

À PROPOS DE L'AUTEUR



Victor H Jimenez-Zepeda, MD

Le Dr Victor H. Jimenez Zepeda est un hématalogue exerçant à Calgary, en Alberta. Il est membre du Arnie Charbonneau Cancer Research Institute et du Tom Baker Cancer Center. Il est codirecteur du Programme de l'amylose de Calgary. Il est membre du Comité directeur de la base de données du Réseau de recherche de Myélome Canada et est membre d'autres sociétés internationales prestigieuses telles que l'International Myeloma Society, l'International Society of Amyloidosis, l'Association européenne d'hématologie, et l'American Society of Hematology, pour n'en citer quelques-unes.

DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT DE L'AMYLOSE À CHAÎNE LÉGÈRE (AL) EN 2022

Introduction

L'amylose à chaîne légère (AL) est une maladie rare, progressive et généralement mortelle (lorsqu'elle est avancée), caractérisée par un dysfonctionnement des organes, secondaire au dépôt de fibrilles mal repliées des immunoglobulines de chaînes légères produites par des plasmocytes clonaux ou par des cellules B¹. Bien que moins de 10 % des patients atteints de l'AL répondent aux critères CRAB d'un myélome symptomatique (élévation du Calcium, dysfonctionnement Rénal, Anémie et maladie des os « Bone »)², la majorité de ces patients présentent une altération significative des organes vitaux, tels que le cœur, les reins et le foie. Cela implique que les facteurs de risques habituellement utilisés pour l'évaluation du myélome multiple (MM) ne sont pas applicables à l'amylose AL. L'amylose à chaîne légère touche 8 à 10 individus par million de personnes par an^{3,4} et sa présentation clinique varie selon le nombre et l'étendue des organes vitaux touchés. Les sites de dépôt amyloïde peuvent varier d'un patient à l'autre, contribuant ainsi à une hétérogénéité des manifestations cliniques. Le cœur et le rein, qui sont les organes les plus touchés, peuvent entraîner une insuffisance rénale, une cardiomyopathie et des épanchements péricardiques et pleuraux¹. Les premiers symptômes qui apparaissent sont souvent non spécifiques (p. ex. perte de poids, fatigue). Malgré les progrès réalisés dans les outils de diagnostic et les options de traitement, le taux de mortalité précoce reste élevé; la mortalité attendue à un an est d'environ 30 %⁵. Malheureusement, au moment où le diagnostic d'amylose AL est posé et que le traitement est initié, la maladie est souvent devenue avancée.

Le diagnostic de l'amylose AL nécessite une démonstration histologique de dépôt amyloïde dans le tissu de biopsie, suivie d'un typage amyloïde pour identifier la protéine précurseur associée à la formation d'amylose⁶. La source tissulaire peut être l'organe impliqué par la formation d'amylose. Cependant, un tissu plus facilement accessible, comme la graisse sous-cutanée, doit d'abord être considéré dès que l'amylose est soupçonnée⁷. Une aspiration dans le coussinet adipeux combinée à une biopsie de moelle osseuse mèneront à un diagnostic chez 90 % des patients. Le rouge Congo est la coloration de référence pour la reconnaissance des dépôts d'amylose. Le tissu coloré au rouge Congo démontre une biréfringence de couleur vert-jaune sous la lumière polarisée, qui illustre une superstructure très organisée de fibrilles amyloïdes. Une fois le diagnostic de l'amylose établi, la prochaine étape est de procéder à un typage pour déterminer la protéine précurseur associée au dépôt de fibrilles. Quelques méthodes de typage sont disponibles. La technique de référence est la microdissection laser suivie de l'analyse protéomique par spectrométrie de masse, qui a une sensibilité et une spécificité élevées⁸. Les méthodes alternatives de typage comprennent les analyses à base d'antigènes et d'anticorps, telles que l'immunofluorescence, l'immunohistochimie et le marquage *immunogold*⁹. Il convient de souligner que la présence d'une protéine monoclonale chez un patient atteint d'amylose ne prouve pas le type AL¹⁰ car une gammopathie monoclonale de signification indéterminée (GMSI ou « MGUS ») peut être trouvée chez 30 à 40 % des patients atteints de soit l'amylose à transthyréline (ATTR) systémique héréditaire, soit sénile (ou sauvage)¹¹. Enfin, la distinction entre

l'amylose AL « localisée » et « systémique » est nécessaire. La désignation « localisée » s'applique à l'amylose AL dans laquelle la protéine précurseur est produite au site du dépôt amyloïde et n'est généralement pas associée à une protéine monoclonale circulante détectable dans le sérum ou l'urine. Les sites habituels de l'amylose localisée sont l'arbre trachéobronchique, les poumons, les voies urinaires, la peau et les tissus mous, l'oropharynx, le tractus gastro-intestinal et les yeux^{12,13}.

