



ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ

ΓΕΝΙΚΗ ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ ΥΠΗΡΕΣΙΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΑΥΤΟΤΕΛΕΣ ΤΜΗΜΑ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΩΝ ΚΑΙ ΜΗΤΡΩΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ

Επιστημονική Ομάδα Εργασίας
για την ολοκλήρωση και επικαιροποίηση των
Διαγνωστικών και Θεραπευτικών Πρωτοκόλλων
Συνταγογράφησης για τα Αιματολογικά Νοσήματα

ΠΡΩΤΟΠΑΘΗΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ (AL) ΑΜΥΛΟΕΙΔΩΣΗ

2024

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΟΜΑΔΑ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

1. **ΓΡΟΥΖΗ ΕΛΙΣΑΒΕΤ (Συντονίστρια)**, Αιματολόγος, Συντονίστρια Διευθύντρια Ε.Σ.Υ. Ν.Υ. Αιμοδοσίας Γ.Α.Ο.Ν.Α. «Ο ΑΓΙΟΣ ΣΑΒΒΑΣ».
2. **ΒΑΣΙΛΑΚΟΠΟΥΛΟΣ ΘΕΟΔΩΡΟΣ**, Αιματολόγος, Καθηγητής Αιματολογίας Ε.Κ.Π.Α., Αιματολογική Κλινική Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ».
3. **ΒΟΥΛΓΑΡΕΛΗΣ ΜΙΧΑΗΛ**, Καθηγητής Παθολογικής Φυσιολογίας-Αιματολογίας Ε.Κ.Π.Α., Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ».
4. **ΔΗΜΟΥ ΜΑΡΙΑ**, Αιματολόγος, Ακαδημαϊκός Υπότροφος, Αιματολογική Κλινική Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ».
5. **ΚΑΤΣΑΡΟΥ ΟΛΓΑ**, Διευθύντρια ΕΣΥ, Παθολόγος- Ιατρείο Αιμόστασης, Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ».
6. **ΚΑΤΤΑΜΗΣ ΑΝΤΩΝΙΟΣ**, Παιδίατρος, Καθηγητής Παιδιατρικής Αιματολογίας – Ογκολογίας (ΚΕΘ), Α΄ Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών Γ.Ν. Παίδων «Η ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ».
7. **ΚΟΥΡΑΚΗ ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ**, Αιματολόγος, Διευθύντρια Ε.Σ.Υ., Αιματολογικό Τμήμα Παθολογικής Κλινικής Π.Γ.Ν. Πατρών «ΠΑΝΑΓΙΑ Η ΒΟΗΘΕΙΑ», Υπεύθυνη Μονάδας Μεσογειακής Αναιμίας και Αιμοσφαιρινοπαθειών.
8. **ΚΩΣΤΕΛΙΔΟΥ ΘΕΟΔΩΡΑ**, Διευθύντρια Μονάδας Αιμοδοσίας, Κλινικής Αιματολογίας, Πήξης-Αιμόστασης, Ωνάσειο Καρδιοχειρουργικό Κέντρο (Ω.Κ.Κ.).
9. **ΜΠΑΛΤΑΔΑΚΗΣ ΙΩΑΝΝΗΣ**, Αιματολόγος, Διευθυντής Αιματολογικής/Λεμφωμάτων Κλινικής και Μονάδας Μ.Μ.Ο. Γ.Ν.Α. «Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ».
10. **ΠΑΓΩΝΗ ΜΑΡΙΑ**, Αιματολόγος, Διευθύντρια Αιματολογικής-Λεμφωμάτων Κλινικής και Μονάδας Μ.Μ.Ο. Γ.Ν.Α. «Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ».
11. **ΠΑΝΑΓΙΩΤΙΔΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ**, Καθηγητής Αιματολογίας, Ε.Κ.Π.Α., Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ».
12. **ΠΛΑΤΑ ΕΛΕΝΗ**, Αιματολόγος, Διευθύντρια Ε.Σ.Υ., Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ».
13. **ΣΑΚΕΛΛΑΡΗ ΙΩΑΝΝΑ**, Αιματολόγος, Διευθύντρια Αιματολογική Κλινική – Μονάδα Μ.Μ.Ο. Γ.Ν.Θ. «Γ.ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ».
14. **ΣΠΥΡΙΔΩΝΙΔΗΣ ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ**, Αιματολόγος, Καθηγητής Αιματολογίας, Πανεπιστημίου Πατρών.
15. **ΤΕΡΠΟΣ ΕΥΑΓΓΕΛΟΣ**, Αιματολόγος, Καθηγητής Αιματολογίας, Θεραπευτική Κλινική Ε.Κ.Π.Α. Γ.Ν.Α. «ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ».
16. **ΤΣΙΡΙΓΩΤΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ**, Αιματολόγος, Αναπληρωτής Καθηγητής Αιματολογίας Ιατρικής Σχολής Ε.Κ.Π.Α., Β΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. «ΑΤΤΙΚΟΝ».
17. **ΘΗΡΑΙΟΣ ΕΛΕΥΘΕΡΙΟΣ**, Γενικός/Οικογενειακός Ιατρός, Διευθυντής Ε.Σ.Υ., Κ.Υ. Βάρης, Προϊστάμενος Γενικής Διεύθυνσης ΟΔΙΠΥ Α.Ε., Γενικός Γραμματέας της Ιατρικής Εταιρείας Αθηνών.
18. **ΜΗΤΡΟΥ ΠΑΝΑΓΙΩΤΑ**, Ειδικός Παθολόγος - Διαβητολόγος, Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Αθηνών, Προϊσταμένη Αυτοτελούς Τμήματος Θεραπευτικών Πρωτοκόλλων και Μητρώων Ασθενών του Υπουργείου Υγείας.

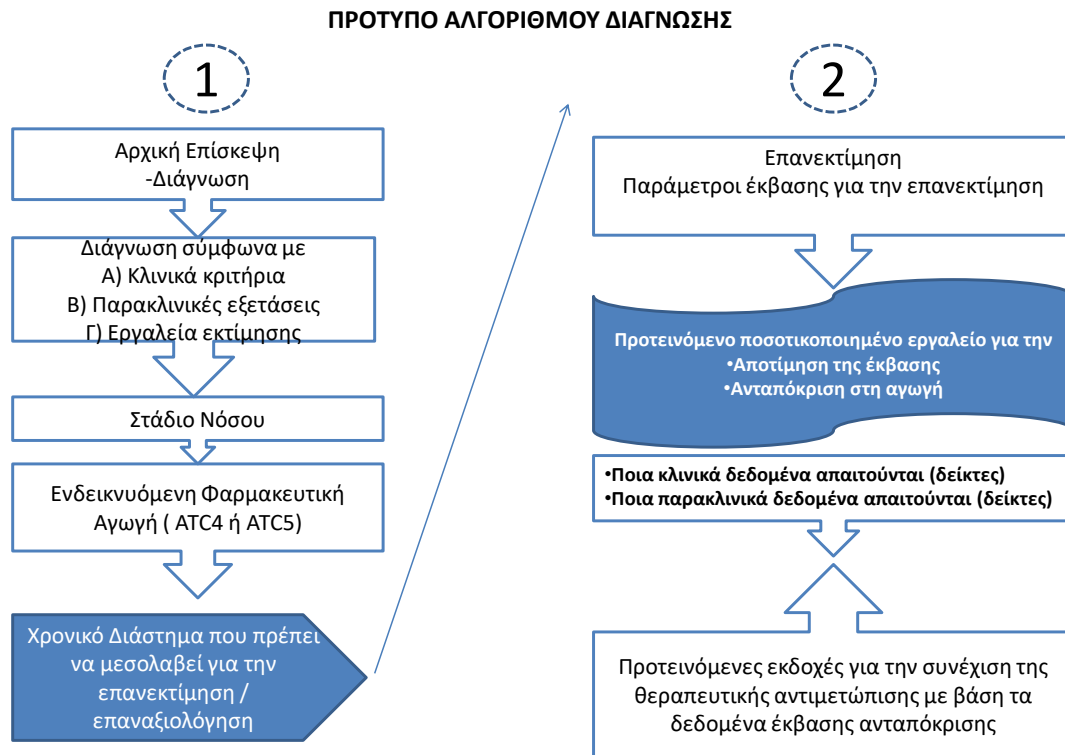
ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΙ ΣΥΝΕΡΓΑΤΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΣΥΓΓΡΑΦΗ ΤΟΥ ΠΑΡΟΝΤΟΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟΥ

ΕΥΣΤΑΘΙΟΣ ΚΑΣΤΡΙΤΗΣ Παθολόγος - Ογκολόγος, Καθηγητής Ε.Κ.Π.Α., Θεραπευτική Κλινική, Π.Γ.Ν. «Αλεξάνδρα», Αθήνα

ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑΚΗ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ

Τσαπαρίκου Δήμητρα, ΤΕ Επισκεπτριών Υγείας, Αυτοτελές Τμήμα Θεραπευτικών Πρωτοκόλλων και Μητρώων Ασθενών.

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΩΝ



Σχετικά με την ανάπτυξη των θεραπευτικών αιματολογικών πρωτοκόλλων έχει ληφθεί υπόψη

- η κατηγοριοποίηση των θεραπευτικών σχημάτων ή θεραπευτικών συνδυασμών σε νεοδιαγνωσθέν νόσημα/νεόπλασμα
- η κατηγοριοποίηση των θεραπευτικών σχημάτων ή θεραπευτικών συνδυασμών σε υποτροπιάζον ή ανθεκτικό νόσημα/νεόπλασμα

με βάση αρχικά κριτήρια (εγκεκριμένες ενδείξεις, αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα, αποζημίωση φαρμακευτικού κόστους) και με αναφορά σε δοσολογικά σχήματα, θεραπευτικούς κύκλους, διάρκεια θεραπείας και επαναληπτικότητα κύκλων, με συνοδά κριτήρια ένταξης/αποκλεισμού/αποτυχίας αγωγής.

Ειδικότερα, στην κατηγοριοποίηση των θεραπευτικών σχημάτων, συνεκτιμήθηκαν στη διαμόρφωσή τους:

- θεραπευτικά σχήματα που έχουν ήδη έγκριση στην αναφερόμενη γραμμή θεραπείας, τεκμηριωμένο σημαντικό κλινικό όφελος έναντι άλλων θεραπευτικών σχημάτων, περιγράφονται στις διεθνείς οδηγίες με σημαντικό βαθμό τεκμηρίωσης και κατά συνέπεια αποζημιώνονται από τον ασφαλιστικό φορέα

- Θεραπευτικά σχήματα που έχουν ήδη έγκριση στην αναφερόμενη γραμμή θεραπείας, τεκμηριωμένο σημαντικό κλινικό όφελος έναντι άλλων θεραπευτικών σχημάτων όπως καταδεικνύεται από πολυκεντρικές μελέτες ιδιαίτερης βαρύτητας αλλά που χρειάζονται μεγαλύτερο διάστημα παρακολούθησης για να επιδείξουν πλεονέκτημα συνολικής επιβίωσης, περιγράφονται στις διεθνείς οδηγίες με σημαντικό βαθμό τεκμηρίωσης και κατά συνέπεια αποζημιώνονται από τον ασφαλιστικό φορέα (σε αναμονή της επαναξιολόγησης της συνολικής αξίας των όψιμων δεδομένων τους)
- Θεραπευτικά σχήματα που έχουν ήδη έγκριση στην αναφερόμενη γραμμή θεραπείας, αλλά είτε ωφελούν συγκεκριμένες ομάδες ασθενών, είτε έχουν περιορισμένο όφελος/ ή και σημαντική τοξικότητα έναντι άλλων εγκεκριμένων θεραπευτικών σχημάτων που επίσης αποζημιώνονται και που στις διεθνείς οδηγίες ενδεχομένως περιγράφονται με λιγότερο σημαντικό βαθμό τεκμηρίωσης.

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΩΤΟΠΑΘΗ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ (AL) ΑΜΥΛΟΕΙΔΩΣΗ

A. ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΑ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αμυλοείδωση είναι αποτέλεσμα της εναπόθεσης αδιάλυτων εξωκυττάρων πρωτεϊνικών ινιδίων, του αμυλοειδούς. Τα ινίδια αυτά σχηματίζονται από τμήματα πρωτεϊνών που παράγονται και κυκλοφορούν στον οργανισμό. Πολλές και διαφορετικές πρωτεΐνες μπορεί να σχηματίσουν ινίδια αμυλοειδούς. Η συνηθέστερη μορφή αμυλοείδωσης είναι αυτή που προέρχεται από μονοκλωνικές ελαφρές αλυσίδες που παράγονται από ένα πλασματοκυτταρικό ή Β-λεμφοκυτταρικό κλώνο, δηλαδή σε έδαφος υποκείμενης κακοήθους πλασματοκυτταρικής/Β-λεμφοκυτταρικής δυσκρασίας (AL αμυλοείδωση)[1-3].

Στην AL αμυλοείδωση η κλινική εικόνα και η πρόγνωση καθορίζεται από την εναπόθεση των ινιδίων και την προσβολή των οργάνων και λιγότερο από την βιολογική συμπεριφορά του πλασματοκυτταρικού κλώνου[2].

Σε άλλες μορφές αμυλοείδωσης η πρωτεΐνη που σχηματίζει το αμυλοειδές μπορεί να παράγεται φυσιολογικά από όργανα όπως το συκώτι και να εκτελεί συγκεκριμένες φυσιολογικές λειτουργίες, όπως είναι η τρανσθυρετίνη. Όμως μια κληρονομούμενη μετάλλαξη μπορεί να έχει σαν αποτέλεσμα η πρωτεΐνη αυτή να αποκτήσει την ιδιότητα να σχηματίζει αμυλοειδές. Τέλος, σε ορισμένες περιπτώσεις, απόλυτα φυσιολογικές πρωτεΐνες μπορεί να σχηματίζουν ινίδια αμυλοειδούς κάτω από ορισμένες ειδικές συνθήκες. Τα ινίδια του αμυλοειδούς εναποτίθενται σε διάφορα όργανα, όπως η καρδιά, οι νεφροί, το συκώτι, τα περιφερικά νεύρα, το έντερο, το δέρμα και προκαλούν δυσλειτουργία αυτών των οργάνων.

