



**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ**

**ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

**ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΝΟΣ. ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ**

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ**

**«ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ: ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΚΑΙ ΕΚΤΕΛΕΣΗ»**

**MSc: “Clinical Trials: Design and Conduct”**

**Διευθυντής και Επιστημονικός Υπεύθυνος  
Ευάγγελος Τέρπος, Καθηγητής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ**

**Η ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΗΣ ΠΡΩΙΜΗΣ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ  
ΠΡΩΤΟΠΑΘΗ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΜΥΛΟΕΙΔΩΣΗ**

**AN EARLY, WITHIN THE FIRST MONTH, AND DEEP RESPONSE, SHOULD BE  
THE GOAL OF THERAPY IN AL AMYLOIDOSIS**

**ΕΛΕΝΗ ΑΘ. ΚΑΡΑΤΡΑΣΟΓΛΟΥ**

**ΑΜ : 20170024**

**ΙΑΤΡΟΣ**

**Επιβλέπων καθηγητής :**

**ΚΑΣΤΡΙΤΗΣ ΕΥΣΤΑΘΙΟΣ**

**ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΕΚΠΑ**

**ΑΘΗΝΑ 2019**



**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ**

**ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

**ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΝΟΣ. ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ**

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ**

**«ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ: ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΚΑΙ ΕΚΤΕΛΕΣΗ»**

**MSc: “Clinical Trials: Design and Conduct”**

**Διευθυντής και Επιστημονικός Υπεύθυνος  
Ευάγγελος Τέρπος, Καθηγητής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ**

**Η ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΗΣ ΠΡΩΙΜΗΣ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ  
ΠΡΩΤΟΠΑΘΗ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΜΥΛΟΕΙΔΩΣΗ**

**AN EARLY, WITHIN THE FIRST MONTH, AND DEEP RESPONSE, SHOULD BE  
THE GOAL OF THERAPY IN AL AMYLOIDOSIS**

**ΕΛΕΝΗ ΑΘ. ΚΑΡΑΤΡΑΣΟΓΛΟΥ**

**ΑΜ : 20170024**

**ΙΑΤΡΟΣ**

**Τα Μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής**

**Επιβλέπων: Καστρίτης Ευστάθιος, Αν. Καθηγητής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ**

**1<sup>ο</sup> Μέλος: Γαβριατοπούλου Μαρία, Επ. Καθηγήτρια Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ**

**2<sup>ο</sup> Μέλος: Σταματελόπουλος Κίμων, Αν. Καθηγητής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ**

**ΑΘΗΝΑ 2019**

## ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η παρούσα εργασία εκπονήθηκε στα πλαίσια του προγράμματος μεταπτυχιακών σπουδών «Κλινικές Μελέτες: Σχεδιασμός και Εκτέλεση», της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών. Διεκπεραιώθηκε στην Θεραπευτική κλινική του νοσοκομείου «Αλεξάνδρα» κατά το χρονικό διάστημα από τον Οκτώβριο 2018 έως και τον Απρίλιο 2019.

Η σύλληψη, ο σχεδιασμός και η οργάνωση της συγκεκριμένης εργασίας ανήκουν στον Αναπληρωτή Καθηγητή κ Ευστάθιο Καστρίτη, τον οποίο θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερος για την πολύτιμη βοήθεια και καθοδήγηση του.

Ανακοίνωση αποτελεσμάτων της παρούσας εργασίας :

*24<sup>th</sup> Congress of the European Hematology Association in Amsterdam, the Netherlands  
June 13 - 16, 2019.*

AN EARLY, WITHIN THE FIRST MONTH, AND DEEP RESPONSE, SHOULD BE THE  
GOAL OF THERAPY IN AL AMYLOIDOSIS

Efstathios Kastritis\* 1 , Eleni A Karatrasoglou1 , Ioanna Dialoupi1 , Maria Gavriatopoulou1 ,  
Maria Roussou1 , Despoina Fotiou 1 , Nikolaos Kanellias1 , Ioannis Ntanasias-Stathopoulos1 ,  
Evangelos Eleutherakis-Papaiakovou1 , Efstathios Manios1 , Magdalini Migkou1 , Aristeia-  
Maria Papanota1 , Elektra Papadopoulou1 , Kimon Stamatelopoulos1 , Argyrios Ntalianis1 ,  
Asimina Papanikolaou2 , Erasmia Psimenou1 , Charikleia Gakiopoulou3 , Ourania  
Tsitsilonis4 , Maria Eirini Tselegkidi1 , Ioannis Trougagos4 , Ioannis V Kostopoulos4 ,  
Evangelos Terpos1 , Meletios A. Dimopoulos1

1Department of Clinical Therapeutics, National and Kapodistrian University of Athens,

2Department of Haemopathology, Evangelismos Hospital , 31st Department of Pathology,

4Department of Biology , National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece

# ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ	4
SUMMARY	5
<u>A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</u>	
A1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	6
A2. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΣΤΗΝ AL ΑΜΥΛΟΕΙΔΩΣΗ	9
A3. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ AL	11
A4. ΔΙΑΓΝΩΣΗ AL	14
A5. ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ	17
A6. ΘΕΡΑΠΕΙΑ	22
<u>B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</u>	
B1. ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΥΠΟΘΕΣΗ-ΣΚΟΠΟΣ	27
B2. ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ	28
B3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	29
B4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ	33
Γ. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	36

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η πρωτοπαθής συστηματική αμυλοείδωση εξ ελαφρών αλυσίδων (AL) χαρακτηρίζεται από την παραγωγή μονοκλωνικών αλυσίδων με διαμόρφωση β φύλλου (FLC), από έναν κακοήθη πλασματοκυτταρικό κλώνο στον μυελό των οστών. Τα αδιάλυτα ινίδια αμυλοειδούς εναποτίθενται εξωκυτταρίως σε ιστούς, προκαλώντας σταδιακά σοβαρή δυσλειτουργία των οργάνων-στόχων (νεφροί, καρδιά, ήπαρ, ΠΝΣ) (Dittrich et al., 2017). Πρόσφατες μελέτες έχουν ενοχοποιήσει τις FLC και για άμεση κυτταροτοξικότητα (Kastritis et al., 2019, Milani et al., 2017a). Παρά την πρόοδο που έχει σημειωθεί στην θεραπευτική προσέγγιση, προσφέροντας σημαντικό όφελος επιβίωσης σε μέσου και χαμηλού κινδύνου ασθενείς, 20-30% των ασθενών θα καταλήξει σε 3-6 μήνες από την έναρξη της θεραπείας, κυρίως λόγω καρδιακής ανεπάρκειας (Milani et al., 2018a, Kastritis et al., 2015). Συμπερασματικά είναι ιδιαίτερα σημαντική η συχνή εκτίμηση της θεραπευτικής ανταπόκρισης, τουλάχιστον κάθε 2 κύκλους ή 3 μήνες, ώστε να γίνεται άμεσα αλλαγή του θεραπευτικού σχήματος προς όφελος κυρίως των υψηλού κινδύνου ασθενών (Merlini et al., 2013, Kastritis et al., 2016). Η εκτίμηση αυτή στηρίζεται σε εγκεκριμένα κριτήρια που εκτιμούν τη νεφρική, καρδιακή και αιματολογική ανταπόκριση (Palladini et al., 2012a). Η τελευταία βασίζεται στην μέτρηση των επιπέδων των ελεύθερων ελαφρών αλυσίδων στον ορό του ασθενή. Στην παρούσα μελέτη προσπαθήσαμε να τεκμηριώσουμε τη σημασία της πρώιμης εκτίμησης της θεραπευτικής ανταπόκρισης σε ασθενείς με AL, ιδιαίτερα στους υψηλού κινδύνου ασθενείς με καρδιακή συμμετοχή. Συγκεκριμένα μετρήθηκαν τα επίπεδα των ελεύθερων ελαφρών αλυσίδων (FLCs) στον ορό ασθενών κατά τη διάγνωση και στο τέλος του πρώτου και τρίτου μήνα από την έναρξη της θεραπείας. Το κύριο συμπέρασμα είναι ότι η επίτευξη έγκαιρης και βαθιάς ανταπόκρισης, εντός του πρώτου μήνα της θεραπείας, θα πρέπει να είναι ο στόχος της θεραπείας σε ασθενείς με AL αμυλοείδωση, ειδικά σε εκείνους με νόσο σταδίου 3 κατά Mayo. Παράλληλα επιβεβαιώθηκε ότι αν δεν έχει επιτευχθεί πολύ καλή μερική ανταπόκριση (VGPR) μετά από 3 μήνες θεραπείας, ο θεράπων ιατρός θα πρέπει να προσανατολίζεται σε αλλαγή στρατηγικής. Ο πιο δραστικός θεραπευτικός συνδυασμός θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί για την ταχεία μείωση των τοξικών FLC, ωστόσο, ακόμη και μεταξύ των ασθενών που επιτυγχάνουν νωρίς VGPR, η πρόωρη θνησιμότητα παραμένει υψηλή, υποδεικνύοντας την προχωρημένη καρδιακή δυσλειτουργία και την καθυστερημένη διάγνωση της νόσου.

## SUMMARY

Immunoglobulin light chain amyloidosis (AL) is caused by misfolded free light chains (FLCs) which are produced by a small and usually indolent plasma cell clone. The amyloid fibrils deposit in various tissues and cause severe dysfunction of multiple organs such as kidney, heart, liver or peripheral nervous system (Dittrich et al., 2017). Furthermore, recent studies indicate that FLCs could be responsible for direct toxicity (Kastritis et al., 2019, Milani et al., 2017a). Despite the progress in treatment approaches (autologous transplantation, bortezomib, lenalidomide) that has offered a significant survival benefit to intermediate and low risk patients, 20-30% of subjects will die within 3-6 months from therapy beginning, mostly due to heart failure (Milani et al., 2018a, Kastritis et al., 2015). Thus it is important to evaluate frequently the therapy response, at least every 2 cycles or 3 months, in order to change strategy and give to high risk patients the opportunity of a rescue therapy (Merlini et al., 2013, Kastritis et al., 2016). The assessment of therapy effectiveness is based on validated criteria which evaluate the cardiac, renal and hematologic response (Palladini et al., 2012a). The measurement of serum free light chains (sFLCs) is essential in the evaluation of hematologic response. In the present study we tried to confirm the significance of an earlier assessment of response for patients with AL, especially for high risk subjects with heart involvement. In particular, FLCs blood levels have been measured at the time of diagnosis and at the end of first and third month from the initiation of frontline therapy. The major outcome is that the achievement of early and deep response, within the first month of therapy, should be the goal of therapy in patients with AL amyloidosis, especially those with stage 3 disease. Less than a VGPR after 3 months of therapy should prompt to change therapy. The most active combination should be used to rapidly reduce toxic FLCs, however, even among those who achieve an early VGPR, early mortality remains high, indicating the advanced cardiac dysfunction and late recognition of the disease.

## A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

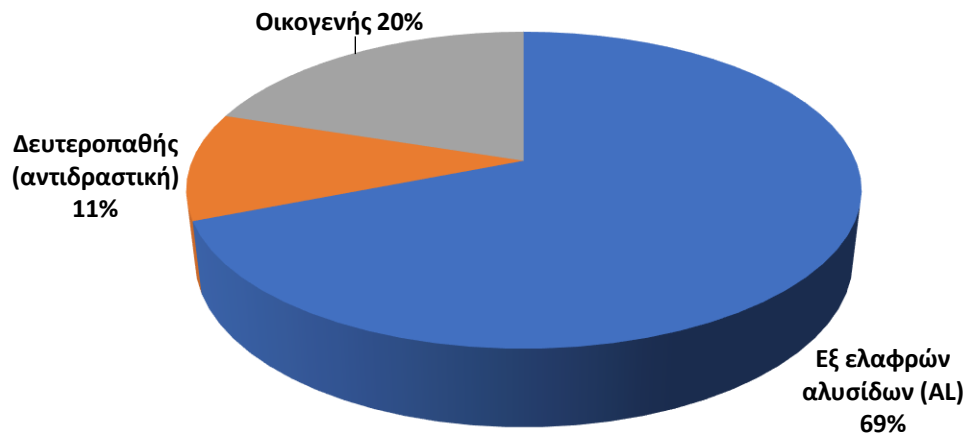
### A1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αμυλοείδωση είναι ένας όρος που αναφέρεται σε μια ομάδα ασθενειών οι οποίες προκαλούνται από την εσφαλμένη αναδίπλωση πρωτεϊνών και την μετατροπή τους σε ινίδια αμυλοειδούς με δευτεροταγή δομή β-φύλλου. Τα ινίδια αμυλοειδούς που προκύπτουν είναι ανθεκτικά στην αποδόμηση (αδιάλυτα) και εναποτίθενται σε ιστούς εξωκυτταρίως, με αποτέλεσμα την δυσλειτουργία και προοδευτική βλάβη των οργάνων-στόχων (Desport et al., 2012). Μέχρι σήμερα έχουν ταυτοποιηθεί περίπου 30 διαφορετικές πρωτεΐνες που είναι ικανές για παραγωγή ινιδίων αμυλοειδούς και εμπλέκονται σε ένα ευρύ φάσμα νοσολογικών οντοτήτων, από την εντοπισμένη εναπόθεση β αμυλοειδούς στη νόσο Alzheimer, μέχρι τη συστηματική αμυλοείδωση εξ ελαφρών αλυσίδων (AL) (Milani et al., 2018a). Οι διαφορετικές αυτές πρωτεΐνες (ελαφρές αλυσίδες ανοσοσφαιρινών, τρανσθυρετίνη, απολιποπρωτεΐνη A-I κα) σχηματίζουν ινίδια αμυλοειδούς με παρόμοια ή διαφορετική δομή τα οποία όμως τείνουν να προσβάλλουν διαφορετικούς ιστούς. Ακόμα και η αλλαγή ενός και μόνο αμινοξέος θα μπορούσε να οδηγήσει σε εναπόθεση του αμυλοειδούς σε διαφορετικό όργανο-στόχο απαιτώντας ταυτόχρονα διαφορετική θεραπευτική προσέγγιση (Kastritis and Dimopoulos, 2016).

Η συχνότερη μορφή συστηματικής αμυλοείδωσης είναι η πρωτοπαθής συστηματική αμυλοείδωση (AL) εφόσον αφορά το 70% των ασθενών με αμυλοείδωση (**Εικόνα 1**). Η AL χαρακτηρίζεται από την εναπόθεση μονοκλωνικών αλυσίδων με διαμόρφωση β φύλλου, οι οποίες παράγονται από έναν κακοήγη πλασματοκυτταρικό κλώνο. Η επίπτωση της νόσου, η οποία αγγίζει τις 9-14 περιπτώσεις ανά εκατομμύριο πληθυσμού ανά έτος (Vaxman and Gertz, 2019), αυξάνεται παράλληλα με την ηλικία. Συγκεκριμένα η επίπτωση διπλασιάζεται σε άτομα ηλικίας άνω των 65 ετών σε σχέση με αυτήν σε άτομα ηλικίας 35-54 χρονών. Η μέση αναφερόμενη ηλικία κατά τη διάγνωση είναι τα 63 έτη ενώ το 55% των ασθενών είναι άντρες (Quock et al., 2018). Η προϋπάρχουσα μονοκλωνική γαμμαπάθεια έχει αναγνωριστεί σαν παράγοντας κινδύνου που σχετίζεται με την εμφάνιση AL αμυλοείδωσης. Συγκεκριμένα μεταξύ των ασθενών με μονοκλωνική γαμμαπάθεια αδιευκρίνιστης αιτιολογίας (MGUS), ο σχετικός κίνδυνος ανάπτυξης AL είναι 8,8 σε σχέση με άτομα χωρίς MGUS (Kyle et al., 2018).

Η γεροντική συστηματική αμυλοείδωση εκ τρανσθυρετίνης (wild type ATTR) είναι μία επίσης συχνή μορφή πρωτοπαθούς αμυλοείδωσης η οποία προκαλείται από την εναπόθεση μη μεταλλαγμένης τρανσθυρετίνης και προσβάλλει κυρίως άνδρες άνω των 70 ετών. Τέλος εκτός από τις περιπτώσεις πρωτοπαθούς αμυλοείδωσης, υφίσταται και η δευτεροπαθής μορφή συστηματικής αμυλοείδωσης η οποία σχετίζεται με αυτοάνοσα νοσήματα, χρόνιες φλεγμονώδεις νόσους ή νεοπλάσματα. Η δευτεροπαθής μορφή συνδέεται με αυξημένη συγκέντρωση στον ορό της πρωτεΐνης αμυλοειδής A (πρωτεΐνη οξείας φάσης), η οποία παρατηρείται στην χρόνια φλεγμονή (Obici and Merlini, 2012). Οι συχνότερες μορφές συστηματικής αμυλοείδωσης παρατίθενται στον παρακάτω πίνακα (**Πίνακας 1**).

## Συχνότητα των διαφορετικών μορφών αμυλοείδωσης



**Εικόνα 1.** Συχνότητα μορφών αμυλοείδωσης



**Πίνακας 1.** Συχνότερες μορφές Συστηματικής Αμυλοείδωσης

<b>ΟΝΟΜΑΣΙΑ</b>	<b>ΕΜΠΛΕΚΟΜΕΝΗ ΠΡΩΤΕΙΝΗ</b>	<b>ΟΡΓΑΝΑ - ΣΤΟΧΟΙ</b>
AL – εξ ελαφρών αλυσίδων	Μονοκλωνική ελαφρά αλυσίδα	Καρδιά, νεφροί, ήπαρ, μαλακά μόρια, περιφερικό νευρικό σύστημα (και αυτόνομο νευρικό σύστημα, ANΣ) γαστρεντερικός σωλήνας (ΓΕΣ)
ATTR- εκ τρανσθυρετίνης	Τρανσθυρετίνη	Πειφερικό νευρικό σύστημα (και ANΣ), καρδιά, νεφροί, οφθαλμοί, λεπτές μήνιγγες
ATTR wild type- γεροντική	Τρανσθυρετίνη wild type	Κυρίως καρδιά
AA- αντιδραστική	Αμυλοειδές ορού τύπου Α	Κυρίως νεφροί, ήπαρ, ΓΕΣ, και περιστασιακά καρδιά, θυρεοειδής και ANΣ.
Afib- εξ ινωδογόνου	Ινωδογόνο α αλυσίδας	Κυρίως νεφροί
ΑαροΑΙ- εκ απολιπρωτείνης Α-Ι	Απολιπρωτείνη Α-Ι	Καρδιά, ήπαρ, νεφροί, περιφερικό νευρικό σύστημα, λάρυγγας, δέρμα, όρχεις
Αβ2m- εκ β2 μικροσφαιρίνης	β2 μικροσφαιρίνη	Μυοσκελετικό σύστημα, Α

## **A2. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΣΤΗΝ AL ΑΜΥΛΟΕΙΔΩΣΗ**

Παραγωγή ινιδίων αμυλοειδούς

Η αμυλοείδωση αφορά στην μετατροπή σφαιρικών, διαλυτών πρωτεϊνών σε αδιάλυτα ινίδια αμυλοειδούς που εναποτίθενται σε ζωτικά όργανα οδηγώντας σταδιακά σε σοβαρή δυσλειτουργία τους. Αυτή η περίπλοκη διαδικασία μπορεί να ευνοηθεί από διάφορους παράγοντες, όπως μεταλλάξεις που αποσταθεροποιούν την πρωτεϊνική δομή και εκθέτουν τις υδρόφοβες και τις ευαίσθητες στην πρωτεάση πρωτεϊνικές περιοχές, αυξημένη συγκέντρωση πρωτεϊνών (λόγω αυξημένης πρωτεϊνοσύνθεσης ή μειωμένης πρωτεϊνικής κάθαρσης) ή την εγγενή τάση ορισμένων πρωτεϊνών να σχηματίζουν ινίδια αμυλοειδούς (Merlini et al., 2018). Τυπικά, η συσσωμάτωση των πρωτεϊνών ελέγχεται και αντισταθμίζεται μέσω της πρωτεϊνικής ομοιόστασης (πρωτεόσταση) η οποία διατηρεί το σύνολο των πρωτεϊνών, ενδοκυττάρια και εξωκυττάρια, στη σωστή διαμόρφωση, στη σωστή θέση και στη σωστή συγκέντρωση (Hipp et al., 2014, Yerbury et al., 2016). Συνολικά, ~ 1.600 μόρια διαδραματίζουν ρόλο στην πρωτεόσταση, η αποτελεσματικότητα της οποίας μειώνεται με την αύξηση της ηλικίας (Labbadia and Morimoto, 2015). Όταν η ενδοκυττάρια ή η εξωκυττάρια πρωτεόσταση αποτυγχάνουν, πρωτεΐνες με διαφορετικές δομές και λειτουργίες μπορεί να συσσωματωθούν για να σχηματίσουν ινίδια αμυλοειδούς, τα οποία έχουν την χαρακτηριστική δομή β φύλλου.

