

Leki immunomodulujące w leczeniu pierwotnej układowej amyloidozy łańcuchów lekkich

GRZEGORZ CHARLIŃSKI, ELŻBIETA WIATER, WIESŁAW WIKTOR JĘDRZEJCZAK

Warszawski Uniwersytet Medyczny, Katedra i Klinika Hematologii, Onkologii i Chorób Wewnętrznych,
kierownik: prof. dr hab. med. W.W. Jędrzejczak

Leki immunomodulujące w leczeniu pierwotnej układowej amyloidozy łańcuchów lekkich

Charliński G., Wiater E., Jędrzejczak W.W.

Warszawski Uniwersytet Medyczny, Katedra i Klinika Hematologii, Onkologii i Chorób Wewnętrznych

Pierwotna układowa amyloidoz łańcuchów lekkich (AL.) jest nieuleczalną chorobą nowotworową należąca do dyskrazji plazmocytoów. Charakteryzuje się wytwarzaniem łańcuchów lekkich immunoglobuliny lub ich fragmentów, które ulegają odkładaniu w tkankach w postaci włókien. Stosowanie wysokodawkowanego melfalanu, wspomaganego przeszczepieniem komórek macierzystych (SCT), jest najskuteczniejszą metodą leczenia chorych na AL., ale możliwą do wykorzystania jedynie u 20% pacjentów. Standardem w leczeniu chorych na AL. niekwalifikowanych do SCT jest stosowanie melfalanu w skojarzeniu z deksametazonem (MelDex). Porównywalną skuteczność leczenia stwierdza się po zastosowaniu protokołów leczenia zawierających leki immunomodulujące, takie jak: TCD (talidomid, cyklofosfamid, deksametazon), LMP (lenalidomid, melfalan, prednizon) czy bortezomib w skojarzeniu z deksametazonem. Wyniki leczenia AL. z użyciem leków immunomodulujących są obiecujące, ale wymagają dalszych wielośrodkowych badań klinicznych porównujących je ze skutecznością stosowania MelDex. Główną przeszkodą w skutecznym leczeniu AL. wciąż jest późne rozpoznanie choroby.

Słowa kluczowe: pierwotna układowa amyloidoz łańcuchów lekkich, leki immunomodulujące, inhibitory proteazomu, leczenie

Pol. Merk. Lek., 2012, XXXII, 190, 217

Immunomodulatory drugs in the treatment of primary systemic light chain amyloidosis

Charliński G., Wiater E., Jędrzejczak W.W.

Medical University of Warsaw, Poland, Department of Hematology, Oncology and Internal Diseases

Primary systemic immunoglobulin light chain amyloidosis (AL.) is an incurable clonal plasma cell disorder in which fragments of Ig light chain are deposited in tissues. High dose melphalan and hematopoietic cell transplantation (SCT) is a preferred technique, but only 20% of patients are eligible. Nontransplant candidates can be offered MelDex (melphalan-dexamethasone). Demonstrate comparable efficacy of treatment protocols including immunomodulatory drugs such as TCD (thalidomide, cyclophosphamide, dexamethasone), LMP (lenalidomide, melphalan, prednisone), or bortezomib in combination with dexamethasone. Results of treatment of patients with AL. based on immunomodulatory drugs are promising but require further multicenter clinical trial comparing the MelDex. The main obstacle to effective treatment of AL. still remains a late diagnosis of the disease.

Key words: primary systemic light amyloidosis, immunomodulatory drugs, proteasome inhibitors, treatment

Pol. Merk. Lek., 2012, XXXII, 190, 217

Pierwotna układowa amyloidoz łańcuchów lekkich (AL.) jest chorobą nowotworową należąca do grupy dyskrazji plazmocytoów, w której nowotworowy klon komórek wytwarza białko będące fragmentem lub całym łańcuchem lekkim immunoglobuliny. Białko to daje początek włókienkomy amyloidowemu przyjmującym strukturę białkową typu kartki β , które odkładając się pozakomórkowo w tkankach i narządach, powodują upośledzenie ich funkcji [4]. Średnia wieku chorych na AL. w momencie rozpoznania wynosi 63 lata [27]. Około 90% przypadków stanowią pacjenci po 50. roku życia, a jedynie 2% chorych w chwili rozpoznania ma mniej niż 40 lat. Mediana całkowitego przeżycia (overall survival – OS) nieleczonych chorych wynosi 12 miesięcy, natomiast leczonych – 2 lata. Całkowity czas przeżycia chorych na AL. jest różny w zależności od ośrodka prowadzącego terapię oraz od rodzaju stosowanego leczenia [3, 13, 27]. Za najważniejsze czynniki mające wpływ na OS uważa się zaawansowanie choroby, w tym liczbę i wydolność narządów wewnętrznych zajętych przez amyloid [26, 28, 44]. Największe znaczenie rokownicze ma stwierdzenie obecności amyloidu w mięśniu serca, prowadzące do rozwoju kardiomiopatii przerostowej. Postępująca niewydolność serca lub nagła śmierć sercowa w mechanizmie asystolii lub komorowych zaburzeń jego rytmu jest