Συχνότερα κλινικά σύνδρομα λόγω των εναποθέσεων του αμυλοειδούς στους ιστούς είναι το νεφρωσικό σύνδρομο, καρδιακή ανεπάρκεια (με διατηρημένο κλάσμα εξωθήσεως στις περισσότερες περιπτώσεις), ηπατομεγαλία και ηπατική δυσλειτουργία, περιφερική και αυτόνομη νευροπάθεια, μακρογλωσσία, αλλαγές στην χροιά της φωνής, διαταραχές της πήξης (αιμορραγική διάθεση), σύνδρομο δυσασπορρόφησης[2].

ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ

Η συχνότητα της πρωτοπαθούς συστηματικής αμυλοείδωσης εξ ελαφρών αλυσίδων (AL) είναι περίπου 5-10 περιπτώσεις ανά εκατομμύριο ή περίπου σε συχνότητα 1:5 έως 1:6 του πολλαπλού μυελώματος [2,4,5]. Η υπολογιζόμενη επίπτωση στον Ελληνικό χώρο είναι περίπου 50-70 νέες περιπτώσεις / έτος.

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η διάγνωση της νόσου απαιτεί ισχυρή υποψία για την παρουσία της και εξειδικευμένο έλεγχο που καλύπτει πολλαπλά συστήματα (καρδιά, νεφρούς, ήπαρ, περιφερικό ΝΣ). Η διάγνωση της αμυλοείδωσης απαιτεί **ιστολογική τεκμηρίωση**, δηλαδή βιοψία που να αποδεικνύει την παρουσία αμυλοειδούς με την χρώση **Congo Red**. Οι βιοψίες μπορεί να

ληφθούν από το υποδόριο λίπος, σιελογόνους αδένες, τον μυελό των οστών, το ορθό αλλά και από προσβεβλημένα όργανα όπως είναι οι νεφροί, το ήπαρ, το έντερο, και η καρδιά. Η θέση από την οποία θα ληφθούν οι βιοψίες εξαρτάται από την συμπτωματολογία και την πιθανολογούμενη προσβολή, την ευκολία πρόσβασης αλλά και πιθανούς κινδύνους που μπορεί να υπάρχουν. Είναι αρκετά συχνό να χρειάζεται η λήψη πολλαπλών βιοψιών και από διαφορετικά όργανα και σημεία για να τεκμηριωθεί η διάγνωση της αμυλοείδωσης.

Από την στιγμή που θα τεθεί η ιστολογική διάγνωση της αμυλοείδωσης επιβάλλεται να ταυτοποιηθεί ο τύπος του αμυλοειδούς, καθώς αυτό θα καθορίσει και την ενδεδειγμένη θεραπεία. Η τυποποίηση μπορεί να γίνει με **ανοσοϊστοχημεία** σε περιπτώσεις που χρησιμοποιείται φρέσκος ιστός (π.χ σε βιοψία νεφρού) αλλά έχει σημαντικά ελαττωμένη ειδικότητα και ευαισθησία σε άλλες βιοψίες και σε αρχειακό ιστό. Η χρήση **ηλεκτρονικού μικροσκοπίου σε συνδυασμό με ανοσοϊστοχημεία** (Immunoelectron microscopy)[6] και φασματοσκοπίας μάζας (mass spectrometry)[7,8] για την τυποποίηση των εναποθέσεων του αμυλοειδούς έχει υψηλή ειδικότητα και αποτελούν εξετάσεις εκλογής. Η φασματοσκοπία μάζας (mass spectrometry) είναι διαθέσιμη στα πλαίσια του προγράμματος του Κέντρου Εμπειρογνωμοσύνης στην Αμυλοείδωση (Θεραπευτική Κλινική).

Η διάγνωση της πρωτοπαθούς αμυλοείδωσης (AL) απαιτεί τόσο την τεκμηρίωση της παρουσίας αμυλοειδούς αλλά και την τεκμηρίωση της **παρουσίας μονοκλωνικής παραπρωτεΐνης, είτε στο αίμα είτε στα ούρα**, ή την τεκμηρίωση της φύσης του αμυλοειδούς με πολύ ειδικές τεχνικές.

Τα τελευταία χρόνια η συχνότητα της αμυλοείδωσης από τρανσθυρετίνη (ATTR) έχει αυξηθεί δραματικά λόγω της διαθεσιμότητας μη επεμβατικής διάγνωσης αλλά και της αύξησης της ευαισθητοποίησης σχετικά με τη νόσο αυτή. Η αμυλοείδωση από τρανσθυρετίνη αφορά είτε την κληρονομούμενη μορφή της νόσου (hereditary ή variant, ATTRh ή ATTRv), που είναι σπάνια στην Ελλάδα, είτε την μη μεταλλαγμένη (wild type – αγρίου τύπου) μορφή της, η οποία είναι και η συχνότερη, και η οποία αφορά συνήθως ηλικιωμένα άτομα, κυρίως άνδρες (σε αναλογία 10:1 προς τις γυναίκες). Κλινικά εκδηλώνεται με προσβολή της καρδιάς και εικόνα μυοκαρδιοπάθειας, σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα και άλλα ορθοπεδικά προβλήματα, γαστρεντερικά συμπτώματα, περιφερική νευροπάθεια. Η διάγνωση της ATTR συνήθως τίθεται από καρδιολόγους στα πλαίσια διερεύνησης καρδιακής ανεπάρκειας, συχνότερα αλλά όχι πάντα, με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης. Η συνηθέστερη μέθοδος για την διάγνωση της αμυλοείδωσης από τρανσθυρετίνη είναι με τη χρήση σπινθηρογράφηματος με Tc99m-DPD ή Tc99m-PYP σε συνδυασμό με τον **αποκλεισμό της παρουσίας μονοκλωνικής παραπρωτεΐνης, στο αίμα και στα ούρα**[9]. Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι περίπου 10-20% των ασθενών με αμυλοείδωση από τρανσθυρετίνη έχουν παράλληλα και μονοκλωνική γαμμαπάθεια που δεν σχετίζεται με την αμυλοείδωση ενώ περίπου 20-30% των ασθενών με AL αμυλοείδωση έχουν επίσης θετικό σπινθηρογράφημα με Tc99m-DPD ή Tc99m-PYP. Συνεπώς για τη διάγνωση της αμυλοείδωσης τρανσθυρετίνη σε ασθενείς με θετικό σπινθηρογράφημα και παρουσία μονοκλωνικής ανοσοσφαιρίνης **απαιτείται βιοψία στην οποία πρέπει να γίνει τυποποίηση του αμυλοειδούς**[10].

Άλλες μορφές αμυλοείδωσης είναι δευτεροπαθείς (αντιδραστικές) σε περιπτώσεις χρόνιων φλεγμονωδών νοσημάτων, όπως είναι η ρευματοειδής αρθρίτιδα (όταν δεν αντιμετωπίζεται αποτελεσματικά για πολλά έτη), η χρόνια οστεομυελίτιδα, φυματίωση και άλλα σπανιότερα νοσήματα όπως ο Οικογενής Μεσογειακός Πυρετός. Ο **γενετικός**

έλεγχος που αφορά γονίδια των οποίων μεταλλάξεις σχετίζονται με την ανάπτυξη αμυλοείδωσης μπορεί να είναι απαραίτητος για την τεκμηρίωση ή τον αποκλεισμό μιας μορφής αμυλοείδωσης. Τέτοια γονίδια είναι αυτά της τρανσθυρετίνης (TTR), της απολιποπρωτεΐνης A-I και A-II, της γκελσολίνης, της συστατίνης-C, του ινωδογόνου Aa, της λυσοζύμης και άλλα[5].

ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ

Τα κριτήρια συναίνεσης για την προσβολή των οργάνων (Πίνακας 1) και η αξιολόγηση της απόκρισης των οργάνων στη θεραπεία έχουν δημοσιευτεί[11,12] και έχουν τροποποιηθεί σχετικά με την αξιολόγηση της καρδιακής απόκρισης[12,13] (Πίνακας 2). Η ανάπτυξη νέων δοκιμασιών και τεχνικών έχει αλλάξει τον τρόπο με τον οποίο αξιολογείται η συμμετοχή και η ανταπόκριση των οργάνων και πιθανώς θα εφαρμοστούν στο άμεσο μέλλον πρόσθετες αλλαγές. Ο βαθμός της καρδιακής δυσλειτουργίας είναι ο πιο κρίσιμος προγνωστικός παράγοντας[14,15].

Πίνακας 1: Κλινικές εκδηλώσεις και κριτήρια προσβολής οργάνων σε αρρώστους με AL αμυλοείδωση

	Clinical Symptoms and Signs	Laboratory investigation	Organ Involvement Criteria (Biopsy of Affected Organ or Alternate Site Biopsy) ⁸
Cardiac	Dyspnoea at exertion, peripheral oedema, jugular venous distention, ascites, syncope	ECG: Low voltage in limb leads, poor R-wave progression in chest leads, AF Cardiac echo: thick LV and RV walls, IVS sparkling, atrial dilatation, restrictive pattern in Doppler studies Cardiac MRI: diffuse subendocardial heterogeneous pattern of increased signal on delayed contrast enhanced inversion recovery T1-weighted images, wall thickening, atrial enlargement, restriction of diastolic filling Increased NTproBNP/BNP, cardiac Troponins	Echo: mean wall thickness > 12 mm, and no other cardiac cause or NTproBNP > 332 ng/L in the absence of renal failure*
Renal	Periphebral oedema, anasarca, weight gain, foaming urine, symptoms of uraemia	Non selective proteinuria, non-active sediment Echo: enlarged kidneys, increased echogenicity, prominent medullary pyramids CT: enlarged kidneys, heterogeneous contrast enhancement MRI: enlarged kidneys, affected areas are hypointense in T2 SAP scan: increased uptake of I ¹²³ -labelled serum amyloid P component	24-hr urine protein > 0.5 g/day, predominantly albumin

Liver	Distension of the abdomen, RUQ fullness, early satiety, weight loss, bleeding disorder	Increased alkaline phosphatase, γ -GT, prolonged PT / aPTT, low factor X levels Echo: Non specific / heterogeneous hepatic texture CT: hepatomegaly with decreased hepatic attenuation. Occasionally calcifications MRI: increased signal though the liver in T1, little change in T2 FibroScan: increased liver stiffness (>17kPa) SAP scan: increased liver uptake	Total liver span>15 cm in the absence of heart failure or Alkaline phosphatase>1.5 times institutional upper limit of normal
Gastrointestinal	Diarrhoea, constipation, nausea, early satiety, gastroparesis, difficulty swallowing, weight loss, dyspepsia, hemorrhage, malabsorption	Low serum albumin, anemia (microcytic or macrocytic) Endoscopy: Dilatation oesophagus, decreased peristalsis, reflux. Barium studies: barium retention, pyloric obstruction, diminished or rigid rugae, diffuse thickening. Small intestine may exhibit thickened valvulae conniventes, dilated loops, nodules, hypotonia or delayed transit time. CT : marked thickening of the stomach wall or small intestine	Direct biopsy verification with symptoms
Soft Tissue	Macroglossia with hoarseness, dysarthria and obstructive sleep apnea, enlarged salivary glands, xerostomia (dry mouth), articular enlargement (shoulder pad sign), jaw claudication	SAP scan: increased bone uptake MRI of the joints: extensive deposition of an abnormal soft tissue that has low or intermediate signal intensity in both T1 & T2 covers the synovial membrane, fills subchondral defects, and extends to periarticular soft tissue.	Tongue enlargement, Arthropathy, shoulder pad sign Claudication, presumed vascular amyloid Periorbital purpura Skin thickening with positive biopsy Myopathy by biopsy or pseudohypertrophy Lymph node biopsy (may be localized) Carpal tunnel syndrome
Nervous System (peripheral and Autonomic)	Paresthesias, pain, burning sensation, numbness	ENG studies: Usually axonal sensorimotor polyneuropathy	Peripheral: clinical; symmetric lower extremity sensorimotor peripheral neuropathy Autonomic: gastric-emptying disorder, pseudo-obstruction, voiding dysfunction not related to direct organ infiltration
Spleen	LUQ fullness, abdominal distension, bleeding disorder	Howell-Jolly bodies on peripheral blood smear Low factor X levels SAP scan: increased spleen uptake	
Lung	Dyspnoea, dry cough	Interstitial radiographic pattern (usually in CT)	Direct biopsy verification with symptoms Interstitial

			radiographic pattern
--	--	--	----------------------

Πίνακας 2: Εκτίμηση της ανταπόκρισης της νόσου και της λειτουργίας των οργάνων στόχων

	Response	Progression
Clonal disease (hematologic assessment)	For complete response (CR) , both criteria must be met: - Absence of amyloidogenic light chains (either free and/or as part of a complete immunoglobulin) defined by negative immunofixation electrophoresis of both serum and urine. - Either a FLC ratio within the reference range or the uninvolved FLC concentration is greater than involved FLC concentration with or without an abnormal FLC ratio Very good partial response (VGPR) : Decrease of dFLC to <40 mg/l Partial response (PR) : >50% reduction of dFLC	From a complete response: any detectable monoclonal protein or abnormal FLC ratio (amyloidogenic FLC levels must double) From a partial response: ≥50% increase in serum M protein levels to >0.5 g/dl or ≥50% increase in urine M protein levels to >200 mg per day (a visible peak must be present) or ≥50% increase in involved FLC levels to >100 mg/l
Heart	>30% and >300 ng/l decrease in NT-proBNP levels in patients with NT-proBNP levels ≥650 ng/l at baseline or ≥2-class decrease in NYHA class in patients with NYHA class 3 or 4 at baseline	>30% and >300 ng/l increase in NT-proBNP levels or ≥33% increase in cardiac troponin levels or ≥10% decrease in ejection fraction
Kidney	decrease in proteinuria by ≥30% or below 0.5 g/24 h without renal progression	≥25% decrease in creatinine clearance from baseline
Liver	≥50% decrease in alkaline phosphatase levels and/or ≥2 cm decrease in liver size (assessed by radiography)	≥50% increase in alkaline phosphatase levels from the lowest recorded value
Peripheral nervous system	Improvement in electromyogram nerve conduction velocity (such a response is rare)	Progressive neuropathy by electromyography or nerve conduction velocity

Η κλινική αξιολόγηση της καρδιακής λειτουργίας είναι σημαντική, ωστόσο, οι μη επεμβατικές εξετάσεις έχουν βελτιώσει σημαντικά την αξιολόγηση του κινδύνου. Η **υπερηχοκαρδιογραφία καρδιάς** (με χρήση και τεχνικών Doppler και ιστικής ιχνηλάτησης) και η **μαγνητική τομογραφία της καρδιάς** είναι σημαντικές για την αρχική διάγνωση και αξιολόγηση της καρδιακής προσβολής (Πίνακας 1). Οι καρδιακοί βιοδείκτες είναι πολύ ευαίσθητοι και αναπαραγώγιμοι δείκτες καρδιακής βλάβης. Το **NTproBNP** (ή το

