

**Current therapies for AL amyloidosis: literature review and our data**A.G. Smirnova<sup>1</sup>, S.N. Bondarenko<sup>1</sup>, A.A. Kisina<sup>2</sup>, A.V. Smirnov<sup>2</sup>, A. Tsander<sup>3</sup>, and B.V. Afanasyev<sup>1</sup>**АБСТРАКТ**

AL amyloidosis is a relatively rare condition belonging to plasma cell dyscrasias with very heterogeneous clinical presentation and poor prognosis. This article presents a brief description of AL amyloidosis, current therapies, and our own statistics on new combination therapy outcomes. We included 46 patients with confirmed AL amyloidosis who received autologous stem cell transplantation and standard combination chemotherapy, including melphalan + dexamethasone or bortezomib + dexamethasone.

**Keywords:** AL amyloidosis, therapy, hematopoietic stem cell transplantation, melphalan, bortezomib.

<sup>1</sup> R.M. Gorbacheva Institute of Pediatric Hematology and Transplantology, I.P. Pavlov State Medical University

197022, ul. Lva Tolstogo, d. 6/8, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>2</sup> Research Institute of Nephrology, I.P. Pavlov State Medical University 197022, ul. Lva Tolstogo, d. 6/8, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>3</sup> Universitare Transplantations-Centrum, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf 20246, Martinistrasse 52, Gamburg, Germany

A.G. Smirnova, MD, PhD, Head of diagnostic office  
dr.annasmirnova@gmail.com

S.N. Bondarenko, MD, PhD, Assistant professor, Head of Department of oncology, hematology, and transplantology for adolescents and adults  
dr.sergeybondarenko@gmail.com

A.A. Kisina, MD, Head of 1st Nephrology department  
1nephro@mail.ru

A.V. Smirnov, MD, PhD, DSci, Prof., Head of Division of preliminary course of internal medicine, Director of Research Institute of Nephrology

A. Tsander, MD, PhD, DSci, Prof., Director, Universitare Transplantations-Centrum

B.V. Afanasyev, MD, PhD, DSci, Prof., Head of Division of hematology, transfusionology, and transplantology, St. Petersburg Pavlov

**Correspondence should be sent to A.G. Smirnova**

197022, ul. Lva Tolstogo, d. 6/8, St. Petersburg, Russian Federation  
Tel: +7(812)2330777

**Корреспондентский адрес:**

А.Г. Смирнова  
197022, ул. Льва Толстого, д. 6/8, Санкт-Петербург,  
Российская Федерация  
Тел: +7(812)2330777

**Принято в печать: 14 мая 2013 г.**

**Современные методы лечения AL амилоидоза: обзор литературы и собственные данные**А.Г. Смирнова<sup>1</sup>, С.Н. Бондаренко<sup>1</sup>, А.А. Кисина<sup>2</sup>, А.В. Смирнов<sup>2</sup>, А. Цандер<sup>3</sup>, Б.В. Афанасьев<sup>1</sup>**РЕФЕРАТ**

AL амилоидоз — достаточно редкое заболевание из группы плазмочелочных дискразий, имеющее крайне неоднородную клиническую картину и плохой прогноз. В статье представлены краткое описание данной патологии, обзор современных методов лечения, а также собственные данные. В исследование включено 46 больных с диагнозом AL амилоидоза, которые получали лечение как с использованием аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, так и стандартной химиотерапии, включающей комбинации дексаметазона с мелфаланом или бортезомибом.

**Ключевые слова:**

AL амилоидоз, лечение, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, мелфалан, бортезомиб.

**ВВЕДЕНИЕ**

AL амилоидоз, или первичный системный амилоидоз, — системное заболевание, при котором происходит отложение в тканях нерасстворимого фибриллярного белка, амилоида, образующегося за счет избыточной продукции свободных легких цепей иммуноглобулинов (СЛЦ) клональными плазматическими клетками, что приводит к нарушению функций органов и систем.

В названии AL амилоидоз «А» означает амилоид, «L» — легкие цепи иммуноглобулинов.

AL амилоидоз может быть связан с множественной миеломой (ММ) или другими В-клеточными лимфопролиферативными заболеваниями, но в большинстве случаев является самостоятельным заболеванием. Часто-

та AL амилоидоза составляет 8 случаев на 1 000 000 населения в год. Мужчины болеют несколько чаще, чем женщины. Медиана возраста к моменту диагностики составляет 63 года. Только у 10 % пациентов заболевание выявляется в возрасте моложе 50 лет. AL амилоидоз развивается достаточно быстро, и без лечения медиана выживаемости пациентов редко превышает 1 год из-за прогрессивного ухудшения функции органов [1].

При AL амилоидозе наиболее часто поражаются почки и сердце, а также печень, ЖКТ, нервная система и мягкие ткани. Макроглоссия и периорбитальная пурпура относятся к патогномичным признакам этого заболевания. У  $1/3$  пациентов имеется поражение трех или более органов и систем [2].

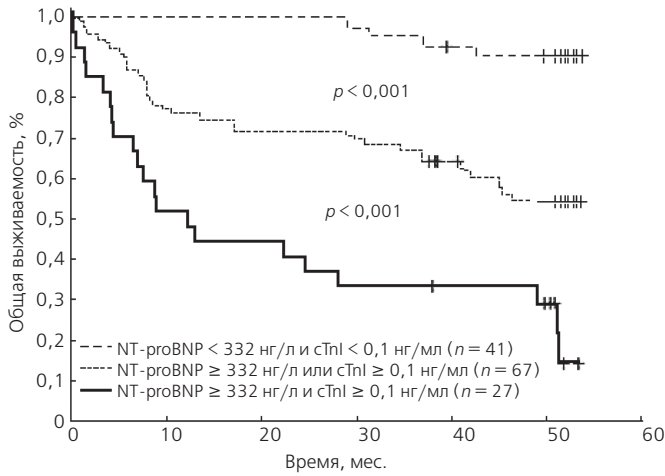
Наличие отложений амилоида в миокарде считается наиболее неблагоприятным признаком.

<sup>1</sup> Институт детской гематологии, онкологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова

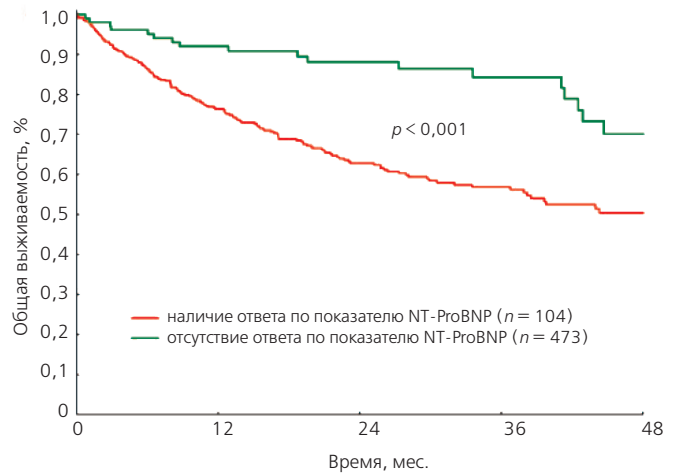
197022, ул. Льва Толстого, д. 6/8, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт нефрологии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова 197022, ул. Льва Толстого, д. 6/8, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>3</sup> Центр трансплантации костного мозга Медицинского университета Гамбург-Эппендорф 20246, Мартинштрассе 52, Гамбург, Германия



**Рис. 1.** Общая выживаемость больных AL амилоидозом в группах с различным уровнем NT-ProBNP и сердечной формой тропонина I (сTnI) [3]



**Рис. 2.** Общая выживаемость больных AL амилоидозом в зависимости от уровня NT-ProBNP после лечения [6]

гоприятным прогностическим фактором. В связи с этим для ранней диагностики поражения сердца была разработана система стадирования, основанная на определении таких маркеров повреждения миокарда, как тропонин I и N-концевой мозговой натрийуретический пропептид (NT-proBNP) (рис. 1) [3–5]. Пациенты с резко повышенным уровнем обоих ферментов имеют наихудший прогноз. Эти маркеры также помогают оценить эффективность терапии. Их уровень снижается у пациентов с поражением сердца при уменьшении СЛЦ в результате лечения (рис. 2) [6].