przyczyną śmierci ponad 70% chorych na AL. [8, 11]. Mediana OS chorych na AL. z zajęciem mięśnia serca wynosi mniej niż sześć miesięcy [13]. W badaniach wykonanych głównie w grupach chorych leczonych wysokodawkowanym melfalanem (High Dose Melphalan – HDMel), wspomaganym przeszczepieniem komórek macierzystych (stem cells transplantation – SCT), stwierdzono, że obecność amyloidu w mięśniu serca jest najważniejszym czynnikiem mającym wpływ na skrócenie OS [13, 49]. Poza zajęciem serca najczęściej dochodzi do odkładania amyloidu w nerkach, wątrobie lub naczyniach, co jest przyczyną ich niewydolności, a także może być powodem zgonu [38]. Inne objawy, takie jak występowanie nowotworowych plazmocytoów czy monoklonalnych łańcuchów lekkich, bywają nierzadko trudne do wykrycia.

Skuteczność stosowanego leczenia chorych na AL. jest w dalszym ciągu niezadowolająca. W grupie chorych, u których AL. rozpoznano w latach 1997–2006, pięć lat od rozpoznania przeżyło 28% pacjentów. Są to wyniki zdecydowanie gorsze niż stwierdzone u chorych na szpiczaka plazmocytoowego (SzP), rozpoznanego w tym samym czasie. Pięć lat od rozpoznania przeżyło bowiem ponad 40% osób [23, 25].

Na gorsze wyniki leczenia chorych na AL. wpływa z jednej strony skąpoobjawowy początek choroby stwarzający trudności w jej rozpoznaniu, z drugiej zaś rzadkie jej występowanie, utrudniające wykonywanie jedno- i wielośrodkowych randomizowanych badań klinicznych. Ponadto, nie ma idealnej metody monitorowania skuteczności jej leczenia. Z konieczności postęp opiera się na wdrażaniu metod wcześniej wprowadzonych i skutecznych w terapii częściej występującej (około 10 razy) dyskrazji plazmacytów, czyli SzP. Przy czym wybór leczenia zależy od wydolności narządów wewnętrznych oraz od dynamiki rozwoju AL. [1, 33]. Zastosowanie nowych leków w terapii chorych na SzP istotnie zwiększyło odsetek uzyskanych remisji i wydłużyło przeżycie wolne od choroby (progression free survival – PFS) i OS [23]. Działanie tych leków polega na niszczeniu kłonu nowotworowych plazmacytów, co prowadzi do ograniczenia wytwarzania łańcuchów lekkich immunoglobuliny i na tej drodze do zahamowania tworzenia się amyloidu. Postępując zgodnie z tą zasadą, w pierwszej kolejności do leczenia AL. wprowadzono melfalan (Mel) skojarzony z prednizonem, następnie leczenie HDMel/SCT, później Mel skojarzony z deksametazonem (MelDex).

Wprowadzenie w ostatniej dekadzie do terapii SzP talidomidu (Tal) i jego pochodnych oraz bortezomibu spowodowało podjęcie prób stosowania tych leków również w AL. Przed omówieniem uzyskanych danych dotyczących leczenia nimi należy zaznaczyć, że w ostatnich latach wdrożono badanie wolnych łańcuchów lekkich, które w pośredni sposób umożliwia ocenę skuteczności leczenia AL., gdyż jest wystarczająco czułe, aby wykrywać stosunkowo niewielkie ilości białka monoklonalnego obecnego w osoczu osób dotkniętych tą chorobą. Badanie to składa się *de facto* z badania łańcuchów lekkich kappa oraz badania łańcuchów lekkich lambda. Następnie określa się stosunek ilościowy między stężeniem obydwa łańcuchów [30, 42].