Παραγωγή ινιδίων αμυλοειδούς στην AL.

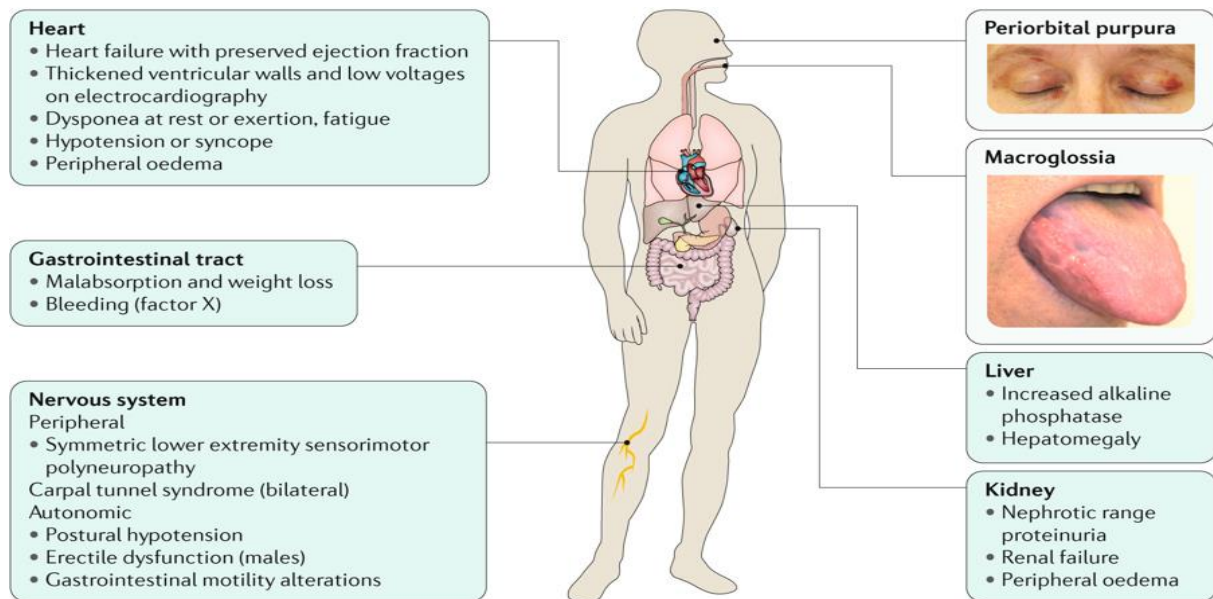
Η AL αμυλοείδωση προκαλείται συνήθως από ένα μικρό και αδρανές Β κυτταρικό κλώνο (Merlini et al., 2011) που παράγει λ ελαφριές αλυσίδες ανοσοσφαιρίνης στο 75-80% των περιπτώσεων και κ ελαφριές αλυσίδες στις υπόλοιπες περιπτώσεις. Η συχνότερη χρωμοσωμική ανωμαλία (~ 40-60%) που παρατηρείται στον Β κυτταρικό κλώνο είναι η μετάθεση t(11, 14), η οποία αντιπαραθέτει τον τόπο της βαριάς αλυσίδας της ανοσοσφαιρίνης (Sancharawala et al.) με το ογκογονίδιο CCND1 (Bochtler et al., 2011). Παράλληλα οι σωματικές μεταλλάξεις στο γονίδιο IGLV (που κωδικοποιεί τη μεταβλητή περιοχή της ελαφριάς αλυσίδας) μειώνουν την σταθερότητα αναδίπλωσης της φυσιολογικής πρωτεΐνης και ταυτόχρονα αυξάνουν τη δυναμική της, γεγονός που ευνοεί την ενδο πρωτεόλυση και την παραγωγή μεταβλητών περιοχών ελαφριάς αλυσίδας που μπορούν να προκαλέσουν αμυλοείδωση (Morgan and Kelly, 2016). Στους παράγοντες που μπορούν να διευκολύνουν τη συσσωμάτωση πρωτεϊνών και τον σχηματισμό ολιγομερών, ανήκουν η διαταραχή της εξωκυττάριας πρωτεόστασης, οι αλληλεπιδράσεις των ελαφρών αλυσίδων με το μικροπεριβάλλον των ιστών, συμπεριλαμβανομένων των συστατικών της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας (όπως γλυκοζαμινογλυκάνες, κολλαγόνο και λιπίδια), οι δυνάμεις διάτμησης, οι πρωτεάσες και τα μέταλλα (Diomedea et al., 2017, Ami et al., 2016). Επιπροσθέτως, οι επιφάνειες των κυτταρικών μεμβρανών έχουν ενοχοποιηθεί για ένα πιθανό μηχανισμό διασποράς διευκολύνοντας την προσκόλληση των ινιδίων ενεργώντας ως άγκυρες (Marin-Argany et al., 2016). Στην οδό σχηματισμού ινιδίων αμυλοειδούς σημαντικό ρόλο παίζει το συστατικό SAP (pentraxin serum amyloid P) του ορού, μια κυκλοφορούσα πρωτεΐνη στο πλάσμα που είναι γενικά παρούσα σε εναποθέσεις αμυλοειδούς (Merlini and

Bellotti, 2003). Έχει αναφερθεί ότι το SAP προστατεύει τα ινίδια αμυλοειδούς από την αποδόμηση, γεγονός που καθιστά αυτή την πρωτεΐνη εξαιρετικό στόχο για μελλοντική ανοσοθεραπεία (Merlini et al., 2018). Η συσσώρευση των ινιδίων αμυλοειδούς στον παρεγχυματικό ιστό οδηγεί σε βλάβη του ιστού, η οποία σταδιακά προκαλεί δυσλειτουργία ζωτικών οργάνων. Επιπλέον, τα ινίδια αμυλοειδούς προκαλούν άμεση κυτταροτοξική δράση και προάγουν την εσφαλμένη αναδίπλωση των ελαφριών αλυσίδων και επομένως περαιτέρω σχηματισμό ολιγομερών (Marin-Argany et al., 2016). Παράλληλα διαλυτά κυρίως ολιγομερή, συμβάλλουν επίσης στη βλάβη των οργάνων μέσω άμεσης τοξικότητας και αυξημένου κυτταρικού οξειδωτικού στρες, με αποτέλεσμα μιτοχονδριακές βλάβες και μειωμένη βιωσιμότητα των κυττάρων (Brenner et al., 2004, Shi et al., 2010). Συγκεκριμένα όταν ελαφρές αλυσίδες που προέρχονται από ασθενείς με AL αμυλοείδωση και καρδιακή συμμετοχή, τοποθετήθηκαν σε ποντίκια προκάλεσαν άμεσα καρδιακή διαστολική δυσλειτουργία (Liao et al., 2001) η οποία συνδέεται άμεσα με την αύξηση του ενδοκυττάρου οξειδωτικού στρες (Brenner et al., 2004) μέσω ενεργοποίησης του σηματοδοτικού μονοπατιού p38 MAPK (Shi et al., 2010). Στους νεφρούς, ένα συχνό στόχο των τοξικών ελαφρών αλυσίδων, τα μεσαγγειακά κύτταρα έχουν σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της νεφρικής βλάβης. Οι τοξικές ελαφρές αλυσίδες αφού εισέλθουν στα μεσαγγειακά κύτταρα, επεξεργάζονται και στη συνέχεια μεταφέρονται στα λυσοσώματα όπου γίνεται ο σχηματισμός των ινιδίων. Ταυτόχρονα παρατηρούνται αλλαγές στην παραγωγή των μητρικών πρωτεϊνών, της κολλαγενάσης και των μεταλλοπρωτεϊνών από τα μεσαγγειακά κύτταρα (Teng et al., 2014).

Ο σχηματισμός ινιδίων αμυλοειδούς αρχίζει από ένα διάλυμα μονομερών πρωτεΐνης, τα οποία μπορεί να παρουσιάσουν λανθασμένη αναδίπλωση και να αποκτήσουν μια διαμόρφωση ικανή για σχηματισμό αμυλοειδούς. Όταν η ποσότητα των πρωτεϊνών με τη συγκεκριμένη διαμόρφωση φθάσει σε μια συγκεκριμένη συγκέντρωση, σχηματίζεται ένας κρίσιμος πυρήνας ινιδίου, ο οποίος καταλύει την συσσωμάτωση πρωτεϊνών και την ανάπτυξη ινιδίων. Η κρίσιμη συγκέντρωση που απαιτείται για το σχηματισμό του πυρήνα ποικίλλει και μπορεί να είναι πολύ χαμηλή για πολύ ασταθείς ελαφρές αλυσίδες ή υψηλή για πιο σταθερές ελαφρές αλυσίδες. Ενώ αρχικά η συσσωμάτωση, η οποία προηγείται του σχηματισμού ινιδίων, δεν ευνοείται, η κινητική της αλλάζει δραματικά μετά τον σχηματισμό των πυρήνων ινιδίου εξαιτίας του καταλυτικού τους ρόλου (Merlini et al., 2018). Η συγκέντρωση των πρωτεϊνών που είναι απαραίτητη για την επιμήκυνση των ινιδίων αμυλοειδούς είναι 10 έως 20 φορές χαμηλότερη από τη συγκέντρωση που απαιτείται για το σχηματισμό του πρώτου πυρήνα, ανάλογα με το είδος πρωτεΐνης (Westermarck et al., 2018). Έτσι, η έγκαιρη διάγνωση της AL αμυλοείδωσης και η χορήγηση δραστικής θεραπείας που στοχεύει την άμεση μείωση του αμυλοειδούς είναι κρίσιμης σημασίας για να σταματήσει η περαιτέρω ανάπτυξη ινιδίων και η πρόοδος της νόσου (Merlini et al., 2018). Οι εναποθέσεις αμυλοειδούς είναι ιδιαίτερα ανθεκτικές στην αποδόμηση. Ωστόσο, παρατηρείται μία βραδεία φυσική κάθαρση τους, με ενδογενείς ανοσολογικούς μηχανισμούς στους οποίους σημαντικό ρόλο παίζουν τα μακροφάγα (Nystrom and Westermarck, 2012). Η απομάκρυνση των εναποθέσεων αμυλοειδούς θα μπορούσε να συμβάλει σημαντικά στη βελτίωση της λειτουργίας των οργάνων.

### A3. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ AL

Οι κλινικές εκδηλώσεις των ασθενών με AL αμυλοείδωση (**Εικόνα 2**), οι οποίες δεν είναι ειδικές της νόσου, εξαρτώνται από τον αριθμό των οργάνων που συμμετέχουν καθώς και από την έκταση της βλάβης. Τα πιο συχνά συμπτώματα που σχετίζονται με την AL είναι η απώλεια βάρους, αδυναμία-καταβολή, οίδημα και δύσπνοια προσπάθειας (Sher et al., 2012, Kyle and Gertz, 1995, Dubrey et al., 1998). Η απώλεια βάρους μπορεί να είναι το αποτέλεσμα διαρροϊκών κενώσεων-εμέτων ή να είναι συνέπεια της προοδευτικής καρδιακής ανεπάρκειας. Συχνές εκδηλώσεις είναι επίσης το αίσθημα ζάλης και τα ορθοστατικά συγκοπτικά επεισόδια λόγω μείωσης του ενδοαγγειακού όγκου από την υποαλβουμιναιμία, αυτόνομης νευροπάθειας ή μειωμένης καρδιακής παροχής (Matsuda et al., 2011). Τα πιο συχνά προσβαλλόμενα όργανα είναι η καρδιά (71%), οι νεφροί (58%), ο γαστρεντερικός σωλήνας (22%), το νευρικό σύστημα (περιφερικό και αυτόνομο) (23%), το ήπαρ (16%) και τα μαλακά μόρια (Vaxman and Gertz, 2019). Σε κάποιους ασθενείς είναι δυνατή η συμμετοχή ενός μόνο οργάνου ενώ σε κάποιους άλλους έχουμε πολυσυστηματική συμμετοχή.



**Εικόνα 2.** Συμμετοχή οργάνων στην πρωτοπαθή συστηματική αμυλοείδωση (Merlini et al., 2018)

Καρδιακή συμμετοχή εμφανίζεται στο 71 % των ασθενών με AL αμυλοείδωση και αποτελεί τον πιο σημαντικό προγνωστικό παράγοντα. Συνέπειες της καρδιακής προσβολής είναι η δύσπνοια προσπάθειας, το αίσθημα κόπωσης, το περιφερικό οίδημα και η υπεζωκοτική συλλογή. Άλλες κλινικές εκδηλώσεις που μπορούν να εμφανιστούν είναι καρδιακή αρρυθμία που πιθανώς να προκαλέσει ξαφνικό θάνατο ή συγκοπή, και σπινίως έμφραγμα του μυοκαρδίου λόγω της συσσώρευσης αμυλοειδούς στα στεφανιαία αγγεία. Η

βλάβη που προκαλούνται από τις FLCs στα κύτταρα του μυοκαρδίου έχει σαν αποτέλεσμα την αύξηση των καρδιακών βιοδεικτών (τροπονίνη T και I, BNP και NT-proBNP) (Palladini et al., 2003). Το proBNP είναι ένα προπεπτίδιο που παράγεται από τα μυικά κύτταρα σε καταστάσεις αυξημένου στρες. Μετά την απελευθέρωσή του διαιρείται σε 2 κλάσματα: το ενεργό BNP και το NT-proBNP το οποίο αποτελεί ευαίσθητο δείκτη καρδιακής βλάβης. Το ηλεκτροκαρδιογράφημα μπορεί να αναδείξει χαμηλά δυναμικά, block δεξιού σκέλους, ψευδή ισχαιμία και κολπική μαρμαρυγή (Murtagh et al., 2005). Το υπερηχογράφημα μπορεί να αναδείξει πάχυνση των τοιχωμάτων της αριστερής κοιλίας και του μεσοκοιλιακού διαφράγματος και διατηρημένο κλάσμα εξώθησης. Αυτά τα ευρήματα αντικατοπτρίζουν το γεγονός ότι η καρδιακή αμυλοείδωση αφορά κατά κύριο λόγο διαστολική καρδιακή λειτουργία. (Vaxman and Gertz, 2019). Επίσης θα πρέπει να σημειωθεί και ο αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης θρομβοεμβολικών επεισοδίων λόγω ανάπτυξης κολπικής μαρμαρυγής. Η πιο ευαίσθητη και ειδική μέθοδος για τη διάγνωση της καρδιακής αμυλοείδωσης είναι η ενδομυοκαρδιακή βιοψία, αλλά η μη επεμβατική καρδιακή απεικόνιση μπορεί να αντικαταστήσει την ανάγκη για καρδιακή βιοψία σε αρκετές περιπτώσεις. Η απεικόνιση του καρδιαγγειακού συστήματος με μαγνητικό συντονισμό έχει αποδειχθεί ότι έχει υψηλή ευαισθησία (80-100%) με αρνητική προβλεπτική αξία 85-100%, ενώ η ειδικότητα και η θετική προβλεπτική αξία είναι 80-94 και 81-92%, αντίστοιχα (Vogelsberg et al., 2008, Bhatti et al., 2016). Το μειονέκτημα της καρδιακής μαγνητικής τομογραφίας είναι η αδυναμία διάκρισης των υποτύπων καρδιακής αμυλοείδωσης. Το σπινθηρογράφημα με τεχνητό (<sup>99m</sup>Tc-PYP) είναι μια μη επεμβατική και ευρέως διαθέσιμη μέθοδος, που είναι ιδιαίτερα χρήσιμη για την αναγνώριση ασθενών με τον υπότυπο ATTR (Parantoniou et al., 2015).

Νεφρική συμμετοχή εμφανίζεται στο 58% των ασθενών και συνήθως παρουσιάζεται με τη μορφή πρωτεϊνουρίας ή νεφρωσικού συνδρόμου. Οι συνήθεις κλινικές εκδηλώσεις είναι περιφερικό οίδημα, οίδημα ανά σάρκα, αφρώδη ούρα, αύξηση βάρους λόγω του οιδήματος ή εκδηλώσεις που σχετίζονται με την ουραιμία. Τα εργαστηριακά ευρήματα περιλαμβάνουν αυξημένες τιμές λιπιδίων, υποαλβουμιναιμία και μη ειδική πρωτεϊνουρία. Απεικονιστικά (υπερηχογράφημα, αξονική τομογραφία) μπορεί να υπάρχει αύξηση του μεγέθους των νεφρών.

Η συμμετοχή του γαστρεντερικού σωλήνα (ΓΕΣ) μπορεί να εμφανιστεί με τη μορφή δυσκοιλιότητας, διαρροϊκών κενώσεων, γρήγορου κορεσμού, αιμορραγίας του ΓΕΣ, ναυτίας και εμέτων λόγω γαστροπάρεσης και απώλειας βάρους (Franck et al., 2017, Hoscheit et al., 2018). Τα εργαστηριακά ευρήματα μπορεί να περιλαμβάνουν υποαλβουμιναιμία και αναιμία ενώ τα απεικονιστικά διατεταμένο οισοφάγο, μειωμένη περισταλτικότητα, πάχυνση των τοιχωμάτων του στομάχου και του λεπτού εντέρου. Η ύπαρξη ηπατομεγαλίας είναι συχνή (24%) και συνοδεύεται από διαταραχή της ηπατικής βιοχημείας.

