

2.10. Choroby depozytowe monoklonalnych immunoglobulin

Krzysztof Jamroziak, Anna Dmoszyńska

2.10.1. Wprowadzenie

Choroby depozytowe monoklonalnych immunoglobulin są rzadko występującymi nowotworami układu chłonnego przebiegającymi z odkładaniem się pozakomórkowo w tkankach monoklonalnych immunoglobulin lub ich fragmentów, które są produkowane przez klon nowotworowych plazmocytów [1, 2]. Choroby te dzieli się na 2 podgrupy ze względu na zdolność depozytów białkowych do formowania regularnej struktury amyloidu: choroby depozytowe monoklonalnych immunoglobulin amyloidowe i nieamyloidowe [1]. Do chorób depozytowych amyloidowych zalicza się przede wszystkim amyloidozę AL (od *amyloid light chain*), nazywaną dawniej pierwotną, w której amyloid zbudowany jest głównie z fragmentów wolnych łańcuchów lekkich immunoglobulin. Znacznie rzadziej występuje amyloidozą AH (od *amyloid heavy chain*), w której amyloid tworzony jest z udziałem fragmentów łańcuchów ciężkich immunoglobulin. Natomiast do chorób depozytowych nieamyloidowych należą niezbyt często spotykane choroby depozytowe: łańcuchów lekkich (LCDD, *light chain deposition disease*), łańcuchów lekkich i ciężkich (LHCDD, *light and heavy chain deposition disease*) oraz łańcuchów ciężkich (HCDD, *heavy chain deposition disease*) [1].

2.10.2. Amyloidozą AL

Amyloidozą AL charakteryzuje się objawami klinicznymi wynikającymi z produkcji przez patologiczne plazmocyty monoklonalnych immunoglobulin lub ich fragmentów, któ-

re odkładają się pozakomórkowo w tkankach w formie nieprawidłowo sfałdowanego, nierozpuszczalnego białka nazywanego amyloidem [3]. Złogi amyloidu powodują postępujące niewydolności różnych narządów i bezpośrednio lub pośrednio przyczyniają się do zgonu chorych z tym rozpoznaniem [3]. Klon plazmocytowy jest zazwyczaj niewielki, ale w części przypadków spełnia kryteria rozpoznania innego nowotworu plazmocytoowego, najczęściej szpiczaka plazmocytoowego (PCM, *plasma cell myeloma*) [4]. Taką postać amyloidozy określa się czasami jako amyloidozę AL współistniejącą z PCM lub amyloidozę AL towarzyszącą PCM. Natomiast określenie „amyloidoza wtórna” dotyczy amyloidoz towarzyszących innym chorobom, w których amyloid nie jest zbudowany z białek o charakterze immunoglobulin.

2.10.2.1. Epidemiologia

Zachorowalność na amyloidozę AL ocenia się na około 1 przypadek na 100 tys. osób rocznie, jednak prawdopodobnie jednostka ta pozostaje nierozpoznana u znacznej części chorych. Mediana wieku zachorowania wynosi 64 lata, przy czym tylko u 5% pacjentów choroba jest diagnozowana przed 40. rokiem życia. Mężczyźni chorują około 1,5- do 2-krotnie częściej niż kobiety [3].

2.10.2.2. Patogeneza

Podobnie jak w przypadku innych nowotworów wywodzących się z komórki plazmatycznej, etiologia amyloidozy nie została wyjaśniona. W patogenezie rolę odgrywa rozrost klonalnych komórek plazmatycznych produkujących patologiczne białko monoklonalne (białko M) [3]. Z reguły klon plazmocytowy zajmuje mniej niż 10% komórek szpiku, nie upośledzając istotnie jego funkcji, ale amyloidozę AL można rozpoznać również u około 20% chorych spełniających kryteria rozpoznania PCM. Objawy choroby wynikają z odkładania się w tkankach amyloidu, który jest nierozpuszczalną strukturą białkową typu beta (struktura połałdowanej kartki) uformowaną przez nierozgałęzione włókienka zbudowane z fragmentów monoklonalnych immunoglobulin wraz z niewłókienkową składową amyloidu P (SAP) i glikozaminoglikanami tkanki łącznej. Amyloid może być odkładany w sposób uogólniony (amyloidoza układowa) lub lokalnie (amyloidoza miejscowa) [3].

O zdolności do tworzenia amyloidu decydują prawdopodobnie właściwości fizykochemiczne określonych łańcuchów lekkich immunoglobulin zależne od ich sekwencji aminokwasowej. Świadczy o tym to, że amyloidoza spowodowana monoklonalnymi łańcuchami klasy lambda występuje około 3-krotnie częściej niż kappa, a ponadto znacznie częstszym prekursorem amyloidu są łańcuchy lekkie zawierające produkt genu V lambda 6 [5]. Włókna amyloidowe odkładają się pozakomórkowo w różnych tkankach, najczęściej w sercu, nerkach, wątrobie i śledzionie, przy czym obserwuje się znaczną heterogenność rodzaju zajętych narządów, zapewne zależną od indywidualnej struktury amyloidu u poszczególnych pacjentów [3, 5].

2.10.2.3. Diagnostyka

2.10.2.3.1. Objawy podmiotowe i przedmiotowe

Amyloidoza AL może dawać różne obrazy kliniczne, a dominujące objawy zależą od rodzaju zajętych narządów. Do najczęstszych objawów można zaliczyć: niewyjaśnioną utratę masy ciała i osłabienie, niedociśnienie ortostatyczne, zespół nerczycowy (28%), zespół cieśni nadgarstka (21%), wylewy okołoczodołowe (tzw. krwiaki okularowe; 15%), polineuropatię obwodową lub autonomiczną (17%), krwawienia (20%), objawy zastoinowej niewydolności serca, w tym obrzęki (17%), bóle kostne (5%), zespół złego wchłaniania (5%). W badaniu przedmiotowym dość często można stwierdzić hepatomegalię (28%) lub powiększenie języka (10%) [3, 6].

Często do właściwego rozpoznania dochodzi późno ze względu na nieswoistość i heterogenność objawów choroby. Podejrzanie amyloidozy AL należy brać pod uwagę w przypadku wystąpienia bez uchwytnej przyczyny takich stanów chorobowych, jak zespół nerczycowy, kardiomiopatia restrykcyjna, hepatomegalia czy polineuropatia, przy czym za amyloidozą AL, a nie innym typem amyloidozy, silnie przemawia obecność gammopatii monoklonalnej. O diagnostyce w kierunku amyloidozy nie należy również zapominać u chorych z rozpoznaniem PCM lub innej dyskrazji plazmacytów, u których występują nietypowe dla tych patologii objawy niewydolności narządowych [3, 4].

