

Változások a könnyűlánc-amyloidosis kezelésében – egy nagy budapesti centrum adatai

Szél Fruzsina oh.¹ ■ Wiedemann Ádám dr.² ■ Vida Ádám dr.²
Nagy Daniella dr.² ■ Fehér Ágnes dr.² ■ Szita Virág Réka dr.²
Kárpáti Ágnes dr.² ■ Nagy Zsolt dr.² ■ Farkas Péter dr.²
Pozsonyi Zoltán dr.² ■ Masszi Tamás dr.² ■ Varga Gergely dr.²

¹Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Budapest

²Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati és Hematológiai Klinika, Budapest

Bevezetés: Primer vagy könnyűlánc-amyloidosis esetében kórosan termelődő monoklonális immunoglobulin könnyűlánc-fragmentumok rakódnak le a szervekben, a kialakuló amyloiddepozitumok pedig diszfunkciót okoznak.

Célkitűzés és módszer: Kutatásunk során a Semmelweis Egyetem Belgyógyászati és Hematológiai Klinikáján 2010 és 2024 között könnyűlánc-amyloidosisal diagnosztizált betegek klinikai, illetve túlélési adatait vizsgáltuk, hat időszakra bontva. Különös figyelmet fordítottunk a prognózist lehetségesen befolyásoló tényezők vizsgálatára, így tanulmányoztuk a túlélés kapcsolatát a diagnózis idejével, a betegek életkorával, a citogenetikai háttérrel, továbbá a különböző kezelési sémák szerint.

Eredmények: A vizsgált időszakban összesen 56, könnyűlánc-amyloidosisos beteget diagnosztizáltunk. A növekvő esetszámokból megfigyelhető az a tendencia, hogy egyre gyakrabban ismerik fel a betegséget, a legtöbbször viszont továbbra is csak előrehaladott stádiumban születik meg a diagnózis. A teljes csoport mediántúlélése 44 hónap volt, és nem mutatott szignifikáns javulást a vizsgált időszakok során. A prognózist a leginkább a betegek életkora, illetve a diagnóziskor megállapított stádiumbeosztás befolyásolta. A könnyűlánc-amyloidosis terápiája sok változáson ment át az elmúlt 15 évben. Az újabb típusú szerek – mint a daratumumab és a venetoclax – használata mellett gyakrabban alakult ki komplett hematológiai remisszió, illetve szervválaszt is nagyobb arányban figyeltünk meg a korábban alkalmazott kezelésekkkel összehasonlítva.

Következtetés: Az újabb típusú gyógyszerekre adott kedvezőbb terápiás válasz hatására számíthatunk a jövőben a túlélési statisztikák javulására is, az utóbbit azonban a vizsgálatunkban eddig nem tudtuk igazolni. A korábbi stádiumban felfedezett betegség jelentősen kedvezőbb prognózist eredményez, ezért a korszerű terápia mellett a korai felismerés szerepét sem lehet eléggé hangsúlyozni.

Orv Hetil. 2024; 165(47): 1860–1870.

Kulcsszavak: könnyűlánc-amyloidosis, túlélés, kezelés, 'real world'

Changes in the treatment outcomes of light chain amyloidosis – findings of a large center in Budapest

Introduction: Primary or light chain amyloidosis is caused by monoclonal immunoglobulin fragments that accumulate in the organs, and the resulting amyloid deposits cause organ dysfunction.

Objective and method: During our research, we examined the clinical and survival data of patients diagnosed with light chain amyloidosis between 2010 and 2024, at the Department of Internal Medicine and Hematology of Semmelweis University. We paid special attention to exploring what factors may affect the prognosis, therefore we reviewed the connection between survival and the date of diagnosis, the age of the patient, the cytogenetics, and different treatment schemes.

Results: In the examined period, 56 patients were diagnosed with light chain amyloidosis. Based on the growing number of cases, we can see an increasing tendency in the recognition of the illness, however, the diagnosis was still mostly made in the advanced stages. The median overall survival of the group was 44 months, and it showed no significant improvement between the examined eras. The prognosis was considerably influenced by the age of the patients and the stage of the disease at the time of the diagnosis. The treatment of light chain amyloidosis went through considerable change in the past 15 years. The newer therapeutic agents – such as daratumumab and veneto-

clax – induce complete hematologic remission more often and offer a higher rate of organ response compared to previous treatment options.

Conclusion: Due to the more favorable response rates to newer agents, in the future we can expect to see improvements in survival as well, although our study was not yet able to demonstrate this. Early stage remains the most important prognostic marker, which highlights the importance of early recognition of this condition.

Keywords: light chain amyloidosis, treatment, survival, real world

Szél F, Wiedemann Á, Vida Á, Nagy D, Fehér Á, Szita VR, Kárpáti Á, Nagy Zs, Farkas P, Pozsonyi Z, Masszi T, Varga G. [Changes in the treatment outcomes of light chain amyloidosis – findings of a large center in Budapest]. *Orv Hetil.* 2024; 165(47): 1860–1870.

(Beérkezett: 2024. augusztus 14.; elfogadva: 2024. szeptember 5.)

Rövidítések

BCL2 = (B-cell lymphoma 2) B-sejtes lymphoma-2; CD = (cluster of differentiation) differenciációs klaszter; dFLC = (difference between involved and uninvolved free light chains) az érintett és nem érintett könnyű láncok különbsége; FISH = fluoreszcens *in situ* hibridizáció; ImiD = (immunomodulatory drug) immunomoduláns szer; NT-proBNP = N-terminális pro-B-típusú natriureticus peptid; NYHA = (New York Heart Association) New York-i Kardiológus Társaság; VRD = bortezomib-lenalinomid-dexametazon; VTD = bortezomib-talidomid-dexametazon

A könnyűlánc- vagy primer amyloidosis ritka és komplex betegség, amelynek jellegzetessége a különböző szervekbe lerakódó könnyűlánc-fehérje. Az amyloidosis olyan betegségek csoportjának összefoglaló neve, amelyekben kóros fehérjék aggregálódnak az extracelluláris térben, és oldhatatlan fibrillumok formájában depozitumokat képeznek, ezzel szervi diszfunkciót okozva [1]. A primer amyloidosis esetében ezek a fehérjék monoklonális könnyűláncokból állnak, melyeket egy klonális plazmasejtszaporulat termel, esetenként myeloma multiplex talaján, de gyakoribb, hogy a plazmasejtek száma és aktivitása alacsony, és kárt csak a proteintermelés révén okoznak. A leggyakrabban érintett szervek a szív és a vese, illetve a gastrointestinalis traktus és a perifériás idegrendszer. Ennek megfelelően gyakori panasz a fáradtság és a légszomj, az oedema, valamint a hepatomegalia és a zsibbadás [2–4].

Ezek a tünetek azonban kifejezetten aspecifikusak, így nem ritka, hogy csak a már kialakult irreverzibilis szervkárosodás kapcsán ismerik fel a háttérben álló szisztémás folyamatot, illetve gyakran más, az idősebb populációban sűrűbben előforduló betegségekkel tévesztik össze. Az esetek mintegy 40%-ában több mint 1 év telik el a tünetek kezdetétől a betegség felismeréséig, sőt feltételezhető, hogy sok esetben a diagnózis egyáltalán nem születik meg [5]. A diagnózis elhúzóódó megállapítása nagy kihívást jelent a hatékony kezelés szempontjából, mivel egyelőre nem áll rendelkezésünkre olyan gyógyszer, amely a már kialakult depozitumokat képes lenne

hatékonyan eliminálni: a jelenlegi terápiás lehetőségek mind a monoklonális plazmasejtklón visszaszorításán és ezáltal a kóros fehérjetermelés csökkentésén/leállításán alapulnak. Ebből kifolyólag a korai felismerés kiemelt fontossággal bír a túlélés szempontjából.