Pierwszym skutecznym sposobem leczenia chorych na AL. było zastosowanie Mel w skojarzeniu z prednizonem (MP). Był to ten sam protokół chemioterapii, który stosowano w terapii chorych na SzP. Uzyskany odsetek odpowiedzi był niezadowalający, a mediana czasu do uzyskania odpowiedzi wyniosła siedem miesięcy [29, 48]. Zastosowanie wielolekowych protokołów chemioterapii, takich jak skojarzenie winkrystyny z doksorubicyną i deksametazonem (VAD), nie poprawiło skuteczności leczenia w porównaniu z leczeniem według protokołu MP [50]. Znacznie większą skuteczność, zwłaszcza w odniesieniu do uzyskania remisji hematologicznej, stwierdzono po zastosowaniu Mel w skojarzeniu z deksametazonem (MelDex). W badaniu *Palladiniego* i wsp. chorych niekwalifikowanych do HDMel/SCT leczono MelDex. U 67% stwierdzono remisję hematologiczną, w tym u 33% – CR, natomiast odpowiedź narządową – u 48% pacjentów. Mediana PFS i OS wyniosła odpowiednio 3,8 i 5,1 roku [37]. W prospektywnym randomizowanym badaniu klinicznym wykonanym przez *Palladiniego* i wsp. w grupie 159 chorych niekwalifikowanych do HDMel/SCT zastosowano leczenie według protokołu MelDex. Remisję hematologiczną stwierdzono u 62% chorych, w tym CR – u 25%. Odpowiedź narządową zaobserwowano u 35% pacjentów [40]. Podobne wyniki leczenia chorych na AL. według protokołu MelDex uzyskano w innych badaniach klinicznych [19].

TALIDOMID

Pierwszym z IMiD używanym w leczeniu chorych na AL. był Tal. Stosowany pojedynczo ma ograniczoną skuteczność i nie jest dobrze tolerowany. Działania niepożądane (senność, retencja płynów, zaparcia, neuropatia obwodowa, nasilenie niewydolności nerek) są głównymi przyczynami zmniejszania jego dawki [47]. Z doświadczenia autorów wynika, że najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym w trakcie leczenia Tal jest neuropatia wymagająca zmniejszenia

dawki lub zakończenia leczenia. Talidomid stosowany w skojarzeniu z Dex (TalDex) zwiększa odsetek remisji hematologicznych. W badaniu wykonanym przez *Palladiniego* i wsp. w grupie 31 chorych na oporną (nawrotową) AL., leczonych TalDex, remisję hematologiczną uzyskano u 48% chorych, w tym CR – u 19% pacjentów. Odpowiedź narządową stwierdzono u 26% osób. Należy dodać, że u 2/3 chorych wystąpiły działania niepożądane. U 26% obserwowano jawne klinicznie spowolnienie akcji serca [47]. Podobne wyniki uzyskał *Cohen* i wsp. [2]. W kolejnym badaniu wykonanym przez *Palladiniego* i wsp. w grupie 22 chorych na AL. z zajęciem serca stosowano Tal w skojarzeniu z Dex i Mel (TDM). Korzyść z leczenia uzyskano jedynie u chorych z prawidłową frakcją wyrzutową serca [38]. Z kolei *Wechalekar* i wsp. badali skuteczność Tal w skojarzeniu z cyklofosfamidem (CTX) i Dex (TCD) w leczeniu chorych na oporną (nawrotową) AL. Remisję hematologiczną uzyskano u 74% chorych, w tym CR – u 21% osób. Mediana PFS wyniosła 32 miesiące, a mediana przeżycia od rozpoczęcia leczenia – 41 miesięcy. Umieralność związana z leczeniem, głównie w następstwie retencji płynów, wyniosła 4% [51]. Protokół TCD jest obiecującym sposobem leczenia zapobiegającym nawrotowi AL. po SCT. Odpowiedź po tym leczeniu stwierdzono już po dwóch miesiącach, a trzy lata przeżyło 74% chorych [15]. Ponadto leki wchodzące w skład protokołu TCD nie uszkadzają komórek macierzystych. Działania niepożądane obserwowane po leczeniu według TCD są najczęściej następstwem stosowania Tal. Zalicza się do nich neuropatię, spowolnienie akcji serca oraz pogorszenie ukrwienia przerośniętego mięśnia sercowego. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między skutecznością leczenia według protokołów TCD i MelDex [16].

