso al danno d'organo, in particolare alla disfunzione cardiaca valutata per mezzo dei marcatori biochimici.^{6,8} Il sistema di stadiazione della Mayo Clinic, basato su NT-proBNP e cTn, è in grado di suddividere i pazienti con amiloidosi AL in tre gruppi con prognosi radicalmente diversa.¹ Nelle presenti Linee Guida, questo sistema di stadiazione è integrato con i parametri di funzione renale ed epatica e tiene conto dell'età e delle condizioni generali dei pazienti.¹⁶

3.1 Basso rischio

Devono essere soddisfatte tutte le seguenti condizioni:

- età ≤65 anni,
- cTnI o cTnT all'interno dei limiti di riferimento,
- frazione d'eiezione >45%,
- pressione arteriosa sistolica in ortostatismo >90 mmHg,
- DLCO >50%,
- *performance status* (ECOG) <3,
- velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR) >50 mL/min × 1.73 m².

3.2 Rischio intermedio

Si includono tutti i pazienti che non possono essere considerati a rischio basso o alto.

3.3 Alto rischio

È sufficiente che sia soddisfatta una delle seguenti condizioni:

- cTnI >0.1 ng/mL o cTnT >0.035 ng/mL,
- *performance status* (ECOG) ≥3, purché non sia determinato da interessamento del sistema nervoso periferico.

4. Valutazione della risposta alla terapia

La valutazione della risposta alla terapia segue i nuovi criteri proposti dall'*International Society of Amyloidosis*.^{3,4,7}

La risposta alla terapia deve essere valutata almeno ogni due cicli (o tre mesi dopo autotrapianto di cellule staminali).

L'obiettivo della terapia è il raggiungimento della risposta completa o almeno di una risposta parziale associata a risposta d'organo.¹⁷

4.1 Risposta ematologica

- Risposta completa (CR): assenza di componenti monoclonali all'immunofissazione di siero e urine e normale rapporto κ/λ delle catene leggere libere circolanti.
- Risposta parziale molto buona (VGPR): differenza tra la concentrazione delle catene leggere libere circolanti amiloidogeniche e non amiloidogeniche (dFLC) <40 mg/L.
- Risposta parziale (PR): riduzione di dFLC >50%.

Tutti gli altri pazienti si considerano non responsivi.

4.2 Risposta d'organo

4.2.1 *Rene*

Riduzione $\geq 50\%$ della proteinuria (che deve essere almeno 0.5 g/24h prima della terapia) in assenza di comparsa o progressione di insufficienza renale (definita come una riduzione della velocità di filtrazione stimata (eGFR) ≥ 25 mL/min $\times 1.73$ m² e aumento della creatinemia di almeno 0.5 mg/dL).

4.2.2 *Cuore*

- Riduzione di almeno due classi NYHA (in pazienti che sono in classe NYHA III o IV prima dell'inizio della terapia),
- riduzione $\geq 30\%$ e ≥ 300 ng/L del NT-proBNP (in assenza di comparsa o progressione d'insufficienza renale definita come una riduzione eGFR ≥ 25 mL/min $\times 1.73$ m² e aumento della creatinemia di almeno 0.5 mg/dL).

4.2.3 *Fegato*

Almeno un criterio deve essere soddisfatto.

- Riduzione ≥ 2 cm delle dimensioni del fegato alla TC o all'ecografia addominale,

- riduzione $\geq 50\%$ della fosfatasi alcalina.

Il consenso degli esperti dell'*International Society of Amyloidosis* è che non ci sono metodi validati per definire la risposta e la progressione dell'interessamento del sistema nervoso periferico e di quello autonomo.³

5. Monitoraggio dei pazienti durante e dopo la terapia

Uno stretto controllo del clone plasmacellulare (principalmente attraverso frequenti determinazioni della concentrazione delle catene leggere libere circolanti) e della funzione d'organo, in particolare cardiaca, nel corso della terapia e dopo il conseguimento della risposta è indispensabile per individuare tempestivamente i pazienti che non rispondono e quelli che recidivano e intervenire modificando di conseguenza la strategia terapeutica.⁷

5.1 Parametri da controllare

Ogni controllo deve comprendere almeno i seguenti accertamenti:

- concentrazione delle catene leggere libere circolanti,
- immunofissazione di siero ed urine (se il rapporto κ/λ delle catene leggere libere circolanti è normale),
- NT-proBNP o BNP e cTnI o cTnT,
- creatininemia e proteinuria,
- fosfatasi alcalina.

