

**UNIVERSIDAD DE SALAMANCA  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA**



**EVALUACIÓN DE ESTRATEGIAS  
INMUNES PARA EL CONTROL DEL  
MIELOMA MÚLTIPLE A LARGO PLAZO**

**Tesis Doctoral**

Julio Dávila Valls  
SALAMANCA, 2022



D. Enrique María Ocio San Miguel, Doctor en Medicina y Jefe de Servicio de Hematología del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla de Santander (Cantabria)

Dña. María Victoria Mateos Manteca, Doctora en Medicina y Médico Adjunto del Servicio de Hematología del Hospital Clínico Universitario de Salamanca

Dña. María Consuelo del Cañizo Fernández-Roldán, Doctora en Medicina y Catedrática del Departamento de Medicina de la Universidad de Salamanca

CERTIFICAN:

Que el trabajo realizado bajo su dirección por D. Julio Dávila Valls, titulado “Evaluación de estrategias inmunes para el control del mieloma múltiple a largo plazo” reúne, a su juicio, las condiciones de originalidad y calidad científica requeridas para optar al grado de Doctor en Medicina por la Universidad de Salamanca.

Y para que así conste, firman la presente certificación en Salamanca, a 6 de JUNIO de 2022.

D. Enrique María Ocio San Miguel

Dña. María Victoria Mateos Manteca

Dña. María Consuelo del Cañizo Fernández-Roldán



*A mi familia*



# **AGRADECIMIENTOS**





Al doctor Enrique Ocio por la confianza, compromiso, apoyo constante, paciencia y comprensión, sin los cuales el presente trabajo no se hubiera podido llevar a cabo.

A la doctora M<sup>a</sup> Victoria Mateos por sus buenos consejos, humildad, incansable trabajo y capacidad didáctica.

A la doctora M<sup>a</sup> Consuelo del Cañizo por su sabiduría y enseñanzas.

A los compañeros del Servicio de Hematología del Hospital Universitario de Salamanca, por haber estado ahí cuando este proyecto dio sus primeros pasos y por su apoyo siempre que lo he necesitado.

A los miembros del Grupo de Gammopatías de Castilla y León y a todas las personas que han colaborado en este trabajo, su aportación ha sido indispensable para poder llegar hasta aquí.

A mis compañeros de residencia, Juan Carlos y Sara. Comenzamos a recorrer este camino juntos y, aunque hayamos tenido destinos diferentes, hemos podido llegar los tres al final.

A mis compañeros del Servicio de Hematología del Complejo Asistencial de Ávila. Gracias por estar ahí, por vuestro apoyo y comprensión. Confío en que podamos compartir muchos más éxitos juntos.

A mi familia, porque gracias a ellos, sus enseñanzas, sacrificios, apoyo y preocupaciones me he convertido en la persona que soy.

Y a Patricia. Por su cariño, comprensión y apoyo. Por su complicidad. Por ser mi mejor compañera. Por haber aguantado todo el tiempo dedicado a este trabajo y por sacar siempre lo mejor de mí.

MUCHAS GRACIAS A TODOS.



# ÍNDICE



INTRODUCCIÓN .....	15
1. Reseña histórica.....	17
2. Epidemiología del mieloma múltiple:.....	21
3. Criterios diagnósticos del mieloma múltiple. ....	26
4. El papel del sistema inmune en el mieloma múltiple.....	30
5. Factores pronósticos del mieloma múltiple: diagnósticos y evolutivos. ....	34
6. Opciones de tratamiento en el mieloma múltiple: .....	44
6.1. Primeras medidas terapéuticas utilizadas históricamente:.....	44
6.2. Quimioterapia convencional y esteroides: .....	45
6.3. Inhibidores del proteasoma:.....	50
6.4. Inmunomoduladores: .....	53
6.5. Terapia basada en anticuerpos: .....	58
a) Anticuerpos monoclonales desnudos: .....	58
b) Anticuerpos conjugados: .....	62
c) Anticuerpos biespecíficos: .....	63
6.6. CAR-T: .....	64
7. Tratamiento del mieloma múltiple: .....	66
7.1 Estrategias de primera línea.....	66
a) Pacientes candidatos a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos:.....	66
b) Pacientes no candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos:..	69
7.2 Tratamiento de las recaídas: .....	70
HIPÓTESIS, JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS .....	73

CAPÍTULO 1 .....	79
1. Introducción: .....	81
2. Material y métodos: .....	82
3. Resultados:.....	83
4. Discusión: .....	87
CAPÍTULO 2 .....	91
1. Introducción: .....	93
2. Material y métodos: .....	95
3. Análisis estadístico: .....	96
4. Resultados:.....	97
5. Discusión: .....	108
CAPÍTULO 3 .....	111
1. Introducción: .....	113
2. Material y métodos: .....	115
3. Análisis estadístico: .....	116
4. Resultados:.....	117
5. Discusión: .....	131
DISCUSIÓN GENERAL .....	135
CONCLUSIONES.....	143
ANEXOS .....	147
BIBLIOGRAFÍA .....	163
LISTADO DE ABREVIATURAS.....	189
LISTADO DE TABLAS Y DE FIGURAS .....	193

# **INTRODUCCIÓN**





## INTRODUCCIÓN

El mieloma múltiple (MM) es una enfermedad neoplásica caracterizada por la proliferación de células plasmáticas clonales en médula ósea, con afectación de diversos órganos y con sintomatología característica como la insuficiencia medular (anemia), insuficiencia renal, destrucción ósea o hipercalcemia.

### **1. Reseña histórica.**

Aunque el primer caso descrito se publicó a mediados del siglo XIX, hay datos que evidencian la existencia del MM desde hace siglos. Así, se han descubierto esqueletos de dos varones, de entre 40 y 60 años, localizados en una necrópolis situada en Tebas Oeste y Abidos (alto Egipto), datados entre el año 3200 y el 500 a.C., que presentan hallazgos sugestivos de esta enfermedad (lesiones líticas múltiples, con borde afilado bien delimitado, sin esclerosis ni formación de hueso nuevo, con predominio de esqueleto axial y en la región proximal de huesos largos) (1). También se encontraron dos esqueletos, con afectación similar, en un osario del sur de Alemania, datados entre el año 1400 y el 1800 d.C. (1). Otros posibles casos de MM, descritos por paleontólogos, se han encontrado en Islandia (1000-1400 d.C.), Bretaña medieval, en indios americanos (200-1300 d.C.), en esqueletos de la época precolombina (hasta del año 3300 a.C.) o en un soldado de la época romana (1). Además, se han llegado a encontrar esqueletos con lesiones sugestivas de mieloma múltiple en dinosaurios del periodo jurásico y cretácico, lo cual nos llevaría a situar el origen del MM en el mesozoico (hace 250 millones de años).

El primer caso adecuadamente documentado (pero todavía no denominado como tal) fue descrito por Samuel Solly, un cirujano que ejercía en Londres, en el año 1844: la paciente llamada Sarah Newbury, era una mujer de 39 años (1-4) que presentaba un cuadro de fatiga y dolor óseo secundario a las numerosas fracturas que presentaba (en

## INTRODUCCIÓN

ambos fémures y clavículas, húmero, cúbito y radio derechos), lo cual le provocaba una marcada invalidez. Ingresó debido a la gravedad de sus síntomas que presentaba y falleció cinco días después, aproximadamente cuatro años tras el inicio de los síntomas (1,4). La autopsia reveló que la porción esponjosa del esternón había sido sustituida por una sustancia roja anómala (1,2,4). Solly describió el proceso como inflamatorio, iniciado por una acción mórbida de los vasos sanguíneos, que tiene como consecuencia la absorción de la materia terrosa del hueso que es eliminada posteriormente con la orina (1,4).

Posiblemente el caso de MM más conocido fue el de Thomas Alexander McBean, varón de 45 años, en el año 1845. Su clínica también consistía en dolor óseo muy intenso localizado en pecho, espalda y región lumbar (5,6). El paciente se encontraba muy fatigado y refería que su cuerpo se estaba “anquilosando” por las anomalías que presentaba su orina (1,3,6). Este paciente también presentaba edema, por la que su orina fue analizada. Dicho análisis fue realizado inicialmente por William MacIntyre y Thomas Watson, pero ante la imposibilidad de determinar a qué se debía, enviaron muestras de la misma a Henry Bence Jones, quien determinó que el compuesto hallado en la orina era deutóxido hidratado de albúmina y cuantificó las pérdidas proteicas por orina en 67 gramos diarios (5), sugiriendo buscar esta proteína en otros casos similares que se iban notificando. Esta proteína fue denominada como proteína de Bence Jones por primera vez por Fleischer en 1880 (2). Finalmente, el paciente falleció en 1846, pese a los múltiples tratamientos empleados (flebotomías, sanguijuelas, acero, quinina...) que únicamente aliviaban los síntomas temporalmente.

En 1867, Hermann Weber describe otro caso en un varón joven (40 años), aquejado de fuertes dolores lumbares y esternales y que falleció menos de cuatro meses desde el inicio de los síntomas. Nuevamente, la autopsia reveló la sustitución del esternón por la sustancia roja mencionada en los casos anteriores, lesiones redondeadas en el cráneo,

## INTRODUCCIÓN

vértebras, costillas y pelvis, además de presencia de amiloide (que ya había sido descrito por Virchow en 1854) en riñón y bazo (1,5).

El término “mieloma múltiple” lo acuñó Von Rustizky por primera vez en 1873, tras encontrar en un paciente un total de ocho tumoraciones en la médula ósea, de consistencia blanda y coloración rojiza, que fueron las que recibieron el nombre de “mielomas múltiples” (2,5). Von Rustizky también describió que las células tumorales de dichas masas tenían el núcleo en la periferia de la membrana celular (1,5)

El cuadro completo fue descrito en 1889 por Otto Kahler, en un médico de 46 años llamado Dr. Loos (1–3,5). El cuadro se inició con un dolor torácico intenso agravado por la respiración profunda, dolor intermitente en las costillas, columna, brazos, clavícula derecha y hombro izquierdo que empeoraba con el ejercicio; albuminuria que comenzó dos años después del inicio de los síntomas, anemia con marcada palidez, cifosis grave, pérdida de altura e infecciones bronquiales de repetición. El paciente falleció en 1887 (ocho años desde el inicio de los síntomas) (1,5) y la autopsia reveló nuevamente masas en costillas y vértebras torácicas y una proteína en orina similar a la descrita por Bence Jones.

La célula implicada en el MM, la célula plasmática, fue descrita por primera vez por Santiago Ramón y Cajal en 1890 mientras estudiaba los condilomas sifilíticos. En 1895, Marschalko describió sus características básicas (núcleo excéntrico, palidez perinuclear y citoplasma esférico o irregular) (1,5). En el año 1900, Wright determinó que las células plasmáticas (o las células descendientes de ella) eran las células tumorales del mieloma múltiple (1). Aunque el término “célula plasmática” lo había introducido Waldeyer previamente (en 1875), la descripción dada por Waldeyer no era la de una célula plasmática, sino de lo que parecía un mastocito tisular.

El diagnóstico del MM pudo hacerse en pacientes vivos (previamente, los diagnósticos se realizaban por necropsia) a partir de la introducción, por parte de Arinkin, del aspirado

## INTRODUCCIÓN

esternal de médula ósea en el año 1929. Esto dio lugar a las primeras series de pacientes con mieloma múltiple.

La hiperproteinemia en suero no fue descrita hasta el año 1928 por Perlzweig, quien midió entre 9 y 11 g de globulina en el suero de un paciente con MM. Tiselius utilizó la electroforesis para separar las diferentes fracciones de las globulinas (que designó como  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ) en el año 1938. Un año después, Longsworth utilizó la electroforesis, describiendo el pico monoclonal como un pico “alto, de base estrecha y que simula la aguja de una iglesia” (7). No obstante, la técnica era complicada y no se extendió hasta los años 50 (5), cuando en 1951 se comenzó a emplear el papel filtro como medio de soporte, siendo sustituido posteriormente por el acetato de celulosa (3). Grabar y Williams describieron la inmunoelectroforesis en 1953 (3,8) y Wilson introdujo la inmunofijación en 1964 (3,9).

Waldeström en 1961 determinó las diferencias conceptuales entre gammapatías monoclonales y policlonales, indicando que la hipergammaglobulinemia de banda ancha indica un incremento policlonal de las proteínas (de causa infecciosa o inflamatoria). Por el contrario, la banda estrecha corresponde a una proteína monoclonal y estos pacientes tienen o pueden llegar a tener un proceso neoplásico, como un mieloma o una macroglobulinemia (2,10).

### **2. Epidemiología del mieloma múltiple:**

El mieloma múltiple, pese a ser la segunda neoplasia hematológica más frecuente (10-20% de todas las neoplasias hematológicas) (11–14), es una enfermedad rara (15), con una incidencia anual de 1,7 casos por 100.000 habitantes en hombres y 1,2 casos por 100.000 habitantes en mujeres (11), lo que suponen unos 86.000 casos anuales en todo el mundo, que corresponde con el 0,8-1% de todos los tipos de cáncer diagnosticados anualmente (11,13,15,16). Sin embargo, la incidencia es superior en el mundo occidental, por lo que la incidencia descrita en esta parte del mundo se sitúa en alrededor de 5-6 casos por 100.000 habitantes por año (13,15). La mortalidad global es de 1,2 muertes por 100.000 habitantes en hombres y 0,9 muertes por 100.000 habitantes en mujeres (11), pero en el mundo occidental llega a 4,1 muertes por 100.000 habitantes al año (13). Esto supone que fallecen anualmente unos 63.000 pacientes a nivel mundial, correspondiendo al 0,9% de las muertes anuales por cáncer (15,17).

Por distribución geográfica, la incidencia es superior en las zonas industrializadas (Australia, Nueva Zelanda, Norteamérica y Europa (11)). Por grupos étnicos, la incidencia es el doble en personas de raza negra que en personas de raza blanca, e inferior en personas de origen asiático (11,17,18).

Es una enfermedad que predomina en personas de edad avanzada, con una mediana de edad al diagnóstico de 66-72 años (13,15,18) y una incidencia que se incrementa con la edad (18). Apenas el 40% de los pacientes son menores de 60 años al diagnóstico (14) y es una enfermedad residual es menores de 30 años (0,02-0,3%) (15).

No está demostrado que se trate de una enfermedad hereditaria, aunque efectivamente se han descrito algunos casos de agregación familiar (15,19). Un estudio antiguo del registro sueco del cáncer demostró un exceso de incidencia de riesgo estandarizada de 3,33 (IC95%: 2,11-5,00) por progenitor (20). Algunos estudios han determinado que el riesgo de mieloma múltiple aumenta en familiares de primer grado (hijos) (RR: 2,33;

## INTRODUCCIÓN

IC95%: 1,12-4,26) pero no en familiares de segundo (nietos, hermanos) o tercer grado (sobrinos, bisnietos) (21). De forma similar, otro estudio también mostró incremento de riesgo en familiares de primer grado (RR 1,67; IC95%: 1,02-2,73), especialmente en mayores de 65 años (RR 2,50; IC95%: 1,19-5,27) (22). Un estudio de casos y controles restringió este incremento de riesgo de mieloma múltiple a familiares de primer grado con linfoma de Hodgkin clásico (OR: 1,7; IC95%: 1,0-2,8), pero no en otros tipos de cáncer (23). Sin embargo, otro estudio de caso y controles más antiguo sí que había determinado el incremento de riesgo en personas con familiares afectados de cualquier tipo de cáncer (OR: 1,4; IC95%: 1,1-1,8), si bien, al igual que en el estudio descrito previamente, esta asociación era especialmente marcada con el linfoma de Hodgkin (OR: 2,4; IC95%: 1,4-4,0) (24).

De forma global, la historia familiar de cáncer (pero especialmente neoplasias de origen hematológico y procesos linfoproliferativos) se considera factor de riesgo para el desarrollo de mieloma múltiple (18).

Con respecto a carcinógenos como el tabaco, la mayoría de los estudios no han hallado una relación clara (16). La mayoría de estudios de cohortes mostraron un riesgo relativo entre 0,8 y 1,3; excepto en una cohorte muy concreta y característica (la iglesia adventista del 7º día) en la que el RR era 6,79 (IC95%: 1,37-33,61) en fumadores actuales y 3,01 (IC95% 1,13-8,05) en exfumadores (25). Los estudios de casos y controles, de igual manera, muestran unas *odds ratio* de en torno a 1, tanto de forma global como en los subgrupos analizados (16). Sin embargo, algún estudio aislado halló como factor de riesgo el fumar más de 25 cigarrillos diarios (OR: 3,8; IC95%: 1,3-11,1;  $p=0,007$ ) (26). Sorprendentemente, también hay estudios en los cuales, en varones, había una menor proporción de pacientes con mieloma múltiple entre los fumadores (0,15%) que entre los no fumadores (0,32%), HR 0,67; IC 95%: 0,48-0,93;  $p=0,018$ . En dicho estudio, no se halló ninguna asociación en las mujeres (27). Finalmente, un metaanálisis del año 2013 que incluyó hasta 39 estudios (26 estudios de casos y

## INTRODUCCIÓN

controles y 13 estudios de cohortes) concluyó que no hay asociación entre tabaquismo y mieloma múltiple y ninguno de los subanálisis (sexo, edad, fumador actual o exfumador, consumo de puros o de pipa, número de cigarrillos fumados o tiempo de tabaquismo), encontraron ninguna asociación al respecto (28).

