

Identificazione di danno renale reversibile e di precoce risposta alla chemioterapia in pazienti con amiloidosi AL

Paolo Milani¹, Giovanni Palladini¹, Ute Hegenbart², Christoph Kimmich², Andrea Foli¹, Anthony D. Ho², Marta Vidus Rosin¹, Riccardo Albertini³, Remigio Moratti⁴, Stefan Schönland², Giampaolo Merlini^{1,3}

¹Centro per lo Studio e la Cura delle Amiloidosi Sistemiche, Laboratori Sperimentali di Ricerca di Biotecnologie e Servizio di Analisi Chimico-Cliniche, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Dipartimento di Medicina Molecolare, Università di Pavia

²Centro per l'Amiloidosi, Dipartimento di Medicina Interna V, Divisione di Ematologia/Oncologia/Reumatologia, Università di Heidelberg, Germania

³Laboratorio di Analisi Chimico-Cliniche, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

⁴Direzione Scientifica, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

Questo lavoro è stato in parte presentato al 46° Congresso Nazionale SIBioC, 13-15 Ottobre 2014, Roma, sotto forma di poster, ricevendo, nella persona del suo primo autore (P. Milani), il premio SIBioC destinato ai 4 migliori poster presentati.

ABSTRACT

Identification of reversible renal damage and early response to chemotherapy in AL amyloidosis. The kidney is involved in 70% of patients with immunoglobulin light-chain (AL) amyloidosis, but little is known on progression or reversibility of renal involvement. Furthermore, criteria for renal response have never been validated. We designed a staging system for renal damage and identified criteria for renal response and progression in a population of 732 newly diagnosed patients with AL amyloidosis. The population was composed of 461 patients from Pavia (testing cohort) and 271 subjects from Heidelberg (validation cohort). Baseline proteinuria >5 g/24 h and estimated glomerular filtration rate (eGFR) <50 mL/min/1.73 m² were independently associated with poorer renal survival and discriminated between 3 stages (with none, one or two markers above the cut-off) with significant different renal survival. At 6-month follow-up, a $\geq 25\%$ eGFR decrease predicted poor renal survival in both cohorts and was adopted as criterion for renal progression. A decrease in proteinuria $\geq 30\%$ or below the cut-off of 0.5 g/24 h in absence of renal progression were the criteria for renal response, being associated with longer renal survival in the testing and validation cohorts. These endpoints can be used as validated response criteria in renal AL amyloidosis, allowing early assessment of treatment efficacy.

INTRODUZIONE

Il rene è coinvolto nel 70% dei casi di pazienti con amiloidosi AL (1). L'interessamento renale si traduce in una morbilità significativa e la presenza di insufficienza renale limita le opzioni terapeutiche (2, 3). Tuttavia, l'attuale sistema di stadiazione dei pazienti con amiloidosi AL, necessario per guidare la strategia terapeutica, è basato sulla severità del danno cardiaco e non prende in considerazione le alterazioni della funzione renale (4, 5). Sebbene la Società Internazionale per l'Amiloidosi (ISA) abbia recentemente validato i criteri per la valutazione della risposta ematologica e cardiaca, basandosi sulla sopravvivenza dei pazienti, al

momento non esiste uno "score" prognostico validato per la definizione del danno renale in questa malattia. Infatti, i criteri per definire la risposta renale al trattamento sono stati stabiliti nel 2005 e non sono mai stati validati (6).

Alcuni studi hanno dimostrato che la progressione verso la dialisi è più frequente nei pazienti che hanno una funzione renale compromessa, definita come elevato stadio di malattia renale cronica (CKD), e meno frequente in coloro che ottengono una riduzione della differenza tra le catene leggere libere amiloidogeniche e le non amiloidogeniche (dFLC) $>90\%$ dopo la chemioterapia (7). Più recentemente, il gruppo della Mayo Clinic ha riportato che una riduzione importante della proteinuria a un anno dalla diagnosi si associa a

Corrispondenza a: Giampaolo Merlini, Viale Golgi 19, 27100 Pavia. Tel. 0392502994, Fax 0382502990, E-mail gmerlini@unipv.it