En raison des manifestations cliniques causées par les protéines et de l'apparition insidieuse de la maladie, les indications pour les tests diagnostiques comprennent un large éventail de caractéristiques, y compris la protéinurie néphrotique non diabétique, la cardiomyopathie restrictive (non dilatée), l'augmentation du NT-proBNP, l'hépatosplénomégalie d'origine inconnue, le syndrome du canal carpien, l'œdème, le purpura ou la macroglossie. Les biomarqueurs sont également essentiels pour établir le diagnostic, ainsi que pour déterminer le pronostic et évaluer la réponse au traitement. Compte tenu de l'impact pronostique significatif de l'atteinte cardiaque sur la mort prématurée, plusieurs marqueurs de lésions cardiaques et de dysfonctionnement ont été rapportés¹⁴. Les taux sériques de NT-proBNP et de troponine T cardiaque (TnTc) ont d'abord été identifiés pour prédire la survie dans plusieurs cohortes de patients atteints d'amylose¹⁵⁻¹⁷. Ils ont plus tard été incorporés dans le premier système d'évaluation du pronostic largement utilisé pour l'amylose AL (Mayo 2004)¹⁷. La composition des biomarqueurs et leur seuil ont ensuite été révisés, et deux modifications au score original sont largement acceptées¹⁸. La version européenne du système de classification Mayo 2004 identifie les patients présentant des taux très élevés de NT-proBNP comme ayant un pronostic très défavorable et

divise le stade III en deux groupes, IIIa et IIIb, sur la base d'un seuil de 8500 ng/l pour le dosage sérique de NT-proBNP. Plus récemment, le groupe de Boston a rapporté des données sur l'utilisation du BNP et de la troponine I (TnI) dans la classification¹⁹. Une valeur du BNP supérieure à 81 pg/ml et une TnI supérieure à 0,1 ng/ml ont été utilisés dans ce système de classification validé.

Évaluation de la protéine monoclonale associée à l'amylose AL

Le dépistage de la protéine monoclonale se fait par l'électrophorèse sérique et urinaire des protéines, par les études d'immunofixation, et par le dosage des chaînes légères libres (FLC) sériques²⁰. Plus récemment, à la clinique Mayo, l'immunofixation a été remplacée par la méthode de spectrométrie de masse (*Mass-Fix*)²¹. Le test *Mass-Fix* a la capacité de détecter la protéine M avec des chaînes légères glycosylées, ce qui a été rapporté comme un facteur de risque de progression de l'amylose AL et d'autres désordres plasmocytaires²². De plus, l'aspiration et la biopsie de moelle osseuse ainsi que les tests d'hybridation *in situ* en fluorescence (FISH) sont indiqués et peuvent influencer les décisions de traitement au cours de l'évolution de la maladie.

Immunophénotypage

La cytométrie en flux multidimensionnelle (CFM) est apparue comme un outil potentiel très sensible pour la détection de plasmocytes anormaux dans la moelle osseuse. La recherche a démontré que des plasmocytes monoclonaux > 2,5 % au moment du diagnostic, détectés par CFM, sont associés à une survie plus courte²³. Plus récemment, un autre groupe a mis au point un algorithme informatisé automatisé pour évaluer la clonalité et a identifié trois sous-groupes ayant des résultats de survie différents²⁴.

Cytogénétique des plasmocytes anormaux

Des anomalies FISH ont été détectées chez les patients atteints d'amylose (AL). Une étude menée en 2009²⁵, a été l'une des premières à décrire l'utilité de cette approche pour identifier la translocation t(11;14) comme facteur de risque défavorable dans l'AL. D'autres chercheurs²⁶ ont décrit le lien entre le degré de la charge plasmocytaire, la maladie cardiaque avancée et la survie. Une recherche plus poussée²⁷ où on a stratifié les patients atteints de t(11;14) qui ont reçu des protocoles à base de bortézomib et d'un IMiD, ont montré que ce groupe avait une survie inférieure à celle de ceux qui n'avaient pas cette translocation. Il est important de noter que les cytogénétiques à haut risque observées dans le MM, soient la t(4;14), la t(14;16) et la del17p, ne sont pas courantes dans l'AL. Par contre, les clones de caryotypes plus complexes et la présence de la del17p ont un impact sur l'issue de la maladie. Le gain 1q21 a également été décrit comme un facteur pronostique défavorable indépendant, dans une série de 103 patients atteints d'AL traités par melphalan, dexaméthasone, chimiothérapie standard et daratumumab comme traitement de première intention²⁸.

Traitement de l'amylose AL

L'objectif du traitement de l'amylose AL est d'éradiquer le clone plasmocytaire sous-jacent afin de réduire rapidement la production de protéines de chaînes légères libres (FLC) mal repliées, d'atténuer des dommages supplémentaires aux organes et d'améliorer la survie globale²⁹.

Soins de soutien

Les mesures de soutien sont essentielles dans la prise en charge de l'amylose AL afin d'améliorer la qualité de vie, les symptômes et le maintien de la fonction des organes pendant que le traitement a lieu³⁰. Le principal pilier des soins de soutien est l'utilisation de diurétiques. Il convient

de noter que, dans l'amylose, la fonction cardiaque dépend de la précharge, et par conséquent, il est fondamental d'éviter la réduction du volume intravasculaire. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine sont généralement mal tolérés en raison de l'hypotension. De façon similaire, les inhibiteurs des canaux calciques sont contre-indiqués en raison de leurs effets inotropes négatifs³¹. Les patients présentant une hypotension orthostatique neurogène sévère auront besoin d'un traitement par midodrine et/ou droxidopa pour faciliter la titration de la dose de diurétiques.

