



**VNiVERSiDAD
D SALAMANCA**

**FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA
HEMATOLOGÍA**

**FACTORES PRONÓSTICOS Y
ESTRATEGIAS DE MANEJO CLÍNICO
DE LA GAMMAPATÍA MONOCLONAL
DE SIGNIFICADO INCIERTO Y LA
AMILOIDOSIS DE CADENAS
LIGERAS DE LAS
INMUNOGLOBULINAS**

TESIS DOCTORAL

Elena Alejo Alonso

Salamanca, 2024

D^a Verónica González de la Calle, Doctora en Medicina y Médico Adjunto de Hematología del Hospital Universitario de Salamanca,

D^a Noemí Puig Morón, Doctora en Medicina y Médico Adjunto de Hematología del Hospital Universitario de Salamanca,

y

D^a María Victoria Mateos Manteca, Doctora en Medicina, Profesora Titular de la Universidad de Salamanca y Médico Adjunto de Hematología del Hospital Universitario de Salamanca,

CERTIFICAN:

Que el trabajo doctoral realizado bajo su dirección por la D^a Elena Alejo Alonso, titulado “Factores pronósticos y estrategias de manejo clínico de la gammopatía monoclonal de significado incierto y la amiloidosis de cadenas ligeras de las inmunoglobulinas” reúne las condiciones de originalidad requeridas para optar al grado de Doctor en Medicina.

Y para que así conste, firman la siguiente certificación en Salamanca a 23 de mayo de dos mil veinticuatro.

Dra. Verónica González

Dra. Noemí Puig

Dra. María Victoria Mateos

AGRADECIMIENTOS

A las Dras. María Victoria Mateos, Verónica González y Noemi Puig, excelentes maestras, por darme la oportunidad de realizar esta tesis doctoral. Gracias por transmitirme vuestra ilusión por la investigación, por vuestra enorme capacidad de trabajo, y, sobre todo, gracias por todo el tiempo dedicado.

A todo el Servicio de Hematología por tenderme la mano desde el primer día y contagiarme vuestro entusiasmo por esta especialidad. Gracias a todos los residentes y al personal de enfermería, por ser un gran apoyo en el día a día. Y, por supuesto, gracias a los pacientes porque a ellos va dirigido nuestro trabajo.

A mis padres, Antonio y Orly, por ser un ejemplo a seguir, por vuestro amor incondicional y por apoyarme siempre. Y, por último, gracias a Borja, por tu infinita paciencia y por estar siempre a mi lado.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	15
1. GAMMAPATÍA MONOCLONAL DE SIGNIFICADO INCIERTO: DEFINICIÓN	17
2. CLASIFICACIÓN	19
3. EPIDEMIOLOGÍA	22
4. ETIOPATOGENIA	29
4.1. Predisposición genética	29
4.2. Exposición a tóxicos	29
4.3. Alteraciones del genoma	30
4.4. Microambiente tumoral	31
4.5. Asociación con otras enfermedades	31
5. HISTORIA NATURAL Y RIESGO DE PROGRESIÓN	33
5.1. Factores relacionados con la progresión de las GMSI	33
5.2. Modelos predictivos de progresión en las GMSI	37
6. DIAGNÓSTICO Y CRIBADO	42
7. SEGUIMIENTO	45
8. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	46
9. ABORDAJE CLÍNICO	49
10. AMILOIDOSIS DE CADENAS LIGERAS DE LAS INMUNOGLOBULINAS (AL)	50
10.1. Definición	50
10.2. Epidemiología	51
10.3. Etiopatogenia	52
10.4. Presentación clínica	54
10.5. Diagnóstico	56
10.6. Pronóstico	59
10.7. Criterios de respuesta	64
10.8. Tratamiento	67

11. BIBLIOGRAFÍA	83
JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS DE TRABAJO	111
OBJETIVOS	119
MATERIAL Y MÉTODOS	125
Anexo 1.	133
1. BIBLIOGRAFÍA	135
RESULTADOS	139
CAPÍTULO 1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y RIESGO DE PROGRESIÓN DE LOS PACIENTES CON GAMMAPATÍA MONOCLONAL DE SIGNIFICADO INCIERTO EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SALAMANCA	141
Prevalencia e incidencia	141
Características basales de la serie	144
Factores de riesgo de progresión de GMSI a MM	147
Hipoalbuminemia	151
Modelos de riesgo de progresión	153
Aplicabilidad del modelo <i>iStopMM</i> para predecir la necesidad de realización de estudio de MO al diagnóstico de la GMSI	159
Aplicación del modelo <i>iStopMM</i> para predecir la presencia de CPs con inmunofenotipo patológico	163
Nuevos intervalos de referencia de las CLL	166
CAPÍTULO 2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y FACTORES PRONÓSTICOS DE LOS PACIENTES CON AMILOIDOSIS DE CADENAS LIGERAS DE LAS INMUNOGLOBULINAS (AL) EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SALAMANCA	171
Características basales de la serie	171
Afectación de un solo órgano	173
Afectación multiorgánica	175

Afectación hepática	177
Afectación de tejidos blandos	178
Amiloidosis con t(11;14)	178
Amiloidosis con alta carga tumoral	179
Identificación de factores pronósticos	182
Modelos de estadificación pronóstica	190
Mortalidad precoz	199
Supervivencia global de la serie a lo largo del tiempo	202
 CAPÍTULO 3. TRATAMIENTO DE LA AMILOIDOSIS DE CADENAS LIGERAS DE LAS INMUNOGLOBULINAS (AL) EN UN CENTRO DE REFERENCIA.	 205
Tratamientos empleados	205
Respuesta hematológica al tratamiento de primera línea	207
Respuesta orgánica al tratamiento de primera línea	211
Tratamiento en función del riesgo	217
Impacto de la realización del trasplante autólogo	218
Impacto de la incorporación del daratumumab al tratamiento de primera línea	236
 DISCUSIÓN	 251
 1. BIBLIOGRAFÍA	 271
 CONCLUSIONES	 279
 GLOSARIO DE ABREVIATURAS	 285

INTRODUCCIÓN

1. GAMMAPATÍA MONOCLONAL DE SIGNIFICADO INCIERTO: DEFINICIÓN

El término gammapatía monoclonal, discrasia de células plasmáticas (CPs) o paraproteinemia, hace referencia a un grupo heterogéneo de entidades caracterizadas por la presencia de una proteína monoclonal detectable en sangre y/o orina, paraproteína o componente monoclonal (CM), originada por la proliferación clonal de CPs, generalmente en la médula ósea (MO).

Estas proteínas monoclonales circulantes pueden detectarse tanto en entidades asintomáticas con alta prevalencia, como la gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI) como en estadios más avanzados y menos frecuentes, como el mieloma múltiple (MM)¹.

Las gammapatías monoclonales fueron descritas por primera vez en el año 1960 por el Dr. Jan Waldenström como una entidad clínica denominada hipergammaglobulinemia esencial². En el año 1978 el Dr. Robert Kyle introdujo el término GMSI para hacer referencia a la presencia de un CM sin evidencia de síntomas y/o signos de MM, macroglobulinemia de Waldenström (MW), amiloidosis de cadena ligera de las inmunoglobulinas (AL) u otros síndromes linfoproliferativos³. Posteriormente, en 1980 los Dres. Kyle y Greipp describieron el MM quiescente (MMq) como una entidad intermedia entre la GMSI y el MM, al observar que seis pacientes que presentaban un porcentaje de CPs superior a 10%, se mantuvieron estables tras 5 años sin tratamiento⁴.

Teniendo en cuenta los últimos criterios diagnósticos de gammapatías del *International Myeloma Working Group* (IMWG) del año 2014⁵, para el diagnóstico de GMSI se requieren todos los siguientes criterios: la detección en suero de un CM inferior a 3 g/dl, una infiltración de menos del 10% de CPs clonales (CPc) en MO y la ausencia de eventos definitorios de mieloma (EDM). Dentro de los EDM se incluye tanto la sintomatología CRAB (hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia y lesiones óseas) como los tres biomarcadores de malignidad (infiltración de la MO por 60% o más de CPc, ratio cadena ligera libre alterada/no alterada superior a 100 siendo la

afecta ≥ 100 mg/L o presencia de más de 1 lesión focal ≥ 5 mm en la resonancia magnética). Los pacientes que presentan un CM en suero mayor o igual a 3 g/dL y/o CM en orina mayor o igual a 500 mg en 24 horas y/o infiltración de CPs en MO entre 10-59% sin evidencia de EDM son diagnosticados de MMq. El paradigma de las gammopatías monoclonales es el MM, que se define como la presencia de al menos 10% de CPs clonales en MO o una biopsia diagnóstica de un plasmocitoma óseo o extramedular, junto con uno o más EDM (*Tabla 1*). La detección de CM en suero y/o orina no es imprescindible para el diagnóstico de MM, ya que existe un pequeño porcentaje de pacientes en los que no se identifica CM ni anomalías en la inmunofijación (IF) en suero y/o orina ni tienen alteradas las cadenas ligeras libres (CLL), que constituye el subgrupo de MM no secretores (menos del 5% de todos los MM de nuevo diagnóstico)⁶.

Tabla 1. Criterios diagnósticos de gammopatías monoclonales (*International Myeloma Working Group 2014*)⁵

Criterio diagnóstico	GMSI	MMq	MM
CM	<3 g/dL en suero y	≥ 3 g/dL en suero o ≥ 500 mg/24 horas en orina y/o	Presente o ausente ² y
Infiltración CPs en MO	<10% y	10-59% y	$\geq 10\%$ o biopsia diagnóstica de plasmocitoma con clonalidad establecida ³ y
EDM¹	Ausente	Ausente	Presente

¹Evento definitorio de mieloma (EDM):

- Síntomatología CRAB: Hipercalcemia: calcio sérico $>0,25$ mmol/L (>1 mg/dL) del límite alto de la normalidad o 2,75 mmol/L (>11 mg/dL); insuficiencia renal: creatinina sérica >177 μ mol/L (>2 mg/dL) o aclaramiento de creatinina <40 ml/min; anemia: hemoglobina

>2 g/dL por debajo del límite inferior de la normalidad o hemoglobina <10 g/dL; lesiones óseas: una o más lesiones osteolíticas (≥ 5 mm) detectadas en Rx convencional, TC o PET/TC.

- Al menos uno de los biomarcadores de malignidad: $\geq 60\%$ de CP en MO, ratio de CLL implicada/no implicada ≥ 100 con la CLL implicada >100 o >1 lesión focal (≥ 5 mm) en estudio de RMN de cuerpo entero o de columna vertebral.

²Incluye los MM no secretores.

³La clonalidad debe establecerse por citometría de flujo mediante restricción de cadenas ligeras, por inmunohistoquímica o inmunofluorescencia.

Abreviaturas: CLL: cadena ligera libre; CM: componente monoclonal; CPs: células plasmáticas; GMSI: gammapatía monoclonal de significado incierto; EDM: eventos definitorios de mieloma; MM: mieloma múltiple; MMq: mieloma múltiple quiescente; MO: médula ósea; PET/TC: tomografía por emisión de positrones/tomografía computarizada; RMN: resonancia magnética nuclear; Rx: radiografía; TC: tomografía computarizada.

2. CLASIFICACIÓN

La discrasia de CPs más frecuente es la GMSI, constituyendo en torno a la mitad del total de gammapatías monoclonales⁷. Se trata de una entidad asintomática y con naturaleza premaligna, considerándose un estadio previo para el desarrollo de otras gammapatías⁸.

Se clasifican en tres grandes subtipos en función del tipo de inmunoglobulina (Ig) implicada y las diferencias en el riesgo de progresión: tipo IgM, tipo no IgM y de cadenas ligeras^{9,10}. Las más frecuentes son las de tipo IgG, casi en un 70% de pacientes, seguido de las IgM (15%), IgA (12%), las biclonales (3%) y las de cadenas ligeras (<1%).

Las GMSI tipo no IgM se definen como aquellas con un CM no IgM <3 g/dL, <10% de CPs en MO y la ausencia de EDM. Las GMSI de tipo IgM se caracterizan

por presentar un CM IgM <3 g/dL, $<10\%$ de CPs en MO y ausencia de EDM o síndrome constitucional, adenopatías, visceromegalias o cualquier daño orgánico atribuible a la paraproteína¹¹. Las GMSI de cadenas ligeras son aquellas que presentan una ratio o un cociente de cadenas ligeras libres (rCLL) anormal ($<0,26$ o $>1,65$) con aumento de la cadena ligera libre implicada, $<10\%$ de CPs en MO, ausencia de detección de la cadena pesada de las inmunoglobulinas en suero y/o orina y ausencia de EDM. Estos intervalos de referencia para las CLL y la rCLL fueron definidos a partir de una población sana de 282 habitantes con función renal normal¹². Muy recientemente, el proyecto islandés *Iceland screens, treats or prevents multiple myeloma (iStopMM)*, a partir de un screening poblacional de más de 40000 individuos con función renal normal, ha propuesto unos nuevos intervalos de referencia para las CLL (*Figura 1*) y una nueva definición de GMSI de cadenas ligeras. Así, en las personas con una tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe) mayor o igual a 60 mL/min/1,73m² se considera anormal una rCLL $<0,44$ o $>2,16$ en los pacientes menores de 70 años y una rCLL $<0,46$ o $>2,59$ en los pacientes por encima de 70 años¹³. En la *Tabla 2* se describen los criterios diagnósticos de los diferentes subtipos de GMSI y su riesgo de progresión.

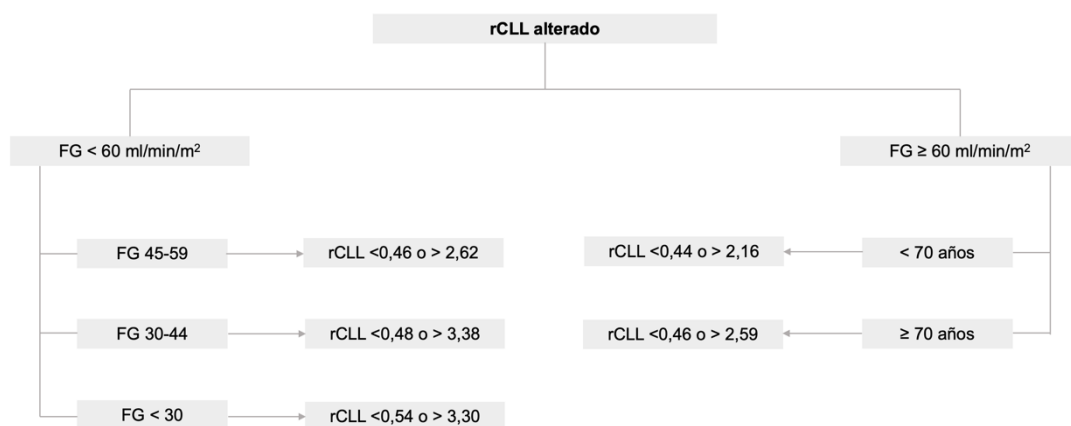


Figura 1. Nuevos intervalos de referencia de cadenas ligeras libres propuestos por el estudio iStopMM en función de la edad y la función renal. Abreviaturas: FG: filtrado glomerular; rCLL: ratio de cadenas ligeras libres

Tabla 2. Criterios diagnósticos y riesgo de progresión de las GMSI (*International Myeloma Working Group 2014*)⁵

Tipo de GMSI	Criterios diagnósticos	Riesgo de progresión anual	Enfermedad a la que puede progresar
No IgM	1. CM no IgM en suero <3 g/dL 2. Infiltración <10% de CPs en MO 3. Ausencia de EDM	1%	MM, plasmocitoma, amiloidosis AL
IgM	1. CM IgM en suero <3 g/dL 2. Infiltración <10% de linfoplasmocitos en MO 3. No evidencia de EDM, síndrome constitucional, adenopatías y/o visceromegalias atribuibles a un SLP.	1,5%	Macroglobulinemia de Waldenström u otros SLP. Menos frecuente amiloidosis AL
Cadenas ligeras	1. Ratio anormal de cadenas ligeras (<0,26 o >1,65) con aumento de la cadena ligera implicada 2. No detección de la cadena pesada de las inmunoglobulinas por inmunofijación 3. CM en orina <500 mg/24h 4. Infiltración <10% de CPs en MO Ausencia de EDM	0,3%	MM de cadenas ligeras, plasmocitoma solitario, amiloidosis AL

Abreviaturas: AL: amiloidosis de cadenas ligeras; CM: componente monoclonal; CPs: células plasmáticas; EDM: evento definitorio de mieloma; GMSI: gammapatía monoclonal de significado incierto; MM: mieloma múltiple; MO: médula ósea; SLP: síndrome linfoproliferativo.

3. EPIDEMIOLOGÍA

La importancia de las GMSI radica en su elevada prevalencia. Se han llevado a cabo cribados poblacionales para determinar la prevalencia de la GMSI en la población “sana” y también cribados en el ámbito hospitalario para establecer su prevalencia en pacientes (*Tabla 3*).

Uno de los primeros screening poblacionales sobre la prevalencia de las GMSI fue el llevado a cabo por Kyle *et al*¹⁴ en los años 70 en el norte de Minnesota. Incluyó 1200 residentes, a los que se realizó electroforesis en acetato de celulosa. Se detectó una proteína monoclonal en 15 pacientes, por lo que la prevalencia de GMSI en las personas mayores de 50 años fue de un 1,25%, y fue superior en hombres que en mujeres (1,7% vs. 0,9%). La prevalencia aumentó con la edad siendo hasta 9 veces superior en los mayores de 80 años que en la década de los 50 (4,8% vs. 0,5%).

Tres décadas después, Kyle *et al*⁷ llevaron a cabo otro estudio en Minnesota para determinar la prevalencia de GMSI en una población más amplia. En este caso, se realizó electroforesis en gel de agarosa a más de 20000 habitantes. Se detectó un CM en un total de 694 residentes, mostrando una prevalencia de GMSI en las personas mayores de 50 años de un 3,2%. Además, la prevalencia aumentó con la edad, estando presente en un 5,3% de los mayores de 70 años y un 8,9% de los mayores de 85. La prevalencia fue ligeramente mayor en hombres que en mujeres (3,7% vs. 2,9%) y en ambos sexos aumentó con la edad, estabilizándose partir de los 85 años en los hombres y a partir de los 90 años en las mujeres.

Actualmente, el mayor estudio de screening poblacional de GMSI es el proyecto *iStopMM* llevado a cabo en Islandia con más de 75000 habitantes. Este estudio muestra una prevalencia del 4,5% en la población general y del 5% en los mayores de 50 años y al igual que en estudios previos, la prevalencia aumenta con la edad. La prevalencia fue superior en los hombres que en las mujeres en todas las franjas de edad, aumentando también con la edad. Además, analizaron la prevalencia en

función de los diferentes isotipos de Ig, mostrando por primera vez que la GMSI tipo IgA se comporta diferente al resto, ya que su prevalencia no aumenta con la edad¹⁵.

La prevalencia de la GMSI en diferentes estudios poblacionales ha sido variable, desde el 0,9% hasta el 13%, debido a las diferentes características demográficas de la población y a los métodos de detección de la GMSI utilizados. El-Khoury *et al*¹⁶ en Estados Unidos (EEUU) describieron la mayor prevalencia de GMSI en las personas mayores de 50 años (13%) gracias a la utilización de la espectometría de masas (EM) tipo MALDI-TOF. En Ghana, Landgren *et al*¹⁷ mostraron una prevalencia del 5,84% en una población de más de 960 habitantes mayores de 50 años. Un estudio realizado en Sídney con 4702 residentes mostró una prevalencia de GMSI del 4,6% en las personas mayores de 50 años¹⁸. Cabe destacar que algunos estudios incluyeron también personas <50 años, en los que la prevalencia de GMSI fue menor en general. En el sur de Suecia, Axelsson *et al*¹⁹ realizaron un estudio que incluía 6995 habitantes mayores de 25 años, en los que se observó una prevalencia del 0,9%. Landgren *et al*²⁰ mostraron una prevalencia del 0,34% en un estudio realizado con 12372 habitantes estadounidenses de 10 a 49 años.

La detección del CM está condicionada en gran parte por la sensibilidad de las técnicas empleadas, como se detalla en la *Tabla 3*. La electroforesis es una técnica sencilla empleada durante décadas para detectar la presencia de la paraproteína en sangre periférica. Desde mediados del siglo XX, la electroforesis en papel y en acetato de celulosa y, posteriormente técnicas ligeramente más sensibles, como la electroforesis en gel de agarosa y la electroforesis capilar, han sido ampliamente empleadas en todos los laboratorios. Sin embargo, se trata de una técnica con una sensibilidad limitada para detectar el CM (0,02-0,06 g/dL). La introducción de la IF en suero y/o orina supuso un aumento de la sensibilidad en la detección del CM (0,01-0,03 g/dL)²¹.

Con la incorporación de la EM, las GMSI están empezando a detectarse con más frecuencia. Se trata de una técnica más precisa, con mayor sensibilidad clínica y

analítica (0,005 g/dL), capaz de detectar no sólo pequeñas cantidades de proteína monoclonal, sino también la glucosilación anormal de cadenas ligeras y la presencia en el suero del paciente de anticuerpos monoclonales terapéuticos^{22,23}. De hecho, en un estudio llevado a cabo recientemente en la población americana, se ha mostrado que en los pacientes de alto riesgo de desarrollar un MM, la prevalencia de la GMSI analizada mediante EM es de un 13% en los mayores de 50 años, y de hasta un 18% en los mayores de 70 años. Además, la prevalencia es significativamente mayor en la población de raza negra, hasta un 17%, sin encontrar diferencias en los individuos con historia familiar de gammapatía¹⁶.

Existen diversos factores demográficos que determinan la prevalencia de las GMSI. La edad y la raza son dos de los factores no modificables con mayor influencia en la prevalencia.

En el mayor estudio poblacional llevado a cabo por Kyle *et al*⁷ se observó que la prevalencia de GMSI fue hasta 4 veces superior en las personas mayores de 80 años (6,6%) en comparación con los pacientes de 50 a 59 años (1,7%). En los estudios que incluyen personas menores de 50 años, la prevalencia de GMSI se ha visto notablemente disminuida, siendo menor del 1%^{19,20}.

Existen numerosos estudios sobre las GMSI y su asociación racial. La prevalencia de las GMSI en los individuos afroamericanos es hasta 3 veces mayor respecto a la población caucásica, sin observarse diferencias en términos de progresión a MM y siendo los individuos más jóvenes, con menores niveles de CM y menor prevalencia del tipo IgM²⁴. En un estudio basado en la población de Carolina del Norte se observó una prevalencia similar en ancianos afroamericanos en comparación con los caucásicos²⁵. Otro estudio llevado a cabo en EEUU demostró que la prevalencia de las GMSI en mujeres de raza negra es del 9,0%, casi tres veces mayor que en las mujeres de raza blanca²⁶. En cambio, las GMSI se detectan con menor frecuencia en la población asiática. La prevalencia en los individuos

tailandases es del 2,3%²⁷, similar a lo reportado en la población de Nagasaki²⁸. Otro estudio realizado en India mostró una prevalencia de 1,4% en esta población²⁹.

El sexo constituye otro de los factores demográficos por los que se ve determinada la prevalencia. La GMSI es hasta 2 veces más frecuente en los varones que en las mujeres. Kyle *et al*⁷ describieron una prevalencia del 3,7% en los varones y 2,9% en las mujeres mayores de 50 años, manteniéndose estas diferencias independientemente de la edad al diagnóstico. Otro estudio realizado con habitantes de Carolina del norte mayores de 70 años mostró que la prevalencia de GMSI fue superior en los hombres (7,8% vs. 5,2%)²⁵. Por el contrario, un estudio tailandés no mostró diferencias en la prevalencia de GMSI entre ambos sexos, siendo del 2,5% en los varones y del 2,2% en las mujeres.

En el ámbito hospitalario también se han llevado a cabo cribados de GMSI y se ha visto que la prevalencia es igualmente muy variable (entre 0,3% y 8,0%), probablemente en relación con las diferencias en la sensibilidad de las técnicas empleadas y el tipo de pacientes incluidos.

Tabla 3. Prevalencia de la GMSI en los diferentes estudios publicados.

Referencia	Ubicación	Edad (años)	Ámbito	Tamaño muestral	Prevalencia % (IC 95%)	Prueba para identificar el CM
Axelsson <i>et al</i> ¹⁹ , 1966	Cuatro parroquias, Sur de Suecia	≥25	Poblacional	6995	0,9 (no referido)	Electroforesis en papel (y médula ósea)
Kyle <i>et al</i> ¹⁴ , 1972	Norte de Minessota, EEUU	≥50	Poblacional	1200	1,2 (3,0-3,5)	Electroforesis en acetato de celulosa e inmunoelectroforesis (y médula ósea)
Saleun <i>et al</i> ³⁰ , 1982	Finistère, Francia	≥50	Poblacional	17968	1,7 (no referido)	Electroforesis en acetato de celulosa e inmunoelectroforesis
Cohen <i>et al</i> ²⁵ , 1998	Carolina del Norte, EEUU	≥70	Poblacional	1732	6,1 (no referido)	Electroforesis en gel de agarosa e inmunofijación
Kyle <i>et al</i> ⁷ , 2006	Minessota, EEUU	≥50	Poblacional	21643	3,2 (3,0-3,5)	Electroforesis en gel de agarosa e inmunofijación
Iwanaga <i>et al</i> ²⁸ , 2007	Nagasaki, Japón	≥42	Poblacional	52781	2,1 (1,9-2,2)	Electroforesis en acetato de celulosa e inmunoelectroforesis (y médula ósea)
Landgren <i>et al</i> ¹⁷ , 2007	Ghana	50-74	Poblacional	917	5,8 (4,3-7,4)	Electroforesis en gel de agarosa e inmunofijación
Eisele <i>et al</i> ³¹ , 2012	Alemania	47-75	Poblacional	4702	3,5 (3,0-4,1)	Electroforesis capilar
Suan <i>et al</i> ¹⁸ , 2012	Sydney, Australia	≥50	Poblacional	4702	4,6 (3,8-5,3)	Electroforesis capilar

Tabla 3. Prevalencia de la GMSI en los diferentes estudios publicados (continuación).

Referencia	Ubicación	Edad (años)	Ámbito	Tamaño muestral	Prevalencia % (IC 95%)	Prueba para identificar el CM
Watanaboonyongcharoen <i>et al</i> ²⁷ , 2012	Tailandia	≥50	Poblacional	3260	2,3 (1,8-2,8)	Electroforesis en gel de agarosa e inmunoelectroforesis
Landgren <i>et al</i> ²⁰ , 2017	EEUU	10-49	Poblacional	12372	0,3 (0,1-0,5)	Electroforesis en gel de agarosa e inmunofijación
Bertrand <i>et al</i> ²⁶ , 2022	EEUU	38-89	Poblacional	13030	9,0 (7,6-10,4)	Electroforesis en gel de agarosa e inmunofijación
El-Khoury <i>et al</i> ¹⁶ , 2022	EEUU	≥50	Poblacional	7622	13 (no referido)	Espectrometría de masas (MALDI-TOF)
Rögnvaldsson <i>et al</i> ^{32 15} , 2022	Islandia	≥50	Poblacional	75422	5 (4,9-5,2)	Electroforesis capilar e inmunofijación (y médula ósea)
Hallen <i>et al</i> ³³ , 1965	Residencia de ancianos, Suecia	≥70	Hospitalario	294	3,1 (no referido)	Electroforesis en papel e inmunoelectroforesis
Carrell <i>et al</i> ³⁴ , 1971	Rangiora, Nueva Zelanda	≥70	Hospitalario	2192	0,3 (no referido)	Electroforesis en acetato de celulosa (y médula ósea)
Malacrida <i>et al</i> ³⁵ , 1987	Hospital general, Italia	-	Hospitalario	102000	0,3 (no referido)	Electroforesis en acetato de celulosa e inmunoelectroforesis
Vladutiu ³⁶ , 1987	EEUU	-	Hospitalario	73630	1,2 (no referido)	Electroforesis en gel de agarosa e inmunoelectroforesis
Aguzzi <i>et al</i> ³⁷ , 1992	Hospital provincial, Norte de Italia	≥21	Hospitalario	35005	2,9 (no referido)	Electroforesis en acetato de celulosa e inmunofijación

Tabla 3. Prevalencia de la GMSI en los diferentes estudios publicados (continuación).

Referencia	Ubicación	Edad (años)	Ámbito	Tamaño muestral	Prevalencia % (IC 95%)	Prueba para identificar el CM
Anagnostopoulos <i>et al</i> ³⁸ , 2002	Universidad de Atenas de Medicina, Grecia	≥50	Hospitalario	1564	4,0 (no referido)	Electroforesis en gel de agarosa e inmunofijación (y médula ósea)
Gupta <i>et al</i> ²⁹ , 2018	Instituto de Ciencias Médicas, India	≥40	Hospitalario	3429	1,43 (no referido)	Electroforesis en gel de agarosa e inmunofijación
Ma <i>et al</i> ³⁹ , 2018	Peking, China	≥40	Hospitalario	1797	2,7 (no referido)	Electroforesis capilar e inmunofijación (y médula ósea)
Cicero <i>et al</i> ⁴⁰ , 2022	Jonhannesburgo, Sudáfrica	≥30	Hospitalario	386	8,0 (5,3-10,7)	Electroforesis en gel de agarosa e inmunofijación

Abreviaturas: CM: componente monoclonal; GMSI: gammapatía monoclonal de significado incierto; IC: intervalo de confianza.

4. ETIOPATOGENIA

Clásicamente se piensa que las células clonogénicas responsables de la GMSI son células post-germinales, ya que existen diversos estudios de secuenciación del segmento V_H del gen de la cadena pesada de la inmunoglobulina (*IGH*) que muestran un gran número de mutaciones, pero sin variaciones intraclonales⁴¹.

Aunque se desconocen bien los mecanismos relacionados con la etiopatogenia, se considera que el desarrollo de la GMSI está favorecido por una estimulación antigénica crónica, en cuyo contexto tiene lugar una reparación anómala del ADN durante los procesos de hipermutación somática y recombinación de clase. Estas roturas del ADN producen reordenamientos anómalos que implican ciertos oncogenes, confiriéndoles una ventaja evolutiva. Posteriormente migran a la MO, donde influenciadas por el microambiente tumoral se diferencian a CPc⁴².

Los factores que favorecen el desarrollo de las gammopatías son genéticos y ambientales:

4.1. Predisposición genética

Las personas que tienen un antecedente familiar de primer grado con GMSI presentan un riesgo hasta 3 veces mayor de desarrollar esta entidad en comparación con la población general^{43,44}.

Estudios de asociación del genoma completo recientes han identificado numerosos polimorfismos diferentes relacionados con un mayor riesgo de presentar una GMSI. Sin embargo, se desconoce el papel de éstos en el eventual desarrollo de un MM u otras enfermedades⁴⁵.

4.2. Exposición a tóxicos

Diferentes estudios basados en la población diana han identificado la exposición a radiación, pesticidas o herbicidas como factores de riesgo para desarrollar una

GMSI, aumentando entre 1,5 y 4 veces el riesgo en comparación con aquellos no expuestos⁴⁶⁻⁴⁸. Además, se ha visto relación causal entre la GMSI y la contaminación ambiental o el tabaco^{49,50}. Esta relación también se ha observado en el personal de rescate del atentado contra las Torres Gemelas, con un riesgo hasta dos veces superior de presentar una GMSI⁵¹.

4.3. Alteraciones del genoma

Las gammapatías monoclonales constituyen una entidad heterogénea desde el punto de vista biológico. Aunque los pacientes con GMSI presentan algunas alteraciones del genoma comunes a los pacientes con MM, la complejidad genética de las GMSI es significativamente menor^{52,53}.

Casi la mitad de los pacientes con GMSI presentan una traslocación de *IGH*⁵⁴. Sin embargo, la prevalencia de las diferentes traslocaciones es inferior al MM, estando la t(11;14) y la t(4;14) presentes en el 10% y 5% de las GMSI, respectivamente⁵³. Por el contrario, en los pacientes con GMSI no se han detectado traslocaciones de *MYC* ni mutaciones de *TP53*, lo que sugiere que puedan tratarse de eventos tardíos relacionados con la progresión de las GMSI⁵⁵.

Las variaciones en el número de copias es la alteración del genoma más frecuente en los pacientes con GMSI, detectándose hasta en un 60%. Incluyen las ganancias de 1q, 3p, 6p, 9p, 11q, 19p, 21q o las deleciones de 1p, 16q y 22q^{52,53,55}. La más prevalente es la ganancia de 1q y se detecta hasta en un 30% de los pacientes. Está descrita una adquisición temporal de estas variaciones en el número de copias, ya que algunas son más frecuentes en etapas posteriores. La deleción 6q, característica de la MW, no se detecta en la GMSI tipo IgM, por lo que se trataría de un evento genético secundario⁵⁶. Otras alteraciones tradicionalmente analizadas en el MM, como la deleción de 13q y la deleción de 17p, también se detectan en las GMSI aunque con una frecuencia mucho menor⁵³.

Por otro lado, las mutaciones somáticas también pueden ser detectadas, aunque es poco frecuente. En las GMSI tipo no IgM las más frecuentemente detectadas son las que afectan a los genes implicados en distintas vías metabólicas, como MAP cinasas y LTB⁵². Las GMSI tipo IgM presentan un amplio espectro de mutaciones somáticas, siendo la más frecuente *MYD88 L265P* (> 90%), seguida de *CXCR4* y *KMT2D*⁵⁷.

4.4. Microambiente tumoral

El microambiente medular está formado por: los elementos celulares (células del sistema inmune, adipocitos, células endoteliales, células mesenquimales, células estromales, osteoblastos, osteoclastos), la matriz extracelular (proteoglicanos, glucosaminoglicanos, glucoproteínas ligadas al ligando N de la integrina) y los elementos solubles (citocinas, factores de crecimiento, moléculas de adhesión...) ⁵⁸. La interacción de las CPs con los elementos del microambiente a través de citocinas y factores de crecimiento va a favorecer un ambiente permisivo para la expansión de las CPc y la eventual evolución de las GMSI a otras enfermedades ⁵⁹.

Recientemente, se ha descrito cómo el microambiente no inmune de la MO contribuye también a la progresión de las GMSI. En este sentido, se ha observado un aumento de la angiogénesis y las vías de señalización de citocinas en las células endoteliales de los pacientes con MM. Además, el aumento de la remodelación ósea y la respuesta inflamatoria son un reflejo de la progresión a MM en las células mesenquimales, según lo descrito por Cenzano *et al*⁶⁰.

4.5. Asociación con otras enfermedades

Clásicamente, la estimulación crónica antigénica se ha considerado un factor clave en el desarrollo de las GMSI. Según esta teoría, la estimulación persistente

del sistema inmune favorecería la proliferación de las CPs, pudiendo adquirir un evento genético, lo que favorecería el desarrollo clonal y la aparición de una GMSI⁵⁰.

Diversos estudios han establecido una asociación positiva entre la historia previa de infecciones bacterianas o virales y de enfermedades autoinmunes y el desarrollo de una GMSI, estableciendo una prevalencia hasta dos veces mayor en los pacientes con historia de enfermedad autoinmune. Sin embargo, en el estudio islandés *iStopMM* no se ha observado una asociación entre la GMSI y las enfermedades autoinmunes⁶¹.

La presencia de GMSI se ha relacionado con un aumento del riesgo cardiovascular en diversos estudios poblacionales, estableciendo un riesgo entre 1,2 y 1,5 veces mayor de presentar enfermedad cardiovascular^{16,62,63}.

La GMSI también se ha asociado con un aumento del riesgo de osteoporosis y osteopenia en diversos estudios poblacionales⁶⁴.

Existe controversia en los diferentes estudios publicados entre la asociación de la GMSI y un mayor riesgo de trombosis^{64–67}. Recientemente, a través del proyecto islandés *iStopMM* se ha demostrado la relación de la GMSI y la trombosis, aumentando el riesgo de trombosis venosa hasta 1,3 veces en los pacientes con GMSI, pero no de trombosis arterial⁶⁸.

Aunque existen discrepancias entre los diversos estudios, el síndrome metabólico, y concretamente la obesidad, también parecen asociarse con mayor riesgo de desarrollar una GMSI⁶⁹. Es clásica también la mayor prevalencia de GMSI en individuos con enfermedad de Gaucher⁷⁰.

La asociación de GMSI con la mayoría de las enfermedades se ha realizado a partir de estudios retrospectivos. El estudio *iStopMM* ha mostrado que las personas con GMSI diagnosticada a raíz de enfermedades subyacentes presentan más comorbilidades que aquellas GMSI diagnosticadas a través del cribado poblacional. Este sesgo de selección puede haber afectado a algunos estudios que establecen asociaciones entre la GMSI y determinadas entidades, pudiendo no ser del todo

ciertas o estar sobreestimadas. Por ello, proponen que para establecer con mayor certeza la asociación entre GMSI y una enfermedad concreta se utilicen estudios de cribado poblacional⁷¹.

5. HISTORIA NATURAL Y RIESGO DE PROGRESIÓN

El comportamiento de las GMSI es generalmente indolente, sin embargo, casi una décima parte progresarán a otras enfermedades, con una tasa de progresión anual global del 1% en individuos mayores de 50 años¹¹. En un estudio realizado en EEUU con 1384 pacientes diagnosticados de GMSI el riesgo de progresión fue del 10% a los 10 años, 18% a los 20, 28% a los 30 y 36% a los 40 años⁷². A pesar de que la mayoría de los MM se originan de una GMSI tipo no IgM, las GMSI de cadenas ligeras también pueden progresar a MM, aunque menos frecuentemente, con una tasa de progresión de un 0,3% al año⁷³.

5.1. Factores relacionados con la progresión de las GMSI

A lo largo del tiempo se han descrito diferentes factores pronósticos del riesgo de progresión a MM. La evaluación de estos factores es necesaria en el momento del diagnóstico para identificar aquellos pacientes con mayor riesgo de progresión y poder así realizar un seguimiento individualizado⁷⁴.

5.1.1. Componente monoclonal

El valor inicial del CM se considera el factor de riesgo de progresión con mayor impacto pronóstico^{11,75}. Según lo reportado por Kyle *et al*¹¹, los pacientes con un $CM \geq 1,5$ y $\geq 2,5$ g/dL presentaron una probabilidad 2 y 5 veces mayor de progresión, respectivamente, en comparación con aquellos con un CM de 0,5 g/dL.

Diversos estudios han considerado el aumento progresivo del CM, durante los primeros años de seguimiento, como factor predictivo de riesgo de progresión a otras enfermedades. Rosiñol *et al*⁷⁵ acuñaron el término *evolving* para hacer referencia a los pacientes con GMSI que presentaban un aumento progresivo y anual del CM, al menos 0,5 g/dL en cada determinación, durante los tres primeros años de seguimiento. Este grupo de pacientes presentó un riesgo de progresión del 55 y 80% a los 10 y 20 años, respectivamente, en comparación con el 10 y 13% de los pacientes no *evolving*. También se ha asociado el patrón *evolving* con otros factores de riesgo ya conocidos, como la presencia de un CM > 1,5 g/dL y de la rCLL alterado, demostrando la utilidad del fenotipo *evolving/no evolving* como factor predictor de progresión⁷⁶.

5.1.2. Tipo de inmunoglobulina

Los pacientes con GMSI tipo IgA o IgM presentan mayor riesgo de progresión en comparación con el isotipo IgG, de acuerdo con lo descrito en múltiples estudios^{11,77,78}.

Kyle *et al*⁷² evaluaron el riesgo de progresión en función del tipo de Ig implicada (IgM vs. no IgM) en 1384 pacientes del sureste de Minnesota. Con una mediana de seguimiento de 34 años, los pacientes con GMSI tipo IgM y 2 factores de riesgo (rCLL alterada y concentración de CM $\geq$ 1,5 g/dL) presentaban un riesgo de progresión a los 20 años del 55% en comparación con el 41% y el 19% en los que presentaban sólo uno o ningún factor de riesgo, respectivamente. Mientras que en los pacientes con GMSI no IgM el riesgo de progresión a los 20 años fue del 30%, 20% y 7% en función de si presentaron dos, uno, o ningún factor de riesgo, respectivamente.

5.1.3. *Ratio de cadenas ligeras libres en suero*

En un estudio con 1148 pacientes, Rajkumar *et al*⁷⁹ demostraron que la rCLL alterada era un factor independiente de riesgo de progresión a MM. En este estudio los pacientes con una rCLL alterada presentaron un riesgo de progresión mayor en comparación con un 5% en aquellos con la rCLL normal (17% vs. 5% a los 10 años). Además, como se detallará más adelante, la rCLL alterada constituye, junto con el valor de CM < 1,5 g/dL y el isotipo no IgG, uno de los factores de riesgo de progresión del modelo de la Clínica Mayo.

5.1.4. *Infiltración de la médula ósea*

El porcentaje de CPs en MO evaluado por microscopía óptica en los pacientes con GMSI se ha asociado con el riesgo de progresión. Cesana *et al*⁷⁸ describieron que los pacientes con un porcentaje $\geq 5\%$ de CPs en MO presentaban un riesgo de progresión 2 veces mayor respecto a aquellos con un porcentaje inferior. Similares resultados fueron descritos por Pérez-Persona *et al*⁸⁰, que mostraron que la infiltración de CPs $\geq 5\%$ aumentó significativamente el riesgo de progresión.

Además, utilizaron la citometría de flujo (CMF) para conocer el porcentaje de CPc en la MO de 407 pacientes con GMSI y 93 con MMq. La presencia de más del 95% de CPc dentro del compartimento medular de CPs en MO demostró ser un factor de riesgo independiente de progresión en ambos grupos, de manera que los pacientes con > 95% de CPc en MO presentaron un riesgo de progresión del 24% a los 5 años frente al 4% en aquellos con menos del 95% de CPc.

5.1.5. *Inmunoparesia*

La inmunoparesia se define como la disminución de al menos un 25% por debajo del límite de la normalidad de una o dos de las Igs no implicadas en la GMSI, y suele estar presente en un 30-40% de los pacientes en el momento del diagnóstico^{11,72}. Tradicionalmente la presencia de inmunoparesia se ha asociado

con un aumento del riesgo de progresión a MM^{78,80}. La inmunoparesia demostró ser también factor pronóstico independiente de progresión en los pacientes con MMq según el estudio de Pérez-Persona *et al*⁸⁰.

Turesson *et al*⁸¹ también describieron la inmunoparesia como factor de riesgo independiente de progresión en la GMSI en un estudio realizado con 728 pacientes suecos seguidos durante 30 años, observándose un riesgo de progresión similar entre aquellos con inmunoparesia de una o dos Igs. Sin embargo, según lo observado por Kyle *et al*⁷², el riesgo de progresión fue dos veces mayor en los pacientes con inmunoparesia de dos Igs, no objetivándose este efecto en aquellos con una sola Ig afectada.

5.1.6. Otros factores de riesgo

Existen estudios que han identificado otros factores pronósticos analíticos, genéticos y de imagen, relacionados con el riesgo de progresión.

Pérez-Persona *et al*⁸⁰ demostraron que la presencia de aneuploidía del ADN evaluada mediante CMF en los pacientes con GMSI tenía un valor pronóstico independiente en el riesgo de progresión a MM. Los pacientes con aneuploidía presentaron un riesgo 4,3 veces mayor de progresión que aquellos con el ADN diploide.

Se ha demostrado que la resonancia magnética de cuerpo entero (RM) es más sensible a la hora de detectar lesiones focales que la serie ósea. La presencia de lesiones focales en la RM de los pacientes con GMSI constituye un factor independiente de progresión, incrementando hasta cuatro veces el riesgo de progresión a MM^{82,83}.

La presencia de proteinuria Bence Jones (BJ) en orina de 24 horas en pacientes con GMSI también se ha identificado como factor independiente de riesgo de progresión a MM⁷⁸.

Diversos estudios han analizado el papel de los pares específicos de cadenas pesadas-ligeras (HLC) de cada isotipo de Igs en los pacientes con GMSI, demostrando que la supresión de la HLC del isotipo de Ig no implicada y de las Igs policlonales constituye un factor de riesgo de progresión ya que aumenta hasta casi 2 veces el riesgo de progresión⁸⁴⁻⁸⁶.

La presencia y la cantidad de CPs circulantes en los pacientes con GMSI también se ha asociado con mayor riesgo de progresión a MM⁸⁷⁻⁸⁹. En este sentido, Kumar *et al*⁸⁷ establecieron un riesgo de progresión dos veces mayor en aquellos pacientes con CPs circulantes. Teniendo en cuenta la presencia de CPs circulantes, el valor del CM ≥ 2 g/dL y el isotipo no IgG identificaron cuatro grupos de pacientes con diferente supervivencia libre de progresión (SLP). Más recientemente, Kastritis *et al*⁹⁰, en un estudio realizado con pacientes con GMSI y MMq, observaron que la presencia de CPs circulantes aumentó hasta 4 veces el riesgo de progresión a MM. Sin embargo, es necesario mayor seguimiento para definir mejor el papel de las CPs circulantes en los pacientes con GMSI.

La glicosilación de la cadena ligera monoclonal detectada mediante EM se ha identificado como factor de riesgo de progresión a MM, amiloidosis y otras discrasias de CPs en un estudio de más de 400 pacientes llevado a cabo por investigadores de la Clínica Mayo⁹¹.

5.2. Modelos predictivos de progresión en las GMSI

El riesgo anual de progresión de las GMSI es del 1%, siendo el riesgo del 10% a los 10 años, 18% a los 20 años, 28% a los 30 años, 36% a los 35 años y 36% a los 40 años de acuerdo a lo descrito en diversos estudios^{7,11,72}.

Tradicionalmente, se ha considerado que la GMSI precede siempre al MM, aunque no todos los pacientes con GMSI van a progresar a MM^{1,58,92}.

A pesar de que globalmente el riesgo de progresión en los pacientes con GMSI es bajo, se han establecido diversos modelos pronósticos para identificar a los

pacientes con mayor riesgo de progresión y mejorar las estrategias de seguimiento en estos pacientes. Entre estos modelos destacan el modelo pronóstico de la Clínica Mayo, el del grupo GEM-PETHEMA y el basado en el patrón fenotípico GMSI-like (Tabla 4).

5.2.1. Modelo pronóstico de la Clínica Mayo

Rajkumar *et al*⁷⁹ realizaron un estudio incluyendo 1148 pacientes del sureste de Minnesota con una mediana de seguimiento de 15 años e identificaron tres factores de riesgo de progresión independientes. El primer factor fue la concentración del CM ($\geq 1,5$ g/dL), que aumentó el riesgo de progresión hasta 2,6 veces respecto a los pacientes con un CM $< 1,5$ g/dL. El segundo factor era el tipo de Ig (GMSI no IgG), de manera que los pacientes con GMSI no IgG presentaron un riesgo de progresión 2,6 veces superior en comparación con las GMSI IgG. El último factor fue la presencia de una rCLL alterada ($< 0,26$ o $> 1,65$), que aumentó hasta 2,4 veces el riesgo de progresión.

En este estudio, la rCLL alterada aportó un valor adicional a los subgrupos de GMSI estratificados previamente por los dos factores de riesgo ya conocidos, el valor y el subtipo de CM. En el grupo de pacientes considerados de bajo riesgo (CM $< 1,5$ g/dL e isotipo IgG), la rCLL alterada aumentó 7,4 veces el riesgo de progresión. De la misma manera, el riesgo de progresión fue 2,2 veces superior en los pacientes con la rCLL alterada en el grupo de riesgo intermedio (CM $\geq 1,5$ g/dL o isotipo no IgG), y 1,5 veces superior en el grupo de alto riesgo (CM $\geq 1,5$ g/dL e isotipo no IgG).

Teniendo en cuenta estos tres factores, se elaboró un modelo de estratificación pronóstica, clasificando a los pacientes en cuatro grupos de riesgo: bajo riesgo (ninguno de los factores de riesgo), intermedio bajo (1 factor de riesgo), intermedio alto (2 factores de riesgo) y alto riesgo (los 3 factores de riesgo). De esta manera, los pacientes de bajo riesgo presentaron un riesgo de progresión a los 20 años del

5% frente al 21% en los de riesgo intermedio bajo, 37% en los de riesgo intermedio alto y 58% en los de alto riesgo.

5.2.2. *Modelo pronóstico del grupo español de mieloma/GEM-PETHEMA*

El modelo pronóstico propuesto por Pérez-Persona *et al*⁸⁰ surgió a partir de un estudio realizado con 407 pacientes con GMSI del Hospital Universitario de Salamanca, con una mediana de seguimiento de 56 meses. En este estudio emplearon la CMF multiparamétrica para establecer la presencia de un porcentaje $\geq 95\%$ de CPc dentro del compartimento medular de CPs en MO y la aneuploidía del índice de ADN de las CPs. Estratificaron a los pacientes en 3 grupos de riesgo en función de si presentaban ninguno, uno o los dos factores de riesgo y en base a esto, establecieron un riesgo de progresión a los 5 años del 2%, 10% y 46%, respectivamente.

Posteriormente, en otro estudio con 311 pacientes con GMSI evaluaron el papel del patrón *evolving* y la presencia de un porcentaje $\geq 95\%$ de CPc (dentro de las CPs de la MO) en el riesgo de progresión e identificaron 3 grupos de riesgo en función de si presentaban dos, uno o ningún factor de riesgo. De acuerdo con esto, establecieron un riesgo de progresión a los 7 años del 2%, 16% y 72% para los pacientes con ninguno, uno y dos factores de riesgo, respectivamente⁹³.

5.2.3. *Modelo pronóstico basado en el patrón fenotípico GMSI-like*

Recientemente, Burgos *et al*⁹⁴ han elaborado un algoritmo para identificar a los pacientes con gammapatías monoclonales que presentan un patrón fenotípico similar a GMSI, denominado GMSI-like, basándose en el porcentaje total de CPs en MO y el porcentaje de CPc dentro del compartimento de CPs en MO analizados mediante CMF. Se incluyeron en el estudio 584 pacientes con GMSI, 488 pacientes con MMq, 3870 pacientes con MM y 211 pacientes con amiloidosis AL en el estudio.

Utilizaron un modelo de regresión logística para clasificar a los pacientes en función del porcentaje de CPs en MO y el porcentaje de CPc dentro del compartimento de CPs. En base a los coeficientes obtenidos se clasificó a los pacientes en patrón fenotípico GMSI-*like*, patrón intermedio y patrón MM-*like* en función de si el resultado era $\geq 0,350$; $< 0,350$ y $\geq 0,05$ y $< 0,05$, respectivamente.

Los pacientes con MMq, incluidos en España, con un patrón fenotípico GMSI-*like* presentaron una tasa progresión a MM a los 2 años del 4,5% frente al 28% y 63% de los pacientes con patrones intermedio y MM-*like*, respectivamente.

En los pacientes con MM activo, el patrón fenotípico GMSI-*like* resultó ser un factor independiente, con una SLP (Hazard ratio [HR] 0,49; $P=0,001$) y una supervivencia global (SG) más prolongadas (HR 0,56; $P=0,039$). Además, tomando como referencia el sistema de estadificación pronóstica revisado (R-ISS), desarrollaron una nueva clasificación para los pacientes que tenían un patrón fenotípico GMSI-*like*. De esta manera, establecieron un nuevo subgrupo de pacientes denominado R-ISS 0 que incluía a los pacientes con R-ISS 1 originalmente y un fenotipo GMSI-*like*. Estos pacientes con R-ISS 0 presentaron una SLP superior a la de los pacientes con R-ISS 1 (64% vs. 49%), así como una SG (92% vs. 85%).

Igualmente, se aplicó el algoritmo en los pacientes con amiloidosis AL, observándose diferencias en la SLP con una mediana de 47, 20 y 1 mes para los pacientes con fenotipo GMSI-*like*, intermedio y MM-*like*, respectivamente.

5.2.4. Modelo de riesgo de progresión PANGEA

En el instituto Dana-Farber se elaboró otro algoritmo con biomarcadores variables en el tiempo para predecir el riesgo de progresión a MM en los pacientes con GMSI⁹⁵. Se incluyeron 4931 pacientes con GMSI y 1510 con MMq. Utilizaron la edad, la rCLL, la concentración de CM, la función renal, el porcentaje de CPs en MO y la evolución de los niveles de hemoglobina (Hb) como biomarcadores.

Elaboraron dos modelos, uno incluyendo todos los biomarcadores mencionados (modelo PANGEA MO) y otro sin los biomarcadores que precisaban de la realización de una MO (PANGEA sin MO) para predecir el riesgo de progresión de las GMSI y los MMq a MM.

Para comparar la eficacia de este modelo con otros modelos de estratificación pronóstica, dividieron a los pacientes en cuatro grupos (riesgo bajo, intermedio bajo, intermedio alto y alto riesgo) en función del riesgo previsto por los modelos PANGEA. Sin embargo, se trata de un modelo más complejo que los descritos anteriormente, en el que para predecir el riesgo de forma más precisa se requiere más de una medición de los parámetros pronósticos. Además, las cohortes de validación son heterogéneas, por lo que se requieren estudios de validación adicionales y un seguimiento más prolongado para determinar la aplicabilidad de este modelo en la práctica clínica habitual.

Tabla 4. Modelos de estratificación pronóstica de las GMSI^{79,80,94}

Modelo pronóstico	Factores de riesgo (FR)	Grupo de riesgo (Número de FR)	Riesgo de progresión (%)*
Clínica Mayo	Isotipo no IgG CM $\geq 1,5$ g/dL rCLL alterada ($<0,26$ o $>1,65$)	Bajo (0) Intermedio-bajo (1) Intermedio-alto (2) Alto (3)	5 21 37 58
Grupo GEM-PETHEMA	$\geq 95\%$ de CPc dentro de las CPs de MO ADN aneuploide	Bajo (0) Intermedio (1) Alto (2)	2 10 46
Grupo GEM-PETHEMA	$\geq 95\%$ de CPc dentro de las CPs de MO Patrón <i>evolving</i>	Bajo (1) Intermedio (2) Alto (3)	2 16 72
Patrón fenotípico GMSI-like	Porcentaje total CPs en MO por CMF Porcentaje CPc dentro del compartimento de CPs en MO por CMF	GMSI-like Intermedio MM-like	4,5 28 63

Abreviaturas: CM: componente monoclonal; CMF: citometría de flujo; CPc: células plasmáticas clonales; CPs: células plasmáticas; GMSI: gammapatía monoclonal de significado incierto; MM: mieloma múltiple; MMq: mieloma múltiple quiescente; MO: médula ósea; rCLL: ratio de cadenas ligeras libres.

*Riesgo de progresión a los 20 años según el modelo de la Clínica Mayo, a los 5 y 7 años, respectivamente, según el grupo GEM-PETHEMA y a los 2 años según el patrón fenotípico GMSI-like (este último en los pacientes con MMq).

6. DIAGNÓSTICO Y CRIBADO

La GMSI constituye una entidad benigna, asintomática por definición y diagnosticada de manera incidental en la mayoría de los pacientes al detectarse un pico monoclonal en el proteinograma solicitado por diferentes motivos.

Para una correcta aproximación diagnóstica, son fundamentales una amplia historia clínica y exploración física. El estudio se debe completar con la siguiente batería de pruebas⁹⁶.

- Pruebas de laboratorio que incluyan una electroforesis e IF de proteínas en suero y orina y la cuantificación de las CLL, un hemograma completo, la creatinina sérica, el aclaramiento de creatinina, el calcio, las proteínas totales, la albúmina y los marcadores cardíacos en caso de sospecha de amiloidosis.
- Aspirado y/o biopsia de MO: para conocer el porcentaje de CPs totales y el porcentaje de CPc por CMF. Además, se realizará un análisis citogenético mediante hibridación *in situ* fluorescente (HISF) en CPs purificadas de las alteraciones citogenéticas t(11;14), del17p, t(4;14), t(14;16) y ganancia 1q.
- Pruebas de imagen: la serie ósea ha quedado relegada por técnicas de imagen con mayor sensibilidad como la tomografía computarizada (TC)

de baja dosis, la tomografía por emisión de positrones (PET)/TC o la RM de cuerpo entero o de columna y pelvis.

- Biopsia de grasa abdominal con realización de tinción rojo Congo y tipificación si existe sospecha de amiloidosis AL.

Hoy en día, en las personas asintomáticas no existen unas recomendaciones establecidas para el cribado de las GMSI⁹⁷. El estudio *iStopMM* clasificó a los pacientes islandeses sometidos al cribado poblacional de GMSI en tres grupos: 1) los pacientes a los que no se les informa de si tienen o no una GMSI y son manejados como si no se hubieran sometido al cribado; 2) los pacientes a los que se realiza un seguimiento según la práctica clínica habitual y 3) los pacientes con un seguimiento intensificado, a los que independientemente del riesgo de la GMSI se realiza biopsia de MO y prueba de imagen al diagnóstico y un seguimiento anual (incluyendo péptido pro natriurético cerebral N terminal (NT-proBNP), troponina T (cTnT), albúmina y ECG). Tras una mediana de seguimiento de 4 años y medio, en el grupo con seguimiento intensificado se identificaron más progresiones a MMq que en el grupo con seguimiento habitual (9,1% vs. 0,3%; $P<0,001$). No hubo diferencias en la identificación de las progresiones a entidades sintomáticas, como MM o MW, pero sí se identificaron antes (aproximadamente 1 años) que en el grupo con seguimiento habitual y globalmente con menor afectación orgánica. Por tanto, esta estrategia permitió un diagnóstico precoz tanto de las formas asintomáticas como sintomáticas de MM. Además, el seguimiento intensificado no tuvo un impacto psicológico negativo⁹⁸. Sin embargo, se necesita un seguimiento más a largo plazo para determinar si esta estrategia se traduce en mejores resultados para los pacientes.

A pesar de la definición de GMSI, no todos los pacientes con GMSI van a precisar la realización de pruebas complementarias (*Figura 2*)⁹⁹. En las GMSI de bajo riesgo, según el sistema de estadificación de la Clínica Mayo, la realización de la biopsia

de MO y la prueba de imagen pueden diferirse. Dado que la GMSI tipo IgM se asocia frecuentemente con la MW y que es raro que esta entidad produzca lesiones líticas, no es necesario realizar biopsia de MO si el CM es inferior a 1,5 g/dL, ni tampoco prueba de imagen en ausencia de sintomatología. Pese a la falta de evidencia en el abordaje de las GMSI de cadenas ligeras, no está indicado realizar pruebas de imagen ni biopsia de MO si la rCLL es baja (generalmente inferior a 8); sin embargo, sí se debe solicitar estudio de proteínas en orina de 24 horas con albuminuria y los marcadores de daño cardíaco al diagnóstico por su riesgo de asociación con la amiloidosis AL¹⁰⁰.

En el resto de los pacientes, tanto la prueba de imagen (TC toraco-abdomino-pélvico de baja dosis preferiblemente) como el estudio de MO, están recomendados en el momento del diagnóstico.

En este contexto, en el proyecto *iStopMM* del grupo islandés han desarrollado un modelo predictivo para establecer el riesgo que tiene un paciente con GMSI de presentar > 10% CPs en MO (y por tanto, de tener un MMq) con el fin de individualizar la realización del aspirado/biopsia de MO¹⁰¹.



Figura 2. Algoritmo para el cribado de GMSI. *Según el sistema de estratificación pronóstica de la Clínica Mayo.

7. SEGUIMIENTO

Aunque el objetivo del seguimiento en los individuos con GMSI es detectar la progresión de forma precoz, sin embargo, no hay consenso en las recomendaciones sobre la monitorización de estos pacientes entre las diferentes guías⁹. Generalmente, teniendo en cuenta que el riesgo de progresión no disminuye en la GMSI, se suele aconsejar un seguimiento de por vida con el objetivo de detectar la progresión antes de que aparezcan complicaciones graves.

Actualmente, la guía más utilizada es la del *European Myeloma Network (EMN)* del año 2014¹⁰⁰, que se basa en el modelo de estratificación pronóstica de la Clínica Mayo. Teniendo en cuenta estas recomendaciones, todos los pacientes con GMSI deben ser reevaluados a los 6 meses del diagnóstico. Posteriormente, las GMSI de bajo riesgo y estables clínica y analíticamente deben seguirse cada 1-2 años. Dado que el riesgo de progresión en estos pacientes es muy bajo (5% a los 20 años), en casos seleccionados podría discontinuarse el seguimiento y retomarse en caso de que aparecieran signos o síntomas de alarma. También podría no realizarse seguimiento en pacientes con una esperanza de vida corta. En los pacientes con GMSI de riesgo intermedio o alto, tras la primera reevaluación, se debe realizar un seguimiento anual. A pesar de que el riesgo de progresión en las GMSI de cadenas ligeras es bajo, el riesgo de desarrollar enfermedad renal no es despreciable. En estos pacientes se recomienda una evaluación a los 6 meses y posteriormente, seguimiento anual (*Tabla 5*).

Tabla 5. Recomendaciones del EMN para el seguimiento de las GMSI¹⁰⁰

	GMSI de riesgo bajo	GMSI de riesgo intermedio o alto	GMSI de cadenas ligeras
Seguimiento	A los 6 meses y si estable, cada 1-2 años o interrumpir y reiniciar si síntomas sugerentes de progresión	A los 6 meses y, posteriormente, anual	A los 6 meses y, posteriormente, anual
Pruebas recomendadas	Hemograma, electroforesis e IF en sangre y orina, CLL, calcio y creatinina sérica		Lo anterior, albuminuria y marcadores cardíacos

Abreviaturas: CLL: cadenas ligeras libres; EMN: *European Myeloma Network*; GMSI: gammopatía monoclonal de significado incierto; IF: inmunofijación.

Hoy en día no existen estrategias que hayan demostrado cómo prevenir la progresión de la GMSI a MM. Varios estudios han sugerido que en casos de GMSI relacionados con la estimulación antigénica crónica por el VHC, el tratamiento antiviral podría jugar un papel protector¹⁰². Un aumento del CM o de las CLL deben alertarnos de la sospecha de progresión, que puede ocurrir hasta en la mitad de los pacientes con GMSI. Igualmente, ante la aparición de signos o síntomas no explicables por otra causa (anemia, insuficiencia renal, hipercalcemia, fracturas óseas, síndrome nefrótico, etc) se debe descartar progresión. En todos estos casos, se recomienda realizar la batería de pruebas complementarias en función de la sospecha clínica para instaurar el tratamiento con la mayor brevedad posible.

8. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Aunque normalmente en una GMSI la población celular patológica es un clon pequeño de células B quiescente y asintomático, este clon puede producir daño en distintos órganos, sin llegar a cumplir criterios de MM. Esta situación, cada vez más

frecuente, constituye una nueva entidad clínica denominada la gammopatía monoclonal de significado clínico (GMSC)¹⁰³. Su diagnóstico es complejo dada la alta prevalencia de la GMSI, por lo que idealmente habría que demostrar que la paraproteína es la responsable del daño tisular y las subsiguientes manifestaciones clínicas.

El espectro de las GMSC es amplio debido a los distintos mecanismos fisiopatológicos y la diversidad de órganos que pueden verse afectados. El daño orgánico producido por la paraproteína suele deberse al depósito de toda o parte de la proteína monoclonal en los tejidos, adoptando diversas formas o configuraciones. Igualmente, el daño orgánico puede producirse por otros mecanismos, como la formación de inmunocomplejos, autoanticuerpos contra un antígeno tisular y la activación del complemento¹⁰³. El riñón constituye uno de los órganos diana de estas entidades, aunque con frecuencia también pueden causar afectación cutánea, nerviosa u ocular. A pesar de que todavía son entidades poco reconocidas, es fundamental la detección precoz, ya que en ocasiones es necesaria una intervención temprana para preservar la función del órgano afecto.

El término gammopatía monoclonal de significado renal (GMSR) hace referencia al conjunto de manifestaciones renales causadas por el depósito en el riñón de una proteína monoclonal secretada por un clon de CPs. La mayoría de estas entidades son trastornos glomerulares, y las lesiones se clasifican en función de las características de los depósitos de la proteína monoclonal en la microscopía electrónica: organizados, no organizados (como la enfermedad por depósito de cadenas pesadas y la glomerulonefritis proliferativa con depósitos de Ig monoclonales) y ausentes (glomerulopatía C3 con gammopatía monoclonal). A su vez, los depósitos organizados se pueden clasificar en: fibrilares (amiloidosis AL), microtubulares (crioglobulinemia y glomerulonefritis inmunitactoide) o cristaloides (tubulopatía proximal de cadenas ligeras).

Entre las manifestaciones clínicas más frecuentes de las GMSR se encuentran la proteinuria, el síndrome nefrótico, la insuficiencia renal crónica, la hematuria, la hipocomplementemia y la hipertensión¹⁰⁴.

En un 3-5% de los pacientes con neuropatía periférica (NP) se detecta también un CM, es decir, presentan una gammopatía asociada, con mayor frecuencia de tipo IgM, siendo difícil establecer la relación de causalidad. En casi la mitad de los pacientes con GMSI tipo IgM y NP asociada, se han identificado autoanticuerpos contra la glicoproteína asociada a la mielina (anti-MAG) mientras que las GMSI tipo IgG o IgA se asocian más frecuentemente con anticuerpos (Ac) anti-gangliósido. En general, la neuropatía asociada a la GMSI tipo IgM se presenta como una neuropatía desmielinizante distal y simétrica, que produce ataxia sensitiva, aunque la afectación motora también puede estar presente y es típicamente moderada y distal. En cambio, al no existir una relación causal demostrada entre la GMSI no IgM y la neuropatía, las GMSI tipo IgG o IgA pueden observarse en un amplio espectro de entidades de este tipo, desde la neuropatía periférica axonal sensitiva que progresa lentamente a un déficit motor hasta la clásica polirradiculopatía desmielinizante inflamatoria crónica¹⁰⁵. La biopsia del nervio sural ha sido durante mucho tiempo una herramienta útil para el diagnóstico de las neuropatías y ha contribuido a la comprensión de la patogénesis de las inmunomediadas, como las neuropatías anti-MAG¹⁰⁶. Sin embargo, a diferencia de la biopsia renal que es relativamente segura, la biopsia de nervio puede asociarse a déficits sensoriales o motores permanentes, por lo que no se suele usar como método diagnóstico. Por tanto, en ausencia de métodos capaces de establecer una relación definitiva entre GMSI y NP, el diagnóstico de las gammopatías asociadas a NP sería de exclusión¹⁰⁷.

Las gammopatías monoclonales de significado cutáneo incluyen las manifestaciones cutáneas asociadas a las GMSI y pueden estar causadas por una actividad patológica de las Igs, depósitos vasculares o extravasculares o una

respuesta anormal de las citocinas. Entre los cambios cutáneos se incluyen pápulas, placas, púrpuras, petequias, úlceras y alteraciones ungueales. La crioglobulinemia de tipo 1, el síndrome de Schnitzler, el pioderma gangrenoso, el escleromixedema y la cutis laxa adquirida constituyen las entidades cutáneas más frecuentemente asociadas con GMSI¹⁰⁸.

El daño ocular asociado a las GMSI se debe principalmente a la queratopatía por gammapatía monoclonal o queratopatía paraproteinémica. Se trata de una entidad rara, más frecuentemente asociada a la GMSI tipo IgG, causada por depósitos corneales que pueden provocar distrofia ocular, con la consecuente pérdida gradual de la agudeza visual¹⁰⁸.

Además de las entidades anteriormente mencionadas es muy importante realizar un adecuado diagnóstico diferencial de las GMSI con el síndrome de POEMS (polirradiculopatía, organomegalia, endocrinopatía, componente monoclonal y lesiones cutáneas) y la amiloidosis AL, entidad que se detallará más adelante por constituir dos capítulos de la presente tesis doctoral.

9. ABORDAJE CLÍNICO

No existen estrategias de tratamiento establecidas hoy en día en los individuos con GMSI. La estrategia *watch and wait* está ampliamente aceptada y el tratamiento sólo estaría indicado en caso de progresión a enfermedad sintomática¹⁰⁹.

El tratamiento más adecuado para las GMSC se desconoce debido a la rareza de algunos síndromes y a que se trata de entidades poco conocidas todavía¹⁰⁸. Actualmente, existen dos estrategias terapéuticas: una basada en regímenes anti-MM y la otra en agentes inmunosupresores o inmunomoduladores.

Si el clon secretor es tipo de IgG o IgA se recomienda el uso de regímenes anti-mieloma. Los esquemas basados en bortezomib se han mostrado eficaces en estas situaciones¹¹⁰. En pacientes con GMSR refractaria, el daratumumab ha mostrado

ser una opción terapéutica prometedora, siendo capaz de alcanzar respuestas hematológicas (RH) precoces y profundas. Además, su uso en fases precoces podría evitar o retrasar la aparición de insuficiencia renal terminal¹¹¹.

Mientras que, si el clon es de tipo IgM, como ocurre en gran parte de las NP asociadas a GMSI, se aconseja la utilización de anticuerpos monoclonales anti-CD20 (como el rituximab) o lgs. Además, en estos pacientes, una exploración neurológica completa junto con un estudio electromiográfico y neuromuscular son fundamentales para determinar el grado y el comportamiento de la neuropatía y excluir otras causas de la misma, como el síndrome de POEMS o la amiloidosis AL¹⁰³.

El manejo de la amiloidosis AL se abordará de manera más detallada en el siguiente apartado.

10. AMILOIDOSIS DE CADENAS LIGERAS DE LAS INMUNOGLOBULINAS (AL)

10.1. Definición

La amiloidosis forma parte del grupo de las denominadas enfermedades conformacionales de las proteínas y es el resultado de la capacidad de ciertas proteínas para adoptar una estructura terciaria inestable dando lugar a fibrillas amiloides insolubles que se depositan en diversos tejidos¹¹². Se han descrito más de 30 proteínas como posibles responsables de la amiloidosis, y este número se está viendo incrementado con la incorporación del diagnóstico mediante la EM.

