

Diagnóstico, monitorización y tratamiento de la amiloidosis primaria

Cuadernos de Hematología

Dra. María Teresa Cibeira

*Institut de Malalties
Onco-Hematològiques
Servei d'Hematologia
Institut d'Investigacions
Biomèdiques August Pi i Sunyer
(IDIBAPS)
Hospital Clínic, Barcelona*

Resumen

- Se debe sospechar amiloidosis primaria (AL) ante cualquier paciente con proteinuria glomerular, miocardiopatía hipertrófica, hepatomegalia no filiada o neuropatía periférica en ausencia de diabetes.
- Ante la sospecha clínica de amiloidosis (AL) debemos estudiar la posible existencia de un componente monoclonal mediante inmunofijación en suero y orina, que será positiva en el 90% de los casos. La determinación de cadenas ligeras libres en suero aumenta la positividad al 98% y es especialmente útil para monitorizar la respuesta al tratamiento.
- La confirmación diagnóstica se obtiene demostrando la presencia de depósito amiloide rojo Congo positivo en grasa subcutánea, médula ósea o en un órgano afecto.
- Se debe realizar el diagnóstico diferencial con otros tipos de amiloidosis, incluyendo (siempre que sea posible) la tipificación de la sustancia amiloide mediante tinciones inmunohistoquímicas.
- El pronóstico de los pacientes depende fundamentalmente de la afectación cardíaca (valorada mediante ecocardiografía y biomarcadores cardíacos) y de la respuesta hematológica al tratamiento.

- Una vez establecido el diagnóstico, se debe valorar la edad y estado general del paciente, así como la presencia y estadio de la afección cardiaca con el fin de indicar el tratamiento más adecuado al riesgo del paciente.
- En los pacientes candidatos a trasplante, la administración de melfalán endovenoso a dosis altas con rescate de progenitores hematopoyéticos (autotrasplante) constituye la mejor opción terapéutica.
- En los pacientes no candidatos a autotrasplante, la combinación de melfalán y dexametasona oral constituye la opción de tratamiento estándar.
- En los pacientes no candidatos a trasplante con insuficiencia renal o “enfermedad agresiva”, la combinación de bortezomib y dexametasona constituye una buena alternativa terapéutica.
- En los pacientes de edad avanzada, la combinación de un agente alquilante (melfalán o ciclofosfamida) con prednisona es una buena opción terapéutica, sin olvidar en ningún caso el tratamiento de soporte sobre los órganos afectados por la enfermedad.

Diagnóstico, monitorización y tratamiento de la amiloidosis primaria

Dra. María Teresa Cibeira

Introducción

Las amiloidosis son un grupo de enfermedades caracterizadas por el depósito tisular de una sustancia aparentemente amorfa que se tiñe con el rojo Congo. Se diferencian entre sí por el tipo de proteína precursora de la sustancia amiloide. La amiloidosis primaria (AL) es la forma más común, con una incidencia anual de 0,9 nuevos casos por 100.000 habitantes¹. En la AL existe una población clonal de células plasmáticas que produce una cadena ligera monoclonal (M) de tipo κ o, con mayor frecuencia, λ . Esta cadena ligera de las inmunoglobulinas constituye la proteína precursora de las fibrillas amiloides, las cuales pueden depositarse en cualquier órgano o tejido del organismo excepto el Sistema Nervioso Central, dando lugar a las manifestaciones clínicas propias de la enfermedad y, en último término, a la muerte del paciente². Sin tratamiento, la supervivencia mediana es de 12 meses.

Manifestaciones clínicas

La edad mediana de presentación es de 65 años. Dos tercios de los pacientes son varones. Astenia y pérdida de peso constituyen los síntomas más frecuentes. El órgano afecto con mayor frecuencia es el riñón (70-80% de casos), debido a una lesión glomerular y dando lugar a una proteinuria que puede ser de rango nefrótico hasta en un tercio de los pacientes al diagnóstico. Es típica la presentación de esta enfermedad en un paciente con dislipemia resistente al tratamiento farmacológico y edemas periféricos secundarios a hipoalbuminemia severa. En cambio, rara vez se presenta en forma de insuficiencia renal progresiva (20% de los pacientes tienen creatinina >2 mg/dl).