Les thrombus intracardiaques sont une autre complication possible de l'amylose AL même en rythme sinusal³². Un thrombus auriculaire, principalement situé dans les appendices auriculaires droit ou gauche, a été trouvé par échocardiographie transœsophagienne chez 35 % des patients atteints de cette maladie³³. L'incidence de thromboembolie est plus élevée chez les patients atteints de fibrillation auriculaire en présence d'amylose cardiaque que dans d'autres formes plus courantes de fibrillation auriculaire. Par conséquent, l'anticoagulation doit être envisagée sur une base individualisée, en tenant compte du risque hémorragique plus élevé de cette population dû à l'association potentielle de dépôt amyloïde vasculaire, d'un déficit en facteur X et d'une atteinte hépatique. En règle générale, une anticoagulation doit être administrée pour toute arythmie auriculaire et chez les patients présentant un rythme sinusal dont l'échocardiographie montre des caractéristiques de dysfonctionnement mécanique auriculaire gauche³⁴.

Également, la transplantation d'organe doit être soigneusement évaluée par une équipe multidisciplinaire, car le risque de récurrence de l'amylose dans le greffon et la progression du dépôt de fibrilles dans d'autres organes sont souvent observés. Par exemple, la

transplantation cardiaque pourrait être envisagée chez de jeunes patients présentant une atteinte cardiaque sévère isolée, où une thérapie antiplasmocytaire efficace ne pourrait être administrée, que si un remplacement d'organe se produit. L'implantation de dispositifs d'assistance au ventriculaire gauche est techniquement réalisable pour les patients atteints d'insuffisance cardiaque sévère causée par une amylose cardiaque avancée, mais le bénéfice possible n'est pas clair^{35,36}.

Autogreffe de cellules souches

Dans la pratique clinique, la première question à se poser est de savoir si le patient atteint d'AL est un candidat à une autogreffe de cellules souches (AGCS). Parmi les patients admissibles, l'AGCS est une excellente option avec un potentiel de survie à long terme. Toutefois, il n'existe aucune donnée issue d'essais randomisés pour soutenir qu'elle est supérieure à la chimiothérapie conventionnelle. Au contraire, une étude de phase 3 a conclu que le melphalan intraveineux à forte dose suivi d'une AGCS de sauvetage était inférieur au melphalan à dose standard plus dexaméthasone à forte dose (MDex) chez des patients nouvellement diagnostiqués³⁷. D'après la population en intention de traiter (ITT), la survie médiane pour MDex était de 57 mois contre 22 mois pour le bras avec AGCS ($p = 0,04$). Cependant, sur les 50 patients randomisés pour recevoir l'AGCS, seulement 37 ont reçu la greffe prévue et 9 d'entre eux sont décédés dans les 100 jours, ce qui indique un taux de mortalité liée au traitement (TRM) inacceptable de 24 %. Dans une analyse déterminante à 6 mois, aucune différence de survie n'a été notée entre les bras de traitement, le désavantage de survie de l'AGCS s'expliquant par le taux très élevé de TRM. Les essais cliniques actuels démontrent une TRM inférieure à 5 %³⁸⁻⁴⁰, suggérant une sélection inappropriée des patients dans cette étude, ce qui limite ses conclusions.

Thérapies chez les non greffés

Historiquement, le traitement de l'amylose AL ciblait le clone plasmocytaire et les traitements utilisés dans le MM étaient incorporés dans la prise en charge des patients atteints de l'AL. Le traitement doit être adapté au risque, en tenant compte de la gravité des dommages aux organes, des caractéristiques du clone et des comorbidités. On cherchera aussi à administrer le traitement le plus rapide et le plus efficace que les patients puissent tolérer de façon sécuritaire³⁰. Des réductions précoces et profondes de chaînes légères (LC) amyloïdes sont associées à de meilleures chances d'améliorer les organes et de prolonger la survie⁴¹⁻⁴³. L'approche optimale thérapeutique est encore un sujet de débat. Cependant, l'obtention d'une réponse dans les organes et d'une réponse hématologique profonde, devrait être l'objectif à long terme du traitement. De nouvelles définitions de la réponse et de l'évaluation de la maladie résiduelle minimale (MRD) sont actuellement à l'étude pour l'AL^{41,44,45}.

La plupart des patients atteints d'amylose AL ne sont pas admissibles à l'autogreffe (AGCS). Historiquement, l'association de melphalan et de stéroïdes a toujours été l'approche de première ligne pour le traitement de l'AL⁴⁶. Mais, considérant l'efficacité des inhibiteurs de protéasome dans le MM, le bortézomib a été évalué en amylose AL. Des études dans le monde réel sur le CyBorD (cyclophosphamide, bortézomib et dexaméthasone) ont rapporté des réponses hématologiques chez 60 à 65 % des patients, des réponses cardiaques chez 17 à 32 % et des réponses rénales chez 15 à 25 % des patients^{45,47}. Ces résultats démontrent qu'il existe un besoin pour des traitements plus efficaces pour l'amylose AL. Fait encourageant, l'étude de phase III ANDROMEDA a montré que l'ajout de daratumumab au protocole CyBorD augmentait significativement les taux de réponse

