**THD, AL Amiloidozlu Hastaların Tedavi Rehberi**

Sistemik amiloidoz proteinlerin yanlış katlanarak organlarda birikmesi ve bu organların fonksiyonlarını bozması ile ortaya çıkmaktadır. Sistemik amiloidoza neden olan 15’ten fazla öncü protein bulunmaktadır. Sık görülen sistemik amiloidoz türleri Tablo 1’de özetlenmiştir. Klonal plazma hücreleri veya daha nadir olarak lenfoplazmasitik hücrelerin ve B-hücrelerinin amiloidojenik hafif zincirler üretmeleri ile sistemik amiloidozlar içinde en sık tip olan hafif zincir amiloidozu (AL amiloidoz) gelişmektedir. AL amiloidoz tanısı alan hastaların yaklaşık ~%10’unda multipl myelom da (MM) eşlik etmekte, MM tanılı hastaların %15’inde ise hastalık seyri süresince AL amiloidoz gelişebilmektedir **[1]**. Figür plazma hücre hastalıklarının sıklıklarını ve birbirleri ile ilişkilerini göstermektedir[2].

Figür. Plazma hücre hastalıklarının sıklıkları ve birbirleri ile ilişkileri



Figür. Önemi belirsiz monoklonal gamopati (MGUS): 120/100.000 (>50 yaş)

MM: 4-7/100.000

AL amiloidoz: 1-1.4/100.000

Waldenstrom makroglobulinemisi: 3-4/1.000.000

Sinsi myelom (SMM): 0.9/100.000

Tablo 1. Sık görülen sistemik amiloidozların ana özellikleri (Beksaç M ve ark., ASCO Educational Book 2022’den alıntılanmıştır[2])

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Amiloid tipi | Öncü protein | Demografik özellikler | Sık tutulan organlar |
| Kalp  | Böbrek | Karaciğer | PSS\* | OSS\*\* | Yumuşak doku |
| AL amiloidoz (edinsel) | İmmun hafif zincirler | Ortanca yaş 63, Erkeklerde biraz daha sık,İnsidansı yılda 3-12/1.000.000  | +++ | +++ | ++ | + | + | ++ |
| AA amiloidoz (edinsel) | Serum amiloid A proteini (SAA) | Ortanca yaş 50 ancak yaş değişken,Erkeklerde biraz daha sık,Kronik infeksiyon/romatolojik hastalıklar, intravenöz ilaç kullananlarda | + | +++ | + | - | + | - |
| ATTRv amiloidoz (kalıtsal) | Mutasyona uğramış transtiretin (TTR) | Ortanca yaş 39, Mutasyonun tipine göre demografik özellikler değişmekte | +++ | - | - | +++ | +++ | - |
| ATTRwt\*\*\* amiloidoz (edinsel, senil amiloidoz) | TTR | Ortanca yaş 75, Erkeklerde çok daha sık,Sıklıkla gözden kaçmakta | +++ | - | - | - | - | + |

\*PSS, periferal sinir sistemi

\*\*OSS, otonom sinir sistemi

\*\*\*5-10 yıl önceden başlayan iki taraflı karpal tünel sendromu, lumbar spinal stenoz, biseps tendon rüptürü tanı için ipuçları

**AL Amiloidoz Tedavisi**

AL amiloidoz tedavisindeki en önemli unsurlar erken tanı, doğru tiplendirme, etkilenen organa göre ilgili branşların devreye sokulması ve organ tutulumu ile komorbiditeler göz önünde bulundurularak en güvenli tedavinin seçilmesi olarak özetlenebilir. Tedavinin temeli altta yatan plazma hücre klonunu baskılayarak amiloidojenik immunglobulin hafif zincirlerinin üretimini azaltmak ve böylelikle toksik amiloid öncü proteinini yok ederek amiloid birikimine engel olmaya dayanmaktadır. Amiloid birikiminin sonlanması dokudaki depozitlerin kademeli olarak azalmasına olanak vermektedir. AL amiloidozda tedavi yaklaşımı MM tedavilerinden esinlenmektedir. Tedavi; hastalığın organ tutulumlarının ciddiyeti, hastalığa neden olan plazma hücre klonunun özellikleri, hastaların ek hastalıkları ve tedaviye yanıta göre şekillenmelidir. Yanıt yakından takip edilmeli, yanıtsızlık söz konusu olduğunda hızla tedavi değişikliğine gidilmelidir. Amiloid birikimi ile ilişkili komplikasyonların destek tedavileri de unutulmamalıdır. Tedavi yanıtı kemoterapinin plazma hücre klonu üzerindeki doğrudan etkisini (hematolojik yanıt) ve organ fonksiyonları üzerindeki dolaylı etkilerini (organ yanıtı) kapsamaktadır. Serum serbest hafif zincirlerinin hızlı ve belirgin şekilde düşmesi ileri evre hastalıkta bile sağkalımı artırmaktadır.

***Yeni Tanı AL Amiloidoz Hastalarının Tedavisi***

AL amiloidozda kullanılacak ilaçları ve tedavinin yoğunluğunu organların etkilenme derecesi, hastanın yaşı, performansı ve kemik iliği bulguları belirlemektedir. Kardiyak tutulumun düzeyi gidişatı ve tedaviyi belirleyen en önemli unsurdur. Yeni tanı AL amiloidozda evreleme yapılmalı, hastaların nakil için uygun bir aday olup olmadıkları tespit edilmeli ve komorbiditeler değerlendirilmelidir. AL amiloidozda kullanılan evreleme sistemleri Tablo 2’de özetlenmektedir.

