

Grzegorz CHARLIŃSKI¹
 Artur JURCZYSZYN²
 Wiesław WIKTOR-JĘDRZEJCZAK¹

Pierwotna, układowa amyloidozę łańcuchów lekkich – objawy kliniczne, aktualna diagnostyka i leczenie

Light chain amyloidosis – clinical symptoms, update diagnosis, and treatment

¹Katedra i Klinika Hematologii, Onkologii i Chorób Wewnętrznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
 Kierownik:
 Prof. dr hab. med. Wiesław W. Jędrzejczak

²Oddział Kliniczny Hematologii, Szpital Uniwersytecki w Krakowie
 Ordynator:
 Prof. dr hab. med. Aleksander B. Skotnicki

Dodatkowe słowa kluczowe:

pierwotna
 układowa amyloidozę łańcuchów lekkich
 objawy kliniczne
 diagnostyka
 leczenie

Additional key words:

light chain amyloidosis
 clinical symptoms
 diagnosis
 treatment

Pierwotna, układowa amyloidozę łańcuchów lekkich (AL.) jest klonalną chorobą nowotworową należąca do dyskrazji plazmocytów, w której dochodzi do odkładania fragmentów łańcuchów lekkich immunoglobuliny (Ig) w tkankach. Objawy kliniczne zależą od zajęcia narządowego, do których należą kardiomiopatia restrykcyjna, zespół nerczycowy, niewydolność wątroby, neuropatia obwodowa i autonomiczna. Rozpoznanie AL. może być trudne i wymaga wykonania biopsji narządowej, a także specjalistycznych badań w celu ostatecznego określenia typu amyloidozę układowej. Celem leczenia AL. jest zniszczenie klonu plazmocytów wytwarzających łańcuchy lekkie Ig (białko monoklonalne w surowicy), poprawa funkcji zajętych narządów i wydłużenie całkowitego przeżycia chorych. Do standardowych metod leczenia chorych na AL. należy wysokodawkowany melfalan z następczym przeszczepieniem autologicznych komórek macierzystych lub melfalan stosowany w skojarzeniu z deksametazonem (MelDex). „Nowe” leki (talidomid, lenalidomid i bortezomib) stosowane w skojarzeniu z kortykosteroidami i lekami alkilującymi w terapii chorych na AL. wymagają dalszych badań klinicznych.

Wstęp

Pierwotna układowa amyloidozę łańcuchów lekkich (AL.) jest chorobą nowotworową należąca do dyskrazji plazmocytów, w której nowotworowy klon komórek wytwarza białko, będące fragmentem lub całym łańcuchem lekkim immunoglobuliny (Ig). Białko to tworzy włókienka amyloidowe przyjmujące strukturę białkową typu kartki β, które odkładając się pozakomórkowo w tkankach i narządach, powodują upośledzenie ich funkcji [1]. Częstość występowania AL jest określana na ok. 1 nowy przypadek na 100 000 osób w ciągu roku [2]. Nie ma danych oceniających zachorowalność na AL w Polsce. Przyjmując, że jest ona porównywalna z obserwowaną w innych krajach, to w ciągu roku w Polsce należy spodziewać się około 350 nowych zachorowań na AL.

Pierwotna AL. jest najczęstszą postacią i stanowi ok. 4/5 wszystkich przypadków amyloidoz. Stwierdzono kilkadziesiąt białek, których mutacja może spowodować wytwa-

Immunoglobulin (Ig) light chain amyloidosis is a clonal, nonproliferative plasma cell disorder in which fragments of Ig light chain are deposited in tissues. Clinical features depend on organs involved but can include restrictive cardiomyopathy, nephrotic syndrome, hepatic failure, peripheral/autonomic neuropathy. The diagnosis can be challenging, requiring a biopsy and often specialized testing to confirm the subtype of systemic disease. The goal of treatment is eradication of the monoclonal plasma cell population and suppression of the pathologic light chains which can result in organ improvement and extend patient survival. Standard treatment approaches include high dose melphalan (HDM) followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation (SCT) or oral melphalan with dexamethasone (MelDex). The use of novel agents (thalidomide, lenalidomide and bortezomib) alone and in combination with steroids and alkylating agents has shown efficacy and continues to be explored.

rzanie włókien amyloidowych. Jednym z nich są łańcuchy lekkie Ig. Do najczęściej zajętych narządów w przebiegu AL. należą serce (74% chorych), nerki (65%) i wątroba (17%) [3].

Wprowadzenie w ostatnich latach nowych leków do terapii AL. i określenie kryteriów kwalifikacji do przeszczepiania autologicznych komórek macierzystych (auto-SCT) wpłynęło na istotne wydłużenie całkowitego przeżycia (ang. overall survival – OS) chorych na AL. W dalszym ciągu problemem pozostaje śmiertelność chorych z późno rozpoznaną AL. Niezmiennie od kilku dekad wynosi ona 25-30%, a najczęstszą przyczyną zgonów tej grupy chorych jest upośledzenie funkcji serca obecne już w trakcie rozpoznania AL. [4].

Patogeneza

Patogeneza tworzenia się amyloidu nie jest w pełni poznana. Uważa się, że białko natywne ulega przekształceniu do struktury

Adres do korespondencji:

Grzegorz Charliński
 Katedra i Klinika Hematologii,
 Onkologii i Chorób Wewnętrznych
 Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
 ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa
 nr tel. 225992898
 e-mail: gcharlinski@wum.edu.pl

białkowej typu kartki β powodujące ich agregację w tkankach w postaci włókienek amyloidowych, które można uwidocznilić w badaniu mikroskopii elektronowej i mikroskopii spolaryzowanej po zabarwieniu czerwieńią Kongo. Łańcuchy lekkie Ig charakteryzują się różną amyloidogennością, o czym świadczy m.in. występowanie amyloidozy u 10-15% chorych na szpiczaka plazmocytoowego (SzP), a także fakt, że 1% chorych na SzP ulega transformacji do AL. W mechanizmie powstawania włókien amyloidowych bierze się pod uwagę właściwości limfocytów B i plazmocytołów do wytwarzania Ig z mutacją somatyczną genu dla ich części zmiennej. Stosunek części zmiennej łańcucha lekkiego $\kappa:\lambda$ Ig w SzP i w zdrowej populacji wynosi 3:1, natomiast w AL częściej stwierdza się niemalże odwrócenie tej proporcji i stosunek łańcuchów lekkich $\kappa:\lambda$ wynosi 1:2. Zaburzenie to, potwierdza koncepcję, że linia zarodkowa λ jest bardziej amyloidogenna niż κ . Niektóre geny części zmiennych immunoglobulin (IGLV i IGKV) wydają się być bardziej amyloidogene od innych ze względu na ich częstotliwość występowania w ogólnej populacji w porównaniu do chorych na AL. [5, 6]. Uważa się, że w tworzeniu amyloidu istotną rolę odgrywają lizosomy i makrofagi. Włókna amyloidowe odkładające się w ludzkich tkankach składają się z czystego białka prekursorowego amyloidu, a także z innych białek, do których należą najczęściej białko amyloidowe surowicy (SAP), apolipoproteina E (ApoE), apolipoproteina A1 (ApoA1), i apolipoproteina A4 (ApoA4) [7]. Niewiele natomiast wiadomo dla czego amyloid u jednego chorego odkłada się tylko w jednym narządzie, a u innego chorego w innym narządzie lub w wielu narządach.

Obraz kliniczny AL.

Ze względu na złożony obraz kliniczny, powolny rozwój choroby i brak łatwo dostępnych metod wczesnego wykrywania, AL jest chorobą trudną do rozpoznania. W przypadku AL nie istnieje jedno badanie na podstawie, którego można rozpoznać AL. jak np. w przypadku ostrej białaczki szpikowej, w której stwierdzenie nacieku mieloblastów w badaniu cytologicznym szpiku kostnego stanowi $\geq 20\%$ jego utkania przesądza o jej rozpoznaniu. Objawy obserwowane u chorych na AL są zróżnicowane i często są zbliżone, a nawet analogiczne do obserwowanych w innych, częściej występujących chorobach. Kryteria rozpoznania AL. zestawiono w tabeli I.

