

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)
(NCCN腫瘍学臨床診療ガイドライン)

全身性AL アミロイドーシス

2014 年 第 2 版

NCCN.org



監訳：日本血液学会
制作：臨床研究情報センター

* Kenneth C. Anderson, MD/Chair ‡
Dana-Farber/Brigham and Women's
Cancer Center | Massachusetts General
Hospital Cancer Center

*William Bensinger, MD/Vice-Chair †‡
Fred Hutchinson Cancer Research Center/
Seattle Cancer Care Alliance

Melissa Alsina, MD ‡
Moffitt Cancer Center

J. Sybil Biermann, MD ¶
University of Michigan
Comprehensive Cancer Center

Jason C. Chandler, MD †
St. Jude Children's Research Hospital/
The University of Tennessee Health
Science Center

Caitlin Costello, MD †‡‡
UC San Diego Moores Cancer Center

Steven Devine, MD †
The Ohio State University Comprehensive
Cancer Center - James Cancer Hospital
and Solove Research Institute

Benjamin Djulbegovic, MD, PhD †‡‡
Moffitt Cancer Center

Cristina Gasparetto, MD †
Duke Cancer Institute

Francisco Hernandez-Ilizaliturri, MD †
Roswell Park Cancer Institute

Carol Ann Huff, MD †
The Sidney Kimmel Comprehensive
Cancer Center at Johns Hopkins

Adetola Kassim, MD, MS ‡‡
Vanderbilt-Ingram Cancer Center

Amrita Y. Krishnan, MD ‡
City of Hope Comprehensive Cancer Center

Michaela Liedtke, MD ‡
Stanford Cancer Institute

Matthew Lunning, MD †
Fred & Pamela Buffet Cancer Center at The
Nebraska Medical Center

Ruby Meredith, MD, PhD §
University of Alabama at Birmingham
Comprehensive Cancer Center

Noopur Raje, MD †‡
Dana-Farber/Brigham and Women's
Cancer Center | Massachusetts General
Hospital Cancer Center

Seema Singhal, MD ‡
Robert H. Lurie Comprehensive Cancer
Center of Northwestern University

George Somlo, MD †‡‡
City of Hope Comprehensive Cancer Center

* Keith Stockerl-Goldstein, MD †‡
Siteman Cancer Center at Barnes-Jewish Hospital
and Washington University School of Medicine

Steven P. Treon, MD, PhD †
Dana-Farber/Brigham and Women's
Cancer Center | Massachusetts General
Hospital Cancer Center

Donna Weber, MD †‡‡
The University of Texas
MD Anderson Cancer Center

Joachim Yahalom, MD §
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

NCCN Staff

Rashmi Kumar, PhD
Dorothy A. Shead, MS

NCCN ガイドライン委員会に関する情報開示

† 腫瘍内科学
‡ 血液学
‡ 骨髄移植
¶ 外科学/腫瘍外科学
§ 放射線療法/放射線腫瘍学
€ 小児腫瘍科学
▷ 内科学
* 作成委員会メンバー

[NCCN 全身性 AL アミロイドーシス委員会メンバー](#)[更新](#)[初診時検査 \(AMYL-1\)](#)[臨床所見および初回治療 \(AMYL-2\)](#)[初回治療に関する参考文献 \(AMYL-A\)](#)[アミロイドーシスの合意規準に基づく臓器障害および治療効果 \(AMYL-B\)](#)

臨床試験：NCCN はすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

NCCN 加盟施設における臨床試験のオンライン検索は[こちら](http://nccn.org/clinical_trials/physician.html)：
nccn.org/clinical_trials/physician.html

NCCN のエビデンスとコンセンサスによるカテゴリー：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2A である。

[NCCN のエビデンスとコンセンサスによるカテゴリー](#)を参照

NCCN GUIDELINES®は、エビデンスと現在受け入れられている治療方針に対する見解についての著者らの合意を記述したものである。本 NCCN ガイドラインを適用または参照する臨床医には、患者のケアまたは治療法の決定において、個々の臨床状況に応じた独自の医学的判断を行うことが期待される。National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) は、その内容、使用、または適用に関して、意見陳述ないし保証を行うものではなく、いかなる場合においても、その適用または使用について一切責任を負わない。NCCN ガイドラインの著作権は National Comprehensive Cancer Network®にある。無断転載を禁止する。NCCN の明示の書面による許諾なく、NCCN ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形においても禁じられている。©2013

NCCN 全身性 AL アミロイドーシスガイドライン 2014 年第 1 版から 2014 年第 2 版への更新は以下の通りである：

[MS-1](#)

- 診療アルゴリズムの変更点を反映させるべく考察が追加された。

NCCN 全身性 AL アミロイドーシスガイドライン 2013 年第 1 版から 2014 年第 1 版への更新は以下の通りである：

[AMYL-2](#)

- 初回治療の選択肢の一覧に以下のレジメンが追加された：
 - レナリドミド/シクロホスファミド/デキサメタゾン
 - pomalidomide/デキサメタゾン

[AMYL-A](#)

- AMYL-2 に示された初回治療のレジメンについて参考文献のページが追加された。

[AMYL-B](#)

- (ページ 2 of 2) 最良部分奏効の規準が「dFLC が 40mg/dL 未満」から「dFLC が 40mg/L 未満」に訂正された。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

初診時検査

臨床評価とアミロイド関連の評価：

- 起立位のバイタルサイン
- 病歴と診察

臨床検査による評価（侵されることの多い臓器系を対象とする）：

- 血算と白血球分画
- プロトロンビン時間（PT）、部分トロンボプラスチン時間（PTT）、第Ⅹ因子（適応がある場合）
- 遺伝性アミロイドーシスの検査（最低でも黒人患者と末梢神経障害がみられる患者では実施する）
- 血清および尿電気泳動
- 血清および尿免疫電気泳動
- 血清遊離軽鎖
- 24 時間尿蛋白量およびクレアチニンクリアランス
- 血中尿素窒素、クレアチニン
- 脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）、NT-proBNP、トロポニン
- アルカリホスファターゼ、肝酵素、ビリルビン

病理学的評価：^{a,b}

- 骨髄穿刺および骨髄生検と免疫組織化学染色（κ 鎖および λ 鎖）およびコンゴレッド染色（アミロイド）
- 腹壁脂肪吸引生検または臨床的必要性に応じた障害臓器の生検
- 臨床的必要性に応じて質量分析法