El segundo órgano afecto en orden de frecuencia es el corazón (50-60%). La insuficiencia cardíaca se presenta en el 15-20% de pacientes al diagnóstico y puede acompañarse de arritmias y episodios sincopales. Acostumbra a ser de inicio brusco y evolución muy rápida. El electrocardiograma suele mostrar voltajes bajos y a veces un patrón que remeda un infarto anteroseptal en ausencia de enfermedad coronaria. El ecocardiograma es patológico en dos tercios de los casos, mostrando un patrón restrictivo con una hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo y un aumento del grosor del tabique interventricular (>12 mm), con fracción de eyección generalmente conservada. En caso de duda, una resonancia magnética cardíaca puede ser útil al mostrar un patrón altamente sugestivo de cardiopatía amiloidótica.

La afección hepática (25% de los pacientes) suele manifestarse en forma de hepatomegalia palpable y elevación de la fosfatasa alcalina. Una pequeña pro-

porción de pacientes (2%) presentan ictericia colostática, dato que comporta un pronóstico ominoso³. El depósito amiloide en el tracto gastrointestinal es prácticamente constante pero sus manifestaciones clínicas son infrecuentes, aunque en algún caso pueden ser prominentes en forma de hemorragia digestiva recidivante o síndrome de malabsorción. La sequedad de boca, debida a la infiltración amiloide de las glándulas salivales, es frecuente y puede constituir una manifestación inicial. También se han referido casos en los que la manifestación inicial ha sido una ruptura espontánea del bazo con *shock* hipovolémico. Sin embargo, la esplenomegalia es infrecuente (5%), mientras que en una cuarta parte de los casos existe hipoesplenismo⁴.

Una sexta parte de los pacientes presentan hipotensión ortostática, que puede llegar a impedir la deambulacion. Se produce por afección del Sistema Nervioso Autónomo, que puede causar también trastornos digestivos e impotencia. Por otro lado, alrededor del 15% de los casos presentan neuropatía periférica, generalmente más sensitiva que motora, simétrica y de predominio distal. Afecta con mayor frecuencia a las extremidades inferiores y es progresiva. El examen histopatológico muestra una degeneración axonal. El síndrome del túnel carpiano se presenta en una cuarta parte de los casos⁴.

Otras manifestaciones menos frecuentes pero muy características de la AL son la macroglosia (10%), el aumento de estructuras submandibulares, los cambios en el tono de la voz, la claudicación intermitente mandibular (debida a infiltración amiloide vascular) y la púrpura en cara y cuello, particularmente en párpados superiores (15%). Raramente puede observarse afección cutánea en forma de pápulas, nódulos, lesiones bullosas con frecuente sangrado superficial o engrosamiento de la piel simulando una esclerodermia. El material amiloide también puede depositarse en vítreo (si bien la opacidad vítrea es más característica de la amiloidosis familiar), en estructuras periarticulares y, de forma excepcional, formando grandes tumores amiloides (amiloidomas). En este último caso se debe considerar la posibilidad de efectuar una resección quirúrgica.

Datos de laboratorio

La electroforesis sérica muestra una banda homogénea de moderada cuantía en la mitad de los casos e hipogammaglobulinemia en una cuarta parte. En el estudio cualitativo por inmunofijación, el tipo de componente M sérico es: IgG (32%), IgA (10%), cadenas ligeras (24%), IgM (5%), IgD (1%). El tipo de cadena ligera es con mayor frecuencia lambda (70-80%). La determinación de las

Diagnóstico, monitorización y tratamiento de la amiloidosis primaria

Dra. María Teresa Cibeira

cadenas ligeras libres en suero por nefelometría es especialmente útil tanto al diagnóstico como en el seguimiento y monitorización de la respuesta al tratamiento. En los casos con proteinuria, el uroproteinograma muestra un patrón glomerular con eliminación predominante de albúmina y, en el 75% de los casos, la inmunofijación pone de manifiesto la existencia de cadenas ligeras. La mediana de células plasmáticas en médula ósea se sitúa alrededor del 5%, de forma muy similar a la clona plasmocelular que se observa en la gammapatía monoclonal de significado incierto. No obstante, casi un 20% de los enfermos presentan una proporción de células plasmáticas en médula ósea igual o superior al 20%. En el 5-10% de los casos existe trombocitosis. En un 15% de los pacientes existe un déficit de factor X de la coagulación⁴.