LENALIDOMID

Kolejnym badaniem lekiem, stosowanym w leczeniu chorych na AL., był lenalidomid (Len). Remisję hematologiczną po leczeniu Len uzyskuje się u 41–47% chorych na AL. Stosowany pojedynczo w dawce większej niż 15 mg/dobę, jak również w skojarzeniu z Dex jest źle tolerowany [7, 43], a stosowany w pełnej dawce (25 mg/dobę) może powodować działania niepożądane, które w badaniu *Schechtera* były przyczyną zmniejszenia dawki lub przerwania leczenia [46]. Z kolei po zastosowaniu Len w skojarzeniu z Dex (LenDex) najczęściej obserwowano zmniejszenie liczby krwinek białych, czerwonych i płytkowych (cytopenie). Mogły także wystąpić wysypka i uczucie zmęczenia. Zarówno skojarzenie Len, jak i Tal z kortykosteroidami sprzyja zwiększeniu prawdopodobieństwa wystąpienia zakrzepicy żyłnej. Mimo działań niepożądanych, jakie mogą wystąpić w trakcie stosowania Len, lek ten jest skuteczny w terapii chorych na AL. W badaniu *Hegenbarta* po leczeniu LenDex remisję hematologiczną uzyskano u 52% pacjentów, w tym CR – u 16% chorych na nawrotową AL. Mediana OS wyniosła dwa, a mediana CR i PFS – trzy lata [18]. Z kolei w badaniu wykonanym przez *Sancho-rawalę* i wsp. u 69 chorych na nawrotową (oporną) AL. stosowano Len w dawce 15 mg/dobę w skojarzeniu z Dex (20–40 mg/tydzień) jako leczenie kolejnej linii. U 94% chorych podstawowym lekiem w terapii 1. linii był Mel, w tym u 71% pacjentów zastosowano HDM/SCT. U 36 osób stwierdzono obecność amyloidu w narządach wewnętrznych, w tym u 31 – amyloidu w mięśniu sercowym. U 16% chorych uzyskano CR, która u ponad połowy z nich była długotrwała. Większość remisji zaobserwowano w pierwszych sześciu miesiącach leczenia [45].

W badaniu wykonanym przez *Moreau* i wsp. w 1. linii leczenia chorych na AL. stosowano Len w skojarzeniu z Mel i Dex (LMD). Remisję hematologiczną stwierdzono u 68% chorych, a odpowiedź narządową – u 50% [34]. Z kolei Len stosowany w skojarzeniu z CTX i Dex (LCD) w 1. linii przyczyniał się do uzyskania remisji hematologicznej u 60% pacjentów. Mediana OS w tym badaniu wyniosła 16,1 miesiąca. W trakcie

leczenia sześciu (20%) chorych zmarło. U wszystkich stwierdzono amyloid w mięśniu sercowym [24]. Podobne wyniki leczenia według protokołu LCD uzyskali inni badacze [22, 35, 39].

Wstępne wyniki kilku trwających badań klinicznych (I/II faza), w których oceniano skuteczność leczenia skojarzonego LenDex z doustnym Mel lub CTX, są porównywalne z wynikami leczenia według MelDex [40]. Leczenie Len [24, 36] i bortezomibem (Bort) [10] w skojarzeniu z Mel i CTX było badane w małych grupach chorych na AL. Wyniki są obiecujące, ale wymagają dalszych wieloośrodkowych badań klinicznych porównujących je ze skutecznością MelDex.

POMALIDOMID

Pomalidomid (CC-4047) (Pom) jest pochodną Tal wykazującą strukturalne podobieństwo zarówno do Tal, jak i do Len. Skuteczność Pom stwierdzana jest przede wszystkim we wczesnych nawrotach AL. W badaniu klinicznym wykonanym przez *Dispenzieri* i wsp. w grupie 26 wcześniej już leczonych chorych remisję hematologiczną uzyskano u 35% osób, w tym u dwóch – VGPR. U dwóch chorych potwierdzono odpowiedź narządową. [9]. We wstępnym raporcie z badania II fazy, w którym stosowano Pom w skojarzeniu z Dex (PomDex) w nawrotowej (opornej) AL., remisję hematologiczną uzyskano u 47% chorych w ciągu pierwszych sześciu miesięcy leczenia [10]. Obiecujące wyniki leczenia Pom chorych na AL. wymagają jednak dalszych badań klinicznych.