障害臓器系に応じた専門検査：

- 心臓
 - 心電図
 - 心エコー
 - 心 MRI
 - 胸部 X 線
- 肝臓および消化管
 - 便検査（グアヤック法）
 - 胃排出シンチグラフィー（胃不全麻痺を認める場合）
 - 超音波検査または CT による肝縦径の測定
- 末梢神経系
 - 筋電図検査（臨床的に有意な末梢神経障害を認める場合）
 - 神経伝導検査
- その他
 - 内分泌検査：TSH、コルチゾール
 - 肺検査：肺機能検査

臨床所見
(AMYL-2) を参照

^a 遺伝性、老人性または続発性アミロイドーシスではなく、原発性の全身性アミロイドーシスであることを確認することが極めて重要である。沈着したアミロイドが軽鎖で構成されていることを免疫組織化学法または質量分析法で確認すべきである。κ および λ 染色が陰性の場合、トランスサイレチンまたは血清アミロイド A を対象とする免疫組織化学検査を実施すべきである。

^b 他の病型のアミロイドーシス患者でも無関係の MGUS を呈する場合があることから、血清中または尿中に軽鎖を同定しただけでは不十分であり、組織中でのアミロイドの組成を確認する必要がある。

Lachmann HJ, Booth DR, Booth SE, et al. Misdiagnosis of hereditary amyloidosis as AL (primary) amyloidosis. N Engl J Med 2002;346:1786-1791.

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ 2A である。

臨床試験：NCCN はすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

臨床所見

初回治療^cアミロイドーシスの合意規準に
基づく臓器障害^c

アミロイドーシスについては至適な治療法を特定するのに十分なデータが得られていないため、いずれの患者の治療も、可能であれば臨床試験の範疇で行うべきである。

選択肢として以下のものが挙げられる：

- ボルテゾミブ^d/シクロホスファミド/デキサメタゾン
- ボルテゾミブ^d±デキサメタゾン
- ボルテゾミブ^d/メルファラン/デキサメタゾン
- シクロホスファミド/サリドマイド/デキサメタゾン
- デキサメタゾン/インターフェロン α
- 造血幹細胞移植併用大量メルファラン療法^e
- レナリドミド/シクロホスファミド/デキサメタゾン
- レナリドミド/デキサメタゾン
- 経口メルファラン/デキサメタゾン
- pomalidomide/デキサメタゾン
- サリドマイド/デキサメタゾン
- 最善の支持療法

[初回治療の選択肢に関する参考文献（AMYL-A）を参照](#)^c [アミロイドーシスの合意規準に基づく障害臓器および治療効果（AMYL-B）を参照。](#)^d ボルテゾミブ投与を受ける患者には帯状疱疹の予防が推奨される。^e 造血幹細胞移植の一環としてのメルファランの用量は、年齢、心臓病の有無、障害臓器数などの因子に応じて調節することが可能であるが、このようにリスクに応じて調節するアプローチに対してランダム化試験での評価は行われていない。

Skinner M, Sanchirawala V, Seldin D, 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.

Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Risk-adjusted manipulation of melphalan dose before stem cell transplantation in patients with amyloidosis is associated with a lower response rate. Bone Marrow Transplant 2004;34:1025-1031.

Perfetti V, Siena S, Palladini G, et al. Long-term results of a risk-adapted approach to melphalan conditioning in autologous peripheral blood stem cell transplantation for primary (AL) amyloidosis. Haematologica 2006;91:1635-1643.

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

初回治療の選択肢に関する参考文献

アミロイドーシスについては至適な治療法を特定するのに十分なデータが得られていないため、いずれの患者の治療も、可能であれば臨床試験の範疇で行うべきである。

● ボルテゾミブ/シクロホスファミド/デキサメタゾン

- 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;119:4387-4390.
- Mikhael JR, Schuster SR, Jimenez-Zepeda VH, et al. Cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone (CyBorD) produces rapid and complete hematologic response in patients with AL amyloidosis. *Blood* 2012;119:4391-4394.

● ボルテゾミブ±デキサメタゾン

- Reece DE, Hegenbart U, Sanchirawala V, et al. Efficacy and safety of once-weekly and twice-weekly bortezomib in patients with relapsed systemic AL amyloidosis: results of a phase Ⅱ study. *Blood* 2011;118:865-873.
- Kastiris E, Wechalekar AD, Dimopoulos MA, et al. Bortezomib with or without dexamethasone in primary systemic (light chain) amyloidosis. *J Clin Oncol* 2010;28:1031-1037.
- Singh V, Saad A, Palmer J, et al. Response to bortezomib based induction therapy in newly diagnosed light chain (AL) amyloidosis [abstract]. *Blood* 2009;114:Asbtract 1867.
- Lamm W, Willenbacher W, Lang A, et al. Efficacy of the combination of bortezomib and dexamethasone in systemic AL amyloidosis. *Ann Hematol* 2011;90:201-206.
- Reece DE, Sanchirawala V, Hegenbart U, et al. Weekly and twice-weekly bortezomib in patients with systemic AL amyloidosis: results of a phase 1 dose- escalation study. *Blood* 2009;114:1489-1497.

● ボルテゾミブ/メルファラン/デキサメタゾン

- Gasparetto C, Sanchirawala V, Snyder RM, et al. Use of melphalan (M)/dexamethasone (D)/bortezomib in AL amyloidosis [abstract]. *J Clin Oncol* 2010;28:Abstract 8024.

● シクロホスファミド/サリドマイド/デキサメタゾン

- Wechalekar AD, Goodman HJ, Lachmann HJ, et al. Safety and efficacy of risk-adapted cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone in systemic AL amyloidosis. *Blood* 2007;109:457-464.

● デキサメタゾン/インターフェロン α

- Dhodapkar M, Hussein M, 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;104:3520-3526.