Ricevuto: 01.07.2015

Revisionato: 18.08.2015

Accettato: 27.08.2015

una più lunga sopravvivenza, riscontrando inoltre che gli aumenti della creatininemia non si associano a un peggioramento della sopravvivenza globale (8). Questi dati hanno messo in discussione la definizione di risposta renale proposta nel 2005 dal consenso ISA, che richiede una riduzione >50% della proteinuria in assenza di un aumento della creatininemia >25% (6). Tuttavia, lo studio della Mayo Clinic è basato sulla sopravvivenza dei pazienti, che è influenzata principalmente dalla presenza di un interessamento cardiaco piuttosto che da quello renale (9). Pertanto, dato che la presenza di interessamento renale ha un minore impatto sulla sopravvivenza globale rispetto a quello cardiaco, i criteri di risposta e progressione renale dovrebbero basarsi sul rischio di progressione verso la dialisi e non necessariamente sul rischio di morte. Inoltre, dato che il tempo medio per ottenere una riduzione della proteinuria è di circa un anno, un intervallo di tempo molto superiore al momento in cui deve essere effettuata la valutazione della risposta ematologica al trattamento, è necessario identificare marcatori precoci di risposta renale, che possano rapidamente permettere di modificare la strategia terapeutica.

Basandoci su queste considerazioni, abbiamo disegnato questo studio al fine di identificare e validare dei criteri per definire il rischio di progressione verso la dialisi e individuare marcatori precoci di risposta renale in pazienti con amiloidosi AL, precedentemente non sottoposti a trattamento, valutati presso due centri di riferimento europei.

MATERIALI E METODI

La popolazione in studio comprendeva pazienti con interessamento renale diagnosticati tra il 2004 e il 2012 presso il Centro per lo Studio e la Cura delle Amiloidosi Sistemiche di Pavia e l'Amyloidosis Center di Heidelberg. Tutti i pazienti avevano una diagnosi biotipica di amiloidosi. Le fibrille di amiloide sono state caratterizzate come costituite da catene leggere immunoglobuliniche per mezzo di analisi immunoistochimica in microscopia elettronica o proteomica (10-12). In tutti i casi, la componente monoclonale amiloidogena, corrispondente a quella individuata nei depositi di amiloide in immunoistochimica, è stata documentata mediante immunofissazione ad alta risoluzione del siero e delle urine e/o quantificazione delle catene leggere libere (FLC) circolanti (13, 14). La presenza di un interessamento renale è stata definita secondo i criteri ISA del 2005, come il riscontro di proteinuria >0,5 g/24 ore, prevalentemente costituita da albumina (6). I pazienti che al momento della diagnosi erano già sottoposti a dialisi sono stati esclusi. Tutti i pazienti hanno dato il proprio consenso informato scritto in accordo con le linee guida adottate dal Comitato Etico locale e la Dichiarazione di Helsinki.

Al momento della prima visita, tutti i pazienti in entrambi i centri sono stati sottoposti a un esame

obiettivo completo, a un'elettroforesi con immunofissazione ad alta risoluzione del siero e delle urine, alla determinazione della concentrazione delle FLC circolanti, a un esame emocromocitometrico con formula leucocitaria, alla misurazione della creatinina plasmatica e alla stima della velocità di filtrazione glomerulare mediante l'equazione "Chronic Kidney Disease - Epidemiology Collaboration" (CKD-EPI), alla determinazione della proteinuria delle 24 ore, alla quantificazione del peptide natriuretico di tipo B (BNP) e alla porzione ammino-terminale del suo propeptide (NT-proBNP), della troponina I (cTnI) o della troponina T con metodica ad alta sensibilità (cTnT), a un'ecocardiografia con determinazione dello spessore del setto interventricolare, della parete posteriore del ventricolo sinistro e della frazione d'eiezione e calcolo dello spessore medio di parete del ventricolo sinistro. La risposta alla terapia è stata valutata a 3 e/o 6 mesi dopo l'inizio del trattamento secondo i criteri ISA (9).

Lo studio ha preso in considerazione la "sopravvivenza renale" definita come il tempo che intercorre tra la diagnosi e l'inizio della dialisi. I pazienti che sono deceduti prima dell'inizio della dialisi sono stati censurati ai fini dell'analisi (15).

Il metodo di Cox è stato impiegato per calcolare l'"hazard ratio" (HR) e il suo intervallo di confidenza (CI) al 95% per la progressione verso la dialisi relativamente a una serie di variabili ritenute potenziali predittori. L'analisi ROC basata sulla progressione verso la dialisi a due anni è stata impiegata per identificare il migliore cut-off per predire la progressione renale. Abbiamo costruito un sistema di stadiazione basandoci sui valori definiti tramite le curve ROC. Le curve di sopravvivenza sono state disegnate secondo il metodo di Kaplan Meier.