BORTEZOMIB

Bortezomib (Bort) jest inhibitorem proteazomu pierwszej generacji. Zablockowanie proteazomu w komórkach, które wytwarzają zwiększone ilości białka (takich jak nowotworowe plazmocyty), powoduje zahamowanie degradacji zużytych i niepotrzebnych białek oraz ich gromadzenia się w komórkach, co ostatecznie prowadzi do ich apoptozy. Koncepcja zastosowania Bort w leczeniu AL. pojawiła się przed kilku laty. Wyniki badań były zachęcające. Stwierdzono jego aktywność także u chorych wcześniej leczonych. Prospektywne badanie I fazy potwierdziło, że Bort stosowany dwa razy lub raz w tygodniu jest skutecznym i bezpiecznym lekiem u chorych na nawrotową AL. W analizie retrospektywnej wyników pochodzących z trzech europejskich centrów podkreślono skuteczność Bort stosowanego z (lub bez) Dex. Warto zauważyć, że wyniki leczenia Bort w 1. linii były bardzo obiecujące. W prospektywnym badaniu II fazy wykonanym przez *Reece'a* i wsp. stosowano Bort raz lub dwa razy w tygodniu. Remisję hematologiczną uzyskano odpowiednio u 68,8% i 66,7% chorych, w tym CR odpowiednio u 37,5% i 24,2% pacjentów. Odpowiedź na leczenie Bort podawanym dwa razy w tygodniu stwierdzono już po pierwszym cyklu leczenia (mediana). Co więcej, odpowiedzi były trwałe i u ponad 75% chorych utrzymywały się przez co najmniej 12 miesięcy. Odpowiedź ze strony nerek stwierdzono u 29% oraz sercową u 13% pacjentów, w tym u chorych z nawrotową postacią AL. [41]. Należy pamiętać o toksyczności Bort, która u chorych na AL. nie jest bez znaczenia. Badanie *Reece'a* i wsp. dostarcza informacji, że Bort podawany raz na tydzień jest mniej toksyczny, ale równie skuteczny jak podawany dwa razy na tydzień, mimo że remisja jest uzyskiwana później. Badania nie obejmują jednak chorych na AL. z zaawansowaną chorobą serca, tj. NYHA III lub IV. Stwierdzenie zajęcia serca przez amyloid jest czynnikiem wysokiego ryzyka wczesnej śmierci i jak dotychczas wyniki leczenia tej grupy chorych nie są zadowalające [6, 41]. Zastosowanie Bort skojarzonego z Dex i lekiem alkilującym może poprawić skuteczność terapii, zarówno zwiększając jakość remisji hematologicznych, jak i odpowiedzi narządowych. Mimo dużej skuteczności leczenia Bort w porównaniu z innymi IMID w terapii AL. należy pamiętać o możliwości wystąpienia działań niepożądanych. Do najczęściej obserwowanych po leczeniu Bort w badaniu klinicznym wykonanym

przez *Comenzo* i wsp. należały objawy ze strony przewodu pokarmowego, takie jak wymioty i biegunka w stopniu 3° i 4° według CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events). Natomiast nie obserwowano neuropatii obwodowej w stopniu 3° i 4° według CTCAE. Remisję hematologiczną stwierdzono u 69% chorych, w tym CR u 38%, po leczeniu Bort w dawce 1,6 mg/m², u 67% pacjentów, w tym CR u 24%, leczonych Bort w standardowych dawkach i u 39% osób, w tym CR u 11%, leczonych Bort w mniejszych dawkach. Roczny PFS i OS wyniósł odpowiednio 75% i 90%. Odpowiedź nerkową stwierdzono u 29% chorych, natomiast obiektywną odpowiedź sercową u 13% [5]. W retrospektywnym badaniu *Kastritisa* i wsp. po zastosowaniu Bort w skojarzeniu z Dex remisję hematologiczną uzyskano u 71% chorych, w tym CR u 25%. Mediana czasu do progresji wyniosła 25 miesięcy, rok przeżyło 75% chorych [21]. Austriacy badacze dokonali retrospektywnej oceny leczenia Bort w skojarzeniu z Dex (BortDex) u 26 chorych na AL. Osiemnastu z nich objęto tą kombinacją w leczeniu 1. linii. U wszystkich chorych stwierdzono zajęcie nerek, a u 35% – zajęcie serca. Remisję hematologiczną wykazano u 54%, w tym CR – u 31% pacjentów. Średni czas do uzyskania odpowiedzi wyniósł 7,5 tygodnia. Poprawę funkcji narządów stwierdzono u 12% chorych. Mediana PFS i OS wyniosły odpowiednio 5 i 18,7 miesiąca. Nie obserwowano neuropatii w 3° i 4° według CTCAE [31]. W kolejnym badaniu u 17 z 23 chorych na AL. leczonych przeszczepieniem komórek macierzystych zastosowano terapię konsolidującą (BortDex). U 74% pacjentów uzyskano CR, a u 58% – odpowiedź narządową. W badaniu klinicznym II fazy stosowano BortDex w leczeniu podtrzymującym u chorych, którzy nie uzyskali CR po SCT. U ponad 90% z nich uzyskano poprawę odpowiedzi hematologicznej. W ciągu roku po SCT CR stwierdzono u 65%, a odpowiedź narządową u 55% chorych [32]. Natomiast stosowanie Bort w skojarzeniu z Mel lub CTX i Dex pozwala uzyskać remisję hematologiczną odpowiednio u 94% i 100% chorych [10, 20]. *Zonder* i wsp. ocenili skuteczność Bort stosowanego w skojarzeniu z doustnymi Mel i Dex (BortMelDex) w 1. linii leczenia chorych na AL. U 80% osób uzyskano remisję hematologiczną, w tym u 42% CR. Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi były małopłytkowość i neuropatia obwodowa [52].

Ocena skuteczności leczenia skojarzonego BortMelDex wymaga wykonania badań klinicznych porównujących ten sposób leczenia AL. z obecnym standardem, czyli MelDex. Takie badanie jest obecnie prowadzone (Clinicaltrials.gov identyfikator NCT01078454).