Pierwotną AL. należy uwzględnić w diagnostyce różnicowej w przypadkach:

1. występowania zespołu nerczycowego (ZN) u chorych nie leczonych z powodu cukrzycy
2. stwierdzenia kardiomiopatii o innej etiologii niż niedokrwienna, potwierdzonej badaniem echokardiograficznym (ECHO) serca
3. powiększenia wątroby z prawidłowym obrazem jej mięszu w badaniach obrazowych lub stwierdzenia zwiększonej aktywności fosfatazy zasadowej
4. występowania neuropatii z obecnością białka monoklonalnego (M) w surowicy
5. rozpoznania gammapatii monoklonalnej o nieokreślonym znaczeniu (ang. Monoclonal Gammopathy of Undetermined

Significance – MGUS) ze współistniejącym niewyjaśnionym uczuciem zmęczenia, obecnością obręzków obwodowych, ubytku masy ciała lub parestezji [8].

U ok 2/3 chorych na AL. stwierdzone jest zajęcie nerek, a ich niewydolność jest obserwowana u ok. 2/5 chorych [3]. Pierwotną AL. należy wziąć pod uwagę w diagnostyce różnicowej w przypadkach stwierdzenia niewydolności nerek z obecnością ZN o nieokreślonej przyczynie. Warto dodać, że w przebiegu AL. w odróżnieniu od SzP dochodzi do utraty albuminy z moczem (albuminuria). Jest to o tyle istotne, że stwierdzenie albuminurii u chorego na MGUS może zostać mylnie zinterpretowane jako uszkodzenie narządowe, w tym przypadku nerek i stanowić podstawę do rozpoznania SzP przebiegającego z niewydolnością nerek [9].

Zajęcie mięśnia serca stwierdzone jest u $\frac{1}{4}$ chorych na AL., a u ok. $\frac{1}{2}$ chorych obserwowane są objawy niewydolności tego narządu [3]. Pierwotną AL. należy uwzględnić w diagnostyce różnicowej w przypadkach stwierdzenia niewydolności serca nie wynikającej z nadciśnienia tętniczego ani innych przyczyn kardiologicznych, ale współistniejącej z przerostem mięśnia lewej komory serca potwierdzonej w badaniu ECHO serca. Z kolei, w badaniu elektrokardiograficznym (Ekg) serca stwierdzany jest niski woltaż zespołów QRS.

O AL. należy również myśleć gdy w badaniach obrazowych serca stwierdzone jest powiększenie sylwetki serca z pogrubieniem jego mięśnia, a w badaniu cytologicznym/histopatologicznym szpiku kostnego nacieki klonalnych plazmocytołów stanowi $< 10\%$ jego utkania. Taki obraz kliniczny może zostać uznany za nietypową postać SzP, a postępujące zmęczenie, obecność obręzków obwodowych przy prawidłowej frakcji wyrzutowej (ang. ejection fraction – EF) i prawidłowych wymiarach serca, może być interpretowane jako niewydolność serca w przebiegu choroby niedokrwiennej, co z kolei może być przyczyną dyskwalifikacji chorego z leczenia chemioterapeutycznego lub stosowania nieoptymalnego leczenia [10]. U chorych na AL. z zajęciem mięśnia serca, zwykle stwierdzana jest prawidłowa EF, podobnie jak wielkość sylwetki serca, gdyż najczęściej dochodzi do koncentrycznego pogrubienia mięśnia serca, które jest

interpretowane jako jego przerost, a nie odkładanie się amyloidu [11].

U ok. 1/5 chorych na AL. stwierdzone jest powiększenie narządów wewnętrznych, w tym najczęściej wątroby. W badaniach biochemicznych stwierdzana jest prawidłowa jej funkcja, a w badaniach obrazowych (tomografia komputerowa, badanie ultrasonograficzne) prawidłowy obraz jej mięszu. Kolejnym objawem stwierdzanym u ok. 1/5 chorych na AL. jest powiększenie języka, nierzadko utrudniające mówienie. U ok. 2% chorych dochodzi do pojawienia się zmian zwyrodnieniowych stawów. Do innych objawów występujących w przebiegu AL. należy neuropatia obwodowa i autonomiczna, która objawia się uporczywym zaparciem (odpowiednio: 15% i 14% chorych). U ok. $\frac{1}{4}$ chorych w okresie poprzedzającym rozpoznanie AL. stwierdzono zespół cieśni nadgarstka [3].

Prawidłowe rozpoznanie AL. u chorych, u których stwierdzana jest neuropatia obwodowa, a w surowicy obecność niewielkiego stężenia białka M (potwierdzone w badaniu immunofiksacji białek lub nieprawidłowym stosunkiem łańcuchów lekkich $\kappa:\lambda$ w surowicy w badaniu FLC) ma wpływ na wybór odpowiedniego leczenia. W przypadkach, w których zostanie rozpoznana przewlekła, zapalna neuropatia demielinizacyjna z obecnością białka M w surowicy, a nie zostanie wykluczona AL., zostanie rozpoczęte leczenie tej jednostki chorobowej polegające na wymianie osocza lub leczeniu immunoglobulinami (Ig) czy kortykosteroidami, co zasadniczo różni się od standardowego leczenia AL.

Objawem stwierdzanym u 10% chorych na AL. jest skaza naczyńowa najczęściej występująca w okolicy oczodołów, tzw. objaw pandy. Jej przyczyną jest nabyta, zmniejszona aktywność czynnika X wynikająca ze skrócenia jego okresu półtrwania we krwi i adsorpcji na włóknach amyloidu w ścianie naczyń. Nasilenie skazy krwotocznej zależy od stopnia niedoboru czynnika X i w większości przypadków dotyczy osób > 60 . r.ż. [12, 13].

Współistnienie wyżej wymienionych objawów z obecnością białka M lub z wcześniejszym rozpoznaniem MGUS powinno nasunąć podejrzenie AL. lub AL. współistniejącej ze SzP. Współistnienie objawowej AL. ze SzP istotnie wpływa na rokowanie

Tabela I

Kryteria rozpoznania pierwotnej, układowej amyloidozy łańcuchów lekkich.

Diagnostic criteria for light chain amyloidosis.

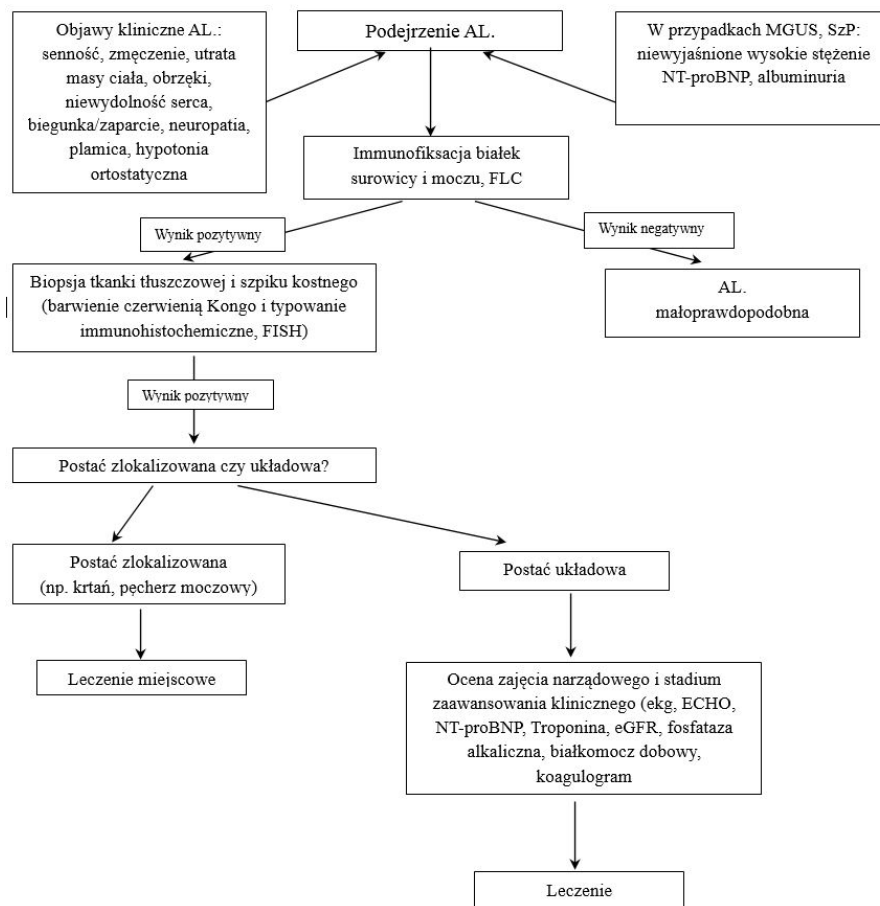
Kryteria	Definicja
1.	Obecność nieprawidłowości wtórnych do odkładania amyloidu (jak zajęcie nerek, wątroby, serca, przewodu pokarmowego i obwodowego układu nerwowego)
2.	Potwierdzenie obecności amyloidu barwieniem czerwieńią Kongo w biopsji tkankowej (tkanka tłuszczowa, szpik kostny) lub w biopsji narządowej
3.	Potwierdzenie obecności łańcuchów lekkich immunoglobulin
4.	Potwierdzenie dyskrazji plazmocytołów (białko monoklonalne w surowicy lub moczu, nieprawidłowy stosunek łańcuchów lekkich, obecność klonalnych plazmocytołów w szpiku kostnym)
Wszystkie cztery kryteria muszą być spełnione	
Okolo 2-3% chorych na układową amyloidozę łańcuchów lekkich nie spełniawymaganych kryteriów rozpoznania	

chorych, którzy wymagają stosowania indywidualizowanego leczenia dotyczącego zarówno dawek, jak i skojarzenia leków. Natomiast stwierdzenie złogów amyloidu u chorych na SzP, ale bez uszkodzenia narządowego nie wpływa niekorzystnie na rokowanie [14].

