Hematologia
2018, tom 9, nr 3, 181–195
DOI: 10.5603/Hem.2018.0024
Copyright © 2018 Via Medica
ISSN 2081–0768

VIA MEDICA

PRACA POGLĄDOWA

Diagnostyka i leczenie amyloidozy AL

Diagnostics and treatment of AL amyloidosis

Krzysztof Jamroziak[1], Paolo Milani[2], Bartosz Puła[1], Sonia Dębek[1], Giovanni Palladini[2]

[1]Klinika Hematologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa, Polska

[2]*Amyloidosis Research and Treatment Center, Foundation "Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico* (IRCCS) *Policlinico San Matteo" and Department of Molecular Medicine, University of Pavia,* Pawia, Włochy

Streszczenie

W przebiegu amyloidozy łańcuchów lekkich (amyloidozy AL) monoklonalne łańcuchy lekkie immunoglobulin, wytwarzane przez klonalne plazmocyty, odkładają się w tkankach i narządach w postaci nieprawidłowo sfałdowanych, nierozpuszczalnych kompleksów białkowych nazywanych amyloidem. Choroba ma heterogenny obraz kliniczny ze względu na tropizm narządowy prekursorów amyloidu różnorodny u poszczególnych pacjentów. Do najczęściej zajętych narządów należą serce (ok. 80% chorych), nerki, wątroba, a także układ nerwowy. Aby rozpoznać amyloidozę AL, należy przede wszystkim wykryć obecność amyloidu za pomocą barwienia próbki danej tkanki czerwienią Kongo oraz potwierdzić, że składa się on z łańcuchów lekkich immunoglobulin wytwarzanych przez monoklonalny rozrost plazmocytowy. Terapia amyloidozy AL przeważnie jest skierowana na eliminację klonalnych plazmocytów wytwarzających łańcuch lekki immunoglobulin. Kluczowa przed rozpoczęciem leczenia jest klasyfikacja chorych do odpowiedniej grupy ryzyka (niskiego, pośredniego lub wysokiego). W grupie niskiego ryzyka chorzy w młodszym wieku powinni być kierowani na terapię dużymi dawkami melfalanu wspartą przeszczepieniem autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych szpiku kostnego z ewentualnym leczeniem konsolidującym bortezomibem. W najliczniejszej (70% pacjentów) grupie średniego ryzyka standardem jest chemioterapia melfalanem i deksametazonem, a także schematy oparte na bortezomibie. W grupie wysokiego ryzyka zaleca się chemioterapię o zredukowanej intensywności. W leczeniu postaci nawrotowej oraz opornej amyloidozy AL podstawę schematów terapeutycznych stanowią leki immunomodulujące, a także inhibitory proteasomu nowej generacji, bendamustyna oraz przeciwciała monoklonalne.

Słowa kluczowe: amyloidoza AL, diagnostyka, leczenie, amyloid

Hematologia 2018; 9, 3: 181–195

Abstract

Light chain amyloidosis (AL amyloidosis) is a disease in which monoclonal immunoglobulin light chains, produced by clonal plasma cells are deposited extracellularly in the form of misfolded, insoluble protein complexes known as amyloid. This disease is a heterogeneous condition, due to the organ tropism, which varies among patients. Heart involvement prevails (80% of patients), whereas kidneys, liver and nervous system may be also involved. To diagnose AL amyloidosis, amyloid should be detected by staining tissue samples with Congo red, and the amyloid typing should reveal the immunoglobulin light chain character of the amyloid fibrils. The therapy usually

Adres do korespondencji: Krzysztof Jamroziak, Klinika Hematologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, ul. Indiry Gandhi 14, 02–776 Warszawa, tel. 22 34 96 478, faks 22 34 96 334, e-mail: k.m.jamroziak@gmail.com

focuses on the elimination of clonal plasma cells. Assigning the patient to the proper risk group (low, intermediate, high) is crucial. For younger patients of the low-risk group, high-dose melphalan with autologous hematopoietic stem cell transplantation with optional bortezomib-based consolidation treatment should be considered. For the most numerous (70% of patients), intermediate-risk group, melphalan, and dexamethasone, as well as bortezomib-based therapies should be given. Patients in the high-risk group should undergo a chemotherapy with reduced intensity. Recurrent or refractory disease can be treated with immunomodulatory drugs, as well as new-generation proteasome inhibitors, bendamustine and monoclonal antibodies.

Key words: AL amyloidosis, diagnostics, treatment, amyloid

Hematologia 2018; 9, 3: 181–195

Wprowadzenie

Amyloidoza łańcuchów lekkich (amyloidoza AL) należy do rzadkiej grupy chorób nazwanych amyloidozami, które charakteryzują się pozakomórkowym odkładaniem się w tkankach i narządach nieprawidłowo sfałdowanych, nierozpuszczalnych kompleksów białkowych nazywanych amyloidem [1–3]. Częstość nowych zachorowań na amyloidozę AL ocenia się na około 1 przypadek/100 tys. osób rocznie. Może być ona jednak niedoszacowana ze względu na fakt, że objawy amyloidozy nierzadko przypominają inne częstsze choroby w starszym wieku (np. niewydolność serca i niewydolność nerek o innej etiologii), a diagnostyka w kierunku amyloidozy AL nie jest w takich sytuacjach wdrażana rutynowo. Mediana wieku zachorowania wynosi 64 lata, przy czym tylko u 5% pacjentów choroba jest diagnozowana przed 40. rokiem życia. Ryzyko zachorowania u mężczyzn jest 1,5–2 razy wyższe niż u kobiet [1–3].

Białkami prekursorowymi amyloidu w amyloidozie AL są monoklonalne łańcuchy lekkie immunoglobulin wytwarzane przez klonalny rozrost plazmocytowy w szpiku kostnym lub rzadziej pozaszpikowo. W odróżnieniu od szpiczaka plazmocytowego (PCM, *plasma cell myeloma*) odsetek patologicznych komórek plazmocytowych w szpiku kostnym u pacjentów z rozpoznaniem amyloidozy zwykle nie przekracza 10%, jednak u części chorych klon plazmocytowy jest większy, a jeśli dodatkowo występuje przynajmniej jeden objaw wymieniony w kryteriach rozpoznania PCM, to należy rozpoznać współistnienie obu tych chorób [4]. Ze względu na swoisty tropizm narządowy prekursorów amyloidu u poszczególnych chorych, wynikający prawdopodobnie z unikatowej sekwencji aminokwasowej i konformacji łańcuchów lekkich, amyloidoza AL ma heterogenny obraz kliniczny. Objawy kliniczne amyloidozy AL są wynikiem postępującego upośledzenia funkcji różnych narządów spowodowanych narastającą masą pozakomórkowych złogów amyloidu, a w przypadku serca — również bezpośrednim działaniem toksycznym krążących amyloidogennych łańcuchów lekkich [1].

Patogeneza amyloidozy AL

Amyloidogenne klony komórek plazmatycznych mają podobne fenotypy i warianty liczby kopii do komórek szpiczaka, jednak tylko około 20% przypadków zachorowań stanowi amyloidozę AL towarzyszącą PCM.

W badaniach asocjacyjnych całego genomu (GWAS, *genome-wide association studies*) u pacjentów z amyloidozą AL wykazano profil genowy zbliżony do profilu w PCM, ale z wyraźniejszym udziałem mutacji w genie cykliny D1 jako mutacji napędzających rozwój choroby [5]. Aberracje chromosomowe w komórkach amyloidogennych występują bardzo często, a najbardziej powszechna jest translokacja t(11; 14). Mutacja ta występuje częściej niż w komórkach PCM i wiąże się z gorszą odpowiedzią na terapie oparte na bortezomibie i lekach immunomodulujących (IMiD, *immunomodulatory drugs*), nawet w przypadku stosowaniu cyklofosfamidu [6–8]. Inną częstą mutacją jest powielenie regionu 1q21, które dotyczy 20% chorych na amyloidozę AL, a zatem populacji mniejszej niż w przypadku PCM (36–47% nowo zdiagnozowanych PCM) [9]. Chorzy z taką aberracją gorzej odpowiadają na terapię doustnym melfalanem i deksametazonem bez bortezomibu (MDex) [6, 7].

Sekwencja aminokwasowa specyficzna dla rodzaju łańcucha lekkiego jest ważnym czynnikiem, który wpływa na właściwości fizykochemiczne wydzielanych monoklonalnych łańcuchów lekkich. Te cechy decydują z kolei o zdolności tworzenia amyloidu. Świadczy o tym fakt, że amyloidoza spowodowana monoklonalnymi łańcuchami klasy lambda występuje około 3-krotnie częściej niż klasy kappa. Do tego znacznie częstszym prekursorem

amyloidu są łańcuchy lekkie zawierające produkt genu V lambda 6 [10]. Monoklonalne przeciwciała o potencjale amyloidogennym tworzą wraz z niewłókienkową składową amyloidu P (SAP, *serum amyloid P component*) i glikozaminoglikanami tkanki łącznej nierozpuszczalną strukturę białkową typu beta-kartki. Następnie tworzy ona nierozgałęzione włókienka i ostatecznie złogi amyloidu.

Amyloid może być wydzielany do krwioobiegu (amyloidoza układowa) lub odkładany w obrębie jednej tkanki (amyloidoza miejscowa). Dominujące zajęcie narządu przez złogi amyloidowe różni się między pacjentami, a organotropizm można, przynajmniej w pewnym stopniu, tłumaczyć rodzajem łańcucha lekkiego wydzielanym przez patogenny klon plazmocytowy. Geny *IGLV2-14*, *IGVL6-57* i *IGLV3-1* odpowiadają za powstanie większości klonów lambda; *LV6-57* występuje niemal wyłącznie w klonach amyloidogennych i prowadzi do zajęcia nerek, *LV1-44* — do najbardziej powszechnego zajęcia serca, natomiast w przypadku *KV1-33* dominuje zajęcie wątroby [6, 11, 12].

Wydaje się, że powodem niewydolności narządów u chorych na amyloidozę AL, przynajmniej w przypadku niewydolności serca, jest nie objętość złogów amyloidu, a przede wszystkim wysokie stężenie krążących monokolonalnych wolnych łańcuchów lekkich (FLC, *free light chain*). Przemawia za tym fakt, że osiągnięcie odpowiedzi narządowych u pacjentów po przebyciu chemioterapii jest możliwe bez zmniejszenia masy amyloidu [13–15]. Obserwacje te potwierdzono dodatkowo w badaniach na modelach zwierzęcych [6, 16–18].

Obraz kliniczny i diagnostyka

Amyloidoza AL nie ma jednolitego obrazu klinicznego. Objawy zależą od zajętych narządów, nie są swoiste i często przypominają dolegliwości związane ze starzeniem się (np. postępujące upośledzenie wydolności nerek lub serca), typowe dla wieku, w którym choroba bywa najczęściej rozpoznawana. Ponadto objawom związanym z zajęciem narządów zwykle towarzyszą symptomy ogólne, takie jak zmęczenie, niedożywienie i niewyjaśniona utrata masy ciała. Co istotne, choroba może przebiegać bez manifestacji klinicznej aż do późnych jej etapów, co utrudnia wczesne rozpoznanie. W 40% przypadków diagnoza amyloidozy AL jest stawiana dopiero po roku od wystąpienia objawów, nawet u pacjentów będących pod obserwacją hematologów [6, 19].