A betegség kezelési elvei dinamikusan változtak az elmúlt évtizedekben. A korábban jellemző kemoterápiás kezelések teret engedtek a bortezomibalapú terápiáknak, a mai napig ezeket használják a leggyakrabban. A könnyűlánc-amyloidosis kezelésében is változást hoztak a biológiai szerek: a CD38-ellenes daratumumab jelenti jelenleg a legkorszerűbb lehetőséget. Az autológ őssejt-transzplantáció szerepe kezd csökkenni az egyre kedvezőbb eredményeket szolgáltató egyéb terápiás modalitások mellett, hiszen ezek jóval kisebb megterhelést és kockázatot jelentenek a gyakran kifejezett szervi diszfunkcióval, például szívelégtelenséggel küzdő betegek számára [6].

Közleményünk célja az általunk az utóbbi 15 évben gondozott, könnyűlánc-amyloidosisban szenvedő betegek klinikai és túlélési adatainak vizsgálata, valamint a kezelési eredményekben történt változások megfigyelése volt.

Módszer

A 2010. szeptember és 2024. április között a Semmelweis Egyetem Belgyógyászati és Hematológiai Klinikáján (korábban III. Sz. Belgyógyászati Klinika) könnyűlánc-amyloidosisal diagnosztizált betegek adatait vizsgáltuk. Kutatásunk során elsősorban a túlélési tendenciák lehetséges befolyásoló tényezőire helyeztük a hangsúlyt. A páciensek adatait a MedSol információs rendszerből gyűjtöttük ki.

A betegek stádiumbesorolását egyrészt a 2004. évi Mayo-stádiumbeosztás európai módosított verziója, másrészt a 2012. évi Revised Mayo kritériumrendszere szerint állapítottuk meg (*I. táblázat*). Az előbbi a nagy érzékenységgű troponin T és az N-terminális pro-B-típusú natriureticus peptid (NT-proBNP) szintjein alapszik, ezek határértéke a beosztás szerint ≥ 50 ng/l, illetve

1. táblázat | A betegek stádiumbesorolása

Európai módosított Mayo-stádiumbeosztás		A Revised Mayo stádiumbeosztása	
Paraméterek és küszöbértékük	Stádium	Paraméterek és küszöbértékük	Stádium
NT-proBNP >332 ng/l cTnT >0,035 ng/ml	I.: mindkét marker a küszöb alatt van	NT-proBNP >1800 ng/l cTnT >0,025 ng/ml dFLC >180 mg/l	I.: mindhárom marker a küszöb alatt van
	II.: egy marker van a küszöb felett		II.: egy marker van a küszöb felett
	IIIa: mindkét marker a küszöb felett van		III.: két marker van a küszöb felett
	IIIb: mindkét marker a küszöb felett van, és NT-proBNP >8500 ng/l		IV.: mindhárom marker a küszöb felett van

cTnT = troponin T; dFLC = az érintett és nem érintett könnyű láncok különbsége; NT-proBNP = N-terminális pro-B-típusú natriureticus peptid

≥332 ng/l. Az így kialakuló három csoportból a III. stádiumot ezután még kettéválasztjuk az alapján, hogy az NT-proBNP értéke meghaladja-e a 8500 ng/l-es határértéket, így alakul ki a IIIa és IIIb stádium [7]. A Revised Mayo beosztása pedig az említett két markeren kívül a dFLC-értéket is alapul veszi, amely az érintett (a klón által termelt) és a nem érintett szabadkönnyűlánc-szérumszint közötti különbséget fejezi ki. Ennél a beosztásnál a határértékek a következőknek adódnak: troponin-T ≥25 ng/l, NT-proBNP ≥1800 ng/l, dFLC ≥180 mg/l [8]. A betegeket a határértéket elérő laboreredmények száma (0–3) alapján osztottuk I–IV. stádiumú csoportba.

A cardialis status megítélésére a New York Heart Association (NYHA) klasszifikációját alkalmaztuk. Ez a korlátozott fizikai aktivitás, a légzési nehezítettség és az angina fájdalom jelenléte szerint osztja a betegeket négy csoportba [9].

A citogenetikai háttér meghatározása fluoreszcens *in situ* hibridizációval (FISH) CD138-expresszió szerint szelektált plazmasejteken történt. Ez alapján a betegeket nagy, illetve kis rizikójú kategóriákba csoportosítottuk. Az irodalmi adatoknak megfelelően az előbbi csoportba a 17p-deléción, a (4;14)- és a (14;16)-transzlokáció tartozott [10], elemzésünkben azonban idesoroltuk az 1q-többlettel rendelkező eseteket is. Külön vizsgáltuk a (11;14)-transzlokációs betegek túlélését, mivel ezt a mutációt a bortezomibbázisú kezelésre kevésbé reagáló betegség jellemzi, viszont a BCL2-inhibitor venetoclax eredményesen alkalmazható [11].

A könnyűlánc-amyloidosis esetében a kezelésre adott választ csoportosíthatjuk hematológiai, illetve szervválasz szerint. Az utóbbi esetében a két leggyakrabban érintett szerv – a szív és a vese – terápiás válaszát vizsgáltuk. A hematológiai válasz mértékének meghatározásában a korábban említett dFLC-érték az irányadó. Parciális remisszióról a dFLC több mint 50%-os csökkenésekor beszélünk, nagyon jó parciális remisszióról pedig 40 mg/l-nél kisebb érték esetén. A komplett remissziót negatív szérumszint- és vizelet-immunfixáció, illetve normalizálódott szabadkönnyűlánc-arány jellemzi [12]. A cardialis válasz értékelése az NT-proBNP értékétől függ: több

mint 30%-os csökkenés és 300 ng/l-nél nagyobb érték esetén parciális remisszió áll fenn, 60%-nál nagyobb redukciónál nagyon jó parciális remisszióról, 450 ng/l alatt pedig komplett remisszióról beszélhetünk [13]. A veseválasz esetében a proteinuria több mint 30%-os csökkenése jelenti a parciális remissziót, 60%-nál nagyobb csökkenése a nagyon jó parciális remissziót. 200 mg/24 óra alatti vizeletfehérje-ürítés esetén pedig komplett remisszióról van szó [14].

A kezelési vonalak számolásakor, ha egy beteg a célzott terápia engedélyezésére várva kapott egy vagy két dózis kezelést (jellemzően bortezomibot), azt nem értelmeztük külön vonalként, hanem a kérvényezett terápiát tekintettük első vonalnak (jellemzően daratumumab, illetve néhány esetben venetoclax). A venetoclaxterápia kizárólag bizonyítottan (11;14)-transzlokációs esetekben jött szóba.

Az adatok statisztikai kiértékelését IBM SPSS szoftver (IBM Corporation, Armonk, NY, USA, 20.0 verzió) segítségével végeztük. Teljes túlélésnek a diagnózis felállításától a halál időpontjáig eltelt időszakot értelmeltük, a túlélési adatokat pedig 2024 májusával bezáróan cenzoráltuk. Ennek elemzését Kaplan–Meier-módszerrel végeztük, valamint az egyes csoportok összehasonlítására log-rank (Mantel–Cox-) tesztet alkalmaztunk. A p-értéket 0,05 alatt tekintettük statisztikailag szignifikánsnak.

