

系统性轻链型淀粉样变性的诊治进展

路瑾^{1,2}

[关键词] 系统性轻链型淀粉样变性; 诊断; 治疗

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2021.03.013

[中图分类号] R733.3 [文献标志码] A

Progress of diagnosis and treatment of systemic light chain amyloidosis

Summary The amyloidosis are rare diseases that characterized by abnormal deposition of amyloid. Systemic light chain amyloidosis(AL) is the most common type of amyloidosis in clinical practice, which often affects the function of vital organs such as heart and kidney. The incidence of AL has been increased these years in China, but the diagnosis and treatment are relatively insufficient. Imaging methods, biological and genetic indicators are critical to the early diagnosis and the prognosis for AL. Currently, The treatment for light chain amyloidosis is mostly focused on the elimination of malignant monoclonal plasma cells, and some new mechanism drugs targeting amyloid have also shown good efficacy. This article reviews the recent progress of pathogenesis, diagnosis and treatment for light chain amyloidosis.

Key words systemic light chain amyloidosis; diagnosis; treatment

淀粉样变性是以淀粉样蛋白异常沉积为特征的一类疾病的统称^[1]。系统性轻链(AL)型淀粉样变性为临床最常见类型,常引起心脏、肾脏等机体重要器官功能损害,分别占西方国家及中国所有淀粉样变类型的65%和93%^[2]。调查显示,西方国家AL型淀粉样变性发病率为每年每百万9.7~14.0例,我国发病率逐年上升,但尚无大规模流行病学数据^[3]。中国单中心研究显示,我国68.3%的患者为多器官受累,患者2年总生存(overall survival, OS)率为65.5%^[4]。因发病率低、临床表现形式多样,AL型淀粉样变性患者常被误诊、漏诊,诊疗相对不足。目前对于AL型淀粉样变性的治疗多集中在对恶性单克隆浆细胞的清除,部分治疗多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)的药物在AL型淀粉样变性中显示出良好疗效。本文通过对近期AL型淀粉样变性的发病机制及诊疗进展进行梳理,旨在加深我国临床医生对AL型淀粉样变性的认识。

1 诊断及影响预后因素的研究进展

对于AL型淀粉样变性而言,早期诊断是改善预后最关键的步骤。目前认为,心脏磁共振(cardiovascular magnetic resonance, CMR)对于AL型淀粉样变性的诊断仅次于金标准——刚果红染色阳性。基于延迟强化、T1定量成像、细胞外容积成像等技术的CMR具有极高敏感性和特异性,有助于

判定患者的淀粉样蛋白在心脏的负荷。新型成像剂¹⁸F florbetapir能够检测到低于细胞外容积识别阈值的淀粉样蛋白负荷,从而有望实现早期诊断^[5]。

影响AL型淀粉样变性患者预后的重要生物学指标包括N端脑钠肽前体(NT-proBNP)、肌钙蛋白、血清受累轻链和非受累轻链差值(difference between involved minus uninvolved serum free light chains, dFLC)及细胞遗传学异常等。其中NT-proBNP>1800 ng/L及肌钙蛋白T>0.035 μg/L为预后不良的指标。对于新诊断的AL型淀粉样变性患者,dFLC<50 mg/L是OS和肾脏缓解更佳的独立预测因素。治疗后血液学缓解程度越深会有更好的PFS及OS,如受累游离轻链(involved free light chains, iFLC)<20 mg/L的CR优于dFLC<10 mg/L的CR,这两个标准将成为新的CR标准^[6]。

近年来,细胞遗传学检测在淀粉样变性患者预后评估中的价值逐渐得到认可,荧光原位杂交(fluorescent in situ hybridization, FISH)异常是患者心脏受累和死亡的危险因素,染色体14q32易位最为常见,三体及t(11;14)的患者预后更差。近期研究显示,17p缺失的AL型淀粉样变性患者预后不良,中位生存期仅为28个月^[7]。需要指出的是,由于AL型淀粉样变性骨髓中浆细胞比值较低,因此FISH检查必须进行CD138磁珠分选,CD138磁珠分选结合FISH显著提高了我国AL型淀粉样变性患者细胞遗传学异常的检测效率^[8]。下一代测序技术有助于检测AL型淀粉样变性的克隆性免疫