Diagnostyka AL.

Badaniem przesiewowym wczesnego wykrywania AL jest immunofiksacja białek surowicy i moczu, a także badanie stężenia łańcuchów lekkich Ig w surowicy (ang. Free Light Chain – FLC) [15]. Badanie elektroforezy białek jest niewystarczającym badaniem przesiewowym, a jego czułość określana jest na 66%, przy czułości immunofiksacji wynoszącej 74%. Obecnie, najczulszym badaniem wykorzystywanym we wczesnej diagnostyce AL jest wspomniane już badanie FLC w surowicy, którego czułość wynosi 88%. W przypadku stwierdzenia pozytywnych wyników trzech badań (badanie immunofiksacji, elektroforezy białek surowicy i FLC) czułość diagnostyczna wynosi 94%. W przypadkach, w których dodatkowo stwierdzany jest pozytywny wynik badania immunofiksacji białek moczu, czułość rozpoznania AL wzrasta do 98% [16]. W przypadkach, gdy w badaniu immunofiksacji białek surowicy i/lub moczu nie stwierdza się obecności białka M, a stosunek łańcuchów lekkich $\kappa:\lambda$ w surowicy jest prawidłowy, to rozpoznanie AL jest mało prawdopodobne [17]. Obecność białka M w surowicy lub moczu nie zapewnia jednoznacznego rozpoznania AL i może prowadzić do błędnego rozpoznania aż u 10% badanych chorych [8]. W przypadkach, w których stwierdzono objawy kliniczne charakterystyczne dla AL, z obecnością łańcucha lekkiego Ig w surowicy i/lub moczu wymagane jest wykonanie biopsji tkankowej, najczęściej tkanki tłuszczowej w celu potwierdzenia obecności amyloidu niezbędnego do ostatecznego rozpoznania AL. Pomimo stwierdzenia obecności białka M, typ amyloidozy nie jest do końca pewny gdyż obecność białka M w surowicy jest stwierdzane u ok. ¼ chorych na amyloidozę transtyretynową (ATTR), co może mieć związek ze starzeniem się społeczeństwa, a przez to częstszym występowaniem starczej amyloidozy z zajęciem serca i MGUS w podeszłym wieku [18].

Poza stwierdzeniem obecności białka M, rozpoznanie AL opiera się m.in. na ocenie funkcji i liczby zajętych przez amyloid narządów. Biopsja zajętego narządu (ocena dokonana na podstawie badania klinicznego, badań obrazowych i laboratoryjnych) na ogół nie jest konieczna do wykonania. Wynika to z inwazyjności tej procedury i zwiększonego ryzyka powikłań. Badaniem mało inwazyjnym i łatwym do wykonania jest biopsja tkanki tłuszczowej. Czułość tej metody w rozpoznaniu AL wynosi 75-80%, a biopsja szpiku kostnego z barwieniami na obecność amyloidu: 50-65%. Jednocześnie wykonanie biopsji tkanki tłuszczowej i badania histopatologicznego szpiku kostnego z barwieniem czerwieni Kongo pozwala rozpoznać AL u 85% chorych. U pozostałych 15% chorych, w których stwierdzono negatywne barwienia na obecność amyloidu przy wysokim prawdopodobieństwie AL, na-



Rycina 1

Algorytm diagnostyczny u chorego z podejrzeniem pierwotnej, układowej amyloidozy łańcuchów lekkich.

Diagnostic algorithm for evaluating patient with suspected AL amyloidosis.

FLC (ang. free light chain): wolne łańcuchy lekkie; MGUS: gammapatia monoklonalna o nieokreślonym znaczeniu; SzP: szpiczak plazmocytowy; NT-proBNP: N-końcowy propeptyd natriuretyczny typu B

Tabela II

Badania zalecane do wykonania podczas diagnostyki pierwotnej, układowej amyloidozy łańcuchów lekkich.

Tests recommended for diagnosis of light chain amyloidosis.

Badania histopatologiczne	- Biopsja szpiku kostnego - Biopsja tkanki tłuszczowej - Histopatologiczne potwierdzenie, że złogi amyloidu są pochodzenia Ig
Badania krwi	- Morfologia krwi obwodowej - Elektroforeza białek - Immunofiksacja białek surowicy - Badanie łańcuchów lekkich κ i λ - Stężenie kreatyniny - Stężenie fosfatazy zasadowej - Stężenie troponiny - Stężenie NT-proBNP lub BNP
Badania moczu	- Immunofiksacja białek moczu - Dobowa zbiórka moczu na białko
Badania obrazowe	- Echokardiografia serca

leży wykonać biopsję zajętego narządu [15]. Złotym standardem w diagnostyce zajęcia narządowego nadal pozostaje barwienie czerwieni Kongo biopłatu narządowego. Uzyskany materiał tankowu należy także poddać barwieniu hematoksyliną i eozyną, tioflawiną T i/lub błękitem alcajańskim. W celu ostatecznego rozpoznania typu amyloidozy poza wspomnianymi barwieniami, wymagane jest wykonanie badania immunohistochemicznego, immunofluorescencji i sekwencjonowania uzyskanego materiału histopatologicznego. Obecnie, preferowaną metodą oceniającą typ białka amyloidogenego i jego skład jest spektrometria maso-

wa. Ta metoda diagnostyczna jest wykorzystywana do badania niemal każdej tkanki w tym nerwów i tkanki tłuszczowej [19, 20]. W tabeli II zestawiono badania diagnostyczne niezbędne do wykonania przy podejrzeniu AL., natomiast na rycinie 1 przedstawiono algorytm postępowania diagnostycznego u chorych z podejrzeniem AL.

Po rozpoznaniu AL, należy dokonać oceny czy jest to amyloidozą układową czy amyloidozą zlokalizowaną (AZ). Tę ostatnią postać amyloidozy należy rozpoznać w przypadkach, w których białko prekursorowe amyloidu znajduje się w miejscu jego wytwarzania i zazwyczaj nie jest związane z

obecnością krążącego białka M w surowicy lub moczu [21]. Klasyczne przykłady AZ dotyczą odkładania amyloidu w skórze, krtani, tchawicy, drogach moczowych, węzłach chłonnych. Amyloid może być także zlokalizowany w postaci guzków w mięszu płuc i mogą być one depozytami zarówno łańcuchów lekkich Ig jak i transtretyny (TTR) [8]. Depozyty amyloidu mogą znajdować się także w przewodzie pokarmowym i najczęściej mają postać polipów zlokalizowanych w okrężnicy i żołądka [22].