5.2 Frequenza della valutazione della risposta durante la terapia

In generale, due cicli di chemioterapia sono sufficienti per saggiare la risposta del clone plasmacellulare e quasi tutti i pazienti che rispondono all'autotrapianto ottengono questo risultato entro i primi tre mesi dalla procedura. Tuttavia, il bortezomib è in grado di dare risposte particolarmente rapide.

Si possono pertanto dare le seguenti raccomandazioni:

- pazienti sottoposti ad autotrapianto di cellule staminali: valutazione tre mesi dopo il trapianto;
- pazienti trattati con chemioterapia ciclica: valutazione ogni due cicli.

5.3 Proseguimento della terapia

Ogni linea di chemioterapia ciclica deve essere proseguita fino al raggiungimento di una delle seguenti condizioni:

- CR al secondo controllo (dopo il quarto ciclo),
- VGPR o PR con risposta d'organo al secondo controllo (dopo il quarto ciclo),
- completamento del nono ciclo (o dell'ottavo ciclo negli schemi comprendenti il bortezomib),

- refrattarietà (assenza di risposta),
- esaurimento della risposta tra un controllo e quello precedente,
- tossicità inaccettabile.

5.4 Frequenza dei controlli del mantenimento della risposta dopo la terapia

I dati sul mantenimento della risposta nei pazienti trattati con melphalan e desametasone indicano che la quasi totalità delle recidive avviene entro i tre anni dal conseguimento della remissione completa e interessa circa il 30% dei pazienti che raggiungono questo risultato.¹⁸

Si possono dare le seguenti raccomandazioni riguardanti il monitoraggio dei pazienti dopo chemioterapia:

- pazienti in CR: controlli ogni quattro mesi per i primi tre anni, quindi una volta all'anno;
- pazienti in VGPR o PR con risposta d'organo: controlli ogni quattro mesi.

6. Sperimentazioni cliniche disponibili in prima linea

È molto importante che la terapia dei pazienti con amiloidosi AL avvenga all'interno di sperimentazioni cliniche allo scopo di garantire la massima sicurezza nell'impiego dei nuovi farmaci.

Per verificare la possibilità d'accesso alle sperimentazioni cliniche sull'amiloidosi AL nei diversi centri del Gruppo di Studio Italiano per l'Amiloidosi si può prendere contatto con il centro di Pavia (centro.amiloidosi@smatteo.pv.it).

6.1 Sperimentazione clinica randomizzata di fase III che paragona la terapia standard con melphalan e desametasone (MDex) a MDex associato a bortezomib

Principali criteri d'eligibilità:

1. Amiloidosi AL non trattata in precedenza.
2. *Performance status* (ECOG) 0-2.
3. iFLC >75 mg/L con rapporto κ/λ alterato (oppure MC >10 g/L nel siero).
4. eGFR ≥ 30 mL/min per 1.73 m^2 ,
5. BMPC <30%,
6. cTnT <0.035 ng/mL (oppure cTnI <0.1 ng/mL),
7. classe NYHA <III.