Tablo 2. AL amiloidozda evreleme sistemleri[3,4]

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Evreleme Sistemi | Belirteçler ve eşik değerleri  | Evreleme | Hastalığın gidişatı |
| Mayo 2004 Evreleme Modeli | NT-proBNP ≥332 ng/lTroponin T >0.035 ng/ml | Evre I: Her iki parametre de eşik değerin altındaEvre II: Bir parametre eşik değerin üstündeEvre III: Her iki parametre de eşik değerin üstünde | Evre I: Ortanca sağkalım 26.4 ayEvre II: Ortanca sağkalım 10.5 ayEvre III: Ortanca sağkalım 3.5 ay |
| Mayo 2004’ün Avrupa Modifikasyonu | NT-proBNP ≥332 ng/lTroponin T >0.035 ng/ml | Evre I: Her iki parametre de eşik değerin altındaEvre II: Bir parametre eşik değerin üstündeEvre IIIa: Her iki parametre de eşik değerin üstünde ve NT-proBNP 332-8500 ng/lEvre IIIb: Her iki parametre de eşik değerin üstünde ve NT-proBNP >8500 ng/l | Evre I: Ortanca sağkalıma erişilememekte, 10 yıllık sağkalım %57Evre II: Ortanca sağkalım 67 ayEvre IIIa: Ortanca sağkalım 15 ayEvre IIIb: Ortanca sağkalım 4 ay |
| Revize edilmiş Mayo 2012 Evreleme Modeli | NT-proBNP ≥1800 ng/lTroponin T >0.025 ng/mldFLC >180 mg/l | Evre I: Tüm parametreler eşik değerlerin altındaEvre II: Bir parametre eşik değerin üstündeEvre III: İki parametre eşik değerin üstündeEvre IV: Her 3 parametre de eşik değerin üstünde | Evre I: Ortanca sağkalım 94.1 ayEvre II: Ortanca sağkalım 40.3 ay Evre III: Ortanca sağkalım 14 ayEvre IV: Ortanca sağkalım 5.8 ay |
| Renal Evreleme | eGFR <50 ml/dk/1.73m2Proteinüri >5 g/gün | Evre I: eGFR >50 ve proteinüri > 5gEvre II: eGFR eşik değerin altında veya proteinüri eşik değerin üstündeEvre III: eGFR eşik değerin altında ve proteinüri eşik değerin üstünde | Evre I: 2 yılda diyaliz riski %1Evre II: 2 yılda diyaliz riski %12Evre III: 2 yılda diyaliz riski %48  |

Tedavi yaklaşımı Tablo 3’te gösterilmektedir. İndüksiyon tedavisi sonrasında organ fonksiyonlarında düzelme görülen hastalar tedavi seyrinde nakil adayı hastalar haline dönüşebilirler. İndüksiyon tedavisinde bortezomib temelli tedaviler uygulanmalıdır. Bortezomib temelli tedaviler siklofosfamid, bortezomib, deksametazon (CyBorD); bortezomib, melfalan, deksametazon (BMDeks) ve daratumumab + CyBorD kombinasyon tedavilerinden oluşmaktadır. Daratumumab-CyBorD tedavisinin CyBorD tedavisine olan üstünlüğü Kastritis E ve ark.’nın yaptığı Andromeda Çalışması’nda gösterilmiş olup dara-CyBorD tedavisini tercih edilen indüksiyon tedavisi yapmıştır[5]. Bortezomib periferal nöropati ve akciğer fibrozu olan hastalarda önerilmemekte, daratumumab ise 1. saniyedeki zorlu ekspiratuvar hacmi düşük hastalarda dikkatli kullanılmalıdır[6]. İndüksiyon tedavisi ile tam yanıt elde edilen hastalarda OKHN tedavisinin geciktirilmesi önerilmektedir. AL amiloidoza eşlik eden MM tablosu söz konusu ise indüksiyon tedavisinden sonra OKHN tedavisini ertelememek uygundur. İndüksiyon tedavisi hematolojik yanıtın hızı ve derinliğine göre 4-8 kür uygulanmaktadır. AL amiloidozda MM’den farklı olarak tanı ile birlikte destek tedavilerin de devreye gireceği, destek tedaviler olmadan indüksiyon tedavilerinin uygulanamayabileceği unutulmamalıdır. Genel destek tedaviler Tablo 4’te özetlenmiştir.

Hastaların otolog kök hücre nakli (OKHN) adayı olup olmadığı çok dikkatli değerlendirilmelidir. Yeni tanı alan AL amiloidozların ~ %20-30’u bu yoğun tedavi için uygun olmaktadır. Hangi hastaların OKHN için uygun olduğu ve hangi hastaların nakil adayı olmadığı Tablo 5 ve Tablo 6’da özetlenmiştir. OKHN’nin yılda >4 AL amiloidoz nakli yapan tecrübeli merkezlerde yapılması önem taşımaktadır. Kalp veya çoklu organ yetmezliği olan AL amiloidozlu hastalarda MM’nin aksine mobilizasyon ve lökoferez sırasında ölüm söz konusu olabilmekte, majör komplikasyon oranları %15’e varabilmektedir. Kök hücre mobilizasyonu sırasında hipotansiyon, hipoksi, aritmiler ve sıvı retansiyonu görülebilmektedir. Halihazırda nefrotik sendrom ve konjestif kalp yetmezliği nedeni ile sıvı retansiyonu olan hastalarda risk daha fazladır. Hedef CD34+ kök hücre sayısının 4-5 x 106 hücre/kg (en az 2.5 x 106) olması önerilmektedir. Önerilen G-CSF (granülosit koloni stimulan faktör) dozu 10-16 μg/kg/gün tek sefer veya bölünmüş doz şeklindedir. Kemo-mobilizasyondan kaçınılması ve mümkünse pleriksafor tedavisinin kullanılması önerilmektedir. Pleriksafor, G-CSF süresini azaltarak kapiller kaçak sendromu riskini ve ayrıca lökoferez seanslarının da sayısını azaltabilir. Kök hücrelerin toplanması öncesi ve sonrasında hastaların kilo, elektrolit değerleri, kan basıncı, oksijen satürasyonu ve trombosit sayıları yakından takip edilmelidir. Kök hücre mobilizasyon ve toplanma aşamasında dikkat edilmesi gereken hususlar Tablo 7’de özetlenmiştir.

Yüksek doz melfalan AL amiloidozlu hastaların kök hücre naklinde standart hazırlık rejimidir. OKHN hazırlık rejiminde böbrek yetmezliği olan hastalar dışında önerilen melfalan dozu 200 mg/m2’dir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda nakil için kullanılan melfalan dozu 140 mg/m2’ye düşürülebilir (Tablo 8).

Nakil sırasında dikkat edilmesi gereken hususlar Tablo 9’da özetlenmiştir. Nakil sonrasında varisella zoster virus profilaksisinin 12 ay, pnömosistis pnömonisi profilaksisinin ise 3 ay devam etmesi uygundur. Aşılama merkezin genel olarak uyguladığı program kapsamında yapılmalıdır.