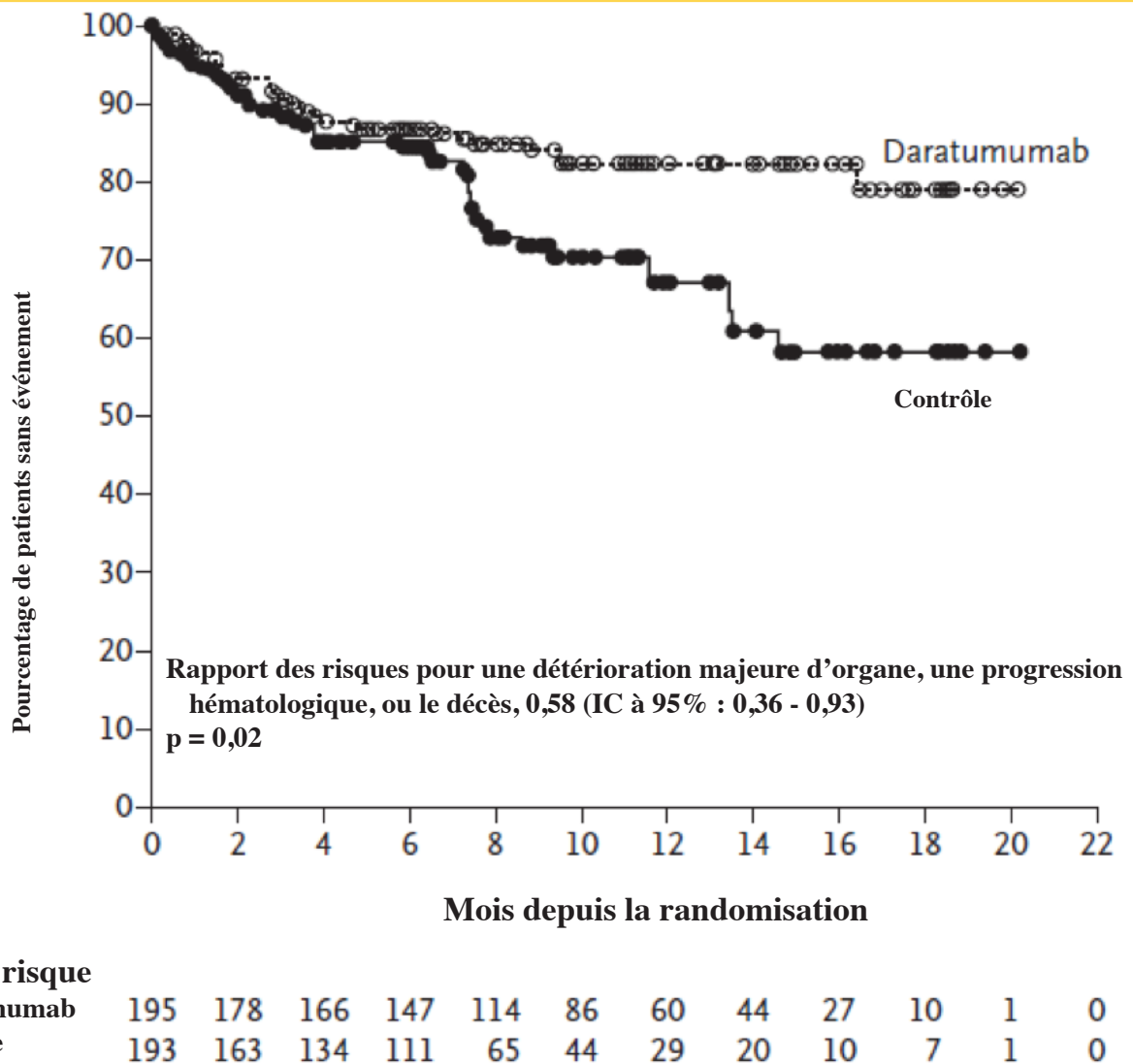


Figure 2. Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression et sans détérioration majeure d'organe ou progression hématologique. Sont montrés, les résultats des estimations de Kaplan-Meier de la survie sans progression et sans détérioration majeure des organes ou progression hématologique, dans la population en intention de traiter. La détérioration majeure des organes a été définie comme une insuffisance cardiaque ou rénale terminale; adapté de Kastritis et al, 2021

complète hématologique (RCH) (53 % vs 18 %, $p < 0,001$), de réponse cardiaque (42 % vs 22 %) et de réponse rénale (53 % vs 24 %), avec un délai médian à la RC hématologique de 60 jours dans le groupe daratumumab-CyBorD par rapport à 85 jours dans le groupe CyBorD (**Figure 2**)⁴⁸.

L'intensification du traitement par le melphalan à forte dose est une option pour un sous-ensemble de patients. Cette option a été suggérée, comme approche séquentielle, lorsque les patients sous CyBorD n'obtiennent pas une réponse satisfaisante suite au traitement d'induction⁴⁹. De

plus, un essai de phase 3 auprès de patients atteints d'AL avec un risque intermédiaire, a démontré que le bortezomib, le melphalan et la dexaméthasone (BMDex) comparé au MDex, induisaient une réponse hématologique (RH) significativement plus élevée (81 % contre 57 %), une RC de 23 % contre 20 %, une TBRP de 42 % contre 20 % ainsi qu'une survie globale prolongée. Des réponses cardiaques et rénales ont été observées dans 38 % et 44 % des cas sous BMDex comparativement à 28 % et 43 % des cas sous MDex respectivement⁵⁰.