KARFILZOMIB

Karfilzomib (PR-171) jest nieodwracalnym inhibitorem proteazomu, który nie wykazuje działania neurotoksycznego. Występowanie neuropatii obwodowej przed rozpoczęciem terapii tym lekiem nie wpływa na jego skuteczność, a także nie powoduje jej nasilenia. Obecnie nie ma jeszcze danych potwierdzających skuteczność karfilzomibu w leczeniu chorych na AL. Trwają natomiast przygotowania do badania klinicznego oceniającego skuteczność karfilzomibu stosowanego w skojarzeniu w leczeniu AL. [14].

PODSUMOWANIE

W znacznym odsetku przypadków AL. jest rozpoznawana jako zaawansowana choroba zajmująca wiele narządów, w tym przede wszystkim mięsień sercowy (jeden z najważniejszych niekorzystnych czynników rokowniczych), a także szpik kostny, co jest przyczyną zaburzeń morfologii krwi obwodowej. Wiąże się to z jednej strony z koniecznością indywidualizacji leczenia chorych na AL., w tym stosowania różnych protokołów chemioterapii, z drugiej zaś ogranicza liczbę chorych leczonych w taki sam sposób. Optymalny sposób terapii AL.

jest nieznan. Wydaje się, że wszyscy chorzy, u których rozpoznano AL, powinni być objęci jakąś formą leczenia typowego dla dyskracji plazmocytowych.

Skojarzenie MelDex wydaje się być ustanowionym standardem leczenia chorych na AL, ale wyniki uzyskiwane w różnych ośrodkach nie są porównywalne. Z kolei Bort wydaje się lekiem o dużej aktywności, o czym świadczy duży odsetek remisji hematologicznych i odpowiedzi narządowych. Niemniej wymaga to kolejnych badań klinicznych oraz dalszej obserwacji w celu określenia trwałości już uzyskanej remisji, a także czasu trwania PFS i OS.