El depósito de amiloide puede ser sistémico o localizado, siendo este último mucho menos frecuente.

La amiloidosis de cadenas ligeras de las inmunoglobulinas (AL) es una de las formas más comunes de las enfermedades sistémicas, junto con la amiloidosis por

transtirretina (TTR) no mutada, cuya incidencia está aumentando en los últimos años como consecuencia de la mejora en las herramientas de diagnóstico. En esta entidad, el daño orgánico está producido por el depósito de una proteína monoclonal producida por un clon generalmente pequeño de CPs¹¹³. Menos frecuentemente, el depósito de amiloide en la amiloidosis AL puede quedar restringido a un solo tejido, como el tracto respiratorio, la piel o el tracto urinario, sin llegar a progresar una afectación multisistémica. Por tanto, el espectro de la amiloidosis AL es muy amplio, pudiendo variar desde formas localizadas que únicamente precisan terapias locales hasta entidades graves con afectación multiorgánica, que requieren un diagnóstico y tratamiento precoces¹¹⁴.

10.2. Epidemiología

Aunque la amiloidosis AL es una de las formas más frecuentes de amiloidosis sistémica, se trata de una entidad relativamente rara, con una incidencia entre 3-12 casos por millón de habitantes al año, y una prevalencia de 30000 y 45000 casos en EEUU y Europa, respectivamente¹¹⁵⁻¹¹⁷. Su prevalencia se ha visto aumentada en los últimos años gracias al mayor conocimiento de la enfermedad y la disponibilidad de nuevos tratamientos. Un estudio llevado a cabo en EEUU demostró que la prevalencia de amiloidosis AL en 2015 en la población estadounidense fue de 40,5 casos por millón, notablemente superior a los 15,5 casos por millón reportados en 2007¹¹⁸.

La amiloidosis AL es más frecuente en hombres que mujeres. La incidencia se incrementa con la edad y la mediana de edad al diagnóstico es de 65 años, siendo el 10% de los pacientes menores de 50 años^{116,119}. A pesar de la mayor incidencia de la GMSI y el MM en la población de raza negra, hasta el momento no se han descrito diferencias en la incidencia de la amiloidosis AL entre las diversas razas¹²⁰. Sin embargo, una vez evaluados, los pacientes negros no hispanos fueron más propensos a presentar una diferencia entre las cadenas ligeras libres en suero

implicadas y no implicadas (dCLL) ≥ 180 y una mayor afectación cardíaca respecto a otros grupos étnicos, según lo reportado por un estudio de la Universidad de Boston. Igualmente, la población hispana de este estudio presentó niveles significativamente más elevados de NT-proBNP que otras razas, con niveles > 700 pg/mL en la mayoría de pacientes¹²¹.

10.3. Etiopatogenia

La agregación de proteínas está regulada por la homeostasis proteica (proteostasis), que se encarga de mantener la conformación del proteoma, tanto intra como extracelular, y de que este se encuentre en la concentración y la ubicación adecuadas¹²². El mecanismo subyacente de la amiloidosis se basa en un plegamiento inadecuado de las proteínas, de manera que proteínas globulares solubles se convierten en un material amorfo insoluble, denominado amiloide, que se deposita en los tejidos produciendo daño orgánico. Estas proteínas tienen la capacidad para adquirir más de una forma patológica a través de distintos mecanismos, como son la propensión intrínseca de la proteína para adoptar una forma patológica, que se hace evidente por concentraciones persistentemente elevadas (cadenas ligeras), por la edad (transtirretina) o por mutaciones que afectan a la estructura primaria con cambios en un único aminoácido de la proteína (amiloidosis hereditaria)¹¹².

En estos casos en los que falla la proteostasis, las proteínas tienden a agregarse formando fibrillas amiloides que tienen una estructura de fibras beta cruzadas muy ordenadas. El componente amiloide sérico P, presente en los depósitos de amiloide, protege a las fibrillas amiloides de la degradación y junto con los glicosaminoglicanos, estabiliza estas fibrillas favoreciendo su depósito en los tejidos¹²².

En la amiloidosis AL, un clon de células B habitualmente pequeño e indolente es el responsable de la producción de la proteína amiloidogénica, la cadena ligera de

las inmunoglobulinas (IgL), que un 75% de los casos va a ser lambda. Las mutaciones somáticas en el gen de la región variable de la IgL disminuyen la estabilidad del plegamiento de las proteínas y, junto con la interacción de estas con el microambiente, favorecen el mal plegamiento de las mismas y la formación de oligómeros. Estos oligómeros pueden ejercer un efecto citotóxico directo sobre los órganos diana o bien, gracias al componente P, estabilizarse formando fibras amiloides, que a su vez se depositan en los tejidos produciendo daño orgánico¹²³ (Figura 3).

Diversos estudios han mostrado la preferencia de algunas fibrillas amiloides por depositarse en ciertos órganos: la IgL lambda de *IGLV6-57* tiende a acumularse en el riñón mientras que la IgL lambda de *IGLV1-44* en el corazón; sin embargo, el órgano diana de la IgL lambda de *IGLV1-33* es el hígado^{124,125}.

La alteración genética más frecuente en la amiloidosis AL es la t(11;14), presente en casi la mitad de los pacientes. Esta traslocación ocurre durante la conmutación del isotipo *IGH*, produciendo una sobreexpresión del protooncogén de ciclina D1, lo que le concede un papel en la patogénesis de la amiloidosis AL¹²⁶. En el 20% de los pacientes se pueden identificar ganancias de 1q en el clon de CPs. Se han descrito también traslocaciones consideradas de alto riesgo citogenético, como la t(4;14), la t(14;16) y la del17p, aunque en una frecuencia notablemente inferior a la del MM¹²⁷.

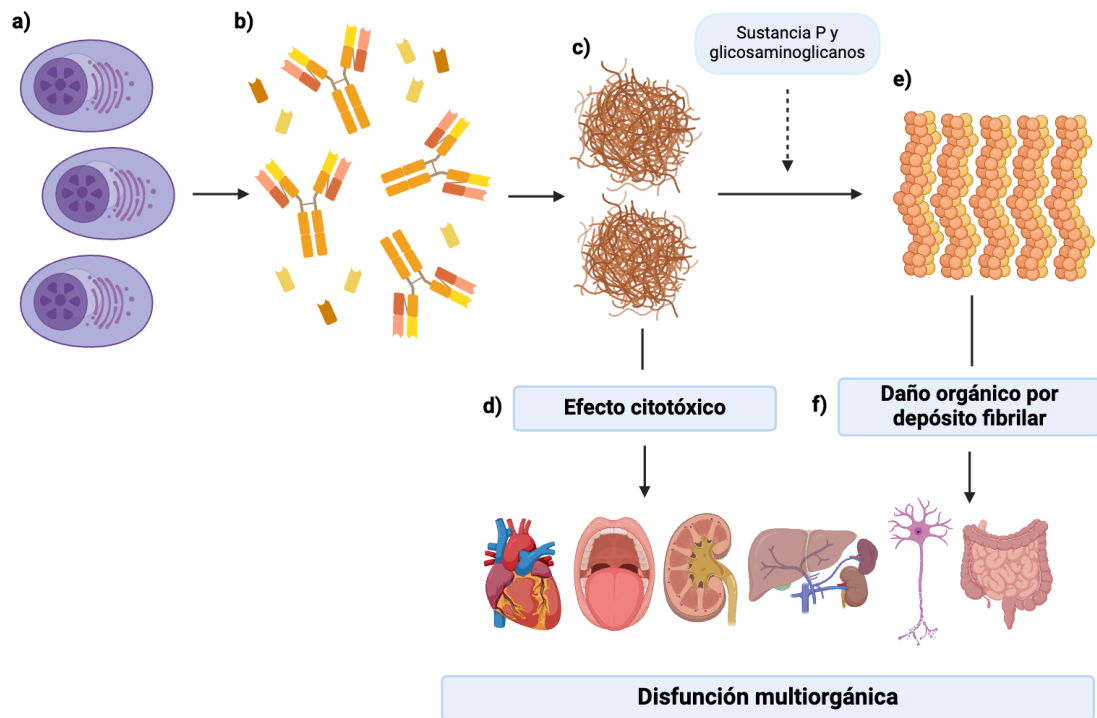


Figura 3. Patogénesis de la amiloidosis AL. Las células plasmáticas son las responsables de la producción de la proteína amiloidogénica **(a)**, en este caso la cadena ligera de las inmunoglobulinas **(b)**. Las mutaciones somáticas en la región variable de la cadena ligera de las inmunoglobulinas van a favorecer el plegamiento incorrecto de las proteínas y la formación de oligómeros **(c)**. A su vez, los oligómeros pueden ejercer un efecto citotóxico directo sobre los órganos diana **(d)** o bien, estabilizarse, mediante la sustancia P, y dar lugar a una ultraestructura ordenada de fibrillas beta-amiloides **(e)**, que se van a depositar en los diferentes tejidos **(f)**.

10.4. Presentación clínica

La amiloidosis AL es una enfermedad difícil de reconocer debido a la heterogeneidad y la inespecificidad de los síntomas. La presentación clínica va a depender del número y el tipo de órganos afectados, y más de la mitad de los pacientes presentan en el momento del diagnóstico síntomas inespecíficos, como la pérdida de peso o la astenia¹¹⁹. Sólo un tercio de los pacientes van a presentar exclusivamente afectación de un órgano al diagnóstico. El riñón y el corazón son los

órganos más frecuentemente afectados en la amiloidosis AL, aunque puede afectar a cualquier órgano con excepción del cerebro¹²⁸. La púrpura periorbitaria y la macroglosia son síntomas altamente específicos de amiloidosis AL, sin embargo, sólo están presentes en un 10-15% de pacientes¹²⁹.

Un 70% de los pacientes presentan afectación cardíaca al diagnóstico en forma de insuficiencia cardíaca con disfunción diastólica y engrosamiento del ventrículo izquierdo que se puede manifestar como disnea, hipotensión, síncope o edema periférico.

La afectación renal suele aparecer en un 60% de los pacientes y se caracteriza por una proteinuria no selectiva, que puede alcanzar rango nefrótico y que se manifiesta como edema periférico, y un fallo renal progresivo. El hígado puede verse afectado en un 20% de los pacientes, siendo característico el patrón de colestasis, acompañado o no de hepatomegalia. La neuropatía periférica, en forma de polineuropatía sensitivo-motora distal, o la afectación del sistema nervioso autónomo, a modo de hipotensión ortostática, están presentes en un 15-20% de los pacientes, lo mismo que el síndrome del túnel del carpo. La afectación gastrointestinal, presente en aproximadamente un 15% de los pacientes se caracteriza por síntomas de malabsorción o gastroparesia, y en ocasiones sangrado digestivo¹²⁸. Algunos pacientes presentan un déficit adquirido del factor X de la coagulación que se atribuye a la adsorción del mismo a las fibrillas de amiloide.

Alrededor de un 10% de los pacientes con amiloidosis AL van a presentar un MM coexistente, y manifestaciones características del MM, como anemia, hipercalcemia o lesiones líticas son frecuentes en estos casos¹³⁰.

10.5. Diagnóstico

La presentación clínica de la amiloidosis AL va a depender del órgano afectado y los síntomas suelen malinterpretarse y reconocerse tarde. Hasta el 30% de los pacientes se diagnostican 1 año tras el inicio de los síntomas y han sido valorados por múltiples especialistas. Según un registro estadounidense, en un 20% de los casos el diagnóstico de la amiloidosis AL es realizado por Hematología¹³¹.

Por eso, se considera fundamental en los pacientes con GMSI y sospecha de amiloidosis AL, especialmente aquellos con rCLL alterada, solicitar los marcadores de daño orgánico, NT-proBNP, albuminuria y fosfatasa alcalina¹³².

En la *Tabla 6* se muestran las pruebas a realizar según la sintomatología más frecuente para determinar afectación orgánica.

Tabla 6. Afectación orgánica más frecuente y pruebas recomendables para el diagnóstico.

Órgano	Síntomas	Pruebas de laboratorio e imagen
Corazón	Disnea, ortopnea, hipotensión, síncope, edema periférico, arritmia	Marcadores cardíacos (proBNP y troponina) ECG Ecocardiograma transtorácico RM cardíaca Gammagrafía ^{99m} Tc-DPD
Riñón	Edema periférico	Proteinuria de 24 horas y aclaramiento de creatinina
Hígado	Hepatomegalia dolorosa, saciedad precoz, pérdida de peso, trastornos hemorrágicos	Enzimas hepáticas (fosfatasa alcalina) Ecografía con elastografía TC abdominal/RM hepática Coagulación, incluyendo factor X
Nervio	Polineuropatía sensitivomotora distal, hipotensión ortostática, disfunción eréctil	EMG ENG

Tabla 6. Afectación orgánica más frecuente y pruebas recomendables para el diagnóstico (continuación).

Órgano	Síntomas	Pruebas de laboratorio e imagen
Tracto GI	Malabsorción, gastroparesia, hábito intestinal irregular, pérdida de peso, hemorragia digestiva	Iones y albúmina Endoscopia

Abreviaturas: ^{99m}Tc -DPD: ^{99m}Tc -ácido 3,3-difosfono-1-2-propanodicarboxílico; ECG: electrocardiograma; EMG: electromiografía; ENG: electroneurografía; GI: gastrointestinal; TC: tomografía computarizada; RM: resonancia magnética.

El diagnóstico de amiloidosis AL debe ser considerado en todo paciente con cualquiera de las manifestaciones clínicas mencionadas en el apartado anterior. Ante una sospecha diagnóstica de amiloidosis AL, en un primer paso, se debe solicitar una electroforesis e IF en suero y orina y las cadenas ligeras libres en busca de la presencia de la proteína monoclonal¹³³, y en caso de detectarse, estudiar el clon de CPs mediante aspirado/biopsia de MO (donde en la mitad de los casos se identificará un porcentaje $\geq 10\%$ de CPs), inmunofenotipo y HISF.

El diagnóstico definitivo es histológico y requiere la demostración de los depósitos de amiloide en la biopsia de tejido mediante la tinción de rojo Congo, que se intercala entre la ultraestructura ordenada de las fibrillas amiloides mostrando una birrefringencia verde manzana bajo microscopía de luz polarizada¹³⁴. Es necesaria también la identificación de la proteína amiloidogénica, ya que la tipificación de la proteína es fundamental para guiar el tratamiento. Debe realizarse en centros de referencia mediante técnicas fiables como inmunohistoquímica, inmunofluorescencia, microscopía inmuno-electrónica o espectrometría de masas¹³⁵. Sin embargo, la tipificación no siempre es fácil debido a limitaciones de la inmunohistoquímica en relación con el tipo de muestra (derivado del proceso de parafinado), a la recuperación antigénica y a la especificidad de los anticuerpos

comerciales frente a las fibrillas amiloides. Por ello, actualmente, la EM se considera el *gold standard*, ya que con pequeñas cantidades de muestra es capaz de identificar todos los tipos de amiloide con una especificidad elevada¹³⁶. En la *Figura 4* se muestra un algoritmo para el diagnóstico de la amiloidosis AL.

Generalmente se realiza una biopsia de grasa abdominal o de médula ósea, por ser tejidos más fácilmente accesibles, aunque suelen tener menor sensibilidad, o si son negativas también se puede realizar biopsia de glándula salival menor o rectal. Si estas biopsias menos invasivas son negativas y la sospecha de amiloidosis AL continúa siendo elevada, se puede biopsiar el órgano afecto¹³⁷.

También puede ayudar al diagnóstico final de amiloidosis el análisis completo de la celularidad medular por CMF y la caracterización fenotípica de las CPs (sobre todo la expresión de CD56), así como la identificación de la glicosilación de la cadena ligera monoclonal^{138,139}.

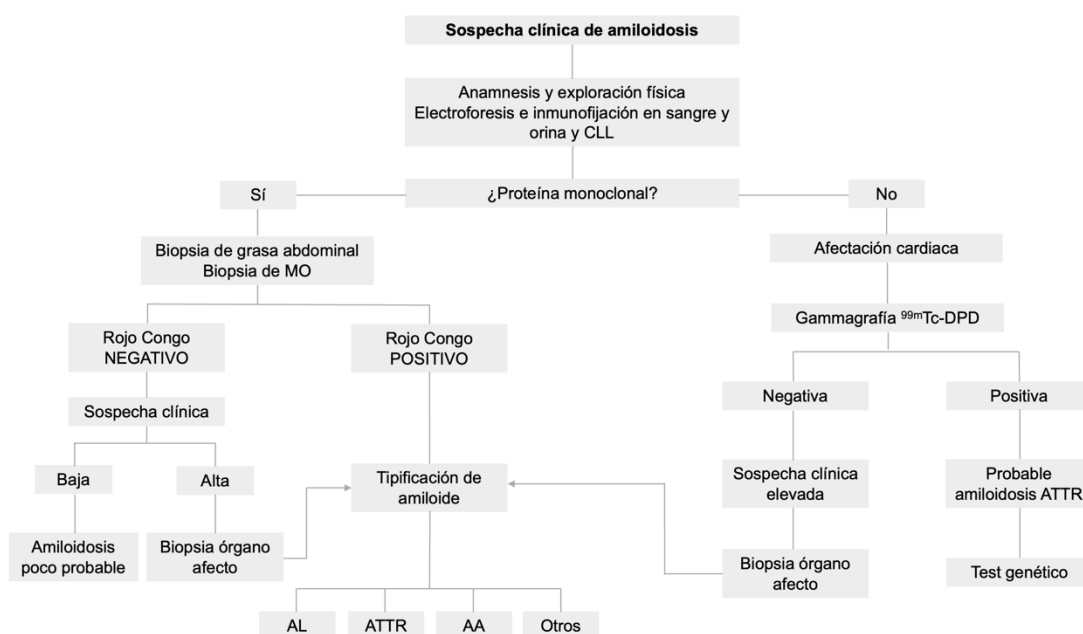


Figura 4. Algoritmo para el diagnóstico de la amiloidosis AL. Abreviaturas: AA: amiloidosis por amiloide A; AL: amiloidosis de cadenas ligeras; ATTR: amiloidosis por transtirretina; CLL: cadenas ligeras libres; MO: médula ósea; ^{99m}Tc-DPD: 99mTc-ácido 3,3-difosfono-1-2-propanodicarboxílico.

10.6. Pronóstico

El pronóstico de los pacientes con amiloidosis AL depende fundamentalmente del grado de afectación cardíaca. Existen otros factores con impacto pronóstico, como el número de órganos afectados, el porcentaje de CPs en MO, la presencia de alteraciones citogenéticas y la profundidad de la respuesta a los tratamientos, como se detallará a continuación¹⁴⁰:

Tradicionalmente una infiltración superior al 10% de CPs en MO se ha asociado con resultados desfavorables. Un estudio reciente de la Clínica Mayo mostró que aquellos pacientes con una infiltración $\geq 20\%$ al diagnóstico tenían una SG de 12 meses en comparación con 33 y 81 meses en los pacientes con 5-19% de CPs y $< 5\%$, respectivamente¹⁴⁰.

La t(11;14) clásicamente se ha asociado con un pronóstico adverso en los pacientes con amiloidosis AL, por los resultados inferiores tanto en supervivencia como en respuesta a los regímenes basados en bortezomib¹⁴¹. Sin embargo, el pronóstico desfavorable de la t(11;14) se ha visto contrarrestado con el uso de daratumumab, al demostrarse que la t(11;14) no impacta en la SG ni en la SLP en los pacientes con amiloidosis AL tratados con este anticuerpo monoclonal anti-CD38¹⁴².

En las últimas décadas se ha producido una mejora en la supervivencia y una disminución de la mortalidad precoz de estos pacientes, lo que ofrece una perspectiva ligeramente más alentadora para los pacientes con amiloidosis AL¹⁴³. Staron *et al*¹⁴⁴ llevaron a cabo un estudio con 2337 pacientes, en el que analizaron la SG a los 5 años en función de las décadas en las que se llevó a cabo el diagnóstico (desde 1980 hasta 1989, 1990 a 1999, 2000 a 2009 y 2010 a 2019) y observaron un aumento progresivo de la SG a los 5 años: 15%, 36%, 40% y 48%, respectivamente. Sin embargo, la proporción de pacientes que fallece en los 6-12 primeros meses tras el diagnóstico se mantiene entre el 30% y el 45%, sobre todo por fallo cardíaco (33%)

y muerte súbita (30%). Esto refleja la dificultad para tratar a los pacientes con diagnóstico tardío y daño orgánico irreversible, especialmente a nivel cardíaco.

Por tanto, el desarrollo de sistemas de estratificación pronóstica va a ser de suma importancia para informar adecuadamente a los pacientes y establecer el mejor enfoque terapéutico, teniendo en cuenta la fragilidad del paciente.

10.6.1. Estadificación cardíaca

El pronóstico de la amiloidosis AL va a estar determinado fundamentalmente por la afectación cardíaca. En la serie de uno de los centros con mayor experiencia en el tratamiento de la amiloidosis AL, Pavia, identificaron que los pacientes con afectación cardíaca sintomática tenían una SG inferior que aquellos sin afectación cardíaca¹⁴⁵.

Se han identificado dos biomarcadores de daño cardíaco que se asocian con el grado de afectación cardíaca y tienen impacto pronóstico, como son el proBNP y la troponina (cTns). Basándose en los biomarcadores cardíacos al diagnóstico, el NT-proBNP y la troponina T en 2004 la Clínica Mayo¹⁴⁶ elaboró un sistema de estadificación pronóstica con tres categorías: el estadio I (NT-proBNP y cTns dentro del rango normal), con una mediana de SG de 26 meses; estadio II (NT-proBNP $\geq$ 332 ng/L o troponina T $\geq$ 0,035 ng/mL), con una mediana de SG de 10,5 meses y estadio III (ambos marcadores elevados), con una mediana de SG inferior a 4 meses.

Posteriormente, el Modelo Europeo¹⁴⁷ subdividió el estadio III en dos categorías, identificando un nuevo grupo de alto riesgo, el IIIb, definido por un NT-proBNP >8500 ng/L o por la presencia de hipotensión, con una mediana de SG inferior a 6 meses (*Tabla7*).

En 2012 se publicó un estudio, con más de 800 pacientes, donde se identificó que la variable pronóstica de mayor peso relacionada con la carga tumoral fue el

dCLL. A raíz de este estudio, la Clínica Mayo incorporó el valor de la dCLL en suero al sistema basado en biomarcadores cardíacos, elaborando un nuevo sistema de estadificación, el sistema de estadificación pronóstica revisado, con nuevos puntos de corte¹⁴⁸. Utilizando el NT-proBNP ≥ 1800 ng/L, la troponina T $\geq 0,025$ ng/mL y el dCLL ≥ 180 mg/L, establecieron cuatro categorías pronósticas: estadio I (ningún marcador), estadio II (un marcador), estadio III (dos marcadores) y estadio IV (los tres marcadores) estableciendo una mediana de SG de 94, 40, 14 e inferior a 6 meses, respectivamente.

10.6.2. Estadificación renal

Palladini *et al*¹⁴⁹ propusieron un sistema de estadificación para predecir el riesgo de progresión a insuficiencia renal terminal con necesidad de diálisis a los 3 años desde el diagnóstico, en el que la proteinuria > 5 g/24h y una TFGe < 50 ml/min/1,73m² fueron identificados como factores pronósticos independientes (*Tabla 8*). Kastritis *et al* identificaron también en 2017 el cociente entre la proteinuria de 24h y el TFGe como un factor pronóstico muy sensible del deterioro de la función renal¹⁵⁰.

Tabla 7. Sistema de estadificación cardiaca y sistema de estratificación pronóstica revisado en la amiloidosis AL^{146–148}

Modelo pronóstico	Marcadores	Estadios	Mediana de SG (meses)
Clínica Mayo 2004	NT-proBNP ≥ 332 ng/L cTn T $\geq 0,035$ ng/mL o cTn I $\geq 0,01$ ng/mL	I: ningún marcador II: un marcador III: ambos marcadores	I: 26 II: 10,5 III: 3,5
Modelo Europeo de la Clínica Mayo	NT-proBNP ≥ 332 ng/L cTn T $\geq 0,035$ ng/mL o cTn I $\geq 0,01$ ng/mL	I: ningún marcador II: un marcador IIIa: ambos marcadores y NT-proBNP ≤ 8500 ng/L IIIb: ambos marcadores y NT-proBNP > 8500 ng/L o TAS < 100 mmHg	I: no alcanzada II: 67 IIIa: 15 IIIb: 4
Clínica Mayo 2012	NT-proBNP ≥ 1800 ng/L cTn T $\geq 0,025$ ng/mL dCLL ≥ 180 mg/L	I: ningún marcador II: un marcador III: dos marcadores IV: tres marcadores	I: 94 II: 40,3 III: 14 IV: 5,8

Abreviaturas: cTn: troponina; dCLL: diferencia de cadenas ligeras libres; SG: supervivencia global; TAS: tensión arterial sistólica.

Tabla 8. Sistema de estadificación renal en la amiloidosis AL¹⁴⁹

Estadio renal	Marcadores		Progresión a diálisis a los 3 años
Estadio I	Proteinuria >5 g/24h TFGe <50 ml/min/1,73m ²	Ningún marcador	0%
Estadio II		Un marcador	7%
Estadio III		Los dos marcadores	60%

Abreviaturas: TFGe: tasa de filtrado glomerular estimado

10.7. Criterios de respuesta

La *International Society of Amyloidosis* (ISA) publicó en 2012 los criterios de RH y respuesta orgánica (RO)¹⁵¹ (Tabla 9). La RH se basa en la medida de la proteína precursora del amiloide circulante. Se ha demostrado que cuanto menos proteína amiloidogénica circulante, mejor resultado; es decir, la ausencia de cadena ligera monoclonal por IF en suero y/o orina junto con la normalización de la rCLL define la respuesta completa (RC) hematológica y se asocia con mayor supervivencia de los pacientes. Además, una RH precoz es esencial para la recuperación de la función orgánica¹⁵², ya que si reduciendo la producción de la proteína amiloidogénica, la tasa de aclaramiento natural del amiloide por los macrófagos supera la tasa de formación, se retirará el amiloide depositado y se objetivará mejoría de la función del órgano y de los parámetros utilizados para medirla (el proBNP en el corazón, la proteinuria y el aclaramiento de creatinina en el riñón, la fosfatasa alcalina en el hígado...). De manera que se establecerá una asociación entre la RH y la RO.

Por ello, el interés por evaluar la enfermedad residual medible (ERM) en la amiloidosis AL es creciente y diversos estudios han estudiado el papel de la CMF en la evaluación de la ERM en esta entidad. Alcanzar ERM negativa por CMF se asoció significativamente con mayores RO y SLP más largas^{153–155}. Igualmente, y debido a su mayor sensibilidad comparada con los métodos convencionales para la detección de la proteína monoclonal, la EM ha demostrado utilidad clínica en pacientes con amiloidosis AL en RC hematológica¹⁵⁶.

Tabla 9. Criterios de respuesta establecidos por la ISA en 2012¹⁵¹

Respuesta hematológica	
Respuesta completa (RC)	Inmunofijación sérica y urinaria negativas + rCLL normal
Muy buena respuesta parcial (MBRP)	dCLL < 40 mg/L
Respuesta parcial (RP)	Disminución dCLL >50%
No respuesta o enfermedad estable (NR)	No conseguir al menos RP y no progresión
Respuesta cardiaca	
Descenso del NT-proBNP > 30% y > 300 ng/L si el nivel basal es ≥650 ng/L	
Respuesta renal	
Disminución del 50% de la proteinuria de 24h (debe ser >0,5 g/día pretratamiento)	
El aclaramiento de Cr y la Cr no deben empeorar en un 25% sobre el nivel basal	

Abreviaturas: Cr: creatinina; dCLL: diferencia de cadenas ligeras libres; rCLL: ratio de cadenas ligeras libres.

La evaluación de la RO es dinámica y suele ser diferente en cada órgano, ya que el aclaramiento de amiloide ocurre a distinta velocidad en los diferentes órganos y entre los distintos individuos. De hecho, la mayoría de los parámetros de respuesta cardiaca tienen valor pronóstico a los 6 meses, aunque el proBNP sí es un marcador de respuesta precoz (a los 3 meses).

Posteriormente, Muchtar *et al*¹⁵⁷ demostraron en 2018 el valor pronóstico de graduar la RO, ya que los cambios en el proBNP son el principal criterio de respuesta y progresión. Teniendo esto en cuenta, estos investigadores propusieron nuevos criterios de RO graduada que permitiera establecer una clasificación más precisa de la respuesta al tratamiento^{158,159} (Tabla 10).

Tabla 10. Criterios de respuesta orgánica graduada establecidos por Muchtar *et al*^{158,159}

Respuesta cardiaca	
RCcar	Nadir NT-proBNP ≤ 350 ng/L o BNP ≤ 80 ng/L
MBRPcar	Disminución NT-proBNP/BNP $> 60\%$
RPcar	Disminución NT-proBNP/BNP 31-60%
NRcar	Disminución NT-proBNP/BNP $\leq 30\%$
Respuesta renal	
RCren	Proteinuria ≤ 200 mg/24h
MBRPren	Disminución proteinuria/24h $> 60\%$
RPren	Disminución proteinuria/24h 31-60%
NRren	Disminución proteinuria/24h $\leq 30\%$

Abreviaturas: car: cardiaca; MBRP: muy buena respuesta parcial; NR: no respuesta; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial; ren: renal.

La progresión hematológica se define como la reaparición de cualquier CM detectable o un rCLL alterado en aquellos pacientes que estaban en RC. Desde una respuesta diferente, se considera progresión hematológica al aumento del 50% del CM sérico ($> 0,5$ g/dL) o urinario (> 200 mg/24 horas) o un aumento de la CLL del 50% a > 100 mg/L.

La progresión orgánica hace referencia al empeoramiento de la función del órgano implicado, que viene definida principalmente por parámetros analíticos, como el aumento del NT-proBNP y/o la cTns en la afectación cardiaca o el aumento de la proteinuria y/o la creatinina sérica en los casos de afectación renal (*Tabla 11*).

Tabla 11. Criterios de progresión orgánica^{149,151}

Progresión cardiaca
Aumento NT-proBNP > 30% y > 300 ng/L no producido por infección, aumento de creatinina o arritmia
Aumento troponina T $\geq$ 33% del nadir
Deterioro de la FEVI $\geq$ 10% del mejor valor
Progresión renal
Aumento del 50% ($\geq$ 1 g/día) de la proteinuria a más de 1 g/24 horas
Deterioro del 25% de la creatinina sérica o del aclaramiento de creatinina

Abreviaturas: FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

10.8. Tratamiento

El tratamiento en la amiloidosis AL debe ir dirigido a eliminar el clon de CPs productor del precursor amiloide con el objetivo de conseguir una RH rápida y profunda, que permita frenar el depósito de amiloide e idealmente lograr su retirada, con la subsiguiente mejoría de la función orgánica, es decir, alcanzando una RO. Además, debe adaptarse al riesgo, teniendo en cuenta la gravedad de la afectación orgánica, las características del clon subyacente y las comorbilidades de cada paciente¹³². Existen 3 pilares fundamentales para intentar mejorar la supervivencia de estos pacientes que son: 1) una alta sospecha y un diagnóstico precoz; 2) un tratamiento dirigido a eliminar eficaz y rápidamente el clon de CPs subyacente y 3) un adecuado tratamiento de soporte en todas las fases de la enfermedad¹⁵².

Es importante diferenciar la amiloidosis sistémica de las formas localizadas, ya que estas son mucho menos frecuentes y no requieren tratamiento sistémico.

10.8.1. Tratamiento de primera línea

El objetivo del tratamiento es conseguir una RH de forma rápida y que esta sea de calidad, es decir, reducir de forma rápida el nivel de la CLL afecta y alcanzar al

menos muy buena respuesta parcial (MBRP), de acuerdo con las nuevas recomendaciones¹⁵². Además, la probabilidad de lograr una RO y una mayor supervivencia va a verse condicionada por la profundidad de la RH¹⁵².

Históricamente, la terapia de la amiloidosis AL ha seguido los pasos del tratamiento del MM (*Figura 5*). El melfalán en combinación con prednisona, introducido en la década de los años 70, demostró ser superior a la colchicina (previamente descrita como terapia efectiva en estos pacientes), constituyendo durante décadas la base del tratamiento de la amiloidosis AL^{160,161}.

La llegada del trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) en la última década del siglo XX supuso una revolución en el tratamiento de esta entidad, ofreciendo una mejora en la supervivencia, y actualmente continúa considerándose una excelente opción terapéutica en los pacientes candidatos¹⁶². Múltiples estudios respaldan el beneficio del TAPH en la amiloidosis AL, mostrando RH en torno al 80% y SG entre 6 y 10 años, con un tercio de los pacientes vivos a los 15 años^{163,164}.

A principios del siglo XXI, la combinación de melfalán y dexametasona (MelDex) demostró ser buena opción en los pacientes no candidatos a trasplante por inducir unas tasas de respuestas altas^{165,166}. Los agentes inmunomoduladores (IMiD), la lenalidomida y la pomalidomida, tienen un papel limitado en monoterapia en la amiloidosis AL; sin embargo, demostraron su eficacia en combinación con dexametasona en pacientes en recaída o refractarios (RR)^{167–169}. En esta época, comenzó a utilizarse también la ciclofosfamida en la amiloidosis AL, inicialmente en combinación con IMiD y dexametasona y posteriormente con inhibidores de proteasoma (IP) y dexametasona, con adecuada tolerancia y respuestas, tanto hematológica como orgánica^{170,171}.

Los IP y en concreto la aparición del bortezomib, constituyó un gran avance en el tratamiento de la amiloidosis AL. La combinación de bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona (CyBorD), desde su introducción en el 2009, ha sido frecuentemente

utilizada como tratamiento de primera línea gracias a su eficacia y seguridad^{171,172}. La combinación bortezomib, melfalán y dexametasona demostró también ser otra opción terapéutica eficaz al compararla con melfalán-dexametasona, alcanzando tasas de RH a los 3 meses del 79% vs. 52%, respectivamente¹⁷³. El triplete bortezomib, lenalidomida y dexametasona mostró eficacia para inducir RH, pero con un mayor porcentaje de efectos adversos¹⁷⁴. El uso de carfilzomib en la amiloidosis AL se encuentra restringido por sus efectos adversos a nivel cardíaco.

El empleo de bendamustina en combinación con corticoides logró RH y RO en pacientes con amiloidosis AL de nuevo diagnóstico y en recaída, según lo reportado en varios estudios^{175,176}.

Teniendo en cuenta la notable eficacia en el MM de los anticuerpos monoclonales anti-CD38, también se ha evaluado su eficacia en la amiloidosis AL. En particular, el daratumumab ha demostrado ser muy eficaz en estos pacientes. En pacientes muy pretratados, daratumumab logró inducir RH y RO profundas y duraderas¹⁷⁷. Estos resultados en monoterapia llevaron a probar la eficacia del daratumumab en combinación con CyBorD en primera línea en el ensayo clínico fase III ANDROMEDA, convirtiendo a la combinación de daratumumab-CyBorD (Dara-CyBorD) en el único tratamiento de primera línea aprobado para los pacientes con amiloidosis AL en el 2021¹⁷⁸. El objetivo primario del estudio fue la RC hematológica. Los pacientes tratados con Dara-CyBorD alcanzaron RC hematológica en un 53% con respecto al 18% en los que recibieron CyBorD. Además, las respuestas cardíacas y renales a los 6 meses fueron mayores en el grupo que recibió daratumumab, 41% vs 22% y 53% vs 24%, respectivamente. Posteriormente, se ha demostrado que los pacientes con amiloidosis AL tratados con esquemas basados en daratumumab en primera línea pueden lograr respuestas profundas, con un 35-40% de pacientes que alcanzan ERM negativa. Además, esta negativización de la ERM no ocurre sólo durante el tratamiento con daratumumab, sino también tras el fin de la terapia¹⁷⁹.

Todos los esquemas descritos previamente se basan en terapias dirigidas a eliminar el clon de CPs. Sin embargo, en los últimos años existe un interés creciente por los agentes dirigidos contra el plegamiento anómalo de las fibrillas amiloides, con la creencia de que la eliminación precoz y/o la prevención del depósito podría mejorar los resultados de los pacientes con amiloidosis AL. La doxiciclina se consideró inicialmente un inhibidor de la formación de fibrillas de amiloide. Sin embargo, a pesar de la eficacia demostrada en estudios previos de la adición de doxiciclina al estándar de tratamiento, recientemente se ha publicado un estudio en el que no se observaron diferencias en la SLP entre los pacientes que recibieron doxiciclina y los que no¹⁸⁰.

En este contexto también se han desarrollado varios ensayos clínicos con fármacos antiamiloides, como el CAEL-101 (anselamimab) o el birtamimab. CAEL-101 o anselamimab es un anticuerpo monoclonal murino IgG1 que se une a un epítipo N-terminal de los depósitos, tanto kappa como lambda, conduciendo a su eliminación a través de una respuesta mediada por fagocitos. En un estudio fase 1a/b, CAEL-101 fue bien tolerado y alcanzó RO en pacientes con amiloidosis cardíaca previamente tratados^{181(p1)}. Otro estudio fase 2 demostró que la combinación de CAEL-101 a dosis de 1000 mg/m² con CyBorD fue bien tolerada¹⁸² y sentó las bases para el desarrollo del ensayo fase 3 que se está llevando a cabo en pacientes con amiloidosis AL estadio III de nuevo diagnóstico, que son randomizados a recibir CAEL-101 más CyBorD o CyBorD más placebo. Birtamimab es un anticuerpo humanizado IgG1 que se une a un epítipo C-terminal de las IgL kappa y lambda mal plegadas, y elimina tanto las fibrillas solubles circulantes como las insolubles de los depósitos de amiloide. El estudio fase 3 VITAL con birtamimab vs. placebo en combinación con estándar de tratamiento (CyBorD) en primera línea en pacientes con amiloidosis AL estadio IV fue cerrado al no cumplir su objetivo primario (tiempo hasta la mortalidad por cualquier causa)¹⁸³; sin embargo, el análisis

post hoc realizado recientemente ha demostrado un beneficio clínico en pacientes con afectación cardíaca estadio IV, con una mejora significativa en el tiempo hasta la mortalidad por todas las causas en el mes 9 en el grupo que recibió birtamimab¹⁸⁴. Estos resultados tendrán que confirmarse en el ensayo clínico fase 3 AFFIRM-AL, diseñado específicamente para los pacientes con afectación cardíaca avanzada (estadio IV), que evalúa la adicción de birtamimab/placebo al estándar de tratamiento (Dara-CyBorD) y que se encuentra en fase de reclutamiento.

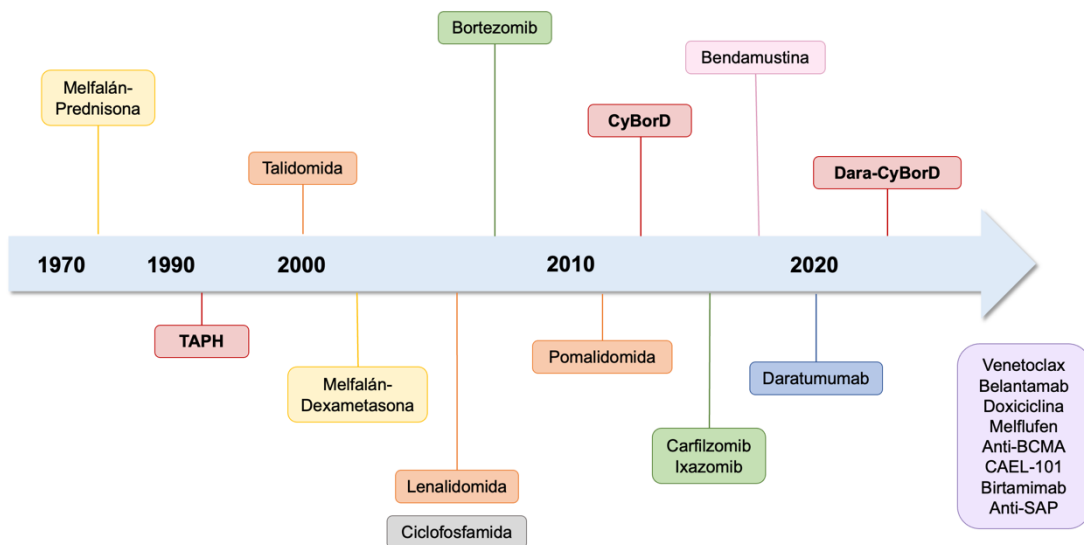


Figura 5. Historia del tratamiento de la amiloidosis AL. Abreviaturas: BCMA: antígeno de maduración de la célula B; CyBorD: ciclofosfamida-bortezomib-dexametasona; Dara: daratumumab; TAPH: trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

Hoy en día la primera cuestión que nos planteamos para iniciar el tratamiento es si el paciente es candidato o no trasplante¹⁸⁵. En función de esto, se establecen tres grupos de pacientes: 1) los candidatos a trasplante, que constituirían el grupo de bajo riesgo 2) los no candidatos, o grupo de riesgo intermedio, de entre los que algunos podrían pasar a ser candidatos tras con la quimioterapia inicial y 3) el grupo de alto riesgo, determinado fundamentalmente por la afectación cardíaca avanzada.

10.8.1.1. Tratamiento de pacientes candidatos a TAPH

En el momento actual el TAPH es el tratamiento de elección en los pacientes candidatos, aunque su papel en la amiloidosis AL está empezando a cuestionarse con la incorporación de los anticuerpos monoclonales al tratamiento de primera línea. Sin embargo, sólo el 20-30% de los pacientes recién diagnosticados son candidatos a trasplante. La selección de los pacientes candidatos a TAPH es crucial ya que la morbimortalidad relacionada con el tratamiento es significativamente mayor en comparación con el MM¹⁸⁶. Varios estudios realizados en la última década han mostrado, gracias a una selección más cuidadosa de los pacientes, una disminución notable en la mortalidad relacionada con el TAPH (MRT) del 15-20% en el siglo XX hasta tasas inferiores al 5% en la actualidad^{187,188}. A pesar de que los criterios de selección pueden variar en función del centro, los más utilizados de acuerdo con la ISA y la *European Hematology Association* (EHA) se muestran en la *Tabla 12*.

Tabla 12. Criterios de selección de los pacientes candidatos a TAPH.

Criterios de elegibilidad	Criterios de exclusión
Diagnóstico tisular confirmado de amiloidosis y tipificación que demuestre la amiloidosis AL	Arritmias ventriculares y auriculares sintomáticas y/o médicamente refractarias
Evidencia clara de una discrasia clonal de células plasmáticas	Derrames pleurales sintomáticos y/o médicamente refractarios
Edad > 18 años y < 70 años (los pacientes mayores de 70 años deben ser discutidos en un entorno multidisciplinar y evaluados para la elegibilidad para el trasplante en un centro de excelencia con experiencia)	Insuficiencia cardíaca descompensada
Afectación de, al menos, un órgano vital importante (afectación de tejidos blandos o el depósito de amiloide en la médula ósea no se consideran órganos vitales)	Hipotensión ortostática refractaria al tratamiento médico

Tabla 12. Criterios de selección de los pacientes candidatos a TAPH (continuación).

Criterios de elegibilidad	Criterios de exclusión
Fracción de eyección del ventrículo izquierdo $\geq 40\%$, clase de la NYHA $< III$	Deficiencia de factor X con un nivel de factor X $< 25\%$ y/o evidencia de hemorragia activa
Saturación de oxígeno $\geq 95\%$ en aire ambiente, DLCO $> 50\%$	Afectación GI extensa con evidencia de o riesgo de hemorragia
Presión arterial sistólica en decúbito supino ≥ 90 mm Hg	
Estado funcional ECOG ≤ 2 , a menos que esté determinado por neuropatía periférica.	
Bilirrubina directa < 2 mg/dL	
NT-proBNP < 5.000 pg/mL	
Troponina I $< 0,1$ ng/mL y Troponina T < 60 ng/L y hs-Troponina T < 75 ng/mL	
TFGe > 30 mL/min/m ² (los pacientes con TFGe < 30 mL/min/m ² y que aún no están en diálisis tienen un mayor riesgo de empeoramiento de la función renal durante el TAPH)	
Los pacientes en régimen de diálisis crónica y estable para ERCT no deben ser excluidos si se cumplen otros criterios de elegibilidad	

Abreviaturas: DLCO: difusión de monóxido de carbono; ERCT: enfermedad renal crónica terminal; GI: gastrointestinal; NYHA: New York Heart Association; TAPH: trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimado.

Históricamente, debido que el clon de CPs en MO en la amiloidosis AL es pequeño, la quimioterapia de inducción inicial como la utilizada en el MM no se consideraba necesaria. También se postulaba que la terapia de inducción

perjudicaba la función de los órganos durante la esta fase, lo que hacía que algunos pacientes no fueran elegibles para el trasplante¹⁸⁶. Por el contrario, actualmente se recomienda tratamiento de inducción en todos los pacientes, independientemente del porcentaje de CPs en la MO, con el objetivo de reducir la carga de IgL en el tiempo que pasa hasta que se puede realizar el TAPH y evitar mayores daños en los órganos afectados¹⁵². Existen numerosos estudios en la bibliografía que han demostrado que la utilización de regímenes de inducción basados en bortezomib se asocia con mejores respuestas, tanto RH como RO, y supervivencia superiores^{189–192}. Teniendo en cuenta los resultados del ensayo clínico fase III ANDROMEDA, el régimen de inducción de elección en el momento actual es Dara-CyBorD. El objetivo con la inducción es alcanzar al menos MBRP hematológica tras 4 ciclos y si tras el segundo ciclo no se ha logrado al menos respuesta parcial (RP), debemos cambiar de esquema de tratamiento. Generalmente tras el cuarto ciclo se realiza la recogida de células progenitoras hematopoyéticas (CPH) autólogas, con vigilancia estrecha de los pacientes y especialmente aquellos con mal manejo de fluidos¹⁵². Si el paciente alcanza respuesta completa (RC) tras 4 ciclos de inducción, se puede omitir el TAPH en primera línea (posponiéndolo para líneas posteriores) y continuar con otros 2 ciclos de inducción seguidos daratumumab mensual de mantenimiento hasta completar un total de 24 ciclos o hasta progresión de la enfermedad.

Melfalán a altas dosis (200 mg/m²) es el régimen de acondicionamiento estándar en los pacientes con amiloidosis AL, ya que melfalán a dosis reducidas (140 mg/m²) en pacientes con una morbilidad mayor no ha mostrado ser eficaz¹⁹³. Esta dosis puede ser una opción en la amiloidosis con afectación renal y TFGe < 30 ml/min/1,73m²¹⁸⁵. Si con el TAPH no se alcanza MBRP, habrá que administrar un tratamiento de segunda línea.

Respecto al tratamiento de consolidación y de mantenimiento tras el TAPH en amiloidosis AL existe poca bibliografía publicada y, por tanto, no se recomiendan de forma rutinaria. La consolidación podría tener un papel potencial en aquellos pacientes que no alcanzaron MBRP tras el TAPH y no habían recibido inducción¹⁹⁴. El tratamiento de mantenimiento podría considerarse en pacientes con MM concomitante o alteraciones citogenéticas de alto riesgo, aunque con un bajo nivel de evidencia¹⁵².

10.8.1.2. Tratamiento de pacientes no candidatos a TAPH

La mayoría de los pacientes con amiloidosis AL no van a ser candidatos a TAPH al diagnóstico. En este grupo de pacientes con estadio cardíaco I-IIIa, que constituye aproximadamente el 60%, Dara-CyBorD se ha convertido en el nuevo estándar de tratamiento. Si el daratumumab no está disponible, se recomiendan tripletes basados en bortezomib, como CyBorD o bortezomib, melfalán y dexametasona (BMDex), teniendo preferencia el primero y tratando de evitar el uso de melfalán en los pacientes potencialmente candidatos a TAPH¹⁵². En pacientes con neuropatía es aconsejable disminuir la dosis del bortezomib o evitarlo y en aquellos con insuficiencia renal el melfalán debe ser evitado.

La duración del tratamiento no está del todo clara, siendo recomendable evaluar la respuesta tras cada ciclo. Si tras el segundo ciclo no se ha alcanzado RP, hay que pasar a la segunda línea. Si tras tres o cuatro ciclos se alcanza MBRP, se recomienda continuar hasta completar 6-8 ciclos en función de la tolerancia¹⁹⁵. Existe una serie de pacientes que inicialmente no cumplen los criterios de elegibilidad para el TAPH, pero en los que la quimioterapia produce una mejoría clínica y de la función de los órganos afectados. Es necesaria la reevaluación de estos pacientes para valorar si potencialmente pudieran beneficiarse del TAPH.

El 10-20% restante está constituido por el grupo de pacientes con afectación cardíaca avanzada (estadio IIIb). El tratamiento de estos pacientes continúa

considerándose un reto, siendo fundamental el inicio inmediato y, de ser posible, que sean incluidos en ensayos clínicos. Daratumumab, en monoterapia o en combinación con el estándar de tratamiento a dosis ajustadas, logró mejores RH y RO, así como mejor supervivencia en este grupo de pacientes según lo reportado por varios estudios recientes^{196–198}. Si esto no es posible, CyBorD o BMDex serían otras opciones terapéuticas para estos pacientes, iniciando el tratamiento con dosis más bajas o cambiando la dexametasona por la prednisona. Es importante la monitorización estrecha de los efectos del tratamiento, considerando si es necesario el ingreso durante el primer ciclo. No debemos olvidar la opción del trasplante cardíaco en el caso de pacientes jóvenes si presentan exclusivamente afectación cardíaca y logran RH¹⁹⁵.

En la *Figura 6* se muestra un resumen del esquema de tratamiento de primera línea en la amiloidosis AL.

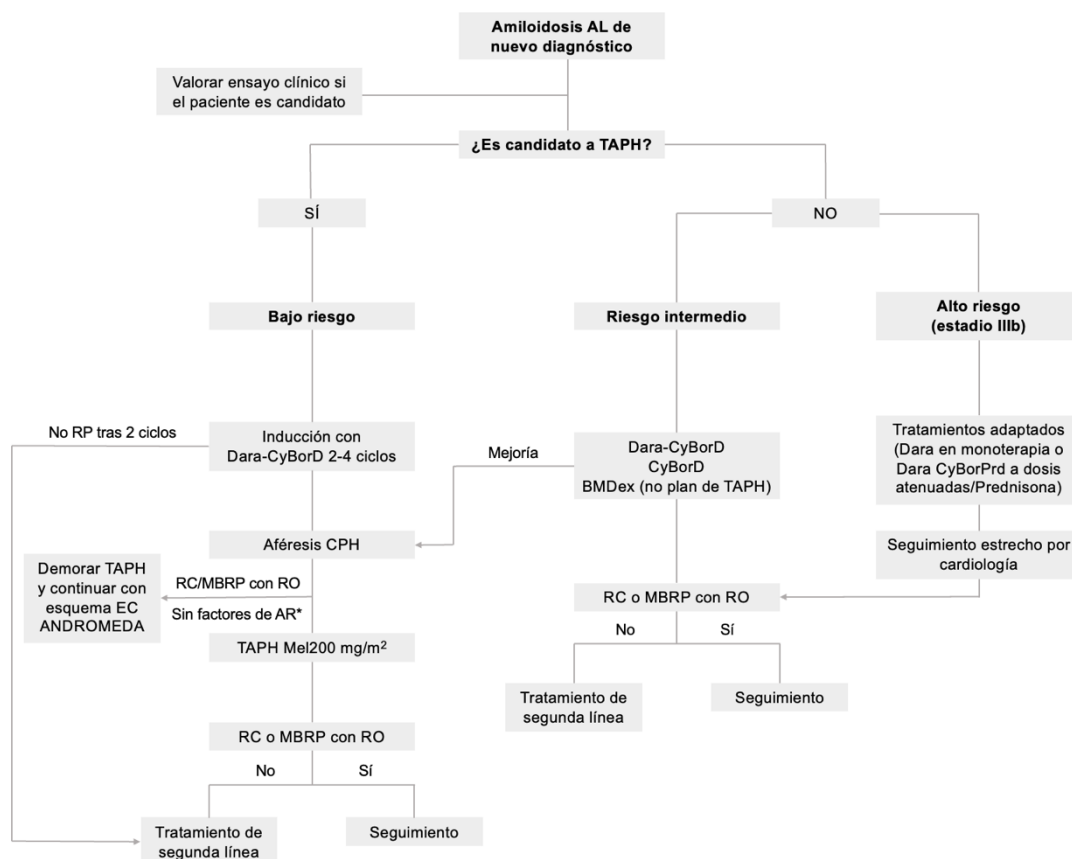


Figura 6. Algoritmo del tratamiento de primera línea en amiloidosis AL (*adaptado de Palladini, Merlini. How I treat AL amyloidosis. Blood 2020*). Abreviaturas: AR: alto riesgo; BMDex: bortezomib, melfalán, dexametasona; CPH: células progenitoras hematopoyéticas; Dara-CyBorD: daratumumab, ciclofosfamida, bortezomib, dexametasona; CyBorPrd: ciclofosfamida, bortezomib, prednisona; MBRP: muy buena respuesta parcial; Mel: melfalán; TAPH: trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos; RC: respuesta completa; RO: respuesta orgánica; RP: respuesta parcial.

*Alto riesgo: alteraciones citogenéticas de alto riesgo (t(4;14), t(14;16) o del17p) y/o un porcentaje igual o mayor al 10% de células plasmáticas en médula ósea.

10.8.1.3. Tratamiento de pacientes de alto riesgo

No existen unas recomendaciones claramente establecidas para este subgrupo de pacientes de especial mal pronóstico.

Respecto a los pacientes candidatos a TAPH, a pesar de que hoy en día la decisión de realizar TAPH es controvertida y se podría postponer en aquellos pacientes que alcanzan RC hematológica tras la inducción, en los pacientes de

alto riesgo (CPs $\geq 10\%$ en MO y/o citogenética de alto riesgo), se recomienda consolidar la respuesta con TAPH.

En los pacientes no candidatos a TAPH no existen muchos datos que respalden el uso de la consolidación y el mantenimiento, aunque se piensa que podría tener un papel en los pacientes con MM concomitante o en aquellos con MBRP o RC con ERM positiva y sin RO¹⁹⁵.

10.8.2. Tratamiento en recaída o refractariedad

El momento ideal para iniciar el tratamiento en la recaída es un tema controvertido. Deben tenerse en cuenta varios factores, además del estado general del paciente, como el patrón de afectación orgánica y la dCLL al diagnóstico, la profundidad de la respuesta al tratamiento inicial y el aumento de la dCLL en la recaída¹⁹⁹.

De forma general, la recaída suele producirse con un incremento progresivo de la CLL afecta y puede estar o no asociado a un empeoramiento de la función de los órganos afectados, al inicio de la recaída. Concentraciones bajas de CLL en suero son suficientes para provocar daño orgánico según lo reportado por un estudio realizado en la Clínica Mayo. En este estudio los pacientes que ya presentaban progresión orgánica cuando se inició el tratamiento de segunda línea tuvieron una supervivencia significativamente inferior a aquellos tratados únicamente por progresión bioquímica²⁰⁰. Palladini *et al*²⁰¹ propusieron el concepto de progresión de la dCLL de alto riesgo, definido como una dCLL >20 mg/L, un nivel $>20\%$ del nivel basal y un incremento del 50% en la dCLL del valor alcanzado en el momento de la mejor respuesta.

Algunos pacientes pueden presentar recaída orgánica incluso sin detectar aumento de la dCLL. En estos casos se debe considerar el inicio de una nueva terapia si se documenta la persistencia o reaparición del clon patológico de CPs, una vez excluidas otras causas que puedan explicar el deterioro orgánico¹⁹⁹.

En la mayoría de los casos, la recaída hematológica anticipa una progresión orgánica posiblemente en unos meses y, por lo tanto, requiere vigilancia estrecha. En estos pacientes, deben tenerse en cuenta las características de la afectación orgánica al diagnóstico para no subestimar el riesgo de una recidiva potencialmente mortal y comenzar el tratamiento de forma inmediata en estas situaciones¹⁹⁹.

En pacientes frágiles, especialmente sensibles a la toxicidad de los tratamientos, el seguimiento estrecho podría sopesarse como alternativa.

En el momento actual no hay ningún tratamiento aprobado para la recaída, aunque se dispone de estudios que permiten solicitar el tratamiento en base a la mejor evidencia disponible. Además, la elección del esquema de tratamiento debe basarse en la profundidad y la duración de la respuesta inicial y el empleo de una clase de fármacos no utilizados previamente si se determina que hay refractariedad a los previos, teniendo siempre en cuenta el estado general del paciente:

- *No refractarios a daratumumab*: los esquemas basados en daratumumab son de elección. Existen múltiples estudios, tanto prospectivos como retrospectivos, que han mostrado la eficacia del daratumumab, en monoterapia o en combinación con bortezomib y dexametasona (DVd), en la amiloidosis AL en recaída con un buen perfil de toxicidad^{202–205}.

Si se optó por diferir el TAPH en primera línea, debe considerarse en este momento si el paciente es candidato y en caso afirmativo, proceder a su realización.

- *Refractarios a daratumumab*: se prefieren los esquemas basados en bortezomib, siempre que el paciente sea sensible. La eficacia del bortezomib en los pacientes RR ha sido descrita en numerosos diversos estudios^{206,207}. Ixazomib, en monoterapia o en combinación con lenalidomida y dexametasona, ha demostrado también ser una opción

terapéutica eficaz a la hora de alcanzar RH y RO en la amiloidosis AL RR, aunque no está disponible^{208,209}.

- Si existe *refractoriedad a daratumumab y bortezomib*, se recomiendan esquemas basados en IMiD, siendo pomalidomida y dexametasona la combinación de elección²¹⁰. También puede emplearse lenalidomida (a dosis más bajas que en el MM) con dexametasona²¹¹. La talidomida se encuentra en desuso por mala tolerancia en estos pacientes.

La elección del tratamiento de segundas recaídas y posteriores debe seguir un esquema similar al expuesto previamente.

Como ya se ha mencionado, la t(11;14) es la más frecuente en los pacientes con amiloidosis AL, estando presente en prácticamente la mitad de ellos. Los inhibidores de BCL-2, como el venetoclax, se han posicionado como una opción terapéutica prometedora en este grupo de pacientes. Venetoclax demostró ser eficaz en alcanzar RH en este subgrupo de pacientes con t(11;14), de acuerdo a lo descrito en varios estudios recientes^{212,213}.

- *Triples refractarios*: el antígeno BCMA (*B-cell maturation antigen*) es una diana conocida en los pacientes con MM. El anticuerpo conjugado belantamab mafodotin ha demostrado eficacia y buena tolerancia en pacientes muy tratados previamente^{214,215}. Diversos ensayos clínicos están llevándose a cabo con este fármaco en amiloidosis AL RR²¹⁶. También se están empezando a desarrollar ensayos clínicos con anticuerpos biespecíficos y linfocitos T con receptor de antígeno quimérico (CAR-T) dirigidos contra BCMA. Un estudio fase 1a-b/2, que incluyó 11 pacientes con amiloidosis AL RR tratados con el CAR-T anti-BCMA (HBI0101), demostró que esta terapia es eficaz a la hora de alcanzar RH y RO, aunque la selección del paciente candidato es muy

importante para evitar la toxicidad grave, como el síndrome de liberación de citocinas²¹⁷. El anticuerpo biespecífico teclistamab también se ha convertido en otra opción terapéutica prometedora en estos pacientes, siendo capaz de lograr RH rápidas y profundas y con un perfil de toxicidad aceptable^{218–220}.

10.8.3. Trasplante de órgano sólido

El trasplante de órgano sólido es un tema controvertido en los pacientes con amiloidosis AL, tanto a la hora de seleccionar el paciente que más se beneficiaría como el mejor momento para realizar el trasplante. Dado que se trata de una enfermedad sistémica y potencialmente incurable, existe el miedo de que la enfermedad reaparezca en el órgano trasplantado o progrese en otro órgano, por lo que sólo pacientes muy seleccionados podrán beneficiarse de estos trasplantes.

El trasplante cardiaco se recomienda en pacientes con insuficiencia cardiaca persistente que tengan afectación cardiaca exclusivamente y hayan alcanzado RC hematológica¹⁵². Un estudio de la Clínica Mayo²²¹ con 23 pacientes con amiloidosis AL que recibieron un trasplante cardiaco mostró que casi la mitad de ellos continuaban vivos a los 5 años del trasplante, observando diferencias significativas en cuanto a la supervivencia global en aquellos que habían alcanzado RC hematológica y los que no.

El trasplante renal está recomendado en aquellos pacientes con enfermedad renal en fase terminal y que hayan alcanzado RC o MBRP hematológica¹⁵². Recientemente se ha llevado a cabo un estudio con 237 pacientes con amiloidosis AL de 5 países diferentes sometidos a trasplante renal en el que más del 70% de los pacientes continuaban vivos a los 5 años del trasplante. Además, se observaron diferencias significativas en cuanto a SG entre el grupo que alcanzó RC o MBRP hematológica pretrasplante y los que no (9 vs. 6,8 años), sin

objetivarse estas diferencias entre el grupo de pacientes en RC y en MBRP hematológica²²².

10.8.4. Tratamiento de soporte

Uno de los pilares para mejorar la supervivencia de los pacientes consiste en proporcionar un tratamiento de soporte adecuado y para ello es fundamental un abordaje multidisciplinar. La terapia de soporte debe ir de la mano del tratamiento dirigido a eliminar el clon de CPs, con el objetivo común de preservar la función de los órganos, mejorar la sintomatología y la calidad de vida de los pacientes. Es importante que las medidas se instauren tan pronto como se conozca el diagnóstico y se vayan ajustando en función de la evolución y necesidades de cada paciente. Entre estas medidas se incluyen el empleo de diuréticos (especialmente diuréticos de asa y antialdosterónicos) y restricción de sal para el manejo de la retención hídrica, el uso de midodrina, droxidopa o piridostigmina para la hipotensión ortostática, la utilización de gabapentina o pregabalina o inhibidores de la recaptación de serotonina para la neuropatía o el manejo de la diarrea con loperamida, aparte de un adecuado soporte nutricional y emocional²²³.

Por tanto, es de gran importancia que el tratamiento de los pacientes con amiloidosis AL se lleve a cabo en centros multidisciplinarios experimentados que cuenten con la participación de distintos especialistas expertos en el manejo de esta compleja enfermedad.

11. BIBLIOGRAFÍA

1. Dhodapkar MV. MGUS to myeloma: a mysterious gammopathy of underexplored significance. *Blood*. 2016;128(23):2599-2606. doi:10.1182/blood-2016-09-692954
2. Waldenstrom J. Studies on conditions associated with disturbed gamma globulin formation (gammopathies). *Harvey Lect*. 1960;56:211-231.
3. Kyle RA. Monoclonal gammopathy of undetermined significance. *The American Journal of Medicine*. 1978;64(5):814-826. doi:10.1016/0002-9343(78)90522-3
4. Kyle RA, Greipp PR. Smoldering Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 1980;302(24):1347-1349. doi:10.1056/NEJM198006123022405
5. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *The Lancet Oncology*. 2014;15(12):e538-e548. doi:10.1016/S1470-2045(14)70442-5
6. Group TIMW. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *British Journal of Haematology*. 2003;121(5):749-757. doi:10.1046/j.1365-2141.2003.04355.x
7. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al. Prevalence of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. *New England Journal of Medicine*. 2006;354(13):1362-1369. doi:10.1056/NEJMoa054494
8. Landgren O, Kyle RA, Pfeiffer RM, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. *Blood*. 2009;113(22):5412-5417. doi:10.1182/blood-2008-12-194241
9. Go RS, Rajkumar SV. How I manage monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood*. 2018;131(2):163-173. doi:10.1182/blood-2017-09-807560
10. Mouhieddine TH, Weeks LD, Ghobrial IM. Monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood*. 2019;133(23):2484-2494. doi:10.1182/blood.2019846782
11. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al. A Long-Term Study of Prognosis in

- Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. *N Engl J Med.* 2002;346(8):564-569. doi:10.1056/NEJMoa01133202
12. Katzmán JA, Clark RJ, Abraham RS, et al. Serum reference intervals and diagnostic ranges for free kappa and free lambda immunoglobulin light chains: relative sensitivity for detection of monoclonal light chains. *Clin Chem.* 2002;48(9):1437-1444.
 13. Einarsson Long T, Rögnvaldsson S, Thorsteinsdóttir S, et al. Revised Definition of Free Light Chains in Serum and Light Chain Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance: Results of the Istopmm Study. *Blood.* 2023;142(Supplement 1):535-535. doi:10.1182/blood-2023-188547
 14. Kyle RA, Finkelstein S, Elveback LR, Kurland LT. Incidence of monoclonal proteins in a Minnesota community with a cluster of multiple myeloma. *Blood.* 1972;40(5):719-724.
 15. Love TJ, Rögnvaldsson S, Thorsteinsdóttir S, et al. Prevalence of MGUS Is High in the Istopmm Study but the Prevalence of IgA MGUS Does Not Increase with Age in the Way Other Immunoglobulin Subtypes Do. *Blood.* 2022;140(Supplement 1):256-258. doi:10.1182/blood-2022-163169
 16. El-Khoury H, Lee DJ, Alberge JB, et al. Prevalence of monoclonal gammopathies and clinical outcomes in a high-risk US population screened by mass spectrometry: a multicentre cohort study. *The Lancet Haematology.* 2022;9(5):e340-e349. doi:10.1016/S2352-3026(22)00069-2
 17. Landgren O, Katzmán JA, Hsing AW, et al. Prevalence of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance Among Men in Ghana. *Mayo Clinic Proceedings.* 2007;82(12):1468-1473. doi:10.1016/S0025-6196(11)61089-6
 18. Suan D, Hughan M, Bates S, et al. Prevalence of paraproteinaemia in older Australians. *Internal Medicine Journal.* 2012;42(2):165-169. doi:10.1111/j.1445-5994.2011.02568.x
 19. Axelsson U, Bachmann R, Hällén J. Frequency of Pathological Proteins (M-

- components) in 6,995 Sera from an Adult Population. *Acta Medica Scandinavica*. 2009;179(2):235-247. doi:10.1111/j.0954-6820.1966.tb05453.x
20. Landgren O, Graubard BI, Kumar S, et al. Prevalence of myeloma precursor state monoclonal gammopathy of undetermined significance in 12372 individuals 10–49 years old: a population-based study from the National Health and Nutrition Examination Survey. *Blood Cancer J*. 2017;7(10):e618-e618. doi:10.1038/bcj.2017.97
 21. Hutcherson SM, Thoren KL. Monoclonal gammopathy detection and current technologies. In: *Cancer Biomarkers*. Elsevier; 2022:173-201. doi:10.1016/B978-0-12-824302-2.00005-9
 22. Murray DL, Puig N, Kristinsson S, et al. Mass spectrometry for the evaluation of monoclonal proteins in multiple myeloma and related disorders: an International Myeloma Working Group Mass Spectrometry Committee Report. *Blood Cancer J*. 2021;11(2):1-6. doi:10.1038/s41408-021-00408-4
 23. Dasari S, Kohlhagen MC, Dispenzieri A, et al. Detection of Plasma Cell Disorders by Mass Spectrometry: A Comprehensive Review of 19,523 Cases. *Mayo Clin Proc*. 2022;97(2):294-307. doi:10.1016/j.mayocp.2021.07.024
 24. Landgren O, Graubard BI, Katzmann JA, et al. Racial disparities in the prevalence of monoclonal gammopathies: a population-based study of 12 482 persons from the National Health and Nutritional Examination Survey. *Leukemia*. 2014;28(7):1537-1542. doi:10.1038/leu.2014.34
 25. Cohen HJ, Crawford J, Rao MK, Pieper CF, Currie MS. Racial Differences in the Prevalence of Monoclonal Gammopathy in a Community-based Sample of the Elderly. *The American Journal of Medicine*. 1998;104(5):439-444. doi:10.1016/S0002-9343(98)00080-1
 26. Bertrand KA, Zirpoli G, Niharika Pillalamarri B, Szalat R, Palmer JR, Kataria Y. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance in US black women. *American J Hematol*. 2022;97(9). doi:10.1002/ajh.26638

27. Watanaboonyongcharoen P, Nakorn TN, Rojnuckarin P, Lawasut P, Intragumtornchai T. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance in Thailand. *Int J Hematol*. 2012;95(2):176-181. doi:10.1007/s12185-011-0995-4
28. Iwanaga M, Tagawa M, Tsukasaki K, Kamihira S, Tomonaga M. Prevalence of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance: Study of 52,802 Persons in Nagasaki City, Japan. *Mayo Clinic Proceedings*. 2007;82(12):1474-1479. doi:10.1016/S0025-6196(11)61090-2
29. Gupta R, Dahiya M, Kumar L, et al. Prevalence of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance in India—A Hospital-based Study. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*. 2018;18(9):e345-e350. doi:10.1016/j.clml.2018.06.005
30. Saleun JP, Vicariot M, Deroff P, Morin JF. Monoclonal gammopathies in the adult population of Finistere, France. *Journal of Clinical Pathology*. 1982;35(1):63-68. doi:10.1136/jcp.35.1.63
31. On behalf of the Heinz Nixdorf Recall Study Investigative Group, Eisele L, Dürig J, et al. Prevalence and progression of monoclonal gammopathy of undetermined significance and light-chain MGUS in Germany. *Ann Hematol*. 2012;91(2):243-248. doi:10.1007/s00277-011-1293-1
32. Rögnvaldsson S, Love TJ, Thorsteinsdottir S, et al. Iceland screens, treats, or prevents multiple myeloma (iStopMM): a population-based screening study for monoclonal gammopathy of undetermined significance and randomized controlled trial of follow-up strategies. *Blood Cancer J*. 2021;11(5):1-13. doi:10.1038/s41408-021-00480-w
33. Hallen J. Frequency of “abnormal” serum globulins (M-components) in the aged. *Acta Med Scand*. 1963;173:737-744.
34. Carrell RW, Colls BM, Murray JT. The Significance of Monoclonal Gammopathy in a Normal Population*. *Australian and New Zealand Journal of Medicine*. 1971;1(4):398-401. doi:10.1111/j.1445-5994.1971.tb02551.x

35. Malacrida V, De Francesco D, Banfi G, Porta FA, Riches PG. Laboratory investigation of monoclonal gammopathy during 10 years of screening in a general hospital. *Journal of Clinical Pathology*. 1987;40(7):793-797. doi:10.1136/jcp.40.7.793
36. Vladutiu AO. Prevalence of M-proteins in serum of hospitalized patients. Physicians' response to finding M-proteins in serum protein electrophoresis. *Ann Clin Lab Sci*. 1987;17(3):157-161.
37. Aguzzi F, Bergami MR, Gasparro C, Bellotti V, Merlini G. Occurrence of monoclonal components in general practice: Clinical implications. *European Journal of Haematology*. 2009;48(4):192-195. doi:10.1111/j.1600-0609.1992.tb01584.x
38. Anagnostopoulos A, Evangelopoulou A, Sotou D, et al. Incidence and evolution of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) in Greece. *Annals of Hematology*. 2002;81(7):357-361. doi:10.1007/s00277-002-0493-0
39. Ma L, Xu S, Qu J, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance in Chinese population: A prospective epidemiological study. *Hematological Oncology*. 2019;37(1):75-79. doi:10.1002/hon.2548
40. Cicero KI, Joffe M, Patel M, et al. Prevalence of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance in Black South African Men. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2022;31(12):2192-2198. doi:10.1158/1055-9965.EPI-22-0525
41. González D, Van Der Burg M, García-Sanz R, et al. Immunoglobulin gene rearrangements and the pathogenesis of multiple myeloma. *Blood*. 2007;110(9):3112-3121. doi:10.1182/blood-2007-02-069625
42. Kumar SK, Rajkumar V, Kyle RA, et al. Multiple myeloma. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3(1):1-20. doi:10.1038/nrdp.2017.46
43. Landgren O, Kristinsson SY, Goldin LR, et al. Risk of plasma cell and lymphoproliferative disorders among 14621 first-degree relatives of 4458 patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance in Sweden. *Blood*.