Концентрация амилоидогенных СЛЦ в сыворотке в дебюте заболевания также определяет тяжесть поражения органов при AL амилоидозе и служит самостоятельным прогностическим фактором (рис. 3) [7–9].

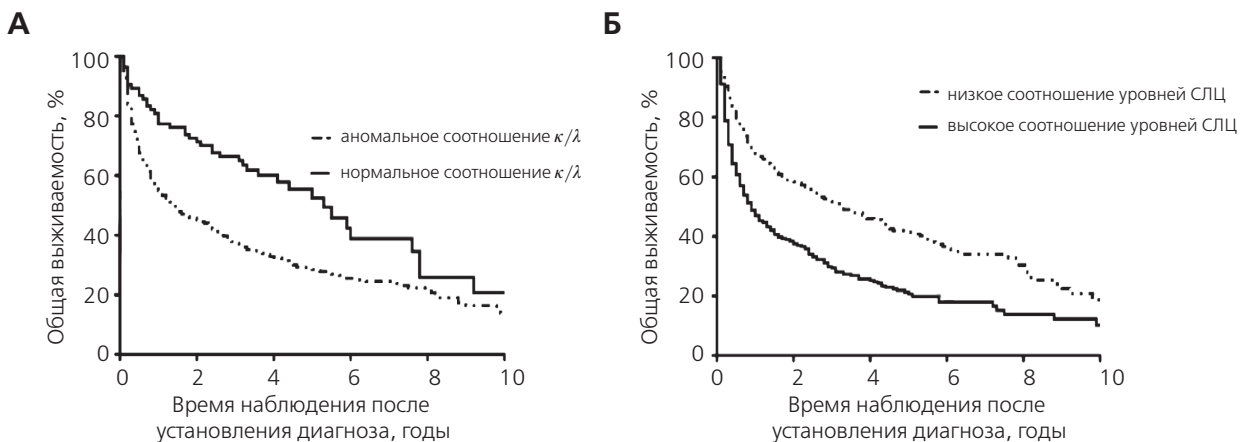
По современной классификации, AL амилоидоз, наряду с MM, относится к группе заболеваний, обозначенных как плазмоклеточные дискразии. В их основе лежит клональная пролиферация злокачественных плазматических клеток в костном мозге, которые начинают продуцировать моноклональный парапротеин. Общая природа этих заболеваний позволила предположить, что и методы лечения могут быть общими. В основе терапии AL амилоидоза лежит подавление или элиминация патологического клона плазматических клеток, в связи с чем используют схемы химиотерапии (ХТ), назначаемые при MM. Однако их применение у больных AL амилоидозом

сопровождается значительно большей токсичностью и увеличением летальности, связанной с лечением, за счет наличия полиорганных поражений.

Цель терапии AL амилоидоза — снизить продукцию СЛЦ, которые формируют амилоид, что приводит к улучшению функции пораженных органов [10]. Для оценки эффективности терапии используют как гематологические, так и клинические показатели. Обновленные критерии гематологического и клинического ответов были представлены на 12-м Международном симпозиуме по амилоидозу (табл. 1) [11]. Доказано, что достижение гематологической ремиссии (ГР) приводит к увеличению общей выживаемости (ОВ) больных (рис. 4). Важно отметить, что гематологический и клинический ответы необходимо оценивать вместе, т. к. достижение только гематологического ответа не улучшает показателей выживаемости [12]. Клинический ответ может отставать от гематологического на несколько месяцев, а увеличение уровня СЛЦ, наоборот, может опережать прогрессию симптомов заболевания [13].

**Стандартная химиотерапия**

Мелфалан и преднизолон для приема внутрь были первой схемой терапии, которую в 1978 г. использовали R.A. Kyle и P.R. Greipp для лечения AL амилоидоза. Они доказали положительное влияние ХТ на функцию органов и уменьшение отложения амилоида в печени путем по-



**Рис. 3.** Общая выживаемость больных AL амилоидозом в группах больных с различным соотношением уровней свободных легких цепей иммуноглобулинов κ/λ [7]: А — нормальное и аномальное соотношение; Б — высокое и низкое соотношение

Таблица 1. Критерии клинического и гематологического ответов [11]

Клинический ответ	
Сердце	Уменьшение толщины межжелудочковой перегородки на 2 мм Увеличение фракции выброса на 20 % Уменьшение сердечной недостаточности на 2 класса по NYHA (Нью-йоркская кардиологическая ассоциация) без увеличения дозы диуретиков Нет увеличения толщины левого желудочка и/или уменьшения NT-proBNP ( $\geq 30\%$ и $\geq 300$ нг/л соответственно) при скорости клубочковой фильтрации $\geq 45$ мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>
Почки	Уменьшение суточной экскреции белка с мочой на 50 % при отсутствии уменьшения клиренса креатинина $\geq 25\%$ и увеличения уровня креатинина $\geq 0,5$ мг/дл
Печень	Уменьшение исходно повышенной активности щелочной фосфатазы на 50 % и размера печени на 2 см
Гематологический ответ	
Полная ремиссия	Отрицательная иммунофиксация СЛЦ (кровь и моча), нормальное соотношение $\kappa/\lambda$
Очень хорошая частичная ремиссия	Разница СЛЦ $< 40$ мг/л
Частичная ремиссия	Уменьшение разницы СЛЦ на 50 %
Нет ремиссии	Прочие критерии

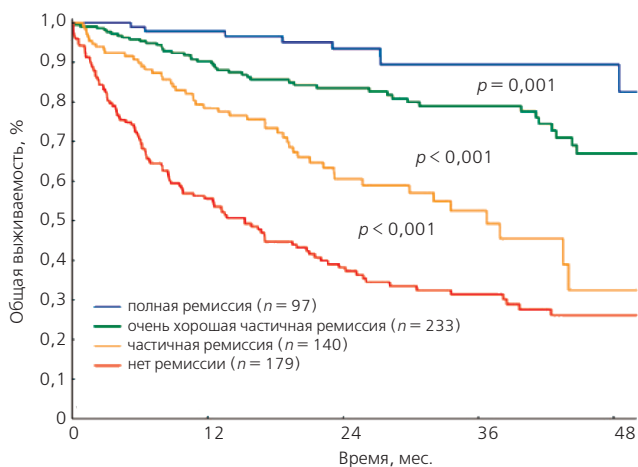


Рис. 4. Общая выживаемость больных AL амилоидозом в группах с разным гематологическим ответом [57]

вторных биопсий [14, 15]. В исследовании мелфалана и преднизолона по сравнению с колхицином, который широко используется при лечении АА амилоидоза, медиана ОВ больных, получавших мелфалан и преднизолон, увеличилась с 8 до 18 мес. Частота гематологического ответа составила 20 %, медиана достижения ответа — 12 мес. [16, 17]. Однако у пациентов, проживших более 3,5 года после лечения мелфаланом, риск развития миелодиспластических синдромов и вторичных лейкозов достигал 20 %.