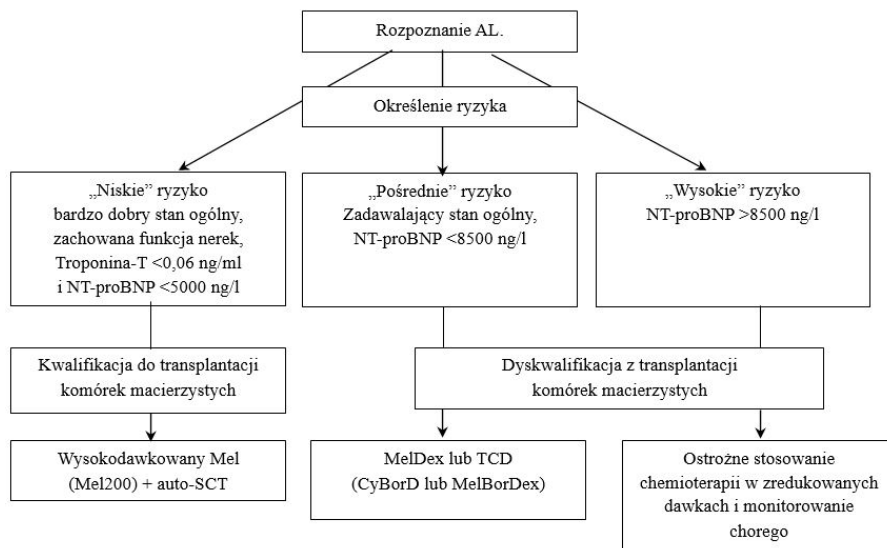
W przypadku amyloidozy układowej należy określić liczbę zajętych narządów, w tym celu poza badaniem przedmiotowym zalecane jest wykonanie badań diagnostycznych oceniających funkcję narządów wewnętrznych. Narządem, którego zajęcie ma największy wpływ na rokowanie i na kwalifikację do odpowiedniego sposobu leczenia jest mięsień serca. Do badań oceniających zajęcie mięśnia serca i jego uszkodzenie przez naciek amyloidu należą badania obrazowe i badania biochemiczne. Najbardziej dostępnym badaniem obrazowym znajdującym zastosowanie w ocenie zajęcia mięśnia serca przez amyloid jest badanie ECHO serca dzięki któremu można ocenić grubość ścian serca i jego funkcję skurczowo-rozkurczową, szczególnie u chorych, u których stwierdzono zaburzenia rytmu serca [23]. W miarę rozwoju AL, dochodzi do pogrubienia ścian mięśnia serca, głównie lewej komory prowadzące najczęściej do zaburzenia funkcji rozkurczowej tego narządu.

W badaniu ECHO serca stwierdzany jest hyperechogeniczny obraz mięśnia serca, poszerzenie przedsionków z pogrubieniem przegrody międzyprzedsionkowej i płatków zastawek. Często stwierdzana jest obecność płynu w worku osierdziowym.

Do badań pomocniczych w diagnostyce obrazowej amyloidozy serca należą rezonans magnetyczny, scyntygrafia, a także mikroskopia elektronowa potwierdzająca obecność włókienek amyloidowych o średnicy 8-11 nanometrów w materiale uzyskanym z biopsji mięśnia serca. Do badań biochemicznych oceniających stopień uszkodzenia mięśnia serca należą stężenie troponiny T i N-końcowego propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP), rzadziej stężenie kinazy kreatyninowej. W oparciu o stężenia troponiny T, NT-proBNP i różnicę stężeń FLC w surowicy opracowano najnowszą klasyfikację stopnia zaawansowania klinicznego AL., którą przedstawiono w tabeli III [24].

Leczenie 1-linii chorych na AL.

Celem obecnie stosowanego leczenia chorych na AL, jest zniszczenie klonu plazmacytów, a przez to zahamowanie lub zmniejszenie wytwarzania łańcuchów lekkich Ig mające na celu zapobieganie dalszemu uszkodzeniu narządów wewnętrznych. Metody leczenia AL, wykorzystujące inne mechanizmy niszczenia amyloidu są obecnie dostępne jedynie w ramach badań przedklinicznych. Decyzja o rodzaju terapii powinna być dostosowana indywidualnie dla każdego chorego i zależy od stanu ogólnego i wieku chorego, dominujących objawów klinicznych, niewydolności narządowej i liczby zajętych narządów. W zależności od



Rycina 2

Kwalifikacja do leczenia pierwotnej, układowej amyloidozy łańcuchów lekkich w zależności od czynników ryzyka.

Eligibility for treatment of light chain amyloidosis, depending on the risk factors.

Auto-SCT: przeszczepienie autologicznych komórek macierzystych; AL: pierwotna układowa amyloidoza łańcuchów lekkich; Mel: melfalan; Mel200: melfalan 200 mg/m²; MelBorDex: melfalan, bortezomib, deksametazon; MelDex: melfalan, deksametazon; TCD: talidomid, cyklofosfamid, deksametazon; CyBorD: cyklofosfamid, bortezomib, deksametazon; NT-proBNP: N-końcowy propeptyd natriuretyczny typu B

Tabela III

Klasyfikacja rokownicza amyloidozy wg Kumara i wsp. [29].

Risk classification of amyloidosis acc. Kumar et al. [29].

Czynniki prognostyczne	Stopień zaawansowania klinicznego	Przeżycie całkowite (miesiące)
Troponina T ≥0,025 ng/ml	I: 0 czynników	94,1
NT-proBNP ≥1800 pg/ml	II: 1 czynnik	40,3
Różnica FLC ≥18 mg/dl	III: 2 czynniki	14,0
	IV: 3 czynniki	5,8

stopnia sprawności, wyników badań biochemicznych wyróżnia się trzy grupy chorych na AL. [25]:

- chorzy „niskiego” ryzyka (20% chorych): chorzy w bardzo dobrym stopniu sprawności (0-1 wg WHO) z prawidłową funkcją nerek, stężeniem troponiny T <0,06 ng/ml i NT-proBNP <5000 ng/l

- chorzy „pośredniego” ryzyka (60% chorych): chorzy w dobrym stopniu sprawności (1-2 wg WHO), stężenie NT-proBNP <8500 ng/l

- chorzy „wysokiego” ryzyka (20% chorych): stężenie NT-proBNP >8500 ng/l

Z uwagi na zróżnicowanie objawów klinicznych i zaawansowanie kliniczne AL, w chwili rozpoznania, określenie standardu leczenia tej heterogennej choroby jest trudne. Wobec niewielkiej liczby wykonanych randomizowanych badań klinicznych zalecenia dotyczące leczenia chorych na AL, obejmują najlepiej poznane terapie, do których należy m.in. melfalan stosowany w skojarzeniu z deksametazonem (MelDex) i chemioterapia wysokodawkowana wspomagana auto-SCT. Doświadczenia kliniczne z zastosowaniem nowych leków (leki immunomodulujące (IMiD) i inhibitory proteazomu (IP)) są w dalszym ciągu niewielkie. Kwalifikację do leczenia w zależności od czynników ryzyka przedstawiono na rycinie 2.

Pierwszym sposobem leczenia chorych na AL, było wprowadzone w 1972 r. skojarzenia melfalanu (Mel) z prednizonem [26]. Skuteczność tej terapii była niewielka, a

mediana OS wyniosła 12-18 miesięcy [27]. Sposób leczenia chorych na AL, pozostał niezmienny, aż do czasu wprowadzenia chemioterapii wysokodawkowanej wspomaganej auto-SCT. W badaniach klinicznych na niewielkich grupach chorych po zastosowaniu auto-SCT odpowiedzi narządowe stwierdzano nawet u 65% chorych. Wyniki te nie zostały potwierdzone w prospektywnych, randomizowanych badaniach klinicznych i podobnie nie stwierdzono istotnego wydłużenia OS w porównaniu do leczenia wg protokołu MelDex [28]. Istotną wadą chemioterapii wysokodawkowanej wspomaganej auto-SCT był wysoki wskaźnik wczesnej śmiertelności okołoprzeszczepowej [29]. W 2006 r. określono czynniki ryzyka wykorzystywane w kwalifikacji do auto-SCT, dzięki którym wczesna śmiertelność okołoprzeszczepowa uległa zmniejszeniu z 40% do 5-7%, przy uzyskiwanych remisjach hematologicznych (ang. hematologic response – HR) u 3/4 chorych [30, 31]. Głównym ograniczeniem do częstszego stosowania tej metody leczniczej jest niewielka grupa chorych, która się do niej kwalifikuje. Szacuje się, że jest to nie więcej niż 20% chorych na AL.

Wprowadzenie kryteriów kwalifikujących do auto-SCT i nowych protokołów lekowych istotnie wpłynęło na wydłużenie OS chorych na AL. Natomiast w dalszym ciągu nie zmniejsza się śmiertelność w pierwszym roku od rozpoznania AL., która niezmiennie od pięciu dekad wynosi 30%.

Ma to związek z późnym rozpoznaniem i znacznym zaawansowaniem AL., na którą już w niewielkim stopniu wpływa stosowane leczenie [4].

Ocena skuteczności leczenia dokonywana jest na podstawie uzyskanej remisji hematologicznej i odpowiedzi narządowej, a także na monitorowaniu działań niepożądanych. Definicje HR i odpowiedzi narządowej zestawiono w tabeli IV.

Chemioterapia w leczeniu chorych na AL.