Amyloid może się gromadzić właściwie w każdej tkance, ale najczęściej (u ok. 80% chorych) odkłada się w mięśniu sercowym, prowadząc do jego niewydolności. Jej istotną cechą jest kardiomiopatia restrykcyjna, którą można stwierdzić w badaniu echokardiograficznym [6, 20]. Należy przy tym pamiętać, że prawidłowa frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF, *left ventricular ejection fraction*) utrzymuje się aż do późnych stadiów choroby. Z tego względu w diagnostyce równie istotne są badania biochemiczne, w tym ocena stężeń troponiny T lub I oraz N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP, *N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*) lub peptydu natriuretycznego typu B (BNP, *B-type natriuretic peptide*), gdyż u wszystkich pacjentów z amyloidozą AL z zajęciem mięśnia sercowego obserwuje się podwyższone stężenie NT-proBNP jeszcze przed wystąpieniem innych objawów klinicznych [6, 13, 21]. Pozwala to na diagnozę na wczesnych etapach rozwoju choroby i przemawia za uwzględnieniem monitorowania tego parametru w kontrolnych badaniach pacjentów z gammapatią monoklonalną o nieustalonym znaczeniu (MGUS, *monoclonal gammapathy of undetermined significance*). Innymi przydatnymi badaniami są: elektrokardiografia, która wykazuje niski woltaż zespołów QRS, oraz rezonans magnetyczny serca, który poza wykryciem złogów pozwala dodatkowo określić ich objętość. Kryteria zajęcia mięśnia sercowego określa się zatem jako pogrubienie przegrody międzykomorowej powyżej 12 mm w badaniu echokardiograficznym, o ile owa patologia nie ma innej przyczyny, lub/i stężenie NT-proBNP powyżej 332 ng/l, jeżeli nie wykryto niewydolności nerek lub migotania przedsionków, co mogłoby niezależnie powodować wzrost stężenia propeptydu [1]. Drugim najczęściej zajętym narządem w przypadku amyloidozy AL są nerki. Stan ten dotyczy 2/3 populacji pacjentów, skutkuje albuminurią oraz obniżeniem filtracji kłębuszkowej i postępuje przez zespół nerczycowy (u 28% chorych), aż do niewydolności nerek. Kryterium diagnostycznym zajęcia tego narządu jest obecność nieselektywnego białkomoczu dobowego powyżej 0,5 g [1, 22]. Z kolei zajęcie wątroby występuje u co 8. pacjenta. Objawia się hepatomegalią (28% pacjentów) i podwyższonymi wartościami alkalicznej fosfatazy we krwi [6].

W amyloidozie AL przeważają polineuropatie aksonalna i czuciowa. Zajęcie autonomicznego układu nerwowego jest częste, choć zwykle bezobjawowe, i daje o sobie znać dopiero w przypadku niewłaściwego stosowania leków obniżających ciśnienie tętnicze, co może zostać uznane za (tymczasowe) wyleczenie nadciśnienia. Ostatecznie obwodowa niewydolność autonomicznego układu nerwowego objawia się niedociśnieniem ortostatycznym [6].

Podstawą rozpoznania amyloidozy AL jest wykrycie amyloidu w danym narządzie w badaniu histopatologicznym. Materiał do badań uzyskuje się z biopsji lub aspiracji tkanki zajętego narządu, biopsji podskórnej tkanki tłuszczowej jamy brzusznej lub gruczołów śluzowych jamy ustnej. Materiał z trepanobiopsji można poddać barwieniu w kierunku amyloidozy, co w pewnych przypadkach jest pomocne, choć z reguły procedura ta ma niską czułość (ok. 50%) [1, 6]. Preferuje się pobranie podskórnej tkanki tłuszczowej jamy brzusznej, gdyż stanowi niższe ryzyko dla chorego i jest łatwiejsze technicznie, jednak w przypadku uzasadnionego podejrzenia amyloidozy AL i negatywnych wyników badań tkanki tłuszczowej i błony śluzowej jamy ustnej należy wykonać biopsję zajętego narządu, czyli na przykład nerki lub serca [20, 23].

W celu rozpoznania amyloidozy AL u chorego z objawami klinicznymi należy wykazać obecność amyloidu w barwieniu materiału tkankowego czerwienią Kongo, a także potwierdzić, że włókienka amyloidu powstały z fragmentów monoklonalnych łańcuchów lekkich immunoglobulin (przeprowadzić tzw. typowanie amyloidu) [6, 24]. Należy wykonać badania w kierunku potwierdzenia obecności i oceny wielkości rozrostu plazmocytowego, czyli potwierdzić obecność białka monoklonalnego w surowicy i/lub moczu, oraz sprawdzić naciek klonalnych komórek plazmocytowych w szpiku (immunofenotypowanie w próbce biopsji aspiracyjnej lub immunohistochemia w trepanobiopsji) [6, 24]. Warto pamiętać, że w prawie 50% przypadków wyniki elektroforezy (proteinogramu) są negatywne, w związku z czym konieczna jest immunofiksacja surowicy i moczu. Najbardziej czułym narzędziem w diagnozie amylozidozy AL pozostaje ocena stężenia FLC kappa i lambda oraz prawidłowości ich stosunku w surowicy (sFLC, *serum free light chains*). Metoda ta ma również ważne zastosowanie w monitorowaniu odpowiedzi hematologicznej [25]. Należy przy tym zwrócić uwagę, że FLC są wydalane przez nerki, zatem w przypadku niewydolności tego narządu ich stężenia w surowicy będą odpowiednio wyższe.

Głównymi stanami chorobowymi, z którymi należy różnicować amyloidozę AL, są inne typy amyloidoz, szczególnie dziedziczna amyloidoza transtyretynowa (ATTRm) i amyloidoza transtyretynowa nabyta (ATTRwt, ATTR *wild-type*) [20, 23]. Pozostałe rodzaje występują znacznie rzadziej [26]. Wykluczenie współwystępujących amyloidoz odbywa się przez typowanie amyloidu. Najbardziej dostępną metodą w tym zakresie jest badanie immunohistochemiczne z zastosowaniem panelu przeciwciał skierowanych przeciwko białkom o potencjale amyloidogennym, między innymi łańcuchom lekkim lambda i kappa, transtyretynie (TTR) i białku A. Techniką referencyjną, choć dostępną tylko w nielicznych ośrodkach specjalizujących się w leczeniu amyloidozy, jest laserowa mikrodyssekcja fragmentu bioptatu i analiza składu białka amyloidowego za pomocą spektrometrii mas [6, 27, 28]. Dodatkowo wykorzystuje się badania genetyczne [1, 6]. W przebiegu różnicowania należy wziąć pod uwagę także nieamyloidowe choroby depozytowe monoklonalnych immunoglobulin. Cechą charakterystyczną dla złogów amyloidu, w odróżnieniu od innych depozytów, jest powodowanie dwójłomności w świetle spolaryzowanym po barwieniu czerwienią Kongo [1, 6].

Podsumowując, dokonanie rozpoznania amyloidozy AL wymaga spełnienia wszystkich omówionych wyżej kryteriów, tj:

- obecności objawów klinicznych powstałych w wyniku akumulacji amyloidu, na przykład restrykcyjnej kardiomiopatii, niewydolności nerek, polineuropatii;
- potwierdzenia obecności amyloidu za pomocą barwienia próbki danej tkanki czerwienią Kongo;
- potwierdzenia za pomocą bezpośredniego typowania amyloidu, że amyloid składa się z fragmentów łańcuchów lekkich przeciwciał;
- wykrycia monoklonalnego rozrostu plazmocytowego poprzez określenie nieprawidłowego stosunku łańcuchów lekkich, wykrycie białka monoklonalnego lub/i obecności klonalnych plazmocytów w szpiku lub innych tkankach. Należy przy tym pamiętać, że w 2–3% przypadków amyloidozy AL występowanie klonalnego rozrostu plazmocytów pozostaje nieuchwytne w diagnostyce [1].

Po potwierdzeniu amyloidozy AL należy wykonać badania laboratoryjne i obrazowe w celu określenia zajęcia narządów i ich wydolności zgodnie z opublikowanymi zaleceniami [15, 22], co ma istotne implikacje kliniczne dotyczące możliwości stosowania intensywnego leczenia. Oceny dokonuje się najczęściej według skali zaproponowanej przez badaczy z *Mayo Clinic*, w której są uwzględnione stężenia enzymów sercowych i różnica między stężeniami FLC kappa i lambda w surowicy [29]. Rodzaj i liczba zajętych narządów w chwili rozpoznania ma istotne znaczenie rokownicze i wpływa na rodzaj leczenia, przy czym największą wagę ma zajęcie mięśnia sercowego.

Leczenie

Leczenie chorych na amyloidozę AL jest oparte głównie na schematach leczenia PCM i dotychczas była skierowana na eliminację klonalnych plazmocytów wytwarzających immunoglobulinowy łańcuch lekki. W ostatnich latach nastąpił postęp w leczeniu amyloidozy AL dzięki poprawie algorytmów kwalifikacji pacjentów do chemioterapii minimalizujących toksyczność leczenia (tab. 1) oraz dzięki rozwojowi terapii eliminujących złogi amyloidu z zajętych narządów [6, 30–33].

Leczenie amyloidozy AL, w porównaniu z terapią PCM, jest często utrudnione z powodu obecności zaburzeń czynności narządów, takich jak serce i nerki, co potencjalnie warunkuje zwiększoną toksyczność stosowanych leków. W odróżnieniu od PCM amyloidoza AL wymaga leczenia, nawet jeśli obecność klonalnych plazmocytów jest niewielka, a intensywność leczenia zależy od stadium zaawansowania klinicznego i zajęcia narządów (tab. 2) [4]. Wczesne rozpoczęcie leczenia pozwala zapobiec lub opóźnić powstanie uszkodzeń narządowych. Warto podkreślić, że w porównaniu z PCM śmiertelność oraz toksyczność leczenia chorych na amyloidozę AL jest najwyższa w pierwszych miesiącach, natomiast po uzyskaniu remisji chorzy ci rokują lepiej, utrzymując remisję przez wiele lat [34]. Ze względu na zwiększone ryzyko powikłań terapię u chorych na amyloidozę AL powinno się rozpoczynać od możliwie najmniejszej skutecznej dawki, a oceny leczenia oraz toksyczności dokonywać przynajmniej co 2 cykle leczenia, co umożliwi ewentualną zmianę dawkowania leków lub zmianę schematu leczenia w przypadku braku jego skuteczności.