В многоцентровом исследовании II фазы Southwest Oncology Group (SWOG) при пульс-терапии дексаметазоном с последующим назначением дексаметазона и интерферонов- $\alpha$  в поддерживающем режиме получено 53 % гематологических ответов, в т. ч. 24 % полных ремиссий [18]. Частота клинического ответа (КО) равна 45 %. Медиана выживаемости составила 31 мес. при 2-летней ОВ и бессобытийной выживаемости (БСВ) 60 и 52 % соответственно.

Итальянские исследователи (Italian Amyloidosis Study Group) пациентам, не подходящим для аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК), назначали пероральный мелфалан и дексаметазон. Частота ГР увеличилась до 67 %, в т. ч. полных гематологических ремиссий (ПГР) — до 33 % [19]. Медиана достижения ответа уменьшилась до 4,5 мес. Частота КО составила 48 %. Доложено о 2 случаях летального исхода, связанного с лечением в первые

100 дней, а у 1 пациента диагностирован миелодиспластический синдром. Медиана ОВ превысила 4 года.

Таким образом, комбинация мелфалана с дексаметазоном была более эффективной, чем назначение преднизолона. Однако высокая частота миелодиспластических синдромов послужила основанием для поиска новых схем лечения AL амилоидоза.

#### Новые препараты

Успешное использование новых препаратов, например иммуномодуляторов (талидомид, леналидомид, помалидомид), а также ингибитора протеасом (бортезомиб) в лечении ММ позволило применять их при AL амилоидозе.

Первые результаты монотерапии талидомидом в Mayo Clinic показали крайне низкую переносимость пациентами с AL амилоидозом высоких доз препарата [20]. Все 12 больных не смогли закончить лечение (6 — из-за побочных эффектов, 4 — из-за прогрессирования заболевания, 2 пациента умерли).

В клиническом исследовании Italian Amyloidosis Study Group (II фаза) использовался талидомид и дексаметазон в качестве второй линии терапии AL амилоидоза [21]. Начальная доза талидомида была 100 мг с последующим увеличением до 400 мг и дексаметазон 20 мг в 1–4-й день каждые 3 нед. Частота ГР составила 48 %, в т. ч. 19 % ПГР, причем эффект был лучше у пациентов, получавших более высокую дозу талидомида. Медиана достижения ответа уменьшилась до 3,6 мес. Частота КО составила 26 %. Токсичность, связанная с лечением, была более высокой, чем у больных ММ, получавших аналогичную терапию, и достигала 65 %. Частыми побочными эффектами были задержка жидкости и клинически значимая брадикардия без увеличения интервала QT, тогда как нейропатия и тромбозмболические осложнения встречались редко. Таким образом, назначение меньшей дозы талидомида по сравнению с предыдущим исследованием и добавление дексаметазона позволили улучшить результаты лечения пациентов с AL амилоидозом.

Лучшие результаты лечения AL амилоидоза с использованием стандартной химиотерапии (сХТ) показало исследование National Amyloidosis Centre (Великобритания) [22]. При использовании циклофосфида, талидомида и дексаметазона достигнуто 74 % ГР, в т. ч. 21 % ПГР. КО получен у 27 % больных. Медиана выживаемости составила 41 мес. от начала терапии, 3-летняя

Таблица 2. Сравнительная характеристика схем лечения больных с первичным амилоидозом

Клиника, автор	Год	Схема	Число больных	ГО (ПР), %	Медиана достижения ГО и/или ПР, мес.	КО, %	Токсичность (III–IV степени), %
Mayo Clinic, R.A. Kyle, P.R. Greipp	1997	Мелфалан, преднизолон	220	20	12,0	44	—
SWOG, M.V. Dhondapkar	2004	Дексаметазон, интерферон- $\alpha$	87	53 (24)	3,5	45	53
Italian Amyloidosis Study Group, G. Palladini	2004	Мелфалан, дексаметазон	46	67 (33)	4,5	48	11
Italian Amyloidosis Study Group, G. Palladini	2005	Талидомид, дексаметазон	31	48 (19)	3,6	26	65
National Amyloidosis Centre, A. Wechalekar	2007	Циклофосфамид, талидомид, дексаметазон	75	74 (21)	2,0	27	60
Mayo Clinic, A. Dispenzieri	2007	Леналидомид, дексаметазон	23	67 (29)	6,2	41	86
Boston University Medical Center, V. Santhorawala	2007	Леналидомид, дексаметазон	34	67 (29)	5,5	21	65
National Amyloidosis Centre, A. Wechalekar	2008	Бортезомиб, дексаметазон	20	80 (15)	2,5	38	40

ГО — гематологический ответ; ПР — полная ремиссия; КО — клинический ответ

ОВ в группе ПГР составила 100 %, в группе частичных гематологических ремиссий (ЧГР) — 82 %. Токсичность выше II степени наблюдалась у 60 % больных, 8 % пациентов прекратили лечение в связи с побочными эффектами. Летальность, связанная с лечением, не превысила 4 %. Единственными независимыми факторами, влияющими на показатели ОВ, были достижение ГР и соматический статус. Назначение талидомида в качестве поддерживающей терапии улучшило показатели БСВ, но не повлияло на ОВ.

Исследования двух американских центров (Mayo Clinic и Boston University Medical Center), посвященные следующему поколению иммуномодуляторов (леналидомид), также показали необходимость снижать дозу препарата и добавлять дексаметазон [23, 24]. Частота ГР составила 67 %, в т. ч. 29 % ПГР. КО получен у 41 % больных. Однако токсичность III–IV степени достигала 86 %. Характер осложнений был иной, чем при терапии талидомидом. Чаще всего имели место сыпь и нейтропения.

Иммуномодулятор III поколения помалидомид в сочетании с дексаметазоном позволил получить ГР у 47 % пациентов с предшествующим лечением. Однако достижение ГР сопровождалось повышением уровня NT-proBNP, что требует дальнейших исследований для получения ответа на вопрос, действительно ли это проявление кардиотоксичности помалидомида. Токсичность III степени и выше наблюдалась у 56 % пациентов, чаще всего имели место нейтропения и слабость [25, 26].

Данные National Amyloidosis Centre по использованию ингибитора протеасом бортезомиба у пациентов, предварительно получавших терапию, в т. ч. талидомидом, также показывают высокую эффективность этого препарата, но лечение сопровождается высокой токсичностью [27]. Частота ГР достигает 80 %, в т. ч. 15 % ПГР. КО получен у 38 % больных. Однако токсичность различной степени наблюдалась у 75 % пациентов, из них в 20 % случаев — полинейропатия. Кроме того, 40 % больных прекратили лечение из-за осложнений терапии.

При добавлении к бортезомибу дексаметазона при рецидивах заболевания либо у пациентов, не являющихся кандидатами на высокодозную химиотерапию, было достигнуто 94 % ГР, в т. ч. 44 % ПГР и 28 % КО [28]. Среднее время достижения ГР составило 1 мес., КО — 4 мес. Лечение прекратило 44 % пациентов из-за побочных эффектов бортезомиба, наиболее частым из которых была нейротоксичность — 67 %.

Комбинация бортезомиба, мелфалана и дексаметазона позволила увеличить частоту ГР до 83 % [29, 30], а сочетание циклофосфамида, бортезомиба и дексаметазона — до 93 % [31]. Эти исследования включали как больных с впервые выявленным AL амилоидозом, так и с рецидивами заболевания.

В табл. 2 приведены результаты некоторых исследований схем сХТ.

Несмотря на многообещающие результаты в достижении положительных ответов при использовании новых препаратов в лечении множественной миеломы, данные относительно длительности ремиссий и ОВ пока отсутствуют. Для выработки оптимальных режимов, включающих новые лекарственные средства, требуются дальнейшие исследования.