Tampoco se ha demostrado la existencia de relación entre el consumo de alcohol y el mieloma múltiple. Sin embargo, hay algún estudio aislado que, marginalmente, asocia el consumo de combinados de alcohol a esta enfermedad (OR 1,7; IC95%: 1,0-2,7) (29). Por el contrario, hay dos estudios que sugieren un discreto efecto protector del alcohol (OR 0,5; IC95%: 0,3-0,9) (30,31).

Apenas se han obtenido datos que sugieran algún tipo de asociación entre la alimentación y el mieloma múltiple. Algunos estudios han descrito menor riesgo de esta enfermedad en personas que consumen elevada cantidad de pescado, vegetales verdes y betacarotenos, mientras que el consumo de grasa, mantequilla, hígado y retinol se asocia a mayor riesgo de mieloma (32). Otros estudios han descrito un incremento de riesgo en pacientes blancos con sobrepeso (índice de masa corporal (IMC) entre 25 y 29,9 kg/m<sup>2</sup>; OR 1,5; IC95%: 1,1-2,0) y obesos (IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>; OR 1,9; IC95%: 1,2-3,1). Resultados similares, pero sin alcanzar significación estadística, se observaron en pacientes de raza negra que presentaban las mismas características (33), y, nuevamente, la ingesta abundante de vegetales, pescado y suplementos vitamínicos (vitamina C) se asociaron con un menor riesgo de mieloma en este estudio (33). Otro estudio de casos y controles determinó como factor de riesgo la toma de mantequilla (OR 2,0; IC95%: 1,1-3,6; p=0,017); la toma de yogur de 4 a 7 veces por semana (OR 2,4; IC95%: 1,3-4,7; p=0,005) y como factor protector tomar vegetales de 4 a 7 veces por semana (OR 0,4; IC95%: 0,1-0,9; p=0,027) (26). Estos resultados han sido posteriormente confirmados en el estudio EPIC (34). Con respecto al consumo de carne, no se han hallado datos relevantes (11).

## INTRODUCCIÓN

Con respecto a la obesidad, los datos son bastante sugestivos de que se trata de un factor de riesgo de mieloma múltiple (11,16), si bien la asociación no es definitiva. Una posible causa a esta asociación residiría en que los pacientes obesos tienen niveles elevados de IL-6, y mayor biodisponibilidad del factor de crecimiento de la insulina (IGF), que están relacionados con el desarrollo de la enfermedad (11). Además, un estudio reciente sugiere que una distribución adiposa desfavorable incrementa el riesgo de MM (OR 1,36; IC95%: 1,09-1,70), (35), pero son necesarios nuevos estudios para valorar si la modificación en el estilo de vida es capaz, efectivamente, de reducir el riesgo de MM (36). Con respecto al ejercicio físico, se han realizado algunos estudios de casos y controles que han determinado que las horas de ejercicio físico no se asocian con protección frente al mieloma múltiple (37–40).

También se ha estudiado el factor hormonal en base a la diferencia de incidencia por sexo (aproximadamente 1,5-2 veces superior en hombres que en mujeres) (11,17,18), y en que la obesidad, que sí parece relacionarse con incremento de riesgo de mieloma (33), induce cambios hormonales en los pacientes, que podrían incrementar el riesgo de algunos tipos de cáncer (endometrio, mama, próstata, colorrectal) (41). Sin embargo, no se ha podido demostrar que exista asociación entre el uso de terapia hormonal sustitutiva y el mieloma múltiple (al contrario de lo que sucede en cáncer de mama y de ovario, por ejemplo), ni tampoco con respecto al número de embarazos, edad del primer embarazo o número de abortos (16).

Con respecto a factores ocupacionales, las radiaciones ionizantes se han considerado factor de riesgo desde hace tiempo (11,16). Un estudio reciente realizado con el Registro Nacional de Trabajadores de la Radiación británico (NRRW) encontró relación entre la dosis de radiación recibida y el MM (además del linfoma no Hodgkin) (42), pero otros estudios también recientes han hallado, simplemente, un muy discreto exceso de riesgo, que no fue estadísticamente significativo ( $p=0,654$ ) (43). Además de esto, una revisión reciente de once meta-análisis (que incluyeron 165 estudios) ha permitido establecer



## INTRODUCCIÓN

otras profesiones que implicarían un mayor riesgo de presentar mieloma múltiple (44). Es el caso de los granjeros, en los cuales se ha hallado relación con los pesticidas, pero no se ha demostrado relación con el glifosato (29,44-47); los bomberos (por relación con bencenos, aldehídos, hidrocarburos aromáticos policíclicos, etc) (44,48,49), peluquería (por el empleo de formaldehído, compuestos de amonio, polivinilpirrolidona y solventes orgánicos) (44,50), exposición a sistemas de escape de automóviles e industria del petróleo (pero sin haberse podido establecer una clara relación directa con el petróleo, sus derivados o el benceno) (44,51,52). Asimismo, la exposición al cloruro de metileno se asoció significativamente con riesgo de mieloma múltiple en un meta-análisis (OR: 2,04; IC95%: 1,31-3,17) (44,53). Finalmente, se detectó un ligero exceso de riesgo, no significativo, en trabajadores del aluminio, pero no en trabajadores de hierro, fundición de aluminio o en trabajadores del asfalto (44,54).

Por último, el papel del sistema inmune en el mieloma múltiple es decisivo, por lo que se desarrollará de forma más extensa en el apartado 4 de esta introducción.

### **3. Criterios diagnósticos del mieloma múltiple.**

Los criterios diagnósticos actuales del mieloma múltiple datan del año 2014 (55). De acuerdo con dichos criterios, el MM se determina por la presencia de un 10% de células plasmáticas clonales en médula ósea o por la presencia de plasmocitomas óseos o extramedulares, y al menos uno de los eventos definitorios de mieloma múltiple. Los eventos definitorios de mieloma múltiple son la evidencia de daño orgánico terminal que se pueda atribuir a la proliferación de células plasmáticas (hipercalcemia mayor de 0,25 mmol/L o 1 mg/dL sobre el límite superior de la normalidad; calcio sérico mayor de 2,75 mmol/L o 11 mg/dL; insuficiencia renal con un aclaramiento inferior a 40 mL/minuto o creatinina sérica mayor a 177  $\mu$ mol/L (2 mg/dL); anemia con hemoglobina de 20 g/L por debajo del límite inferior de la normalidad o inferior a 100 g/L; o una o más lesiones osteolíticas en radiografía, TAC o PET); o uno de los siguientes biomarcadores de malignidad (células plasmáticas clonales en médula ósea  $\geq 60\%$ ; ratio cadenas ligeras libres en suero afecta/no afecta  $\geq 100$ , siendo la afecta  $>100$  mg/L; o  $>1$  lesión focal en RMN (cada lesión focal debe tener como mínimo 5 mm o más de tamaño) (55). Estos biomarcadores de malignidad se incluyeron en la definición de mieloma múltiple porque identifican aquellos pacientes que son subsidiarios de iniciar tratamiento antes de llegar a tener daño orgánico, dado que tienen un 80% de probabilidad de progresión a mieloma múltiple en el plazo de dos años (55,56). Con esta nueva definición de mieloma múltiple, el mieloma múltiple smoldering o quiescente queda restringido a la presencia de un pico monoclonal sérico (IgG o IgA)  $\geq 30$  g/L o urinario  $\geq 500$  mg en 24 horas y/o células plasmáticas clonales en médula ósea entre el 10 y el 60%, y ausencia de los eventos definitorios de mieloma (o de amiloidosis).

La introducción de los eventos definitorios de mieloma suponen el cambio principal con respecto a los criterios previos del IMWG de 2003 (57), lo cual ha provocado que mielomas que en el pasado se considerarían quiescentes, en el momento actual

## INTRODUCCIÓN

cumplen criterios de mieloma múltiple (y por tanto, con indicación de tratamiento). En dichos criterios de 2003, se especificaba que se deben cumplir tres premisas para considerar un mieloma múltiple sintomático: presencia de componente monoclonal en suero y/o orina (sin especificar cantidad); presencia de células plasmáticas clonales en médula ósea (sin especificar porcentaje) y daño orgánico (entre los que no se incluía el filtrado glomerular  $< 40$  mL/minuto, pero sí que incluía la hiperviscosidad o las infecciones bacterianas recurrentes (2 o más al año) (57). La justificación para no incluir un valor mínimo de componente monoclonal residía en que el 40% de los pacientes con mieloma múltiple tenía un componente monoclonal de menos de 30 g/L, pero un 97% tenía algún componente monoclonal detectable en suero y/o orina (57). Similar justificación se propuso para no incluir un % de células plasmáticas (el 5% de los pacientes tienen menos de 10% de células plasmáticas clonales en médula ósea) (57). Esto dejaba como criterio más decisivo para el diagnóstico y, por lo tanto para el inicio de tratamiento, la presencia de daño orgánico, lo que puede tener como consecuencia implantar una terapia en un momento demasiado tardío. No obstante, los criterios de 2003 tuvieron gran importancia, ya que permitieron unificar los criterios diagnósticos del mieloma múltiple, dado que previamente existían criterios diferentes según el grupo cooperativo (PETHEMA, nórdico, británico, etc), lo cual dificultaba poder equiparar resultados terapéuticos. Del mismo modo, el hecho de que estos criterios fueran simples permitió una gran aceptación y aplicabilidad de los mismos en la práctica diaria (57).

Otros cambios presentes en los criterios de 2014 son la introducción de nuevas pruebas de imagen para detectar afectación ósea y extramedular (TAC, RMN o PET-TAC) y la introducción del filtrado glomerular para la valoración del daño renal (55) dado que la cifra de creatinina aislada puede no ser capaz de cuantificar un daño renal lo suficientemente importante como para justificar el inicio de tratamiento.

En los criterios de 2014 no se introduce un valor mínimo de componente monoclonal, al igual que en los de 2003, y su presencia únicamente distingue entre mieloma secretor y

## INTRODUCCIÓN

no secretor (55), pero vuelve a introducirse el valor mínimo de 10% de células plasmáticas clonales (o presencia de infiltración en la biopsia de médula ósea o plasmocitoma). Sin esta condición el daño CRAB no puede ser atribuido a la proliferación de células plasmáticas y por tanto el paciente no puede ser clasificado como mieloma múltiple (55).

Finalmente, se eliminan algunos factores que en los criterios de 2003 justificaban el inicio de tratamiento, como la hiperviscosidad (cuando está presente, suele coexistir otra sintomatología CRAB que ya justifica el tratamiento por sí sola), amiloidosis de cadenas ligeras (por ser otra enfermedad, y su presencia en una gammapatía no implica automáticamente que se trate de un mieloma múltiple), las infecciones recurrentes (que son muy frecuentes en pacientes ancianos y, por tanto, muy inespecíficas) o la neuropatía periférica (que es secundaria al efecto de la propia proteína monoclonal sobre los nervios y no implica una transformación maligna de una MGUS). Todo lo anteriormente expuesto y la inclusión de los nuevos biomarcadores de malignidad hacen que estos condicionantes, que en el pasado pudieron ser importantes para indicar tratamiento del mieloma, en el momento actual ya no jueguen dicho papel (55).

Un aspecto relevante en la actualidad es el manejo de los pacientes con mieloma múltiple asintomático. Tradicionalmente se ha considerado la abstención hasta el desarrollo de síntomas como el estándar de tratamiento, sin embargo, actualmente se propugna que la decisión de tratamiento puede estar determinada por el riesgo de progresión a mieloma múltiple. Así, existen otros elementos que no se han incluido dentro de los biomarcadores de malignidad de los criterios de la IMWG, pero que juegan también un papel en el riesgo de progresión. Es el caso de del inmunofenotipo aberrante de las células plasmáticas (<95%: tiempo hasta progresión (TTP) no alcanzado; >95%: TTP 34 meses;  $p < 0,001$ ) (55,58); inmunoparesia (supresión de una o más de las inmunoglobulinas policlonales (58); niveles de células plasmáticas circulantes elevados (< $5 \times 10^6/L$ : TTP 57 meses;  $>5 \times 10^6/L$ : TTP 12 meses;  $p < 0,001$ ) (55,59); alteraciones

## INTRODUCCIÓN

citogenéticas de alto riesgo (t(4;14): TTP 5,7 años vs 2,9 años;  $p=0.003$ ; del17: TTP 5,6 años vs 2,0 años;  $p=0,001$ ; ganancia de 1q (TTP NA vs 3,8 años;  $p=0,02$ ); o la hiperdiploidía (SI: TTP 3,9 años; NO: TTP no alcanzado;  $p=0,016$ ) (55,60,61); incremento progresivo del componente monoclonal (patrón evolving: TTP 1,3 años; no evolving: TTP 3,9 años;  $p=0,007$ ) (62); elevada tasa de proliferación de células plasmáticas en médula ósea (PCLI $>1$ : TTP 1,2 años; PCLI  $<1$ : TTP 2,6 años;  $p<0,001$ ) (63) o deterioro de la función renal de más del 25% con incremento del componente monoclonal urinario o de la ratio de cadenas ligeras libres en suero (55). Basándose en estos marcadores de riesgo, un ensayo clínico del Grupo Español de Mieloma aleatorizado demostró, en pacientes con mieloma múltiple quiescente según los criterios diagnósticos anteriores al año 2014 de alto riesgo de progresión según los criterios de PETHEMA ( $>95\%$  de células plasmáticas patológicas e inmunoparesia) o de la clínica Mayo ( $> 3$  g/dl de componente monoclonal y  $>10\%$  de CP en la MO) que recibieron tratamiento con lenalidomida-Dexametasona, un beneficio no solo en la supervivencia libre de progresión (mediana no alcanzada vs 21 meses; Hazard ratio (HR) 0,18;  $p<0,001$ ), sino también en la supervivencia global (supervivencia a 3 años: 94% vs 80%; HR 0,31;  $p=0,03$ ) (64). Otro ensayo posterior, en este caso en pacientes con MM quiescente de riesgo intermedio y alto, también demostró beneficios en cuanto a supervivencia libre de progresión en los pacientes que recibieron lenalidomida (HR 0,28;  $p=0,002$ ), pero en este caso no demostró diferencias en cuanto a supervivencia global (HR 0,46; IC95% 0,08-2,53) (65). Actualmente hay en marcha muchos ensayos clínicos en estos pacientes con diferentes estrategias que permitirán dilucidar la mejor estrategia para ellos.

### **4. El papel del sistema inmune en el mieloma múltiple.**

En todos los tipos de cáncer, existe un estado de inmunosupresión que permite que las células tumorales evadan al sistema inmune, y con ello, escapen a su control (66). El microambiente inmunológico termina induciendo una interacción entre las células tumorales y las células del estroma a través de moléculas de adhesión y citoquinas que favorecen el crecimiento y supervivencia tumoral, la resistencia a fármacos, y estimulan la angiogénesis y promueven un metabolismo óseo alterado (67). Esta interacción patológica, disminuye además la respuesta inmune frente a las células tumorales (68).

En el mieloma múltiple existe tanto una inmunodeficiencia humoral como celular (68,69), junto a un incremento de células T reguladoras, B reguladoras, o células mieloides supresoras de la médula ósea, que contribuyen a crear el ambiente inmunosupresor que proporciona una ventaja proliferativa a las células plasmáticas (68). Algunos de los componentes implicados son el factor de crecimiento transformante beta (TGF- $\beta$ ), IL-10, IL-6, factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), FAS ligando, MUC-1 y COX-2 (67).

TGF- $\beta$  mantiene la tolerancia y controla las respuestas inflamatorias a través de la regulación de las células inmunes (67). Las células del mieloma producen TGF- $\beta$  que suprime la respuesta inmune de las células T contra las células plasmáticas, a través de la vía de la IL-2 (70–72) y mediante el aumento de proliferación de células T reguladoras (73). Aunque el TGF- $\beta$  inhibe la proliferación de células B y la producción de inmunoglobulinas, las células plasmáticas tumorales no se ven afectadas por esta inhibición (67).

IL-10, por su parte, está implicado en la diferenciación de la célula B en célula plasmática (67).

## INTRODUCCIÓN

IL-6 es una citoquina proinflamatoria implicada en la diferenciación de la célula B a célula plasmática, la diferenciación macrófaga y la respuesta inflamatoria aguda (67). Favorece la diferenciación de las células T CD4+ Th2 e inhibe a las Th1 (67,74,75).

VEGF controla la neoformación y permeabilidad de los vasos sanguíneos, permitiendo incrementar la vascularización tumoral. En el mieloma permite el crecimiento, supervivencia y migración de las células tumorales, incrementa la producción de IL-6 e inhibe el desarrollo de las células T y la maduración de las células dendríticas (67,76–78).

FAS ligando se expresa por las células T e interactúa con el receptor FAS de la célula diana, induciendo la apoptosis en la misma (67). Sin embargo, las células mielomatosas son capaces de expresar FAS ligando, e inducir la apoptosis de las propias células T (que presentan mayor expresión de FAS en los pacientes con mieloma múltiple) (67,79).

MUC-1 es una glicoproteína de membrana cuya expresión se ve incrementada en las células mielomatosas, y cuyos niveles se han relacionado con el pronóstico del mieloma. Modifica la diferenciación de las células dendríticas (hacia un fenotipo regulador) y tiene un papel en la apoptosis de las células T (67,80,81).