O zajęciu określonego narządu w przebiegu amyloidozy świadczy wynik badania histopatologicznego, a pośrednio obserwuje się typowe objawy i odchylenia w badaniach laboratoryjnych [7]. Według ostatnich analiz najczęściej zajęтым narządem jest mięsień sercowy (ok. 75% chorych), jednak u większości pacjentów z tej grupy wyjściowo stwierdza się wczesne, bezobjawowe stadium amyloidozy serca [8]. Drugim pod względem częstości narządem objętym chorobą są nerki, przy czym na zajęcie nerek wskazują albuminuria i spadek filtracji kłębkowej, a kryterium diagnostycznym jest obecność nie-selektywnego białkomoczu dobowego powyżej 0,5 g [3, 7]. Odkładanie amyloidu może jednak dotyczyć właściwie każdego narządu.

2.10.2.3.2. Badania laboratoryjne i obrazowe

W celu rozpoznania amyloidozy AL u chorego z objawami klinicznymi należy wykazać obecność amyloidu za pomocą barwienia materiału tkankowego czerwieńią Kongo oraz potwierdzić, że złogi amyloidu składają się z fragmentów monoklonalnych łańcuchów lekkich immunoglobulin, czyli wykonać tzw. typowanie amyloidu [3, 6]. Badania te omówiono dokładnie w podrozdziale dotyczącym patologii i biologii molekularnej. Należy również przeprowadzić diagnostykę w kierunku występowania u pacjenta klonalnego rozrostu plazmacytowego, a więc badania pod kątem obecności białka M w surowicy i moczu oraz klonalnego nacieku plazmacytowego szpiku (biopsja aspiracyjna z badaniem immunofenotypowym i/lub trepanobiopsja szpiku z badaniem immunohistochemicznym) [3, 6]. W celu identyfikacji białka M konieczne jest wykonanie immunofiksacji surowicy i moczu, ponieważ elektroforeza (proteinogram) daje negatywne wyniki w prawie 50% przypadków. Najbardziej czułym narzędziem diagnostycznym w tej chorobie jest ocena stężenia wolnych łańcuchów lekkich w surowicy (sFLC, *serum free light chains*), która pozwala na wykazanie nieprawidłowego stosunku sFLC kappa/lambda u ponad 99% chorych na amyloidozę AL [9]. Metoda ta jest również bardzo przydatna w monitorowaniu

odpowiedzi hematologicznej [9]. Należy zwrócić uwagę, że FLC są wydalane przez nerki, a więc w przypadku niewydolności tego narządu ich stężenia w surowicy są proporcjonalnie podwyższone.

Po potwierdzeniu rozpoznania należy wykonać badania laboratoryjne i obrazowe w celu identyfikacji zajętych narządów i stopnia ich niewydolności zgodnie z opublikowanymi zaleceniami [7, 8]. Rodzaj badań zależy od objawów klinicznych, ale zawsze obejmują one ocenę mięśnia sercowego. Do rekomendowanych badań oceniających zajęcie serca przez depozyty amyloidu należą: badanie echokardiograficzne (typowo obrazuje cechy kardiomiopatii restrykcyjnej), elektrokardiogram (typowo widoczny niski woltaż zespołów QRS) oraz badania biochemiczne, w tym ocena stężenia 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, *pro-B-type natriuretic peptide*) [3, 8]. Przydatnym badaniem jest również rezonans magnetyczny serca. Kryteria biochemiczne zajęcia serca zdefiniowano jako:

- pogrubienie przegrody międzykomorowej powyżej 12 mm w badaniu echokardiograficznym, jeżeli nie występuje inna przyczyna tej patologii i/lub
- stężenie NT-proBNP powyżej 332 ng/l, pod warunkiem że nie stwierdza się niewydolności nerek lub migotania przedsionków, które mogą niezależnie powodować wzrost stężenia tego enzymu [3].

Należy pamiętać, że prawidłowa frakcja wyrzutowa lewej komory może być zachowana nawet w zaawansowanej amyloidozie serca, a więc nie jest to dobry parametr do oceny zajęcia tego narządu.

2.10.2.3.3. Patomorfologia i biologia molekularna

Podstawą rozpoznania amyloidozy jest stwierdzenie amyloidu w badaniu histopatologicznym materiału z biopsji tkankowej [3, 6]. Obecność amyloidu potwierdza barwienie preparatu czerwieńią Kongo, które powinno wykazać charakterystyczną dwójtomność w świetle spolaryzowanym [3, 6]. Materiał do badań uzyskuje się za pomocą biopsji lub aspiracji tkanki zajętego narządu, podskórnej tkanki tłuszczowej jamy brzusznej lub biopsji gruczołów śluzowych jamy ustnej. Barwienie materiału z trepanobiopsji w kierunku amyloidozy, które również jest wykonywane, może być pomocne, ma jednak niską czułość (ok. 50%). Mimo że najbardziej wiarygodnym badaniem jest ocena histopatologiczna zajętego narządu, często biopsja narządowa jest trudna technicznie lub wiąże się z istotnym ryzykiem dla chorego. Dlatego pobiera się materiał z obwodowych tkanek, przy czym preferuje się aspirację lub biopsję podskórnej tkanki tłuszczowej jamy brzusznej. 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 [3].

Trzeba podkreślić, że dodatni wynik barwienia czerwieńią Kongo potwierdza amyloidozę, nie pozwala jednak na różnicowanie jej typu [3]. Wykazanie amyloidu u chorego, u którego stwierdzono gammopatię monoklonalną, nie jest równoznaczne z rozpoznaniem amyloidozy AL, ponieważ możliwe jest współistnienie innego typu amyloidozy (dziedzicznej, wtórnej) i gammopatii monoklonalnej o nieokreślonym znaczeniu (MGUS, *monoclonal gammopathy of undermined significance*), co zdarza się w około 10%

przypadków. Z tego względu konieczne jest typowanie amyloidu, czyli identyfikacja rodzaju białka włóknikowego budującego amyloid. Najbardziej dostępną metodą typowania amyloidu jest badanie immunohistochemiczne, w którym stosuje się panel przeciwciał skierowanych przeciwko białkom mogącym formować amyloid [3]. Minimalny panel diagnostyczny obejmuje przeciwciała przeciwko łańcuchom lekkim lambda i kappa, transtyretynie odkładanej w dziedzicznej amyloidozie transtyretynowej (ATTRm) i amyloidozie transtyretynowej, typ dziki (ATTRwt) oraz surowiczemu białku amyloidu A odkładanemu w amyloidozie AA (wtórnej). Typowanie amyloidu za pomocą immunohistochemii jest trudne i może dawać niejednoznaczne wyniki. Technikami referencyjnymi, dostępnymi jedynie w niewielu wyspecjalizowanych ośrodkach zajmujących się chorymi na amyloidozę, są laserowa mikrodyssekcja fragmentu biopsjatu i analiza składu białka amyloidowego za pomocą spektrometrii mas oraz mikroskopia immunoelektronowa [3]. Dodatkowo do rozpoznania amyloidoz wrodzonych stosowane są badania genetyczne identyfikujące znane mutacje odpowiednich białek, szczególnie transtyretyny [3].