Kluczowe momenty przed rozpoczęciem leczenia to kwalifikacja chorych do odpowiedniej grupy ryzyka (niska, pośrednia, wysoka) oraz ocena stanu wydolności potencjalnie uszkodzonych przez chorobę narządów (głównie serca oraz nerek), co umożliwia minimalizację działań niepożądanych oraz zwiększa skuteczność terapii (ryc. 1, tab. 1) [35, 36]. Wykazano, że efekt leczenia pacjentów z amyloidozą AL zależy od doświadczenia ośrodka prowadzącego terapię, w związku z czym chorzy ci powinni być w miarę możliwości kierowani do ośrodków referencyjnych [37]. Na podstawie wieloośrodkowych badań opracowano kryteria odpowiedzi hematologicznej [38–40], kardiologicznej [40] oraz nefrologicznej [41] służące ocenie skuteczności leczenia w 3. oraz 6. miesiącu terapii (tab. 3). Kryteria te stosuje się obecnie w badaniach klinicznych służących ocenie nowych leków u chorych z rozpoznaniem amyloidozy AL [42].

Tabela 1. Algorytmy oceny zaawansowania amyloidozy AL na podstawie zajęcia nerek oraz serca (zmodyfikowane za [6])

Table 1. Staging algorithms of AL amyloidosis based on renal and heart involvement (modified from [6])

Skala	Markery oraz punkty odcięcia	Stadium zaawansowania	Rokowanie*
Sercowa (standardowa *Mayo Clinic*) [30]	NT-proBNP > 332 ng/l cTnT > 0,035 ng/ml (lub cTnI > 0,01 ng/ml)	I. Żaden z markerów nie przekracza normy II. Jeden marker powyżej normy IIIa. Oba markery powyżej normy i NT-proBNP < 8500 ng/l IIIb. Oba markery powyżej normy i NT-proBNP ≥ 8500 ng/l	I. Mediana przeżycia nieosiągnięta, 60% przeżywa 10 lat II. Mediana przeżycia 49 mies. IIIa. Mediana przeżycia 14 mies. IIIb. Mediana przeżycia 5 mies.
Zrewidowana *Mayo Clinic* [31]	NT-proBNP > 1800 ng/l cTnT > 0,025 ng/ml dFLC > 180 mg/l	I. Żaden z markerów nie przekracza normy II. Jeden marker powyżej normy III. Dwa markery powyżej normy IV. Trzy markery powyżej normy	I. Mediana przeżycia nieosiągnięta, 55% przeżywa 10 lat II. Mediana przeżycia 57 mies. III. Mediana przeżycia 18 mies. IV. Mediana przeżycia 6 mies.
European staging of advanced cardiac involvement [32]	W standardowej *Mayo Clinic* stopień III oraz: • ciśnienie skurczowe < 100 mm Hg • NT-proBNP > 8500 ng/l	a. Brak czynników wysokiego ryzyka b. Jeden czynnik wysokiego ryzyka c. Dwa czynniki wysokiego ryzyka	a. Mediana przeżycia 26 mies. b. Mediana przeżycia 6 mies. c. Mediana przeżycia 3 mies.
Nerkowa [33]	eGFR < 50 mL/min/1,73 m^2 proteinuria > 5 g/d.	I. eGFR powyżej normy i proteinuria poniżej punktu odcięcia II. eGFR poniżej normy lub proteinuria powyżej punktu odcięcia III. eGFR poniżej normy i proteinuria powyżej punktu odcięcia	I. 1-proc. ryzyko dializ w okresie 2 lat II. 12-proc. ryzyko dializ w okresie 2 lat III. 48-proc. ryzyko dializ w okresie 2 lat

NT-proBNP (*N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*) — N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B; cTn (*cardiac troponin*) — troponina sercowa; dFLC (*difference between involved and uninvolved light chain*) — różnica między zajętym i niezajętym wolnym łańcuchem lekkim; eGFR (*estimated glomerular filtration rate*) — szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej

Tabela 2. Zalecane schematy leczenia pierwszej linii chorych na amyloidozę AL

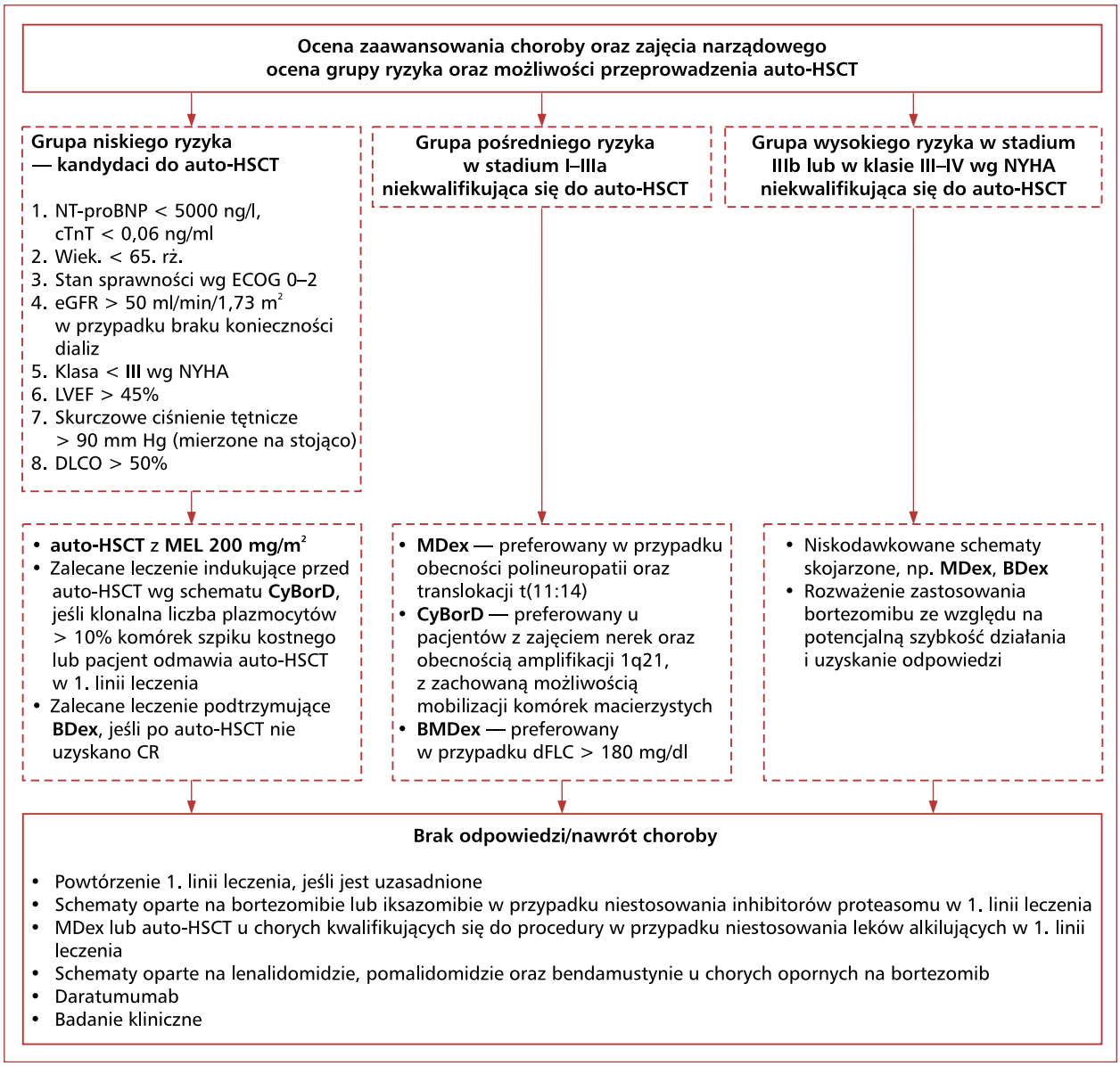
Table 2. Recommended frontline therapeutic regimens for patients with AL amyloidosis

Lek	Dawka	Droga podania	Dni podania	Uwagi
Intensywny CyBorD				
Bortezomib	1,3 mg/m^2	*s.c.*	1., 4., 8,. 11.	Cykle 21-dniowe
Cyklofosfamid*	350–500 mg mg/m^2	*p.o.*	1., 8., 15.	*250 mg/m^2 w przypadku eGFR < 30 ml/min
Deksametazon	20 mg	*i.v.* lub *p.o.*	1., 2., 4., 5., 8., 9., 11., 12.	
Pośrednio intensywny CyBorD				
Bortezomib	1,3 mg/m^2	*s.c.*	1., 8., 15., 22.	Cykle 35-dniowe
Cyklofosfamid*	350–500 mg mg/m^2	*p.o.*	1., 8., 15., 22.	*250 mg/m^2 w przypadku eGFR < 30 ml/min*
Deksametazon	20 mg	*i.v.* lub *p.o.*	1., 2., 8., 9., 15., 16., 22., 23.	
Niskodawkowany CyBorD				
Bortezomib	1,0 mg/m^2	*s.c.*	1., 8., 15., 22.	Cykle 35-dniowe**
Cyklofosfamid*	350–500 mg mg/m^2	*p.o.*	1., 8., 15., 22.	*250 mg/m^2 w przypadku eGFR < 30 ml/min
Deksametazon	20 mg	*i.v.* lub *p.o.*	1., 2., 8., 9., 15., 16., 22., 23.	
MDex				
Melfalan	0,22 mg/kg mc.	*p.o.*	1.–4.	Cykle 28-dniowe
Deksametazon	40 mg	*i.v.* lub *p.o.*	1.–4.	
BMDex				
Bortezomib	1,3 mg/m^2	*s.c.*	1., 4., 8., 11. (cykle 1.–2.)	Cykle 1.–2. — 28-dniowe
			1., 8., 15., 22. (cykle 3.–8.)	Cykle 3.–8. — 35-dniowe
Melfalan	0,22 mg/kg mc.	*p.o.*	1.–4.	
Deksametazon	40 mg	*i.v.* lub *p.o.*	1.–4.	