Diagnóstico

La posibilidad de una AL debe considerarse en todo paciente que presente alguna de las manifestaciones propias de la enfermedad en presencia de un componente M sérico y/o urinario (detectado mediante inmunofijación) o una población clonal de células plasmáticas en la médula ósea. En la [tabla I](#) se resumen las exploraciones que se deben efectuar en un paciente con sospecha de AL. El diagnóstico se confirma mediante la demostración del depósito de sustancia amiloide rojo Congo positiva en grasa subcutánea, médula ósea, biopsia rectal o del órgano presumiblemente afecto⁴, y su tipificación mediante estudio inmunohistoquímico utilizando anticuerpos frente a las cadenas ligeras κ y λ , proteína A, transtiretina (prealbúmina) y beta2-microglobulina. En la AL, esta tinción será positiva para una de las dos cadenas ligeras de las inmunoglobulinas. Por último, señalar que recientemente se ha postulado que la microdissección con láser y espectrometría de masas constituye la mejor técnica para identificar el tipo de sustancia amiloide (5). Dicha técnica estaría especialmente indicada en los casos en que dos proteínas precursoras amiloides pueden potencialmente estar presentes en el mismo paciente. Una vez se ha establecido el diagnóstico de AL, debe determinarse la extensión de la afección orgánica ([tabla I](#)). En este sentido, algunos centros utilizan la gammagrafía con componente P (*serum amyloid P component, SAP*) ligado a un radioisótopo, aunque dicha técnica de imagen no distingue entre las distintas formas de amiloide ni sirve para detectar afección cardíaca.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial entre AL y MM con amiloidosis asociada (10-15% de todos los mielomas) se basa en la distinta expresividad clínica de ambos procesos, ya que ambas son proliferaciones de células plasmáticas y los límites

Tabla I

Pruebas a realizar en los pacientes con amiloidosis
Historia clínica y exploración física completas, con especial atención a síndromes asociados
Parámetros analíticos
<ul style="list-style-type: none"> - Analítica básica, con hemograma, creatinina, calcemia, albúmina, bilirrubina, fosfatasa alcalina, LDH, y β2-microglobulina. - Estudio proteico en suero: proteínas totales, proteinograma, inmunofijación y dosificación de inmunoglobulinas (nefelometría). - Determinación de cadenas ligeras libres en suero (<i>free-light chain</i>). - Estudio proteico en orina: proteinuria de 24 horas, uroproteinograma e inmunofijación. - Coagulación incluyendo factor X. - Determinación de troponinas (cTnT y cTnI) y péptido natriurético cerebral NT-proBNP.
Demostración del depósito de sustancia amiloide (tinción de rojo Congo) y caracterización inmunohistoquímica
<ul style="list-style-type: none"> - Punción-aspiración de grasa subcutánea (positiva en el 80%). - Si ésta es negativa, biopsia rectal (positiva en el 70%) o del órgano afecto. - Tipificación inmunohistoquímica del depósito tisular (cadenas ligeras de Ig, transtiretina, proteína A, beta2-microglobulina).
Estudio de extensión
<ul style="list-style-type: none"> - Mielograma (estudio morfológico, inmunofenotípico y citogenético). - Radiografía de tórax. - ECG, ecocardiograma y, si existen dudas, RM cardíaca. - Holter (si sospecha de arritmias). - Seriada esquelética (si dolores óseos). - Electromiograma (si sospecha de polineuropatía). - Endoscopia digestiva con biopsia (si sospecha de afección de tubo digestivo).
Otros
<ul style="list-style-type: none"> - Estudio molecular de la transtiretina (si sospecha de amiloidosis familiar).

que las separan son arbitrarios. Así, si un paciente presenta un cuadro clínico propio de AL y no tiene manifestaciones atribuibles al mieloma, se considerará que tiene una AL aunque la proporción de células plasmáticas en médula ósea y la proteinuria de cadenas ligeras sean relativamente elevadas. Por el contrario, si las manifestaciones clínicas son las propias del MM (anemia, dolores óseos, lesiones osteolíticas, plasmocitomas) se considerará, a efectos terapéuticos, que el paciente tiene un mieloma con AL asociada.