2.10.2.3.4. Kryteria rozpoznania i różnicowanie

Ustalenie rozpoznania amyloidozy AL wymaga spełnienia wszystkich z wymienionych 4 kryteriów:

- 1) obecność zależnych od odkładania amyloidu objawów klinicznych, na przykład zespołu nerczycowego, restrykcyjnej niewydolności serca, polineuropatii lub innych;
- 2) wykazanie amyloidu za pomocą barwienia dowolnego materiału tkankowego czerwieńią Kongo;
- 3) udowodnienie, że amyloid jest zbudowany z fragmentów łańcuchów lekkich immunoglobulin za pomocą bezpośredniego typowania amyloidu;
- 4) wykazanie monoklonalnego rozrostu plazmocytozy na podstawie stwierdzenia białka M, dysproporcji sFLC i/lub obecności klonalnych plazmocytozy w szpiku lub innych tkankach (należy jednak zaznaczyć, że w około 2–3% przypadków amyloidozy AL nie udaje się udowodnić występowania klonalnego rozrostu plazmocytozy).

Głównymi stanami chorobowymi, z którymi należy różnicować amyloidozę AL, są inne typy amyloidoz. Układowa amyloidoz AL jest najczęstszą postacią amyloidozy i stanowi ponad 80% rozpoznań. Do najczęściej występujących innych amyloidoz należą amyloidoz transtyretynowe, ATTRwt (od *amyloid transthyretine wild-type*) i ATTRm (od *amyloid transthyretine mutated*) oraz amyloidoz AA. Inne typy amyloidoz obserwuje się znacznie rzadziej. Oprócz różnych typów amyloidozy w rozpoznaniu różnicowym należy również wziąć pod uwagę nieamyloidowe choroby depozytowe monoklonalnych immunoglobulin, jednak choroby te nie powinny powodować charakterystycznej dla amyloidozy dwójfomności w świetle spolaryzowanym po barwieniu czerwieńią Kongo [3].

2.10.2.3.5. Określenie stopnia zaawansowania

Po potwierdzeniu rozpoznania amyloidozy AL należy przeprowadzić badania w celu oceny zajęcia poszczególnych narządów przez depozyty amyloidu zgodnie z opublikowanymi wytycznymi [7, 8, 10]. Rodzaj i liczba zajętych narządów w chwili rozpoznania ma zasadnicze znaczenie rokownicze i wpływa na rodzaj leczenia, przy czym najistotniejszą wagę ma zajęcie mięśnia sercowego.

Tabela 2.10.1. Klasyfikacje zaawansowania klinicznego amyloidozy (*antibody light-chain*) według autorów z *Mayo Clinic* (na podstawie [11–13])

Skala	Markery oraz punkty odcięcia	Stadium zaawansowania
Klasyfikacja <i>Mayo Clinic</i> [11, 12]	NT-proBNP > 332 ng/l cTnT > 0,035 ng/ml (lub cTnI > 0,01 ng/ml)	I. Żaden z markerów powyżej 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
Zrewidowana klasyfikacja <i>Mayo Clinic</i> (<i>Revised Mayo Clinic</i> [13])	NT-proBNP > 1800 ng/l cTnT > 0,025 ng/ml dFLC > 180 mg/l	I. 0 markerów powyżej normy II. 1 marker powyżej normy III. 2 markery powyżej normy IV. 3 markery powyżej normy

cTn (*cardiac troponin*) — troponina sercowa; dFLC (*difference between involved and uninvolved light chain*) — różnica między zajęтым i niezajętym wolnym łańcuchem lekkim; NT-proBNP (*N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*) — N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B

Stopień zaawansowania amyloidozy AL określa się obecnie najczęściej według skali zaproponowanej przez badaczy z *Mayo Clinic*, która uwzględniła stężenia enzymów sercowych [11, 12] lub według zrewidowanej wersji tej skali, w której uwzględniono również różnicę pomiędzy stężeniami FLC w surowicy (tab. 2.10.1) [13]. Stosowanie tej klasyfikacji jest jednak utrudnione u chorych z niewydolnością nerek, szczególnie ciężką, ponieważ stężenia wskaźników biochemicznych niewydolności serca w surowicy są wtedy zwiększone.

2.10.2.3.6. Czynniki predykcyjne i prognostyczne

Zajęcie mięśnia sercowego uważa się za najważniejszy czynnik złego rokowania, ponieważ niewydolność mięśnia sercowego i zaburzenia rytmu serca stanowią najczęstsze przyczyny zgonów chorych na amyloidozę AL [8]. Wprowadzono następujące grupy ryzyka u chorych na amyloidozę AL [13]:

- niskiego (ok. 20%): bardzo dobry stan sprawności (0–1 wg Światowej Organizacji Zdrowia [WHO, *World Health Organization*]), prawidłowa czynność nerek, stężenie troponiny T poniżej 0,06 ng/ml i NT-proBNP mniejsze niż 5000 ng/l;
- pośredniego (ok. 60%): dobry stan sprawności (1–2 wg WHO), stężenie NT-proBNP poniżej 8500 ng/l;
- wysokiego (ok. 20%): stężenie NT-proBNP powyżej 8500 ng/l.

Klasyfikacja ta wraz z oceną dodatkowych czynników ryzyka, na przykład wieku pacjenta i chorób współistniejących, jest pomocna w kwalifikacji chorych do leczenia o odpowiedniej intensywności. Dodatkowych informacji prognostycznych mogą dostarczyć wyniki badań cytogenetycznych metodą fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH, *fluorescence in situ hybridization*), jednak istnieje na ten temat znacznie mniej danych niż w przypadku chorych na PCM. Zwykle ocenia się panel aberracji wysokiego ryzyka analogiczny do badanego u chorych na PCM, uwzględniając dodatkowo t(4;11), która wydaje się predysponować do gorszej odpowiedzi na bortezomib.

2.10.2.4. Leczenie

Aktualnym celem terapii amyloidozy AL jest możliwie szybkie ograniczenie produkcji amyloidogennych FLC, osiągane dzięki niszczeniu klonalnych plazmocytów za pomocą chemioterapii [6, 14]. W rzadkich przypadkach, gdy za układową amyloidozę AL odpowiada pojedynczy guz typu *plasmocytoma*, lub w przypadku amyloidozy zlokalizowanej stosuje się chirurgiczną resekcję zmiany lub miejscową radioterapię [6, 14]. Zmniejszenie stężenia amyloidogennych FLC ma za zadanie przede wszystkim zapobiegać progresji objawów choroby, jednak u części pacjentów może prowadzić do odpowiedzi narządowych. Obecnie trwają zaawansowane badania kliniczne nad terapiami opartymi na zastosowaniu przeciwciał rozpoznających amyloid, których celem jest redukcja już wytworzonych złogów amyloidu. Metody te nie są jeszcze dostępne w praktyce klinicznej, jednak w bliskiej przyszłości mogą stanowić przełom w leczeniu chorych z zaawansowaną amyloidozą AL, szczególnie z zajęciem serca [15].