#### Высокодозная химиотерапия с аутоТГСК

Высокодозная химиотерапия (ВДХТ) с аутоТГСК впервые применена для лечения AL амилоидоза в Boston University Medical Center [32, 33]. В первое исследование включено 5 пациентов, а в 1998 г. их число увеличилось до 25.

Эффективность ВДХТ с аутоТГСК в лечении AL амилоидоза доказана во многих центрах. Этот метод лечения демонстрирует высокую частоту ПГР (около 40 %) и КО (25–45 %), медиана ОВ составляет около 5 лет [34–38]. Имеются данные о большей длительности ремиссий и лучшей ОВ после аутоТГСК по сравнению с ХТ [39, 40]. Однако высокая летальность, связанная с лечением, существенно ограничивает применение этого метода. Уменьшение частоты осложнений во время проведения аутоТГСК достигается путем тщательного отбора пациентов, но при этом  $\frac{3}{4}$  больных с впервые выявленным AL амилоидозом не могут быть кандидатами на ВДХТ в связи с тяжестью поражения органов и систем.

На основании ретроспективного анализа данных Mayo Clinic R.L. Comenzo и M.A. Gertz (2002) предложена стратификация рисков для пациентов — кандидатов на аутоТГСК (табл. 3) [41, 42].

В зависимости от группы риска и возраста теми же авторами были предложены различные градации доз мелфалана в режиме кондиционирования с целью снизить летальность, связанную с лечением (табл. 4).

Группа исследователей из Boston University Medical Center в 2011 г. опубликовала свои последние результаты по лечению больных AL амилоидозом с использованием ВДХТ мелфаланом с аутоТГСК [43]. В период с 1994 по 2008 г. в исследование включен 421 пациент. Медиана

**Таблица 3.** Стратификация риска аутоТГСК при AL амилоидозе

Группа риска	Признаки
Низкий	Любой возраст Поражение 1 или 2 органов Нет поражения сердца Клиренс креатинина $\geq$ 51 мл/мин
Промежуточный	Возраст менее 71 года 1 или 2 пораженных органа Поражение сердца или почек Клиренс креатинина $\geq$ 51 мл/мин Бессимптомное или компенсированное поражение сердца
Высокий	Поражение 3 органов Есть симптомы поражения сердца

ОВ составила 6,3 года, медиана БСВ — 2,6 года. ПГР достигнута у 43 % пациентов, КО — у 53 %. При этом медиана ОВ была выше в группе пациентов, достигших ПГР, по сравнению с больными, не достигшими ПГР (13,2 vs и 5,9 года), так же как и медиана БСВ — 8,3 и 2 года соответственно. На достижение ГР положительно влияли полная доза мелфалана,  $\kappa$ -тип СЛЦ, отсутствие поражения сердца и уровень щелочной фосфатазы менее 200 ед./л. Летальность, связанная с лечением, составила 11,4 % с уменьшением до 5,6 % за последние 5 лет.

На основании анализа полученных результатов авторы отмечают, что соответствие пациента критериям отбора для ВДХТ с аутоТГСК и назначения полных доз мелфалана уже само по себе является фактором благоприятного прогноза. Этим объясняется, в частности, отсутствие негативного влияния поражения сердца на показатели ОВ и летальность, связанную с лечением. Пациенты с клинически значимым поражением сердца были исключены исходно.

Важно отметить, что отсутствие достижения ПГР нельзя расценивать как неудачу лечения. КО в этой группе получен у 39,1 % больных, а медиана БСВ достигла 2 лет без назначения дополнительной терапии.

### Двойная аутоТГСК

Впервые результаты двойной аутоТГСК опубликовала в 2007 г. группа из Boston University Medical Center [44]. Из 53 больных AL амилоидозом 17 человек, не достигших ПГР после первой аутоТГСК, получили второй курс ВДХТ мелфаланом. Из них у 5 (31 %) удалось достичь ПГР, увеличив тем самым частоту ПГР в исследовании до 60 %. Эти же авторы в 2011 г. опубликовали результаты лечения 11 пациентов с рецидивом AL амилоидоза после аутоТГСК с помощью второй трансплантации [45]. Повторную ПГР удалось получить у 4 (36 %) больных. Важно отметить, что в первом исследовании в первые 100 дней умер 1 пациент, а во втором умерших не было. Таким образом, проведение второй ВДХТ мелфаланом с аутоТГСК при лечении AL амилоидоза возможно.

### Адьювантная терапия

Многообещающим представляется назначение новых препаратов после аутоТГСК. Американские исследователи из Memorial Sloan-Kettering Cancer Center провели проспективные исследования комбинированного подхода: аутоТГСК с адьювантной терапией талидомидом и дексаметазоном [46], а также бортезомибом и дексаметазоном [47]. Пациенты, не достигшие ГР через 3 мес. после аутоТГСК, в течение 9 мес. получали терапию

**Таблица 4.** Группы риска аутоТГСК и дозы мелфалана

Группы риска	Возраст	Доза мелфалана
Низкий	$\leq$ 60 лет	200 мг/м <sup>2</sup>
	61–70 лет	140 мг/м <sup>2</sup>
	$\geq$ 71 года	100 мг/м <sup>2</sup>
Промежуточный	$\leq$ 60 лет	140 мг/м <sup>2</sup>
	61–70 лет	100 мг/м <sup>2</sup>
Высокий	Химиотерапия или клинические исследования	

дексаметазоном и талидомидом или дексаметазоном и бортезомибом. В первом исследовании через 3 мес. после аутоТГСК ГР получена у 61 % пациентов. Через 12 мес. после назначения талидомида и дексаметазона ГР была достигнута у 77 % больных, в т. ч. 38 % ПГР. У 52 % пациентов был получен КО, у 29 % — стабилизация заболевания, и 19 % пациентов имели клинические признаки прогрессирования. При медиане наблюдения 20 мес. ОВ составила 76 % и медиана ОВ не была достигнута. При назначении бортезомиба и дексаметазона в качестве адьювантной ХТ частота ГР увеличилась до 96 %, в т. ч. 65 % полных ремиссий. КО получен в 60 % случаев. Доза мелфалана в режиме кондиционирования не влияла на частоту ремиссий. В этих исследованиях летальность, связанная с лечением, составила 4 и 11 % соответственно. Необходимо дальнейшее изучение такой комбинированной терапии с использованием ВДХТ с аутоТГСК в качестве начальной терапии.

### Индукционная терапия

Задача индукционной терапии в лечении AL амилоидоза — улучшение функции органов перед выполнением аутоТГСК, а в конечном итоге и улучшение результатов самой трансплантации. Однако проведенные ранее исследования по использованию мелфалана с преднизолоном [48] и широко используемого в терапии ММ курса VAD (винкристин, доксорубин, дексаметазон) [49] не выявили преимуществ назначения ХТ до аутоТГСК ни по достижению ГР, ни по увеличению показателей ОВ. В настоящее время планируется оценка комбинации бортезомиб + дексаметазон в качестве индукционной терапии перед ВДХТ с аутоТГСК.

Таким образом, проведение аутоТГСК пациентам с соматически сохранным статусом позволяет улучшить показатели общей и безрецидивной выживаемости и увеличить частоту КО. Для определения роли новых препаратов до, во время и после аутоТГСК требуются дальнейшие исследования, особенно у пациентов, не достигших ПГР.