¹北京大学人民医院 北京大学血液病研究所 国家血液系统疾病临床医学研究中心(北京,100044)

²血液学协同创新中心,苏州

通信作者:路瑾, E-mail: jin1lu@sina.com

球蛋白 λ 轻链基因重排情况,从而反映浆细胞克隆的大小,有助于判断预后^[9]。

对中国患者的分析显示,新型血清生物标志物血清高密度脂蛋白水平与患者预后相关(HR 0.984,95% CI 0.973~0.994, $P=0.003$),可作为 AL 型淀粉样变性的疾病严重程度和预后的评估指标^[10]。此外,D-二聚体、乳酸脱氢酶、生长分化因子-15、细胞周期蛋白 D1 水平升高均与 AL 淀粉样变性患者预后不良相关。器官受累情况同样影响患者预后,肾脏为主要受累器官的患者预后较好(中位 OS 83 个月),心脏受累患者预后影响大于其他器官(中位 OS 16 个月),是患者死亡的主要原因^[11]。

2 AL 型淀粉样变性的治疗进展

AL 型淀粉样变性的治疗目标为高质量血液缓

解,与 MM 治疗可接受部分缓解(partial response, PR)不同,AL 型淀粉样变性患者即使达到 PR 也需更换方案。患者一旦确诊应及时治疗,以便尽快达到充分、长期的血液学缓解,与淀粉样物质沉积“赛跑”。自体造血干细胞移植(autologous stem cell transplantation, ASCT)是治疗 AL 型淀粉样变性最有效方法之一,ASCT 后获得 CR 的患者中位 OS 可达 19.3 年,但应严格把握移植适应症。基于蛋白酶体抑制剂(PI)硼替佐米的化疗方案是目前 AL 型淀粉样变性不可替代的治疗方案。近年来,随着对 AL 型淀粉样变性致病机制的深入研究,促使了多种针对疾病不同发展阶段疗法的产生,提高了患者的生活质量,延缓了患者的疾病进展。AL 型淀粉样变性治疗中的 II、III 期关键临床研究详见表 1。

表 1 AL 型淀粉样变性治疗中的 II、III 期关键临床研究汇总

临床研究	患者人群	给药方案	病例数	≥CR /%	≥VGPR /%	ORR /%	心脏缓解 /%	肾脏缓解 /%	中位 PFS /月	中位 OS /月
既往接受治疗及复发患者										
II 期 (Palladini, 2017)	既往接受过治疗患者	Pd	28	4	29	68	/	/	16	26
II 期 (Roussel, 2020)	既往接受过治疗患者	DARA	40	7.5	47.5	70	25	31	2 年 PFS 率 51.2%	2 年 OS 率 74.2%
II 期 (Sancho-rawala, 2020)	复发患者	DARA	22	41	86	90	50	67	28	/
II 期 (Lentzsch, 2020)	复发/难治患者	Bd	31	11	29	57	13	46	11.3	18.2
III 期 (Dispenzieri, 2019)	复发/难治患者	Id vs 医生选择方案	168 (85 vs 83)	26 vs 18	/	53 vs 51	18 vs 5	28 vs 7	11.2 vs 7.4*	NR vs 40.8
新诊断患者										
II 期 (Minnema, 2019)	新诊断患者	Vd+ASCT	50	46	58	86	72	61	3 年 PFS 率 86%	3 年 OS 率 63%
II 期 (Muchtar, 2020)	新诊断患者	ICd	35	14	40	57	/	/	NA	NA
III 期 (Efstathios, 2020)	新诊断患者	D-CyBorD vs CyBorD	388 (195 vs 193)	53 vs 18*	79 vs 49	92 vs 77	42 vs 22*	54 vs 27*	NR	NR
III 期 (Kastritis, 2020)	新诊断患者	VMd vs Md	109 (53 vs 56)	8 vs 4	55 vs 29	79 vs 52*	38 vs 28	44 vs 43	/	NR vs 34

B: 苯达莫司汀; C: 环磷酰胺; DARA/D: 达雷妥尤单抗; d: 地塞米松; I: 伊沙佐米; M: 美法仑; P: 泊马度胺; V: 硼替佐米; NR: 尚未达到; * $P < 0.05$ 。