Environ 20 % des patients avaient

une condition cardiaque avancée au moment du diagnostic. Le traitement de ces patients, considérés comme à haut risque, demeure un besoin non satisfait. Initialement, l'étude collaborative européenne a rapporté un taux de réponse hématologique plus faible chez les patients avec une maladie de stade IIIb⁵¹. Ceci est probablement le reflet d'une maladie cardiaque très avancée. De plus, des études ont rapporté l'importance des réponses rapides chez les patients atteints de stade IIIb, démontrant une amélioration de la survie des patients traités par CyBorD par rapport à CTD (cyclophosphamide, thalidomide et dexaméthasone); et plus important

encore, que les patients présentant une réponse hématologique rapide en 1 mois avaient à une amélioration de la survie⁵². Sur la base de ces rapports, des études récentes ont exploré le bénéfice possible de la substitution de la dexaméthasone par la méthylprednisolone dans le but de diminuer la toxicité⁵³. Notamment, les patients traités par méthylprednisolone ont présenté des réponses plus rapides, ce qui s'est traduit par un meilleur taux de survie (SG à 2 ans de 65 % contre 43 %). Notre groupe a présenté un rapport préliminaire sur l'utilisation de CyBorMe (cyclophosphamide, bortézomib et méthylprednisolone) pour les patients nouvellement diagnostiqués atteints d'amylose AL traités dans un seul centre de référence et comparés à un groupe historique de patients traités avec un régime CyBorD standard utilisé dans notre établissement. Les taux de réponse globale (TRG) étaient similaires entre les deux groupes, CyBorD et CyBorMe respectivement (90,6 % contre 100 %, $p = 0,7$). Par contre, les patients du groupe CyBorMe avaient un délai à la première réponse plus rapide (4

semaines contre 6) et une meilleure réponse par rapport à CyBorD ($p = 0,003$ et $0,047$ respectivement). De plus, une tendance à la baisse de la dFLC après un mois a été observée ainsi qu'un taux de réponse cardiaque plus élevé (44 % contre 31 % des patients traités par CyBorMe et CyBorD, respectivement). Des 7 cas avec atteinte cardiaque évaluables, 3 patients ont présenté une réponse cardiaque à une médiane de 8 semaines⁵⁴.

Le vénétoclax est également une option attrayante pour les patients avec une $t(11;14)$, mais peu de données sont disponibles à ce jour. Bien qu'un changement de traitement dans l'amylose AL soit généralement provoqué par l'apparition d'une progression hématologique ou dans les organes, il existe un consensus grandissant sur le fait que l'incapacité à obtenir une réponse optimale au cours des premiers cycles de traitement, devrait également entraîner un changement de thérapie⁵⁵. Compte tenu du mauvais pronostic des patients qui ont une réponse sous-optimale au traitement de première intention,

et des résultats encourageants de ces études, de la recherche supplémentaire est nécessaire afin d'identifier le moment optimal de l'évaluation de la réponse et de mieux comprendre le rôle du passage précoce au traitement de deuxième intention dans l'amylose AL.

Thérapie antifibrillaire dirigée

Jusqu'à présent, les traitements de l'amylose AL visaient à réduire les chaînes légères libres en s'attaquant au clone malin des cellules B. Deux anticorps anti-amyloïde ont été testés récemment dans des essais cliniques pour l'amylose AL, mais malgré des résultats préliminaires encourageants, d'autres études cliniques ont été interrompues en raison de leur futilité ou d'une toxicité défavorable^{56,57}. Encore récemment, le CAEL-101, un anticorps monoclonal qui réagit avec un épitope conformationnel présent sur les LC fibrillaires partiellement dénaturées, a été étudié dans le cadre d'une étude de phase 1a/b. Tous les patients ont été exposés à de 1 à 10 lignes de traitement, et les temps médians depuis l'administration de la dernière chimiothérapie étaient de 2,6 et 7,4 mois dans les phases 1a et