[次のページに続く](#)

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

初回治療の選択肢に関する参考文献

- 造血幹細胞移植併用大量メルファラン療法
 - Skinner M, Santhorawala V, Seldin D, 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.
 - Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Risk-adjusted manipulation of melphalan dose before stem cell transplantation in patients with amyloidosis is associated with a lower response rate. *Bone Marrow Transplant* 2004;34:1025-1031.
 - Perfetti V, Siena S, Palladini G, et al. Long-term results of a risk-adapted approach to melphalan conditioning in autologous peripheral blood stem cell transplantation for primary (AL) amyloidosis. *Haematologica* 2006;91:1635-1643.
- レナリドミド/シクロホスファミド/デキサメタゾン
 - Kumar SK, Hayman SR, Buadi FK, et al. Lenalidomide, cyclophosphamide, and dexamethasone (CRd) for light-chain amyloidosis: long-term results from a phase 2 trial. *Blood*. 2012;119:4860-4867.
- レナリドミド/デキサメタゾン
 - Santhorawala V, Wright D, Rosenzweig M, et al. Lenalidomide and dexamethasone in the treatment of AL amyloidosis: results of a phase 2 trial. *Blood* 2007;109:492-496.
 - Dispenzieri A, Lacy M, Zeldenrust S, et al. The activity of lenalidomide with or without dexamethasone in patients with primary systemic amyloidosis. *Blood* 2007;109:465-470.
 - Dispenzieri A, Lacy M, Zeldenrust S, et al. Long term follow-up of patients with immunoglobulin light chain amyloidosis treated with lenalidomide and dexamethasone [abstract] *Blood* 2008;112:Abstract 1737.
- 経口メルファラン/デキサメタゾン
 - Palladini G, Russo P, Nuvolone M, et al. Treatment with oral melphalan plus dexamethasone produces long-term remissions in AL amyloidosis. *Blood* 2007;110:787-788.
 - Jaccard A, Leblond V, Royer B, et al. Autologous stem cell transplantation (ASCT) versus oral melphalan and high-dose dexamethasone in patients with AL (primary) amyloidosis: long term follow-up of the French multicentric randomized trial [abstract]. *Blood* 2010;116:Abstract 1344.
- pomalidomide/デキサメタゾン
 - Dispenzieri A, Buadi F, Laumann K, et al. Activity of pomalidomide in patients with immunoglobulin light-chain amyloidosis. *Blood* 2012;119:5397-5404.
- サリドマイド/デキサメタゾン
 - 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;105:2949-2951.

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

アミロイドーシスの合意規準に基づく臓器障害および治療効果 (1 of 2)

臓器障害

腎臓	24 時間尿蛋白量が 0.5g/日を超え、アルブミンが優位である
心臓	エコー：平均壁厚が 12mm を超え、かつ原因となる心臓の異常が他にみられない、もしくは腎不全および心房細動がみられない状況において NT-ProBNP の高値 (>332ng/L) を認める
肝臓	心不全がみられない状況において肝縦径 (total liver span) が 15cm を超えている、もしくはアルカリホスファターゼ高値 (施設の正常上限値の 1.5 倍を超える)
神経	末梢神経：臨床的；下肢に対称性の感覚運動神経障害を認める 自律神経：直接的な臓器浸潤とは無関係の胃排出障害、偽性腸閉塞、排尿障害
消化管	症状がみられ、生検で直接確認済みである
肺	症状がみられ、生検で直接確認済みである X 線撮影で間質影を認める
軟部組織	巨舌 (臨床的) 関節症 跛行 (血管へのアミロイド沈着によるものと推察される) 皮膚 ミオパチー (生検で確認) または仮性肥大 リンパ節 (多くは限局性である) 手根管症候群

第 12 回 International Symposium on Amyloidosis で発表されたアミロイドーシスの臓器障害に関する改訂版合意規準：

Gertz M and Merlini G. Definition of organ involvement and response to treatment in AL amyloidosis: an updated consensus opinion [abstract]. Amyloid 2010 17(Suppl 1):48-49. (Abstract CP-B).

Gertz M, 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. Am J Hematol 2005 79:319-328.

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

アミロイドーシスの合意規準に基づく臓器障害および治療効果（2 of 2）

血液学的奏効および臓器奏効の規準

奏効	規準
血液学的	
完全奏効	血清および尿免疫固定法陰性、遊離軽鎖の κ/λ 比正常、かつ骨髓も正常である
最良部分奏効	dFLC が 40mg/L 未満である
部分奏効	50%以上の dFLC 値の低下を認める
無効	その他
腎臓	クレアチンクリアランスの 25%以上の悪化または血清クレアチニン値の 0.5g/dL 以上の上昇を認めない状況において、24 時間尿蛋白排泄量に 50%の低下を認める
心臓	平均心室中隔厚の 2mm の減少と駆出率の 20%の改善がみられ、利尿薬の使用量に増加なく New York Heart Association 分類で 2 度の改善を認め、なおかつ、クレアチンクリアランスが 45mL/min/1.73m ² 以上の患者では壁厚の増大なく NT-ProBNP 値の 30%（300ng/L 以上）以上の減少を認める
肝臓	アルカリホスファターゼの異常値から 50%の低下を認める X 線撮影で測定した肝臓の大きさに 2cm 以上の減少を認める

Palladini G, et al. Validation of the criteria of response to treatment in AL amyloidosis [Abstract]. Blood 2010 116: Abstract 1364.

Gertz M and Merlini G. Definition of organ involvement and response to treatment in AL amyloidosis: an updated consensus opinion [abstract]. Amyloid 2010 17(Suppl 1):48-49. (Abstract CP-B).

Gertz M, 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. Am J Hematol 2005 79:319-328.

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

考察

NCCN のエビデンスとコンセンサスによるカテゴリー

カテゴリー1：高レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

カテゴリー2A：比較的低レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

カテゴリー2B：比較的低レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN のコンセンサスが存在する。

カテゴリー3：いずれかのレベルのエビデンスに基づいてはいるが、その介入が適切であるかという点で NCCN 内に大きな意見の不一致がある。

特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2A である。

目次

概要	MS-2
初診時検査	MS-2
障害臓器と治療効果	MS-3
初回治療	MS-3
参考文献	MS-8

概要

原発性全身性 AL アミロイドーシスは、骨髄中の単クローン性形質細胞が多発性骨髄腫と比べて少ないことを典型とするが、その形質細胞から産生されるアミロイド蛋白が内臓（腎臓、心臓、肝臓、脾臓など）に対して親和性を示すため、関連臓器の機能障害を引き起こす¹。本疾患の患者では単クローン性の形質細胞の量は少ないのが典型的であるが、それでもアミロイド蛋白による臓器障害のため、生存期間は不良となる場合が多い。全身性 AL アミロイドーシスの治療では障害臓器の機能回復が目標であり、異常な形質細胞クローンを標的とする治療が行われる。

初診時検査

初診時検査としては、まず病歴聴取と理学的所見、起立位でのバイタルサインの測定を行う。次に生物学的な評価として、血算（血小板数も含む）と白血球分画、血中尿素窒素（BUN）、血清クレアチニン値、凝固検査、電解質検査などを実施する。全身性 AL アミロイドーシスの患者では、アミロイド線維に第 X 因子が結合するため、後天性の第 X 因子欠乏症を発症するリスクがある^{2,3}。この欠乏症は一般に、原因であるアミロイドーシスへの治療に反応する。