Należy podkreślić, że w związku z niską częstością i złożonym charakterem amyloidozy AL najlepiej, by terapia była prowadzona w wyspecjalizowanym hematologicznym ośrodku referencyjnym. Ze względu na bardzo istotną rolę odpowiedniego postępowania wspomagającego leczenie wymaga udziału wielodyscyplinarnego zespołu obejmującego dodatkowo: kardiologa, nefrologa, neurologa i gastroenterologa lub dostęp do konsultantów tych specjalności powinien być ułatwiony.

2.10.2.4.1. Leczenie pierwszej linii

Zasadniczo stosuje się schematy chemioterapii identyczne lub podobne do opracowanych dla PCM, jednak u chorych na amyloidozę AL wiążą się one z większym ryzykiem powikłań. Z powodu braku wystarczających danych dotyczących wyboru optymalnego postępowania pierwszego rzutu zaleca się włączenie pacjenta do badania klinicznego (IV A). Standardowe strategie terapii pierwszej linii obejmowały przede wszystkim różne schematy chemioterapii zawierające melfalan, w tym wysoko dawkowany melfalan (HDMel, *high-dose melphalan*) w połączeniu z przeszczepieniem autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT, *autologous hematopoietic stem cell transplantation*) [16, 17]. Jednak ostatnio coraz częściej stosuje się w pierwszym rzucie kombinacje zawierające bortezomib, najczęściej CyBorD (cyklofosfamid, bortezomib, deksametazon) i BMDex (bortezomib, melfalan, deksametazon).

Decyzja o wyborze terapii pierwszej linii u danego chorego musi być poprzedzona szczegółową analizą ryzyka powikłań. Wybór terapii, w tym sposób dawkowania melfalanu, zależy od stanu klinicznego pacjenta i rodzaju oraz liczby zajętych narządów, a także innych czynników wpływających na ryzyko toksyczności (tab. 2.10.1 i 2.10.2) [18].

Preferowaną metodą leczenia u chorych z grupy niskiego ryzyka powikłań jest stosowanie HDMel + auto-HSCT, które prawdopodobnie pozwala na uzyskanie najwyższego odsetka odpowiedzi oraz najdłuższego czasu trwania remisji i czasu przeżycia chorych [17] (IIIB). Kwalifikację do terapii HDMel + auto-HSCT należy przeprowadzić na podstawie czynników wymienionych w tabeli 2.10.2. Uzasadnienie dla szczegółowej oceny zawanosowania zajęcia przed rozważeniem HDMel + auto-HSCT stanowią niewielkie badania prospektywne oraz liczne analizy retrospektywne wskazujące na nieakceptowalną toksyczność wysokich dawek melfalanu u części chorych. Podstawą oceny ryzyka kardio-

Tabela 2.10.2. Kryteria kwalifikacji do terapii wysokimi dawkami melfalanu (HDMel, *high-dose melphalan*) z przeszczepieniem autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT, *autologous hematopoietic stem cell transplantation*) w pierwszej linii leczenia układowej amyloidozy AL (*antibody light-chain*) — wszystkie kryteria muszą być spełnione (źródło [18])

Kryteria kwalifikacyjne do HDMel + auto-HSCT	
1.	Wiek chorego < 65–70 lat
2.	Stan sprawności 0–2 według WHO
3.	Skurczowe ciśnienie tętnicze > 90 mm Hg
4.	Wydolność serca według NYHA I/II
5.	Fracja wyrzutowa serca > 45%
6.	Stężenie troponiny T < 0,06 ng/ml
7.	Stężenie NT-proBNP < 5000 ng/l
8.	Klirens kreatyniny > 50 ml/min (z wyłączeniem chorych leczonych nerkozastępczo)
9.	Pojemność dyfuzyjna dwutlenku węgla > 50%
10.	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

logicznego są wskaźniki uszkodzenia mięśnia sercowego, w tym stężenia troponin T lub I oraz NT-proBNP. Jednak wpływ wysokich dawek melfalanu na czas przeżycia chorych z rozpoznaniem amyloidozy AL pozostaje niepewny. W dużej retrospektywnej analizie odpowiednio dobranych par pacjentów z *Mayo Clinic* stwierdzono znacznie wyższy odsetek przeżyć 4-letnich w grupie osób leczonych za pomocą HDMel + auto-HSCT w porównaniu z terapią konwencjonalną (71% v. 41%) [16]. Jednak jedyne dotychczas badanie randomizowane trzeciej fazy oceniające rolę HDMel + auto-HSCT w amyloidozie AL, przeprowadzone przez badaczy francuskich, wykazało przewagę standardowej chemioterapii [17]. Wyniki tego ostatniego badania są jednak podważane ze względu na bardzo wysoką (24%) śmiertelność zależną od HDMel + auto-HSCT i fakt, że ponad 30% włączonych do badania pacjentów charakteryzowało się zajęciem serca lub przynajmniej 3 narządów [17]. Badania te wyraźnie wskazują, że korzystny wpływ HDMel + auto-HSCT na czas przeżycia zależy od prawidłowej kwalifikacji chorych do tej procedury. Przykładowo w badaniu drugiej fazy amerykańskiej *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) z prawidłową kwalifikacją chorych obserwowano tylko 10-procentową śmiertelność zależną od HDMel + auto-HSCT, a mediana czasu przeżycia nie została osiągnięta po ponad 30 miesiącach obserwacji [19]. Niektórzy eksperci sugerują jednak kwalifikację chorych do HD-Mel + auto-HSCT tylko w przypadku braku osiągnięcia przez nich całkowitej remisji za pomocą chemioterapii pierwszej linii lub w nawrocie choroby [14] (IIB). Procedurę HDMel + auto-HSCT w amyloidozie AL można przeprowadzić bez terapii indukującej remisję ze względu na zwykle niewielką masę guza, niektóre badania wskazują jednak na korzyść wstępnej redukcji kłonu nowotworowego za pomocą chemioterapii. W wypadku stosowania terapii indukującej przed auto-HSCT nie powinna ona zawierać melfalanu.