PIŚMIENNICTWO

- Chee C.E., Dispenzieri A., Gertz M.A.: *Amyloidosis and POEMS Syndrome*. Expert Opin. Pharmacother., 2010; 11(9); 1501-1514.
- Cohen A.D., Zhou P., Chou J. et al.: *Risk-adapted autologous stem cell transplantation with adjuvant dexamethasone ± thalidomide for systemic light-chain amyloidosis: results of a phase II trial*. Br. J. Haematol., 2007; 139; 224-233.
- Cohen A.D., Comenzo R.L.: *Systemic Light-Chain Amyloidosis: Advances in Diagnosis, Prognosis, and Therapy*. Hematology, 2010; 287-294.
- Comenzo R.L.: *How I treat amyloidosis*. Blood, 2009; 114; 3147-3157.
- Comenzo R.L., Hegenbart U., Santhorawala V. et al.: *High rates of overall and complete haematologic response in a prospective phase 1/2 study of weekly and twice-weekly bortezomib in relapsed AL amyloidosis* [abstract]. Amyloid, 2010; 17 (s1); 83.
- Dispenzieri A., Gertz M.A., Kyle R.A. et al.: *Serum cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: a staging system for primary systemic amyloidosis*. J. Clin. Oncol., 2004; 22; 3751-3757.
- Dispenzieri A., Lacy M.Q., Zeldenzust S.R. et al.: *The activity of lenalidomide with or without dexamethasone in patients with primary systemic amyloidosis*. Blood, 2007; 109; 465-470.
- Dispenzieri A., Merlini G., Comenzo R.L.: *Amyloidosis 2008 BMT Tandem Meetings* (February 13-17, San Diego). Biol. Blood Marrow Transplant, 2008; 14; suppl. 1; 6-11.
- Dispenzieri A., Gertz M.A., Hayman S.R. et al.: *A pilot study of pomalidomide and dexamethasone in previously treated light chain amyloidosis patients* [abstract 3854]. Blood, 2009; 114
- Dispenzieri A., Gertz M.A., Hayman S.R. et al.: *A phase II study of pomalidomide and dexamethasone in previously treated light-chain (AL) amyloidosis* [suppl.; abstr 8025]. J. Clin. Oncol., 2010; 28; 579s
- Gasparetto C., Santhorawala V., Snyder R.M. et al.: *Use of melphalan (M)/dexamethasone (D)/bortezomib in AL amyloidosis* [suppl.; abstr 8024]. J. Clin. Oncol., 2010; 28; 579s
- Gertz M.A., Lacy M.G., Dispenzieri A.: *Therapy for immunoglobulin light chain amyloidosis: the new and the old*. Blood Rev., 2004; 18; 17-37.
- Gertz M.A., Lacy M.Q., Dispenzieri A.: *Amyloidosis*. Best Practice Res. Clin. Haematol., 2005; 4; 709-727.
- Gertz M., Lacy M., Dispenzieri A. et al.: *Troponin T level as an exclusion criterion for stem cell transplantation in light-chain amyloidosis*. Leuk. Lymphoma, 2008; 49 (1); 36-41.
- Gertz M., Buadi F.K., Hayman S.R.: *Treatment of immunoglobulin light chain (primary Or AL) amyloidosis*. Oncology, 2011; 25; 620-626.
- Gibbs S.D.J., Gillmore J.D., Sattianayagam P.T. et al.: *In AL amyloidosis, both oral melphalan and dexamethasone (Mel-Dex) and risk-adapted cyclophosphamide, thalidomide and dexamethasone (CTD) have similar efficacy as upfront treatment* [abstract]. Blood, 2009; 114; 745.
- Gibbs S.D.J., Gillmore J.D., Sattianayagam P.T. et al.: *CTD versus Mel-Dex as upfront treatment in AL amyloidosis: a matched case-control study*. Amyloid, 2010; 17.
- Hegenbart U., Bochtler T., Dietrich S. et al.: *Treatment of light chain amyloidosis patients with lenalidomide and dexamethasone after failure of melphalan-containing chemotherapies* [abstract]. Amyloid, 2010; 17 (s1); 184.
- Jaccard A., Moreau P., Leblond V. et al.: *High-dose melphalan versus melphalan plus dexamethasone for AL amyloidosis*. N. Engl. J. Med., 2007; 357; 1083-1093.
- Jimenez-Zepeda V.H., Reeder C.B., Mikhael J.R. et al.: *Cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone (CyBORD) induces rapid and complete response in patients with amyloidosis not eligible for peripheral blood stem cell transplant* [abstr. 1857]. Blood, 2009; 114
- Kastritis E., Wechalekar A.D., Dimopoulos M.A. et al.: *Bortezomib with or without dexamethasone in primary systemic (light chain) amyloidosis*. J. Clin. Oncol., 2010; 28; 1031-1037.
- Kastritis E., Roussou M., Migkou M. et al.: *A phase I/II study of lenalidomide (R) with low-dose dexamethasone (d) and cyclophosphamide (C) for patients with primary systemic (AL) amyloidosis*. Blood, 2009 [ASH Annual Meeting Abstracts]; 114 (abstr. 428).
- Kumar S.K., Rajkumar S.V., Dispenzieri A. et al.: *Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies*. Blood, 2008; 111 (5); 2516-2520.
- Kumar S., Hayman S.R., Buadi F. et al.: *A phase II trial of lenalidomide, cyclophosphamide and dexamethasone (RCD) in patients with light chain amyloidosis*. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts), 2009; 114; 3853.
- Kumar S.K., Gertz M.A., Lacy M.Q. et al.: *Recent Improvements in Survival in Primary Systemic Amyloidosis and the Importance of an Early Mortality Risk Score*. Mayo Clin. Proc., 2011; 86 (1); 12-18.
- Kyle R.A., Bayrd E.D.: *"Primary" systemic amyloidosis and myeloma: discussion of relationship and review of 81 cases*. Arch. Intern. Med., 1961; 107 (3); 344-353.
- Kyle R.A., Linos A., Beard C.M. et al.: *Incidence and natural history of primary systemic amyloidosis in Olmsted County, Minnesota, 1950 through 1989*. Blood, 1992; 79; 1817-1822.