7. Trattamento dei pazienti a basso rischio

L'autotrapianto di cellule staminali (ASCT) è stato considerato per diversi anni il trattamento più efficace per l'amiloidosi AL. Tuttavia, è subito apparso chiaro che questa procedura è gravata da una più elevata mortalità nell'amiloidosi AL rispetto a quanto si osserva nel mieloma multiplo.¹⁹ Per ridurre la tossicità dell'autotrapianto è stato proposto di ridurre la posologia del melphalan impiegata nel condizionamento, ma questo ha portato ad una minore percentuale di risposta, senza riduzione della mortalità legata alla procedura.^{20,21} Più recentemente, terapie meno tossiche, come l'associazione di melphalan e desametasone (MDex)^{18,22} e la combinazione di ciclofosfamide thalidomide e desametasone (CTD)²³ hanno dimostrato di essere in grado di indurre percentuali di risposta ematologica paragonabili a quelle che si possono ottenere con l'autotrapianto con dosi ridotte di melphalan (100-140 mg/m²) a prezzo di una tossicità molto minore. Uno studio multicentrico francese ha dimostrato che ASCT non è superiore a MDex né in termini di risposta né in termini di sopravvivenza.²⁴ Tuttavia, in questo studio, erano inclusi sia pazienti a basso rischio sia pazienti a rischio intermedio, nei quali si impiegava una posologia ridotta di melphalan e la mortalità legata all'autotrapianto è risultata particolarmente elevata. I dati finora disponibili sembrano indicare che, in pazienti a basso rischio, accuratamente selezionati secondo i criteri proposti nelle presenti linee guida, la terapia con melphalan ad alte dosi (200 mg/m², MEL200) è in grado di indurre la più alta percentuale di remissioni complete (circa il 40%). Tuttavia, la mortalità sembra non comprimibile al di sotto del 6-7%.²⁵ Più recentemente, le combinazioni di bortezomib e desametasone con gli agenti alchilanti melphalan (BMDex) e ciclofosfamide (CyBorD) hanno mostrato, se pure in piccoli studi, una percentuale di risposte complete paragonabile a quella che si ottiene con il melphalan ad alte dosi.^{26,27} Lo schema CyBorD, non impiegando il melphalan *per os*, ha il vantaggio di non precludere un'eventuale futura mobilizzazione delle cellule staminali e quindi rende possibile riservare l'autotrapianto ad un'eventuale seconda linea di terapia.

Si ritiene quindi opportuno offrire ai pazienti a basso rischio in primo luogo una terapia d'induzione secondo lo schema CyBorD, seguita dall'autotrapianto con MEL200 in caso di mancato conseguimento della CR (o della risposta d'organo), illustrando ampiamente ai pazienti lo stato attuale delle conoscenze, per permettere loro di condividere appieno la scelta della terapia.¹⁶

In caso un paziente a basso rischio rifiuti l'ipotesi del futuro autotrapianto, dovrebbe essergli proposto l'arruolamento nella sperimentazione clinica randomizzata di fase III BMDex vs. MDex (sezione 6.1).

7.1 Terapia con ciclofosfamide, bortezomib e desametasone (CyBorD)²⁷

Cicli di 28 giorni di:

- ciclofosfamide: 300 mg/m² *per os* nei giorni 1, 8, 15 e 22 di ogni ciclo, suddivisi in due somministrazioni, una al mattino e una a mezzogiorno;
- bortezomib: 1.3 mg/m² nei giorni 1, 4, 8 e 11 di ogni ciclo;
- desametasone: 40 mg *per os* nei giorni 1, 8, 15 e 22 di ogni ciclo.

Profilassi con omeprazolo, ciprofloxacina o cotrimossazolo e acyclovir.

Alla terapia con bortezomib si applicano le comuni modifiche posologiche in caso di tossicità.

7.2 Chemioterapia con alte dosi di melphalan (200 mg/m²) ed autotrapianto di cellule staminali del sangue periferico (ASCT)

Si lascia a ciascun centro di ematologia la scelta dei dettagli riguardanti la procedura, limitandosi alle seguenti indicazioni generali, che sono tuttavia modificabili.

7.2.1 Mobilizzazione e raccolta

Si impiega G-CSF 5 µg/Kg due volte al dì, fino a raggiungere una concentrazione di cellule CD34⁺ circolanti >20/µL. In caso di mobilizzazione lenta, si può aumentare la dose di G-CSF fino a 8 µg/Kg due volte al dì. Se la mobilizzazione con il solo fattore di crescita fallisce, si può fare un secondo tentativo con ciclofosfamide 3 g (dose totale) e G-CSF 5 µg/Kg due volte al dì.

La procedura di mobilizzazione è rischiosa per l'iperleucocitosi e, soprattutto, per la possibilità di squilibri emodinamici durante l'aferesi.

L'obiettivo è raccogliere almeno 8 × 10⁶ cellule CD34⁺ per Kg con un minimo di 4 × 10⁶ per Kg. Le aferesi dovrebbero essere effettuate in regime di ricovero processando 10-14 litri di sangue in 3-4 ore.

7.2.2 Condizionamento con melphalan 200 mg/m²

La somministrazione del melphalan dovrebbe avvenire in due giorni successivi ed essere seguita dalla reinfusione delle cellule staminali. Dovrà essere somministrato G-CSF 5 µg/Kg due volte al dì (a partire dal giorno della reinfusione), fino ad ottenere concentrazioni di neutrofili pari a 1500/µL per due giorni consecutivi.