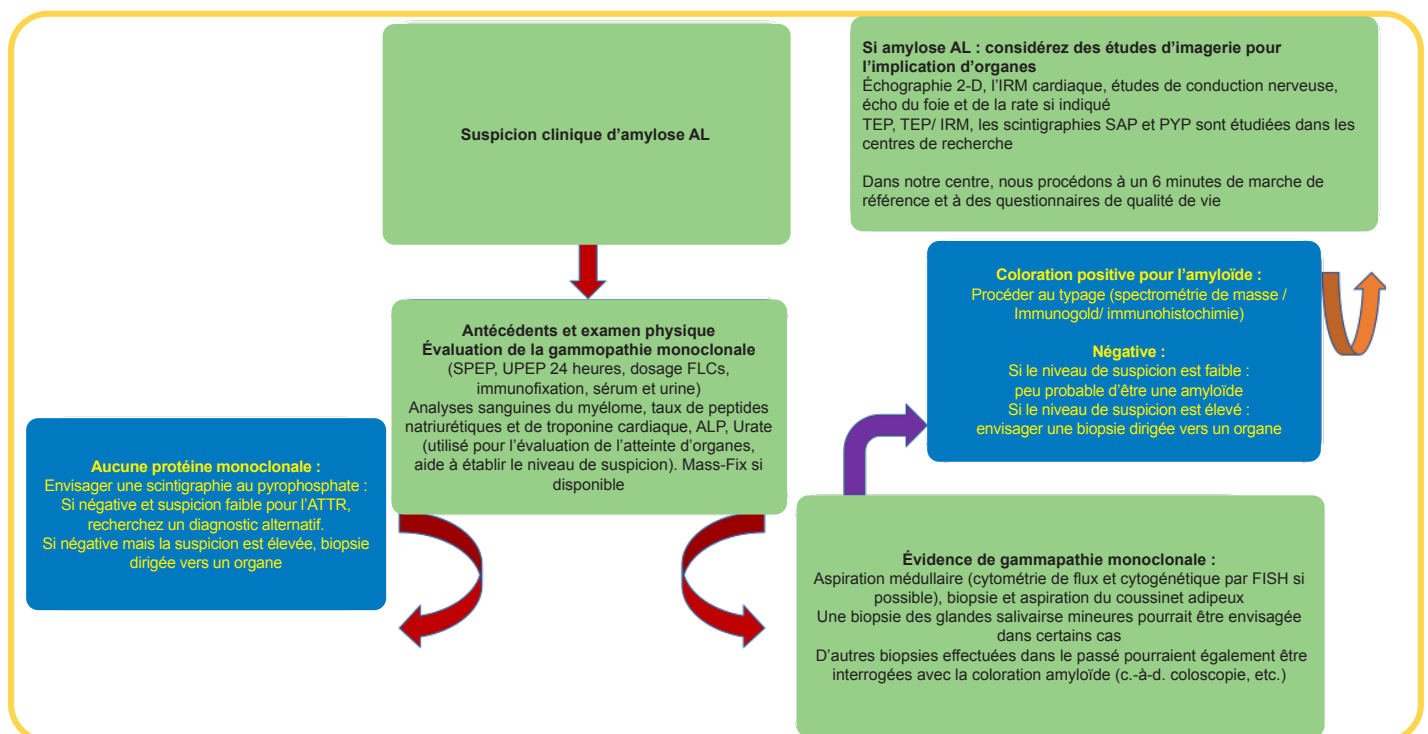


Figure 1. Algorithme de diagnostic de l'amylose AL

Ib de l'étude. Vingt patients (74 %) présentaient une TBRP au moment de la première perfusion de CAEL-101. Quinze des 24 patients (63 %) ont présenté une réponse thérapeutique au CAEL-101, comme en témoignent les biomarqueurs sériques ou les modalités objectives d'imagerie, avec un temps médian à la réponse de 3 semaines⁵⁸. Cette étude fournit la justification pour le développement d'un essai clinique de phase 3 auprès de patients atteints d'amylose AL de stade IIIa et IIIb, randomisés au CAEL-101 plus CyBorD ou au CyBorD seul.

Conclusion

L'amylose AL est une maladie rare souvent associée à des résultats dévastateurs dus à une maladie cardiaque avancée. Comme les retards dans le diagnostic de l'amylose AL sont fréquents, il est crucial de trouver des biomarqueurs qui pourraient potentiellement nous aider à diagnostiquer cette entité. L'approbation récente par la FDA et par Santé Canada du CyBorD en association avec le daratumumab, ce qui en fait le premier et seul traitement approuvé pour les patients atteints d'amylose AL nouvellement diagnostiquée. À la suite de cette approbation excitante, davantage de travail est nécessaire pour améliorer la sensibilisation et faire progresser la recherche qui pourrait potentiellement conduire à un diagnostic précoce et à une utilisation innovante de nouvelles combinaisons d'agents.

Références :