- Kyle R.A., Gertz M.A.: *Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases*. Semin. Hematol., 1995; 32 (1); 45-59.
- Kyle R.A., Gertz M.A., Greipp P.R. et al.: *A trial of three regimens for primary amyloidosis: Colchicine alone, melphalan and prednisone, and melphalan, prednisone, and colchicine*. N. Engl. J. Med., 1997; 336; 1202-1207.
- Lachmann H.J., Gallimore R., Gillmore J.D. et al.: *Outcome in systemic AL amyloidosis in relation to changes in concentration of circulating free immunoglobulin light chains following chemotherapy*. Br. J. Haematol., 2003; 122; 78-84.
- Lamm W., Willenbacher W., Lang A. et al.: *Efficacy of the combination of bortezomib and dexamethasone in systemic AL amyloidosis*. Ann. Hematol., 2010; 90 (2); 201-206.
- Landau H., Hassoun H., Bello C. et al.: *Adjuvant bortezomib and dexamethasone following risk-adapted melphalan and stem cell transplant in systemic AL amyloidosis* [abstract]. Amyloid, 2010; 17 (s1); 80.
- Merlini G., Seldin D.C., Gertz M.A.: *Amyloidosis: pathogenesis and new therapeutic options*. J. Clin. Oncol., 2011; 29; 1924-1933.
- Moreau P., Jaccard A., Benboubker L. et al.: *Lenalidomide in combination with melphalan and dexamethasone in patients with newly-diagnosed light-chain (AL)-amyloidosis: A multicenter phase I/II dose escalation study*. Blood, 2010; 116; 4777-4782.
- Moreau P., Jaccard A., Benboubker L. et al.: *Lenalidomide in combination with melphalan and dexamethasone in patients with newly diagnosed light-chain (AL)-amyloidosis: a multicentre phase I/II dose escalation study* [abstract]. Amyloid, 2010; 17 (s1); 87.
- Moreau P., Jaccard A., Benboubker L. et al.: *Lenalidomide in combination with melphalan and dexamethasone in patients with newly-diagnosed light-chain (AL)-amyloidosis: A multicenter phase I/II dose escalation study*. Blood, 2010; 116; 4777-4782.
- Palladini G., Russo P., Nuvolone M. et al.: *Treatment with oral melphalan plus dexamethasone produces long-term remissions in AL amyloidosis*. Blood, 2007; 110; 787-788.
- Palladini G., Russo P., Lavatelli F. et al.: *Treatment of patients with advanced cardiac AL amyloidosis with oral melphalan, dexamethasone, and thalidomide*. Ann. Hematol., 2009; 88; 347-350.
- Palladini G., Russo P., Zenone-Bragotti L. et al.: *A phase II trial of cyclophosphamide, lenalidomide, and dexamethasone (CLD) in previously treated patients with AL amyloidosis* [abstr 2863]. Blood, 2009; 114.
- Palladini G., Folli A., Milani P. et al.: *Oral melphalan and dexamethasone for AL amyloidosis: efficacy, prognostic factors and response criteria* [abstr OP-076]. Amyloid, 2010; 17; 81-82
- Reece D.E., Hegenbart U., Santhorawala V. et al.: *Efficacy and safety of once-weekly and twice-weekly bortezomib in patients with relapsed systemic AL amyloidosis: results of a phase 1/2 study*. Blood, 2011; 118 (4); 865-873.
- Santhorawala V.: *Light-Chain (AL) Amyloidosis: Diagnosis and Treatment*. Clin. J. Am. Soc. Nephrol., 2006; 1; 1331-1341.
- Santhorawala V., Wright D.G., Rosenzweig M. et al.: *Lenalidomide and dexamethasone in the treatment of AL amyloidosis: Results of a phase 2 trial*. Blood, 2007; 109; 492-496.
- Santhorawala V., Skinner M., Quillen K. et al.: *Long-term outcome of patients with AL amyloidosis treated with high-dose melphalan and stem-cell transplantation*. Blood, 2007; 110 (10); 3561-3563.
- Santhorawala V., Finn K.T., Fennessey S. et al.: *Durable hematologic complete responses can be achieved with lenalidomide in AL amyloidosis* [abstract]. Amyloid, 2010; 17 (s1); 84.
- Schechter G.: *A triple on AL amyloidosis, waiting for a home run*. Blood, 2007; 109; 391-392.
- Seldin D.C., Choufani E.B., Dember L.M. et al.: *Tolerability and efficacy of thalidomide for the treatment of patients with light chain-associated (AL) amyloidosis*. Clin. Lymphoma, 2003; 3; 241-246.
- Skinner M., Anderson J., Simms R. et al.: *Treatment of 100 patients with primary amyloidosis: A randomized trial of melphalan, prednisone, and colchicine versus colchicine only*. Am. J. Med., 1996; 100; 290-298.
- Skinner M., Santhorawala V., Seldin D.C. et al.: *High-dose melphalan and autologous stem-cell transplantation in patients with AL amyloidosis: an 8-year study*. Ann. Intern. Med., 2004; 140 (2); 85-93.
- Wardley A.M., Jayson G.C., Goldsmith D.J. et al.: *The treatment of nephrotic syndrome caused by primary (light chain) amyloid with vincristine, doxorubicin and dexamethasone*. Br. J. Cancer, 1998; 78; 774-776.
- Wechalekar A.D., Goodman H.J., Lachmann H.J. et al.: *Safety and efficacy of risk-adapted cyclophosphamide, thalidomide and dexamethasone in system AL amyloidosis*. Blood, 2007; 109; 457-464.
- Zonder J., Santhorawala V., Snyder R. et al.: *Rapid hematologic and organ responses in patients with AL amyloid treated with bortezomib plus melphalan and dexamethasone* [abstract]. Amyloid, 2010; 17 (s1); 86.

Adres: dr med. Grzegorz Charliński, Katedra i Klinika Hematologii, Onkologii i Chorób Wewnętrznych, Warszawski Uniwersytet Medyczny, 02-097 Warszawa, ul. Banacha 1a, tel. 22 599 28 98, faks 22 599 14 18, e-mail: gcharlinski@wum.edu.pl