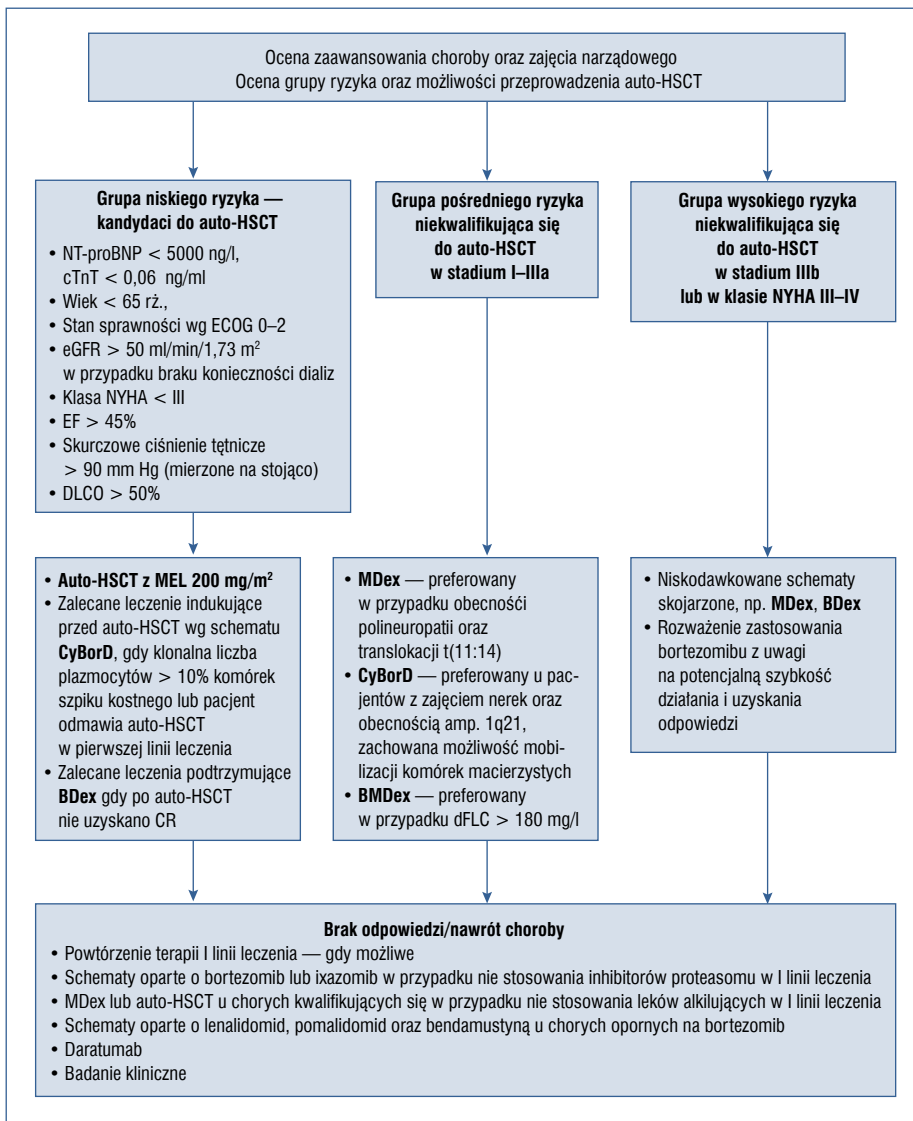
W grupie pośredniego ryzyka dotychczas za leczenie z wyboru uważano skojarzenie melfalanu z deksametazonem (Mel-dex) [17]. Dość często były też stosowane schematy z talidomidem, szczególnie CTD (cyklofosamid, talidomid, deksametazon), należy jednak pamiętać, że lek ten wiąże się z dużym ryzykiem toksyczności [20]. W ostatnich latach przeprowadzono obiecujące badania nad zastosowaniem u chorych na amyloidozę AL nowych leków, głównie bortezomibu i lenalidomidu [21, 22]. Z dotychczasowych analiz wynika, że bortezomib, skojarzony z deksametazonem (schemat VD, alternatywnie nazywany BDex) lub deksametazonem i cyklofosamidem (schemat CyBorD, alternatywnie nazywany VCD) bądź melfalanem (schemat BMDex, alternatywnie nazywany VMD), wykazuje największą aktywność i szybkość działania [23]. W jednoosrodkowej analizie retrospektywnej u 43 pacjentów leczonych takim schematem zaobserwowano 81% odpowiedzi hematologicznych, a 67% chorych leczonych w pierwszej linii pozostawało wolnych od progresji po 2 latach obserwacji [23]. Wstępne wyniki trwającego badania randomizowanego trzeciej fazy, porównującego skojarzenie bortezomib, melfalan, deksametazon (BMDex) ze standardowym schematem MDex, wskazują na szybsze i głębsze oraz dłużej trwające odpowiedzi, ale również zwiększoną toksyczność w ramieniu z bortezomibem. Badania te sugerują, że u chorych bez istotnej polineuropatii obwodowej i zaawansowanego zajęcia serca schematy zawierające bortezomib, szczególnie schemat VCD, powinny być obecnie preferowaną opcją leczenia [6, 14] (IIIB).

Natomiast u chorych z grupy największego ryzyka toksyczności leczeniem z wyboru jest klasyczny schemat MP, ewentualnie zredukowane schematy Mel-dex, VD lub CTD [14] (III B). U pacjentów z zaawansowanym objawowym zajęciem wielu narządów i wysokim ryzykiem związanym z chemioterapią należy rozważyć postępowanie objawowe (ryc. 2.10.1) [6, 14]. Algorytm terapeutyczny proponowany przez badaczy z renomowanego Centrum Amyloidozy w Pawii we Włoszech przedstawiono na rycinie 2.10.1 [18].

Aktualnym celem chemioterapii amyloidozy pierwotnej jest osiągnięcie co najmniej bardzo dobrej odpowiedzi częściowej (VGPR, *very good partial response*), co powinno zapewnić stopień redukcji sekrecji wolnych łańcuchów lekkich umożliwiającą zatrzymanie progresji lub nawet częściową regresję zmian narządowych [14]. W nowszych badaniach wykazuje się jednak, że u części chorych, szczególnie z grupy wysokiego ryzyka, nawet bardzo niskie stężenia amyloidogennych łańcuchów lekkich mogą być bardzo toksyczne. Dlatego też należy dążyć do uzyskania jak najgłębszej supresji klonu plazmocytoowego, czyli odpowiedzi całkowitej (CR, *complete response*) lub nawet eradykacji minimalnej choroby resztkowej (MRD, *minimal residual disease*). Nie ustalono dotychczas optymalnego okresu leczenia, przyjmuje się jednak, że należy podać dodatkowe 1–3 cykle chemioterapii po osiągnięciu maksymalnej odpowiedzi [14].