8. Trattamento dei pazienti a rischio intermedio

Tutti i pazienti a rischio intermedio dovrebbero essere candidati allo studio clinico randomizzato di fase III BMDex vs. MDex (Sezione 6.1).

Per verificare la possibilità d'accesso alle sperimentazioni cliniche sull'amiloidosi AL nei diversi centri del Gruppo di Studio Italiano per l'Amiloidosi si può prendere contatto con il centro di Pavia (centro.amiloidosi@smatteo.pv.it).

I pazienti che non possono essere arruolati nello studio clinico randomizzato di fase III BMDex vs. MDex (Sezione 6.1), dovrebbero essere trattati con MDex, che rappresenta la terapia standard nei soggetti con amiloidosi AL a rischio intermedio. Nel caso in cui l'arruolamento non sia impedito da controindicazioni al bortezomib, si può prendere in considerazione una terapia con CyBorD (Sezione 7.1).

8.1 Terapia con melphalan e desametasone (MDex)²²

Cicli di 28 giorni di:

- melphalan: 0.22 mg/Kg *per os* nei giorni 1-4 (0.16 mg/Kg se eGFR \leq 30 mL/min \times 1.73 m²);
- desametasone: 40 mg nei giorni nei giorni 1-4.

Si raccomanda una profilassi gastroprotettiva (per esempio omeprazolo 20 mg al dì) ed antibiotica (ciprofloxacina o cotrimossazolo).

La posologia del melphalan a ogni ciclo successivo al primo deve essere modificata sulla base di un esame emocromocitometrico eseguito il quattordicesimo giorno dall'inizio della terapia, secondo la tabella che segue:

Neutrofili/ μ L	Piastrine/ μ L	Dose di Alkeran al ciclo successivo
<1000	<100000	diminuire di 2 mg al dì
tra 1000 e 2000	tra 100000 e 150000	dose invariata
>2000	>150000	aumentare di 2 mg al dì

In ogni caso, la posologia del melphalan non dovrà superare 0.27 mg/Kg al dì.

Ogni ciclo successivo al primo potrà iniziare soltanto se un esame emocromocitometrico eseguito il primo giorno dall'inizio della terapia mostrerà valori adeguati di neutrofili (>2000/ μ L) e di piastrine (>100000/ μ L). In caso contrario sarà opportuno posticipare la ripresa della terapia fino al raggiungimento dei valori consigliati (valutati con controlli settimanali).

Nei pazienti con aritmie ventricolari ripetitive all'ECG Holter, il desametasone potrà essere somministrato alla posologia di 40 mg al dì.²⁸

9. Trattamento dei pazienti ad alto rischio

La terapia dei pazienti ad alto rischio rappresenta uno dei problemi di più difficile soluzione nella gestione clinica dell'amiloidosi AL.^{6-8,29} Infatti, questi soggetti da un lato hanno bisogno di un trattamento rapidamente efficace, dall'altro non sono in grado di sopportare gli schemi terapeutici più aggressivi.

In questi pazienti il bortezomib può essere molto utile a causa della sua rapidità d'azione, ma è prudente impiegarlo a posologia ridotta.

I pazienti ad alto rischio possono essere trattati con schemi attenuati di BMDex o MDex.

9.1 Terapia attenuata con melphalan e desametasone (MDex-a) e bortezomib, melphalan e desametasone (BMDex-a)^{26,30}

Cicli di 28 giorni di:

- [bortezomib: 1.0 mg/m² nei giorni 1, 4, 8 e 11];
- melphalan: 0.22 mg/Kg *per os* nei giorni 1-4 (0.16 mg/Kg se eGFR ≤30 mL/min × 1.73 m²);
- desametasone: 20 mg nei giorni nei giorni 1-4.

Si raccomanda una profilassi gastroprotettiva (per esempio omeprazolo 20 mg al dì), antibiotica (ciprofloxacina: 250 mg due volte al dì nei giorni 1-6 di ogni ciclo) e con acyclovir (in caso di impiego del bortezomib).