BNP αν δεν είναι διαθέσιμο) και οι **καρδιακές τροπονίνες (cTnT ή cTnI ή οι αντίστοιχες δοκιμασίες υψηλής ευαισθησίας)** μπορούν να διαστρωματώσουν τους ασθενείς και να προσδιορίσουν αυτούς με υψηλότερο κίνδυνο πρώιμου θανάτου. Το **σπινθηρογράφημα οστών με $^{99m}\text{Tc-DPD}$ ή $^{99m}\text{Tc-PYP}$** είναι μια μη επεμβατική μέθοδος με υψηλή εξειδίκευση για καρδιακή αμυλοείδωση που σχετίζεται με την TTR[9], θα πρέπει όμως να αξιολογείται προσεκτικά σχετικά με την διαγνωστική της ακρίβεια σε περίπτωση συνύπαρξης μονοκλωνικής ανοσοσφαιρίνης (20-30% των αρρώστων με AL εμφανίζει επίσης θετικό σπινθηρογράφημα). Η νεφρική συμμετοχή εντοπίζεται σε περίπου 60-75% των ασθενών με AL αμυλοείδωση, που εμφανίζουν νεφρωσικό σύνδρομο και που συχνά εξελίσσεται σε νεφρική νόσο τελικού σταδίου. Ο βαθμός πρωτεϊνουρίας και νεφρικής δυσλειτουργίας (που εκτιμάται με το eGFR) σχετίζεται με την πιθανότητα νεφρικής νόσου τελικού σταδίου που απαιτεί αιμοκάθαρση. Σε μια περιορισμένη ομάδα ασθενών, το νεφρικό αμυλοειδές μπορεί να επηρεάσει τα νεφρικά αγγεία αντί των σπειραμάτων, χωρίς να εμφανίζεται πρωτεϊνουρία, αλλά με ταχέως επιδεινούμενη νεφρική λειτουργία. Οι μελέτες απεικόνισης (**υπερηχογράφημα, CT ή MRI**) μπορούν να αξιολογήσουν την παρουσία διόγκωσης του ήπατος ή του σπληνός ή των λεμφαδένων. Η αλκαλική φωσφατάση είναι συνήθως αυξημένη σε ασθενείς με ηπατική συμμετοχή. Το FibroScan είναι ένα μη επεμβατικό εργαλείο για τη μέτρηση της «σκληρίας» του ήπατος και μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την αξιολόγηση της ηπατικής συμμετοχής σε ασθενείς με αμυλοείδωση[16]. Το σπινθηρογράφημα με SAP δεν είναι ευρέως διαθέσιμο, αλλά μπορεί να οπτικοποιήσει και να μετρήσει ποσοτικά το φορτίο του αμυλοειδούς σε νεφρούς, ήπαρ, σπλήνα, επινεφρίδια και οστά, ενώ μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να παρακολουθήσει την ανταπόκριση στη θεραπεία (δεν μπορεί όμως να αξιολογήσει την επινέμηση της καρδιάς)[17]. Η περιφερική νευροπάθεια μπορεί να παρουσιαστεί κλινικά με αυτόνομη νευροπάθεια/δυσавтоνομία, πολυνευροπάθεια με πόνο (πιο συχνά) ή χωρίς πόνο και νευροπάθεια λεπτών ινών. Οι **μελέτες αγωγιμότητας των νεύρων** και η εκτίμηση της λειτουργίας του αυτόνομου μπορούν να εντοπίσουν την προσβολή του ANS και των λεπτών ινών ακόμη και σε ασθενείς χωρίς εμφανή κλινικά συμπτώματα. Οι μελέτες αγωγιμότητας νεύρων εμφανίζουν συνήθως αξονική αισθητικοκινητική πολυνευροπάθεια, ακόμη και σε ασθενείς χωρίς συμπτώματα[18].

Οι καρδιακοί βιοδείκτες (**NTproBNP και καρδιακές τροπονίνες**) είναι ισχυρά εργαλεία διαστρωμάτωσης κινδύνου και το σύστημα σταδιοποίησης βασίζεται σε αυτούς[14,15,19]. Το επίπεδο των ελεύθερων ελαφρών αλυσίδων μπορεί να βελτιώσει περαιτέρω τη στρωματοποίηση του κινδύνου. Τόσο το «φορτίο όγκου» όσο και οι κυτταρογενετικές ανωμαλίες των πλάσματοκυττάρων επηρεάζουν επίσης την πρόγνωση. Η ομάδα "ευνοϊκής πρόγνωσης" περιλαμβάνει ασθενείς χωρίς καρδιακή προσβολή (που αντανακλάται από χαμηλά επίπεδα καρδιακών βιοδεικτών), χαμηλά επίπεδα ελεύθερων ελαφρών αλυσίδων και περιορισμένο πλάσματοκυτταρικό κλώνο (π.χ διήθηση <20%). Μια ομάδα "πολύ υψηλού κινδύνου" περιλαμβάνει ασθενείς με πολύ υψηλά επίπεδα καρδιακών βιοδεικτών (στάδιο 3 και με NTproBNP > 8500pg/ml)[15]. Παρόλα αυτά, η πλειονότητα των ασθενών με AL αμυλοείδωση βρίσκονται μεταξύ αυτών των δύο ομάδων (Πίνακας 3).

Πίνακας 3: Αξιολόγηση του κινδύνου σε ασθενείς με AL αμυλοείδωση με βάση το σύστημα Mayo βασιζόμενο σε NTproBNP και cTnT^{10,13} και το αναθεωρημένο σύστημα που βασίζεται στα NTproBNP, cTnT και dFLC¹⁴

	Stage	% of patients with AL amyloidosis	Median Survival (Months)
Good/Low Risk	Mayo stage I Modified Mayo stage I	15-20%	26-94
Intermediate risk	Mayo stage II Modified Mayo stage II or some III	25-30%	12-40
High risk	Mayo stage III Modified Mayo stage III, some IV and few II	25-30%	9-26
Very high risk	Mayo stage III with NTproBNP > 8500 pg/ml Modified Mayo stage IV and some III	10-15%	3-6

Οι **κυτταρογενετικές** βλάβες υψηλού κινδύνου όπως η **t(4; 14)** και η **del17p**, είναι ασυνήθιστες στην AL αμυλοείδωση, αλλά η **t(11;14)** είναι πιο συχνή (ανευρίσκεται σε περίπου 40-50% των ασθενών). Ασθενείς που φέρουν την αντιμετάθεση t(11;14) στον κλωνικό πλασματοκυτταρικό πληθυσμό, έχουν σημαντικά μικρότερη πιθανότητα βαθιάς αιματολογικής ύφεσης με συνδυασμούς θεραπείας μόνο με βάση το Bortezomib, αλλά ιδιαίτερη ευαισθησία στο venetoclax αλλά και σε σχήματα που περιέχουν daratumumab και bortezomib[20-22]. Η ενίσχυση του χρωμοσώματος **1q21** (amp/add1q21) έχει συσχετιστεί με λιγότερο ευνοϊκή πρόγνωση σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με μελφαλάνη και δεξαμεθαζόνη[21-23]. Η σχετιζόμενη με την IgM AL αμυλοείδωση έχει ιδιαίτερα χαρακτηριστικά όσον αφορά τον κλώνο των B-κυττάρων και το πρότυπο της συμμετοχής οργάνων[24].

ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ (AL) ΑΜΥΛΟΕΙΔΩΣΗΣ

Απαραίτητες Εξετάσεις για τη Διάγνωση και Σταδιοποίηση της (AL) Αμυλοείδωσης

Γενική αίματος

Ουρία/κρεατινίνη ορού, Κάθαρση κρεατινίνης (υπολογισμένη ή άμεσα μετρήσιμη), τρανσαμινάσες, αλκαλική φωσφατάση, γGT, χολερυθρίνη, ουρικό οξύ, ηλεκτρολύτες (K, Na, Ca, Φωσφόρος)

LDH και β2-μικροσφαιρίνη ορού

Ολικά λευκώματα ορού (αλβουμίνη/σφαιρίνη), Επίπεδα ολικής πρωτεΐνης στα ούρα 24ώρου
Πρωτεΐνη ή αλβουμίνη και κρεατινίνη σε τυχαίο δείγμα ούρων 24ώρου και λόγος πρωτεΐνη ή αλβουμίνης προς κρεατινίνη

Ποσοτικός προσδιορισμός ανοσοσφαιρινών ορού

Μέτρηση ελευθέρων ελαφριών αλυσών (FLC) ορού*

NTproBNP (ή BNP) , Καρδιακές Τροπονίνες ορού (hsTnT ή hsTnI)

Ηλεκτροφόρηση πρωτεϊνών του ορού, ανοσοηλεκτροφόρηση (ανοσοκαθήλωση) πρωτεϊνών ορού
Ηλεκτροφόρηση πρωτεϊνών ούρων, ανοσοηλεκτροφόρηση (ανοσοκαθήλωση) πρωτεϊνών ούρων

Βιοψία λίπους για χρώση Congo Red

Βιοψία νεφρού με χρώση Congo Red / ανοσοϊστοχημεία / ανοσοφθορισμό

Βιοψία μυοκαρδίου με χρώση Congo Red

Φασματοσκοπία μάζας (mass spectrometry) για τυποποίηση του αμυλοειδούς** (επί ιστού στον οποίο έχει εντοπιστεί αμυλοειδές)

Μυελόγραμμα και οστεομυελική βιοψία (με συνοδό ανοσοϊστοχημεία) και χρώση Congo Red
Κυτταρογενετική ανάλυση δείγματος μυελού των οστών

Υβριδοποίηση φθορισμού in situ (FISH) σε δείγμα μυελού των οστών για t(11;14) (κατά προτεραιότητα) και del17p, t(4;14), t(14;16), amp/add1q21

Ολόσωμη αξονική τομογραφία (CT) χαμηλής δόσης ακτινοβολίας ή αν δεν είναι διαθέσιμη ακτινολογικός έλεγχος με απλές ακτινογραφίες του σκελετού (23 απλές ακτινογραφίες)

Σε περίπτωση διήθησης του μυελού $\geq 10\%$ και αρνητικού ελέγχου για την ύπαρξη οστεολύσεων με τις παραπάνω εξετάσεις συνιστάται ολόσωμη μαγνητική τομογραφία (MRI) ή αν αυτή δεν είναι διαθέσιμη MRI σπονδυλικής στήλης και πυέλου

Υπερηχογράφημα ή CT ή MRI ήπατος εάν δεν υπάρχει άλλος απεικονιστικός έλεγχος που να το περιλαμβάνει

Fibroscan ήπατος

Ηλεκτροκαρδιογράφημα

Υπερηχογράφημα καρδιάς και μελέτη Doppler και ιστικής ιχνηλάτησης

Μαγνητική τομογραφία καρδιάς (CMR) (με χορήγηση γαδολινίου , εκτός αν υπάρχει αντένδειξη)

24ωρο ΗΚΓ

Σπινθηρογράφημα οστών με Tc99m-PYP ή Tc99m-DPD (για την διάγνωση πιθανής αμυλοείδωσης από TTR)

Γενετικός έλεγχος για την παρουσία μεταλλάξεων στο γονίδιο TTR

* υπάρχουν διαθέσιμες δυο μέθοδοι για την μέτρηση των ελεύθερων ελαφρών αλυσίδων στον ορό (από την The Binding Site και τη Siemens). Τα αποτελέσματα της μιας μεθόδου δεν συνάδουν ακριβώς με της άλλης (συμφωνία ~80-85%) και για την αξιολόγηση της ανταπόκρισης θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο μια από τις δύο (δεν μπορούν να εναλλάσσονται για την αξιολόγηση στις ανταποκρισεις). Τα κριτήρια ανταπόκρισης στην θεραπεία της International Society of Amyloidosis έχουν αξιολογηθεί μόνο με την μέθοδο της The Binding Site (Freelite). Θα πρέπει σε κάθε περίπτωση να διευκρινίζεται από το εργαστήριο ποια μέθοδο χρησιμοποιεί.

**Είναι διαθέσιμη στην Ελλάδα μόνο στο πλαίσιο του ερευνητικού προγράμματος του Κέντρου Εμπειρογνωμοσύνης στην Αμυλοείδωση.

ΧΡΗΣΙΜΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ ΚΑΙ ΠΡΙΝ ΤΗΝ ΕΝΑΡΞΗ ΑΓΩΓΗΣ ΓΙΑ ΤΗΝ (AL) ΑΜΥΛΟΕΙΔΩΣΗ

Χρήσιμες Εξετάσεις κατά τη Διαδικασία Διάγνωσης και πριν την Έναρξη Αγωγής για την (AL) Αμυλοείδωση

Βιοψία για τη διάγνωση οστικού πλασματοκυτώματος ή εξωμυελικού πλασματοκυτώματος

Μαγνητική τομογραφία (MRI), ολόσωμη ή σπονδυλικής στήλης, ή ολοσωματικό PET/CT scan στην περίπτωση διαφορικής διάγνωσης μεταξύ μονήρους πλασματοκυττώματος και πολλαπλού μυελώματος

Ηλεκτρονευρογράφημα / Ηλεκτρομυογράφημα

Θυρεοειδικός έλεγχος (T3, T4, TSH)

Ιολογικός έλεγχος για ηπατίτιδα Β (HBsAg, anti-HBs, anti-HBc, anti-HBe)

Ιολογικός έλεγχος για ηπατίτιδα C (anti-HCV)

Ιολογικός έλεγχος για HIV (anti-HIV)

Ρυθμός πολλαπλασιασμού πλασματοκυττάρων

Ιστοσυμβατότητα HLA

ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΤΗΣ (AL)**ΑΜΥΛΟΕΙΔΩΣΗΣ**

Προτείνεται η παρακολούθηση των ασθενών με (AL) Αμυλοείδωση ανά μήνα κατά τη διάρκεια χορήγησης αγωγής και ανά 1-3 μήνες κατά τη διάρκεια της ύφεσης με τις παρακάτω εξετάσεις και όσες επίσης θεωρεί ο εκάστοτε θεράπων ιατρός με βάση τα συνοδά νοσήματα που έχει ο ασθενής και τις παρενέργειες της εκάστοτε θεραπευτικής αγωγής.