2.1 靶向淀粉样变性浆细胞

2.1.1 抗 CD38 单克隆抗体 达雷妥尤单抗(daratumumab, DARA)为首个批准用于 MM 患者治疗的 CD38 单克隆抗体药物,能通过补体依赖的细胞毒作用、抗体依赖细胞介导的细胞毒作用、抗体依赖的细胞吞噬作用等多重机制杀伤骨髓瘤细

胞,在 MM 患者治疗中显示了良好效果。AL 型淀粉样变性患者浆细胞克隆异常,同样表达 CD38 分子,使 DARA 治疗 AL 型淀粉样变性成为可能。两项小样本 II 期研究显示,对于既往接受过治疗或复发患者,DARA 单药疗法有助于患者快速获得深度血液学缓解和器官缓解,安全性良好^[12-13]。最

新的Ⅲ期 ANDROMEDA 研究^[14]显示,经 DARA 皮下注射联合硼替佐米、环磷酰胺和地塞米松(DARA-CyBorD)治疗的新诊断 AL 型淀粉样变性患者,血液学总体缓解率(overall response rate, ORR)可达 92%,血液学 CR 率为 53%,主要器官恶化的 PFS 显著延长(HR 0.58, 95% CI 0.36~0.93, $P=0.0224$),患者最常出现 3 级以上不良反应为淋巴细胞减少症(13%),对于携带 t(11;14)的患者仍能提高血液学 CR 率。基于 ANDROMEDA 研究的结果,DARA 皮下制剂已获得美国 FDA 批准用于初治 AL 淀粉样变性的治疗,这也是全球第一个获批用于治疗 AL 淀粉样变性的药物。对于亚洲人群,ANDROMEDA 研究亚组分析结果显示,DARA-CyBorD 组患者的 CR 率显著高于仅接受 CyBorD 治疗的患者(59% vs 10%, OR 13.2, 95% CI 3.3~53.7, $P<0.0001$),患者主要器官恶化的 PFS 延长(HR 0.21, 95% CI 0.06~0.75, $P=0.0079$),安全性结果与总体研究人群基本一致^[15],感染的发生率相似,但 3 级以上淋巴细胞减少症的比例高于全球 ITT 人群(34.5%),支持在亚洲 AL 淀粉样变性患者中使用 DARA 联合治疗方案。其他针对 CD38 靶点的单克隆抗体在 AL 淀粉样变性中的研究也在进行中,Ⅱ期研究的初步结果显示,Isatuximab 治疗复发的 AL 淀粉样变性患者 ORR 为 77%,其中 CR 率为 3%^[16]。

2.1.2 PI 与 MM 患者相比,AL 型淀粉样变性患者内质网及线粒体内的自噬体增加、内质网应激蛋白 sXBP1、tXBP1 丰度显著增加,对 PI 的敏感性更强^[17],CyBorD 已成为各个国家指南推荐的标准治疗方案。硼替佐米联合 ASCT 可提高缓解率,Ⅱ期 HOVON104 研究^[18]显示,对于新诊断的 AL 型淀粉样变性患者使用硼替佐米+地塞米松(Vd)诱导治疗后接受美法仑 200 mg/m² 和 ASCT,患者移植后 6 个月的血液学 ORR 可提升至 86%。新发表的Ⅲ期研究显示,VMd 方案可提高新诊断的 AL 型淀粉样变性患者的血液学 ORR,延长 OS 并降低死亡率(HR 0.50, 95% CI 0.27~0.90)^[19]。VMd 组患者最常出现的 3 级以上不良反应为血细胞减少症、周围神经病变和心力衰竭。含美法仑的方案对于克服 t(11;14)带来的不良预后优于 CyBorD 方案^[19]。卡非佐米为第二代不可逆 PI 药物,由于在 MM 患者中的心脏不良事件,需谨慎用于心脏受累的 AL 淀粉样变性患者的治疗。经卡非佐米单药治疗复发/难治性 AL 型淀粉样变性患者的 ORR 为 63%,但 71%的患者发生 3 级以上不良事件^[20]。伊沙佐米为口服 PI 制剂,在针对复发/难治性 AL 患者的Ⅰ/Ⅱ期研究中,患者 ORR 及器官缓解率分别为 52% 和 56%,安全性良好^[21]。但在Ⅲ期 TOURMALINE-AL1 研究^[22]