- 2009;114(4):791-795. doi:10.1182/blood-2008-12-191676
44. Vachon CM, Kyle RA, Therneau TM, et al. Increased risk of monoclonal gammopathy in first-degree relatives of patients with multiple myeloma or monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood*. 2009;114(4):785-790. doi:10.1182/blood-2008-12-192575
 45. Clay-Gilmour AI, Hildebrandt MAT, Brown EE, et al. Coinherited genetics of multiple myeloma and its precursor, monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood Advances*. 2020;4(12):2789-2797. doi:10.1182/bloodadvances.2020001435
 46. Landgren O, Kyle RA, Hoppin JA, et al. Pesticide exposure and risk of monoclonal gammopathy of undetermined significance in the Agricultural Health Study. *Blood*. 2009;113(25):6386-6391. doi:10.1182/blood-2009-02-203471
 47. Landgren O, Shim YK, Michalek J, et al. Agent Orange Exposure and Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance: An Operation Ranch Hand Veteran Cohort Study. *JAMA Oncol*. 2015;1(8):1061. doi:10.1001/jamaoncol.2015.2938
 48. Iwanaga M, Tagawa M, Tsukasaki K, et al. Relationship between monoclonal gammopathy of undetermined significance and radiation exposure in Nagasaki atomic bomb survivors. *Blood*. 2009;113(8):1639-1650. doi:10.1182/blood-2008-05-159665
 49. Orban E, Arendt M, Hennig F, et al. Is long-term particulate matter and nitrogen dioxide air pollution associated with incident monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS)? An analysis of the Heinz Nixdorf Recall study. *Environment International*. 2017;108:237-245. doi:10.1016/j.envint.2017.08.007
 50. Castaneda-Avila MA, Ulbricht CM, Epstein MM. Risk factors for monoclonal gammopathy of undetermined significance: a systematic review. *Ann Hematol*. 2021;100(4):855-863. doi:10.1007/s00277-021-04400-7
 51. Zeig-Owens R, Goldfarb DG, Luft BJ, et al. Myeloma precursor disease (MGUS) among rescue and recovery workers exposed to the World Trade Center disaster. *Blood Cancer J*. 2022;12(8):120. doi:10.1038/s41408-022-00709-2

52. López-Corral L, Sarasquete ME, Beà S, et al. SNP-based mapping arrays reveal high genomic complexity in monoclonal gammopathies, from MGUS to myeloma status. *Leukemia*. 2012;26(12):2521-2529. doi:10.1038/leu.2012.128
53. López-Corral L, Gutiérrez NC, Vidriales MB, et al. The Progression from MGUS to Smoldering Myeloma and Eventually to Multiple Myeloma Involves a Clonal Expansion of Genetically Abnormal Plasma Cells. *Clinical Cancer Research*. 2011;17(7):1692-1700. doi:10.1158/1078-0432.CCR-10-1066
54. Abeykoon JP, Tawfiq RK, Kumar S, Ansell SM. Monoclonal gammopathy of undetermined significance: evaluation, risk assessment, management, and beyond. *Fac Rev*. 2022;11. doi:10.12703/r/11-34
55. Mikulasova A, Wardell CP, Murison A, et al. The spectrum of somatic mutations in monoclonal gammopathy of undetermined significance indicates a less complex genomic landscape than that in multiple myeloma. *Haematologica*. 2017;102(9):1617-1625. doi:10.3324/haematol.2017.163766
56. Paiva B, Corchete LA, Vidriales MB, et al. The cellular origin and malignant transformation of Waldenström macroglobulinemia. *Blood*. 2015;125(15):2370-2380. doi:10.1182/blood-2014-09-602565
57. Varettoni M, Zibellini S, Defrancesco I, et al. Pattern of somatic mutations in patients with Waldenström macroglobulinemia or IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Haematologica*. 2017;102(12):2077-2085. doi:10.3324/haematol.2017.172718
58. Landgren O. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma: biological insights and early treatment strategies. *Hematology*. 2013;2013(1):478-487. doi:10.1182/asheducation-2013.1.478
59. Manier S, Kawano Y, Bianchi G, Roccaro AM, Ghobrial IM. Cell autonomous and microenvironmental regulation of tumor progression in precursor states of multiple myeloma: *Current Opinion in Hematology*. 2016;23(4):426-433. doi:10.1097/MOH.0000000000000259

60. Cenzano I, Cocera M, Bantan A, et al. Comprehensive Characterization of the Bone Marrow Microenvironment Transcriptional Remodeling in the Progression from MGUS to Smoldering and Multiple Myeloma. *Blood*. 2023;142(Supplement 1):88-88. doi:10.1182/blood-2023-178534
61. Sigurbergisdóttir AÝ, Love TJ, Kristinsson SY. Autoimmunity, Infections, and the Risk of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. *Front Immunol*. 2022;13:876271. doi:10.3389/fimmu.2022.876271
62. Liu L, Pant N, Wang M, et al. Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance and Risk of Cardiovascular Disease in US Veterans. *Blood*. 2023;142(Supplement 1):4773-4773. doi:10.1182/blood-2023-185155
63. Schwartz B, Schou M, Ruberg FL, et al. Cardiovascular Morbidity in Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. *JACC: CardioOncology*. 2022;4(3):313-322. doi:10.1016/j.jaccao.2022.05.009
64. González-Calle V, Mateos MV. Monoclonal gammopathies of unknown significance and smoldering myeloma: Assessment and management of the elderly patients. *European Journal of Internal Medicine*. 2018;58:57-63. doi:10.1016/j.ejim.2018.05.029
65. Cohen AL, Sarid R. The relationship between monoclonal gammopathy of undetermined significance and venous thromboembolic disease. *Thrombosis Research*. 2010;125(3):216-219. doi:10.1016/j.thromres.2009.01.004
66. Za T, De Stefano V, Rossi E, et al. Arterial and venous thrombosis in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance: incidence and risk factors in a cohort of 1491 patients. *Br J Haematol*. 2013;160(5):673-679. doi:10.1111/bjh.12168
67. Bida JP, Kyle RA, Therneau TM, et al. Disease Associations With Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance: A Population-Based Study of 17,398 Patients. *Mayo Clinic Proceedings*. 2009;84(8):685-693. doi:10.4065/84.8.685
68. Rögnvaldsson S. Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance and the

- Risk of Thrombotic Events: Results from Istopmm, a Population-Based Screening Study in Iceland. Presented at: 65th ASH Annual Meeting and Exposition; 2023.
69. Thordardottir M, Lindqvist EK, Lund SH, et al. Obesity and risk of monoclonal gammopathy of undetermined significance and progression to multiple myeloma: a population-based study. *Blood Advances*. 2017;1(24):2186-2192. doi:10.1182/bloodadvances.2017007609
 70. Arends M, van Dussen L, Biegstraaten M, Hollak CEM. Malignancies and monoclonal gammopathy in Gaucher disease; a systematic review of the literature. *Br J Haematol*. 2013;161(6):832-842. doi:10.1111/bjh.12335
 71. Sigurbergisdóttir AÝ, Rögnvaldsson S, Thorsteinsdóttir S, et al. Disease associations with monoclonal gammopathy of undetermined significance can only be evaluated using screened cohorts: results from the population-based iStopMM study. *haematol*. 2023;108(12):3392-3398. doi:10.3324/haematol.2023.283191
 72. Kyle RA, Larson DR, Therneau TM, et al. Long-Term Follow-up of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. *N Engl J Med*. 2018;378(3):241-249. doi:10.1056/NEJMoa1709974
 73. On behalf of the Heinz Nixdorf Recall Study Investigative Group, Pelzer BW, Arendt M, et al. Light chain monoclonal gammopathy of undetermined significance is characterized by a high disappearance rate and low risk of progression on longitudinal analysis. *Ann Hematol*. 2018;97(8):1463-1469. doi:10.1007/s00277-018-3305-x
 74. Mateos MV, Landgren O. MGUS and Smoldering Multiple Myeloma: Diagnosis and Epidemiology. In: Roccaro AM, Ghobrial IM, eds. *Plasma Cell Dyscrasias*. Vol 169. Cancer Treatment and Research. Springer International Publishing; 2016:3-12. doi:10.1007/978-3-319-40320-5_1
 75. Rosiñol L, Cibeira MT, Montoto S, et al. Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance: Predictors of Malignant Transformation and Recognition of an Evolving Type Characterized by a Progressive Increase in M Protein Size. *Mayo Clinic*

- Proceedings*. 2007;82(4):428-434. doi:10.4065/82.4.428
76. Medina S, Espiño M, Blanchard MJ, Alenda R, Roldán E, Villar LM. Marcadores pronósticos en pacientes con gammopatía monoclonal de significado incierto. *Inmunología*. 2014;33(1):6-10. doi:10.1016/j.inmuno.2013.10.001
77. Blade J, Lopez-Guillermo A, Rozman C, et al. Malignant transformation and life expectancy in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Br J Haematol*. 1992;81(3):391-394. doi:10.1111/j.1365-2141.1992.tb08245.x
78. Cesana C, Klersy C, Barbarano L, et al. Prognostic Factors for Malignant Transformation in Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance and Smoldering Multiple Myeloma. *JCO*. 2002;20(6):1625-1634. doi:10.1200/JCO.2002.20.6.1625
79. Rajkumar SV, Kyle RA, Therneau TM, et al. Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood*. 2005;106(3):812-817. doi:10.1182/blood-2005-03-1038
80. Pérez-Persona E, Vidriales MB, Mateo G, et al. New criteria to identify risk of progression in monoclonal gammopathy of uncertain significance and smoldering multiple myeloma based on multiparameter flow cytometry analysis of bone marrow plasma cells. *Blood*. 2007;110(7):2586-2592. doi:10.1182/blood-2007-05-088443
81. Turesson I, Kovalchik SA, Pfeiffer RM, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and risk of lymphoid and myeloid malignancies: 728 cases followed up to 30 years in Sweden. *Blood*. 2014;123(3):338-345. doi:10.1182/blood-2013-05-505487
82. Hillengass J, Weber MA, Kilk K, et al. Prognostic significance of whole-body MRI in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Leukemia*. 2014;28(1):174-178. doi:10.1038/leu.2013.244
83. Dhodapkar MV, Sexton R, Waheed S, et al. Clinical, genomic, and imaging predictors of myeloma progression from asymptomatic monoclonal gammopathies (SWOG S0120). *Blood*. 2014;123(1):78-85. doi:10.1182/blood-2013-07-515239

84. Katzmann JA, Clark R, Kyle RA, et al. Suppression of uninvolved immunoglobulins defined by heavy/light chain pair suppression is a risk factor for progression of MGUS. *Leukemia*. 2013;27(1):208-212. doi:10.1038/leu.2012.189
85. Pika T, Lochman P, Sandecka V, et al. Immunoparesis in MGUS – Relationship of uninvolved immunoglobulin pair suppression and polyclonal immunoglobuline levels to MGUS risk categories. *neo*. 2015;62(05):827-832. doi:10.4149/neo_2015_100
86. Magnano L, Fernández De Larrea C, Elena M, et al. Prognostic Impact of Serum Heavy/Light Chain Pairs in Patients With Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance and Smoldering Myeloma: Long-Term Results From a Single Institution. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*. 2016;16(6):e71-e77. doi:10.1016/j.clml.2016.02.034
87. Kumar S, Rajkumar SV, Kyle RA, et al. Prognostic Value of Circulating Plasma Cells in Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. *JCO*. 2005;23(24):5668-5674. doi:10.1200/JCO.2005.03.159
88. Witzig TE, Gertz MA, Lust JA, Kyle RA, O'Fallon WM, Greipp PR. Peripheral blood monoclonal plasma cells as a predictor of survival in patients with multiple myeloma. *Blood*. 1996;88(5):1780-1787.
89. Nowakowski GS, Witzig TE, Dingli D, et al. Circulating plasma cells detected by flow cytometry as a predictor of survival in 302 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*. 2005;106(7):2276-2279. doi:10.1182/blood-2005-05-1858
90. Kastritis E, Malandrakis P, Kostopoulos IV, et al. Circulating Tumor Cells By Next Generation Flow Cytometry May be a New Prognostic Biomarkers Among Patients with Asymptomatic Monoclonal Gammopathies. *Blood*. 2023;142(Supplement 1):3401-3401. doi:10.1182/blood-2023-188538
91. 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;34(10):2749-2753. doi:10.1038/s41375-020-0940-8
92. Heider M, Nickel K, Högner M, Bassermann F. Multiple Myeloma: Molecular

- Pathogenesis and Disease Evolution. *Oncol Res Treat.* 2021;44(12):672-681. doi:10.1159/000520312
93. Pérez-Persona E, Mateo G, García-Sanz R, et al. Risk of progression in smouldering myeloma and monoclonal gammopathies of unknown significance: comparative analysis of the evolution of monoclonal component and multiparameter flow cytometry of bone marrow plasma cells: Short Report. *British Journal of Haematology.* 2010;148(1):110-114. doi:10.1111/j.1365-2141.2009.07929.x
94. Burgos L, Tamariz-Amador LE, Puig N, et al. Definition and Clinical Significance of the Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance–Like Phenotype in Patients With Monoclonal Gammopathies. *JCO.* 2023;41(16):3019-3031. doi:10.1200/JCO.22.01916
95. Cowan A, Ferrari F, Freeman SS, et al. Personalised progression prediction in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance or smouldering multiple myeloma (PANGEA): a retrospective, multicohort study. *The Lancet Haematology.* 2023;10(3):e203-e212. doi:10.1016/S2352-3026(22)00386-6
96. Aguilar C, B rez A, Blum A, et al. Hematogu a Mieloma. Published online 2023
97. Stern S, Chaudhuri S, Drayson M, et al. Investigation and management of the monoclonal gammopathy of undetermined significance: A British Society for Haematology Good Practice Paper. *Br J Haematol.* 2023;202(4):734-744. doi:10.1111/bjh.18866
98. Rögnvaldsson S, Thorsteinsdottir S, Oskarsson J, et al. The Early Benefits and Psychological Effects of Screening for Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance: Results of the Istopmm Study. *Blood.* 2023;142(Supplement 1):214-214. doi:10.1182/blood-2023-186397
99. Kyle RA, Durie BGM, Rajkumar SV, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management. *Leukemia.* 2010;24(6):1121-1127. doi:10.1038/leu.2010.60

100. Van De Donk NWCJ, Palumbo A, Johnsen HE, et al. The clinical relevance and management of monoclonal gammopathy of undetermined significance and related disorders: recommendations from the European Myeloma Network. *Haematologica*. 2014;99(6):984-996. doi:10.3324/haematol.2013.100552
101. Eythorsson E, Rognvaldsson S, Thorsteinsdottir S, et al. Development of a Multivariable Model to Predict the Need for Bone Marrow Sampling in Persons With Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance: A Cohort Study Nested in a Clinical Trial. *Ann Intern Med*. Published online April 2, 2024:M23-2540. doi:10.7326/M23-2540
102. Rodríguez-García A, Linares M, Morales ML, et al. Efficacy of Antiviral Treatment in Hepatitis C Virus (HCV)-Driven Monoclonal Gammopathies Including Myeloma. *Front Immunol*. 2021;12:797209. doi:10.3389/fimmu.2021.797209
103. Fermand JP, Bridoux F, Dispenzieri A, et al. Monoclonal gammopathy of clinical significance: a novel concept with therapeutic implications. *Blood*. 2018;132(14):1478-1485. doi:10.1182/blood-2018-04-839480
104. Leung N, Bridoux F, Nasr SH. Monoclonal Gammopathy of Renal Significance. Ingelfinger JR, ed. *N Engl J Med*. 2021;384(20):1931-1941. doi:10.1056/NEJMra1810907
105. Chaudhry HM, Mauermann ML, Rajkumar SV. Monoclonal Gammopathy–Associated Peripheral Neuropathy: Diagnosis and Management. *Mayo Clinic Proceedings*. 2017;92(5):838-850. doi:10.1016/j.mayocp.2017.02.003
106. Briani C, Ferrari S, Campagnolo M, et al. Mechanisms of Nerve Damage in Neuropathies Associated with Hematological Diseases: Lesson from Nerve Biopsies. *Brain Sciences*. 2021;11(2):132. doi:10.3390/brainsci11020132
107. Castillo JJ, Callander NS, Baljevic M, Sborov DW, Kumar S. The evaluation and management of monoclonal gammopathy of renal significance and monoclonal gammopathy of neurological significance. *American J Hematol*. 2021;96(7):846-853. doi:10.1002/ajh.26155

108. Oganessian A, Gregory A, Malard F, et al. Monoclonal gammopathies of clinical significance (MGCS): In pursuit of optimal treatment. *Front Immunol.* 2022;13:1045002. doi:10.3389/fimmu.2022.1045002
109. Kaur J, Valisekka SS, Hameed M, et al. Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance: A Comprehensive Review. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia.* 2023;23(5):e195-e212. doi:10.1016/j.clml.2023.02.004
110. Masood A, Ehsan H, Iqbal Q, Salman A, Hashmi H. Treatment of Light Chain Deposition Disease: A Systematic Review. *J Hematol.* 2022;11(4):123-130. doi:10.14740/jh1038
111. Milani P, Basset M, Curci P, et al. Daratumumab in light chain deposition disease: rapid and profound hematologic response preserves kidney function. *Blood Advances.* 2020;4(7):1321-1324. doi:10.1182/bloodadvances.2020001553
112. Merlini G, Bellotti V. Molecular Mechanisms of Amyloidosis. *N Engl J Med.* 2003;349(6):583-596. doi:10.1056/NEJMra023144
113. Merlini G, Stone MJ. Dangerous small B-cell clones. *Blood.* 2006;108(8):2520-2530. doi:10.1182/blood-2006-03-001164
114. Palladini G, Merlini G. What is new in diagnosis and management of light chain amyloidosis? *Blood.* 2016;128(2):159-168. doi:10.1182/blood-2016-01-629790
115. Hemminki K, Li X, Försti A, Sundquist J, Sundquist K. Incidence and survival in non-hereditary amyloidosis in Sweden. *BMC Public Health.* 2012;12(1):974. doi:10.1186/1471-2458-12-974
116. Kyle R, Linos A, Beard C, et al. Incidence and natural history of primary systemic amyloidosis in Olmsted County, Minnesota, 1950 through 1989 [see comments]. *Blood.* 1992;79(7):1817-1822. doi:10.1182/blood.V79.7.1817.1817
117. Pinney JH, Smith CJ, Taube JB, et al. Systemic Amyloidosis in England: an epidemiological study. *Br J Haematol.* 2013;161(4):525-532. doi:10.1111/bjh.12286
118. Quock TP, Yan T, Chang E, Guthrie S, Broder MS. Epidemiology of AL amyloidosis: a real-world study using US claims data. *Blood Advances.*

- 2018;2(10):1046-1053. doi:10.1182/bloodadvances.2018016402
119. Desport E, Bridoux F, Sirac C, et al. AL Amyloidosis. *Orphanet J Rare Dis*. 2012;7(1):54. doi:10.1186/1750-1172-7-54
 120. Baker KR. Light Chain Amyloidosis: Epidemiology, Staging, and Prognostication. *Methodist DeBakey Cardiovascular Journal*. 2022;18(2):27-35. doi:10.14797/mdcvj.1070
 121. Staron A, Connors LH, Zheng L, Doros G, Sanchorawala V. Race/ethnicity in systemic AL amyloidosis: perspectives on disease and outcome disparities. *Blood Cancer J*. 2020;10(11):118. doi:10.1038/s41408-020-00385-0
 122. Merlini G, Dispenzieri A, Sanchorawala V, et al. Systemic immunoglobulin light chain amyloidosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4(1):38. doi:10.1038/s41572-018-0034-3
 123. Morgan GJ, Kelly JW. The Kinetic Stability of a Full-Length Antibody Light Chain Dimer Determines whether Endoproteolysis Can Release Amyloidogenic Variable Domains. *Journal of Molecular Biology*. 2016;428(21):4280-4297. doi:10.1016/j.jmb.2016.08.021
 124. Comenzo RL, Zhang Y, Martinez C, Osman K, Herrera GA. The tropism of organ involvement in primary systemic amyloidosis: contributions of Ig VL germ line gene use and clonal plasma cell burden. *Blood*. 2001;98(3):714-720. doi:10.1182/blood.V98.3.714
 125. Kourelis TV, Dasari S, Theis JD, et al. Clarifying immunoglobulin gene usage in systemic and localized immunoglobulin light-chain amyloidosis by mass spectrometry. *Blood*. 2017;129(3):299-306. doi:10.1182/blood-2016-10-743997
 126. Bochtler T, Hegenbart U, Heiss C, et al. Hyperdiploidy is less frequent in AL amyloidosis compared with monoclonal gammopathy of undetermined significance and inversely associated with translocation t(11;14). *Blood*. 2011;117(14):3809-3815. doi:10.1182/blood-2010-02-268987
 127. Bochtler T, Hegenbart U, Cremer FW, et al. Evaluation of the cytogenetic

- aberration pattern in amyloid light chain amyloidosis as compared with monoclonal gammopathy of undetermined significance reveals common pathways of karyotypic instability. *Blood*. 2008;111(9):4700-4705. doi:10.1182/blood-2007-11-122101
128. Vaxman I, Gertz M. When to Suspect a Diagnosis of Amyloidosis. *Acta Haematol*. 2020;143(4):304-311. doi:10.1159/000506617
129. Mahmood S, Palladini G, Sanchorawala V, Wechalekar A. Update on treatment of light chain amyloidosis. *Haematologica*. 2014;99(2):209-221. doi:10.3324/haematol.2013.087619
130. 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. *JCO*. 2013;31(34):4319-4324. doi:10.1200/JCO.2013.50.8499
131. Catini J, Doan Q, Evans J, et al. Evaluation of the Path to Diagnosis and Time to Treatment in Patients with Light-Chain Amyloidosis Using the Komodo Claims Database. *Blood*. 2022;140(Supplement 1):4330-4331. doi:10.1182/blood-2022-162694
132. Palladini G, Milani P, Merlini G. Management of AL amyloidosis in 2020. *Blood*. 2020;136(23):2620-2627. doi:10.1182/blood.2020006913
133. Hasib Sidiqi M, Gertz MA. Immunoglobulin light chain amyloidosis diagnosis and treatment algorithm 2021. *Blood Cancer J*. 2021;11(5):90. doi:10.1038/s41408-021-00483-7
134. Benson MD, Berk JL, Dispenzieri A, et al. Tissue biopsy for the diagnosis of amyloidosis: experience from some centres. *Amyloid*. 2022;29(1):8-13. doi:10.1080/13506129.2021.1994386
135. Fernández De Larrea C, Verga L, Morbini P, et al. A practical approach to the diagnosis of systemic amyloidoses. *Blood*. 2015;125(14):2239-2244. doi:10.1182/blood-2014-11-609883
136. Dasari S, Theis JD, Vrana JA, et al. Amyloid Typing by Mass Spectrometry in

- Clinical Practice: a Comprehensive Review of 16,175 Samples. *Mayo Clinic Proceedings*. 2020;95(9):1852-1864. doi:10.1016/j.mayocp.2020.06.029
137. 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. *Annals of Medicine*. 2017;49(7):545-551. doi:10.1080/07853890.2017.1304649
 138. Puig N, Paiva B, Lasa M, et al. Flow cytometry for fast screening and automated risk assessment in systemic light-chain amyloidosis. *Leukemia*. 2019;33(5):1256-1267. doi:10.1038/s41375-018-0308-5
 139. Nevone A, Girelli M, Mangiacavalli S, et al. An N-glycosylation hotspot in immunoglobulin κ light chains is associated with AL amyloidosis. *Leukemia*. 2022;36(8):2076-2085. doi:10.1038/s41375-022-01599-w
 140. Zhang C li, Qiu Y, Shen K ni, et al. Clinical presentation and prognosis of immunoglobulin light-chain amyloidosis with high percentage of bone marrow plasma cells. *Leukemia Research*. 2019;81:19-24. doi:10.1016/j.leukres.2019.04.002
 141. Dumas B, Yameen H, Sarosiek S, Sloan JM, Sanchorawala V. Presence of t(11;14) in AL amyloidosis as a marker of response when treated with a bortezomib-based regimen. *Amyloid*. 2020;27(4):244-249. doi:10.1080/13506129.2020.1778461
 142. Szalat RE, Gustine J, Sloan JM, Edwards CV, Sanchorawala V. Predictive factors of outcomes in patients with AL amyloidosis treated with daratumumab. *American J Hematol*. 2022;97(1):79-89. doi:10.1002/ajh.26399
 143. Muchtar E, Gertz MA, Kumar SK, et al. Improved outcomes for newly diagnosed AL amyloidosis between 2000 and 2014: cracking the glass ceiling of early death. *Blood*. 2017;129(15):2111-2119. doi:10.1182/blood-2016-11-751628
 144. Staron A, Zheng L, Doros G, et al. Marked progress in AL amyloidosis survival: a 40-year longitudinal natural history study. *Blood Cancer J*. 2021;11(8):139.

doi:10.1038/s41408-021-00529-w

145. Milani P, Merlini G, Palladini G. Light chain amyloidosis. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2018;10(1):e2018022. doi:10.4084/mjhid.2018.022
146. 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. *JCO.* 2004;22(18):3751-3757. doi:10.1200/JCO.2004.03.029
147. Wechalekar AD, Schonland SO, Kastiris E, et al. A European collaborative study of treatment outcomes in 346 patients with cardiac stage III AL amyloidosis. *Blood.* 2013;121(17):3420-3427. doi:10.1182/blood-2012-12-473066
148. 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. *JCO.* 2012;30(9):989-995. doi:10.1200/JCO.2011.38.5724
149. 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(15):2325-2332. doi:10.1182/blood-2014-04-570010
150. Kastiris E, Gavriatopoulou M, Roussou M, et al. Renal outcomes in patients with AL amyloidosis: Prognostic factors, renal response and the impact of therapy. *Am J Hematol.* 2017;92(7):632-639. doi:10.1002/ajh.24738
151. 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. *JCO.* 2012;30(36):4541-4549. doi:10.1200/JCO.2011.37.7614
152. Muchtar E, Dispenzieri A, Gertz MA, et al. Treatment of AL Amyloidosis: Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) Consensus Statement 2020 Update. *Mayo Clinic Proceedings.* 2021;96(6):1546-1577. doi:10.1016/j.mayocp.2021.03.012
153. Muchtar E, Dispenzieri A, Jevremovic D, et al. Survival impact of achieving minimal residual negativity by multi-parametric flow cytometry in AL amyloidosis.

- Amyloid*. 2020;27(1):13-16. doi:10.1080/13506129.2019.1666709
154. 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;11(2):34. doi:10.1038/s41408-021-00428-0
 155. Li X, Huang B, Liu J, Chen M, Gu J, Li J. Clinical value of minimal residual disease assessed by multiparameter flow cytometry in amyloid light chain amyloidosis. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2022;148(4):913-919. doi:10.1007/s00432-021-03653-z
 156. Dispenzieri A, Arendt B, Dasari S, et al. Blood mass spectrometry detects residual disease better than standard techniques in light-chain amyloidosis. *Blood Cancer J*. 2020;10(2):20. doi:10.1038/s41408-020-0291-8
 157. 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(10):2240-2249. doi:10.1038/s41375-018-0060-x
 158. Muchtar E, Dispenzieri A, Wisniowski B, et al. Graded Cardiac Response Criteria for Patients With Systemic Light Chain Amyloidosis. *JCO*. 2023;41(7):1393-1403. doi:10.1200/JCO.22.00643
 159. Muchtar E, Wisniowski B, Palladini G, et al. Graded Renal Response Criteria for Light Chain (AL) Amyloidosis. *Blood*. 2021;138(Supplement 1):2721-2721. doi:10.1182/blood-2021-149594
 160. Kyle R, Greipp P. Primary systemic amyloidosis: comparison of melphalan and prednisone versus placebo. *Blood*. 1978;52(4):818-827. doi:10.1182/blood.V52.4.818.818
 161. Kyle RA, Gertz MA, Greipp PR, et al. A Trial of Three Regimens for Primary Amyloidosis: Colchicine Alone, Melphalan and Prednisone, and Melphalan, Prednisone, and Colchicine. *N Engl J Med*. 1997;336(17):1202-1207. doi:10.1056/NEJM199704243361702
 162. Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Autologous stem cell transplant for immunoglobulin light chain amyloidosis: a status report. *Leukemia & Lymphoma*.

- 2010;51(12):2181-2187. doi:10.3109/10428194.2010.524329
163. 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;187(5):642-652. doi:10.1111/bjh.16143
164. Sidana S, Sidiqi MH, Dispenzieri A, et al. Fifteen year overall survival rates after autologous stem cell transplantation for AL amyloidosis. *American J Hematol.* 2019;94(9):1020-1026. doi:10.1002/ajh.25566
165. Sancharawala V, Seldin DC, Berk JL, Sloan JM, Doros G, Skinner M. Oral Cyclic Melphalan and Dexamethasone for Patients With AL Amyloidosis. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia.* 2010;10(6):469-472. doi:10.3816/CLML.2010.n.081
166. Palladini G, Milani P, Foli A, et al. Oral melphalan and dexamethasone grants extended survival with minimal toxicity in AL amyloidosis: long-term results of a risk-adapted approach. *Haematologica.* 2014;99(4):743-750. doi:10.3324/haematol.2013.095463
167. Dispenzieri A, Lacy MQ, Zeldenrust SR, et al. The activity of lenalidomide with or without dexamethasone in patients with primary systemic amyloidosis. *Blood.* 2007;109(2):465-470. doi:10.1182/blood-2006-07-032987
168. Sancharawala V, Wright DG, Rosenzweig M, et al. Lenalidomide and dexamethasone in the treatment of AL amyloidosis: results of a phase 2 trial. *Blood.* 2007;109(2):492-496. doi:10.1182/blood-2006-07-030544
169. Palladini G, Milani P, Foli A, et al. A phase 2 trial of pomalidomide and dexamethasone rescue treatment in patients with AL amyloidosis. *Blood.* 2017;129(15):2120-2123. doi:10.1182/blood-2016-12-756528
170. Kumar SK, Hayman SR, Buadi FK, et al. Lenalidomide, cyclophosphamide, and dexamethasone (CRd) for light-chain amyloidosis: long-term results from a phase 2 trial. *Blood.* 2012;119(21):4860-4867. doi:10.1182/blood-2012-01-407791
171. Palladini G, Sachchithanantham S, Milani P, et al. A European collaborative study

- of cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone in upfront treatment of systemic AL amyloidosis. *Blood*. 2015;126(5):612-615. doi:10.1182/blood-2015-01-620302
172. 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;134(25):2271-2280. doi:10.1182/blood.2019000834
 173. Kastiris E, Leleu X, Arnulf B, et al. Bortezomib, Melphalan, and Dexamethasone for Light-Chain Amyloidosis. *JCO*. 2020;38(28):3252-3260. doi:10.1200/JCO.20.01285
 174. Kastiris E, Dialoupi I, Gavriatopoulou M, et al. Primary treatment of light-chain amyloidosis with bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone. *Blood Advances*. 2019;3(20):3002-3009. doi:10.1182/bloodadvances.2019000147
 175. Milani P, Schönland S, Merlini G, et al. Treatment of AL amyloidosis with bendamustine: a study of 122 patients. *Blood*. 2018;132(18):1988-1991. doi:10.1182/blood-2018-04-845396
 176. Lentzsch S, Lagos GG, Comenzo RL, et al. Bendamustine With Dexamethasone in Relapsed/Refractory Systemic Light-Chain Amyloidosis: Results of a Phase II Study. *JCO*. 2020;38(13):1455-1462. doi:10.1200/JCO.19.01721
 177. Sanchirawala V, Sarosiek S, Schulman A, et al. Safety, tolerability, and response rates of daratumumab in relapsed AL amyloidosis: results of a phase 2 study. *Blood*. 2020;135(18):1541-1547. doi:10.1182/blood.2019004436
 178. Kastiris E, Palladini G, Minnema MC, et al. Daratumumab-Based Treatment for Immunoglobulin Light-Chain Amyloidosis. *N Engl J Med*. 2021;385(1):46-58. doi:10.1056/NEJMoa2028631
 179. Staron A, Burks EJ, Szalat RE, Sanchirawala V. Prospective Evaluation of Measurable Residual Disease (MRD) and Sustainability of the Response in Patients with Systemic AL Amyloidosis Treated with Daratumumab. *Blood*. 2023;142(Supplement 1):3405-3405. doi:10.1182/blood-2023-190813

180. Shen K ni, Fu W jun, Wu Y, et al. Doxycycline Combined With Bortezomib-Cyclophosphamide-Dexamethasone Chemotherapy for Newly Diagnosed Cardiac Light-Chain Amyloidosis: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Circulation*. 2022;145(1):8-17. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055953
181. 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;138(25):2632-2641. doi:10.1182/blood.2020009039
182. Valent J, Silowsky J, Kurman MR, et al. Cael-101 Is Well-Tolerated in AL Amyloidosis Patients Receiving Concomitant Cyclophosphamide-Bortezomib-Dexamethasone (CyborD): A Phase 2 Dose-Finding Study (NCT04304144). *Blood*. 2020;136(Supplement 1):26-27. doi:10.1182/blood-2020-139323
183. 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. *Blood*. 2019;134(Supplement_1):3166-3166. doi:10.1182/blood-2019-124482
184. 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(14):1208-1218. doi:10.1182/blood.2022019406
185. Palladini G, Merlini G. How I treat AL amyloidosis. *Blood*. 2022;139(19):2918-2930. doi:10.1182/blood.2020008737
186. Santhorawala V, Boccadoro M, Gertz M, et al. Guidelines for high dose chemotherapy and stem cell transplantation for systemic AL amyloidosis: EHA-ISA working group guidelines. *Amyloid*. 2022;29(1):1-7. doi:10.1080/13506129.2021.2002841
187. 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. *JCO*. 2015;33(32):3741-3749. doi:10.1200/JCO.2015.62.4015

188. Sidiqi MH, Aljama MA, Buadi FK, et al. Stem Cell Transplantation for Light Chain Amyloidosis: Decreased Early Mortality Over Time. *JCO*. 2018;36(13):1323-1329. doi:10.1200/JCO.2017.76.9554
189. Sanchorawala V, Brauneis D, Shelton AC, et al. Induction Therapy with Bortezomib Followed by Bortezomib-High Dose Melphalan and Stem Cell Transplantation for Light Chain Amyloidosis: Results of a Prospective Clinical Trial. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2015;21(8):1445-1451. doi:10.1016/j.bbmt.2015.04.001
190. Huang X, Wang Q, Chen W, et al. Induction therapy with bortezomib and dexamethasone followed by autologous stem cell transplantation versus autologous stem cell transplantation alone in the treatment of renal AL amyloidosis: a randomized controlled trial. *BMC Med*. 2014;12(1):2. doi:10.1186/1741-7015-12-2
191. Minnema MC, Nasserinejad K, Hazenberg B, et al. Bortezomib-based induction followed by stem cell transplantation in light chain amyloidosis: results of the multicenter HOVON 104 trial. *Haematologica*. 2019;104(11):2274-2282. doi:10.3324/haematol.2018.213900
192. Cornell RF, Fraser R, Costa L, et al. Bortezomib-Based Induction Is Associated with Superior Outcomes in Light Chain Amyloidosis Patients Treated with Autologous Hematopoietic Cell Transplantation Regardless of Plasma Cell Burden. *Transplantation and Cellular Therapy*. 2021;27(3):264.e1-264.e7. doi:10.1016/j.jtct.2020.11.018
193. Hassan H, Verma K, Ferri G, et al. Modified High-Dose versus High-Dose Melphalan Conditioning in Older Patients Undergoing Autologous Stem Cell Transplantation for Immunoglobulin Light Chain Amyloidosis. *Transplantation and Cellular Therapy*. 2022;28(11):761.e1-761.e7. doi:10.1016/j.jtct.2022.08.007
194. Al Saleh AS, Sidiqi MH, Sidana S, et al. Impact of consolidation therapy post autologous stem cell transplant in patients with light chain amyloidosis. *American J Hematol*. 2019;94(10):1066-1071. doi:10.1002/ajh.25572

195. 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(1):3-17. doi:10.1080/13506129.2022.2093635
196. Chakraborty R, Rosenbaum C, Kaur G, et al. First report of outcomes in patients with stage IIIB AL amyloidosis treated with DARA–VCD front-line therapy. *Br J Haematol*. 2023;201(5):913-916. doi:10.1111/bjh.18733
197. Oubari S, Hegenbart U, Schoder R, et al. Daratumumab in first-line treatment of patients with light chain amyloidosis and Mayo stage IIIb improves treatment response and overall survival. *haematol*. Published online 2023. doi:10.3324/haematol.2023.283325
198. Kastiris E. Efficacy and Safety of Daratumumab monotherapy in Newly Diagnosed Patients with Stage 3B Light-Chain Amyloidosis: A Phase 2 Study by the European Myeloma Network. Presented at: 65th ASH Annual Meeting and Exposition; 2023; San Diego.
199. Palladini G, Merlini G. When should treatment of AL amyloidosis start at relapse? Early, to prevent organ progression. *Blood Advances*. 2019;3(2):212-215. doi:10.1182/bloodadvances.2018021253
200. Tandon N, Sidana S, Rajkumar SV, et al. Predictors of early treatment failure following initial therapy for systemic immunoglobulin light-chain amyloidosis. *Amyloid*. 2017;24(3):183-188. doi:10.1080/13506129.2017.1351354
201. Palladini G, Milani P, Folli A, et al. Presentation and outcome with second-line treatment in AL amyloidosis previously sensitive to nontransplant therapies. *Blood*. 2018;131(5):525-532. doi:10.1182/blood-2017-04-780544
202. 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(18):1517-1530. doi:10.1182/blood.2019003633
203. Kaufman GP, Schrier SL, Lafayette RA, Arai S, Witteles RM, Liedtke M. Daratumumab yields rapid and deep hematologic responses in patients with heavily

- pretreated AL amyloidosis. *Blood*. 2017;130(7):900-902. doi:10.1182/blood-2017-01-763599
204. Lecumberri R, Krsnik I, Askari E, et al. Treatment with daratumumab in patients with relapsed/refractory AL amyloidosis: a multicentric retrospective study and review of the literature. *Amyloid*. 2020;27(3):163-167. doi:10.1080/13506129.2020.1730791
205. Ehsan H, Rafae A, Masood A, et al. Efficacy and Safety of Daratumumab-based Regimens in Pretreated Light Chain (AL) Amyloidosis: A Systematic Review. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*. 2022;22(5):e285-e292. doi:10.1016/j.clml.2021.10.014
206. Wechalekar AD, Lachmann HJ, Offer M, Hawkins PN, Gillmore JD. Efficacy of bortezomib in systemic AL amyloidosis with relapsed/refractory clonal disease. *Haematologica*. 2008;93(2):295-298. doi:10.3324/haematol.11627
207. Reece DE, Hegenbart U, Sancharawala V, et al. Efficacy and safety of once-weekly and twice-weekly bortezomib in patients with relapsed systemic AL amyloidosis: results of a phase 1/2 study. *Blood*. 2011;118(4):865-873. doi:10.1182/blood-2011-02-334227
208. Cohen OC, Sharpley F, Gillmore JD, et al. Use of ixazomib, lenalidomide and dexamethasone in patients with relapsed amyloid light-chain amyloidosis. *Br J Haematol*. 2020;189(4):643-649. doi:10.1111/bjh.16401
209. Dispenzieri A, Kastritis E, Wechalekar AD, et al. A randomized phase 3 study of ixazomib–dexamethasone versus physician’s choice in relapsed or refractory AL amyloidosis. *Leukemia*. 2022;36(1):225-235. doi:10.1038/s41375-021-01317-y
210. Sancharawala V, Shelton AC, Lo S, Varga C, Sloan JM, Seldin DC. Pomalidomide and dexamethasone in the treatment of AL amyloidosis: results of a phase 1 and 2 trial. *Blood*. 2016;128(8):1059-1062. doi:10.1182/blood-2016-04-710822
211. Palladini G, Russo P, Folli A, et al. Salvage therapy with lenalidomide and

- dexamethasone in patients with advanced AL amyloidosis refractory to melphalan, bortezomib, and thalidomide. *Ann Hematol.* 2012;91(1):89-92. doi:10.1007/s00277-011-1244-x
212. Premkumar VJ, Lentzsch S, Pan S, et al. Venetoclax induces deep hematologic remissions in t(11;14) relapsed/refractory AL amyloidosis. *Blood Cancer J.* 2021;11(1):10. doi:10.1038/s41408-020-00397-w
213. Lebel E, Kastritis E, Palladini G, et al. Venetoclax in Relapse/Refractory AL Amyloidosis—A Multicenter International Retrospective Real-World Study. *Cancers.* 2023;15(6):1710. doi:10.3390/cancers15061710
214. Khwaja J, Bomsztyk J, Mahmood S, et al. High response rates with single-agent belantamab mafodotin in relapsed systemic AL amyloidosis. *Blood Cancer J.* 2022;12(9):128. doi:10.1038/s41408-022-00717-2
215. Khwaja J, Bomsztyk J, Atta M, et al. Real-world efficacy of single-agent belantamab mafodotin in relapsed systemic AL amyloidosis. *Br J Haematol.* Published online January 3, 2024:bjh.19286. doi:10.1111/bjh.19286
216. Kastritis E. Efficacy and safety of Belantamab-mafodotin monotherapy in patients with relapsed or refractory light-chain amyloidosis: a phase 2 study by the European Myeloma Network. Presented at: 65th ASH Annual Meeting and Exposition; 2023; San Diego.
217. Lebel E. Feasibility of a novel academic anti-BCMA chimeric antigen receptor T-cell (CART) (HBI0101) for the treatment of relapsed and refractory AL amyloidosis. Presented at: 65th ASH Annual Meeting and Exposition; 2023; San Diego.
218. Chakraborty R, Bhutani D, Maurer MS, Mohan M, Lentzsch S, D'Souza A. Safety and efficacy of teclistamab in systemic immunoglobulin light chain amyloidosis. *Blood Cancer J.* 2023;13(1):172. doi:10.1038/s41408-023-00950-3
219. Stalker M, Garfall AL, Cohen AD, et al. Safety and Efficacy of Teclistamab in Patients with Relapsed or Refractory AL Amyloidosis: A Retrospective Case Series. *Blood.* 2023;142(Supplement 1):2035-2035. doi:10.1182/blood-2023-189277

220. Forgeard N, Elessa D, Carpinteiro A, et al. Teclistamab in relapsed or refractory AL amyloidosis: a multinational retrospective case series. *Blood*. 2024;143(8):734-737. doi:10.1182/blood.2023022937
221. Grogan M, Gertz M, McCurdy A, et al. Long term outcomes of cardiac transplant for immunoglobulin light chain amyloidosis: The Mayo Clinic experience. *WJT*. 2016;6(2):380. doi:10.5500/wjt.v6.i2.380
222. Havasi A, Heybeli C, Leung N, et al. Outcomes of renal transplantation in patients with AL amyloidosis: an international collaboration through The International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. *Blood Cancer J*. 2022;12(8):119. doi:10.1038/s41408-022-00714-5
223. Cibeira MT, Ortiz-Pérez JT, Quintana LF, Fernández de Larrea C, Tovar N, Bladé J. Supportive Care in AL Amyloidosis. *Acta Haematol*. 2020;143(4):335-342. doi:10.1159/000506760

JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS DE TRABAJO

Las discrasias de CPs o gammapatías monoclonales constituyen un grupo heterogéneo de entidades caracterizadas por la detección de una proteína monoclonal en sangre y/o orina, originada a partir de la proliferación clonal de CPs en la MO. La GMSI es la discrasia de CPs más frecuente, constituyendo en torno a la mitad de los casos.

La importancia de la GMSI radica en su elevada prevalencia, estando presente en más del 3% de las personas mayores de 50 años, y en más del 5% de los mayores de 70. El avance en el conocimiento biológico ha permitido una mejor comprensión de la patogenia de esta entidad y su evolución a otras enfermedades.

Tradicionalmente se ha considerado que la GMSI precede al MM, aunque no todos los pacientes con GMSI van a progresar a MM. A pesar de que el riesgo de progresión es bajo, se han identificado distintos factores pronósticos para predecir la progresión de la GMSI a otras entidades, y en particular al MM, a partir de los cuales se han elaborado diferentes modelos pronósticos, haciendo posible un abordaje individualizado al riesgo. El modelo de estratificación de la Clínica Mayo es uno de los más empleados, y a través del valor del CM, el subtipo de Ig y la rCLL, identifica cuatro grupos de pacientes con distinto riesgo de progresión. Así, establece un riesgo de progresión a los 20 años del 5%, 21%, 37% y 58% para los grupos de bajo, intermedio-bajo, intermedio-alto y alto riesgo, respectivamente. Recientemente se ha elaborado otro modelo pronóstico para identificar a los pacientes con gammapatías monoclonales que presentan un patrón fenotípico GMSI-like y realizar así un seguimiento personalizado. A partir del porcentaje de CPs en MO identificado por CMF y el porcentaje de CPc dentro de este compartimento, han desarrollado un algoritmo para clasificar a los pacientes en tres grupos con diferente comportamiento clínico.

Para la aplicación del modelo anteriormente mencionado es necesario realizar un aspirado/biopsia de MO. Sin embargo, la necesidad de realizar pruebas complementarias en los pacientes con GMSI es un tema controvertido. En este sentido, el grupo islandés a través del proyecto *iStopMM* ha desarrollado un modelo predictivo para establecer la probabilidad de presentar 10% o más de CPs en MO en los pacientes con gammapatía monoclonal e

identificar así los pacientes con mayor probabilidad de tener un MM, y, por tanto, que más se beneficiarían de la realización de un aspirado/biopsia de MO.

Con las premisas expuestas consideramos que es de interés social y científico la realización de un estudio que nos permita conocer la historia natural de los pacientes con GMSI en las últimas tres décadas en un hospital de referencia para el diagnóstico y tratamiento de las gammopatías monoclonales. Además, se tratará de validar de forma independiente los tres modelos pronósticos anteriormente expuestos. Dado que el ambiente proinflamatorio de la MO parece influir también en la progresión de las GMSI, podría ser de utilidad identificar marcadores inflamatorios, fácilmente disponibles, con impacto pronóstico en el riesgo de progresión de las gammopatías monoclonales desde los estadios más precoces de la enfermedad.

La amiloidosis AL es otra entidad englobada dentro de las discrasias de CPs, y constituye una de las patologías a las que puede progresar un paciente con GMSI. Se trata de una enfermedad poco frecuente, en la que un pequeño clon de CPs produce una proteína que se pliega de forma anómala y se alteran los mecanismos de eliminación de la misma, favoreciendo su depósito en distintos tejidos, lo que desemboca en un deterioro progresivo de los órganos afectados. El riñón y el corazón son los órganos más frecuentemente afectados, siendo la afectación cardíaca la principal determinante del pronóstico de estos pacientes. La presentación clínica va a depender del órgano afectado y, a menudo, los síntomas suelen infraestimarse y reconocerse tarde, de forma que cuando se considera la posibilidad de la enfermedad, la afectación orgánica suele ser difícilmente reversible. Por ello, es de suma importancia que el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con amiloidosis AL se realice en centros especializados, que cuenten con un equipo multidisciplinar experimentado en el reconocimiento precoz de la sintomatología, el diagnóstico de confirmación, y el manejo clínico de estos pacientes.

La mayoría de los tratamientos utilizados en los pacientes con amiloidosis AL a lo largo del tiempo se han extrapolado de los empleados en los pacientes con MM debido a: 1) la escasa prevalencia de la enfermedad; 2) la CP clonal es la causante de ambas enfermedades; y 3) hasta 2009 la presencia de amiloidosis AL en un tejido era uno de los criterios que se utilizaban para determinar el inicio del tratamiento en los pacientes con MM. Los resultados del ensayo clínico fase III ANDROMEDA han supuesto una revolución en el tratamiento de la amiloidosis AL, al demostrar que la adicción de daratumumab al estándar de tratamiento con ciclofosfamida, bortezomib y dexametasona, es capaz de lograr altas tasas de respuestas hematológicas y orgánicas. Estos resultados han convertido al esquema Dara-CyBorD en el único tratamiento aprobado para los pacientes con amiloidosis AL.

Hoy en día, el enfoque terapéutico en la amiloidosis AL está adaptado al riesgo, diferenciándose pacientes candidatos o no candidatos a TAPH. En este último grupo se distingue entre los pacientes de riesgo intermedio, que inicialmente no se consideran candidatos a TAPH pero que con el tratamiento inicial pueden mejorar y volverse candidatos y los pacientes de alto riesgo que, dada la afectación cardíaca avanzada, precisan de un tratamiento con dosis ajustadas.

Por ello, tiene un interés científico y social muy relevante la realización de un estudio retrospectivo de pacientes con amiloidosis AL en un centro de referencia para el diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad, ya que se trata de una enfermedad infrecuente y existen pocas series en la literatura que incluyan un número adecuado de pacientes para poder establecer conclusiones. Además, sería importante identificar factores pronósticos al diagnóstico que permitan estratificar a los pacientes en base al riesgo, con el fin de establecer una estrategia terapéutica adecuada.

El tratamiento de los pacientes con amiloidosis AL se ha modificado a lo largo del tiempo según las opciones disponibles, teniendo en cuenta como objetivo principal conseguir una respuesta hematológica rápida y profunda, que va a ser determinante para lograr una

respuesta de los órganos afectados. En este sentido, el TAPH se ha considerado hasta este momento una excelente opción terapéutica para aquellos pacientes candidatos, sin embargo, su papel en la amiloidosis AL está empezando a ser cuestionado con la incorporación del anticuerpo monoclonal anti-CD38 daratumumab al tratamiento de primera línea.

Por este motivo, podría ser de interés determinar factores al diagnóstico que nos ayuden a identificar a los pacientes con mayor beneficio del TAPH. Debido a que la introducción de daratumumab podría haber aumentado las respuestas hematológicas y orgánicas, así como la supervivencia de los pacientes no tratados dentro de ensayos clínicos, se analizará el impacto de los diferentes tratamientos empleados en los pacientes con amiloidosis AL a lo largo de 25 años.

OBJETIVOS

Capítulo 1. Características clínicas y riesgo de progresión de los pacientes con gammopatía monoclonal de significado incierto en el Hospital Universitario de Salamanca

1. Estudiar la prevalencia y la incidencia de la gammopatía monoclonal de significado incierto en nuestra serie.
2. Identificar factores pronósticos al diagnóstico y determinar la evolución de los pacientes con gammopatía monoclonal de significado incierto en términos de progresión.
3. Validar el modelo de estratificación pronóstica de la Clínica Mayo y el modelo del patrón fenotípico GMSI-*like*.
4. Analizar retrospectivamente la realización de aspirado/biopsia de MO en los pacientes con gammopatía monoclonal de significado incierto y aplicar el modelo *iStopMM* de predicción para ver cuántos pacientes se beneficiaron del aspirado/biopsia de MO y en cuántos se podría haber evitado o diferido.
 - 4.1 Evaluar si el modelo *iStopMM* permite predecir una infiltración mayor por células plasmáticas con inmunofenotipo patológico.

Capítulo 2. Características clínicas y factores pronósticos de los pacientes con amiloidosis AL en el Hospital Universitario de Salamanca

1. Analizar las características clínicas de los pacientes con amiloidosis AL de un centro terciario de referencia.
2. Identificar factores pronósticos al diagnóstico capaces de predecir supervivencia libre de progresión y supervivencia global.
3. Validar el modelo pronóstico revisado de la Clínica Mayo 2012 y la modificación europea del sistema de la Clínica Mayo 2004.
4. Analizar las características clínico-biológicas de los pacientes que fallecieron precozmente e identificar factores pronósticos de mortalidad precoz.

Capítulo 3. Tratamiento de la amiloidosis de cadenas ligeras de las inmunoglobulinas (AL) en un centro de referencia.

1. Describir los tratamientos utilizados para tratar a los pacientes con amiloidosis AL de nuevo diagnóstico en un centro de referencia a lo largo de 25 años.
2. Evaluar la respuesta obtenida con dichos tratamientos en términos de respuesta hematológica y orgánica y el impacto de las respuestas en la supervivencia libre de progresión y en la supervivencia global.
3. Analizar el impacto de la realización de trasplante autólogo, tanto en términos de respuesta hematológica y respuesta orgánica al día +100, como en términos de supervivencia.
 - 3.1. Identificar factores predictores de respuesta al trasplante autólogo.
4. Analizar el impacto de la introducción del daratumumab en la respuesta hematológica, la respuesta orgánica, la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global de la serie.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional retrospectivo en el que se incluyeron 927 pacientes diagnosticados de GMSI en el Hospital Universitario de Salamanca y en seguimiento por hematología entre el 1 de enero de 1990 y el 31 de diciembre de 2022 y 90 pacientes con diagnóstico de amiloidosis AL que recibieron tratamiento en el Hospital Universitario de Salamanca entre el 1 de febrero de 1999 y el 31 de mayo de 2023. Los pacientes con amiloidomas fueron excluidos.

Para seleccionar la muestra de pacientes con GMSI se utilizaron (*Figura 1*): 1) la base de datos Filemaker del Servicio de Hematología de Salamanca y el registro de los pacientes con GMSI del Servicio de Hematología de Salamanca diagnosticados de forma consecutiva entre enero de 1990 y diciembre de 2014; 2) los resultados de los proteinogramase inmunofijaciones realizados entre enero de 2015 y junio de 2021; 3) la historia clínica electrónica disponible en *Jimena IV* de los pacientes diagnosticados entre julio de 2021 y diciembre de 2022. En los pacientes con amiloidosis AL se emplearon: 1) la base de datos de los pacientes con amiloidosis AL del servicio de Hematología de Salamanca diagnosticados consecutivamente entre febrero de 1999 y diciembre de 2019; 2) la historia clínica electrónica disponible en *Jimena IV* de los pacientes diagnosticados entre enero de 2020 y mayo de 2023.

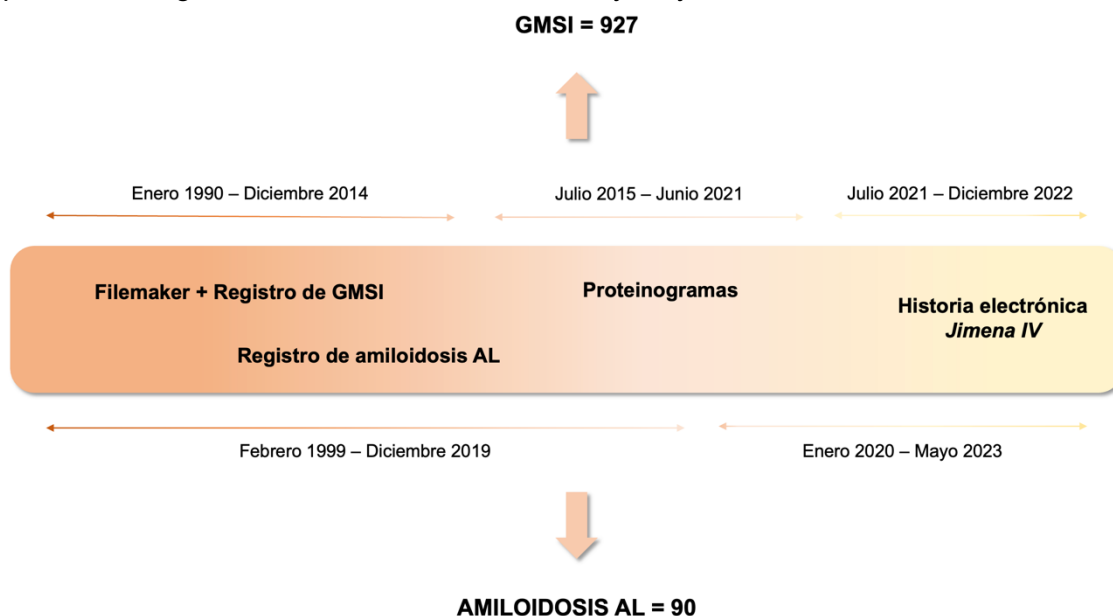


Figura 1. Selección de pacientes con gammapatía monoclonal de significado incierto y amiloidosis AL del Hospital Universitario de Salamanca para la realización del estudio.

Para establecer el diagnóstico de GMSI se emplearon los criterios definidos por el *International Myeloma Working Group* en 2014¹ (ver introducción, *Tabla 1*). Las proteínas monoclonales se identificaron y cuantificaron mediante electroforesis capilar. Se realizó IF para identificar el isotipo de cadena pesada y ligera y en los casos dudosos, se realizó inmunofijación para confirmar la presencia del CM. Además, se cuantificaron las CLL empleando el método FreeLite y teniendo en cuenta los rangos establecidos por el fabricante y la Clínica Mayo ($< 0,26$ o $> 1,65$)². Se utilizaron también los nuevos intervalos de referencia de las CLL propuestos en el proyecto *iStopMM*³ teniendo en cuenta la edad y el filtrado glomerular. En los pacientes con una TFGe ≥ 60 ml/min/m² se tuvo en cuenta la edad, utilizando como punto de corte 70 años para establecer unos intervalos de referencia. En aquellos pacientes con TFGe < 60 ml/min/m² se definieron los intervalos en función de si presentaban una TFGe entre 45-59, 30-44 o < 30 ml/min/m², respectivamente (ver introducción, *Figura 1*).

En el caso de la amiloidosis AL se demostró la presencia de depósitos de amiloide en tejido afecto mediante tinción de rojo Congo y fueron tipificados mediante inmunohistoquímica en el laboratorio local y en el de referencia, en los casos dudosos.

Se llevó a cabo un aspirado/biopsia de MO para realizar un estudio citomorfológico de la celularidad de la MO con especial atención a las CPs, y un estudio de CMF para evaluar la presencia de CPs y el porcentaje de CPc dentro de este compartimento. La CMF se llevó a cabo siguiendo las recomendaciones del grupo *EuroFlow* para el diagnóstico de las discrasias de CPs⁴. La HISF se realizó en CPs purificadas CD138 positivo, a partir del 2005 según las recomendaciones del *EMN*^{5,6}.

La prevalencia y la incidencia de GMSI de la serie se calcularon utilizando el registro del Instituto Nacional de Estadística para conocer la población de la provincia de Salamanca. Se utilizó la fórmula $p \pm 1,96 \sqrt{\frac{p(1-p)}{n}}$ para calcular los intervalos de confianza (p = prevalencia y n = población).

La estadificación de los pacientes con GMSI en los distintos grupos de riesgo se realizó de acuerdo con dos modelos pronósticos, el modelo de la Clínica Mayo⁷ y el modelo del patrón fenotípico GMSI-*like*⁸ (ver introducción, *Tabla 4*). Para poder asignar a los pacientes a uno de los tres grupos pronósticos determinados por el fenotipo GMSI-*like* se empleó la calculadora disponible en la página web www.mgus-like.com.

Por otro lado, con el objetivo de identificar a los pacientes que más se pueden beneficiar de la realización del estudio de MO, se usó la calculadora habilitada en la web <https://istopmm.com/riskmodel/> propuesta en el estudio islandés *iStopMM*.

Los pacientes con amiloidosis AL fueron estadificados en diferentes categorías pronósticas de acuerdo al modelo de estadificación pronóstica revisado de la Clínica Mayo 2012 (ver introducción, *Tabla 7*)⁹. Para la estadificación cardíaca y renal se emplearon el modelo europeo de estadificación cardíaca de la Clínica Mayo basado en el NT-proBNP y el modelo de estadificación renal elaborado por Palladini *et al*, respectivamente (ver introducción, *Tablas 7 y 8*)^{10,11}.

Para el análisis de los resultados, se dividió la cohorte en 2 grupos, bajo y alto riesgo teniendo en cuenta los grupos pronósticos de la Clínica Mayo 2012. Se consideró bajo riesgo a los pacientes de los estadios I-II y alto riesgo, a los pacientes de los estadios III-IV.

Por otro lado, para evaluar el impacto de los tratamientos utilizados en los pacientes con amiloidosis AL, se dividió la serie en 3 grupos en función de los fármacos empleados: 1) quimioterapia (QT) convencional, incluyendo aquí los pacientes que habían ido directos al TAPH; 2) nuevos fármacos, incluyendo IP o IMiD y 3) la combinación de anti-CD38 e IP, con o sin otros nuevos fármacos.

Para evaluar la respuesta hematológica a los tratamientos se utilizaron los criterios establecidos por la ISA en 2012 (ver introducción, *Tabla 9*)¹² y para la respuesta orgánica (cardíaca y renal) se emplearon los criterios de respuesta graduada establecidos por Muchtar *et al* en 2021 (ver introducción, *Tabla 10*)^{13,14}. La RH o RO se

definió como RP o mejor en ambos casos. El tiempo hasta la respuesta fue definido como el tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta que se alcanzó cualquier tipo de respuesta, hematológica u orgánica, o hasta el último seguimiento en aquellos sin respuesta. Del mismo modo, el tiempo hasta lograr RC hematológica se definió como el tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta alcanzar RC hematológica o hasta el último seguimiento, en aquellos sin respuesta.

En los pacientes con GMSI, el tiempo hasta la progresión (TTP) fue definido como el tiempo transcurrido entre el diagnóstico y la progresión, y en el caso de no progresar hasta la fecha del último seguimiento.

Respecto a los pacientes con amiloidosis AL, la SG se definió como el tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta la fecha de fallecimiento o el último seguimiento. La SLP fue definida como el tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta la progresión clínica o la muerte, lo que ocurriera primero. Los largos supervivientes se definieron como aquellos pacientes que habían vivido al menos 5 años tras el diagnóstico de amiloidosis AL. Se consideró mortalidad precoz a toda muerte ocurrida por cualquier causa en los 6 primeros meses tras el diagnóstico. Por otro lado, se calcularon la SG y la SLP desde el TAPH, definidas como el tiempo transcurrido desde la fecha de infusión del TAPH hasta la fecha de fallecimiento o el último seguimiento y hasta la progresión clínica o la muerte, respectivamente.

Se utilizó el programa SPSS versión 25 para realizar el análisis estadístico de los datos y el programa R versión 4.3.1 para la realización de algunas figuras. Para comparar las variables cualitativas y cuantitativas se utilizaron el Chi-cuadrado y la t de student o la prueba de ANOVA, respectivamente. Se llevaron a cabo análisis univariantes y multivariantes a través de la regresión logística. El TTP en los pacientes con GMSI, así como la SLP y la SG en los pacientes con amiloidosis AL se estimaron mediante el método Kaplan-Meier. La prueba log-rank se empleó para determinar las

diferencias estadísticamente significativas en el TTP y la supervivencia de los distintos grupos de pacientes. Se utilizó la regresión de Cox para estimar la HR y el intervalo de confianza (IC).

El estudio cumplió en todo momento los principios éticos, incluyendo los establecidos en la legislación española en el ámbito de la investigación científica, la privacidad y protección de datos de carácter personal. Se cumplieron también los principios éticos fundamentales establecidos en el Código Deontológico Médico. Se adjunta a continuación el dictamen favorable emitido por el Comité de Ética de la Investigación del Área de Salud de Salamanca para la realización del estudio (*Anexo 1*).

Anexo 1.

Documento del Comité de Ética de la Investigación del Área de Salud de Salamanca.



Paseo de San Vicente, 58-182
37007 Salamanca
Comité Ético de Investigación con
Medicamentos
Teléfono: 923 29 11 00 – Ext. 55 515



E-mail: comite.etico.husa@saludcastillayleon.es



DICTAMEN DEL COMITE DE ETICA DE LA INVESTIGACION CON MEDICAMENTOS

Doña CONCEPCIÓN TURRIÓN GÓMEZ, Secretaria Técnica del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del Área de Salud de Salamanca,

C E R T I F I C A

Que este Comité, en su reunión del 18/12/2023 CEIm Ref. 2023/12
ha evaluado el Proyecto de Investigación titulado

Factores pronósticos y manejo clínico de la gammopatía monoclonal de significado incierto y la amiloidosis AL

Código CEIm: PI 2023 11 1454 - TD

del que es Investigador Principal Dña Elena Alejo Alonso

del Servicio de Hematología

valorado de acuerdo con la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica, Principios éticos de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial sobre principios éticos para investigaciones médicas con seres humanos, así como el resto de principios éticos y normativa legal aplicable en función de las características del estudio,

Considera que dicho estudio cumple los requisitos necesarios y es viable para su realización en este centro, por lo que **INFORMA FAVORABLEMENTE** para la realización de dicho estudio

Y para que conste, lo firma en Salamanca con fecha 18 de diciembre de 2023

LA SECRETARIA

Fdo.: Dña. Concepción Turrión Gómez

Composición del CEIm del Área de Salud de Salamanca

Presidente: D. Luis Muñoz Bellvis (Jefe de Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo)

Vicepresidente: D. Enrique Nieto Manibardo (Delegado de protección de datos del CAUSA)

Secretaria: Dña. Concepción Turrión Gómez (Farmacéutica y Bioquímica - Representante Comité Científico - IBSAL).