Απαραίτητες Εξετάσεις για την Παρακολούθηση της (AL) Αμυλοείδωσης
Γενική αίματος και εξέταση επιχρίσματος περιφερικού αίματος Ουρία/κρεατινίνη ορού, Κάθαρση κρεατινίνης (υπολογισμένη ή άμεσα μετρήσιμη), τρανσαμινάσες, αλκαλική φωσφατάση, γGT, χολερυθρίνη, ουρικό οξύ, ηλεκτρολύτες (K, Na, Ca, Φωσφόρος) Ολικά λευκώματα ορού (αλβουμίνη/σφαιρίνη), ποσοτικός προσδιορισμός ανοσοσφαιρινών ορού Επίπεδα ολικής πρωτεΐνης στα ούρα 24ώρου Μέτρηση ελευθέρων ελαφριών αλυσών (FLC) ορού* Ηλεκτροφόρηση πρωτεϊνών του ορού, ανοσοηλεκτροφόρηση (ανοσοκαθήλωση) πρωτεϊνών ορού Ηλεκτροφόρηση πρωτεϊνών ούρων, ανοσοηλεκτροφόρηση (ανοσοκαθήλωση) πρωτεϊνών ούρων NTproBNP (ή BNP), Καρδιακές Τροπονίνες ορού Μυελόγραμμα και οστεομυελική βιοψία (+ανοσοϊστοχημεία) – ΥΠΟΧΡΕΩΤΙΚΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗ ΤΗΣ ΠΛΗΡΟΥΣ ΥΦΕΣΗΣ FISH για del17p – ΣΤΗΝ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ ΥΠΟΤΡΟΠΗΣ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ <u>ΚΑΙ ΟΤΑΝ ΚΡΙΝΕΙ Ο ΘΕΡΑΠΩΝ</u> Μυελόγραμμα και οστεομυελική βιοψία (+ανοσοϊστοχημεία) MRI ή CT συγκεκριμένης περιοχής ανάλογα με τη συμπτωματολογία του ασθενούς Ηλεκτρομυογράφημα, ηλεκροκαρδιογράφημα, υπερηχοκαρδιογράφημα Θυρεοειδικός έλεγχος (T3, T4, TSH) + ΟΠΟΙΟΣ ΑΛΛΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΠΡΟΤΕΙΝΕΤΑΙ ΑΠΟ ΤΟΝ ΘΕΡΑΠΟΝΤΑ ΛΟΓΩ ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΩΝ ΕΚ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

* Θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο μια από τις δύο διαθέσιμες μεθόδους (από την The Binding Site και τη Siemens) (δεν μπορούν να εναλλάσσονται για την αξιολόγηση της ανταπόκρισης). Τα κριτήρια ανταπόκρισης στην θεραπεία της International Society of Amyloidosis έχουν αξιολογηθεί μόνο με την μέθοδο της The Binding Site (Freelite). Θα πρέπει σε κάθε περίπτωση να διευκρινίζεται από το εργαστήριο ποια μέθοδο χρησιμοποιεί.

ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ (ΣΕ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ ΠΛΗΡΟΥΣ ΎΦΕΣΗΣ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗ ΤΗΣ ΑΡΝΗΤΙΚΗΣ ΕΛΑΧΙΣΤΗΣ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ ΣΤΗΝ (AL) ΑΜΥΛΟΕΙΔΩΣΗ

Απαραίτητες Εξετάσεις (σε περίπτωση Πλήρους Ύφεσης) για την Τεκμηρίωση της Αρνητικής Ελάχιστης Υπολειμματικής Νόσου στην (AL) Αμυλοείδωση

Κυτταρομετρία ροής νέας γενιάς με 8 χρώματα σύμφωνα με το πρωτόκολλο EUROFLOW (next generation Flow Cytometry)

ή

Next Generation Sequencing με την πλατφόρμα Lymphosight®

Οι παραπάνω εξετάσεις δύνανται να επαναλαμβάνονται στους 6 μήνες και στο έτος, στην περίπτωση αρνητικού αποτελέσματος, για την επιβεβαίωση της παρατεταμένης αρνητικής ελάχιστης υπολειμματικής νόσου

Β. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΑ

1.ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΠΙΛΟΓΕΣ ΣΤΗΝ ΠΡΩΤΗ ΓΡΑΜΜΗ

Η AL αμυλοείδωση είναι μια σπάνια ασθένεια και μόνο μικρός αριθμός από προοπτικές, τυχαιοποιημένες, μελέτες φάσης 3 έχουν πραγματοποιηθεί. Μεγάλο μέρος των κατευθυντήριων οδηγιών βασίζονται σε μελέτες φάσης 2, σε αναδρομικές συγκριτικές μελέτες και σε μεγάλες σειρές περιστατικών. Η χημειοθεραπευτική αντιμετώπιση της AL αμυλοείδωσης βασίζεται σε συνδυασμούς που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του μυελώματος με προσαρμογή όσον αφορά στα δοσολογικά σχήματα και το πρόγραμμα χορήγησης. Για την θεραπεία των ασθενών με IgM-σχετιζόμενη AL αμυλοείδωση χρησιμοποιούνται κυρίως τα θεραπευτικά σχήματα που εφαρμόζονται στην αντιμετώπιση του λεμφοπλασματοκυτταρικού λεμφώματος/μακροσφαιριναιμίας του Waldenström[24-27].

Στόχοι της θεραπείας, αξιολόγηση και παρακολούθηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία

Η εκτίμηση της ανταπόκρισης της αμυλοείδωση AL στην θεραπεία περιλαμβάνει την αξιολόγηση Α. της άμεσης επίδρασης της χημειοθεραπείας στον κλώνο και, Β. της έμμεσης επίδρασης της στην βελτίωση της λειτουργίας των προσβεβλημένων οργάνων. Όσο πιο βαθιά είναι η αιματολογική απόκριση, τόσο μεγαλύτερη είναι η πιθανότητα αποκρίσεων οργάνων, αλλά μπορεί να υπάρχει ασυμφωνία μεταξύ της αιματολογικής απόκρισης και απόκριση οργάνου-στόχου[2].

Η βελτίωση της λειτουργίας των προσβεβλημένων οργάνων είναι ο στόχος της θεραπείας αλλά καμιά από τις διαθέσιμες θεραπείες δεν μπορεί να επιτύχει άμεσα αυτό τον στόχο. Η επίτευξη τουλάχιστον πολύ καλής μερικής αιματολογικής ανταπόκρισης (VGPR) θεωρείται σήμερα ως ο «στόχος» της θεραπείας στην AL αμυλοείδωση, ωστόσο, τα υπάρχοντα δεδομένα με τις πιο σύγχρονες θεραπείες δείχνουν ξεκάθαρα ότι η επίτευξη πλήρους αιματολογικής ύφεσης (CR) (βλ. σχετικά κριτήρια στον πίνακα 2) σχετίζεται με σημαντικά ανώτερα αποτελέσματα[12,28]. Εναλλακτικά, φτάνοντας σε πολύ χαμηλά επίπεδα ελεύθερων ελαφρών αλυσίδων μετά τη θεραπεία (διαφορά μεταξύ εμπλεκόμενης και μη εμπλεκόμενης ελαφράς αλυσίδα (dFLC) <10 mg/L ή εμπλεκόμενη ελεύθερη ελαφριά αλυσίδα (iFLC) <20 mg/L) επίσης σχετίζονται με καλύτερα αποτελέσματα[29-31].

Η αιματολογική ανταπόκριση θα πρέπει να αξιολογείται σε τουλάχιστον μηνιαία βάση (συχνότερα όμως σε ασθενείς με σοβαρή καρδιακή δυσλειτουργία, όπως ασθενείς σταδίου κατά Mayo 3A & 3B). Η θεραπεία θα πρέπει να τροποποιείται έγκαιρα εάν ο ασθενής δεν επιτύχει ικανοποιητική απόκριση των FLCs κατά τους πρώτους κύκλους της θεραπείας, δηλαδή εάν δεν επιτευχθεί τουλάχιστον μερική ύφεση (PR) μετά από 1 κύκλο ή VGPR μετά από 3 κύκλους, εφόσον δεν υπάρχει και καμία απόκριση οργάνου-στόχου[32].

Νεότερα δεδομένα υποστηρίζουν ότι η επίτευξη μη ανιχνεύσιμης ελάχιστης υπολειμματικής νόσου (MRD) σχετίζεται με υψηλότερα ποσοστά αποκρίσεων οργάνων και σημαντική μείωση του κίνδυνος αιματολογικής υποτροπής[33,34]. Ωστόσο, αυτό το τελικό καταληκτικό σημείο δεν έχει αξιολογηθεί προοπτικά, δεν μπορεί ακόμα να προταθεί ως στόχος της θεραπείας σε όλους τους ασθενείς και δεν υπάρχουν συστάσεις για τον βέλτιστο χρόνο αξιολόγησης, την βέλτιστη μέθοδο αξιολόγησης και τη λήψη κλινικών αποφάσεων με βάση την ανίχνευση MRD.

Οι βιοψίες πολλαπλών οργάνων για την αξιολόγηση ή την εκτίμηση της ανταπόκρισης (υποχώρηση ή εξέλιξη) των εναποθέσεων του αμυλοειδούς δεν έχουν κλινική αξία, είναι συχνά παραπλανητικές και δυνητικά επικίνδυνες.

Θεραπεία νεοδιαγνωσθέντων ασθενών με AL αμυλοείδωση

Η θεραπεία της αμυλοείδωσης AL είναι προσαρμοσμένη στα κλινικά χαρακτηριστικά της νόσου, κυρίως τη βαρύτητα της καρδιακής δυσλειτουργίας (στάδιο κατά Mayo) αλλά και την φυσική κατάσταση, την ηλικία και τα χαρακτηριστικά του πλασματοκυτταρικού κλώνου (π.χ συνύπαρξη μυελώματος)[35].

Για πολλά χρόνια μια πρωταρχική απόφαση ήταν εάν ένας ασθενής είναι υποψήφιος για μεταμόσχευση αυτόλογων αρχέγονων αιμοποιητικών (στελεχιαίων) κυττάρων (AMAAK). Σήμερα ο ρόλος της AMAAK έχει περιοριστεί και θα εξεταστεί ξεχωριστά[36].

Με βάση τα αποτελέσματα της προοπτικής τυχαιοποιημένης μελέτης ANDROMEDA, ο συνδυασμός του daratumumab με το σχήμα VCD (Bortezomib, Cyclophosphamide, dexamethasone) αποτελεί την εγκεκριμένη και βασική επιλογή θεραπείας σε ασθενείς με AL αμυλοείδωση σταδίου I, II, IIIA κατά Mayo 2004[35]. Η μελέτη φάσης 3 ANDROMEDA αξιολόγησε την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του υποδόριου daratumumab σε συνδυασμό με το σχήμα VCD σε ασθενείς με νέα διάγνωση AL αμυλοείδωσης. Στην μελέτη έλαβαν μέρος 388 ασθενείς οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε 6 κύκλους VCD, είτε 6 κύκλους Daratumumab-VCD και ακολούθως θεραπεία συντήρησης με daratumumab κάθε 4 εβδομάδες μέχρι να ολοκληρώσουν 24 κύκλους. Πρωταρχικό καταληκτικό σημείο ήταν το ποσοστό πλήρους αιματολογικής ανταπόκρισης (CR). Μετά διάμεσο διάστημα

παρακολούθησης 11.4 μηνών, το ποσοστό πλήρους αιματολογικής ύφεσης ήταν σημαντικά υψηλότερο στην ομάδα του daratumumab (53.3% έναντι 18.1%), όπως και η επιβίωση ελεύθερη αιματολογικής επιδείνωσης ή επιδείνωσης της λειτουργίας των οργάνων (σχετικός κίνδυνος: 0.58; 95% CI, 0.36 - 0.93; P=0.02). Στους 6 μήνες περισσότεροι ασθενείς στην ομάδα που έλαβε daratumumab πέτυχαν βελτίωση στη λειτουργία των προσβεβλημένων οργάνων (καρδιά: 41.5% έναντι 22.2%, νεφρός: 53% έναντι 23.9%)[37]. Επιπλέον τα ποσοστά πλήρους αιματολογικής ύφεσης μεταξύ ασθενών που έφεραν και αυτών που δεν έφεραν την αντιμετάθεση t(11;14) ήταν παρόμοια. Επικαιροποιημένα αποτελέσματα από τη μελέτη επιβεβαίωσαν το υψηλό ποσοστό πλήρων ανταποκρίσεων (60% ως 19%) καθώς και τη σημαντική βελτίωση στο ποσοστό ανταπόκρισης των προσβεβλημένων οργάνων (καρδιά: 53% έναντι 24%, νεφρός: 58% έναντι 26%).

Ο συνδυασμός βορτεζομίμης-δεξαμεθαζόνης-κυκλοφωσφαμίδης (VCD ή CyBorD) αποτέλεσε το δημοφιλέστερο σχήμα πρώτης γραμμής σε ασθενείς με AL αμυλοείδωση[38-40]. Μετά την μελέτη ANDROMEDA και τα αποτελέσματα του συνδυασμού Dara-VCD, θεωρείται σαφώς υποδεέστερη θεραπεία, ειδικά σε ασθενείς με t(11;14) όπου τα αποτελέσματα είναι φτωχά με ποσοστά CR ~10%[21,37].