La posologia del melphalan ad ogni ciclo successivo al primo deve essere modificata sulla base di un esame emocromocitometrico eseguito il quattordicesimo giorno dall'inizio della terapia, secondo la tabella che segue:

Neutrofili/ μ L	Piastrine/ μ L	Dose di Alkeran al ciclo successivo
<1000	<100000	diminuire di 2 mg al dì
tra 1000 e 2000	tra 100000 e 150000	dose invariata
>2000	>150000	aumentare di 2 mg al dì

In ogni caso, la posologia del melphalan non dovrà superare 0.27 mg/Kg al dì.

Ogni ciclo successivo al primo potrà iniziare soltanto se un esame emocromocitometrico eseguito il primo giorno dall'inizio della terapia mostrerà valori adeguati di neutrofili (>2000/ μ L) e di piastrine (>100000/ μ L). In caso contrario sarà opportuno posticipare la ripresa della terapia fino al raggiungimento dei valori consigliati (valutati con controlli settimanali).

Alla terapia con bortezomib si applicano le comuni modifiche posologiche in caso di tossicità.

10. Trattamento dei pazienti in recidiva

Se possibile, nei pazienti nei pazienti che recidivano dopo tre mesi dalla fine del trattamento, si raccomanda di ripetere la terapia di prima linea che ha indotto la risposta.

Se questo non è possibile, o se la recidiva avviene entro tre mesi dal termine della terapia di prima linea, i pazienti in recidiva dovranno essere trattati come i pazienti refrattari.

Anche per il trattamento dei pazienti in recidiva e refrattari sono disponibili sperimentazioni cliniche.

11. Sperimentazioni cliniche disponibili per pazienti già sottoposti a un trattamento di prima linea

È molto importante che anche la terapia di seconda linea dei pazienti con amiloidosi AL avvenga all'interno di sperimentazioni cliniche allo scopo di garantire la massima sicurezza nell'impiego dei nuovi farmaci.

Per verificare la possibilità d'accesso alle sperimentazioni cliniche sull'amiloidosi AL nei diversi centri del Gruppo di Studio Italiano per l'Amiloidosi si può prendere contatto con il centro di Pavia (centro.amiloidosi@smatteo.pv.it).

11.1 Terapia con ixazomib (inibitore del proteasoma attivo per os) in pazienti con amiloidosi AL recidivata o refrattaria

Principali criteri d'eligibilità:

- dFLC ≥ 40 mg/L,
- interessamento d'organo misurabile,
- BMPC $< 30\%$,
- stadio I o II (sono esclusi i pazienti che hanno NT-proBNP > 332 ng/L e cTnI > 0.1 ng/mL o cTnT > 0.035 ng/mL),
- *performance status* (ECOG) < 3 ,
- eGFR ≥ 45 mL/min per 1.73 m²,
- classe NYHA $< III$,
- assenza di severa ipotensione ortostatica,
- assenza di significativa neuropatia periferica.

11.2 Terapia con pomalidomide e desametasone in pazienti con amiloidosi AL già trattati in precedenza

Principali criteri d'eligibilità:

- dFLC > 50 mg/L,
- interessamento d'organo misurabile,
- *performance status* (ECOG) < 3 ,
- eGFR ≥ 30 mL/min per 1.73 m²,
- classe NYHA $< IV$,
- i pazienti devono essere stati esposti a un agente alchilante e a bortezomib senza avere ottenuto CR, oppure devono essere già stati trattati con almeno una linea di chemioterapia e devono presentare controindicazioni all'uso degli alchilanti e/o del bortezomib.

12. Terapia dei pazienti refrattari

I pazienti refrattari dovrebbero essere trattati all'interno delle sperimentazioni cliniche riportate nella sezione 11.

Per verificare la possibilità d'accesso alle sperimentazioni cliniche sull'amiloidosi AL nei diversi centri del Gruppo di Studio Italiano per l'Amiloidosi si può prendere contatto con il centro di Pavia (centro.amiloidosi@smatteo.pv.it).

Nei pazienti che non possono essere inclusi nelle sperimentazioni cliniche, la scelta della terapia dipende dal trattamento impiegato in prima linea e, naturalmente, dalle condizioni di ogni singolo paziente che possono rappresentare controindicazioni all'uso di farmaci particolari (per esempio età, neuropatia periferica, storia di trombosi, interstiziopatia polmonare, ecc.).

Tabella 1. Indicazioni per la scelta della terapia di seconda linea sulla base del trattamento praticato all'esordio.