Na podstawie dwóch randomizowanych badań klinicznych fazy III stwierdzono, że Mel stosowany w skojarzeniu z prednizonem jest bardziej skuteczny w terapii chorych na AL. niż wówczas obowiązujący standard leczenia, którym była kolchicina [32, 33]. Na podstawie wyników uzyskanych w powyższych badaniach klinicznych, jak i wyników badań, w których stosowano Dex pojedynczo, w terapii chorych nie kwalifikowanych do auto-SCT, podjęto próbę zastosowania Mel w skojarzeniu z Dex. Po zastosowaniu tego sposobu leczenia, odpowiedź narządową stwierdzono u ok. 1/2 chorych, przy niskiej, 4% śmiertelności w trakcie leczenia [34, 35]. W kolejnych badaniach klinicznych, w których stosowano MelDex uzyskiwano niejednoznaczne wyniki leczenia [34-37]. Na podstawie badań retrospektywnych stwierdzono, że na skuteczność leczenia MelDex miało wpływ zarówno dawkowanie, jak i sposób podawania Mel, a także zaawansowanie choroby, liczba zajętych narządów, w tym przede wszystkim zajęcie mięśnia serca. Skuteczność leczenia MelDex w porównaniu do auto-SCT oceniono w prospektywnym, randomizowanym badaniu klinicznym wykonanym przez grupę francuską. W badaniu tym nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie zarówno w uzyskanej odpowiedzi na leczenie jak i OS w obydwu badanych grupach, a śmiertelność w grupie poddawanej przeszczepieniu była bardzo wysoka [38]. Melfalan stosowany w skojarzeniu z Dex nadal jest uważany za rekomendowaną terapię w leczeniu chorych na AL. nie kwalifikujących się do auto-SCT, szczególnie chorych pośredniego i wysokiego ryzyka. Ma na to wpływ zarówno skuteczność leczenia stwierdzana nawet w zaawansowanych przypadkach jak i niska toksyczność leczenia. Nie bez znaczenia jest także sposób podawania leków, czyli doustnie. Wyniki leczenia w oparciu o Mel i standardowe cytotstatyki zestawiono w tabeli V.

Chemioterapia wysokodawkowana wspomagana przeszczepieniem autologicznych komórek macierzystych w terapii chorych na AL.

Przeszczepienie autologicznych komórek macierzystych jest obecnie najbardziej radykalnym sposobem leczenia chorych na AL. Terapia ta jest możliwa do zastosowania u chorych „niskiego” ryzyka i do rozważenia u chorych „średniego” ryzyka. Kwalifikacja do auto-SCT w oparciu o aktywność wykładników uszkodzenia mięśnia serca spowodowała zmniejszenie wczesnej śmiertelności okołoprzeszczepowej do wspomnianych 5-7% [54, 58, 59]. Do kryteriów kwalifikujących chorych kwalifikowanych do auto-SCT należą: stężenie troponiny T <0,06 ng/ml,

Tabela IV

Kryteria odpowiedzi na leczenie pierwotnej układowej amyloidozy łańcuchów lekkich.

Response criteria for primary systemic light chain amyloidosis.

Odpowiedź hematologiczna		
Kategorie odpowiedzi	Kryteria odpowiedzi	
CR	Normalizacja stężenia FLC w surowicy i ich prawidłowy stosunek k:λ, brak białka monoklonalnego w badaniu immunofiksacji surowicy i moczu	
VGPR	Różnica stężeń FLC <40 mg/l	
PR	≥50% zmniejszenie różnicy stężeń FLC	
Brak odpowiedzi	Brak spełnienia kryteriów PR i PD	
PD	W przypadku uzyskania CR: stwierdzenie obecności białka monoklonalnego lub nieprawidłowy stosunek FLC (stężenie łańcucha lekkiego musi ulec podwojeniu). W przypadku uzyskania PR: co najmniej 50% zwiększenie stężenia białka monoklonalnego w surowicy do >0,5 g/dl lub 50% zwiększenie stężenia białka monoklonalnego w moczu do >200 mg/dobę (widoczny pik białka monoklonalnego). Zwiększenie stężenia FLC o 50% do >100 mg/l	
Odpowiedź narządowa		
	Kryteria odpowiedzi	Kryteria progresji
Serce	Zmniejszenie stężenia NT-proBNP o >30% i >300 ng/l u chorych z wyjściowym stężeniem NT-proBNP ≥650 ng/l lub zmniejszenie o ≥2 klasy NYHA u chorych z wyjściową klasą NYHA 3 lub 4	Zwiększenie stężenia NT-proBNP o >30% i >300 ng/l lub zwiększenie stężenia Troponiny o ≥33% lub zmniejszenie frakcji wyrzutowej o ≥10%
Nerki	Zmniejszenie o ≥50% dobowego wydalania białka w moczu (najmniej 0,5 g/24 h), w przypadkach, gdy przed leczeniem wydalanie białka w moczu było >0,5 g/24 h. Stężenie kreatyniny w surowicy i klirens kreatyniny nie uległy pogorszeniu o więcej niż 25% w stosunku do wartości wyjściowych	Zwiększenie o ≥50% dobowego wydalania białka z moczem (najmniej 1 g/24 h) w przypadkach, gdy przed leczeniem wydalanie białka z moczem było >1 g/24 h., lub zwiększenie o ≥25% stężenia kreatyniny w surowicy lub klirensu kreatyniny w stosunku do wartości wyjściowych
Wątroba	Zmniejszenie o ≥50% nieprawidłowego stężenia fosfatazy zasadowej. Zmniejszenie wielkości wątroby w badaniu obrazowym, o co najmniej 2 cm	Zwiększenie o ≥50% stężenia fosfatazy zasadowej

CR (ang. complete response): remisja całkowita; VGPR (ang. very good partial response): bardzo dobra remisja częściowa; PR (ang. partial response): remisja częściowa; SD (ang. stable disease): stabilizacja choroby; PD (ang. progression disease): progresja choroby, FLC (ang. free light chain): wolne łańcuchy lekkie

stężenie NT-proBNP <5000 ng/L, wiek chorego <65 lat, stan sprawności 0-2 wg WHO, frakcja wyrzutowa serca >45%, skurczowe ciśnienie tętnicze >90 mmHg i pojemność dyfuzyjna tlenu węgla >50% [58, 60].

Najczęściej stosowaną dawką Mel w leczeniu kondycjonującym jest dawka 200 mg/m², po którym HR uzyskuje 32-68% chorych, w tym CR: 16-50%, a odpowiedź narządową w pierwszym roku od auto-SCT; 31-64% chorych [38, 54, 56, 61, 62]. Mniejsze dawki Mel (140 mg/m², 100 mg/m²) są zalecane do stosowania u chorych w starszym wieku i u których stwierdzono zajęcie narządowe, w tym nerek i serca.

W dalszym ciągu nie ma konsensu co do stosowania leczenia indukującego remisję poprzedzającego auto-SCT. W zasadzie istnieją wyniki tylko jednego randomizowanego badania klinicznego, w którym porównano skuteczność auto-SCT z lub bez poprzedzającej chemioterapii indukującej remisję. W badaniu tym, chorych losowo przydzielono do leczenia indukującego Mel stosowanego w skojarzeniu z prednizonem

z następnym auto-SCT lub do auto-SCT bez leczenia indukującego. Nie stwierdzono różnicy istotnej statystycznie w OS w obydwu badanych grupach [63]. Wprowadzenie nowych leków do terapii chorych na AL. (IMiD, IP) być może zmieni postrzeganie terapii indukującej remisję przed auto-SCT. Wyniki badań klinicznych oceniających skuteczność chemioterapii wysokodawkowanej wspomaganej auto-SCT zestawiono w tabeli V.

Chemioterapia wysokodawkowana wspomagana przeszczepieniem alogenicznych komórek macierzystych (alo-SCT) nie jest standardową metodą leczenia chorych na AL. Jest to spowodowane wysoką wczesną śmiertelnością okołoprzeszczepową wynosząca 40% [64].

Nowe leki stosowane w terapii chorych na AL.

Pierwszym z IMiD stosowanych w terapii chorych na AL. był talidomid (Tal). Stosowany pojedynczo ma ograniczoną skuteczność w terapii chorych na AL. Działania niepożądane obserwowane w trakcie leczenia

Tabela V

Wybrane schematy leczenia pierwotnej układowej amyloidozy łańcuchów lekkich.
Selected therapy regimens in light chain amyloidosis.