血清電気泳動のみによるスクリーニングは、50%近くの症例で単クローン性のスパイクが検出されないことから、不適切となる場合がある。したがって、血清および尿検体の両方を用いた免疫固定法をすべての患者に実施すべきであり、そうすれば単クローン性の成分（M 成分）を検出できる。精査としては、24 時間蓄尿による蛋白尿の定量とクレアチンクリアランスの測定も行うべきである。AL アミロイドーシス患者の大多数では κ 鎖または λ 鎖の測定値や κ/λ 比が異常値を示すことから、血清遊離軽鎖（FLC）の測定は診断上有用な補足検査である。

さらに、治療に対する血液学的奏効を判定するためにも FLC の測定が必須である^{4,5}。遊離軽鎖は腎臓から排泄されるため、腎機能不全があると FLC 濃度が上昇する。そのような症例では、 κ/λ 比または involved 遊離軽鎖と uninvolved 遊離軽鎖の差（dFLC）をモニターすべきである⁶。

アミロイドーシスの診断には、腹壁皮下脂肪組織の吸引生検、加えて/あるいは障害臓器の生検を行って、組織へのアミロイド沈着を同定する必要がある、アミロイドーシスを全身性 AL 型と分類するには、原因となっている形質細胞クローンを証明する必要がある。アミロイドの同定は、骨髄穿刺および骨髄生検の検体でコンゴレッド染色により行う。腹壁皮下脂肪組織の吸引検体のコンゴレッド染色法は、信頼性のある低侵襲性的方法であり、約 90%の患者でアミロイド沈着を同定できると報告されている⁷。 κ 鎖および λ 鎖の免疫組織化学染色を行えば、骨髄穿刺検体中に単クローン性の形質細胞集団を検出できる。もし κ 鎖および λ 鎖の染色が陰性となった場合は、トランスサイレチンまたは血清アミロイド A 蛋白に対する免疫組織化学検査を実施すべきである。60%の患者で間質または血管組織にアミロイドが検出されると報告されている⁸。他の病型のアミロイドーシス患者でも無関係の MGUS を呈する場合があることから、血清中や尿中に軽鎖を同定するのみでは不十分であり、組織中でのアミロイド組成を確認する必要がある⁹。したがって、沈着したアミロイドが軽鎖で構成されていることを免疫組織化学、電子顕微鏡観察または質量分析法で確認することが必須である¹⁰⁻¹²。質量分析法については、単クローン性免疫グロブリン血症患者で黒人男性または高齢男性、末梢または自律神経障害が著明な患者、アミロイドーシスの家族歴を有する患者、炎症性疾患を合併している患者などの 2 種類のアミロイド前駆蛋白が存在する可能性がある場合など臨床的必要性が高い場合にのみ用いるよう当 NCCN 委

員会は推奨している。アミロイドーシスは病型間で治療法が異なることから、遺伝性、老人性または続発性アミロイドーシスではなく、原発性の全身性アミロイドーシスであることを確認する必要がある。遺伝性アミロイドーシスの特異的な遺伝子変異を同定し、誤診を回避するため、特に黒人患者と末梢神経障害のある患者に遺伝子検査を実施する必要がある^{9,13}。

障害臓器に応じた専門検査

大半の患者は、初診時に 1 つ以上の臓器のアミロイドーシスによる沈着症状を有している。最近開催された第 12 回 International Symposium on Amyloidosis において、障害臓器を規定する合意規準が更新された¹⁴。

心障害の診断は、心電図、心エコー、胸部 X 線、心血管 MRI（特定の状況のみ）などの画像検査により行う。心血管 MRI はアミロイド心筋症の診断および予後判定において、良好な精度が報告されている¹⁵。血清中の心筋バイオマーカーを測定すれば、心機能不全（トロポニン I または T）と心負荷（脳性ナトリウム利尿ペプチド [BNP] または NT-proBNP）を定量的に評価することができ、これらはアミロイドーシス患者における心臓の奏効規準の一つであるとともに転帰の予測に重要な因子である^{16,17}。

肝臓および消化管障害は、血清アルカリホスファターゼおよびビリルビンの増加、グアヤック法による便潜血検査、胃排出シンチグラフィ（胃不全麻痺がみられる場合）ならびに超音波検査または CT による肝縦径の測定で診断される。

有意な末梢神経障害がみられる患者では、筋電図または神経伝導検査によって末梢神経障害を確認することができる。

内分泌系や肺の障害が疑われる場合は、内分泌検査（甲状腺刺激ホルモンおよびコルチゾール値）や肺機能検査を実施してもよい。

障害臓器と治療効果

全身性 AL アミロイドーシスにおける障害臓器と治療効果の定義については、2005 年に最初の国際的合意に基づくオピニオンが発表された¹⁸。最近になってその規準が更新されており^{14,19}、当 NCCN ガイドラインの診療アルゴリズムにも、血液学的小および臓器障害とそれらに対する治療効果の定義を示した表が掲載されている。

初回治療

現行の治療戦略は、そのいずれにも免疫グロブリン軽鎖を産生する形質細胞を破壊する全身療法が含まれている。全身性 AL アミロイドーシスに対し、いくつかの有効なレジメンが現在用いられており、その大半は多発性骨髄腫の治療に由来したものである。治療目標としては、上手く折り畳まれなかった（misfolded）アミロイド軽鎖を可能な限り迅速に除去すること、治療毒性を最小限に抑えること、障害臓器の機能を支援することなどが挙げられる。血液学的奏効と臓器奏効に関する合意規準は、最近開催された第 12 回 International Symposium on Amyloidosis において更新された¹⁴。

造血幹細胞移植併用大量メルファラン療法

造血幹細胞移植（SCT）併用大量メルファラン療法は、当 NCCN 委員会ガイドラインの一覧に挙げた治療選択肢の 1 つである。しかしながら、この治療法には治療関連死亡との有意な関連性が報告されていることから、慎重に症例を選択する必要がある²⁰⁻²⁵。臓器障害の程度が治療成績の予測因子になると考えられている^{23,26,27}。

SCT 適応患者では、SCT を併用した大量化学療法により、通常量の化

学療法と比べて高い奏効率と全生存期間（OS）の延長が得られている²⁶。SCT 実施後の最善の転帰は、初期の大量化学療法で臓器障害の改善も含む完全奏効（CR）が得られた患者²⁸にみられると報告されている²⁹。治療効果の持続期間と最も有意に関連する因子は、移植後の血清遊離軽鎖の最低値で評価される治療効果の深さである³⁰。