Στην προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη EMN-02, ο συνδυασμός Bortezomib με μελφαλάνη (από του στόματος) με υψηλές δόσεις δεξαμεθαζόνης (BMDex) συγκρίθηκε με τον συνδυασμό MDex σε ασθενείς με νέα διάγνωση AL αμυλοείδωση που δεν ήταν επιλέξιμοι για AMAAK και είχαν νόσο σταδίου Mayo I-IIIa. Οι ασθενείς που έλαβαν BMDex πέτυχαν υψηλότερα ποσοστά αιματολογικής ανταπόκρισης στους 3 μήνες (ποσοστό 81% έναντι 57% στο βραχίονα MDex). Επιπλέον, υπήρξε σημαντική βελτίωση και στο χρόνο μέχρι επιδείνωση της νόσου και την συνολική επιβίωση. Αυτή είναι η μόνη θεραπεία στην αμυλοείδωση AL μέχρι σήμερα που έχει δείξει βελτίωση επιβίωσης, κυρίως σε ασθενείς με ήπια καρδιακή νόσο (στάδιο Mayo Clinic II) σε προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη με σύγχρονα σχήματα[41]. Αναδρομικά δεδομένα υποδηλώνουν ότι το BMDex μπορεί να είναι σε θέση να ξεπεράσει το μειονέκτημα της βορτεζομίμης σε ασθενείς που φέρουν την αντιμετάθεση t(11;14), αλλά απαιτούνται περισσότερα δεδομένα[20,22]. Η δόση της μελφαλάνης απαιτεί προσαρμογή σε περίπτωση νεφρικής δυσλειτουργίας, η μυελοτοξικότητα της είναι μεγαλύτερη σε σχέση με την κυκλοφωσφαμίδα ενώ απώτερες επιπλοκές όπως μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα είναι γνωστές επιπλοκές. Η περιφερική νευροπάθεια είναι η πρωταρχική και περιοριστική τοξικότητα της βορτεζομίμης ενώ υπάρχουν δεδομένα σχετικά με πιθανή καρδιοτοξικότητα της βορτεζομίμης. Κολπικές αρρυθμίες φαίνεται να είναι πιο συχνές με ενδοφλέβια (IV) χορήγηση από ό,τι με την υποδόρια (SQ) βορτεζομίμης[35], ενώ θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή ασθενείς με σημαντική πνευμονική νόσο λόγω μικρού αλλά υπαρκτού κινδύνου πνευμονικής τοξικότητας. Η υποδόρια χορήγηση της βορτεζομίμης ελαττώνει την τοξικότητα χωρίς να υπολείπεται σε αποτελεσματικότητα[42-44]. Το δοσολογικό επίπεδο της βορτεζομίμης καθορίζεται με βάση την εκτίμηση του κινδύνου για κάθε ασθενή, και αν και τα δεδομένα είναι λίγα, στους ασθενείς υψηλού κινδύνου η δόση μειώνεται[35,45]. Είναι γνωστή η επαγόμενη από τη βορτεζομίμη νευροτοξικότητα και επίσης πολλοί ασθενείς με AL μπορεί να έχουν ήδη νευροπάθεια σχετιζόμενη με την αμυλοείδωση. Περιστατικά υπότασης μετά από τη χορήγηση της βορτεζομίμης έχουν αναφερθεί και η προενυδάτωση μπορεί να περιορίσει αυτή την επιπλοκή αν και σε ασθενείς με περιφερικά οιδήματα ή με σοβαρή καρδιακή δυσλειτουργία μπορεί να μην είναι εφικτή[46].

Οι νεότεροι αναστολείς πρωτεασώματος (ixazomib, carfilzomib) έχουν περιορισμένο ρόλο στην AL αμυλοείδωση. Η ιξαζομίμη (ixazomib) είναι διαθέσιμη από του στόματος και σε συνδυασμό με δεξαμεθαζόνη δεν ήταν πιο αποτελεσματική από την καθιερωμένη θεραπεία (κυρίως τον συνδυασμό λεναλιδομίδης με δεξαμεθαζόνη και λιγότερο μελφαλάνης με δεξαμεθαζόνη) σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη. Φαίνεται όμως ότι ήταν καλύτερα ανεκτή

και οι ανταποκρίσεις είχαν μεγαλύτερη διάρκεια αλλά τα ποσοστά πλήρων και πολύ καλών υφέσεων ήταν χαμηλά και στα δύο σκέλη της μελέτης[47]. Η καρφιλζομίμη (carfilzomib), ένας ενδοφλέβιος, δεύτερης γενιάς, αναστολέας πρωτεασώματος, δεν προκαλεί νευροτοξικότητα αλλά σχετίζεται με επαγόμενη από το φάρμακο καρδιοτοξικότητα. Τα διαθέσιμα δεδομένα προέρχονται από μικρό αριθμό επιλεγμένων ασθενών με νόσο σε υποτροπή. Λόγω του κινδύνου καρδιακής και νεφρικής τοξικότητας δεν προτείνεται σαν θεραπεία σε ασθενείς με AL αμυλοείδωση παρά μόνο σε απουσία άλλων θεραπευτικών επιλογών και με προσεκτική παρακολούθηση[48,49].

Τα IMiD (θαλιδομίδη, λεναλιδομίδη, πομαλιδομίδη) είναι χρήσιμα στη θεραπεία της AL αμυλοείδωσης σε ειδικές περιπτώσεις. Ωστόσο, οι αιματολογικές αποκρίσεις στα σχήματα με βάση τα IMiD τείνουν να είναι αργές. Η θαλιδομίδη σχετίζεται με σημαντική νευρολογική και γαστρεντερική τοξικότητα, ακόμα και σε χαμηλές δόσεις[50-52]. Η λεναλιδομίδη δεν είναι καλά ανεκτή στην πλήρη ημερήσια δόση των 25 mg σε ασθενείς με αμυλοείδωση AL και όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να ξεκινούν με σημαντική μείωση της δόσης (κλιμάκωση με βάση την ανοχή ξεκινώντας από τα 5 ή 10 mg). Σχήματα λεναλιδομίδης σε συνδυασμό με MDex ή κυκλοφωσφαμίδη/δεξαμεθαζόνη σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία, σε δόσεις των 15 mg ή χαμηλότερες ημερησίως εμφάνισαν ποσοστά αιματολογικής απόκρισης 46-60%, αλλά με χαμηλά ποσοστά CR[53-57]. Συχνές επιπλοκές/τοξικότητες που σχετίζονται με τη λεναλιδομίδη σε ασθενείς με AL αμυλοείδωση περιλαμβάνουν δερματικά εξανθήματα, θρομβωτικές επιπλοκές, λοιμώξεις, πνευμονική τοξικότητα, έντονη κόπωση, αρρυθμίες και επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας. Ο συνδυασμός βορτεζομίδης και χαμηλής δόσης λεναλιδομίδης αξιολογήθηκε σε μια μικρή μελέτη, με υψηλά ποσοστά αιματολογικής ανταπόκρισης (89%, συμπεριλαμβανομένων CR σε 32% και VGPR σε 57% των ασθενών), ωστόσο, η τοξικότητα ήταν επίσης σημαντική[58]. Η πομαλιδομίδη έχει ένα πιο ασφαλές προφίλ τοξικότητας και είναι, ίσως, καλύτερα ανεκτή σε ασθενείς με AL αμυλοείδωση σε σύγκριση με λεναλιδομίδη, αλλά δεν χρησιμοποιείται στην 1^η γραμμή θεραπείας [59-63] και μόνο μια μικρή μελέτη έχει αξιολογήσει τον συνδυασμό της πομαλιδομίδης με μπορτεζομίμη σε μη προθεραπευμένους ασθενείς, όπου συσχετίστηκε επίσης με τοξικότητα και πρόωμη θνησιμότητα[64]. Η χρήση των IMiD σχετίζεται με αύξηση του NT-proBNP, η οποία συχνά είναι παροδική, αλλά μπορεί να κάνει την αξιολόγηση της καρδιακής απόκρισης δύσκολη έργο.

Με βάση τα παραπάνω η πρώτη θεραπευτική επιλογή σε ασθενείς με AL αμυλοείδωση σταδίου 1-3A είναι ο συνδυασμός Daratumumab-VCD, ενώ οι συνδυασμοί BMdex και VCD προτείνονται σε ασθενείς που δεν έχουν πρόσβαση στο daratumumab. Σήμερα οι παλαιότεροι συνδυασμοί, όπως ο συνδυασμός MDex, και ο συνδυασμός θαλιδομίδης με κυκλοφωσφαμίδη και δεξαμεθαζόνη (CTD) δεν θεωρούνται επαρκείς επιλογές λόγω μειωμένης αποτελεσματικότητας και σημαντικής τοξικότητας. Συνδυασμοί με βάση την λεναλιδομίδη δεν είναι καλά ανεκτοί σε ασθενείς με αμυλοείδωση, ενώ τα ποσοστά πλήρων υφέσεων είναι φτωχά. Συνδυασμοί λεναλιδομίδης με μονοκλωνικά αντισώματα (όπως το σχήμα Daratumumab, Lenalidomide, Dexamethasone που είναι εγκεκριμένο για ασθενείς με μύελωμα) δεν έχει αξιολογηθεί στην αρχική θεραπεία ενώ υπάρχουν λίγα αναδρομικά δεδομένα σε ασθενείς με AL αμυλοείδωση σε υποτροπή.

Σε ασθενείς σταδίου 3B κατά Mayo τα αποτελέσματα είναι φτωχά, καθώς η πρόωμη θνησιμότητα πλησιάζει το 40-50% στους 6 μήνες. Τα δεδομένα αυτά προέρχονται από αναδρομικές μελέτες και αφορούν ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με bortezomib (VCD, BMdex) ή IMiDs (συνδυασμοί με thalidomide ή lenalidomide). Στην μελέτη ANDROMEDA δεν εντάχθηκαν ασθενείς σταδίου 3B κατά Mayo. Καθώς το daratumumab είναι καλά ανεκτό και αποτελεσματικό, η χορήγηση μονοθεραπείας με daratumumab σε νεοδιαγνωσμένους ασθενείς με νόσο σταδίου 3B είχε σαν αποτέλεσμα ποσοστά αιματολογικών υφέσεων ~75% με >50% VGPR ή CR και διάμεση επιβίωση ~10.5 μήνες, στην προοπτική μελέτη EMN22[65].

Σε ασθενείς σταδίου 3B προτείνεται η έναρξη της θεραπείας σε έμπειρο κέντρο, με πρόσβαση σε μονάδα εντατικής θεραπείας και εντατική καρδιολογική υποστήριξη και επικοινωνία με μονάδα μεταμόσχευση καρδιάς στην περίπτωση νεότερης ηλικίας ασθενών. Η χορήγηση μονοθεραπείας με daratumumab φαίνεται να είναι ασφαλής και αποτελεσματική, ενώ η προσθήκη του Bortezomib θα πρέπει να γίνεται σε μικρές δόσεις (0.7-1 mg/m²) και με τις ελάχιστες δυνατές δόσεις κορτικοειδών.

Αυτόλογη μεταμόσχευση-μεγαθεραπεία με μελφαλάνη

Η μεγαθεραπεία με μελφαλάνη σχετίζεται με σχετικά υψηλά ποσοστά πλήρων αιματολογικών ανταποκρίσεων μεγάλης διάρκειας οι οποίες συνοδεύονται από ανταπόκριση και των οργάνων στόχων. Στις ΗΠΑ, η αυτόλογη μεταμόσχευση εφαρμόζεται συχνότερα από ότι στην Ευρώπη[36,40,66,67]. Μεγάλες σειρές ασθενών από εξειδικευμένα κέντρα έδειξαν ποσοστό πλήρους ύφεσης (CR) 34-49% και αυτό συσχετίστηκε με ανταποκρίσεις των οργάνων στόχων σε ποσοστό 26-53% των ασθενών[68,69]. Το αξιοσημείωτο είναι πως το ποσοστό της διατήρησης της πλήρους ύφεσης στα 10 χρόνια ξεπερνάει το 40% και είναι υψηλότερο συγκριτικά με τους ασθενείς με μυέλωμα, πιθανότατα λόγω της περιορισμένης πλασματοκυτταρικής διήθησης η οποία αντιμετωπίζεται πολύ αποτελεσματικά από τη μεγαθεραπεία με μελφαλάνη. Τα ποσοστά θνησιμότητας όμως είναι αρκετά σημαντικά και φτάνουν το 10-12% σε παλαιότερες σειρές ασθενών, αν και σήμερα έχουν βελτιωθεί σημαντικά και σε ειδικά κέντρα είναι σε επίπεδο κάτω του 3%[36]. Αντικειμενικοί δείκτες σταδιοποίησης των ασθενών όπως οι καρδιακοί βιοδείκτες (NTproBNP, τροπονίνη) οδήγησαν στην καλύτερη επιλογή ασθενών με χαμηλό κίνδυνο επιπλοκών. Σε γενικές γραμμές, και ανάλογα με τα κριτήρια σε κάθε μεταμοσχευτικό κέντρο, ασθενείς με NTproBNP>5000 pg/ml ή τροπονίνη-T>0.06 μg/ml δε θα πρέπει να θεωρούνται υποψήφιοι για μεταμόσχευση λόγω του υψηλού κινδύνου περιμεταμοσχευτικής θνησιμότητας. Άλλα κριτήρια αποκλεισμού περιλαμβάνουν την ηλικία, τα επίπεδα συστολικής πίεσης<100mmHg, την ανεπαρκή ηπατική λειτουργία, τη συμπτωματική προσβολή του γαστρεντερικού και τη σοβαρή αυτόνομη νευροπάθεια. Ασθενείς με χαμηλά επίπεδα αλβουμίνης ορού και υψηλά επίπεδα πρωτεϊνουρίας βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο οξείας επιδείνωσης της νεφρικής βλάβης και ανάπτυξης τελικού σταδίου νεφρικής ανεπάρκειας. Προσαρμογές στην δόση της μελφαλάνης για λόγους εκτός της νεφρικής κάθαρσης φαίνεται να σχετίζονται με ελαττωμένη αποτελεσματικότητα. Αξίζει να σημειωθεί πως τα προτεινόμενα κριτήρια (NTproBNP<5000 pg/ml και τροπονίνη-T<0.06 μg/ml) θα περιλάβουν ως υποψήφιους και ασθενείς με σοβαρή καρδιακή δυσλειτουργία. Τα δεδομένα τέτοιων ασθενών από εξειδικευμένα κέντρα πρέπει να αξιολογούνται προσεκτικά. Ασθενείς που αρχικά θεωρούνται μη υποψήφιοι για μεταμόσχευση μπορεί να πληρούν τα κριτήρια μετά την

ολοκλήρωση της εισαγωγικής θεραπείας. Η στρατηγική αυτή εφαρμόζεται σε κάποιους ασθενείς αλλά τα δεδομένα είναι ακόμα πολύ περιορισμένα. Μια άλλη θεραπευτική στρατηγική περιλαμβάνει τη χορήγηση θεραπείας εδραίωσης μετά τη μεγαθεραπεία με φάρμακα όπως η βορτεζομίμη για τους ασθενείς εκείνους που δεν έχουν πετύχει ικανοποιητική αιματολογική ανταπόκριση[70]. Δεδομένα σχετικά με τη θεραπεία συντήρησης μετά από αυτόλογη είναι εξαιρετικά περιορισμένα. Δεν είναι γνωστό ακόμη αν βελτιώνει την εξέλιξη των ασθενών που δεν έχουν πετύχει πλήρη αιματολογική ύφεση.