Standardowa chemioterapia			
Protokół leczenia [piśmiennictwo]	Remisje hematologiczne (%)	Odpowiedź narządowa (%)	Całkowite przeżycie (mediana, miesiące)
MP [26, 33, 39, 40]	28	20-30	18-29
VMBCP [41]	29	31	29
Melfalan (25 mg/m ² IV.) [42]	50	-	50
Dex [43]	-	15-35	12-21
VAD [42, 44, 45]	42-50	-	-
MelDex [34, 38]	52-67	39-48	57-60
Leczenie oparte na nowych lekach			
TCD [45]	74	33	3,4
MTD [46]	36	18	1 rok: 20%
LDex [47]	43	26	2 lata: 50%
CLD [48]	60	24	3,1
MLD [49]	58	50	2 lata: 81%
PDex [50]	38	10	2,3
Bortezomib 1, 2 x/tydzień [51]	69, 67	24	1 rok: 93%, 84%
CyBorD [52]	81	-	2 lata: 98%
MelBorDex [53]	94	-	NR
Iksazomib [3]	42	-	-
Chemioterapia wysokodawkowana wspomagana auto-SCT			
MEL200/MEL140 [54]	CR:43%/CR: 24%	-	101/46
MEL100-200 [55]	76	-	PR: 107
MEL [56]	71	26	55,2
MEL [57]	37	-	63,6
MEL [56]	32	26	46,8

MP: melfalan, prednizon; VMBCP: winkrystyna, melfalan, karmustyna, cyklofosfamid, prednizon; Dex: deksametazon; VAD: winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon; Meldex: melfalan, deksametazon; TCD: talidomid, cyklofosfamid, deksametazon; MTD: melfalan, talidomid, deksametazon; LDex: lenalidomid, deksametazon; CLD: cyklofosfamid, lenalidomid, deksametazon; MLD: melfalan, lenalidomid, deksametazon; PDex: pomalidomid, deksametazon; CyBorD: cyklofosfamid, bortezomib, deksametazon; MelBorDex: melfalan, bortezomib, deksametazon; Mel: melfalan wysokodawkowany

Tal (senność, retencja płynów, zaparcia, neuropatia obwodowa, nasilenie niewydolności nerek) są główną przyczyną zmniejszenia dawki tego leku [65]. Zastosowanie Tal w skojarzeniu z Dex (TalDex) zwiększa odsetek HR. W badaniu wykonanym przez Palladini'ego i wsp. po zastosowaniu TalDex w terapii chorych na oporną/nawrotową AL, HR uzyskało 48% chorych, w tym CR: 19% chorych. Odpowiedź narządową stwierdzono u 26% chorych. Należy dodać, że u 2/3 chorych obserwowano działania niepożądane, w tym najczęściej objawy kliniczne zwolnienie akcji serca [66]. W kolejnym badaniu wykonanym przez Palladini'ego i wsp. w grupie 22 chorych na AL, z zajęciem serca po zastosowaniu Tal stosowanego w skojarzeniu z Dex i Mel (TDM). Korzyść uzyskali jedynie chorzy z zachowaną funkcją skurczową serca [46]. Z kolei, Wechalekar i wsp. badali skuteczność leczenia Tal w skojarzeniu z cyklofosfamidem i Dex (TCD) w terapii opornej/nawrotowej AL. Remisję hematologiczną stwierdzono u 74% chorych, w tym CR u 21% chorych. Mediana PFS wyniosła 32 miesiące, a mediana przeżycia od rozpoczęcia leczenia – 41 miesięcy. Śmiertelność związana z leczeniem, głównie w następstwie retencji płynów, wyniosła 4% [45]. Odpowiedź na leczenie według protokołu TCD stwierdzano już po 2 miesiącach leczenia, a 3 lata przeżyło 74% chorych [67]. Zastosowanie protokołu TCD jest nowym obiecującym sposobem leczenia chorych na AL. W odróżnieniu od protokołu

MelDex, leki wchodzące w skład protokołu TCD nie wywierają negatywnego wpływu na komórki macierzyste. Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi w trakcie leczenia TCD, wynikającymi głównie z działania Tal należą neuropatia, zwolnienie akcji serca i pogorszenie ukrwienia przerosniętego mięśnia serca. Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w zakresie skuteczności leczenia pomiędzy protokołami TCD i MelDex. [68].

Analgiem Tal drugiej generacji jest lenalidomid (Len). Remisję hematologiczną po leczeniu Len uzyskuje 41–47% chorych na AL. Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych w trakcie leczenia Len należą cytopenie, wysypka, zmęczenie i skurcze mięśni. W pierwszym z dwóch opublikowanych badań klinicznych, HR stwierdzono u 41% chorych, a mediana czasu trwania odpowiedzi i OS wyniosła odpowiednio 19,2 i 31 miesięcy. W badaniu klinicznym fazy I i II maksymalną dobrze tolerowaną dawką Len stosowanego w skojarzeniu z MelDex w 1-linii leczenia chorych na AL, była dawka 15 mg/dobę. Odsetek HR wyniósł 58%, a 2-letni EFS i OS odpowiednio 54% i 81%. Natomiast w badaniu klinicznym II fazy, w którym stosowano Len w skojarzeniu z MelDex, ORR wyniósł 50%, w tym CR: 7% [49].

W ostatnich latach opublikowano wyniki dwóch badań klinicznych, w których stosowano bortezomib (Bort) w skojarzeniu z cyklofosfamidem i Dex (CyBorD) [52,

69]. Biorąc pod uwagę skuteczność tego protokołu leczenia i braku niekorzystnego wpływu na komórki macierzyste terapia w oparciu o Bort może być rozważana w przyszłości również jako jedna z metod leczenia indukującego remisję przed auto-SCT. U chorych wysokiego ryzyka zalecane jest zmniejszenie zarówno dawki Bort do 0,7 mg/m², 1,0 mg/m² jak i Dex do 10 mg, 20 mg/tydzień w pierwszych cyklach leczenia, które następnie można zwiększyć w zależności od tolerancji leczenia. W ostatnich latach daje się zauważyć tendencję do leczenia chorych na AL, opartego właśnie na Bort. Ma na to niewątpliwie wpływ skuteczność Bort w terapii SzP. Warto dodać, że nie ma jednoznacznych danych określających lepszą tolerancję leczenia Bort, szczególnie w odniesieniu do starszych chorych na AL, w porównaniu do standardowego leczenia MelDex. Obecnie trwa randomizowane badanie kliniczne porównujące skuteczność leczenia MelDex vs MelDex w skojarzeniu z Bort. Warto wspomnieć o zastosowaniu nowych leków w terapii konsolidującej po auto-SCT. Zastosowanie zarówno Bort, jak i Tal w terapii konsolidującej po auto-SCT zwiększa odsetek CR do 50%, z medianą OS zbliżającą się do 8 lat [70, 71]. Wyniki badań klinicznych oceniających skuteczność leczenia w oparciu o nowe leki (IMiD, IP) zestawiono w tabeli 4.

Podsumowanie

Pierwotna AL jest chorobą trudną do rozpoznania. Ma na to wpływ zarówno rzadkie jej występowanie, zróżnicowany obraz kliniczny jak i brak jednego badania przesądającego o rozpoznaniu AL. Kolejnym problemem mającym wpływ na późne rozpoznanie AL, jak i kwalifikację chorego do odpowiedniego sposobu leczenia, jest to, że AL jest chorobą z pogranicza różnych dziedzin chorób wewnętrznych jak kardiologia, nefrologia, gastroenterologia, reumatologia, a także neurologii.

W ciągu roku w Klinice Hematologii, Onkologii i Chorób Wewnętrznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego rozpoznawanych jest ok. 10-15 nowych przypadków AL. Biorąc pod uwagę liczbę ośrodków hematologicznych zajmujących się leczeniem dorosłych chorych na nowotwory krwi w Polsce, do których zapewne trafia mniejsza liczba chorych na AL, należy szacować, że w ciągu roku w Polsce jest leczonych ok. 100 nowych chorych na AL, co stanowi to ok. 1/3 potencjalnych chorych na tę jednostkę chorobową.

Jak wspomniano wcześniej istotny wpływ na rokowanie chorych na AL, ma wczesne rozpoznanie i zastosowanie odpowiednio zindywidualizowanego leczenia. Stosując się do charakterystyki produktów leczniczych (ChPL) stosowanych w terapii AL, w zasadzie jedynym lekiem możliwym do dotychczasowego stosowania w Polsce był Dex, a jedyną możliwą do przeprowadzenia procedurą leczniczą auto-SCT. Za sprawą interwencji Konsultanta Krajowego w dziedzinie hematologii dokonano zmiany dotychczasowego kodowania AL, wg Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób (ICD10) z E85 na C90.2. Dzięki temu zgodnie zresztą z etiopatogenezą, AL zaliczona jest do grupy chorób nowotworowych, a przez to

w jej terapii możliwe jest stosowanie cyto-
statyków i IMiD.