### Аллогенная ТГСК

В 2005 г. были объединены данные нескольких европейских центров по использованию аллогенной ТГСК (аллоТГСК) при AL амилоидозе. В исследование было включено 19 пациентов [50]. Сингенные ТГСК выполнены 4 больным. У 8 пациентов использовались режимы кондиционирования сниженной интенсивности, у 7 — миелоаблативные. В 10 случаях проводилась Т-клеточная деплеция. Летальность, связанная с лечением, достигла 40 %. Основными причинами смерти были инфекционные осложнения и поражение сердца. ОВ через 1 год составила 60 % при медиане 42 мес. ПГР достигнута у 8 пациентов, ЧГР — у 2 и стабилизация заболевания — у 1. КО был

Таблица 5. Характеристика пациентов

Показатель	АутоТГСКПК, n = 21	сХТ, n = 12	Без лечения, n = 12
Медиана (диапазон) возраста, лет	55 (35–67)	59 (51–76)	71 (40–77)
Медиана (диапазон) длительности диагностики, мес.	5 (1–10)	7 (3–16)	13 (4–20)
Медиана (диапазон) статуса по шкале ECOG, баллы	1 (1–2)	2 (0–3)	3 (1–3)
Медиана (диапазон) количества пораженных органов	3 (1–7)	3 (1–4)	3 (1–5)
Основной пораженный орган			
Почки, n (%)	13 (62)	5 (46)	6 (75)
Медиана (диапазон) альбумина, г/л	28 (18–37)	20 (9–41)	15 (8–23)
Медиана (диапазон) креатинина, ммоль/л	0,12 (0,08–0,166)	0,14 (0,08–0,45)	0,16 (0,08–0,14)
Медиана (диапазон) суточной экскреции белка с мочой, г/сут	10 (1–19,5)	14 (2,3–22,3)	7 (3–15)
Сердце, n (%)	5 (24)	5 (46)	2 (25)
Медиана (диапазон) толщины межжелудочковой перегородки, мм	15 (12–18)	16 (15–20)	14 (10–16)
Медиана (диапазон) EF, %	58 (33–77)	54 (39–78)	59 (51–73)

EF — фракция выброса левого желудочка по Тейфольцу; аутоТГСКПК — аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток периферической крови; сХТ — стандартная химиотерапия

получен у 9 больных. Острая РТПХ (реакция «трансплантат против хозяина») I–IV степени наблюдалась у 7 пациентов, хроническая РТПХ (ограниченная и распространенная формы) — у 6. При анализе всех случаев аллоТГСК складывается впечатление, что показанием к использованию этого метода терапии можно считать отсутствие ПГР через 6 мес. после аутоТГСК у пациентов с удовлетворительным соматическим статусом при наличии совместимого донора.

#### Органная трансплантация

Молодые пациенты с минимальными симптомами наследственного амилоидоза в США и Европе являются кандидатами на трансплантацию органов (например, печени), отчасти за счет возможности трансплантации «домино» [51, 52]. При этом печень пациента с транстретиновым амилоидозом используется для другого пациента. Но, к сожалению, применение трансплантации органов у пациентов с AL амилоидозом обычно дает плохие результаты, т. к. амилоид поражает трансплантат. Тем не менее нескольким пациентам была выполнена трансплантация сердца с последующей аутоТГСК [53]. Эффективность трансплантации почек также была показана в нескольких центрах, и трансплантированная почка может длительное время функционировать у многих реципиентов [54].

#### Иммунотерапия

Следующим направлением терапии AL амилоидоза служит использование иммунологических возможностей. Разработка антител к амилоиду основана на предположении, что иммунная реакция на депозиты амилоида может стимулировать деградацию фибрилл [55]. Учитывая высокий уровень экспрессии CD32B на плазматических клетках у больных с AL амилоидозом, P. Zhou и R.L. Comenzo предположили эффективность таргетной терапии моноклональными антителами. Однако клинического применения эти методы пока не имеют [56].

Как показывают приведенные данные, несмотря на разнообразие методов лечения AL амилоидоза и появление в последние годы нескольких принципиально новых препаратов, стандарты терапии этого заболевания до сих пор находятся в стадии становления. Высокая токсичность наиболее эффективных методов лечения существенно ограничивает их использование. Очевидно, что одним из способов ее преодоления может быть ранняя диагностика заболевания и совершенствование методов сопроводительной терапии.

#### ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 46 пациентов с диагнозом AL амилоидоза, наблюдавшихся в СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова с сентября 1994 г. по апрель 2012 г. Медиана возраста составила 57 лет (диапазон 35–77 лет). Мужчин и женщин было поровну. Диагноз AL амилоидоза устанавливали на основании данных иммуногистохимического и иммунологического исследований. Количество пораженных органов было от 1 до 7. У 26 (57 %) пациентов имелось поражение более 2 органов и у 38 (83 %) наблюдалось поражение сердца. Поражение почек было выявлено у 37 (80 %) больных (табл. 5). Все пациенты моложе 70 лет с соматическим статусом по шкале ECOG 0–2 балла рассматривались кандидатами на аутоТГСК. Пациенты, не подходившие по критериям для ВДХТ, получали сХТ мелфаланом и дексаметазоном или бортезомибом и дексаметазоном.

АутоТГСКПК (аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток периферической крови) была выполнена 21 пациенту, из них 12 в качестве первой линии терапии и 9 — в качестве второй (8 — после мелфалана, 1 — после бортезомиба) (рис. 5). Время от установления диагноза до аутоТГСК составило 2–33 мес. (медиана 8 мес.). Аферез СКПК проводился по стандартной методике после стимуляции колониестимулирующим фактором в дозе 10 мкг/кг/сут в течение 4–5 дней. Клеточность полученного трансплантата по CD34+ варьировала от 1 до  $23 \times 10^6$ /кг. Медиана в группе больных, получавших предшествующую терапию мелфаланом, составила  $3,6 \times 10^6$ /кг (минимум  $2 \times 10^6$ /кг, максимум  $7 \times 10^6$ /кг), у не получавших мелфалан —  $6,2 \times 10^6$ /кг (минимум  $1 \times 10^6$ /кг, максимум  $23 \times 10^6$ /кг).

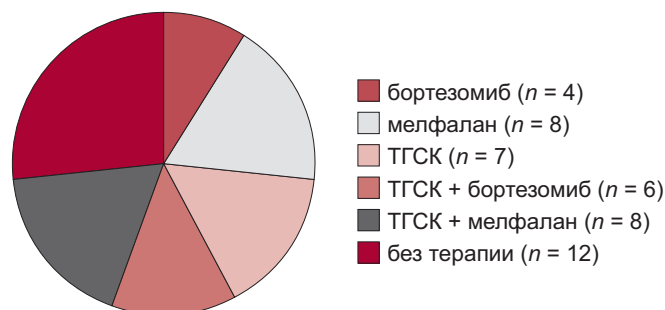


Рис. 5. Методы лечения больных AL амилоидозом

Режим кондиционирования состоял из мелфалана в дозе 100–200 мг/м<sup>2</sup> в течение 2 дней (день –4 и –3). Доза препарата определялась индивидуально в зависимости от возраста пациента и характера поражения органов и систем. Приживление трансплантата было зарегистрировано в среднем на 12-й день (диапазон 10–18-й день).

Стандартная химиотерапия была назначена 14 пациентам, не достигшим ПГР или с прогрессированием заболевания после аутоТГСК: 8 пациентов получали мелфалан в дозе 0,22 мг/кг/сут в 1–4-й день и дексаметазон 20–40 мг/сут в 1–4-й день, 6 пациентов — бортезомиб 1,3 мг/м<sup>2</sup> в 1, 4, 8 и 11-й дни и дексаметазон 20 мг в 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 и 12-й дни.

Только сХТ получало 12 больных: 8 пациентам был назначен мелфалан в дозе 0,22 мг/кг/сут в 1–4-й день и дексаметазон 20–40 мг/сут в 1–4-й день, 4 пациентам — бортезомиб 1,3 мг/м<sup>2</sup> в 1, 4, 8 и 11-й дни и дексаметазон 20 мг в 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 и 12-й дни.