**W cyklu 1. deksametazon w dniach 1. oraz 8., w kolejnych cyklach w przypadku dobrej tolerancji w dawkach zwiększanych do należnych; *s.c.* (*subcutaneous*) — podskórnie; *p.o.* (*per os*) — doustnie; GFR (*estimated glomerular filtration rate*) — szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej; *i.v.* (*intravenous*) — dożylnie

Grupa niskiego ryzyka

Do grupy niskiego ryzyka zalicza się jedynie około 15% pacjentów w momencie rozpoznania choroby, a chorzy z tej grupy powinni być brani pod uwagę jako kandydaci do procedury przeszczepienia autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT, *autologous hematopoietic stem cell transplantation*) (ryc. 1, tab. 4). W odróżnieniu od chorych na PCM procedura auto-HSCT u chorych na amyloidozę AL jest obarczona wyższym ryzykiem ciężkich powikłań, jednak odpowiednia kwalifikacja chorych pozwala na znaczne zmniejszenie śmiertelności zależnej od leczenia (TRM, *treatment-related mortality*) [37, 43]. Podstawą do decyzji o ewentualnej kwalifikacji do auto-HSCT lub zastosowania mniej intensywnego leczenia było dwuramienne randomizowane badanie przeprowadzone przez Francuskojęzyczną Grupę ds. Leczenia Szpiczaka (IFM, *Intergroupe Francophone du Myélome*) [44]. Uczestniczyło w nim 100 chorych z rozpoznaniem amyloidozy AL. Pacjentów tych włączono do grupy poddawanej auto-HSCT lub leczonej według schematu MDex (melfalan, deksametazon) niezależnie od stopnia wydolności narządów (serce, nerki). W badaniu tym nie zaobserwowano różnic w odpowiedzi hematologicznej (66% *v.* 68%) ani narządowej (39% *v.* 45%), jednak pacjenci leczeni według schematu MDex charakteryzowali się istotnie dłuższym przeżyciem niż chorzy leczeni za pomocą auto-HSCT (56,9 mies. *v.* 22,2 mies.). Rozczarowujący wynik tego badania był uwarunkowany wysoką TRM sięgającą 24% w grupie chorych zakwalifikowanych do intensywnego leczenia. Ponadto wykazano, że 26% pacjentów nie dotrwało do auto-HSCT z powodu wczesnej śmiertelności związanej z postępowaniem indukującym remisję, natomiast 14% pacjentów nie zakwalifikowano do auto-HSCT w innych ośrodkach przeszczepowych



Rycina 1. Diagram terapeutyczny amyloidozy AL (zmodyfikowano za [36]); auto-HSCT — przeszczepienie autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych; NT-proBNP — N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B; cTnT — sercowa troponina T; ECOG — *Eastern Cooperative Study Group*; eGFR — szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej; NYHA — *New York Health Association*; LVEF — frakcja wyrzutowa lewej komory; DLCO — zdolność dyfuzji tlenku węgla; MEL — melfalan; CyBorD — cyklofosfamid, bortezomib, deksametazon; BDex — bortezomib, deksametazon; CR — odpowiedź całkowita; BMDex — melfalan, bortezomib, deksametazon; dFLC — różnica między zajętym i niezajętym wolnym łańcuchem lekkim

Figure 1. Therapeutic diagram of light chain amyloidosis (modified from [36]); auto-HSCT — autologous hematopoietic stem cell transplantation; NT-proBNP — N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; cTnT — cardiac troponin T; ECOG — Eastern Cooperative Study Group; eGFR — estimated glomerular filtration rate; NYHA — New York Heart Association; LVEF — left ventricular ejection fraction; DLCO — lung diffusion of carbon oxide; CyBorD — cyclophosphamide, bortezomib, dexamethasone; MEL — melphalan; BDex — bortezomib, dexamethasone; CR — complete response; MDex — melphalan, dexamethasone; BMDex — melphalan, bortezomib, dexamethasone; dFLC — difference between involved and uninvolved light chain

ze względu na stan wydolności układu krążenia i zajęcie serca [44]. Biorąc pod uwagę wyniki badania Jaccarda i wsp. [12] oraz opublikowane doświadczenia innych ośrodków, wyjściowa stratyfikacja chorych do leczenia o określonej intensywności na podstawie stanu ogólnego, liczby

Tabela 3. Kryteria odpowiedzi hematologicznej oraz narządowej (sercowe oraz nerkowe) stosowane w ocenie skuteczności leczenia chorych na amyloidozę AL

Table 3. Hematological and organ (cardiac and renal) response criteria of patients with AL amyloidosis treatment

Odpowiedź hematologiczna	**Definicja**
Odpowiedź całkowita (CR, *complete response*)	Ujemny wynik immunofiksacji surowicy krwi i moczu oraz normalizacja stosunku FLC
Bardzo dobra odpowiedź częściowa (VGPR, *very good partial response*)	dFLC < 40 mg/l
odpowiedź częściowa (PR, *partial response*)	Zmniejszenie dFLC > 50% w porównaniu z wartościami wyjściowymi
Odpowiedź u pacjentów z niską wyjściową dFLC (*low-dFLC response*)*	dFLC < 10 mg/l
Odpowiedź sercowa	**Definicja**
Wyjściowo NT-proBNP ≥ 650 ng/l	Zmniejszenie NT-proBNP > 30% i 300 ng/l
Wyjściowa III lub IV klasa wg NYHA	Poprawa o co najmniej dwie klasy wg NYHA
Odpowiedź nerkowa	**Definicja**
Wyjściowo białkomocz ≥ 0,5 g/d.	Co najmniej 30-proc. zmniejszenie białkomoczu lub < 0,5 g/d. w przypadku braku progresji nerkowej definiowanej jako obniżenie eGFR > 25% wartości wyjściowej

*W przypadku pacjentów z wyjściowymi wartościami dFLC > 20 mg/l oraz < 50 mg/l; dFLC (*difference between involved and uninvolved light chain*) — różnica między zajętym (klonalnym) i niezajętym (nieklonalnym) wolnym łańcuchem lekkim; FLC (*free light chain*) — wolny łańcuch lekki NT-proBNP (*N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*) — N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B; NYHA — *New York Heart Association*; eGFR (*estimated glomerular filtration rate*) — szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej

Tabela 4. Kryteria kwalifikacji do terapii dużymi dawkami melfalanu (HD-Mel) z przeszczepieniem autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT) w pierwszej linii leczenia chorych na układową amyloidozę AL — wszystkie kryteria muszą być spełnione (na podstawie [36])

Table 4. Qualification criteria for high-dose melphalan (HD-Mel) treatment with autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) in frontline treatment in patient with systemic AL amyloidosis — all of the criteria must be met (according to [36])

Wiek chorego < 65–70 lat
Stan sprawności 0–2 wg WHO
Skurczowe ciśnienie tętnicze > 90 mm Hg
Wydolność serca w I/II klasie wg NYHA
Frakcja wyrzutowa lewej komory serca > 45%
Stężenie troponiny T < 0,06 ng/ml
Stężenie NT-proBNP < 5000 ng/l
Klirens kreatyniny > 30 ml/min (z wyłączeniem chorych leczonych nerkozastępczo)
Pojemność dyfuzyjna dwutlenku węgla > 50%
Zajęcie < 3 narządów

WHO (*World Health Organization*) — Światowa Organizacja Zdrowia; NYHA — *New York Heart Association*; NT-proBNP (*N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*) — N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B

i stopnia wydolności zajętych narządów oraz chorób współistniejących jest wysoce istotna [35, 44–46].

Pacjenci z surowiczym stężeniem NT-proBNP ponad 5000 ng/l i/lub stężeniem cTnT powyżej 0,06 ng/ml nie powinni być kwalifikowani do procedury auto-HSCT [47, 48]. Wśród innych parametrów wykluczających chorych jako kandydatów do tej procedury należy wymienić LVEF poniżej 45% w pomiarze echokardiograficznym, niewydolność serca w III–IV klasie według NYHA (*New York Heart Association*), stopień sprawności 3.–4. według ECOG (*Eastern Cooperative Study Group*), skurczowe ciśnienie tętnicze poniżej 90 mm Hg, wiek powyżej 65. roku życia, szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej (eGFR, *estimated glomerular filtration rate*) mniejszy niż 50 ml/min/1,73 m^2 oraz zdolność dyfuzji tlenku węgla (DLCO, *lung diffusion of carbon oxide*) poniżej 50% [36, 48, 49].

Mimo że powyższych kryteriów nie zweryfikowano w prospektywnych oraz randomizowanych badaniach klinicznych, to ścisła kwalifikacja chorych do auto-HSCT zgodnie z tymi kryteriami pozwoliła zmniejszyć TRM z nawet 40% do zaledwie 3% [43, 47, 50, 51]. Zastosowanie auto-HSCT pozwala na osiągnięcie odpowiedzi hematologicznej u 71% pacjentów, przy czym odpowiedzi całkowite (CR, *complete response*) stanowią 35–37%, a mediana czasu przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) u chorych, którzy osiągnęli CR, sięga 7,6–13,4 roku [37, 51, 52]. Chorzy, u których nie uzyskano CR po procedurze auto-HSCT, powinni być kwalifikowani do leczenia konsolidującego

z zastosowaniem bortezomibu (m.in. BDex [bortezomib, deksametazon]) rozpoczętego po 100 dniach od auto-HSCT, co pozwala na zwiększenie odsetka CR do 60% [53]. Nie zaobserwowano pogłębienia odpowiedzi w wyniku stosowania zabiegu tandemowego auto-HSCT, a więc takie postępowanie nie jest zalecane [43]. Ponadto w przypadku wyjściowego odsetka klonalnych plazmocytów szpiku kostnego większego niż 10% przed auto-HSCT zaleca się leczenie indukujące 2–4 cyklami chemioterapii opartej na bortezomibie (CyBorD [cyklofosfamid, bortezomib, deksametazon]) [54].

Grupa pośredniego ryzyka

Do grupy pośredniego ryzyka — zdecydowanie najliczniejszej grupy — kwalifikuje się około 70% chorych z nowo rozpoznaną amyloidozą AL (ryc. 1). Leczeniem z wyboru w tej grupie jest chemioterapia. Dotychczasowym standardem było leczenie według schematu MDex (melfalan, deksametazon), który z reguły jest dość dobrze tolerowany oraz pozwala uzyskać odpowiedź hematologiczną u 76% pacjentów (w tym 31% CR) [55–57]. W tej grupie chorych skuteczną opcją terapeutyczną są również schematy oparte na bortezomibie, jednak leczenie to powinno być zarezerwowane dla chorych, u których nie stwierdzono występowania polineuropatii ze względu na wysokie ryzyko neurotoksyczności bortezomibu [58–65]. W opublikowanych wynikach badania z udziałem największej dotychczas grupy 230 chorych z nieleczoną do tej pory amyloidozą AL schemat CyBorD skutkował uzyskaniem odpowiedzi hematologicznej u 60% pacjentów (20% CR) [64]. Leczenie skojarzone bortezomibem z cyklofosfamidem oraz deksametazonem zdaje się skuteczniejsze niż stosowane dotychczas schematy MDex oraz CTD (cyklofosfamid, talidomid, deksametazon), co wykazano w badaniach retrospektywnych [63, 65]. Natomiast w niedawno opublikowanym badaniu Kastritisa i wsp. [58] nie wykazano wyższej skuteczności bortezomibu w połączeniu z cyklofosfamidem oraz dużymi dawkami deksametazonu w porównaniu z leczeniem bortezomibem z deksametazonem. Połączenie bortezomibu z melfalanem oraz deksametazonem (BMDex) w randomizowanym badaniu III fazy (NCT01277016) charakteryzowało się wyższym odsetkiem odpowiedzi hematologicznych w porównaniu z leczeniem MDex (81% *v.* 57%) [6]. Ponadto schemat BMDex zdaje się zachowywać swoją skuteczność również w grupie chorych z niekorzystnie rokującymi aberracjami — amp(1q21) oraz t(11;14) [7, 8, 66, 67]. Biorąc pod uwagę, że w grupie chorych pośredniego ryzyka znajdują się również osoby potencjalnie kwalifikujące się do procedury auto-HSCT w przypadku uzyskania wstępnej odpowiedzi hematologicznej i narządowej [68], nie zaleca się przekraczania kumulatywnej dawki melfalanu wynoszącej 150 mg ze względu na potencjalne trudności z mobilizacją komórek macierzystych. W związku z powyższym sugerowanym protokołem leczenia w tej grupie chorych jest CyBorD, umożliwiający późniejszą mobilizację komórek macierzystych, a ponadto dobrze tolerowany i skuteczny u pacjentów z zajęciem nerek [6, 69].