移植時の大量メルファラン療法の用量を年齢、障害臓器数、心障害の有無などの因子に基づいて調節する試みが、いくつかの研究グループによって検討されている^{29,31,32}。メルファランの減量により、毒性は、大量投与時と比べてかなり少なくなることが報告されている³¹。しかしながら、メルファランの用量が高いほど CR 率が高くなり、さらに OS および無イベント生存期間（EFS）も延長することに留意すべきである³³。SCT を受けた患者 74 例を長期間追跡した研究では、32 例（43%）において 10 年以上の生存が得られた。長期生存を得た患者とそうでなかった患者の間で統計学的有意差がみられた初診時の特徴として 1) 障害臓器数、2) 心室中隔厚、3) 総コレステロール値、4) 尿中総蛋白がある。

メルファラン/デキサメタゾン

メルファラン/デキサメタゾンのレジメンも全身性 AL アミロイドーシスの治療に用いられてきた。SCT 非適応の原発性アミロイドーシス患者において有望な結果が示されている。ある小規模試験では、メルファランと大量デキサメタゾンの投与を中央値で 4.5 ヶ月間行ったところ、67%（n=31）で血液学的奏効が、33%（n=15）で完全奏効が報告された³⁴。臓器機能の改善は 48%（n=22）で認められた。その後の最新の結果によると、メルファランと大量デキサメタゾンの投与で得られた CR は 70%の患者で 3 年間持続し、中央値で 5 年の追跡時点での生存率は約 50%であった³⁵。

French Myeloma Collaborative Group は、ランダム化試験でメルファラン/デキサメタゾンと SCT 併用大量メルファラン療法とを比較し、血液学的奏効と臓器奏効に有意差がないことを明らかにした³⁶。最近更新された長期の追跡結果においても、メルファラン/デキサメタゾンと SCT 併用大量メルファラン療法との間で生存および奏効期間に統計学的有意差は認められず、さらに SCT 実施群から治療関連死亡を除外した場合も同じであった³⁷。

デキサメタゾン/インターフェロンα

多施設共同試験（n=93）において、デキサメタゾンによる寛解導入療法に続いてデキサメタゾンとインターフェロン α による維持療法が実施された。評価可能症例の 24%で血液学的完全奏効がみられ、45%で臓器機能の改善が得られた。全生存期間の中央値は 31 ヶ月で、2 年生存率は 60%であった³⁸。

サリドマイド/デキサメタゾン

サリドマイドをデキサメタゾンと併用する治療が少数例で検討されている³⁹。試験に登録された 31 例のうち、中央値で 5.7 ヶ月にわたるサリドマイド 400mg/日の投与に耐えられた患者は 11 例のみで、20 例にグレード 3 以上の毒性が発現した³⁹。本レジメンは有効性はあるものの、かなりの毒性を伴う。

シクロホスファミド/サリドマイド/デキサメタゾン

サリドマイドはシクロホスファミドおよびデキサメタゾンとも併用されている。Wechalekar らは、前治療後にクローン性再発を来した 44 例を含む進行期全身性 AL アミロイドーシス患者 75 例を対象とする第 II 相試験において、シクロホスファミド/サリドマイド/デキサメタゾンからなる経口レジメン（CTD）を検討した⁴⁰。高齢患者（70 歳以

上) および心不全または水分負荷のある患者には、リスクを低減した減量 CTD レジメン (attenuated CTD : CTDa) による治療が実施された。この試験では、血液学的奏効が 74% (CTD または CTDa による治療を受けた評価可能症例 65 例のうち 48 例) に得られ、その内訳は完全奏効 21% (n=14)、部分奏効 53% (n=34) であった。約 8% (n=6) の患者は毒性のため治療開始後 8 週間以内に治療を中止した。グレード 2 の毒性が 52% (n=39) に報告され、治療関連死亡率は 4% (n=3) であった⁴⁰。血液学的完全奏効および部分奏効が得られた患者のみのデータに基づく 3 年 OS 率は、それぞれ 100% および 82% と推定された。

レナリドミド/デキサメタゾン

レナリドミドはサリドマイドの誘導体である。複数の第 II 相試験により、レナリドミドとデキサメタゾンの併用レジメンが再発・難治例を含めた全身性 AL アミロイドーシス患者の治療に有効であることが示された⁴¹⁻⁴⁴。この試験で高頻度に報告された有害事象は発疹、血球減少症、倦怠感などであった。レナリドミドとデキサメタゾンを併用したときの皮膚科領域の有害事象の発現率は、骨髄腫患者と比べてアミロイドーシス患者で高くなることが判明した⁴⁵。さらに、アミロイドーシス患者では進行性の高窒素血症と重篤な心および腎毒性が報告されていることから、本レジメンによる治療を受ける患者には慎重なモニタリングを行う必要がある⁴⁶⁻⁴⁸。

レナリドミド/シクロホスファミド/デキサメタゾン

第 II 相試験において、全身性アミロイドーシス患者 35 例 (うち 24 例は初発例) に対してレナリドミド/シクロホスファミド/デキサメタゾンの併用療法が実施された⁴⁹。

参加した患者の約 63% に心障害があり、3% は III 期で、28% は 3 つ以上の臓器に障害を有していた。レナリドミド/シクロホスファミド/デキサメタゾンによる血液学的奏効率は 60% であり、40% では最良部分奏効以上の奏効が得られた。血清 FLC 測定による効果判定では、77% で血液学的奏効が得られ、うち 29% では臓器障害に対する効果も認められた。この試験で報告された血液学的な無増悪生存期間の中央値は 28.3 カ月で、全生存期間の中央値は 37.8 カ月であった。同試験で報告された主な有害事象は血液毒性であった⁴⁹。

Pomalidomide/デキサメタゾン

Pomalidomide もレナリドミドと同様にサリドマイド誘導体である。Pomalidomide/デキサメタゾンの安全性および有効性が前向き第 II 相試験で検討されている⁵⁰。この試験では治療歴のある全身性 AL アミロイドーシス患者 (n=33) が登録され、pomalidomide とデキサメタゾンによる治療が実施され、48% (n=16) で奏効が確認され、奏効が得られるまでの期間の中央値は 1.9 カ月であった。全生存期間の中央値と無増悪生存期間の中央値はそれぞれ 28 カ月と 14 カ月で、1 年時点での全生存率と無増悪生存率はそれぞれ 76% と 59% であった。