Yüksek doz melfalan ve kök hücre nakli sonrasında hematolojik yanıt 3. ayda değerlendirilmelidir. Ölçülebilir kalıntı hastalık değerlendirilmiyorsa kemik iliğinin alınması gerekmemektedir. Hedef tam yanıt veya organ yanıtının eşlik ettiği çok iyi kısmi yanıtın elde edilmesidir. Hastaların ~ %40-50’sinde hematolojik tam yanıt elde edilebilmektedir. Organ yanıtının hematolojik yanıttan 6-12 ay sonra gerçekleşebileceği unutulmamalıdır. OKHN sonrasında konsolidasyon ve idame tedavileri AL amiloidozda standart öneri değildir. OKHN sonrası 3. ayda çok iyi kısmi yanıttan kötü bir hematolojik yanıt elde edilmiş ise konsolidasyon, tanı anında MM söz konusu ise ve/veya plazma hücre klonunda myelom yüksek risk sitogenetik özellikleri mevcut ise idame tedavileri katkı sağlayabilir.

Tablo 3. Yeni tanı AL amiloidoz hastalarında tedaviye yaklaşım (Palladini G ve ark., Mayıs 2022, Blood’dan alıntılanmıştır[7])



\*Daratumumab 1. saniyedeki zorlu ekspiratuvar hacmi (FEV1) düşük hastalarda dikkatli kullanılmalıdır

\*\*CyBorD: Siklofosfamid, bortezomib, deksametazon; bortezomib ciddi periferal nöropati ve akciğer fibrozu olan hastalarda önerilmemektedir

\*\*\*İndüksiyon tedavisi sonunda tam yanıt veya çok iyi kısmi yanıt + organ yanıtı söz konusu ise OKHN hastalık nüksüne kadar ertelenebilir (Yılmaz H ve ark., ASH 2022, Merlini G ve ark. Comy 2023)[8]. Dara-CyBorD 6 kür devam edilir (Andromeda Çalışması), tedavinin devamı hastanın yanıtına göre planlanır

#eGFR < 30 ml/dk ise melfalan 140 mg/m2 verilmelidir

¶Konsolidasyon tedavisi çok iyi kısmi yanıt ve tam yanıta rağmen ölçülebilir kalıntı hastalığın devam ettiği ve organ yanıtının olmadığı hastalarda düşünülebilir. Eşlik eden multipl myelom var ise multipl myelom için önerilen idame tedavi verilmelidir. Diğer hastalarda tam yanıttan daha az yanıt veya ölçülebilir kalıntı hastalığın devam ettiği tam yanıt söz konusu ise idame tedavisi düşünülebilir

ðBu gruptaki hastalar tedavi seyrinde nakil için uygun hastalar haline gelebilirler

¥BMDeks: Bortezomib, melfalan, deksametazon; MDeks: Melfalan ve deksametazon

¤Yeni tanı hastalıkta venetoklaks ile ilgili veri net değildir

Tablo 4. AL amiloidozda destek tedavi (Palladini G ve ark., Mayıs 2022, Curr Opin Oncol.’dan alıntılanmıştır[6])

|  |  |
| --- | --- |
| Sıvı retansiyonu | Tuz kısıtlamasıDiüretikler |
| Hipotansiyon | Midodrin, droksidopa, pridostigminKompresyon çoraplarıBeta bloker ve anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinden çekinilmesi veya etkili en düşük dozda kullanımı |
| Nöropatik ağrı | Gabapentin veya pregabalinSerotonin-norepinefrin geri alınım inhibitörleri (duloksetinve venlafaksin) |
| Malnütrisyon | Nütrisyon her hastada değerlendirilmeli, yeterli kalori alımı sağlanmalı |
| Diyare | Loperamid, rifaksimin, oktreotid |
| Koagulopati | Faktör X eksikliği ve hayatı tehdit eden kanamalarda FVIIa, tromboz riski yoksa (nefrotik sendrom, iskemik kalp hastalığı, iskemik inme hikayesi) traneksamik asit  |

Tablo 5. AL amiloidozda tam doz (200 mg/m2) melfalan ile OKHN için uygunluk kriterleri (Sanchorawala V. Ve ark., EHA/ISA rehberi, 2022’den alıntılanmıştır[9])

|  |
| --- |
| Amiloidozun doku tanısı ile teyit edilmesi ve doğru tiplendirme ile AL amiloidozun ıspatlanması |
| Klonal plazma hücre diskrazisi varlığı |
| >18 ve <70 yaş (>70 yaş hastalar son derece tecrübeli ve seçkin merkezlerde, çok branşlı bir yaklaşım ile değerlendirilmeli) |
| En az 1 majör hayati organ tutulumu (sadece yumuşak doku tutulumu veya kemik iliğinde amiloid depozitlerinin olması hayati organ tutulumu sayılmaz) |
| Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ≥%40, NYHA sınıf I veya II |
| Oda havasında en az %95 oksijen satürasyonu, DLCO >%50 |
| Sırtüstü sistolik kan basıncı en az 90 mmHg  |
| ECOG performans skorunu periferal nöropati tarafından kısıtlanma olmadığı sürece ≤2  |
| Direkt bilirubin <2 mg/dl |
| NTproBNP <5000 pg/ml |
| Troponin I <0.1 ng/ml veya Troponin T <60 ng/l veya hs-Troponin T <75 ng/ml  |
| eGFR > 30 ml/dk/1.73 m2 (eGFR < 30 ve henüz diyaliz tedavisine başlanmamış hastaların nakil sırasında böbrek fonksiyonlarının bozulma riski bulunmaktadır, melfalan doz ayarı yapılmalı veya nakil ertelenmelidir) |
| Son dönem böbrek hastalığı nedeni ile diyaliz programına alınmış hastalar nakil olabilirler  |

DLCO, Karbonmonoksit difüzyon kapasitesi; ECOG, Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu; eGFR, tahmini glomerüler filtrasyon hızı; hs, yüksek duyarlıklı; NTproBNP, amino-terminal pro-natriüretik peptid tip-B; NYHA, New York Heart Association.