Grupa wysokiego ryzyka

Grupę wysokiego ryzyka stanowi około 15% pacjentów z nowo rozpoznaną amyloidozą AL. Najczęstszymi powodami kwalifikacji do tej grupy są zaawansowane zajęcia serca (stadium IIIb) oraz niewydolność serca w III–IV klasie według NYHA. Chorzy charakteryzują się niekorzystnym rokowaniem (mediana OS 3–7 miesięcy), jednak w przypadku uzyskania szybkiej odpowiedzi na leczenie (do 3 miesięcy) rokowanie w tej grupie pacjentów wydaje się poprawiać [32, 64, 70, 71]. Zalecane leczenie obejmuje schematy chemioterapii o zredukowanej intensywności z ewentualną cotygodniową modyfikacją dawek leków zależnie od tolerancji. W miarę możliwości należy przede wszystkim rozważyć schematy oparte na bortezomibie, zważywszy na możliwość uzyskania szybkiego efektu terapeutycznego [6, 71].

Leczenie choroby nawrotowej oraz opornej

Obecnie brakuje jednoznacznych wytycznych dotyczących wskazań oraz momentu rozpoczęcia leczenia choroby nawrotowej [72]. Pacjenci, u których amyloidoza nawróciła po okresie remisji, charakteryzują się znacząco lepszym rokowaniem (mediana OS 59 miesięcy) i z reguły odpowiadają na leczenia kolejnej linii w porównaniu z osobami z chorobą pierwotnie oporną na terapię [73]. W przypadku uzyskania długotrwałej remisji w wyniku leczenia pierwszej linii należy rozważyć jego powtórzenie, mając jednak na uwadze, że uzyskana odpowiedź może być krótkotrwała [74].

W leczeniu postaci nawrotowej oraz opornej amyloidozy AL podstawę schematów terapeutycznych stanowią IMiD, tj. lenalidomid oraz pomalidomid. Leki te rzadko prowadzą do uzyskania CR, jednak umożliwiają uzyskanie nawet wielomiesięcznych remisji choroby [75]. Lenalidomid to skuteczna opcja terapeutyczna w monoterapii i schematach wielolekowych — zarówno w pierwszej, jak i kolejnych liniach leczenia, również u chorych charakteryzujących się opornością na bortezomib,

talidomid czy leki alkilujące [76–86]. Należy jednak zwrócić uwagę, że u części pacjentów z zajęciem nerek, szczególnie w grupie osób starszych, lenalidomid może prowadzić do pogorszenia ich funkcji i wzrostu białkomoczu [82]. Pomalidomid stanowi kolejną opcję terapeutyczną w chorobie nawrotowej i opornej na leki alkilujące, inhibitory proteasomu oraz lenalidomid. Lek ten prowadzi do uzyskania szybkiej odpowiedzi (mediana około 1 miesiąca) u około 60% chorych [87–89].

W leczeniu kolejnych linii zastosowanie znajdują również inhibitory proteasomu II generacji, między innymi karfilzomib oraz iksazomib. Terapia z wykorzystaniem karfilzomibu w postaciach nawrotowych i opornych amyloidozy AL pozwalała na uzyskanie odpowiedzi hematologicznej u 63% pacjentów (w tym 12% CR). Problemem może być jednak kardiotoksyczność leku, ponieważ u 39% pacjentów leczonych karfilzomibem obserwowano wzrost stężenia NT-proBNP w surowicy, a u 18% chorych wystąpiła jawna klinicznie niewydolność serca [90]. W związku z powyższym w przypadku stosowania karfilzomibu należy zachować szczególną ostrożność u chorych z zajęciem serca, a w przypadku dostępności innych opcji terapeutycznych rozważyć alternatywne schematy chemioterapii. Lekiem skutecznym w leczeniu pierwszej linii oraz nawrotowych i opornych postaciach amyloidozy AL jest iksazomib, szczególnie w grupie pacjentów nieleczonych dotychczas bortezomibem [6, 91]. Lekiem skutecznym w postaciach nawrotowych i opornych jest również bendamustyna, która w badaniach prospektywnych oraz analizach retrospektywnych pozwalała na uzyskanie odpowiedzi hematologicznej u 40–50% pacjentów [36].

Jedną z najbardziej obiecujących nowych terapii chorych na amyloidozę AL jest daratumumab — przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko antygenowi CD38, które wcześniej wykazało wysoką skuteczność i bardzo dobry profil toksyczności u chorych na PCM [92]. Również w przypadku amyloidozy AL lek ten stosuje się obecnie w leczeniu postaci opornych i nawrotowych, co pozwala osiągnąć odpowiedź hematologiczną u 76%, a CR — u 36% chorych [93–96]. Ze względu na bardzo dobre wyniki u chorych z nawrotem lub opornością na wcześniejsze linie leczenia, trwają zaawansowane badania kliniczne III fazy służące ocenie skuteczności daratumumabu w leczeniu pierwszej linii. Wydaje się, że leczenie skojarzone z daratumumabem lub konsolidacja odpowiedzi za pomocą tego leku może w przyszłości stanowić alternatywę dla auto-HSCT, co byłoby szczególnie cenne w grupie chorych niekwalifikujących się do tej procedury [97]. Wenetoklaks, mimetyk anty-BH3 stosowany w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej oraz PCM z obecnością t(11;14), może również znaleźć zastosowanie w leczeniu amyloidozy AL ze względu na częste występowanie owej zmiany cytogenetycznej w tej chorobie [98, 99].

Terapie zaburzające amyloidogenezę i powodujące resorpcję złogów amyloidu

Opisywane wyżej schematy terapeutyczne, mimo ich różnorodności oraz mechanizmów działania, eliminują wyłącznie patologiczne, klonalne plazmocyty, ale nie są aktywne przeciwko już uformowanym w narządach złogom amyloidu. Trwają prace nad trzema przeciwciałami monoklonalnymi, które w założeniu poprzez eliminację złogów amyloidu mają prowadzić do odwrócenia uszkodzenia narządów i poprawy rokowania, w szczególności w grupach pacjentów pośredniego oraz wysokiego ryzyka. Najbardziej zaawansowane prace kliniczne dotyczyły przeciwciała NEOD001. W badaniu fazy I/II w grupie chorych na amyloidozę AL, którzy zakończyli leczenie cytostatyczne, wykazano odpowiedź sercową u 57%, natomiast nerkową u 60% pacjentów [6, 100]. W badaniu fazy IIb PRONTO nie osiągnięto założonych punktów pierwszorzędowych ani drugorzędowych, w związku z czym wstrzymano realizację randomizowanego badania III fazy, a producent leku, firma Prothena, całkowicie zaprzestał dalszych badań nad zastosowaniem NEOD001 w amyloidozie AL. Kolejnym przeciwciałem, w odniesieniu do którego w badaniu I fazy wykazano obiecujący profil tolerancji oraz skuteczności, jest 11-1F4 [101]. Obiecujące wyniki przyniosła również próba sekwencyjnej terapii związkiem chemicznym CPHPC oraz przeciwciałem skierowanym przeciwko SAP, które osłania złogi amyloidu przed degradacją. W pierwszej kolejności podaje się CPHPC w celu eliminacji SAP z krwiobiegu, a następnie stosuje się przeciwciało anty-SAP, które w drodze aktywacji makrofagów przez układ dopełniacza ma prowadzić do eliminacji agregatów amyloidu [102].

Do innych obiecujących związków należy zaliczyć doksycyklinę, która w badaniach *in vitro* charakteryzowała się zdolnością do redukcji formowania włókienek amyloidowych oraz w doświadczeniach *in vivo* z *Caenorhabditis elegans* działała protekcyjnie przed kardiotoksycznym działaniem immunoglobulinowych łańcuchów lekkich izolowanych od chorych na amyloidozę AL [17, 103]. W badaniu prowadzonym w *Mayo*

Clinic pacjenci otrzymujący doksycyklinę w okresie po transplantacji charakteryzowali się dłuższym przeżyciem niż pacjenci otrzymujący penicylinę [104]. Uzasadnienia dla stosowania doksycykliny w leczeniu wspomagającym amyloidozy AL jeszcze nie potwierdzono w badaniach randomizowanych, jednak lek ten z dużym prawdopodobieństwem przynosi korzyść w grupie pacjentów obciążonych kardiologicznie.

Przeszczepianie narządów

W szczególnych przypadkach u chorych na amyloidozę AL możliwe jest przeszczepienie narządów, między innymi nerek oraz serca u pacjentów, którzy uzyskali CR w wyniku zastosowanego leczenia [6]. Opisywano zarówno skuteczne przeszczepienie nerek, jak i serca u pacjentów z amyloidozą AL. Transplantacja serca może prowadzić do kwalifikacji chorego do grupy niższego ryzyka i umożliwić kwalifikację do auto-HSCT w celu uzyskania długotrwałej odpowiedzi [105, 106]. Wieloletnie przeżycia opisywano u pacjentów z amyloidozą AL, którym przeszczepiono pojedyncze narządy [107, 108]. U chorych po przeszczepieniu nie powinno się stosować terapii opartej na lenalidomidzie w związku z potencjalnie zwiększonym ryzykiem odrzucenia przeszczepu [109].

Leczenie wspomagające

Ze względu na narządowe powikłania amyloidozy w zakresie nerek oraz serca leczenie wspomagające (szerzej omówione w pracach Wołyniec i wsp. [23] oraz Grzybowski i wsp. [20]) jest kluczowe zarówno w okresie chemioterapii, jak i po jej zakończeniu [6, 36]. Dodatkowo leczenie utrudnia utajone zajęcie autonomicznego układu nerwowego, które może się objawiać znaczącą hipotensją w odpowiedzi na leczenie inhibitorami konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*). W związku z powyższym leczenie to powinno być rozpoczęte od możliwie najmniejszej dawki, a jego efekty należy ściśle monitorować. Pacjenci z amyloidozą są predysponowani do rozwoju obrzęków obwodowych, dlatego zaleca się im ograniczenie spożycia soli oraz stosowanie diuretyków przy monitorowaniu masy ciała. W przypadku polineuropatii zastosowanie znajdują gabapentyna oraz pregabalina. W przypadku hipotensji do rozważenia pozostaje terapia wspomagająca midodryną, a w przypadku omdleń na tle zaburzeń rytmu serca należy rozważyć wszczepienie układu stymulującego serce.

U chorych na amyloidozę AL stwierdza się również zaburzenia odżywiania, a mała masa ciała i stan odżywienia są niekorzystnymi czynnikami przeżycia [110–112]. W związku z tym ci pacjenci powinni pozostawać pod okresową opieką dietetyka, co przekłada się na poprawę jakości życia oraz stanowi dodatkowo korzystny czynnik rokowniczy [113]. W przypadku biegunki odnotowano korzyść ze stosowania oktreotydu [6].