Ασθενείς με IgM σχετιζόμενη AL αμυλοείδωση

Στους ασθενείς αυτούς ο υποκείμενος κλώνος είναι συχνότερα λεμφοκυτταρικός ή λεμφοπλασματοκυτταρικός. Σε ορισμένες περιπτώσεις ο κλώνος μπορεί να είναι αμιγώς πλασματοκυτταρικός, και θα πρέπει να αντιμετωπίζεται όπως στους ασθενείς με μη-IgM αμυλοείδωση[25]. Σε μια μελέτη σε 70 ασθενείς με αμυλοείδωση IgM, οι 16 (23%) είχαν καθαρά πλασματοκυτταρικό νεόπλασμα με παρουσία της αντιμετάθεσης t(11;14) στο 60% των περιπτώσεων ενώ οι περισσότεροι ασθενείς με λεμφοπλασματοκυτταρικό κλώνο έφεραν την μετάλλαξη MYD-88 L265P[71]. Συνεπώς θα πρέπει να αναζητούνται σε κάθε περίπτωση IgM αμυλοείδωσης, τόσο η παρουσία (t11;14) και άλλων τυπικών σε πλασματοκυτταρικά νεοπλάσματα χρωμοσωμικών βλαβών και η παρουσία μεταλλάξεων στο MYD88.

Σε γενικές γραμμές σχήματα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της μακροσφαιριναιμίας του Waldenström, που στοχεύουν τα ώριμα B-λεμφοκύτταρα, προτιμώνται για ασθενείς με λεμφοπλασματοκυτταρικό νεόπλασμα. Σχήματα με βάση το Rituximab αποτελούν τη βάση της θεραπείας. Ο συνδυασμός Rituximab με βενδαμυστίνη έχει χρησιμοποιηθεί εκτενώς στην IgM-AL[26,72-74]. Συνδυασμοί με rituximab και bortezomib (όπως η βορτεζομίμη με DRC ή με Rituximab και δεξαμεθαζόνη (BDR) είναι μια επιπλέον επιλογή[75]. Η θεραπεία με Ibrutinib έχει δώσει μέτρια αποτελέσματα, καθώς τα ποσοστά πλήρων υφέσεων είναι χαμηλά και επιπλέον η καρδιοτοξικότητα του ibrutinib είναι σημαντική[76]. Μπορεί να θεωρηθεί ως θεραπεία σε επιλεγμένους ασθενείς χωρίς άλλες θεραπευτικές επιλογές για ένα υποκείμενο λεμφοπλασματοκυτταρικό ή μικρό λεμφοκυτταρικό κλώνο. Τα δεδομένα για τους νεότερους αναστολείς της BTK (acalabrutinib & zanubrutinib) σε ασθενείς με IgM-AL είναι περιορισμένα αλλά πιθανά να είναι καλύτερα ανεκτά και προτιμώνται σε ασθενείς με καρδιακή επινέμηση. Η ανάλυση δεδομένων 38 ασθενών που έλαβαν θεραπεία με AMAAK έδειξε επίτευξη βαθιάς αιματολογικής απόκρισης (VGPR) στο 76% των ασθενών με επίτευξη νεφρικής και καρδιακής ανταπόκρισης σε 65% και 60% των ασθενών, αντίστοιχα με σχετιζόμενη με τη θεραπεία θνησιμότητα περίπου 5%[77]. Η αμυλοείδωση που σχετίζεται με IgM θεωρείται μία από τις ενδείξεις για AMAAK λόγω κακής ανταπόκρισης με τυπικές θεραπείες και περιορισμένες επιλογές θεραπείας (σε σύγκριση με μη IgM AL αμυλοείδωση) σε υποτροπή. Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για τα προπαρασκευαστικά σχήματα για AMAAK σε αυτούς τους ασθενείς αλλά λαμβάνοντας υπόψη τη χρήση του BEAM (BCNU, Etoposide, Cytarabine, Melphalan) σε νεότερους ασθενείς με λεμφοπλασματοκυτταρικά νεοπλάσματα κλώνους προτιμάται, πιθανά με προσαρμογή της δοσολογίας[36].

Θεραπευτική στρατηγική στους ασθενείς με AL αμυλοείδωση

Η καθυστερημένη διάγνωση και η καθυστερημένη έναρξη θεραπείας οδηγούν σε μη αναστρέψιμη βλάβη των οργάνων στόχων. Ο στόχος της θεραπείας είναι να σταματήσει άμεσα την παραγωγή του αμυλοειδούς στοχεύοντας τον υποκείμενο πλασματοκυτταρικό πληθυσμό. Η επίτευξη τουλάχιστον πολύ καλής μερικής ύφεσης (VGPR) έχει συσχετιστεί με όφελος στην επιβίωση ακόμα και σε σύγκριση με τη επίτευξη μερικής ύφεσης (PR) αλλά και με υψηλότερη πιθανότητα ανταπόκρισης των οργάνων στόχων. Σε περίπτωση αποτυχίας επίτευξης πολύ καλής αιματολογικής ύφεσης μετά 1-2 κύκλους θεραπείας με ένα σχήμα που περιέχει bortezomib και/ή daratumumab, η πιθανότητα να επιτευχθεί πολύ καλή ή πλήρης ύφεση είναι ιδιαίτερα περιορισμένη. Ως εκ τούτου προτείνεται η τροποποίηση της αγωγής σε περίπτωση αποτυχίας επίτευξης τουλάχιστον πολύ καλής μερικής ύφεσης μετά από 1-2 κύκλους θεραπείας (βλ θεραπεία 2^{ης} γραμμής)[32].

Θεραπευτικά σχήματα με βάση το daratumumab και το bortezomib αποτελούν την προτιμώμενη θεραπευτική επιλογή με βάση δεδομένα από την προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη ANDROMEDA, τουλάχιστον όσον αφορά ασθενείς σταδίου 1-3^A κατά Mayo. Για ασθενείς σταδίου 3B, το θεραπευτικό σχήμα θα πρέπει να προσαρμόζεται, συχνά η χορήγηση της θεραπείας απαιτεί στενή καρδιολογική παρακολούθηση και αντιμετώπιση της σοβαρής καρδιακής ανεπάρκειας και προτείνεται να αντιμετωπίζονται σε εξειδικευμένα κέντρα αμυλοείδωσης.

Οι ασθενείς με αμυλοείδωση σχετιζόμενη με παρουσία μονοκλωνικής IgM και λεμφοκυτταρικό ή λεμφοπλασματοκυτταρικό κλώνο αντιμετωπίζονται με σχήματα που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της μακροσφαιριναιμίας, όμως η επίτευξη πολύ καλών ή πλήρων υφέσεων δεν είναι τόσο συχνή. Πιθανά, σχήματα που περιέχουν και αναστολέα πρωτεασώματος να είναι αποτελεσματικότερα στην επίτευξη βαθύτερης αιματολογικής ύφεσης.

Ο ρόλος της αυτόλογης μεταμόσχευσης αρχέγονων αιματοποιητικών κυττάρων είναι σήμερα περιορισμένος, καθώς τα σχήματα με Bortezomib & daratumumab επιτυγχάνουν υψηλότερα ποσοστά αιματολογικών υφέσεων με μικρότερη τοξικότητα. Όμως η AMAAK φαίνεται ότι έχει σήμερα ρόλο σαν θεραπεία εδραίωσης σε κατά τα άλλα επιλέξιμους ασθενείς οι οποίοι δεν πέτυχαν πλήρη ύφεση με τον συνδυασμό Dara-VCD[35,36].

Σχετικά με την χορήγηση θεραπείας συντήρησης σε ασθενείς με AL αμυλοείδωση τα δεδομένα είναι φτωχά και δεν προτείνεται σαν γενική στρατηγική. Στην μελέτη ANDROMEDA οι ασθενείς που έλαβαν Daratumumab-VCD για 6 κύκλους συνέχισαν με daratumumab (μηνιαίως) ως μονοθεραπεία (συντήρηση) για άλλους 18 μήνες (συνολικά 24 μήνες θεραπείας). Ο ρόλος της θεραπείας συντήρησης με λεναλιδομίδη ή άλλους συνδυασμούς δεν έχει μελετηθεί επαρκώς σε ασθενείς με AL αμυλοείδωση. Για ασθενείς με AL αμυλοείδωση και πλασματοκυτταρικούς κλώνους που πληρούν τα κριτήρια συμπτωματικού μυελώματος (π.χ SLiM-CRAB) ή με εκτεταμένη διήθηση στον μυελό (>20% διήθηση) είναι πιθανό να έχει θέση η θεραπεία συντήρησης.

Θεραπεία 2^η γραμμής στην AL αμυλοείδωση

Τα κριτήρια για τον χαρακτηρισμό της υποτροπής και της ανθεκτικής νόσου δεν είναι επαρκώς καθορισμένα και προοπτικά αξιολογημένα. Τα δημοσιευμένα κριτήρια «αιματολογικής υποτροπής» απαιτούν σημαντική αύξηση των επιπέδων των ελαφρών αλυσίδων και ως εκ τούτου, ειδικά σε ασθενείς με καρδιακή προσβολή, μπορεί να έχουν ως αποτέλεσμα καθυστερημένη αντιμετώπιση.

Σήμερα θα μπορούσαμε να διαχωρίσουμε την θεραπεία 2^{ης} γραμμής (ή διάσωσης) σε δυο κατηγορίες Α. θεραπεία ασθενών που δεν επιτυγχάνουν ικανοποιητική αιματολογική ύφεση στην αρχική θεραπεία Β. Ασθενείς που μετά από ικανοποιητική αρχική ύφεση, εμφανίζουν αιματολογική υποτροπή ή επιδείνωση στην λειτουργία προσβεβλημένων οργάνων η οποία αποδίδεται στην συνεχιζόμενη παραγωγή αμυλοειδογενών ελαφρών αλυσίδων.

Σε ασθενείς που χρειάζονται επιπλέον θεραπεία λόγω μη ικανοποιητικής ανταπόκρισης προτείνεται η έγκαιρη τροποποίησης του θεραπευτικού σχήματος. Βασικά κριτήρια για την επιλογή της θεραπείας διάσωσης είναι Α. η προηγούμενη έκθεση στο daratumumab Β. η παρουσία της αντιμετάθεσης t(11;14).

Σε ασθενείς που δεν έχουν εκτεθεί στο daratumumab, η θεραπεία θα πρέπει να βασίζεται σε σχήματα με daratumumab, είτε ως μονοθεραπεία (ή σε συνδυασμός με χαμηλή δόση δεξαμεθαζόνης) είτε σε συνδυασμό με bortezomib (αν δεν υπάρχει αντοχή ή προηγούμενη τοξικότητα στο Bortezomib) ή IMiD (βλ. σχήματα στον πίνακα 2.1)

Σε ασθενείς που έχουν εκτεθεί στο daratumumab χωρίς ικανοποιητική ανταπόκριση (π.χ μετά θεραπεία με daratumumab-VCd) τότε εφόσον φέρουν πλασματοκυτταρικό κλώνο με την αντιμετάθεση t(11;14), σχήματα με βάση το venetoclax έχουν την μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα από τις διαθέσιμες θεραπείες. Αν και δεν υπάρχουν αποτελέσματα από προοπτικές μελέτες, πολλαπλές αναδρομικές μελέτες έχουν δείξει αποτελεσματικότητα που κυμαίνεται σε επίπεδα αιματολογικών ανταποκρίσεων περίπου 70-90% με επίτευξη VGPR σε 50-70% και CR σε 20-40%[78-81]. Η συχνότερα χρησιμοποιούμενη δόση είναι μέχρι 400 mg ημερησίως, αν και δόσεις 200 mg έως 800 mg έχουν χρησιμοποιηθεί. Συνήθως το venetoclax χορηγείται ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με εβδομαδιαία δεξαμεθαζόνη. Οι συνδυασμοί με bortezomib ή daratumumab πιθανά εμφανίζουν μεγαλύτερη τοξικότητα και κίνδυνο λοιμώξεων και όσον αφορά σε ασθενείς με AL αμυλοείδωση δεν φαίνεται να εμφανίζουν σημαντικά μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα. Αν και ο κίνδυνος συνδρόμου λύσης του όγκου είναι μικρός λόγω του περιορισμένου μεγέθους του κλώνου στις περισσότερες περιπτώσεις, προτείνεται σταδιακή αύξηση στη δόση (ξεκινώντας από 50-100 mg), προσαρμογή για τον βαθμό νεφρικής δυσλειτουργίας και ανασκόπηση πιθανών αλληλεπιδράσεων με άλλα φάρμακα που οι ασθενείς συχνά λαμβάνουν (πχ αντιβιοτικά, αντι-αρρυθμικά, PPIs κλπ).

Σε ασθενείς που μετά από ικανοποιητική αρχική ύφεση, εμφανίζουν αιματολογική υποτροπή ή επιδείνωση στην λειτουργία προσβεβλημένων οργάνων η οποία αποδίδεται στην συνεχιζόμενη παραγωγή αμυλοειδογενών ελαφρών αλυσίδων, ισχύουν οι επιλογές όπως και για ασθενείς που δεν επιτυγχάνουν ικανοποιητική αιματολογική ύφεση. Επιπλέον όμως μπορούν να εξεταστεί Α. η επιλεξιμότητα για

ΑΜΑΑΚ (νεότεροι ασθενείς με καλή καρδιακή λειτουργία) Β. η δυνατότητα επαναχορήγησης ενός παράγοντα είτε με παρόμοιο ή διαφορετικό συνδυασμό στις περιπτώσεις που η αρχική ύφεση ήταν μακρά (τουλάχιστον >2 έτη).