2.10.2.4.2. Choroba oporna lub nawrotowa

Dotychczas nie wypracowano standardowego postępowania u chorych z opornością na leczenie lub nawrotem amyloidozy AL. W przypadku uzyskania długotrwałej remisji po zastosowaniu określonego schematu leczenia należy rozważyć powtórzenie terapii (IIIB). Natomiast jeżeli obserwowano oporność lub wczesny nawrót choroby zasadne wydaje się wybranie schematów zawierających nowe leki (bortezomib, talidomid, lenalidomid), szczególnie jeśli pacjent nie otrzymał ich w pierwszej linii terapii [6, 14] (IIIA). Wstępne wyniki badań z najnowszymi zarejestrowanymi do terapii PCM lekami (karfilzomib, iksazo-



Rycina 2.10.1. Algorytm postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych na amyloidozę pierwotną; auto-HSCT (*autologous hematopoietic stem cell transplantation*) — przeszczepienie autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych; sFLC (*serum free light chains*) — wolne łańcuchy lekkie w surowicy; HDMel (*high-dose melphalan*) — duże dawki melfalanu; VCD — bortezomib, deksametazon, cyklofosfamid; VMD — bortezomib, deksametazon, melfalan; VD — bortezomib, deksametazon; Mel-dex — skojarzenie melfalanu z deksametazonem; proBNP (*pro-B-type natriuretic peptide*) — propeptyd natriuretyczny typu B, CR — całkowita remisja, VGPR (*very good partial response*) — bardzo dobra częściowa remisja

Tabela 2.10.3. Kryteria odpowiedzi na leczenie u chorych na układową amyloidozę AL (antibody light-chain) (źródło [24])

Rodzaj odpowiedzi	Kryteria
Odpowiedź hematologiczna	
Całkowita odpowiedź (CR, <i>complete response</i>)	Negatywna immunofiksacja surowicy i moczu, FLC lambda/ /kappa w normie, szpik kostny w normie
Bardzo dobra odpowiedź częściowa (VGPR, <i>very good partial response</i>)	Różnica między klonalnym i prawidłowym sFLC (dFLC) < 40 mg/dl
Częściowa odpowiedź (PR, <i>partial response</i>)	dFLC obniżone o > 50%
Brak odpowiedzi	Inne
Progresja choroby (PD, <i>progressive disease</i>)	W przypadku uzyskania CR: stwierdzenie obecności białka M lub nieprawidłowy stosunek FLC (stężenie łańcucha lekkiego musi być podwojone) W przypadku uzyskania PR: co najmniej 50-proc. zwiększenie stężenia białka M w surowicy do > 0,5 g/dl lub 50-proc. zwiększenie stężenia białka M w moczu do > 200 mg/d. (widoczny pik białka M) Zwiększenie stężenia FLC o 50% i do > 100 mg/l
Odpowiedź narządowa	
Nerki	Zmniejszenie o 50% dobowego wydalania białka w moczu ($\geq 0,5$ g/d.), w przypadkach gdy przed leczeniem wydalanie białka w moczu było > 0,5 g/d. Stężenie kreatyniny w surowicy i klirens kreatyniny nie uległy pogorszeniu o więcej niż 25% w stosunku do wartości wyjściowych
Serce	Zmniejszenie stężenia NT-proBNP o > 30% i > 300 ng/l u chorych z wyjściowym stężeniem NT-proBNP > 650 ng/l lub poprawa kliniczna o 2 klasy NYHA u chorych z wyjściową klasą NYHA III lub IV
Wątroba	Zmniejszenie o 50% nieprawidłowego stężenia fosfatazy zasadowej Zmniejszenie wielkości wątroby w badaniu obrazowym ≥ 2 cm

FLC (*free light chains*) — wolne łańcuchy lekkie; sFLC (*serum free light chains*) — wolne łańcuchy lekkie w surowicy; dFLC (*difference between involved and uninvolved free light chains*) — różnica między stężeniami wolnych łańcuchów lekkich w surowicy; NT-proBNP (*N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*) — N-końcowy propeptydu natriuretycznego typu B; NYHA — *New York Heart Association*

mib, daratumumab) u chorych na amyloidozę pierwotną są obiecujące, należy się jednak liczyć z poważniejszą toksycznością niż u pacjentów z rozpoznaniem PCM.

2.10.2.4.3. Ocena odpowiedzi na leczenie

Zgodnie z kryteriami zawartymi w tabeli 2.10.3 należy oceniać odpowiedź hematologiczną obrazującą stopień redukcji klonu plazmocytoowego (ocena stężenia białka M i sFLC) oraz odpowiedzi narządowe świadczące o ewentualnej poprawie w zakresie wydol-

ności poszczególnych narządów [10, 24]. Ocena hematologiczna powinna być dokonywana zasadniczo po każdym cyklu chemioterapii, ale obowiązkowe jest jej przeprowadzenie po 3 cyklach leczenia, kiedy to należy podjąć decyzję o ewentualnej zmianie schematu w przypadku braku skuteczności [6, 14].

Ponieważ złogi amyloidu pozostają w dynamicznej równowadze między odkładaniem się nowego materiału a powolną resorpcją, chemioterapia powodująca supresję klonu plazmocytoowego może prowadzić nie tylko do zahamowania dalszego postępu amyloidozy, ale niekiedy także do regresji zmian narządowych. Należy jednak pamiętać, że odpowiedzi narządowe mogą wystąpić nawet po wielu miesiącach od rozpoczęcia leczenia, a więc podstawowym parametrem świadczącym o skuteczności chemioterapii jest rodzaj uzyskanej odpowiedzi hematologicznej [6, 14].

2.10.2.5. Obserwacja po leczeniu

Obserwacja po leczeniu prowadzona jest podobnie jak u chorych na PCM (*patrz* rozdz. 2.9). Podstawą monitorowania jest okresowa ocena stężenia sFLC i białka M, a także odpowiednich parametrów laboratoryjnych w zależności od zajętych narządów, w tym szczególnie serca (NT-proBNP) i nerek (kreatynina, białkomocz). Po uzyskaniu odpowiedzi typu VGPR lub głębszej parametry te należy monitorować co 1–3 miesiące [14].

2.10.2.6. Rokowanie

W historycznych badaniach mediana czasu przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) w przypadku amyloidozy AL wynosiła około 2 lata od momentu rozpoznania. Obecnie, w dobie nowych leków i auto-HSCT, rokowanie znacznie się poprawiło i u właściwie leczonych pacjentów bez zajęcia serca jest nawet lepsze niż u chorych na PCM [14]. Należy jednak podkreślić, że rokowanie jest nadal złe u osób z zaawansowanym zajęciem serca, u których mediana OS w większości badań nadal nie przekracza kilkunastu miesięcy.

2.10.2.7. Szczególne sytuacje kliniczne

Miejscowe postaci amyloidozy AL najczęściej dotyczą dróg oddechowych, dróg moczowo-płciowych, przewodu pokarmowego lub skóry. Wydaje się, że ograniczone postaci rzadko ulegają progresji do formy układowej, dlatego systemowa chemioterapia nie jest wskazana. W sytuacji gdy udaje się zlokalizować nacieki plazmocytoowe produkujące łańcuchy lekkie, można zastosować miejscową radioterapię. W przypadku amyloidozy dróg moczowo-płciowych należy rozważyć chirurgiczną resekcję złogów amyloidu, ponieważ wiążą się one z ryzykiem krwawień [12].