Tablo 6. AL amiloidozda OKHN’nin yapılmaması gereken durumlar (Sanchorawala V. Ve ark., EHA/ISA rehberi, 2022’den alıntılanmıştır[9])

|  |
| --- |
| Semptomatik veya ilaç tedavisine dirençli atriyal ve ventriküler aritmiler |
| Semptomatik veya ilaç tedavisine dirençli plevral efüzyon |
| Dekompanse kalp yetmezliği |
| İlaç tedavisine dirençli ortostatik hipotansiyon |
| Faktör X eksikliği (FX düzeyinin <%25 olması ve/veya aktif kanama) |
| Aktif gastrointestinal kanamanın veya kanama riskinin olduğu yaygın gastrointestinal tutulum |

Tablo 7. AL amiloidozda kök hücre mobilizasyonu ve toplanması sırasında dikkat edilmesi gereken hususlar (Sanchorawala V. Ve ark., EHA/ISA rehberi, 2022’den alıntılanmıştır[9])

|  |
| --- |
| Kök hücre mobilizasyonu G-CSF + pleriksafor ile yapılmalı, kemo-mobilizasyondan kaçınılmalı |
| Kalp tutulumu belirgin olan ve kalp yetmezliği olan hastalarda sıvı retansiyonunu engellemek için G-CSF ve pleriksafor kullanılmalı |
| Hastalar günlük takip edilmeli, kilo artışlarında intravenöz loop diüretikleri kullanılmalı |
| Kalp tutulumu ve konjestif kalp yetmezliği, hipotansiyon, presenkop ile aritmi varlığında monitorizasyon yapılmalı |
| Otonom nöropati nedeni ile hipotansiyon söz konusu ise midodrin, kompresyon çorapları, droksidopa kullanılabilir, intravasküler volümün azalmasından kaçınılmalı |

Tablo 8. OKHN sırasında kullanılan melfalan dozunun ayarlanması (Sanchorawala V. Ve ark., EHA/ISA rehberi, 2022’den alıntılanmıştır[9])

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Melfalan 200 mg/m2 | Melfalan 200 vs güncelindüksiyon | Melfalan 140 mg/m2 |
| Yaş | ≤65 | 66-69 |  - |
| Kardiyak evre | I veya II | II veya III |  - |
| eGFR (ml/dk/1.73m2 | >50 | 30-50 | <30 |

Tablo 9. AL amiloidozda nakil sırasında dikkat edilmesi gereken hususlar (Sanchorawala V. Ve ark., EHA/ISA rehberi, 2022’den alıntılanmıştır[9])

|  |
| --- |
| Nakil sonrasında nötrofil engraftmanına kadar G-CSF verilmeli |
| Antibiyotik profilaksisi uygulanmalı |
| Proton pompa inhibitörü ile gastrointestinal sistem korunmalı |
| Genel transfüzyon endikasyonlarına ek olarak faktör X düzeyi %25-50, dalak ve/veya karaciğer tutulumu, gastrointestinal kanama hikayesi, ağır mukozit varlığında trombositler >50.000/mm3 değerinde tutulmalı |
| Febril nötropeni genel yaklaşımları, nefrotoksisite nedeni ile aminoglikozitlerden kaçınılması |
| Serum albumin <2 gr/dl ise albumin infüzyonu |
| Atriyal fibrilasyon gelişir ise kalsiyum kanal blokerleri ve β-blokerlerden kaçınılması, aritmiler veya Holter’de ventriküler ektopi varlığında amiodaron profilaksisi |
| Kan basıncı desteği için midodrin |
| Melfalan sonrası diyare için loperamid ve lomotil kullanımı |
| Engraftman sendromu varlığında destek tedavi ve steroidler (steroidlerin kalp ve böbrek yetmezliği varlığında volüm artışı yapabileceği unutulmamalı) |

***AL Amiloidoz Hastalarında Tedaviye Yanıtın Değerlendirilmesi***

Tedavi yanıtı kemoterapinin plazma hücre klonu üzerindeki doğrudan etkisini (hematolojik yanıt) ve organ fonksiyonları üzerindeki dolaylı etkilerini (organ yanıtı) kapsamaktadır. İdeal olan tedaviden sonraki 1 ay içinde çok iyi kısmi yanıta erişebilmektir. İlk yanıt değerlendirmesi daratumumab içeren tedaviler kullanıldığında ilk kür, diğer daha yavaş etki eden tedaviler kullanıldığında iki kür sonra yapılmalıdır. İlk sıra tedavinin hedefi en az çok iyi kısmi yanıt olmalıdır. Organ yanıtının eşlik ettiği kısmi yanıt bazı durumlarda kabul edilebilir bir yanıt olabilir. MM’nin eşlik ettiği AL amiloidozda hedef tam yanıt olmalıdır. En iyi yanıt elde edildikten sonra iki kür tedavi ile konsolidasyon yapmak uygun bir yaklaşımdır. Genel olarak ilk iki tedavi ile kısmi yanıt ve üstü, 2-4 tedavi ile de çok iyi kısmi yanıt ve üstü elde edilmiyorsa tedavi değişikliğine gitmek uygundur. Mevcut hematolojik yanıt kriterleri günümüzde revize edilmiş, tedavi sonrası çok düşük serbest hafif zincir düzeylerine erişmenin daha iyi hastalık gidişatı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Tutulu ve tutulu olmayan serbest hafif zincir farkının <10 mg/l, tutulu serbest hafif zincir düzeyinin ise <20 mg/l olduğu tam hematolojik yanıt çok iyi bir tedavi hedefidir (Wechalekar AD ve ark., EHA/ISA Rehberi 2022)[10]. Organ yanıtının hematolojik yanıttan 6-12 ay sonra gelişebileceği unutulmamalı, organ yanıtına göre erken tedavi değişiklikleri yapılmamalıdır. Hematolojik ve organ yanıtlarının değerlendirilmesi Tablo 10’da özetlenmiştir. Tutulu serbest hafif zincir ile tutulu olmayan serbest hafif zincir arasındaki farkın <50 mg/l olduğu durumlarda hematolojik yanıt kriterleri bu kriterlere göre derecelendirilememektedir. Bu durum tüm yeni tanı AL amilodozların ~%20’sini oluşturmaktadır. Kemik iliğinde yeni nesil dizilim analizi (YNDA) veya akım sitometrisi ile ölçülebilir kalıntı hastalığın (ÖKH) değerlendirilmesi tam hematolojik yanıta rağmen organ yanıtının elde edilemediği durumlarda (ÖKH saptanırsa tedaviye devam kararı) ve tedavi sonrası böbrek nakli planlanan hastalarda hastalığın durumunu net olarak ortaya koyabilmek için kullanılabilir.