Eredmények

Betegek

Összesen 56 beteg adatait dolgoztuk fel, a részletes betegjellemzőket a 2. táblázat tartalmazza. A betegek 62,5%-a nő, 37,5%-a férfi, mediánéletkoruk 67,8 év volt. Az európai módosított Mayo-beosztás alapján a IIIb stádium bizonyult a leggyakoribbnak (a betegek 33,9%-a tartozott ide), a Revised Mayo beosztása szerint pedig a IV. stádium (a páciensek 30,4%-ával). Az érintett szervek szempontjából a leggyakoribb a szív volt: a betegek 85,7%-ában jelentkezett szívamyloidosis. Veseérintettség

2. táblázat | A betegek adatainak feldolgozása, részletes betegjellemzők

Betegkarakterisztika	n (%)
Összes beteg	56
Férfi	21 (37,5)
Nő	35 (62,5)
Életkor (év)	
Medián	67,8
Tartomány	46,3–88,3
Európai módosított Mayo-stádiumbeosztás	
I.	5 (8,9)
II.	15 (26,8)
IIIa	19 (33,9)
IIIb	17 (30,3)
A Revised Mayo stádiumbeosztása	
I.	13 (23,2)
II.	10 (17,9)
III.	16 (28,6)
IV.	17 (30,4)
Szervérintettség	
Szív	48 (85,7)
Vese	23 (41,1)
Gastrointestinum	4 (7,1)
Idegrendszer	2 (3,6)
Az NYHA stádiumbeosztása	
I.	8 (14,2)
II.	21 (37,5)
III.	21 (37,5)
IV.	6 (10,7)
FISH-eredmény	
Nagy rizikó*	7 (12,5)
17p	2 (3,5)
1q gain/amp	5 (8,9)
Nincs nagy rizikó	23 (41,1)
Ebből t(11;14)	7 (12,5)
ND (nincs elvégezve)	26 (46,4)
Kreatinin (μmol/L)	
Medián	92
Tartomány	39–620
Vizelet-összfehérje (mg/24 h)	
Medián	1000
Tartomány	123–13 700
ProBNP (ng/l)	
Medián	4718
Tartomány	58–35 000
Első vonalbeli terápia	
Talidomid	1 (1,8)
CyBorDex	27 (48,2)
VTD/VRD	11 (19,6)
Daratumumab	14 (25)
Venetoclax	3 (5,4)

*17p-deléción, 1q-amplifikáció, (4;14)-transzlokáció, (14;16)-transzlokáció jelenléte

CyBorDex = ciklofoszfamid-bortezomib-dexametazon; FISH = fluoreszcens *in situ* hibridizáció; t(11;14) = (11;14)-transzlokáció; NYHA = New York-i Kardiológus Társaság; VRD = bortezomib-lenalidomid-dexametazon; VTD = bortezomib-talidomid-dexametazon

a páciensek 41,1%-ában, a gastrointestinalis szervek érintettsége pedig 7,1%-ban fordult elő. Idegrendszeri manifesztáció a betegek 3,6%-ában volt jelen. A FISH-vizsgálat a betegek 53,6%-ában volt sikeres, közöttük a nagy rizikójú mutáció 23,3%-ban fordult elő. Az NYHA-stádiumbeosztás szerint a II. és III. stádium volt a legjellemzőbb, ezek 37,5–37,5% arányban fordultak elő. Az NT-proBNP mediánértéke 4718 ng/l, a troponin T mediánja 66 ng/l, a szérumkreatinin-érték mediánja 92 μmol/l volt.

Túlélési statisztikák és stádiumbeosztás

A betegek teljes túlélésének mediánja 44 hónap volt (1/A ábra). A megfigyelt 15 éves periódust felosztottuk a diagnózis szerinti rövidebb időszakokra, és vizsgáltuk, hogy volt-e változás közöttük a túlélésben; ennek eredményeit az 1/B ábra tartalmazza. Az első időszak 2010. 01. 01-jétől 2013. 12. 31-ig tartott, ennek során a betegek mediántúlélése mindössze 2 hónapnak bizonyult. A második időszak 2014. 01. 01-jétől 2015. 12. 31-ig tartott, itt a mediántúlélés 40 hónap volt. A harmadik időszakot 2016. 01. 01. és 2017. 12. 31. között értelmeltük, a mediántúlélés ebben a periódusban 65 hónapnak adódott. A negyedik időszak 2018. 01. 01-jétől 2019. 12. 31-ig tartott, itt a mediántúlélés 31 hónap volt. Az ötödik, 2020. 01. 01. és 2021. 12. 31. közötti periódusban a mediántúlélés 31 hónapnak bizonyult. Az utolsó, 2022. 01. 01-jétől 2024. 04. 30-ig értelmezett időszakban a mediántúlélés nem érte el. A teljes túlélésben szignifikáns javulást az időszakok között nem tapasztaltunk ($p = 0,82$).

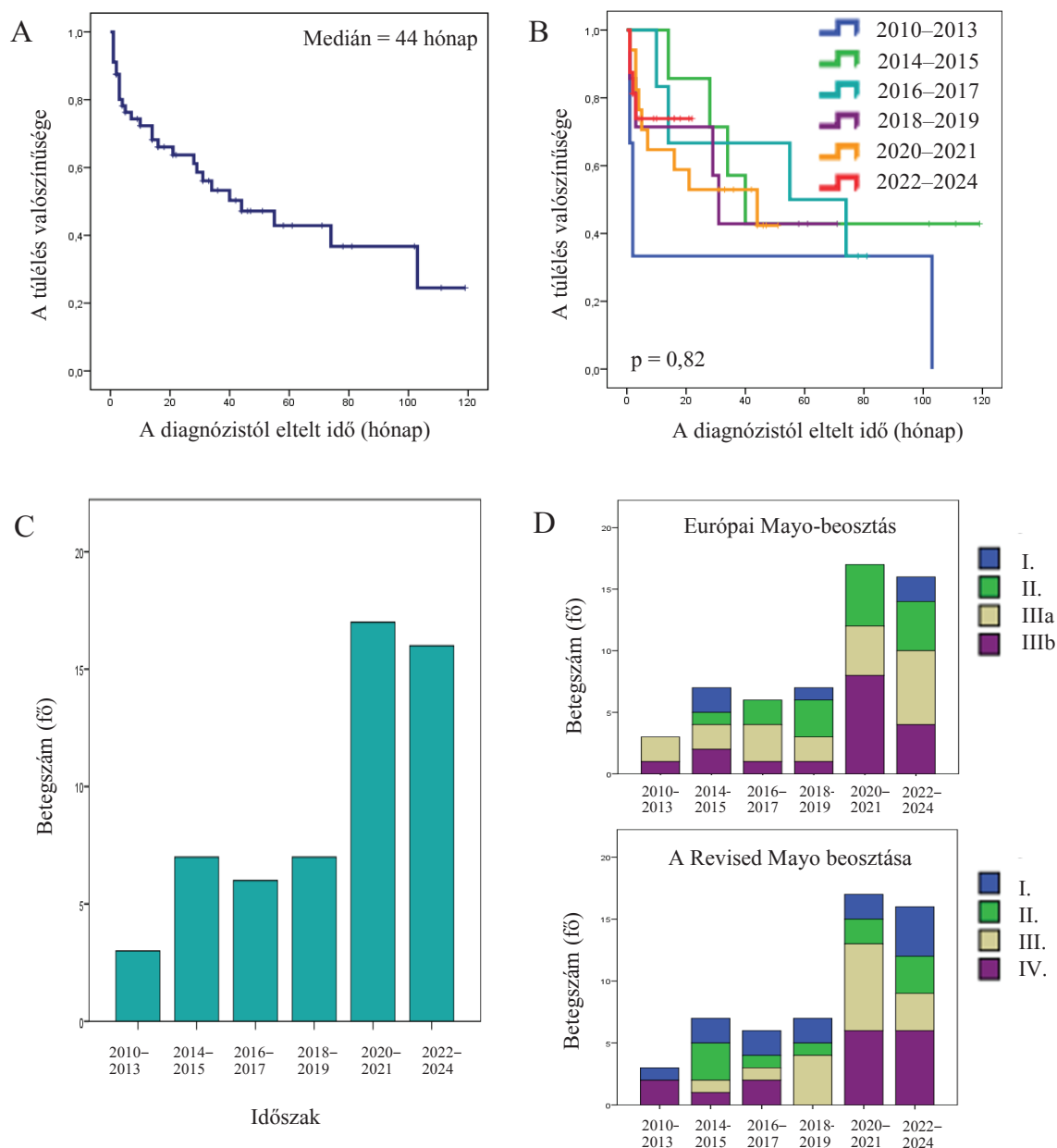
Az esetszámokban viszont kifejezetten növekvő tendenciát észleltünk: az első időszakban csupán 3 beteget diagnosztizáltunk, míg az utolsóban már 16-ot (1/C ábra). Ezzel párhuzamosan azonban azt is megfigyelhetjük, hogy az esetek túlnyomó részében továbbra is a két legsúlyosabb stádiumban ismerik fel a betegséget, az európai módosított és a Revised Mayo szerinti stádiumbeosztás alapján is (1/D ábra).