ボルテゾミブ

ボルテゾミブは全身性 AL アミロイドーシスにおいて迅速な効果を示し、高い血液学的奏効率と臓器奏効率が得られる。複数の臨床研究により、ボルテゾミブの単剤投与またはデキサメタゾンとの併用投与がアミロイドーシスの未治療例および再発例に有効であることが報告されている⁵¹⁻⁵⁵。ボルテゾミブによる治療を行った再発・難治例 20 例の結果が英国の National Amyloidosis Center から報告されている⁵²。血液学的奏効は 80% (n=16) の患者で得られ、その内訳は CR が 15% (n=3)、部分奏効が 65% (n=13) であった⁵²。ボルテゾミブの第 I/II 相

多施設共同用量漸増試験では、血液学的奏効が 50%（評価可能な治療歴のある 30 例中 15 例）で得られ、CR 率は 20%（n=6）であった⁵⁶。ボルテゾミブは週 1 回投与では 1.6mg/m² まで、週 2 回投与では 1.3mg/m² までの用量で良好な忍容性が示された⁵⁷。奏効が得られるまでの期間の中央値は 1.2 カ月であった。この試験では週 1 回および週 2 回のボルテゾミブ投与について概ね良好な忍容性が認められたが、週 1 回レジメンの方が神経毒性が少なかった⁵⁷。

ボルテゾミブ/デキサメタゾン

デキサメタゾンと併用した場合のボルテゾミブの有効性については、前治療で再発または進行を来した患者を含む 18 例を対象とした小規模試験において、検討されている。評価可能であった 16 例の 94%（n=14）で血液学的奏効が認められ、完全奏効率は 44%（n=7）であった⁵¹。ある第 II 臨床試験では、SCT 実施後に CR が得られなかった 21 例に対してボルテゾミブ/デキサメタゾンによる救済療法が実施された。SCT 実施後 1 年の時点では、評価可能症例 12 例における全奏効率は 92%（n=11）となり、67%（n=8）で CR が、50%（n=6）で臓器奏効が得られた⁵⁸。3 箇所の国際センターにおいてボルテゾミブが投与された 94 例（うち 18 例は治療歴なし）についてまとめたデータによると、全奏効率は 71%（93 例中 67 例）、CR 率は 25%（未治療患者での CR 率は 47%）であった⁵³。

ボルテゾミブ/メルファラン/デキサメタゾン

ボルテゾミブ週 1 回投与とメルファランとの併用が小規模な症例集積研究で検討され、血液学的奏効率 94%という成績が得られている⁵⁹。また、ボルテゾミブとメルファランおよびデキサメタゾンとの併用が小規模な第 II 相試験で検討され、最良の奏効率 80%以上、CR 率 42%という結果が報告されている⁶⁰。これらの予備的ながら有望な結果と

ボルテゾミブと経口メルファラン+prednisone の併用療法が骨髄腫患者の生存期間を改善した事実より、全身性アミロイドーシス患者の初回治療としてボルテゾミブ/メルファラン/デキサメタゾンをメルファラン/デキサメタゾンと比較する第 III 試験が計画され、現在実施されている。

欧州の大規模なアミロイドーシスセンター3 施設の共同研究において、全身性 AL アミロイドーシスの初回治療として経口 CTD、経口メルファラン/デキサメタゾン、ボルテゾミブ/デキサメタゾン（±アルキル化薬）、シクロホスファミド/レナリドミド/デキサメタゾン、自家 SCT のいずれかの治療を受けた患者 428 例の治療成績が分析された。臓器および NT-proBNP 値の奏効は、ボルテゾミブ/デキサメタゾン群（53%および 32%）で最も高率にみられ、次いで CTD 群（38%および 12%）、自家 SCT 群（30%）、メルファラン/デキサメタゾン群（23%および 19%）、シクロホスファミド/レナリドミド/デキサメタゾン群（12%および 0%）の順であった⁶¹。

シクロホスファミド/ボルテゾミブ/デキサメタゾン

最近、シクロホスファミド/ボルテゾミブ/デキサメタゾンの併用レジメン（CyBORD）について、個別に行われた 2 つの試験で高い血液学的奏効率と CR が報告された^{62,63}。Mikhael らは治療歴のない 10 例を含めた 17 例の解析結果を報告している。この研究では、移植不適格例の代替治療として、また再発例では救済療法として、ボルテゾミブ週 1 回投与での CyBORD に続いて自家移植が実施された。94%の患者で血液学的奏効が得られ、CR 率は 71%であった。奏効期間の中央値は 22 カ月であった。腎障害のある患者の 50%で臓器奏効が観察された。当初は自家 SCT 不適格とされていた 3 例が CyBORD による治療後に適格となった⁶²。

Venner らによる研究では、43 例に対してボルテゾミブ週 2 回投与による CyBORD が実施された。43 例中 20 例は未治療例であった。血液学的奏効率は 81.4%、CR 率は 39.5%であった。この週 2 回投与により、末梢神経障害は 30%の患者で認められた^{62,63}。ある小規模な後ろ向き研究では、新規に診断された全身性アミロイドーシスまたは多発性骨髄腫患者において、ボルテゾミブの皮下投与による CyBorD レジメンによる治療は、奏効率が高く毒性が少ないことが報告された⁶⁴。この結果については前向き臨床試験で検証する必要がある。

初回治療に関する NCCN の推奨

当 NCCN 委員会は、根底にある形質細胞性疾患に対する至適な治療法を特定するには十分なデータが得られていないことから、全身性 AL アミロイドーシスの治療は可能ならば臨床試験の範疇で行うことを推奨している。

以上で考察してきたエビデンスに基づき、現行の当 NCCN ガイドラインでは、最善の支持療法と併せて全身性 AL アミロイドーシス患者の管理に考慮できる治療（いずれも推奨度はカテゴリー2A）として、自家 SCT 併用大量メルファラン療法、経口メルファラン/デキサメタゾン、デキサメタゾン/インターフェロン α、サリドマイド/デキサメタゾン、レナリドミド/デキサメタゾン、レナリドミド/シクロホスファミド/デキサメタゾン、pomalidomide/デキサメタゾン、ボルテゾミブ単剤、ボルテゾミブ/デキサメタゾン、ボルテゾミブ/メルファラン/デキサメタゾン、シクロホスファミド/サリドマイド/デキサメタゾン、およびシクロホスファミド/ボルテゾミブ/デキサメタゾンを挙げている。