Tablo 10.Hematolojik ve organ yanıtının kriterleri

|  |  |
| --- | --- |
| **Hematolojik yanıt** | **Kriterler** |
| Tam yanıt (TY, CR)Çok iyi kısmi yanıt (ÇİKY, VGPR)Kısmi yanıt (KY, PR)Yanıtsızlık | Serum ve idrar immunfiksasyon elektroforezi negatif + serum serbest hafif zincir oranı normal sınırlarda ya da tutulu olmayan klonun konsantrasyonu tutulu klona göre daha fazla (serum serbest hafif zincir oranı normal olabilir veya olmayabilir)Tam yanıt + dFLC <10 mg/l veya tutulu serbest hafif zincir düzeyinin <20 mg/l olması iyi bir hedefdFLC\* <40 mg/l dFLC’de %50’den fazla azalmaKısmi yanıttan daha az yanıt |
| **Organ yanıtı** | **Kriterler** |
| Kardiyak yanıtBöbrek yanıtıKaraciğer yanıtı | Başlangıç NT-proBNP >650 ng/l olmak şartı ile NT-proBNP’de %30 ve 300 ng/l’den daha fazla azalmaProteinüride en az %30 azalma veya proteinürinin 500 mg/gün’ün altına inmesi (eGFR’de >%25 azalma olmaksızın)Anormal alkalin fosfataz düzeyinde %50 azalma veya radyolojik olarak karaciğer boyutunda ≥2 cm azalma |

**\***dFLC: tutulu serbest hafif zincir ile tutulu olmayan serbest hafif zincir arasındaki fark

***Yeni Tanı Nakil Adayı Olmayan Hastalarda Tedavi Yaklaşımları***

Yeni tanı nakil adayı olmayan hastaların tedavisi Tablo 3’te özetlenmiştir. Bu başlık altında bu konu daha detaylı anlatılacaktır.

Nakil adayı olmayan ve klinik çalışmaya erişimi olmayan hastalar için Daratumumab-CyBorD kombinasyonu tercih edilmelidir. Eğer daratumumaba ulaşılamıyorsa bortezomib tabanlı üçlü kombinasyonlar (CyBorD veya BMDeks) öncelikle kullanılabilir. BMDeks ve CyBorD’un prospektif karşılaştırmalı çalışması olmadığı için kanıta dayalı önerisi kısıtlıdır.

Faz II ANDROMEDA Çalışması’nda, subkutan daratumumab-CyBorD kombinasyonu 6 kür standart CyBorD ile yeni tanı evre I-IIIA hastalarda karşılaştırılmış; dara-CyBorD kolunda 6 kür tamamlandıktan sonra daratumumab ile 18 aya kadar devam edilmiştir. Daratumumab-CyBorD ile %53 TY elde edilirken CyBorD kolunda %18 TY bildirilmiştir. Artmış tüm hematolojik yanıt oranı (%92 vs %77) ve hatta ≥ÇİKY oranı (%79 vs %49) elde edilmiş ve bu bulguların t(11;14)’e sahip hastalar ve kardiyak evre III hastalıkta da (çalışma bu sonlanım noktasını belirtmese de) benzer olduğu görülmüştür. Altıncı aydaki organ yanıtları da daratumumab-CyBorD kolunda daha yüksek (kardiyak: %42 vs %22; renal %53 vs %24) bildirilmiştir ve ayrıca kontrol grubunda değişiklik görülmezken 18. ayda %53 ve %58’e yükseldiği belirtilmiştir. Erken mortalite, her iki grupta benzer bulunmuş ve uzun dönem sağkalım sonuçları henüz değerlendirilmemiştir. Eğer hasta ağrılı veya kendi bakımını kısıtlayan sensoriyel nöropatiye sahip ise bortezomib kullanılamayacağı için bu grupta yer alan hastalara daratumumab tek ilaç veya siklofosfamid ve deksametazon ile kombine olarak uygulanabilir.

AL amiloidozdaki klonal plazma hücreleri genellikle proteazom inhibitörlerine (PI) duyarlıdır. Proteazomu hedef almak, AL amiloidoz için çok etkili bir tedavi stratejisidir. Hem tek ilaç hem de deksametazonla üçlü bir kombinasyonun içinde yer alan bortezomib tedavisi çok etkilidir. Haftada bir subkutan olarak deksametazon ve bir alkilleyici ilaç ile kombine edilebilmektedir.

Bortezomib-Siklofosfamid-Deksametazon (CyBorD) en sık kullanılan rejim olup haftalık bortezomib protokolü tercih edilir ve boşluk haftasına gerek yoktur. CyBorD ile tüm hematolojik yanıt oranının %60-%65, TY oranının ise %18-%25 olduğu bilinmektedir. Bu protokol genellikle iyi tolere edilmekte, belirgin bir miyelosüpresyon yapmamaktadır, oral veya intravenöz siklofosfamid ile beraber kullanılabilir ve böbrek yetmezliklerinde doz ayarlamaya gerek bulunmamaktadır. Plazma hücre klonunda t(11;14) bulunan hastalarda CyBorD daha az etkili olmaktadır.

Bortezomibin, oral melfalan ve deksametazon ile kombinasyonunun (BMDeks) MDeks ile karşılaştırıldığı bir prospektif çalışmada Mayo Evre I-IIIA nakil adayı olmayan hastalar değerlendirilmiştir. BMDeks ile tedavi edilen hastalarda 3. ayda %81’e ulaşan hematolojik yanıt görülürken MDeks kolunda bu oran %57’de kalmıştır. Mayo evre II olan hastalarda; prospektif randomize çalışmalar içinde diğer tedavi seçenekleri ile karşılaştırılmış sağkalım iyileşmesi gösterilen tek tedavi seçeneği BMDeks’tir. Geriye dönük verilerde t(11;14)’ü olan hastalarda da etkinliği gösterilmiş ancak daha ileri validasyonları henüz yapılmamıştır. Melfalan dozu için renal ayarlama yapılması gerekmekte, miyelosüpresyon siklofosfamide göre daha sık ve derin olmakta ve uzun dönemde de miyelodisplastik sendrom gelişebilmektedir. Bu nedenle melfalan içeren tedavi protokollerinin 9 kürden fazla uygulanması önerilmemektedir. Nöropati, bortezomibin en önemli ve doz kısıtlayıcı etkisidir. Kardiyotoksisite de bortezomib ile artabilir; atrial aritmiler, bortezomibin intravenöz uygulanımı sırasında subkutan uygulamaya göre daha sık görülebilmektedir. Belirgin akciğer hastalığı olanlarda bortezomib, düşük de olsa pulmoner toksisite riski nedeniyle dikkatli kullanılmalıdır.