中,伊沙佐米联合地塞米松(Id)治疗未能显著改善复发/难治性患者的 ORR(53% vs 51%, 95% CI 0.60~2.01, $P=0.762$)。对于接受伊沙佐米+来那度胺+地塞米松(IRd)方案治疗的复发性 AL 患者的小样本研究显示,患者获得非常好的部分缓解(very good partial response, VGPR)及以上缓解率为 41%,心脏和肾脏器官缓解率分别为 5.6% 和 13.3%,毒性可接受,但该方案仍需大规模前瞻性研究进行探索^[23]。对于新确诊患者,Ⅱ期研究显示,ICd 方案的 ORR 为 57%,器官缓解延迟,63% 的患者转换方案^[24]。

2.1.3 免疫调节剂(IMiDs) IMiDs 现已发展到第 4 代,因其疗效及耐受性问题,主要用于复发/难治患者的治疗,第 3 代代表药物为泊马度胺。真实世界研究显示,在接受泊马度胺治疗的复发性 AL 型淀粉样变性患者中,仅 1/3 的患者表现出较深缓解(VGPR 及以上),需探索联合治疗方案^[25]。泊马度胺联合地塞米松(Pd)在既往接受过治疗的患者中的血液学 ORR 可达 68%,反应快速^[26]。回顾性分析显示,对于复发/难治性患者,Pd 方案能够延长血液应答患者的 PFS^[27],但该方案的患者获益仍需大规模随机对照研究验证。

2.1.4 B 细胞淋巴瘤因子-2 抑制剂 维奈克拉为口服 B 细胞淋巴瘤因子-2(B cell lymphoma 2, BCL-2)抑制剂,能够结合促凋亡蛋白。小样本回顾性研究显示,维奈克拉单药治疗和联合治疗对携带 t(11;14)的复发/难治性 AL 型淀粉样变性患者具有较高的疗效,血液学 ORR 达 88%,患者耐受性良好^[28]。病例报告显示,对多种疗法均无效的心脏移植患者,维奈克拉单药治疗可实现快速缓解^[29]。

2.2 靶向循环淀粉样物质

NEOD001 为人源化的小鼠单克隆抗体 2A4,能够与错误折叠的轻链蛋白表位结合,减少循环淀粉样物质,具有潜在的器官恢复能力。在 NEOD001 的Ⅰ/Ⅱ期研究中,对于既往接受治疗的患者,经 NEOD001 治疗后,其心脏及肾脏缓解率分别为 57% 和 60%,患者耐受性良好^[30]。但基于无效分析数据,其Ⅲ期临床研究 VITAL 因未能达到基于全因死亡率或心脏病住院的主要终点而提前终止^[31]。与之类似,单克隆抗体 CAEL-101 能特异性的与 κ 和 λ 亚型轻链淀粉样纤维上的构象表位结合,目前报道的Ⅱ期研究确定了 CAEL-101 与 CyBorD 联合的剂量(1000 mg/m²),初步数据显示在 7 例肾脏受累患者中均出现肾脏缓解,其Ⅲ期研究正在进行中^[32]。

CPHPC 为靶向血清淀粉样 P 蛋白(serum amyloid P component, SAP)的小分子药物,能够快速清除循环内的 SAP,但对已沉积淀粉样蛋白中的 SAP 无效。Ⅰ期研究显示,经 CPHPC 处理清除血

浆中的 SAP 后,还可以继续加用人源化 IgG1 型抗 SAP 抗体治疗,进一步清除淀粉样变患者肝脏及其他组织中的淀粉样沉积物^[33]。

2.3 靶向淀粉样沉积

多西环素能够减少 AL 型淀粉样原纤维形成。小样本回顾性研究显示,在化疗方案中加用多西环素可降低心脏受累患者的死亡率^[34]。对于中国 Mayo2004 II ~ III 期的 AL 患者,在基于硼替佐米的标准化疗中加用多西环素,经中位随访 6.1 个月,患者可耐受,对降低早期死亡率和改善长期生存的获益则需进一步随访确认^[35]。