当 NCCN ガイドラインは、治療選択肢をアルファベット順に提示しており、治療法の優劣を示したり、意図するものではない。全身性 AL ア

ミロイドーシスの至適治療法は依然として不明であることから、当 NCCN 委員会は、可能ならば臨床試験の範疇での治療を強く奨励する。

参考文献

1. Falk RH, Comenzo RL, Skinner M. The systemic amyloidoses. N Engl J Med 1997;337:898-909. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9302305>.
2. Choufani EB, Sanchirawala V, Ernst T, et al. Acquired factor X deficiency in patients with amyloid light-chain amyloidosis: incidence, bleeding manifestations, and response to high-dose chemotherapy. Blood 2001;97:1885-1887. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11238135>.
3. Thompson CA, Kyle R, Gertz M, et al. Systemic AL amyloidosis with acquired factor X deficiency: A study of perioperative bleeding risk and treatment outcomes in 60 patients. Am J Hematol 2010;85:171-173. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20052750>.
4. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22475872>.
5. Lachmann HJ, Gallimore R, Gillmore JD, 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12823348>.
6. Dispenzieri A, Kyle R, Merlini G, et al. International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders. Leukemia 2009;23:215-224. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19020545>.
7. van G, II, Hazenberg BP, Bijzet J, van Rijswijk MH. Diagnostic accuracy of subcutaneous abdominal fat tissue aspiration for detecting systemic amyloidosis and its utility in clinical practice. Arthritis Rheum 2006;54:2015-2021. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16732553>.
8. Swan N, Skinner M, O'Hara CJ. Bone marrow core biopsy specimens in AL (primary) amyloidosis. A morphologic and immunohistochemical study of 100 cases. Am J Clin Pathol 2003;120:610-616. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14560572>.
9. Lachmann HJ, Booth DR, Booth SE, et al. Misdiagnosis of hereditary amyloidosis as AL (primary) amyloidosis. N Engl J Med 2002;346:1786-1791. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12050338>.
10. Lavatelli F, Perlman DH, Spencer B, et al. Amyloidogenic and associated proteins in systemic amyloidosis proteome of adipose tissue. Mol Cell Proteomics 2008;7:1570-1583. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18474516>.
11. 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;114:4957-4959. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19797517>.
12. Brambilla F, Lavatelli F, Di Silvestre D, et al. Reliable typing of systemic amyloidoses through proteomic analysis of subcutaneous adipose tissue. Blood 2012;119:1844-1847. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21917755>.
13. Comenzo RL, Zhou P, Fleisher M, et al. Seeking confidence in the diagnosis of systemic AL (Ig light-chain) amyloidosis: patients can have both monoclonal gammopathies and hereditary amyloid proteins. Blood 2006;107:3489-3491. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16439680>.
14. Gertz M, Merlini G. Definition of organ involvement and response to treatment in AL amyloidosis: an updated consensus opinion [abstract]. Amyloid 2010 17(Suppl 1):48-49. (Abstract CP-B). Available at:
15. Maceira AM, Joshi J, Prasad SK, et al. Cardiovascular magnetic resonance in cardiac amyloidosis. Circulation 2005;111:186-193. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15630027>.

16. 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;22:3751-3757. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15365071>.

17. Palladini G, Campana C, Klersy C, et al. Serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide is a sensitive marker of myocardial dysfunction in AL amyloidosis. Circulation 2003;107:2440-2445. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12719281>.

18. 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. Am J Hematol 2005;79:319-328. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16044444>.

19. Palladini G, Dispenzieri A, Gertz MAA, et al. Validation of the criteria of response to treatment in AL amyloidosis [abstract]. Blood 2010;116:Abstract 1364. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/116/21/1364>.

20. Comenzo R, Gertz M. Autologous stem cell transplantation for primary systemic amyloidosis. Blood 2002;99:4276-4282. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12036853>.

21. Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Stem cell transplantation for the management of primary systemic amyloidosis. Am J Med 2002;113:549-555. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12459400>.

22. Goodman HJ, Gillmore JD, Lachmann HJ, et al. Outcome of autologous stem cell transplantation for AL amyloidosis in the UK. Br J Haematol 2006;134:417-425. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16822290>.

23. Jimenez-Zepeda VH, Franke N, Delgado D, et al. High-dose melphalan for AL amyloidosis: The importance of case selection to improve clinical outcomes [abstract]. Blood 2010;116:Abstract 2403.

Available at:
<http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/116/21/2403>.

24. Sanchirawala V. Role of high-dose melphalan and autologous peripheral blood stem cell transplantation in AL amyloidosis. Am J Blood Res 2012;2:9-17. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22432083>.

25. Cordes S, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Ten-year survival after autologous stem cell transplantation for immunoglobulin light chain amyloidosis. Cancer 2012. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22707405>.

26. Dispenzieri A, Kyle RA, Lacy MQ, et al. Superior survival in primary systemic amyloidosis patients undergoing peripheral blood stem cell transplantation: a case-control study. Blood 2004;103:3960-3963. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14739213>.

27. Wechalekar AD, Schonland SO, Kastritis E, et al. A European collaborative study of treatment outcomes in 346 patients with cardiac stage III AL amyloidosis. Blood 2013;121:3420-3427. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23479568>.

28. Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Effect of hematologic response on outcome of patients undergoing transplantation for primary amyloidosis: importance of achieving a complete response. Haematologica 2007;92:1415-1418. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17768110>.

29. Skinner M, Sanchirawala V, Seldin D, 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14734330>.

30. Kumar SK, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Changes in serum-free light chain rather than intact monoclonal immunoglobulin levels predicts outcome following therapy in primary amyloidosis. Am J Hematol

2011;86:251-255. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21328431>.

31. Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Risk-adjusted manipulation of melphalan dose before stem cell transplantation in patients with amyloidosis is associated with a lower response rate. Bone Marrow Transplant 2004;34:1025-1031. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15516945>.

32. Perfetti V, Siena S, Palladini G, et al. Long-term results of a risk-adapted approach to melphalan conditioning in autologous peripheral blood stem cell transplantation for primary (AL) amyloidosis. Haematologica 2006;91:1635-1643. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17145600>.

33. Cibeira MT, Sanchowawala 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21828140>.

34. 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;103:2936-2938. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15070667>.

35. Palladini G, Russo P, Nuvolone M, et al. Treatment with oral melphalan plus dexamethasone produces long-term remissions in AL amyloidosis. Blood 2007;110:787-788. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17606766>.