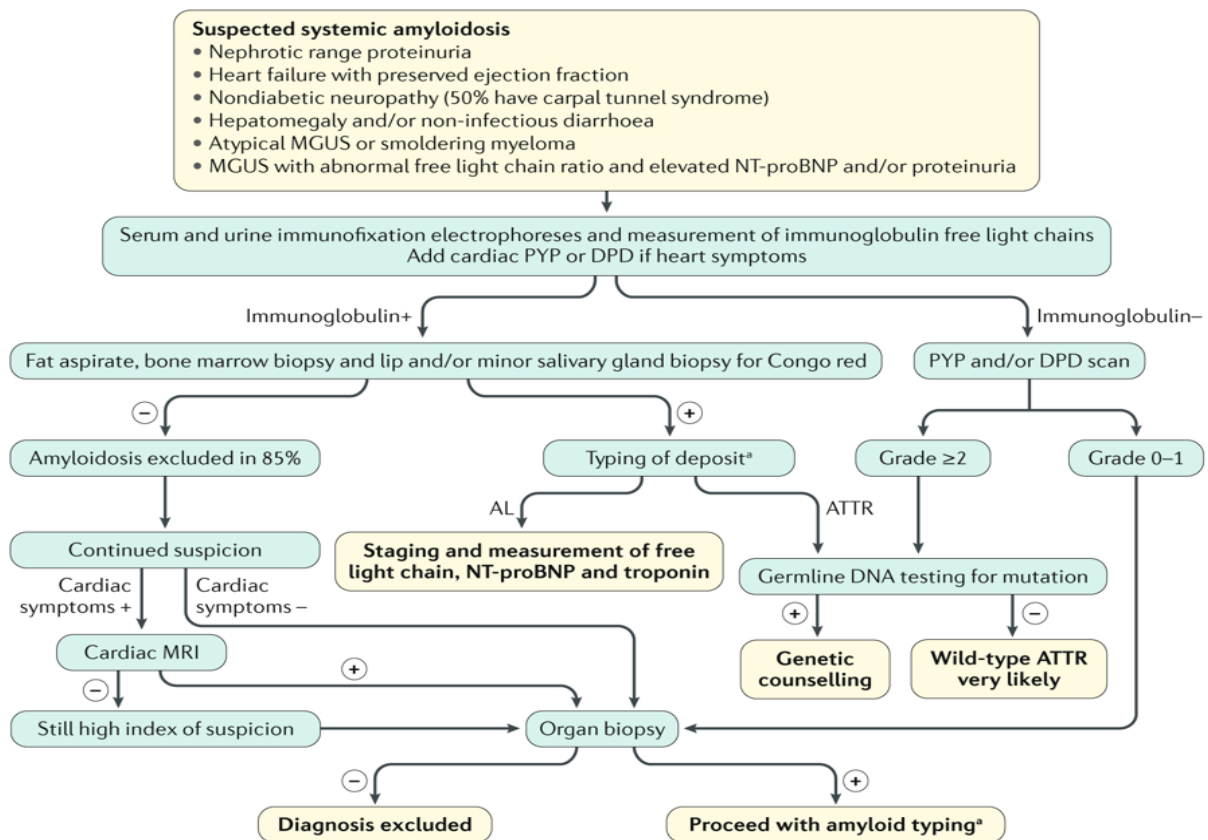
Οι κλινικές εκδηλώσεις από την συμμετοχή των μαλακών μορίων περιλαμβάνουν μακρογλωσσία, βράχιασμα, δυσαρθρία, διόγκωση των σιελογόνων αδένων, υπνική άπνοια, πορφύρα κεφαλής-τραχήλου, ξηροστομία και αρθρική προσβολή που προκαλεί το χαρακτηριστικό σημείο του βάττας-ώμου (προβολή του ώμου λόγω παρουσίας υγρού στην άρθρωση ή διείδυση αμυλοειδούς στην αρθρική μεμβράνη και τις περιβάλλουσες δομές). Η μακρογλωσσία μπορεί να προκαλέσει δύσπνοια, δυσαρθρία, αδυναμία κατάποσης και μάσησης, και να οδηγήσει στην ανάγκη τοποθέτησης ρινογαστρικού σωλήνα ή τραχειοστομίας (Dispenzieri et al., 2012b).

Η μικτή αισθητική και κινητική περιφερική νευροπάθεια (20%) αλλά και η αυτόνομη νευροπάθεια (15%) αποτελούν κλινικά χαρακτηριστικά της αμυλοείδωσης AL. Συμπτώματα όπως μούδιασμα, παραισθησία και του πόνος σημειώνονται συχνά ως αποτέλεσμα της εμπλοκής των περιφερικών νεύρων, ειδικά του μέσου νεύρου στον καρπιαίο σωλήνα. Συμπτώματα δυσλειτουργίας του εντέρου και της ουροδόχου κύστεως καθώς και ορθοστατική υπόταση προκαλούνται από βλάβη του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Ασθενείς με νευρολογικά συμπτώματα θα πρέπει να αξιολογούνται με ηλεκτρομυογράφημα.

Οι διαταραχές πήκτικότητας είναι αρκετά συχνές και εκδηλώνονται με την παρουσία εκχυμώσεων (αυτόματα ή μετά από μικρό τραυματισμοί) κυρίως γύρω από τα μάτια (raccoon eyes). Πιο σπάνια μπορεί να παρουσιαστούν εκτεταμένες αιμορραγίες λόγω ανεπάρκειας του παράγοντα X ή των παραγόντων πήξης που εξαρτώνται από τη βιταμίνη K. Οι προτεινόμενοι μηχανισμοί περιλαμβάνουν ανεπάρκεια του παράγοντα X λόγω σύνδεσης του με ινίδια αμυλοειδούς, μειωμένη σύνθεση παραγόντων πήξης λόγω προχωρημένης ηπατικής νόσου και επίκτητη νόσο von Willebrand. Ωστόσο, ορισμένοι ασθενείς με εκτεταμένη αιμορραγία έχουν φυσιολογικές δοκιμασίες πήξης. Σε τέτοιες περιπτώσεις θα πρέπει να υπάρχει υποψία διήθησης των αιμοφόρων αγγείων και των τριχοειδών από αμυλοειδές (Yood et al., 1983).

#### A4. ΔΙΑΓΝΩΣΗ AL

Η διάγνωση της AL αμυλοείδωσης θα πρέπει να θεωρείται πιθανή σε κάθε ασθενή με καρδιακή ανεπάρκεια και φυσιολογικό κλάσμα εξώθησης, πρωτεϊνουρία στα όρια του νεφρωσικού συνδρόμου, μη διαβητική περιφερική νευροπάθεια ή σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα, ηπατομεγαλία χωρίς απεικονιστικά ευρήματα ή τέλος σε κάθε ασθενή με μονοκλωνική γαμμαπάθεια ή μη τυπικό πολλαπλό μυέλωμα (Merlini et al., 2018) (**Εικόνα 3**). Σε κάθε τέτοια περίπτωση θα πρέπει να διενεργείται ηλεκτροφόρηση και ανοσοκαθήλωση πρωτεϊνών ορού και ούρων, έλεγχος για ανεύρεση ελευθέρων ελαφρών αλύσων ή βιοψία του οργάνου που πιθανώς έχει προσβληθεί (καρδιά, ήπαρ, νεφροί κα). Οι ασθενείς με γνωστή πλασματοκυτταρική δυσκρασία θα πρέπει να διερευνηθούν για συστηματική αμυλοείδωση εάν παρουσιάζουν ύποπτα συμπτώματα (περιφερικό οίδημα, δύσπνοια, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, μη επιλεκτική πρωτεϊνουρία ή νεφρωσικό σύνδρομο) (Kourelis et al., 2014). Η αναρρόφηση του κοιλιακού λίπους είναι η ευκολότερη και ασφαλέστερη μέθοδος με ευαισθησία περίπου 70-80% (Gertz, 2018). Η διάγνωση απαιτεί την ιστολογική ανάδειξη του αμυλοειδούς, με την χαρακτηριστική πράσινη διχρωμία, που παρατηρείται κάτω από το πολωμένο φως μετά τη χρώση με ερυθρό του Κονγκό (Kastritis and Dimopoulos, 2016) (**Εικόνα 4**). Η βιοψία των σιελογόνων αδένων μπορεί να χρησιμοποιηθεί εναλλακτικά εάν αποβεί αρνητική η βιοψία λίπους, με ευαισθησία που φθάνει το 90% (Suzuki et al., 2016). Εάν και η βιοψία σιελογόνων αδένων αποβεί αρνητική και η υποψία αμυλοείδωσης είναι υψηλή, συνιστάται η βιοψία του προσβεβλημένου οργάνου. Η βιοψία από το ορθό χρησιμοποιείται επίσης σε ορισμένα κέντρα. Η νεφρική βιοψία είναι ασφαλής (Soares et al., 2008) σε ασθενείς με AM αμυλοείδωση και μπορεί να βοηθήσει στη σωστή διάγνωση. Σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη και μονοκλωνική γαμμαπάθεια, θα πρέπει να διενεργηθεί νεφρική βιοψία, ακόμη και αν ο ασθενής έχει υποβληθεί σε αναρρόφηση λίπους. Η παρουσία μονοκλωνικής γαμμαπάθειας δεν σημαίνει απαραίτητα ότι η διάγνωση είναι AL αμυλοείδωση. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι το MGUS (μονοκλωνική γαμμαπάθεια απροσδιόριστης σημασίας) είναι πολύ σύνηθες σε ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών, υπογραμμίζοντας την ανάγκη για περαιτέρω διερεύνηση. Ιδιαίτερα σημαντικός είναι και ο αποκλεισμός της κληρονομικής μορφής, καθώς οι συγκεκριμένοι ασθενείς χρήζουν μεταμόσχευσης ήπατος.

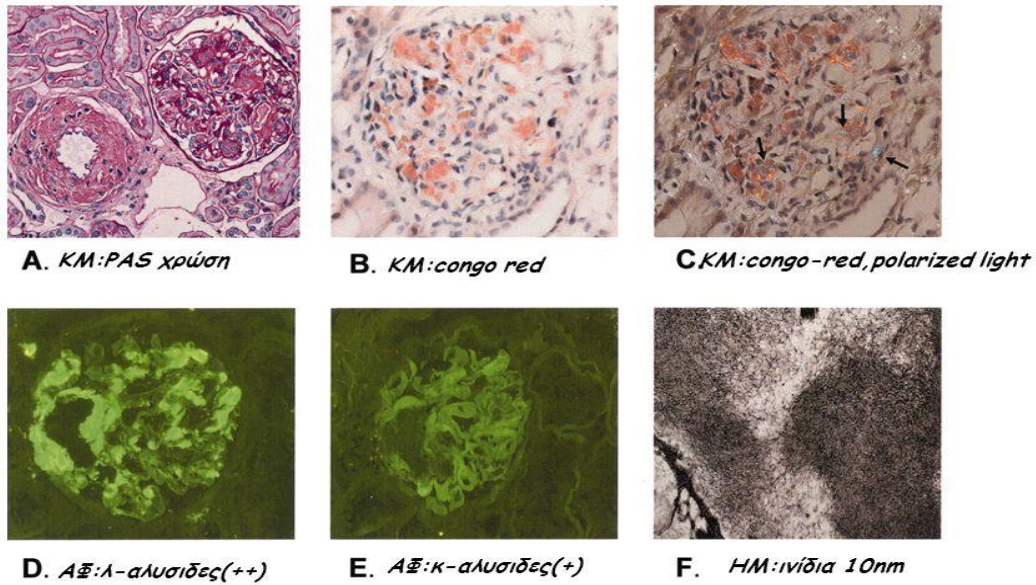


Εικόνα 3. Αλγόριθμος διάγνωσης της AL αμυλοείδωσης (Merlini et al., 2018)

Η φύση των ινιδίων του αμυλοειδούς πρέπει να ταυτοποιηθεί, προκειμένου να ξεκινήσει η κατάλληλη θεραπεία. Η ανοσοϊστοχημεία είναι μία ευρέως χρησιμοποιούμενη μέθοδος αλλά μπορεί να έχει χαμηλή ειδικότητα και ευαισθησία λόγω έλλειψης συγκεκριμένων αντιδραστηρίων. Η φασματομετρία μάζας των εναποθέσεων αμυλοειδούς μετά τον διαχωρισμό με λέιζερ θεωρείται η πιο ειδική μέθοδος για την τυποποίηση των ινιδίων αμυλοειδούς (Vrana et al., 2009, Brambilla et al., 2012). Οι γενετικές εξετάσεις για τον αποκλεισμό της κληρονομικής αμυλοείδωσης πρέπει να διεξάγονται σε ασθενείς με οικογενειακό ιστορικό της νόσου, με μεμονωμένη συμμετοχή του περιφερικού νευρικού συστήματος, καρδιακή συμμετοχή με περιφερική νευροπάθεια, μεμονωμένη νεφρική συμμετοχή, εμπλοκή του ήπατος και του εντέρου με ταυτόχρονη παρουσία ξηροστομίας και δερματικών εξανθημάτων, παράλυση κρανιακών νεύρων, δυστροφία του κερατοειδούς χιτώνα (Merlini et al., 2014).



**Kidney biopsy from a patient with Ig light chain (AL) amyloidosis and a monoclonal IgG  $\lambda$  protein in the serum and urine.**



**Εικόνα 4.** Βιοψία νεφρού από ασθενή με AL αμυλοείδωση

Η διάγνωση της αμυλοείδωσης AL απαιτεί συγκεκριμένα διαγνωστικά κριτήρια. Για τη διάγνωση απαιτείται η παρουσία όλων των παρακάτω κριτηρίων:

- Παρουσία συστηματικού κλινικού συνδρόμου που σχετίζεται με την εναπόθεση αμυλοειδούς (π.χ. προσβολή νεφρών, ήπατος, καρδιάς, γαστρεντερικού σωλήνα ή περιφερικών νεύρων).
- Θετική χρώση αμυλοειδούς με ερυθρό του Κονγκό σε οποιονδήποτε ιστό (π.χ., λίπος, μυελός των οστών ή όργανο βιοψίας) ή παρουσία ινιδίων αμυλοειδούς στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο.
- Απόδειξη ότι το αμυλοειδές σχετίζεται με ελαφρές αλυσίδες, όπως αποδεικνύεται από την άμεση εξέταση του αμυλοειδούς (π.χ. πρωτεομική ανάλυση με φασματομετρία μάζας).
- Παρουσία μονοκλωνικής πλασματοκυτταρικής διαταραχής (π.χ., παρουσία παραπρωτεΐνης στον ορό ή τα ούρα, παθολογικού λόγου ελεύθερων ελαφρών αλυσίδων στον ορό, ή κλώνου πλασματοκυττάρων στο μυελό των οστών). (Kyle and Rajkumar, 2009, Rajkumar, 2011)

## Α5. ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ

### Εκτίμηση συμμετοχής οργάνων

Η συνολική επιβίωση των ασθενών με AL συστηματική αμυλοείδωση είναι ιδιαίτερα ετερογενής και εξαρτάται από τον βαθμό της καρδιακής δυσλειτουργίας κατά τη στιγμή της διάγνωσης. Η αξιολόγηση της καρδιακής λειτουργίας μέσω απεικονιστικών, μη επεμβατικών μεθόδων όπως η υπερηχοκαρδιογραφία Doppler και η καρδιακή μαγνητική τομογραφία (MRI), είναι ιδιαίτερα σημαντική για τη σταδιοποίηση και πρόγνωση του ασθενούς. Στο υπερηχογράφημα είναι χαρακτηριστική η εικόνα του μεσοκοιλιακού διαφράγματος (sparkling). Επίσης σημειώνεται η αύξηση του πάχους των καρδιακών τοιχωμάτων και ιδιαίτερα της δεξιάς κοιλίας, η διαστολική δυσλειτουργία και η μείωση του κλάσματος εξώθησης στα προχωρημένα στάδια. Στην MRI καρδιάς χαρακτηριστική είναι η εικόνα της υποενδοκαρδιακής ενίσχυσης με γαδολίνιο και η διαταραχή της κινητικής απέκκρισης του γαδολίνιου. Στο ηλεκτροκαρδιογράφημα παρατηρούνται χαμηλά δυναμικά (<5 mm στις απαγωγές των άκρων) και διαταραχές επαναπόλωσης με εικόνα ψευδοϊσχαιμίας. Παράλληλα οι καρδιακοί βιοδείκτες είναι πολύ ευαίσθητοι δείκτες καρδιακής βλάβης και αποτελούν σημαντικούς ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες. Τα επίπεδα στον ορό του Nt-proBNP (ή του BNP εάν δεν είναι διαθέσιμο) και των καρδιακών τροπονινών (cTnT ή cTnI) αντανακλούν άμεσα την εικόνα της καρδιακής λειτουργίας ενώ ταυτόχρονα εντοπίζουν τους υψηλού κινδύνου ασθενείς (Kastritis and Dimopoulos, 2016). Νεφρική συμμετοχή εντοπίζεται σε περίπου 60-75% των ασθενών με AL αμυλοείδωση, η οποία εμφανίζεται με τη μορφή νεφρωσικού συνδρόμου και συνήθως εξελίσσεται σε τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια. Ο βαθμός πρωτεϊνουρίας και νεφρικής δυσλειτουργίας [που εκτιμήθηκε με τον ρυθμό σπειραματικής διήθησης (eGFR)] σχετίζεται με την πιθανότητα ανάπτυξης νεφρικής ανεπάρκειας τελικού σταδίου που απαιτεί αιμοκάθαρση (Palladini et al., 2014a). Σε μια μειοψηφία ασθενών, το νεφρικό αμυλοειδές μπορεί να επηρεάσει περισσότερο τα νεφρικά αγγεία από τα σπειράματα, με αποτέλεσμα να παρουσιάζουν ταχέως επιδεινούμενη νεφρική λειτουργία και όχι νεφρωσικού τύπου πρωτεϊνουρία. Οι απεικονιστικές τεχνικές (υπερηχογράφημα, αξονική τομογραφία ή μαγνητική τομογραφία) μπορούν να αξιολογήσουν την ενδεχόμενη αύξηση διαστάσεων του ήπατος, του σπληνός ή των λεμφαδένων. Για την επιβεβαίωση της συμμετοχής του ήπατος σε ασθενείς με αμυλοείδωση γίνεται μέτρηση της αλκαλικής φωσφατάσης στον ορό, η οποία ανευρίσκεται αυξημένη σε ηπατική συμμετοχή. Το σπινθηρογράφημα με SAP είναι μία τεχνική που δεν είναι ευρέως διαθέσιμη, αλλά μπορεί να οπτικοποιήσει και να μετρήσει ποσοτικά το φορτίο αμυλοειδούς σε νεφρά, ήπαρ, σπλήνα, επινεφρίδια και οστά, ενώ μπορεί να χρησιμοποιηθεί και για την εκτίμηση της ανταπόκριση στη θεραπεία (Hawkins et al., 1990). Η εμπλοκή του νευρικού συστήματος μπορεί να παρουσιαστεί με αυτόνομη νευροπάθεια, πολυνευροπάθεια με πόνο (πιο συχνά) ή χωρίς πόνο. Η μελέτη αγωγιμότητας των νεύρων και η δοκιμή της αυτόνομης λειτουργίας μπορούν να εντοπίσουν την αυτόνομη νευροπάθεια ακόμη και σε ασθενείς χωρίς εμφανή συμπτώματα. Συνοπτικά τα κριτήρια συμμετοχής οργάνων στην AL αμυλοείδωση όπως αυτά καθορίστηκαν από τους Gertz et al το 2005 παρουσιάζονται στον **Πίνακα 2**.

**Πίνακας 2.** Κριτήρια συμμετοχής οργάνων στην AL αμυλοείδωση (Gertz et al., 2005). Απαιτείται βιοψία του οργάνου (+) για αμυλοειδές ή ιστολογική επιβεβαίωση

Νεφροί	Λευκωματουρία > 0,5g/24h κυρίως αλβουμίνη
Καρδιά	Μέσο πάχος τοιχωμάτων στο U/S >12mm χωρίς άλλη αιτία υπερτροφίας
Ήπαρ	Συνολική διάμετρος >15cm (χωρίς καρδιακή ανεπάρκεια) ή αλκαλική φωσφατάση > 1,5 του ανώτερου φυσιολογικού
Περιφερικό νευρικό σύστημα	Συμμετρική αισθητικοκινητική περιφερική νευροπάθεια κυρίως των κάτω άκρων
Αυτόνομο Νευρικό σύστημα	Ορθοστατική υπόταση, διαταραχές γαστρικής κένωσης, ψευδοαπόφραξη, διαταραχές ούρησης
Γαστρεντερικός σωλήνας	Βιοψία θετική για αμυλοειδές με παρουσία συμπτωμάτων
Μαλακά μόρια	Μακρογλωσσία, αρθροπάθεια, ψευδουπερτροφία μυών με (+) βιοψία για αμυλοειδές, χωλότητα, διόγκωση λεμφαδένων, σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα

### Κριτήρια αιματολογικής ανταπόκρισης στη θεραπεία

Η αξιολόγηση της θεραπείας βασίζεται σε αντικειμενικά κριτήρια τόσο για την αξιολόγηση της κλινικότητας της νόσου όσο και για την αξιολόγηση της λειτουργίας των οργάνων που έχουν προσβληθεί (**Πίνακας 3**). Η αξιολόγηση της αιματολογικής απόκρισης βασίζεται στη μέτρηση των FLCs (ελεύθερες ελαφρές αλυσίδες) στον ορό: η μερική αιματολογική ύφεση απαιτεί μείωση κατά 50% της dFLC (διαφορά εμπλεκόμενης και μη εμπλεκόμενης ελαφριάς αλυσίδα), η πολύ καλή μερική ύφεση (VGPR) απαιτεί dFLC <40 mg / l και η πλήρης αιματολογική ύφεση ορίζεται ως μια κανονική αναλογία FLC (Palladini et al., 2012a). Σημαντική μειοψηφία ασθενών με AL έχει επίπεδα FLC ορού κάτω από το όριο που

θεωρείται ως «μετρήσιμο» (δηλ. dFLC  $\geq 50$  mg / l). Σε αυτούς τους ασθενείς η μείωση των κυκλοφορούντων FLC παραμένει ο στόχος παρόλο που υπάρχουν δυσκολίες στην αξιολόγηση της αιματολογικής απόκρισης. Τα κριτήρια απόκρισης οργάνων όπως τροποποιήθηκαν τελευταία φορά το 2012 είναι τα ακόλουθα : Τουλάχιστον 30% μείωση του NT-proBNP (με την προϋπόθεση ότι η τιμή αναφοράς ήταν  $\geq 650$  ng / l και το όριο τουλάχιστον 300 ng / l) από την αρχική τιμή αποτελεί καρδιακή ανταπόκριση (Palladini et al., 2012a) και προσφέρει όφελος της επιβίωσης. Ωστόσο, το NTproBNP μπορεί να αυξηθεί με συγκεκριμένες θεραπείες (θαλιδομίδη, λεναλιδομίδη ή πομαλιδόμη) (Dispenzieri et al., 2010), όταν μετριέται αμέσως μετά τη χορήγηση της θεραπείας ενώ επηρεάζεται και από το βαθμό νεφρικής ανεπάρκειας. Τα κριτήρια της νεφρικής ανταπόκρισης περιλαμβάνουν τη μείωση της πρωτεϊνουρίας κατά  $\geq 50\%$  χωρίς αύξηση της κρεατινίνης ορού (Gertz et al., 2005). Η βελτίωση της πρωτεϊνουρίας συνδέεται στενά με την αιματολογική ανταπόκριση, με τους ασθενείς που επιτυγχάνουν τουλάχιστον VGPR να έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα για νεφρική ανταπόκριση (Palladini et al., 2014a, Pinney et al., 2011).