La definizione dei criteri di risposta e di progressione renale è stata basata su un'analisi di "landmark" a 6 mesi, come è stato recentemente effettuato per stabilire i criteri internazionali di risposta ematologica e cardiaca (9). I cambiamenti delle variabili basali associati con la sopravvivenza renale sono stati identificati tramite un'analisi ROC basata sull'ingresso in dialisi a 24 mesi. Le variabili misurate all'inizio dello studio in grado di predire la sopravvivenza renale, il sistema di stadiazione del danno renale e i criteri di risposta e progressione renale, sono state definite nel gruppo di studio (la coorte italiana) e i risultati ottenuti sono stati validati nella coorte di validazione (la coorte tedesca). Il "software" utilizzato per l'analisi statistica è stato MedCalc v.12.7.

RISULTATI

La popolazione in studio è risultata di 732 pazienti non precedentemente sottoposti a chemioterapia, 461 nella coorte italiana e 271 nel gruppo tedesco. Le caratteristiche dei pazienti sono presentate nella Tabella 1.

Il tempo di osservazione mediano dei pazienti viventi è risultato di 40 e 50 mesi, rispettivamente, nella coorte italiana e tedesca. Durante il periodo di studio sono deceduti 226 (49%) pazienti nel gruppo italiano e 136 (50%) nella coorte tedesca. Non è stata riscontrata una

Tabella 1

Caratteristiche dei pazienti studiati. I dati sono presentati in numero assoluto (e percentuale) o in valori mediani (e intervallo interquartile)

Variabile	Coorte di studio (n=461)	Coorte di validazione (n=271)	P
Età (anni)	64 (56-61)	61 (54-68)	<0,001
Maschi	264 (57%)	159 (59%)	0,71
Interessamento d'organo			
Cuore	322 (70%)	190 (70%)	0,94
Fegato	75 (16%)	72 (27%)	0,001
Sistema nervoso periferico	55 (12%)	39 (14%)	0,34
Tessuti molli	49 (11%)	91 (33%)	<0,001
Stadio cardiaco I / II / III ^a	105 (23%)/196 (42%)/160 (35%)	59 (27%)/89 (41%)/70 (32%)	0,50
NT-proBNP >8500 ng/L	85 (18%)	43 (16%)	0,38
Proteinuria, g/24 ore	5,1 (2,3-9,4)	6,0 (3,3-9,0)	0,046
Creatinina sierica, mg/dL	1,11 (0,87-1,70)	1,10 (0,83-1,63)	0,18
eGFR, mL/min/1,73 m ²	62 (38-84)	64 (42-88)	0,20
Stadio CKD 1 / 2 / 3 / 4 / 5 ^b	94 (21%)/148 (32%)/139 (30%)/ 53 (11%)/27 (6%)	65 (24%)/92 (34%)/73 (27%)/34 (12%)/7 (3%)	0,15
dFLC, mg/L	160 (62-402)	126 (54-306)	0,22

NT-proBNP, frammento aminoterminale del propeptide natriuretico di tipo B; eGFR, velocità di filtrazione glomerulare stimata; CKD, malattia renale cronica; dFLC, differenza tra catene leggere libere amiloidogeniche e non amiloidogeniche.

^a Dati disponibili per 218 pazienti.

^b La stadiazione CKD è definita sulla base del valore di eGFR: stadio I, ≥ 90 ; stadio II, 60-89; stadio III, 30-59; stadio IV, 15-29; stadio V, < 15 mL/min/1,73 m².

differenza significativa di sopravvivenza tra le due coorti. Per 71 (15%) pazienti italiani e 84 (31%) pazienti della coorte tedesca è stato necessario l'ingresso in dialisi. La "sopravvivenza renale" è risultata significativamente più lunga nel gruppo italiano rispetto al gruppo tedesco ($P < 0,001$).

Fattori in grado di predire la "sopravvivenza renale"

Le variabili valutate al fine di predire la progressione verso la dialisi nella coorte italiana sono riportate nella Tabella 2. La sopravvivenza del rene era influenzata da proteinuria, eGFR e, in grado minore, dall'albumina sierica. All'analisi multivariata, proteinuria ed eGFR risultavano essere predittori indipendenti della progressione verso la dialisi.