Életkor

A túlélési statisztikákat megvizsgáltuk az életkor függvényében is (2/C ábra). Ehhez három korcsoportot hoztunk létre: a 60 év alattiak, a 60 és 70 év közöttiek, illetve a 70 év felettiek csoportját. Szignifikáns eltérés mutatkozott a prognózis szempontjából a kategóriák között, 70 év felett drasztikusan romló túlélési tendenciát tapasztaltunk ($p = 0,0001$).

Citogenetikai háttér

A 2/E ábrán szemléltetett módon a citogenetikai vizsgálat alapján különválasztott nagy, illetve kis rizikójú csoportot összehasonlítva nem láttunk szignifikáns külön-



1. ábra | Túlélési statisztikák és stádiumbeosztás. A teljes túlélés összestíve (A), illetve korszakok szerint szétválasztva (B). Az esetszámok megoszlása a korszakok között (C) és ezek stádiumbeosztása (D)

séget a túlélésben ($p = 0,19$). Anyagunkban a nagy rizikójú mutációval bíró betegek csoportjába a FISH-eredménnyel rendelkezők 23,3%-a ($n = 7$) tartozott. Érdekes kiemelni, hogy a (11;14)-transzlokációs páciensek az irodalmi adatokhoz képest ritkábban fordultak elő vizsgálatunkban (23,3%, $n = 7$), és a 2/F ábrán látható, hogy prognózisuk nem tért el szignifikánsan a többi betegétől ($p = 0,67$) [15].

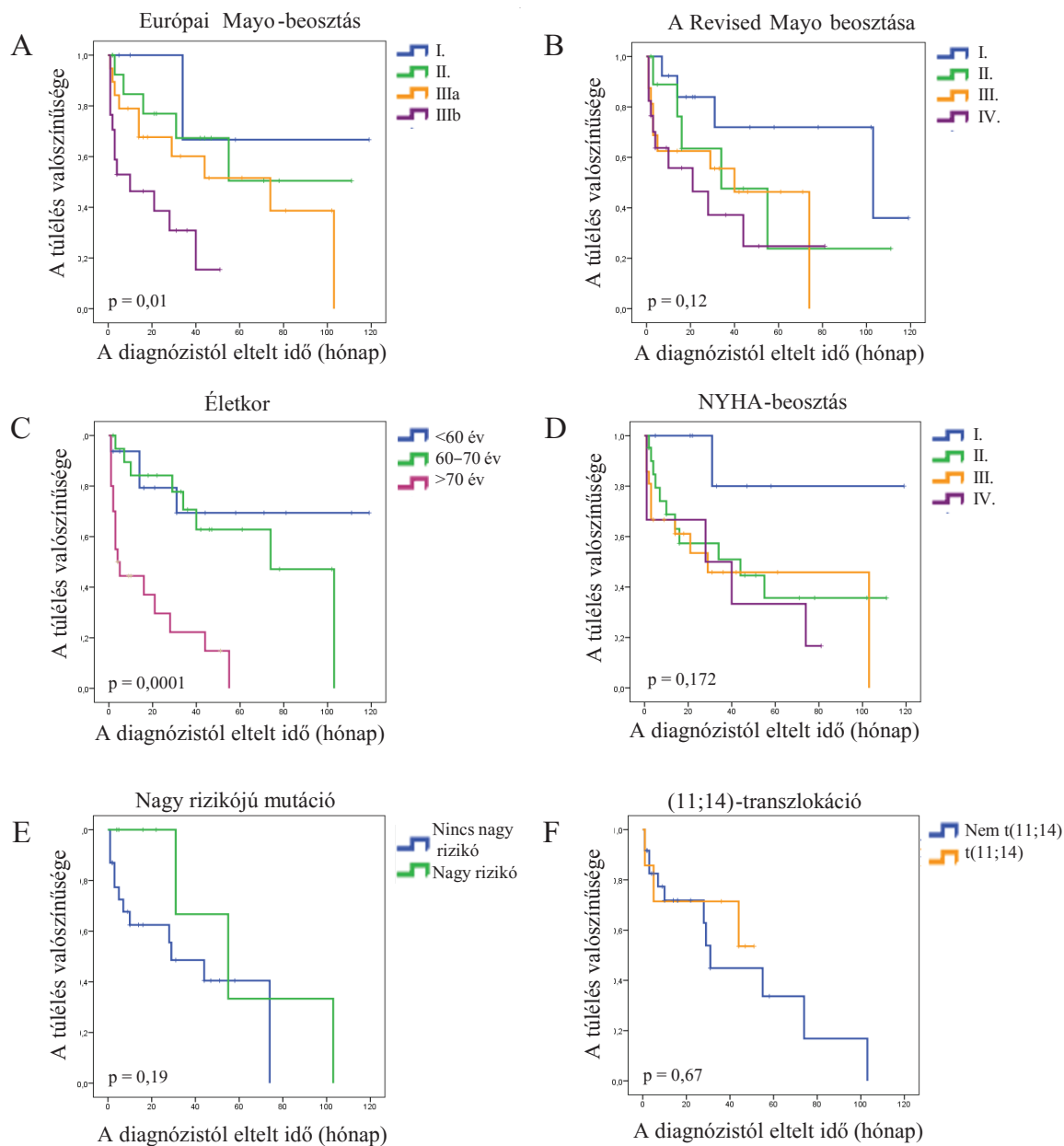
Autológ őssejt-transzplantáció

Az általunk kezelt páciensek közül ötven (9,3%) kerültek transzplantációra az elmúlt 15 évben; az időbeli eloszlást a 3/A ábra szemlélteti. Ennek a csoportnak a túlélése

drasztikusan kedvezőbb a többi betegéhez képest ($p = 0,006$), 2024. 05. 01-jével bezárólag mindannyian életben voltak (3/B ábra).

Kezelési tendenciák

Az első vonalas kezelési trendek változásait a 3/C ábra foglalja össze. Kivételesen minden beteg kapott valamilyen „új szert”, a vizsgált periódusban kizárólag kemoterápiában egyetlen beteg sem részesült. A korábban népszerű talidomid is kikopott a használatból, csupán 1 beteg kapta ezt a kezelést 2010-ben. A bortezomib alapú terápia az egész időszak során végig nagy szerepet töltött be, részben ciklofoszamid-, részben ImiD-kombináció-



2. ábra

A túlélést potenciálisan befolyásoló tényezők. A túlélés változásai az európai módosított Mayo-stádiumbeosztás (A), a Revised Mayo stádiumbeosztása (B), az életkor (C), az NYHA-beosztás (D), nagy rizikójú mutáció jelenléte (E) és (11;14)-transzlokáció jelenléte (F) szerint
 NYHA = New York-i Kardiológus Társaság

ban. 2014-től alkalmaztunk VTD- (bortezomib-talidomid-dexametazon), illetve VRD- (bortezomib-lenalinomid-dexametazon) protokollt néhány esetben. A daratumumab anti-CD38 hatású szer, mely az utolsó vizsgált időszakban már a leggyakoribb terápiának számított. Venetoclaxalapú kezelést 3 beteg kapott az első vonalban, akiknél ismert volt a (11;14)-transzlokáció a 2020–2021-es időszakban.

A 3/D ábrán látható, hogy a különböző kezelést kapott páciensek túlélését összehasonlítva szignifikáns különbség ($p = 0,026$) alakult ki, amikor a modernebb – daratumumab- és venetoclaxbázisú – kezeléseket vetettük össze a korábbiakkal.