La sobreexpresión de COX-2 y prostaglandina E2 disminuyen la inmunidad antitumoral, mediante la inhibición de la actividad macrófaga y de las células T, favoreciendo un incremento de los linfocitos Th2 (67,82).

Con respecto a la inmunodeficiencia celular, se ha descrito una disminución tanto de las células B CD19+ como de las células T CD4+ y CD8+, lo cual se asocia con mal pronóstico (67). Los precursores circulantes de las células dendríticas mieloides y plasmocitoides son menores en los pacientes con mieloma múltiple que en las personas sanas, situación en la que juega un papel importante la IL-6 (67). Además estas células, una vez que han madurado, presentan niveles de HLA-DR, CD40 y CD80 inferiores, perdiendo su capacidad de inducir la proliferación de células T (68,83). Otras citoquinas

## INTRODUCCIÓN

capaces de inhibir la función de las células dendríticas se han enumerado con anterioridad, como el TGF- $\beta$ , IL-10, VEGF, MUC-1, COX-2 (67,77,78,81,82), además de la  $\beta$ 2-microglobulina y la indolamina 2,3-dioxigenasa (67,84,85). El número total de células dendríticas en pacientes con mieloma es controvertido, aunque parece que, en estadios avanzados, están disminuidas. En cualquier caso, lo que parece evidente es que su funcionalidad es defectuosa (68).

Los linfocitos T también se ven afectados en el mieloma múltiple, tanto a nivel numérico como funcional. Se observa linfopenia a expensas de linfocitos CD4+, inversión de la ratio CD4+/CD8+ (que se asocia con enfermedad más avanzada, mayor riesgo de recaída y menor supervivencia) (86,87) o alteración de la ratio Th1/Th2 en los linfocitos T CD4+ (88). Los reordenamientos del receptor de la célula T (TCR) están alterados y las respuestas de las células T efectoras contra las células tumorales están inhibidas (68). Las células T reguladoras son funcionalmente normales, tienen niveles intracelulares elevados de IL-10 y TGF- $\beta$  (68) y parecen estar incrementadas en número en los pacientes con mieloma múltiple (89).

En relación a las células B, los pacientes con mieloma múltiple presentan con frecuencia hipogammaglobulinemia, lo que refleja disminución o desaparición de las células plasmáticas normales (90,91). Esta desaparición parece estar inversamente relacionada con el estadio de la enfermedad (91).

El recuento de células natural killer (NK) parece estar conservado, o incluso incrementado, en estadios precoces del mieloma múltiple (92), mientras que en los estadios avanzados es habitual un descenso en la cifra absoluta (92,93). Adicionalmente, los pacientes con mieloma múltiple presentan menores niveles de CD16 en las células NK, induciendo una menor citotoxicidad (92,94) y asociándose con peor pronóstico del mieloma múltiple (95).



## INTRODUCCIÓN

En el apartado 6 de esta introducción (fármacos empleados en el tratamiento del mieloma múltiple) se desarrollará, de forma más específica, la importancia del sistema inmune en el mecanismo de acción de algunos de estos fármacos (por ejemplo, inmunomoduladores o anticuerpos monoclonales).

### **5. Factores pronósticos del mieloma múltiple: diagnósticos y evolutivos.**

El mieloma múltiple es una enfermedad que, en el momento actual, se considera incurable para la mayoría de los pacientes. Existen numerosos factores que modulan el pronóstico de la enfermedad, algunos de ellos presentes al diagnóstico y otros que aparecen en la evolución de la enfermedad.

- **Estadificación:**

El sistema de estadificación más antiguo, empleado durante décadas (96) es el Durie-Salmon (97). Fue publicado en el año 1975 y tenía como objetivo medir la masa celular del mieloma múltiple.

Cada estadio se subdividía en función de que la función renal fuera normal (A) o anormal (B) (97). Esta estadificación tenía implicaciones en la supervivencia global, con mayores supervivencias en los pacientes con baja masa tumoral (estadio I) que en los pacientes con alta masa tumoral (estadio III), reflejándose también en una mayor probabilidad de alcanzar respuesta (97).

## INTRODUCCIÓN

ESTADIO	CARACTERÍSTICAS	MASA CELULAR	SUPERVIVENCIA
I	Todas: Hb > 10 g/dL Calcio < 12 mg/dL Rx normal CM bajo: -IgG < 5 g/dL -IgA < 3 g/dL -BJ < 4 g/24h	$<0,6 \times 10^{12}$ células/m <sup>2</sup>	I-A: 191 meses I-B: sin pacientes
II	No cumple características de estadio I ni estadio III	$0,6-1,2 \times 10^{12}$ células/m <sup>2</sup>	II-A: 54 meses II-B: 11 meses
III	Al menos una: Hb < 8,5 g/dL Calcio > 12 mg/dL Lesiones óseas graves CM alto: -IgG > 7 g/dL -IgA > 5 g/dL -BJ > 12 g/24h	$>1,2 \times 10^{12}$ células/m <sup>2</sup>	III-A: 34 meses III-B: 5 meses

**Tabla A:** sistema de estadificación de Durie-Salmon.

En el año 2005 se publicó un nuevo sistema de estadificación, el International Staging System (ISS) (98), que además de ser más sencillo de utilizar, eliminaba algunos aspectos de subjetividad que estaban presentes en el Durie-Salmon (como la afectación ósea) (96). El ISS únicamente tiene en cuenta el valor de beta2-microglobulina (B2M) y albúmina que, sin embargo, no son específicos del mieloma múltiple y pueden verse alterados por otras comorbilidades del paciente (96).

## INTRODUCCIÓN

ESTADIO	CARACTERÍSTICAS	SUPERVIVENCIA GLOBAL
I	- B2-microglobulina < 3,5 mg/L y Albúmina ≥ 3,5 g/dL	62 meses
II	- B2-microglobulina 3,5-5,5 mg/L - B2-microglobulina < 3,5 mg/L y albúmina < 3,5 g/dL	44 meses
III	- B2-microglobulina ≥ 5,5 mg/L	29 meses

**Tabla B:** sistema de estadificación ISS.

La sencillez del ISS ha favorecido su utilización desde entonces, con una actualización publicada en el año 2015 (ISS revisado, R-ISS), que incluyó como parámetros (además de la B2M y la albúmina) la LDH y la citogenética de alto riesgo (t(4;14), t(14;16) y del 17p) (99).

ESTADIO	CARACTERÍSTICAS	SLP	SG
I	- ISS I y LDH normal y CTG de riesgo estándar	66 meses	NA
II	- No cumple criterios de R-ISS I o III	42 meses	83 meses
III	- ISS III y LDH elevada y/o CTG de alto riesgo*	29 meses	43 meses

\*t(4;14), t(14;16) o del (17p)

**Tabla C:** sistema de estadificación ISS revisado.

En la actualidad, los pacientes son estadificados tanto con el ISS como con el R-ISS, aunque, por norma general, el estadio no implica cambios relevantes en cuanto al tratamiento de inducción.

## INTRODUCCIÓN

- **Anomalías citogenéticas:**

Tradicionalmente, se ha empleado la citogenética convencional (cariotipo) para determinar las anomalías citogenéticas, detectando preferentemente las anomalías numéricas. Sin embargo, algunas translocaciones de interés, como la t(4;14), no se podían detectar con cariotipo convencional (100). Por este motivo, el cariotipo ha sido reemplazado por la hibridación in situ fluorescente (FISH).

Las translocaciones t(4;14), t(14;16), ganancia de 1q, pérdida de 1p y deleción 17p son las alteraciones más frecuentes y de mayor impacto pronóstico negativo (100,101), al igual que la translocación t(14;20) o la hipodiploidía. Por el contrario, la hiperdiploidía se asocia con un mejor pronóstico, mientras que la deleción 13q, que en el pasado tenía importancia, no ha demostrado, de forma aislada, tener peor pronóstico (100,101). Estas alteraciones citogenéticas podrían tener un potencial impacto en la decisión terapéutica de los pacientes, aunque hasta ahora la evidencia de su capacidad revertir el mal pronóstico es limitada y queda reducida a estudios retrospectivos donde se observa un beneficio para estos pacientes. Así, la realización de dos trasplantes autólogos consecutivos (100,102,103) o el tratamiento con inhibidores del proteasoma como bortezomib o carfilzomib (a diferencia de los IMiDs, por ejemplo) parece revertir (al menos parcialmente) el pronóstico negativo de algunas alteraciones como la t(4;14) (100).

- **Enfermedad extramedular y leucemia de células plasmáticas:**

Al igual que en otras enfermedades hematológicas, la afectación extramedular en el mieloma múltiple confiere *per se* un peor pronóstico. Además, se asocia con mayor frecuencia con t(14;16) y t(14;20) (96). La afectación extramedular por mieloma múltiple tienen una incidencia de alrededor del 4-7% al diagnóstico (104,105), siendo los lugares más afectados la pared torácica, hígado, ganglios linfáticos, piel/tejidos blandos y área paraespinal (104). La incidencia parece estar aumentando recientemente, en parte por

## INTRODUCCIÓN

el uso de técnicas más sensibles para su detección (105). La supervivencia libre de progresión y la supervivencia global reportada en estos pacientes han sido siempre, de forma significativa, inferiores en los pacientes con enfermedad extramedular (SLP: 21% a 5 años; SG: 31% a 5 años) que en los pacientes que no la tenían, incluso pese al empleo de los nuevos fármacos (SLP: 50% a 5 años; SG: 59% a 5 años) (104). Las recaídas extramedulares, igualmente, tienen muy mal pronóstico y en un estudio retrospectivo se observó una supervivencia global de apenas 6,5 meses tras la recaída extramedular (1 año: SG 35,8%; 3 años: SG 17,8%) (106). La afectación del sistema nervioso central y cutánea también tienen muy pronóstico muy adverso, con supervivencias globales de 6,7 meses y 8,5 meses, respectivamente (107,108).

Finalmente, la leucemización del mieloma múltiple (leucemia de células plasmáticas, definida como la presencia células plasmáticas que representen más de 20% del total de leucocitos o más de 2.000/ $\mu$ L en sangre periférica) (109) también presenta un pronóstico muy desfavorable, con una supervivencia global de entre 12 y 23 meses en la leucemia de células plasmáticas primaria (110,111), pero apenas de 4,2 meses (SG 1 año: 19%) en la leucemia de células plasmáticas secundaria (transformación leucémica de un mieloma en recaída o refractario) (96,112). Recientemente se ha propuesto una modificación de estos criterios ya que la presencia de células plasmáticas circulantes en sangre periférica por encima de un 5% se asocia con peor pronóstico (113)

- **Otros factores pronósticos relacionados con la enfermedad:**

La presencia de células plasmáticas con morfología plasmablástica (núcleo de gran tamaño, nucleolo de al menos 2  $\mu$ m, citoplasma escaso), aunque es poco frecuente (alrededor del 8,2% de los casos) (114), se asoció con mayor deterioro de la función renal, hipercalcemia y anemia que en los no plasmablásticos en un estudio de 1998 (114). Además presentó una mayor tasa de progresiones (30,6% vs 11,8%;  $p < 0,001$ ), menor supervivencia libre de progresión (1,1 años vs 2,7 años) y menor supervivencia

## INTRODUCCIÓN

global (1,9 años vs 3,7 años) (114). Otro estudio del año 2015 asoció la morfología plasmablástica con menor hemoglobina, mayor LDH, menor albúmina, mayor B2M, ISS III, afectación ósea avanzada y mieloma sintomático, pero no con citogenética de alto riesgo (115).

Por otra parte, un estudio sueco que incluyó 14.798 pacientes (diagnosticados entre 1976 y 2005) demostró que los pacientes diagnosticados de gammapatía monoclonal de significado incierto que evolucionan a mieloma múltiple sintomático, tienen mejor pronóstico que aquellos en los que no diagnostica la GMSI previamente al diagnóstico de mieloma (SG: 2,79 vs 2,14 años; HR 0,86; p=0,008) (116).

El isotipo de cadena pesada afecta también tiene impacto pronóstico. En este sentido, los mielomas IgA tienen peor pronóstico por su asociación con mayor frecuencia a la t(4;14) (96), mientras que los mielomas IgD, aunque muy poco frecuentes, se asocian con enfermedad más agresiva que parece impactar en una menor supervivencia con respecto a otros tipos de mieloma (117).

Ya hemos mencionado como la ratio de cadenas libres en suero al diagnóstico es uno de los biomarcadores que por sí mismo pueden indicar necesidad de tratamiento en un mieloma múltiple (55), pero la presencia de valores elevados al diagnóstico o su modificación evolutiva con el tratamiento también parece tener impacto en el pronóstico de los pacientes. Así, una cadena libre superior a 700 mg/L en el momento del diagnóstico es un factor de riesgo independiente para peor supervivencia libre de progresión y supervivencia global, independientemente del pico monoclonal (118). Estos pacientes con cadena ligera libre afecta mayor a 700 mg/L (pero con pico monoclonal inferior a 2,5 g/dL) son pacientes de mayor edad, con mayor deterioro de la función renal y con ISS III (118); mientras que una cadena ligera libre afecta > 700 mg/L junto con un pico monoclonal elevado (mayor a 2,5 g/dL) se asocia con mayor infiltración por células plasmáticas en médula ósea y mayor grado de anemia (118). Una ratio de cadenas ligeras libres en suero alterada previa al trasplante autólogo, y en el día +30 post-

## INTRODUCCIÓN

trasplante, se asocia con peor pronóstico que aquellos que tienen dicha ratio normal (119). En otro estudio se emplea la diferencia de cadenas ligeras libres en suero como criterio de respuesta, nuevamente los pacientes que no alcanzan respuesta post-trasplante autólogo mediante este método tienen peor pronóstico que los que sí que lo tienen (120).

El patrón de infiltración de médula ósea por resonancia magnética nuclear puede tener también implicaciones pronósticas, ya que el patrón de infiltración difuso tiene peor pronóstico que el focal y el normal, con una supervivencia global de 40, 60 y 102 meses, respectivamente ( $p < 0,001$ ). No obstante, se observa una notable mejoría en los pacientes con patrón difuso que recibieron nuevos fármacos con respecto a los que recibieron tratamiento convencional (SLP 47 vs 24 meses;  $p = 0,007$ ) (121). Otro estudio demostró que el número de lesiones focales por resonancia magnética tras tratamiento es factor pronóstico (0 lesiones focales tras tratamiento: 100% de SG a 2 años; de 1 a 10 lesiones focales: 91%, de 11 a 20 lesiones focales: 64% y más de 20 lesiones focales: 57%;  $p < 0,001$ ) (122). Sorprendentemente, en este estudio las lesiones focales al diagnóstico no se asociaron con cambios en el pronóstico (122). La desaparición de lesiones del diagnóstico tras tratamiento, por PET-TAC, también se asocia a mejor pronóstico (123,124).

La inmunoparesia es la disminución de, al menos, una de las inmunoglobulinas policlonales (125) y está presente en la mayoría (>85%) de los pacientes con mieloma múltiple al diagnóstico (126,127). Su presencia al diagnóstico, según algún estudio, se asocia a peor pronóstico con respecto aquellos pacientes que mantienen normales las inmunoglobulinas policlonales (126–128). La normalización o no de las inmunoglobulinas policlonales tras trasplante autólogo también ha demostrado tener valor pronóstico en algunos estudios (129,130).

Un factor cada vez más relevante es la respuesta al tratamiento instaurado. En este sentido, la negativización de la enfermedad medible residual (EMR), ya sea mediante



## INTRODUCCIÓN

citometría de flujo, secuenciación masiva (NGS) o mediante prueba de imagen (PET-TAC), es un claro factor pronóstico favorable, de hecho está incluido en los criterios de respuesta del mieloma múltiple (131), y su empleo está bastante generalizado en la evaluación de la respuesta en diferentes momentos evolutivos del tratamiento (inducción, trasplante, consolidación, mantenimiento...), teniendo impacto pronóstico en todos ellos (132). Por ejemplo, un estudio del Grupo Español de Mieloma, con 133 pacientes (candidatos y no candidatos a trasplante) que se encontraban en al menos muy buena respuesta parcial, demostró diferencias entre alcanzar o no EMR negativa en cuanto a tiempo hasta la progresión (TTP) (80 vs 31 meses,  $p < 0,0001$ ) y supervivencia global (no alcanzada vs 81 meses,  $p = 0,02$ ) (133). El nivel de positividad de la EMR ( $>10^{-3}$ , entre  $10^{-3}$  y  $10^{-5}$ , y  $<10^{-5}$ ) también tuvo impacto con respecto a tiempo hasta la progresión y supervivencia global (133). Además, seleccionando únicamente los pacientes que habían alcanzado remisión completa, hubo diferencias significativas en cuanto a tiempo hasta la progresión en los pacientes que alcanzaron EMR negativa (131 meses) con respecto a los que tuvieron positiva (35 meses),  $p = 0,0009$  (133). La concordancia entre los diferentes métodos empleados para medir la EMR fue elevada (citometría de flujo y secuenciación: 83%; PCR y secuenciación: 85%) (133). Otro estudio británico analizó la EMR como variable continua (y no dicotómica) en 397 pacientes que recibieron trasplante autólogo, con una supervivencia global que se incrementaba prácticamente 1 año con cada logaritmo de reducción de la misma (1 año de SG para  $>10\%$ ; 4 años entre 1 y  $10\%$ ; 5,9 años entre 0,1 y  $1\%$ ; 6,8 años entre 0,01 y 0,1% y 7,5 años para  $<0,01\%$ ),  $p < 0,001$  (134). También se apreció impacto en la supervivencia libre de progresión (0,8 años de SLP para  $>10\%$ ; 1,7 años entre 1 y  $10\%$ ; 1,9 años entre 0,1 y  $1\%$ ; 2,7 años entre 0,01 y 0,1% y 3,1 años para  $<0,01\%$ ),  $p < 0,001$  (134). La importancia de la EMR negativa en el pronóstico de los paciente hace que se trate del objetivo a alcanzar en el tratamiento del mieloma múltiple, lo cual se refleja en que se considera un objetivo (primario o secundario) en muchos de los ensayos clínicos que se desarrollan en la actualidad (135,136).