Terapia di prima linea	Terapia suggerita per la seconda linea
ASCT	BDex, TDex
CyBorD + ASCT	LDex
BMDex	LDex
MDex	CyBorD
CyBorD	ASCT (se eligibili), MDex, CTD (per risparmiare le cellule staminali)

ASCT, autotrapianto di cellule staminali; BDex, bortezomib + desametasone; BMDex, bortezomib + melphalan + desametasone; CyBorD, ciclofosfamida + bortezomib + desametasone; MDex, melphalan + desametasone; TDex, thalidomide + desametasone; CTD, ciclofosfamida + thalidomide + desametasone.

12.1 Associazione di bortezomib e desametasone (BDex)^{31,32}

L'associazione di bortezomib e desametasone si è dimostrata un'efficace terapia adiuvante dopo ASCT.³³

Cicli di 35 giorni di:

- bortezomib: 1.6 mg/m² nei giorni 1, 8, 15, 22;
- desametasone: 20 mg nei giorni 1, 8, 15, 22.

Oppure, cicli di 21 giorni di:

- bortezomib: 1.3 mg/m² nei giorni 1, 4, 8, 11;
- desametasone: 20 mg nei giorni 1, 4, 8, 11.

Profilassi con omeprazolo, ciprofloxacina o cotrimossazolo e acyclovir.

Alla terapia con bortezomib si applicano le comuni modifiche posologiche in caso di tossicità.

12.2 Associazione di thalidomide e desametasone (TDex)³⁴

Cicli di 28 giorni di:

- thalidomide: 100 mg al dì, da aumentare ogni settimana di 50 mg al dì, se ben tollerata, fino a 200 mg al dì;
- desametasone: 20 mg *per os* al dì nei giorni 1, 8, 15, 22 di ogni ciclo.

Si raccomanda una profilassi gastroprotettiva, antibiotica e antiaggregante / anticoagulante.

In considerazione dell'elevata incidenza di bradicardia sintomatica in pazienti con amiloidosi AL trattati con thalidomide, si raccomanda di eseguire controlli mensili dell'ECG dinamico secondo Holter.

Nei pazienti con cTnI <0.1 ng/mL o cTnT <0.035 ng/mL e che non hanno aritmie ventricolari ripetitive all'ECG Holter, il desametasone potrà essere somministrato alla posologia di 40 mg al dì.

12.3 Associazione di lenalidomide e desametasone^{35,36}

Cicli di 21 giorni di:

- lenalidomide: 15 mg al dì (con le riduzioni posologiche previste in caso di insufficienza renale);
- desametasone: 20 mg *per os* al dì nei giorni 1, 8, 15 e 22 di ogni ciclo.

Si raccomanda una profilassi gastroprotettiva, antibiotica e antiaggregante / anticoagulante e di **non superare la posologia di 15 mg al dì** (dose massima tollerata negli studi sulla lenalidomide nell'amiloidosi AL).³⁵⁻³⁷

12.4 Associazione di Melphalan e desametasone

Si veda la Sezione 8.1.

Nei pazienti con cTnI >0.1 ng/mL o cTnT >0.035 ng/mL o che hanno aritmie ventricolari ripetitive all'ECG Holter, il desametasone dovrà essere somministrato alla posologia di 20 mg al dì.

12.5 Associazione di ciclofosfamide, thalidomide e desametasone (CTD)²³

Cicli di 28 giorni di:

- ciclofosfamide: 250 mg *per os* due volte al dì nei giorni 1, 8 e 15 di ogni ciclo;
- thalidomide: 100 mg al dì, da aumentare ogni settimana di 50 mg al dì, se ben tollerata, fino a 200 mg al dì;
- desametasone: 20 mg *per os* al dì nei giorni 1-8 e 15-22 di ogni ciclo.

Si raccomanda una profilassi gastroprotettiva, antibiotica e antiaggregante / anticoagulante.

In considerazione dell'elevata incidenza di bradicardia sintomatica in pazienti con amiloidosi AL trattati con thalidomide, si raccomanda di eseguire controlli mensili dell'ECG dinamico secondo Holter.

13. Sperimentazioni cliniche disponibili per pazienti non sottoposti a chemioterapia

Per verificare la possibilità d'accesso alle sperimentazioni cliniche sull'amiloidosi AL nei diversi centri del Gruppo di Studio Italiano per l'Amiloidosi si può prendere contatto con il centro di Pavia (centro.amiloidosi@smatteo.pv.it).