До начала лечения умерло 12 больных.

Эффективность терапии оценивалась по достижению гематологического ответа. ПГР предполагает нормализацию уровня СЛЦ, а ЧГР — уменьшение СЛЦ в сыворотке/моче на 50 %. КО предполагает: со стороны сердца — уменьшение толщины межжелудочковой перегородки на 2 мм, увеличение фракции выброса на 20 %, снижение сердечной недостаточности на 2 класса по NYHA; почек — уменьшение суточной потери белка на 50 % при отсутствии увеличения уровня креатинина и уменьшения клиренса креатинина более 25 %; печени — уменьшение исходно повышенного уровня щелочной фосфатазы на 50 %, уменьшение размера печени на 2 см.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Общая 5-летняя выживаемость пациентов, получивших аутоТГСКПК и сХТ, составила 50 и 24 % соответственно. Все больные без противоопухолевой терапии умерли в течение 12 мес. ( $p < 0,05$ ) (рис. 6). Независимыми прогностическими факторами, влияющими на показатели ОВ, были соматический статус по шкале ECOG, поражение сердца и гипотензия в дебюте заболевания. Общая 5-летняя выживаемость больных AL амилоидозом при наличии поражения сердца составила 16 % с медианой 18 мес. При отсутствии поражения сердца 5-летняя ОВ равнялась 83 %, медиана не была достигнута ( $p = 0,004$ ). Наиболее низкие показатели ОВ получены в случаях, когда сердце было основным пораженным органом: 5-летняя ОВ составила 8 %; у пациентов с ведущим поражением почек — 25 %, тогда как у больных с другими основными пораженными органами — 80 %. Такой симптом, как артериальная гипотензия, тоже негативно влиял на результаты лечения. У этих больных 5-летняя ОВ составила 11 vs 33 % у остальных ( $p = 0,007$ ). В группе больных со статусом по шкале ECOG 0–2 балла 5-летняя ОВ была 48 % при медиане ОВ 50 мес. У пациентов, имевших 3 балла по шкале ECOG, 2-летняя ОВ составила 14 %. Медиана ОВ в этой группе равнялась 5 мес. ( $p < 0,05$ ).

ПГР после аутоТГСК достигнута у 4 (19 %) пациентов. Еще у 8 (38 %) больных получена ЧГР, в 4 (19 %) случаях имела место стабилизация и в 3 (14 %) — прогрессирование заболевания. У 2 пациентов эффект не оценен вследствие летального исхода. Достижение

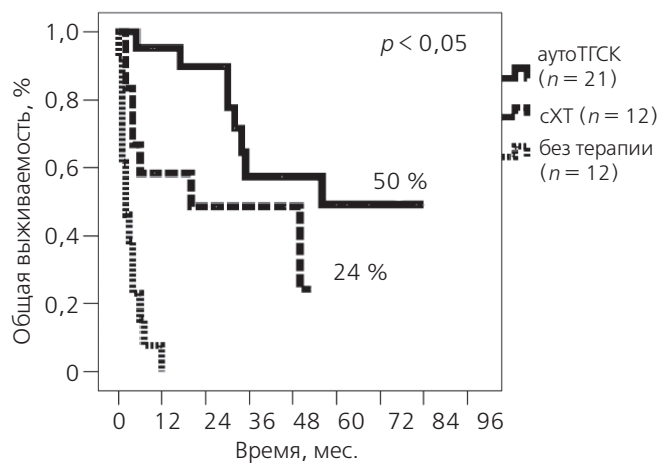


Рис. 6. Общая выживаемость больных AL амилоидозом в группах с различными методами лечения ( $n = 45$ )

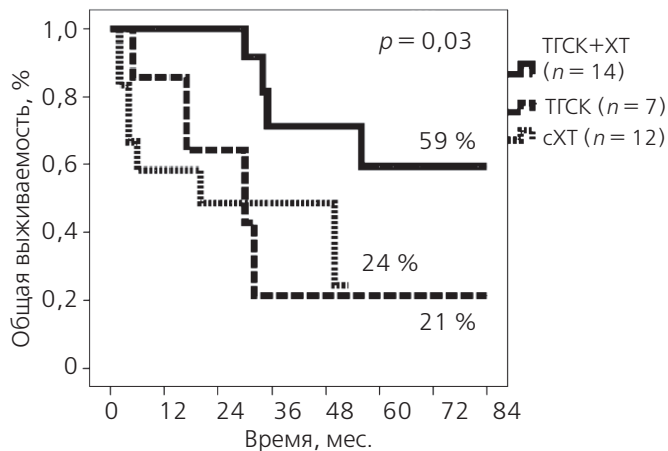
гематологического ответа коррелировало с КО. У всех пациентов, достигших ПГР или ЧГР, зафиксирован КО. Факторов, влияющих на достижение ремиссии, выявить не удалось.

Гематологическая токсичность при проведении аутоТГСКПК была приемлемой для данного метода лечения (табл. 6). Развитие органной токсичности при аутоТГСКПК отмечено у 10 (48 %) пациентов и зависело от характера поражения органов. Доза мелфалана в режиме кондиционирования не влияла на частоту развития негематологической токсичности. Летальность при проведении аутоТГСКПК составила 10 % и ассоциировалась с поражением 4 органов ( $p < 0,05$ ).

Мелфалан и дексаметазон в период с сентября 1994 г. по декабрь 2008 г. получило 16 больных в качестве первой линии терапии. Из них 8 (50 %) больным впоследствии выполнена аутоТГСК. Всего проведено от 1 до 13 курсов (медиана 8 курсов), время терапии от 0,5 до 30 мес. (медиана 3 мес.). ПГР достигнута у 1 (6 %) пациента, ЧГР — у 6 (38 %). Во всех этих случаях имел место КО. У 7 (44 %) пациентов отмечена гематологическая и клиническая стабилизация, у 1 (6 %) — гематологическая и клиническая прогрессия. Из осложнений имели место нефротоксичность II степени у 1 пациента и инфекции — у 4. В настоящее время под наблюдением остается 6 человек. Летальный исход наступил у 10 больных (8 — от прогрессирования амилоидоза). Летальность, связанная с лечением, составила 5 %.

Таблица 6. Токсичность аутоТГСКПК и стандартной химиотерапии

Токсичность	АутоТГСКПК, $n = 21$	Мелфалан, $n = 16$	Бортезомиб, $n = 10$
Негематологическая			
Сердце	6	1	—
Почки	2	1	—
Нейротоксичность III–IV степени	—	—	4
Летальный исход	1	—	—
Инфекционные осложнения			
Бактериальные	3	4	—
Грибковые	1	1	—
Вирусные	—	—	1