## INTRODUCCIÓN

La detección de ADN circulante en sangre periférica, tiene una gran sensibilidad y concuerda adecuadamente con la médula ósea (137), lo cual podría permitir detectar la enfermedad (o su recaída) de forma precoz (antes de la positivización de otros parámetros) y de una forma menos cruenta que la realización de aspirado/biopsia de médula ósea (137).

Por último, existen diferentes factores del paciente que tienen también influencia pronóstica. La edad cronológica (y la consecuente fragilidad) es un factor pronóstico fundamental, ya que determina la actitud terapéutica (candidato o no a trasplante autólogo) (96,102,103) y la tolerabilidad al tratamiento que va a recibir. En un estudio de 2008 del IMWG se demostró que los pacientes mayores de 50 años tenían menor supervivencia global (3,7 años) que los menores de 50 años (5,2 años),  $p < 0,001$ ; siendo la supervivencia también menor en aquellos pacientes con ECOG de 2 o mayor (138). Otro estudio más reciente (2014) mostró un incremento del riesgo de muerte del 22% por cada 10 años más de edad (139), con una supervivencia global de alrededor de 10 años en los pacientes menores de 65 años, frente a 4-6 años en los pacientes mayores de 65 años (96). Los pacientes de edades más avanzadas (mayores de 80 años) se ven frecuentemente afectados por las comorbilidades previas (peor ECOG), la toxicidad farmacológica y una enfermedad más agresiva (más anemia, ISS elevado, menor albúmina) (140). Como consecuencia, un estudio de 2012 corroboró la menor supervivencia global de los pacientes mayores de 80 años (22 meses) con respecto a los pacientes entre 66 y 79 años (46 meses) y a los menores de 65 años (81 meses) (140). Finalmente, se ha establecido un score de fragilidad que, empleando edad ( $>70$  años), ECOG ( $>2$ ) y NT-proBNP ( $>300$  ng/L) permite clasificar a los pacientes en cuatro grupos (sin factores de riesgo, 1, 2 o 3 factores de riesgo), con diferencias significativas en la mediana de supervivencia global entre ellos (no alcanzada, 58 meses, 28 meses y 18 meses, respectivamente) (141).

## INTRODUCCIÓN

Los pacientes con deterioro de la función renal también presentan peor pronóstico que aquellos con la función renal normal, independientemente de otros factores (142), lo cual no ha impedido que las supervivencias globales hayan mejorado con la introducción de los nuevos fármacos (en un estudio publicado en 2014, la supervivencia global pasó de 19 meses hasta el año 1999 a unos 30 meses a partir del año 2000 en los pacientes con un filtrado glomerular menor a 30 mL/min) (143), pese a persistir un alto riesgo de mortalidad precoz (96,143).

### **6. Opciones de tratamiento en el mieloma múltiple:**

#### **6.1. Primeras medidas terapéuticas utilizadas históricamente:**

Los primeros fármacos empleados provienen de la práctica clínica del siglo XIX y, como era habitual en aquel momento, no tenían una base científica que lo sustentara. Estos primeros remedios incluían el ruibarbo, sanguijuelas y quinina (2,3). Sarah Newbury, el primer caso de mieloma múltiple documentado, recibió como tratamiento una infusión de cáscara de naranja y ruibarbo, junto con opioides para el control del dolor (1,3,4). Su tratamiento también incluyó otras medidas tan diversas como vino, arrurruz (raíz de planta tropical de la cual se extrae almidón), chuletas de cordero y una pinta de cerveza Porter diaria (1). No obstante, la señora Newbury falleció a los cinco días de ingreso, pese a la administración de estos tratamientos (1).

Thomas Alexander McBean, que presentaba dolores muy intensos debido al mieloma múltiple, recibió la aplicación de un “yeso de fortalecimiento” en el pecho que alivió transitoriamente sus dolores; al recidivar se le realizó la extracción de una libra de sangre mediante flebotomía y se le aplicaron sanguijuelas como tratamiento de mantenimiento (1,3,6). Aunque los dolores mejoraron, la debilidad del paciente empeoró. Al recurrir el dolor, nuevamente se le realizaron flebotomías, que no solo no mejoraron el dolor, sino que le debilitaron aún más (1). Posteriormente se le administró acero y quinina, con una mejoría rápida muy significativa (1,3,6), que le permitió llevar una vida prácticamente normal durante un periodo de tiempo. Tras empeorar su sintomatología nuevamente, los distintos tratamientos administrados no funcionaron y falleció posteriormente.

## INTRODUCCIÓN

### 6.2. Quimioterapia convencional y esteroides:

El primer fármaco que se empleó con objetivo de tratar el mieloma múltiple fue el uretano (etil-uretano) (1–3). En 1947, Nils Alwall, de la Universidad de Lund, describió dos casos de mieloma múltiple tratados con uretano. A la primera paciente, mujer de 56 años, se le administró uretano 1 g 3-4 veces cada dos días durante tres meses, sin mejoría, por lo que se agregó estilbamidina (inyecciones intravenosas durante tres días hasta completar 2,25 g), con prácticamente una completa desaparición del dolor. No precisó analgesia posteriormente, únicamente tomaba una aspirina nocturna, pero sus valores analíticos (anemia, hipergammaglobulinemia...) no mejoraron (144).

Sin embargo, la segunda paciente, mujer de 50 años, presentó una mejoría analítica muy significativa, con Hb de 60 a 87 g/L; hematíes de 2,9 a 4,2 millones/mm<sup>3</sup>; globulinas de 5,9 a 2,2 g/dL; VSG de 140 a 2 y desaparición de albuminuria, tras un seguimiento de 8 meses. Las células plasmáticas en sucesivos aspirados esternales fueron 33% (inicio), 20% (1,5 meses), 4% (2,5 meses) y 0% (3,5 meses). No se observaron cambios radiológicos y la sintomatología de la paciente mejoró alrededor de las 6 semanas de tratamiento (144). Pese a ser el estándar de tratamiento durante más de 15 años (1,3); tenía una toxicidad considerable (anorexia grave, náuseas y vómitos, citopenias y daño hepático), resultó ser muy carcinógeno (lo cual fue conocido a posteriori) (2) y, además, en un ensayo clínico aleatorizado (uretano vs placebo), la supervivencia global fue mayor en el grupo placebo (2,145). En dicho estudio se objetivó que no existía mejoría objetiva en los pacientes tratados con uretano, y además se demostraron menores supervivencias globales desde el inicio del tratamiento en comparación con el grupo placebo (pacientes con uretano previo: 8 vs 15 meses; pacientes con otro tratamiento previo: 8 vs 10,5 meses; pacientes sin tratamiento previo: 5 vs 12 meses) (145).

El uso de agentes alquilantes comenzó con el melfalán (sacrolisina, mostaza de fenilalanina), utilizado por primera vez para esta enfermedad por Blokhin en la Unión

## INTRODUCCIÓN

Soviética en 1958 (146). El melfalán, que había sido sintetizado por primera vez en 1953 (146), se empleó en 6 pacientes con mieloma múltiple, obteniendo una reducción de carga tumoral en tres de ellos (uno de ellos fue considerado curado tras un año de seguimiento) y sin respuesta en los otros tres (1,146). Resulta llamativo que el autor considerara al mieloma múltiple como un tumor que respondía menos al melfalán que otro tipo de tumores como el tumor de Ewing, timoma, seminoma testicular o sarcoma de células del retículo (146). Cuatro años más tarde, en 1962, Bergsagel confirma la eficacia de melfalán, con mejoría significativa en 8 pacientes y una ligera mejoría objetiva en 6 más (sobre un total de 24 pacientes) (147). Por tanto, melfalán fue el primer tratamiento que realmente se mostró efectivo contra el mieloma múltiple. Los efectos adversos descritos (principalmente, trombopenia) se toleraban bien (2). Otro estudio posterior cifró la respuesta objetiva (descenso del 50% en infiltración de células plasmáticas, incremento de Hb en 2 g/dL, descenso de globulinas de 2 g/dL, descenso de calcio de 2 mg/dL o recalcificación del esqueleto) en un 78% de los pacientes, y la mejoría subjetiva (mejoría en estado general o menor dolor en dos niveles) en un 65% de los pacientes (148). La mediana de supervivencia global se situó en 23 meses para los pacientes tratados con melfalán, comparado con los 7 y 8,5 meses reportados por Osgood y el Grupo Cooperativo de Quimioterapia del Medio Oeste de EEUU, respectivamente, en pacientes tratados principalmente con uretano (71% de los pacientes), radioterapia, esteroides o cirugía (148–150).

El tratamiento con melfalán se intensificó posteriormente, con dosis más elevadas. McElwain, en 1983, administró dosis únicas elevadas de melfalán (100-140 mg/m<sup>2</sup>) a un total de 9 pacientes, todos respondieron al tratamiento y algunos (3 de los 5 no tratados previamente) incluso alcanzaron remisión completa tanto bioquímica como en médula ósea (151). El periodo de neutropenia, como era esperable, fue muy largo (media: 27,4 +/- 5,1 días), pero en pacientes que ya habían sido tratados previamente se incrementaba hasta una media de 45,7 +/- 15,6 días. (151). La toxicidad hematológica

## INTRODUCCIÓN

fue muy importante, los pacientes precisaron soporte con antibióticos, plaquetas y en ocasiones granulocitos, además de presentar con frecuencia infecciones graves (151). El primero de los pacientes a los que se les administraron altas dosis de melfalán llegó a tener una supervivencia de hasta 30 meses, otros llegaron a 17 y 14 meses, cuando las medianas en aquella época podían ser de alrededor de 2 meses (151). Estas dosis elevadas de melfalán serán la base para la realización del trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (152,153), del cual se hablará en el apartado correspondiente.

El empleo de esteroides fue más o menos simultáneo a la introducción del melfalán. Mass y Salmon fueron los primeros que realizaron ensayos con prednisona (154,155), en el primero de ellos se objetivaron mejorías analíticas (aumento de hematocrito y descenso de globulinas), pero no mejorías en la supervivencia de los pacientes (154), mientras que en el segundo, con dosis muy altas de Prednisona (200 mg cada dos días), se objetivó beneficio en un 80% de pacientes con mieloma de mal pronóstico (149,150,155) y sin una toxicidad particularmente llamativa. La supervivencia fue significativamente superior en los pacientes que respondieron al tratamiento con respecto a los que no respondieron (148).

Dada la existencia de dos fármacos que parecían tener efecto frente al mieloma múltiple, la estrategia lógica parecía combinarlos para intentar obtener un efecto sinérgico entre ellos. Dicho estudio lo publicó Alexanian en 1969 (156). En dicho estudio, que tenía cuatro ramas (dos con melfalán solo en dosis continua o intermitente; y dos con melfalán+prednisona (MP) con prednisona continua o intermitente), se demostró la superioridad en cuanto a supervivencia global de la combinación MP (24 meses) sobre el melfalán en monoterapia (18 meses),  $p < 0,05$ . La tasa de respuesta objetiva también era significativamente superior, alcanzando entre 65% y 73% en los pacientes con MP (según el esquema de Prednisona empleado) frente a un 47% de los pacientes tratados con melfalán en monoterapia (156). Pese a ello, la adición de prednisona tuvo un punto

## INTRODUCCIÓN

de controversia, dado que tomarla a largo plazo provoca una osteopenia, que se añade a la producida por el mieloma, lo cual puede desembocar en fracturas y compresión medular. Sin embargo, dado el papel intensificador de la prednisona sobre el melfalán, finalmente se incluyó en el esquema terapéutico (2).

El siguiente paso fue combinar varios fármacos alquilantes. En 1972, Harley (Universidad de Virginia Occidental) fue el primero en emplear la combinación de melfalán, ciclofosfamida y BCNU/carmustina, además de prednisona (BCMP) (157). Sin embargo, hasta 1979 no se realizó el ensayo aleatorizado frente a MP (1,2,158). La tasa de respuesta objetiva fue significativamente mayor en el grupo BCMP que en MP (68% vs 56%;  $p=0,047$ ) y la reducción del componente monoclonal en más del 50% (lo que hoy se llamaría Respuesta Parcial) también fue significativamente mayor en dicho grupo (63% vs 39%;  $p=0,0007$ ) (158). Los pacientes de alto riesgo vivían más si se les administraba BCMP ( $p=0,05$ ), sin embargo los de bajo riesgo tenían tendencia a mayor supervivencia con MP ( $p=0,08$ ), debido a la mayor toxicidad de BCMP (158).

En 1974, Lee añadió Vincristina al esquema anteriormente mencionado, dando como resultado VBCMP (159). 36 pacientes (con edades entre 29 y 76 años, mediana: 57 años) recibieron este esquema, de los cuales el 60% tuvieron una excelente respuesta objetiva y subjetiva (denominada I-A); y otro 30% tuvo respuesta objetiva o subjetiva (159).

Sin embargo, en el año 1998 se realizó un metaanálisis que incluyó 6633 pacientes de 27 ensayos clínicos comparando la combinación de quimioterapia frente a MP (160). Aunque las tasas de respuesta de la quimioterapia eran mayores a MP (60,0% vs 53,2%;  $p<0,00001$ ), no se observaron diferencias en la duración de la respuesta (160) y tampoco hubo diferencias en la supervivencia ( $p=0,6$ ) (160). La reducción de mortalidad anual era de 1,5% a favor de la quimioterapia (IC95%: desde 8% favorable a QT hasta 5% favorable a MP) (160). Este metaanálisis pone de manifiesto el escaso beneficio de



## INTRODUCCIÓN

la quimioterapia sobre MP, que concuerda con el hecho de que MP ha sido estándar de tratamiento durante un largo periodo de tiempo (3).

Previamente, en 1983, se había reportado el uso de dosis altas de melfalán (100-140 mg/m<sup>2</sup>) en nueve pacientes menores de 55 años con MM o leucemia de células plasmáticas (151). Todos los pacientes respondieron al tratamiento pero con un periodo de neutropenia prolongado (151). En 1986, otro estudio incluyó 23 pacientes con MM refractario, algunos de los cuales recibieron dosis de melfalán de 80-100 mg/m<sup>2</sup> sin trasplante autólogo y los restantes recibieron dosis de 140 mg/m<sup>2</sup> con posterior trasplante autólogo (152). Aunque se observó que las altas dosis de melfalán podían superar la resistencia farmacológica a los tratamientos previos, las respuestas fueron de corta duración y con una toxicidad significativa (152). En 1996 se publicó un ensayo aleatorizado del grupo francés con 200 pacientes comparando quimioterapia convencional con melfalán a altas dosis (140 mg/m<sup>2</sup>) e irradiación corporal total seguida de trasplante autólogo (161). Los pacientes que recibieron dosis altas de melfalán tuvieron mayor tasa de respuesta ( $p < 0,001$ ), supervivencia libre de evento (27 vs 18 meses,  $p = 0,01$ ) y supervivencia global (no alcanzada vs 37,4 meses;  $p = 0,03$ ). En 2003, el grupo británico publicó el estudio Myeloma VII, que también demostró ventaja de las dosis altas de melfalán (200 mg/m<sup>2</sup> o 140 mg/m<sup>2</sup>+ irradiación) con trasplante autólogo posterior frente a quimioterapia convencional (OS: 54,1 vs 42,3 meses,  $p = 0,04$  y PFS: 31,6 vs 19,6 meses,  $p < 0,001$ ) (162). Por el contrario, el ensayo aleatorizado de PETHEMA mostró incremento de la tasa de respuestas completas en el grupo de altas dosis de melfalán (200 mg/m<sup>2</sup> o 140 mg/m<sup>2</sup>+ irradiación corporal total) frente a quimioterapia convencional, pero sin diferencias respecto a PFS (42 vs 33 meses) y OS (61 vs 66 meses) (163). Finalmente, el ensayo fase III del intergrupo americano tampoco demostró ventajas en los pacientes que recibieron dosis altas de melfalán (140 mg/m<sup>2</sup>+ irradiación corporal total) con respecto al tratamiento estándar en cuanto a respuesta, PFS ni OS (164). Como explicación a estas discrepancias entre los estudios, se apuntó

## INTRODUCCIÓN

a los diferentes esquemas de inducción empleados (164) y a la demostrada menor eficacia de melfalán 140 mg/m<sup>2</sup>+ irradiación frente a melfalán 200 mg/m<sup>2</sup> (165).