Piśmiennictwo

1. Comenzo RL: How I treat amyloidosis. *Blood* 2009; 114: 3147–3157.
2. Kyle RA, Linos A, Beard CM, Linke RP, Gertz MA et al: Incidence and natural history of primary systemic amyloidosis in Olmsted County, Minnesota, 1950 through 1989. *Blood* 1992; 79: 1817–1822.
3. Merlini G, Santhorawala V, Zonder JA, Kukreti V, Schonland SO et al: MLN9708, a novel, investigational oral proteasome inhibitor, in patients with relapsed or refractory light-chain amyloidosis (AL): results of a phase 1 study. *Blood* 2012; 120: Abstract 731.
4. Kumar SK, Gertz MA, Lacy MQ, Dingli D, Hayman SR et al: Recent improvements in survival in primary systemic amyloidosis and the importance of an early mortality risk score. *Mayo Clin Proc.* 2011; 86: 12–18.
5. Perfetti V, Casarini S, Palladini G, Vignarelli MC, Klersy C et al: Analysis of V(lambda)–J(lambda) expression in plasma cells from primary (AL) amyloidosis and normal bone marrow identifies 3r (lambda) as a new amyloid-associated germline gene segment. *Blood* 2002; 100: 948–953.
6. Stevens FJ, Weiss DT, Solomon A: Structural bases of light chain related pathology. In: Zanetti M, Capra JD, editors. *The Antibodies*, vol. 5. Amsterdam: Harwood Academic Publishers 1999; 175–208.
7. Sakata N, Hoshii Y, Nakamura T, Kiyama M, Arai H et al: Colocalization of apolipoprotein AI in various kinds of systemic amyloidosis. *J Histochem Cytochem.* 2005; 53: 237–242.
8. Comenzo RL, Zhou P, Fleisher M, Clark B, Teruya-Feldstein J: Seeking confidence in the diagnosis of systemic AL (Ig light-chain) amyloidosis: patients can have both monoclonal gammopathies and hereditary amyloid proteins. *Blood* 2006; 107: 3489–3491.
9. Stratta P, Gravello L, Cena T, Rossi D, Gaidano G et al: Renal outcome and monoclonal immunoglobulin deposition disease in 289 old patients with blood cell dyscrasias: A single center experience. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2011; 79: 31–42.
10. Sedaghat D, Zakir RM, Choe J, Klapholz M, Saric M: Cardiac amyloidosis in a patient with multiple myeloma: A case report and review of literature. *J Clin Ultrasound.* 2009; 37: 179–184.
11. Cheng AS, Banning AP, Mitchell AR, Neubauer S, Selvanayagam JB: Cardiac changes in systemic amyloidosis: Visualisation by magnetic resonance imaging. *Int J Cardiol.* 2006; 113: E21–E23.
12. Choufani E, Santhorawala V, Ernst T, Quillen K, Skinner M et al: Acquired factor X deficiency in patients with amyloid light-chain amyloidosis: incidence, bleeding manifestations, and response to high-dose chemotherapy. *Blood* 2001; 97: 1885–1887.
13. Mumford A, O'Donnell J, Gillmore J, Manning RA, Hawkins PN, Laffan M: Bleeding symptoms and coagulation abnormalities in 337 patients with AL amyloidosis. *Br J Haematol.* 2000; 110: 454–460.
14. Siragusa S, Morice W, Gertz MA, Kyle RA, Greipp PR et al: Asymptomatic immunoglobulin light chain amyloidosis (AL) at the time of diagnostic bone marrow biopsy in newly diagnosed patients with multiple myeloma and smoldering myeloma: A series of 144 cases and a review of the literature. *Ann Hematol.* 2011; 90: 101–106.
15. Gertz M: Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2013 update on diagnosis, prognosis, and treatment. *Am J Hematol.* 2013; 88: 416–425.
16. Katzmann JA, Kyle RA, Benson J, Larson DR, Snyder MR et al: Screening panels for detection of monoclonal gammopathies. *Clin Chem.* 2009; 55: 1517–1522.
17. Palladini G, Russo P, Bosoni T, Verga L, Sarais G et al: Identification of amyloidogenic light chains requires the combination of serum-free light chain assay with immunofixation of serum and urine. *Clin Chem.* 2009; 55: 499–504.
18. Maleszewski JJ, Murray DL, Dispenzieri A, Grogan M, Pereira NL et al: Relationship between monoclonal gammopathy and cardiac amyloid type. *Cardiovasc Pathol.* 2013; 22: 189–194.
19. Brambilla F, Lavatelli F, Di Silvestre D, Valentini V, Rossi R et al: Reliable typing of systemic amyloidosis through proteomic analysis of subcutaneous adipose tissue. *Blood* 2012; 119: 1844–1847.
20. Sethi S, Theis JD, Leung N, Dispenzieri A, Nasr SH et al: Mass spectrometry-based proteomic diagnosis of renal immunoglobulin heavy chain amyloidosis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010; 5: 2180–2187.
21. Dispenzieri A, Gertz MA, Buadi F: Do I need to know about immunoglobulin light chain (AL) amyloidosis? *Blood Reviews.* 2012; 26: 137–154.
22. Biewend ML, Menke DM, Calamia KT: The spectrum of localized amyloidosis: A case series of 20 patients and review of the literature. *Amyloid* 2006; 13: 135–142.
23. Klein AL, Hatle LK, Taliencio CP, Oh JK, Kyle RA et al: Prognostic significance of Doppler measures of diastolic function in cardiac amyloidosis. A Doppler echocardiography study. *Circulation* 1991; 83: 808–816.
24. Kumar SK, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK et al: Revised Prognostic Staging System for Light Chain Amyloidosis Incorporating Cardiac Biomarkers and Serum Free Light Chain Measurements. *J Clin Oncol.* 2012; 30: 989–995.
25. Merlini G, Wechalekar AD, Palladini G: Systemic light chain amyloidosis: an update for treating physicians. *Blood* 2013; 121: 5124–5130.
26. Jones NF, Hilton PJ, Tighe JR, Hobbs JR: Treatment of "primary" renal amyloidosis with melphalan. *Lancet* 1972; 2: 616–619.
27. Kyle RA, Bayrd ED: Amyloidosis: Review of 236 cases. *Medicine (Baltimore)* 1975; 54: 271–299.
28. Mhaskar R, Kumar A, Behera M, Kharfan-Dabaja MA, Djulbegovic B: Role of high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic cell transplantation in primary systemic amyloidosis: A systematic review. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009; 15: 893–902.
29. Mehta J, Dispenzieri A, Gertz MA: High-dose chemotherapy with autotransplantation in AL amyloidosis: A flawed meta-analysis. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2010; 16: 138–140.
30. Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, Kumar SK, Buadi FK et al: Trends in day 100 and 2-year survival after auto-SCT for AL amyloidosis: Outcomes before and after 2006. *Bone Marrow Transplant.* 2011; 46: 970–975.
31. Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, Hayman SR, Kumar S: Transplantation for amyloidosis. *Curr Opin Oncol.* 2007; 19: 136–141.
32. Kyle RA, Gertz MA, Greipp PR, Witzig TE, Lust JA et al: A trial of three regimens for primary amyloidosis: Colchicine alone, melphalan and prednisone, and melphalan, prednisone, and colchicine. *N Engl J Med.* 1997; 336: 1202–1207.
33. Skinner M, Anderson J, Simms R, Falk R, Wang M et al: Treatment of 100 patients with primary amyloidosis: A randomized trial of melphalan, prednisone, and colchicine versus colchicine only. *Am J Med.* 1996; 100: 290–298.
34. Palladini G, Perfetti V, Obici L, Caccialanza R, Semino A et al: Association of melphalan and high-dose dexamethasone is effective and well tolerated in patients with AL (primary) amyloidosis who are ineligible for stem cell transplantation. *Blood* 2004; 103: 2936–2938.
35. Palladini G, Russo P, Nuvolone M, Lavatelli F, Perfetti V et al: Treatment with oral melphalan plus dexamethasone produces long-term remissions in AL amyloidosis. *Blood* 2007; 110: 787–788.
36. Dietrich S, Schonland SO, Benner A, Bochtler T, Kristen AV et al: Treatment with intravenous melphalan and dexamethasone is not able to overcome the poor prognosis of patients with newly diagnosed systemic light chain amyloidosis and severe cardiac involvement. *Blood* 2010; 116: 522–528.
37. Lebovic D, Hoffman J, Levine BM, Hassoun H, Landau H et al: Predictors of survival in patients with systemic light-chain amyloidosis and cardiac involvement initially ineligible for stem cell transplantation and treated with oral melphalan and dexamethasone. *Br J Haematol.* 2008; 143: 369–373.
38. Jaccard A, Moreau P, Leblond V, Leleu X, Benboubker L et al: High-dose melphalan versus melphalan plus dexamethasone for AL amyloidosis. *N Engl J Med.* 2007; 357: 1083–1093.
39. Kyle RA, Greipp PR: Primary systemic amyloidosis: comparison of melphalan and prednisone versus placebo. *Blood* 1978; 52: 818–827.
40. Kyle RA, Greipp PR, Garton JP, Gertz MA: Primary systemic amyloidosis. Comparison of melphalan/prednisone versus colchicine. *Am J Med.* 1985; 79: 708–716.
41. Gertz MA, Lacy MQ, Lust JA, Greipp PR, Witzig TE, Kyle RA: Prospective randomized trial of melphalan and prednisone versus vincristine, carmustine, melphalan, cyclophosphamide, and prednisone in the treatment of primary systemic amyloidosis. *J Clin Oncol.* 1999; 17: 262–267.
42. Lachmann HJ, Gallimore R, Gillmore JD, Carr-Smith HD, Bradwell AR et al: Outcome in systemic AL amyloidosis in relation to changes in concentration of circulating free immunoglobulin light chains following chemotherapy. *Br J Haematol.* 2003; 122: 78–84.
43. Gertz MA, Lacy MQ, Lust JA, Greipp PR, Witzig TE, Kyle RA: Phase II trial of high-dose dexamethasone for previously treated immunoglobulin light-chain amyloidosis. *Am J Hematol.* 1999; 61: 115–119.
44. Ichida M, Imagawa S, Ohmine K, Komatsu N, Hatake K et al: Successful treatment of multiple myeloma associated amyloidosis by interferon-alpha, dimethyl sulfoxide, and VAD (vincristine, adriamycin, and dexamethasone). *Int J Hematol.* 2000; 72: 491–493.
45. Wechalekar AD, Goodman HJ, Lachmann HJ, Offer M, Hawkins PN, Gillmore JD: Safety and efficacy of risk-adapted cyclophosphamide, thalidomide and dexamethasone in systemic AL amyloidosis. *Blood* 2007; 109: 457–464.
46. Palladini G, Russo P, Lavatelli F, Nuvolone M, Albertini R et al: Treatment of patients with advanced cardiac AL amyloidosis with oral melphalan, dexamethasone, and thalidomide. *Ann Hematol.* 2009; 88: 347–350.
47. Dispenzieri A, Lacy MQ, Zeldenrust SR, Hayman SR, Kumar SK et al: The activity of lenalidomide with or without dexamethasone in patients with primary systemic amyloidosis. *Blood* 2007; 109: 465–470.
48. Kumar SK, Hayman SR, Buadi FK, Roy V, Lacy MQ et al: Lenalidomide, cyclophosphamide, and dexamethasone (CRD) for light-chain amyloidosis: long-term results from a phase 2 trial. *Blood* 2012; 119: 4860–4867.
49. Moreau P, Jaccard A, Benboubker L, Royer B, Leleu X et al: Lenalidomide in combination with melphalan and dexamethasone in patients with newly-diagnosed light-chain (AL)-amyloidosis: A multicenter phase I/II dose escalation study. *Blood* 2010; 116: 4777–4782.
50. Dispenzieri A, Buadi F, Laumann K, LaPlant B, Hayman SR et al: Activity of pomalidomide in patients with immunoglobulin light chain amyloidosis. *Blood* 2012; 119: 5397–5404.
51. Reece DE, Hegenbart U, Santhorawala V, Merlini G, Palladini G 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: 865–873.
52. Venner CP, Lane T, Foard D, Rannigan L, Gibbs SD et al: Cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone therapy in AL amyloidosis is associated with high clonal response rates and prolonged progression-free survival. *Blood* 2012; 119: 4387–4390.
53. Gasparetto C, Santhorawala V, Snyder RM, Matous J, Terebello HR et al: Use of melphalan (M)/dexamethasone (D)/bortezomib in AL amyloidosis. *J Clin Oncol.* 2010; 28: Abstract 8024.
54. Cibeira MT, Santhorawala V, Seldin DC, Quillen K, Berk JL 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: 4346–4352.
55. Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, Hayman SR, Kumar SK et al: Autologous stem cell transplant for immunoglobulin light chain amyloidosis: a status report. *Leuk Lymphoma* 2010; 51: 2181–2187.
56. Skinner M, Santhorawala V, Seldin DC, Dember LM, Falk RH et al: High-dose melphalan and autologous stem-cell transplantation in patients with AL amyloidosis: an 8-year study. *Ann Intern Med.* 2004; 140: 85–93.
57. Goodman HJ, Gillmore JD, Lachmann HJ, Wechalekar AD, Bradwell AR, Hawkins PN: Outcome of autologous stem cell transplantation for AL amyloidosis in the UK. *Br J Haematol.* 2006; 134: 417–425.
58. Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, Kumar SK, Dingli D et al: Refinement in patient selection to