1.1 ΣΧΗΜΑΤΑ ΓΙΑ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΠΟΥ ΕΙΝΑΙ ΚΑΤΑΛΛΗΛΟΙ ΓΙΑ ΑΥΤΟΛΟΓΗ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ

ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΟ ΣΧΗΜΑ ΕΦΟΔΟΥ (4-6 ΚΥΚΛΟΙ)	ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ
Δαρατουμουμάμπη+ Βορτεζομίμπη+κυκλοφωσφαμίδη+δεξαμεθαζόνη (Dara-VCd)	II
Βορτεζομίμπη+κυκλοφωσφαμίδη+δεξαμεθαζόνη (VCd)	III



**Μεγαθεραπεία με Υψηλές Δόσεις Μελφαλάνης και
Αυτόλογη Μεταμόσχευση Αρχέγονων**

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΩΝ ΑΝΩΤΕΡΩ ΣΧΗΜΑΤΩΝ ΕΦΟΔΟΥ

Daratumumab-VCD (κύκλοι 4 εβδομάδων)	Εβδομάδες 1-4
Daratumumab (mg), SC	1800 (Εβδομαδιαία στους κύκλους 1-2, κάθε 2 εβδομάδες στους κύκλους 3-6)
Βορτεζομίμπη (mg/m ²), sc	1.3 (ημέρες 1, 8, 15, 22)
Κυκλοφωσφαμίδη (mg), iv ή p.o.	500 (ημέρες 1, 8, 15, 22)
Δεξαμεθαζόνη (mg), p.o. ή iv	10-40 (ημέρες 1, 8, 15, 22)

VCD (κύκλοι 4 εβδομάδων)	Εβδομάδες 1-4
Βορτεζομίμπη (mg/m ²), sc	1.3 (ημέρες 1, 8, 15, 22)
Κυκλοφωσφαμίδη (mg), iv ή p.o.	500 (ημέρες 1, 8, 15, 22)
Δεξαμεθαζόνη (mg), p.o. ή iv	10-40 (ημέρες 1, 8, 15, 22)

1.2. ΣΧΗΜΑΤΑ ΓΙΑ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΠΟΥ ΔΕΝ ΕΙΝΑΙ ΚΑΤΑΛΛΗΛΟΙ ΓΙΑ ΑΥΤΟΛΟΓΗ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ

ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΟ ΣΧΗΜΑ	ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ
Δαρατουμουμάμπη+ Βορτεζομίμπη+κυκλοφωσφαμίδη+δεξαμεθαζόνη (Dara-VCD)	I
Βορτεζομίμπη [±] /μελφαλάνη/δεξαμεθαζόνη (BMDex)	II
Βορτεζομίμπη [±] /κυκλοφωσφαμίδη/δεξαμεθαζόνη (VCD) ή VD	II

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΩΝ ΑΝΩΤΕΡΩ ΣΧΗΜΑΤΩΝ

Daratumumab-VCD (κύκλοι 4 εβδομάδων)	Εβδομάδες 1-4
Daratumumab (mg), SC	1800 (Εβδομαδιαία στους κύκλους 1-2, κάθε 2 εβδομάδες στους κύκλους 3-6, κάθε 4 εβδομάδες στους κύκλους 7-24)
Βορτεζομίμπη (mg/m ²), sc	1.3 (ημέρες 1, 8, 15, 22) για 6 κύκλους (24 εβδομάδες)
Κυκλοφωσφαμίδη (mg), iv ή p.o.	500 (ημέρες 1, 8, 15, 22) για 6 κύκλους (24 εβδομάδες)
Δεξαμεθαζόνη (mg), p.o. ή iv	10-40 (ημέρες 1, 8, 15, 22) για 6 κύκλους (24 εβδομάδες)

BMDex (8 ΚΥΚΛΟΙ)	Κύκλοι 1-2 (κύκλοι 28 ημερών/4 εβδομάδων)	Κύκλοι 3-8 (κύκλοι 35 ημερών/5 εβδομάδων)
	Εβδομάδες 1-2	Εβδομάδες 1-4
Βορτεζομίμπη (mg/m ²), sc	1.3 (ημ. 1, 4, 8, 11)	1.3 (ημέρα 1, 8, 15, 22)
Μελφαλάνη (mg/m ²), p.o.	0.22 (ημέρες 1-4)	0.22 (ημέρες 1-4)
Δεξαμεθαζόνη (mg), p.o.	40 (ημέρες 1-4)	40 (ημέρες 1-4)

VCD (κύκλοι 4 εβδομάδων μέχρι 6 κύκλοι)	Εβδομάδες 1-4
Βορτεζομίμπη (mg/m ²), sc	1.3 (ημέρες 1, 8, 15, 22)
Κυκλοφωσφαμίδη (mg), iv ή p.o.	500 (ημέρες 1, 8, 15, 22)
Δεξαμεθαζόνη (mg), p.o. ή iv	10-40 (ημέρες 1, 8, 15, 22)

MDex (κύκλος 4 εβδομάδων, μέχρι 9 κύκλοι)	
Μελφαλάνη (mg/kg), p.o.	0.22 (ημέρες 1-4)
Δεξαμεθαζόνη (mg), p.o.	40 (ημέρες 1-4)

2. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΠΙΛΟΓΕΣ ΣΕ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ ΥΠΟΤΡΟΠΗ

Στο σχήμα 2.1 περιγράφονται οι θεραπευτικές επιλογές αναλόγως της θεραπείας 1ης γραμμής.

2.1 ΘΕΡΑΠΕΙΑ 1ης ΥΠΟΤΡΟΠΗΣ – ΘΕΡΑΠΕΙΑ 2ης ΓΡΑΜΜΗΣ

Προηγούμενη έκθεση / αντοχή		1 ^η επιλογή	Εναλλακτικά σχήματα
ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΧΩΡΙΣ Ή ΕΥΑΙΣΘΗΤΟΙ ΣΕ ΠΡΟΗΓΟΥΜΕΝΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΒΟΡΤΕΖΟΜΙΜΠΗ		Daratumumab + Vd ή VCd (κατηγορία III)	Vd ή VCd ή BMDex (κατηγορία III)
ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΠΡΟΗΓΟΥΜΕΝΗ ΑΝΤΟΧΗ ΣΤΗΝ ΒΟΡΤΕΖΟΜΙΜΠΗ	ΧΩΡΙΣ Ή ΕΥΑΙΣΘΗΤΟΙ ΣΕ ΠΡΟΗΓΟΥΜΕΝΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ Daratumumab	Daratumumab + Rd ή PomD (κατηγορία III)	Daratumumab +/- Vd ή VCd (κατηγορία III) Daratumumab μονοθεραπεία (κατηγορία III) Isatuximab ^c (κατηγορία III) MDex (κατηγορία III)
	ΑΝΘΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ ΣΕ ΠΡΟΗΓΟΥΜΕΝΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ Daratumumab και παρουσία t(11;14)	Venetoclax (κατηγορία III)	Venetoclax + Bortezomib/Dex (κατηγορία III) Lenalidomide ή pomalidomide -Dex (+/- cyclophosphamide) (κατηγορία III) Belantamab Mafodotin (κατηγορία III) Teclistamab (κατηγορία III) MDex (κατηγορία III)
	ΑΝΘΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ ΣΕ ΠΡΟΗΓΟΥΜΕΝΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ Daratumumab και απουσία t(11;14)	Lenalidomide ή pomalidomide -Dex (+/- cyclophosphamide) (κατηγορία III)	Belantamab Mafodotin (κατηγορία III) Teclistamab (κατηγορία III) MDex (κατηγορία III)
		Η AMAAK μπορεί να αποτελεί επιλογή για επιλέξιμους ασθενείς. Η 2η AMAAK μπορεί να αποτελεί επιλογή αν το διάστημα χωρίς πρόοδο νόσου μετά την 1η AMAAK ήταν 3-4 ετών και δεν υπάρχουν άλλες διαθέσιμες επιλογές.	

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΧΩΡΙΣ Ή ΕΥΑΙΣΘΗΤΟΙ ΣΕ ΠΡΟΗΓΟΥ ΜΕΝΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ Daratumumab	ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΧΩΡΙΣ Ή ΕΥΑΙΣΘΗΤΟΙ ΣΕ ΠΡΟΗΓΟΥ ΜΕΝΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΒΟΡΤΕΖΟΜΙΜΠΗ	ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΕΥΑΙΣΘΗΤΟΙ ΣΕ ΠΡΟΗΓΟΥ ΜΕΝΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΛΕΝΑΛΙΔΟΜΙΔΗ	ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΑΝΘΕΚΤΙΚΟΙ ΣΕ ΠΡΟΗΓΟΥ ΜΕΝΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΛΕΝΑΛΙΔΟΜΙΔΗ	ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΑΝΘΕΚΤΙΚΟΙ ΣΕ ΠΡΟΗΓΟΥ ΜΕΝΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΒΟΡΤΕΖΟΜΙΜΠΗ
1η ΕΠΙΛΟΓΗ: Daratumumab +/- Vd ή VCd (κατηγορία III)	1η ΕΠΙΛΟΓΗ: Daratumumab +/- Vd ή VCd Vd-επαναχορήγηση	3η ΕΠΙΛΟΓΗ: Vd	3η ΕΠΙΛΟΓΗ: Vd (κατηγορία III)	3η ΕΠΙΛΟΓΗ: Rd (κατηγορία III)
2η ΕΠΙΛΟΓΗ: Daratumumab + Rd ή PomD (κατηγορία III)	2η ΕΠΙΛΟΓΗ: Vd ή VCd (κατηγορία III)	3η ΕΠΙΛΟΓΗ: Rd-επαναχορήγηση (κατηγορία III)	3η ΕΠΙΛΟΓΗ: MDex (κατηγορία III)	3η ΕΠΙΛΟΓΗ: MDex (κατηγορία III)
3η ΕΠΙΛΟΓΗ: Daratumumab μονοθεραπεία (κατηγορία III)				
	3η ΕΠΙΛΟΓΗ: MDex (κατηγορία III)	3η ΕΠΙΛΟΓΗ: MDex (κατηγορία III)		
Μεγαθεραπεία και 2η Αυτόλογη Μεταμόσχευση Αρχέγονων Αιμοποιητικών Κυττάρων αν το διάστημα χωρίς πρόοδο νόσου μετά την 1η Αυτόλογη Μεταμόσχευση ήταν άνω των 18 μηνών. Η Αλλογενής Μεταμόσχευση Αρχέγονων Αιμοποιητικών Κυττάρων από Συγγενή Συμβατό Δότη μπορεί να χορηγηθεί σε νέους ασθενείς (<50 ετών) χωρίς σημαντική καρδιακή δυσλειτουργία σύμφωνα και με τη γνώμη του θεράποντα ιατρού, αλλά τα δεδομένα είναι ιδιαίτερα περιορισμένα και το πιθανό όφελος πιθανότατα δεν δικαιολογεί την τοξικότητα και το κόστος				

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. *N Engl J Med*. 2003 Aug 7;349(6):583-96.
2. Fotiou D, Dimopoulos MA, Kastiris E. Systemic AL Amyloidosis: Current Approaches to Diagnosis and Management. *Hemasphere*. 2020 Aug;4(4):e454.
3. Kastiris E, Dimopoulos MA. Recent advances in the management of AL Amyloidosis. *Br J Haematol*. 2016 Jan;172(2):170-86.
4. Kyle RA, Linos A, Beard CM, et al. Incidence and natural history of primary systemic amyloidosis in Olmsted County, Minnesota, 1950 through 1989. *Blood*. 1992 Apr 1;79(7):1817-22.
5. Wechalekar AD, Gillmore JD, Hawkins PN. Systemic amyloidosis. *Lancet*. 2016 Jun 25;387(10038):2641-54.
6. Fernandez de Larrea C, Verga L, Morbini P, et al. A practical approach to the diagnosis of systemic amyloidoses. *Blood*. 2015 Apr 2;125(14):2239-44.
7. Vrana JA, Gamez JD, Madden BJ, et al. Classification of amyloidosis by laser microdissection and mass spectrometry-based proteomic analysis in clinical biopsy specimens. *Blood*. 2009 Dec 3;114(24):4957-9.
8. Dasari S, Theis JD, Vrana JA, et al. Amyloid Typing by Mass Spectrometry in Clinical Practice: a Comprehensive Review of 16,175 Samples. *Mayo Clin Proc*. 2020 Sep;95(9):1852-1864.
9. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, et al. Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation*. 2016 Jun 14;133(24):2404-12.
10. Rubin J, Maurer MS. Cardiac Amyloidosis: Overlooked, Underappreciated, and Treatable. *Annu Rev Med*. 2020 Jan 27;71:203-219.
11. Gertz MA, Comenzo R, Falk RH, et al. Definition of organ involvement and treatment response in immunoglobulin light chain amyloidosis (AL): a consensus opinion from the 10th International Symposium on Amyloid and Amyloidosis, Tours, France, 18-22 April 2004. *Am J Hematol*. 2005 Aug;79(4):319-28.
12. Palladini G, Dispenzieri A, Gertz MA, et al. New criteria for response to treatment in immunoglobulin light chain amyloidosis based on free light chain measurement and cardiac biomarkers: impact on survival outcomes. *J Clin Oncol*. 2012 Dec 20;30(36):4541-9.
13. Comenzo RL, Reece D, Palladini G, et al. Consensus guidelines for the conduct and reporting of clinical trials in systemic light-chain amyloidosis. *Leukemia*. 2012 Nov;26(11):2317-25.
14. Dispenzieri A, Gertz MA, Kyle RA, et al. Serum cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: a staging system for primary systemic amyloidosis. *J Clin Oncol*. 2004 Sep 15;22(18):3751-7.
15. Wechalekar AD, Schonland SO, Kastiris E, et al. A European collaborative study of treatment outcomes in 346 patients with cardiac stage III AL amyloidosis. *Blood*. 2013 Apr 25;121(17):3420-7.
16. Loustaud-Ratti VR, Cypierre A, Rousseau A, et al. Non-invasive detection of hepatic amyloidosis: FibroScan, a new tool. *Amyloid*. 2011 Mar;18(1):19-24.