### **6.3. Inhibidores del proteasoma:**

La degradación de numerosas proteínas citoplasmáticas y nucleares implicadas en el control del ciclo celular (y en el crecimiento tumoral) (166) depende de la función del proteasoma, cuya actividad es necesaria para asegurar el crecimiento celular (167). Del mismo modo que una regulación aberrante del ciclo celular puede provocar división celular acelerada e incontrolada (provocando la generación de tumores o el crecimiento o diseminación de los mismos), una mala regulación de la degradación de estas proteínas puede tener efectos negativos sobre el crecimiento celular e inducir apoptosis de la célula (166).

Los primeros compuestos que tenían el objetivo de inhibir el proteasoma no fueron eficaces, ya que carecían de especificidad y no demostraron ser útiles para el uso clínico (3). El primero de estos fármacos en demostrar eficacia fue el bortezomib (conocido inicialmente como PS-341) (166), diseñado y desarrollado por Julian Adams, y priorizado frente a otros compuestos derivados de ácido borónico que eran capaces de inhibir la vía del proteasoma con una gran especificidad (2,3).

El primer estudio clínico de bortezomib, inhibidor reversible del proteasoma, fue publicado por Orlowski en 2002 (168). Posteriormente, en 2003, Richardson publicó un ensayo fase II (SUMMIT) (169) en el cual se incluyeron 202 pacientes con mieloma múltiple refractario a la última terapia recibida, que recibieron 8 ciclos de bortezomib a una dosis de 1,3 mg/m<sup>2</sup>, dos veces por semana durante dos semanas consecutivas. La tasa de respuesta fue del 35%, con 10% de respuestas completas (RC) o casi RC (nRC); 18% de respuestas parciales (RP) y 7% respuestas menores (RM). La mediana de duración de la respuesta fue de 12 meses (15 meses en los pacientes en RC o nRC) y

## INTRODUCCIÓN

la mediana de supervivencia global fue de 16 meses (169). Estos resultados sirvieron para la aprobación de bortezomib por parte de la FDA en 2003 (3). En 2004, se publicó otro ensayo fase II (CREST) con 54 pacientes con mieloma refractario demostró que la dosis de 1.3 mg/m<sup>2</sup> era superior a la de 1 mg/m<sup>2</sup> y que la dexametasona potenciaba el efecto del bortezomib.

Posteriormente, se realizó el ensayo fase III aleatorizado (APEX), en el cual 669 pacientes con mieloma múltiple refractario recibieron bortezomib intravenoso (8 ciclos de 3 semanas con administración los días 1, 4, 8 y 11; más 3 ciclos de 5 semanas con administración los días 1, 8, 15 y 22), o dexametasona a altas dosis (170). La tasa de respuesta (RC+RP) fue superior en el grupo de bortezomib que en el grupo de dexametasona (38% vs 18%,  $p<0,001$ ). Diferencias que se mantuvieron en cuanto a RC (6% vs 1%,  $p<0,001$ ) y RC+nRC (13% vs 2%,  $p<0,001$ ) (170). La mediana de tiempo hasta progresión fue también superior en el grupo de bortezomib (6,2 vs 3,5 meses; HR 0,55;  $p<0,001$ ) y la mediana de supervivencia global fue de 29,8 meses para la rama de bortezomib y 23,7 meses para la rama de dexametasona (171). Los eventos adversos más frecuentes fueron los gastrointestinales (diarrea y náuseas 57%, estreñimiento 42%), fatiga (42%) y neuropatía periférica (36%) (170).

A continuación se demostró la eficacia y mejor tolerancia (fundamentalmente menor incidencia de neuropatía periférica) de la formulación subcutánea de bortezomib frente a la intravenosa (172–174).

Posteriormente, bortezomib se ha convertido en un componente de las principales combinaciones utilizadas en el tratamiento del mieloma múltiple, como por ejemplo, con melfalán-prednisona (VMP), en el estudio VISTA (175) o con talidomida-dexametasona (VTD) (176,177) en pacientes de nuevo diagnóstico. De hecho, en el momento actual, bortezomib es un fármaco que, combinado con otros de diferente mecanismo de acción, forma parte de la inmensa mayoría de esquemas de tratamiento del mieloma múltiple en primera línea. Asimismo, también está aprobado en diferentes combinaciones

## INTRODUCCIÓN

(Daratumumab – bortezomib – dexametasona o pomalidomida – bortezomib – dexametasona) en pacientes en recaída.

Posteriormente se han desarrollado otros inhibidores del proteasoma de segunda generación, como carfilzomib, que es un inhibidor irreversible del proteasoma, a diferencia del bortezomib (178). Este fármaco fue aprobado en 2012 por la FDA en combinación con dexametasona para el tratamiento de pacientes en recaída, basado en estudio fase II en 266 pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario, con una mediana de líneas de tratamiento previas de 5 y en el que casi todos los pacientes habían recibido bortezomib previo (179)

Estudios posteriores en combinación con otros fármacos como lenalidomida+dexametasona (ASPIRE) (180) o dexametasona (estudio ENDEAVOR, con dosis de carfilzomib de 56 mg/m<sup>2</sup>) (181) han demostrado el beneficio del fármaco en el mieloma múltiple en recaída o refractario. Del mismo modo, el estudio A.R.R.O.W. demostró la no inferioridad de carfilzomib semanal a 70 mg/m<sup>2</sup> sobre dos dosis semanales de 27 mg/m<sup>2</sup> (mediana de supervivencia libre de progresión 11,2 meses vs 7,6 meses; HR 0,69; p=0,029; ORR 62,9% vs 40,8%; OR 2,49; p<0,001) (182), lo que ha facilitado la administración posológica del fármaco, evitando la necesidad de que el paciente deba acudir al centro sanitario dos días consecutivos para recibir el fármaco.

Los inhibidores del proteasoma mencionados hasta ahora requieren que el paciente acuda al centro sanitario para su administración, por ser la vía de administración intravenosa o subcutánea. Ixazomib (conocido inicialmente como MLN-9708) es otro inhibidor reversible del proteasoma, pero en este caso de administración oral (183).

Se han realizado ensayos en fase III con el fármaco, en combinación con lenalidomida y dexametasona, en pacientes en recaída o refractarios que recibieran entre una y tres líneas previas (184) y en pacientes de nuevo diagnóstico no candidatos a trasplante (185). En pacientes con mieloma en recaída, la adición de ixazomib a lenalidomida y

## INTRODUCCIÓN

dexametasona incrementó la supervivencia libre de progresión (20,6 meses vs 14,7 meses; HR= 0,74; p=0,01) y la tasa de respuestas globales (78,3% vs 71,5%; p=0,04) (184) pero sin observarse beneficio en SG.

Por ello, ixazomib dispone de indicación (en combinación con lenalidomida y dexametasona) en pacientes con mieloma en recaída o refractario. Resulta una opción interesante dado que permite la posibilidad de que el tratamiento se pueda administrar íntegramente por vía oral (186) Al igual que carfilzomib, ixazomib no presenta neuropatía como toxicidad significativa (186).

Otros inhibidores del proteasoma se han investigado posteriormente y, aunque resultaban prometedores, por diversos motivos los resultados finales no han sido los esperados. Es el caso de oprozomib y marizomib (186). Marizomib (NPI-0052) es un inhibidor irreversible del proteasoma, administrado por vía intravenosa (187), mientras que oprozomib es otro inhibidor irreversible del proteasoma, pero en este caso administrado por vía oral (188), que aunque mostró mejores datos de eficacia que marizomib (186), tenía mayor toxicidad, principalmente gastrointestinal (188).

### **6.4. Inmunomoduladores:**

El mecanismo de acción de los fármacos inmunomoduladores (IMiDs) ha sido objeto de debate, ya que aunque la talidomida se desarrolló inicialmente por su efecto, antiangiogénico, los nuevos fármacos (lenalidomida, pomalidomida), presentaban una reducción de dicha propiedad (189,190). En general, los inmunomoduladores presentan, además, efectos citotóxicos directos, potencian el efecto inmune de los linfocitos y pueden interferir en la interacción de la célula del mieloma con el estroma medular (189,191). Dichos efectos se deben a la unión de los IMiDs con cereblon, componente clave de un complejo ubiquitina ligasa, que cambia su especificidad de sustrato al unirse a los IMiDs, incrementando su afinidad por los factores de transcripción Ikaros y

## INTRODUCCIÓN

Aiolos, que son ubiquitinados y posteriormente degradados por el proteasoma (189,192). La reducción de Ikaros permite a la célula T inducir muerte celular sin necesitar la coestimulación de CD28 y superando la inhibición de CTLA-4 (193), e incrementar los niveles de IL-2, que a su vez favorecen la proliferación de células T y la actividad de las células NK (194). También se incrementa la ratio de células efectoras con respecto a las reguladoras, se inhibe la adhesión de las células mielomatosas a la médula ósea y se reducen VEGF, IL-6, TNF- $\alpha$  y TGF- $\beta$  (189,190,195,196).

La ya mencionada talidomida fue el primer fármaco inmunomodulador introducido en el tratamiento del mieloma múltiple. Fármaco muy antiguo, fue sintetizado por primera vez en el año 1954. Fue prescrito en esa época como sedante, tranquilizante y antiemético para las náuseas matutinas (197), motivo por el que fue muy utilizado en las mujeres embarazadas. Aunque se trata de un fármaco de distribución mundial, la FDA no lo aprobó en su momento por sospechas de neuritis irreversible y dudas con respecto a la seguridad del fármaco (197). Pronto se reportaron anomalías congénitas en fetos cuyas madres habían tomado incluso una única dosis de talidomida durante el embarazo, siendo el mayor riesgo entre las semanas 3 y 8 de gestación (197). Como resultado, alrededor de 10.000 niños nacieron con malformaciones en todo el mundo, y el fármaco fue retirado en Europa y Canadá en 1961 y 1962 (197). Pronto recuperó nuevas indicaciones (eritema nodoso de la lepra en 1965; Behcet en los años 80; enfermedad injerto contra huésped o úlceras orales en VIH) (1,197). En 1994, D'Amato determinó que las malformaciones se debían a interferencia del fármaco con la formación de vasos (en este caso, en el feto), y que dicho efecto podría ser útil en tumores sólidos, evitando la neoformación de vasos sanguíneos en los mismos (198). Sus efectos antiinflamatorios, antiangiogénicos e inmunomoduladores introdujeron a la talidomida como un fármaco útil en la oncohematología.

El primer uso de la talidomida en mieloma múltiple se realizó en la Universidad de Arkansas. Ochenta y cuatro pacientes con mieloma en recaída recibieron talidomida en

## INTRODUCCIÓN

monoterapia, a una dosis inicial de 200 mg (para una dosis máxima de 800 mg), con una tasa de respuesta global del 32% (2% de respuestas completas y 7% de descenso de paraproteína superior a un 90%, lo que hoy se consideraría muy buena respuesta parcial) (199). Numerosos estudios se han realizado después con talidomida en monoterapia en pacientes previamente tratados, con unas tasas de respuesta entre 20 y 48% (200–203) y una mediana de supervivencia global superior a 12 meses (200). Posteriormente, tras esta experiencia en monoterapia, se han desarrollado combinaciones de talidomida con otros fármacos.

La combinación de talidomida y dexametasona (TD) fue reportada inicialmente por Weber, describiendo respuesta en un 45% de pacientes con mieloma múltiple previamente tratados (200), pero sobre todo demostrando la evidencia del sinergismo entre la talidomida y la dexametasona. Otros estudios obtuvieron una tasa de respuesta parcial o mejor de alrededor del 55%, con medianas de supervivencia libre de progresión de entre 10 y 16 meses y medianas de supervivencia global de entre 13 y 38 meses (200,204,205). Uno de los estudios comparó pacientes con mieloma refractario que recibieron TD con un grupo control de mieloma refractario que recibió quimioterapia de rescate, con una clara mejoría en la supervivencia a 3 años en el grupo de TD (60% vs 26%;  $p=0,001$ ) (200).

Dicha combinación no solo se ha empleado en mieloma múltiple en recaída, sino también en pacientes con mieloma sin tratamiento previo. Dos estudios con TD en primera línea señalaron un 64% y 72% de respuesta objetiva. Como efecto adverso particular se observó una elevada tasa de trombosis venosa profunda (12% y 25%, respectivamente) (206,207).

Al esquema TD también se le ha agregado quimioterapia convencional. En un estudio que comparaba DCEP vs DCEP + talidomida, en MM en recaída, la tasa de respuestas se duplicaba en el grupo que llevaba talidomida (18% vs 36%) (208). Diversas combinaciones en recaída (con ciclofosfamida, vincristina-adriamicina o etopósido)

## INTRODUCCIÓN

obtuvieron una tasa de respuesta parcial entre 67 y 79% (200,209–211). Otra combinación empleada fue DT-PACE, en un estudio con 236 pacientes, en el que el 32% alcanzó respuesta parcial y 16% RC o nRC) (212).

La segunda generación de fármacos inmunomoduladores apareció con la lenalidomida que, entre otros beneficios con respecto a la talidomida, reduce significativamente los efectos secundarios (entre otros, neuropatía y trombosis venosa profunda) con una eficacia superior a la talidomida. En el estudio fase 1 se definió una dosis máxima tolerada de 25 mg diarios con una reducción de la toxicidad con respecto a la talidomida, ya que no se observó estreñimiento, somnolencia o neuropatía (213).

La combinación de lenalidomida con dexametasona fue estudiada en un ensayo fase 3 (vs placebo + dexametasona) en mieloma múltiple en recaída o refractario y mostró una tasa de RC+RP en 60,2 vs 24% en el grupo de dexametasona sola ( $p < 0,001$ ) y ventajas en la supervivencia global (no alcanzada vs 20,6 meses; HR 0,66 para el grupo de lenalidomida; IC95%: 0,45-0,96;  $p = 0,03$ ) (214). Este ensayo permitió la aprobación de la combinación de lenalidomida y dexametasona en el MM en recaída o refractario en 2006 por la FDA.

A continuación se evaluó esta combinación en pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico en estudios fase II (215) y posteriormente en el ensayo fase III FIRST que demostró superioridad sobre melfalán-prednisona-talidomida (MPT) y llevó a la aprobación en esta indicación por la FDA en pacientes no candidatos a trasplante (216)

Posteriormente, la lenalidomida se ha combinado con otros fármacos de aparición posterior. En el momento actual lenalidomida se trata de un fármaco básico en el tratamiento del mieloma múltiple, tanto en primera línea como en pacientes previamente tratados en diferentes combinaciones.

El inmunomodulador de tercera generación (pomalidomida, conocido inicialmente como CC-4047) (217) fue utilizado en el mieloma múltiple por primera vez en 2004, en un



## INTRODUCCIÓN

estudio fase I en pacientes en recaída o refractarios (183,217). En la fase 2 de dicho estudio, los pacientes recibieron pomalidomida 4 mg (21/28 días) con o sin dexametasona (40 mg/semana), en pacientes muy previamente tratados (mediana de 6 líneas de tratamiento previas), obteniendo al menos respuesta parcial en el 13% de la rama de pomalidomida y 34% en la rama de pomalidomida+dexametasona, con una supervivencia libre de progresión de 2,6 meses y supervivencia global de 13,6 meses para la rama de pomalidomida sola. En la rama pomalidomida+dexametasona la mediana de supervivencia libre de progresión fue de 4,6 meses y la de supervivencia global fue de 14,4 meses (183). Este estudio (CC-4047-MM-002) permitió la aprobación de pomalidomida-dexametasona en pacientes con MM en recaída que habían recibido lenalidomida con anterioridad.

Posteriormente, la pomalidomida ha sido incorporada a tratamientos combinados con inhibidores del proteasoma o anticuerpos monoclonales, en algunos casos ya aprobados y disponibles para su utilización en la práctica diaria (218) o en estudio clínico (219), pero en el momento actual su uso está limitado al mieloma múltiple en recaída o refractario, no existiendo ninguna indicación aprobada para pomalidomida en primera línea en el momento actual.

A día de hoy, nuevos inmunomoduladores como iberdomida (CC-220) y mezigdomida (CC-92480) se encuentran en desarrollo clínico (220–222).

## INTRODUCCIÓN

### **6.5. Terapia basada en anticuerpos:**

Los anticuerpos monoclonales se han convertido en una parte muy importante del tratamiento de las enfermedades hematológicas, entre otros motivos por su especificidad contra diversos antígenos presentes en la célula tumoral (223). Uno de los mejores ejemplos es empleo de Rituximab (anti-CD20) en las neoplasias de células B. Este fármaco fue también explorado en el tratamiento del mieloma múltiple con resultados decepcionantes (223), entre otros motivos por la escasa expresión de CD20 por la célula plasmática.

En este apartado hablaremos de los anticuerpos monoclonales desnudos, los anticuerpos conjugados y los anticuerpos biespecíficos (189).

#### **a) Anticuerpos monoclonales desnudos:**

Los primeros anticuerpos monoclonales aprobados para el tratamiento del mieloma múltiple por la FDA en el año 2016 fueron Daratumumab y Elotuzumab (224). Posteriormente, en el año 2020, se aprobó Isatuximab.

De forma general, el mecanismo de acción de los anticuerpos monoclonales puede ser cuádruple: citotoxicidad directa, citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo (ADCC), mediada por las células NK (189), fagocitosis celular dependiente de anticuerpo (ADCP) o citotoxicidad mediada por el complemento (CDC) (189).