1. McCausland KL, White MK, Guthrie SD, et al. Light Chain (AL) Amyloidosis: The Journey to Diagnosis. *Patient*. 2018 Apr;11(2):207-216.
2. Kourelis TV, Kumar SK, Gertz MA, et al. Coexistent multiple myeloma or increased bone marrow plasma cells define equally high-risk populations in patients with immunoglobulin light chain amyloidosis. *J Clin Oncol*. 2013 Dec 1;31(34):4319-24.
3. Kyle RA, Linos A, Beard CM, et al. Incidence and natural history of primary systemic amyloidosis in Olmsted County, Minnesota, 1950 through 1989. *Blood*. 1992 Apr 1;79(7):1817-22.
4. Pinney JH, Smith CJ, Taube JB, et al. Systemic amyloidosis in England: an epidemiological study. *Br J Haematol*. 2013 May;161(4):525-32.
5. Lousada I, Comenzo RL, Landau H, et al. Light Chain Amyloidosis: Patient Experience Survey from the Amyloidosis Research Consortium. *Advances in therapy*. 2015 Oct;32(10):920-8.
6. Nuvolone M, Merlini G. Systemic amyloidosis: novel therapies and role of biomarkers. *Nephrol Dial Transplant*. 2017 May 1;32(5):770-780.
7. Muchtar E, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Overuse of organ biopsies in immunoglobulin light chain amyloidosis (AL): the consequence of failure of early recognition. *Ann Med*. 2017 Nov;49(7):545-551.
8. Dasari S, Theis JD, Vrana JA, et al. Amyloid Typing by Mass Spectrometry in Clinical Practice: a Comprehensive Review of 16,175 Samples. *Mayo Clin Proc*. 2020 Sep;95(9):1852-1864.
9. Fernandez de Larrea C, Verga L, Morbini P, et al. A practical approach to the diagnosis of systemic amyloidoses. *Blood*. 2015 Apr 2;125(14):2239-44.
10. Sidiqi MH, Dasari S, McPhail ED, et al. Monoclonal gammopathy plus positive amyloid biopsy does not always equal AL amyloidosis. *Am J Hematol*. 2019 May;94(5):E141-E143.
11. Phull P, Sanchoraawala V, Connors LH, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance in systemic transthyretin amyloidosis (ATTR). *Amyloid*. 2018 Mar;25(1):62-67.
12. Mahmood S, Bridoux F, Venner CP, et al. Natural history and outcomes in localised immunoglobulin light-chain amyloidosis: a long-term observational study. *Lancet Haematol*. 2015 Jun;2(6):e241-50.
13. Dispenzieri A, Gertz MA, Kyle RA, et al. Prognostication of survival using cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with primary systemic amyloidosis undergoing peripheral blood stem cell transplantation. *Blood*. 2004 Sep 15;104(6):1881-7.
14. Fotiou D, Theodorakakou F, Kastritis E. Biomarkers in AL Amyloidosis. *Int J Mol Sci*. 2021 Oct 9;22(20).
15. Palladini G, Foli A, Milani P, et al. Best use of cardiac biomarkers in patients with AL amyloidosis and renal failure. *Am J Hematol*. 2012 May;87(5):465-71.
16. Palladini G, Milani P, Merlini G. Predicting survival in light chain amyloidosis. *Haematologica*. 2019 Jul;104(7):1294-1296.
17. 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 Sep 15;22(18):3751-7.
18. 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.
19. Lilleness B, Ruberg FL, Mussinelli R, et al. Development and validation of a survival staging system incorporating BNP in patients with light chain amyloidosis. *Blood*. 2019 Jan 17;133(3):215-223.
20. Katzmann JA, Kyle RA, Benson J, et al. Screening panels for detection of monoclonal gammopathies. *Clin Chem*. 2009 Aug;55(8):1517-22.
21. Dispenzieri A, Larson DR, Rajkumar SV, et al. N-glycosylation of monoclonal light chains on routine MASS-FIX testing is a risk factor for MGUS progression. *Leukemia*. 2020 Oct;34(10):2749-2753.
22. Kourelis T, Murray DL, Dasari S, et al. MASS-FIX may allow identification of patients at risk for light chain amyloidosis before the onset of symptoms. *Am J Hematol*. 2018 Nov;93(11):E368-E370.
23. Muchtar E, Jevremovic D, Dispenzieri A, et al. The prognostic value of multiparametric flow cytometry in AL amyloidosis at diagnosis and at the end of first-line treatment. *Blood*. 2017 Jan 5;129(1):82-87.
24. Puig N, Paiva B, Lasa M, et al. Flow cytometry for fast screening and automated risk assessment in systemic light-chain amyloidosis. *Leukemia*. 2019 May;33(5):1256-1267.
25. Bryce AH, Ketterling RP, Gertz MA, et al. Translocation t(11;14) and survival of patients with light chain (AL) amyloidosis. *Haematologica*. 2009 Mar;94(3):380-6.
26. Warsame R, Kumar SK, Gertz MA, et al. Abnormal FISH in patients with immunoglobulin light chain amyloidosis is a risk factor for cardiac involvement and for death. *Blood Cancer J*. 2015 May 1;5:e310.
27. Muchtar E, Dispenzieri A, Kumar SK, et al. Interphase fluorescence in situ hybridization in untreated AL amyloidosis has an independent prognostic impact by abnormality type and treatment category. *Leukemia*. 2017 Jul;31(7):1562-1569.
28. Bochtler T, Hegenbart U, Kunz C, et al. Gain of chromosome 1q21 is an independent adverse prognostic factor in light chain amyloidosis patients treated with melphalan/dexamethasone. *Amyloid*. 2014 Mar;21(1):9-17.
29. Jimenez-Zepeda VH, Lee H, McCulloch S, et al. Treatment response measurements and survival outcomes in a cohort of newly diagnosed AL amyloidosis. *Amyloid*. 2021 Sep;28(3):182-188.
30. Palladini G, Milani P, Merlini G. Management of AL amyloidosis in 2020. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2020 Dec 4;2020(1):363-371.