A un'analisi ROC basata sul rischio di progressione alla dialisi a 2 anni dalla diagnosi, l'area sotto la curva è risultata 0,70 (CI: 0,62-0,78) per la proteinuria e 0,88 (CI: 0,82-0,93) per l'eGFR. I cut-off in grado di predire in modo migliore la progressione verso la dialisi erano 5 g/24 ore per la proteinuria [sensibilità, 77,8% (CI: 64,4%-88,0%); specificità, 50,0% (CI: 42,3%-57,7%)] e 50 mL/min/1,73 m² per l'eGFR [sensibilità, 85,2% (CI: 72,9%-93,4%); specificità, 78,2% (CI: 71,3%-84,1%)]. Basandoci su questi valori è stato possibile costruire un sistema di stadiazione in grado di discriminare in modo accurato 3 gruppi con differenze significative nel rischio di progressione verso la dialisi, rispettivamente con nessun fattore di rischio (stadio I), uno (stadio II) o due

fattori (stadio III) (Figura 1). Il rischio di progressione verso la dialisi a 3 anni dalla diagnosi nello stadio II era del 7%, mentre era del 37% nello stadio III. Al contrario, nessuno dei pazienti con una proteinuria ≤ 5 g/24 ore ed eGFR ≥ 50 mL/min/1,73 m² alla diagnosi (stadio I) ha poi dovuto iniziare la dialisi. Non si evidenziavano differenze significative di sopravvivenza nei 3 diversi gruppi.

Questi risultati sono stati validati nella coorte tedesca. Un'analisi della "sopravvivenza renale" eseguita nella coorte di validazione ha confermato che una proteinuria > 5 g/24 ore [HR, 7,02 (CI: 3,59-13,73), $P < 0,001$] e un'eGFR < 50 mL/min/1,73 m² [HR, 5,71 (CI: 3,62-9,00), $P < 0,001$] erano fattori indipendenti capaci di predire la progressione verso la dialisi. Il sistema di stadiazione renale proposto è stato in grado di identificare differenze nella "sopravvivenza renale" nel I, II e III stadio con un rischio di progressione verso la dialisi a 3 anni rispettivamente del 4%, 30% e 85%.

Criteri di risposta ematologica e progressione renale

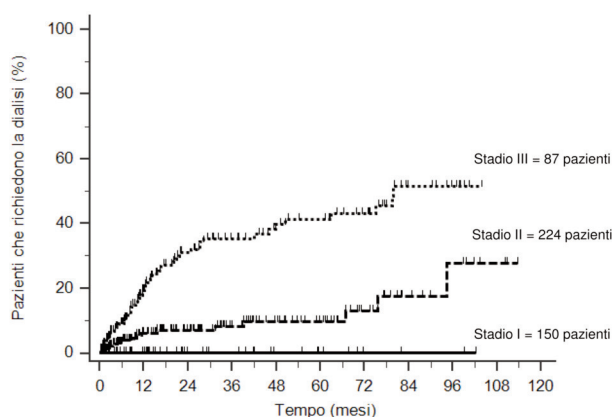
Per l'identificazione dei criteri di risposta e progressione renale abbiamo eseguito un'analisi su 472 pazienti (64%), 301 della coorte italiana e 172 della coorte tedesca, per i quali erano a disposizione i dati di risposta a 6 mesi dall'inizio del trattamento. Un totale di 65 pazienti è deceduto, 49 hanno iniziato la dialisi prima della valutazione della risposta a 6 mesi e 146 non hanno eseguito una valutazione della risposta a 6 mesi.

Tabella 2

Variabili valutate per la progressione renale nella coorte di studio

Variabile	HR (95%CI)	P
<i>Analisi univariata</i>		
Età	1,00 (0,98-1,03)	0,88
Genere maschile	0,73 (0,46-1,16)	0,19
Interessamento cardiaco	1,07 (0,65-1,73)	0,78
Stadio III cardiaco	1,21 (0,69-2,15)	0,51
Interessamento epatico	1,11 (0,60-2,07)	0,74
Proteinuria, g/24 ore	1,11 (1,07-1,15)	<0,001
Proteinuria >5 g/24 ore	3,67 (2,05-6,57)	<0,001
eGFR, mL/min/1,73 m ²	0,96 (0,95-0,97)	<0,001
eGFR, <50 mL/min/1,73 m ²	6,96 (4,15-11,68)	<0,001
Albumina sierica, g/L	0,44 (0,29-0,79)	0,025
Albumina sierica, <30 g/L	4,20 (0,91-19,29)	0,067
dFLC	1,00 (0,99-1,01)	0,85
dFLC, >160 ng/L	1,00 (0,62-1,62)	0,99
<i>Analisi multivariata</i>		
Proteinuria, >5 g/24 ore	3,91 (2,18-7,00)	<0,001
eGFR, <50 mL/min/1,73 m ²	7,24 (4,31-12,15)	<0,001
Albumina sierica, <30 g/L	1,37 (0,74-8,56)	0,21

HR, "hazard ratio"; CI, intervallo di confidenza; eGFR, velocità di filtrazione glomerulare stimata; dFLC, differenza tra catene leggere libere amiloidogeniche e non amiloidogeniche.