2.10.3. Nieamyloidowe choroby deponujące immunoglobulin

Nieamyloidowe choroby deponujące immunoglobulin są grupą chorób, w których dochodzi do pozakomórkowego odkładania w tkankach nieamyloidowych ziarnistych, amorficznych złogów powstających z fragmentów monoklonalnych immunoglobulin produkowanych przez niewielki rozrost plazmocytoów. W zależności od rodzaju

odkładanego materiału wyróżnia się LCDD (chorobę Randalla) oraz bardzo rzadkie LHCCD i HCDD. Objawy tych chorób wynikają z upośledzenia przez złoży czynności różnych narządów, najczęściej nerek [25].

2.10.3.1. Epidemiologia

Nieamyloidowe choroby depozytowe monoklonalnych immunoglobulin należą do bardzo rzadkich chorób, przy czym ze względu na brak precyzyjnych danych epidemiologicznych ich częstość występowania jest trudna do określenia. Dotyczą one zazwyczaj osób dorosłych. Najczęstszą chorobą z tej grupy jest LCDD. Na podstawie jednego z badań stwierdzono, że LCDD występuje u około 5% pacjentów z rozpoznaniem PCM. W innym badaniu wykazano, że LCDD może stanowić podłoże idiopatycznego białkomoczu u około 2% osób z tym objawem [1, 25].

2.10.3.2. Patogeneza

Etiologia nieamyloidowych chorób depozytowych monoklonalnych immunoglobulin pozostaje nieznaną. Podobnie jak w amyloidozie pierwotnej, w patogenezie tych chorób najistotniejszą rolę odgrywa stosunkowo niewielki klon plazmacytów produkujących patologiczne białko immunoglobulinowe, jednak nawet w połowie przypadków LCDD klon ten może spełniać kryteria rozpoznania PCM. Objawy choroby wynikają z odkładania się w tkankach (najczęściej w nerkach) fragmentów monoklonalnych immunoglobulin, które nie wykazują zdolności do tworzenia amyloidu i przyjmują postać amorficznych ziarnistości. W nerkach depozyty mogą występować w różnych strukturach, w tym kłębuszkach, cewkach lub torebkach Bowmana. Nieprawidłowa struktura monoklonalnych immunoglobulin w nieamyloidowych chorobach depozytowych (MIDD, *monoclonal immunoglobulin deposition diseases*) jest wynikiem określonych mutacji i delecji genów immunoglobulinowych. W LCDD odkładane są najczęściej łańcuchy lekkie kappa, natomiast w przypadku LHCCD i HCDD — skrócone fragmenty odpowiednio łańcuchów lekkich i ciężkich lub tylko łańcuchów ciężkich [1, 25].

2.10.3.3. Diagnostyka

2.10.3.3.1. Objawy podmiotowe i przedmiotowe

Objawy kliniczne nieamyloidowych MIDD są konsekwencją niewydolności narządów uszkodzonych przez odkładane złoży, brakuje natomiast charakterystycznych objawów wczesnych. Często (nawet 50% chorych) LCDD mogą towarzyszyć objawy systemowe PCM. Zdecydowanie najczęściej zajęty narządem są nerki [24]. Typowy w tym przypadku obraz kliniczny to zespół nerczycowy i/lub zaawansowana niewydolność nerek, którym klinicznie odpowiadają nadciśnienie i uogólnione obrzęki. U większości chorych procesy te doprowadzają do krańcowej niewydolności nerek z koniecznością dializoterapii. Objawowe odkładanie złoży w narządach innych niż nerki jest rzadsze; opisywano jednak zajęcie serca (21%), wątroby (19%), obwodowego układu nerwowego (8%), jelita cienkiego, śledziony, szpiku, naczyń krwionośnych, stawów i płuc. Objawowe zajęcie wątroby może przebiegać pod postacią hepatomegalii i/lub powodować różny stopień niewydolności. W przypadku zajęcia serca obserwuje się kardiomiopatię restrykcyjną z cechami niewy-

dolności serca i arytmiami. U części chorych opisywano również objawy polineuropatii, wynikającej z zajęcia obwodowego układu nerwowego, i objawy skórne [1, 24].

2.10.3.3.2. Patomorfologia i biologia molekularna

Do rozpoznania nieamyloidowych MIDD konieczne jest histopatologiczne potwierdzenie obecności nieamyloidowych ziarnistych złogów zbudowanych z fragmentów immunoglobulin w materiale biopsyjnym pobranym z zajętego narządu. W przypadku LCDD rozpoznanie jest najczęściej konsekwencją wyniku badania histopatologicznego bioptatu nerki, wykonanego w celu diagnostyki białkomoczu lub zespołu nerczycowego na nieznanym tle. Dodatkowo wymagane są typowe badania w kierunku potwierdzenia monoklonalnego procesu rozrostowego plazmacytów. Nie występują typowe zaburzenia molekularne.

2.10.3.3.3. Kryteria rozpoznania i różnicowanie

Diagnostyka różnicowa dotyczy przede wszystkim różnych typów uszkodzenia nerek z odkładaniem złogów. Złogi nerkowe w LCDD obserwowane w mikroskopii świetlnej przypominają nefropatię cukrzycową, dlatego w różnicowaniu bardzo przydatna jest mikroskopia elektronowa. Bardzo istotne jest różnicowanie z amyloidozą pierwotną, w której złogi mają ultrastrukturę włókienkową, natomiast w nieamyloidowych chorobach depozytowych są one ziarniste i amorficzne. Bardzo przydatne w różnicowaniu z amyloidozami są barwienie bioptatu czerwienią Kongo lub tioflawiną T i ocena w świetle spolaryzowanym. Złogi nieamyloidowe, w przeciwieństwie do amyloidu, nie barwią się tymi barwnikami i nie wykazują charakterystycznej fluorescencji w świetle spolaryzowanym. Różnicowanie między typami nieamyloidowych chorób powinno być oparte na analizie struktury złogów (immunohistochemicznie lub za pomocą mało dostępnego badania z użyciem spektrometrii mas) oraz rodzaju wydzielanego białka monoklonalnego. Niestety wynik badania immunohistochemicznego w kierunku obecności białek immunoglobulinowych w analizowanych złogach nie zawsze jest wiarygodny [1, 24].

2.10.3.3.4. Określenie stopnia zaawansowania

Przed wdrożeniem leczenia należy ocenić liczbę i stopień zajęcia narządów za pomocą badań obrazowych, elektrokardiografii i ultrasonografii serca oraz badania biochemicznego surowicy i moczu oceniającego wydolność nerek, serca i wątroby.