Siempre que se sospeche una AL con demostración de sustancia amiloide rojo Congo positiva y no existan datos de proliferación clonal de células plasmáticas, se debe desconfiar de este diagnóstico y descartar otras formas de amiloidosis, particularmente la forma familiar y la cardíaca senil (Fig. 1). La proteína precursora de la sustancia amiloide es la transtiretina mutada en la ami-

Diagnóstico, monitorización y tratamiento de la amiloidosis primaria

Dra. María Teresa Cibeira

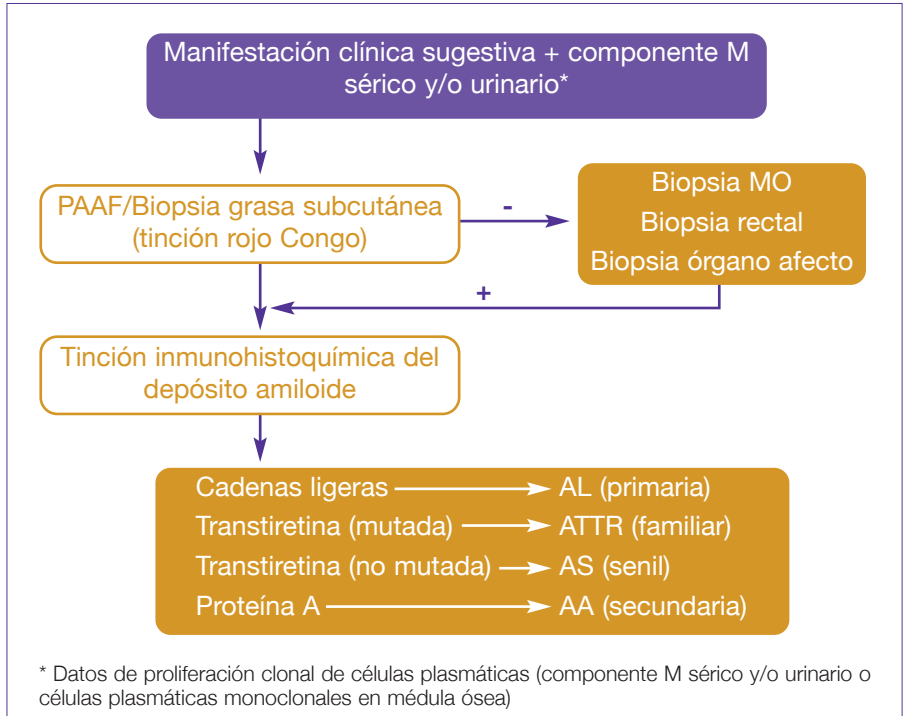


Figura 1. Algoritmo diagnóstico de la amiloidosis.

loidosis familiar, mientras que en la amiloidosis senil se deposita la transtiretina no mutada.

Por último, debe hacerse también el diagnóstico diferencial con la amiloidosis localizada, siendo sus localizaciones más típicas: piel, laringe y tracto urinario. Los nódulos pulmonares son también con frecuencia depósitos localizados de amiloide formada por cadenas ligeras o transtiretina, mientras que depósitos en colon o estómago (p.ej., en un pólipo o en el margen de una úlcera) pueden representar amiloide degenerativa y ser un hallazgo casual.

Pronóstico

En el estudio multivariado de una amplia serie de pacientes tratados con trasplante autólogo, los factores pronósticos para supervivencia fueron el estadio cardíaco y la respuesta hematológica al tratamiento (sobre todo la obtención de respuesta completa -RC-) ⁶. El estadio cardíaco es una clasificación pro-

nóstica basada en los niveles séricos de troponinas cardíacas (cTnT y cTnI) y del factor natriurético cerebral (NT-ProBNP)⁷. La cuantía de cadenas ligeras libres circulantes también constituye un factor pronóstico independiente, por lo que se ha incorporado a la clasificación pronóstica más reciente y validada en una amplia serie de pacientes⁸.