**Πίνακας 3:** Κριτήρια αιματολογικής ανταπόκρισης και ανταπόκρισης της λειτουργίας των προσβεβλημένων οργάνων - Κριτήρια προόδου νόσου (Palladini et al., 2012a)

	Ανταπόκριση	Πρόοδος Νόσου
Αιματολογική ανταπόκριση	<p><u>Πλήρης ύφεση:</u> φυσιολογικές τιμές FLC και του πηλίκου τους με αρνητικές ανοσοκαθλώσεις ορού και ούρων</p> <p><u>Πολύ καλή μερική ύφεση:</u> dFLC &lt;40 mg / l</p> <p><u>Μερική ύφεση:</u> πάνω από 50% μείωση στο_dFLC</p>	<p><u>Από πλήρη ύφεση:</u> ανεύρεση μονοκλωνικής πρωτεΐνης ή μη φυσιολογικός λόγος των FLC</p> <p><u>Από μερική ύφεση:</u> 50% αύξηση στη M πρωτεΐνη του ορού και πάνω από 0,5 gr/dl ή 50% αύξηση στο λεύκωμα ούρων 24ωρου και πάνω από 200mg/24h ή 50% αύξηση των FLC σε πάνω από 100mg/l.</p>
Καρδιά	Μείωση στο NTproBNP πάνω από 30% και πάνω από 300ng/l (με αρχική τιμή μεγαλύτερη ή ίση με 650 ng/l) ή ανταπόκριση στο NYHA κατά 2 ( με αρχικό στάδιο 3 ή 4)	Αύξηση πάνω από 30% και πάνω από 300ng/l στο NTproBNP ή πάνω από 33% αύξηση της τροπονίνης T ή μείωση του κλάσματος εξώθησης κατά 10%
Νεφροί	50% μείωση και τουλάχιστον κατά 0.5g/d στο λεύκωμα ούρων	50% αύξηση και τουλάχιστον 1g/d στο λεύκωμα ούρων 24ώρου με

	24ώρου με αρχική τιμή τουλάχιστον 0.5g/d . Η επιδείνωση της κρεατινίνης ορού και της κάθαρσης κρεατινίνης δεν πρέπει να ξεπερνά το 25% της αρχικής τιμής	αρχική τιμή τουλάχιστον 1g/d ή επιδείνωση κατά 25% της κρεατινίνης ορού ή της κάθαρσης κρεατινίνης
Ήπαρ	50% μείωση της τιμής της αλκαλικής φωσφατάσης (εφόσον ήταν παθολογική). Ακτινογραφική μείωση των διαστάσεων του ήπατος κατά τουλάχιστον 2cm	50% αύξηση της τιμής της αλκαλικής φωσφατάσης από την ελάχιστη τιμή της
Περιφερικό Νευρικό Σύστημα	Βελτίωση στο ηλεκτρομυογράφημα στις ταχύτητες αγωγής των νεύρων (σπάνια ανταπόκριση)	Επιδείνωση νευροπάθειας στο ηλεκτρομυογράφημα ή επιδείνωση στις ταχύτητες αγωγής των νεύρων

NYHA: New York Heart Association.

## Εκτίμηση κινδύνου

Ο σχεδιασμός μιας αποτελεσματικής θεραπευτικής στρατηγικής απαιτεί την αξιολόγηση των κινδύνων που σχετίζονται με τη συμμετοχή των οργάνων, ιδιαίτερα την καρδιακή, με τον «τοξικό» κυτταρικό κλώνο και με την τοξικότητα της θεραπείας. Οι καρδιακοί βιοδείκτες (NTproBNP και καρδιακές τροπονίνες) είναι ισχυρά εργαλεία διαστρωμάτωσης κινδύνου και αποτελούν τη βάση του συστήματος σταδιοποίησης κατά Mayo (Dispenzieri et al., 2004), το οποίο τροποποιήθηκε το 2012 (Kumar et al., 2012). Με όριο το 0.035 μg/l για την τροπονίνη T και το 332 ng/l για το NTproBNP, οι ασθενείς μπορούν να ταξινομηθούν σε 4 στάδια. Το στάδιο 1 ή χαμηλού κινδύνου περιλαμβάνει το 15-20% των ασθενών των οποίων και οι δύο τιμές είναι κάτω από το όριο. Το στάδιο 2 ή μεσαίου κινδύνου περιλαμβάνει το 25-30% των ασθενών των οποίων μία από τις δύο τιμές είναι πάνω από το όριο. Το στάδιο 3A ή υψηλού κινδύνου αναφέρεται στο 25-30% των ασθενών των οποίων και οι δύο τιμές βρίσκονται πάνω από το όριο. Τέλος το στάδιο 3B ή πολύ υψηλού κινδύνου αναφέρεται στο 10-15% των ασθενών οι οποίοι ανήκουν στο στάδιο 3 και ταυτόχρονα έχουν NTproBNP > 8500 pg/ml. Η μέση επιβίωση σε μήνες για κάθε στάδιο είναι 26-94, 12-40, 9-26, 3-6 αντίστοιχα.

Το επίπεδο των ελεύθερων ελαφρών αλυσίδων μπορεί να αποδώσει περαιτέρω διαστρωμάτωση κινδύνου (Kumar et al., 2012) . Τόσο το «φορτίο όγκου» όσο και οι κυτταρογενετικές ανωμαλίες των κυττάρων του πλάσματος επηρεάζουν επίσης την πρόγνωση, αλλά αυτό συμβαίνει κυρίως στους ασθενείς με λιγότερο σοβαρή καρδιακή προσβολή (Bochtler et al., 2014). Οι καμπύλες επιβίωσης των ασθενών με AM αμυλοείδωση χαρακτηρίζονται από δύο τμήματα: ένα αρχικό απότομο τμήμα, που αντιπροσωπεύει τα

υψηλά ποσοστά πρώιμης θνησιμότητας λόγω καρδιακής αμυλοείδωσης και ένα δεύτερο τμήμα στο οποίο η σημασία του πλασματοκυτταρικού κλώνου γίνεται όλο και πιο σημαντική γιατί μπορεί να σχετίζεται με μια λιγότερο ευνοϊκή ανταπόκριση και οι αιματολογικές υποτροπές οδηγούν σε περαιτέρω επιδείνωση της λειτουργίας των οργάνων. Μία ομάδα «ευνοϊκής πρόγνωσης» περιλαμβάνει ασθενείς χωρίς καρδιακή συμμετοχή, χαμηλά επίπεδα FLC και μικρό πλασματοκυτταρικό κλώνο. Μια ομάδα «πολύ υψηλού κινδύνου» περιλαμβάνει ασθενείς με πολύ υψηλά επίπεδα καρδιακών βιοδεικτών (στάδιο 3 και με NTproBNP > 8500 pg / ml). Στην περίπτωση που συνυπάρχει χαμηλή συστολική αρτηριακή πίεση, η πρόγνωση είναι εξαιρετικά χαμηλή (Wechalekar et al., 2013). Παρόλα αυτά, η πλειονότητα των ασθενών με AL αμυλοείδωση ανήκουν σε μία από αυτές τις δύο ομάδες.

## A6. ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Πρωταρχικός στόχος της θεραπείας για την AL αμυλοείδωση είναι η άμεση μείωση των αμυλοειδογόνων ελεύθερων ελαφρών αλυσίδων που θα οδηγήσει στη βελτίωση της λειτουργίας των οργάνων-στόχων καθώς και της ποιότητας ζωής των ασθενών. Η πλειοψηφία των ασθενών καταλήγει εντός 3-6 μηνών από την έναρξη της θεραπείας λόγω καρδιακής ανεπάρκειας ή επιπλοκών της θεραπείας (Kastritis and Dimopoulos, 2017). Συμπερασματικά η μεγαλύτερη πρόκληση στην αντιμετώπιση της AL αμυλοείδωσης είναι η επίτευξη ισορροπίας μεταξύ της πλέον αποτελεσματικής θεραπείας για την ταχεία επαγωγή μιας βαθιάς ανταπόκρισης και της αποφυγή πρόσθετης επιβάρυνσης στην ήδη επιβαρυσμένη λειτουργία πολλών οργάνων. Προκειμένου να επιτευχθεί αυτός ο στόχος, είναι απαραίτητη η επιλογή του κατάλληλου θεραπευτικού σχήματος καθώς της υποστηρικτικής αγωγής για τη διατήρηση της λειτουργίας των εμπλεκόμενων οργάνων (Milani et al., 2018b). Η αντιμετώπιση του νοσήματος αποτελεί πρόκληση για τον σύγχρονο αιματολόγο-ογκολόγο λόγω της σπανιότητας της νόσου, της καθυστερημένης διάγνωσης, της κακής γενικής κατάστασης των ασθενών αλλά και λόγω των περιορισμένων θεραπευτικών επιλογών.

### Θεραπευτικές επιλογές

Η χημειοθεραπεία για την αντιμετώπιση της AL αμυλοείδωσης βασίζεται σε θεραπείες που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του πολλαπλού μυελώματος, με κατάλληλες προσαρμογές όσον αφορά τη δόση και το χρονοδιάγραμμα χορήγησης. Οι χημειοθεραπευτικοί παράγοντες που χρησιμοποιούνται στο λεμφοπλασματοκυτταρικό λέμφωμα /μακροσφαιριναιμία Waldenström χρησιμοποιούνται συνήθως και σε ασθενείς με AL αμυλοείδωση που σχετίζεται με ανοσοσφαιρίνη IgM (Wechalekar et al., 2008, Kastritis and Dimopoulos, 2017). Η χορήγηση αλκυλιούντων παραγόντων σε κανονική ή υψηλότερη δόση αποτέλεσε τη βάση της θεραπείας για δεκαετίες. Η τυπική δόση μελφαλάνης σε συνδυασμό με υψηλή δόση δεξαμεθαζόνης (MDex) συνδέεται με ευνοϊκά μακροπρόθεσμα αποτελέσματα σε ασθενείς χαμηλού ή ενδιάμεσου κινδύνου (Palladini et al., 2014b). Ωστόσο, σε ασθενείς υψηλού κινδύνου τα αποτελέσματα της θεραπείας με MDex είναι φτωχά (Palladini et al., 2014b). Η δόση της μελφαλάνης πρέπει να προσαρμόζεται πάντα με βάση τη νεφρική λειτουργία ενώ έχει αναφερθεί ο κίνδυνος ανάπτυξης δευτεροπαθούς μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου (Gertz et al., 2008). Η κυκλοφωσφαμίδη είναι ένας παράγοντας που έχει επίσης χρησιμοποιηθεί, ειδικά σε συνδυασμό με τα νέα φάρμακα (θαλιδομίδη, λεναλιδομίδη, βορτεζομίμη). Προτέρημα της κυκλοφωσφαμίδης σε σχέση με τη μελφαλάνη είναι ότι δεν χρειάζεται τροποποίηση δόσης για ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Η μπενταμουστίνη έχει χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με AL αμυλοείδωση που έχουν υποτροπιάσει μετά από προηγούμενη θεραπεία, αλλά η εμπειρία είναι περιορισμένη (Milani et al., 2017b).

Η θαλιδομίδη σαν μονοθεραπεία δεν ήταν ιδιαίτερα αποτελεσματική ενώ η χορήγησή της συνοδεύτηκε με αυξημένη τοξικότητα και ανεπιθύμητες ενέργειες όπως καταβολή, δυσκοιλιότητα, κατακράτηση υγρών, υπόταση, βραδυκαρδία και επεισόδια θρομβώσεων. Η θαλιδομίδη σε συνδυασμό με δεξαμεθαζόνη είναι ένας δραστικό σχήμα ( 19% των ασθενών παρουσιάζουν πλήρη ύφεση και 26% παρουσιάζουν ανταπόκριση σε όργανα στόχους) αλλά πολλοί ασθενείς δεν το ανέχονται καλά (Palladini et al., 2005). Σε χαμηλές δόσεις και σε

συνδυασμό με κυκλοφωσφαμίδη και δεξαμεθαζόνη (CTD), η θαλιδομίδη είναι καλύτερα ανεκτή και αποτελεσματική (Wechalekar et al., 2007). Ωστόσο, αν παρουσιαστεί νευροτοξικότητα και δυσκοιλιότητα σημαντικού βαθμού μπορεί να χρειαστεί μείωση της δόσης ή διακοπή.

Σε ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα ή υποτροπιάζουσα νόσο αποτελεσματική είναι η χορήγηση λεναλιδομίδης με δεξαμεθαζόνη (Dispenzieri et al., 2007, Sanchorawala et al., 2007) ή με την προσθήκη αλκυλιούντων παραγόντων όπως μελφαλάνη (Dinner et al., 2013, Moreau et al., 2010) ή κυκλοφωσφαμίδη (Kastritis et al., 2012, Cibeira et al., 2015). Οι κυριότερες ανεπιθύμητες ενέργειες αφορούν σε μυελοκαταστολή, καταβολή, εξάνθημα και θρομβωτικά επεισόδια. Η τοξικότητα της λεναλιδομίδης είναι υψηλότερη από ότι σε ασθενείς με μυέλωμα και για αυτό το λόγο χρησιμοποιούνται χαμηλότερες δόσεις (ξεκινώντας από 15 mg). Ο μέσος χρόνος αιματολογικής απόκρισης είναι περίπου 2-3 μήνες με συνδυασμούς με λεναλιδομίδη ενώ οι πλήρης αιματολογική ανταπόκριση επιτυγχάνεται στο 10-20% των ασθενών και είναι ανθεκτική. Τα αποτελέσματα δεν είναι πολύ ενθαρρυντικά σε ασθενείς με καρδιακή προσβολή (Dinner et al., 2013), αλλά για τους ασθενείς χαμηλού κινδύνου, η θεραπεία με λεναλιδομίδη είναι μια λογική επιλογή (Kastritis et al., 2012, Cibeira et al., 2015).

Η πομαλιδομίδη έχει μία πολλά υποσχόμενη δράση, κυρίως όσον αφορά την αιματολογική ανταπόκριση και με τοξικότητα παρόμοια με αυτή της λεναλιδομίδης (Kastritis and Dimopoulos, 2016). Τα δεδομένα από τις ομάδες Pavia και Mayo δείχνουν ότι η πομαλιδομίδη με δεξαμεθαζόνη μπορεί να διασώσει αρκετούς ασθενείς με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική αμυλοείδωση AL, ειδικά εάν έχουν διατηρήσει καλή λειτουργία των οργάνων (Dispenzieri et al., 2012a, Palladini et al., 2017).

Η βορτεζομίμη, ο πρώτος εκλεκτικός αναστολέας του πρωτεασώματος στην κλινική χρήση, ο οποίος δρα αναστέλλοντας την οδό NF-κΒ με τελικό αποτέλεσμα την προαγωγή της κυτταρικής απόπτωσης μέσω μείωσης της παραγωγής της ιντερλευκίνης 6. Χορηγείται σαν μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με δεξαμεθαζόνη, προκαλώντας ταχείες αιματολογικές αποκρίσεις (Kastritis et al., 2010, Reece et al., 2011). Αλκυλιούντες παράγοντες (κυκλοφωσφαμίδη ή μελφαλάνη) προστίθενται συνήθως στο σχήμα βορτεζομίμη-δεξαμεθαζόνης, ανεβάζοντας σημαντικά τα επίπεδα ανταπόκρισης. Η βορτεζομίμη-δεξαμεθαζόνη με κυκλοφωσφαμίδη (CyBorD ή VCD) είναι ένα ευρέως χρησιμοποιούμενο σχήμα πρώτης γραμμής για την αμυλοείδωση AL. Σε μια ανάλυση 230 ασθενών που έλαβαν πρωτογενή θεραπεία με VCD αιματολογική ανταπόκριση σημειώθηκε στο 62%, ενώ το 43% των ασθενών πέτυχαν τουλάχιστον VGPR, αν και η ανταπόκριση για τα όργανα-στόχους ήταν λιγότερο εντυπωσιακή (καρδιακή ανταπόκριση σε 17% και νεφρική στο 25%). Το μεγαλύτερο όφελος φάνηκε σε ασθενείς χαμηλού ή ενδιάμεσου κινδύνου, αν και μια υποομάδα ασθενών υψηλού κινδύνου τελικά πέτυχε σημαντική παράταση επιβίωσης (Palladini et al., 2015). Σε μια αναδρομική μελέτη σύγκρισης της βορτεζομίμης με MDex (BMDex) σε σχέση με το MDex, φάνηκαν υψηλότερα ποσοστά πλήρους αιματολογικής ανταπόκρισης (42% έναντι 19%), αλλά χωρίς αντίστοιχη βελτίωση επιβίωσης στον συνολικό πληθυσμό (Palladini et al., 2014c). Ωστόσο, υπήρξε ένα πλεονέκτημα επιβίωσης σε ασθενείς χωρίς σοβαρή καρδιακή δυσλειτουργία και με NTproBNP <8500 ng / l, πιθανώς αντανakλώντας την κακή έκβαση ασθενών υψηλού κινδύνου ανεξάρτητα από τη θεραπεία. Επίσης, υπήρχε ένα όφελος από τη βορτεζομίμη για ασθενείς που δεν μπορούσαν να λάβουν



πλήρη δόση δεξαμεθαζόνης (Kastritis and Dimopoulos, 2016). Παρά το γεγονός ότι υπάρχουν πιθανά στοιχεία για την αμυλοείδωση AL είναι περιορισμένη, η υποδόρια βορτεζομίμη πιθανώς δεν θέτει σε κίνδυνο την αποτελεσματικότητα και μπορεί να μειώσει την τοξικότητα. Γενικά, η δόση της βορτεζομίμης ρυθμίζεται σύμφωνα με την εκτίμηση κινδύνου του ασθενούς. Ειδικά για τους ασθενείς υψηλού κινδύνου, η δόση μειώνεται και η χορήγηση γίνεται εβδομαδιαία υποδορίως (Kastritis et al., 2015, Palladini et al., 2015). Με αυτό τον τρόπο μπορεί να μειωθεί σημαντικά η τοξικότητα ενώ παρέχεται ο χρόνος που απαιτείται για την επίτευξη αιματολογικής ύφεσης (Kastritis et al., 2015). Από τις ανεπιθύμητες ενέργειες της βορτεζομίμης κυριότερες είναι η νευροτοξικότητα και η υπόταση. Λόγω νευροτοξικότητας χρειάζεται προσοχή στη χορήγηση σε ασθενείς με AL που έχουν νευροπάθεια σχετιζόμενη με αμυλοείδωση. Επίσης η υπόταση δεν μπορεί να προληφθεί με προ-ενυδάτωση σε ασθενείς με περιφερικό οίδημα ή σοβαρή καρδιακή δυσλειτουργία (Kastritis et al., 2007, Dubrey et al., 2011). Οι νέοι αναστολείς πρωτεασώματος μπορεί να αυξήσουν τις επιλογές θεραπείας για την AL αμυλοείδωση. Το Ixazomib είναι διαθέσιμο από το στόμα και σε μια μελέτη φάσης I σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική AL, αιματολογική ανταπόκριση εμφανίστηκε στο 52% των ασθενών. Καρδιακή και νεφρική ανταπόκριση παρατηρήθηκαν στο 50% και το 18% των ασθενών αντίστοιχα. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν γενικά ήπιες (κυρίως διάρροια, ναυτία, κόπωση, θρομβοπενία, περιφερική νευροπάθεια, πυρετός και εξάνθημα). Το Carfizomib, ένας αναστολέας πρωτεασώματος δεύτερης γενιάς, που χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση, στερείται νευροτοξικότητας σε σχέση με τη βορτεζομίμη, ωστόσο υπάρχουν ανησυχίες για πιθανή καρδιοτοξικότητα. Σε μία μελέτη φάσης I σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική AL, η μονοθεραπεία με carfizomib (σε δόση 20/36 mg / m<sup>2</sup>) συσχετίστηκε με αιματολογική ανταπόκριση στο 78% (VGPR 67%) από 9 αξιολογήσιμους ασθενείς, οι περισσότεροι εκ των οποίων είχαν προηγουμένως λάβει βορτεζομίμη. Ανεπιθύμητες ενέργειες τρίτου βαθμού παρουσίασαν 7 ασθενείς ενώ 3 από αυτούς παρουσίασαν καρδιακά επεισόδια σχετιζόμενα με τη θεραπεία. Συμπερασματικά απαιτούνται περισσότερα δεδομένα σχετικά με την ασφάλεια του carfizomib.