**Figura 1**

Progressione verso la dialisi secondo la stadiazione renale nella coorte di studio (461 pazienti).

Stadio I: proteinuria ≤ 5 g/24 ore ed eGFR ≥ 50 mL/min/1,73 m²;
Stadio II: proteinuria >5 g/24 ore o eGFR <50 mL/min/1,73 m²;
Stadio III: proteinuria >5 g/24 ore ed eGFR <50 mL/min/1,73 m².

Un'analisi ROC basata sulla progressione renale a 2 anni dalla data del "landmark" eseguita nella coorte di studio (gruppo italiano) ha mostrato che i cambiamenti della proteinuria, dell'eGFR e della dFLC erano in grado di predire la progressione verso la dialisi. I valori che meglio erano in grado di predire la sopravvivenza renale erano una riduzione del 28,8% della proteinuria, una riduzione dell'eGFR del 23,1% e una dFLC dopo

chemioterapia <44,4 mg/L. Si può notare che questo valore di dFLC è prossimo al valore che è in grado di definire la risposta ematologica parziale molto buona (VGPR) al trattamento (<40 mg/L).

Basandoci su questi risultati e sulla "sopravvivenza renale", abbiamo definito i criteri di risposta ematologica e progressione renale a 6 mesi dall'inizio del trattamento (Tabella 3 e Figura 2). In particolare, la progressione renale era definita come una riduzione dell'eGFR $\geq 25\%$, la risposta renale definita come una riduzione della proteinuria $\geq 30\%$ o al di sotto di 0,5 g/24 ore in assenza di una progressione renale e la VGPR definita come una riduzione della dFLC <40 mg/L. A un'analisi multivariata, il criterio di progressione renale [HR, 4,47 (CI: 3,05-6,55), P <0,001] e la risposta renale [HR, 2,76 (CI: 2,03-3,75), P <0,001] erano predittori indipendenti della sopravvivenza renale.

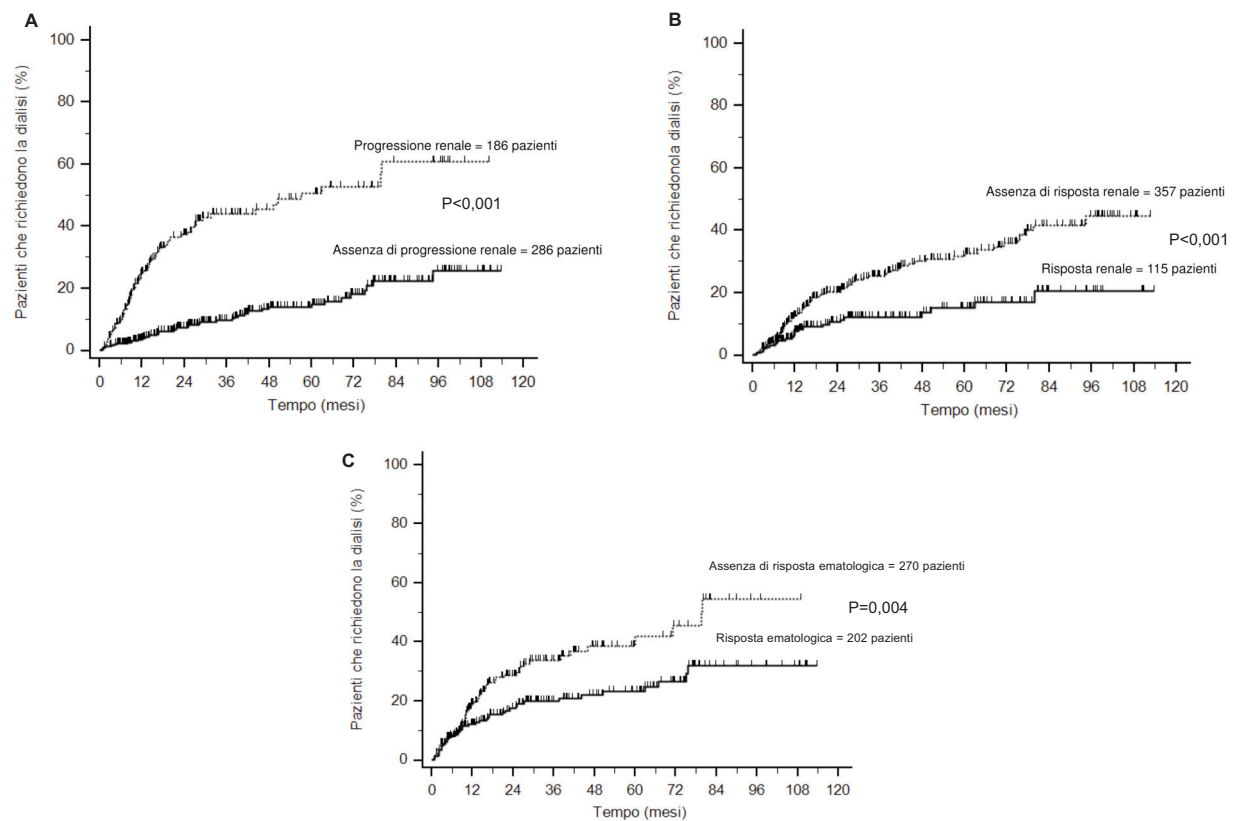
I pazienti che hanno ottenuto una VGPR o una risposta ematologica completa al trattamento hanno mostrato una riduzione della progressione verso la dialisi; questo si osservava non solo in coloro che erano classificati nello stadio II (nell'intera popolazione in studio, il tempo mediano di progressione verso la dialisi non è stato raggiunto in entrambi i gruppi e la progressione verso la dialisi a 3 anni è risultata 4% vs. 20%, P=0,002), ma anche nei pazienti nello stadio III (tempo mediano di progressione verso la dialisi 30 vs. 69 mesi nella popolazione generale, P <0,001). Questa osservazione indica che ottenere una risposta ematologica al trattamento permette di migliorare