Podsumowanie

Diagnostyka i leczenie chorych na amyloidozę AL wymagają interdyscyplinarnego podejścia oraz współpracy specjalistów wielu dziedzin medycyny ze względu na różnorodny tropizm narządowych patogennych łańcuchów lekkich i spotykanych w tej chorobie uszkodzeń narządowych. Należy podkreślić, że u pacjentów, u których rozpoznania dokonano na wczesnym etapie choroby, rokowanie jest znacznie lepsze niż u chorych na PCM pod warunkiem zastosowania odpowiedniego leczenia. Istotnym problemem pozostaje natomiast grupa chorych z zaawansowanym zajęciem serca, w której rokowanie pozostaje złe, również z powodu bardzo wysokiego ryzyka powikłań uniemożliwiającego zastosowanie chemioterapii o pełnej intensywności. Mimo tego również w tej grupie chorych udaje się osiągnąć poprawę kliniczną dzięki odpowiedniemu doborowi leczenia przyczynowego i wspomagającego. Biorąc pod uwagę dynamiczny rozwój prób terapii ukierunkowanych na niszczenie już powstałych złogów amyloidu, być może w przyszłości rokowanie w tej grupie chorych znacznie się polepszy.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

1. Gillmore JD, Wechalekar A, Bird J, et al. BCSH Committee. Guidelines on the management of AL amyloidosis. Br J Haematol. 2015; 168(2): 186–206, doi: 10.1111/bjh.13155, indexed in Pubmed: 25303672.
2. Buxbaum JN, Chuba JV, Hellman GC, et al. Monoclonal immunoglobulin deposition disease: light chain and light and heavy chain deposition diseases and their relation to light chain amyloidosis. Clinical features, immunopathology, and molecular analysis. Ann Intern Med. 1990; 112(6): 455–464, doi: 10.7326/0003-4819-76-3-112-6-455, indexed in Pubmed: 2106817.
3. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood. 2016; 127(20): 2375–2390, doi: 10.1182/blood-2016-01-643569, indexed in Pubmed: 26980727.
4. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol. 2014; 15(12): e538–e548, doi: 10.1016/S1470-2045(14)70442-5, indexed in Pubmed: 25439696.

5. da Silva Filho MI, Försti A, Weinhold N, et al. Genome-wide association study of immunoglobulin light chain amyloidosis in three patient cohorts: comparison with myeloma. Leukemia. 2017; 31(8): 1735–1742, doi: 10.1038/leu.2016.387, indexed in Pubmed: 28025584.
6. Milani P, Merlini G, Palladini G. Light Chain Amyloidosis. Mediterr J Hematol Infect Dis. 2018; 10(1): e2018022, doi: 10.4084/MJHID.2018.022, indexed in Pubmed: 29531659.
7. Bochtler T, Hegenbart U, Kunz C, et al. Translocation t(11;14) is associated with adverse outcome in patients with newly diagnosed AL amyloidosis when treated with bortezomib-based regimens. J Clin Oncol. 2015; 33(12): 1371–1378, doi: 10.1200/JCO.2014.57.4947, indexed in Pubmed: 25779559.
8. Muchtar E, Dispenzieri A, Kumar SK, et al. Interphase fluorescence in situ hybridization in untreated AL amyloidosis has an independent prognostic impact by abnormality type and treatment category. Leukemia. 2017; 31(7): 1562–1569, doi: 10.1038/leu.2016.369, indexed in Pubmed: 27904139.
9. Yu W, Guo R, Qu X, et al. The amplification of 1q21 is an adverse prognostic factor in patients with multiple myeloma in a Chinese population. Onco Targets Ther. 2016; 9: 295–302, doi: 10.2147/OTT.S95381, indexed in Pubmed: 26834489.
10. Perfetti V, Casarini S, Palladini G, et al. Analysis of V(lambda)-J(lambda) expression in plasma cells from primary (AL) amyloidosis and normal bone marrow identifies 3r (lambdaIII) as a new amyloid-associated germline gene segment. Blood. 2002; 100(3): 948–953, doi: 10.1182/blood-2002-01-0114, indexed in Pubmed: 12130507.
11. Kourelis TV, Dasari S, Theis JD, et al. Clarifying immunoglobulin gene usage in systemic and localized immunoglobulin light-chain amyloidosis by mass spectrometry. Blood. 2017; 129(3): 299–306, doi: 10.1182/blood-2016-10-743997, indexed in Pubmed: 27856462.
12. Perfetti V, Palladini G, Casarini S, et al. The repertoire of λ light chains causing predominant amyloid heart involvement and identification of a preferentially involved germline gene, IGLV1-44. Blood. 2012; 119(1): 144–150, doi: 10.1182/blood-2011-05-355784, indexed in Pubmed: 22067386.
13. Palladini G, Campana C, Klersy C, et al. Serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide is a sensitive marker of myocardial dysfunction in AL amyloidosis. Circulation. 2003; 107(19): 2440–2445, doi: 10.1161/01.CIR.0000068314.02595.B2, indexed in Pubmed: 12719281.
14. Palladini G, Lavatelli F, Russo P, et al. Circulating amyloidogenic free light chains and serum N-terminal natriuretic peptide type B decrease simultaneously in association with improvement of survival in AL. Blood. 2006; 107(10): 3854–3858, doi: 10.1182/blood-2005-11-4385, indexed in Pubmed: 16434487.
15. 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(18): 3426–3430, doi: 10.1182/blood-2010-05-286567, indexed in Pubmed: 20644111.
16. Liao R, Jain M, Teller P, et al. Infusion of light chains from patients with cardiac amyloidosis causes diastolic dysfunction in isolated mouse hearts. Circulation. 2001; 104(14): 1594–1597, doi: 10.1007/springerreference_38938, indexed in Pubmed: 11581134.
17. Diomede L, Rognoni P, Lavatelli F, et al. A Caenorhabditis elegans-based assay recognizes immunoglobulin light chains causing heart amyloidosis. Blood. 2014; 123(23): 3543–3552, doi: 10.1182/blood-2013-10-525634, indexed in Pubmed: 24665135.
18. Mishra S, Guan J, Plovie E, et al. Human amyloidogenic light chain proteins result in cardiac dysfunction, cell death, and early mortality in zebrafish. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2013; 305(1): H95–H103, doi: 10.1152/ajpheart.00186.2013, indexed in Pubmed: 23624626.
19. Lousada I, Comenzo RL, Landau H, et al. Light Chain Amyloidosis: Patient Experience Survey from the Amyloidosis Research Consortium. Adv Ther. 2015; 32(10): 920–928, doi: 10.1007/s12325-015-0250-0, indexed in Pubmed: 26498944.
20. Grzybowski J., Szczygieł J., Gawor M, et al. Amyloidoza łańcuchów lekkich immunoglobulin z punktu widzenia kardiologa Hematologia. 2018; 9(3): 222–238, doi: 10.5603/Hem.2018.0029.
21. Merlini G, Palladini G. Differential diagnosis of monoclonal gammopathy of undetermined significance. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2012; 2012: 595–603, doi: 10.1182/asheducation-2012.1.595, indexed in Pubmed: 23233640.
22. 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(4): 319–328, doi: 10.1002/ajh.20381, indexed in Pubmed: 16044444.
23. Wołyniec W, Perkowska-Ptasińska A, Dębska-Ślizień A, et al. Amyloidoza nerek. Hematologia. 2018; 9(3): 208–221, doi: 10.5603/Hem.2018.0028.
24. Comenzo R. Managing Systemic Light-Chain Amyloidosis. J Natl Compr Canc Netw. 2007; 5(2): 179–187, doi: 10.6004/jnccn.2007.0018.
25. Kumar S, Dispenzieri A, Katzmann JA, et al. Serum immunoglobulin free light-chain measurement in primary amyloidosis: prognostic value and correlations with clinical features. Blood. 2010; 116(24): 5126–5129, doi: 10.1182/blood-2010-06-290668, indexed in Pubmed: 20798235.
26. Puła B, Dębek S, Jamroziak K. Nazewnictwo amyloidoz. Hematologia. 2018; 9(3): 167–172, doi: 10.5603/Hem.2018.0022.
27. Vrana JA, Gamez JD, Madden BJ, et al. Classification of amyloidosis by laser microdissection and mass spectrometry-based proteomic analysis in clinical biopsy specimens. Blood. 2009; 114(24): 4957–4959, doi: 10.1182/blood-2009-07-230722, indexed in Pubmed: 19797517.
28. Brambilla F, Lavatelli F, Di Silvestre D, et al. Reliable typing of systemic amyloidoses through proteomic analysis of subcutaneous adipose tissue. Blood. 2012; 119(8): 1844–1847, doi: 10.1182/blood-2011-07-365510, indexed in Pubmed: 21917755.
29. 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(9): 989–995, doi: 10.1200/JCO.2011.38.5724, indexed in Pubmed: 22331953.
30. Dispenzieri A, Gertz MA, Kyle RA, et al. Prognostication of survival using cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with primary systemic amyloidosis undergoing peripheral blood stem cell transplantation. Blood. 2004; 104(6): 1881–1887, doi: 10.1182/blood-2004-01-0390, indexed in Pubmed: 15044258.
31. 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(9): 989–995, doi: 10.1200/JCO.2011.38.5724, indexed in Pubmed: 22331953.
32. Wechalekar AD, Schonland SO, Kastritis E, et al. A European collaborative study of treatment outcomes in 346 patients with car-