Vocales: D. Ricardo Tostado Menéndez (Farmacólogo Clínico); Dña. Silvia Jiménez Cabrera (Farmacia Hospitalaria); Dña. Ascensión Hernández Encinas (Presidenta ASCOL, representante de los pacientes); Dña. Mª Teresa Arias Martín (Enfermera de Salud Mental. Miembro del Comité de Bioética Asistencial); Dña. Mª del Carmen Arias de la Fuente (Técnico Gestor de Ensayos Clínicos); Dña. Berta Bote Bonaachea (Especialista en Psiquiatría); Dña. Ángela Rodríguez Rodríguez (Jefa Unidad de Hematología); D. Guzmán Franch Arcas (Especialista en Cirugía General y Aparato Digestivo); D. Antonio Márquez Vera (Fisioterapeuta); Dña. Ana Martín García (Especialista en Cardiología); Dña. Teresa Martín Gómez (Especialista en Oncología); Dña. Concepción Rodríguez Barrueco (Farmacéutica de Atención Primaria); D. Manuel Ángel Gómez Marcos (Médico de Atención Primaria. Responsable de la Unidad de Investigación de Atención Primaria de Salamanca); Dña. Belén Vidriales Vicente (Jefa de Sección Hematología)

1. BIBLIOGRAFÍA

1. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *The Lancet Oncology*. 2014;15(12):e538-e548. doi:10.1016/S1470-2045(14)70442-5
2. Katzmann JA, Clark RJ, Abraham RS, et al. Serum reference intervals and diagnostic ranges for free kappa and free lambda immunoglobulin light chains: relative sensitivity for detection of monoclonal light chains. *Clin Chem*. 2002;48(9):1437-1444.
3. Einarsson Long T, Rögnvaldsson S, Thorsteinsdottir S, et al. Revised Definition of Free Light Chains in Serum and Light Chain Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance: Results of the Istopmm Study. *Blood*. 2023;142(Supplement 1):535-535. doi:10.1182/blood-2023-188547
4. Flores-Montero J, Sanoja-Flores L, Paiva B, et al. Next Generation Flow for highly sensitive and standardized detection of minimal residual disease in multiple myeloma. *Leukemia*. 2017;31(10):2094-2103. doi:10.1038/leu.2017.29
5. López-Corral L, Gutiérrez NC, Vidriales MB, et al. The Progression from MGUS to Smoldering Myeloma and Eventually to Multiple Myeloma Involves a Clonal Expansion of Genetically Abnormal Plasma Cells. *Clinical Cancer Research*. 2011;17(7):1692-1700. doi:10.1158/1078-0432.CCR-10-1066
6. Ross FM, Avet-Loiseau H, Ameye G, et al. Report from the European Myeloma Network on interphase FISH in multiple myeloma and related disorders. *Haematologica*. 2012;97(8):1272-1277. doi:10.3324/haematol.2011.056176
7. Rajkumar SV, Kyle RA, Therneau TM, et al. Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood*. 2005;106(3):812-817. doi:10.1182/blood-2005-03-1038

8. Burgos L, Tamariz-Amador LE, Puig N, et al. Definition and Clinical Significance of the Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance–Like Phenotype in Patients With Monoclonal Gammopathies. *JCO*. 2023;41(16):3019-3031. doi:10.1200/JCO.22.01916
9. 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. *JCO*. 2012;30(9):989-995. doi:10.1200/JCO.2011.38.5724
10. Wechalekar AD, Schonland SO, Kastiris E, et al. A European collaborative study of treatment outcomes in 346 patients with cardiac stage III AL amyloidosis. *Blood*. 2013;121(17):3420-3427. doi:10.1182/blood-2012-12-473066
11. 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(15):2325-2332. doi:10.1182/blood-2014-04-570010
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. *JCO*. 2012;30(36):4541-4549. doi:10.1200/JCO.2011.37.7614
13. Muchtar E, Dispenzieri A, Wisniewski B, et al. Graded Cardiac Response Criteria for Patients With Systemic Light Chain Amyloidosis. *JCO*. 2023;41(7):1393-1403. doi:10.1200/JCO.22.00643
14. Muchtar E, Wisniewski B, Palladini G, et al. Graded Renal Response Criteria for Light Chain (AL) Amyloidosis. *Blood*. 2021;138(Supplement 1):2721-2721. doi:10.1182/blood-2021-149594

RESULTADOS

CAPÍTULO 1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y RIESGO DE PROGRESIÓN DE LOS PACIENTES CON GAMMAPATÍA MONOCLONAL DE SIGNIFICADO INCIERTO EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SALAMANCA

En el primer capítulo de la presente tesis doctoral se analizarán las características clínico-biológicas de los pacientes con GMSI en seguimiento por Hematología en el Hospital Universitario de Salamanca, así como los factores de riesgo de progresión.

Se incluyeron 927 pacientes diagnosticados de GMSI en la provincia de Salamanca entre 1999 y 2022, en seguimiento por el servicio de Hematología. El CM se identificó y cuantificó mediante electroforesis capilar. En los casos dudosos, se realizó inmunofijación para confirmar la presencia del CM y determinar el tipo.

Prevalencia e incidencia

La prevalencia global de GMSI fue de 0,18 por cada 100 personas en la provincia de Salamanca (IC 95%, 0,17-0,19). La prevalencia de GMSI en las personas mayores de 50 años fue de 0,32% (IC 95%, 0,31-0,33) y aumentó en las personas mayores de 70 años, siendo del 0,41% (IC 95%, 0,40-0,42). Sin embargo, la prevalencia fue inferior en los mayores de 85 años, siendo del 0,14% (IC 95%, 0,13-0,15).

La tasa de prevalencia en los hombres fue similar a las mujeres, excepto en las personas con 80 años o más, donde la prevalencia de la GMSI fue notablemente mayor en los hombres (0,36%; IC 95%, 0,35-0,37) que en las mujeres (0,25%; IC 95%, 0,24-0,26). En ambos sexos la prevalencia aumentó con la edad, siendo más del doble entre los de la séptima década que en la población de 50 a 59 años. Tanto en los hombres

Resultados

como en las mujeres ≥ 80 años la prevalencia se estabilizó, incluso fue inferior respecto a la de los habitantes entre 70 y 79 años (*Figura 1*).

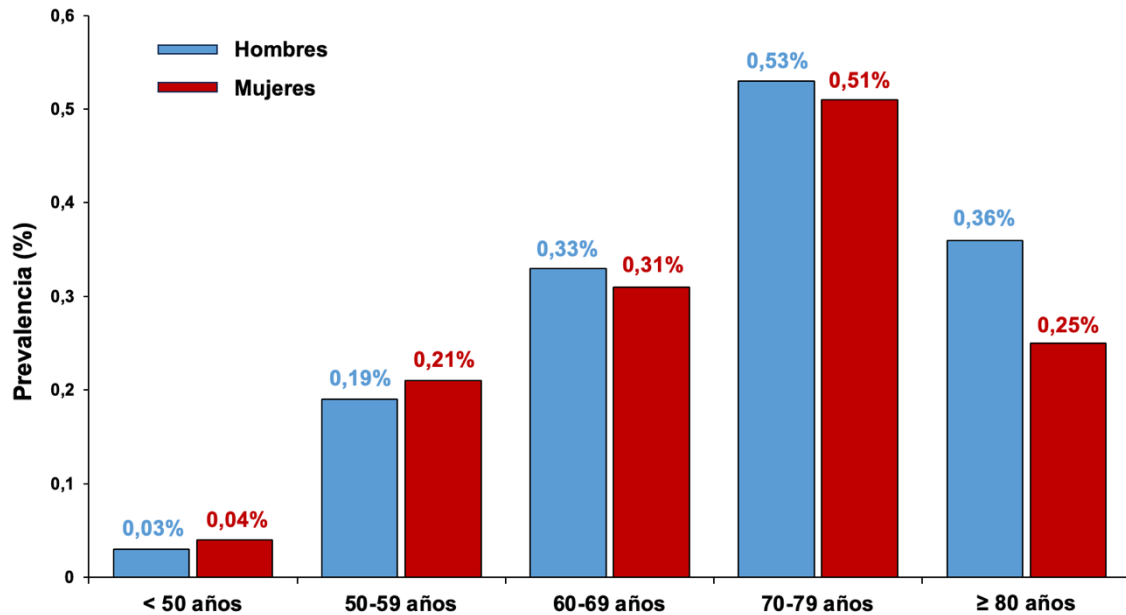


Figura 1. Prevalencia de GMSI en función de la edad y el sexo en la provincia de Salamanca. *El porcentaje se calculó dividiendo el número de pacientes con GMSI entre el número de personas de la provincia de Salamanca en el año 2022.

La incidencia de GMSI en la provincia de Salamanca fue de 15-16 casos por cada 100000 habitantes/año en los últimos 10 años, siendo ligeramente superior en los hombres que en las mujeres. La incidencia aumentó con la edad, exceptuando en la población mayor de 80 años, donde la tendencia fue a estabilizarse o incluso a disminuir (*Figura 2*). En las *Figuras 3 y 4* se muestra la incidencia en el sexo masculino y el sexo femenino en función de la edad.

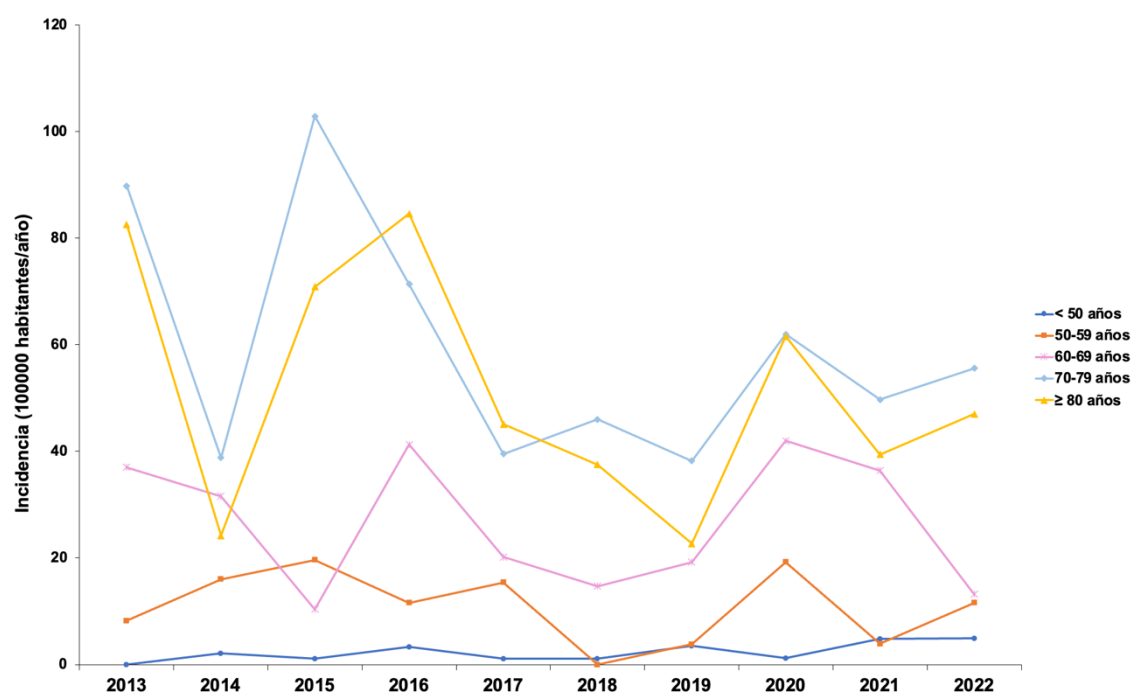


Figura 2. Incidencia por cada 100000 habitantes/año en la serie de GMSI de Salamanca en función de la edad en los últimos 10 años.

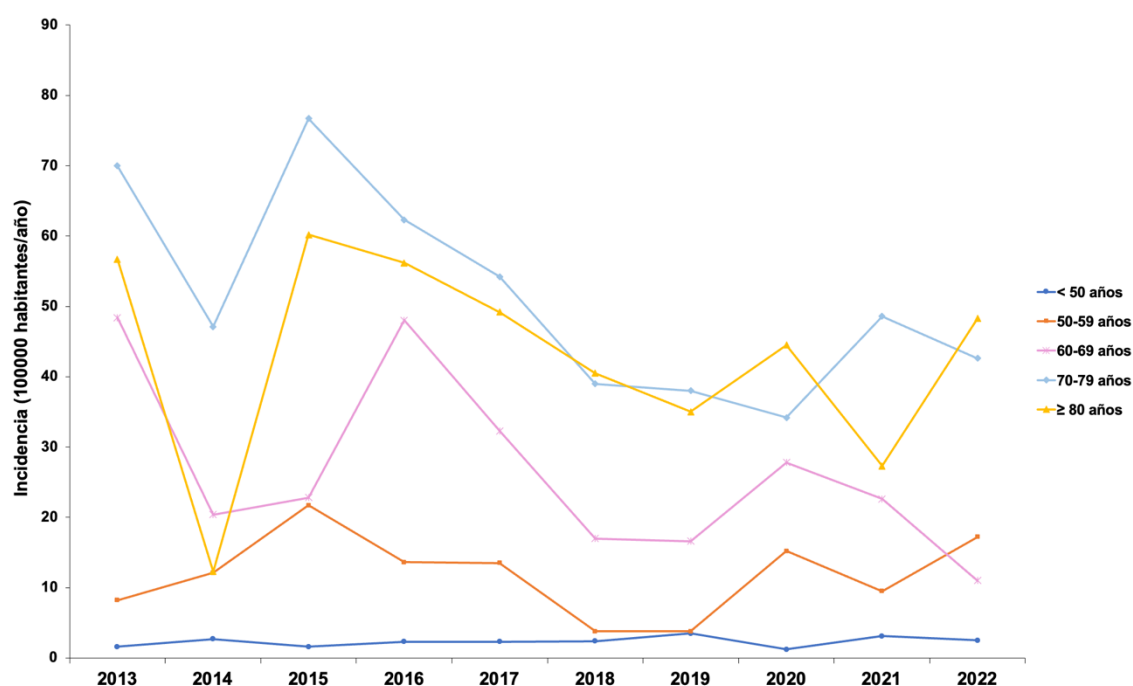


Figura 3. Incidencia por cada 100000 habitantes/año en el sexo masculino en función de la edad en los últimos 10 años.

Resultados

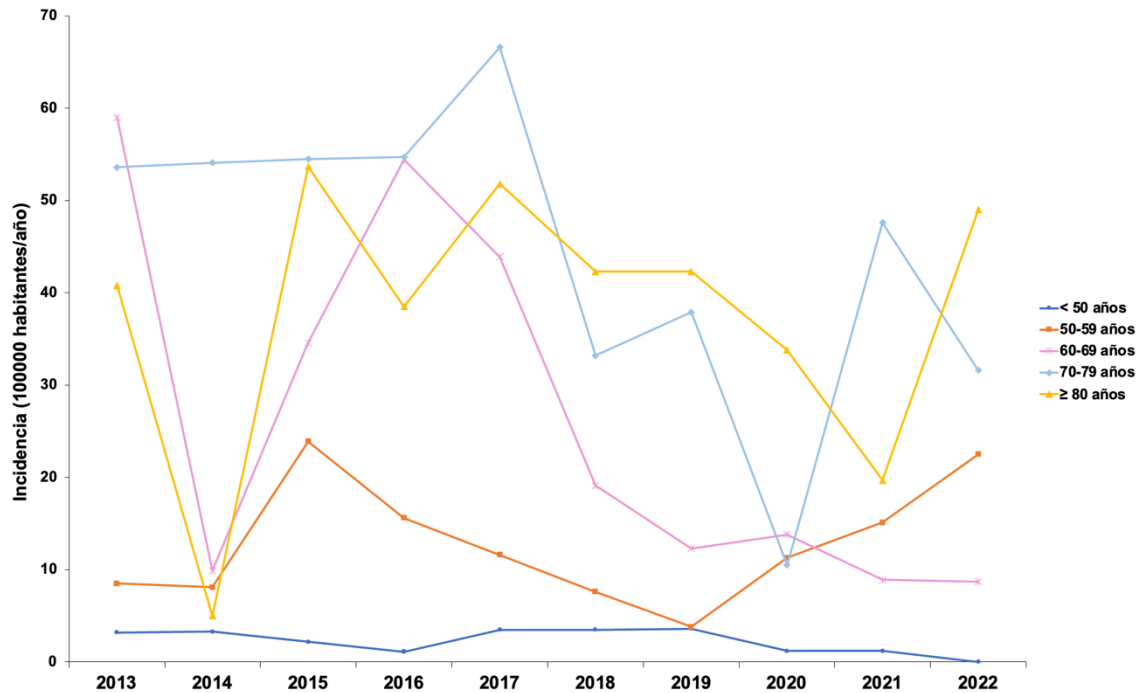


Figura 4. Incidencia por cada 100000 habitantes/año en el sexo femenino en función de la edad en los últimos 10 años.

Características basales de la serie

En total 927 pacientes fueron incluidos en el estudio, con una mediana de edad al diagnóstico de 72 años (rango, 28-108 años) y únicamente 68 (7,8%) pacientes fueron menores de 50 años. El 50,7% de los pacientes fueron hombres. La media de CM fue de 0,75 g/dL y el 8,2% de los pacientes tuvieron un CM $\geq 1,5$ g/dL.

Ochocientos trece (87,7%) pacientes presentaron una GMSI no IgM; de los cuales el isotipo fue IgG en el 67,4% de los pacientes e IgA en el 20,3% y 89 (9,6%) pacientes presentaron una GMSI IgM. Además, 20 (2,2%) pacientes tenían una GMSI de cadenas ligeras y 5 (0,5%) pacientes, una gammapatía biclonal. La rCLL estaba alterada en el 39,0% de los 703 pacientes en los que había sido realizada la determinación de CLL en suero. La cadena ligera kappa fue más frecuente en la serie global (67,4%) aunque en los pacientes con GMSI no IgM la cadena ligera kappa fue

menos frecuente que en las IgM, con un 65,8% frente al 80,9% respectivamente (OR 2,2 [IC 95%, 1,3-3,8]; $P=0,005$). Las GMSI no IgM presentaron mayores valores de CM, con una media de 0,76 g/dL respecto a 0,63 g/dL de las GMSI IgM ($P=0,022$). Igualmente, la mediana de CPs en MO por morfología y la mediana de CPc por CMF fue superior en las GMSI tipo no IgM, con una mediana de CPs por morfología de 3% vs. 2% ($P=0,007$) y una mediana de CPc por CMF de 60,9% vs. 26,6% ($P<0,001$), respectivamente. En los 6 pacientes con GMSI IgM que se realizó HISF, fue normal.

Se realizó MO al diagnóstico en 430 (46,4%) pacientes. La mediana de CPs en MO por morfología fue de 3% (rango, 0-9). Se realizó HISF en 261 (28,2%) pacientes. No se detectó ninguna alteración citogenética en el 66,3% de los pacientes. La t(11;14) fue la traslocación más frecuentemente detectada (12,3%), seguida de la traslocación de IgH sin *partner* (8,8%). Seis (2,3%) pacientes presentaron la t(4;14); 4 (1,5%) pacientes, la t(14;16); 4 (1,5%) pacientes, del(17p) y 4 (1,5%) pacientes, ganancia de 1q. El resto de las características basales de la cohorte están detalladas en la *Tabla 1*.

El 27,2% de los pacientes presentó inmunoparesia de alguna de las dos Ig no implicadas. La inmunoparesia afectó a 1 sola Ig en 181 (19,5%) pacientes y a las 2 Igs en 71 (7,2%). El 46,5% de los pacientes con 2 Igs implicadas presentaron un CM > 1 g/dL respecto al 22,7% en los pacientes con afectación de 1 Ig (odds ratio [OR] 3,0 [IC 95%, 1,7-5,3]; $P<0,001$). La infiltración de MO fue mayor en los pacientes con afectación de 2 Igs, de manera que el 48,5% de pacientes presentaron ≥ 5 % CPs por morfología en comparación con el 22,8% en los pacientes con 1 sola Ig implicada (OR 3,2 [IC 95%, 1,4-7,3]; $P=0,006$). Además, el 37,9% de los pacientes con 2 Igs implicadas presentaron ≥ 95 % CPc por CMF respecto al 20,4% de los pacientes que tenían afectación de 1 sola Ig ($P=0,060$).

Resultados

Tabla 1. Características basales de la serie de los pacientes con GMSI de la provincia de Salamanca.

Características	Serie global (N=927)	GMSI no IgM (N=813)	GMSI IgM (N=89)	P valor
Edad al diagnóstico, años (mediana, rango)	72 (28-108)	72 (28-108)	73 (47-92)	0,155
≥ 50 años, n (%)	859 (92,7)	748 (92)	87 (97,8)	0,083
≥ 70 años, n (%)	548 (59,1)	474 (58,3)	56 (62,9)	0,163
Sexo, n (%):				
Hombre	470 (50,7)	410 (50,4)	47 (52,8)	0,906
Mujer	457 (49,3)	403 (49,6)	42 (47,2)	
CM, g/dL (media ± DE)	0,75 ± 0,48	0,76 ± 0,49	0,63 ± 0,43	0,022
≥ 1,5 g/dL, n (%)	76 (8,2)	73 (9)	3 (3,4)	0,130
rCLL alterada, n (%)	274/703 (39,0)	231/615 (37,6)	27/65 (41,6)	0,530
Albúmina, g/dL (media ± DE)	4,2 ± 0,5	4,2 ± 0,5	4,3 ± 0,5	0,150
≤ 3,5 g/dL, n (%)	73 (7,9)	66 (8,2)	3 (3,4)	0,073
Cadena ligera, n (%)				
Kappa	625 (67,4)	535 (65,8)	72 (80,9)	0,033
Lambda	302 (32,6)	278 (34,2)	17 (19,1)	
Inmunoparesia, n (%)	252 (27,2)	226 (27,8)	18 (20,2)	0,379
Una Ig	181 (71,8)	162 (71,7)	13 (72,2)	0,941
Dos Ig	71 (28,2)	64 (28,3)	5 (27,8)	
% CPs por morfología (mediana, rango)	3 (0-9)	3 (0-9)	2 (0-6)	0,007
≥5 % CPs, n (%)	117/430 (27,2)	113/398 (22,7)	3/19 (15,8)	0,066
% CPc por CMF (mediana, rango)	70,0 (0-100)	70,0 (0-100)	17,0 (0-100)	<0,001
≥95 % CPc por CMF, n (%)	59/430 (13,7)	56/398 (14,1)	1/19 (5,3)	0,498
Progresión, n (%)	52 (5,6)	48 (5,9)	4 (4,5)	0,609
MM	39 (75)	39 (81,2)	0	
SLP	6 (11,5)	2 (4,2)	4 (100)	
MMq	4 (7,7)	4 (8,3)	0	
Amiloidosis AL	2 (3,9)	2 (4,2)	0	
Enf. cadenas ligeras	1 (1,9)	1 (2,1)	0	

*Las GMSI de cadenas ligeras y las gammapatías bicionales fueron excluidas de la tabla.

Abreviaturas: CM: componente monoclonal; CMF: citometría de flujo; CPs: células plasmáticas;

CPc: células plasmáticas clonales; DE: desviación estándar; Enf: enfermedad; GMSI:

gammopatía monoclonal de significado incierto; Ig: inmunoglobulina; MM: mieloma múltiple; MMq: mieloma múltiple quiescente; rCLL: ratio de cadenas ligeras libres; SLP: síndrome linfoproliferativo.

En cuanto a los 20 (2,2%) pacientes que tenían una GMSI de cadenas ligeras, la mediana de edad al diagnóstico fue de 75 años (rango, 59-92 años) y el 55% eran hombres. La cadena ligera fue kappa en el 70% de los casos y 13 (65%) pacientes tenían la rCLL alterada.

Respecto a los 5 (0,5%) pacientes con una gammopatía biclonal, la mediana de edad al diagnóstico fue de 55 años (rango, 48-81 años) y el 60% eran mujeres. En el 80% de los pacientes la cadena ligera fue kappa y sólo 1 (20%) paciente presentó la rCLL alterada.

Factores de riesgo de progresión de GMSI a MM

Con una mediana de seguimiento de 6,3 años (rango, 0-31,5 años), 52 (5,6%) pacientes progresaron: 39 (75,0%) a MM, 6 (11,5%) a síndromes linfoproliferativos, 4 (7,7%) a MMq, 2 (3,9%) a amiloidosis AL y 1 (1,9%) a enfermedad por depósito de cadenas ligeras. La mediana de TTP fue de 31,5 años (IC no calculable). El riesgo acumulado de progresión de GMSI a otras enfermedades fue del 2,8% a los 5 años y aumentó a medida que pasaba el tiempo, siendo del 7,6% a los 10 años, del 14% a los 15 años y del 21,8% a los 20 años.

No se observaron diferencias significativas en el riesgo de progresión entre las GMSI IgM y las no IgM ($P=0,589$) ni tampoco entre las GMSI IgG y las no IgG ($P=0,750$). Ningún paciente con GMSI de cadenas ligeras ni con GMSI biclonal progresó durante el periodo de seguimiento.

Resultados

Si bien sólo 4 (7,7%) pacientes con GMSI tipo IgM progresaron, todos ellos lo hicieron a un síndrome linfoproliferativo. De los pacientes con una GMSI tipo IgA, 11 (21,2%) progresaron a un MM, 1 (1,9%) a una amiloidosis AL y 1 (1,9%) a un síndrome linfoproliferativo. Veintiocho (53,8%) pacientes con GMSI tipo IgG progresaron a un MM; 4 (7,7%) pacientes, a un MMq; 1 (1,9%) paciente a una amiloidosis AL; 1 (1,9%), a una enfermedad por depósito de cadenas ligeras y otro (1,9%) progresó a un síndrome linfoproliferativo. De todos ellos, 11 (21,2%) pacientes fallecieron por progresión de la enfermedad de base (9 presentaron un MM y 2, un síndrome linfoproliferativo de alto grado).

En cuanto a las características basales de los pacientes que progresaron, la mediana de edad al diagnóstico fue de 68 años (rango, 36-97). El 48,1% de los pacientes mayores de 70 años y 28 (53,8%) fueron mujeres. La CLL fue kappa en el 57,7% de los pacientes. El isotipo fue IgG en 35 pacientes (67,3%); IgA en 13 (25,0%) e IgM en 4 pacientes (7,7%). El 15,4% de los pacientes que progresaron presentaron hipoalbuminemia al diagnóstico y 28 (53,8%) pacientes tenían también inmunoparesia de alguna de las Igs no implicadas. La mediana de CPs por morfología fue de 6 (rango, 0-9). En 19 pacientes se realizó HISF al diagnóstico: en el 73,7% no se detectaron alteraciones citogenéticas; 2 (10,5%) pacientes presentaron traslocación de IgH; 1 (5,3%) paciente presentó la t(11;14), y otro (5,3%) paciente, mutación de p53.

Con el fin de identificar factores predictores de progresión, se llevó a cabo un análisis univariante (*Figura 5*). Los pacientes con un CM $\geq 1,5$ g/dL presentaron un TTP inferior que aquellos con un CM $< 1,5$ g/dL, 14,2 años vs. 31,5 años (HR 8,8 [IC 95%, 5,1-15,3]; $P<0,001$). Los pacientes con la rCLL alterada también tuvieron mayor riesgo de progresión, con una mediana de TTP no alcanzada en ambos grupos, pero con una HR 4,0 [IC 95%, 1,8-8,8]; $P<0,001$. La inmunoparesia con afectación de las 2 Igs no implicadas disminuyó el TTP, con una mediana de 16,2 años vs. no alcanzada en el

grupo con inmunoparesia de 1 sola Ig (HR 2,5 [IC 95%, 1,2-5,2]; $P=0,017$). Además, los pacientes con hipoalbuminemia (definida como una albúmina $\leq 3,5$ g/dL) presentaron un TTP inferior, con una mediana de 13,1 años respecto a los 31,5 años en aquellos con albúmina normal (HR 4,7 [IC 95%, 2,2-10,0]; $P<0,001$). Presentar ≥ 5 % CPs por morfología disminuyó la mediana de TTP, 19 años vs. no alcanzada (HR 7,4 [IC 95%, 3,6-15,2]; $P<0,001$). Igualmente, los pacientes con infiltración ≥ 95 % CPc por CMF presentaron menor TTP, con una mediana de 19 años vs. 31,5 años (HR 5,9 [IC 95%, 2,8-12,2]; $P<0,001$).

En el análisis multivariante, únicamente el CM $\geq 1,5$ g/dL (HR 28,4 [IC 95%, 1,9-421,5]; $P=0,015$), tener ≥ 95 % CPc por CMF (HR 34,6 [IC 95%, 1,2-975,4]; $P=0,037$) y la hipoalbuminemia (HR 63,2 [IC 95%, 3,1-1292,6]; $P=0,007$) se identificaron como factores independientes asociados a mayor riesgo de progresión a MM.

Resultados

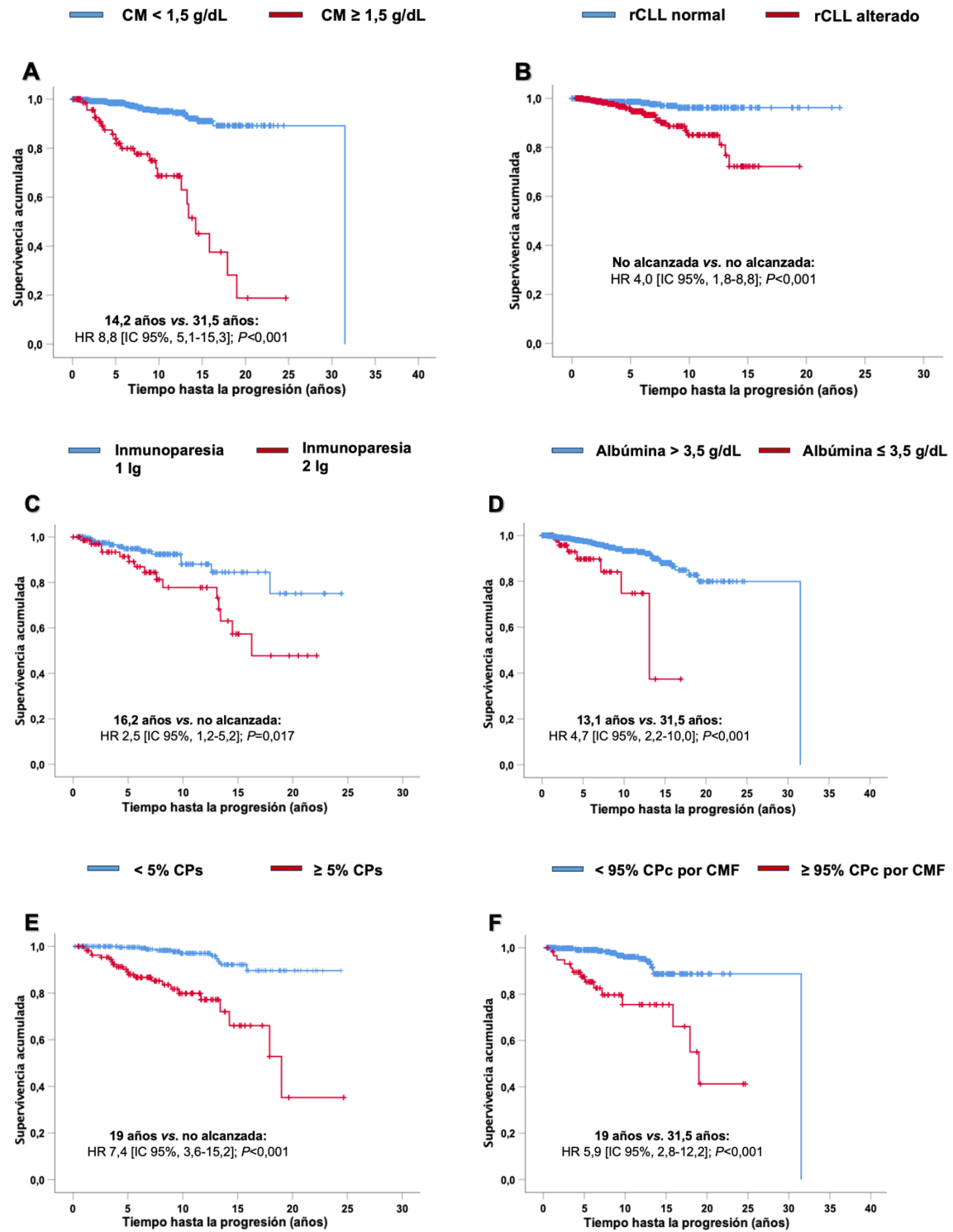


Figura 5. Curvas Kaplan-Meier con el tiempo hasta la progresión en los pacientes con GMSI en función de **A)** el valor del CM, **B)** el ratio de cadenas ligeras libres, **C)** la presencia de inmunoparesia en 1 o 2 Ig, **D)** la hipoalbuminemia, **E)** el porcentaje de CPs por morfología y **F)** el porcentaje de CPc por CMF. Abreviaturas: CM: componente

monoclonal; CMF: citometría de flujo; CPs: células plasmáticas; CPc: células plasmáticas clonales; Ig: inmunoglobulina; rCLL: ratio de cadenas ligeras libres.

Hipoalbuminemia

Puesto que la hipoalbuminemia fue identificada como un factor pronóstico independiente de riesgo de progresión en los pacientes con GMSI, se exploraron las características basales de estos 74 (8,0%) pacientes (*Tabla 2*). Los pacientes con hipoalbuminemia tuvieron una mediana de edad al diagnóstico superior, siendo el 75,7% mayores de 70 años respecto al 57,7% de los pacientes con albúmina normal (OR 2,3 [IC 95%, 1,3-3,9]; $P=0,003$). Además, la hipoalbuminemia fue significativamente más frecuente en hombres (63,5%) que en mujeres (37,0%; OR 1,8 [IC 95%, 1,1-2,9]; $P=0,023$). El isotipo IgA fue más frecuente en los pacientes con hipoalbuminemia, presente en el 32,4% comparado con el 19,2% de los pacientes con niveles normales de albúmina (OR 2,0 [IC 95%, 1,2-3,4]; $P=0,008$). Asimismo, la GMSI de cadenas ligeras fue más frecuente en los pacientes con hipoalbuminemia (5,5% vs. 1,9%; $P=0,053$). Los pacientes con hipoalbuminemia presentaron niveles inferiores de hemoglobina ($11,9 \pm 1,9$ vs. $13,8 \pm 1,8$ g/dL; $P<0,001$). Además, en este grupo el valor de creatinina fue superior ($1,4 \pm 0,9$ vs. $1,0 \pm 0,4$ mg/dL; $P<0,001$) y el FG significativamente inferior ($59,3 \pm 26,8$ vs. $74,6 \pm 26,3$ ml/min/1,73 m²; $P<0,001$). No se observaron diferencias en el porcentaje de infiltración en MO por morfología ni por CMF entre ambos grupos. De los pacientes con hipoalbuminemia, 8 (10,8%) progresaron y la mayoría lo hicieron a un MM (8,1%) y sólo 1 paciente progresó a una amiloidosis AL (1,4%).

Tabla 2. Características de los pacientes con hipoalbuminemia y albúmina normal.

Características	Albúmina normal (N=853)	Hipoalbuminemia (albúmina $\leq$ 3,5 g/dL) (N=74)	P valor
Edad al diagnóstico (mediana, rango)	71 (28-108)	79 (48-97)	<0,001
≥ 50 años, n (%)	786 (92,1)	73 (98,6)	0,072
≥ 70 años, n (%)	492 (57,7)	56 (75,7)	0,003
≥ 85 años, n (%)	68 (8,0)	13 (17,6)	0,006
Sexo, n (%):			
Hombre	423 (49,6)	47 (63,5)	0,023
Mujer	430 (50,4)	27 (37,0)	
CM, g/dL (media $\pm$ DE)	0,7 $\pm$ 0,5	0,8 $\pm$ 0,6	0,107
≥ 1,5 g/dL, n (%)	69 (8,1)	7 (9,5)	0,680
rCLL (media $\pm$ DE)	2,8 $\pm$ 8,2	2,9 $\pm$ 6,0	0,932
rCLL alterada, n (%)	250 (38,5)	18 (34,0)	0,511
Isotipo, n (%)			
IgG	582 (68,2)	43 (58,1)	0,075
IgA	164 (19,2)	24 (32,4)	0,008
IgM	86 (10,1)	3 (4,1)	0,091
Cadenas ligeras	16 (1,9)	4 (5,5)	0,053
Biclonal	5 (0,6)	0 (0)	0,509
Cadena ligera, n (%)			
Kappa	574 (67,3)	51 (68,9)	0,775
Lambda	279 (32,7)	23 (31,1)	
Inmunoparesia, n (%)	230 (27,0)	22 (29,7)	0,608
Una Ig	163 (70,9)	18 (81,8)	0,275
Dos Ig	67 (29,1)	4 (18,2)	
Creatinina, mg/dL (media $\pm$ DE)	1,0 $\pm$ 0,4	1,4 $\pm$ 0,9	<0,001
FG, ml/min/1,73 m ² (media $\pm$ DE)	74,6 $\pm$ 26,3	59,3 $\pm$ 26,8	<0,001
Hemoglobina, g/dL (media $\pm$ DE)	13,8 $\pm$ 1,8	11,9 $\pm$ 1,9	<0,001
Proteínas, g/dL (media $\pm$ DE)	7,4 $\pm$ 0,6	6,7 $\pm$ 1,2	<0,001

Tabla 2. Características de los pacientes con hipoalbuminemia y albúmina normal (continuación).

Características	Albúmina normal (N=853)	Hipoalbuminemia (albúmina $\leq$ 3,5 g/dL) (N=74)	P valor
% CPs por morfología (mediana, rango)	3 (0-9)	3 (0-9)	0,267
$\geq$ 5 % CPs, n (%)	107 (24,7)	10 (32,3)	0,346
% CPc por CMF (mediana, rango)	70,0 (0-100)	62,0 (0-100)	0,341
$\geq$ 95 % CPc por CMF, n (%)	56 (13,9)	3 (10,7)	0,632
Progresión, n (%)	44 (5,2)	8 (10,8)	0,048
MM	33 (3,9)	6 (8,1)	
SLP	5 (0,6)	1 (1,4)	
MMq	4 (0,5)	0 (0)	
Amiloidosis AL	1 (0,1)	1 (1,4)	
Enf. cadenas ligeras	1 (0,1)	0 (0)	

Abreviaturas: CM: componente monoclonal; CMF: citometría de flujo; CPs: células plasmáticas; CPc: células plasmáticas clonales; DE: desviación estándar; Enf: enfermedad; FG: filtrado glomerular; Ig: inmunoglobulina; MM: mieloma múltiple; MMq: mieloma múltiple quiescente; rCLL: ratio de cadenas ligeras libres; SLP: síndrome linfoproliferativo.

Modelos de riesgo de progresión

El modelo pronóstico de la Clínica Mayo se aplicó en 703 (75,8%) pacientes: 288 (41,0%) pacientes fueron clasificados como bajo riesgo; 283 (40,2%) pacientes como riesgo intermedio bajo; 127 (18,1%) pacientes como riesgo intermedio alto y 5 (0,7%) pacientes como alto riesgo.

Tomando el grupo de bajo riesgo como referencia (*Figura 6*), los pacientes de riesgo intermedio bajo presentaron un riesgo de progresión significativamente mayor, con una mediana de TTP no alcanzada en ambos grupos (HR 4,2 [IC 95%, 1,4-13];

Resultados

$P=0,012$), y el mismo efecto se observó para los pacientes de riesgo intermedio alto y alto riesgo, con una mediana de TTP no alcanzada (HR 7,2 [IC 95%, 2,2-23,4]; $P=0,001$) y 5,1 años (HR 67,5 [IC 95%, 16,7-272,4]; $P<0,001$), respectivamente.

Se estimó el riesgo de progresión acumulado de GMSI a otras enfermedades a los 5 y 10 años en función de los grupos pronósticos de la Clínica Mayo. De los 288 pacientes de bajo riesgo, 4 (1,4%) progresaron, siendo la probabilidad de progresión a los 5 años del 1,0% y a los 10 años del 2,8%. De los 283 pacientes de riesgo intermedio bajo, 13 (4,6%) progresaron y la probabilidad de progresión a los 5 y a los 10 años fue del 2,8% y 8,3%, respectivamente. De los 127 pacientes de riesgo intermedio alto, 9 (7,1%) progresaron, con una probabilidad de progresión a los 5 años del 6,6% y a los 10 años del 12,3%. De los 5 pacientes de alto riesgo, 4 (80,0%) progresaron, siendo la probabilidad de progresión a los 5 y a los 10 años del 50,0% y 100%, respectivamente.

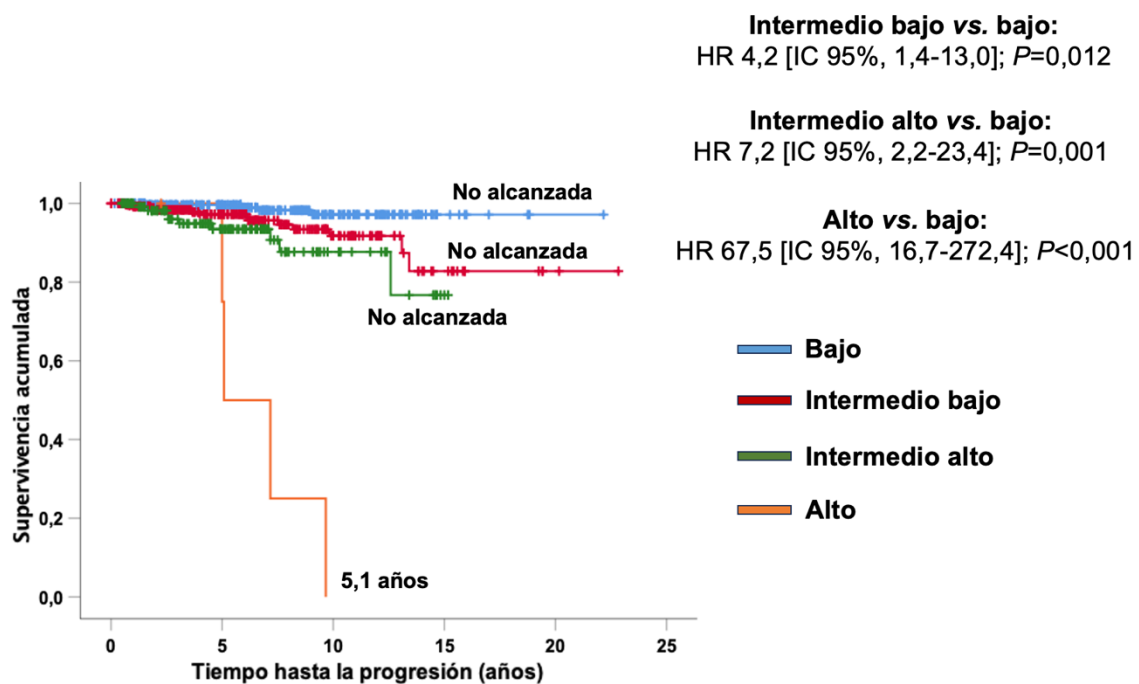


Figura 6. Riesgo de progresión de acuerdo con el modelo de estratificación pronóstica de la Clínica Mayo en la serie de pacientes con GMSI de Salamanca.

El modelo fenotípico GMSI-*like* se aplicó en los 430 (46,4%) pacientes a los que se había realizado MO al diagnóstico (*Figura 7*). Trescientos ocho (71,6%) pacientes presentaron un fenotipo GMSI-*like*, 122 (28,4%) un fenotipo intermedio y ningún paciente de la serie tenía un fenotipo MM-*like*. Se observaron diferencias estadísticamente significativas en el TTP entre los grupos intermedio y GMSI-*like*, con una mediana de TTP de 19 años y 31,5 años, respectivamente (HR 4,1 [IC 95%, 1,9-8,6]; $P<0,001$).

Igualmente, se calculó el riesgo acumulado de progresión en función de los grupos del patrón fenotípico GMSI-*like* a los 5 y a los 10 años. De los 308 pacientes con fenotipo GMSI-*like*, 13 (4,2%) progresaron, siendo la probabilidad de progresión a los 5 años del 1,0% y a los 10 años del 4,2%. De los 122 pacientes con fenotipo intermedio, 17 (13,9%) progresaron y la probabilidad de progresión a los 5 años fue del 8,8% y a los 10 años del 13,6%.

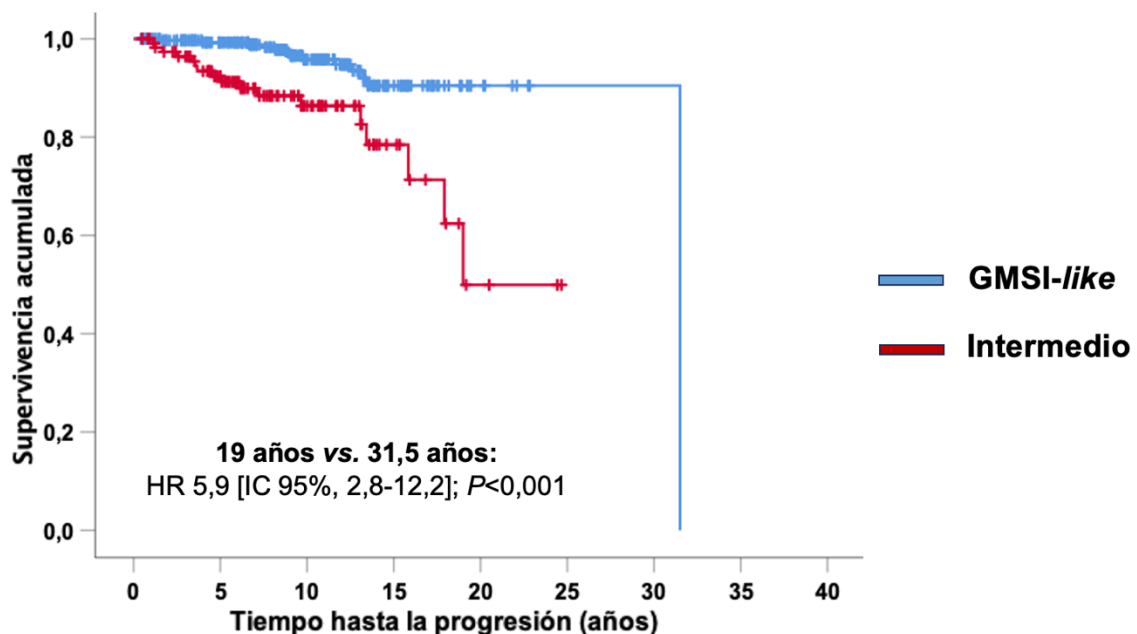


Figura 7. Riesgo de progresión de acuerdo con el modelo del patrón fenotípico GMSI-*like* en la serie de pacientes con GMSI de Salamanca. Abreviaturas: GMSI: gammapatía monoclonal de significado incierto.

Resultados

Por otro lado, teniendo en cuenta que la hipoalbuminemia había resultado un factor independiente de progresión, se analizó el impacto de la hipoalbuminemia en los diferentes grupos pronósticos de la Clínica Mayo (*Tabla 3*). Ningún paciente del grupo de bajo riesgo con hipoalbuminemia progresó; del resto de grupos, 1 (5,0%) paciente de los 20 de riesgo intermedio bajo progresó; 3 (20,0%) de los 15 pacientes de riesgo intermedio alto y el único paciente de alto riesgo con hipoalbuminemia progresaron, respectivamente. Se observó que, dentro del grupo de riesgo intermedio alto, los pacientes con hipoalbuminemia presentaron mayor riesgo de progresión con una mediana de TTP de 7,2 años respecto a no alcanzada en aquellos sin hipoalbuminemia (HR 7,0 [IC 95%, 1,6-29,8]; $P=0,009$) (*Figura 8A*). En el resto de los grupos, la hipoalbuminemia no aportó diferencias significativas en el TTP.

Tabla 3. Impacto de la hipoalbuminemia en el riesgo de progresión en los distintos grupos pronósticos de la Clínica Mayo.

Grupo de riesgo	Pacientes (N)	Progresión (N)	Mediana TTP (años)	HR (IC 95%); P valor
Bajo				
Albúmina normal	271	4	No alcanzada	No significativo
Hipoalbuminemia	17	0	-	
Intermedio bajo				
Albúmina normal	263	12	No alcanzada	No significativo
Hipoalbuminemia	20	1	13,0	
Intermedio alto				
Albúmina normal	112	6	No alcanzada	7,0 (1,6-29,8);
Hipoalbuminemia	15	3	7,2	0,009
Alto				
Albúmina normal	4	3	5,1	No significativo
Hipoalbuminemia	1	1	9,7	

Abreviaturas: HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza; TTP: tiempo hasta la progresión.

Asimismo, se investigó el papel de la hipoalbuminemia en el modelo fenotípico GMSI-like (Tabla 4). De los pacientes que presentaron hipoalbuminemia, 1 (4,5%) de los 22 pacientes del grupo GMSI-like y 2 (33,3%) de los 6 pacientes del grupo intermedio progresaron, respectivamente. Se observó que los pacientes con hipoalbuminemia del grupo intermedio tuvieron un riesgo de progresión hasta 5 veces superior que los que presentaron valores normales de albúmina al diagnóstico, con una mediana de TTP de 9,7 años vs. no alcanzada (HR 4,9 [IC 95%, 1,1-22,0]; $P=0,040$) (Figura 8B).

Tabla 4. Impacto de la hipoalbuminemia en el riesgo de progresión en los grupos pronósticos del modelo fenotípico GMSI-like.

Grupo de riesgo	Pacientes (N)	Progresión (N)	Mediana TTP (años)	HR (IC 95%); P valor
GMSI-like				
Albúmina normal	286	12	31,5	No significativo
Hipoalbuminemia	22	1	No alcanzada	
Intermedio				
Albúmina normal	116	15	No alcanzada	4,9 (1,1-22,0); 0,040
Hipoalbuminemia	6	2	9,7	

Abreviaturas: HR: hazard ratio; TTP: tiempo hasta la progresión.

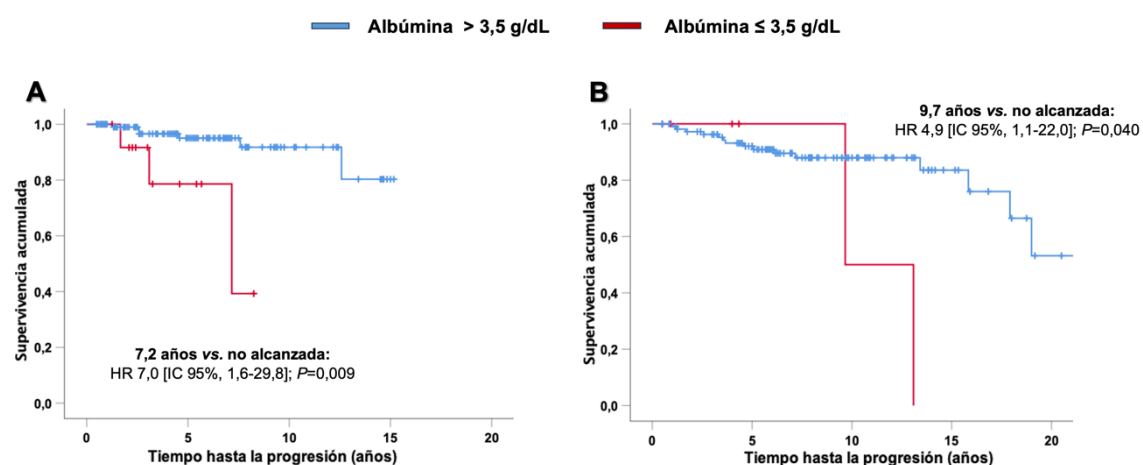
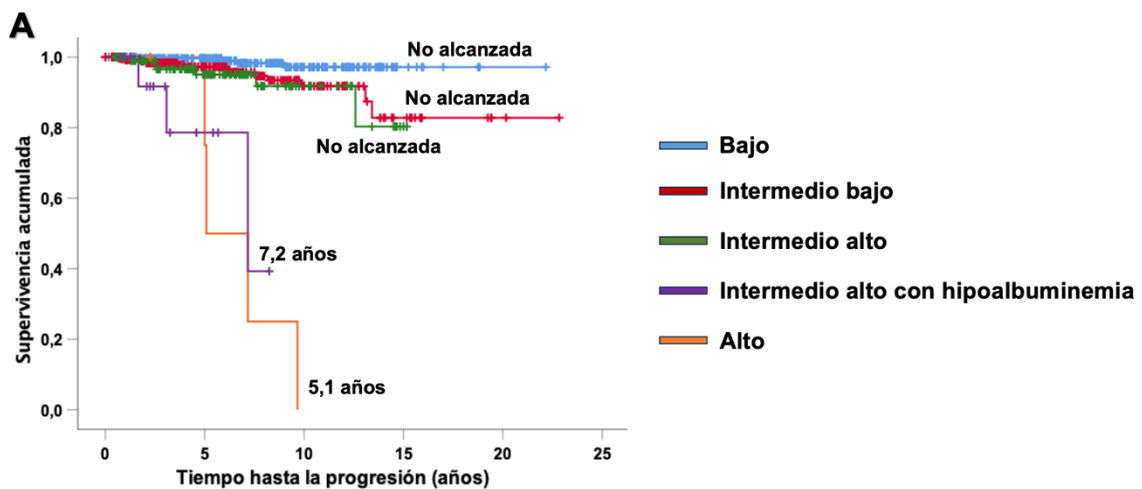


Figura 8. Impacto de la hipoalbuminemia en el riesgo de progresión del **A)** grupo intermedio-alto de la Clínica Mayo y **B)** el grupo intermedio del patrón fenotípico GMSI-like.

Resultados

Dado que la hipoalbuminemia tuvo un impacto en el TTP únicamente en el grupo de riesgo intermedio alto de la Clínica Mayo, se propone un nuevo modelo de clasificación pronóstica de las GMSI con 5 grupos de pacientes: los 4 grupos clásicos (bajo, intermedio bajo, intermedio alto y alto riesgo) y un nuevo subgrupo, intermedio alto con hipoalbuminemia. Este nuevo subgrupo de pacientes tendría mayor riesgo de progresión a MMq o MM que el intermedio alto, pero menor que el grupo de alto riesgo, tal y como aparece reflejado en la *Figura 9A*.

De forma similar, se propone otro nuevo modelo pronóstico basado en el patrón fenotípico, diferenciando 3 grupos de pacientes: GMSI-like, intermedio y un tercer grupo con hipoalbuminemia y un comportamiento intermedio, con mayor riesgo de progresión a MM (*Figura 9B*).



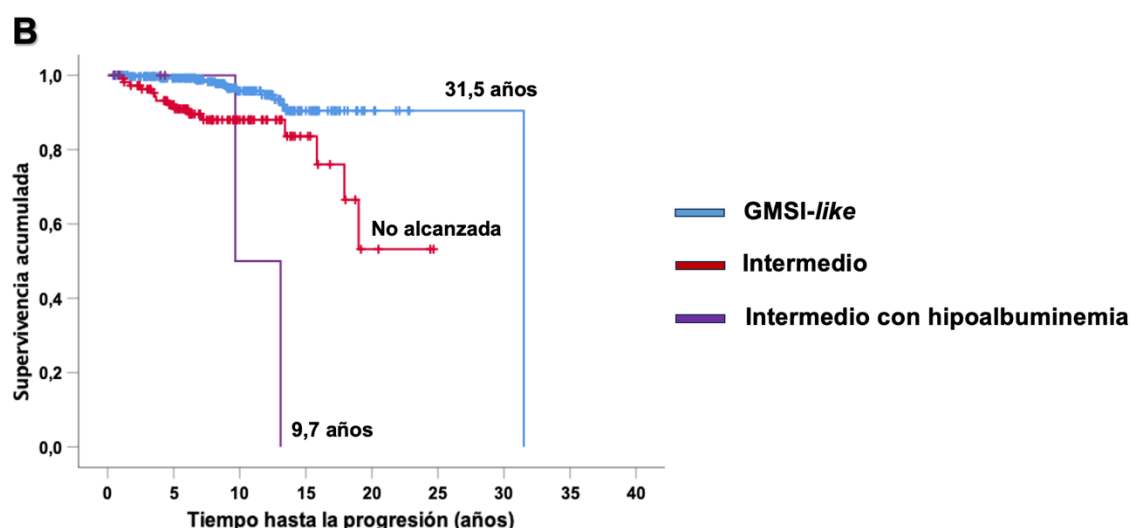


Figura 9. Tiempo hasta la progresión en los pacientes incluyendo aquellos con hipoalbuminemia según **A)** el grupo pronóstico de la Clínica Mayo y **B)** el grupo pronóstico del patrón fenotípico GMSI-like. Abreviaturas: GMSI: gammapatía monoclonal de significado incierto.

Aplicabilidad del modelo *iStopMM* para predecir la necesidad de realización de estudio de MO al diagnóstico de la GMSI

El modelo *iStopMM* es un modelo predictivo multivariante que utiliza parámetros de laboratorio comunes (el valor del CM, el isotipo, la rCLL, y el valor de la IgG, la IgA y la IgM) para predecir que una persona con GMSI tenga $\geq 10\%$ de CPs en MO y así decidir si se lleva a cabo el estudio de MO. A partir de ahora se denominará la probabilidad de presentar $\geq 10\%$ de CPs en MO como la probabilidad de presentar un MM (incluyendo en este grupo tanto los MMq como los MM activos). Con el objetivo de analizar de forma retrospectiva cuántos pacientes se han beneficiado de realizar un estudio de MO en nuestra serie, se aplicó el modelo en 638 (68,8%) pacientes (*Figura 10*). Dado que la aplicación del modelo ha sido retrospectiva, debemos tener en cuenta que el estudio de MO ya se había realizado previamente, sin haberse visto condicionado por la probabilidad obtenida en la calculadora al aplicar el modelo *iStopMM*.

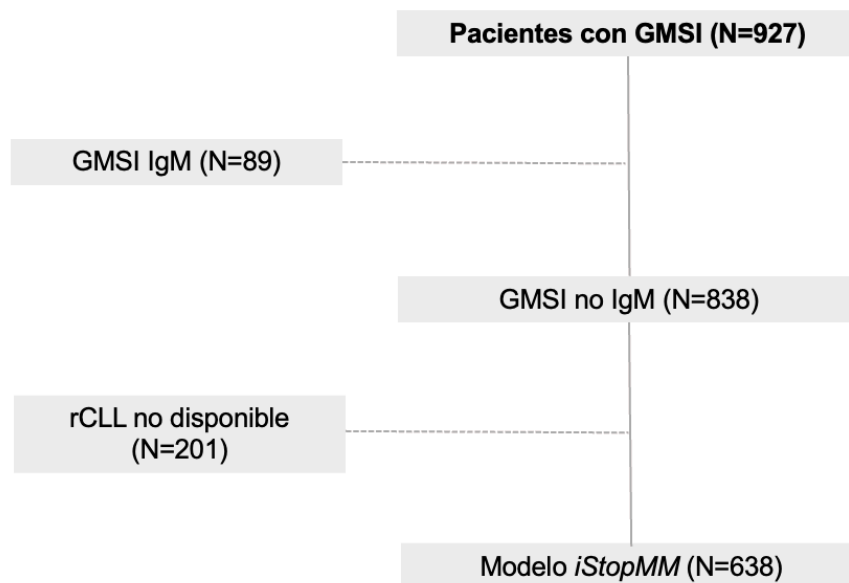


Figura 10. Aplicabilidad de la calculadora del proyecto *iStopMM* en la serie de pacientes con GMSI en Salamanca. Abreviaturas: GMSI: gammapatía monoclonal de significado incierto; *iStopMM*: *Iceland screens, treats and prevents multiple myeloma*; rCLL: ratio de cadenas ligeras libres.

Para establecer el valor de la probabilidad a partir del cual se podría tomar la decisión de realizar el estudio de MO, analizamos la distribución de la probabilidad de presentar un MM que proporcionó el modelo *iStopMM*. La mediana de la probabilidad de presentar un MM fue del 23%. El percentil 25 (p25) de la probabilidad de presentar un MM fue del 9% y el percentil 75 (p75) de la probabilidad de presentar un MM fue del 55% (*Figura 11*).

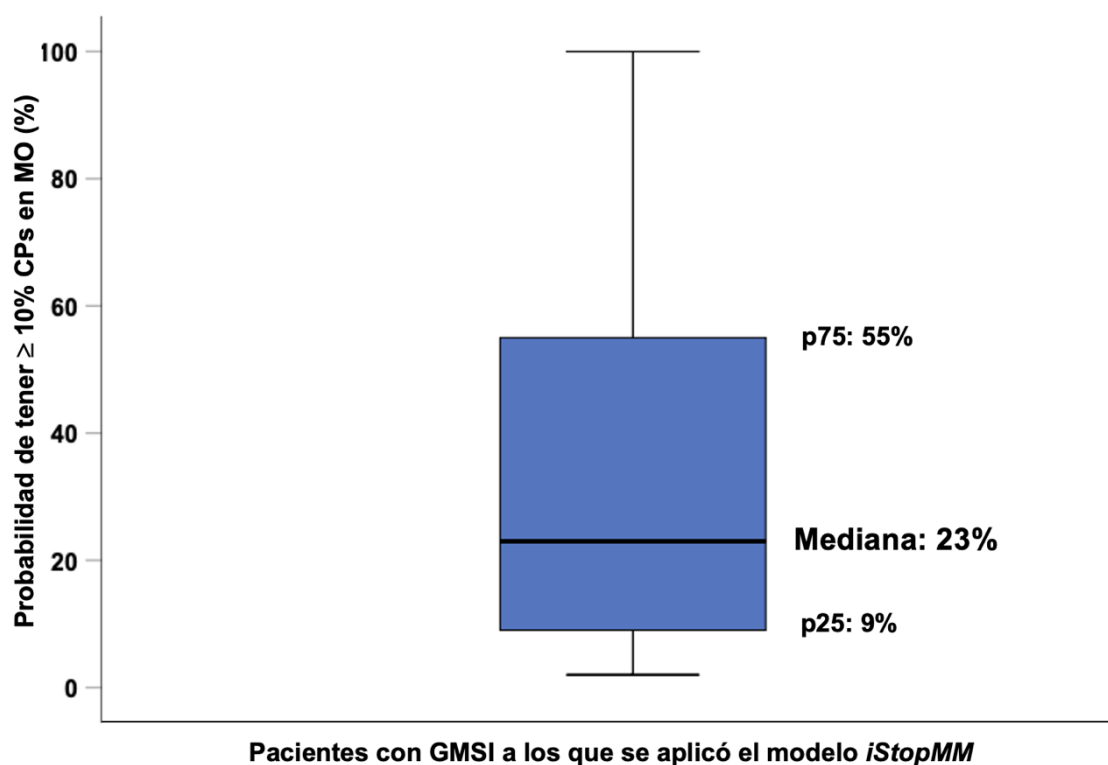


Figura 11. Distribución de la probabilidad de presentar un MM según la calculadora del modelo *iStopMM* en los pacientes con GMSI de Salamanca. Abreviaturas: CPs: células plasmáticas; GMSI: gammapatía monoclonal de significado incierto; *iStopMM*: *Iceland screens, treats and prevents multiple myeloma*; MO: médula ósea; p: percentil.

Un valor de probabilidad igual o superior al p75 se consideró el punto de corte para estimar que la probabilidad de tener un MM era alta y un valor de probabilidad igual o inferior al p25 se consideró el punto de corte para estimar que la probabilidad de presentar un MM era baja. El resto de los pacientes (p26 al p74) se consideraron que tenían una probabilidad intermedia de presentar un MM.

Tomando como referencia los pacientes con una probabilidad baja de presentar un MM, los pacientes con una probabilidad alta e intermedia tuvieron un riesgo de progresión casi 5 veces mayor, con una mediana de TTP no alcanzada en los 3 grupos, aunque sin alcanzar la significación estadística en el grupo con una probabilidad intermedia, (HR 4,9 [IC 95%, 1,8-13,9]; $P=0,002$) (HR 4,8 [IC 95%, 0,6-38,1]; $P=0,141$).

Resultados

Ciento sesenta pacientes (25,0%) tenían una alta probabilidad de presentar un MM (mayor o igual al p75), de los cuales 17 (10,6%) pertenecían al grupo de bajo riesgo de la Clínica Mayo; 67 (41,9%) pacientes, al de riesgo intermedio bajo; 72 (45,0%), al grupo de riesgo intermedio alto y 4 (2,5%) pacientes al grupo de alto riesgo. Se realizó estudio de MO en 89 pacientes (55,6%), de los cuales 10 (11,2%) progresaron a MM o MMq. De estos 10 pacientes que finalmente progresaron, 3 (30,0%) eran de riesgo intermedio bajo, 5 (50,0%) de riesgo intermedio alto y 2 (20,0%) de riesgo alto según el modelo de la Clínica Mayo. De los 71 (44,4%) pacientes restantes que no se realizó estudio de MO, a pesar de que tenían una alta probabilidad de presentar un MM, 6 (8,5%) progresaron. Por tanto, en nuestra práctica clínica el 13,5% de los pacientes con una alta probabilidad de presentar un MM se beneficiaron de la realización del estudio de MO y se debió haber realizado en 8,5% de los pacientes que tenían una alta probabilidad de presentar un MM, ya que finalmente progresaron. Sin embargo, no se observaron diferencias en el TTP entre los pacientes en los que se había realizado estudio de MO y los que no, con una mediana de TTP no alcanzada en ambos grupos ($P=0,606$).

Ciento setenta y cuatro (27,3%) pacientes tenían una baja probabilidad de presentar un MM (menor o igual al p25), de los cuales 130 (74,7%) pacientes pertenecían al grupo de bajo riesgo de la Clínica Mayo; 40 (23,0%), al de riesgo intermedio bajo y 4 (2,3%) pacientes, al grupo de riesgo intermedio alto. En 102 (58,6%) pacientes no se realizó estudio de MO y ninguno progresó. De los 72 (41,4%) en los que se realizó MO, aunque la probabilidad de presentar un MM era baja, únicamente 1 (1,4%) progresó, que pertenecía al grupo de riesgo intermedio bajo. No se observaron diferencias en TTP entre los pacientes en los que se realizó estudio de MO y los que no, con una mediana de TTP no alcanzada en ambos grupos ($P=0,795$).

Los 304 (47,6%) pacientes restantes tenían una probabilidad intermedia de presentar un MM, de los cuales 140 (46,1%) pacientes pertenecían al grupo de bajo riesgo de la Clínica Mayo; 137 (45,1%), al grupo de riesgo intermedio bajo y 27 (8,9%) pacientes, al grupo de riesgo intermedio alto. Se realizó estudio de MO en 147 (48,4%) pacientes, de los cuales sólo 4 (2,7%) progresaron, que pertenecían al grupo de bajo riesgo (50,0%) y riesgo intermedio bajo (50,0%) de la Clínica Mayo. Sólo 4 (2,5%) de los 157 (51,6%) pacientes en los que no se realizó estudio de MO, progresaron. De nuevo, no se observaron diferencias significativas en el TTP entre los pacientes a los que se había realizado estudio de MO y aquellos en los que no se había llevado a cabo ($P=0,210$) (Figura 12).

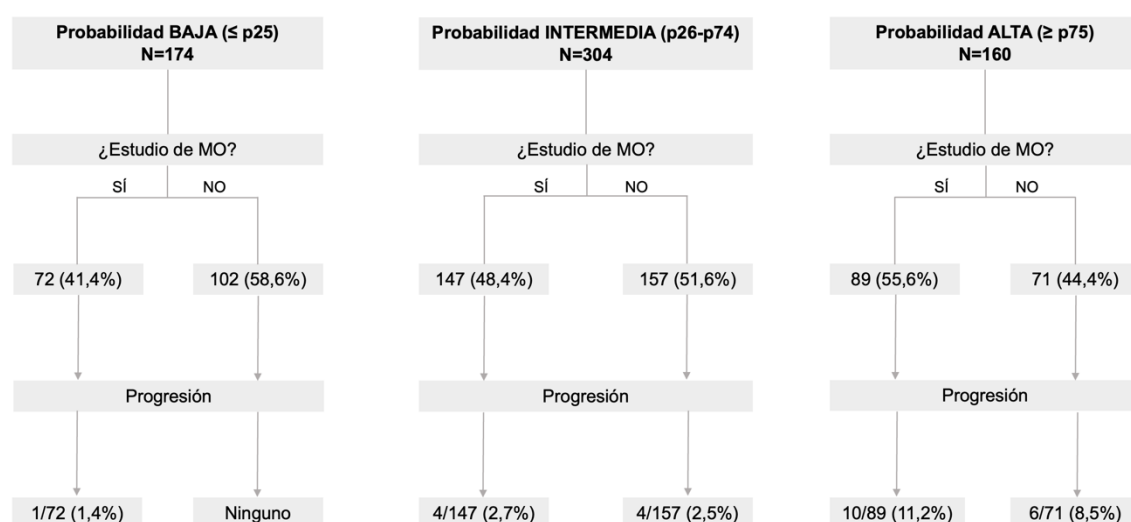


Figura 12. Relación entre los estudios de médula ósea realizados y las progresiones según las probabilidades proporcionadas por el modelo predictivo en función de los 3 grupos establecidos (baja, intermedia y alta). Abreviaturas: MO: médula ósea; p: percentil.

Aplicación del modelo *iStopMM* para predecir la presencia de CPs con inmunofenotipo patológico

Teniendo en cuenta que la presencia del 95% o más de CPc en MO por CMF resultó un factor independiente del riesgo de progresión, quisimos evaluar si el modelo

Resultados

iStopMM puede predecir la probabilidad de presentar $\geq 95\%$ de CPs en MO con inmunofenotipo patológico. Para ello, se realizó una curva ROC (*receiver operating characteristic*) de la probabilidad proporcionada por el modelo *iStopMM* de presentar $\geq 95\%$ de CPs en MO con inmunofenotipo patológico para identificar a los pacientes con GMSI con mayor riesgo de progresión (Figura 13). El punto de corte que permitió obtener una mayor sensibilidad (75%) y especificidad (74,6%) fue una probabilidad del 49,5% (área bajo la curva 0,792 e índice de Youden 0,496). Por tanto, una probabilidad del 49,5% o superior proporcionada por el modelo *iStopMM* permitiría predecir con alta sensibilidad y especificidad una infiltración $\geq 95\%$ de CPs en MO con inmunofenotipo patológico.