表没食子儿茶素没食子酸酯(Epigallocatechin gallate, EGCG)是 AL 型淀粉样变性中淀粉样蛋白原纤维形成的有效抑制剂。EGCG 可显著降低心脏受累的 AL 型淀粉样变性患者的左心室壁厚度和左心室质量指数,改善患者 NYHA 分级,增加射血分数^[36]。进一步开展的 II 期研究提示,EGCG 的耐受性良好,但与对照组相比没有观察到显著的临床密切关注指标(如 NT-proBNP)的下降,其抗氧化应激作用在 AL 淀粉样变性患者中相对有限^[37]。

2.4 潜在治疗药物

除美法仑、环磷酰胺等传统烷化剂外,最新的 II 期研究显示,新型烷化剂苯达莫司汀在复发/难治性 AL 型淀粉样变性患者中的疗效令人期待,接受苯达莫司汀联合地塞米松方案治疗患者的 ORR 为 57%^[38]。此外,临床前数据支持嵌合抗原受体 T 细胞疗法在 AL 型淀粉样变性患者中使用^[39]。

3 小结

AL 型淀粉样变性具有起病隐匿、进展迅速、早期死亡率高等特点,近年来,随着硼替佐米为主的化疗方案及 ASCT 广泛应用于临床,患者血液学缓解率明显提高,预后改善,但 CR 率仍有较大空间。达雷妥尤单抗联合 CyBorD 用于初治 AL 型淀粉样变性患者有望填补这一空间。同时,尽管疗效改善,但诊断时处于梅奥 04 III B 期的患者比例仍居高不下^[40],早期死亡率仍达 15%左右,说明这一疾病早期诊断仍存在较大问题,如何加深缓解程度及更早期诊断,将是未来努力的方向。

参考文献

- [1] Fotiou D, Dimopoulos MA, Kastritis E. Systemic AL Amyloidosis: Current Approaches to Diagnosis and Management[J]. *Hemasphere*, 2020, 4(4): e454.
- [2] Huang XH, Liu ZH. The Clinical Presentation and Management of Systemic Light-Chain Amyloidosis in China[J]. *Kidney Dis(Basel)*, 2016, 2(1): 1-9.
- [3] Quock TP, Yan T, Chang E, et al. Epidemiology of AL amyloidosis: a real-world study using US claims data[J]. *Blood Adv*, 2018, 2(10): 1046-1053.
- [4] Liu Y, Wen L, Ma L, et al. MAGE genes: Prognostic indicators in AL amyloidosis patients[J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(8): 5672-5678.
- [5] Cuddy SAM, Bravo PE, Falk RH, et al. Improved Quantification of Cardiac Amyloid Burden in Systemic Light Chain Amyloidosis: Redefining Early Disease? [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2020, 13(6): 1325-1336.
- [6] Muchtar E, Gertz MA, Lacy MQ, et al. Refining a myeloid complete hematological response: Quantitative serum free light chains superior to ratio[J]. *Am J Hematol*, 2020, 95(11): 1280-1287.
- [7] Wong SW, Hegenbart U, Palladini G, et al. Outcome of Patients With Newly Diagnosed Systemic Light-Chain Amyloidosis Associated With Deletion of 17p [J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2018, 18(11): e493-e499.
- [8] Liu Y, Lai Y, Ma L, et al. Fluorescence in situ hybridisation combined with CD138 immunomagnetic sorting is effective to identify cytogenetic abnormalities which play significant prognostic roles in Chinese AL amyloidosis patients[J]. *Amyloid*, 2020, 27(3): 208-209.
- [9] Kimura K, Tsukamoto S, Miyazaki K, et al. Identification of Clonal Immunoglobulin λ Light-Chain Gene Rearrangements in AL Amyloidosis Using Next Generation Sequencing[J]. *Blood*, 2019, 134(Supplement_1): 1748-1748.
- [10] Yang T, Wan K, Song R, et al. Serum high-density lipoprotein cholesterol serves as a prognostic marker for light-chain cardiac amyloidosis[J]. *Int J Cardiol*, 2021, 325: 96-102.
- [11] Sidana S, Sidiqi MH, Dispenzieri A, et al. Fifteen year overall survival rates after autologous stem cell transplantation for AL amyloidosis [J]. *Am J Hematol*, 2019, 94(9): 1020-1026.
- [12] Roussel M, Merlini G, Chevret S, et al. A prospective phase 2 trial of daratumumab in patients with previously treated systemic light-chain amyloidosis [J]. *Blood*, 2020, 135(18): 1531-1540.
- [13] Sancharawala V, Sarosiek S, Schulman A, et al. Safety, tolerability, and response rates of daratumumab in relapsed AL amyloidosis: results of a phase 2 study [J]. *Blood*, 2020, 135(18): 1541-1547.
- [14] Efstathios Kastritis G, Minnema MC, Wechalekar AD, et al. Subcutaneous daratumumab cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone (Cybord) in patients with newly diagnosed light chain (AL) amyloidosis: primary results from the phase 3 ANDROMEDA study [C]. *Proceedings of the 25th EHA Congress Frankfurt*; 2020.
- [15] Suzuki K, Wechalekar AD, Kim K, et al. Subcutaneous Daratumumab (DARASC) + Bortezomib, Cyclophosphamide, and Dexamethasone (VCd) in Asian Patients with Newly Diagnosed Light Chain (AL) Amyloidosis: Subgroup Analysis from the Phase 3 Andromeda Study [J]. *Blood*, 2020, 136(Supplement 1): 11-11.
- [16] Parker TL, Rosenthal A, Sancharawala V, et al. A Phase II Study of Isatuximab (SAR650984) (NSC-