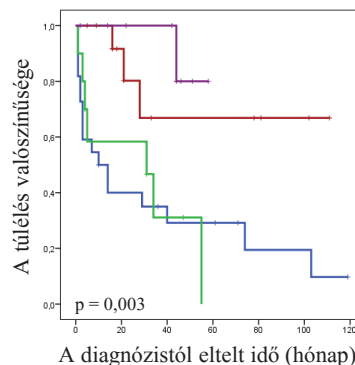
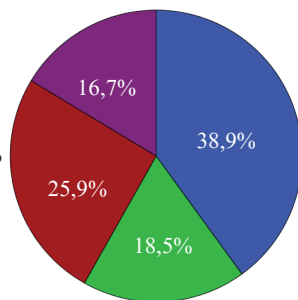
A kezelésre adott válasz és túlélés

Anyagunkban 54 beteg hematológiai válaszát határoztuk meg. Parciális remisszióba 18,5%-uk ($n = 10$), nagyon jó parciális remisszióba 25,9%-uk ($n = 14$) került. Komplet remissziót 16,7%-ban ($n = 9$) tapasztaltunk. A betegek 38,9%-a ($n = 21$) nem adott hematológiai választ a kezelésre. Megvizsgáltuk ezeknek az eredményeknek a túlélésre gyakorolt hatását, és szignifikáns eltérést találtunk a csoportok között. Ahogy ezt a 4/A ábra szemlélteti: a legjobb prognózissal a komplet remisszióba került, a legrosszabbal a válasz nélküli csoport rendelkezett ($p = 0,003$).

A

Hematológiai válasz

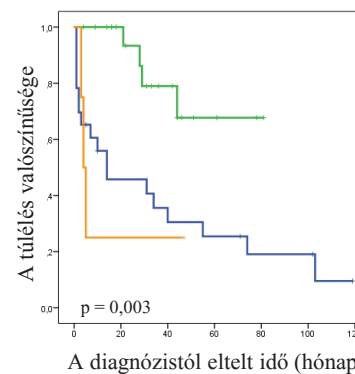
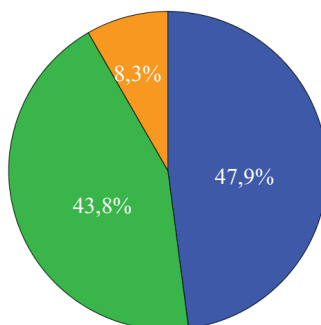
- Nincs válasz
- Parciális remisszió
- Nagyon jó parciális remisszió
- Komplet remisszió



B

Szív válasz
(n = 48)

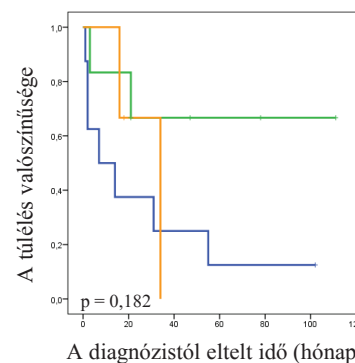
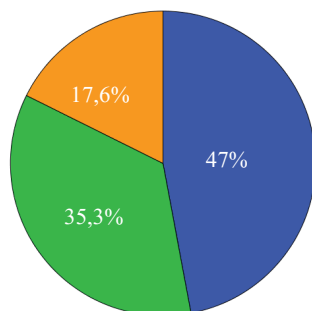
- Nincs válasz
- Van válasz
- Progresszió



C

Veseválasz
(n = 17)

- Nincs válasz
- Van válasz
- Progresszió



3. ábra | A kialakuló terápiás válasz. A hematológiai (A), szív- (B) és veseválasz (C) előfordulása és hatása a túlélésre

Szívválaszt 48 beteg esetében tudtunk meghatározni. Közülük 43,8%-ban (n = 21) alakult ki válasz, 47,9%-ban (n = 23) nem. A betegek 8,3%-a (n = 4) a kezelés ellenére további progressziót mutatott. A 4/B ábrán a szív válasz összefüggését láthatjuk a túléléssel ($p = 0,003$).

A veseválasz szempontjából vizsgált 17 páciens közül 35,3% (n = 6) adott választ, 17,6% (n = 3) tovább progressziált, a betegek 47%-ában (n = 8) pedig nem jelent meg válasz a kezelésre. A vese esetében a 4/C ábrán látható módon nem szignifikáns a különböző terápiás válaszok túlélésre gyakorolt hatása ($p = 0,182$).

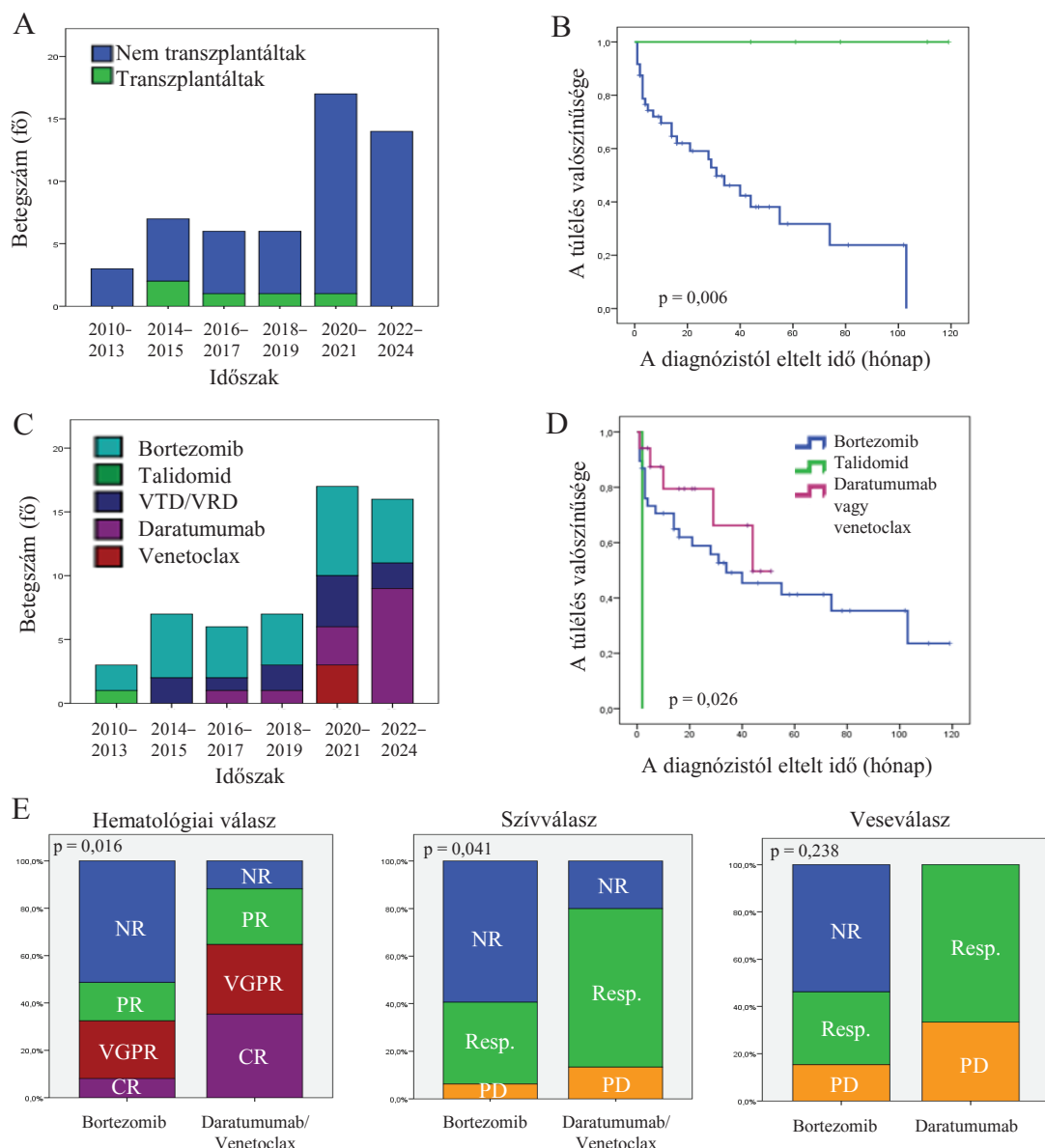
Különböző kezelések és az általuk kiváltott válasz

A terápiás válasz markáns különbséget mutatott a különböző gyógyszerek között (3/E ábra). Az újabb típusú szerek: a daratumumab és a venetoclax esetében gyak-

rabban alakult ki komplet remisszió hematológiai válaszként, illetve kisebb arányban figyeltünk meg kezelésre nem reagáló betegséget ($p = 0,016$). Ezzel párhuzamosan többször láttunk szívválaszt e terápiák esetében ($p = 0,041$). A veseérintettséggel bírók között nem szerepelt olyan, aki venetoclaxot kapott volna. A daratumumab a korábbi kezelésekkkel összehasonlítva a vese esetében trendként csökkenést hozott a nem reagáló betegek arányában, és nőtt azok száma, akiknél válasz alakult ki ($p = 0,238$).