diac stage III AL amyloidosis. Blood. 2013; 121(17): 3420–3427, doi: 10.1182/blood-2012-12-473066, indexed in Pubmed: 23479568.
33. Palladini G, Hegenbart U, Milani P, et al. A staging system for renal outcome and early markers of renal response to chemotherapy in AL amyloidosis. Blood. 2014; 124(15): 2325–2332, doi: 10.1182/blood-2014-04-570010, indexed in Pubmed: 25115890.
34. Dispenzieri A, Seenithamby K, Lacy MQ, et al. Patients with immunoglobulin light chain amyloidosis undergoing autologous stem cell transplantation have superior outcomes compared with patients with multiple myeloma: a retrospective review from a tertiary referral center. Bone Marrow Transplant. 2013; 48(10): 1302–1307, doi: 10.1038/bmt.2013.53, indexed in Pubmed: 23604010.
35. Dispenzieri A, Gertz MA, Kyle RA, et al. Prognostication of survival using cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with primary systemic amyloidosis undergoing peripheral blood stem cell transplantation. Blood. 2004; 104(6): 1881–1887, doi: 10.1182/blood-2004-01-0390, indexed in Pubmed: 15044258.
36. Palladini G, Merlini G. What is new in diagnosis and management of light chain amyloidosis? Blood. 2016; 128(2): 159–168, doi: 10.1182/blood-2016-01-629790, indexed in Pubmed: 16469994.
37. D'Souza A, Dispenzieri A, Wirk B, et al. Improved outcomes after autologous hematopoietic cell transplantation for light chain amyloidosis: a Center for International Blood and Marrow Transplant Research Study. J Clin Oncol. 2015; 33(32): 3741–3749, doi: 10.1200/JCO.2015.62.4015, indexed in Pubmed: 26371138.
38. Dittrich T, Bochtler T, Kimmich C, et al. AL amyloidosis patients with low amyloidogenic free light chain levels at first diagnosis have an excellent prognosis. Blood. 2017; 130(5): 632–642, doi: 10.1182/blood-2017-02-767475, indexed in Pubmed: 28550043.
39. Milani P, Basset M, Russo F, et al. Patients with light-chain amyloidosis and low free light-chain burden have distinct clinical features and outcome. Blood. 2017; 130(5): 625–631, doi: 10.1182/blood-2017-02-767467, indexed in Pubmed: 28546143.
40. 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(36): 4541–4549, doi: 10.1200/JCO.2011.37.7614, indexed in Pubmed: 23091105.
41. Palladini G, Hegenbart U, Milani P, et al. A staging system for renal outcome and early markers of renal response to chemotherapy in AL amyloidosis. Blood. 2014; 124(15): 2325–2332, doi: 10.1182/blood-2014-04-570010, indexed in Pubmed: 25115890.
42. Merlini G, Lousada I, Ando Y, et al. Rationale, application and clinical qualification for NT-proBNP as a surrogate end point in pivotal clinical trials in patients with AL amyloidosis. Leukemia. 2016; 30(10): 1979–1986, doi: 10.1038/leu.2016.191, indexed in Pubmed: 27416985.
43. Sher T, Gertz MA, Sher T, et al. Evolution of Hematopoietic Cell Transplantation for Immunoglobulin Light Chain Amyloidosis. Biol Blood Marrow Transplant. 2016; 22(5): 796–801, doi: 10.1016/j.bbmt.2015.10.010, indexed in Pubmed: 26475727.
44. Jaccard A, Moreau P, Leblond V, et al. Myélome Autogreffe (MAG) and Intergroupe Francophone du Myélome (IFM) Intergroup. High-dose melphalan versus melphalan plus dexamethasone for AL amyloidosis. N Engl J Med. 2007; 357(11): 1083–1093, doi: 10.1056/NEJMoa070484, indexed in Pubmed: 17855669.
45. Muchtar E, Gertz MA, Kumar SK, et al. Improved outcomes for newly diagnosed AL amyloidosis between 2000 and 2014: cracking the glass ceiling of early death. Blood. 2017; 129(15): 2111–2119, doi: 10.1182/blood-2016-11-751628, indexed in Pubmed: 28126928.
46. Migrino RQ, Mareedu RK, Eastwood D, et al. Left ventricular ejection time on echocardiography predicts long-term mortality in light chain amyloidosis. J Am Soc Echocardiogr. 2009; 22(12): 1396–1402, doi: 10.1016/j.echo.2009.09.012, indexed in Pubmed: 19880277.
47. Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Refinement in patient selection to reduce treatment-related mortality from autologous stem cell transplantation in amyloidosis. Bone Marrow Transpl. 2013; 48(4): 557–561, doi: 10.1038/bmt.2012.170, indexed in Pubmed: 22964596.
48. Dispenzieri A, Buadi F, Kumar SK, et al. Treatment of Immunoglobulin Light Chain Amyloidosis: Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) Consensus Statement. Mayo Clin Proc. 2015; 90(8): 1054–1081, doi: 10.1016/j.mayocp.2015.06.009, indexed in Pubmed: 26250727.
49. Cibeira MT, Sanchorawala 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; 118(16): 4346–4352, doi: 10.1182/blood-2011-01-330738, indexed in Pubmed: 21828140.
50. Tsai SB, Seldin DC, Quillen K, et al. High-dose melphalan and stem cell transplantation for patients with AL amyloidosis: trends in treatment-related mortality over the past 17 years at a single referral center. Blood. 2012; 120(22): 4445–4446, doi: 10.1182/blood-2012-09-457341, indexed in Pubmed: 23175664.
51. Nguyen VP, Landau H, Quillen K, et al. Modified High-Dose Melphalan and Autologous Stem Cell Transplantation for Immunoglobulin Light Chain Amyloidosis. Biol Blood Marrow Transplant. 2018 [Epub ahead of print]; 53(3): 371–373, doi: 10.1016/j.bbmt.2018.06.018, indexed in Pubmed: 29933072.
52. Sanchorawala V, Sun F, Quillen K, et al. Long-term outcome of patients with AL amyloidosis treated with high-dose melphalan and stem cell transplantation: 20-year experience. Blood. 2015; 126(20): 2345–2347, doi: 10.1182/blood-2015-08-662726, indexed in Pubmed: 26443620.
53. Landau H, Smith M, Landry C, et al. Long-term event-free and overall survival after risk-adapted melphalan and SCT for systemic light chain amyloidosis. Leukemia. 2017; 31(1): 136–142, doi: 10.1038/leu.2016.229, indexed in Pubmed: 27560108.
54. Hwa YiL, Kumar SK, Gertz MA, et al. Induction therapy pre-autologous stem cell transplantation in immunoglobulin light chain amyloidosis: a retrospective evaluation. Am J Hematol. 2016; 91(10): 984–988, doi: 10.1002/ajh.24453, indexed in Pubmed: 27341539.
55. 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(8): 2936–2938, doi: 10.1182/blood-2003-08-2788, indexed in Pubmed: 15070667.
56. Palladini G, Russo P, Nuvolone M, et al. Treatment with oral melphalan plus dexamethasone produces long-term remissions in AL amyloidosis. Blood. 2007; 110(2): 787–788, doi: 10.1182/blood-2007-02-076034, indexed in Pubmed: 17606766.
57. Palladini G, Milani P, Foli A, et al. Oral melphalan and dexamethasone grants extended survival with minimal toxicity in AL amyloidosis: long-term results of a risk-adapted approach. Haematologica. 2014; 99(4): 743–750, doi: 10.3324/haematol.2013.095463, indexed in Pubmed: 24213149.

58. Kastritis E, Gavriatopoulou M, Roussou M, et al. Addition of cyclophosphamide and higher doses of dexamethasone do not improve outcomes of patients with AL amyloidosis treated with bortezomib. Blood Cancer J. 2017; 7(6): e570, doi: 10.1038/bcj.2017.47, indexed in Pubmed: 28622303.
59. Kastritis E, Wechalekar AD, Dimopoulos MA, et al. Bortezomib with or without dexamethasone in primary systemic (light chain) amyloidosis. J Clin Oncol. 2010; 28(6): 1031–1037, doi: 10.1200/JCO.2009.23.8220, indexed in Pubmed: 20085941.
60. Reece DE, Hegenbart U, Sanchorawala V, et al. Long-term follow-up from a phase 1/2 study of single-agent bortezomib in relapsed systemic AL amyloidosis. Blood. 2014; 124(16): 2498–2506, doi: 10.1182/blood-2014-04-568329, indexed in Pubmed: 25202139.
61. Reece DE, Hegenbart U, Sanchorawala 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; 118(4): 865–873, doi: 10.1182/blood-2011-02-334227, indexed in Pubmed: 21562045.
62. Reece DE, Sanchorawala V, Hegenbart U, et al. Weekly and twice-weekly bortezomib in patients with systemic AL amyloidosis: results of a phase 1 dose-escalation study. Blood. 2009; 114(8): 1489–1497, doi: 10.1182/blood-2009-02-203398, indexed in Pubmed: 19498019.
63. Palladini G, Milani P, Foli A, et al. Melphalan and dexamethasone with or without bortezomib in newly diagnosed AL amyloidosis: a matched case-control study on 174 patients. Leukemia. 2014; 28(12): 2311–2316, doi: 10.1038/leu.2014.227, indexed in Pubmed: 25059496.
64. Palladini G, Sachchithanantham S, Milani P, et al. A European collaborative study of cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone in upfront treatment of systemic AL amyloidosis. Blood. 2015; 126(5): 612–615, doi: 10.1182/blood-2015-01-620302, indexed in Pubmed: 25987656.
65. Venner CP, Gillmore JD, Sachchithanantham S, et al. A matched comparison of cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone (CVD) versus risk-adapted cyclophosphamide, thalidomide and dexamethasone (CTD) in AL amyloidosis. Leukemia. 2014; 28(12): 2304–2310, doi: 10.1038/leu.2014.218, indexed in Pubmed: 25027514.
66. Bochtler T, Hegenbart U, Kunz C, et al. Prognostic impact of cytogenetic aberrations in AL amyloidosis patients after high-dose melphalan: a long-term follow-up study. Blood. 2016; 128(4): 594–602, doi: 10.1182/blood-2015-10-676361, indexed in Pubmed: 27257181.
67. Bochtler T, Hegenbart U, Kunz C, et al. Gain of chromosome 1q21 is an independent adverse prognostic factor in light chain amyloidosis patients treated with melphalan/dexamethasone. Amyloid. 2014; 21(1): 9–17, doi: 10.3109/13506129.2013.854766, indexed in Pubmed: 24455967.
68. Manwani R, Hegenbart U, Foard D, et al. Safety and Efficacy of Deferred Autologous Stem Cell Transplantation in Patients with Systemic AL Amyloidosis with Significant Cardiac Involvement at Presentation. Blood. 2017; 130(Suppl 1): 1815, doi: 10.1186/isrctn01207094.
69. Sidana S, Tandon N, Gertz MA, et al. Impact of prior melphalan exposure on stem cell collection in light chain amyloidosis. Bone Marrow Transplant. 2018; 53(3): 326–333, doi: 10.1038/s41409-017-0020-5, indexed in Pubmed: 29269795.
70. Palladini G, Milani P, Merlini G. Novel strategies for the diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2015; 13(11): 1195–1211, doi: 10.1586/14779072.2015.1093936, indexed in Pubmed: 26496239.
71. Manwani R, Foard D, Mahmood S, et al. Rapid hematologic responses improve outcomes in patients with very advanced (stage IIIb) cardiac immunoglobulin light chain amyloidosis. Haematologica. 2018; 103(4): e165–e168, doi: 10.3324/haematol.2017.178095, indexed in Pubmed: 29305414.
72. Milani P, Gertz MA, Merlini G, et al. Attitudes about when and how to treat patients with AL amyloidosis: an international survey. Amyloid. 2017; 24(4): 213–216, doi: 10.1080/13506129.2017.1370421, indexed in Pubmed: 28857614.
73. Palladini G, Milani P, Foli A, et al. Presentation and outcome with second-line treatment in AL amyloidosis previously sensitive to nontransplant therapies. Blood. 2018; 131(5): 525–532, doi: 10.1182/blood-2017-04-780544, indexed in Pubmed: 29101236.
74. Tandon N, Sidana S, Rajkumar SV, et al. Treatment patterns and outcome following initial relapse or refractory disease in patients with systemic light chain amyloidosis. Am J Hematol. 2017; 92(6): 549–554, doi: 10.1002/ajh.24723, indexed in Pubmed: 28314084.
75. Warsame R, Laplant B, Laumann K, et al. Long-Term Outcomes of IMiD Based Trials in Patients with Immunoglobulin Light Chain Amyloidosis (AL): A Pooled Analysis. Blood. 2017; 130(Suppl 1): 1833.
76. Chanan-Khan AA, Swaika A, Paulus A, et al. The activity of lenalidomide with or without dexamethasone in patients with primary systemic amyloidosis. Blood. 2007; 109(2): 465–470, doi: 10.1182/blood-2006-07-032987, indexed in Pubmed: 17008538.
77. Sanchorawala V, Wright DG, Rosenzweig M, et al. Lenalidomide and dexamethasone in the treatment of AL amyloidosis: results of a phase 2 trial. Blood. 2007; 109(2): 492–496, doi: 10.1182/blood-2006-07-030544, indexed in Pubmed: 16960148.
78. Palladini G, Russo P, Foli A, et al. Salvage therapy with lenalidomide and dexamethasone in patients with advanced AL amyloidosis refractory to melphalan, bortezomib, and thalidomide. Ann Hematol. 2012; 91(1): 89–92, doi: 10.1007/s00277-011-1244-x, indexed in Pubmed: 21533608.
79. Kastritis E, Terpos E, Roussou M, et al. A phase 1/2 study of lenalidomide with low-dose oral cyclophosphamide and low-dose dexamethasone (RdC) in AL amyloidosis. Blood. 2012; 119(23): 5384–5390, doi: 10.1182/blood-2011-12-396903, indexed in Pubmed: 22517904.
80. Kumar SK, Hayman SR, Buadi FK, et al. Lenalidomide, cyclophosphamide, and dexamethasone (CRd) for light-chain amyloidosis: long-term results from a phase 2 trial. Blood. 2012; 119(21): 4860–4867, doi: 10.1182/blood-2012-01-407791, indexed in Pubmed: 22504925.
81. Mahmood S, Venner CP, Sachchithanantham S, et al. Lenalidomide and dexamethasone for systemic AL amyloidosis following prior treatment with thalidomide or bortezomib regimens. Br J Haematol. 2014; 166(6): 842–848, doi: 10.1111/bjh.12973, indexed in Pubmed: 24930361.
82. Specter R, Sanchorawala V, Seldin DC, et al. Kidney dysfunction during lenalidomide treatment for AL amyloidosis. Nephrol Dial Transplant. 2011; 26(3): 881–886, doi: 10.1093/ndt/gfq482, indexed in Pubmed: 20693160.
83. 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(23): 4777–4782, doi: 10.1182/blood-2010-07-294405, indexed in Pubmed: 20724537.
84. Sanchorawala V, Patel JM, Sloan JM, et al. Melphalan, lenalidomide and dexamethasone for the treatment of immunoglobulin light chain amyloidosis: results of a phase II trial. Haematologica.