- 795145) for Patients with Previously Treated AL Amyloidosis (SWOGS1702; NCT # 03499808) [J]. *Blood*, 2020, 136(Supplement1): 20-21.
- [17] Oliva L, Orfanelli U, Resnati M, et al. The amyloidogenic light chain is a stress or that sensitizes plasma cells to proteasome inhibitor toxicity[J]. *Blood*, 2017, 129(15): 2132-2142.
- [18] Minnema MC, Nasserinejad K, Hazenberg B, et al. Bortezomib-based induction followed by stem cell transplantation in light chain amyloidosis: results of the multicenter HOVON104 trial[J]. *Haematologica*, 2019, 104(11): 2274-2282.
- [19] Kastritis E, Leleu X, Arnulf B, et al. Bortezomib, Melphalan, and Dexamethasone for Light-Chain Amyloidosis[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(28): 3252-3260.
- [20] Cohen AD, Landau H, Scott EC, et al. Safety and Efficacy of Carfilzomib (CFZ) in Previously-Treated Systemic Light-Chain (AL) Amyloidosis[J]. *Blood*, 2016, 128(22): 645-645.
- [21] Sanchorawala V, Palladini G, Kukreti V, et al. A phase 1/2 study of the oral proteasome inhibitor ixazomib in relapsed or refractory AL amyloidosis [J]. *Blood*, 2017, 130(5): 597-605.
- [22] Dispenzieri A, Kastritis E, Wechalekar AD, et al. Primary Results from the Phase 3 Tourmaline-AL1 Trial of Ixazomib-Dexamethasone Versus Physician's Choice of Therapy in Patients (Pts) with Relapsed/Refractory Primary Systemic AL Amyloidosis (RRAL) [J]. *Blood*, 2019, 134(Supplement_1): 139-139.
- [23] Cohen OC, Sharpley F, Gillmore JD, et al. Use of ixazomib, lenalidomide and dexamethasone in patients with relapsed amyloid light-chain amyloidosis[J]. *Br J Haematol*, 2020, 189(4): 643-649.
- [24] Muchtar E, Gertz MA, Laplant B, et al. Phase 2 Trial of Ixazomib, Cyclophosphamide and Dexamethasone for Treatment of Previously Untreated Light Chain Amyloidosis[J]. *Blood*, 2020, 136(Supplement1): 52-53.
- [25] Sharpley FA, Manwani R, Mahmood S, et al. Real world outcomes of pomalidomide for treatment of relapsed light chain amyloidosis [J]. *Br J Haematol*, 2018, 183(4): 557-563.
- [26] Palladini G, Milani P, Foli A, et al. A phase 2 trial of pomalidomide and dexamethasone as treatment in patients with AL amyloidosis[J]. *Blood*, 2017, 129(15): 2120-2123.
- [27] Milani P, Sharpley F, Schönland SO, et al. Pomalidomide and dexamethasone grant rapid haematologic responses in patients with relapsed and refractory AL amyloidosis: a European retrospective series of 153 patients[J]. *Amyloid*, 2020, 27(4): 231-236.
- [28] Sidiqi MH, AlSaleh AS, Leung N, et al. Venetoclax for the treatment of translocation(11;14) AL amyloidosis [J]. *Blood Cancer J*, 2020, 10(5): 55.
- [29] Gran C, BorgBruchfeld J, Ellin F, et al. Rapid Complete Response to Single-Agent Bcl-2 Inhibitor Venetoclax in a Heart-Transplanted Patient with Triple Refractory Immunoglobulin Light-Chain Amyloidosis [J]. *Acta Haematol*, 2020, 143(5): 500-503.