Τα μονοκλωνικά αντισώματα με ισχυρή δράση κατά του μυελώματος, όπως το daratumumab, αναμένεται ότι θα είναι επίσης αποτελεσματικά για την αμυλοειδής AL. Στο 18<sup>ο</sup> Παγκόσμιο Συμπόσιο Αμυλοείδωσης το 2018, αναφέρθηκαν τα αποτελέσματα μιας αναδρομικής μελέτης 41 ασθενών με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική AL αμυλοείδωση που έλαβαν είτε μονοθεραπεία με daratumumab είτε συνδυασμό daratumumab με άλλο θεραπευτικό σχήμα. Μετά από διάμεση παρακολούθηση 7,5 μηνών, το ποσοστό αιματολογικής ανταπόκρισης σε 30 ασθενείς ήταν 80%. Καρδιακή ανταπόκριση παρατηρήθηκε σε 8 ασθενείς (33%) και νεφρική σε 6 (32%). Η διάμεση περίοδος ελεύθερας νόσου ήταν 16,2 μήνες και δεν επιτεύχθηκε υπολογισμός της διάμεσης συνολικής επιβίωσης (Abeykoon et al., 2019).

Υψηλή δόση μεφαλάνης (HDM) με αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (ASCT) : Το HDM συσχετίζεται με υψηλά ποσοστά μακροχρόνιας πλήρους αιματολογικής ανταπόκρισης ακολουθούμενης από ανταποκρίσεις οργάνων. Δεδομένα από εξειδικευμένα τριτοβάθμια κέντρα έδειξαν ποσοστό πλήρους ύφεσης 34-49% και αυτό συνδέεται με ανταποκρίσεις οργάνων στο 26-53% των ασθενών (Cibeira et al., 2011, Dispenzieri et al., 2013). Η HDM με ASCT μπορεί να συνοδεύεται από σημαντική

θνησιμότητα που σχετίζεται με τη θεραπεία (TRM), φθάνοντας το 10-12% (Cibeira et al., 2011). Η επιλογή των ασθενών με μικρότερο κίνδυνο για θανατηφόρες επιπλοκές, βάση συγκεκριμένων βιοδεικτών, είχε σαν αποτέλεσμα τη σημαντική μείωση της TRM κατά περίπου 40% (Gertz et al., 2013). Έτσι, οι ασθενείς με NTproBNP > 5000 pg/ml ή troponin T > 0,06 μg/ml δεν θα πρέπει να εξετάζονται για ASCT λόγω του υψηλού TRM (Gertz et al., 2013). Άλλα κριτήρια αποκλεισμού περιλαμβάνουν την ηλικία, τη συστολική αρτηριακή πίεση <100 mmHg, τη θετική εξέταση για παρουσία αίματος στα κόπρανα, την παθολογική ηπατική λειτουργία και τη σοβαρή αυτόνομη νευροπάθεια (Dingli et al., 2010).

### **Στρατηγικές θεραπείας της αμυλοειδούς AL**

Η καθυστερημένη διάγνωση και η καθυστερημένη έναρξη της θεραπείας οδηγούν σε μη αναστρέψιμη βλάβη των οργάνων-στόχων, καθιστώντας τον χρόνο πολύτιμο. Ο στόχος της θεραπείας είναι η ταχεία διακοπή παραγωγής της αμυλοειδογενετικής ελαφριάς αλυσίδας, μέσω στόχευσης του υποκείμενου πλασματοκυτταρικού κλώνου. Έτσι, η επίτευξη τουλάχιστον ενός VGPR μέσα σε λίγους μήνες θα πρέπει να είναι ο στόχος για αιματολογική ανταπόκριση (Palladini et al., 2012a). Εάν δεν έχει επιτευχθεί αιματολογική ανταπόκριση (τουλάχιστον μερική ανταπόκριση) μετά από 3-4 κύκλους θεραπείας, θα ήταν προτιμότερη η αλλαγή θεραπευτικής στρατηγικής. Ωστόσο, αυτό μπορεί να μην είναι εφικτό σε πολλούς ασθενείς. (Kastritis and Dimopoulos, 2016)

Η ASCT είναι μια λογική αρχική επιλογή, αλλά λιγότερο από το ένα τέταρτο των ασθενών με AL αμυλοείδωση είναι κατάλληλοι για ASCT. Οι συνδυασμοί με βάση τη βορτεζομίμπη είναι η κύρια αρχική επιλογή για τους περισσότερους ασθενείς, αν και φαίνεται ότι το μεγαλύτερο όφελος λαμβάνεται από τους ασθενείς χαμηλού κινδύνου (Palladini et al., 2015). Τα περισσότερα κέντρα ακολουθούν μία στρατηγική προσαρμογής δοσολογίας-κινδύνου, κατά την οποία χορηγούνται χαμηλότερες και εβδομαδιαίες δόσεις βορτεζομίμπης και δεξαμεθαζόνης σε ασθενείς ενδιάμεσου ή υψηλού κινδύνου. Καθ' αυτόν τον τρόπο αντιμετωπίζονται η νευροπάθεια και η έξαρση της καρδιακής σημειολογίας που σχετίζεται με την βορτεζομίμπη. Το MDex θεωρείται το πρότυπο περίθαλψης και παραμένει μια εύλογη επιλογή για τους ασθενείς με χαμηλού κινδύνου και σχετίζεται με χαμηλή τοξικότητα. Για τους ασθενείς χαμηλού κινδύνου, επιπλέον επιλογές μπορεί επίσης να περιλαμβάνουν συνδυασμούς με λεναλιδομίδη, ειδικά σε ασθενείς που εμφανίζουν νευροπάθεια ή νεφρική ανεπάρκεια χωρίς σοβαρή καρδιακή δυσλειτουργία. Οι ασθενείς με αμυλοείδωση που σχετίζεται με ανοσοσφαιρίνη IgM συνήθως θεραπεύονται με χημειοθεραπευτικά σχήματα λεμφώματος [δεξαμεθαζόνη, ριτουξιμάμπη και κυκλοφωσφαμίδη (DRC), ριτουξιμάμπη, κυκλοφωσφαμίδη, βινκριστίνη και πρεδνιζόνη (R-COP), bendamustine-rituximab]. Οι ασθενείς που παρουσιάζουν αιματολογική υποτροπή μπορούν να υποβληθούν σε θεραπεία με φάρμακα ή συνδυασμούς τους οποίους δεν έχουν λάβει (με βάση τη λεναλιδομίδη σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με βορτεζομίμπη, η πομαλιδομίδη σε ασθενείς που έλαβαν λεναλιδομίδη και βορτεζομίμπη, η βορτεζομίμπη σε ασθενείς που δεν έχουν λάβει).

## Υποστηρικτική φροντίδα

Η AL αμυλοείδωση είναι μία πολυσυστηματική νόσος και η θεραπεία μπορεί να περιπλέξει περαιτέρω τη διαχείριση της δυσλειτουργίας των οργάνων-στόχων. Το νεφρωσικό σύνδρομο σχετίζεται με οίδημα ανά σάρκα, ορθοστατική υπόταση, συγκοπτικά επεισόδια και κίνδυνο για λοιμώξεις και θρόμβωση. Η θεραπεία με διουρητικά μπορεί να μειώσει το οίδημα αλλά προκαλεί υπόταση και αύξηση των επιπέδων κρεατινίνης του ορού. Η έγχυση ενδοφλέβιας λευκωματίνης με διουρητικά και η παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας και των ηλεκτρολυτών μπορεί να χρησιμοποιηθεί έως ότου εμφανιστεί κάποια βελτίωση στο οίδημα. Ακολουθώς μπορούν να χορηγηθούν από του στόματος διουρητικά σε υψηλές δόσεις εάν το επιτρέπει η αρτηριακή πίεση του ασθενή. Η διατροφική υποστήριξη και η παροχή συμβουλών είναι απαραίτητη. Καθώς υπάρχει αυξημένος κίνδυνος λοιμώξεων λόγω απώλειας ανοσοσφαιρινών στα ούρα (νεφρωσικό σύνδρομο) και χρήσης ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η προφυλακτική χορήγηση αντιβιοτικών. Υπάρχει επίσης αυξημένος κίνδυνος θρόμβωσης λόγω απώλειας αντιθρομβωτικών πρωτεϊνών στα ούρα (νεφρωσικό σύνδρομο). Βέβαια οι αποφάσεις για την αντιθρομβωτική προφύλαξη θα πρέπει να εξατομικεύονται δεδομένης της πιθανής αιμορραγίας λόγω μειωμένων επιπέδων του παράγοντα X σε μερικούς ασθενείς με αμυλοείδωση AL. Η διουρητική θεραπεία είναι ο βασικός πυρήνας της υποστηρικτικής φροντίδας για ασθενείς με καρδιακή αμυλοείδωση, ωστόσο, λόγω του περιοριστικού αιμοδυναμικού προτύπου, μπορεί να μην είναι καλά ανεκτή. Τα διουρητικά της αγκύλης θα πρέπει να τιτλοποιούνται ώστε να διατηρούν τη συστολική αρτηριακή πίεση κατά προτίμηση > 90 mmHg. Παράλληλα απαιτείται στενή παρακολούθηση του βάρους των ασθενών. Η προσθήκη χαμηλών δόσεων σπιρονολακτόνης μπορεί να βοηθήσει ορισμένους ασθενείς. Οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης ή οι αναστολείς των υποδοχέων της αγγιοτενσίνης δεν είναι καλά ανεκτοί και συχνά προκαλούν σοβαρή υπόταση. Οι β-αναστολείς είναι επίσης ανεπαρκείς, αλλά πολύ χαμηλές δόσεις μπορεί να είναι χρήσιμες σε ορισμένους ασθενείς εάν απαιτείται έλεγχος του καρδιακού ρυθμού. Οι αναστολείς των διαύλων ασβεστίου μπορεί να προκαλέσουν υπόταση και διαταραχές αγωγιμότητας. Η εμφάνιση κολπικής μαρμαρυγής δεν είναι σπάνια και μπορεί να θέσει σε κίνδυνο την αιμοδυναμική σταθερότητα του ασθενή. Για την αντιμετώπισή της δεν ενδείκνυται η χρήση διγοξίνης. Οι κοιλιακές αρρυθμίες είναι συχνά φαινόμενα, ειδικά σε 24ώρη καταγραφή ρυθμού. Η αμιωδαρόνη μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο θανατηφόρας κοιλιακής ταχυκαρδίας (VT).

## **Β.ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

### **Β1. ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΥΠΟΘΕΣΗ-ΣΚΟΠΟΣ**

Ο πρωταρχικός στόχος αυτής της μελέτης είναι η διερεύνηση της αξίας της πρώιμης εκτίμησης του θεραπευτικού αποτελέσματος σε ασθενείς με AL, ο οποίος, αν υποστηριχθεί με στατιστικά σημαντικά συμπεράσματα, θα μπορούσε να αποτελέσει πρωτεύον καταληκτικό σημείο σε πολυκεντρικές κλινικές μελέτες για την AL αμυλοείδωση. Τα τελευταία χρόνια έχει σημειωθεί μεγάλη πρόοδος στην θεραπευτική προσέγγιση του νοσήματος με ταυτόχρονη αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης κυρίως για τους μέσου και χαμηλού κινδύνου ασθενείς. Κλινικές μελέτες που έχουν σαν στόχο εναλλακτικές θεραπευτικές επιλογές διεξάγονται συνεχώς προσφέροντας στους ασθενείς την ευκαιρία να λάβουν είτε νέα φάρμακα είτε νέους συνδυασμούς. Ταυτόχρονα η μεγαλύτερη κλινική υποψία που οδήγησε στην πιο έγκαιρη διάγνωση, προσέφεραν επιπλέον όφελος επιβίωσης. Παρά την πρόοδο όμως που έχει καταγραφεί, ένα μεγάλο ποσοστό ασθενών, περίπου το 30%, θα καταλήξει εντός 3-6 μηνών από την έναρξη της θεραπείας (Milani et al., 2018a, Kastritis et al., 2015). Οι ασθενείς αυτοί οι οποίοι ανήκουν στην ομάδα υψηλού κινδύνου, έχουν συνήθως καρδιακή συμμετοχή και κατά τη στιγμή της διάγνωσης έχουν ήδη προχωρημένη καρδιακή ανεπάρκεια.

Με βάση τα δεδομένα που υπάρχουν σήμερα στη διεθνή βιβλιογραφία, η νωρίτερα δυνατή εκτίμηση του θεραπευτικού αποτελέσματος πρέπει να γίνεται στους 3 μήνες από την έναρξη της θεραπείας ώστε να προωθείται η άμεση αλλαγή του θεραπευτικού σχήματος προς όφελος των ασθενών (Merlini et al., 2013, Kastritis et al., 2016). Για τους ασθενείς όμως υψηλού κινδύνου, οι οποίοι έχουν προσδόκιμο επιβίωσης 3-6 μήνες, όπως προαναφέρθηκε, αυτή η εκτίμηση ίσως έρχεται καθυστερημένα. Το αποτέλεσμα είναι να καταλήγουν χωρίς να έχουν την ευκαιρία μιας εναλλακτικής θεραπείας ή έστω μιας θεραπείας διάσωσης.

Μέσω της συγκεκριμένης αναδρομικής μελέτης προσπαθήσαμε να τεκμηριώσουμε την αξία της εκτίμησης του θεραπευτικού αποτελέσματος στο τέλος του πρώτου μήνα από την έναρξη της θεραπείας. Η εκτίμηση αυτή στηρίχθηκε σε εγκεκριμένα κριτήρια που εκτιμούν την αιματολογική ανταπόκριση (Palladini et al., 2012a) όπως αυτή τεκμηριώνεται με τη μέτρηση των επιπέδων των ελεύθερων ελαφρών αλυσίδων στον ορό του ασθενή. Παράλληλα με τον πρωταρχικό στόχο διερευνήθηκαν πιθανές συσχετίσεις με κλινικο-παθολογικά χαρακτηριστικά των ασθενών καθώς και με τη συνολική επιβίωση.

## B2. ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Για τη διεξαγωγή της παρούσας αναδρομικής μελέτης χρησιμοποιήθηκαν τα αποτελέσματα των μετρήσεων των ελεύθερων ελαφρών αλυσίδων (κ και λ) από τον ορό 205 ασθενών με τεκμηριωμένη, με βιοψία, πρωτοπαθή συστηματική αμυλοείδωση. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία πρώτης γραμμής και παρακολουθούνταν αποκλειστικά στη Θεραπευτική Κλινική του Νοσοκομείου «Αλεξάνδρα». Για τους συγκεκριμένους 205 ασθενείς υπήρχαν διαθέσιμα δεδομένα μετρήσεων των FLC ορού κατά τη στιγμή της διάγνωσης, στο τέλος του πρώτου μήνα από την έναρξη θεραπείας βασισμένης στη βορτεζομίμη και στο τέλος του τρίτου μήνα από την έναρξη θεραπείας. Η εκτίμηση της συμμετοχής των οργάνων κατά τη διάγνωση έγινε με βάση τα κριτήρια του 2005 (Gertz et al., 2005). Η αιματολογική ανταπόκριση εκτιμήθηκε με βάση τα αναθεωρημένα κριτήρια του 2012 (Palladini et al., 2012a). Αναλυτικά τα κριτήρια αιματολογικής ανταπόκρισης είναι τα ακόλουθα:

Πλήρης ύφεση: φυσιολογικές τιμές των ελεύθερων ελαφρών αλυσίδων και του λόγου τους, με αρνητικές ανοσοκαθλώσεις ορού και ούρων

Πολύ καλή μερική ύφεση: μείωση της διαφοράς dFLC κάτω από 40 mg/l

Μερική ύφεση: μείωση της διαφοράς dFLC πάνω από 50%, αλλά σε επίπεδα > 40 mg/L

Σταθερή νόσος: λιγότερο από μερική ύφεση

Πρόοδος νόσου: Α) Από πλήρη ύφεση ανίχνευση μονοκλωνικής πρωτεΐνης στον ορό ή στα ούρα ή μη φυσιολογικός λόγος των ελεύθερων ελαφρών αλυσίδων

Β) Από μερική ύφεση 50% αύξηση στη Μ πρωτεΐνη του ορού και πάνω από 0,5 gr/dl ή 50% αύξηση στο λεύκωμα ούρων 24ωρου και πάνω από 200mg/24h ή 50% αύξηση των FLC σε πάνω από 100mg/l.

Οι ελεύθερες ελαφρές αλυσίδες ορού εκτιμήθηκαν με τη μέθοδο Freelite (Binding Site, Birmingham, UK) και το NT-proBNP με τη μέθοδο Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany. Η ολική επιβίωση εκτιμήθηκε σε όλους τους ασθενείς. Όλοι εξ αυτών είχαν υπογράψει έντυπο συγκατάθεσης σύμφωνα με το οποίο επέτρεπαν τη διάθεση του βιολογικού τους υλικού για ερευνητικούς σκοπούς. Ο τρόπος σύνταξης του εντύπου συγκατάθεσης καθώς και ο τρόπος λήψης του ακολούθησαν τους κανόνες ηθικής και δεοντολογίας του νοσοκομείου και εγκρίθηκαν από την επιστημονική επιτροπή του ιδρύματος.

Για τη στατιστική ανάλυση των δεδομένων που συλλέγηκαν χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πακέτο SPSS v25 for Windows. Το  $\chi^2$  τεστ χρησιμοποιήθηκε για τις κατηγορικές μεταβλητές ενώ το Fischer τεστ χρησιμοποιήθηκε όποτε αυτό κρίθηκε απαραίτητο. Η επιβίωση υπολογίστηκε από την ημέρα έναρξης της θεραπείας έως την ημέρα του θανάτου ή της τελευταίας παρακολούθησης του ασθενή. Οι καμπύλες επιβίωσης σχεδιάστηκαν με τη μέθοδο Kaplan Meier και οι συσχετίσεις έγιναν με το log rank τεστ. Τα μοντέλα επιβίωσης cox proportional hazards models χρησιμοποιήθηκαν για την πολυπαραγοντική ανάλυση.