Daratumumab es un anticuerpo monoclonal dirigido frente al anti-CD38 humano (225). CD38 es una proteína transmembrana que juega un papel importante en la regulación de la migración, la adhesión mediada mediante receptor a través de la interacción con CD31 o con el ácido hialurónico, la señalización y la generación de metabolitos de nucleótidos, que tienen importancia en el control de los depósitos intracelulares de calcio

## INTRODUCCIÓN

(226). Su expresión es baja en células de estirpe mieloide y linfoide, pero elevada tanto en las células plasmáticas normales como en las células del mieloma múltiple (226,227).

Los primeros estudios con Daratumumab en monoterapia fueron el ensayo fase I/II GEN501 y el fase II SIRIUS (228–230). La dosis de 16 mg/kg fue la dosis más baja que presentó una farmacocinética consistente con el objetivo según el intervalo de dosificación propuesto, por lo que no era esperable que incrementar la dosis tuviera un beneficio clínico (229). En el estudio fase II se incluyeron pacientes muy pre-tratados con una tasa de respuesta global fue del 29,2% duración de la respuesta de 7,4 meses, mediana de supervivencia libre de progresión de 3,7 meses y supervivencia global de 17,5 meses (64,8% a 12 meses) (230). La tolerancia al fármaco fue muy buena, los efectos secundarios más frecuentes fueron fatiga (40%), anemia (33%) y náuseas (29%) (230). Los resultados de este estudio llevaron a la aprobación de Daratumumab en pacientes con mieloma múltiple en progresión tras la última terapia recibida, que incluyera inhibidor del proteasoma e IMiD.

Posteriormente, se realizaron varios ensayos clínicos fase III con la adición de daratumumab a otros fármacos en pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario. Es el caso de los fármacos inmunomoduladores (lenalidomida y dexametasona en el estudio POLLUX (231) o pomalidomida y dexametasona en el estudio APOLLO (232) o los inhibidores del proteosoma (bortezomib y dexametasona en el estudio CASTOR (233) o carfilzomib y dexametasona en el estudio CANDOR (234)). En todos ellos, la rama experimental fue superior a la rama control, lo que ha permitido la adición de daratumumab a los esquemas anteriormente mencionados en el mieloma múltiple en recaída o refractario.

Daratumumab se ha convertido también en un fármaco clave en la primera línea de tratamiento del mieloma múltiple. Nuevamente, se desarrollaron ensayos clínicos fase III en los cuales se combinó daratumumab con el esquema estándar de tratamiento, y se comparó frente a ese estándar sin daratumumab. Dicha estrategia se llevó a cabo

## INTRODUCCIÓN

tanto en pacientes con mieloma múltiple candidatos a trasplante autólogo, mediante la adición de daratumumab a bortezomib, talidomida y dexametasona (VTD) en el estudio CASSIOPEIA (135), o a bortezomib, lenalidomida y dexametasona (VRD) en el estudio GRIFFIN (136); como en pacientes no candidatos a trasplante autólogo, como la adición de daratumumab a bortezomib, melfalán y prednisona (VMP) en el estudio ALCYONE (235) o a lenalidomida y dexametasona (Rd) en el estudio MAIA (236). Nuevamente, la adición de daratumumab obtuvo mejores resultados en términos de respuesta y supervivencia, con un mínimo incremento de toxicidad, lo cual ha permitido la aprobación de muchos de estos esquemas.

Otro anticuerpo monoclonal anti-CD38 es isatuximab. Este fármaco presenta algunas diferencias en su mecanismo de acción frente a daratumumab como una mayor inducción de apoptosis directa o una potente inhibición de la actividad enzimática de CD38 (237). En cualquier caso, el fármaco se encuentra en una fase de desarrollo más tardía que daratumumab, y en el momento actual sólo presenta indicación por parte de la FDA en combinación con pomalidomida y dexametasona (ICARIA-MM) (219) o con carfilzomib y dexametasona (IKEMA) (238), en el mieloma múltiple en recaída o refractario. Actualmente hay numerosos estudios en marcha en otras combinaciones para pacientes en recaída o de nuevo diagnóstico.

Elotuzumab es otro anticuerpo monoclonal, cuya diana es SLAMF7 (también conocido como Cs1 o CD319), una glicoproteína de superficie que es expresada fuertemente por las células del mieloma y las células plasmáticas normales y, con menor intensidad, en las células natural killer (NK) (225,239). El mecanismo de acción de Elotuzumab se lleva a cabo mediante dos vías: activación directa de las células NK y citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo (225).

Los estudios iniciales con este anticuerpo en monoterapia fueron decepcionantes, ya que ningún paciente alcanzó respuesta objetiva y solamente el 26,5% alcanzaron enfermedad estable (239). Sin embargo, dado que en estudios preclínicos se había

## INTRODUCCIÓN

demostrado que bortezomib y lenalidomida podían intensificar la actividad antimieloma de elotuzumab (239–241), se planteó la realización de estudios en combinación con otros fármacos.

El ensayo 1703 combinó elotuzumab (a dosis aleatorizada de 10 mg/kg o 20 mg/kg) con lenalidomida y dexametasona en pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario (242) y estableció la dosis recomendada en la de 10 mg/Kg.

Con esta dosis, el ensayo clínico fase III (ELOQUENT-2) comparó elotuzumab-lenalidomida-dexametasona frente a lenalidomida-dexametasona en pacientes con mieloma múltiple que habían recibido entre 1 y 3 líneas de tratamiento previas (243). La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 19,4 meses en el grupo que recibió elotuzumab, frente a 14,9 meses en el grupo control (HR 0,70;  $p < 0,001$ ). Tras 1 y 2 años de tratamiento, el 68% y el 41% de los pacientes que habían recibido elotuzumab no presentaron progresión o muerte, respectivamente (57% y 27% para el grupo sin elotuzumab) (243).

Posteriormente, el estudio ELOQUENT-3, un estudio randomizado fase II para pacientes que habían recibido 2 o más líneas previas (alrededor del 40% recibieron  $\geq 4$  líneas previas) y mayoritariamente refractarios a lenalidomida (prácticamente el 90%), comparó la combinación elotuzumab-pomalidomida-dexametasona frente a pomalidomida-dexametasona (244). La tasa de respuesta global fue superior en el grupo de elotuzumab (53%) con respecto al grupo sin elotuzumab (26%); OR 3,25. También fue superior la mediana de supervivencia libre de progresión (10,3 meses en el grupo con elotuzumab frente a 4,7 meses en el grupo sin elotuzumab, HR 0,54;  $p = 0,008$ ) (244) y la supervivencia global, que también favoreció al grupo de elotuzumab-pomalidomida-dexametasona (244).

Como consecuencia, elotuzumab está aprobado por la FDA y la EMA en combinación con lenalidomida y dexametasona en pacientes que hayan recibido al menos un

## INTRODUCCIÓN

tratamiento previo; y en combinación con pomalidomida y dexametasona (en pacientes que hayan recibido dos líneas previas que incluyan al menos un inhibidor del proteosoma y un inmunomodulador).

### **b) Anticuerpos conjugados:**

Estos fármacos, se caracterizan por transportar un agente antitumoral (quimioterápico, toxina o radioisótopo fundamentalmente) a las células frente a las que se dirige específicamente. Por norma general, pueden actuar de forma similar a los anticuerpos monoclonales no conjugados (ADCC, ADCP, CDC) (189). Sin embargo, también pueden introducirse en la célula diana mediante endocitosis, tras la unión al antígeno objetivo, y liberar el tóxico en el interior de la célula plasmática patológica para inducir su apoptosis (189).

Belantamab mafodotina es el primero de estos anticuerpos conjugados que ha demostrado eficacia en MM. Se dirige frente a una diana distinta, el antígeno de maduración de la célula B (BCMA) y está conjugado con maleimidocaproil monometil auristatina F (MMAF). BCMA es un receptor de la superficie celular que está presente en las células del mieloma múltiple, pero ausente en las células B de memoria y en células naive (245). El mecanismo de acción del fármaco es múltiple, ya que al unirse al BCMA de la célula plasmática, se produce apoptosis celular por la entrada en la misma de la MMAF y se refuerza la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo y la fagocitosis celular dependiente de anticuerpo, induciendo la muerte celular (245). En el ensayo fase II DREAMM-2, los pacientes recibieron dosis de 2,5 o 3,4 mg/kg cada 3 semanas hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Los pacientes habían sido muy pretratados. La tasa de respuesta global fue 31% en la cohorte de 2,5 mg/kg y 34% en la de 3,4 mg/kg. El efecto adverso más frecuente fue la queratopatía (43% con la dosis de 2,5 mg/kg y 54% con la dosis de 3,4 mg/kg), que también fue el evento adverso grado 3-4 más frecuente, junto con anemia y trombopenia (245). La

## INTRODUCCIÓN

dosis de 2,5 mg/kg fue la seleccionada para los estudios posteriores dada la similar eficacia, la menor necesidad de reducción de dosis y la menor incidencia de trombopenia, sangrado neutropenia e infecciones (245).

En el momento actual, belantamab mafodotina está aprobado únicamente en monoterapia tanto por la FDA como por la EMA, en pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario que hayan recibido al menos cuatro líneas de tratamiento previas que incluyan inhibidor del proteosoma, inmunomodulador y anti-CD38.

Además, están en marcha numerosos ensayos clínicos con belantamab mafodotina en diferentes combinaciones, tanto recaída como para pacientes de nuevo diagnóstico.

### **c) Anticuerpos biespecíficos:**

En el momento actual se están desarrollando gran número de anticuerpos biespecíficos. Estos fármacos se unen a dos antígenos uno de ellos perteneciente a la célula tumoral y el otro a células citotóxicas efectoras (linfocitos T o células NK) (246). La mayoría de estos fármacos se encuentran en ensayos clínicos de fase I o II. En el caso de los utilizados en mieloma múltiple, la mayoría tienen como dianas BCMA y CD3, como es el caso de teclistamab o elranatamab. Sin embargo, existen fármacos con dianas diferentes, como CD38-CD3, GPRC5D-CD3 (por ejemplo talquetamab) o FcRH5-CD3 (cevostamab) (246). No obstante, en fase preclínica existen todavía más fármacos en desarrollo, con las dianas mencionadas u otras como CD138 o SLAMF7 por parte de la célula plasmática y CD16a o CD28 por parte de la célula efectora. Incluso, se están desarrollando anticuerpos trispecíficos (246). El síndrome de liberación de citoquinas (presente entre el 39 y 95% de los pacientes que recibieron Ac biespecíficos anti-BCMA, pero sólo 0-9% fueron grado 3 o superior), neurotoxicidad (5-28%, pero solo 2% de grado 3 o superior) y toxicidad hematológica son los efectos adversos más frecuentes (246). Algunos de ellos tienen unos datos de eficacia realmente significativos, como

## INTRODUCCIÓN

teclistamab (tasa de respuesta global del 73%, siendo del 75% en pacientes pentarrefractarios (refractarios a dos IP, dos IMiD y un anti-CD38) o talquetamab, con una tasa de respuesta global del 69% (246).

### 6.6. CAR-T:

Al igual que en otras enfermedades hematológicas como la leucemias y linfomas, los CAR-T (receptor de antígeno quimérico de células T modificadas) están comenzando a formar parte del arsenal terapéutico para el tratamiento del mieloma múltiple. Mientras que en las neoplasias B se ha empleado CD19 (247), la diana que se está empleando principalmente en mieloma múltiple es el antígeno de maduración de la célula B (BCMA), (248,249). No obstante, otras posibles dianas son el propio CD19 (que aunque no se expresa apenas en las células plasmáticas patológicas, se ha propugnado que existe un pequeño grupo que expresa CD19 a bajo nivel y que podría ser responsable de la propagación de las células plasmáticas patológicas) (249), las cadenas ligeras (razonamiento similar al de CD19), CD38, CD138, GPRC5d, o SLAMF7/CS1 (249).

Existen dos CAR-Ts aprobado en el momento actual por las agencias reguladoras (FDA o EMA) para el tratamiento del mieloma múltiple: Idecabtagene Vicleucel (Ide-cel) y ciltacabtagene autoleucel (Cilta-Cel). Con respecto al primero, el ensayo pivotal (KarMMa) es un fase II en el que se incluyeron pacientes que habían recibido al menos tres líneas previas, incluyendo inhibidor del proteosoma, inmunomodulador y anti-CD38, y refractarios al último tratamiento (248). La tasa de respuesta global fue del 73%, con un 33% de RC (o RCs), incluyendo un 26% de pacientes con RC y enfermedad mínima residual negativa (sensibilidad  $10^{-5}$ ). En los pacientes que recibieron mayor dosis de células CAR-T ( $450 \times 10^6$ ), la tasa de respuesta global ascendió a 81% ( $\geq$ RC: 39%) (248). La mediana de supervivencia libre de progresión fue 8,8 meses (12,1 meses para los



## INTRODUCCIÓN

pacientes que recibieron dosis de  $450 \times 10^6$  y 20,2 meses para los que alcanzaron al menos RC). La mediana de supervivencia global fue de 19,4 meses (248).

Con respecto a Cilta-Cel, el estudio fase 1b/2 CARTITUDE-1 evaluó la seguridad y eficacia clínica en una cohorte de 113 pacientes (aunque hubo solo 97 infusiones del fármaco) con una mediana de seis líneas de tratamiento previas, 88% refractarios a fármacos de las tres clases (inhibidor del proteosoma, inmunomodulador y anti-CD38), 42% refractarios a cinco fármacos y 99% refractarios a la última línea (250). La tasa de respuesta global fue de 97%, con un 67% de RC estricta y un 34% RC o RCs con EMR negativa. La mediana de tiempo hasta la primera respuesta fue de 1 mes y la mediana hasta la mejor respuesta, de 2,6 meses (250). La tasa de supervivencia libre de progresión a los 12 meses fue del 77% y la de supervivencia global fue del 89% (250).

Como se ha indicado, en el momento actual se están desarrollando numerosos CAR-T con diferentes dianas que ampliarán el arsenal terapéutico disponible próximamente.

### **7. Tratamiento del mieloma múltiple:**

A continuación, se repasará de forma general la estrategia habitual de tratamiento de los pacientes con MM.

#### **7.1 Estrategias de primera línea.**

##### **a) Pacientes candidatos a trasplante autólogo de progenitores**

###### **hematopoyéticos:**

- **Inducción:**

Una de las primeras decisiones que se debe tomar cuando se valora iniciar el tratamiento de un paciente con mieloma múltiple, es la consideración del mismo como candidato o no a trasplante autólogo. Para ello no sólo se debe considerar la edad cronológica, sino también sus comorbilidades y el estado de su enfermedad (103,251). En general, se considera que pacientes menores de 70 años y sin comorbilidades significativas son candidatos a trasplante autólogo (102). En el momento actual, el tratamiento de inducción debe incluir tres fármacos (inhibidor del proteosoma, inmunomodulador y esteroides), siendo VTD (bortezomib-talidomida-dexametasona) y VRD (bortezomib-lenalidomida-dexametasona) los esquemas más empleados actualmente (102,103,176,252,253). Otros esquemas como VCD (bortezomib-ciclofosfamida-dexametasona) son menos tóxicos que VTD pero también menos eficaces y PAD (bortezomib-adriamicina-dexametasona) tiene similar eficacia a VCD pero mayor toxicidad (102).

No obstante, los estudios CASSIOPEIA (Dara-VTD) y GRIFFIN o Perseus (Dara-VRd) han introducido el anticuerpo monoclonal (daratumumab) en primera línea, estando ya la combinación de daratumumab-VTD aprobada para estos pacientes (102,135,136).

## INTRODUCCIÓN

El número de ciclos de inducción óptimo se desconoce, siendo 3-4 el mínimo aconsejable, pudiendo llegar a 6 (103). No se recomienda administrar más de cuatro ciclos con fármacos que puedan dificultar la aféresis de células progenitoras de sangre periférica antes de realizar la misma, como es el caso de melfalán o los inmunomoduladores y se recomienda recoger células para realizar dos trasplantes autólogos, dada la previsible dificultad de realizar la recogida en líneas posteriores (103).

- **Trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos:**

El trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos, salvo excepciones (decisión del paciente o casos muy seleccionados), se debe realizar, por el momento, en primera línea (103). Estudios realizados con un tratamiento de inducción óptimo (VRD) han demostrado superioridad en cuanto a profundidad de respuesta y supervivencia libre de progresión en los pacientes que recibieron trasplante con respecto a los que no lo recibieron (103,254). El esquema de acondicionamiento estándar es melfalán 200 mg/m<sup>2</sup>, la adición de busulfán (BUMEL) o bortezomib no ha demostrado mejoría y, en algunos casos, condiciona una mayor toxicidad (102,255–257). No existe una respuesta mínima para realización de trasplante autólogo (excepto la enfermedad en progresión), pero cuanto mejor sea la respuesta de inducción, mejor será la supervivencia posterior (103,258,259). La realización de dos trasplantes autólogos consecutivos (tándem) puede ser beneficiosa en pacientes seleccionados como los de alto riesgo citogenético (103).