13.1 Studio randomizzato di fase II di epigallocatechingallato (EGCG) per migliorare la disfunzione cardiaca in pazienti con amiloidosi AL che non richiedono chemioterapia

L'epigallocatechingallato (EGCG) è il più abbondante dei polifenoli del tè verde e quello con la più potente azione antiossidante, che è comunemente usato come integratore nutrizionale. Ci sono dati *in vitro* a supporto di una possibile azione terapeutica dell'EGCG nelle amiloidosi A β , ATTR e AL. Nell'amiloidosi AL stanno emergendo i primi dati clinici a favore della possibilità che l'EGCG promuova il miglioramento della disfunzione cardiaca indipendentemente dalla chemioterapia.^{38,39}

Principali criteri di elegibilità:

- conseguimento di una risposta ematologica dopo chemioterapia per amiloidosi AL,
- interessamento cardiaco,
- NT-proBNP \geq 650 ng/L,
- eGFR \geq 30 mL/min per 1.73 m².

Bibliografia

1. Dispenzieri A, Gertz M, Kyle R, et al. Serum cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: a staging system for primary systemic amyloidosis. *J Clin Oncol* 2004;22:3751-7.
2. Palladini G, Barassi A, Klersy C, et al. The combination of high-sensitivity cardiac troponin T (hs-cTnT) at presentation and changes in N-terminal natriuretic peptide type B (NT-proBNP) after chemotherapy best predicts survival in AL amyloidosis. *Blood* 2010;116:3426-30.
3. Gertz MA, Merlini G. Definition of organ involvement and response to treatment in AL amyloidosis: an updated consensus opinion. *Amyloid* 2010;17:48-9.
4. Palladini G, Dispenzieri A, Gertz M, et al. Validation of the Criteria of Response to Treatment In AL Amyloidosis. *Blood* 2010;116:586-7.
5. Palladini G, Merlini G. Uniform risk-stratification and response criteria are paving the way to evidence-based treatment of AL amyloidosis. *Oncology (Williston Park)* 2011;25:633, 7-8.
6. Palladini G, Merlini G. Current treatment of AL amyloidosis. *Haematologica* 2009;94:1044-8.
7. Merlini G, Seldin DC, Gertz MA. Amyloidosis: pathogenesis and new therapeutic options. *J Clin Oncol* 2011;29:1924-33.
8. Merlini G, Palladini G. Amyloidosis: is a cure possible? *Ann Oncol* 2008;19 Suppl 4:iv63-6.
9. Anesi E, Palladini G, Perfetti V, Arbustini E, Obici L, Merlini G. Therapeutic advances demand accurate typing of amyloid deposits. *Am J Med* 2001;111:243-4.
10. Lachmann H, Booth D, Booth S, et al. Misdiagnosis of hereditary amyloidosis as AL (primary) amyloidosis. *N Engl J Med* 2002;346:1786-91.
11. Comenzo R, Zhou P, Fleisher M, Clark B, Teruya-Feldstein J. Seeking confidence in the diagnosis of systemic AL (Ig light-chain) amyloidosis: patients can have both monoclonal gammopathies and hereditary amyloid proteins. *Blood* 2006;107:3489-91.
12. Arbustini E, Verga L, Concardi M, Palladini G, Obici L, Merlini G. Electron and immunoelectron microscopy of abdominal fat identifies and characterizes amyloid fibrils in suspected cardiac amyloidosis. *Amyloid* 2002;9:108-14.
13. Lavatelli F, Perlman D, Spencer B, et al. Amyloidogenic and associated proteins in systemic amyloidosis proteome of adipose tissue. *Mol Cell Proteomics* 2008;7:1570-83.
14. Vrana J, Gamez J, Madden B, Theis J, Bergen Hr, Dogan A. Classification of amyloidosis by laser microdissection and mass spectrometry-based proteomic analysis in clinical biopsy specimens. *Blood* 2009;114:4957-9.
15. Brambilla F, Lavatelli F, Di Silvestre D, et al. Reliable typing of systemic amyloidoses through proteomic analysis of subcutaneous adipose tissue. *Blood* 2011.
16. Palladini G, Merlini G. Transplantation vs. conventional-dose therapy for amyloidosis. *Curr Opin Oncol* 2011;23:214-20.
17. Wechalekar A, Merlini G, Gillmore JD, et al. Role of NT-ProBNP to Assess the Adequacy of Treatment Response in AL Amyloidosis. *Blood* 2008;112.
18. Palladini G, Russo P, Nuvolone M, et al. Treatment with oral melphalan plus dexamethasone produces long-term remissions in AL amyloidosis. *Blood* 2007;110:787-8.