**Рис. 7.** Общая выживаемость больных AL амилоидозом в группах с разной интенсивностью терапии (n = 33)

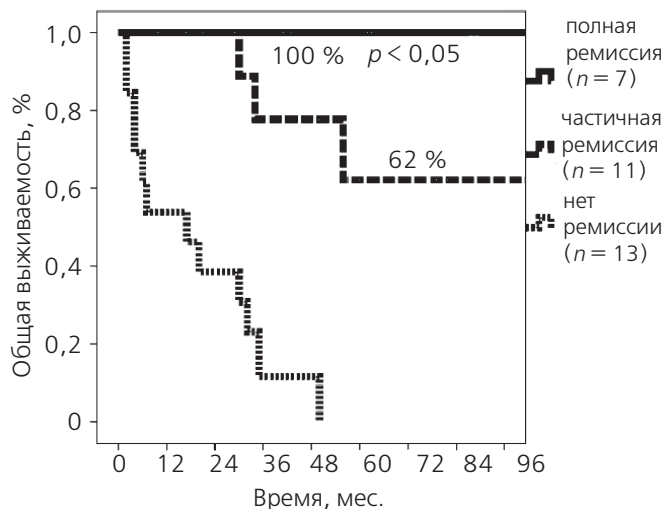
С января 2006 г. в нашей клинике для лечения AL амилоидоза используются режимы на основе бортезомиба. Всего 10 больных получали лечение бортезомибом в сочетании с дексаметазоном, из них 1 — в качестве первой линии терапии и 5 — после аутоТГСК. Количество курсов составило 3–16 (медиана 5 курсов) за период 3–29 мес. (медиана 5 мес.). ПГР достигнута у 2 (20%) больных, ЧГР — у 4 (40%), стабилизация — у 4 (40%). Достижение гематологического ответа также коррелировало с КО, получено 6 (60%) клинических ремиссий, у 4 (40%) больных констатирована клиническая стабилизация. Из осложнений наиболее часто встречалась нейротоксичность II–III степени (n = 4), 1 больной перенес герпес. К настоящему времени остается под наблюдением 8 человек, 2 умерли по причине, не связанной с амилоидозом.

Для оценки эффективности сочетания аутоТГСК и сХТ мы проанализировали ОВ в зависимости от интенсивности лечения. Всех больных, получавших специфическую терапию, разделили на три группы: 1-я — пациенты, получившие сХТ; 2-я — пациенты, получившие только аутоТГСКПК; 3-я — пациенты, получившие как сХТ, так и аутоТГСК. Медиана ОВ в 1-й группе больных составила 20 мес., во 2-й группе — 30 мес., в 3-й группе — не достигнута. 5-летняя ОВ пациентов 1-й группы равнялась 24%, 2-й группы — 21%, 3-й группы — 59% (p = 0,03) (рис. 7).

Все пациенты, достигшие ПГР независимо от метода лечения, остаются под наблюдением (медиана 42 мес.) (рис. 8). При достижении только ЧГР 7-летняя ОВ составила 62%. Все больные, у которых не удалось получить гематологического ответа, умерли в течение 50 мес.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наше исследование не было рандомизированным. Стандартная химиотерапия проводилась больным, не соответствовавшим критериям включения в группу аутоТГСКПК. При оценке результатов лечения следует учитывать различия в составе групп больных. Поражение сердца и наличие гипотензии в начале заболевания служат независимыми факторами неблагоприятного прогноза заболевания. На показатели общей выживаемости влияет не количество пораженных органов, а соматический статус пациентов. АутоТГСК в сочетании со стандартной химиотерапией имеет преимущество по сравнению с ис-



**Рис. 8.** Общая выживаемость больных AL амилоидозом в группах с различным гематологическим ответом (n = 31)

пользованием только одного метода лечения. У больных, не являющихся кандидатами на проведение аутоТГСК, назначение стандартной химиотерапии позволяет достичь гематологические и клинические ответы и улучшить показатели выживаемости по сравнению с группой пациентов, не получавших химиотерапию. Показатели ОВ выше при назначении бортезомиба и дексаметазона по сравнению с мелфаланом и дексаметазоном, а также при достижении гематологического и клинического ответов независимо от метода лечения.

### КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы подтверждают отсутствие скрытых конфликтов интересов.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Falk R.H., Comenzo R.L., Skinner M. The systemic amyloidoses. N. Engl. J. Med. 1997; 337: 898–909.
2. Kyle R.A., Gertz M.A. Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases. Semin. Hematol. 1995; 32: 45–59.
3. Dispenzieri A., Gertz M.A., Kyle R.A. et al. Prognostication of survival using cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with primary systemic amyloidosis undergoing peripheral blood stem cell transplantation. Blood 2004; 104: 1881–7.
4. 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: 3751–7.
5. Palladini G., Merlini G. Transplantation vs. conventional-dose therapy for amyloidosis. Curr. Opt. Oncol. 2011; 23: 214–20.
6. Palladini G., Lavatelli F., Russo P. et al. Circulating amyloidogenic free light chains and serum N-terminal natriuretic peptide type B decrease simultaneously in association with improvement of survival in AL. Blood 2006; 107: 3854–8.
7. Bochtler T., Hegenbart U., Heiss C. et al. Evaluation of the serum-free light chain test in untreated patients with AL amyloidosis. Haematologica 2008; 93: 459–62.
8. Dispenzieri A., Lacy M.Q., Katzmann J.A. et al. Absolute values of immunoglobulin free light chains are prognostic in patients with primary systemic amyloidosis undergoing peripheral blood stem cell transplantation. Blood 2006; 107: 3378–83.
9. Kumar S., Dispenzieri A., Katzmann J.A. et al. Serum immunoglobulin free light-chain measurement in primary amyloidosis: prognostic value and correlations with clinical features. Blood 2010; 116(24): 5126–9.
10. 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.
11. Gertz M.A. Definition of organ involvement and response to treatment in AL amyloidosis: An updated consensus opinion. Amyloid 2010; 17(Suppl. 1): 48–49, abstr. CP-B.
12. Leung N., Dispenzieri A., Lacy M.Q. et al. Severity of Baseline Proteinuria Predicts Renal Response in Immunoglobulin Light Chain-Associated Amyloid-