36. Jaccard A, Moreau P, Leblond V, et al. High-dose melphalan versus melphalan plus dexamethasone for AL amyloidosis. N Engl J Med 2007;357:1083-1093. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17855669>.

37. Jaccard A, Leblond V, Royer B, et al. Autologous stem cell transplantation (ASCT) versus oral melphalan and high-dose

dexamethasone in patients with AL (primary) amyloidosis: long term follow-up of the French multicentric randomized trial [abstract]. Blood 2010;116:Abstract 1344. Available at:

<http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/116/21/1344>.

38. Dhodapkar M, Hussein M, 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;104:3520-3526. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15308571>.

39. 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;105:2949-2951. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15572585>.

40. Wechalekar AD, Goodman HJ, Lachmann HJ, et al. Safety and efficacy of risk-adapted cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone in systemic AL amyloidosis. Blood 2007;109:457-464. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16990593>.

41. Dispenzieri A, Lacy M, Zeldenrust S, et al. The activity of lenalidomide with or without dexamethasone in patients with primary systemic amyloidosis. Blood 2007;109:465-470. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17008538>.

42. Sanchowawala V, Wright D, Rosenzweig M, et al. Lenalidomide and dexamethasone in the treatment of AL amyloidosis: results of a phase 2 trial. Blood 2007;109:492-496. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16960148>.

43. Sanchowawala V, Finn KT, Fennessey S, et al. Durable hematologic complete responses can be achieved with lenalidomide in AL amyloidosis. Blood 2010;116:1990-1991. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20847211>.

44. Dispenzieri A, Lacy M, Zeldenrust S, et al. Long term follow-up of patients with immunoglobulin light chain amyloidosis treated with lenalidomide and dexamethasone [abstract] Blood 2008;112:Abstract 1737. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/112/11/1737>.
45. Sviggum HP, Davis MD, Rajkumar SV, Dispenzieri A. Dermatologic adverse effects of lenalidomide therapy for amyloidosis and multiple myeloma. Arch Dermatol 2006;142:1298-1302. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17043184>.
46. Batts ED, Sancherawala V, Hegerfeldt Y, Lazarus HM. Azotemia associated with use of lenalidomide in plasma cell dyscrasias. Leuk Lymphoma 2008;49:1108-1115. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18452093>.
47. Specter R, Sancherawala V, Seldin DC, et al. Kidney dysfunction during lenalidomide treatment for AL amyloidosis. Nephrol Dial Transplant 2011;26:881-886. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20693160>.
48. Tapan U, Seldin DC, Finn KT, et al. Increases in B-type natriuretic peptide (BNP) during treatment with lenalidomide in AL amyloidosis. Blood 2010;116:5071-5072. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21127185>.
49. Kumar SK, Hayman SR, Buadi FK, et al. Lenalidomide, cyclophosphamide, and dexamethasone (CRd) for light-chain amyloidosis: long-term results from a phase 2 trial. Blood 2012;119:4860-4867. Available at: <http://bloodjournal.hematologylibrary.org/content/119/21/4860.abstract>.
50. Dispenzieri A, Buadi F, Laumann K, et al. Activity of pomalidomide in patients with immunoglobulin light-chain amyloidosis. Blood 2012;119:5397-5404. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22493299>.
51. Kastiris E, Anagnostopoulos A, Roussou M, et al. Treatment of light chain (AL) amyloidosis with the combination of bortezomib and dexamethasone. Haematologica 2007;92:1351-1358. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18024372>.
52. Wechalekar AD, Lachmann HJ, Offer M, et al. Efficacy of bortezomib in systemic AL amyloidosis with relapsed/refractory clonal disease. Haematologica 2008;93:295-298. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18245653>.
53. Kastiris E, Wechalekar AD, Dimopoulos MA, et al. Bortezomib with or without dexamethasone in primary systemic (light chain) amyloidosis. J Clin Oncol 2010;28:1031-1037. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20085941>.
54. Lamm W, Willenbacher W, Lang A, et al. Efficacy of the combination of bortezomib and dexamethasone in systemic AL amyloidosis. Ann Hematol 2011;90:201-206. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20821326>.
55. Singh V, Saad A, Palmer J, et al. Response to bortezomib based induction therapy in newly diagnosed light chain (AL) amyloidosis [abstract]. Blood 2009;114:Abstract 1867. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/114/22/1867>.
56. Reece DE, Sancherawala V, Hegenbart U, et al. Weekly and twice-weekly bortezomib in patients with systemic AL amyloidosis: results of a phase 1 dose-escalation study. Blood 2009;114:1489-1497. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19498019>.
57. Reece DE, Hegenbart U, Sancherawala V, et al. Efficacy and safety of once-weekly and twice-weekly bortezomib in patients with relapsed systemic AL amyloidosis: results of a phase 1/2 study. Blood 2011;118:865-873. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21562045>.
58. Landau H, Hoffman J, Hassoun H, et al. Adjuvant bortezomib and dexamethasone following risk-adapted melphalan and stem cell

transplant in systemic AL amyloidosis [abstract]. J Clin Oncol 2009;27 (Suppl-15):Abstract 8540. Available at:
<http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/27/15S/8540>.

59. Gasparetto C, Sanchowala V, Snyder RM, et al. Use of melphalan (M)/dexamethasone (D)/bortezomib in AL amyloidosis [abstract]. J Clin Oncol 2010;28:Abstract 8024. Available at:
http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/28/15_suppl/8024.

60. Zonder J, Sanchowala V, Snyder R. Rapid hematologic and organ responses in patients with AL amyloid treated with bortezomib plus melphalan and dexamethasone [abstract]. Amyloid 2010;17(s1):86.

61. Wechalekar AD, Kastiris E, Merlini G, et al. A European Collaborative Study of Treatment Outcomes In 428 Patients with Systemic AL Amyloidosis [abstract] Blood 2010;116:Abstract 988. Available at:
<http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/116/21/988>.

62. Mikhael JR, Schuster SR, Jimenez-Zepeda VH, et al. Cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone (CyBORd) produces rapid and complete hematologic response in patients with AL amyloidosis. Blood 2012;119:4391-4394. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22331188>.

63. 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;119:4387-4390. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22331187>.

64. Shah GL, Kaul E, Fallo S, et al. Subcutaneous Bortezomib in Combination Regimens in Newly Diagnosed Patients with Myeloma or Systemic AL Amyloidosis: High Response Rates and Minimal Toxicity. ASH Annual Meeting Abstracts 2012;120:2968-. Available at:
<http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/ashmtg;120/21/2968>.