İksazomib, ikinci kuşak PI olup oral kullanımı olması ve daha düşük nörotoksisitesi ile bortezomibden ayrılmaktadır. Bir faz III randomize çalışmada, iksazomib+deksametazon ile doktor tercihi tedavinin nüks AL amiloidoz hastalarında etkinliği karşılaştırılmıştır. Birincil sonlanım noktası olan tüm hematolojik yanıt oranına ulaşılamamış olsa da iksazomib-deksametazon ile vital organ etkilenme süresi ve mortalite, PFS ve bir sonraki tedaviye geçme süresinin uzadığı görülmüştür. Küçük bir faz I/II çalışmada, iksazomibin siklofosfamid ve deksametazon (ICd) ile kombinasyonu yeni tanı AL amiloidozu olan hastalarda güvenli ve iyi tolere edilebilir olarak bildirilmiştir ve ÇİKY oranını %39’a artırdığı görülmüştür. Mayo Klinik’ten bildirilen bir faz II çalışmada, ICd sonrası iksazomib idamesi 35 hastaya verilmiş ve 4 kür sonrasında tüm hematolojik yanıt oranı %57 (%14 TY, %26 ÇİKY) olmasına rağmen %63 hastanın çalışmadan çıktığı bildirilmiştir. Çin’de yapılan küçük bir çalışmada da yeni tanı 25 hastada iksazomib 4 mg ve deksametazon 10 mg kombine tedavisi ile 4 kür sonunda %70.8’lik bir hematolojik yanıt elde edildiği ve bunun %43’ünün TY, %21’inin ÇİKY olduğu bildirilmiştir. En sık yan etki ise trombositopeni ve ishaldir.

Karfilzomib, ikinci kuşak, geri dönüşümsüz PI olup nüks/dirençli MM’de bortezomibe göre daha etkili olmakla birlikte yeni tanı nakle uygun olmayan MM hastalarında bu etki gösterilememiştir. Kardiyovasküler ve renal toksisitesi nedeniyle AL amiloidozu olan hastalarda kullanımı kısıtlanmaktadır. Beş hasta içeren küçük bir çalışmada, periferik nöropatisi olan yeni tanı hastalarda karfilzomibin etkin ve güvenli olduğu görülmüştür.

IMID’ler AL amiloidoz tedavisinde kullanılan önemli tedavi seçeneklerinden biridir. AL amiloidozlu hastaların çoğunda IMID’lere klonal yanıt yavaş olmaktadır. Talidomid, belirgin nörolojik ve gastrointestinal toksisite gelişebilmesi nedeniyle düşük dozlarda kullanılabilir. Ancak tercih edilen bir ilaç olmaktan çıkmıştır. Lenalidomid, 25 mg/gün dozunda AL amiloidozlu hastalarda pek tolere edilememektedir ve bütün hastalarda doz azaltılması gerekmektedir. Yeni tanı hastalarda MDeks veya siklofosfamid ile 15 mg/gün olarak kombine edildiği zaman hematolojik yanıt oranları %46-60 olarak bildirilmiştir. AL amiloidoz hastalarında lenalidomid ile ilişkili sık görülen toksisiteler cilt döküntüleri, trombotik komplikasyonlar, enfeksiyonlar, halsizlik ve böbrek fonksiyonlarında bozulma olmuştur. Pomalidomid, daha güvenli bir renal profile sahip olup lenalidomide göre kullanımı, ilk basamak AL amiloidozlu hastalarda daha kolaydır. IMID’lerin kullanımı ile geçici bir NT-proBNP artışı gelişebilir ve bu durum kardiyak yanıtın değerlendirilmesinde karışıklık yaratabilmektedir. İlk basamakta bortezomib ve düşük doz lenalidomid kombinasyonu kullanılan küçük bir hasta grubunda yüksek hematolojik yanıt oranları (%89 tüm yanıt; %32 TY ve %57 ÇİKY) bildirilse de belirgin toksisite görülmüştür. Benzer bir kombinasyon olarak pomalidomid, bortezomib ve deksametazona bağlı toksisite ve erken mortalite (hastalık veya tedavi ile ilişkili olup olmadığı belli değil) yeni tanı alan hastalarda bildirilmiştir.

Kullanılacak tedavinin ne kadar süre devam edeceği randomize kontrollü klinik çalışmalarla değerlendirilmemiştir. Ancak önerilen en iyi yanıt elde edildikten sonra tedaviye 2 kür daha devam edilmesidir. Üç kür sonrası en az ÇİKY elde edilen hastalarda, tedavi toleransına bağlı olarak yanıt derinliğini artırmak için tedavinin 6-8 küre tamamlanması önerilmektedir.

***AL Amiloidozda İdame Tedavisi***

AL amiloidozda idame tedavisi ile ilgili sınırlı veri bulunmaktadır. ANDROMEDA çalışmasında; Daratumumab-CyBorD ile tedavi edilen hastalarda tedavi başlangıcından itibaren 24 kür (18 ayı idame olmak üzere) aylık daratumumab kullanılmıştır. Ancak çalışmanın bu kısmında hastalar idame alan ve almayan olarak randomize edilmediği için idamenin etkisi burada araştırılamamıştır. Eşlik eden semptomatik myelomu olan hastaların, MM’de önerilen idame tedaviden fayda görecek grup olduğu düşünülmektedir. Devam eden klonal hastalığı (<TY veya TY ile devam eden ÖKH) ve organ bozukluğu olan hastalarda idame tedavisinin etkili olabileceği düşünülmektedir. Rutin idame tedavi tüm hastalar için önerilmemektedir.