- reduce treatment-related mortality from autologous stem cell transplantation in amyloidosis. *Bone Marrow Transplant.* 2013; 48: 557-561.
59. **Mangatter A, Schoenland SO, Hansberg M, Bochtler T, Dietrich S. et al:** Improvement of long-term survival after high-dose melphalan in patients with light chain amyloidosis responding to induction chemotherapy. *Blood* 2008; 112: Abstract 3334.
 60. **Palladini G, Merlini G:** Transplantation vs. conventional-dose therapy for amyloidosis. *Curr Opin Oncol.* 2011; 23: 214-220.
 61. **Moreau P, Milpied N, de Faucal P, Petit T, Herboullier P. et al:** High-dose melphalan and autologous bone marrow transplantation for systemic AL amyloidosis with cardiac involvement. *Blood* 1996; 87: 3063-3064.
 62. **Vesole DH, Perez WS, Akasheh M, Boudreau C, Reece DE. et al:** High dose therapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation for patients with primary systemic amyloidosis: a Center for International Blood and Marrow Transplant Research Study. *Mayo Clin Proc.* 2006; 81: 880-888.
 63. **Sanchorawala V, Wright DG, Seldin DC, Falk RH, Finn KT. et al:** High-dose intravenous melphalan and autologous stem cell transplantation as initial therapy or following two cycles of oral chemotherapy for the treatment of AL amyloidosis: results of a prospective randomized trial. *Bone Marrow Transplant.* 2004; 33: 381-388.
 64. **Schonland SO, Lokhorst H, Buzyn A, Leblond V, Hegenbart U. et al:** Allogeneic and syngeneic hematopoietic cell transplantation in patients with amyloid light-chain amyloidosis: a report from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood* 2006; 107: 2578-2584.
 65. **Seldin DC, Choufani EB, Dember LM, Wiesman JF, Berk JL. et al:** Tolerability and efficacy of thalidomide for the treatment of patients with light chain-associated (AL) amyloidosis. *Clin Lymphoma* 2003; 3: 241-246.
 66. **Palladini G, Perfetti V, Perlini S, Obici L, Lavatelli F. et al:** The combination of thalidomide and intermediate-dose dexamethasone is an effective but toxic treatment for patients with primary amyloidosis (AL). *Blood* 2005; 105: 2949-2951.
 67. **Gibbs SDJ, Gillmore JD, Sattianayagam PT, Offer M, Lachmann HJ. et al:** In AL amyloidosis, both oral melphalan and dexamethasone (Mel-Dex) and risk-adapted cyclophosphamide, thalidomide and dexamethasone (CTD) have similar efficacy as upfront treatment. *Blood* 2009; 114: Abstract 745.
 68. **Gibbs SDJ, Gillmore JD, Sattianayagam PT, Lachmann HJ, Lane T. et al:** CTD versus Mel-Dex as upfront treatment in AL amyloidosis: a matched case-control study. *Amyloid* 2010; 17.
 69. **Mikhael JR, Schuster SR, Jimenez-Zepeda VH, Bello N, Spong J. et al:** Cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone (CyBorD) produces rapid and complete hematologic response in patients with AL amyloidosis. *Blood* 2012; 119: 4391-4394.
 70. **Cohen AD, Zhou P, Chou J, Teruya-Feldstein J, Reich L. et al:** Risk-adapted autologous stem cell transplantation with adjuvant dexamethasone +/- thalidomide for systemic light-chain amyloidosis: results of a phase II trial. *Br J Haematol.* 2007; 139: 224-233.
 71. **Landau H, Hassoun H, Rosenzweig MA, Maurer M, Liu J. et al:** Bortezomib and dexamethasone consolidation following risk-adapted melphalan and stem cell transplantation for patients with newly diagnosed light-chain amyloidosis. *Leukemia* 2013; 27: 823-828.