Tabella 3

Analisi dei criteri di progressione renale e risposta renale ed ematologica (analisi di "landmark" a 6 mesi)

Criterio	Definizione	Coorte di studio (N=301)		Coorte di validazione (N=171)	
		HR (95%CI)	P	HR (95%CI)	P
Progressione renale	Riduzione dell'eGFR $\geq 25\%$	4,56 (2,44-8,52)	<0,001	4,74 (2,64-8,50)	<0,001
Risposta renale	Riduzione della proteinuria $\geq 30\%$ o <0,5 g/24 ore in assenza di progressione renale	0,15 (0,05-0,49)	<0,001	0,25 (0,06-0,98)	0,039
Risposta ematologica	VGPR (dFLC <40 mg/L in pazienti con dFLC ≥ 50 mg/L alla diagnosi) o CR (negatività all'immunofissazione sierica e urinaria e normale rapporto delle FLC)	0,47 (0,25-0,87)	0,014	0,24 (0,13-0,48)	<0,001

HR, "hazard ratio"; CI, intervallo di confidenza; eGFR, velocità di filtrazione glomerulare stimata; VGPR, risposta ematologica parziale molto buona; dFLC, differenza tra catene leggere libere amiloidogeniche e non amiloidogeniche; CR, risposta completa; FLC, catene leggere libere circolanti.

**Figura 2**

Progressione verso la dialisi basata sui criteri di risposta ematologica e progressione renale (analisi di "landmark" a 6 mesi). A) Progressione renale nella coorte di studio; B) Risposta renale nella coorte di studio; C) Risposta ematologica nella coorte di studio.

l'andamento della funzione renale anche nei pazienti ad alto rischio.

Infine, abbiamo valutato l'applicabilità dei criteri di risposta e progressione renale nei pazienti che disponevano di una valutazione della risposta ematologica a 3 mesi dall'inizio del trattamento (133 nel gruppo italiano e 69 in quello tedesco). In considerazione del ridotto numero di pazienti, abbiamo

eseguito la valutazione sull'intero gruppo di 202 soggetti. I criteri di risposta e progressione renale proposti hanno mantenuto la capacità di predire la "sopravvivenza renale" a 3 mesi.

Valutazione dei criteri di risposta e di progressione renale proposti nel 2005 (6)

Abbiamo valutato se la definizione di risposta renale

proposta nel 2005 (una riduzione >50% della proteinuria in assenza di una riduzione dell'eGFR >25%) abbia la capacità di predire la "sopravvivenza renale" e abbiamo riscontrato che questo criterio è in grado di discriminare la "sopravvivenza renale" nella popolazione in studio (2% vs. 13% di rischio di progressione verso la dialisi a 2 anni, P=0,004). Tuttavia, questa differenza non ha raggiunto la significatività statistica nei pazienti della coorte di validazione (7% vs. 18% di rischio di progressione verso la dialisi a 2 anni, P=0,073). È interessante notare che i pazienti che hanno raggiunto una riduzione della proteinuria tra 30% e 50% e coloro in cui la proteinuria si è ridotta >50% hanno dimostrato di avere un identico andamento del danno renale sia nel gruppo in studio (0% vs. 2% a due anni, P=0,87) che nella coorte di validazione (10% vs. 7% a due anni, P=0,68). Questo a indicare che i nuovi criteri di risposta identificano correttamente i pazienti con una risposta renale tra coloro che hanno migliore andamento della funzione renale, nonostante la riduzione della proteinuria sia in questo caso meno pronunciata.