### B3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

#### Οι ασθενείς και τα χαρακτηριστικά τους

Η μέση ηλικία των ασθενών αυτής της ομάδας ήταν 65 έτη, το 57% ήταν άνδρες και το 43% γυναίκες. Σύμφωνα με τα ισχύοντα κριτήρια, συμμετοχή της καρδιάς υπήρχε στο 69% των ασθενών, των νεφρών στο 69,5%, του ήπατος στο 19% και του περιφερικού / αυτόνομου νευρικού συστήματος στο 23%. Η μέση τιμή του EGFR που υπολογίστηκε με τον τύπο MDRD ήταν 73 ml / min / 1,73 m<sup>2</sup> ενώ το 3% των ασθενών χρειαζόταν αιμοκάθαρση κατά τη στιγμή της διάγνωσης. Η μέση τιμή του NTproBNP ήταν 2364 pg / ml και το 18% των ασθενών αξιολογήθηκε ως στάδιο 1 του Mayo, 52,5% ως στάδιο 2, 18,5% ως στάδιο 3Α και 11% ως στάδιο 3Β. Η μέση τιμή dFLC τη στιγμή της διάγνωσης ήταν 194 mg / L και το 13% των ασθενών είχε dFLC <50 mg / L. (Πίνακας 4)

**Πίνακας 4.** Χαρακτηριστικά ασθενών

Αριθμός Ασθενών	N=205
Ηλικία (μέση τιμή)	65
Φύλο (άνδρες/γυναίκες)	117 (57%)/ 88 (43%)
Καρδιακή συμμετοχή	141 (69%)
NTproBNP (μέση τιμή) pg/ml	2364
Mayo stage 1/2/3A/3B	37 (18%)/ 108 (52.5%)/ 38(18,5%)/ 22(11%)
Νεφρική συμμετοχή	142 (69.5%)
eGFR ml/min/1.73m <sup>2</sup>	73
Αιμοκάθαρση κατά τη διάγνωση	6 (3%)
Συμμετοχή νευρικού συστήματος	47 (23%)
Συμμετοχή ήπατος	39 (19%)
dFLC (μέση τιμή) mg/L	194
dFLC<50 mg/L	27 (13%)

## Αιματολογική Ανταπόκριση

Η ανταπόκριση στη θεραπεία αξιολογήθηκε στις 28 ημέρες και στους 3 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας με βάση το bortezomib. Στο τέλος του πρώτου μήνα, μεταξύ ασθενών με αρχική τιμή dFLC > 50 mg / L, πολύ καλή μερική ύφεση (VGPR) επιτεύχθηκε σε 29% των ασθενών, μερική ύφεση (Mok et al.) σε 27,5%, ενώ το 43% των ασθενών δεν είχε αιματολογική ανταπόκριση. Στο τέλος του τρίτου μήνα, το 46% είχε επιτύχει τουλάχιστον VGPR, το 26% PR και το 29% δεν είχε ανταπόκριση. (Πίνακας 5)

**Πίνακας 5.** Αιματολογική ανταπόκριση των ασθενών στο τέλος του 1 και 3 μήνα

Αιματολογική ανταπόκριση	1 μήνα μετά την έναρξη θεραπείας	3 μήνες μετά την έναρξη θεραπείας
Πολύ καλή μερική ύφεση (VGPR) ή Πλήρης ύφεση (CR)	29%	46%
Μερική ύφεση (PR)	27.5%	26%
Σταθερή νόσος (NR)	43%	29%

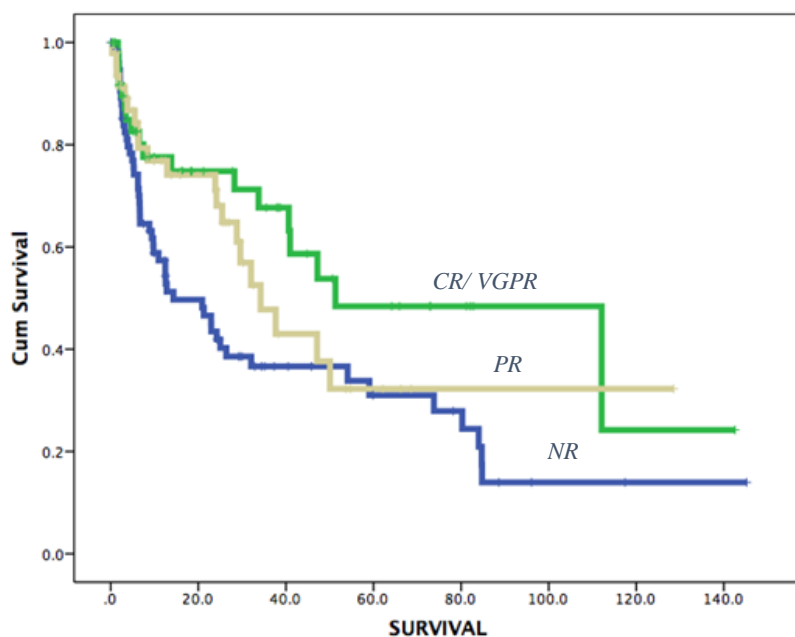
## Επιβίωση

Η διάμεση περίοδος παρακολούθησης για τους εν ζωή ασθενείς ήταν 38 μήνες και η διάμεση συνολική επιβίωση μετά την έναρξη της θεραπείας ήταν 41 μήνες. Η μέση ολική επιβίωση για τις τρεις ομάδες ασθενών που είχαν πετύχει αιματολογική ανταπόκριση ήταν αντίστοιχα 57, 34 και 14 μήνες ( $p = 0,026$ ) (Εικόνα 5). Ωστόσο, το ποσοστό πρόωρου θανάτου (δηλ. <6 μήνες) ήταν 13%, 14% και 24% ( $p = 0,152$ ) για τις τρεις ομάδες πρώιμης ανταπόκρισης αντίστοιχα. Στο τέλος του τρίτου μήνα από την έναρξη θεραπείας, το 46% των ασθενών είχε επιτύχει τουλάχιστον VGPR, 26% PR και το 29% δεν πέτυχε αιματολογική ανταπόκριση. Η αντίστοιχη μέση συνολική επιβίωση για τις τρεις ομάδες ήταν 84, 29 και 20 μήνες ( $p < 0,001$ ) (Εικόνα 6). Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι το 10% των ασθενών πέθαναν μετά τον 1ο μήνα και πριν από τον 3ο μήνα από την έναρξη της θεραπείας, 60% εκ των οποίων δεν είχε πετύχει αιματολογική ανταπόκριση στο τέλος του πρώτου μήνα.

Για να εκτιμηθεί ο αντίκτυπος της έγκαιρης ανταπόκρισης σε ασθενείς διαφορετικού κινδύνου, πραγματοποιήσαμε μια ανάλυση κατά στάδιο Mayo. Στην Landmark ανάλυση στο τέλος του πρώτου μήνα ασθενείς του σταδίου 1 ή 2 που είχαν επιτύχει VGPR, η PR ή NR συσχετίστηκαν με μέση συνολική επιβίωση 112, 47 και 25 μηνών αντίστοιχα ( $p = 0,021$ ).

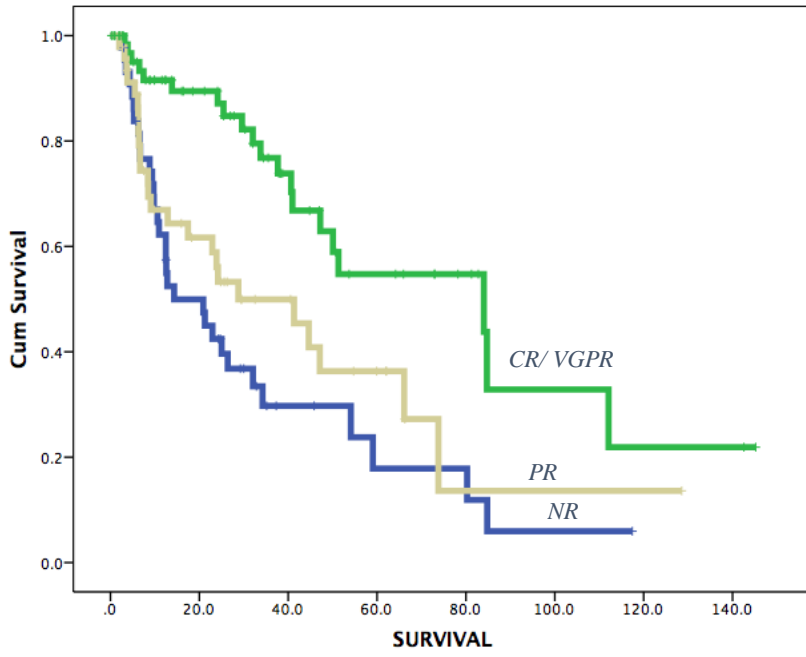
Τέλος για τα άτομα του σταδίου 3 η αντίστοιχη συνολική επιβίωση ήταν 79, 38 και 4 μήνες ( $p = 0,021$ ).

Στην πολυπαραγοντική ανάλυση, προσαρμόζοντας τα αρχικά επίπεδα dFLC και το στάδιο κατά Mayo, φάνηκε ότι οι ασθενείς που είχαν επιτύχει VGPR στο τέλος του πρώτου μήνα συσχετίστηκαν με μειωμένο κίνδυνο θανάτου ( $HR: 0,438, p = 0,003$ ). Στο τέλος του τρίτου μήνα, η συνολική επιβίωση ασθενών σταδίου 1 ή 2 που είχαν επιτύχει VGPR, PR ή NR ήταν 85, 47 και 21 μήνες αντίστοιχα ( $p < 0,001$ ) και των ασθενών σταδίου 3 ήταν 30, 12 και 6 μήνες. Στην πολυπαραγοντική ανάλυση, προσαρμόζοντας το αρχικό επίπεδο dFLC και το στάδιο κατά Mayo, οι ασθενείς που είχαν επιτύχει VGPR είχαν καλύτερη συνολική επιβίωση από όσους δεν είχαν ανταπόκριση ( $HR=0,290, p < 0,001$ ). Από την άλλη πλευρά, τα άτομα με PR δεν φαίνεται να έχουν όφελος επιβίωσης έναντι των ασθενών χωρίς ανταπόκριση ( $HR = 0,684, p = 0,25$ ).



**Εικόνα 5.** Καμπύλη επιβίωσης βασισμένη στην αιματολογική ανταπόκριση (VGPR-PR-NR) στον 1 μήνα





**Εικόνα 6.** Καμπύλη επιβίωσης βασισμένη στην αιματολογική ανταπόκριση (VGPR-PR-NR) στον 3 μήνα

## B4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Πρωταρχικός στόχος στην αντιμετώπιση της πρωτοπαθούς συστηματικής αμυλοείδωσης είναι η ταχεία εξάλειψη των αμυλοειδογόνων ελεύθερων ελαφρών αλυσίδων. Η επίτευξη αυτού του στόχου μπορεί να βελτιώσει ταχέως τη λειτουργία των οργάνων που έχουν προσβληθεί και την ποιότητα ζωής του ασθενούς με σημαντικό όφελος επιβίωσης (Shen et al., 2017). Η απόλυτη τιμή των FLCs έχει αποδειχθεί ότι αποτελεί ισχυρό προγνωστικό παράγοντα και αναπόσπαστο τμήμα αυτού του στόχου. Οι υψηλότερες τιμές σχετίζονται με σοβαρότερη καρδιακή νόσο όπως εκτιμάται από το κλάσμα εξώθησης, το αυξημένο πάχος του μεσοκοιλιακού τοιχώματος ή τους υψηλούς καρδιακούς βιοδείκτες, καθώς και με σοβαρότερη γαστρεντερική και νεφρική προσβολή (Kumar et al., 2010, Dispenzieri et al., 2006). Η χαμηλή συνολική επιβίωση σχετίζεται με υψηλά επίπεδα FLC, είτε αυτά μετρούνται ως εμπλεκόμενη FLC (iFLC) (Dispenzieri et al., 2006) είτε ως διαφορά μεταξύ της εμπλεκόμενης και μη εμπλεκόμενης FLC (dFLC) (Kumar, 2010). Οι Bochtler et al συσχέτισαν τις υψηλές τιμές FLCs και με χειρότερο επίπεδο κατά Karnofsky (Bochtler et al., 2008). Αυτή η συσχέτιση των αυξημένων FLCs με κακή συνολική επιβίωση υποδηλώνει πιθανώς την αυξημένη διαθεσιμότητα του πρόδρομου κλώνου της αμυλοειδογόνου ελαφριάς αλυσίδας που οδηγεί σε αύξηση του σχηματισμού ινιδίων αμυλοειδούς. Η αξία της μέτρησης των FLCs για την πρόγνωση των ασθενών με AL κατοχυρώθηκε με την ένταξή τους στα κριτήρια για την αιματολογική ανταπόκριση των ασθενών από τους Palladini et al το 2012 (Palladini et al., 2012a).

Η αντιμετώπιση της αμυλοείδωσης AL αποτελεί μέχρι σήμερα πρόκληση για τους κλινικούς ιατρούς λόγω της πολυοργανικής συμμετοχής και της ετερογένειας στο βαθμό προσβολής των οργάνων. Σε μη υποψήφιους για μεταμόσχευση ασθενείς, οι στρατηγικές για τη μείωση της πρώιμης θνησιμότητας περιλαμβάνουν την επιθετική θεραπεία πρώτης γραμμής, την έγκαιρη αλλαγή της θεραπείας σε ανθεκτικές περιπτώσεις και την αποτελεσματική υποστηρικτική αγωγή. Η έγκαιρη αλλαγή στρατηγικής θα μπορούσε να προσφέρει σημαντικό όφελος στην επιβίωση καθώς μία θεραπεία διάσωσης βασισμένη για παράδειγμα στη λεναλιδομίδη μπορεί να φθάσει σε ποσοστό ανταπόκρισης το 41-62% (Palladini et al., 2012b) (Palladini and Merlini, 2019). Ωστόσο, πολύ λίγα δεδομένα υπάρχουν για το πώς μπορούν να διακριθούν οι ασθενείς που μπορεί να μην ωφεληθούν από τη θεραπεία πρώτης γραμμής. Επίσης, λίγα είναι γνωστά για την προγνωστική αξία της αιματολογικής ανταπόκρισης στο τέλος του πρώτου μήνα μετά την έναρξη της θεραπείας για την ολική επιβίωση του ασθενούς. Η τρέχουσα αναδρομική μελέτη είναι η πρώτη που διεξήχθη για τη συσχέτιση της αιματολογικής ανταπόκρισης, μέσω της μέτρησης των FLCs, στο τέλος του πρώτου μήνα θεραπείας με την πρόγνωση των νεοδιαγνωσθέντων ασθενών με αμυλοείδωση AL.

Το πρώτο σημαντικό συμπέρασμά μας είναι ότι η πρώιμη επίτευξη αιματολογικής ύφεσης, στις 28 μέρες, πρέπει να αποτελεί στόχο της θεραπείας ειδικά για τους ασθενείς σταδίου 3 κατά Mayo, εφόσον στατιστικά σημαντική βρέθηκε η συσχέτιση ανάμεσα στη συνολική επιβίωση των ασθενών και στο βαθμό αιματολογικής ανταπόκρισης στο τέλος του πρώτου μήνα ( $p = 0,003$ ). Το συγκεκριμένο συμπέρασμα θα μπορούσε να αξιοποιηθεί σε

πολυκεντρικές κλινικές μελέτες για την AL αμυλοείδωση ώστε να αξιολογούνται ταχύτερα νέες θεραπείες καθώς και να εκτιμάται πιο πρώιμα η ανταπόκριση των ασθενών και επομένως να γίνεται πιο άμεσα αλλαγής θεραπείας. Η στατιστικά σημαντική βελτίωση στην ολική επιβίωση για τους ασθενείς με πρώιμη ανταπόκριση υποδηλώνει ότι ίσως σε ορισμένους, η τοξικότητα των μονοκλωνικών ελαφρών αλυσίδων να είναι ένας παράγοντας δυνητικά αναστρέψιμος με την χορήγηση κατάλληλης θεραπείας. Αντίθετα, σε άλλους ασθενείς ο συνδυασμός τοξικότητας και εναπόθεσης αμυλοειδούς μπορεί να είναι πιο ανθεκτικός.

Το δεύτερο σημαντικό καταληκτικό σημείο της μελέτης είναι ότι η μη επίτευξη τουλάχιστον VGPR στο τέλος του τρίτου μήνα από την έναρξη θεραπείας θα πρέπει να οδηγεί τον θεράποντα ιατρό σε αλλαγή θεραπευτικής επιλογής. Με βάση τα δεδομένα από τις υπάρχουσες μελέτες (Sharpley et al., 2018, Wechalekar et al., 2007, Palladini et al., 2015), τα οποία επιβεβαιώνονται και στη δική μας, η επίτευξη αιματολογικής ανταπόκρισης στους 3 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας αποτελεί καλό προγνωστικό δείκτη για τη συνολική επιβίωση των ασθενών. Οι Muchtar et al σε πρόσφατη μελέτη τεκμηρίωσαν τη συσχέτιση των χαμηλών επιπέδων της εμπλεκόμενης FLC στο τέλος της θεραπείας πρώτης γραμμής με αυξημένη ολική επιβίωση και καλύτερη ανταπόκριση των εμπλεκόμενων οργάνων (Muchtar et al., 2019). Επίσης δύο πρόσφατα δημοσιευμένες μελέτες που ασχολήθηκαν με τους ασθενείς με χαμηλό επίπεδο FLCs κατά τη διάγνωση (dFLC <50 mg / L) τεκμηρίωσαν ότι και σε αυτή την ομάδα ασθενών η αιματολογική ανταπόκριση στους 3 και 6 μήνες από την έναρξη θεραπείας σχετίζεται με καλύτερη επιβίωση και βελτίωση της νεφρικής κυρίως λειτουργίας (Dittrich et al., 2017, Milani et al., 2017a).

Η επιλογή της βορτεζομίμπης ως πρώτη γραμμή θεραπείας όπως καταδείχθηκε θα μπορούσε να προκαλέσει ταχεία απόκριση στην πλειοψηφία των ασθενών, ακόμη και εκείνων με προσβολή της καρδιάς ή πολλών οργάνων. Με βάση δεδομένα από υπάρχουσες μελέτες, το ποσοστό αιματολογικής ανταπόκρισης των θεραπευτικών σχημάτων που περιέχουν βορτεζομίμπη αγγίζει το 63% (Palladini et al., 2015, Kastiris et al., 2015). Σε αυτή την αναδρομική μελέτη, αιματολογική ανταπόκριση σημειώθηκε σε 56,5% των ασθενών στο τέλος του πρώτου μήνα ενώ ποσοστό 72% των ασθενών πέτυχε ανταπόκριση στο τέλος του τρίτου μήνα από την έναρξη θεραπείας με βάση τη βορτεζομίμπη, καθιστώντας τη μία πολύ καλή επιλογή για επίτευξη άμεσης ύφεσης.

Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι ακόμα και ανάμεσα στους ασθενείς που πέτυχαν πρόωρα VGPR το ποσοστό θνησιμότητας παρέμεινε αρκετά υψηλό. Συγκεκριμένα, το ποσοστό πρόωρου θανάτου (κάτω από 6 μήνες) έφτασε το 13% για τους ασθενείς που είχαν επιτύχει VGPR στον πρώτο μήνα και 24% για όσους δεν είχαν αιματολογική ανταπόκριση στο ίδιο διάστημα. Επιπροσθέτως το αντίστοιχο ποσοστό στο διάστημα 1-3 μήνες στη μελέτη μας άγγιξε το 10% των ασθενών με 60% εξ αυτών να μην έχουν πετύχει αιματολογική ανταπόκριση στο τέλος του πρώτου μήνα. Παρόμοια ποσοστά πρόωρου θανάτου αναφέρονται στη μελέτη των Muchtar et al. (Muchtar et al., 2017). Στην τελευταία τονίζεται ότι παρά το γεγονός ότι οι ασθενείς με AL μετά το 2009 έχουν πιο έγκαιρη διάγνωση, υψηλότερα ποσοστά VGPR και βελτιωμένη συνολική επιβίωση, περίπου το 24% πεθαίνουν εντός 6 μηνών από τη διάγνωση. Τα υψηλά αυτά ποσοστά που καταγράφονται διεθνώς τονίζουν την ανάγκη για ακόμα πιο έγκαιρη διάγνωση αυτής της σπάνιας νόσου, ώστε να περιοριστεί πιο άμεσα και αποτελεσματικά η έκπτωση της καρδιακής λειτουργίας.

Η αμυλοείδωση AL παρουσιάζει ιδιαίτερη ετερογένεια και σε επίπεδο συνολικής επιβίωσης. Οι μισοί από τους ασθενείς ζουν αρκετά μεγάλο χρονικό διάστημα για να ολοκληρώσουν τη θεραπεία και να αξιολογηθούν για την ανταπόκριση σε αυτή. Ωστόσο, οι υπόλοιποι ασθενείς πεθαίνουν πρόωρα, χωρίς να ωφελούνται από τη θεραπεία. Συνήθως το στάδιο της νόσου είναι πολύ προχωρημένο για να επιτρέψει οποιαδήποτε αιματολογική ανταπόκριση που θα οδηγούσε σε βελτίωση της επιβίωσης. Εξαιτίας αυτής της ετερογένειας και δεδομένου ότι όλοι οι ασθενείς της μελέτης μας έλαβαν την ίδια θεραπεία πρώτης γραμμής, χρησιμοποιήθηκε η ανάλυση κατά landmark η οποία περιλαμβάνει μόνο όσους ασθενείς είναι εν ζωή στο προκαθορισμένο χρονικό σημείο αξιολόγησης της θεραπείας, μειώνοντας έτσι το συστηματικό σφάλμα αθανασίας (immortal time bias). Σε αυτό το σημείο θα πρέπει να τονιστεί η ανάγκη για επιβεβαίωση αυτών των αποτελεσμάτων και με την χρήση άλλων θεραπευτικών επιλογών (venetoclax, daratumumab, ανοσοθεραπεία) μέσω intent-to-treat αναλύσεων.

Συμπερασματικά, αν και αναδείξαμε τη στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της πρώιμης αιματολογικής ανταπόκρισης και της μακροπρόθεσμης επιβίωσης, η πρόκληση για την αντιμετώπιση αυτών των ασθενών είναι η χορήγηση της πλέον αποτελεσματικής θεραπείας με την μικρότερη τοξικότητα. Παράλληλα, επιβεβαιώνοντας αποτελέσματα προηγούμενων μελετών, υποστηρίξαμε ότι οι ασθενείς που δεν επιτυγχάνουν μείωση της dFLC στο τέλος του τρίτου μήνα θεραπείας χρειάζονται άμεση αναθεώρηση του θεραπευτικού τους πρωτοκόλλου. Τέλος, αναδείξαμε ότι η αιματολογική ανταπόκριση δεν συνεπάγεται απαραίτητα και τη βελτίωση της λειτουργίας των οργάνων που έχουν προσβληθεί, καθώς οι ασθενείς είναι πιθανό να καταλήξουν λόγω καρδιακής ή νεφρικής ανεπάρκειας παρά τις εξαιρετικές αιματολογικές αποκρίσεις.

Καταλήγοντας, αν και η μελέτη μας θέτει τη βάση για ένα νέο πλαίσιο διαχείρισης των ασθενών με AL, ιδιαίτερα αυτών με προχωρημένη καρδιακή συμμετοχή, διεθνείς πολυκεντρικές μελέτες με μεγαλύτερο δείγμα ασθενών κρίνονται απαραίτητες.

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- ABEYKOON, J. P., ZANWAR, S., DISPENZIERI, A., GERTZ, M. A., LEUNG, N., KOURELIS, T., GONSALVES, W., MUCHTAR, E., DINGLI, D., LACY, M. Q., HAYMAN, S. R., BUADI, F., WARSAME, R., KYLE, R. A., RAJKUMAR, V., KUMAR, S. & KAPOOR, P. 2019. Daratumumab-based therapy in patients with heavily-pretreated AL amyloidosis. *Leukemia*, 33, 531-536.
- AMI, D., LAVATELLI, F., ROGNONI, P., PALLADINI, G., RAIMONDI, S., GIORGETTI, S., MONTI, L., DOGLIA, S. M., NATALELLO, A. & MERLINI, G. 2016. In situ characterization of protein aggregates in human tissues affected by light chain amyloidosis: a FTIR microspectroscopy study. *Sci Rep*, 6, 29096.
- BHATTI, S., WATTS, E., SYED, F., VALLURUPALLI, S., PANDEY, T., JAMBEKAR, K., MAZUR, W. & HAKEEM, A. 2016. Clinical and prognostic utility of cardiovascular magnetic resonance imaging in myeloma patients with suspected cardiac amyloidosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 17, 970-7.
- BOCHTLER, T., HEGENBART, U., HEISS, C., BENNER, A., CREMER, F., VOLKMANN, M., LUDWIG, J., PERZ, J. B., HO, A. D., GOLDSCHMIDT, H. & SCHONLAND, S. O. 2008. Evaluation of the serum-free light chain test in untreated patients with AL amyloidosis. *Haematologica*, 93, 459-62.
- BOCHTLER, T., HEGENBART, U., HEISS, C., BENNER, A., MOOS, M., SECKINGER, A., PSCHOWSKI-ZUCK, S., KIRN, D., NEBEN, K., BARTRAM, C. R., HO, A. D., GOLDSCHMIDT, H., HOSE, D., JAUCH, A. & SCHONLAND, S. O. 2011. Hyperdiploidy is less frequent in AL amyloidosis compared with monoclonal gammopathy of undetermined significance and inversely associated with translocation t(11;14). *Blood*, 117, 3809-15.
- BOCHTLER, T., HEGENBART, U., KUNZ, C., BENNER, A., SECKINGER, A., DIETRICH, S., GRANZOW, M., NEBEN, K., GOLDSCHMIDT, H., HO, A. D., HOSE, D., JAUCH, A. & SCHONLAND, S. O. 2014. Gain of chromosome 1q21 is an independent adverse prognostic factor in light chain amyloidosis patients treated with melphalan/dexamethasone. *Amyloid*, 21, 9-17.
- BRAMBILLA, F., LAVATELLI, F., VALENTINI, V., DI SILVESTRE, D., OBICI, L., MAURI, P. & MERLINI, G. 2012. Changes in tissue proteome associated with ATTR amyloidosis: insights into pathogenesis. *Amyloid*, 19 Suppl 1, 11-3.
- BRENNER, D. A., JAIN, M., PIMENTEL, D. R., WANG, B., CONNORS, L. H., SKINNER, M., APSTEIN, C. S. & LIAO, R. 2004. Human amyloidogenic light chains directly impair cardiomyocyte function through an increase in cellular oxidant stress. *Circ Res*, 94, 1008-10.
- CIBEIRA, M. T., ORIOL, A., LAHUERTA, J. J., MATEOS, M. V., DE LA RUBIA, J., HERNANDEZ, M. T., GRANELL, M., FERNANDEZ DE LARREA, C., SAN MIGUEL, J. F., BLADE, J. & GROUP, P. C. S. 2015. A phase II trial of lenalidomide, dexamethasone and cyclophosphamide for newly diagnosed patients with systemic immunoglobulin light chain amyloidosis. *Br J Haematol*, 170, 804-13.
- CIBEIRA, M. T., SANCHORAWALA, V., SELDIN, D. C., QUILLEN, K., BERK, J. L., DEMBER, L. M., SEGAL, A., RUBERG, F., MEIER-EWERT, H., ANDREA, N. T., SLOAN, J. M., FINN, K. T., DOROS, G., BLADE, J. & SKINNER, M. 2011. Outcome of AL amyloidosis after high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation: long-term results in a series of 421 patients. *Blood*, 118, 4346-52.
- DESSPORT, E., BRIDOUX, F., SIRAC, C., DELBES, S., BENDER, S., FERNANDEZ, B., QUELLARD, N., LACOMBE, C., GOUJON, J. M., LAVERGNE, D., ABRAHAM,

- J., TOUCHARD, G., FERMAND, J. P., JACCARD, A. & CENTRE NATIONAL DE REFERENCE POUR L'AMYLOSE, A. L. E. L. A. M. P. D. D. I. M. 2012. AL amyloidosis. *Orphanet J Rare Dis*, 7, 54.
- DINGLI, D., TAN, T. S., KUMAR, S. K., BUADI, F. K., DISPENZIERI, A., HAYMAN, S. R., LACY, M. Q., GASTINEAU, D. A., HOGAN, W. J. & GERTZ, M. A. 2010. Stem cell transplantation in patients with autonomic neuropathy due to primary (AL) amyloidosis. *Neurology*, 74, 913-8.
- DINNER, S., WITTELES, W., AFGHAHI, A., WITTELES, R., ARAI, S., LAFAYETTE, R., SCHRIER, S. L. & LIEDTKE, M. 2013. Lenalidomide, melphalan and dexamethasone in a population of patients with immunoglobulin light chain amyloidosis with high rates of advanced cardiac involvement. *Haematologica*, 98, 1593-9.
- DIOMEDE, L., ROMEO, M., ROGNONI, P., BEEG, M., FORAY, C., GHIBAUDI, E., PALLADINI, G., CHERNY, R. A., VERGA, L., CAPELLO, G. L., PERFETTI, V., FIORDALISO, F., MERLINI, G. & SALMONA, M. 2017. Cardiac Light Chain Amyloidosis: The Role of Metal Ions in Oxidative Stress and Mitochondrial Damage. *Antioxid Redox Signal*, 27, 567-582.
- DISPENZIERI, A., BUADI, F., LAUMANN, K., LAPLANT, B., HAYMAN, S. R., KUMAR, S. K., DINGLI, D., ZELDENRUST, S. R., MIKHAEL, J. R., HALL, R., RAJKUMAR, S. V., REEDER, C., FONSECA, R., BERGSAGEL, P. L., STEWART, A. K., ROY, V., WITZIG, T. E., LUST, J. A., RUSSELL, S. J., GERTZ, M. A. & LACY, M. Q. 2012a. Activity of pomalidomide in patients with immunoglobulin light-chain amyloidosis. *Blood*, 119, 5397-404.
- DISPENZIERI, A., DINGLI, D., KUMAR, S. K., RAJKUMAR, S. V., LACY, M. Q., HAYMAN, S., BUADI, F., ZELDENRUST, S., LEUNG, N., DETWEILER-SHORT, K., LUST, J. A., RUSSELL, S. J., KYLE, R. A. & GERTZ, M. A. 2010. Discordance between serum cardiac biomarker and immunoglobulin-free light-chain response in patients with immunoglobulin light-chain amyloidosis treated with immune modulatory drugs. *Am J Hematol*, 85, 757-9.
- DISPENZIERI, A., GERTZ, M. A. & BUADI, F. 2012b. What do I need to know about immunoglobulin light chain (AL) amyloidosis? *Blood Rev*, 26, 137-54.
- DISPENZIERI, A., GERTZ, M. A., KYLE, R. A., LACY, M. Q., BURRITT, M. F., THERNEAU, T. M., GREIPP, P. R., WITZIG, T. E., LUST, J. A., RAJKUMAR, S. V., FONSECA, R., ZELDENRUST, S. R., MCGREGOR, C. G. & JAFFE, A. S. 2004. Serum cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: a staging system for primary systemic amyloidosis. *J Clin Oncol*, 22, 3751-7.
- DISPENZIERI, A., LACY, M. Q., KATZMANN, J. A., RAJKUMAR, S. V., ABRAHAM, R. S., HAYMAN, S. R., KUMAR, S. K., CLARK, R., KYLE, R. A., LITZOW, M. R., INWARDS, D. J., ANSELL, S. M., MICALLEF, I. M., PORRATA, L. F., ELLIOTT, M. A., JOHNSTON, P. B., GREIPP, P. R., WITZIG, T. E., ZELDENRUST, S. R., RUSSELL, S. J., GASTINEAU, D. & GERTZ, M. A. 2006. Absolute values of immunoglobulin free light chains are prognostic in patients with primary systemic amyloidosis undergoing peripheral blood stem cell transplantation. *Blood*, 107, 3378-83.
- DISPENZIERI, A., LACY, M. Q., ZELDENRUST, S. R., HAYMAN, S. R., KUMAR, S. K., GEYER, S. M., LUST, J. A., ALLRED, J. B., WITZIG, T. E., RAJKUMAR, S. V., GREIPP, P. R., RUSSELL, S. J., KABAT, B. & GERTZ, M. A. 2007. The activity of lenalidomide with or without dexamethasone in patients with primary systemic amyloidosis. *Blood*, 109, 465-70.

- DISPENZIERI, A., SEENITHAMBY, K., LACY, M. Q., KUMAR, S. K., BUADI, F. K., HAYMAN, S. R., DINGLI, D., LITZOW, M. R., GASTINEAU, D. A., INWARDS, D. J., MICALLEF, I. N., ANSELL, S. M., JOHNSTON, P. B., PORRATA, L. F., PATNAIK, M. M., HOGAN, W. J. & GERTZ, M. A. 2013. Patients with immunoglobulin light chain amyloidosis undergoing autologous stem cell transplantation have superior outcomes compared with patients with multiple myeloma: a retrospective review from a tertiary referral center. *Bone Marrow Transplant*, 48, 1302-7.
- DITTRICH, T., BOCHTLER, T., KIMMICH, C., BECKER, N., JAUCH, A., GOLDSCHMIDT, H., HO, A. D., HEGENBART, U. & SCHONLAND, S. O. 2017. AL amyloidosis patients with low amyloidogenic free light chain levels at first diagnosis have an excellent prognosis. *Blood*, 130, 632-642.
- DUBREY, S. W., CHA, K., ANDERSON, J., CHAMARTHI, B., REISINGER, J., SKINNER, M. & FALK, R. H. 1998. The clinical features of immunoglobulin light-chain (AL) amyloidosis with heart involvement. *QJM*, 91, 141-57.
- DUBREY, S. W., REECE, D. E., SANCHORAWALA, V., HEGENBART, U., MERLINI, G., PALLADINI, G., FERMAND, J. P., VESCIO, R. A., BLADE, J., HEFFNER, L. T., HASSOUN, H., LIU, X., ENNY, C., RAMASWAMI, P., ELSAYED, Y., VAN DE VELDE, H., MORTIMER, S., CAKANA, A., COMENZO, R. L. & VELCADE CAN STUDY, G. 2011. Bortezomib in a phase 1 trial for patients with relapsed AL amyloidosis: cardiac responses and overall effects. *QJM*, 104, 957-70.
- FRANCK, C., VENERITO, M., WEIGT, J., ROESSNER, A. & MALFERTHEINER, P. 2017. Recurrent diffuse gastric bleeding as a leading symptom of gastrointestinal AL amyloidosis. *Z Gastroenterol*, 55, 1318-1322.
- GERTZ, M. A. 2018. Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2018 Update on diagnosis, prognosis, and treatment. *Am J Hematol*, 93, 1169-1180.
- GERTZ, M. A., COMENZO, R., FALK, R. H., FERMAND, J. P., HAZENBERG, B. P., HAWKINS, P. N., MERLINI, G., MOREAU, P., RONCO, P., SANCHORAWALA, V., SEZER, O., SOLOMON, A. & GRATEAU, G. 2005. 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*, 79, 319-28.
- GERTZ, M. A., LACY, M. Q., DISPENZIERI, A., KUMAR, S. K., DINGLI, D., LEUNG, N., HOGAN, W. J., BUADI, F. K. & HAYMAN, S. R. 2013. Refinement in patient selection to reduce treatment-related mortality from autologous stem cell transplantation in amyloidosis. *Bone Marrow Transplant*, 48, 557-61.
- GERTZ, M. A., LACY, M. Q., LUST, J. A., GREIPP, P. R., WITZIG, T. E. & KYLE, R. A. 2008. Long-term risk of myelodysplasia in melphalan-treated patients with immunoglobulin light-chain amyloidosis. *Haematologica*, 93, 1402-6.
- HAWKINS, P. N., LAVENDER, J. P. & PEPYS, M. B. 1990. Evaluation of systemic amyloidosis by scintigraphy with 123I-labeled serum amyloid P component. *N Engl J Med*, 323, 508-13.
- HIPP, M. S., PARK, S. H. & HARTL, F. U. 2014. Proteostasis impairment in protein-misfolding and -aggregation diseases. *Trends Cell Biol*, 24, 506-14.
- HOSCHEIT, M., KAMAL, A. & CLINE, M. 2018. Gastroparesis in a Patient with Gastric AL Amyloidosis. *Case Rep Gastroenterol*, 12, 317-321.
- KASTRITIS, E., ANAGNOSTOPOULOS, A., ROUSSOU, M., TOUMANIDIS, S., PAMBOUKAS, C., MIGKOU, M., TASSIDOU, A., XILOURI, I., DELIBASI, S., PSIMENOU, E., MELLOU, S., TERPOS, E., NANAS, J. & DIMOPOULOS, M. A.

2007. Treatment of light chain (AL) amyloidosis with the combination of bortezomib and dexamethasone. *Haematologica*, 92, 1351-8.
- KASTRITIS, E. & DIMOPOULOS, M. A. 2016. Recent advances in the management of AL Amyloidosis. *Br J Haematol*, 172, 170-86.
- KASTRITIS, E. & DIMOPOULOS, M. A. 2017. Prognosis and risk assessment in AL amyloidosis - There and back again. *Br J Haematol*, 177, 343-345.
- KASTRITIS, E., GAVRIATOPOULOU, M., ROUSSOU, M., BAGRATUNI, T., MIGKOU, M., FOTIOU, D., ZIOGAS, D. C., KANELLIAS, N., ELEUTHERAKIS-PAPAIKOVOU, E., DIALOUP, I., NTANASIS-STATHOPOULOS, I., SPYROPOULOU-VLACHOU, M., PSIMENOU, E., GAKIOPOULOU, H., MARINAKI, S., PAPADOPOULOU, E., NTALIANIS, A., TERPOS, E. & DIMOPOULOS, M. A. 2019. Efficacy of lenalidomide as salvage therapy for patients with AL amyloidosis. *Amyloid*, 1-8.
- KASTRITIS, E., PAPASSOTIRIOU, I., TERPOS, E., ROUSSOU, M., GAVRIATOPOULOU, M., KOMITOPOULOU, A., SKEVAKI, C., ELEUTHERAKIS-PAPAIKOVOU, E., PAMBOUCAS, C., PSIMENOU, E., MANIOS, E., GIANNOULI, S., POLITOU, M., GAKIOPOULOU, H., PAPADOPOULOU, E., STAMATELOPOULOS, K., TASIDOU, A. & DIMOPOULOS, M. A. 2016. Clinical and prognostic significance of serum levels of von Willebrand factor and ADAMTS-13 antigens in AL amyloidosis. *Blood*, 128, 405-9.
- KASTRITIS, E., ROUSSOU, M., GAVRIATOPOULOU, M., MIGKOU, M., KALAPANIDA, D., PAMBOUCAS, C., KALDARA, E., NTALIANIS, A., PSIMENOU, E., TOUMANIDIS, S. T., TASIDOU, A., TERPOS, E. & DIMOPOULOS, M. A. 2015. Long-term outcomes of primary systemic light chain (AL) amyloidosis in patients treated upfront with bortezomib or lenalidomide and the importance of risk adapted strategies. *Am J Hematol*, 90, E60-5.
- KASTRITIS, E., TERPOS, E., ROUSSOU, M., GAVRIATOPOULOU, M., PAMBOUKAS, C., BOLETIS, I., MARINAKI, S., APOSTOLOU, T., NIKITAS, N., GKORTZOLIDIS, G., MICHALIS, E., DELIMPASI, S. & DIMOPOULOS, M. A. 2012. A phase 1/2 study of lenalidomide with low-dose oral cyclophosphamide and low-dose dexamethasone (RdC) in AL amyloidosis. *Blood*, 119, 5384-90.
- KASTRITIS, E., WECHALEKAR, A. D., DIMOPOULOS, M. A., MERLINI, G., HAWKINS, P. N., PERFETTI, V., GILLMORE, J. D. & PALLADINI, G. 2010. Bortezomib with or without dexamethasone in primary systemic (light chain) amyloidosis. *J Clin Oncol*, 28, 1031-7.
- KOURELIS, T. V., KUMAR, S. K., GO, R. S., KAPOOR, P., KYLE, R. A., BUADI, F. K., GERTZ, M. A., LACY, M. Q., HAYMAN, S. R., LEUNG, N., DINGLI, D., LUST, J. A., LIN, Y., ZELDENRUST, S. R., RAJKUMAR, S. V. & DISPENZIERI, A. 2014. Immunoglobulin light chain amyloidosis is diagnosed late in patients with preexisting plasma cell dyscrasias. *Am J Hematol*, 89, 1051-4.
- KUMAR, S., DISPENZIERI, A., KATZMANN, J. A., LARSON, D. R., COLBY, C. L., LACY, M. Q., HAYMAN, S. R., BUADI, F. K., LEUNG, N., ZELDENRUST, S. R., RAMIREZ-ALVARADO, M., CLARK, R. J., KYLE, R. A., RAJKUMAR, S. V. & GERTZ, M. A. 2010. Serum immunoglobulin free light-chain measurement in primary amyloidosis: prognostic value and correlations with clinical features. *Blood*, 116, 5126-9.
- KUMAR, S., DISPENZIERI, A., LACY, M. Q., HAYMAN, S. R., BUADI, F. K., COLBY, C., LAUMANN, K., ZELDENRUST, S. R., LEUNG, N., DINGLI, D., GREIPP, P. R., LUST, J. A., RUSSELL, S. J., KYLE, R. A., RAJKUMAR, S. V. & GERTZ, M.