31. Gertz MA, Falk RH, Skinner M, et al. Worsening of congestive heart failure in amyloid heart disease treated by calcium channel-blocking agents. *Am J Cardiol*. 1985 Jun 1;55(13 Pt 1):1645-32. Dubrey S, Pollak A, Skinner M, et al. Atrial thrombi occurring during sinus rhythm in cardiac amyloidosis: evidence for atrial electromechanical dissociation. *Br Heart J*. 1995 Nov;74(5):541-4.
33. Feng D, Syed IS, Martinez M, et al. Intracardiac thrombosis and anticoagulation therapy in cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2009 May 12;119(18):2490-7.
34. Falk RH, Alexander KM, Liao R, et al. AL (Light-Chain) Cardiac Amyloidosis: A Review of Diagnosis and Therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Sep 20;68(12):1323-41.
35. Patel KS, Hawkins PN, Whelan CJ, et al. Life-saving implantable cardioverter defibrillator therapy in cardiac AL amyloidosis. *BMJ Case Rep*. 2014 Dec 22;2014.
36. Varr BC, Zarafshar S, Coakley T, et al. Implantable cardioverter-defibrillator placement in patients with cardiac amyloidosis. *Heart Rhythm*. 2014 Jan;11(1):158-62.
37. Jaccard A, Moreau P, Leblond V, et al. High-dose melphalan versus melphalan plus dexamethasone for AL amyloidosis. *N Engl J Med*. 2007 Sep 13;357(11):1083-93.
38. Sidiqi MH, Aljama MA, Buadi FK, et al. Stem Cell Transplantation for Light Chain Amyloidosis: Decreased Early Mortality Over Time. *J Clin Oncol*. 2018 May 1;36(13):1323-1329.
39. D'Souza A, Dispenzieri A, Wirk B, et al. Improved Outcomes After Autologous Hematopoietic Cell Transplantation for Light Chain Amyloidosis: A Center for International Blood and Marrow Transplant Research Study. *J Clin Oncol*. 2015 Nov 10;33(32):3741-9.
40. Sharpley FA, Petrie A, Mahmood S, et al. A 24-year experience of autologous stem cell transplantation for light chain amyloidosis patients in the United Kingdom. *Br J Haematol*. 2019 Dec;187(5):642-652.
41. Milani P, Basset M, Nuvolone M, et al. Indicators of profound hematologic response in AL amyloidosis: complete response remains the goal of therapy. *Blood Cancer J*. 2020 Sep 1;10(8):90.
42. Sidana S, Milani P, Binder M, et al. A validated composite organ and hematologic response model for early assessment of treatment outcomes in light chain amyloidosis. *Blood Cancer J*. 2020 Apr 14;10(4):41.
43. 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 Dec 20;30(36):4541-9.
44. Palladini G, Paiva B, Wechalekar A, et al. Minimal residual disease negativity by next-generation flow cytometry is associated with improved organ response in AL amyloidosis. *Blood Cancer J*. 2021 Feb 16;11(2):34.
45. Manwani R, Cohen O, Sharpley F, et al. A prospective observational study of 915 patients with systemic AL amyloidosis treated with upfront bortezomib. *Blood*. 2019 Dec 19;134(25):2271-2280.
46. 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 Apr 15;103(8):2936-8.
47. Palladini G, Sachchithanatham S, Milani P, et al. A European collaborative study of cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone in upfront treatment of systemic AL amyloidosis. *Blood*. 2015 Jul 30;126(5):612-5.
48. Kastritis E, Palladini G, Minnema MC, et al. Daratumumab-Based Treatment for Immunoglobulin Light-Chain Amyloidosis. *N Engl J Med*. 2021 Oct 01;385(1):46-58.
49. Basset M, Milani P, Nuvolone M, et al. Sequential response-driven bortezomib-based therapy followed by autologous stem cell transplant in AL amyloidosis. *Blood Adv*. 2020 Sep 8;4(17):4175-4179.
50. Kastritis E, Leleu X, Arnulf B, et al. Bortezomib, Melphalan, and Dexamethasone for Light-Chain Amyloidosis. *J Clin Oncol*. 2020 Oct 1;38(28):3252-3260.
51. 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 Apr 25;121(17):3420-7.
52. Manwani R, Foard D, Mahmood S, et al. Rapid hematologic responses improve outcomes in patients with very advanced (stage IIIb) cardiac immunoglobulin light chain amyloidosis. *Haematologica*. 2018 Apr;103(4):e165-e168.
53. Mahmood A SS, Harrison S, Manwani R, Sharpley F, Quarta C, Rezk T, Martinez A, Yoong K, Rabin N, Popat R, Kyriacou C, Papanikolaou X, D'Sa S, Lachmann H, Whelan C, Gillmore J, Fontana M, Hawkins P and Wechalekar A. Bortezomib-High dose Methylprednisolone offers improved hematological response and overall survival compared to Bortezomib-Dexamethasone in Systemic Light Chain Amyloidosis. *EHA Library*. 2019 [cited PB2127 p.]. Abstract available at
54. Jimenez-Zepeda VH, Lee H, Fine N, et al. Cyclophosphamide, Bortezomib and Methylprednisolone (CyBorMe) for the Treatment of AL Amyloidosis: Initial Experience From a Single Center. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2021 Oct;37(4):675-678.
55. Palladini G, Milani P, Merlini G. Management of AL amyloidosis in 2020. *Blood*. 2020 12 03;136(23):2620-2627.
56. Richards DB, Cookson LM, Berges AC, et al. Therapeutic Clearance of Amyloid by Antibodies to Serum Amyloid P Component. *N Engl J Med*. 2015 Sep 17;373(12):1106-14.
57. Gertz MA, Landau H, Comenzo RL, et al. First-in-Human Phase I/II Study of NED001 in Patients With Light Chain Amyloidosis and Persistent Organ Dysfunction. *J Clin Oncol*. 2016 Apr 1;34(10):1097-103.
58. Edwards CV, Rao N, Bhutani D, et al. Phase 1a/b study of monoclonal antibody CAEL-101 (11-1F4) in patients with AL amyloidosis. *Blood*. 2021 Dec 23;138(25):2632-2641.