L'aumento della proteinuria a 6 mesi dalla diagnosi permetteva di discriminare un peggioramento della "sopravvivenza renale". In particolare, nell'intera popolazione dello studio, un aumento del 50% della proteinuria in assenza di un aumento $\geq 25\%$ dell'eGFR è risultato essere associato a un peggioramento della "sopravvivenza renale", anche se questa differenza non è risultata statisticamente significativa (12% vs. 15% a due anni, P= 0,076).

Effetto della progressione e della risposta renale sulla sopravvivenza

La progressione renale ($\geq 25\%$ di riduzione dell'eGFR) a 6 mesi dalla diagnosi è risultata essere associata a una ridotta sopravvivenza nella coorte italiana (mediana di sopravvivenza, 68 vs. 96 mesi, P=0,047), ma questa differenza non è risultata statisticamente significativa nella coorte tedesca (mediana di sopravvivenza, 79 vs. 105 mesi, P=0,061).

La risposta renale (una riduzione della proteinuria $\geq 30\%$ o una riduzione a un valore $< 0,5$ g/24 ore di proteinuria) non era associata a una differenza significativa della sopravvivenza in entrambi i gruppi, con una mediana di sopravvivenza di 66 vs. 63 mesi nei pazienti di Pavia e di 75 vs. 60 mesi nel gruppo di Heidelberg (P=0,48).

Basandoci sui dati dello studio di Leung et al. (8), abbiamo valutato se una maggiore riduzione della proteinuria poteva associarsi a un miglioramento della sopravvivenza. Pochi pazienti (4 nel gruppo italiano e uno nel gruppo tedesco) hanno ottenuto una riduzione della proteinuria >95% a 6 mesi. Una riduzione della proteinuria >75% è stata documentata in 33 pazienti del gruppo italiano e in 18 soggetti della coorte di validazione, ma non è stata documentata una differenza significativa della sopravvivenza tra questi gruppi (mediana di sopravvivenza, 61 vs. 77 mesi nel gruppo italiano, P=0,061; mediana di sopravvivenza, 60 vs. 78

mesi nel gruppo tedesco, P=0,17).

DISCUSSIONE

Nonostante il rene sia coinvolto in circa tre quarti dei pazienti con amiloidosi AL e la progressione del danno renale si traduca in un peggioramento della qualità della vita, in una maggiore morbilità e riduca le possibilità di accesso a un trattamento efficace, la nostra capacità nel predire e monitorare la progressione del danno renale rimane insoddisfacente. Pertanto, in questo studio abbiamo identificato i criteri prognostici associati all'interessamento renale basandoci sulla progressione verso la dialisi. Tutti i risultati ottenuti nella coorte italiana erano poi validati nella coorte tedesca. Siamo stati in grado di disegnare un sistema di stadiazione basato su misurazioni universalmente disponibili, quali proteinuria ed eGFR, che sono in grado di discriminare in modo chiaro 3 gruppi di pazienti che hanno una significativa differenza di rischio di progressione verso la dialisi. Sebbene un paziente ad alto rischio abbia una probabilità di avere necessità di dialisi che oscilla tra 60% e 80% nei primi 3 anni dopo la diagnosi, un paziente con un danno renale in stadio I, definito come proteinuria ≤ 5 g/24 ore ed eGFR ≥ 50 mL/min/1,73 m², ha un rischio molto ridotto di progressione (da 0% a 4% nei primi 3 anni). Questo conferma l'importanza di una diagnosi precoce al fine di trattare i pazienti con amiloidosi AL prima che si sia instaurato un danno d'organo irreversibile, come recentemente ricordato (2).

Inoltre, abbiamo identificato e validato i criteri di risposta ematologica e progressione renale che possono essere usati a 3 e a 6 mesi dopo l'inizio del trattamento, tempi nei quali deve anche essere effettuato il controllo della risposta ematologica e cardiaca, secondo le linee guida attualmente in uso (9). Abbiamo osservato che una riduzione della proteinuria almeno del 30% o una sua riduzione al di sotto di 0,5 g/24 ore si associano a una significativa prevenzione della progressione verso l'insufficienza renale. D'altro canto, precoci aumenti della proteinuria non si associano in modo significativo a variazioni della funzione renale.