- A. 2012. Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements. *J Clin Oncol*, 30, 989-95.
- KYLE, R. A. & GERTZ, M. A. 1995. Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases. *Semin Hematol*, 32, 45-59.
- KYLE, R. A., LARSON, D. R., THERNEAU, T. M., DISPENZIERI, A., KUMAR, S., CERHAN, J. R. & RAJKUMAR, S. V. 2018. Long-Term Follow-up of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. *N Engl J Med*, 378, 241-249.
- KYLE, R. A. & RAJKUMAR, S. V. 2009. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia*, 23, 3-9.
- LABBADIA, J. & MORIMOTO, R. I. 2015. The biology of proteostasis in aging and disease. *Annu Rev Biochem*, 84, 435-64.
- LIAO, R., JAIN, M., TELLER, P., CONNORS, L. H., NGOY, S., SKINNER, M., FALK, R. H. & APSTEIN, C. S. 2001. Infusion of light chains from patients with cardiac amyloidosis causes diastolic dysfunction in isolated mouse hearts. *Circulation*, 104, 1594-7.
- MARIN-ARGANY, M., LIN, Y., MISRA, P., WILLIAMS, A., WALL, J. S., HOWELL, K. G., ELSBERND, L. R., MCCLURE, M. & RAMIREZ-ALVARADO, M. 2016. Cell Damage in Light Chain Amyloidosis: FIBRIL INTERNALIZATION, TOXICITY AND CELL-MEDIATED SEEDING. *J Biol Chem*, 291, 19813-25.
- MATSUDA, M., GONO, T., MORITA, H., KATOH, N., KODAIRA, M. & IKEDA, S. 2011. Peripheral nerve involvement in primary systemic AL amyloidosis: a clinical and electrophysiological study. *Eur J Neurol*, 18, 604-10.
- MERLINI, G. & BELLOTTI, V. 2003. Molecular mechanisms of amyloidosis. *N Engl J Med*, 349, 583-96.
- MERLINI, G., COMENZO, R. L., SELDIN, D. C., WECHALEKAR, A. & GERTZ, M. A. 2014. Immunoglobulin light chain amyloidosis. *Expert Rev Hematol*, 7, 143-56.
- MERLINI, G., DISPENZIERI, A., SANCHORAWALA, V., SCHONLAND, S. O., PALLADINI, G., HAWKINS, P. N. & GERTZ, M. A. 2018. Systemic immunoglobulin light chain amyloidosis. *Nat Rev Dis Primers*, 4, 38.
- MERLINI, G., SELDIN, D. C. & GERTZ, M. A. 2011. Amyloidosis: pathogenesis and new therapeutic options. *J Clin Oncol*, 29, 1924-33.
- MERLINI, G., WECHALEKAR, A. D. & PALLADINI, G. 2013. Systemic light chain amyloidosis: an update for treating physicians. *Blood*, 121, 5124-30.
- MILANI, P., BASSET, M., RUSSO, F., FOLI, A., LAVATELLI, F., NUVOLONE, M., FERRARO, G., PALLADINI, G. & MERLINI, G. 2017a. Patients with AL amyloidosis and low free light-chain burden have distinct clinical features and outcome. *Amyloid*, 24, 64-65.
- MILANI, P., MERLINI, G. & PALLADINI, G. 2018a. Light Chain Amyloidosis. *Mediterr J Hematol Infect Dis*, 10, e2018022.
- MILANI, P., PALLADINI, G. & MERLINI, G. 2018b. New concepts in the treatment and diagnosis of amyloidosis. *Expert Rev Hematol*, 11, 117-127.
- MILANI, P., SCHONLAND, S., PALLADINI, G., KIMMICH, C., BASSET, M., RUSSO, F., FOLI, A., PERLINI, S., BOCHTLER, T., HO, A. D., MERLINI, G. & HEGENBART, U. 2017b. Response to bendamustine is associated with a survival advantage in a heavily pretreated patients with AL amyloidosis. *Amyloid*, 24, 56-57.
- MOK, T. S., WU, Y. L., THONGPRASERT, S., YANG, C. H., CHU, D. T., SAIJO, N., SUNPAWERAVONG, P., HAN, B., MARGONO, B., ICHINOSE, Y., NISHIWAKI, Y., OHE, Y., YANG, J. J., CHEWASKULYONG, B., JIANG, H., DUFFIELD, E. L.,

- WATKINS, C. L., ARMOUR, A. A. & FUKUOKA, M. 2009. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med*, 361, 947-57.
- MOREAU, P., JACCARD, A., BENBOUBKER, L., ROYER, B., LELEU, X., BRIDOUX, F., SALLES, G., LEBLOND, V., ROUSSEL, M., ALAKL, M., HERMINE, O., PLANCHE, L., HAROUSSEAU, J. L. & FERMAND, J. P. 2010. Lenalidomide in combination with melphalan and dexamethasone in patients with newly diagnosed AL amyloidosis: a multicenter phase 1/2 dose-escalation study. *Blood*, 116, 4777-82.
- MORGAN, G. J. & KELLY, J. W. 2016. The Kinetic Stability of a Full-Length Antibody Light Chain Dimer Determines whether Endoproteolysis Can Release Amyloidogenic Variable Domains. *J Mol Biol*, 428, 4280-4297.
- MUCHTAR, E., DISPENZIERI, A., LEUNG, N., LACY, M. Q., BUADI, F. K., DINGLI, D., HAYMAN, S. R., KAPOOR, P., HWA, Y. L., FONDER, A., HOBBS, M., GONSALVES, W., KOURELIS, T. V., WARSAME, R., RUSSELL, S. J., LUST, J. A., LIN, Y., GO, R. S., ZELDENRUST, S. R., KYLE, R. A., RAJKUMAR, S. V., KUMAR, S. K. & GERTZ, M. A. 2019. Optimizing deep response assessment for AL amyloidosis using involved free light chain level at end of therapy: failure of the serum free light chain ratio. *Leukemia*, 33, 527-531.
- MUCHTAR, E., JEVREMOVIC, D., DISPENZIERI, A., DINGLI, D., BUADI, F. K., LACY, M. Q., GONSALVES, W., HAYMAN, S. R., KAPOOR, P., LEUNG, N., RUSSELL, S., LUST, J. A., LIN, Y., GO, R. S., CHAKRABORTY, R., ZELDENRUST, S., KUMAR, S. K., KYLE, R. A., RAJKUMAR, S. V. & GERTZ, M. A. 2017. The prognostic value of multiparametric flow cytometry in AL amyloidosis at diagnosis and at the end of first-line treatment. *Blood*, 129, 82-87.
- MURTAGH, B., HAMMILL, S. C., GERTZ, M. A., KYLE, R. A., TAJIK, A. J. & GROGAN, M. 2005. Electrocardiographic findings in primary systemic amyloidosis and biopsy-proven cardiac involvement. *Am J Cardiol*, 95, 535-7.
- NYSTROM, S. N. & WESTERMARK, G. T. 2012. AA-Amyloid is cleared by endogenous immunological mechanisms. *Amyloid*, 19, 138-45.
- OBICI, L. & MERLINI, G. 2012. Amyloidosis in autoinflammatory syndromes. *Autoimmun Rev*, 12, 14-7.
- PALLADINI, G., CAMPANA, C., KLERSY, C., BALDUINI, A., VADACCA, G., PERFETTI, V., PERLINI, S., OBICI, L., ASCARI, E., D'ERIL, G. M., MORATTI, R. & MERLINI, G. 2003. Serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide is a sensitive marker of myocardial dysfunction in AL amyloidosis. *Circulation*, 107, 2440-5.
- PALLADINI, G., DISPENZIERI, A., GERTZ, M. A., KUMAR, S., WECHALEKAR, A., HAWKINS, P. N., SCHONLAND, S., HEGENBART, U., COMENZO, R., KASTRITIS, E., DIMOPOULOS, M. A., JACCARD, A., KLERSY, C. & MERLINI, G. 2012a. 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*, 30, 4541-9.
- PALLADINI, G., HEGENBART, U., MILANI, P., KIMMICH, C., FOLI, A., HO, A. D., VIDUS ROSIN, M., ALBERTINI, R., MORATTI, R., MERLINI, G. & SCHONLAND, S. 2014a. A staging system for renal outcome and early markers of renal response to chemotherapy in AL amyloidosis. *Blood*, 124, 2325-32.
- PALLADINI, G. & MERLINI, G. 2019. When should treatment of AL amyloidosis start at relapse? Early, to prevent organ progression. *Blood Adv*, 3, 212-215.
- PALLADINI, G., MILANI, P., FOLI, A., BASSET, M., RUSSO, F., PERLINI, S. & MERLINI, G. 2017. A phase 2 trial of pomalidomide and dexamethasone rescue treatment in patients with AL amyloidosis. *Blood*, 129, 2120-2123.

- PALLADINI, G., MILANI, P., FOLI, A., OBICI, L., LAVATELLI, F., NUVOLONE, M., CACCIALANZA, R., PERLINI, S. & MERLINI, G. 2014b. Oral melphalan and dexamethasone grants extended survival with minimal toxicity in AL amyloidosis: long-term results of a risk-adapted approach. *Haematologica*, 99, 743-50.
- PALLADINI, G., MILANI, P., FOLI, A., VIDUS ROSIN, M., BASSET, M., LAVATELLI, F., NUVOLONE, M., OBICI, L., PERLINI, S. & MERLINI, G. 2014c. Melphalan and dexamethasone with or without bortezomib in newly diagnosed AL amyloidosis: a matched case-control study on 174 patients. *Leukemia*, 28, 2311-6.
- PALLADINI, G., PERFETTI, V., PERLINI, S., OBICI, L., LAVATELLI, F., CACCIALANZA, R., INVERNIZZI, R., COMOTTI, B. & MERLINI, G. 2005. The combination of thalidomide and intermediate-dose dexamethasone is an effective but toxic treatment for patients with primary amyloidosis (AL). *Blood*, 105, 2949-51.
- PALLADINI, G., RUSSO, P., FOLI, A., MILANI, P., LAVATELLI, F., OBICI, L., NUVOLONE, M., BRUGNATELLI, S., INVERNIZZI, R. & MERLINI, G. 2012b. Salvage therapy with lenalidomide and dexamethasone in patients with advanced AL amyloidosis refractory to melphalan, bortezomib, and thalidomide. *Ann Hematol*, 91, 89-92.
- PALLADINI, G., SACHCHITHANANTHAM, S., MILANI, P., GILLMORE, J., FOLI, A., LACHMANN, H., BASSET, M., HAWKINS, P., MERLINI, G. & WECHALEKAR, A. D. 2015. A European collaborative study of cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone in upfront treatment of systemic AL amyloidosis. *Blood*, 126, 612-5.
- PAPANTONIOU, V., VALSAMAKI, P., KASTRITIS, S., TSIOURIS, S., DELICHAS, Z., PAPANTONIOU, Y., TSIUMA, M., ATHANASOULIS, T., FOTOPOULOS, A. & DIMOPOULOS, M. A. 2015. Imaging of cardiac amyloidosis by (99m)Tc-PYP scintigraphy. *Hell J Nucl Med*, 18 Suppl 1, 42-50.
- PINNEY, J. H., LACHMANN, H. J., BANSI, L., WECHALEKAR, A. D., GILBERTSON, J. A., ROWCZENIO, D., SATTIANAYAGAM, P. T., GIBBS, S. D., ORLANDI, E., WASSEF, N. L., BRADWELL, A. R., HAWKINS, P. N. & GILLMORE, J. D. 2011. Outcome in renal AL amyloidosis after chemotherapy. *J Clin Oncol*, 29, 674-81.
- QUOCK, T. P., YAN, T., CHANG, E., GUTHRIE, S. & BRODER, M. S. 2018. Epidemiology of AL amyloidosis: a real-world study using US claims data. *Blood Adv*, 2, 1046-1053.
- RAJKUMAR, S. V. 2011. Multiple myeloma: 2011 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*, 86, 57-65.
- REECE, D. E., HEGENBART, U., SANCHORAWALA, V., MERLINI, G., PALLADINI, G., BLADE, J., FERMAND, J. P., HASSOUN, H., HEFFNER, L., VESCIO, R. A., LIU, K., ENNY, C., ESSELTINE, D. L., VAN DE VELDE, H., CAKANA, A. & COMENZO, R. L. 2011. 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*, 118, 865-73.
- SANCHORAWALA, V., WRIGHT, D. G., ROSENZWEIG, M., FINN, K. T., FENNESSEY, S., ZELDIS, J. B., SKINNER, M. & SELDIN, D. C. 2007. Lenalidomide and dexamethasone in the treatment of AL amyloidosis: results of a phase 2 trial. *Blood*, 109, 492-6.
- SHARPLEY, F. A., MANWANI, R., MAHMOOD, S., SACHCHITHANANTHAM, S., LACHMANN, H., GILMORE, J., WHELAN, C., HAWKINS, P. & WECHALEKAR, A. 2018. Real world outcomes of pomalidomide for treatment of relapsed light chain amyloidosis. *Br J Haematol*, 183, 557-563.
- SHEN, K. N., FENG, J., HUANG, X. F., ZHANG, C. L., ZHANG, C. L., CAO, X. X., ZHANG, L., ZHOU, D. B. & LI, J. 2017. At least partial hematological response after

- first cycle of treatment predicts organ response and long-term survival for patients with AL amyloidosis receiving bortezomib-based treatment. *Ann Hematol*, 96, 2089-2094.
- SHER, T., HAYMAN, S. R. & GERTZ, M. A. 2012. Treatment of primary systemic amyloidosis (AL): role of intensive and standard therapy. *Clin Adv Hematol Oncol*, 10, 644-51.
- SHI, J., GUAN, J., JIANG, B., BRENNER, D. A., DEL MONTE, F., WARD, J. E., CONNORS, L. H., SAWYER, D. B., SEMIGRAN, M. J., MACGILLIVRAY, T. E., SELDIN, D. C., FALK, R. & LIAO, R. 2010. Amyloidogenic light chains induce cardiomyocyte contractile dysfunction and apoptosis via a non-canonical p38alpha MAPK pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 107, 4188-93.
- SOARES, S. M., FERVENZA, F. C., LAGER, D. J., GERTZ, M. A., COSIO, F. G. & LEUNG, N. 2008. Bleeding complications after transcutaneous kidney biopsy in patients with systemic amyloidosis: single-center experience in 101 patients. *Am J Kidney Dis*, 52, 1079-83.
- SUZUKI, T., KUSUMOTO, S., YAMASHITA, T., MASUDA, A., KINOSHITA, S., YOSHIDA, T., TAKAMI-MORI, F., TAKINO, H., ITO, A., RI, M., ISHIDA, T., KOMATSU, H., UEDA, M., ANDO, Y., INAGAKI, H. & IIDA, S. 2016. Labial salivary gland biopsy for diagnosing immunoglobulin light chain amyloidosis: a retrospective analysis. *Ann Hematol*, 95, 279-85.
- TENG, J., TURBAT-HERRERA, E. A. & HERRERA, G. A. 2014. Extrusion of amyloid fibrils to the extracellular space in experimental mesangial AL-amyloidosis: transmission and scanning electron microscopy studies and correlation with renal biopsy observations. *Ultrastruct Pathol*, 38, 104-15.
- VAXMAN, I. & GERTZ, M. 2019. Recent Advances in the Diagnosis, Risk Stratification, and Management of Systemic Light-Chain Amyloidosis. *Acta Haematol*, 141, 93-106.
- VOGELSBERG, H., MAHRHOLDT, H., DELUIGI, C. C., YILMAZ, A., KISPERT, E. M., GREULICH, S., KLINGEL, K., KANDOLF, R. & SECHTEM, U. 2008. Cardiovascular magnetic resonance in clinically suspected cardiac amyloidosis: noninvasive imaging compared to endomyocardial biopsy. *J Am Coll Cardiol*, 51, 1022-30.
- VRANA, J. A., GAMEZ, J. D., MADDEN, B. J., THEIS, J. D., BERGEN, H. R., 3RD & DOGAN, A. 2009. Classification of amyloidosis by laser microdissection and mass spectrometry-based proteomic analysis in clinical biopsy specimens. *Blood*, 114, 4957-9.
- WECHALEKAR, A. D., GOODMAN, H. J., LACHMANN, H. J., OFFER, M., HAWKINS, P. N. & GILLMORE, J. D. 2007. Safety and efficacy of risk-adapted cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone in systemic AL amyloidosis. *Blood*, 109, 457-64.
- WECHALEKAR, A. D., LACHMANN, H. J., GOODMAN, H. J., BRADWELL, A., HAWKINS, P. N. & GILLMORE, J. D. 2008. AL amyloidosis associated with IgM paraproteinemia: clinical profile and treatment outcome. *Blood*, 112, 4009-16.
- WECHALEKAR, A. D., SCHONLAND, S. O., KASTRITIS, E., GILLMORE, J. D., DIMOPOULOS, M. A., LANE, T., FOLI, A., FOARD, D., MILANI, P., RANNIGAN, L., HEGENBART, U., HAWKINS, P. N., MERLINI, G. & PALLADINI, G. 2013. A European collaborative study of treatment outcomes in 346 patients with cardiac stage III AL amyloidosis. *Blood*, 121, 3420-7.
- WESTERMARK, G. T., FANDRICH, M., LUNDMARK, K. & WESTERMARK, P. 2018. Noncerebral Amyloidoses: Aspects on Seeding, Cross-Seeding, and Transmission. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 8.

YERBURY, J. J., OOI, L., DILLIN, A., SAUNDERS, D. N., HATTERS, D. M., BEART, P. M., CASHMAN, N. R., WILSON, M. R. & ECROYD, H. 2016. Walking the tightrope: proteostasis and neurodegenerative disease. *J Neurochem*, 137, 489-505.

YOOD, R. A., SKINNER, M., RUBINOW, A., TALARICO, L. & COHEN, A. S. 1983. Bleeding manifestations in 100 patients with amyloidosis. *JAMA*, 249, 1322-4.