Tratamiento

El tratamiento de la amiloidosis (AL) tiene por objetivo eliminar la población clonal de células plasmáticas que produce la proteína amiloidogénica, con el fin de que la sustancia amiloide ya depositada en los tejidos se reabsorba, mejorando así la función de los órganos afectados y con ello la calidad de vida y supervivencia de los pacientes. Para ello, el primer régimen utilizado fue melfalán y prednisona (MP), cuya eficacia es muy limitada. La tasa global de respuestas a MP fue del 20% en una serie de 153 pacientes, aumentando hasta el 40% en aquellos que presentaban síndrome nefrótico, sin insuficiencia renal ni afección cardíaca⁹. Por otro lado, el tratamiento poliquimioterápico con VBMCP (vincristina, BCNU, melfalán, ciclofosfamida, prednisona) no fue superior a MP en un estudio aleatorizado¹⁰. Tampoco la poliquimioterapia del tipo VAD (vincristina, adriamicina, dexametasona) constituye una buena opción dado el riesgo de empeorar la neuropatía con la vincristina y la cardiotoxicidad asociada a la adriamicina, así como su limitada eficacia. A la luz de los datos recientemente publicados, el tratamiento estándar para los pacientes que no son candidatos a autotrasplante sería la asociación de melfalán y dexametasona (MD), capaz de inducir un 67% de respuestas hematológicas con un 33% de RC y 48% de respuestas orgánicas, con una supervivencia libre de progresión mediana de 3,8 años y supervivencia global mediana de alrededor de 5 años¹¹. De hecho, en un estudio aleatorizado, la eficacia de esta asociación fue similar a los resultados obtenidos con autotrasplante¹². Sin embargo, el limitado número de pacientes incluidos en ambos brazos terapéuticos y la elevada mortalidad asociada al trasplante cuestionan los resultados del mencionado estudio. Cabe destacar que en los pacientes con AL tratados con melfalán la probabilidad actuarial de aparición de un síndrome mielodisplásico o una leucemia secundaria a los 3 años de iniciado el tratamiento es del 21%¹³.

El tratamiento más prometedor para los pacientes menores de 65 años consiste en administrar dosis elevadas de melfalán (200 mg/m²) seguido de rescate con progenitores hematopoyéticos de sangre periférica. Se han publicado diversas series de pacientes trasplantados, siendo los grupos de Boston y la Clínica Mayo los que tienen mayor experiencia. Así, con más de 400 pacien-

Diagnóstico, monitorización y tratamiento de la amiloidosis primaria

Dra. María Teresa Cibeira

tes uniformemente tratados en cada una de estas series, la tasa de RC hematológica fue del 34-39% y la respuesta orgánica de alrededor del 50%^{6,14}. La supervivencia global mediana de los pacientes que alcanzaron RC fue de 13,2 años en una de estas series, mientras que en la otra no se alcanzó esta mediana, fue de 107 meses para los pacientes en respuesta parcial y de 32 meses para aquellos que no respondieron, siendo el estadio cardíaco el único factor predictivo de supervivencia y la respuesta hematológica predictiva de respuesta orgánica. Sin embargo, la principal limitación de este tratamiento es la elevada mortalidad relacionada con el trasplante (MRT), que en algunas series fue de hasta el 40%. Cabe destacar que se han observado casos de muerte súbita durante la infusión de los precursores hematopoyéticos, presumiblemente por toxicidad cardíaca del DMSO, e incluso ya en el procedimiento de aféresis. En los últimos años, gracias a una cuidadosa selección de pacientes y a un manejo especializado, la MRT ha disminuido hasta un aceptable 5-7% en centros altamente especializados^{6,14}. Los criterios de elegibilidad para el trasplante autólogo con melfalán a altas dosis son muy variables. En general, suele excluirse a aquellos pacientes mayores de 70 años, ECOG >2, afección cardíaca grave (definida de forma variable), neuropatía disautonómica grave (TAS <90 mmHg) y, en algunos casos, disfunción pulmonar (DLCO <50%) y renal². La reducción de la dosis de melfalán (140 mg/m²) en pacientes con mayor riesgo puede extender esta opción terapéutica a un mayor número de pacientes, aun a costa de disminuir su eficacia¹⁴. A pesar de ello, sólo una cuarta parte de pacientes diagnosticados de AL serán candidatos a trasplante, por lo que es necesario explorar otras alternativas terapéuticas.