Come atteso, il raggiungimento di una risposta ematologica alla terapia secondo i nuovi criteri di risposta è un predittore di un minore rischio di progressione del danno renale. Tuttavia, una risposta ematologica parziale è un obiettivo non soddisfacente e potrebbe non essere in grado di ridurre il rischio di progressione verso la dialisi. Al contrario, per poter raggiungere un miglioramento della funzione renale è richiesta una risposta di elevata qualità (almeno una VGPR). Questo è in accordo con i dati di Pinney et al. (7).

La maggiore limitazione di questo studio è che si tratta di una valutazione retrospettiva. D'altra parte, il fatto che abbiamo ottenuto risultati comparabili in due popolazioni di pazienti trattati in due centri di riferimento differenti, esposti a regimi di trattamento diversi, conferma la robustezza dei dati ottenuti. Inoltre, solo pochi pazienti al momento della diagnosi avevano una proteinuria molto bassa (tra 0,5 e 0,7 g/24 ore) e non è

stato possibile determinare se in questi soggetti si possa definire un criterio di risposta renale.

In conclusione, in questo lavoro abbiamo identificato che il rischio di progressione del danno renale nell'amiloidosi AL può essere predetto dalla misurazione della proteinuria e dall'eGFR alla diagnosi di malattia. Queste due variabili identificano pazienti a basso rischio, che difficilmente avranno necessità di dialisi, e soggetti che sono a elevato rischio di progredire verso un'insufficienza renale terminale. Precoci cambiamenti nell'eGFR e nella proteinuria dovrebbero essere utilizzati per valutare l'efficacia del trattamento, in aggiunta ai noti criteri di risposta ematologica e cardiaca.

CONFLITTO DI INTERESSI

Nessuno.

BIBLIOGRAFIA

1. Palladini G, Comenzo RL. The challenge of systemic immunoglobulin light-chain amyloidosis (AL). *Subcell Biochem* 2012;65:609-42.
2. Merlini G, Wechalekar AD, Palladini G. Systemic light chain amyloidosis: an update for treating physicians. *Blood* 2013;121:5124-30.
3. Gatt ME, Palladini G. Light chain amyloidosis 2012: a new era. *Br J Haematol* 2013;160:582-98.
4. 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;22:3751-7.
5. Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements. *J Clin Oncol* 2012;30:989-95.
6. Gertz MA, Comenzo R, Falk RH, et al. 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;79:319-28.
7. Pinney JH, Lachmann HJ, Bansal L, et al. Outcome in renal AL amyloidosis after chemotherapy. *J Clin Oncol* 2011;29:674-81.
8. Leung N, Glavey SV, Kumar S, et al. A detailed evaluation of the current renal response criteria in AL amyloidosis: is it time for a revision? *Haematologica* 2013;98:988-92.
9. Palladini G, Dispenzieri A, Gertz MA, et al. New criteria for response to treatment in immunoglobulin light chain amyloidosis based on free light chain measurement and cardiac biomarkers: impact on survival outcomes. *J Clin Oncol* 2012;30:4541-9.
10. Schonland SO, Hegenbart U, Bochtler T, et al. Immunohistochemistry in the classification of systemic forms of amyloidosis: a systematic investigation of 117 patients. *Blood* 2012;119:488-93.
11. Arbustini E, Verga L, Concardi M, et al. Electron and immuno-electron microscopy of abdominal fat identifies and characterizes amyloid fibrils in suspected cardiac amyloidosis. *Amyloid* 2002;9:108-14.
12. Brambilla F, Lavatelli F, Di Silvestre D, et al. Reliable typing of systemic amyloidoses through proteomic analysis of subcutaneous adipose tissue. *Blood* 2012;119:1844-7.
13. Bochtler T, Hegenbart U, Heiss C et al. Evaluation of the serum-free light chain test in untreated patients with AL amyloidosis. *Haematologica* 2008;93:459-62.
14. Palladini G, Russo P, Bosoni T, et al. Identification of amyloidogenic light chains requires the combination of serum-free light chain assay with immunofixation of serum and urine. *Clin Chem* 2009;55:499-504.
15. Moranne O, Watier L, Rossert J, et al. Primary glomerulonephritis: an update on renal survival and determinants of progression. *QJM* 2008;101:215-24.