- [30] Gertz MA, Landau H, Comenzo RL, et al. First-in-Human Phase I/II Study of NEOD001 in Patients With Light Chain Amyloidosis and Persistent Organ Dysfunction[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(10): 1097-1103.
- [31] Gertz MA, Cohen AD, Comenzo RL, et al. Results of the Phase 3 VITAL Study of NEOD001 (Birtamimab) Plus Standard of Care in Patients with Light Chain (AL) Amyloidosis Suggest Survival Benefit for Mayo Stage IV Patients[J]. *Blood*, 2019, 134(Supplement_1): 3166-3166.
- [32] Khouri J, Anwer F, Samaras CJ, et al. Safety, Tolerability and Efficacy of Cael-101 in AL Amyloidosis Patients Treated on a Phase 2, Open-Label, Dose Selection Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Cael-101 in Patients with AL Amyloidosis[J]. *Blood*, 2020, 136(Supplement1): 21-21.
- [33] Richards DB, Cookson LM, Berges AC, et al. Therapeutic Clearance of Amyloid by Antibodies to Serum Amyloid P Component [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(12): 1106-1114.
- [34] Wechalekar AD, Whelan C. Encouraging impact of doxycycline on early mortality in cardiac light chain (AL) amyloidosis[J]. *Blood Cancer J*, 2017, 7(3): e546.
- [35] Shen K, Dong Y, Fu W, et al. Doxycycline Combined with Bortezomib-Cyclophosphamide-Dexamethasone Chemotherapy for Newly Diagnosed Patients with Mayo 2004 Stage II-III Light-Chain Amyloidosis: A Randomized Controlled Multicenter Study [J]. *Blood*, 2019, 134(Supplement_1): 1870-1870.
- [36] Mereles D, Buss SJ, Hardt SE, et al. Effects of the main green tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate on cardiac involvement in patients with AL amyloidosis [J]. *Clin Res Cardiol*, 2010, 99(8): 483-490.
- [37] Meshitsuka S, Shingaki S, Hotta M, et al. Phase 2 trial of daily, oral epigallocatechin gallate in patients with light-chain amyloidosis [J]. *Int J Hematol*, 2017, 105(3): 295-308.
- [38] Lentzsch S, Lagos GG, Comenzo RL, et al. Bendamustine With Dexamethasone in Relapsed/Refractory Systemic Light-Chain Amyloidosis: Results of a Phase II Study [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(13): 1455-1462.
- [39] Rosenzweig M, Urak R, Walter M, et al. Preclinical data support lever aging CS1 chimeric antigen receptor T-cell therapy for systemic light chain amyloidosis [J]. *Cytotherapy*, 2017, 19(7): 861-866.
- [40] Palladini G, Schönland S, Merlini G, et al. First Glimpse on Real-World Efficacy Outcomes for 2000 Patients with Systemic Light Chain Amyloidosis in Europe: A Retrospective Observational Multicenter Study By the European Myeloma Network [J]. *Blood*, 2020, 136(Supplement1): 50-51.