Al igual que ha ocurrido en el MM, los denominados nuevos fármacos se han empezando a utilizar en la AL. El primero en utilizarse fue la talidomida, de eficacia limitada en pacientes con resistencia al tratamiento más convencional y mala tolerancia. Sin embargo, se han publicado mejores resultados y tolerancia aceptable en combinación con dexametasona y un agente alquilante¹⁵. La lenalidomida es un fármaco inmunomodulador (IMiD) más potente que la talidomida y con un mejor perfil de seguridad. En dos estudios, la asociación de lenalidomida y dexametasona se mostró muy prometedora, con una tasa de respuestas hematológicas de hasta el 67% incluyendo un 29% de RC^{16,17}, y recomendaron la reducción de dosis (15 mg/día) en pacientes con amiloidosis AL frente a la utilizada en pacientes con MM. También se están explorando combinaciones triples de lenalidomida y dexametasona con un agente alquilante (melfalán o ciclofosfamida). Resultados preliminares de un IMiD de segunda generación, la pomalidomida, combinada con dexametasona en 33

pacientes previamente tratados, son también prometedores¹⁸. Finalmente, el inhibidor del proteosoma bortezomib solo o asociado a dexametasona también se ha mostrado eficaz, con altas tasas de respuesta hematológica y rápida obtención de la misma¹⁹. Sin embargo, la tasa de respuesta orgánica es en general inferior a la observada tras el trasplante y la duración de la respuesta podría ser corta. Recientemente, la combinación de ciclofosfamida, bortezomib y dexametasona (CyBorD) ha mostrado obtener tasas de RC hematológica de hasta el 71%, buenas respuestas orgánicas y posibilidad de intensificación posterior con un autotrasplante en pacientes jóvenes^{20,21}. Señalar que se encuentra en marcha un ensayo clínico internacional comparando MD frente a MD asociado a bortezomib en pacientes previamente no tratados. Así mismo, la incorporación de los nuevos fármacos como tratamiento de inducción pre-trasplante, formando parte del acondicionamiento o como consolidación/mantenimiento, con el fin de aumentar la tasa de RC hematológica tras el autotrasplante, debe investigarse en el contexto de ensayos clínicos.

Por último, el trasplante alogénico con acondicionamiento de intensidad reducida se ha explorado en una pequeña serie de pacientes con el objetivo de aprovechar el potencial efecto del injerto sobre la amiloidosis²².

Evaluación de la respuesta

Los criterios de respuesta hematológica y orgánica publicados en 2005 por Gertz y colaboradores²³ han sido recientemente actualizados²⁴. En los nuevos criterios, la respuesta hematológica se apoya fundamentalmente en el valor de las cadenas ligeras libres en suero y la inmunofijación, mientras que los biomarcadores cardíacos toman mayor protagonismo en la evaluación de la respuesta cardíaca.

Tratamiento de soporte

Mientras actúa el tratamiento dirigido a reducir o eliminar la producción de la proteína amiloidogénica, resulta fundamental llevar a cabo las medidas de soporte necesarias para preservar la función de los órganos dañados, sobre todo teniendo en cuenta que si el daño orgánico es muy avanzado puede ser irreversible pese a conseguir una buena respuesta hematológica. En este sentido, la base fundamental del tratamiento de soporte es la restricción de sal y el empleo cuidadoso de diuréticos, evitando empeorar la depleción de volumen intravascular en pacientes con síndrome nefrótico concomitante o la hipotensión postural. En los pacientes con insuficiencia renal avanzada, el tra-

Diagnóstico, monitorización y tratamiento de la amiloidosis primaria

Dra. María Teresa Cibeira

tamiento sustitutivo con diálisis constituye una excelente medida paliativa y, en pacientes que alcancen una RC tras el autotrasplante, se debe valorar la posibilidad de un trasplante renal. Por otro lado, en los pacientes con afección cardíaca grave predominante o aislada (alrededor del 10%), se debe considerar la posibilidad de efectuar un trasplante cardíaco con el fin de intentar el autotrasplante en un segundo tiempo.