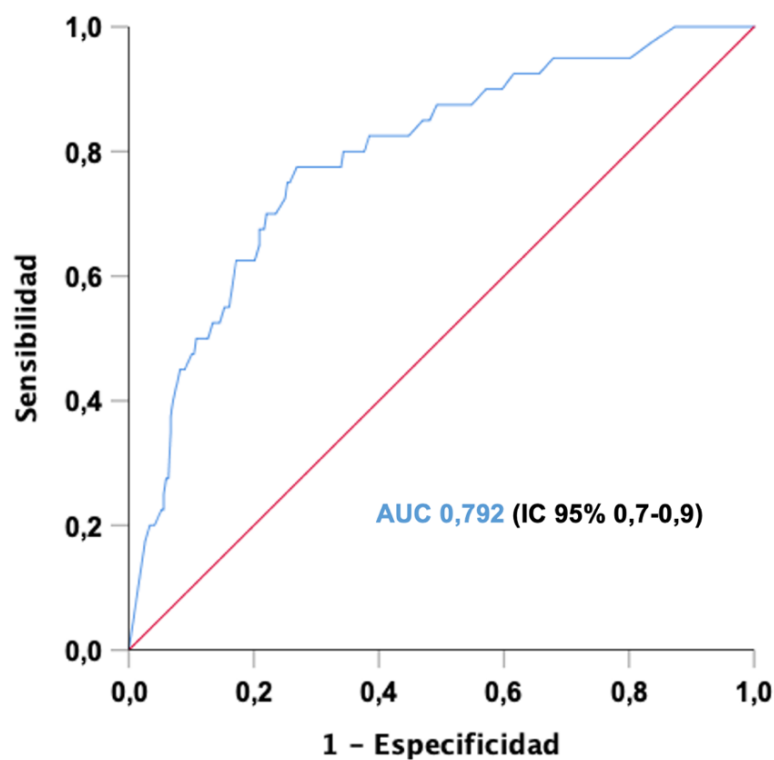


Figura 13. Curva ROC de la probabilidad de presentar 95% o más de CPs en MO con inmunofenotipo patológico para establecer el punto de corte que alcanza mayor sensibilidad y especificidad a la hora de estimar el porcentaje de CPs en MO con inmunofenotipo patológico. Abreviaturas: AUC: área bajo la curva.

Ciento setenta y siete pacientes (27,7%) tuvieron una probabilidad mayor o igual a 49,5% de presentar $\geq 95\%$ de CPs en MO con inmunofenotipo patológico. Se realizó estudio de MO al diagnóstico en 98 (55,4%) pacientes, de los cuales 10 (10,2%) pacientes progresaron a MM o MMq. De los 79 (44,6%) pacientes restantes en los que no se realizó estudio MO, progresaron 6 (7,6%) pacientes.

Cuatrocientos sesenta y un pacientes (72,3%) tuvieron una probabilidad menor a 49,5% de presentar $\geq 95\%$ de CPs en MO con inmunofenotipo. No se realizó estudio de MO en 251 pacientes (54,4%), de los cuales 4 (1,6%) progresaron. Sin embargo, hubo 210 (45,6%) en los que sí se realizó MO, observándose progresión en 5 (2,4%) de ellos (*Figura 14*).

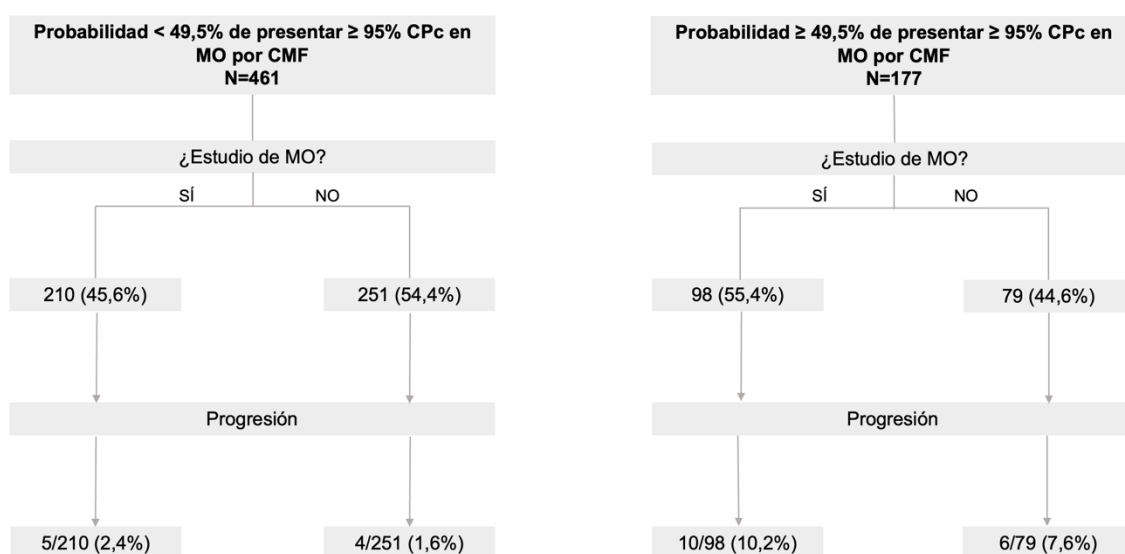


Figura 14. Relación entre los estudios de médula ósea realizados y las progresiones según el punto de corte de probabilidad del 49,5% para predecir la presencia de 95% o más de CPs en MO con inmunofenotipo patológico.). Abreviaturas: CMF: citometría de flujo; CPc: células plasmáticas clonales; MO: médula ósea.

Nuevos intervalos de referencia de las CLL

Se aplicaron también los nuevos intervalos de normalidad para las CLL kappa, lambda y la ratio o el cociente propuestos por el proyecto islandés *iStopMM*, teniendo en cuenta tanto la edad como el FG (ver introducción, *Figura 1*). Cuatrocientos setenta y un pacientes (67,0%) presentaron una ratio normal y en el 33,0% de los pacientes la ratio estaba alterada. Por tanto, de acuerdo con los nuevos valores propuestos, un 6% de los casos que se consideraron anormales con los rangos previos, actualmente se considerarían con una ratio dentro del rango de la normalidad.

Si comparamos con los rangos previos (*Figura 15*), 98 (13,9%) pacientes con la rCLL alterada presentaron valores normales según el modelo islandés, de los cuales 96 (98,0%) pacientes presentaron una GMSI kappa. Cincuenta y seis (8,0%) pacientes con una rCLL dentro de los intervalos considerados normales por los rangos previos, presentaron una rCLL alterada al aplicar los nuevos intervalos del proyecto *iStopMM*, siendo la cadena ligera lambda la implicada en 50 (89,3%) pacientes.

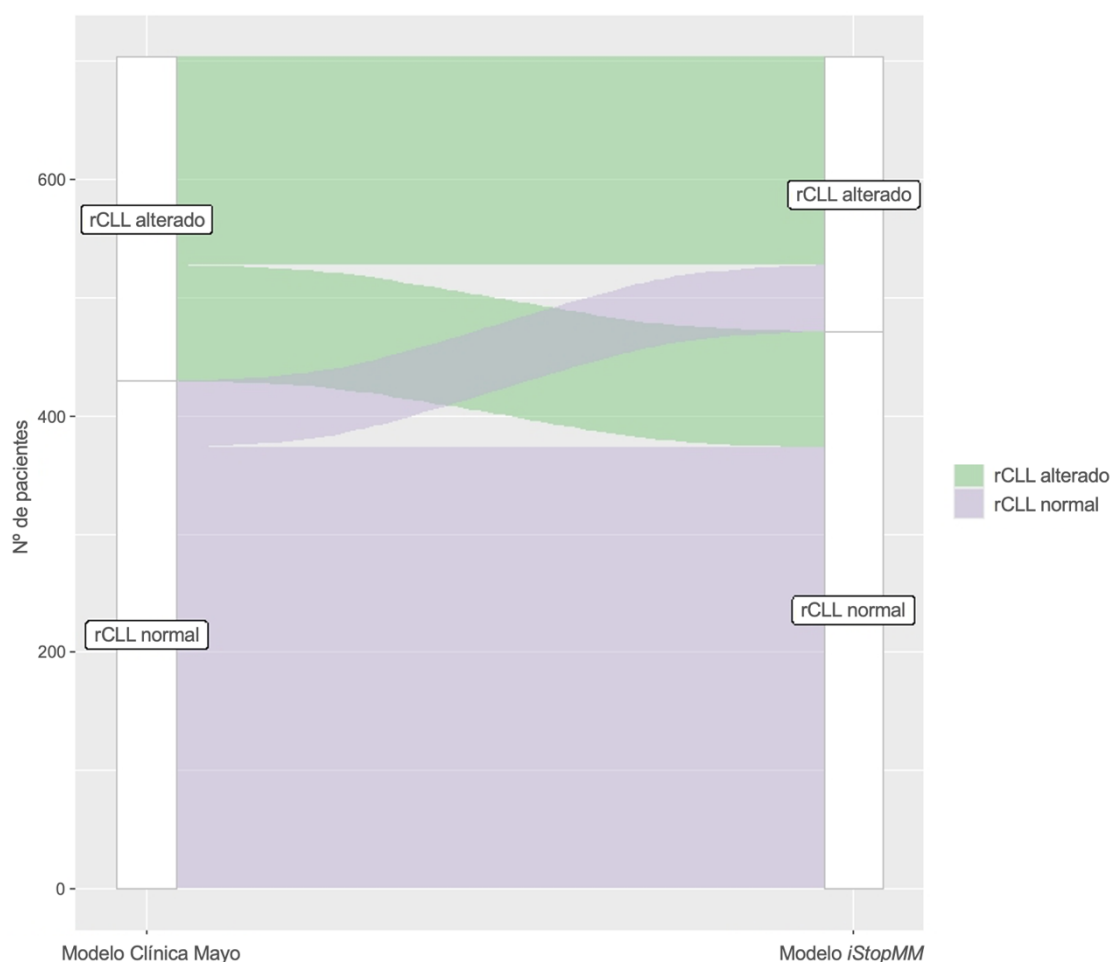


Figura 15. Casos concordantes y discordantes según el ratio de cadenas ligeras libres de acuerdo al modelo de la Clínica Mayo y el proyecto islandés *iStopMM*. Abreviaturas: *iStopMM*: *Iceland screens, treats or prevents multiple myeloma*; rCLL: ratio de cadenas ligeras libres.

Además, se aplicó el modelo de estratificación pronóstica de la Clínica Mayo según los nuevos intervalos de CLL: 312 (44,4%) pacientes fueron clasificados como bajo riesgo; 276 (39,2%) como riesgo intermedio bajo; 111 (15,8%), como riesgo intermedio alto y 4 (0,6%), como alto riesgo.

Al comparar con los intervalos de referencia previos (*Figura 16*): 32 pacientes de bajo riesgo fueron reclasificados como riesgo intermedio bajo. En el grupo de riesgo intermedio bajo, 56 pacientes fueron reclasificados como bajo riesgo y 23, como riesgo intermedio alto. En el grupo de riesgo intermedio alto, 40 pacientes fueron reclasificados

Resultados

como riesgo intermedio bajo y 1 paciente como alto riesgo. Dos pacientes del grupo de alto riesgo fueron reclasificados como riesgo intermedio alto.

De los 32 pacientes que fueron reclasificados como riesgo intermedio bajo, 29 presentaron GMSI lambda y 3, kappa. En los pacientes de riesgo intermedio bajo, la cadena ligera kappa estaba implicada en 54 de los 56 pacientes reclasificados como bajo riesgo y la cadena ligera lambda en 20 de los 23 reclasificados como riesgo intermedio alto. Los 40 pacientes de riesgo intermedio alto reclasificados como riesgo intermedio bajo presentaron una GMSI kappa y el paciente reclasificado como riesgo alto, una GMSI lambda. Los 2 pacientes de alto riesgo reclasificados como riesgo intermedio alto tenían afectada la cadena ligera kappa.

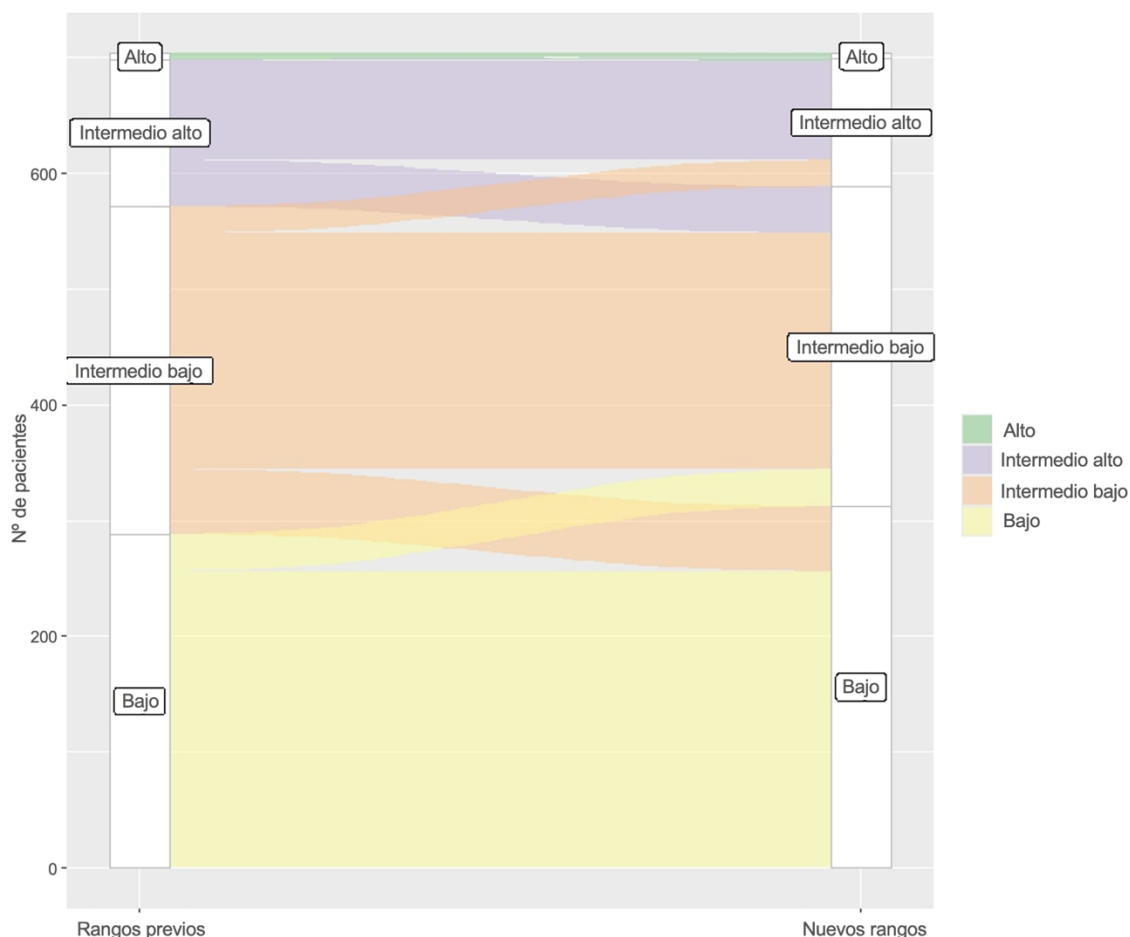


Figura 16. Estratificación de los pacientes según el modelo de la Clínica Mayo de acuerdo con los intervalos de referencia de CLL previos y nuevos propuestos por el estudio *iStopMM*.

Si empleamos los nuevos intervalos propuestos por el proyecto islandés, no se observaron grandes diferencias en el riesgo de progresión, salvo en el grupo de alto riesgo. Tomando como referencia el grupo de bajo riesgo, el TTP fue inferior en los pacientes de riesgo intermedio-bajo, con una mediana no alcanzada en ambos grupos (HR 5,0 [IC 95%, 1,6-15,0]; $P=0,004$). Igualmente, los pacientes de riesgo intermedio alto y alto riesgo presentaron un riesgo de progresión significativamente mayor, con una mediana de TTP no alcanzada (HR 7,1 [IC 95%, 2,1-23,6]; $P=0,001$) y 7,2 años (HR 58,5 [IC 95%, 13,1-262,3]; $P<0,001$), respectivamente.

CAPÍTULO 2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y FACTORES PRONÓSTICOS DE LOS PACIENTES CON AMILOIDOSIS DE CADENAS LIGERAS DE LAS INMUNOGLOBULINAS (AL) EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SALAMANCA

En el presente capítulo se describirán las características basales de los pacientes con amiloidosis AL del Hospital Universitario de Salamanca y se tratará de identificar factores pronósticos al diagnóstico predictores de supervivencia.

Características basales de la serie

Se incluyeron 90 pacientes diagnosticados de amiloidosis AL y con seguimiento en el Hospital Universitario de Salamanca entre los años 1999 y 2023. La mediana de edad al diagnóstico fue de 64 años (rango, 39-90 años), 17 (18,9%) pacientes tenían 50 años o menos al diagnóstico y únicamente el 10% tuvieron una edad igual o mayor a 80 años. La amiloidosis AL fue más frecuente en varones (55,6%) que en mujeres (44,4%) y dos tercios de los pacientes presentaron un ECOG 0-1 al diagnóstico.

La mediana de tiempo desde el inicio de la sintomatología hasta el diagnóstico de la amiloidosis AL fue de 5 meses, de manera que más de la mitad de los pacientes (55,4%) se diagnosticaron en los 6 primeros meses tras el inicio de los síntomas. En el 6,0% de los pacientes todavía pasaron más de 2 años desde el inicio de la sintomatología hasta el diagnóstico de la amiloidosis AL, llegando a retrasarse el diagnóstico hasta 4 años en un paciente (*Figura 17*). La mediana de biopsias necesarias para llegar al diagnóstico anatomopatológico de amiloidosis AL fue de 2 (rango, 1-5) y fueron necesarias hasta 4 o más biopsias en 7 (7,8%) pacientes.

La cadena ligera lambda fue la predominante (78,9%), siendo kappa en el 21,1% de los pacientes. La mayoría de los pacientes tenían una infiltración por CPs en la MO baja (mediana CPs 6%, rango 0-43), aunque hasta un tercio de los pacientes tuvo $\geq 10\%$ CPs en MO sin clínica de MM. La t(11;14) estaba presente en 25 (39,7%) pacientes

Resultados

al diagnóstico y 4 (6,7%) pacientes presentaron alteraciones citogenéticas de alto riesgo (t(4;14), t(14;16), del17p), estando presente en uno de ellos la t(4;14) y la del17p de manera concomitante. El resto de las características basales de la serie están detalladas en la *Tabla 5*.

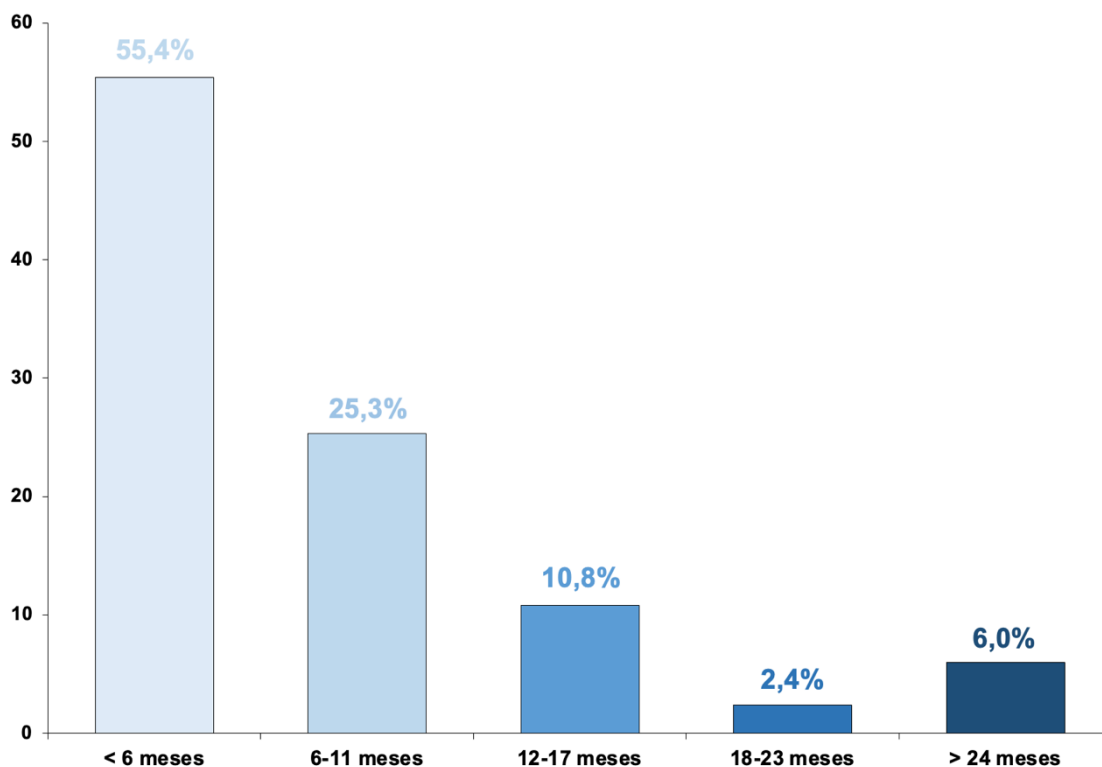


Figura 17. Tiempo transcurrido desde el inicio de la sintomatología hasta el diagnóstico de amiloidosis AL en los pacientes en seguimiento por el Hospital Universitario de Salamanca.

Se detectó la presencia de CM sérico al diagnóstico en 42 (46,7%) pacientes, con una media de $1,0 \pm 0,9$ g/dL. Respecto a los 48 (53,3%) pacientes en los que no se detectó pico monoclonal en el proteinograma, 36 (40,0%) tenían IF sérica positiva y en 12 (13,3%) pacientes la IF sérica fue negativa. De los pacientes con IF sérica negativa, 4 (4,4%) pacientes presentaron IF urinaria positiva y 5 (5,6%) presentaron la rCLL alterada al diagnóstico. Los 3 (3,3%) pacientes restantes, en los que no se detectó proteína monoclonal en suero ni orina, únicamente presentaron el clon de CPs en MO.

En resumen, se detectó CM en suero u orina en 87 (96,7%) pacientes y en 3 (3,3%) pacientes únicamente se detectó el clon de CPs en MO (*Figura 18*).

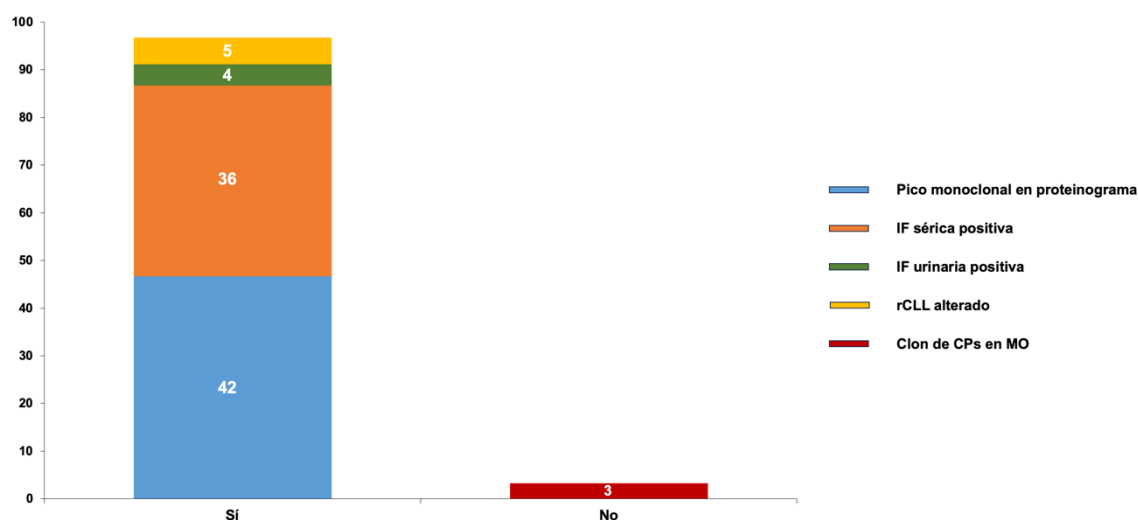


Figura 18. Detección de la proteína monoclonal en suero u orina en los pacientes con amiloidosis AL. Abreviaturas: CPs: células plasmáticas; IF: inmunofijación; MO: médula ósea; rCLL: ratio de cadenas ligeras libres.

La mediana de órganos afectados de 2 (rango, 1-6), siendo el corazón (72,2%) y el riñón (65,6%) los órganos más frecuentemente afectados.

Afectación de un solo órgano

Veinticinco (27,8%) pacientes presentaron afectación de exclusiva de un órgano al diagnóstico, de los cuales 11 (44,0%) presentaron afectación cardíaca; 11 (44,0%) pacientes, afectación renal y 3 (12,0%), afectación digestiva.

Afectación cardíaca

Once (12,2%) pacientes presentaron exclusivamente afectación cardíaca al diagnóstico. La mediana de edad al diagnóstico fue de 66 años (rango, 43-82) y el 72,7% eran hombres. El 54,5% presentaron un ECOG ≥ 2 . La mediana de tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico fue de 6 meses (rango, 1-24) y en un paciente el diagnóstico se retrasó 2 años. La cadena ligera lambda fue la mayoritaria, estando

Resultados

presente en 8 (72,7%) pacientes y 7 (63,6%) pacientes presentaron un dCLL ≥ 180 . Se detectó el CM en 4 (36,4%) pacientes, con una media de $1,1 \pm 0,1$ g/dL. De los restantes, 6 (54,5%) tenían IF sérica positiva y en el paciente con (9,1%) IF negativa, el dCLL fue normal y únicamente se detectó el clon de CPs. La mediana de infiltración de CPs en MO fue de 8 (rango, 1-23), siendo en 4 (36,4%) pacientes la infiltración $\geq 10\%$ CPs.

La media de NT-proBNP al diagnóstico fue de $10065,8 \pm 9544,8$ pg/mL. Todos los pacientes presentaron un NT-proBNP ≥ 1800 pg/mL, y en 4 (36,4%) pacientes el NT-proBNP fue ≥ 8500 pg/mL. Siete (63,6%) pacientes presentaron una clase funcional de la *New York Heart Association* (NYHA) III-IV.

Afectación renal

Once (12,2%) pacientes presentaron exclusivamente afectación renal al diagnóstico. La mediana de edad al diagnóstico fue de 53 años (rango, 48-74), el 90,9% de los pacientes presentaron un ECOG 0-1 y 8 (72,7%) pacientes fueron hombres. La mediana de tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico fue de 5 meses (rango, 1-16), diagnosticándose 6 (54,5%) pacientes en los 6 primeros meses. La cadena ligera lambda fue la predominante (81,8%). La media de dCLL fue de $313,2 \pm 279,5$; siendo el dCLL ≥ 180 en 6 (54,5%) pacientes. Siete (63,6%) pacientes presentaron un CM detectable al diagnóstico, con una media de $0,4 \pm 0,3$ g/dL. Respecto a los pacientes en los que no se detectó la presencia de un CM, 3 (27,3%) pacientes tenían IF sérica positiva y el paciente restante (9,1%) con IF negativa, el dCLL fue normal y únicamente se detectó el clon de CPs. La mediana de CPs en MO fue de 6 (rango, 1-11), de manera que 3 (27,3%) pacientes presentaron una infiltración $\geq 10\%$ CPs.

La media de proteinuria fue de $9,1 \pm 4,9$ g/24 horas y 7 (63,6%) pacientes presentaron una proteinuria > 5 g/24 horas. El FG fue < 50 ml/min/1,73m² en 4 (36,4%) pacientes.

Afectación digestiva

Tres (3,3%) pacientes presentaron exclusivamente afectación digestiva al diagnóstico. La mediana de edad al diagnóstico fue de 68 años (rango, 48-71). Todas fueron mujeres y 2 (66,7%) tenían un ECOG ≥ 2 . La mediana de tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico de la amiloidosis AL fue de 4 meses (rango, 1-5), siendo todas ellas diagnosticadas en los 6 primeros meses. Nuevamente la cadena ligera lambda fue más frecuente, presente en 2 de las 3 pacientes. La media de dCLL fue de $702,5 \pm 392,4$; siendo el dCLL ≥ 180 en 2 (66,7%) pacientes. En 2 (66,7%) pacientes se detectó la presencia de CM, con una media de $1,5 \pm 0,3$ g/dL y la restante, tenía IF sérica positiva. La infiltración de CPs en MO fue $\geq 10\%$ en las 3 pacientes, con una mediana de 18% CPs (rango, 17-24).

Afectación multiorgánica

Sesenta y cinco (72,2%) pacientes presentaron afectación de 2 o más órganos, de los cuales 6 (9,2%) pacientes tenían 4 órganos afectados; 1 (1,5%) paciente presentó afectación de 5 órganos y en otro (1,5%) paciente el depósito de amiloide afectó hasta a 6 órganos. La combinación de órganos afectados más frecuente fue corazón y riñón, presente en casi la mitad de los pacientes de la serie global.

Afectación cardíaca y renal

Treinta y ocho (42,2%) pacientes tenían afectación cardíaca y renal al diagnóstico, con o sin afectación de otros órganos.

Veinticuatro (63,2%) pacientes tenían afectación exclusiva cardíaca y renal. La mediana de edad al diagnóstico fue de 66 años (rango, 52-83) y 17 (70,8%) pacientes presentaron un ECOG 0-1. La mitad fueron hombres. La mediana de tiempo desde el inicio de la sintomatología hasta el diagnóstico de la amiloidosis AL fue de 3 meses (rango, 1-13). La cadena ligera lambda fue la predominante (83,3%) y 13 (54,2%)

Resultados

pacientes presentaron un dCLL ≥ 180 . La mediana de CPs en MO al diagnóstico fue de 4% (rango, 2-43), siendo la infiltración $\geq 10\%$ CPs en 6 (25,0%) pacientes. La media de NT-proBNP al diagnóstico fue de $3849,1 \pm 2930,4$ pg/mL, y 2 (8,3%) pacientes presentaron un NT-proBNP ≥ 8500 pg/mL. La media de proteinuria fue de $8,8 \pm 9,4$ g/24 horas y 13 (54,2%) pacientes presentaron una proteinuria > 5 g/24 horas.

Respecto a los pacientes con afectación de otros órganos, además de cardíaca y renal, la neuropatía periférica fue la afectación más frecuente, estando presente en 11 (28,9%) pacientes. La mediana de edad al diagnóstico de estos pacientes fue de 63 años (rango, 39-76) y el 72,7% fueron hombres. Más de la mitad de los pacientes (63,6%) tenían un ECOG 0-1. La cadena ligera lambda fue la más frecuente (81,8%) y en 5 (45,5%) pacientes el dCLL fue ≥ 180 . La mediana de CPs en MO fue de 8% (rango, 3-20), siendo en menos de la mitad de los pacientes (45,5%) la infiltración $\geq 10\%$ CPs.

Afectación cardíaca y de otros órganos (no renal)

Once (12,2%) pacientes presentaron afectación cardíaca junto con otros órganos diferentes al riñón. La afectación más frecuente fueron la neuropatía periférica y la digestiva (45,5%), seguida de la afectación del sistema nervioso autónomo (SNA, 36,4%). Dos (18,2%) pacientes presentaron afectación de tejidos blandos; 2 (18,2%), afectación hepática y 1 (9,1%) paciente, púrpura periorbitaria. Tanto la afectación hepática como de tejidos blandos se detallará a continuación en los siguientes apartados.

Los pacientes que tenían neuropatía periférica presentaron afectación digestiva concomitante y, excepto 1, también afectación del SNA. La mediana de edad al diagnóstico fue de 64 (rango, 51-73) y el 80,0% fueron hombres. El ECOG fue de 0-1 en el 60,0%. La mediana de tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico fue de 12 meses (rango, 3-48). Tres (60,0%) pacientes tenían la cadena ligera lambda

implicada y en 2 (40,0%) pacientes, el dCLL fue ≥ 180 . Sólo 1 (20,0%) paciente tenía una infiltración $\geq 10\%$ CPs en MO, siendo la mediana de CPs del 6% (rango, 1-16).

Afectación de 4 o más órganos

Ocho (8,9%) pacientes presentaron afectación de 4 o más órganos al diagnóstico de la amiloidosis AL. La afectación cardíaca y la neuropatía periférica fueron las más frecuentes (100%), seguida de la afectación digestiva (87,5%) y renal (62,5%). La afectación del SNA estuvo presente en la mitad de los pacientes. Sólo 2 (25,0%) pacientes tenían afectación hepática. Además, 1 (12,5%) paciente presentó macroglosia y otro (12,5%), púrpura periorbitaria.

La mediana de edad al diagnóstico fue de 62,5 años (rango, 39-76) y el 75,0% fueron hombres. El 62,5% de los pacientes presentaron un ECOG ≥ 2 . La mediana de tiempo desde el inicio de la sintomatología hasta el diagnóstico de la amiloidosis AL fue de 11 meses (rango, 3-48). La cadena ligera lambda fue la predominante (87,5%) y sólo 2 (25,0%) pacientes tenían un dCLL ≥ 180 . En 3 pacientes se detectó la presencia de CM, con una media de $1,3 \pm 0,7$ g/dL. De los 5 restantes que no presentaban CM, 4 tuvieron una IF positiva y en 1 las CLL fueron normales y únicamente se detectó el clon de CPs. La mediana de CPs en MO fue del 6% (rango, 1-20), siendo la infiltración $\geq 10\%$ CPs en el 25,0%.

La mediana de SG fue de 4 meses (IC 95%, 0-8,1), falleciendo la mitad de los pacientes por progresión de la amiloidosis AL y la otra mitad, por complicaciones infecciosas.

Afectación hepática

Diez (11,1%) pacientes presentaron afectación hepática al diagnóstico. En ningún paciente la afectación hepática fue exclusiva, y se asoció de manera más frecuente con la afectación renal (80%). La mediana de edad al diagnóstico fue de 58

Resultados

años (rango, 39-66) y la mitad fueron hombres. El 60,0% presentaron un ECOG 0-1 y únicamente 2 (20,0%) tenían implicada la cadena ligera kappa. La mediana de tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico fue de 4,5 meses (rango, 2-18). El 40,0% de los pacientes tenían un dCLL ≥ 180 . La media de fosfatasa alcalina (FA) al diagnóstico fue de $626,0 \pm 764,7$ U/L, estando casi 5 veces por encima del límite superior de la normalidad. La mediana de CPs en MO fue de 8% (rango, 2-22), siendo la infiltración $\geq 10\%$ CPs en 3 (30,0%) pacientes.

Afectación de tejidos blandos

Cuatro (4,4%) pacientes presentaron macroglosia al diagnóstico, con afectación concomitante de otros órganos. Tres (75,0%) pacientes tenían también afectación cardíaca y 1 (25,0%) presentaba únicamente neuropatía periférica, aparte de la macroglosia. La mediana de edad al diagnóstico fue de 74 años (rango, 41-78) y el 75,0% fueron mujeres. La cadena ligera lambda fue la implicada en todos los pacientes y el 50% presentaron un ECOG ≥ 2 . La mediana de tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico fue de 12 meses (rango, 4-24), siendo sólo 1 paciente diagnosticado en los 6 primeros meses. A pesar de ser un signo patognomónico de amiloidosis AL, se necesitaron una mediana de 2 biopsias (rango 2-3) para llegar al diagnóstico anatomopatológico. La mediana de CPs en MO fue de 4,5% (rango, 2-6) y ninguno de los pacientes presentó una infiltración $\geq 10\%$ CPs.

Amiloidosis AL con t(11;14)

La t(11;14) fue la más frecuente, presente en alrededor del 40% de los pacientes. La mediana de edad al diagnóstico fue de 54 años (rango, 40-83). El 48,0% fueron hombres y la mayoría de los pacientes (88,0%) presentaron un ECOG 0-1. La cadena ligera lambda fue la predominante (88,0%) y 16 (60,0%) pacientes presentaron inmunoparesia. La mediana de CPs en MO al diagnóstico fue de 7 (rango, 2-22). La

mediana de tiempo desde el inicio de la sintomatología hasta el diagnóstico fue de 4 meses (rango, 2-13). Seis (24,0%) pacientes presentaron afectación únicamente de 1 órgano, siendo la mediana de órganos implicados de 2 (rango, 1-4). La afectación renal (76,0%) y la cardíaca (76,0%) fueron las más frecuentes.

Además, un paciente asoció la del17p. Se trataba de una mujer de 58 años al diagnóstico con amiloidosis AL lambda con afectación cardíaca, digestiva y pulmonar y un 2,0% de CPs en MO. La SLP fue de 24 meses y la SG de 79 meses, falleciendo finalmente por progresión de su enfermedad de base.

Amiloidosis AL con alta carga tumoral

Veintinueve (33,3%) pacientes presentaron una infiltración $\geq 10\%$ CPs en MO, siendo $\geq 20\%$ CPs en 5 (56,8%) pacientes. Ninguno de estos pacientes tenía sintomatología *CRAB* asociada, sin embargo 1 (3,4%) presentó una ratio o un cociente alterada/no alterada superior a 100 como evento definitorio de MM. Por tanto, podemos considerar que los 28 (96,6%) pacientes restantes presentaron una amiloidosis AL de alta carga tumoral. Además, durante la evolución de la amiloidosis AL, 2 (7,1%) pacientes desarrollaron un MM.

La mediana de edad al diagnóstico fue de 67 años (rango, 39-83). El 69,0% fueron hombres y 13 (44,8%) presentaron un ECOG ≥ 2 . La mediana de tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico de la amiloidosis AL fue de 5 meses (rango, 1-20). La cadena ligera lambda fue la más frecuente (69,0%). La media de dCLL fue de $1025,8 \pm 1416,0$, siendo en el 65,5% de los pacientes el dCLL ≥ 180 . En 16 (55,2%) pacientes se detectó la presencia de un pico monoclonal en el proteinograma, con una media de CM de $1,0 \pm 0,7$ g/dL. Doce (41,4%) pacientes presentaron IF sérica positiva y el paciente restante (3,4%), con IF sérica negativa, tenía IF urinaria positiva. La mediana de CPs en MO fue de 14% (rango, 10-43). La mediana de órganos afectados

Resultados

fue de 2 (rango, 1-4), siendo el corazón (72,4%) y el riñón (58,6%) los órganos más frecuentemente afectados.

Únicamente un paciente presentó una MW asociada a la amiloidosis AL. Se trataba de una mujer de 71 años con afectación cardíaca y renal, con una proteinuria de casi 20 g al día al diagnóstico. La cadena ligera kappa fue la implicada. La MW precedió a la amiloidosis AL, con una diferencia de tiempo entre ambos diagnósticos de casi 5 años. La infiltración de CPs en MO fue del 4%, todas con inmunofenotipo patológico y presentaba en MO *MYD88* y *CXCR4* mutados. La SG desde el diagnóstico de amiloidosis AL fue de 2 meses, falleciendo por infiltración del sistema nervioso central por la MW (síndrome de Bing-Neel).

Tabla 5. Características basales de la serie.

	Serie global (N=90)
Edad al diagnóstico (mediana, rango)	64 (39-90)
≤ 50 años, n (%)	17 (18,9)
≥ 80 años, n (%)	9 (10,0)
Sexo, n (%):	
Hombre	50 (55,6)
Mujer	40 (44,4)
ECOG, n (%):	
0-1	60 (66,7)
≥ 2	30 (33,3)
Tiempo desde inicio síntomas hasta el diagnóstico (mediana, rango)	5 (1-48)
≥ 12 meses, n (%)	16 (19,2)
≥ 24 meses, n (%)	5 (6,0)
Órganos afectados (mediana, rango):	2 (1-6)
Corazón, n (%)	65 (72,2)
Riñón, n (%)	59 (65,6)
S. Nervioso periférico, n (%)	21 (23,3)
Digestivo, n (%)	17 (18,9)
Hígado, n (%)	10 (11,1)
S. Nervioso autónomo, n (%)	8 (8,9)
Púrpura periorbitaria, n (%)	8 (8,9)

Tabla 5. Características basales de la serie (continuación).

	Serie global (N=90)
Macroglosia, n (%)	4 (4,4)
Pulmón, n (%)	2 (2,2)
Cadena ligera depositada, n (%):	
Lambda	71 (78,9)
Kappa	19 (21,1)
dCLL (media $\pm$ DE) *	491,8 $\pm$ 882,7
CM cuantificable (media $\pm$ DE)	1,1 $\pm$ 0,9
Inmunoparesia, n (%)	60 (67,4)
Una Ig	29 (48,3)
Dos Ig	31 (51,7)
Hemoglobina, g/dL (media $\pm$ DE)	14,5 $\pm$ 16,0
Albúmina, g/dL (media $\pm$ DE)	3,0 $\pm$ 0,9
Fosfatasa alcalina, U/L (media $\pm$ DE) *	152 $\pm$ 295,5
NT-proBNP, pg/mL (media $\pm$ DE) #	4278,7 $\pm$ 5779,6
NT-proBNP $\geq$ 8500 pg/mL, n (%)	13 (15,1)
FEVI (media $\pm$ DE) *	66,2 $\pm$ 10,4
Troponina T, pg/mL (media $\pm$ DE) ^	67,3 $\pm$ 84,2
Troponina I, pg/mL (media $\pm$ DE) ^	110,6 $\pm$ 100,5
NYHA, n (%):	
Clase I-II	68 (75,6)
Clase III-IV	22 (24,4)
Estadio cardiaco, n (%)	
Estadio I	17/79 (21,5)
Estadio II	19/79 (24,1)
Estadio IIIa	32/79 (40,5)
Estadio IIIb	11/79 (13,9)
TFGe, ml/min/1,73m ² (media $\pm$ DE)	66,6 $\pm$ 24,3
TFGe <50 ml/min/1,73m ² , n (%)	28 (31,1)
Proteinuria, g/24 horas (media $\pm$ DE)	5,2 $\pm$ 6,7
Proteinuria >5 g/24 horas, n (%)	31/88 (35,2)
Bence Jones (media $\pm$ DE)	0,3 $\pm$ 0,7
Estadio renal, n (%)	
Estadio I	20/59 (33,9)
Estadio II	27/59 (45,8)
Estadio III	12/59 (20,3)

Tabla 5. Características basales de la serie (continuación).

	Serie global (N=90)
% CPs en MO (mediana, rango)	6 (0-43)
≥ 10% CPs en MO, n (%)	29/88 (33,0)
% CPs patológicas por CMF (media ± DE) [¶]	86,5 ± 20,4
≥ 95% CP patológicas, n (%)	43/87 (49,4)
Alteraciones citogenéticas, n (%):	
t(11;14)	25/63 (39,7)
1q	3/28 (10,7)
t(4;14)	2/59 (3,4)
t(14;16)	2/59 (3,4)
p53	1/67 (1,5)

Abreviaturas: CM: componente monoclonal; CMF: citometría de flujo; CPs: células plasmáticas; dCLL: diferencia de cadenas ligeras libres; DE: desviación estándar; MO: médula ósea; NYHA: New York Heart Association; TFG_e: tasa de filtrado glomerular estimado.

*En 5 pacientes no se disponía del valor de dCLL, de la fosfatasa alcalina ni de la FEVI. [#]En 4 pacientes no estaba disponible el valor del NT-proBNP. [^]La troponina T estaba disponible en 66 pacientes y la troponina I, en 13 pacientes. [¶]En 3 pacientes no se disponía de las CPs patológicas por CMF.

Identificación de factores pronósticos

Con una mediana de seguimiento de 49 meses (rango, 2-220), la mediana de SLP y SG de la cohorte global fue de 19 meses (IC 95%, 7,7-30,3) y 81 meses (IC 95%, 60,6-101,4), respectivamente.

Con el objetivo de identificar factores al diagnóstico de la amiloidosis AL que nos sirvan para predecir supervivencia, se llevó a cabo un análisis univariante (*Figura 19; Tabla 6*):

Factores relacionados con el paciente

Tener más de 60 años al diagnóstico redujo tanto la SLP, con una mediana de 11 meses vs. 49 meses (HR 2,2 [IC 95%, 1,3-3,8]; $P=0,005$) como la SG, con una mediana 27 meses vs. no alcanzada (HR 3,1 [IC 95%, 1,5-6,1]; $P=0,001$). En los pacientes con ECOG ≥ 2 al diagnóstico la SLP y la SG fueron inferiores respecto a los que presentaban un ECOG 0-1, con una mediana de 4 meses vs. 45 meses (HR 3,1 [IC 95%, 1,8-5,1]; $P<0,001$) y una mediana de 4 meses vs. 160 meses (HR 4,7 [IC 95%, 2,5-8,7]; $P<0,001$), respectivamente.

No se observaron diferencias significativas en términos de supervivencia en función del sexo, aunque la SLP fue inferior en los hombres que en las mujeres (12 meses vs. 24 meses; $P=0,061$). Tampoco se objetivaron diferencias en la supervivencia entre los pacientes con hipoalbuminemia (definida como una albúmina sérica $\leq 3,5$ g/dL) y los que presentaron niveles normales de albúmina sérica; pero los pacientes con hipoalbuminemia tuvieron una SLP ligeramente inferior (18 meses vs. 24 meses; $P=0,714$).

Factores relacionados con la enfermedad

La presencia de inmunoparesia de las 2 Igs no implicadas disminuyó significativamente la SLP, con una mediana de 18 meses vs. 112 meses (HR 2,0 [IC 95%, 1,1-3,8]; $P=0,049$). Aunque no alcanzó la significación estadística, la SG de los pacientes con inmunoparesia de las 2 Igs no implicadas también fue inferior (64 meses vs. 160 meses; $P=0,061$).

A pesar de no alcanzar la significación estadística, se observaron diferencias en la SLP entre los pacientes que presentaron una infiltración $\geq 10\%$ CPs en MO por morfología y aquellos con una infiltración $< 10\%$ CPs (7 meses vs. 24 meses; $P=0,164$). Las mismas diferencias se objetivaron en términos de SG, con una mediana de SG de 62 meses en los pacientes con $\geq 10\%$ CPs en MO y 95 meses en aquellos con $< 10\%$

Resultados

CPs ($P=0,107$). Dado que sólo 4 pacientes tenían alteraciones citogenéticas de alto riesgo ($t(4;14)$, $t(14;16)$ o $del17p$), no se observaron diferencias significativas en la supervivencia. Aunque la SLP de los pacientes con alteraciones citogenéticas de alto riesgo fue inferior en comparación con la de los pacientes que no tenían alteraciones citogenéticas de alto riesgo, con una mediana de 6 meses vs. 20 meses ($P=0,110$), así como la SG, con una mediana de 18 meses vs. 105 meses ($P=0,093$). La SLP y la SG de los pacientes con un $dCLL \geq 180$ fue similar a la de aquellos con el $dCLL < 180$.

Factores relacionados con la afectación orgánica

La afectación de más de 2 órganos al diagnóstico recortó de forma significativa la SG (16 meses vs. 95 meses; HR 2,1 [IC 95%, 1,1-3,9]; $P=0,024$) y de forma numérica la SLP (5 meses vs. 25 meses; $P=0,172$).

La afectación cardíaca al diagnóstico supuso una reducción tanto en la SLP, con una mediana de 12 meses vs. 72 meses (HR 2,2 [IC 95%, 1,2-4,2]; $P=0,012$) como en la SG, con una mediana de 62 meses vs. 160 meses (HR 4,6 [IC 95%, 1,9-11,1]; $P=0,001$). Además, la SLP y la SG de los pacientes con una NYHA III-IV fue inferior con respecto a los que tenían una NYHA I-II, con una mediana de SLP de 6 meses vs. 24 meses (HR 1,8 [IC 95%, 1,1-3,2]; $P=0,050$) y una mediana de SG de 16 meses vs. 105 meses (HR 2,7 [IC 95%, 1,4-5,2]; $P=0,004$). Como era esperable, los pacientes con un NT-proBNP ≥ 1800 pg/mL tuvieron una SLP y una SG inferiores, con una mediana de SLP de 8 meses vs. 72 meses (HR 2,5 [IC 95%, 1,4-4,4]; $P=0,001$) y una mediana de SG de 21 meses vs. 160 meses (HR 4,6 [IC 95%, 2,2-9,5]; $P<0,001$). De la misma manera, la presencia de una troponina T ≥ 40 pg/mL al diagnóstico disminuyó la SLP, con una mediana de 14 meses vs. 58 meses (HR 1,9 [IC 95%, 1,1-3,5]; $P=0,038$) así como la SG (27 meses vs. 160 meses; HR 3,0 [IC 95%, 1,4-6,2]; $P=0,003$).

La afectación del sistema nervioso autónomo se tradujo en una menor SLP (3 meses vs. 24 meses, HR 5,9 [IC 95%, 2,5-13,6]; $P<0,001$) y SG (3 meses vs. 95 meses,

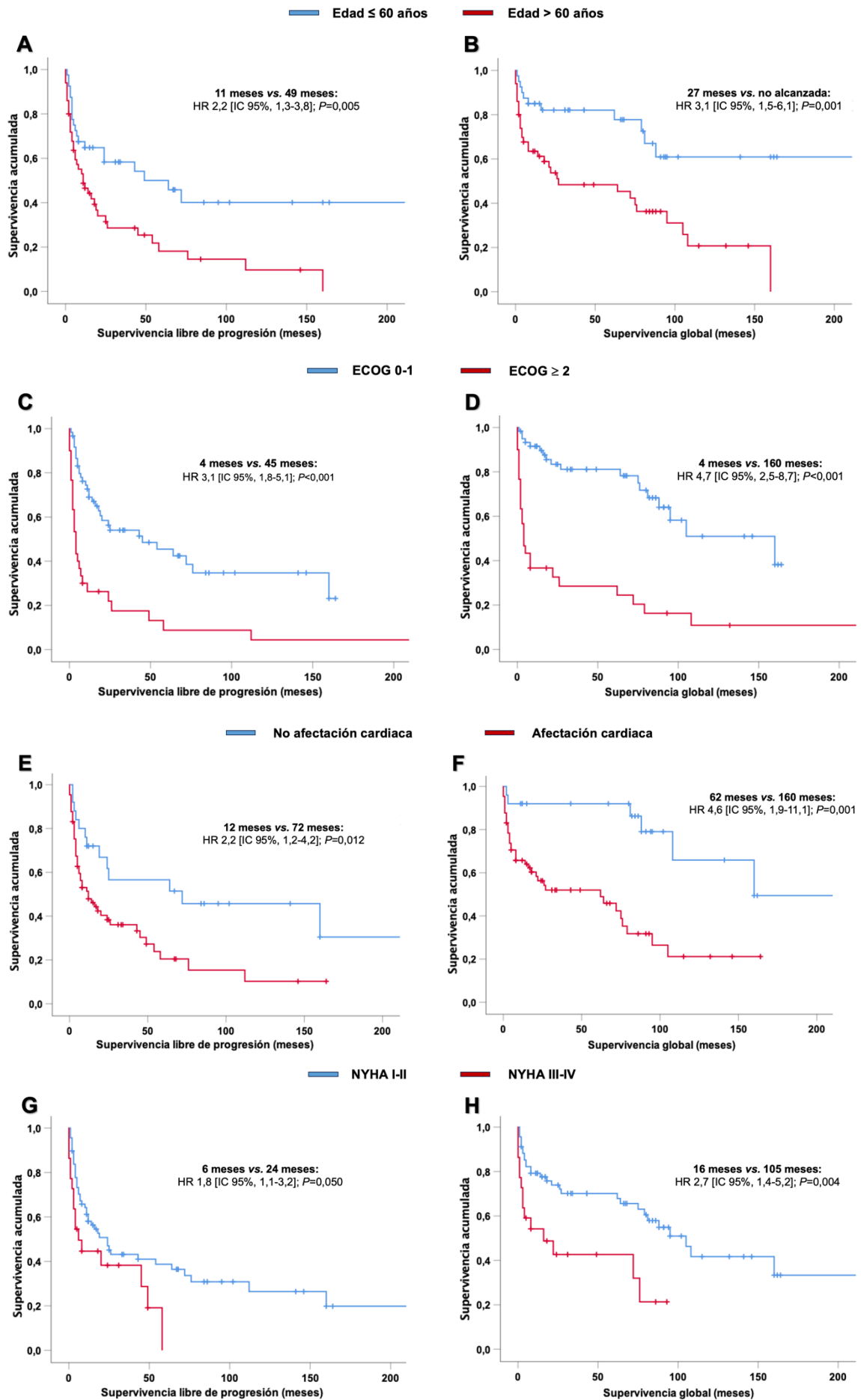
HR 3,2 [IC 95%, 1,4-7,3]; $P=0,006$). Los pacientes que presentaron hipotensión arterial tuvieron una SG más corta, con una mediana de SG de 62 meses vs. 108 meses (HR 1,9 [IC 95%, 1,1-3,4]; $P=0,039$).

Estas diferencias en la supervivencia también se observaron en los pacientes con afectación digestiva al diagnóstico, con una mediana de SLP de 4 meses vs. 26 meses (HR 2,4 [IC 95%, 1,3-4,4]; $P=0,003$) y una mediana de SG de 16 meses vs. 105 meses (HR 2,5 [IC 95%, 1,3-4,8]; $P=0,006$).

La afectación renal al diagnóstico no influyó en la SLP ni en la SG. Sin embargo, la presencia de una TFGe < 50 ml/min/1,73m² disminuyó la SG (26 meses vs. 105 meses; HR 2,2 [IC 95%, 1,2-4,1]; $P=0,013$), y la SLP, aunque no alcanzó la significación estadística en esta última (11 meses vs. 24 meses; $P=0,111$).

Teniendo en cuenta las variables que resultaron estadísticamente significativas en el análisis univariante, se realizó un análisis multivariante para identificar factores pronósticos independientes para la SLP y la SG. Para realizar el análisis multivariante se tuvo en cuenta la presencia de un NT-proBNP ≥ 1800 pg/mL, ya que los pacientes con NT-proBNP ≥ 8500 pg/mL estaban ya incluidos en este grupo. Únicamente el ECOG ≥ 2 fue identificada como factor pronóstico independiente para la SLP (HR 2,7 [IC 95%, 1,1-6,7]; $P=0,025$). La edad > 60 años, el ECOG ≥ 2 y la afectación del sistema nervioso autónomo demostraron ser factores pronósticos independientes para la SG (HR 4,5 [IC 95%, 1,6-12,1]; $P=0,003$) (HR 4,5 [IC 95%, 1,5-14,0]; $P=0,009$) (HR 5,7 [IC 95%, 1,5-21,6]; $P=0,011$).

Resultados



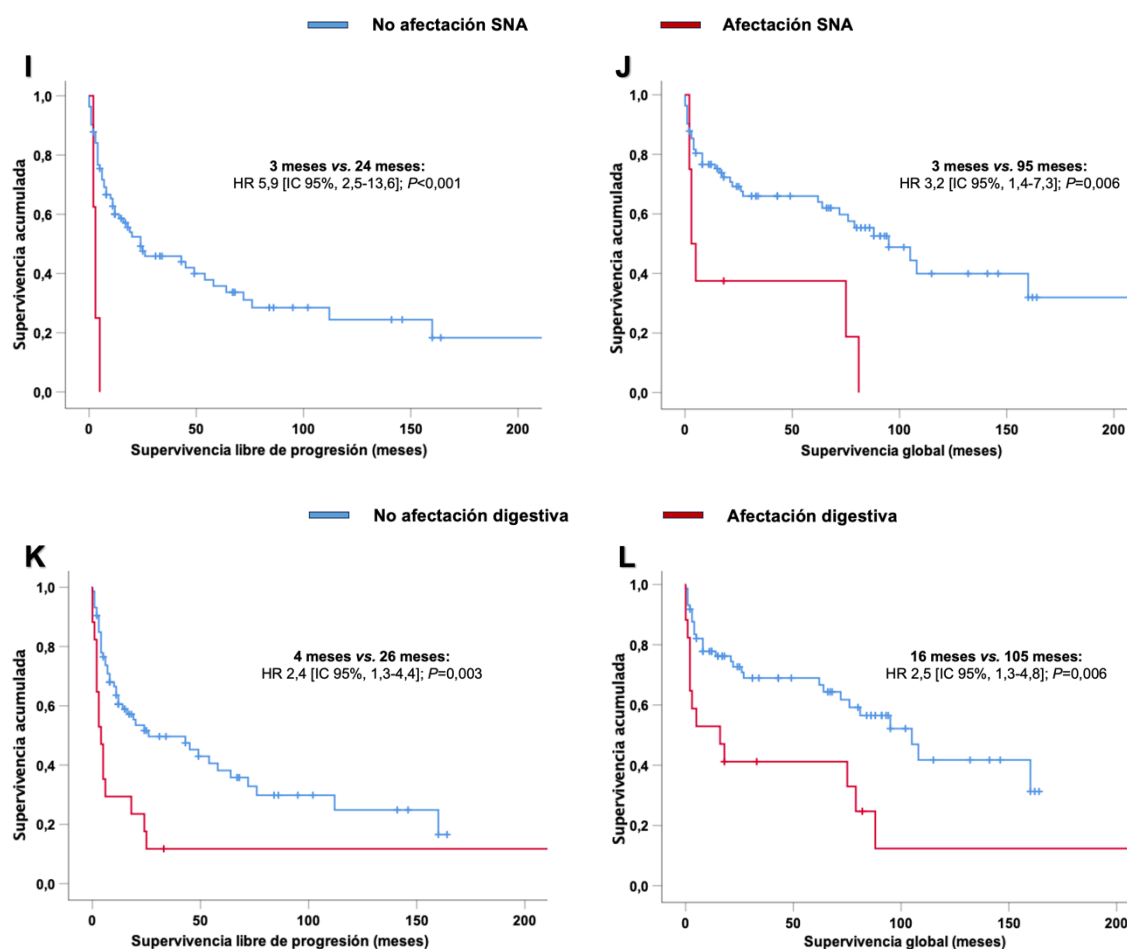


Figura 19. A) Supervivencia libre de progresión y **B)** supervivencia global en función de la edad; **C)** supervivencia libre de progresión y **D)** supervivencia global en función del ECOG; **E)** supervivencia libre de progresión y **F)** supervivencia global en función de la afectación cardíaca; **G)** supervivencia libre de progresión y **H)** supervivencia global en función de la NYHA; **I)** supervivencia libre de progresión y **J)** supervivencia global en función de la afectación del sistema nervioso autónomo; **K)** supervivencia libre de progresión y **L)** supervivencia global en función de la afectación digestiva al diagnóstico. Abreviaturas: IC: intervalo de confianza; NYHA: New York Heart Association; HR: hazard ratio.

Tabla 6. Factores pronósticos de supervivencia libre de progresión y supervivencia global de los pacientes con amiloidosis AL.

	SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN				SUPERVIVENCIA GLOBAL			
	Univariante		Multivariante		Univariante		Multivariante	
	HR (IC 95%)	P valor	HR (IC 95%)	P valor	HR (IC 95%)	P valor	HR (IC 95%)	P valor
Factores relacionados con el paciente								
Edad > 60 años	2,2 (1,3-3,8)	0,005	-	-	3,1 (1,5-6,1)	0,001	4,5 (1,6-12,1)	0,003
ECOG ≥ 2	3,1 (1,8-5,1)	<0,001	2,7 (1,1-6,7)	0,025	4,7 (2,5-8,7)	<0,001	4,5 (1,5-14,0)	0,009
Sexo masculino	1,3 (1,-1,7)	0,061	-	-	1,1 (0,8-1,4)	0,849	-	-
Hipoalbuminemia	1,1 (0,6-2,1)	0,714	-	-	1,3 (0,6-2,6)	0,509	-	-
Factores relacionados con la enfermedad								
dCLL ≥ 180	1,1 (0,6-1,7)	0,950	-	-	1,0 (0,5-1,9)	0,994	-	-
Inmunoparesia 2 lgs	2,0 (1,1-3,8)	0,049	-	-	2,0 (0,9-4,3)	0,074	-	-
≥ 10% CPs en MO	1,5 (0,9-2,5)	0,164	-	-	1,7 (0,9-3,2)	0,107	-	-
t(11;14)	1,5 (0,8-2,9)	0,213	-	-	1,3 (0,6-2,8)	0,530	-	-
t(4;14), t(14;16) o del17p	2,3 (0,8-6,6)	0,110	-	-	2,5 (0,9-7,1)	0,093	-	-
Factores relacionados con la afectación orgánica								
Órganos afectados > 2	1,5 (0,8-2,7)	0,172	-	-	2,1 (1,1-3,9)	0,024	-	-
Afectación cardíaca	2,2 (1,2-4,2)	0,012	-	-	4,6 (1,9-11,1)	0,001	-	-
Troponina T ≥ 40 pg/mL	1,9 (1,1-3,5)	0,038	-	-	3,0 (1,4-6,2)	0,003	-	-
NT-proBNP ≥ 1800 pg/mL	2,5 (1,4-4,4)	0,001	-	-	4,6 (2,2-9,5)	<0,001	-	-

Tabla 6. Factores pronósticos de supervivencia libre de progresión y supervivencia global de los pacientes con amiloidosis AL (continuación).

	SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN				SUPERVIVENCIA GLOBAL			
	Univariante		Multivariante		Univariante		Multivariante	
	HR (IC 95%)	P valor	HR (IC 95%)	P valor	HR (IC 95%)	P valor	HR (IC 95%)	P valor
Factores relacionados con la afectación orgánica								
NT-proBNP $\geq$ 8500 pg/mL	3,9 (2,0-7,6)	<0,001	-	-	8,2 (3,9-17,2)	<0,001	-	-
FEVI $\leq$ 40	2,4 (0,3-17,8)	0,388	-	-	3,3 (0,4-24,7)	0,244	-	-
NYHA III-IV	1,8 (1,1-3,2)	0,050	-	-	2,7 (1,4-5,2)	0,004	-	-
Afectación renal	1,4 (0,8-2,4)	0,224	-	-	1,4 (0,8-2,7)	0,251	-	-
TFGe < 50 ml/min/1,73m ²	1,5 (0,9-2,7)	0,111	-	-	2,2 (1,2-4,1)	0,013	-	-
Proteinuria < 5 g/24 horas	1,8 (1,1-3,3)	0,039	-	-	2,6 (1,3-5,4)	0,010	-	-
Afectación hepática	1,6 (0,7-4,1)	0,288	-	-	1,5 (0,5-4,2)	0,457	-	-
Afectación SNA	5,9 (2,5-13,6)	<0,001	-	-	3,2 (1,4-7,3)	0,006	5,7 (1,5-21,6)	0,011
HipoTA	1,6 (1,0-2,7)	0,061	-	-	1,9 (1,1-3,4)	0,039	-	-
Afectación digestiva	2,4 (1,3-4,4)	0,003	-	-	2,5 (1,3-4,8)	0,006	-	-

Abreviaturas: CPs: células plasmáticas; dCLL: diferencia de cadenas ligeras libres; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HipoTA: hipotensión arterial; HR: Hazard ratio; IC: intervalo de confianza; lgs: inmunoglobulinas; MM: mieloma múltiple; MO: médula ósea; NYHA: New York Heart Association; SNA: sistema nervioso autónomo; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada.

Modelos de estadificación pronóstica

Validación del sistema pronóstico revisado (Clínica Mayo 2012)

Setenta y ocho pacientes fueron clasificados de acuerdo al modelo de estadificación pronóstica de la Clínica Mayo 2012 revisado (ver introducción, Tabla 7): 14 (17,9%) pacientes fueron estadio I; 23 (29,5%), estadio II; 19 (24,4%), estadio III y 22 (28,2%), estadio IV. Los 12 pacientes restantes no pudieron ser clasificados por ausencia de alguno de los marcadores incluidos en el sistema pronóstico.

Se observaron diferencias en la SLP y la SG entre los diferentes estadios pronósticos del sistema pronóstico revisado Clínica Mayo 2012 (*Figura 20*). Tomando como referencia el estadio I, los pacientes del estadio II tuvieron una SLP más recortada con una mediana de 160 meses vs. 64 meses (HR 1,3 [IC 95%, 0,5-3,5]; $P=0,546$) e igual ocurrió con los estadios III (12 meses; HR 2,2 [IC 95%, 0,8-6,0]; $P=0,108$) y IV (8 meses; HR 2,6 [IC 95%, 1,0-6,9]; $P=0,051$). Similares resultados se obtuvieron para la SG, con una mediana de SG de 160 meses en el estadio I, 95 meses en el estadio II (HR 1,8 [IC 95%, 0,5-6,5]; $P=0,341$), 64 meses en el estadio III (HR 7,9 [IC 95%, 2,0-31,7]; $P=0,004$) y 14 meses en el estadio IV (HR 5,5 [IC 95%, 1,5-20,5]; $P=0,010$).

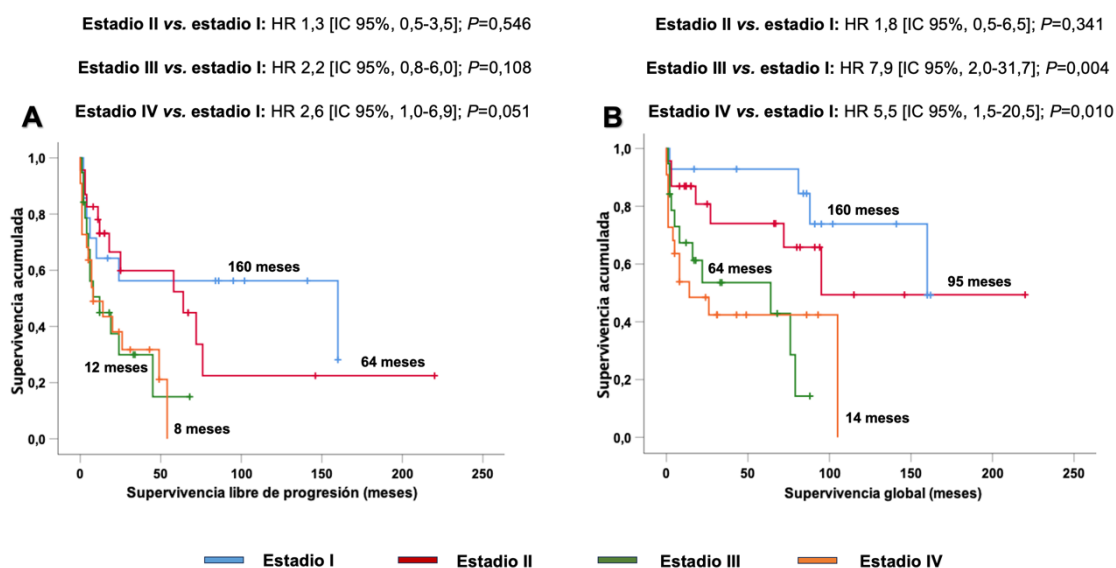


Figura 20. A) Supervivencia libre de progresión y **B)** Supervivencia global en función de los estadios del sistema pronóstico revisado de la Clínica Mayo 2012.

Dado que no se observaron grandes diferencias entre los estadios I y II, se dividió a los pacientes en dos grupos, bajo riesgo (BR) y alto riesgo (AR), en función de si pertenecían a los estadios I-II o III-IV, respectivamente (*Tabla 7*).

Treinta y siete (47,4%) pacientes fueron asignados al grupo de BR y 41 (52,6%) pacientes, al de alto riesgo. Los pacientes del grupo de AR presentaron una mediana de edad al diagnóstico significativamente superior (66 años vs. 56 años; $P=0,005$) y un peor ECOG, ya que el 46,3% de los pacientes de AR presentaron un ECOG ≥ 2 respecto al 10,8% de los pacientes de BR (OR 7,1 [IC 95%, 2,1-23,8]; $P=0,001$). No hubo diferencias en cuanto al tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico (en ambos grupos la mediana fue de 5 meses; $P=0,873$), aunque en un paciente del grupo de AR el diagnóstico se demoró 4 años.

La cuantía del CM fue similar entre ambos grupos ($0,94 \pm 1,2$ vs. $1,2 \pm 0,8$; $P=0,519$), aunque la cantidad de CLL fue significativamente superior en los de AR (media $255 \pm 428,4$ vs. $766,6 \pm 1148,0$; $P=0,013$). La presencia de inmunoparesia de alguna de las Igs fue similar entre ambos grupos, sin embargo, la afectación de dos Ig fue significativamente mayor en el grupo de AR (74,1% vs. 33,3%; OR 5,7 [IC 95%, 1,7-19,1]; $P=0,005$).

A pesar de que la mediana de CPs en MO por morfología fue similar entre ambos grupos, un mayor porcentaje de pacientes de AR tenía $\geq 10\%$ CPs (35,9% vs. 24,3%; $P=0,272$), siendo la infiltración $\geq 10\%$ CPs en 4 (9,8%) pacientes, de los cuales en 1 paciente fue la infiltración fue $> 40\%$ CPs.

La afectación cardíaca fue significativamente más frecuente en el grupo de AR (97,6%) que en el de BR (40,5%; OR 58,7 [IC 95%, 7,3-474,3]; $P<0,001$). Los pacientes de AR presentaron una media de FEVI inferior que los de BR (59,3% vs. 64,4%; $P=0,034$) y una peor clase funcional según la NYHA, considerada como clase III (la

Resultados

actividad física menor que la habitual causa fatiga, disnea, palpitaciones o angina) o IV/IV (los síntomas se presentan en reposo). De manera que el 43,9% de los pacientes del grupo de AR tenía una clase III-IV/IV respecto al 5,2% de los pacientes de BR (OR 13,7 [IC 95%, 2,9-64,7]; $P=0,001$).

La afectación renal fue más frecuente en el grupo de BR (86,5% vs. 46,3%; $P<0,001$). Así, los pacientes de BR presentaron mayor hipoalbuminemia al diagnóstico (media $2,6 \pm 0,9$ vs. $3,4 \pm 0,7$; $P<0,001$) y mayor proteinuria de 24 horas (54,1% vs. 19,5% presentaron una proteinuria $> 5\text{g}/24$ horas; OR 4,9 [IC 95%, 1,8-13,3]; $P=0,002$).

En cuanto a la afectación de otros órganos, no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos. La afectación hepática fue ligeramente más frecuente en los pacientes de BR que en los de AR (16,2% vs. 7,3%; $P=0,219$). Por el contrario, la afectación digestiva y la afectación del sistema nervioso periférico fueron discretamente más frecuentes en el grupo de AR (19,5% vs. 16,2%; $P=0,705$ y 22,0% vs. 18,9%; $P=0,741$).

Igualmente, la presencia de la t(11;14) fue similar entre ambos grupos (37,5% en los de BR y 46,2% en los de AR; $P=0,506$).