2013; 98(5): 789–792, doi: 10.3324/haematol.2012.075192, indexed in Pubmed: 23144200.
85. Cibeira MT, Oriol A, Lahuerta JJ, et al. PETHEMA cooperative study group. A phase II trial of lenalidomide, dexamethasone and cyclophosphamide for newly diagnosed patients with systemic immunoglobulin light chain amyloidosis. Br J Haematol. 2015; 170(6): 804–813, doi: 10.1111/bjh.13500, indexed in Pubmed: 25974382.
86. Hegenbart U, Bochtler T, Benner A, et al. Lenalidomide/melphalan/dexamethasone in newly diagnosed patients with immunoglobulin light chain amyloidosis: results of a prospective phase 2 study with long-term follow up. Haematologica. 2017; 102(8): 1424–1431, doi: 10.3324/haematol.2016.163246, indexed in Pubmed: 28522573.
87. Dispenzieri A, Buadi F, Laumann K, et al. Activity of pomalidomide in patients with immunoglobulin light-chain amyloidosis. Blood. 2012; 119(23): 5397–5404, doi: 10.1182/blood-2012-02-413161, indexed in Pubmed: 22493299.
88. Sanchorawala V, Shelton AC, Lo S, et al. Pomalidomide and dexamethasone in the treatment of AL amyloidosis: results of a phase 1 and 2 trial. Blood. 2016; 128(8): 1059–1062, doi: 10.1182/blood-2016-04-710822, indexed in Pubmed: 27381904.
89. Palladini G, Milani P, Foli A, et al. A phase 2 trial of pomalidomide and dexamethasone rescue treatment in patients with AL amyloidosis. Blood. 2017; 129(15): 2120–2123, doi: 10.1182/blood-2016-12-756528, indexed in Pubmed: 28130212.
90. Cohen AD, Liedtke M, Scott EC, et al. Safety and efficacy of carfilzomib (CFZ) in previously-treated systemic light-chain (AL) amyloidosis. Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia. 2015; 15: e58–e59, doi: 10.1016/j.clml.2015.07.199.
91. Sanchorawala V, Palladini G, Kukreti V, et al. A phase 1/2 study of the oral proteasome inhibitor ixazomib in relapsed or refractory AL amyloidosis. Blood. 2017; 130(5): 597–605, doi: 10.1182/blood-2017-03-771220, indexed in Pubmed: 28550039.
92. Salomon-Perzyński A, Jamroziak K. The role of daratumumab in the treatment of relapsed/refractory plasma cell myeloma. Hematologia. 2017; 8(4): 255–264, doi: 10.5603/Hem.2017.0037.
93. Kaufman GP, Schrier SL, Lafayette RA, et al. Daratumumab yields rapid and deep hematologic responses in patients with heavily pretreated AL amyloidosis. Blood. 2017; 130(7): 900–902, doi: 10.1182/blood-2017-01-763599, indexed in Pubmed: 28615223.
94. Khouri J, Kin A, Thapa B, et al. Daratumumab proves safe and highly effective in AL amyloidosis. Br J Haematol. 2018 [Epub ahead of print]: 1–3, doi: 10.1111/bjh.15455, indexed in Pubmed: 29938774.
95. Roussel M, Stoppa A, Perrot AA, et al. Prospective Phase II of Daratumumab in Previously-Treated Systemic Light-Chain (AL) Amyloidosis. Blood. 2017; 130(Suppl 1): 508.
96. Sanchorawala V, Sarosiek S, Sloan JM, et al. Safety and Tolerability of Daratumumab in Patients with Relapsed Light Chain (AL) Amyloidosis: Preliminary Results of a Phase II Study. Blood. 2017; 130(Suppl 1): 507.
97. Gran C, Gahrton G, Alici E, et al. Case Report: Treatment of light-chain amyloidosis with daratumumab monotherapy in two patients. Eur J Haematol. 2018; 100(4): 386–388, doi: 10.1111/ejh.13008, indexed in Pubmed: 29226427.
98. Puła B, Jamroziak K. Rola wenetoklaksu w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową. Hematologia. 2017; 8(1): 20–32, doi: 10.5603/hem.2017.0003.
99. Gertz MA. Immunoglobulin light chain amyloidosis diagnosis and treatment algorithm 2018. Blood Cancer J. 2018; 8(5): 44, doi: 10.1038/s41408-018-0080-9, indexed in Pubmed: 29795248.
100. Gertz MA, Landau H, Comenzo RL, et al. First-in-Human Phase I/II Study of NEOD001 in Patients With Light Chain Amyloidosis and Persistent Organ Dysfunction. J Clin Oncol. 2016; 34(10): 1097–1103, doi: 10.1200/JCO.2015.63.6530, indexed in Pubmed: 26858336.
101. Edwards CV, Gould J, Langer AL, et al. Interim analysis of the phase 1a/b study of chimeric fibril-reactive monoclonal antibody 11-1F4 in patients with AL amyloidosis. Amyloid. 2017; 24(Suppl 1): 58–59, doi: 10.1080/13506129.2017.1292900, indexed in Pubmed: 28434347.
102. Richards DB, Cookson LM, Berges AC, et al. Therapeutic Clearance of Amyloid by Antibodies to Serum Amyloid P Component. N Engl J Med. 2015; 373(12): 1106–1114, doi: 10.1056/NEJMoa1504942, indexed in Pubmed: 26176329.
103. Ward JE, Ren R, Toraldo G, et al. Doxycycline reduces fibril formation in a transgenic mouse model of AL amyloidosis. Blood. 2011; 118(25): 6610–6617, doi: 10.1182/blood-2011-04-351643, indexed in Pubmed: 21998211.
104. Kumar SK, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Doxycycline Used As Post Transplant Antibacterial Prophylaxis Improves Survival in Patients with Light Chain Amyloidosis Undergoing Autologous Stem Cell Transplantation. Blood. 2012; 120(21): 3138–3138.
105. Scully MS, Wessman DE, McKee JM, et al. Total Artificial Heart Implantation as a Bridge to Heart Transplantation in an Active Duty Service Member With Amyloid Cardiomyopathy. Mil Med. 2017; 182(3): e1858–e1860, doi: 10.7205/MILMED-D-16-00122, indexed in Pubmed: 28290973.
106. Kristen AV, Kreusser MM, Blum P, et al. Improved outcomes after heart transplantation for cardiac amyloidosis in the modern era. J Heart Lung Transplant. 2018; 37(5): 611–618, doi: 10.1016/j.healun.2017.11.015, indexed in Pubmed: 29217108.
107. Sousa M, Monohan G, Rajagopalan N, et al. Heart transplantation in cardiac amyloidosis. Heart Fail Rev. 2017; 22(3): 317–327, doi: 10.1007/s10741-017-9601-z, indexed in Pubmed: 28281017.
108. Grogan M, Gertz M, McCurdy A, et al. Long term outcomes of cardiac transplant for immunoglobulin light chain amyloidosis: The Mayo Clinic experience. World J Transplant. 2016; 6(2): 380–388, doi: 10.5500/wjt.v6.i2.380, indexed in Pubmed: 27358783.
109. Meyers DE, Adu-Gyamfi B, Segura AM, et al. Fatal cardiac and renal allograft rejection with lenalidomide therapy for light-chain amyloidosis. Am J Transplant. 2013; 13(10): 2730–2733, doi: 10.1111/ajt.12391, indexed in Pubmed: 23914832.
110. Caccialanza R, Palladini G, Klersy C, et al. Nutritional status of outpatients with systemic immunoglobulin light-chain amyloidosis 1. Am J Clin Nutr. 2006; 83(2): 350–354, doi: 10.1093/ajcn/83.2.350, indexed in Pubmed: 16469994.
111. Caccialanza R, Palladini G, Klersy C, et al. Nutritional status independently affects quality of life of patients with systemic immunoglobulin light-chain (AL) amyloidosis. Ann Hematol. 2012; 91(3): 399–406, doi: 10.1007/s00277-011-1309-x, indexed in Pubmed: 21826471.
112. Caccialanza R, Palladini G, Klersy C, et al. Malnutrition at diagnosis predicts mortality in patients with systemic immunoglobulin light-chain amyloidosis independently of cardiac stage and response to treatment. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2014; 38(7): 891–894, doi: 10.1177/0148607113501328, indexed in Pubmed: 24072737.
113. Caccialanza R, Palladini G, Cereda E, et al. Nutritional counseling improves quality of life and preserves body weight in systemic immunoglobulin light-chain (AL) amyloidosis. Nutrition. 2015; 31(10): 1228–1234, doi: 10.1016/j.nut.2015.04.011, indexed in Pubmed: 26250487.