***AL Amiloidozda Konsolidasyon Tedavisi***

Yüksek doz melfalana uygun hastalarda eğer TY’den daha düşük yanıt elde edildiyse OKHN ile konsolidasyon tedavisi bir seçenek olabilir. AL amiloidoz hastalarında TY’ler sıklıkla uzun zaman sürmekte ve indüksiyon tedavisine refrakter hastalarda yüksek doz melfalan sonrası %16 oranında TY elde edilmektedir. Küçük bir hasta serisinin (AL (n=19) ve hafif zincir depo hastalığı (n=6)) değerlendirildiği bir çalışmada standart bortezomib-temelli tedavi sonrası TY elde edilemeyen hastalarda kısa süreli daratumumab (bir ayda 4 doz) konsolidasyonu ile 8 hastada TY (%32) elde edilmiş ve bu hastaların %20’sinde (n=5) ÖKH negatifliği de tespit edilmiştir. Rutin konsolidasyon tedavisi önerilmemektedir. Ancak ÇİKY veya TY’ye devam eden ÖKH varlığı ile ulaşmış olan hastalarda organ yanıtı yoksa veya organ progresyonu gözleniyorsa yanıt derinliğini artırmak için konsolidasyon tedavisi verilebilir.

***Nüks/dirençli AL Amiloidoz Hastalarının Tedavisi***

AL amiloidozda nüks sıklıkla serum serbest hafif zincir düzeyinin yavaş bir şekilde giderek artması şeklinde olmaktadır. Hastalık nüksünün başında organ fonksiyon bozukluğu eşlik edebilir veya etmeyebilir. Organ fonksiyon bozukluğunun eşlik ettiği hastalık nükslerinde gidişat daha kötüdür. Tanı sırasında ciddi kalp tutulumu olan hastalarda TY kaybı olduğunda nüks hastalık tedavisi hızla planlanmalıdır. Palladini ve ark.’nın önerileri doğrultusunda dFLC >20mg/l’den fazla arttığında, bazal değerin >%20’si olan bir değerin söz konusu olması ve en iyi yanıt sırasında erişilen değerin >%50’sinden fazla artış olması durumunda hastalık progresyonundan söz edilmektedir[7]. AL amiloidoz nüks kriterlerini hem hematolojik hem organ düzeyinde sağlayan hastalar nüks tedavisi için adaydır. Önceki tedavi sırasında tedavi kesilmesini gerektiren bir toksisite gelişmediyse, en az ÇİKY sonrası tedavi bitiminden itibaren yeterli bir süre geçtikten sonra nüks geliştiyse aynı tedavi veya kombinasyon içindeki ilaçların bir kısmını koruyarak yeni ve daha eski bir protokol başlanabilir. Yeterli süre konusunda kanıt bulunmamaktadır. Örneğin indüksiyonda CyBorD kullanıldığında nüks gelişirse Dara-CyBorD veya indüksiyonda Dara-CyBorD kullanıldığında ise tekrar Dara içeren bir kombinasyon kullanılabilir.

Öte yandan nüsk/dirençli hastalığa sahip hastalar mümkünse klinik çalışmalara dahil edilmelidirler. Daha önce OKHN yapılmayan ve uygunluk kriterlerine sahip hastalarda OKHN uygulanabilir. Daha önce daratumumab almamış olan hastalar daratumumab monoterapisi veya daratumumabın bortezomib veya lenalidomid içeren kombinasyonları ile tedavi edilebilirler. İmmünomodulatör ilaçlar nüks/dirençli AL amiloidozda sık kullanılmaktadır. İmmünomodulatör ilaçların sıvı retansiyonu yaparak kardiyak biyobelirteçlerde yükselme yapabileceği ve kalp yanıtının değerlendirilmesini güçleştirebileceği unutulmamalıdır. Ayrıca lenalidomid, proteinürisi olan hastalarda böbrek fonksiyonlarını kötüleştirebilir. AL amiloidozda önerilen en yüksek lenalidomid dozu 15 mg/gün’dür. Pomalidomid böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanılabilmektedir. İkinci nesil proteazom inhibitörü iksazomib özellikle daha önce bortezomib almamış hastalarda iyi bir tedavi seçeneği olabilir. Son derece önemli bir bilgi olarak t(11;14) pozitif nükslerde venetoklaks ile yüksek tam yanıt ve çok iyi kısmi yanıt oranları (~%80) söz konusu olmaktadır. Nüks/dirençli AL amiloidozlu hastaların tedavisi Tablo 11’de özetlenmiştir.

Tablo 11. Nüsk/dirençli AL amiloidozda tedaviye yaklaşım (Palladini G ve ark., Mayıs 2022, Blood’dan alıntılanmıştır[7])



\*Tedaviler erişilebilirliklerine göre değişebilir

\*\*Bor: bortezomib

\*\*\*Len: lenalidomid

#Amp 1q varlığında yanıt oranları daha düşük olabilir[11]

¥Pom: pomalidomid

¤Bortezomib’e direnç söz konusu ise yanıt oranları azalmakta

***AL Amiloidoz Hastalarında Solid Organ Transplantasyonu***

AL amiloidozda diğer birçok hematolojik hastalıktan farklı olarak etkilenen organ ve tutulumun ciddiyetine göre hematologların yanı sıra kardiyolog, nefrolog, nörolog ve gastroenterologlar da tedavide önemli bir rol oynamaktadırlar. Organ tutulumları ile giden özel bir hastalık olan AL amiloidozda solid organ nakilleri de (böbrek, kalp, karaciğer) akılda olmalıdır (Tablo 12). Böbrek tutulumu olan hastalarda OKHN böbrek transplantasyonundan önce veya sonra yapılabilmektedir. OKHN tedavisi, ileri düzeyde kalp ve karaciğer tutulumu olan hastalarda ise solid organ transplantasyonundan sonra uygunluk kriterlerine sahip hale gelinmiş ise mümkün olmaktadır. İleri düzeyde kalp tutulumu olan genç hastalar kalp transplantasyonu sonrası AL amiloidoz tedavisi alabilecek hale gelebilmektedir. Karaciğer tutulumu böbrek ve kalp tutulumunun aksine izole olmaktan çok diğer organların tutulumları ile birlikte olduğundan karaciğer nakli daha az gündeme gelen bir yaklaşım olmaktadır.

Tablo 12. AL amiloidozda solid organ transplantasyonu

|  |  |
| --- | --- |
| Kalp transplantasyonu | İzole, ağır kalp tutulumu olan genç hastalarda kemoterapi öncesi veya tam hematolojik yanıt elde edilmiş olmasına rağmen geri dönüşümsüz, ağır kalp yetmezliği olan hastalarda (ölçülebilir kalıntı hastalığın değerlendirilmesi düşünülmeli) |
| Böbrek transplantasyonu | Tam veya çok iyi kısmi hematolojik yanıt elde edilen son dönem böbrek hastalığı varlığı (ölçülebilir kalıntı hastalığın değerlendirilmesi düşünülmeli) |

***Amiloid Depozitlerine Karşı Olan Tedaviler***

Amiloid depozitlerini hedef alan monoklonal antikorlar ile plazma hücrelerine karşı olan tedavilerin sinerjistik etkileri araştırılmaktadır. Öne çıkan iki antikor birtamimab ve CAEL-101’in ileri evre kalp tutulumu olan hastalardaki çalışmaları devam etmektedir. Doksisiklin’in amiloidojenik hafif zincir toksisitesi ve birikimi üzerine etkileri net değildir.