Tabla 7. Características de los pacientes con amiloidosis AL en función de los grupos de bajo y alto riesgo.

	Bajo riesgo, estadios I-II (N=37)	Alto riesgo, estadios III-IV (N=41)	P valor
Edad al diagnóstico (mediana, rango)	56 (40-83)	66 (41-90)	0,005
≤ 50 años, n (%)	10 (27,0)	5 (12,2)	0,097
≥ 80 años, n (%)	2 (5,4)	7 (17,1)	0,107
Sexo, n (%):			
Hombre	17 (45,9)	23 (56,1)	0,370
Mujer	20 (54,1)	18 (43,9)	

Tabla 7. Características de los pacientes con amiloidosis AL en función de los grupos de bajo y alto riesgo (continuación).

	Bajo riesgo, estadios I-II (N=37)	Alto riesgo, estadios III-IV (N=41)	P valor
ECOG, n (%):			
0-1	33 (89,2)	22 (53,7)	0,001
≥ 2	4 (10,8)	19 (46,3)	
Órganos afectados (mediana, rango):	2 (1-4)	2 (1-6)	0,261
Corazón, n (%)	15 (40,5)	40 (97,6)	<0,001
Riñón, n (%)	32 (86,5)	19 (46,3)	<0,001
S. Nervioso periférico, n (%)	7 (18,9)	9 (22,0)	0,741
Digestivo, n (%)	6 (16,2)	8 (19,5)	0,705
Hígado, n (%)	6 (16,2)	3 (7,3)	0,219
S. Nervioso autónomo, n (%)	3 (8,1)	3 (7,3)	0,896
Púrpura periorbitaria, n (%)	1 (2,7)	6 (14,6)	0,066
Macroglosia, n (%)	2 (5,4)	2 (4,9)	0,916
Pulmón, n (%)	0 (0)	2 (4,9)	0,174
Cadena ligera depositada, n (%):			
Lambda	29 (78,4)	34 (82,9)	0,611
Kappa	8 (21,6)	7 (17,1)	
dCLL (media ± DE) *	255 ± 428,4	766,6 ± 1148,0	0,013
CM cuantificable (media ± DE)	0,94 ± 1,2	1,2 ± 0,8	0,519
Inmunoparesia, n (%)	24 (64,9)	27 (67,5)	0,807
Una Ig	16 (66,7)	7 (25,9)	0,005
Dos Ig	8 (33,3)	20 (74,1)	
Hemoglobina, g/dL (media ± DE)	17,7 ± 24,7	12,7 ± 1,4	0,196
Albúmina, g/dL (media ± DE)	2,6 ± 0,9	3,4 ± 0,7	<0,001
Fosfatasa alcalina, U/L (media ± DE) *	119,3 ± 151,1	139,6 ± 157,5	0,578
NT-proBNP, pg/mL (media ± DE) #	1281,3 ± 2846,1	6966,1 ± 6836,5	0,001
NT-proBNP ≥ 8500 pg/mL, n (%)	2 (5,4)	11 (26,8)	0,011
FEVI (media ± DE) *	64,4 ± 7,1	59,3 ± 12,3	0,034
Troponina T, pg/mL (media ± DE) ^	16,5 ± 13,8	115,7 ± 93,9	<0,001
Troponina I, pg/mL (media ± DE) ^	59,2 ± 80,1	154,7 ± 99,8	0,087

Tabla 7. Características de los pacientes con amiloidosis AL en función de los grupos de bajo y alto riesgo (continuación).

	Bajo riesgo, estadios I-II (N=37)	Alto riesgo, estadios III-IV (N=41)	P valor
NYHA, n (%):			
Clase I-II	35 (94,6)	23 (56,1)	0,001
Clase III-IV	2 (5,4)	18 (43,9)	
Estadio cardíaco, n (%)			
Estadio I	16 (43,3)	0 (0)	<0,001
Estadio II	15 (40,5)	4 (9,8)	
Estadio IIIa	6 (16,2)	26 (63,4)	
Estadio IIIb	0 (0)	11 (26,8)	
TFGe, ml/min/1,73m ² (media ± DE)	69,9 ± 24,2	66,7 ± 21,0	0,526
TFGe <50 ml/min/1,73m ² , n (%)	8 (21,6)	12 (29,3)	0,440
Proteinuria, g/24 horas (media ± DE)	7,6 ± 8,0	2,8 ± 4,1	0,001
Proteinuria >5 g/24 horas, n (%)	20 (54,1)	8 (19,5)	0,002
Bence Jones (media ± DE)	0,2 ± 0,4	0,3 ± 0,8	0,272
Estadio renal, n (%)			
Estadio I	12/32 (37,5)	7/19 (36,8)	0,839
Estadio II	13/32 (40,6)	9/19 (47,4)	
Estadio III	7/32 (21,9)	3/19 (15,8)	
% CPs en MO (mediana, rango)	6 (1-22)	7 (0-43)	0,189
≥ 10% CPs en MO, n (%)	9 (24,3)	14/39 (35,9)	0,272
% CPs patológicas por CMF (media ± DE) ^{II}	82,8 ± 22,3	91,3 ± 16,5	0,064
≥ 95% CPs patológicas, n (%)	16 (43,2)	23/39 (59,0)	0,170
Alteraciones citogenéticas, n (%):			
t(11;14)	12/26 (46,2)	12/32 (37,5)	0,506
1q	1/21 (4,8)	2/19 (10,5)	0,963
t(4;14)	1/21 (4,8)	1/32 (3,1)	0,760
t(14;16)	1/9 (11,1)	0 (0)	0,080
p53	0 (0)	1/36 (2,8)	0,095

Abreviaturas: CM: componente monoclonal; CMF: citometría de flujo; CPs: células plasmáticas; dCLL: diferencia de cadenas ligeras libres; DE: desviación estándar; MO: médula ósea; NYHA: New York Heart Association; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimado.

*En 5 pacientes no se disponía del valor de dCLL, de la fosfatasa alcalina ni de la FEVI. #En 4 pacientes no estaba disponible el valor del NT-proBNP. ^La troponina T estaba disponible en 66 pacientes y la troponina I, en 13 pacientes. ¶En 3 pacientes no se disponía de las CPs patológicas por CMF.

Validación del modelo europeo modificado

Dado que la afectación cardíaca es el principal determinante de morbilidad en los pacientes con amiloidosis AL, quisimos validar el modelo europeo modificado en nuestra serie (*Figura 21*). Setenta y nueve pacientes fueron clasificados de acuerdo con este modelo (ver introducción, Tabla 7): 17 (21,5%) fueron estadio I; 19 (24,1%), estadio II; 32 (40,5%), estadio III y 11 (13,9%) pacientes fueron estadio IV. Los 11 pacientes restantes no pudieron ser clasificados por no disponer de los valores de NT-proBNP y/o troponina T.

Tomando como referencia el estadio I, la SLP de los pacientes del estadio II fue inferior, 64 meses vs. 56 meses ($P=0,662$) e igual sucedió con los pacientes del estadio III, con una mediana de SLP de 24 meses ($P=0,231$) y el estadio IV, con una mediana de SLP de 1 mes (HR 4,8 [IC 95%, 1,7-13,5]; $P=0,003$). Se observaron similares diferencias en términos de SG entre los distintos estadios, con una mediana de SG no alcanzada en los pacientes del estadio I, 160 meses en el estadio II ($P=0,497$), 76 meses en el estadio IIIa (HR 3,4 [IC 95%, 1,1-10,6]; $P=0,035$) y 1 mes en el estadio IIIb (HR 14,2 [IC 95%, 3,0-66,4]; $P=0,001$).

Resultados

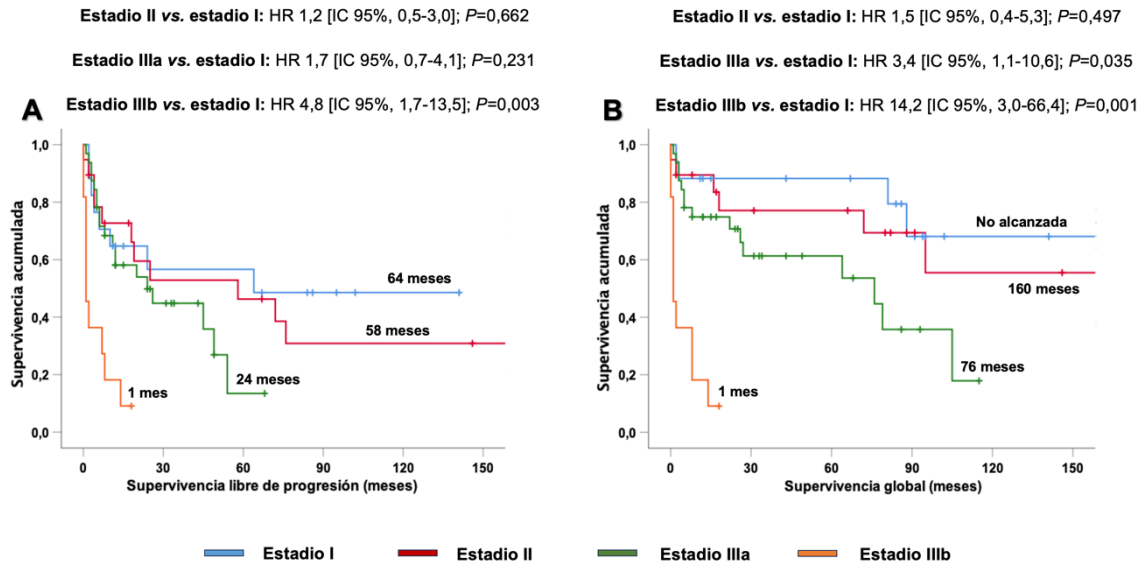


Figura 21. A) Supervivencia libre de progresión y **B)** Supervivencia global en función de los estadios del modelo europeo modificado.

Comparación del sistema de estadificación pronóstica revisado y el modelo europeo modificado

Dadas las diferencias en la SLP y la SG en los pacientes con afectación cardíaca entre el estadio IV de la Clínica Mayo 2012 y el estadio IIIb del modelo europeo, se compararon ambas clasificaciones (*Figura 22*). Diez (71,4%) pacientes del estadio I de la Mayo 2012 fueron clasificados como estadio I y 4 (28,6%), como estadio II del modelo europeo. Dentro del estadio II de la Mayo 2012, 6 (26,1%) pacientes fueron clasificados en estadio I; 11 (47,8%) pacientes en estadio II y 6 (26,1%), en estadio IIIa del modelo europeo. En cuanto a los 19 pacientes del estadio III de la Mayo 2012, 3 (15,8%) pacientes fueron clasificados en estadio II; 14 (73,7%) pacientes en estadio IIIa y 2 (10,5%), en estadio IIIb del modelo europeo. Dentro del estadio IV de la Mayo 2012, 1 (4,5%) paciente fue clasificado en estadio II; 12 (54,5%) pacientes en estadio IIIa y 9 (40,9%) en estadio IIIb del modelo europeo.

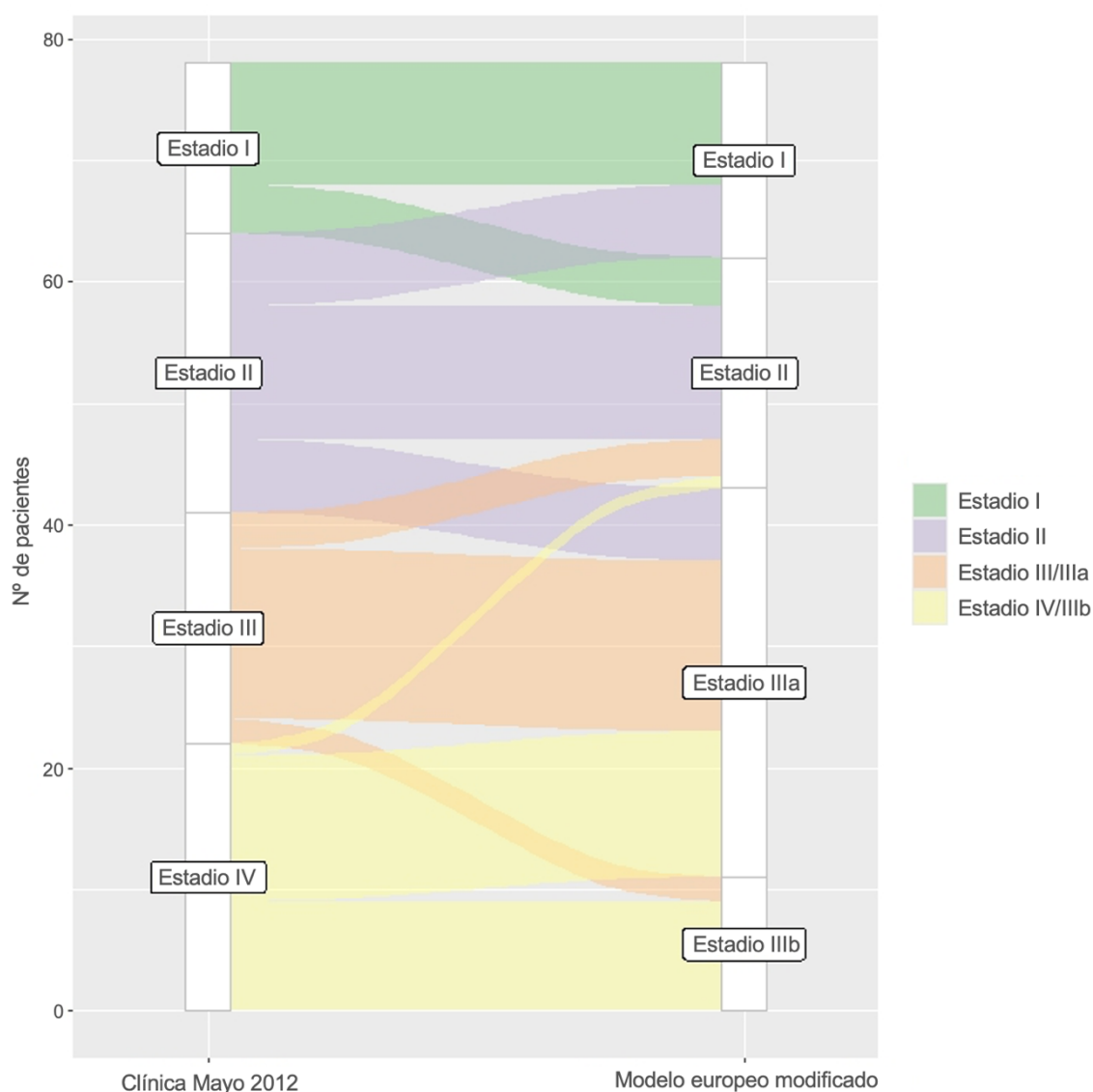


Figura 22. Comparación del sistema de estadificación pronóstica de la Clínica Mayo revisado 2012 y el sistema cardiaco europeo modificado.

Además, se observaron diferencias estadísticamente significativas en la SLP en el estadio IV de la Clínica Mayo 2012 entre los pacientes que presentaron un NT-proBNP ≥ 8500 pg/mL (1 mes) y los que tuvieron NT-proBNP < 8500 pg/mL, (49 meses; HR 8,7 [IC 95%, 2,3-33,5]; $P=0,002$). La mediana de SG en los pacientes con NT-proBNP ≥ 8500 pg/mL fue significativamente inferior, 1 mes vs. 105 meses en aquellos con el NT-proBNP < 8500 pg/mL (HR 13,0 [IC 95%, 2,7-62,9]; $P=0,001$) (Figura 23).

Resultados

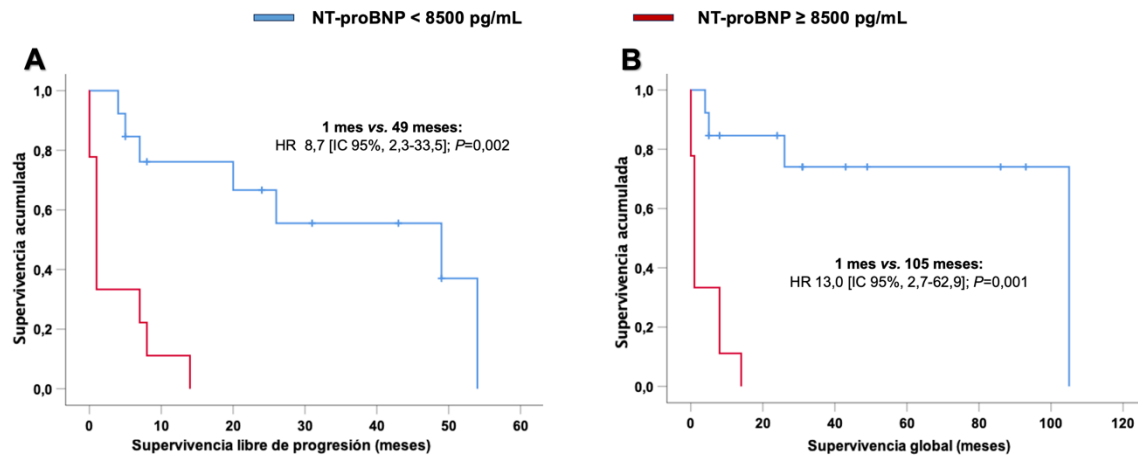


Figura 23. A) Supervivencia libre de progresión y **B)** Supervivencia global de los pacientes del estadio IV del sistema pronóstico revisado de la Clínica Mayo 2012 en función del valor del NT-proBNP $\leq/\geq$ 8500 pg/mL.

Por ello, se propone dividir a los pacientes del estadio IV en 2 grupos en función de si presentan un NT-proBNP < 8500 pg/mL (denominado IVa) o un NT-proBNP $\geq$ 8500 pg/mL (denominado IVb). Se plantea así un nuevo sistema de estadificación pronóstica con 5 grupos de pacientes: estadio I, estadio II, estadio III, estadio IVa y estadio IVb (*Figura 24*). Este último grupo estaría constituido por los pacientes con un NT-proBNP $\geq$ 8500, y por tanto con una SLP y SG muy recortadas, asemejándose más en términos de supervivencia al estadio IIIb del modelo europeo.

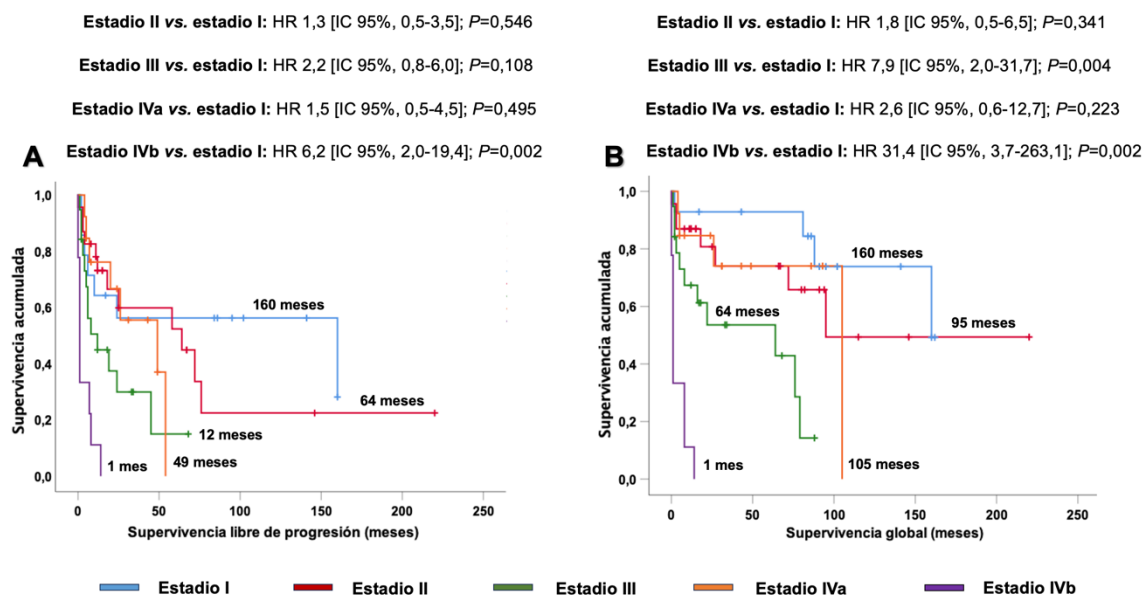


Figura 24. A) Supervivencia libre de progresión y **B)** Supervivencia global de los pacientes con amiloidosis AL según el sistema pronóstico revisado de la Clínica Mayo 2012, dividiendo a los pacientes del estadio IV en estadio IVa y IVb.

Mortalidad precoz

Veintiún (23,3%) pacientes fallecieron en los 6 primeros meses tras el diagnóstico de la amiloidosis AL: 13 (61,9%) por progresión de la enfermedad, 7 (33,3%) por complicaciones infecciosas y 1 (4,8%) por otra causa no relacionada (infiltración del SNC por MW). No se produjo ninguna muerte súbita. En un paciente se perdió el seguimiento a los dos meses del diagnóstico.

La mediana de edad al diagnóstico fue de 70 años (rango, 39-83 años) y 11 (50,0%) eran hombres. El 81,0% de los pacientes tuvieron un ECOG ≥ 2 , con una mediana de tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico de 6 meses (rango, 1-48 meses). La afectación cardíaca fue la más frecuente (90,5%) y 12 (57,1%) pacientes tenían un NT-proBNP ≥ 1800 pg/mL. Diez (47,6%) pacientes tenían $\geq 10\%$ CPs en MO por morfología y 3 (27,3%) presentaron la t(11;14).

Resultados

Para identificar factores pronósticos de mortalidad precoz, se compararon las características clínicas al diagnóstico entre los pacientes que fallecieron en los 6 primeros meses tras el diagnóstico con las de los largos supervivientes (aquellos con una SG ≥ 5 años).

En el análisis univariante (*Tabla 8*), la edad al diagnóstico > 60 años, un ECOG ≥ 2 , la afectación cardíaca, la troponina T ≥ 40 pg/mL, el NT-proBNP ≥ 1800 pg/mL y la clase funcional NYHA III-IV se asociaron significativamente con mortalidad precoz. Por el contrario, los marcadores de carga tumoral, como el dCLL y la infiltración de CPs en MO, no aportaron diferencias estadísticamente significativas a la hora de postularse como factores predictores de mortalidad precoz. Tampoco se observaron diferencias en cuanto a la presencia de alteraciones citogenéticas de alto riesgo (t(4;14), t(14;16) o del17p) entre ambos grupos.

Además, el 66,7% de los pacientes que fallecieron en los 6 primeros meses no logró ningún tipo de RH en comparación con el 14,7% de los largos supervivientes (OR 11,6 [IC 95%, 3,0-45,4]; $P<0,001$). Ningún paciente con mortalidad precoz alcanzó algún tipo de RO respecto al 32,4% del grupo de los largos supervivientes (OR no estimable, $P<0,001$).

En el análisis multivariante, la edad > 60 años y el ECOG ≥ 2 fueron las únicas características al diagnóstico asociadas con mortalidad precoz (OR 33,5 [IC 95%, 1,3-838,7]; $P=0,033$ y OR 52,5 [IC 95%, 3,6-771,5]; $P=0,004$).

Tabla 8. Análisis univariante de los pacientes con mortalidad precoz vs. largos supervivientes.

Factores pronósticos n (%)	Mortalidad precoz (N=21)	Largos supervivientes (N=35)	OR (IC 95%); P valor
Factores relacionados con el paciente			
Edad, mediana (rango)	70 (39-83)	56 (40-81)	No estimable; 0,002
Edad > 60 años	16 (76,2)	16 (45,7)	3,8 (1,1-12,7); 0,030
ECOG $\geq$ 2	17 (80,6)	7 (20,0)	17,0 (4,3-66,8); <0,001
Factores relacionados con la enfermedad			
dCLL $\geq$ 180 mg/L	11/18 (61,1)	14/34 (41,2)	2,2 (0,7-7,2); 0,175
Inmunoparesia 2 Igs	8/13 (61,5)	10/24 (41,7)	2,2 (0,6-8,9); 0,252
$\geq$ 10% CPs morfología	10 (47,6)	9 (25,7)	3,2 (1,0-10,4); 0,052
t(11;14)	3/11 (27,3)	12/26 (46,2)	2,3 (0,5-10,6); 0,291
t(4;14), t(14;16) o del17p	1/13 (7,7)	2/27 (7,4)	1,1 (0,9-12,6); 0,974
Factores relacionados con la afectación orgánica			
Órganos afectados > 2	9 (42,9)	6 (17,1)	3,6 (1,1-12,4); 0,041
Afectación cardíaca	19 (90,5)	17 (48,6)	10,1 (2,0-49,9); 0,005
Troponina T $\geq$ 40 pg/mL	13/18 (72,2)	9/30 (30,0)	6,1 (1,7-22,1); 0,006
NT-proBNP $\geq$ 1800 pg/mL	15/19 (78,9)	11/34 (32,4)	7,8 (2,1-29,2); 0,002
NT-proBNP $\geq$ 8500 pg/mL	8/19 (42,1)	1/34 (2,9)	24,0 (2,7-214,0); 0,004
NYHA III-IV	9 (42,9)	4 (11,4)	5,8 (1,5-22,5); 0,011
Afectación SNA	5 (23,8)	2 (5,7)	5,2 (0,9-29,5); 0,065
HipoTA	13 (61,9)	14 (40,0)	2,4 (0,8-7,4); 0,116
Proteinuria <5 g/24 horas	18 (85,7)	19/34 (55,9)	4,7 (1,2-19,2); 0,029
Factores relacionados con la respuesta al tratamiento			
No alcanzar RH	12/18 (66,7)	5/34 (14,7)	11,6 (3,0-45,4); <0,001
No alcanzar RO	18/18 (100,0)	11/34 (32,4)	No estimable; <0,001

Abreviaturas: CPs: células plasmáticas; dCLL: diferencia de cadenas ligeras libres; HipoTA: hipotensión arterial; IC: intervalo de confianza; Igs: inmunoglobulinas; NYHA: New York Heart Association; OR: Odds ratio; RH: respuesta hematológica; RO: respuesta orgánica; SNA: sistema nervioso autónomo.

Supervivencia global de la serie a lo largo del tiempo

Se dividió a la cohorte en 3 periodos de 8 años: el primer periodo incluyó a los pacientes diagnosticados entre los años 1999 y 2007; el segundo periodo, a los pacientes diagnosticados entre 2008 y 2015 y el tercer periodo, a los pacientes diagnosticados entre 2016 y 2023. Se observó una mejora en la SG a lo largo de los años (*Figura 25*), con una mediana de SG no alcanzada en el periodo 2016-2023 en comparación con 76 meses en el periodo 2008-2015 ($P=0,168$) y 72 meses en los años 1999-2007 ($P=0,173$). En el último capítulo de la presente tesis doctoral se analizará cómo ha contribuido la introducción de los nuevos fármacos a la mejora de la supervivencia.

2016-2023 vs. 2008-2015: HR 0,6 [IC 95% 0,3-1,2]; $P=0,168$

2016-2023 vs. 1999-2007: HR 0,7 [IC 95% 0,5-1,2]; $P=0,173$

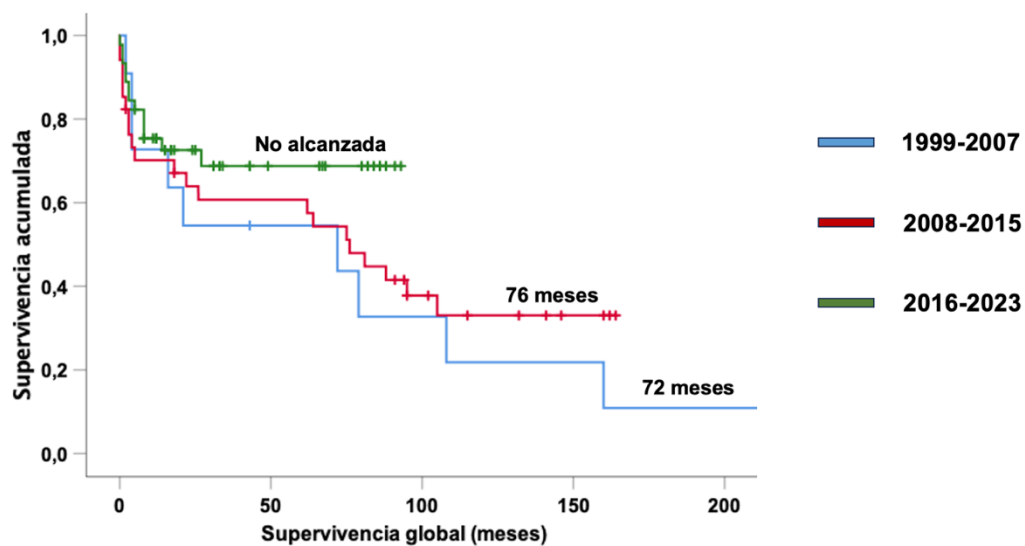


Figura 25. Supervivencia global a lo largo del tiempo de los pacientes con amiloidosis AL en función de 3 periodos (1999-2007, 2008-2015, 2016-2023).

CAPÍTULO 3. TRATAMIENTO DE LA AMILOIDOSIS DE CADENAS LIGERAS DE LAS INMUNOGLOBULINAS (AL) EN UN CENTRO DE REFERENCIA.

En el presente capítulo se analizará el tratamiento de primera línea que recibieron los 90 pacientes con amiloidosis AL en el Hospital Universitario de Salamanca en el periodo incluido de 1999 a 2023 y las respuestas alcanzadas con dichos tratamientos.

Tratamientos empleados

En total 88 pacientes recibieron tratamiento, ya que en 2 casos se optó por la abstención terapéutica dado el mal estado general de los pacientes. Los esquemas de tratamiento se encuentran detallados en la *Tabla 9*.

Veinticinco (27,8%) pacientes recibieron esquemas basados en tratamientos convencionales (incluyendo MelDex, ciclofosfamida-prednisona, melfalán-prednisona y los pacientes que habían ido directamente a TAPH) y 63 (70,0%) pacientes fueron tratados con esquemas basados en nuevos fármacos (IMiD, IP, anti-CD38 o la combinación de IP e IMiD). En este último grupo 44 (48,9%) pacientes fueron tratados con esquemas basados en IP y/o IMiD; 1 (1,1%) paciente recibió tratamiento con daratumumab en monoterapia y 18 (20,0%) pacientes fueron tratados con esquemas basados en la combinación de daratumumab e IP. La mediana de ciclos recibidos fue de 5 (rango, 1-65).

Tabla 9. Tratamientos de primera línea utilizados.

TRATAMIENTOS EMPLEADOS	N (%)
Esquemas basados tratamientos convencionales	25 (27,8)
MelDex	12 (13,3)
TAPH directo	9 (10,0)
Ciclofosfamida-prednisona	3 (3,3)
Melfalán-prednisona	1 (1,1)
Esquemas basados en nuevos fármacos	63 (70,0)
Esquemas basados en IP, IMiD, anti-CD38 o la combinación IP e IMiD	45 (50,0)
CyBorD	33 (36,7)
CRD	4 (4,4)
VMD	3 (3,3)
Vd	3 (3,3)
VRD	1 (1,1)
Daratumumab	1 (1,1)
Esquemas basados en la combinación de daratumumab e IP	18 (20,0)
Dara-CyBorD	15 (16,7)
Dara-CyBorD ± Birtamimab	2 (2,2)
Dara-VMP	1 (1,1)
Abstención terapéutica	2 (2,2)

Abreviaturas: CRD: ciclofosfamida, lenalidomida, dexametasona; CyBorD: ciclofosfamida, bortezomib, dexametasona; Dara: daratumumab; IMiD: inmunomoduladores; IP: inhibidores de proteasoma; MelDex: melfalán, dexametasona; TAPH: trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos; Vd: bortezomib, dexametasona; VMD: bortezomib, melfalán, dexametasona; VMP: bortezomib, melfalán, prednisona; VRD: bortezomib, lenalidomida, dexametasona.

A continuación, se analizaron las respuestas, tanto hematológicas como orgánicas en 86 pacientes de la serie global, así como en función del estadio y del número de órganos afectados, y su impacto en la supervivencia de los pacientes. En 2 pacientes no se pudo evaluar la respuesta, ya que fallecieron precozmente post trasplante por causa infecciosa.

Respuesta hematológica al tratamiento de primera línea

En la serie global, 66 (76,7%) pacientes alcanzaron RP hematológica o mejor: 10 (11,6%) pacientes lograron RP; 25 (29,1%), alcanzaron MBRP y 31 (36,0%) pacientes lograron RC hematológica (*Figura 26*).

La mediana de tiempo hasta la RH ($\geq$ RP) fue de 62 días (IC 95%, 41,4-82,6) y la mediana de tiempo de tiempo hasta la RC hematológica de la serie global fue no alcanzada (IC 95%, no estimable).

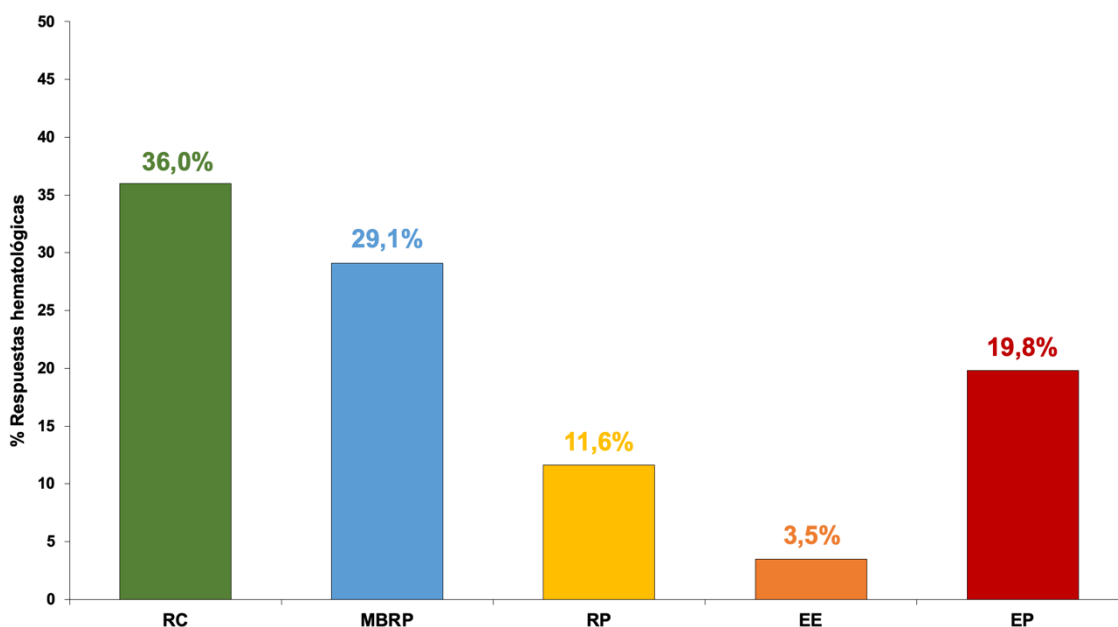


Figura 26. Respuestas hematológicas al tratamiento de primera línea de la serie global.

Abreviaturas: EE: enfermedad estable; EP: enfermedad en progresión; MBRP: muy buena respuesta parcial; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial.

Se analizó la ERM en 18 (58,1%) de los 31 pacientes que alcanzaron RC hematológica. La ERM fue negativa en 12 (66,7%) pacientes y positiva en 6 (33,3%).

Respuesta hematológica en función de los estadios del sistema revisado de la Mayo

Por otro lado, se analizaron las RH en función de los diferentes estadios del sistema pronóstico revisado de la Clínica Mayo 2012 (*Figura 27*). Para ello, se tuvieron en cuenta los dos grupos, BR (estadios I-II) y AR (estadios III-IV) establecidos

Resultados

previamente en el capítulo 2 (ver página 190). En este caso, 35 pacientes fueron asignados al grupo de BR y 40, al grupo de AR. De los 3 pacientes restantes, en 2 se optó por la abstención terapéutica y el otro falleció precozmente postrasplante por una infección grave.

El 91,4% de los pacientes de BR alcanzaron RP hematológica o mejor en comparación con el 72,5% de los pacientes de AR (OR 4,0 [IC 95%, 1,1-15,9]; $P=0,046$). Por el contrario, el porcentaje de RC hematológicas fue ligeramente superior en el grupo de AR (42,5%) respecto a los pacientes de BR (34,3%) ($P=0,467$).

No hubo diferencias en cuanto al tiempo hasta lograr RP hematológica o mejor entre los pacientes de BR y AR (60 vs. 70 días; $P=0,262$). Tampoco se observaron diferencias en el tiempo hasta la RC hematológica entre ambos grupos, aunque fue ligeramente inferior en los pacientes de AR (no alcanzada vs. 9 meses; $P=0,124$).

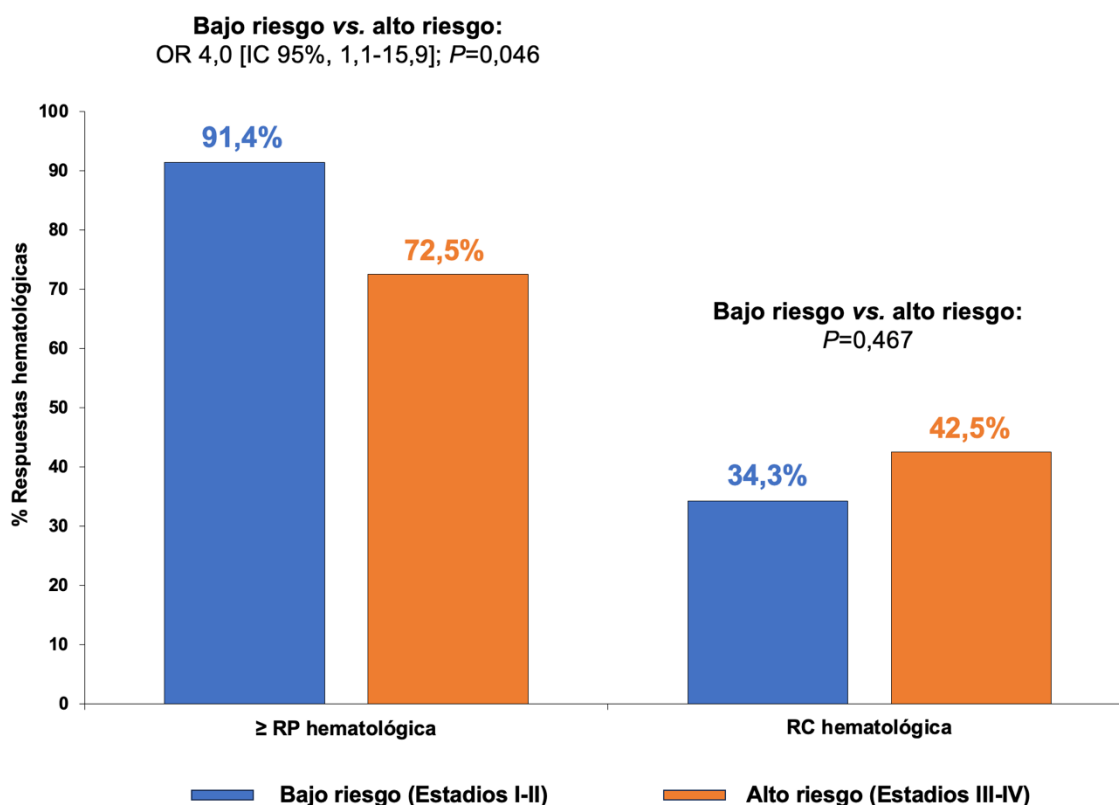


Figura 27. Porcentaje de respuesta parcial hematológica o mejor y respuesta completa hematológica en función de los grupos de bajo y alto riesgo. Abreviaturas: IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial.

Respuesta hematológica en función del número de órganos afectados

Se evaluaron también las RH en función de si los pacientes presentaban 1 órgano o 2 o más órganos afectados.

El porcentaje de RP hematológica o mejor fue similar entre los pacientes con afectación de 1 órgano (75,0%) y los que presentaban 2 o más órganos afectados (77,4%; $P=0,812$). Sin embargo, en los pacientes con afectación de 1 órgano hubo una tendencia a lograr mayor RC hematológica en comparación con los que tenían 2 o más órganos afectados (45,8% vs. 32,3%; $P=0,242$).

Además, el tiempo hasta lograr RH ($\geq$ RP) en los pacientes con 1 único órgano afectado fue inferior respecto a los que presentaron afectación de 2 órganos o más (56 días vs. 70 días; $P=0,866$). Asimismo, la mediana de tiempo hasta la RC hematológica fue inferior en los pacientes con 1 órgano afectado en comparación con los que tenían 2 o más órganos afectados (14 meses vs. no alcanzada; $P=0,277$).

Impacto de la respuesta hematológica en la supervivencia

Se evaluó el impacto de la RH en la SLP y la SG de los pacientes de la serie (Figura 28). La SLP de los pacientes que alcanzaron RP hematológica o mejor fue superior respecto a los que no lograron ningún tipo de respuesta, con una mediana de 49 meses vs. 3 meses (HR 0,1 [IC 95%, 0,1-0,2]; $P<0,001$). Además, los pacientes que lograron RH ($\geq$ RP) tuvieron una SG más prolongada en comparación con los que no alcanzaron respuesta (105 meses vs. 4 meses; HR 0,2 [IC 95%, 0,1-0,4]; $P<0,001$).

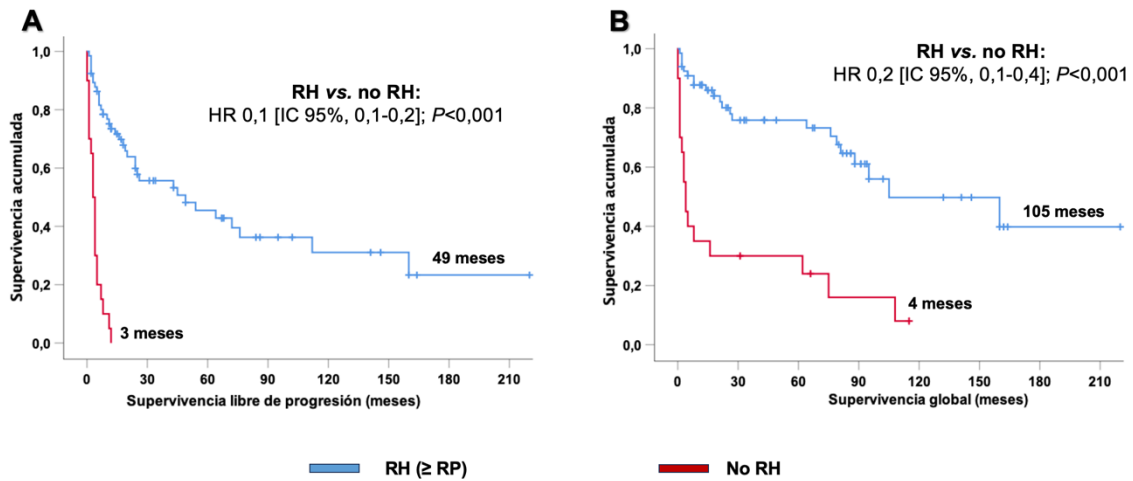


Figura 28. Impacto de la respuesta hematológica en la **A)** supervivencia libre de progresión y **B)** supervivencia global de los pacientes con amiloidosis AL. Abreviaturas: HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza; RH: respuesta hematológica; RP: respuesta parcial.

Además, se analizaron la SLP y la SG en función de los diferentes tipos de RH establecidos por la ISA (ver introducción, Tabla 9). Los pacientes que alcanzaron RC hematológica tuvieron una SLP más prolongada (112 meses) en comparación con los que lograron MBRP (43 meses; $P=0,166$) y RP (6 meses; HR 0,2 [IC 95%, 0,1-0,6]; $P=0,002$). El mismo efecto se observó en los pacientes sin respuesta (EE) (4 meses; HR 0,1 [IC 95%, 0,1-0,3]; $P=0,001$) y aquellos con enfermedad progresiva (EP) (4 meses; HR 0,1 [IC 95%, 0,1-0,2]; $P < 0,001$).

La mediana de SG fue superior en los pacientes que lograron RC hematológica (160 meses) respecto a los que alcanzaron MBRP (95 meses; $P=0,628$), RP (64 meses; $P=0,072$), respecto a los pacientes no respondieron (16 meses; $P=0,136$) y a aquellos en progresión (8 meses; HR 0,2 [IC 95%, 0,1-0,6]; $P=0,002$) (Figura 29).

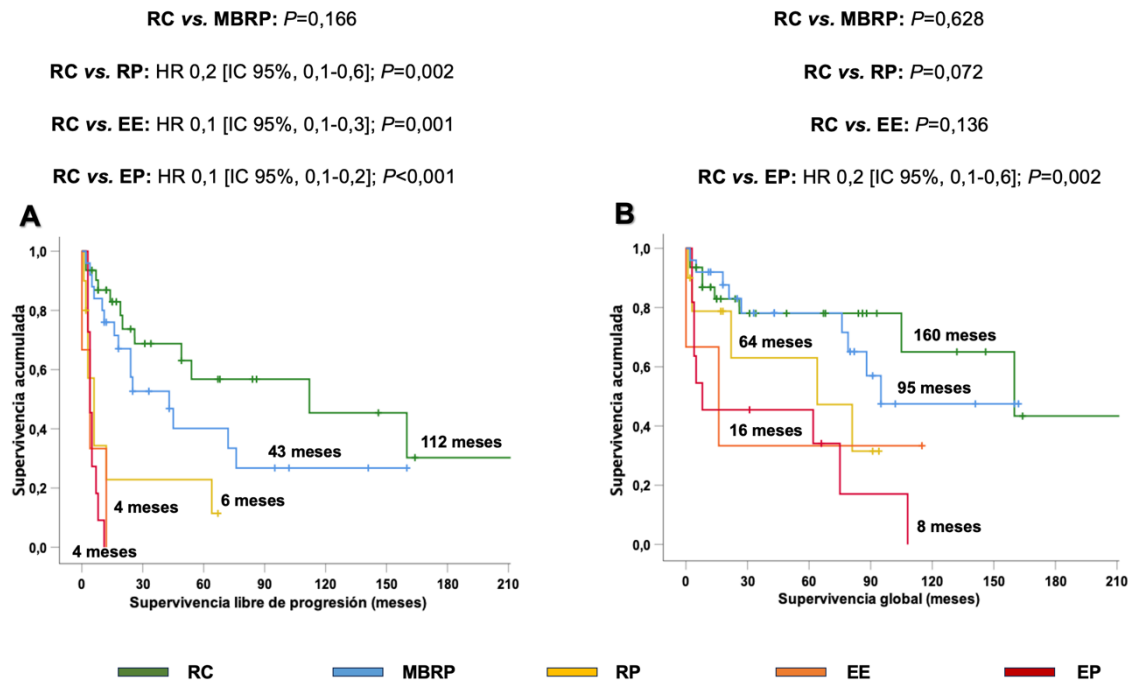


Figura 29. Impacto de las diferentes respuestas hematológicas según los criterios de la Sociedad Internacional de Amiloidosis en **A)** la supervivencia libre de progresión y **B)** la supervivencia global de los pacientes con amiloidosis AL. Abreviaturas: EE: enfermedad estable; EP: enfermedad progresiva; HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza; MBRP: muy buena respuesta parcial; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial.

Por último, se evaluó el impacto de la ERM en la SLP y la SG de los pacientes en RC hematológica en los que se había analizado. Los pacientes que alcanzaron ERM negativa tuvieron una SLP ligeramente superior a aquellos con ERM positiva, 54 meses vs. 49 meses ($P=0,605$). Los pacientes con ERM negativa tuvieron una SG 2 veces superior, con una mediana de 105 meses en comparación con 51 meses en los pacientes con ERM positiva (51 meses; $P=0,572$).

Respuesta orgánica al tratamiento de primera línea

En la serie global 42 (48,8%) pacientes lograron algún tipo de RO. La mediana de tiempo hasta la RO fue de 9 meses (IC 95%, 3,8-14,2).

Resultados

En primer lugar, se evaluó si alcanzar RH influía en lograr algún tipo de RO, observándose una asociación significativa entre la RH y la RO, ya que de los 66 pacientes que habían alcanzado RH, el 63,6% lograron algún tipo de RO. Además, respecto a los pacientes que no alcanzaron RH, ninguno logró tampoco RO (OR no estimable, $P<0,001$).

Posteriormente, de la misma manera que con la RH, se analizó la RO en función de los grupos de BR y AR de acuerdo con el sistema revisado de la Clínica Mayo, del número de órganos afectados y su impacto en la supervivencia.

Dado que el corazón y el riñón son los órganos más frecuentemente afectados en los pacientes con amiloidosis AL y que recientemente se Muchtar *et al* han propuesto graduar la RO en estos órganos (ver introducción, *Tabla 10*), también se aplicaron los nuevos criterios de RO graduada para la afectación cardíaca y renal y se analizó su impacto en la supervivencia.

Respuesta orgánica en función de los estadios del sistema revisado de la Mayo

Para evaluar la RO se utilizaron los mismos grupos de pacientes que para evaluar la RH (ver página 206).

Se observó una tendencia a obtener un mayor porcentaje de RO en los pacientes de BR en comparación con los de AR (60,0% vs. 47,5%; $P=0,279$). Asimismo, el tiempo hasta lograr RO fue levemente inferior en los pacientes de BR respecto a los de AR (6 meses vs. 8 meses; $P=0,997$).

Respuesta orgánica en función del número de órganos afectados

Se analizaron las RO en función de la presencia de la afectación de 1 o 2 o más órganos. El porcentaje de RO fue similar entre los pacientes de BR y AR (54,6% vs. 46,8%; $P=0,538$). Se observó una tendencia a alcanzar una RO más rápida en el grupo de BR en comparación con el de AR (7 meses vs. 9 meses; $P=0,989$).

Impacto de la respuesta orgánica en la supervivencia

La SLP de los pacientes que no alcanzaron ninguna RO fue significativamente inferior, con una mediana de 5 meses vs. 64 meses en los que alcanzaron RO (HR 0,3 [IC 95%, 0,2-0,5]; $P<0,001$). La mediana de SG de pacientes que no alcanzaron RO fue de 22 meses en comparación con no alcanzada en aquellos que lograron algún tipo de respuesta (HR 0,3 [IC 95%, 0,1-0,6]; $P<0,001$) (Figura 30).

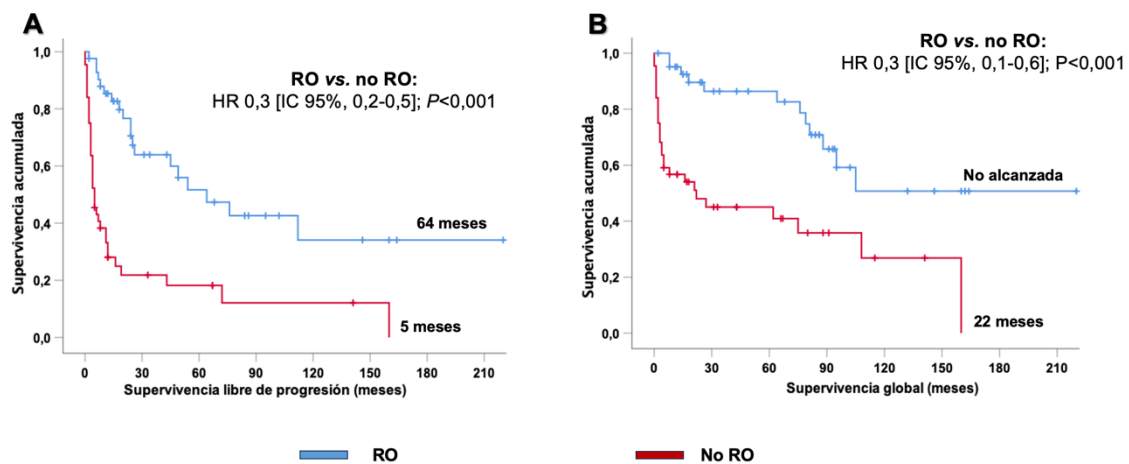


Figura 30. Impacto de la respuesta orgánica en la **A)** supervivencia libre de progresión y **B)** supervivencia global de los pacientes con amiloidosis AL. Abreviaturas: HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza; RO: respuesta orgánica.

Respuesta cardíaca graduada e impacto en la supervivencia

Para evaluar la respuesta cardíaca se aplicaron los nuevos criterios de RO graduada propuestos por Muchtar *et al.* De los 65 pacientes con afectación cardíaca, se pudo evaluar la respuesta en 60 (92,3%), ya que en 3 (4,6%) no se disponía de los marcadores cardíacos al diagnóstico y en los 2 (3,1%) restantes se había optado por la abstención terapéutica.

Veintisiete (45,0%) pacientes lograron algún tipo de respuesta cardíaca: 12 (20,0%) alcanzaron RP; 9 (15,0%) lograron MBRP y 6 (10,0%) pacientes RC. Treinta y tres (55,0%) pacientes no consiguieron ningún tipo de respuesta cardíaca (Figura 31).

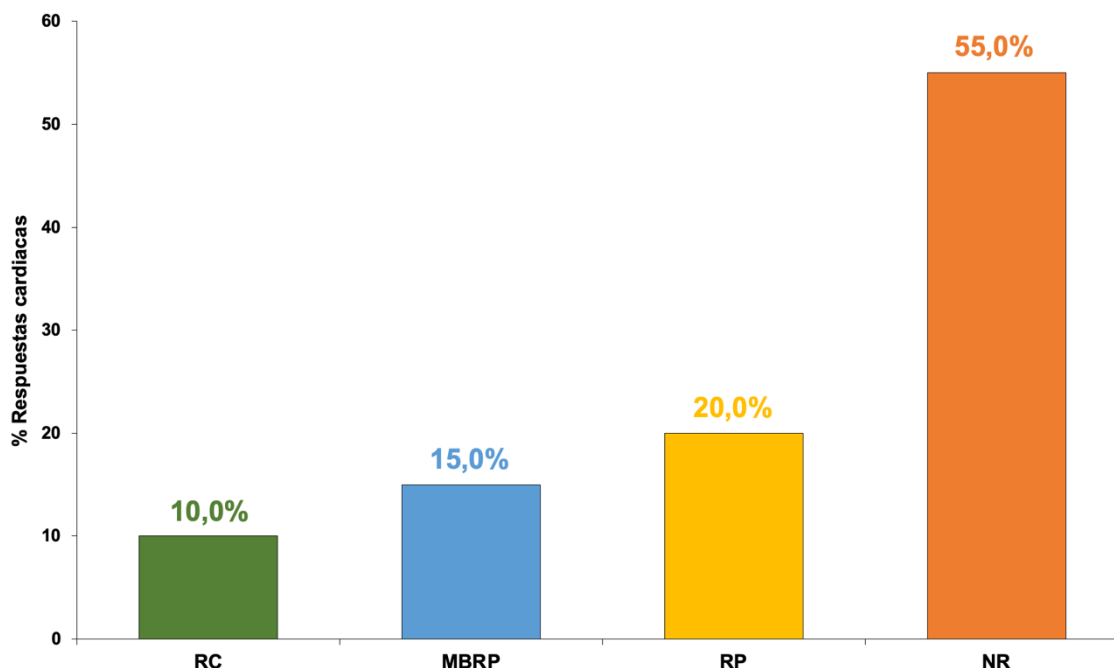


Figura 31. Porcentaje de respuestas cardiacas según los criterios de Muchtar *et al* en los pacientes con afectación cardiaca. Abreviaturas: MBRP: muy buena respuesta parcial; NR: no respuesta; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial.

Los pacientes que no lograron ningún tipo de respuesta tuvieron una SLP significativamente inferior (4 meses) respecto a los que alcanzaron RP (26 meses; HR 5,4 [IC 95%, 2,1-13,8]; $P<0,001$), MBRP (45 meses; HR 9,0 [IC 95%, 2,1-39,3]; $P=0,003$) y RC (76 meses; HR 14,5 [IC 95%, 1,9-112,7]; $P=0,010$) respectivamente. Igualmente, la mediana de SG en los pacientes sin respuesta fue de 8 meses en comparación con 105 meses en los que lograron RP (HR 2,9 [IC 95%, 1,1-7,9]; $P=0,034$), 76 meses en los que alcanzaron MBRP (HR 4,4 [IC 95%, 1,1-18,8]; $P=0,048$) y no alcanzada en aquellos que alcanzaron RC (HR 9,7 [IC 95%, 1,2-76,3]; $P=0,031$) (Figura 32).

NR vs. RC: HR 14,5 [IC 95%, 1,9-112,7]; $P=0,010$

NR vs. MBRP: HR 9,0 [IC 95%, 2,1-39,3]; $P=0,003$

NR vs. RP: HR 5,4 [IC 95%, 2,1-13,8]; $P<0,001$

NR vs. RC: HR 9,7 [IC 95%, 1,2-76,3]; $P=0,031$

NR vs. MBRP: HR 4,4 [IC 95%, 1,1-18,8]; $P=0,048$

NR vs. RP: HR 2,9 [IC 95%, 1,1-7,9]; $P=0,034$

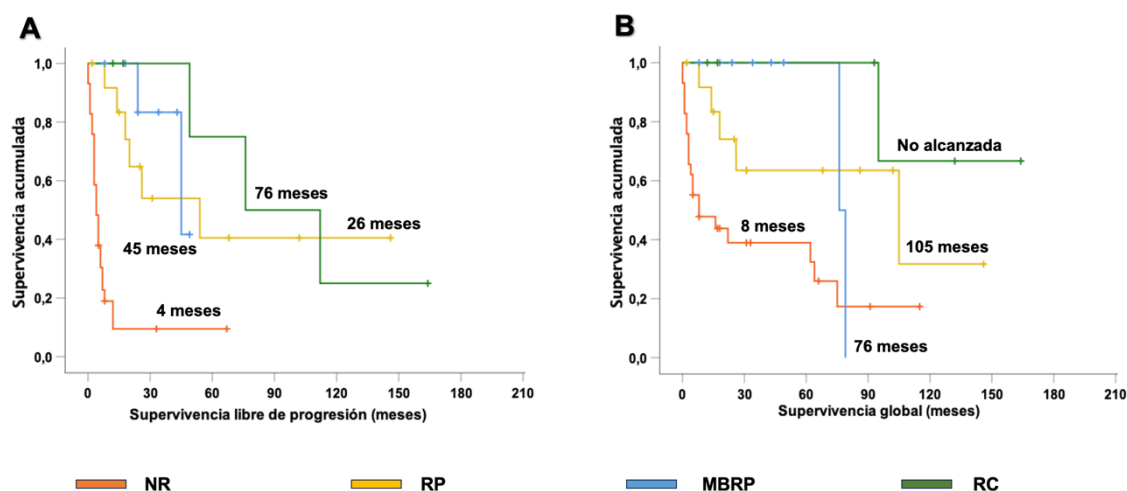


Figura 32. Impacto de la respuesta cardíaca graduada de acuerdo con los criterios establecidos por Muchtar *et al* en **A)** la supervivencia libre de progresión y **B)** la supervivencia global. Abreviaturas: HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza; MBRP: muy buena respuesta parcial; NR: no respuesta; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial.

Respuesta renal graduada e impacto en la supervivencia

Igualmente se aplicaron los criterios de RO graduada propuestos por Muchtar *et al* en los pacientes con afectación renal. De los 59 pacientes que presentaron afectación renal al diagnóstico, se pudo evaluar la respuesta en 55 (93,2%), ya que en 2 (3,4%) no se dispone de reevaluación renal y los otros 2 (3,4%) fallecieron precozmente tras el TAPH.

Treinta (54,5%) pacientes alcanzaron algún tipo de respuesta renal: 13 (23,6%) pacientes lograron RP; 11 (20,0%) MBRP y 6 (10,9%) RC. Sin embargo, 25 (45,5%) pacientes no lograron respuesta renal (*Figura 33*).

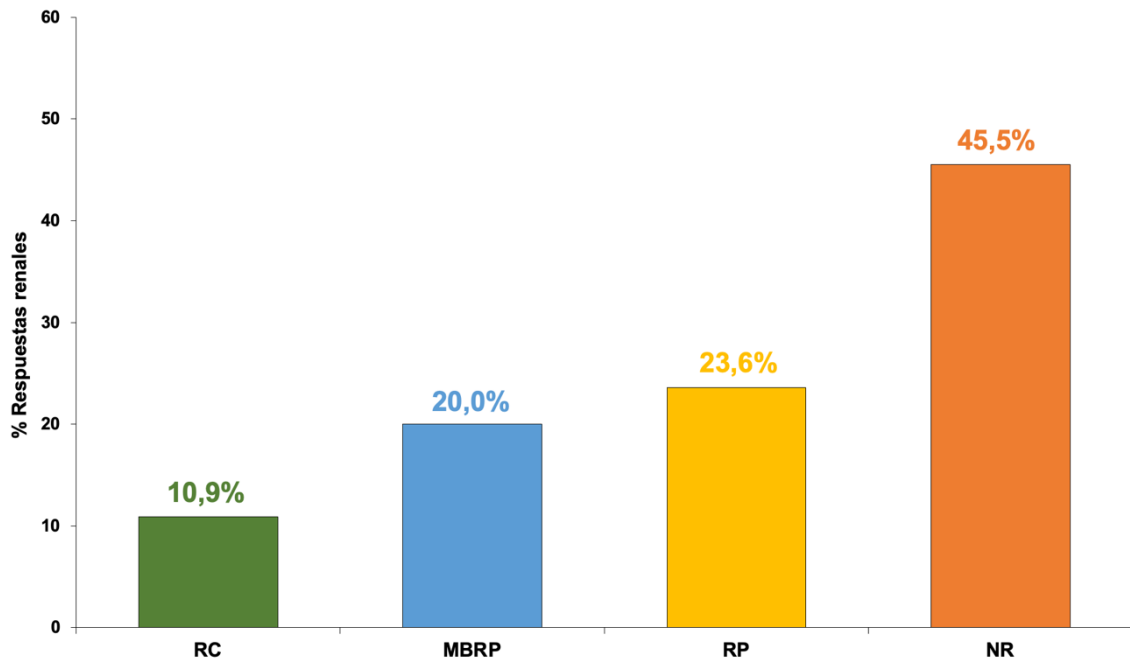


Figura 33. Porcentaje de respuestas renales según los criterios de Muchtar *et al* en los pacientes con afectación renal. Abreviaturas: MBRP: muy buena respuesta parcial; NR: no respuesta; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial.

La SLP de los pacientes sin respuesta fue inferior (5 meses) en comparación con los que lograron RP (24 meses; $P=0,121$), MBRP (112 meses; HR 4,3 [IC 95%, 1,5-12,8]; $P=0,008$) y RC (no alcanzada; HR 6,2 [IC 95%, 1,4-26,8]; $P=0,016$). Además, los pacientes que no lograron ninguna respuesta presentaron una SG inferior (21 meses) respecto a aquellos que alcanzaron RP (105 meses; $P=0,122$), MBRP (no alcanzada; $P=0,060$) y RC (no alcanzada; $P=0,069$), respectivamente (Figura 34).

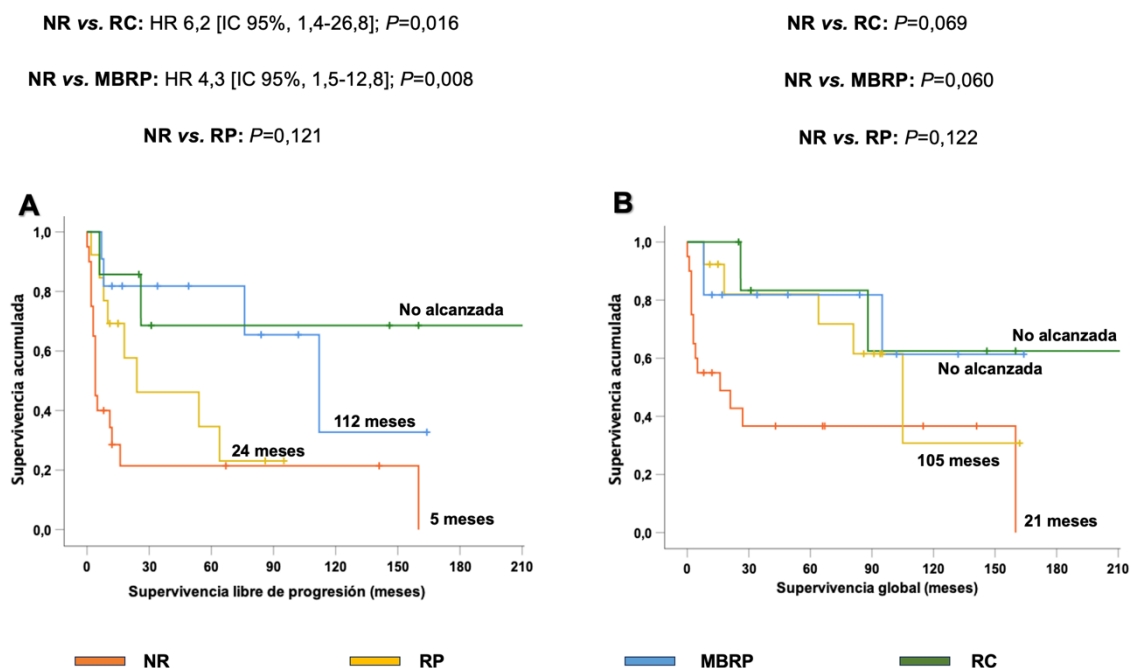


Figura 34. Impacto de la respuesta renal graduada de acuerdo con los criterios establecidos por Muchtar *et al* en **A)** la supervivencia libre de progresión y **B)** la supervivencia global. Abreviaturas: HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza; MBRP: muy buena respuesta parcial; NR: no respuesta; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial.

Tratamiento en función del riesgo

Por otro lado, se analizaron los tratamientos recibidos en función del riesgo (Figura 35). Los pacientes de bajo riesgo, es decir aquellos que se consideraron candidatos a TAPH por edad y por cumplir los criterios de selección (ver introducción, Tabla 12) fueron 32 (35,6%), de los cuales 9 (10,0%) recibieron TAPH directamente y los 23 (25,6%) restantes recibieron tratamiento de inducción. Se utilizaron distintos esquemas como tratamiento de inducción, como Dara-CyBorD, CyBorD, MelDex o bortezomib en combinación con dexametasona.

En el grupo de los no candidatos a TAPH hubo 56 (62,2%) pacientes. Cuarenta y seis (51,1%) pacientes se consideraron de riesgo intermedio, ya que al diagnóstico no se consideraban candidatos a TAPH, pero algunos podían volverse potencialmente candidatos si mejoraban con la inducción. De hecho, 4 (8,7%) pacientes de este grupo

Resultados

de riesgo intermedio, se reconsideraron posteriormente candidatos a TAPH. Diez (11,1%) pacientes fueron considerados de alto riesgo por la afectación cardíaca avanzada y recibieron esquemas de tratamiento con dosis ajustadas.

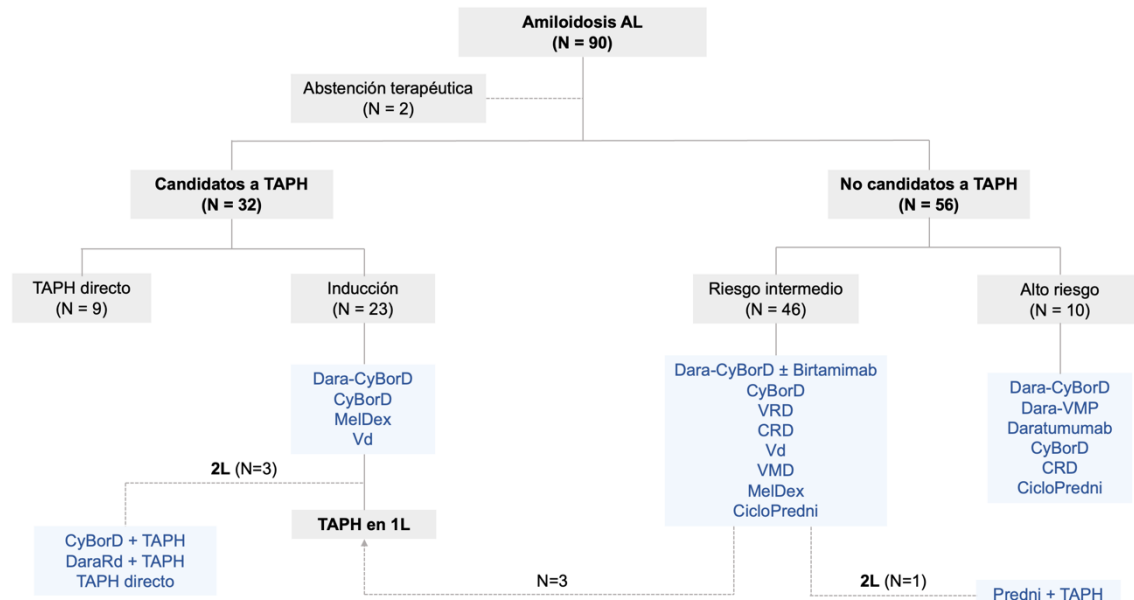


Figura 35. Tratamiento adaptado al riesgo en la serie de pacientes con amiloidosis AL tratados en el Hospital Universitario de Salamanca. Abreviaturas: 1L: primera línea; 2L: segunda línea; CicloPredni: ciclofosfamida, prednisona; CRD: ciclofosfamida, lenalidomida, dexametasona; CyBorD: ciclofosfamida, bortezomib, dexametasona; Dara: daratumumab; DaraRd: daratumumab, lenalidomida, dexametasona; MelDex: melfalán, dexametasona; TAPH: trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos; Vd: bortezomib, dexametasona; VMD: bortezomib, melfalán, dexametasona; VMP: bortezomib, melfalán, prednisona; VRD: bortezomib, lenalidomida, dexametasona.