Megbeszélés

Retrospektív kutatásunk célja a könnyűlánc-amyloidosis prognózisában történt változások megfigyelése volt az utóbbi 15 évben. Ebben kiindulási alapot biztosított egy olyan, hazai adatokat feldolgozó vizsgálat, amely az ezt



4. ábra

A különböző kezelések hatása a túlélésre és a terápiás válaszra. Az autológ őssejt-transzplantáció incidenciája (A) és a túlélésre gyakorolt hatása (B). A különböző gyógyszeres terápiák előfordulása (C) és befolyásuk a túlélésre (D). A bortezomibalapú kezelés és az „új szerek” által kiváltott terápiás válasz összehasonlítása (E)

CR = komplett remisszió; NR = nincs válasz; PD = progresszió; PR = parciális remisszió; Resp. = van válasz; VGPR = nagyon jó parciális remisszió; VRD = bortezomib-lenalinomid-dexametazon; VTD = bortezomib-talidomid-dexametazon

megelőző időszakban figyelte meg ezeket a tényezőket [16]. A kutatás háttérében emellett motivációt jelentett, hogy a myeloma multiplex túlélésében ugyanezen az el-látóhelyen jelentős javulás mutatkozott, ami részint az új gyógyszerek alkalmazásának, részint a klinikai vizsgálatok elérhetőségének, részint pedig annak köszönhető, hogy a betegellátás a myeloma-szakrendelésen szervezettebben zajlik [17]. A kezelési lehetőségek kibővülése a könnyűlánc-amyloidosiszt ugyanúgy érinti, de ebben az esetben vélhetően más tényezők: a felismerés gyorsasága, a diagnózis pontossága és egyéb, a prognózist kiemelten befolyásoló tényezők is jelen vannak – ilyen például a szervérintettség mértéke.

Eredményeink alapján a betegség felismerése – és a beteg referálása egy centrumba – javuló tendenciát mutat. Véleményünk szerint a növekvő esetszám azt tükrözi, hogy a referálóintézetekben gyakrabban gondolnak erre a betegségre, emellett azonban továbbra is kihívást jelent a késői stádiumokban megszülető diagnózis. Az utóbbi vélhetően hozzájárult ahhoz, hogy nem láttunk kifejezett javulást a teljes túlélés terén az évek során, ennek mediánértéke 44 hónapnak bizonyult betegpopulációnkban. Ugyanakkor megállapítható, hogy a modernebb kezelésekkel nagyobb arányú hematológiai és szervválasz érhető el, s ennek alapján várható volna a túlélés javulása is [18, 19].

Adataink tükrében hangsúlyozzuk az idősebb életkor markáns negatív befolyását a prognózisra. A Klinikán hasonló logika szerint végzett myeloma-túlélésanalízis csak a 80 év feletti korcsoportnál mutatta ki a negatív prognosztikai hatást, a könnyűlánc-amyloidosis esetében azonban ez a vonal a 70 éves kornál húzódott [17]. Úgy gondoljuk, hogy ennek hátterében a betegek – súlyos szervégtelenség miatt kialakuló – megküzdési képességének gyengülése áll. Ezek az eredmények összhangban vannak az irodalmi adatokkal, melyek szerint az idősebb páciensek esetében nagyobb mortalitást figyeltek meg [20].

A könnyűlánc-amyloidosis kezelésében jelentős fejlődést láttunk az évek során, különösen az újabb típusú szerek, mint a daratumumab és a venetoclax használatának bevezetésével. Eredményeink alapján ezek nagyobb arányban alakítottak ki komplett remissziót hematológiai válaszként, és szervválaszt is gyakrabban indukáltak. Érdekes módon kutatásunkban nem figyeltünk meg ezzel korreláló kedvezőbb túlélést a későbbi időszakokban, amit magyarázhat a kisebb betegszám és a rövidebb követési idő. Lehetséges azonban, hogy ennek a diszkrepanciának a hátterében az áll, hogy a betegek nagy részét továbbra is előrehaladott stádiumban diagnosztizáljuk, ami limitálhatja még a legpotensebb gyógyszer hatékonyságát is, hiszen egyelőre nem áll rendelkezésünkre olyan terápia, amely a már lerakódott amyloid-depozitumokat lenne képes eltávolítani, bár klinikai vizsgálatok folynak ilyen szerekkel, biztató kezdeti eredményekkel [21].

A szakirodalom alapján a könnyűlánc-amyloidosis prognózisa nagymértékben függ a szívérintettség jelenlététől, illetve súlyosságától [22]. Ennek megállapítására a gyakorlatban használt legfontosabb eszköz a troponin T és az NT-proBNP szintjeinek mérése, ezen alapszik a betegség Mayo-stádiumbeosztása is [7, 8]. *Nordlinger és mtsai* kutatása azonban rámutatott, hogy az emelkedett BNP-szintek nem mutattak különbséget a manifeszt szívégtelen, illetve a tünetmentes szívamyloidosisos betegek között [23]. Ezért ebben a betegcsoportban fontos lehet további klinikai markerek használata, amelyek a prognózis meghatározásában kiegészítő információt nyújtanak. *Tahir és mtsai* eredményei alapján ilyennek bizonyult a relatív falvastagság, az NYHA szerinti funkcionális osztály, az életkor, illetve a C-reaktív protein szintje [24]. A Heidelbergi Egyetem kutatása alapján az NYHA II.-nél nagyobb stádiumfüggetlen prediktív értékkel bír a mortalitás szempontjából [25]. *Austin és mtsai* eredményei szerint a szívamyloidosisos betegekben az NYHA szerinti funkcionális osztály szorosabb korrelációt mutat a hosszú távú túléléssel, mint az elektrokardiográfias és echokardiográfias értékek [26].

(11;14)-transzlokáció jelenlétére a könnyűlánc-amyloidosisos esetek kb. felében számíthatunk, ami jelentősen eltér a myelomában való 15% körüli előfordulástól. Ennek a mutációnak kiemelt jelentősége van a betegpopulációban, hiszen a gyakran alkalmazott bortezomiba-

lapú kezelésekre kedvezőtlenebb terápiás választ adó betegséget okoz [27]. *Dumas és mtsai* eredményei alapján ezekben a betegekben rövidebb túlélés, illetve kisebb arányú hematológiai és szervválasz kialakulása jellemző [15]. Hatékonyak bizonyultak ebben a betegcsoportban a BCL2-gátló szerek használata, elsősorban kombinációs terápiában [28, 29]. Túl ezen, a daratumumab is rendkívül jó eredményeket nyújtott, a hematológiai eseményektől mentes túlélésben szignifikáns javulással, valamint – trendszinten látható – hosszabb teljes túléléssel [30]. Beteganyagunkban a t(11;14) a vártnál ritkábban fordult elő, ami elsősorban annak tulajdonítható, hogy a vizsgált időszak első felében még nem állt rendelkezésünkre a plazmasejt-szelekció, és így sok esetben nem volt sikeres a FISH-vizsgálat a betegségre sok esetben jellemző, relatíve alacsony plazmasejtarány miatt. Ezenfelül az előbb említett prognózisbeli különbséget sem észleltük: a (11;14)-transzlokációs betegek túlélése nem különbözött szignifikánsan a többiekétől ($p = 0,67$). Azt gondoljuk, hogy ennek hátterében az állt, hogy a 7 t(11;14)-esetből 2 beteg daratumumabot, 3 pedig venetoclaxot kapott, ellensúlyozva a rosszabb prognózist.