Conclusiones

En la AL es esencial el diagnóstico precoz, antes de que el daño orgánico ya se haya establecido. El tratamiento debe ser individualizado, en función de la edad y el grado y tipo de afectación orgánica. La respuesta orgánica al tratamiento suele ser tardía, generalmente entre 6 y 12 meses tras la obtención de la respuesta hematológica, por lo que en estos pacientes son fundamentales el tratamiento de soporte y el manejo multidisciplinario con la colaboración de diversos especialistas familiarizados en el manejo de esta compleja enfermedad.

Bibliografía

1. Kyle RA, Linos A, Beard CM et al. Incidence and natural history of primary systemic amyloidosis in Olmstead County, Minnesota, 1950 through 1989. *Blood* 1992;79:1817-22.
2. Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. *N Engl J Med* 2003;349:583-96.
3. Gertz MA, Kyle RA. Hepatic amyloidosis (primary -AL-, immunoglobulin light chain): the natural history in 80 patients. *Am J Med* 1988;85:73-80.
4. Kyle RA, Gertz MA. Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases. *Semin Hematol* 1995;32:45-59.
5. 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; 114:4957-9.
6. Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A et al. Autologous stem cell transplant for immunoglobulin light chain amyloidosis: a status report. *Leuk Lymphoma* 2010;51(12):2181-7.
7. 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; 22:3751-7.
8. 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.
9. Gertz MA, Kyle RA, Greipp PR. Response rate and survival in primary systemic amyloidosis. *Blood* 1991;77:257-62.
10. Gertz MA, Lacy MQ, Lust JP et al. Prospective randomized trial of melphalan and prednisone versus vincristine, carmustine, melphalan, cyclophosphamide, and prednisone in the treatment of primary systemic amyloidosis. *J Clin Oncol* 1999;17:262-7.
11. Palladini G, Russo P, Nuvolone M et al. Treatment with oral melphalan plus dexamethasone produces long-term remissions in AL amyloidosis. *Blood* 2007;110(2):787-8.

12. Jaccard A, Moreau P, Leblond V et al. High-dose melphalan versus melphalan plus dexamethasone for AL amyloidosis. *N Engl J Med* 2007;357:1083-93.
13. Gertz MA, Lacy MQ, Lust JA et al. Long-term risk of myelodysplasia in melphalan-treated patients with immunoglobulin light-chain amyloidosis. *Haematologica* 2008;93(9):1402-6.
14. 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.
15. Wechalekar AD, Goodman HJB, Lachmann HJ et al. Safety and efficacy of risk-adapted cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone in systemic AL amyloidosis. *Blood* 2007;109: 457-64.
16. Santhorawala V, Wright DG, Rosenzweig M et al. Lenalidomide and dexamethasone in the treatment of AL amyloidosis: results of a phase 2 trial. *Blood* 2007;109:492-6.
17. Dispenzieri A, Lacy MQ, Zeldenrust SR et al. The activity of lenalidomide with or without dexamethasone in patients with primary systemic amyloidosis. *Blood* 2007;109:465-70.
18. Dispenzieri A, Buadi F, Laumann K et al. Activity of pomalidomide in patients with immunoglobulin light-chain amyloidosis. *Blood* 2012;119(23):5397-404.
19. Kastiris E, Wechalekar AD, Dimopoulos MA et al. Bortezomib with or without dexamethasone in primary systemic (light chain) amyloidosis. *J Clin Oncol* 2010;28(6):1031-7.
20. Mikhael JR, Schuster SR, Jiménez-Zepeda VH et al. Cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone (CyBorD) produces rapid and complete hematologic response in patients with AL amyloidosis. *Blood* 2012;119(19):4391-4.
21. Venner CP, Lane T, Foard D et al. Cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone therapy in AL amyloidosis is associated with high clonal response rates and prolonged progression-free survival. *Blood* 2012;119(19):4387-90.
22. Shonland SO, 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.
23. 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;79(4):319-28.
24. Comenzo RL, Reece D, Palladini G et al. Consensus guidelines for the conduct and reporting of clinical trials in systemic light-chain (AL) amyloidosis. *Leukemia* 2012 Apr 5. doi: 10.1038/leu.2012.100.