19. Comenzo R, Gertz M. Autologous stem cell transplantation for primary systemic amyloidosis. *Blood* 2002;99:4276-82.
20. Skinner M, Santhorawala V, Seldin D, 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.
21. Gertz M, Lacy M, 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;34:1025-31.
22. 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;103:2936-8.
23. Wechalekar A, Goodman H, Lachmann H, Offer M, Hawkins P, Gillmore J. Safety and efficacy of risk-adapted cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone in systemic AL amyloidosis. *Blood* 2007;109:457-64.
24. Jaccard A, Moreau P, Leblond V, et al. High-dose melphalan versus melphalan plus dexamethasone for AL amyloidosis. *N Engl J Med* 2007;357:1083-93.
25. Cibeira MT, Santhorawala V, Seldin DC, et al. Outcome of AL amyloidosis after high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation: long-term results in a series of 421 patients. *Blood* 2011.
26. Zonder J, Santhorawala V, Snyder R, et al. Melphalan and Dexamethasone Plus Bortezomib Induces Hematologic and Organ Responses in AL-Amyloidosis with Tolerable Neurotoxicity. *Blood* 2009:310-1.
27. Jimenez-Zepeda V, Reeder C, Mikhael J, et al. Cyclophosphamide, Bortezomib and Dexamethasone (CyBORD) Induces Rapid and Complete Responses in Patients with Amyloidosis Not Eligible for Peripheral Blood Stem Cell Transplant. *Blood* 2009:737-.
28. Palladini G, Malamani G, Cò F, et al. Holter monitoring in AL amyloidosis: prognostic implications. *Pacing Clin Electrophysiol* 2001;24:1228-33.
29. Palladini G, Russo P, Lavatelli F, et al. Treatment of patients with advanced cardiac AL amyloidosis with oral melphalan, dexamethasone, and thalidomide. *Ann Hematol* 2009;88:347-50.
30. Palladini G, Russo P, Foli A, et al. Treatment with Oral Melphalan and Dexamethasone of An Extended Patient Population with AL Amyloidosis. *Blood* 2009;114:1496-.
31. Kastiris E, Wechalekar A, Dimopoulos M, et al. Bortezomib with or without dexamethasone in primary systemic (light chain) amyloidosis. *J Clin Oncol* 2010;28:1031-7.
32. Reece DE, Hegenbart U, Santhorawala V, et al. Efficacy and safety of once-weekly and twice-weekly bortezomib in patients with relapsed systemic AL amyloidosis: results of a phase 1/2 study. *Blood* 2011.
33. Landau H, Hassoun H, Bello C, et al. Consolidation with bortezomib and dexamethasone following risk-adapted melphalan and stem cell transplant in systemic AL amyloidosis. *Amyloid* 2011;18 Suppl 1:130-1.
34. 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;105:2949-51.
35. Santhorawala V, Wright D, Rosenzweig M, et al. Lenalidomide and dexamethasone in the treatment of AL amyloidosis: results of a phase 2 trial. *Blood* 2007;109:492-6.
36. Dispenzieri A, Lacy M, Zeldenrust S, et al. The activity of lenalidomide with or without dexamethasone in patients with primary systemic amyloidosis. *Blood* 2007;109:465-70.

37. Moreau P, Jaccard A, Benboubker L, et al. Lenalidomide in combination with melphalan and dexamethasone in patients with newly diagnosed AL amyloidosis: a multicenter phase 1/2 dose-escalation study. *Blood* 2010;116:4777-82.
38. Hunstein W. Epigallocatechin-3-gallate in AL amyloidosis: a new therapeutic option? *Blood* 2007;110:2216.
39. Mereles D, Buss SJ, Hardt SE, Hunstein W, Katus HA. Effects of the main green tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate on cardiac involvement in patients with AL amyloidosis. *Clin Res Cardiol* 2010;99:483-90.