Megfigyeléseink az új típusú kezelésekre kialakuló kedvezőbb terápiás válaszról összhangban vannak a szakirodalomban találtakkal. A 3. fázisú ANDROMEDA klinikai vizsgálatban 388 újonnan diagnosztizált beteg kapott ciklofoszfamid-bortezomib-dexametazon kezelést, vagy önállóan (kontrollcsoport), vagy daratumumabbal kombinálva. Az utóbbi csoportban szignifikánsan nagyobb arányban alakult ki komplett hematológiai remisszió, illetve 6 hónapnál a szív- és veseválasz aránya is szignifikánsan jobbnak bizonyult [31]. A relabáló/refrakter betegség kezelésében is jó eredményeket nyújt a daratumumab, sőt olyan megfigyelések is vannak, hogy monoterápiában sem kevésbé hatékony, mint kombinációs kezelésben [32]. Egyelőre nem áll rendelkezésünkre elég adat, hogy ez a terápianív páciensek esetében is igaz-e, de a daratumumab-monoterápia vonzó alternatívát jelenthet a bortezomibkezelést – például perifériás neuropathia miatt – nehezen toleráló betegek számára. A venetoclax szerepe kiemelten fontos a (11;14)-transzlokációs betegcsoportban. Mivel ez a mutáció a BCL2 túlexpresszióját és az apoptózis gátlását indukálja, a venetoclax hatékony célzott terápia [28, 33]. A jelen helyzetben azonban csak második vonalban, a daratumumabot követően merül fel az alkalmazása, hiszen az utóbbi törzskönyvvvel rendelkezik, és kiterjedt tanulmányok bizonyítják a hatékonyságát [34].

Adatainkból kitűnik, hogy amennyiben sejtttranszplantáció végezhető, az nagyon jó prognózist tud eredményezni. Ugyanakkor ez nem jelenti azt, hogy minden betegnél transzplantáció végzése volna a cél, hiszen a betegek csupán 20%-a alkalmas erre [35]. Mindaddig összesen egy kísérlet volt arra, hogy a transzplantáció szerepét randomizált klinikai vizsgálatban teszteljék. Ez negatív eredménnyel zárult, annak ellenére, hogy a kontrollkar melfalán-dexametazon volt, nem pedig a jelenlegi

standard daratumumabbázisú kezelés, amely jóval eredményesebb [36]. Nemrégiben *Wechalekar és mtsai* foglalták össze a transzplantáció jelenleg érvényes indikációját a modern kezelések mellett [37].

A hematológiai válasz értékelése eltér a myelómában alkalmazott, elsősorban az M-protein csökkenésére épülő módszertől: itt a korábban leírt módon a két (érintett és nem érintett) szabadköttyűlánc-szérumszint különbségén alapul a válasz mérése. Ennek alapja az, hogy a különbséért alapvetően a klón által termelt klonális, amyloidogen könnyűlánc felelős, de ahogy a különbség csökken, úgy veszt pontosságából a technika. Eredménynek a komplett válasz mellett még a nagyon jó parciális válasz tekinthető, a parciális válasz viszont elégtelen: ahogy a mi adatainkból (*3/A ábra*) is kitűnik, a betegek túlélése nem lesz jobb, mint azoké, akik egyáltalán nem reagáltak. Ez logikus, hiszen a termelődés felére csökkenése még nem szavatolja, hogy a kóros fehérjék akkumulációja megállt. Amikor a két könnyű lánc értéke nagyon közeli, a tömegspektrométer alkalmazása segíthet, hogy kiderítsük, jelen van-e még klonális könnyű lánc, ez a technika azonban régióinkban egyelőre nem érhető el.

Az irodalmi adatok és saját megfigyeléseink alapján is megállapíthatjuk, hogy a korai stádiumban való felismerés rendkívül nagy jelentőséggel bír a túlélés szempontjából [38]. Ennek ellenére a könnyűlánc-amyloidosisra egyelőre a diagnózis megszületéséig eltelt hosszú időtartam jellemző, ami nagymértékben hozzájárul az előrehaladott stádiumban való felismeréshez. *Lousada és mtsai* online kérdőív formájában vizsgálták az amyloidosisos betegeket: kutatásuk alapján a páciensek közel fele négy, öt vagy több mint öt orvosnál járt a panaszok kezdetétől a diagnózisig [5].

Ebből kifolyólag kulcsfontosságú a társszakmák figyelmének felhívása a betegségre. A szíveredetű panaszok jelentős incidenciája miatt az alapellátásból gyakran először kardiológushoz kerülnek a páciensek [5]. Ez jó lehetőséget nyújthat a könnyűlánc-amyloidosis korai felismerésére. A jellemző kardiológiai leletek közé tartozik a diastolés diszfunkció, melyhez megtartott vagy csak enyhén csökkent ejekciós frakció társul [39]. Elektrokardiográfiával emellett, jellemzően 'low-voltage' jeleket, illetve az esetek 47%-ában pszeudoinfarktusos mintázatot észlelhetünk [40]. Egyszerűbb a klinikusok dolga, amennyiben az amyloidosis típusos, specifikusabb tünetekkel jelentkezik, mint például a macroglossia és a periorbitalis purpura, ez azonban a betegek csupán kis hányadában jellemző [41].

Globális tendencia az orvostudományban, hogy a ritka betegségeket arra specializálódott centrumokban látják el. Nincs ez másképp az amyloidosis esetében sem. A speciális szakrendelés lehetővé teszi, hogy a páciensek többségét ugyanaz a csapat lássa el, amely egységes, korszerű szemléletet képviselve kezel és monitorozza a betegeket. A hematológiai betegségek esetében különösen nagy jelentőséggel bír a csapatmunka, hiszen a

páciensek elégedettségének javítása mellett a betegutak lerövidítésén keresztül is hozzájárulhat az eredményes kezeléshez [42, 43]. Az ellátásba a hematológusok mellett a társszakmák bevonása is elengedhetetlen a betegség multiszisztémás jellegéből adódóan. A multidiszciplináris csapat alkalmazása időhatékony, valamint effektív ellátást tesz lehetővé, különösen az olyan ritka és komplex betegségek esetében, mint amilyen a könnyűlánc-amyloidosis [42, 44].

Anyagi támogatás: A kézirat elkészítése anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: Az adatfeldolgozást, a statisztikai elemzést és a dolgozatírást Sz. F. és V. G., az adagyűjtést Sz. F., W. Á., V. Á. és N. D. végezte. A betegek ellátásában és kezelésében minden szerző részt vett. A közlemény végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekeltségek: A szerzőknek nincsenek érdekeltségeik.

Irodalom

- [1] Makovitzky J, György Romhányi and the amyloid. [Romhányi György és az amyloid.] *Orv Hetil.* 2022; 163: 1806–1807. [Hungarian]
- [2] Merlini G, Wechalekar AD, Palladini G. Systemic light chain amyloidosis: an update for treating physicians. *Blood* 2013; 121: 5124–5130.
- [3] 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: 319–328.
- [4] Gadó K, Domján G. AL amyloidosis. [AL-amyloidosis.] *Orv Hetil.* 2012; 153: 563–573. [Hungarian]
- [5] Lousada I, Comenzo RL, Landau H, et al. Light chain amyloidosis: patient experience survey from the Amyloidosis Research Consortium. *Adv Ther.* 2015; 32: 920–928.
- [6] Sancharawala V. Systemic light chain amyloidosis. *N Engl J Med.* 2024; 390: 2295–2307.
- [7] 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.
- [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; 30: 989–995.
- [9] Bennett JA, Riegel B, Bittner V, et al. Validity and reliability of the NYHA classes for measuring research outcomes in patients with cardiac disease. *Heart Lung* 2002; 31: 262–270.
- [10] Xu L, Su Y. Genetic pathogenesis of immunoglobulin light chain amyloidosis: basic characteristics and clinical applications. *Exp Hematol Oncol.* 2021; 10: 43.
- [11] Bochtler T, Hegenbart U, Kunz C, et al. Translocation t(11;14) is associated with adverse outcome in patients with newly diagnosed AL amyloidosis when treated with bortezomib-based regimens. *J Clin Oncol.* 2015; 33: 1371–1378.
- [12] Palladini G, Dispenzieri A, Gertz MA, et al. New criteria for response to treatment in immunoglobulin light chain amyloidosis based on free light chain measurement and cardiac biomarkers:

- impact on survival outcomes. *J Clin Oncol.* 2012; 30: 4541–4549.
- [13] Eckhart E, Witteles R, Kaufman G, et al. Grading cardiac response in AL amyloidosis: implications for relapse and survival. *Br J Haematol.* 2019; 186: 144–146.
- [14] Palladini G, Hegenbart U, Milani P, et al. A staging system for renal outcome and early markers of renal response to chemotherapy in AL amyloidosis. *Blood* 2014; 124: 2325–2332.
- [15] Dumas B, Yameen H, Sarosiek S, et al. Presence of t(11;14) in AL amyloidosis as a marker of response when treated with a bortezomib-based regimen. *Amyloid* 2020; 27: 244–249.
- [16] Jávorniczky NR, Bodó I, Masszi T, et al. Prognostic factors in light chain amyloidosis. [Prognosztikai tényezők könnyűlánc-amyloidosisban.] *Orv Hetil.* 2015; 156: 1577–1584. [Hungarian]
- [17] Ruff E, Gaál L, Szita VR, et al. Survival of patients affected with multiple myeloma at the Department of Internal Medicine and Haematology of Semmelweis University. [Myeloma multiplexben szenvedő betegek túlélési eredményei a Semmelweis Egyetem Belgyógyászati és Hematológiai Klinikáján.] *Orv Hetil.* 2024; 165: 1539–1547. [Hungarian]
- [18] Muchtar E, Dispenzieri A, Leung N, et al. Depth of organ response in AL amyloidosis is associated with improved survival: grading the organ response criteria. *Leukemia* 2018; 32: 2240–2249.
- [19] Kasritsis E, Misra A, Gurskyte L, et al. Assessing the prognostic utility of hematologic response for overall survival in patients with newly diagnosed AL amyloidosis: results of a meta-analysis. *Hematology* 2023; 28: 2157581.
- [20] Bellavia D, Pellikka PA, Al-Zahrani GB, et al. Independent predictors of survival in primary systemic (AL) amyloidosis, including cardiac biomarkers and left ventricular strain imaging: an observational cohort study. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010; 23: 643–652.
- [21] Gertz MA, Cohen AD, Comenzo RL, et al. Birtamimab plus standard of care in light-chain amyloidosis: the phase 3 randomized placebo-controlled VITAL trial. *Blood* 2023; 142: 1208–1218.
- [22] Palladini G, Milani P, Merlini G. Novel strategies for the diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2015; 13: 1195–1211.
- [23] Nordlinger M, Magnani B, Skinner M, et al. Is elevated plasma B-natriuretic peptide in amyloidosis simply a function of the presence of heart failure? *Am J Cardiol.* 2005; 96: 982–984.
- [24] Tahir UA, Doros G, Kim JS, et al. Predictors of mortality in light chain cardiac amyloidosis with heart failure. *Sci Rep.* 2019; 9: 8552.
- [25] Aurich M, Bucur J, Vey JA, et al. Prognosis of light chain amyloidosis: a multivariable analysis for survival prediction in patients with cardiac involvement proven by endomyocardial biopsy. *Open Heart* 2023; 10: e002310.
- [26] Austin BA, Duffy B, Tan C, et al. Comparison of functional status, electrocardiographic, and echocardiographic parameters to mortality in endomyocardial-biopsy proven cardiac amyloidosis. *Am J Cardiol.* 2009; 103: 1429–1433.
- [27] Bochtler T, Hegenbart U, Kunz C, et al. Translocation t(11;14) is associated with adverse outcome in patients with newly diagnosed AL amyloidosis when treated with bortezomib-based regimens. *J Clin Oncol.* 2015; 33: 1371–1378.
- [28] Morè S, Manieri VM, Corvatta L, et al. AL amyloidosis: an overview on diagnosis, staging system and treatment. *Front Hematol.* 2024; 3: 1378451.
- [29] Sidiqi MH, Al Saleh AS, Leung N, et al. Venetoclax for the treatment of translocation (11;14) AL amyloidosis. *Blood Cancer J.* 2020; 10: 55.
- [30] Kimmich CR, Terzer T, Benner A, et al. Daratumumab for systemic AL amyloidosis: prognostic factors and adverse outcome with nephrotic-range albuminuria. *Blood* 2020; 135: 1517–1530.
- [31] Kasritsis E, Palladini G, Minnema MC, et al. Daratumumab-based treatment for immunoglobulin light-chain amyloidosis. *N Engl J Med.* 2021; 385: 46–58.
- [32] Palladini G, Milani P, Malavasi F, et al. Daratumumab in the treatment of light-chain (AL) amyloidosis. *Cells* 2021; 10: 545.
- [33] Szita VR, Wiedemann Á, Syoreni S, et al. Venetoclax-based salvage in multiple myeloma with (11;14) translocation after sub-optimal response to first-line therapy. [Venetoclaxalapú mentőkezelés (11;14)-transzlokációs myeloma multiplexben az első vonalbeli kezelésre adott nem megfelelő válasz esetén.] *Orv Hetil.* 2023; 164: 894–899. [Hungarian]
- [34] Wechalekar AD, Cibeira MT, Gibbs SD, et al. Guidelines for non-transplant chemotherapy for treatment of systemic AL amyloidosis: EHA-ISA working group. *Amyloid* 2023; 30: 3–17.
- [35] Vaxman I, Dispenzieri A. The role of autologous stem cell transplantation in amyloidosis. *Oncology (Williston Park)* 2021; 35: 471–478.
- [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.
- [37] Bomsztyk J, Khwaja J, Wechalekar AD. Recent guidelines for high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplant for systemic AL amyloidosis: a practitioner’s perspective. *Expert Rev Hematol.* 2022; 15: 781–788.
- [38] Oubari S, Naser E, Papanthanasou M, et al. Impact of time to diagnosis on Mayo stages, treatment outcome, and survival in patients with AL amyloidosis and cardiac involvement. *Eur J Haematol.* 2021; 107: 449–457.
- [39] Siddiqi OK, Ruberg FL. Cardiac amyloidosis: an update on pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Trends Cardiovasc Med.* 2018; 28: 10–21.
- [40] Murtagh B, Hammill SC, Gertz MA, et al. Electrocardiographic findings in primary systemic amyloidosis and biopsy-proven cardiac involvement. *Am J Cardiol.* 2005; 95: 535–537.
- [41] Wechalekar AD, Fontana M, Quarta CC, et al. AL amyloidosis for cardiologists: awareness, diagnosis, and future prospects: JACC: CardioOncology state-of-the-art review. *JACC Cardio-Oncol.* 2022; 4: 427–441.
- [42] Bumma N, Kahwash R, Parikh SV, et al. Multidisciplinary amyloidosis care in the era of personalized medicine. *Front Neurol.* 2022; 13: 935936.
- [43] Wall SA, Stevens E, Vaughn J, et al. Multidisciplinary approach to older adults with hematologic malignancies – a paradigm shift. *Curr Hematol Malig Rep.* 2022; 17: 31–38.
- [44] Finn KT, Fennessey S, Shelton AC, et al. A multidisciplinary team approach for diagnosis and treatment of patients with AL amyloidosis. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014; 20(Suppl 2): S160.

(Varga Gergely dr.,
Budapest, Szentkirályi u. 46., 1088
e-mail: vargager@gmail.com)

A cikk a Creative Commons Attribution 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) feltételei szerint publikált Open Access közlemény, melynek szellemében a cikk bármilyen médiumban szabadon felhasználható, megosztható és újraközölhető, feltéve, hogy az eredeti szerző és a közlés helye, illetve a CC License linkje és az esetlegesen végrehajtott módosítások feltüntetésre kerülnek. (SID_1)