## INTRODUCCIÓN

- **Consolidación:**

El tratamiento de consolidación consiste en la administración durante un periodo de tiempo limitado de unos ciclos de tratamiento (generalmente dos o tres), similares a los administrados en la inducción, con el objetivo de profundizar la respuesta obtenida tras el trasplante autólogo. Su uso en el momento actual, especialmente tras la introducción del mantenimiento con lenalidomida, es controvertido, ya que existen resultados discordantes. En algunos estudios, aunque parece que puede profundizar la respuesta e incluso la supervivencia libre de progresión, no se ha objetivado mejoría una clara mejoría en cuanto a supervivencia global (260–262). Otros estudios sí han demostrado mejoría en cuanto a supervivencia libre de progresión, pero en estos el tratamiento de inducción no era óptimo (por ejemplo, inducción con VCD y consolidación con VRD) (263). Finalmente, el estudio BMT CTN 0702 no demostró beneficio de la consolidación (y del doble trasplante) antes del inicio de tratamiento con lenalidomida, por lo que en el momento actual la consolidación se reserva para casos seleccionados y se plantea el uso de fármacos diferentes a los que han sido ya utilizados en la inducción (102,103,264).´

- **Mantenimiento:**

El tratamiento de mantenimiento consiste en la administración durante un largo periodo de tiempo (incluso indefinido) de dosis bajas del fármaco con la intención de mantener la respuesta obtenida (o mejorarla, si es posible) con la menor toxicidad posible. En la actualidad, el único tratamiento de mantenimiento aprobado post-trasplante es la lenalidomida, que ha demostrado incrementar significativamente (en más de 2 años) tanto la supervivencia libre de progresión como la supervivencia global con respecto a

## INTRODUCCIÓN

los pacientes que no reciben mantenimiento (102,260,265). Sin embargo, el beneficio del mantenimiento con lenalidomida es menor en los pacientes de peor pronóstico (ISS III o citogenética de alto riesgo) (266), por lo que estos pacientes se podrían beneficiar de un tratamiento de mantenimiento con bortezomib con o sin lenalidomida (103,267). El tratamiento de mantenimiento se debería iniciar aproximadamente 3 meses después del trasplante autólogo (103), hasta progresión o intolerancia (102). La mediana de duración del tratamiento de mantenimiento es de entre 2 y 3 años y se están empezando a tener información de adaptar la duración a la respuesta (experiencia del GEM2014).

### **b) Pacientes no candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos:**

Hasta el año 2019, el estándar de tratamiento para los pacientes con mieloma múltiple no candidatos a trasplante eran VMP (bortezomib-melfalán-prednisona), con una duración fija de 9 ciclos (aproximadamente 1 año) (102,175) y Rd (lenalidomida-dexametasona) hasta progresión de la enfermedad. El estudio SWOG S0777 demostró el beneficio de la adición de bortezomib a Rd (VRd) con respecto al estándar previo (Rd). (268). El esquema VRd es un tratamiento finito (8 ciclos de 21 días, aproximadamente seis meses de tratamiento), con una tasa de respuesta global de 82% (frente a 72% de Rd), una mediana de supervivencia libre de progresión de 43 meses (Rd: 30 meses) y una mediana de supervivencia global de 75 meses (Rd: 64 meses) (268). No obstante, el estudio incluía pacientes candidatos y no candidatos a trasplante autólogo (102,268).

Por otra parte, la adición de daratumumab a los esquemas de tratamiento estándar previos, ha dado lugar a los nuevos esquemas que son el estándar en primera línea en la actualidad: daratumumab-VMP (D-VMP) y daratumumab-Rd (DRd) .(102,235,236). En el caso de D-VMP los pacientes reciben 9 ciclos de VMP con daratumumab (semanal

## INTRODUCCIÓN

el primer ciclo y cada tres semanas los ciclos 2 a 9), pero posteriormente reciben daratumumab mensual hasta progresión de la enfermedad. Mientras tanto, en el caso de DRd todos los fármacos se administran indefinidamente (daratumumab semanal los dos primeros ciclos, cada dos semanas los ciclos 3 a 6 y mensual desde el ciclo 7; lenalidomida 25 mg días 1-21 de cada ciclo y dexametasona semanal). De esta forma, se confirma la tendencia de mantener el tratamiento hasta toxicidad inaceptable o progresión, con el objetivo de lograr la mejor respuesta posible y que esta permanezca el mayor tiempo posible.

Los resultados de estas combinaciones que incluyen daratumumab son claramente superiores a los esquemas que no lo incluyen: D-VMP presenta una mediana de supervivencia libre de progresión de 36,4 meses mientras que VMP se queda en 19,3 meses (269). La mediana de supervivencia libre de progresión de DRd todavía no se ha alcanzado (a los 48 meses, el 60% de los pacientes todavía no habían progresado ni fallecido) mientras que la mediana supervivencia de Rd se quedó en 34,4 meses. Con estos resultados, dichos tratamientos deben ser considerados los esquemas estándar de tratamiento para los pacientes no candidatos a trasplante (102).

### **7.2 Tratamiento de las recaídas:**

El tratamiento de rescate y el momento de iniciarlo en los pacientes con MM en recaída o refractario depende de numerosos factores: tolerancia al tratamiento de primera línea, comorbilidades (principalmente aquellas que se pueden agravar con la toxicidad de los fármacos), estado general, citogenética, duración de la respuesta del tratamiento anterior o la rapidez de la progresión biológica (103). A la hora de elegir el tratamiento más apropiado es fundamental establecer la exposición y, sobre todo, la refractariedad a los fármacos que el paciente haya recibido con anterioridad.

## INTRODUCCIÓN

En los pacientes candidatos a trasplante autólogo se puede valorar la realización del mismo si no se ha realizado en primera línea, o si la supervivencia libre de progresión desde el trasplante en primera línea es de, como mínimo, 18 meses (102,103). Este periodo se amplía a 36 meses en caso de que el paciente recibiera mantenimiento con lenalidomida (102). No obstante, la opción del trasplante en recaída ha perdido importancia recientemente por la mejoría en la eficacia de los esquemas de rescate.

Si el paciente es refractario a lenalidomida (la situación más habitual en pacientes candidatos a trasplante que han recibido mantenimiento óptimo y lo han tolerado adecuadamente), esquemas basados en inhibidor del proteosoma y anti-CD38 como daratumumab-carfilzomib-dexametasona (DKd), isatuximab-carfilzomib-dexametasona (IsaKd) o en pomalidomida, como pomalidomida-bortezomib-dexametasona (PVd), isatuximab-pomalidomida-dexametasona (IsaPd) o daratumumab-pomalidomida-dexametasona (DPd) pueden ser una opción adecuada.

Si el paciente no es refractario a lenalidomida (pacientes candidatos a trasplante que no han recibido mantenimiento o pacientes no candidatos a trasplante con tratamiento finito), esquemas basados en lenalidomida como daratumumab-lenalidomida-dexametasona (DRd) o carfilzomib-lenalidomida-dexametasona (KRd) pueden ser una opción adecuada (102,103).

Debido al progresivo uso de los esquemas DRd y D-VMP en primera línea en los pacientes no candidatos a trasplante, que incluyen daratumumab hasta progresión, el número de pacientes refractarios a daratumumab se irá incrementando progresivamente. Los pacientes de este grupo que no sean refractarios a lenalidomida podrán recibir esquemas que incluyan lenalidomida como KRd, mientras que si también hay refractariedad a lenalidomida, PVd puede ser una opción (102).

Finalmente, en las sucesivas recaídas, se debe intentar combinar fármacos a los que el paciente no sea refractario (inhibidores del proteosoma, inmunomoduladores y anti-

## INTRODUCCIÓN

CD38). Sin embargo, fármacos con mecanismo de acción diferente ya mencionados anteriormente como belantamab mafodotina, anticuerpos biespecíficos o CAR-T; y otros como selinexor (inhibidor de XPO-1) o venetoclax (anti-BCL2) también tendrán que ser tenidos en cuenta (102).



## **HIPÓTESIS, JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS**



## HIPÓTESIS, JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

- El MM sigue siendo en la actualidad una enfermedad incurable en la mayoría de los pacientes, lo que supone observar recaídas sucesivas tras una primera línea.
- El objetivo de tratamiento es, por una parte, alcanzar la mejor y más profunda respuesta posible, y mantenerla a largo plazo, para prevenir recaídas y prolongar la supervivencia global.
- En ese sentido, el sistema inmune tiene un papel clave en el pronóstico del MM, bien porque muchas estrategias se dirigen a potenciarlo o bien porque un sistema inmune lo más sano posible o que se recupere con el tratamiento permitirá un mejor control de la enfermedad.

En este estudio, se ha propuesto evaluar el papel del sistema inmune en dos situaciones diferentes: candidatos a ASCT y no candidatos.

- Candidatos a ASCT:

La administración de altas dosis de quimioterapia y ASCT se considera el estándar de tratamiento en los pacientes con MM que son candidatos a ello. Tras ASCT, diferentes estrategias como la consolidación y el mantenimiento se han intentado estandarizar para profundizar hasta la mejor respuesta posible y mantenerla en el tiempo, con el objetivo de lograr un incremento de la supervivencia.

Se considera que la respuesta alcanzada aproximadamente en el día +100 desde el ASCT es la máxima respuesta que se alcanza con dicho procedimiento, por lo que las mejorías en la respuesta que se observan a partir de este momento y bajo consolidación y/o mantenimiento se deben al efecto beneficioso del tratamiento post-ASCT.

Sin embargo, algunos estudios sugieren que puede haber pacientes respondedores tardíos que mejoran espontáneamente su respuesta más allá del día +100 post-ASCT, lo cual podría poner en duda la utilidad o necesidad del tratamiento post-ASCT.

## HIPÓTESIS, JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

Por tanto, actualmente se considera que el tiempo para evaluar la respuesta es el día +100, pero hipotetizamos que un potencial restablecimiento inmune tras el ASCT, podría inducir respuestas más allá de este momento y, podría interferir en la evaluación de la eficacia de otros tratamientos, como el mantenimiento.

- No candidatos a ASCT:

En el momento actual, estos pacientes reciben tratamiento hasta la progresión de la enfermedad. Cada vez más se utilizan tratamientos como IMiDs y anti-CD38, en los cuales, la presencia de un sistema inmune preservado puede ser clave para su eficacia. Una de las manifestaciones de la disfunción del sistema inmune es la inmunoparesia (disminución de las inmunoglobulinas policlonales). Nuestra hipótesis es que la utilización de un posible biomarcador del funcionamiento del sistema inmune, como es la inmunoparesia, y, más importante su recuperación durante el tratamiento, podría afectar a la eficacia de estos u otros tratamientos e influir en el pronóstico de estos pacientes. Hipotéticamente, la presencia de inmunoparesia al diagnóstico se relacionaría con peor pronóstico y, al mismo tiempo, la recuperación de la misma durante el tratamiento debería impactar de forma positiva en el pronóstico de los pacientes, como reflejo de una mejor funcionalidad del sistema inmune para el control de la enfermedad.

En base a lo anteriormente expuesto, se determinan los siguientes objetivos específicos:

- Con respecto a los pacientes candidatos a ASCT

- Determinar la tasa de mejoría de respuesta tardía (más allá del día +100) en pacientes con mieloma múltiple que han recibido trasplante autólogo.

## HIPÓTESIS, JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

- Determinar los factores que se puedan relacionar con una mejoría de respuesta tardía post trasplante.
  - Determinar el impacto pronóstico de la respuesta tardía en supervivencia frente a aquéllos en que no se produce.
- Con respecto a los pacientes no candidatos a ASCT
- Determinar la frecuencia de inmunoparesia al diagnóstico en los pacientes no candidatos a trasplante autólogo.
  - Determinar los factores que se asocian con la aparición de inmunoparesia al diagnóstico.
  - Determinar el impacto pronóstico de la inmunoparesia al diagnóstico en los pacientes con mieloma múltiple no candidatos a trasplante autólogo.
  - Determinar la tasa de normalización de las inmunoglobulinas policlonales durante el tratamiento o tras la finalización del mismo, en los pacientes con mieloma múltiple no candidatos a trasplante autólogo.
  - Determinar los factores evolutivos que se relacionan con la normalización de las inmunoglobulinas policlonales.
  - Determinar el impacto pronóstico de la normalización de las inmunoglobulinas policlonales.



# **CAPÍTULO 1**

## **Ausencia de mejoría de respuesta espontánea más allá del día +100 tras trasplante autólogo en el mieloma múltiple**

El presente trabajo ha sido publicado en forma de artículo con la siguiente referencia:

Absence of spontaneous response improvement beyond day +100 after autologous stem cell transplantation in multiple myeloma. Bone Marrow Transplantation (2017) 52, 567–569; doi:10.1038/bmt.2016.299; Epub 2016 Nov 21.





### **1. Introducción:**

La evaluación de la respuesta de los pacientes con MM tras ASCT se realiza habitualmente en el día +100 post-trasplante. El impacto pronóstico de esta determinación es decisiva, ya que la inmensa mayoría de los pacientes que no alcancen remisión completa (preferentemente con EMR negativa) progresarán, mientras que un tercio de los pacientes que alcancen remisión completa no es esperable que progresen en los diez años posteriores al ASCT (270,271). La decisión de iniciar terapia de consolidación y/o mantenimiento se ve determinada, en muchas ocasiones, por la respuesta obtenida tras el trasplante, por lo que es importante obtener dicha respuesta con un elevado nivel de fiabilidad. Algunos estudios han descrito mejoría de la respuesta post-ASCT más allá del día +100 tras el mismo, incluso sin terapia (consolidación y/o mantenimiento) que pudiera justificar dicha mejoría (272). La mayoría de estos pacientes que mejoraron respuesta se encontraban en muy buena respuesta parcial, que son los que tenían mayor probabilidad de alcanzar respuesta completa (85%) (frente a pacientes en respuesta parcial o enfermedad estable) (272). Los pacientes con respuesta tardía post-trasplante tendrían un mejor pronóstico que aquellos que no mejoraran su respuesta en el periodo post-trasplante (272).

El objetivo del presente estudio fue evaluar la tasa de mejoría tardía de la respuesta y su impacto, en pacientes con MM más allá del día +100 después del ASCT.

### **2. Material y métodos:**

Se estudiaron, de forma retrospectiva, 144 pacientes (81 varones, 63 mujeres) de dos centros hospitalarios (Hospital Clínic de Barcelona y Hospital Universitario de Salamanca) que recibieron quimioterapia intensiva con dosis altas de melfalán y posteriormente ASCT entre octubre 1992 y diciembre 2013. Noventa de estos pacientes provenían del Hospital Clínic de Barcelona y cincuenta y cuatro del Hospital Universitario de Salamanca. La mediana de edad fue de 55 años (rango: 28-69 años). Los criterios de inclusión fueron enfermedad quimiosensible a la realización del trasplante autólogo, realización de un único trasplante autólogo (no se consideraron pacientes que recibieron doble trasplante autólogo ni autólogo-alogénico), no haber alcanzado respuesta completa en el día +100 post-trasplante y disponer de un seguimiento de como mínimo 1 año desde la realización del ASCT, sin consolidación.

Se recogieron datos demográficos, clínicos y de laboratorio del momento de diagnóstico e información del tratamiento y seguimiento. Las respuestas post-ASCT fueron recogidas a los tres, seis, nueve y doce meses post-ASCT, de acuerdo con los criterios de respuesta de la EBMT (273). Por tanto, los pacientes debían tener determinaciones en suero y orina, con determinación de inmunofijación cuando no se detectara componente monoclonal. Para ser considerados en RC, debían tener inmunofijación negativa en suero y orina y menos de 5% de células plasmáticas en médula ósea.

La mediana de seguimiento fue de 5,5 años (rango: 1,5-25 años) y el análisis estadístico se realizó con el programa SPSS versión 20.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, Estados Unidos). Los análisis de supervivencia se realizaron con el método Kaplan-Meier y las diferencias se analizaron mediante log-rank. La supervivencia libre de progresión (PFS) se definió como la supervivencia desde el trasplante autólogo hasta la progresión o muerte por cualquier causa. La supervivencia global (OS) también se calculó desde la fecha de trasplante autólogo. Una  $p < 0,05$  se consideró estadísticamente significativa.

### 3. Resultados:

La tabla 1.1 muestra las características principales de los pacientes incluidos en el estudio. Un tercio de los pacientes recibieron esquemas de inducción basados en bortezomib y/o talidomida, mientras que el resto de los pacientes no fueron expuestos a nuevos fármacos. La mediana de PFS para el global de la serie fue de 2,9 años (IC95%: 2,4-3,4 años) y la mediana de OS fue de 6,8 años (4,5-9 años).