Impacto de la realización del trasplante autólogo

Para analizar el papel del TAPH en los pacientes con amiloidosis AL se seleccionaron los 36 (40,0%) pacientes que recibieron un TAPH. Treinta y dos (88,9%) pacientes recibieron TAPH en primera línea y los 4 (11,1%) restantes, en segunda línea.

La mediana de edad al diagnóstico de la amiloidosis AL fue 53 años (rango, 39-70) y 19 (52,8%) eran hombres. La mediana de órganos afectados fue de 2 (rango, 1-

4), siendo la afectación renal (66,7%) y la cardíaca (50%) las predominantes. Teniendo en cuenta el sistema pronóstico revisado de la Clínica Mayo 2012 al diagnóstico de la amiloidosis AL, 10 (27,8%) pacientes fueron clasificados en estadio I; 11 (30,6%) en estadio II; 5 (13,9%) en estadio III; 5 (13,9%) en estadio IV y 5 (13,9%) no pudieron ser clasificados por ausencia de los valores de troponina T y/o NT-proBNP. El resto de las características basales se detallan en la *Tabla 10*.

Tabla 10. Características basales al diagnóstico de los pacientes candidatos a TAPH.

CARACTERÍSTICAS BASALES	N (%)
Edad al diagnóstico, mediana (rango)	53 (39-70)
Sexo	
Hombre	19 (52,8)
Mujer	17 (47,2)
ECOG, n (%)	
0	12 (33,3)
1	17 (47,2)
2	6 (16,7)
3	1 (2,8)
Cadena ligera, n (%)	
Lambda	30 (83,3)
Kappa	6 (16,7)
dCLL al diagnóstico mg/L, media $\pm$ DE	375,2 $\pm$ 471,5
Estadio Clínica Mayo 2012	
Estadio I	10 (32,3)
Estadio II	11 (35,5)
Estadio III	5 (16,1)
Estadio IV	5 (16,1)
Órganos afectados, mediana (rango)	2 (1-4)
Afectación orgánica	
Renal	24 (66,7)
Cardíaca	18 (50,0)
Neurológica (neuropatía periférica)	9 (25,0)
Hepática	7 (19,4)

Tabla 10. Características basales al diagnóstico de los pacientes candidatos a TAPH (continuación).

CARACTERÍSTICAS BASALES	N (%)
Afectación orgánica	
Digestiva	6 (16,7)
Púrpura periorbitaria	5 (13,9)
Pulmonar	2 (5,6)
Neurológica (SNA)	2 (5,6)
Tejidos blandos (macroglia)	1 (2,8)
NYHA	
I	24 (66,7)
II	9 (25,0)
III	3 (8,3)
IV	0 (0)
NT-proBNP pg/mL, media $\pm$ DE	1668,8 $\pm$ 2254,5
Troponina T pg/mL, media $\pm$ DE	34,1 $\pm$ 42,8
Estadio renal	
Estadio I	9 (37,5)
Estadio II	12 (50,0)
Estadio III	3 (12,5)
Proteinuria g/24 horas, media $\pm$ DE	4,2 $\pm$ 4,7
% CPs en MO, mediana (rango)	7 (1-24)
Alteraciones citogenéticas/nº pacientes estudiados	
t(11;14)	13/26 (50)
t(4;14)	2/23 (8,7)
t(14;16)	1/23 (4,3)
del17p	1/26 (3,8)
1q	0 (0)

Abreviaturas: CPs: células plasmáticas; dCLL: diferencia de cadenas ligeras libres; DE: desviación estándar; del: delección; MO: médula ósea; NYHA: New York Heart Association; SNA: sistema nervioso autónomo.

Tratamiento de inducción y acondicionamiento

Veintiseis (72,2%) pacientes recibieron tratamiento de inducción y en 10 (27,8%) pacientes se realizó TAPH directo. La mediana de tiempo desde el diagnóstico de la amiloidosis AL hasta la realización del TAPH fue de 7 meses (rango, 1-26). La mediana de líneas de tratamiento recibidas como inducción previa al TAPH fue de 1 (rango, 0-2).

Veintiún (80,8%) pacientes recibieron tratamiento de inducción con esquemas basados en IP, siendo el régimen CyBorD el más empleado, en el 57,7% de los pacientes. En 5 (19,2%) pacientes se emplearon combinaciones basadas en daratumumab, empleándose Dara-CyBorD en 4 de ellos y daratumumab, lenalidomida y dexametasona (DaraRd) en otro paciente. El resto de los regímenes de inducción están descritos en la *Tabla 11*.

De los 26 pacientes que recibieron inducción, 9 (34,6%) alcanzaron RC hematológica; 7 (26,9%), MBRP hematológica; 8 (30,8%), RP hematológica y los 2 (7,7%) restantes, EE. Por otro lado, 16 (61,5%) pacientes alcanzaron RP orgánica o mejor, logrando 12 (46,2%) RP; 3 (11,5%) MBRP y 1 (3,8%), RC.

El acondicionamiento más empleado fue Melfalan 200 mg/m², administrado en 29 (80,6%) pacientes. Se infundieron una media de $2,9 \times 10^6/\text{kg} \pm 1,0 \times 10^6/\text{kg}$ de células CD34+.

Tabla 11. Tratamiento de inducción y respuestas en 26 pacientes con amiloidosis AL que recibieron TAPH.

Tiempo hasta el TAPH, meses (rango)	7 (1-26)
Tratamiento de inducción, n (%)	
CyBorD	15 (57,7)
Dara-CyBorD	4 (15,4)
MelDex	3 (11,6)
Vd	2 (7,7)
DaraRd	1 (3,8)
Prednisona	1 (3,8)

Tabla 11. Tratamiento de inducción y respuestas en 26 pacientes con amiloidosis AL que recibieron TAPH (continuación).

Respuesta hematológica previa al TAPH, n (%)	
RC	9 (34,6)
MBRP	7 (26,9)
RP	8 (30,8)
EE	2 (7,7)
EP	0 (0)
Respuesta orgánica previa al TAPH, n (%)	
RC	1 (3,8)
MBRP	3 (11,5)
RP	12 (46,2)
NR	10 (38,5)
Acondicionamiento, n (%)	
Mel200 mg/m²	29 (80,6)
Mel140 mg/m²	7 (19,4)

Abreviaturas: CyBorD: ciclofosfamida, bortezomib, dexametasona; Dara: daratumumab; EE: enfermedad estable; EP: enfermedad progresiva; Mel: melfalán; MelDex: melfalán, dexametasona; MBRP: muy buena respuesta parcial; NR: no respuestas; RC: respuesta completa; Rd: lenalidomida, dexametasona; RP: respuesta parcial; TAPH: trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos; Vd: bortezomib, dexametasona.

Evaluación al día +100

En el día +100, 31 (86,1%) pacientes fueron evaluables, ya que los 5 (13,9%) restantes fallecieron precozmente en los primeros 3 meses: 4 por complicaciones infecciosas en el post trasplante inmediato (1 estaba en MBRP hematológica pretrasplante, 1 en EE y en 2 se realizó directamente TAPH) y 1 por progresión de la enfermedad en el primer mes post TAPH, el cual había ido directo a TAPH.

En total, 16 (51,6%) pacientes alcanzaron RC hematológica al día +100, 9 (29%) lograron MBRP y el resto estaban en respuesta subóptima: 5 (16,1%) en RP y 1 (3,3%) en EE. De los 7 pacientes evaluables al día +100 que fueron directamente a TAPH, 2 (28,6%) alcanzaron RC hematológica; 3 (42,8%), MBRP y 2 (28,6%), RP.

Además, en los pacientes que recibieron inducción se analizó la mejora que habían tenido en la RH alcanzada al día +100 respecto a la respuesta previa al trasplante (*Figura 36*): los 9 pacientes que estaban en RC preTAPH, mantuvieron la respuesta; de los 8 que estaban en MBRP, 4 mejoraron la respuesta a RC; de los 8 que estaban en RP, 5 mejoraron la respuesta: 1 a RC y 4 a MBRP. En total, el TAPH optimizó la RH en 9 (34,6%) de los 26 pacientes que recibieron inducción: 5 pacientes alcanzaron RC y 4, MBRP.

Resultados

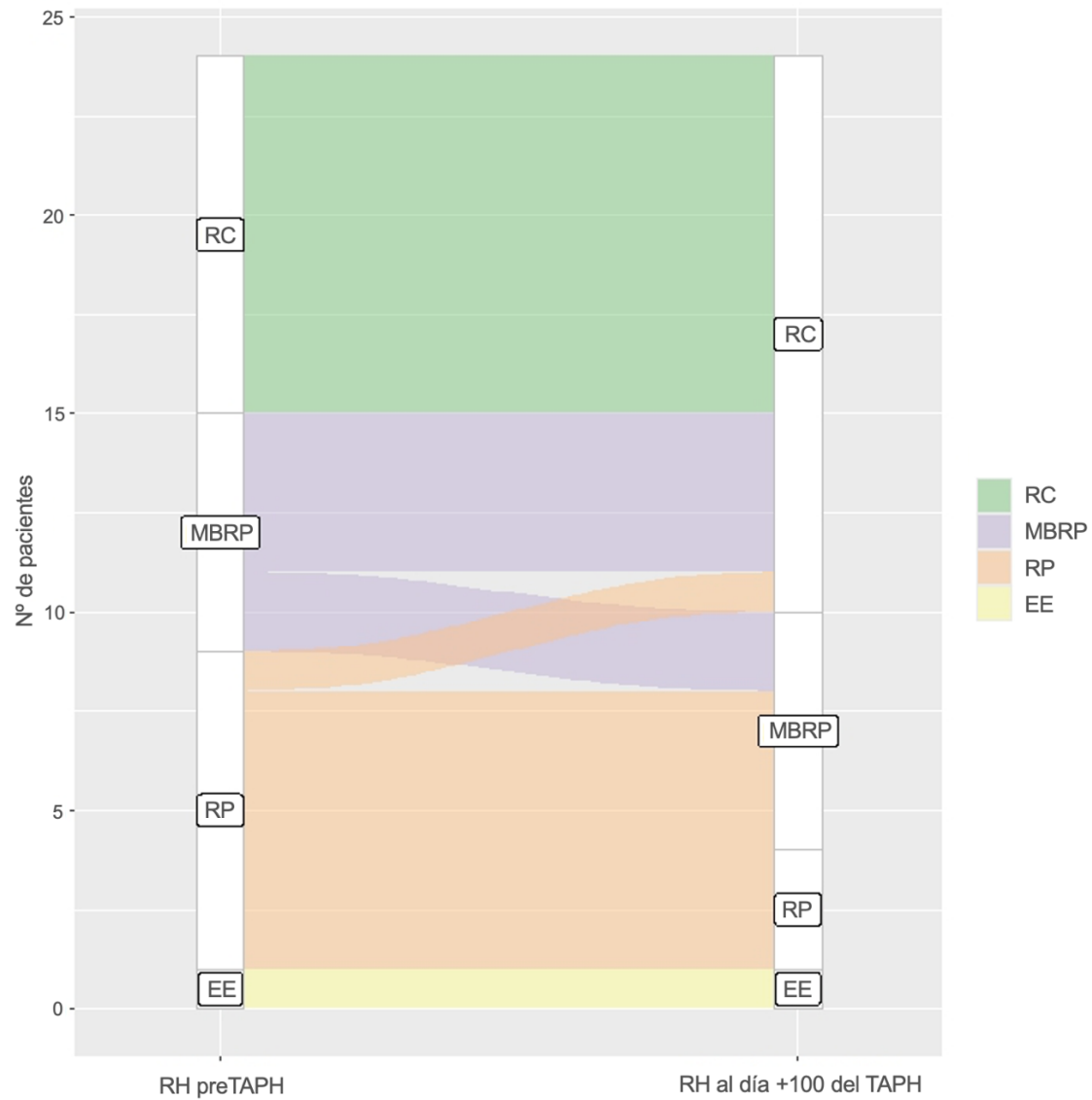


Figura 36. Mejoría de las RH al día +100 del TAPH en relación con las respuestas pretrasplante en los pacientes que recibieron tratamiento de inducción. Abreviaturas: EE: enfermedad estable; EP: enfermedad progresiva; MBRP: muy buena respuesta parcial; RC: respuesta completa; RH: respuesta hematológica; RP: respuesta parcial; TAPH: trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

** En dos pacientes no se pudo evaluar la respuesta al día +100 por haber fallecido antes (1 tenía MBRP pretrasplante y 1 estaba en EE).

En cuanto a las RO al día +100, 25 (80,6%) pacientes alcanzaron RP orgánica o mejor. De los 7 pacientes evaluables al día +100 que fueron directamente a TAPH, 1 (14,3%) alcanzó RC orgánica; 1 (14,3%), MBRP; 3 (42,8%), RP y 2, NR (28,6%).

Igualmente se analizó la mejora que habían tenido en la RO alcanzada al día +100 respecto a la respuesta pretrasplante en los pacientes que recibieron tratamiento de inducción (*Figura 37*): tanto el paciente que estaba en RC como los 3 que estaban en MBRP pretrasplante, mantuvieron la respuesta; de los 12 que estaban en RP, 4 pacientes mejoraron la respuesta: 1 alcanzó RC y 3, MBRP; de los 10 que no habían alcanzado ningún tipo de respuesta, 6 mejoraron la respuesta: 1 a RC, 3 a MBRP y 1 a RP. En total, el TAPH optimizó la RO en 9 (34,6%) de los 26 pacientes que recibieron inducción: 2 alcanzaron RC, 6 lograron MBRP y 1, RP.

Teniendo en cuenta la serie global, el TAPH mejoró la RH en 16 (51,6%) pacientes y la RO en 13 (41,9%) pacientes.

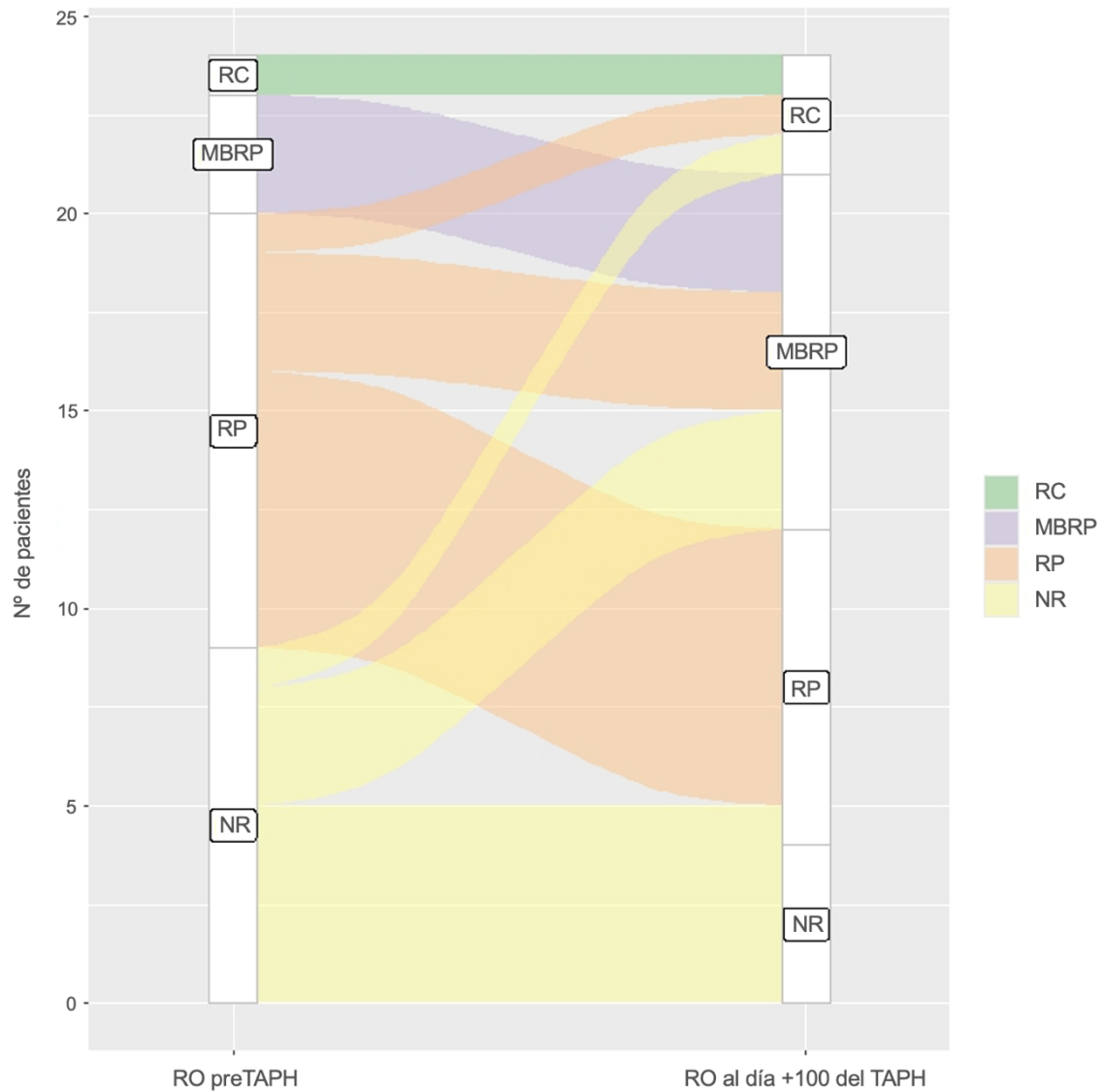


Figura 37. Mejoría de las RO al día +100 del TAPH en relación con las respuestas pretrasplante en los pacientes que recibieron tratamiento de inducción. Abreviaturas: MBRP: muy buena respuesta parcial; NR: no respuesta; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial; RO: respuesta orgánica; TAPH: trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

** En dos pacientes no se pudo evaluar la respuesta al día +100 por haber fallecido antes (1 tenía RP pretrasplante y 1, NR).

Supervivencia de los pacientes sometidos a trasplante autólogo

Con una mediana de seguimiento de 86 meses (rango, 11-220), la mediana de SLP desde el TAPH fue de 59 meses (IC 95%, 22,7-95,3) y la SG desde el TAPH de 143 meses (IC 95%, 39,1-246,9).

La MRT de la serie global fue del 11%, ya que 4 pacientes fallecieron en los 3 primeros meses post TAPH por procesos infecciosos graves y todos ellos tenían más de 2 órganos afectados, siendo uno de ellos el corazón. Sin embargo, la MRT ha disminuido considerablemente a lo largo del tiempo, pues si dividimos la serie en dos periodos, 3 de los 14 pacientes trasplantados entre 1999 y 2012 fallecieron en los 100 primeros días tras el TAPH (MRT del 21,4%) en comparación con 1 de los 22 pacientes sometidos a TAPH entre 2013 y 2023 (MRT del 4,5%).

Con el objetivo de identificar factores al diagnóstico de la amiloidosis AL que nos sirvan para predecir supervivencia tras el TAPH, se llevó a cabo un análisis univariante (*Tabla 11*):

Factores relacionados con el paciente

Los pacientes con un ECOG ≥ 2 al diagnóstico tuvieron una SLP y una SG inferiores respecto a aquellos con un ECOG 0-1, con una mediana de 5 meses vs. 76 meses (HR 3,0 [IC 95%, 1,1-7,9]; $P=0,032$) y 51 meses vs. 143 meses (HR 4,2 [IC 95%, 1,3-13,8]; $P=0,020$), respectivamente (*Figura 38A y B*).

La SLP de los hombres sometidos a TAPH fue significativamente inferior a la de las mujeres (37 meses vs. no alcanzada; HR 4,2 [IC 95%, 1,4-12,6]; $P=0,011$) y se observó también una tendencia en los hombres a tener una menor SG (94 meses vs. no alcanzada; $P=0,197$) (*Figura 38C*).

No se observaron diferencias en términos de supervivencia post TAPH entre los pacientes mayores y menores de 60 años.

Resultados

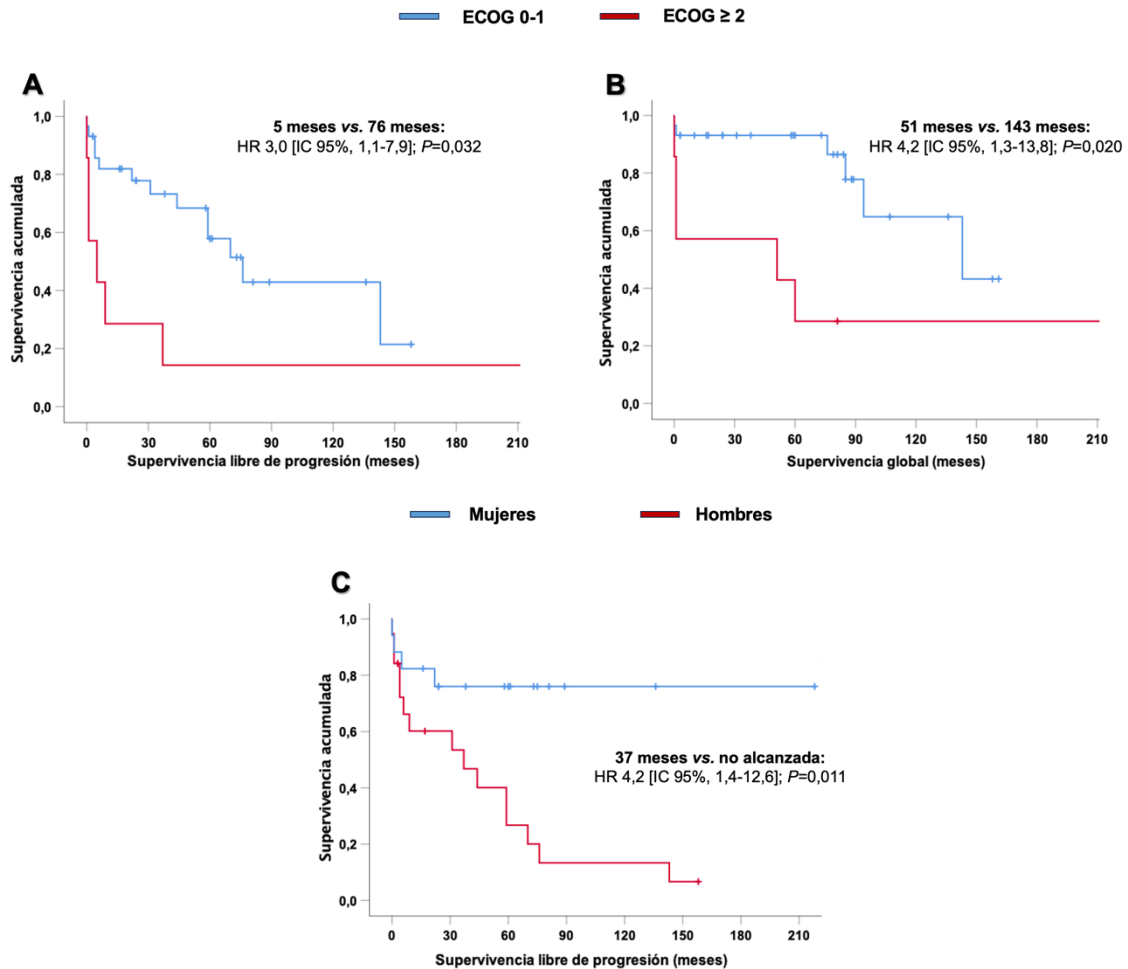


Figura 38. A) Supervivencia libre de progresión y **B)** supervivencia global post trasplante en función del ECOG al diagnóstico. **C)** Supervivencia libre de progresión post trasplante en función del sexo. Abreviaturas: IC: intervalo de confianza; HR: hazard ratio.

Factores relacionados con la enfermedad

El retraso en el diagnóstico de la amiloidosis AL de 6 meses o más se tradujo en una disminución de la SG (85 meses vs. no alcanzada, HR 3,8 [IC 95%, 1,1-13,6]; $P=0,044$) (Figura 39A) y, además, se observó una tendencia a una menor SLP en estos pacientes (44 meses vs. 70 meses; $P=0,443$).

Si bien únicamente estaban presentes en 2 pacientes, la presencia de alteraciones citogenéticas de alto riesgo, t(4;14), t(14;16) y del17p, se asociaron significativamente con una menor SLP (4 meses vs. 70 meses; HR 8,8 [IC 95%, 1,5-53,2]; $P=0,018$) (Figura 39B) y una menor SG, aunque sin alcanzar la significación

estadística en esta última (60 meses vs. no alcanzada; $P=0,063$). Sin embargo, no se observaron diferencias en la SLP ni en la SG entre los pacientes que presentaron la $t(11;14)$ y los que no.

Tampoco los marcadores de carga tumoral, como el dCLL y la infiltración de CPs en MO, aportaron diferencias significativas en la supervivencia de los pacientes sometidos a TAPH.

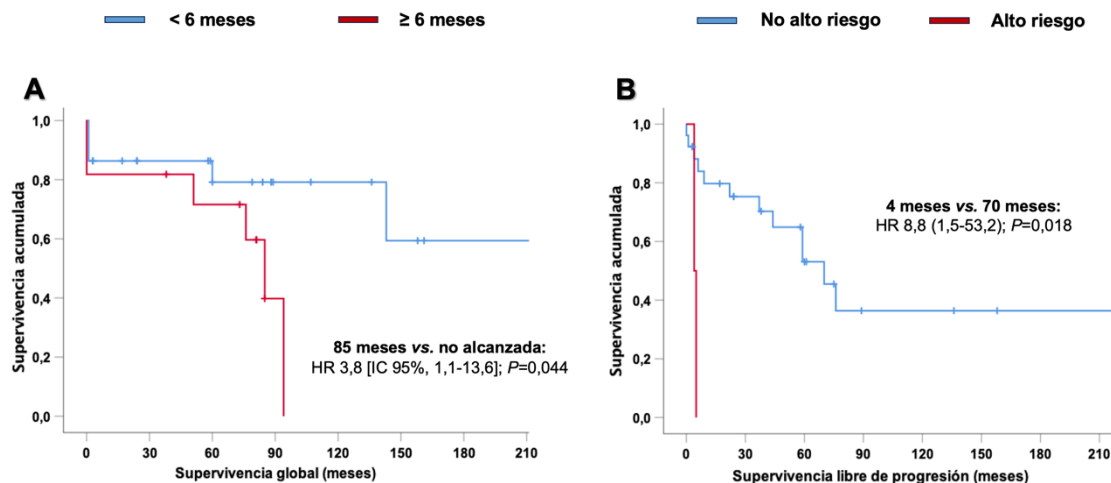


Figura 39. A) Supervivencia global post trasplante en función del retraso en el diagnóstico de la amiloidosis AL y **B)** supervivencia libre de progresión post trasplante en función del tipo de alteraciones citogenéticas. Abreviaturas: IC: intervalo de confianza; HR: hazard ratio.

Factores relacionados con la afectación orgánica

La afectación de más de 2 órganos al diagnóstico disminuyó significativamente la SG en comparación con la de los pacientes que tenían 2 o menos órganos afectados, 60 meses vs. no alcanzada (HR 5,5 [IC 95%, 1,5-19,6]; $P=0,009$) (Figura 40A). Además, se observó una tendencia a una menor SLP en los pacientes con 2 o más órganos afectados, con una mediana de 5 meses vs. 70 meses ($P=0,105$).

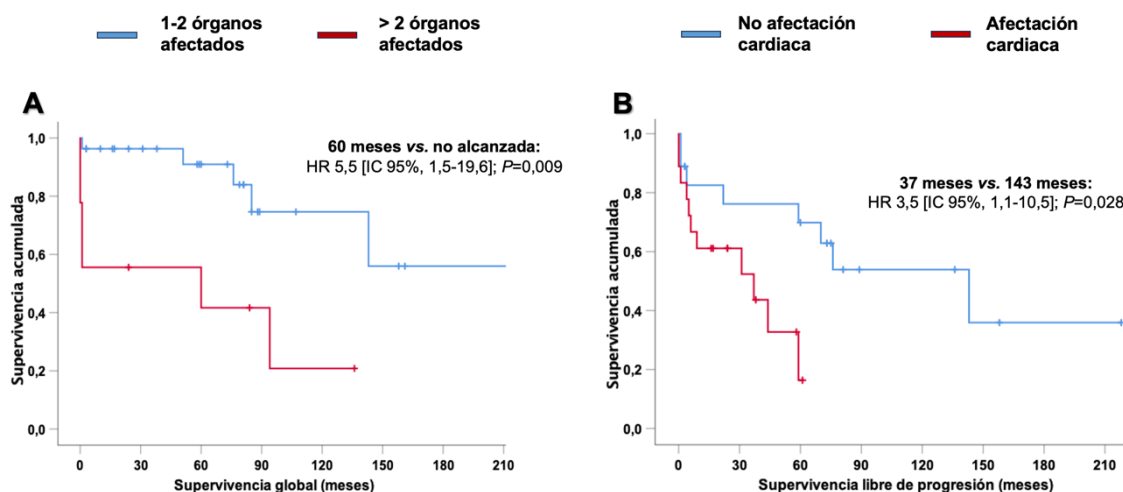
La afectación cardíaca al diagnóstico disminuyó la SLP, con una mediana de 37 meses vs. 143 meses (HR 3,5 [IC 95%, 1,1-10,5]; $P=0,028$) (Figura 40B). Sin embargo, no se observaron diferencias en la SG entre los pacientes que tenían afectación

Resultados

cardiaca al diagnóstico y los que no ($P=0,165$). Los pacientes con un NT-proBNP ≥ 1800 mg/dL al diagnóstico tuvieron tanto una SLP inferior, con una mediana de 37 meses vs. 143 meses (HR 3,1 [IC 95%, 1,1-9,6]; $P=0,050$), como una SG inferior, 60 meses vs. no alcanzada (HR 4,5 [IC 95%, 1,1-18,8]; $P=0,037$) (Figura 40C y D).

La presencia de neuropatía periférica al diagnóstico disminuyó la SLP y la SG, con una mediana de 4 meses vs. 76 meses (HR 3,2 [IC 95%, 1,2-8,3]; $P=0,016$) y 85 meses vs. no alcanzada (HR 3,6 [IC 95%, 1,1-12,3]; $P=0,039$), respectivamente (Figura 40E y F).

Aunque sólo estaba presente en 2 pacientes al diagnóstico, la afectación del SNA supuso una disminución de la SG, con una mediana de 1 mes vs. 143 meses (HR 5,6 [IC 95%, 1,1-27,9]; $P=0,035$). Igualmente, se observó una tendencia a una menor SLP en los pacientes con afectación de SNA al diagnóstico, 1 mes vs. 59 meses ($P=0,363$). Sin embargo, la presencia de afectación renal o digestiva al diagnóstico no tuvieron un impacto en la supervivencia de los pacientes sometidos a TAPH.



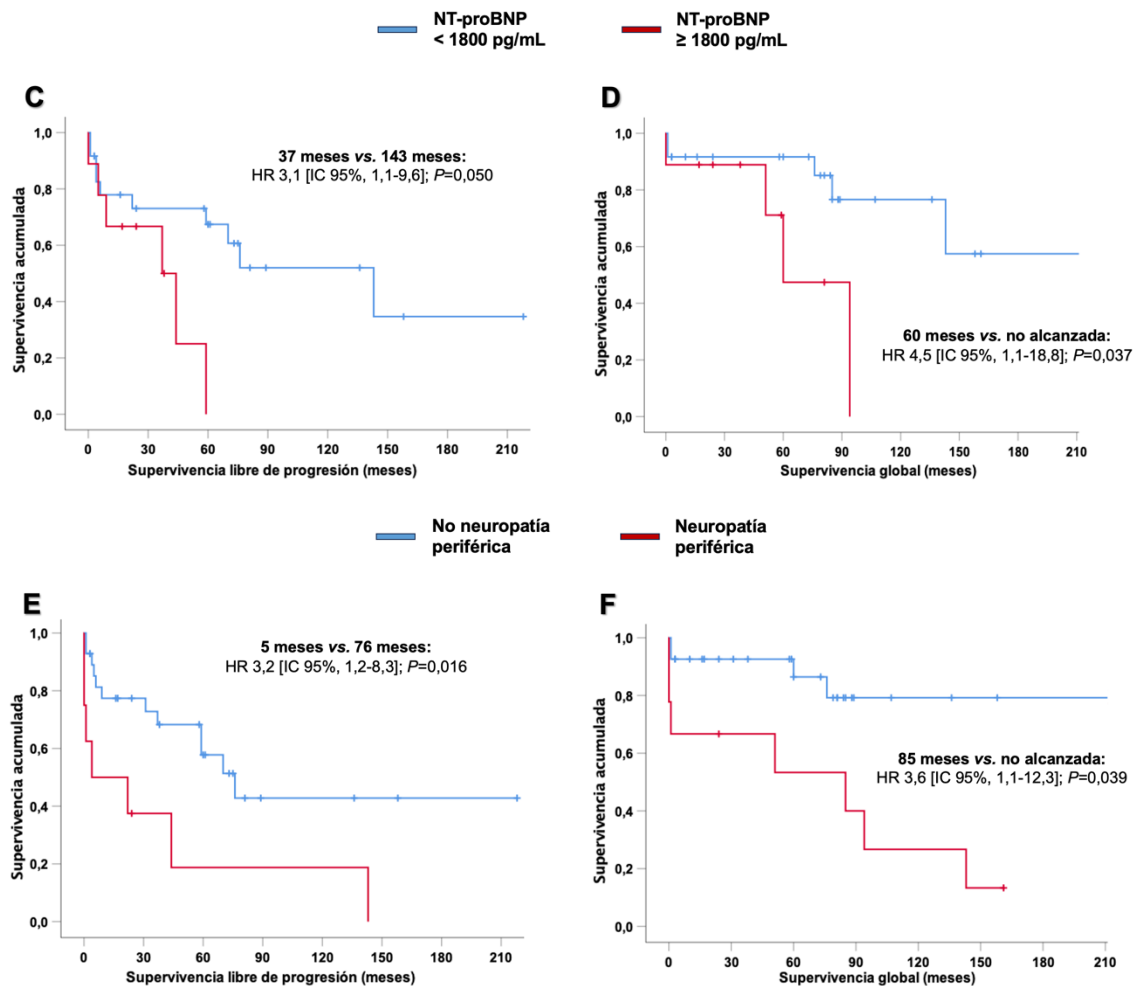


Figura 40. A) Supervivencia global post trasplante en función del número de órganos afectados. B) Supervivencia libre de progresión post trasplante en función de la afectación cardíaca. C) Supervivencia libre de progresión y D) supervivencia global post trasplante en función del valor del NT-proBNP. E) Supervivencia libre de progresión y F) supervivencia global post trasplante en función de la presencia de neuropatía periférica. Abreviaturas: IC: intervalo de confianza; HR: hazard ratio.

Resultados

Factores relacionados con la respuesta

No observaron diferencias significativas en la supervivencia en cuanto a las respuestas previas al TAPH (realizar el TAPH en RC hematológica o no ni tampoco en términos de RO). Sin embargo, la respuesta al día +100 sí tuvo impacto en la supervivencia.

Los pacientes que no alcanzaron RC hematológica al día +100 presentaron una SLP significativamente inferior, con una mediana de 31 meses vs. 143 meses (HR 3,4 [IC 95%, 1,1-10,9]; $P=0,038$); aunque no se observaron diferencias en la SG (Figura 41A).

Por el contrario, alcanzar RO al día +100 no tuvo un impacto significativo en la supervivencia de los pacientes sometidos a TAPH.

Se realizó ERM en el día +100 en 14 pacientes, observándose diferencias en términos de SLP entre aquellos que presentaron ERM positiva y los que lograron ERM negativa, aunque sin llegar a alcanzar la significación estadística (37 meses vs. 76 meses, HR 47,2 [IC 95%, 0,1-43051,2]; $P=0,268$) (Figura 41B).

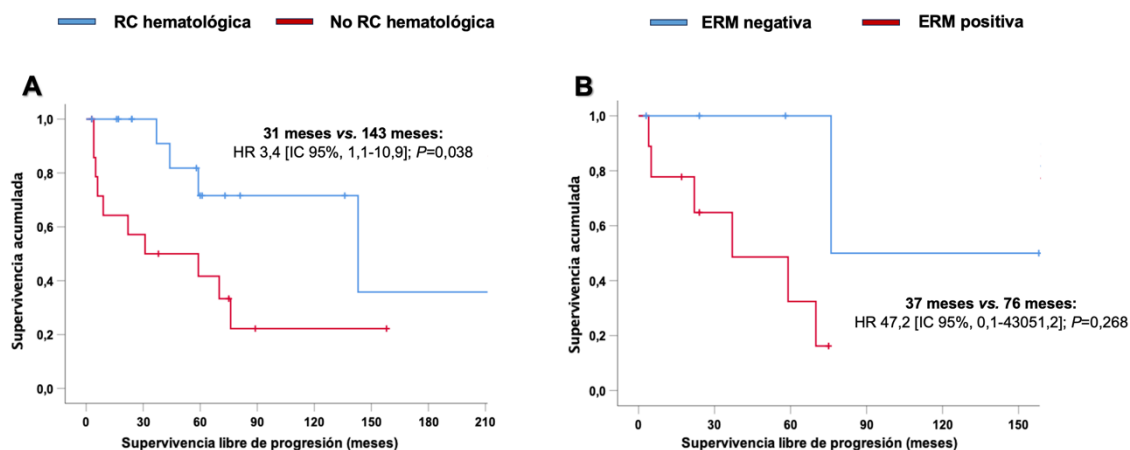


Figura 41. Supervivencia libre de progresión post trasplante en función de **A)** la respuesta hematológica al día +100 y **B)** la enfermedad residual medible al día +100. Abreviaturas: ERM: enfermedad residual medible; IC: intervalo de confianza; HR: hazard ratio; RC: respuesta completa.

Por último, con las variables que resultaron estadísticamente significativas en el análisis univariante, se llevó a cabo un análisis multivariante.

Para evaluar la SLP se retiró del análisis la presencia de alteraciones citogenéticas de alto riesgo (t(4;14), t(14;16) o del17p) ya que sólo estaban presentes en 2 pacientes. La afectación cardíaca, la presencia de neuropatía periférica al diagnóstico y no alcanzar RC hematológica en el día +100 post TAPH fueron identificados como factores pronósticos independientes para la SLP (HR 97,1 [IC 95%, 3,6-2583,8]; $P=0,006$) (HR 53,0 [IC 95%, 2,8-1013,9]; $P=0,008$) (HR 66,9 [IC 95%, 3,2-1390,6]; $P=0,007$).

Respecto a la SG, se retiró del análisis multivariante a afectación del SNA, presente únicamente en 2 pacientes. No se identificó ningún factor pronóstico independiente para la SG post TAPH.

Tabla 11. Análisis de supervivencia post trasplante autólogo.

	SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN				SUPERVIVENCIA GLOBAL			
	Univariante		Multivariante		Univariante		Multivariante	
	HR (IC 95%)	P valor	HR (IC 95%)	P valor	HR (IC 95%)	P valor	HR (IC 95%)	P valor
Factores relacionados con el paciente								
Edad > 60 años	1,8 (0,7-4,5)	0,226	-	-	2,3 (0,7-7,6)	0,178	-	-
ECOG ≥ 2	3,0 (1,1-7,9)	0,032	-	-	4,2 (1,3-13,8)	0,020	-	-
Sexo masculino	4,2 (1,4-12,6)	0,011	-	-	2,4 (0,6-9,1)	0,197	-	-
Hipoalbuminemia	1,2 (0,4-3,7)	0,781	-	-	1,6 (0,4-6,8)	0,495	-	-
Factores relacionados con la enfermedad								
Retraso ≥ 6 meses	1,4 (0,6-3,8)	0,443	-	-	3,8 (1,1-13,6)	0,044	-	-
dCLL ≥ 180	1,2 (0,4-3,5)	0,725	-	-	2,2 (0,4-11,3)	0,332	-	-
≥ 10% CPs en MO	1,0 (0,4-2,7)	0,928	-	-	2,1 (0,6-6,8)	0,237	-	-
t(11;14)	2,5 (0,8-8,3)	0,129	-	-	2,0 (0,4-10,9)	0,425	-	-
t4;14), t(14;16) o del17p	8,8 (1,5-53,2)	0,018	-	-	5,1 (0,9-27,9)	0,063	-	-
Factores relacionados con la afectación orgánica								
Órganos afectados > 2	2,3 (0,8-6,0)	0,105	-	-	5,5 (1,5-19,6)	0,009	-	-
Afectación cardíaca	3,5 (1,1-10,5)	0,028	97,1 (3,6-2583,8)	0,006	2,5 (0,7-9,1)	0,165	-	-
NT-proBNP ≥ 1800 pg/mL	3,1 (1,1-9,6)	0,050	-	-	4,5 (1,1-18,8)	0,037	-	-

Tabla 11. Análisis de supervivencia post trasplante autólogo (continuación).

	SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN				SUPERVIVENCIA GLOBAL			
	Univariante		Multivariante		Univariante		Multivariante	
	HR (IC 95%)	P valor	HR (IC 95%)	P valor	HR (IC 95%)	P valor	HR (IC 95%)	P valor
Factores relacionados con la afectación orgánica								
Afectación renal	1,0 (0,4-2,8)	0,943	-	-	1,0 (0,3-3,9)	0,991	-	-
Afectación SNA	2,0 (0,5-7,9)	0,363	-	-	5,6 (1,1-27,9)	0,035	-	-
Neuropatía periférica	3,2 (1,2-8,3)	0,016	53,0 (2,8-1013,9)	0,008	3,6 (1,1-12,3)	0,039	-	-
Afectación digestiva	2,0 (0,6-6,2)	0,231	-	-	3,0 (0,9-10,4)	0,080	-	-
Factores relacionados con la respuesta al tratamiento								
No RC hematológica previa a TAPH	2,3 (0,7-8,0)	0,180	-	-	1,6 (0,4-7,5)	0,542	-	-
No RO previa al TAPH	1,3 (0,5-3,4)	0,538	-	-	1,4 (0,4-5,0)	0,613	-	-
No RC hematológica al día +100	3,4 (1,1-10,9)	0,038	66,9 (3,2-1390,6)	0,007	1,9 (0,4-10,6)	0,450	-	-
No RO al día +100	2,1 (0,7-56,3)	0,192	-	-	2,7 (0,5-14,9)	0,264	-	-
ERM positiva al día +100	47,2 (0,1-43051,2)	0,268	-	-	1,6 (0,1-17,4)	0,710	-	-

Abreviaturas: CPs: células plasmáticas; ERM: enfermedad mínima residual; dCLL: diferencia de cadenas ligeras libres; MM: mieloma múltiple; MO: médula ósea; HR: Hazard ratio; IC: intervalo de confianza; RC: respuesta completa; RO: respuesta orgánica; SNA: sistema nervioso autónomo.

Impacto de la incorporación del daratumumab al tratamiento de primera línea

Para evaluar el impacto de la introducción del daratumumab al tratamiento de primera línea de los pacientes con amiloidosis AL, se emplearon los 3 grupos mencionados al inicio del presente capítulo (ver página 203): 1) los 18 pacientes que recibieron esquemas de tratamiento basados en la combinación de daratumumab e IP; 2) los 44 pacientes que fueron tratados con esquemas basados en IP, IMiD o la combinación de ambos fármacos (se excluyó del análisis al paciente que recibió daratumumab en monoterapia) y 3) los 25 pacientes tratados con esquemas basados en QT convencional.

Se analizó el impacto de la incorporación del daratumumab como tratamiento de primera línea en las RH y las RO alcanzadas y la supervivencia de los pacientes con amiloidosis AL.

Impacto del daratumumab en la respuesta hematológica

La RH fue evaluable en 85 pacientes, ya que 2 de los pacientes tratados con QT convencional fallecieron precozmente en el post trasplante por complicaciones infecciosas.

Todos (100,0%) los pacientes tratados con daratumumab e IP alcanzaron RP hematológica o mejor, siendo estas respuestas inferiores en los pacientes que recibieron tratamiento con IP o IMiD (77,3%; OR no estimable, $P=0,023$) y en los tratados con QT convencional (60,9%; OR no estimable, $P=0,003$) (*Figura 42A*). Además, el 66,7% de los pacientes que recibieron tratamiento con daratumumab e IP alcanzaron RC hematológica, significativamente superior a las RC hematológicas alcanzadas en los pacientes tratados con IP o IMiD (36,4%; OR 3,5 [IC 95%, 1,1-11,1]; $P=0,034$) y en los que recibieron esquemas basados en QT convencional (13,0%; OR 3,7 [IC 95%, 1,7-8,0]; $P=0,001$) (*Figura 42B*).

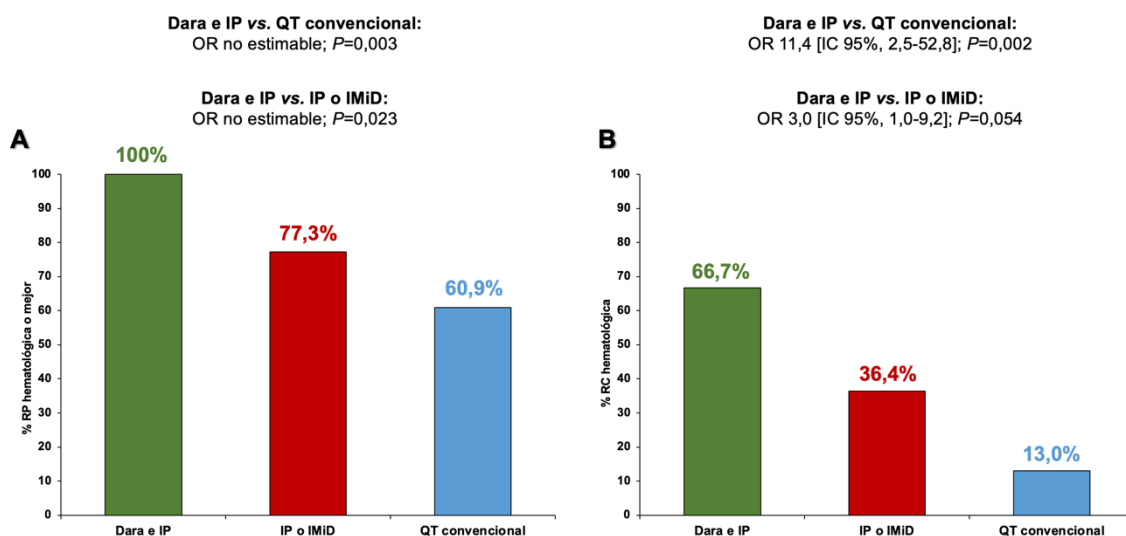


Figura 42. A) Porcentaje de respuesta hematológica (al menos respuesta parcial) y **B)** respuesta completa hematológica en función de los esquemas de tratamiento utilizados (daratumumab e IP; IP o IMiD o QT convencional). Abreviaturas: Dara: daratumumab; IC: intervalo de confianza; IMiD: inmunomoduladores; IP: inhibidores de proteasoma; OR: odds ratio; QT: quimioterapia.

El tiempo hasta alcanzar RH ($\geq$ RP) fue significativamente menor en los pacientes tratados con daratumumab e IP (28 días) respecto a aquellos que recibieron IP o IMiD (72 días; HR 3,8 [IC 95%, 2,0-7,4]; $P<0,001$) y los tratados con esquemas basados en QT convencional (95 días, HR 4,2 [IC 95%, 2,2-8,0]; $P<0,001$) (Figura 43A). Los mismos resultados se observaron para el tiempo hasta la RC hematológica, siendo el tiempo hasta alcanzar RC hematológica significativamente inferior en los pacientes tratados con daratumumab e IP (4 meses) en comparación con los tratados con esquemas basados en IP o IMiD (no alcanzada, HR 2,5 [IC 95%, 1,2-5,4]; $P=0,019$) y los que recibieron QT convencional (no alcanzada, HR 2,4 [IC 95%, 1,3-4,5]; $P=0,007$) (Figura 43B).

Resultados

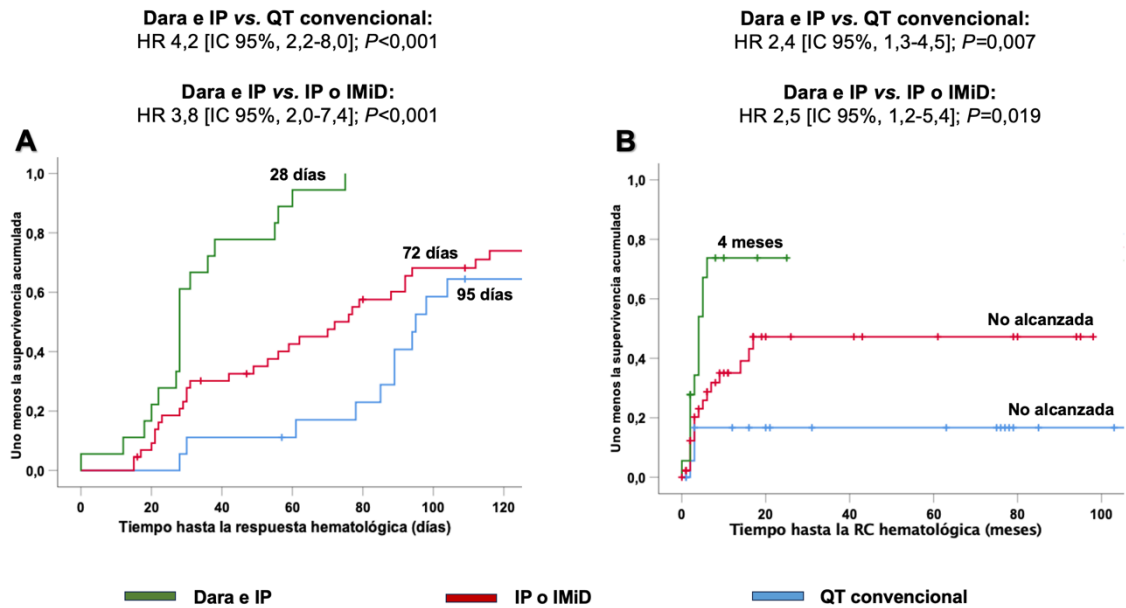


Figura 43. A) Tiempo hasta la respuesta hematológica (al menos respuesta parcial) y **B)** tiempo hasta la respuesta completa hematológica en función de los esquemas de tratamiento empleados (daratumumab e IP; IP o IMiD o QT convencional). Abreviaturas: Dara: daratumumab; HR: hazard ratio, IC: intervalo de confianza; IMiD: inmunomoduladores; IP: inhibidores de proteasoma; QT: quimioterapia.

En los pacientes que habían alcanzado RC se evaluó la ERM teniendo en cuenta los distintos tratamientos recibidos. Se realizó ERM en 9 pacientes tratados con daratumumab e IP, siendo negativa en 6 (66,7%). En 5 (62,5%) pacientes tratados con IP o IMiD de los 8 en los que se evaluó, la ERM fue negativa. Sólo se evaluó la ERM en un paciente del grupo que recibió QT convencional, tratado con TAPH directo, y fue negativa.

Respuesta hematológica en función de los estadios del sistema revisado de la Mayo

Por otro lado, se analizaron las RH según los diferentes estadios de la Clínica Mayo 2012 tomando como referencia los grupos de BR y AR descritos previamente. En el grupo de BR, 8 (21,6%) pacientes recibieron tratamiento con daratumumab e IP; 19 (51,4%) fueron tratados con esquemas basados en IP o IMiD; 9 (24,3%) pacientes recibieron QT convencional y en 1 (2,7%) se optó por la abstención terapéutica. En el

grupo de AR, 10 (25,0%) pacientes fueron tratados con esquemas basados en daratumumab e IP; 20 (50,0%) recibieron esquemas basados en IP o IMiD; 9 (22,5%), recibieron tratamiento con QT convencional y en 1 (2,5%) se optó por la abstención terapéutica.

La RH fue evaluable en todos ellos a excepción de un paciente del grupo de BR tratado con QT convencional, que falleció en el postrasplante precoz por una complicación infecciosa.

En el grupo de BR (estadios I-II), los 8 (100%) pacientes tratados con daratumumab e IP alcanzaron RP hematológica o mejor, siendo similar la respuesta a la de los pacientes que recibieron IP o IMiD (84,2%; $P=0,233$) y los que recibieron QT convencional (100%; $P=\text{no estimable}$) (*Figura 44A*). Respecto al grupo de AR (estadios III-IV), todos los pacientes que recibieron daratumumab e IP alcanzaron RP hematológica o mejor respecto al 70,0% (OR no estimable, $P=0,053$) de los pacientes tratados con IP o IMiD y el 55,6% (OR no estimable, $P=0,018$) de los que recibieron QT convencional (*Figura 44B*).

El 65,2% de los pacientes de BR que recibieron daratumumab e IP alcanzaron RC hematológica, siendo estas respuestas superiores a la de los pacientes tratados con IP o IMiD (26,3%; $P=0,086$) y los que recibieron QT convencional (25,0%; $P=0,142$) (*Figura 44C*). En los de AR, el 70,0% de los pacientes tratados con daratumumab e IP logró RC hematológica o mejor, de nuevo siendo el porcentaje de RC hematológica superior al de los pacientes que recibieron IP o IMiD (45,0%; $P=0,203$) y los que recibieron QT convencional (11,1%; OR 4,3 [IC 95%, 1,3-14,9]; $P=0,021$) (*Figura 44D*).

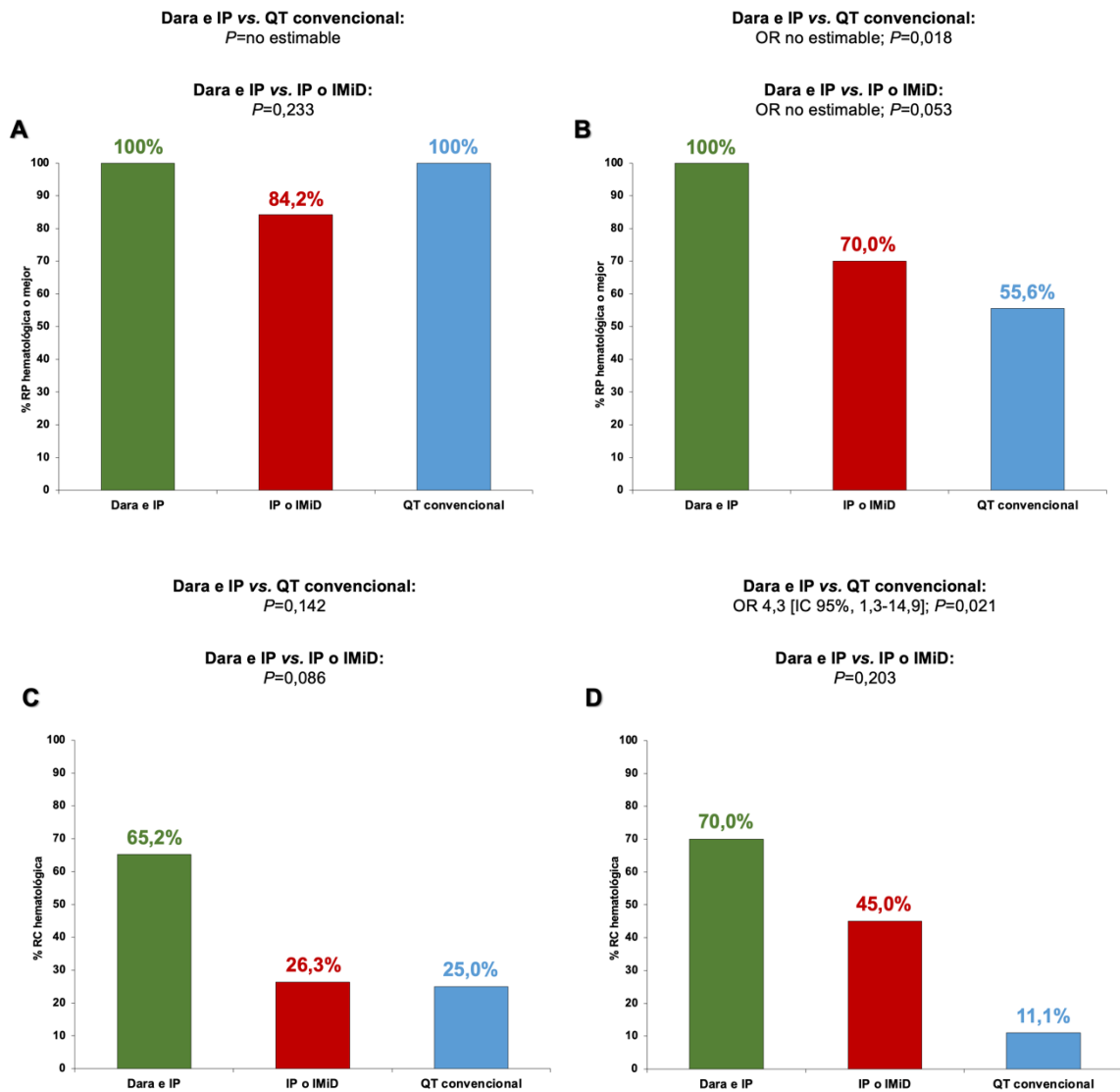
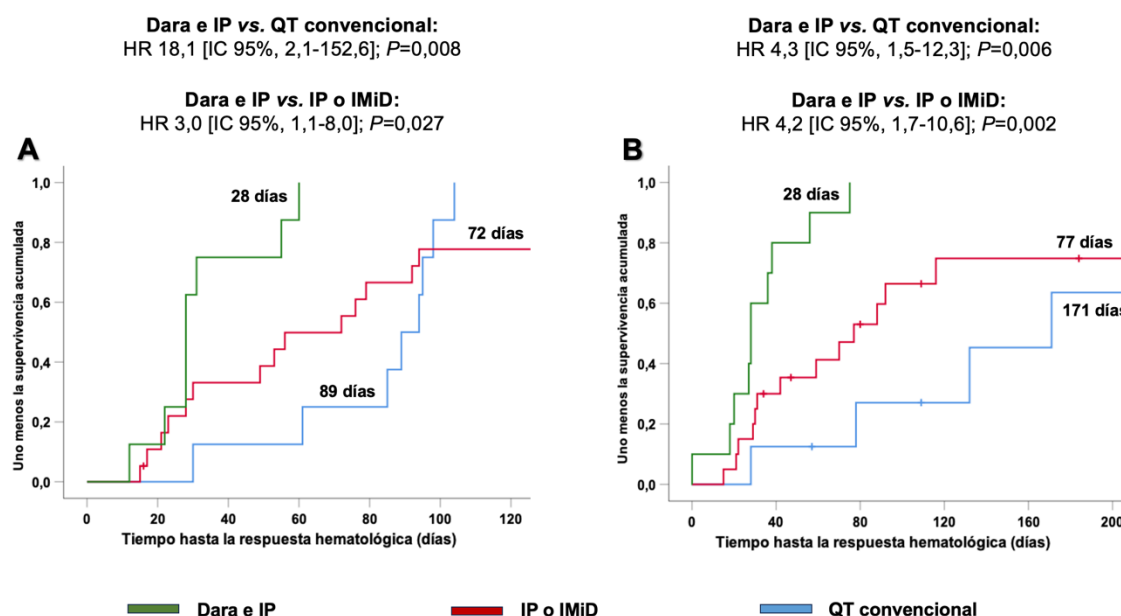


Figura 44. Porcentaje de respuesta hematológica (respuesta parcial o mejor) en **A)** el grupo de bajo riesgo (estadios I-II) y **B)** el grupo de alto riesgo (estadios III-IV). Porcentaje de respuesta completa hematológica en **C)** el grupo de bajo riesgo y **D)** el grupo de alto riesgo en función de los tratamientos recibidos (daratumumab e IP; IP o IMiD o QT convencional). Abreviaturas: Dara: daratumumab; IC: intervalo de confianza; IMiD: inmunomoduladores; IP: inhibidores de proteasoma; OR: odds ratio; QT: quimioterapia.

El tiempo hasta alcanzar RH en los pacientes de BR fue de 28 días para los tratados con daratumumab e IP, notablemente inferior a los 72 días en los pacientes que recibieron IP o IMiD (HR 3,0 [IC 95%, 1,1-8,0]; $P=0,027$) y 89 días (HR 18,1 [IC 95%, 2,1-152,6]; $P=0,008$) en aquellos tratados con QT convencional (Figura 45A). En los pacientes de AR, la mediana de tiempo hasta alcanzar RH fue significativamente inferior en los pacientes que recibieron daratumumab e IP (28 días) respecto a los tratados con IP o IMiD (77 días, HR 4,2 [IC 95%, 1,7-10,6]; $P=0,002$) y QT convencional (171 días, HR 4,3 [IC 95%, 1,5-12,3]; $P=0,006$) (Figura 45B). La mediana de tiempo hasta la RC hematológica para los pacientes de BR tratados con daratumumab e IP fue de 5 meses, siendo el tiempo hasta la RC hematológica superior en los tratados con IP o IMiD (no alcanzada; HR 4,4 [IC 95%, 1,2-15,6]; $P=0,023$) y QT convencional (no alcanzada; $P=0,126$) (Figura 45C). El tiempo hasta la RC en los pacientes de AR fue de 3 meses para aquellos que recibieron daratumumab e IP, nuevamente inferior respecto al de los tratados con IP o IMiD (9 meses; $P=0,421$) y los que recibieron QT convencional (no alcanzada; $P=0,073$) (Figura 45D).



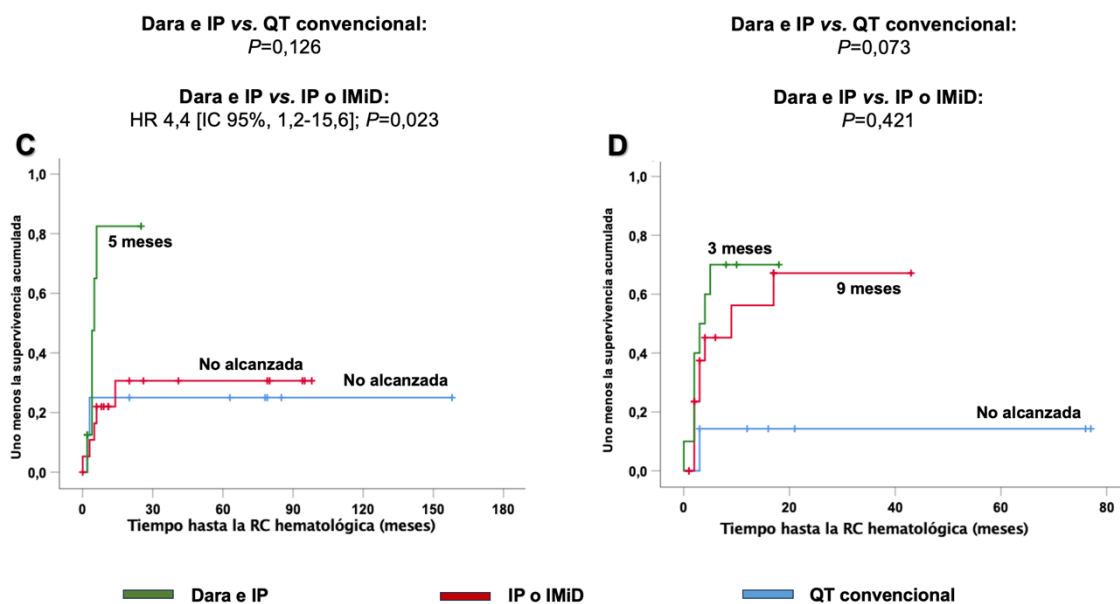


Figura 45. Tiempo hasta la respuesta hematológica (al menos respuesta parcial) en **A)** el grupo de bajo riesgo y **B)** el grupo de alto riesgo. Tiempo hasta la respuesta completa hematológica en **C)** el grupo de bajo riesgo y **D)** el grupo de alto riesgo en función de los tratamientos recibidos (daratumumab e IP; IP o IMiD o QT convencional). Abreviaturas: Dara: daratumumab; HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza; IMiD: inmunomoduladores; IP: inhibidores de proteasoma; QT: quimioterapia.

Respuesta hematológica en función del número de órganos afectados

Además, se evaluaron las RH en función de la presencia 1 único órgano y 2 o más órganos afectados (*Figura 46*). En los pacientes con afectación de un solo órgano, los 4 (100,0%) que recibieron daratumumab e IP alcanzaron RP hematológica o mejor en comparación con los 12 (80,0%) pacientes tratados con IP o IMiD ($P=0,330$) y los 5 (62,5%) tratados con QT convencional ($P=0,157$). Todos los pacientes con 2 o más órganos afectados que fueron tratados con daratumumab e IP lograron RP hematológica o mejor, significativamente superior a la RH de los pacientes que recibieron IP o IMiD (75,9%; OR no estimable; $P=0,045$) y los (60,0%) tratados con QT convencional (60,0%; OR no estimable; $P=0,008$).

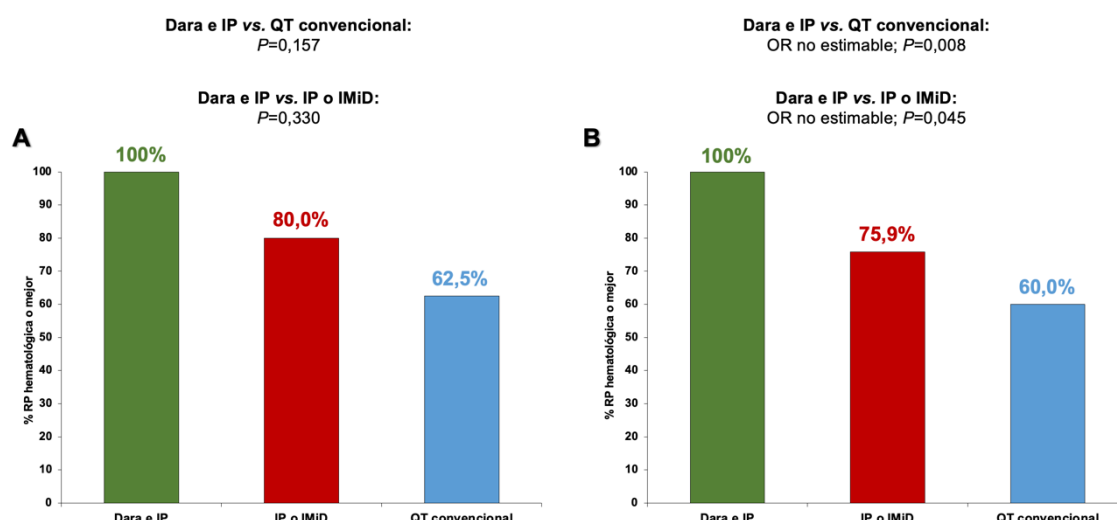


Figura 46. Porcentaje de respuesta hematológica (al menos respuesta parcial) en los pacientes con **A)** afectación de un solo órgano y **B)** afectación de 2 o más órganos en función de los tratamientos recibidos (daratumumab e IP; IP o IMiD o QT convencional). Abreviaturas: Dara: daratumumab; IC: intervalo de confianza; IMiD: inmunomoduladores; IP: inhibidores de proteasoma; OR: odds ratio; QT: quimioterapia.

En los pacientes con afectación de un órgano, el tiempo hasta alcanzar RH fue inferior en los que recibieron tratamiento con anti-CD38 e IP (28 días) en comparación con los tratados con IP o IMiD (53 días; $P=0,250$) y QT convencional (98 días; $P=0,112$) (Figura 47A). Asimismo, en los pacientes que presentaron 2 o más órganos afectados el tiempo hasta lograr RH fue inferior en aquellos tratados con anti-CD38 e IP (28 días) respecto a los pacientes que recibieron tratamiento con IP o IMiD (76 días; HR 4,2 [IC 95%, 1,9-9,3]; $P<0,001$) y QT convencional (94 días; HR 4,3 [IC 95%, 2,0-9,4]; $P<0,001$) (Figura 47B).

Resultados

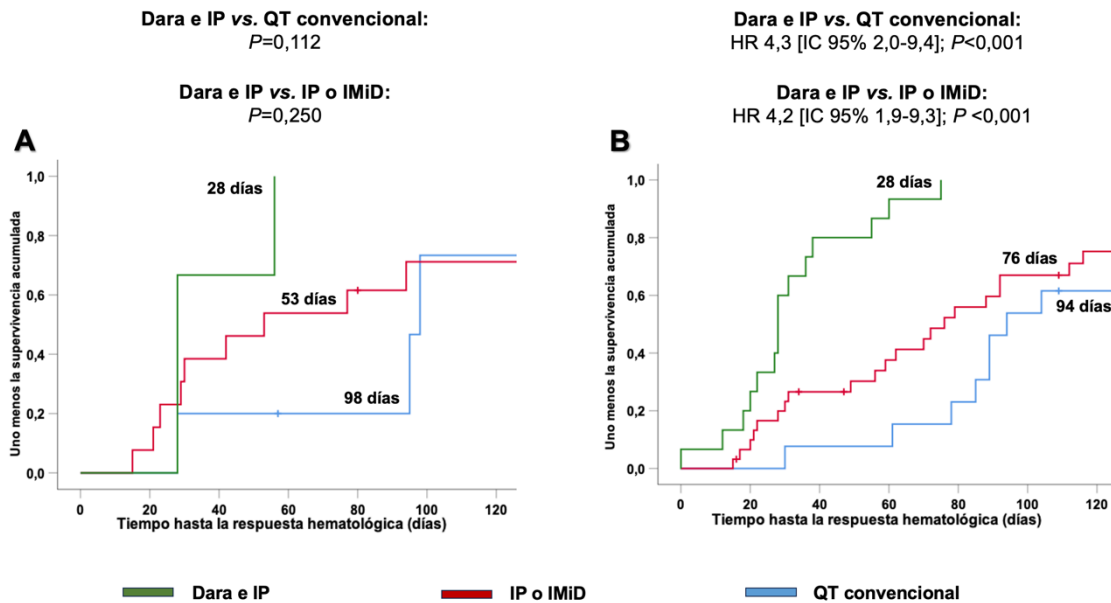


Figura 47. Tiempo hasta la respuesta hematológica (al menos respuesta parcial) en los pacientes con **A)** afectación de un solo órgano y **B)** afectación de 2 o más órganos en función de los tratamientos recibidos (daratumumab e IP; IP o IMiD o QT convencional). Abreviaturas: Dara: daratumumab; HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza; IMiD: inmunomoduladores; IP: inhibidores de proteasoma; QT: quimioterapia.