17. Hawkins PN, Aprile C, Capri G, et al. Scintigraphic imaging and turnover studies with iodine-131 labelled serum amyloid P component in systemic amyloidosis. *Eur J Nucl Med*. 1998 Jul;25(7):701-8.
18. Kokotis P, Manios E, Schmelz M, et al. Involvement of small nerve fibres and autonomic nervous system in AL amyloidosis: comprehensive characteristics and clinical implications. *Amyloid*. 2020 Jun;27(2):103-110.
19. Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements. *J Clin Oncol*. 2012 Mar 20;30(9):989-95.
20. Bochtler T, Hegenbart U, Kunz C, et al. Translocation t(11;14) is associated with adverse outcome in patients with newly diagnosed AL amyloidosis when treated with bortezomib-based regimens. *J Clin Oncol*. 2015 Apr 20;33(12):1371-8.
21. Fotiou D, Theodorakakou F, Gavriatopoulou M, et al. Prognostic impact of translocation t(11;14) and of other cytogenetic abnormalities in patients with AL amyloidosis in the era of contemporary therapies. *Eur J Haematol*. 2023 Aug;111(2):271-278.
22. Muchtar E, Dispenzieri A, Kumar SK, et al. Interphase fluorescence in situ hybridization in untreated AL amyloidosis has an independent prognostic impact by abnormality type and treatment category. *Leukemia*. 2017 Jul;31(7):1562-1569.
23. Bochtler T, Hegenbart U, Kunz C, et al. Gain of chromosome 1q21 is an independent adverse prognostic factor in light chain amyloidosis patients treated with melphalan/dexamethasone. *Amyloid*. 2014 Mar;21(1):9-17.
24. Sachchithanantham S, Roussel M, Palladini G, et al. European Collaborative Study Defining Clinical Profile Outcomes and Novel Prognostic Criteria in Monoclonal Immunoglobulin M-Related Light Chain Amyloidosis. *J Clin Oncol*. 2016 Jun 10;34(17):2037-45.
25. Khwaja J, D'Sa S, Minnema MC, et al. IgM monoclonal gammopathies of clinical significance: diagnosis and management. *Haematologica*. 2022 Sep 1;107(9):2037-2050.
26. Manwani R, Sachchithanantham S, Mahmood S, et al. Treatment of IgM-associated immunoglobulin light-chain amyloidosis with rituximab-bendamustine. *Blood*. 2018 Aug 16;132(7):761-764.
27. Wechalekar AD, Lachmann HJ, Goodman HJ, et al. AL amyloidosis associated with IgM paraproteinemia: clinical profile and treatment outcome. *Blood*. 2008 Nov 15;112(10):4009-16.
28. Palladini G, Hegenbart U, Milani P, et al. A staging system for renal outcome and early markers of renal response to chemotherapy in AL amyloidosis. *Blood*. 2014 Oct 09;124(15):2325-32.
29. Godara A, Toskic D, Albanese J, et al. Involved free light chains <10 mg/L with treatment predict better outcomes in systemic light-chain amyloidosis. *Am J Hematol*. 2021 Jan;96(1):E20-E23.
30. Godara A, Toskic D, Rosenthal B, et al. In Systemic Light-Chain Amyloidosis Complete and Very Good Partial Responses Are Not Enough: Involved Free

- Light Chain (iFLC) Levels < 10mg/L Are Associated with Optimal Long-Term Survival. *Blood*. 2019;134(Supplement_1):4369-4369.
31. Bomsztyk J, Ravichandran S, Giles HVD, et al. Complete responses in AL amyloidosis are unequal - the impact of free light chain mass spectrometry in AL amyloidosis. *Blood*. 2024 Jan 9.
 32. Kastritis E, Fotiou D, Theodorakakou F, et al. Timing and impact of a deep response in the outcome of patients with systemic light chain (AL) amyloidosis. *Amyloid*. 2021 Mar;28(1):3-11.
 33. Kastritis E, Kostopoulos IV, Theodorakakou F, et al. Next generation flow cytometry for MRD detection in patients with AL amyloidosis. *Amyloid*. 2021 Mar;28(1):19-23.
 34. Kastritis E, Kostopoulos IV, Terpos E, et al. Evaluation of minimal residual disease using next-generation flow cytometry in patients with AL amyloidosis. *Blood Cancer J*. 2018 May 24;8(5):46.
 35. Wechalekar AD, Cibeira MT, Gibbs SD, et al. Guidelines for non-transplant chemotherapy for treatment of systemic AL amyloidosis: EHA-ISA working group. *Amyloid*. 2023 Mar;30(1):3-17.
 36. Sanchorawala V, Boccadoro M, Gertz M, et al. Guidelines for high dose chemotherapy and stem cell transplantation for systemic AL amyloidosis: EHA-ISA working group guidelines. *Amyloid*. 2022 Mar;29(1):1-7.
 37. Kastritis E, Palladini G, Minnema MC, et al. Daratumumab-Based Treatment for Immunoglobulin Light-Chain Amyloidosis. *New England Journal of Medicine*. 2021;385(1):46-58.
 38. Palladini G, Sachchithanantham S, Milani P, et al. A European collaborative study of cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone in upfront treatment of systemic AL amyloidosis. *Blood*. 2015 May 18.
 39. Manwani R, Cohen O, Sharpley F, et al. A prospective observational study of 915 patients with systemic AL amyloidosis treated with upfront bortezomib. *Blood*. 2019 Dec 19;134(25):2271-2280.
 40. Palladini G, Schonland S, Merlini G, et al. The management of light chain (AL) amyloidosis in Europe: clinical characteristics, treatment patterns, and efficacy outcomes between 2004 and 2018. *Blood Cancer J*. 2023 Jan 25;13(1):19.
 41. Kastritis E, Leleu X, Arnulf B, et al. Bortezomib, Melphalan, and Dexamethasone for Light-Chain Amyloidosis. *J Clin Oncol*. 2020 Oct 1;38(28):3252-3260.
 42. Balsman E. Bortezomib therapy-related lung disease in a patient with light chain amyloidosis: A case report. *J Oncol Pharm Pract*. 2017 Oct;23(7):545-548.
 43. Vandeix E, Favard F, Pichon N, et al. Bortezomib-induced bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Case Rep Pulmonol*. 2012;2012:430141.
 44. Boyer JE, Batra RB, Ascensao JL, et al. Severe pulmonary complication after bortezomib treatment for multiple myeloma. *Blood*. 2006 Aug 1;108(3):1113.
 45. Kastritis E, Roussou M, Gavriatopoulou M, et al. 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*. 2015 Apr;90(4):E60-5.
46. Dubrey SW, Reece DE, Sanchorawala V, et al. Bortezomib in a phase 1 trial for patients with relapsed AL amyloidosis: cardiac responses and overall effects. *QJM*. 2011 Nov;104(11):957-70.
47. Dispenzieri A, Kastiris E, Wechalekar AD, et al. A randomized phase 3 study of ixazomib-dexamethasone versus physician's choice in relapsed or refractory AL amyloidosis. *Leukemia*. 2022 Jan;36(1):225-235.
48. Ravichandran S, Hall A, Jenner M, et al. A phase 1b dose-escalation study of carfilzomib in combination with thalidomide and dexamethasone in patients with relapsed/refractory systemic immunoglobulin light chain amyloidosis. *Amyloid*. 2023 Sep;30(3):290-296.
49. Manwani R, Mahmood S, Sachchithanantham S, et al. Carfilzomib is an effective upfront treatment in AL amyloidosis patients with peripheral and autonomic neuropathy. *Br J Haematol*. 2019 Dec;187(5):638-641.
50. Venner CP, Gillmore JD, Sachchithanantham S, et al. A matched comparison of cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone (CVD) versus risk-adapted cyclophosphamide, thalidomide and dexamethasone (CTD) in AL amyloidosis. *Leukemia*. 2014 Jul 16.
51. Wechalekar AD, Goodman HJ, Lachmann HJ, et al. Safety and efficacy of risk-adapted cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone in systemic AL amyloidosis. *Blood*. 2007 Jan 15;109(2):457-64.
52. Wechalekar AD, Goodman HJB, Gillmore JD, et al. Efficacy of Risk Adapted Cyclophosphamide, Thalidomide and Dexamethasone in Systemic AL Amyloidosis. *ASH Annual Meeting Abstracts*. 2005 November 16, 2005;106(11):3496-.
53. Dispenzieri A, Lacy MQ, Zeldenrust SR, et al. The activity of lenalidomide with or without dexamethasone in patients with primary systemic amyloidosis. *Blood*. 2007 Jan 15;109(2):465-70.
54. Sanchorawala V, Wright DG, Rosenzweig M, et al. Lenalidomide and dexamethasone in the treatment of AL amyloidosis: results of a phase 2 trial. *Blood*. 2007 Jan 15;109(2):492-6.
55. Kumar S, Hayman SR, Buadi F, et al. A Phase II Trial of Lenalidomide, Cyclophosphamide and Dexamethasone (RCD) in Patients with Light Chain Amyloidosis. *ASH Annual Meeting Abstracts*. 2009 November 20, 2009;114(22):3853-.
56. Kastiris E, Terpos E, Roussou M, et al. A phase 1/2 study of lenalidomide with low-dose oral cyclophosphamide and low-dose dexamethasone (RdC) in AL amyloidosis. *Blood*. 2012 Jun 7;119(23):5384-90.
57. Cibeira MT, Oriol A, Lahuerta JJ, et al. A phase II trial of lenalidomide, dexamethasone and cyclophosphamide for newly diagnosed patients with systemic immunoglobulin light chain amyloidosis. *Br J Haematol*. 2015 Sep;170(6):804-13.
58. Kastiris E, Dialoupi I, Gavriatopoulou M, et al. Primary treatment of light-chain amyloidosis with bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone. *Blood Adv*. 2019 Oct 22;3(20):3002-3009.

59. Dispenzieri A, Gertz MAA, Hayman SR, et al. A Phase-2 Study of Pomalidomide and Dexamethasone In Previously-Treated Light-Chain (AL) Amyloidosis. ASH Annual Meeting Abstracts. 2010 November 19, 2010;116(21):987-.
60. Dispenzieri A, Buadi F, Laumann K, et al. Activity of pomalidomide in patients with immunoglobulin light-chain amyloidosis. Blood. 2012 Jun 7;119(23):5397-404.
61. Milani P, Rosin MV, Foli A, et al. High-Dose Pomalidomide and Dexamethasone Induce Rapid Responses In Patients With AL Amyloidosis Exposed To Alkylators, Immune Modulatory Drugs, and Proteasome Inhibitors. Vol. 122. 2013 2013-11-15 00:00:00. (21).
62. Santhorawala V, Shelton AC, Lo S, et al. Pomalidomide and dexamethasone in the treatment of AL amyloidosis: results of a phase 1 and 2 trial. Blood. 2016 Aug 25;128(8):1059-62.
63. Palladini G, Milani P, Foli A, et al. A phase 2 trial of pomalidomide and dexamethasone rescue treatment in patients with AL amyloidosis. Blood. 2017 Apr 13;129(15):2120-2123.
64. Zonder JA, Santhorawala V, Kukreti V, et al. Phase I Trial of Pomalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone As Frontline Treatment of AL Amyloidosis. Blood. 2017;130(Suppl 1):3158-3158.
65. Kastritis E, Minnema MC, Dimopoulos MA, et al. Efficacy and Safety of Daratumumab Monotherapy in Newly Diagnosed Patients with Stage 3B Light-Chain Amyloidosis: A Phase 2 Study By the European Myeloma Network. Blood. 2023;142(Supplement 1):539-539.
66. Hegenbart UB, T. Dreger, P. Kimmich, R. Ziehl, R. Goldschmidt, H. Ho, A. Schonland, S. . Long-Term Results of 174 Patients with Systemic AL Amyloidosis Treated with High-Dose Melphalan and Autologous Stem Cell Transplantation: A Single Center Experience [Abstract]. Haematologica 2014;99:S1305.
67. Santhorawala V. High dose melphalan and autologous peripheral blood stem cell transplantation in AL amyloidosis. Hematol Oncol Clin North Am. 2014 Dec;28(6):1131-44.
68. Cibeira MT, Santhorawala V, Seldin DC, et al. Outcome of AL amyloidosis after high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation: long-term results in a series of 421 patients. Blood. 2011 Oct 20;118(16):4346-52.
69. D'Souza A, Dispenzieri A, Wirk B, et al. Improved Outcomes After Autologous Hematopoietic Cell Transplantation for Light Chain Amyloidosis: A Center for International Blood and Marrow Transplant Research Study. J Clin Oncol. 2015 Nov 10;33(32):3741-9.
70. Landau H, Hassoun H, Rosenzweig MA, et al. Bortezomib and dexamethasone consolidation following risk-adapted melphalan and stem cell transplantation for patients with newly diagnosed light-chain amyloidosis. Leukemia. 2013 Apr;27(4):823-8.
71. Sidana S, Larson DP, Greipp PT, et al. IgM AL amyloidosis: delineating disease biology and outcomes with clinical, genomic and bone marrow morphological features. Leukemia. 2020 May;34(5):1373-1382.

72. Lentzsch S, Lagos GG, Comenzo RL, et al. Bendamustine With Dexamethasone in Relapsed/Refractory Systemic Light-Chain Amyloidosis: Results of a Phase II Study. *J Clin Oncol*. 2020 Feb 21;JCO1901721.
73. Milani P, Schonland S, Merlini G, et al. Treatment of AL amyloidosis with bendamustine: a study of 122 patients. *Blood*. 2018 Nov 1;132(18):1988-1991.
74. Palladini G, Schonland SO, Milani P, et al. Treatment of AL Amyloidosis with Bendamustine. *ASH Annual Meeting Abstracts*. 2012 November 16, 2012;120(21):4057-.
75. Palladini G, Foli A, Russo P, et al. Treatment of IgM-associated AL amyloidosis with the combination of rituximab, bortezomib, and dexamethasone. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2011 Feb;11(1):143-5.
76. Pika T, Hegenbart U, Flodrova P, et al. First report of ibrutinib in IgM-related amyloidosis: few responses, poor tolerability, and short survival. *Blood*. 2018 Jan 18;131(3):368-371.
77. Sidiqi MH, Buadi FK, Dispenzieri A, et al. Autologous Stem Cell Transplant for IgM-Associated Amyloid Light-Chain Amyloidosis. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019 Mar;25(3):e108-e111.
78. Lebel E, Kastiris E, Palladini G, et al. Venetoclax in Relapse/Refractory AL Amyloidosis-A Multicenter International Retrospective Real-World Study. *Cancers (Basel)*. 2023 Mar 10;15(6).
79. Pasquer H, Belhadj K, Dupuis J, et al. Venetoclax induces profound and sustained responses in patients with relapsed/refractory light-chain amyloidosis. *Br J Haematol*. 2021 May;193(3):674-677.
80. Sidiqi MH, Al Saleh AS, Leung N, et al. Venetoclax for the treatment of translocation (11;14) AL amyloidosis. *Blood Cancer J*. 2020 May 11;10(5):55.
81. Premkumar VJ, Lentzsch S, Pan S, et al. Venetoclax induces deep hematologic remissions in t(11;14) relapsed/refractory AL amyloidosis. *Blood Cancer J*. 2021 Jan 11;11(1):10.