- dosis after Autologous Stem Cell Transplantation. Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2007; 2: 440–4.
13. Kyle R.A., Gertz M.A., Greipp Ph.R. et al. Long-term survival (10 years or more) in 30 patients with AL amyloidosis. Blood 1999; 93: 1062–6.
  14. Kyle R.A., Greipp, P.R. Primary systemic amyloidosis: comparison of melphalan and prednisone versus placebo. Blood 1978; 52: 818–27.
  15. Kyle R.A., Greipp, P.R., O'Fallon M. Primary systemic amyloidosis: multivariate analysis for prognostic factors in 168 cases. Blood 1986; 68: 220–4.
  16. Kyle R.A., Gertz M.A., Greipp P.R. et al. A trial of three regimen for primary amyloidosis: colchicine alone, melphalan and prednisolone, and melphalan, prednisolone, and colchicine. N. Engl. J. Med. 1997; 336: 1202–7.
  17. 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: 290–8.
  18. Dhodapkar M.V., Hussein M.A., Rasmussen E. et al. Clinical efficacy of high-dose dexamethasone with maintenance dexamethasone/alpha interferon in patients with primary systemic amyloidosis: results of United States Intergroup Trial Southwest Oncology Group (SWOG) S9628. Blood 2004; 104: 3520–6.
  19. Palladini G., Perfetti V., Obici L. et al. Association of melphalan and high-dose dexamethasone is effective and well tolerated in patients with AL (primary) amyloidosis who are ineligible for stem cell transplantation. Blood 2004; 103: 2936–8.
  20. Dispenzieri A., Lacy M.Q., Rajkumar S.V. et al. Poor tolerance of thalidomide in patients with primary systemic amyloidosis. Amyloid 2003; 10: 257–61.
  21. Palladini G., Perfetti V., Perlini S. et al. The combination of thalidomide and intermediate-dose dexamethasone is an effective but toxic treatment for patients with primary amyloidosis (AL). Blood 2005; 105: 2949–51.
  22. Wechalekar A., Goodman H.J.B., Lachmann H.J. et al. Safety and efficacy of risk-adapted cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone in systemic AL amyloidosis. Blood 2007; 109: 457–64.
  23. Dispenzieri A., Lacy M.Q., Zeldenrust S.R. et al. The activity of lenalidomide with or without dexamethasone in patients with primary systemic amyloidosis. Blood 2007; 109: 465–70.
  24. Sanchorawala 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: 492–6.
  25. Dispenzieri A., Gertz M.A., Hayman S.R. et al. Pomalidomide and dexamethasone for previously treated AL: a phase 2 study. Amyloid J. Protein Folding Dis. 2010; 17: 87.
  26. Dispenzieri A., Buadi F., Laumann K. et al. The activity of pomalidomide in patients with immunoglobulin light chain amyloidosis. Blood 2012; 119: 5397–404.
  27. Wechalekar A., Lachmann H.J., Offer M. et al. Efficacy of bortezomib in systemic AL amyloidosis with relapsed/refractory clonal disease. Haematologica 2008; 93(2): 295–8.
  28. Kastritis E., Anagnostopoulos A., Roussou M. et al. Treatment of light chain (AL) amyloidosis with the combination of bortezomib and dexamethasone. Haematologica 2007; 92: 1351–8.
  29. Zonder J.A., Sanchorawala V., Snyder R.M. et al. Melphalan and Dexamethasone Plus Bortezomib Induces Hematologic and Organ Responses in AL-Amyloidosis with Tolerable Neurotoxicity. Blood 2009; 114: 310–1.
  30. Zonder J., Sanchorawala V., Snyder R. et al. Rapid haematologic and organ responses in patients with AL amyloid treated with bortezomib plus melphalan and dexamethasone. Amyloid J. Protein Folding Dis. 2010; 17: 86–7.
  31. Mikhael J.R., Schuster S.R., Jimenez-Zepeda V.H. et al. The Combination of Cyclophosphamide-Bortezomib-Dexamethasone (CYBOR-D) Is a Highly Effective and Well Tolerated Regimen that Produces Rapid and Complete Hematological Response In Patients with AL Amyloidosis. ASH Annual Meeting Abstracts 2010; 116: 3063.
  32. Comenzo R.L., Vosburgh E., Simms R.W. et al. Dose-intensive melphalan with blood stem cell support for the treatment of AL amyloidosis: One-year follow-up in five patients. Blood 1996; 88: 2801–6.
  33. Comenzo R.L., Vosburgh E., Falk R.H. et al. Dose intensive melphalan with blood stem-cell support for the treatment of AL (amyloid light-chain) amyloidosis: survival and responses in 25 patients. Blood 1998; 91: 3662–70.
  34. Moreau P., Leblond V., Bourquelot P. et al. Prognostic factors for survival and response after high-dose therapy and autologous stem cell transplantation in systemic AL amyloidosis: a report on 21 patients. Br. J. Haematol. 1998; 101: 766–9.
  35. Gillmore J.D. High-dose melphalan and stem cell rescue for AL amyloidosis. In: Amyloid and Amyloidosis. Ed. by R.A. Kyle, M.A. Gertz). Pearl River: Parthenon Publishing, 1999: 102–4.
  36. Gertz M.A., Lacy M.Q., Gastineau D.A. et al. Blood stem cell transplantation as therapy for primary systemic amyloidosis (AL). Bone Marrow Transplant. 2000; 26: 963–9.
  37. Sanchorawala V. An overview of the use of high dose melphalan with autologous stem cell transplantation for the treatment of AL amyloidosis. Bone Marrow Transplant. 2001; 28: 637–42.
  38. Skinner M., Sanchorawala 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: 85–93.
  39. Dispenzieri A., Kyle R.A., Lacy M.Q. et al. Superior survival in primary systemic amyloidosis patients undergoing peripheral blood stem cell transplantation: a case-control study. Blood 2004; 103: 3960–3.
  40. Schonland S.O. Current status of hematopoietic cell transplantation in the treatment of systemic amyloid light-chain amyloidosis. Bone Marrow Transplant. 2011 Jul 25: 1–11.
  41. Gertz M.A., Lacy M.Q., Dispenzieri A. et al. Stem cell transplantation for the management of primary systemic amyloidosis. Am. J. Med. 2002; 113: 549–55.
  42. Comenzo R.L., Gertz M.A. Autologous stem cell transplantation for primary systemic amyloidosis. Blood 2002; 99: 4276–82.
  43. Cibeira M.T., Sanchorawala V., Seldin D.C. et al. Outcome of AL amyloidosis after high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation: long-term results in a series of 421 patients. Blood 2011; 118(16): 4346–52.
  44. Sanchorawala V., Wright D.G., Quillen K. et al. Tandem cycles of high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation increases the response rate in AL amyloidosis. Bone Marrow Transplant. 2007; 40: 557–62.
  45. Quillen K., Seldin D.C., Finn K.T., Sanchorawala V. A second course of high-dose melphalan and auto-SCT for the treatment of relapsed AL amyloidosis. Bone Marrow Transplant. 2011; 46: 976–80.
  46. Cohen A.D., Zhou P., Reich L. et al. Adjuvant dexamethasone (D) ± thalidomide (T) improves hematologic and organ responses after risk-adapted high-dose melphalan with autologous stem cell transplant (SCT) for patients with systemic AL amyloidosis (AL) [abstract]. Blood 2005; 106: 340a, abstr. 1163.
  47. Landau H., Hassoun H., Rosenzweig M.A. et al. Maintained Hematologic and Organ Responses at Two Years Following Stem Cell Transplant In Systemic Light-Chain Amyloidosis (AL) Using Short-Course Bortezomib and Dexamethasone Consolidation Therapy. ASH Annual Meeting Abstracts 2010; 116: 2391.
  48. Sanchorawala V., Wright D.G., Seldin D.C. et al. High-dose intravenous melphalan and autologous stem cell transplantation as initial therapy or following two cycles of oral chemotherapy for the treatment of AL amyloidosis: results of a prospective randomized trial. Bone Marrow Transplant. 2004; 33: 381–8.
  49. Perz J.B., Schonland S.O., Hundemer M. et al. High-dose melphalan with autologous stem cell transplantation after VAD induction chemotherapy for treatment of amyloid light chain amyloidosis: a single centre prospective phase II study. Br. J. Haematol. 2004; 127: 543–51.
  50. Schonland S.O., Lokhorst H., Buzyn A. et al. Allogeneic and syngeneic hematopoietic cell transplantation in patients with amyloid light-chain amyloidosis: a report from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Blood 2006; 107: 2578–84.
  51. Lewis W.D., Skinner M., Simms R.W. et al. Orthotopic liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy. Clin. Transplant. 1994; 8: 107–10.
  52. Holmgren G., Ericzon B.G., Groth C.G. et al. Clinical improvement and amyloid regression after liver transplantation in hereditary transthyretin amyloidosis. Lancet 1993; 341: 1113–6.
  53. Gillmore J.D., Goodman H.J., Lachmann H.J. et al. Sequential heart and autologous stem cell transplantation for systemic AL amyloidosis. Blood 2006; 107: 1227–9.
  54. Isoniemi H., Kyllonen L., Ahonen J. et al. Improved outcome of renal transplantation in amyloidosis. Transpl. Int. 1994; 7(Suppl. 1): S298–300.
  55. Hrnčić R., Wall J., Wolfenbarger D.A. et al. Antibody-mediated resolution of light chain-associated amyloid deposits. Am. J. Pathol. 2000; 157: 1239–46.
  56. Zhou P., Comenzo R.L. CD32B is highly expressed on clonal plasma cells from patients with systemic light-chain amyloidosis and provides a target for monoclonal antibody-based therapy. Blood 2008; 111: 3403–6.
  57. Palladini G., Dispenzieri A., Gertz M.A. et al. Validation of the criteria of response to treatment in AL amyloidosis. Blood 2010; 116: 1364a.