***IgM ile İlişkili AL Amiloidoz Tedavisi***

IgM klonlarından gelişen AL amiloidoz farklı bir klinik durumdur. Olguların 2/3’ünde lenfoplazmasitik hastalık söz konusudur. Bu amiloidoz türünde tedavinin rituksimab/bortezomib veya rituksimab/bendamustin olarak uygulanması önem taşımaktadır.

***Lokal AL Amiloidoz Tedavisi***

Lokal AL amiloidoz (lokAL) seyrek ve heterojen bir hastalık olup lokal B hücreleri veya plazma hücre klonu tarafından üretilen amiloidojenik hafif zincirlerin lokal depolanması ile oluşur. En sık tutulan alanlar; hava yolu (larinks, trakea ve bronş) ve akciğer, idrar yolu, cilt ve gastrointestinal sistemdir. Bu hastalarda sistemik AL amiloidoza progresyon görülmez ve geniş sistemik araştırma gerekmez. Organ tutulumu, tek amiloid lezyonu (amiloidoma) veya bütün anatomik alanda çoklu lokalizasyonlar olarak görülebilmektedir. LokAL, sıklıkla asemptomatiktir ve tanı özellikle akciğerde tesadüfi olarak konulabilir.

LokAL’de sağkalım üzerine etki söz konusu olmadığı için tedavi sadece semptomatik hastalarda gerekmektedir. Hastaların %50-70’inden fazlasının genellikle tedaviye ihtiyacı olmakta ve organ lokalizasyonuna bağlı olarak bu vakaların %50-80’inde tedavi etkili olmaktadır. Uygun hastalarda amiloidozun cerrahi olarak çıkarılması en sık, direkt ve etkili tedavidir. Laringeal lokAL’de lazer CO2 ile endoskopik cerrahi etkili bulunmuştur. Radyoterapinin, küçük vaka serilerinde etkinliği gösterilmiştir ve seçilmiş vakalarda tercih edilir. Sistemik kemoterapi genellikle lokAL’de gerekmemektedir. Amiloidoma’nın lokal progresyon ile tekrarlaması veya bitişik anatomik bölgede amiloid depozitlerinin progresyonu, vakaların %17-31’inde görülmektedir.

1. Siragusa S, Morice W, Gertz MA, Kyle RA, Greipp PR, Lust JA, Witzig TE, Lacy MQ, Zeldenrust SR, Rajkumar SV, Russell SJ, Hayman SR, Buadi F, Kumar SK, Dingli D, Dispenzieri A. Asymptomatic immunoglobulin light chain amyloidosis (AL) at the time of diagnostic bone marrow biopsy in newly diagnosed patients with multiple myeloma and smoldering myeloma. A series of 144 cases and a review of the literature. Ann Hematol2011;90:101-106.

2. Derman B, Castillo JJ, Sarosiek S, Beksac M. When a Monoclonal Gammopathy Is Not Multiple Myeloma. Am Soc Clin Oncol Educ Book2022;42:1-10.

3. Zanwar S, Gertz MA, Muchtar E. Immunoglobulin Light Chain Amyloidosis: Diagnosis and Risk Assessment. J Natl Compr Canc Netw2023;21:83-90.

4. Palladini G, Milani P, Merlini G. Management of AL amyloidosis in 2020. Blood2020;136:2620-2627.

5. Kastritis E, Palladini G, Minnema MC, Wechalekar AD, Jaccard A, Lee HC, Sanchorawala V, Gibbs S, Mollee P, Venner CP, Lu J, Schonland S, Gatt ME, Suzuki K, Kim K, Cibeira MT, Beksac M, Libby E, Valent J, Hungria V, Wong SW, Rosenzweig M, Bumma N, Huart A, Dimopoulos MA, Bhutani D, Waxman AJ, Goodman SA, Zonder JA, Lam S, Song K, Hansen T, Manier S, Roeloffzen W, Jamroziak K, Kwok F, Shimazaki C, Kim JS, Crusoe E, Ahmadi T, Tran N, Qin X, Vasey SY, Tromp B, Schecter JM, Weiss BM, Zhuang SH, Vermeulen J, Merlini G, Comenzo RL, Investigators AT. Daratumumab-Based Treatment for Immunoglobulin Light-Chain Amyloidosis. N Engl J Med2021;385:46-58.

6. Palladini G, Milani P. Advances in the treatment of light chain amyloidosis. Curr Opin Oncol2022;34:748-756.

7. Palladini G, Merlini G. How I treat AL amyloidosis. Blood2022;139:2918-2930.

8. Yilmaz H, Cengiz G, Karakaya B, Yavuz G, Aydogan M, Civriz Bozdag S, Toprak SK, Yuksel MK, Topçuoğlu P, Arslan O, Ozcan M, Ilhan O, Beksac M. Single Center Real World Data That Compares Autologous Stem Cell Transplant in the Era of Anti-CD38 Monoclonal Antibody Based Treatments for AL Amyloidosis. Blood2022;140:4369-4370.

9. Sanchorawala V, Boccadoro M, Gertz M, Hegenbart U, Kastritis E, Landau H, Mollee P, Wechalekar A, Palladini G. Guidelines for high dose chemotherapy and stem cell transplantation for systemic AL amyloidosis: EHA-ISA working group guidelines. Amyloid2022;29:1-7.

10. Wechalekar AD, Cibeira MT, Gibbs SD, Jaccard A, Kumar S, Merlini G, Palladini G, Sanchorawala V, Schonland S, Venner C, Boccadoro M, Kastritis E. Guidelines for non-transplant chemotherapy for treatment of systemic AL amyloidosis: EHA-ISA working group. Amyloid2023;30:3-17.

11. Palladini G, Milani P. Diagnosis and Treatment of AL Amyloidosis. Drugs2023;83:203-216.