Impacto del daratumumab en la respuesta orgánica

Al igual que la RH, la RO fue evaluable en 85 pacientes, ya que 2 de los pacientes tratados con QT convencional fallecieron precozmente en el post trasplante por complicaciones infecciosas.

Once (61,1%) pacientes alcanzaron RO del grupo tratado con daratumumab e IP respecto a los 22 (50,0%) pacientes que alcanzaron RO en el grupo que recibió IP o IMiD ($P=0,428$) y los 9 (39,1%) pacientes tratados con QT convencional ($P=0,166$) (Figura 48A).

Respecto al tiempo hasta lograr algún tipo de RO (Figura 48B), la mediana de tiempo hasta la respuesta para los pacientes tratados con daratumumab e IP fue de 6 meses, inferior numéricamente respecto a los 9 meses en los pacientes tratados con IP o IMiD ($P=0,163$) y 19 meses en aquellos que recibieron QT convencional ($P=0,088$).

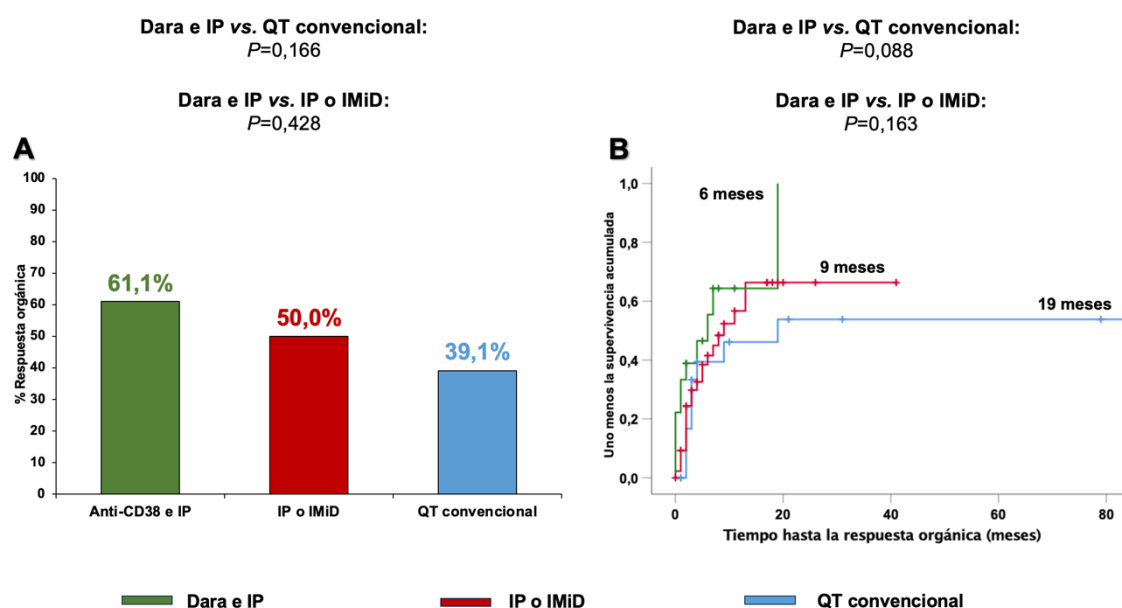


Figura 48. A) Porcentaje de respuesta orgánica y **B)** Tiempo hasta alcanzar respuesta orgánica en función de los esquemas de tratamiento utilizados (daratumumab e IP; IP o IMiD o QT convencional). Abreviaturas: Dara: daratumumab; HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza; IMiD: inmunomoduladores; IP: inhibidores de proteasoma; QT: quimioterapia.

Dado que ni los grupos pronósticos en función de los distintos estadios ni el número de órganos impactaron en la RO, no se realizó el subanálisis según el tratamiento recibido.

En cambio, se analizaron las respuestas cardíacas y renales según los nuevos criterios de respuesta graduada propuestos por Muchtar *et al.*

Respuesta cardíaca graduada

El 60,0% de los pacientes que recibieron tratamiento con daratumumab e IP alcanzaron algún tipo de respuesta ($\geq$ RP) siendo estas respuestas inferiores en los pacientes tratados con IP o IMiD (46,7%; $P=0,401$) y en los que recibieron QT convencional (30,0%; $P=0,149$) (Figura 49A).

El tiempo hasta alcanzar respuesta cardíaca fue inferior en los pacientes que recibieron anti-CD38 e IP (4 meses) en comparación con los que fueron tratados con IP o IMiD (9 meses; $P=0,212$) y QT convencional (19 meses; $P=0,126$).

Resultados

Respuesta renal graduada

Las respuestas renales a los distintos esquemas de tratamiento fueron similares (Figura 49B), con un 61,5% de RP renal o mejor en los pacientes tratados con anti-CD38 e IP alcanzaron respecto a un 59,3% en los que recibieron IP o IMiD ($P=0,890$) y un 60,0% en los que recibieron QT ($P=0,940$). No se observaron diferencias en el tiempo hasta lograr respuesta renal en función de los esquemas de tratamiento empleados.

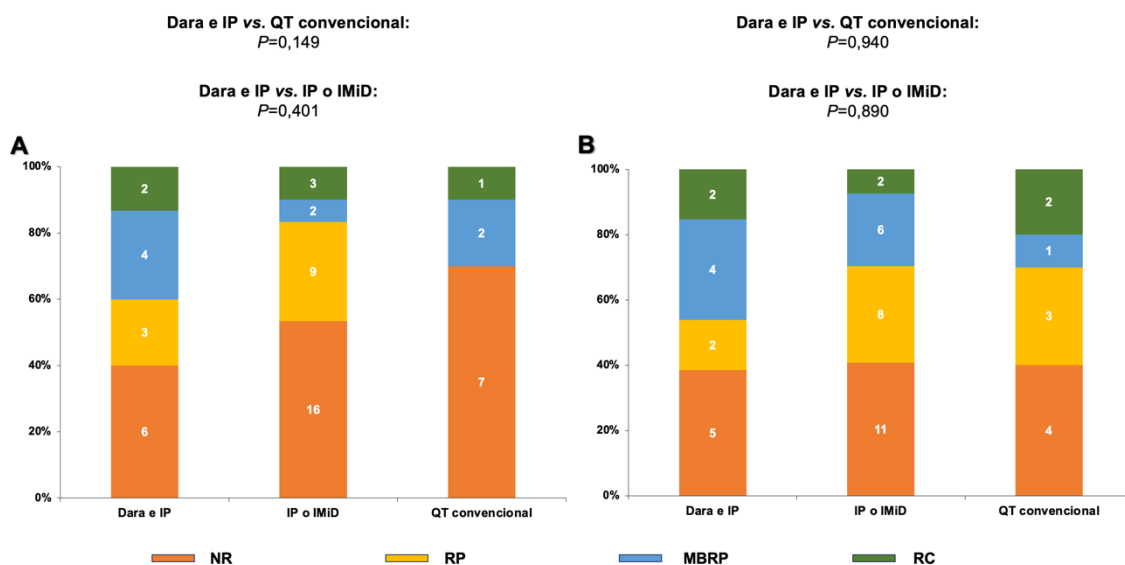


Figura 49. A) Respuestas cardíacas graduadas y **B)** Respuestas renales graduadas según los nuevos criterios de Muchtar *et al* en función de los esquemas de tratamiento empleados (daratumumab e IP; IP o IMiD o QT convencional). Abreviaturas: Dara: daratumumab; IC: intervalo de confianza; IMiD: inmunomoduladores; IP: inhibidores de proteasoma; QT: quimioterapia.

Impacto del daratumumab en la supervivencia

Finalmente, se analizó si los tratamientos recibidos tuvieron un impacto sobre la SLP y la SG.

Se observaron diferencias estadísticamente significativas en la SLP entre los 3 grupos (Figura 50A): tomando como referencia el grupo de pacientes tratado con daratumumab e IP, los pacientes que recibieron tratamiento con esquemas basados en

IP o IMiD tuvieron una SLP inferior, no alcanzada vs. 18 meses ($P=0,084$) e igualmente sucedió con los pacientes tratados con QT convencional (6 meses; HR 0,5 [IC 95%, 0,3-0,9]; $P=0,023$).

La SG de los pacientes que recibieron daratumumab e IP fue más prolongada (no alcanzada) en comparación con los pacientes tratados con IP o IMiD (105 meses; $P=0,635$) y QT convencional (76 meses; $P=0,359$) (Figura 50B).

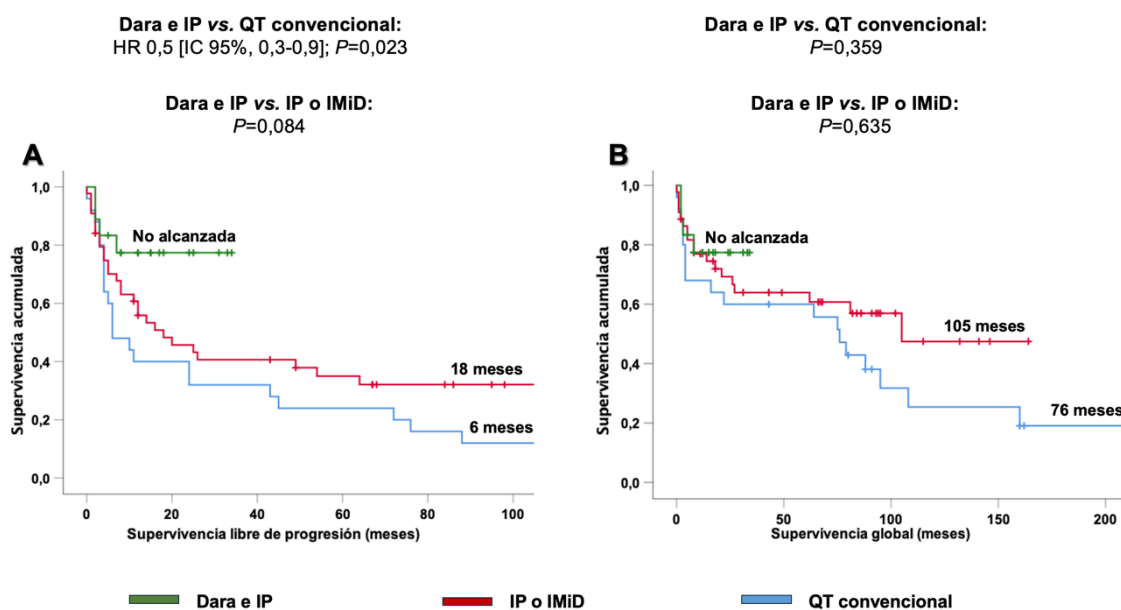


Figura 50. A) Supervivencia libre de progresión y **B)** supervivencia global de la serie en función de los esquemas de tratamiento utilizados (daratumumab e IP; IP o IMiD o QT convencional). Abreviaturas: Dara: daratumumab; HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza; IMiD: inmunomoduladores; IP: inhibidores de proteasoma; QT: quimioterapia.

Supervivencia en función de los estadios del sistema revisado de la Mayo

Asimismo, se analizó el impacto de los diferentes tratamientos empleados en la supervivencia de los diferentes estadios de la Mayo. Para ello, se utilizaron los mismos grupos, BR y AR, que en el análisis de las respuestas.

La mediana de SLP de los pacientes de BR no fue alcanzada para el grupo que recibió tratamiento con daratumumab e IP, numéricamente superior a 64 meses para los que fueron tratados con IP o IMiD ($P=0,749$) y 72 meses para aquellos que recibieron

Resultados

QT convencional ($P=0,775$). La SG fue similar en los pacientes que recibieron daratumumab e IP y los tratados con IP o IMiD (no alcanzada en ambos grupos; $P=0,226$) e inferior en los que recibieron QT (160 meses; $P=0,462$).

En los pacientes de AR, la mediana de SLP en los pacientes tratados con daratumumab e IP fue no alcanzada, significativamente superior a la de los pacientes que recibieron IP o IMiD (8 meses; HR 0,2 [IC 95%, 0,1-1,1]; $P=0,059$) y QT convencional (6 meses; HR 0,4 [IC 95%, 0,2-0,9]; $P=0,023$) (Figura 51A). Igualmente, la SG de los pacientes tratados con daratumumab e IP fue numéricamente superior a la de los tratados con IP o IMiD, no alcanzada vs. 14 meses ($P=0,138$) y los que recibieron QT convencional (22 meses; $P=0,214$) (Figura 51B).

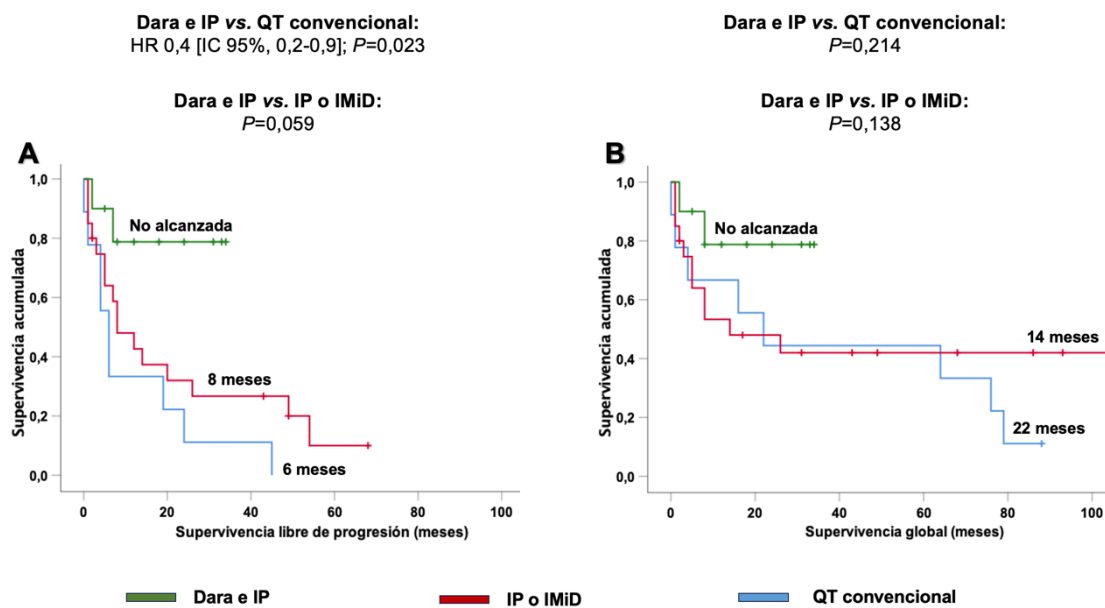


Figura 51. A) Supervivencia libre de progresión y **B)** supervivencia global de los pacientes de alto riesgo (estadios III-IV) en función de los esquemas de tratamiento utilizados (daratumumab e IP; IP o IMiD o QT convencional). Abreviaturas: Dara: daratumumab; HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza; IMiD: inmunomoduladores; IP: inhibidores de proteasoma; QT: quimioterapia.

DISCUSIÓN

La GMSI es la discrasia de CPs más frecuente dentro del grupo de las gammapatías monoclonales. La prevalencia de las GMSI depende en gran medida de las características demográficas de cada población y también de los factores ambientales y socioculturales. Generalmente, los estudios poblacionales de cribado proporcionan una estimación más precisa de la prevalencia, mientras que en los estudios hospitalarios la prevalencia tiende a sobreestimarse. La prevalencia de GMSI puede variar desde un 0,3% hasta un 13% de acuerdo con los distintos estudios publicados en la literatura¹⁻⁴. Estas variaciones se han visto notablemente influenciadas por la edad, la raza y por el método empleado para detectar el CM. En el *capítulo 1* de la presente tesis doctoral, la prevalencia de GMSI se calculó a partir la población de la provincia de Salamanca teniendo en cuenta que el Hospital Universitario de Salamanca es el hospital de referencia de esta población; sin embargo, esta estimación de la prevalencia podría ser inferior a la real. De hecho, la prevalencia de la serie global fue del 0,18%, ya que se incluyeron pacientes menores de 50 años, todos ellos de raza blanca y la técnica empleada para detectar el CM fue la electroforesis capilar. Al igual que lo descrito en la literatura, la prevalencia aumentó con la edad, exceptuando en la población mayor de 80 años. Esto podría explicarse porque no se realizó un cribado a toda la población de Salamanca y porque únicamente se tuvieron en cuenta los pacientes en seguimiento por hematología, y estos pacientes de edad más avanzada suelen ser valorados por otros especialistas, como medicina interna o atención primaria. No se utilizó como referencia el número de proteinogramas realizados, ya que se trata de una estimación poco consistente, que sobreestimaría la prevalencia real de GMSI en la población real.

El resto de las características basales de los pacientes con GMSI fueron similares a lo descrito en otros estudios⁵⁻⁷, siendo la prevalencia de la gammapatía biclonal ligeramente menor y la cadena ligera kappa la predominante.

A pesar de que la GMSI es una entidad frecuente en las personas mayores de 50 años, únicamente alrededor de un 1% de los pacientes al año progresan a una enfermedad sintomática. A lo largo de la historia se han identificado distintos factores de riesgo de progresión de la GMSI a otras enfermedades, especialmente a MM. En concordancia con lo descrito en la literatura, en nuestro estudio se identificaron como factores de riesgo de progresión el valor inicial del CM, el ratio de CLL, la inmunoparesia, la infiltración de CPs en MO identificada por morfología y el porcentaje de CPc dentro del compartimento de CPs en MO detectado por CMF^{5,8-10}.

Se ha descrito que el ambiente proinflamatorio de la MO y la interacción con los elementos que la constituyen también contribuye a la progresión de la GMSI a otras enfermedades. Cenzano *et al*¹¹, al analizar los cambios producidos en la MO durante la evolución desde fases premalignas hasta MM, observaron un aumento del perfil angiogénico en las células endoteliales e inflamatorio de las células mesenquimales (mayor liberación de citocinas, interferón...). En este escenario, la albúmina es un marcador inflamatorio disponible en todos los laboratorios de bioquímica y ampliamente utilizado en los sistemas pronósticos en los pacientes con MM. Por ello, quisimos analizar si la hipoalbuminemia podía tener una implicación pronóstica desde las fases más precoces de la enfermedad. Como era de esperar, a los factores de riesgo de progresión a MM ya descritos previamente, se sumó la hipoalbuminemia como un nuevo factor de riesgo independiente de progresión, asociándose además con factores de mal pronóstico ya conocidos en los pacientes con MM.

Estos factores de riesgo de progresión se han empleado para elaborar diferentes modelos de estadificación pronóstica que permitan realizar un abordaje personalizado en los pacientes con GMSI. Uno de los modelos más utilizados a lo largo del tiempo ha sido el modelo de la Clínica Mayo⁹. La distribución entre los diferentes grupos de riesgo en nuestra serie fue similar a los descrito en el modelo de la Clínica Mayo: el 41% de pacientes fueron clasificados como bajo riesgo; el 40% como riesgo intermedio bajo; el

18% de riesgo intermedio alto y 1% de pacientes como alto riesgo, siendo la prevalencia de este último ligeramente inferior. Además, el riesgo de progresión a los 5 años fue del 1%, 3%, 6% y 50% para los grupos de bajo, intermedio bajo, intermedio alto y alto riesgo, respectivamente. Por tanto, se trata de una serie adecuadamente representada que permitió validar el modelo de la Clínica Mayo.

Recientemente, Burgos *et al*¹² han utilizado el porcentaje de CPs en MO y el porcentaje de CPc dentro del compartimento de CPs en MO analizado por CMF para identificar a los pacientes con gammapatías monoclonales que presentaban distinto comportamiento clínico. Teniendo en cuenta estos parámetros elaboraron un algoritmo que permitió identificar a los pacientes con MM, MMq y amiloidosis AL que presentaban un patrón fenotípico GMSI-*like*. Al aplicar este modelo en nuestra serie, nos permitió diferenciar dos grupos de pacientes con distinto comportamiento clínico, identificando casi un tercio de los pacientes que realmente no presentaban un comportamiento de GMSI. Hasta un 20% de este grupo de pacientes con un patrón fenotípico intermedio fueron clasificados por la Clínica Mayo como bajo riesgo, por lo que este modelo podría complementar al de la Clínica Mayo a la hora de individualizar el seguimiento de los pacientes con GMSI. Además, este es el primer estudio en el que se ha validado el modelo del patrón fenotípico GMSI-*like* en los pacientes con GMSI.

La evaluación del impacto pronóstico de la hipoalbuminemia en los grupos de riesgo de la Clínica Mayo permitió identificar un subgrupo de pacientes dentro del grupo de riesgo intermedio alto con mayor riesgo de progresión, acercándose al grupo de alto riesgo. Asimismo, la incorporación de la hipoalbuminemia al modelo del patrón fenotípico permitió diferenciar un tercer grupo de pacientes de riesgo intermedio y con hipoalbuminemia, que presentaron mayor riesgo de progresión a MMq/MM.

Por tanto, la albúmina se trata de un marcador inflamatorio fácilmente accesible con valor pronóstico en los pacientes con GMSI, asociándose con un aumento del riesgo de progresión a otras enfermedades. En este sentido, sería útil buscar otros marcadores proinflamatorios que pudieran complementar a la hipoalbuminemia como factores de

riesgo de progresión desde los estadios más iniciales de las gammapatías monoclonales.

Se trata del primer estudio que evalúa el impacto pronóstico de la hipoalbuminemia en los pacientes con GMSI, por lo que es necesario validar estos resultados en series más amplias e independientes.

La realización de pruebas complementarias, y especialmente del aspirado/biopsia de MO, es un tema polémico en los pacientes con GMSI, ya que no se trata de una prueba inocua para el paciente. En el momento actual, las recomendaciones para realizar un aspirado/biopsia de MO se basan en el riesgo de progresión, de manera que todos los pacientes, excepto los de bajo riesgo, deberían ser sometidos a un estudio de MO y para estar seguros del diagnóstico de GMSI versus MMq, lo ideal sería hacer una biopsia ósea para mayor precisión. En este escenario, el proyecto *iStopMM* ha diseñado un modelo predictivo de la probabilidad de un paciente con GMSI de presentar un MMq/MM y en base a esto, realizar un estudio de MO en los pacientes con GMSI para guiar el tratamiento posterior¹³. Este modelo, a través de parámetros de laboratorio comúnmente disponibles (el valor del CM, la rCLL, el valor de la IgG, la IgA y la IgM) al diagnóstico, facilita la toma de decisión de realizar un estudio de MO, de manera que se podría diferir con seguridad en aquellos pacientes con una probabilidad por debajo del umbral de bajo riesgo, que en nuestro estudio fue considerada por debajo del p25.

Puesto que la serie está constituida únicamente por pacientes con GMSI, esperábamos que la probabilidad de tener un MM proporcionada por el modelo predictivo fuera, en su mayoría, baja. Por ello, se analizó la distribución de la probabilidad y se consideró, de forma arbitraria, baja probabilidad a los pacientes con percentil igual o inferior a 25 y alta probabilidad a los pacientes con un percentil igual o superior a 75. Teniendo esto en cuenta, un 11,2% de los pacientes de la serie habían tenido probabilidad baja de tener un MM y no se debería haber hecho el estudio de MO

y otro 11,1% de los pacientes habían tenido probabilidad alta y se debería haber realizado el estudio de MO.

Una de las limitaciones de este modelo es que no establece un punto de corte de la probabilidad de tener un MM a partir de la cual se debe realizar el estudio de MO en los pacientes con GMSI. En el grupo con alta probabilidad de presentar un MM, un 8,5% de los pacientes en los que no se había realizado estudio de MO progresaron. Por tanto, estos pacientes se hubieran beneficiado del estudio de MO, a pesar de que no se observaron diferencias en el TTP con el 11,2% de los pacientes del grupo de alta probabilidad que tenían estudio de MO y progresaron. En cuanto a los pacientes con baja probabilidad de presentar un MM, únicamente 1 paciente de los que se había realizado estudio de MO progresó y no se observó progresión en ninguno de los pacientes en los que no se llevó a cabo el estudio de MO. Por tanto, en estos pacientes con baja probabilidad de tener un MM se podría haber diferido el estudio de MO.

Además, la calculadora del modelo *iStopMM* fue de utilidad para predecir las GMSI que presentan 95% o más de CPs en MO con inmunofenotipo patológico, determinándose la probabilidad mayor o igual al 49,5% como el punto de corte con mayor sensibilidad y especificidad para identificar la presencia del 95% o más de CPs con inmunofenotipo patológico y, por tanto, los pacientes con GMSI con mayor riesgo de progresión. No obstante, estos hallazgos han de confirmarse en series independientes para determinar la aplicabilidad de la calculadora en la práctica clínica diaria.

Si bien es cierto que en nuestra serie se realizaron una cantidad no despreciable de estudios de MO en pacientes con bajo riesgo de progresión o baja probabilidad de presentar un MM según el modelo *iStopMM*, gran parte de estos estudios de MO se llevaron a cabo en el seno de diferentes estudios de investigación. Gracias a estos estudios, se observó que las GMSI son entidades menos complejas desde el punto de vista genético que el MM, pero que existen algunas alteraciones genéticas ya presentes desde los estadios más iniciales de las GMSI.

Los intervalos de referencia para las CLL kappa (3,3-19,4 mg/L), las CLL lambda séricas (5,7-26,3 mg/L) y la ratio o el cociente de CLL (0,26-1,65) se definieron en una pequeña cohorte de 282 pacientes con función renal normal¹⁴. Muy recientemente, el proyecto islandés *iStopMM* ha propuesto unos nuevos intervalos de referencia para las CLL kappa, las CLL lambda y la ratio o el cociente teniendo en cuenta la edad y la TFG^{15,16}. Al comparar ambos, el 39% de los pacientes presentaban la rCLL alterada según los criterios clásicos frente al 33% si tenemos en cuenta los nuevos intervalos. Por tanto, teniendo en cuenta los nuevos intervalos un 6% de los pacientes se considerarían con la rCLL dentro de la normalidad. Al estratificar a los pacientes en grupos de riesgo utilizando los intervalos del estudio *iStopMM*, el 8% de los pacientes fueron reclasificados en un grupo de riesgo inmediatamente superior al establecido al emplear los criterios clásicos (la mayoría presentaban una GMSI lambda) y el 13,9% en un grupo de riesgo inmediatamente inferior (la mayoría de ellos con GMSI kappa). Sin embargo, el TTP fue similar al estratificar a los pacientes en los distintos grupos pronósticos empleando los criterios clásicos y los nuevos intervalos propuestos en el *iStopMM*. Se observaron diferencias únicamente en el grupo de alto riesgo, con una mediana de TTP de 7,2 años al emplear los nuevos intervalos en comparación con 5,1 años si utilizamos los intervalos clásicos.

En resumen, podríamos considerar que al aplicar los nuevos intervalos las GMSI lambda adquieren un mayor riesgo de progresión y, por tanto, estos pacientes necesitarían un seguimiento más estrecho. No obstante, la cadena ligera lambda suele estar implicada, aproximadamente, sólo en un tercio de las GMSI.

La amiloidosis AL constituye una de las entidades a las que puede progresar una GMSI, cuya cadena ligera más frecuentemente implicada es la lambda. Al ser una enfermedad relativamente rara que puede afectar prácticamente a cualquier órgano y en la que los síntomas iniciales son muy inespecíficos, es muy importante una elevada

sospecha para evitar que se diagnostique cuando el daño orgánico está establecido y sea difícilmente reversible. En nuestro estudio, más de la mitad de los pacientes se diagnosticaron en los primeros 6 meses tras el inicio de la sintomatología y hasta el 80% en el primer año en comparación con otras series en las que aproximadamente la mitad de los pacientes se diagnosticaron en el primer año desde el inicio de los síntomas y en hasta un 20% de los pacientes el diagnóstico se retrasó más de 2 años^{17,18}. Además, es fundamental que estos pacientes sean valorados por un equipo multidisciplinar con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la amiloidosis AL, como la unidad de amiloidosis que se formó en 2019 en el Hospital Universitario de Salamanca, ya que el diagnóstico temprano de esta entidad constituye una nueva necesidad médica para evitar que se produzcan daños irreversibles en los órganos afectados, especialmente en el corazón.

Las características basales de los pacientes con amiloidosis AL de nuestra serie fueron similares a lo descrito en la literatura¹⁹⁻²¹, con una mediana de edad de 64 años y siendo la cadena ligera lambda la mayoritariamente implicada. La afectación cardíaca y la renal fueron las predominantes. Sin embargo, a diferencia de otras series, en los pacientes con afectación hepática la cadena ligera kappa fue poco frecuente (20,0%) y fueron pacientes discretamente más jóvenes (mediana de edad al diagnóstico de 58 años).

Casi un 10% de pacientes presentó afectación de 4 o más órganos siendo los más frecuentemente implicados el corazón, el riñón, el sistema nervioso periférico y el sistema digestivo. La SG de estos pacientes fue muy recortada, inferior a 6 meses, señalando de nuevo la necesidad del manejo de los pacientes con amiloidosis AL por un equipo multidisciplinar especializado en el diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad.

El primer paso en el diagnóstico de la amiloidosis AL es comprobar si se detecta una proteína monoclonal. Hoy en día, entre un 5% y un 10% de los pacientes presentan

IF en suero u orina negativas, y si también tenemos en cuenta la presencia de una rCLL alterada, menos del 1-2% de los pacientes tendrán un resultado negativo²². Nuestro trabajo corrobora estos resultados, ya que la amiloidosis AL se diagnosticó en un 96,7% de los pacientes mediante la detección de la proteína monoclonal en suero u orina o por la presencia de una rCLL alterada. A pesar de que la ausencia de proteína monoclonal haga el diagnóstico de amiloidosis AL poco probable, si la sospecha clínica es elevada, se debe buscar el clon de CPs en la MO, ya que así se puede diagnosticar a este pequeño porcentaje de pacientes con ausencia de proteína monoclonal en suero u orina.

Clásicamente se ha considerado que en la amiloidosis AL es un pequeño clon de CPs, inferior al 10%, el responsable de la producción de la proteína amiloidogénica. La infiltración igual o superior al 10% de CPs en MO determina, según los criterios del *IMWG*, la presencia de un MM o MMq, en función de la presencia o ausencia de EDM, respectivamente. En los pacientes con amiloidosis AL, la presencia de una infiltración igual o superior al 10% de CPs en MO no es sinónimo de MM asociado. Una clínica compatible con amiloidosis AL y la ausencia de EDM, con confirmación histológica de amiloidosis confirma el diagnóstico de amiloidosis AL con alta carga tumoral, como ocurrió en la mayoría de los pacientes de nuestra serie con una infiltración igual o superior al 10% de CPs en MO.

Además, varios estudios han demostrado que los pacientes con amiloidosis AL con una infiltración igual o superior al 10% de CPs en MO tienen un pronóstico adverso^{23,24}. En los pacientes con una infiltración igual o superior al 10% de CPs en MO de nuestra serie hubo una tendencia a una menor SLP y SG. Sin embargo, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas, lo que podría explicarse por falta de seguimiento y, sobre todo, porque el uso de los nuevos fármacos, y especialmente los anticuerpos monoclonales anti-CD38, parece vencer el pronóstico adverso de una mayor infiltración de CPs en MO.

La supervivencia de los pacientes con amiloidosis AL está condicionada en gran medida por la afectación cardíaca y la RH al tratamiento. En nuestro estudio se confirmó que los biomarcadores de afectación orgánica (NT-proBNP y troponina T) predijeron menores SLP y SG. Por el contrario, el dCLL y la infiltración de CPs en MO son marcadores de carga tumoral, que disminuyen rápidamente con el tratamiento y, por tanto, dada la eficacia de los nuevos fármacos, no van a servir como predictores de supervivencia en los pacientes con amiloidosis AL.

A pesar de que la SG de los pacientes con amiloidosis AL ha ido aumentando a lo largo del tiempo, la mortalidad en los primeros meses tras el diagnóstico continúa siendo elevada. En este sentido, identificar factores pronósticos de mortalidad precoz puede ser útil para reconocer los pacientes de mayor riesgo que precisan tratamientos más agresivos y un seguimiento más estrecho. Nuevamente, los marcadores de daño cardíaco y no lograr ningún tipo de respuesta, ni hematológica ni orgánica, se postularon como factores predictores de mortalidad precoz en nuestra serie convirtiendo a la afectación cardíaca avanzada en una de las principales causas de mortalidad precoz. En esta línea, las nuevas guías de tratamiento de la Clínica Mayo, ya recomiendan un cambio de tratamiento cuando la respuesta es subóptima: menor a RP a los 2 ciclos o menor a MBRP tras 4 ciclos²⁵.

El sistema de estadificación revisado de la Clínica Mayo 2012²⁶ y la modificación europea del sistema de la Clínica Mayo 2004²⁷ son dos modelos pronósticos que estadifican a los pacientes según diferentes puntos de corte de los biomarcadores cardíacos y, en el caso del sistema pronóstico revisado de la Mayo, también según el valor del dCLL. Los pacientes incluidos en estos modelos fueron tratados con diferentes regímenes de inmunoterapia, lo que hace necesario reevaluar su aplicabilidad con la introducción de los nuevos fármacos, especialmente tras la incorporación del daratumumab a la primera línea de tratamiento.

A menudo, se asume que el estadio IV de la Mayo 2012 y el estadio IIIb del modelo europeo modificado hacen referencia a un grupo similar de pacientes desde el punto de vista pronóstico. Sin embargo, en el *capítulo 2* de esta tesis doctoral se mostraron notables diferencias, tanto en la SLP como en la SG de este subgrupo de pacientes, entre ambos modelos, siendo ambas notablemente inferiores en los pacientes del estadio IIIb del modelo europeo. De hecho, estas diferencias en la supervivencia se pusieron de manifiesto al subdividir a los pacientes del estadio IV de la Mayo 2012 en función de si presentaban un NT-proBNP ≥ 8500 pg/mL o no, de manera que la supervivencia de los pacientes del estadio IV de la Mayo que tenían un NT-proBNP por encima del punto de corte fue similar a la de los pacientes del estadio IIIb del modelo europeo modificado. Nuestros resultados demuestran que la afectación cardíaca avanzada continúa siendo el principal factor pronóstico adverso en los pacientes con amiloidosis AL. Por ello, los pacientes con estadio IIIb presentan un pronóstico infausto y representan una nueva necesidad médica no cubierta, ya que en el momento actual son excluidos de la mayoría de los ensayos clínicos.

En este estudio se validaron ambos modelos de estadificación pronóstica, cuestionando la equiparabilidad de estos modelos a la hora de identificar los pacientes de alto riesgo. Como se ha demostrado en el *capítulo 2*, el modelo europeo discriminó mejor los pacientes de peor pronóstico. Sin embargo, aunque el sistema revisado de la Clínica Mayo 2012 puede considerarse un sistema más amplio porque incluye marcadores de carga tumoral, como es el dCLL, no discriminó tan bien la enfermedad avanzada, sugiriendo que el tratamiento empleado también influye de forma notable en la capacidad predictiva de los sistemas de estadificación pronóstica. Por tanto, para identificar de forma más precisa a los pacientes de peor pronóstico, proponemos subdividir el estadio IV de la Mayo en dos grupos utilizando como punto de corte el NT-proBNP menor o mayor o igual a 8500 pg/mL.

Diversos estudios han mostrado que se está produciendo un aumento de la prevalencia de los pacientes con amiloidosis AL, a pesar de que la incidencia se

mantiene similar²⁸⁻³⁰. En la presente tesis doctoral se confirmó la mejora de la supervivencia de los pacientes con amiloidosis AL a lo largo del tiempo, gracias a un mayor conocimiento de la enfermedad y a las mejoras en los tratamientos empleados.

La progresión de la amiloidosis AL condicionada por una afectación orgánica avanzada continúa siendo la principal causa de mortalidad en estos pacientes, confirmándose estos resultados en nuestra serie. En este escenario, los nuevos fármacos anti amiloide adquieren un papel fundamental, ya que la eliminación precoz de la proteína amiloidogénica depositada podría mejorar los resultados de los pacientes con amiloidosis AL. No debemos olvidar que hasta un tercio de los pacientes fallecieron por complicaciones infecciosas, destacando la importancia de realizar una adecuada profilaxis.

Hasta ahora, los tratamientos más empleados en la amiloidosis AL están dirigidos a eliminar este el clon de CPs responsable de la producción de la proteína amiloidogénica y han sido extrapolados de los empleados en los pacientes con MM.

Podemos considerar que existen tres grandes hitos en el tratamiento de la amiloidosis AL. El primero fue la introducción del TAPH autólogo en primera línea en la década de los 90, el segundo, la introducción de los IP y el tercero, la incorporación del anticuerpo monoclonal anti-CD38 daratumumab al tratamiento de primera línea.

En relación al primer hito, gracias a una adecuada selección de los pacientes candidatos a TAPH, la mortalidad relacionada con el procedimiento ha disminuido notablemente y ha supuesto una mejora en la supervivencia en los pacientes con amiloidosis AL, logrando RH duraderas y de calidad³¹⁻³³. Nuestros resultados confirmaron lo descrito en la literatura, con más del 50% de RC hematológicas al día +100, logrando profundizar la respuesta en un tercio de los pacientes. La MRT de la serie global en los pacientes que recibieron TAPH en el Hospital Universitario de Salamanca fue del 11%. No obstante, ha ido mejorando a lo largo del tiempo, de ser superior al 20% en la primera década hasta ser inferior al 5% en los últimos 10 años,

gracias a una selección más cuidadosa de los pacientes. El régimen de inducción preferido fueron esquemas basados en IP, empleados en un 80% de los pacientes, al igual que en la mayoría de los estudios publicados^{34,35}. El esquema más utilizado fue CyBorD, en más de la mitad de los casos.

Inicialmente, el número de órganos afectados era un factor crítico a la hora de decidir si un paciente era candidato a TAPH, considerándose la afectación de más de 2 órganos como un factor de alto riesgo^{36,37}. Posteriormente, se demostró la importancia de los biomarcadores cardíacos para evaluar la elegibilidad para el TAPH, mostrando beneficio del TAPH en pacientes con afectación multiorgánica³⁸. A pesar del beneficio del TAPH en la serie global, la presencia de más de 2 órganos afectados sí tuvo impacto en la SG post trasplante de nuestros pacientes. Como era esperable, la afectación cardíaca al diagnóstico y no alcanzar RC hematológica al día +100 afectaron negativamente a la SLP post trasplante.

Aunque no existen unas recomendaciones claramente establecidas en los pacientes de alto riesgo, clásicamente se ha recomendado el TAPH en aquellos pacientes candidatos con una infiltración de CPs $\geq 10\%$ en MO y/o citogenética de alto riesgo. En nuestra serie la presencia de citogenética de alto riesgo (t(4;14); t(14;16) o del17p) se tradujo en una disminución de la supervivencia post trasplante, sin embargo la presencia de $\geq 10\%$ CPs en MO no tuvo un impacto en la supervivencia de estos pacientes.

Hasta el momento el TAPH autólogo ha constituido el estándar de tratamiento en aquellos pacientes candidatos; sin embargo, su papel en la amiloidosis AL está empezando a ser cuestionado con la incorporación de los nuevos fármacos a la primera línea de tratamiento. En un estudio realizado por el grupo de Pavia se observó que casi la mitad de los pacientes tratados con CyBorD en primera línea alcanzaban RH tras una mediana de 4 ciclos, no siendo necesario el TAPH al no observarse diferencias significativas en la supervivencia ni en la duración de la respuesta³⁹. Por otro lado, una serie reciente de 11 pacientes que recibieron regímenes basados en daratumumab

seguido de TAPH, mostró beneficio del TAPH en términos de respuesta en los pacientes con respuesta subóptima o aquellos de alto riesgo, bien por presencia de alteraciones citogenéticas de alto riesgo o alta carga tumoral⁴⁰. No obstante, todavía se necesitan más estudios para redefinir el papel del TAPH tras la incorporación del daratumumab a la primera línea de tratamiento.

La importancia clínica de la evaluación de la ERM y su valor predictivo en los pacientes con amiloidosis AL es creciente. En el contexto del TAPH, la probabilidad de progresión en los pacientes con ERM positiva al día +100 fue notablemente superior respecto a los que negativizaron la ERM en nuestra serie. Estos resultados van en línea con lo observado en diversos estudios, en los que la ERM negativa se asoció con una mejora en la SLP de los pacientes con amiloidosis AL, incluyendo aquellos con un seguimiento corto^{41,42}.

La combinación MelDex fue el estándar de tratamiento de los pacientes con amiloidosis AL durante la primera década del siglo XXI. En este escenario, la llegada de los IP, concretamente el bortezomib, constituyó el segundo hito en el tratamiento de la amiloidosis AL. Kastritis *et al*⁴³ llevaron a cabo un ensayo clínico fase 3 randomizado que comparó la combinación de bortezomib con MelDex frente a MelDex, en el que mostraron un beneficio en términos de RH y supervivencia a favor de la combinación de bortezomib con MelDex. El bortezomib era un fármaco relativamente bien tolerado, de ahí que la combinación de CyBorD se convirtiera en el tratamiento de primera línea más empleado durante la segunda década del siglo XXI y también en nuestros pacientes, siendo el esquema más utilizado (36,7%). Esta combinación logró altas tasas de RH, sin embargo la toxicidad cardíaca inducida por los IP supusieron una limitación a la hora de mejorar la RO^{44,45}.

El tercer hito fue la introducción del anticuerpo monoclonal anti-CD38 daratumumab. Dada su eficacia en el MM, se incorporó este anticuerpo al tratamiento

de los pacientes con amiloidosis AL RR, siendo capaz de lograr RH rápidas, lo que se tradujo en mejoras en la función de los órganos afectados y, en consecuencia, en la supervivencia^{46,47}. Posteriormente, el ensayo clínico fase III ANDROMEDA⁴⁸ comparó la eficacia de la combinación de daratumumab con CyBorD en el tratamiento de primera línea de los pacientes con amiloidosis AL frente al clásico CyBorD. Demostró la superioridad de la combinación con el anticuerpo monoclonal anti-CD38, convirtiendo a esta combinación (Dara-CyBorD) en el único tratamiento aprobado para estos pacientes. Por ello, la incorporación del daratumumab al tratamiento de primera línea de los pacientes con amiloidosis AL se ha convertido en el tercer hito, y quizás el más importante, en la historia del tratamiento de esta entidad.

En el ensayo ANDROMEDA, se cumplió el objetivo primario del estudio, que fue evaluar la RC hematológica, con un porcentaje de RC hematológicas significativamente superior en la rama que recibió Dara-CyBorD (53% vs. 18%), profundizándose estas respuestas hasta el 60% tras 2 años de seguimiento. Los resultados de este estudio se corroboran en el *capítulo 3* de esta tesis doctoral, en el que todos los pacientes tratados con la combinación de daratumumab e IP alcanzaron RP hematológica o mejor y hasta dos tercios lograron RC, siendo estas respuestas significativamente superiores a las alcanzadas con otros esquemas utilizados (IP, IMiD o QT convencional).

Uno de los objetivos del tratamiento de la amiloidosis AL es alcanzar una RH rápida y profunda⁴⁹, que como hemos visto influye notablemente en la supervivencia de los pacientes, y además, es determinante para lograr una RO. De acuerdo con lo descrito en la literatura, se confirmó en nuestro estudio que daratumumab es capaz de lograr respuestas más rápidas respecto a otros esquemas basados en IP, IMiD o QT convencional, con una mediana de tiempo de 1 mes hasta lograr al menos RP hematológica y 4 meses hasta alcanzar RC hematológica.

Además, las RO en el grupo que recibió esquemas basados en la combinación de daratumumab e IP fueron similares a las descritas en el ANDROMEDA, con un 60%

de respuestas cardíacas y renales. El empleo de daratumumab no alcanzó significación estadística en términos de RO respecto al resto de esquemas porque los fármacos empleados están dirigidos a eliminar el clon de CPs, lo que se refleja en RH rápidas y de calidad; sin embargo, alrededor de un 40% de pacientes de la serie fueron estadio III-IV de la Mayo y en esta situación el daño orgánico está muy establecido siendo difícilmente reversible. Como ya se ha mencionado, los fármacos anti amiloide pueden resultar eficaces en esta situación para prevenir y/o eliminar precozmente el depósito de las fibrillas amiloides.

En este subgrupo de pacientes de peor pronóstico (estadio III-IV) se mantuvo el beneficio en la respuesta aportado por la combinación de daratumumab e IP respecto los esquemas basados en IP o IMiD y QT convencional. Igualmente, los pacientes que recibieron daratumumab alcanzaron respuestas más rápidas. De hecho, un análisis *post hoc* del ensayo clínico ANDROMEDA confirmó la eficacia de la combinación Dara-CyBorD, en términos de respuestas y SLP, en los pacientes con afectación cardíaca, excluyendo aquellos pacientes con estadio IIIb del análisis⁵⁰. Un estudio que incluyó 19 pacientes con estadio IIIb tratados con Dara-CyBorD en primera línea mostró resultados prometedores en términos de eficacia y seguridad, con dos tercios de los pacientes vivos al año⁵¹. Similares resultados fueron publicados en otro estudio retrospectivo que incluyó 22 pacientes que recibieron esquemas basados en daratumumab, con un 64% de MBRP hematológica o mejor a los 3 meses⁵². Recientemente, se ha mostrado la eficacia de la combinación Dara-CyBorD respecto a otros esquemas basados en IP o QT convencional en 119 pacientes con estadio IIIb, tanto en SG como en términos de respuestas, hematológicas y cardíacas⁵³.

En nuestro estudio se observó una mejora significativa en la SLP de los pacientes que recibieron esquemas basados en la combinación de daratumumab e IP respecto al resto de esquemas, manteniéndose esta ventaja en la SLP en los pacientes con estadio III-IV de la Mayo. A pesar de que no se alcanzó la significación estadística en términos

de SG, puesto que los tratamientos de rescate no se analizaron y, más aún, porque el seguimiento todavía es corto, el tratamiento con daratumumab en primera línea parece aportar también un beneficio en la SG de los pacientes con amiloidosis AL, incluyendo aquellos con peor pronóstico. Por todo ello, se confirma en la presente tesis doctoral el beneficio aportado por la incorporación de daratumumab al tratamiento de primera línea, tanto en términos de respuesta como de supervivencia, en todos los pacientes con amiloidosis AL, incluyendo aquellos de alto riesgo.

La principal limitación del presente estudio es su diseño retrospectivo y unicéntrico, y la consecuente falta de algunos datos clínicos y/o de laboratorio de los pacientes. Además, el seguimiento de los pacientes diagnosticados en los últimos años es reducido. Al no ser un estudio poblacional de cribado, la prevalencia de las GMSI descrita podría estar infraestimada. Además, la ausencia de pacientes con MM en la serie no nos permitió validar el modelo predictivo propuesto por el proyecto *iStopMM*. Como el Hospital Universitario de Salamanca es un centro de referencia para TAPH, podría haber constituido un sesgo a la hora del número de TAPH autólogos realizados en los pacientes con amiloidosis AL. A pesar de esto, se trata de estudios adecuadamente representados que proporcionan nuevos factores pronósticos de progresión para posibilitar un abordaje individualizado en los pacientes con GMSI y una experiencia en vida real sobre la eficacia del daratumumab en el tratamiento de primera línea de los pacientes con amiloidosis AL. No obstante, nuestros hallazgos han de ser confirmados en estudios independientes y con un seguimiento más largo.

Finalmente, la aplicación del modelo predictivo del proyecto *iStopMM* en nuestra serie de pacientes con diagnóstico exclusivo de GMSI, sirve como pretexto para el diseño de un estudio que incluya también pacientes con MMq o MM, lo que permitiría validar este modelo en vida real y de forma paralela, encontrar el punto de corte más adecuado para establecer la probabilidad de presentar un MM proporcionada por la calculadora a partir de la cual los pacientes con GMSI se beneficiarían del estudio de

MO. La identificación de factores pronósticos en amiloidosis AL y el análisis del impacto de los tratamientos serán también el punto de partida para el diseño de ensayos clínicos para los pacientes con amiloidosis AL.

1. BIBLIOGRAFÍA

1. Bertrand KA, Zirpoli G, Niharika Pillalamarri B, Szalat R, Palmer JR, Kataria Y. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance in US black women. *Am J Hematol*. 2022;97(9). doi:10.1002/ajh.26638
2. El-Khoury H, Lee DJ, Alberge JB, et al. Prevalence of monoclonal gammopathies and clinical outcomes in a high-risk US population screened by mass spectrometry: a multicentre cohort study. *Lancet Haematol*. 2022;9(5):e340-e349. doi:10.1016/S2352-3026(22)00069-2
3. Landgren O, Graubard BI, Kumar S, et al. Prevalence of myeloma precursor state monoclonal gammopathy of undetermined significance in 12372 individuals 10–49 years old: a population-based study from the National Health and Nutrition Examination Survey. *Blood Cancer J*. 2017;7(10):e618-e618. doi:10.1038/bcj.2017.97
4. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al. Prevalence of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. *N Engl J Med*. 2006;354(13):1362-1369. doi:10.1056/NEJMoa054494
5. Kyle RA, Larson DR, Therneau TM, et al. Long-Term Follow-up of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. *N Engl J Med*. 2018;378(3):241-249. doi:10.1056/NEJMoa1709974
6. Dispenzieri A, Katzmann JA, Kyle RA, et al. Prevalence and risk of progression of light-chain monoclonal gammopathy of undetermined significance: a retrospective population-based cohort study. *The Lancet*. 2010;375(9727):1721-1728. doi:10.1016/S0140-6736(10)60482-5
7. On behalf of the Heinz Nixdorf Recall Study Investigative Group, Eisele L, Dürig J, et al. Prevalence and progression of monoclonal gammopathy of undetermined significance and light-chain MGUS in Germany. *Ann Hematol*. 2012;91(2):243-248. doi:10.1007/s00277-011-1293-1
8. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al. A Long-Term Study of Prognosis in

- Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. *N Engl J Med*. 2002;346(8):564-569. doi:10.1056/NEJMoa01133202
9. Rajkumar SV, Kyle RA, Therneau TM, et al. Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood*. 2005;106(3):812-817. doi:10.1182/blood-2005-03-1038
 10. Pérez-Persona E, Vidriales MB, Mateo G, et al. New criteria to identify risk of progression in monoclonal gammopathy of uncertain significance and smoldering multiple myeloma based on multiparameter flow cytometry analysis of bone marrow plasma cells. *Blood*. 2007;110(7):2586-2592. doi:10.1182/blood-2007-05-088443
 11. Cenzano I, Cocera M, Bantan A, et al. Comprehensive Characterization of the Bone Marrow Microenvironment Transcriptional Remodeling in the Progression from MGUS to Smoldering and Multiple Myeloma. *Blood*. 2023;142(Supplement 1):88-88. doi:10.1182/blood-2023-178534
 12. Burgos L, Tamariz-Amador LE, Puig N, et al. Definition and Clinical Significance of the Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance–Like Phenotype in Patients With Monoclonal Gammopathies. *J Clin Oncol*. 2023;41(16):3019-3031. doi:10.1200/JCO.22.01916
 13. Eythorsson E, Rognvaldsson S, Thorsteinsdottir S, et al. Development of a Multivariable Model to Predict the Need for Bone Marrow Sampling in Persons With Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance: A Cohort Study Nested in a Clinical Trial. *Ann Intern Med*. Published online April 2, 2024:M23-2540. doi:10.7326/M23-2540
 14. Katzmann JA, Clark RJ, Abraham RS, et al. Serum reference intervals and diagnostic ranges for free kappa and free lambda immunoglobulin light chains: relative sensitivity for detection of monoclonal light chains. *Clin Chem*. 2002;48(9):1437-1444.

15. Long TE, Indridason OS, Palsson R, et al. Defining new reference intervals for serum free light chains in individuals with chronic kidney disease: Results of the iStopMM study. *Blood Cancer J.* 2022;12(9):133. doi:10.1038/s41408-022-00732-3
16. Einarsson Long T, Rögnvaldsson S, Thorsteinsdottir S, et al. Revised Definition of Free Light Chains in Serum and Light Chain Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance: Results of the Istopmm Study. *Blood.* 2023;142(Supplement 1):535-535. doi:10.1182/blood-2023-188547
17. Lousada I, Comenzo RL, Landau H, Guthrie S, Merlini G. Light Chain Amyloidosis: Patient Experience Survey from the Amyloidosis Research Consortium. *Adv Ther.* 2015;32(10):920-928. doi:10.1007/s12325-015-0250-0
18. McCausland KL, White MK, Guthrie SD, et al. Light Chain (AL) Amyloidosis: The Journey to Diagnosis. *Patient - Patient-Centered Outcomes Res.* 2018;11(2):207-216. doi:10.1007/s40271-017-0273-5
19. Merlini G, Dispenzieri A, Santhorawala V, et al. Systemic immunoglobulin light chain amyloidosis. *Nat Rev Dis Primer.* 2018;4(1):38. doi:10.1038/s41572-018-0034-3
20. Hester LL, Gifkins DM, M. Bellew K, et al. Diagnostic delay and characterization of the clinical prodrome in AL amyloidosis among 1523 US adults diagnosed between 2001 and 2019. *Eur J Haematol.* 2021;107(4):428-435. doi:10.1111/ejh.13679
21. Baker KR. Light Chain Amyloidosis: Epidemiology, Staging, and Prognostication. *Methodist DeBakey Cardiovasc J.* 2022;18(2):27-35. doi:10.14797/mdcvj.1070
22. Muchtar E, Gertz MA, Kyle RA, et al. A Modern Primer on Light Chain Amyloidosis in 592 Patients With Mass Spectrometry–Verified Typing. *Mayo Clin Proc.* Published online February 2019:S0025619618306104. doi:10.1016/j.mayocp.2018.08.006
23. 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;31(34):4319-4324. doi:10.1200/JCO.2013.50.8499
24. Tovar N, Rodríguez-Lobato LG, Cibeira MT, et al. Bone marrow plasma cell infiltration in light chain amyloidosis: impact on organ involvement and outcome. *Amyloid*. 2018;25(2):79-85. doi:10.1080/13506129.2018.1443439
25. Sanchorawala V, Boccadoro M, Gertz M, et al. Guidelines for high dose chemotherapy and stem cell transplantation for systemic AL amyloidosis: EHA-ISA working group guidelines. *Amyloid*. 2022;29(1):1-7. doi:10.1080/13506129.2021.2002841
26. 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(9):989-995. doi:10.1200/JCO.2011.38.5724
27. Wechalekar AD, Schonland SO, Kastiris E, et al. A European collaborative study of treatment outcomes in 346 patients with cardiac stage III AL amyloidosis. *Blood*. 2013;121(17):3420-3427. doi:10.1182/blood-2012-12-473066
28. Muchtar E, Gertz MA, Kumar SK, et al. Improved outcomes for newly diagnosed AL amyloidosis between 2000 and 2014: cracking the glass ceiling of early death. *Blood*. 2017;129(15):2111-2119. doi:10.1182/blood-2016-11-751628
29. Quock TP, Yan T, Chang E, Guthrie S, Broder MS. Epidemiology of AL amyloidosis: a real-world study using US claims data. *Blood Adv*. 2018;2(10):1046-1053. doi:10.1182/bloodadvances.2018016402
30. Ravichandran S, Lachmann HJ, Wechalekar AD. Epidemiologic and Survival Trends in Amyloidosis, 1987–2019. *N Engl J Med*. 2020;382(16):1567-1568. doi:10.1056/NEJMc1917321
31. 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;33(32):3741-3749. doi:10.1200/JCO.2015.62.4015
32. Sidiqi MH, Aljama MA, Buadi FK, et al. Stem Cell Transplantation for Light Chain Amyloidosis: Decreased Early Mortality Over Time. *J Clin Oncol.* 2018;36(13):1323-1329. doi:10.1200/JCO.2017.76.9554
 33. Gustine JN, Staron A, Szalat RE, et al. Predictors of hematologic response and survival with stem cell transplantation in AL amyloidosis: A 25-year longitudinal study. *Am J Hematol.* 2022;97(9):1189-1199. doi:10.1002/ajh.26641
 34. Cornell RF, Fraser R, Costa L, et al. Bortezomib-Based Induction Is Associated with Superior Outcomes in Light Chain Amyloidosis Patients Treated with Autologous Hematopoietic Cell Transplantation Regardless of Plasma Cell Burden. *Transplant Cell Ther.* 2021;27(3):264.e1-264.e7. doi:10.1016/j.jtct.2020.11.018
 35. Minnema MC, Nasserinejad K, Hazenberg B, et al. Bortezomib-based induction followed by stem cell transplantation in light chain amyloidosis: results of the multicenter HOVON 104 trial. *Haematologica.* 2019;104(11):2274-2282. doi:10.3324/haematol.2018.213900
 36. Cibeira MT, Sancherawala V, Seldin DC, et al. Outcome of AL amyloidosis after high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation: long-term results in a series of 421 patients. *Blood.* 2011;118(16):4346-4352. doi:10.1182/blood-2011-01-330738
 37. Tsai SB, Seldin DC, Quillen K, et al. High-dose melphalan and stem cell transplantation for patients with AL amyloidosis: trends in treatment-related mortality over the past 17 years at a single referral center. *Blood.* 2012;120(22):4445-4446. doi:10.1182/blood-2012-09-457341
 38. Al Saleh AS, Sidiqi MH, Muchtar E, et al. Outcomes of Patients with Light Chain Amyloidosis Who Had Autologous Stem Cell Transplantation with 3 or More Organs Involved. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019;25(8):1520-1525.

doi:10.1016/j.bbmt.2019.04.024

39. 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;4(17):4175-4179. doi:10.1182/bloodadvances.2020002219
40. Mellgard GS, Bhutani D, Mapara MY, et al. High-dose melphalan-autologous hematopoietic cell transplantation in systemic AL amyloidosis following daratumumab-based frontline therapy. *Bone Marrow Transplant.* Published online May 9, 2024. doi:10.1038/s41409-024-02301-7
41. Kastritis E, Kostopoulos IV, Theodorakakou F, et al. Next generation flow cytometry for MRD detection in patients with AL amyloidosis. *Amyloid.* 2021;28(1):19-23. doi:10.1080/13506129.2020.1802713
42. Muchtar E, Dispenzieri A, Jevremovic D, et al. Survival impact of achieving minimal residual negativity by multi-parametric flow cytometry in AL amyloidosis. *Amyloid.* 2020;27(1):13-16. doi:10.1080/13506129.2019.1666709
43. Kastritis E, Leleu X, Arnulf B, et al. Bortezomib, Melphalan, and Dexamethasone for Light-Chain Amyloidosis. *J Clin Oncol.* 2020;38(28):3252-3260. doi:10.1200/JCO.20.01285
44. Mikhael JR, Schuster SR, Jimenez-Zepeda VH, et al. Cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone (CyBORd) produces rapid and complete hematologic response in patients with AL amyloidosis. *Blood.* 2012;119(19):4391-4394. doi:10.1182/blood-2011-11-390930
45. Palladini G, Sachchithanantham S, Milani P, et al. A European collaborative study of cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone in upfront treatment of systemic AL amyloidosis. *Blood.* 2015;126(5):612-615. doi:10.1182/blood-2015-01-620302
46. Van De Wyngaert Z, Carpentier B, Pascal L, et al. Daratumumab is effective in the relapsed or refractory systemic light-chain amyloidosis but associated with high infection burden in a frail real-life population. *Br J Haematol.* 2020;188(3).

doi:10.1111/bjh.16282

47. Lecumberri R, Krsnik I, Askari E, et al. Treatment with daratumumab in patients with relapsed/refractory AL amyloidosis: a multicentric retrospective study and review of the literature. *Amyloid*. 2020;27(3):163-167. doi:10.1080/13506129.2020.1730791
48. Kastiris E, Palladini G, Minnema MC, et al. Daratumumab-Based Treatment for Immunoglobulin Light-Chain Amyloidosis. *N Engl J Med*. 2021;385(1):46-58. doi:10.1056/NEJMoa2028631
49. Ravichandran S, Cohen OC, Law S, et al. Impact of early response on outcomes in AL amyloidosis following treatment with frontline Bortezomib. *Blood Cancer J*. 2021;11(6):118. doi:10.1038/s41408-021-00510-7
50. Minnema MC, Dispenzieri A, Merlini G, et al. Outcomes by Cardiac Stage in Patients With Newly Diagnosed AL Amyloidosis. *JACC CardioOncology*. 2022;4(4):474-487. doi:10.1016/j.jaccao.2022.08.011
51. Chakraborty R, Rosenbaum C, Kaur G, et al. First report of outcomes in patients with stage I IIB AL amyloidosis treated with DARA–VCD front-line therapy. *Br J Haematol*. 2023;201(5):913-916. doi:10.1111/bjh.18733
52. Theodorakakou F, Briasoulis A, Fotiou D, et al. Outcomes for patients with systemic light chain amyloidosis and Mayo stage 3B disease. *Hematol Oncol*. 2023;41(4):725-732. doi:10.1002/hon.3135
53. Oubari S, Hegenbart U, Schoder R, et al. Daratumumab in first-line treatment of patients with light chain amyloidosis and Mayo stage IIIb improves treatment response and overall survival. *Haematologica*. Published online 2023. doi:10.3324/haematol.2023.283325

CONCLUSIONES

Capítulo 1. Características clínicas y riesgo de progresión de los pacientes con gammopatía monoclonal de significado incierto en el Hospital Universitario de Salamanca

1. La prevalencia y la incidencia de gammopatía monoclonal de significado incierto fueron similares en ambos sexos y ambas aumentaron con la edad, exceptuando en la población de mayor edad.
2. Se identificaron como factores independientes de riesgo de progresión la presencia de un componente monoclonal mayor o igual a 1,5 g/dL, la presencia del 95% o más de células plasmáticas clonales en médula ósea evaluadas por citometría de flujo y la presencia de hipoalbuminemia al diagnóstico.
3. La hipoalbuminemia se asoció con factores de mal pronóstico ya conocidos en el mieloma múltiple y se tradujo en una disminución significativa del tiempo hasta la progresión en los pacientes de riesgo intermedio de ambos modelos pronósticos. Por ello, la hipoalbuminemia podría convertirse en un nuevo marcador inflamatorio con valor pronóstico en los pacientes con gammopatía monoclonal de significado incierto.
4. Los modelos de la Clínica Mayo y del patrón fenotípico *GMSI-like* fueron validados en nuestra serie.
5. Se debería realizar estudio de MO en los pacientes con alta probabilidad de presentar un MM según el modelo predictivo del proyecto *iStopMM* y diferirse en aquellos con baja probabilidad. Una probabilidad igual o superior al 49,5% del modelo *iStopMM* resultó útil para predecir una infiltración igual o mayor al 95% de células plasmáticas clonales.

Capítulo 2. Características clínicas y factores pronósticos de los pacientes con amiloidosis de cadenas ligeras de las inmunoglobulinas (AL) en el Hospital Universitario de Salamanca

1. Las características basales de los pacientes fueron concordantes con lo descrito en la literatura, con una mediana de edad de 64 años, siendo la cadena ligera lambda la predominante y la afectación cardíaca y renal, las más frecuentes.
2. La afectación cardíaca continúa siendo el principal determinante de la morbimortalidad de los pacientes con amiloidosis AL. Además, la edad mayor a 60 años, el ECOG mayor o igual a 2 y la afectación del sistema nervioso autónomo al diagnóstico también se relacionaron con una menor supervivencia de estos pacientes.
3. El sistema de estadificación revisado de la Clínica Mayo 2012 y la modificación europea del sistema de la Clínica Mayo 2004 fueron validados en nuestra serie. Los pacientes con NT-proBNP ≥ 8500 pg/mL presentan un pronóstico nefasto, con supervivencias muy limitadas a pesar de la incorporación de los nuevos fármacos, lo que los ha convertido en una nueva necesidad médica no cubierta.
4. La progresión de la enfermedad constituyó la principal causa de mortalidad precoz de los pacientes con amiloidosis AL. La afectación cardíaca avanzada, la ausencia de respuesta hematológica u orgánica, la edad avanzada y un peor ECOG se postularon como factores predictores de mortalidad precoz.

Capítulo 3. Tratamiento de la amiloidosis de cadenas ligeras de las inmunoglobulinas (AL) en un centro de referencia.

1. La introducción de los nuevos fármacos, y en concreto de daratumumab, en el tratamiento de primera línea de los pacientes con amiloidosis AL ha supuesto un cambio radical en la historia natural de la enfermedad.
2. Dos tercios de los pacientes lograron algún tipo de respuesta hematológica, y casi la mitad de ellos, respuesta orgánica con los tratamientos empleados. Alcanzar respuesta, ya sea hematológica u orgánica, tuvo un impacto significativo en la supervivencia de los pacientes con amiloidosis AL.
3. La realización del trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos en los pacientes con amiloidosis AL se tradujo en mejoras en las respuestas hematológicas y orgánicas. La afectación cardíaca, la presencia de neuropatía periférica y la ausencia de respuesta completa hematológica al día +100 se identificaron como factores independientes de peor supervivencia libre de progresión en los pacientes sometidos a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.
4. La incorporación de daratumumab al tratamiento de primera línea supuso una mejora en las respuestas hematológicas, incluyendo las respuestas de calidad, y se tradujo en respuestas más rápidas. Además, significó un beneficio en la supervivencia en los pacientes con amiloidosis AL. Estos mismos beneficios, tanto en términos de respuesta como de supervivencia, se observaron incluso en el subgrupo de pacientes con peor pronóstico (estadios III-IV).

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

A

Ac: anticuerpo

ADN: ácido desoxirribonucleico

AL: amiloidosis de cadenas ligeras de las inmunoglobulinas

AR: alto riesgo

B

BCMA: del inglés *B-cell maturation antigen*

BJ: Bence Jones

BMDex: bortezomib, melfalán y dexametasona

BR: bajo riesgo

C

CAR: del inglés *chimeric antigen receptor*

CLL: cadenas ligeras libres

CM: componente monoclonal

CMF: citometría de flujo

CP: célula plasmática

CPc: célula plasmática clonal

CPH: célula progenitora hematopoyética

CRAB: del inglés *hypercalcemia, renal dysfunction, anemia and bone lytic lesions*

cTns: troponina

CyBorD: ciclofosfamida, bortezomib y dexametasona

D

Dara-CyBorD: daratumumab, ciclofosfamida, bortezomib y dexametasona

DaraRd: daratumumab, lenalidomida, dexametasona

dCLL: diferencia de cadenas ligeras libres en suero

DVd: daratumumab, bortezomib y dexametasona

E

ECOG: del inglés Eastern Cooperative Oncology Group

EDM: evento definitorio de mieloma

EE: enfermedad estable

EEUU: Estados Unidos

EHA: del inglés *European Hematology Association*

EM: espectrometría de masas

EMN: del inglés *European Myeloma Network*

EP: enfermedad progresiva

ERM: enfermedad residual medible

F

FA: fosfatasa alcalina

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo

G

GEM: grupo español de mieloma

GMSC: gammapatía monoclonal de significado clínico

GMSI: gammapatía monoclonal de significado incierto

GMSR: gammapatía monoclonal de significado renal

H

Hb: hemoglobina

HCL: pares específicos de cadenas pesadas-ligeras

HISF: hibridación *in situ* fluorescente

HR: hazard ratio

I

IC: intervalo de confianza

Glosario de abreviaturas

IF: inmunofijación

Ig: inmunoglobulina

IgH: cadena pesada

IGH: gen de la cadena pesada de las inmunoglobulinas

IgL: cadena ligera

IMiD: inmunomodulador

IMWG: del inglés *International Myeloma Working Group*

IP: inhibidor de proteasoma

ISA: del inglés *International Society of Amyloidosis*

iStopMM: del inglés *Iceland screens, treats or prevents multiple myeloma*

M

MAG: del inglés *myelin-associated glycoprotein*

MBRP: muy Buena respuesta parcial

MelDex: melfalán, dexametasona

MM: mieloma múltiple

MO: médula ósea

MMq: mieloma múltiple quiescente

MRT: mortalidad relacionada con el trasplante

MW: macroglobulinemia de Waldenström

N

NP: neuropatía periférica

NT-proBNP: péptido pro natriurético cerebral N-terminal

NYHA: del inglés *New York Heart Association*

O

OR: odds ratio

P

PET: tomografía por emisión de positrones

PETHEMA: Programa Español de Tratamientos en Hematología

POEMS: del inglés *polyradiculopathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy and skin changes*

Q

QT: quimioterapia

R

R-ISS: del inglés *Revised International Staging System*

RC: respuesta completa

rCLL: ratio de cadenas ligeras libres

Glosario de abreviaturas

RH: respuesta hematológica

RM: resonancia magnética nuclear

RO: respecta orgánica

RP: respuesta parcial

ROC: del inglés *receiver operating characteristic*

RR: en recaída o refractario

S

SG: supervivencia global

SLP: supervivencia libre de progresión

SNA: sistema nervioso autónomo

T

TAPH: trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos

TC: tomografía computarizada

TFGe: tasa de filtrado glomerular estimado

TTP: tiempo hasta la progresión