2.10.3.4. Leczenie

Ze względu na brak leczenia skierowanego na istniejące złogi narządowe celem terapii jest redukcja klonu plazmacytowego za pomocą chemioterapii — ma to doprowadzić do zmniejszenia produkcji immunoglobulin stanowiących materiał do tworzenia złogów [22]. Leczenie należy włączyć u pacjentów z objawami klinicznymi i powinno być kontynuowane do uzyskania głębokiej i stabilnej odpowiedzi (II A). Najlepszym sposobem monitorowania odpowiedzi w LCDD jest sekwencyjne badanie metodą sFLC. Ze względu na rzadkie występowanie tych chorób dotychczas nie ustalono standardowej chemioterapii. Stosowane schematy są analogiczne do używanych w leczeniu PCM. W przeszłości najczęściej stosowano skojarzenie melfalanu i prednizonu (MP). Podobnie jak w terapii

amyloidozy AL, coraz powszechniej wybiera się schematy zawierające nowe leki, szczególnie inhibitory proteasomu i leki immunomodulujące, jednak dotychczas brak badań randomizowanych porównujących poszczególne rodzaje chemioterapii. U wybranych pacjentów w wieku poniżej 65 lat i bez krańcowych niewydolności narządowych uzasadnione wydaje się podanie wysokich dawek melfalanu z auto-HSCT; takie leczenie jest lepiej tolerowane niż u chorych z amyloidozą AL [26] (III B). Jeżeli masa klonu plazmacytowego jest mała, nie stosuje się leczenia kondycjonującego przed auto-HSCT. Ponadto u wybranych osób z krańcową niewydolnością nerek, u których prowadzona jest skuteczna chemioterapia lub osiągnięto głęboką remisję, można rozważyć transplantację nerki. Należy się jednak liczyć z nawrotem choroby w nerce przeszczepionej.

2.10.3.5. Rokowanie

Rokowanie w nieamyloidowych chorobach depozytowych monoklonalnych immunoglobulin wydaje się lepsze niż w amyloidozie pierwotnej. Mediana czasu przeżycia pacjentów z LCDD jest zbliżona do 4 lat, mimo to obserwuje się bardzo duże zróżnicowanie w przebiegu klinicznym u poszczególnych chorych.

Piśmiennictwo

1. Buxbaum J.N., Chuba J.V., Hellman G.C. i wsp. 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: 455.
2. Swerdlow S.H., Campo E., Pileri S.A. i wsp. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016; 127: 2375–2390.
3. Gillmore J.D., Wechalekar A., Bird J. i wsp. Guidelines on the diagnosis and investigation of AL amyloidosis. *Br. J. Haematol.* 2015; 168: 207–218.
4. Rajkumar S.V., Dimopoulos M.A., Palumbo A. i wsp. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014; 15: e538–e548.
5. Perfetti V., Casarini S., Palladini G. i wsp. Analysis of V(lambda)-J(lambda) expression in plasma cells from primary (AL) amyloidosis and normal bone marrow identifies 3r (lambdall) as a new amyloid-associated germline gene segment. *Blood* 2002; 100: 948.
6. National Comprehensive Cancer Network. Systemic Light Chain Amyloidosis (Version 1.2016). www.nccn.org (dostęp: 27.01.2016).
7. Gertz M.A., Comenzo R., Falk R.H. i wsp. Definition of organ involvement and treatment response in immunoglobulin light chain amyloidosis (AL): a consensus opinion from the 10th International Symposium on Amyloid and Amyloidosis, Tours, France, 18–22 April 2004. *Am. J. Hematol.* 2005; 79: 319–328.
8. Palladini G., Barassi A., Klersy C. i wsp. The combination of high-sensitivity cardiac troponin T (hs-cTnT) at presentation and changes in N-terminal natriuretic peptide type B (NT-proBNP) after chemotherapy best predicts survival in AL amyloidosis. *Blood* 2010; 116: 3426–3430.
9. Kumar S., Dispenzieri A., Katzmann J.A. i wsp. Serum immunoglobulin free light chain measurement in AL amyloidosis: prognostic value and correlations with clinical features. *Blood* 2010; 116: 5126–5129.
10. Comenzo R.L., Reece D., Palladini G. i wsp. Consensus guidelines for the conduct and reporting of clinical trials in systemic light-chain (AL) amyloidosis. *Leukemia* 2012; 26: 2317–2325.
11. Dispenzieri A., Gertz M.A., Kyle R.A. i wsp. Serum cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: a staging system for primary systemic amyloidosis. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 3751–3757.

12. Wechalekar A.D., Schonland S.O., Kastiris E. i wsp. A European collaborative study of treatment outcomes in 346 patients with cardiac stage III AL amyloidosis. *Blood* 2013; 121: 3420–3427.
13. Kumar S., Dispenzieri A., Lacy M.Q. i wsp. Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30: 989–995.
14. Wechalekar A.D., Gillmore J.D., Bird J. i wsp. Guidelines on the management of AL amyloidosis. *Br. J. Haematol.* 2015; 168: 186–206.
15. Richards D.B., Cookson L.M., Berges A.C. i wsp. Therapeutic clearance of amyloid by antibodies to serum amyloid P component. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373: 1106–1114.
16. Dispenzieri A., Kyle R.A., Lacy M.Q. i wsp. Superior survival in primary systemic amyloidosis patients undergoing peripheral blood stem cell transplantation: a case-control study. *Blood* 2004; 103: 3960–3963.
17. Jaccard A., Moreau P., Leblond V. i wsp. High-dose melphalan versus melphalan plus dexamethasone for AL amyloidosis. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357: 1083–1093.
18. Milani P., Merlini G., Palladini G. Light Chain Amyloidosis. *Mediterr J. Hematol. Infect. Dis.* 2018; 10: e2018022.
19. Gertz M.A., Blood E., Vesole D.H. i wsp. A multicenter phase 2 trial of stem cell transplantation for immunoglobulin light-chain amyloidosis (E4A97): an Eastern Cooperative Oncology Group Study. *Bone Marrow Transplant.* 2004; 34: 149–154.
20. Wechalekar A.D., Goodman H.J., Lachmann H.J. i wsp. Safety and efficacy of risk adapted cyclophosphamide, thalidomide and dexamethasone in systemic AL amyloidosis. *Blood* 2007; 109: 457–464.
21. Reece D.E., Santhorawala V., Hegenbart U. i wsp. Phase I/II study of bortezomib (B) in patients with systemic AL-amyloidosis (AL). *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 453.
22. Dispenzieri A., Lacy M., Zeldenrust S. i wsp. The activity of lenalidomide with or without dexamethasone in patients with primary systemic amyloidosis. *Blood* 2007; 109: 465–470.
23. Merlini G. CyBORd: stellar response rates in AL amyloidosis. *Blood* 2012; 119: 4343–4345.
24. Palladini G., Dispenzieri A., Gertz M.A. i wsp. 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: 4541–4549.
25. Pozzi C., D'Amico M., Fogazzi G.B. i wsp. Light chain deposition disease with renal involvement: clinical characteristics and prognostic factors. *Am. J. Kidney Dis.* 2003; 42: 1154.
26. Royer B., Arnulf B., Martinez F. i wsp. High dose chemotherapy in light chain or light and heavy chain deposition disease. *Kidney Int.* 2004; 65: 642.