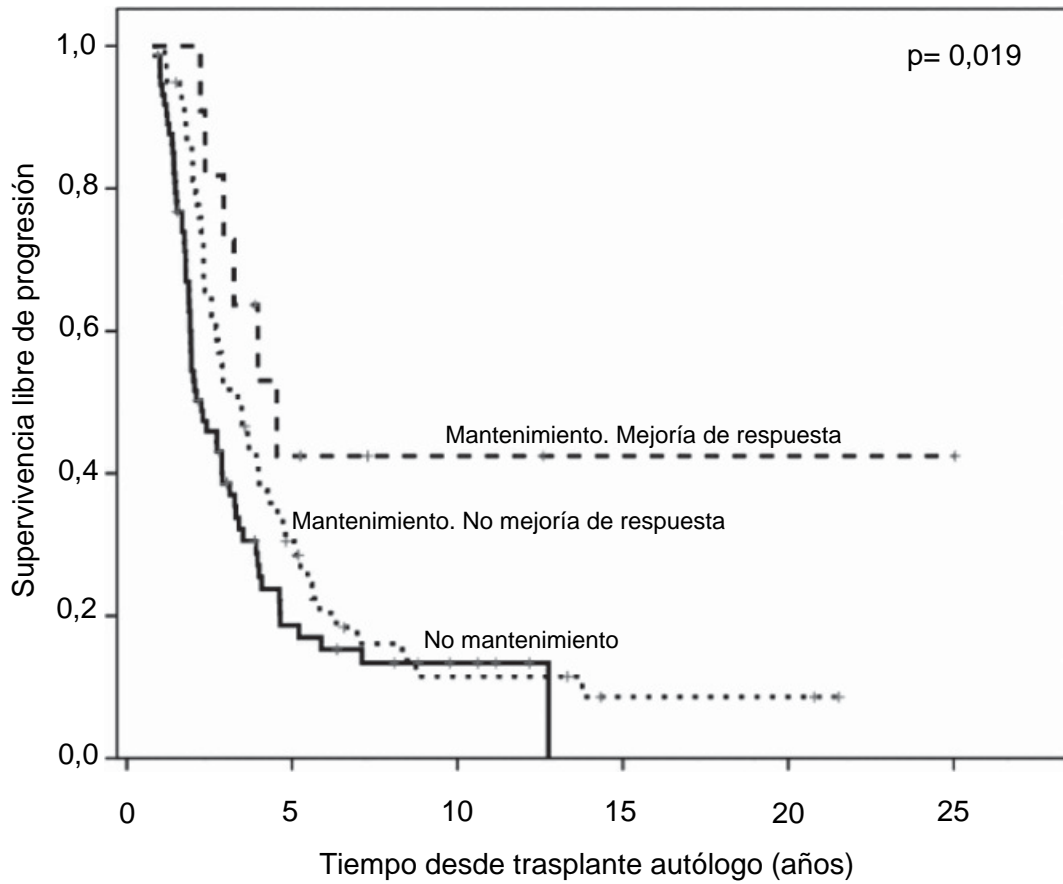
CARACTERÍSTICAS	N=144
GÉNERO, n (%)	
Masculino	81 (56,2)
Femenino	63 (43,8)
Edad al diagnóstico, mediana (rango)	55 (28-69)
Cadena pesada, n (%)	
IgG	101 (70,1)
IgA	28 (19,4)
Cadenas ligeras	14 (9,7)
Otros	1 (0,7)
Cadena ligera, n (%)	
Kappa	98 (68,1)
Lambda	46 (31,9)
Estadio ISS, n (%)	
I	66 (52,0)
II	40 (31,4)
III	21 (16,6)
No disponible	17
Tratamiento de inducción, n(%)	
Poliquimioterapia	96 (66,7)
Talidomida-dexametasona	8 (5,6)
Bortezomib-Talidomida-dexa	10 (6,9)
Otros basados en Bortezomib o dexa	30 (20,8)
%CP en médula ósea, mediana	40
Afectación extramedular, n (%)	27 (18,8)
Hemoglobina < 10 g/dL, n (%)	46 (31,9)
Calcio $\geq$ 11,5 mg/dL, n (%)	8 (5,6)
Creatinina $\geq$ 2 mg/dL, n (%)	13 (8,7)

## CAPÍTULO 1

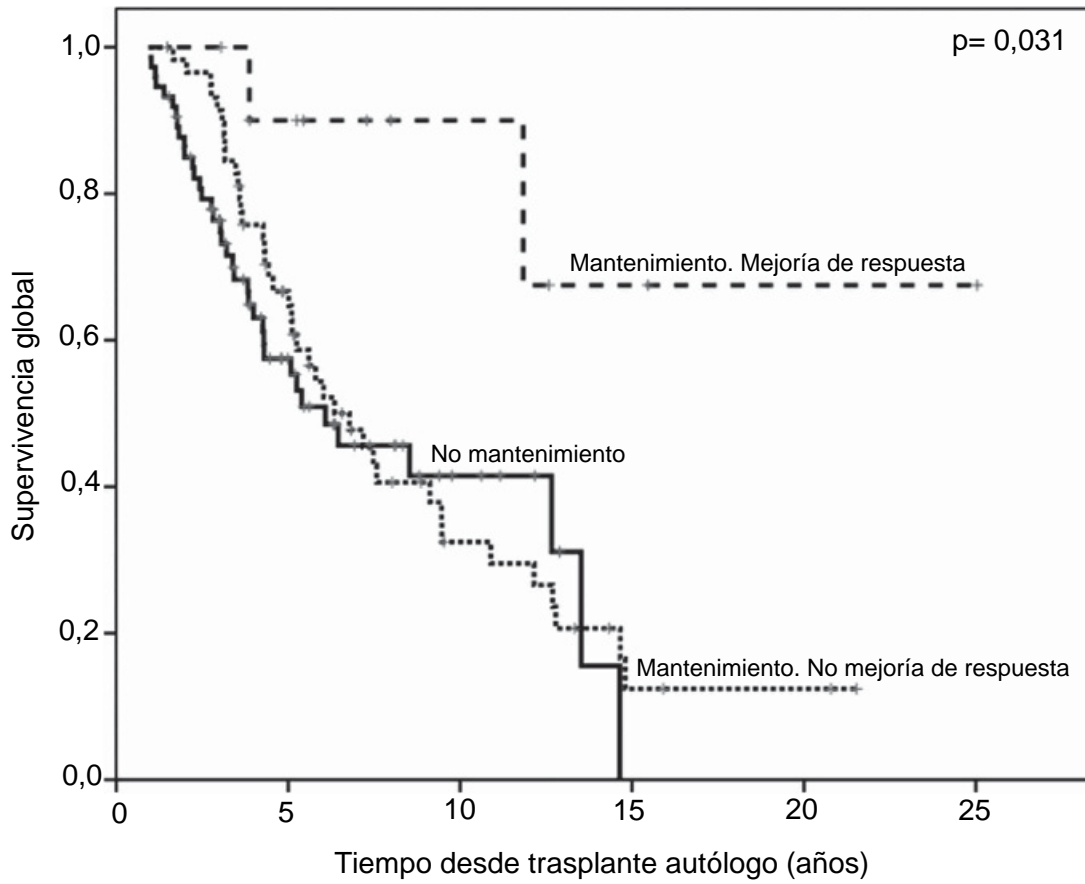
**Tabla 1.1:** características basales de los pacientes al diagnóstico.

En el día +100 post-ASCT, el 39,6% de los pacientes habían alcanzado muy buena respuesta parcial; el 52,1% respuesta parcial y el 8,3% respuesta menor. Con respecto a la estrategia post-trasplante, 74 pacientes (51,4%) no recibieron ningún tipo de mantenimiento, mientras que los restantes 70 pacientes (48,6%) recibieron terapia de mantenimiento, con esquemas basados principalmente en interferón (53 pacientes, 75,7%; de los cuales 29 recibieron interferón en monoterapia y 24 interferón con esteroides), talidomida-bortezomib (10 pacientes, 14,3%) y talidomida en monoterapia (7 pacientes, 10,0%).

Con respecto a la evolución de la respuesta tras el trasplante, únicamente uno de los 74 pacientes que no recibieron ningún tratamiento de mantenimiento mejoraron su respuesta, pasado de muy buena respuesta parcial (sin componente monoclonal, pero con inmunofijación positiva) a respuesta completa. En cambio, 11 pacientes que recibieron mantenimiento (15,7%) mejoraron su respuesta en el periodo de seguimiento, con cualquiera de las combinaciones de mantenimiento mencionadas anteriormente. El pronóstico de estos pacientes que mejoraron su respuesta fue más favorable con respecto a aquellos que no la mejoraron desde el punto de vista de la PFS ( $p=0,019$ ; figura 1.1) y de SG ( $p=0,031$ ; figura 1.2). Por el contrario, el pronóstico de aquellos pacientes que recibieron tratamiento de mantenimiento pero no mejoraron su respuesta fue similar al de aquellos pacientes que no recibieron mantenimiento.



**Figura 1.1:** supervivencia libre de progresión de la población de estudio (no mantenimiento) frente a aquellos pacientes que recibieron mantenimiento (con o sin mejoría de la respuesta) después de trasplante autólogo



**Figura 1.2:** supervivencia global de la población de estudio (no mantenimiento) frente a aquellos pacientes que recibieron mantenimiento (con o sin mejoría de la respuesta) después de trasplante autólogo

### 4. Discusión:

La respuesta post-trasplante autólogo es uno de los principales predictores de supervivencia en los pacientes con mieloma múltiple (271). Tanto en ensayos clínicos como en la práctica clínica habitual, es necesario establecer correctamente la respuesta alcanzada, ya sea con los antiguos criterios EBMT o con los criterios actuales de la IMWG (273,274). En este sentido, se debe prestar atención a la correcta determinación de muy buena respuesta parcial y respuesta completa estricta y a la necesidad de ir más allá de la respuesta completa clásica (<5% de células plasmáticas en médula ósea sin detectarse componente monoclonal ni inmunofijación en suero ni en orina). Para ello, es necesario realizar estudios inmunofenotípicos (134,275) o de biología molecular (133,276) en médula ósea, así como pruebas de imagen para reevaluar la enfermedad extramedular, como la resonancia magnética o el PET/TAC (123).

Existe muy escasa evidencia sobre la denominada respuesta tardía post-trasplante autólogo (272). Esta respuesta tardía se atribuye a un fenotipo de célula plasmática patológica más maduro del habitual y a una desaparición lenta del componente monoclonal, especialmente en el caso de la IgG, que tiene una semivida media de 21 días (277). De hecho, el estudio de la Clínica Mayo en el cual se describió el fenómeno de la respuesta tardía mostró que hasta el 39% de los pacientes podían mejorar su respuesta más allá del día +100 post-trasplante autólogo (272). Si embargo, la inmensa mayoría de los pacientes que presentaron este fenómeno se encontraba en muy buena respuesta parcial (85%), y era muy poco frecuente en el resto de las categorías de respuesta. En nuestro estudio, la respuesta tardía se observó en el 1,4% de los pacientes (1 de 74 pacientes) que no habían recibido terapia post-trasplante, pasando de muy buena respuesta parcial a respuesta completa. Esto sugiere, al contrario que en el estudio de la clínica Mayo, que la mejoría de la respuesta espontánea tras el trasplante autólogo es anecdótica.

## CAPÍTULO 1

El tratamiento de mantenimiento con lenalidomida después de trasplante autólogo es en el momento actual el estándar de tratamiento (260,265), habiéndose explorado también el tratamiento continuo con dicho fármaco en pacientes no candidatos a trasplante (278). Sin embargo, en el pasado se emplearon combinaciones diferentes, como las basadas en interferón (esquema obsoleto que no se emplea en la actualidad pero el más empleado en los pacientes de nuestro estudio) (279,280) y en talidomida. Aquellos pacientes que, bajo estos tratamientos, fueron capaces de mejorar su respuesta en el periodo post-trasplante autólogo tuvieron mejor mediana de PFS y OS, lo cual corrobora que una mejor respuesta durante el mantenimiento (pasar de muy buena respuesta parcial a remisión completa, o de respuesta parcial a muy buena respuesta parcial) se asocia con un claro beneficio clínico y con una enfermedad sensible al tratamiento administrado. Sin embargo, en nuestro estudio no se pudo confirmar esta asociación en los pacientes que no recibieron mantenimiento, ya que sólo un paciente mejoró su respuesta en el periodo post-trasplante sin haber mediado tratamiento.

La PFS y la OS de los pacientes de nuestro estudio fue sensiblemente inferior a la esperada en pacientes candidatos a ASCT, debido a que se excluyeron a los pacientes con mejor respuesta (aquellos que, por estar en RC tras el trasplante, no podrían mejorarla). Resulta interesante que los pacientes que no experimentaron mejoría en la respuesta con el tratamiento de mantenimiento tienen pronóstico similar que aquellos que no llegaron a recibir mantenimiento; mientras que los pacientes que sí mejoraron respuesta son los que se benefician de unas mayores medianas de PFS y OS. Esto puede deberse a una mayor quimiosensibilidad de la enfermedad, no sólo al tratamiento de mantenimiento sino también a las terapias de rescate que el paciente vaya recibiendo sucesivamente. Esta mejoría en la respuesta se observó tras una mediana de 6 meses tras el trasplante autólogo, con un comportamiento similar al de una consolidación (periodo de tiempo corto, entre 2 y 6 meses, con fármacos a dosis plenas con el objetivo de reducir la carga tumoral) (281).



## CAPÍTULO 1

Como conclusión, la mejoría en la respuesta más allá del día +100 post-trasplante autólogo en los pacientes que no reciben terapia de mantenimiento es extremadamente rara y este hecho debería tenerse en consideración a la hora de tomar las decisiones basadas en la respuesta post-trasplante autólogo. Finalmente, el pronóstico de los pacientes que no reciben tratamiento de mantenimiento es similar a los pacientes que reciben mantenimiento pero que no mejoran su respuesta post-trasplante.



## **CAPÍTULO 2**

# **Caracterización de la inmunoparesia al diagnóstico en pacientes con mieloma múltiple no candidatos a trasplante autólogo. Impacto en la respuesta y el pronóstico**

Los resultados de los capítulos 2 y 3 han sido publicados en forma de artículo con la siguiente referencia:

Recovery of polyclonal immunoglobulins during treatment in patients ineligible for autologous stem-cell transplantation is a prognostic marker of longer progression-free survival and overall survival. Dávila J, González-Calle V, Escalante F, Cerdá S, Puig N, García-Sanz R, Báñez A, Montes C, López R, Alonso JM, Aguilar C, García-Mateo A, Labrador J, Aguilera C, García-Coca A, Hernández R, Mateos MV, Ocio EM. Br J Haematol. 2022 Apr 5. doi: 10.1111/bjh.18182. Online ahead of print. PMID: 35383901



### 1. Introducción:

El sistema inmune ha atraído una atención muy importante en el manejo de los pacientes con MM, no solo por su papel en la patogénesis de la enfermedad y en las implicaciones pronósticas que pudiera tener, sino también por el progresivo desarrollo de nuevas estrategias inmunoterápicas (92,282). En este aspecto, ya ha sido reportada la potencial contribución del ambiente inmune en mantener las formas asintomáticas de gammapatías monoclonales en dicho estado (282–284) o incluso la influencia pronóstica de la mejor o peor funcionalidad del sistema inmune en la agresividad de la enfermedad o en la respuesta al tratamiento (285,286).

La inmunoparesia, definida como la reducción de los niveles de las inmunoglobulinas policlonales normales no implicadas en la gammapatía monoclonal (125) podría considerarse como un marcador surrogado de menor actividad del sistema inmune. Está presente en la mayoría de los pacientes con mieloma múltiple en el momento del diagnóstico, y se ha reportado que un 84-93% de los pacientes presentan al menos una inmunoglobulina policlonal por debajo de los valores normales, y el 65-73% tienen una reducción de dos o las tres inmunoglobulinas policlonales (90,126,127,129,130,287,288). Es importante recalcar que, según algunos estudios, la inmunoparesia al diagnóstico se asocia con menor PFS (90,126–128) y también se ha demostrado que la supresión del isotipo de cadena ligera no implicado en el mieloma (por ejemplo, la supresión de IgG kappa en un MM IgG lambda) se asocia, del mismo modo, a peor pronóstico (289). La inmunoparesia en la recaída del MM también se ha relacionado con un pronóstico adverso (290). Adicionalmente a todo lo anterior, se ha considerado a la inmunoparesia como marcador de progresión del MM asintomático (58,291–294) o de la gammapatía monoclonal de significado incierto (295–297) en MM sintomático. Finalmente, un estudio del grupo griego determinó que era el único factor predictor para la progresión del plasmocitoma solitario a mieloma múltiple (298).

## CAPÍTULO 2

Numerosos mecanismos han sido implicados en el desarrollo de la inmunoparesia. Algunos de ellos son: la supresión de los progenitores de las células B (67,125), la inhibición de la proliferación de células B (125), el deterioro de la diferenciación normal de las células B (91,125,299), la presencia de células B supresoras (secundario a un proceso de maduración anormal) (125), la disminución de los precursores de las células plasmáticas normales (CD19+; CD38+) en sangre periférica (299) o la desregulación de citoquinas como la interleucina-4 o el factor de crecimiento transformante (TGF)- $\beta$ 1, que tiene un papel importante para la inducción de las respuestas normales de las células B y la producción de inmunoglobulinas, respectivamente (125,190).

Por tanto, el objetivo de este estudio fue analizar la incidencia de inmunoparesia en pacientes con MM de nuevo diagnóstico y no candidatos a ASCT, y evaluar su potencial influencia pronóstica en esta población de pacientes.

### **2. Material y métodos:**

En este estudio multicéntrico y retrospectivo se incluyeron pacientes con MM de nuevo diagnóstico que no fueron considerados candidatos a ASCT, diagnosticados entre los años 1998 y 2019 en los hospitales de dos Comunidades Autónomas españolas (Castilla y León, Cantabria). La decisión de no considerar al paciente como candidato a trasplante autólogo se tomó al diagnóstico, de acuerdo con la práctica clínica habitual.

Los datos recogidos empleados para la realización de este estudio procedieron de las historias clínicas y de las bases de datos de cada hospital. Los valores de las inmunoglobulinas séricas (IgG, IgA e IgM) se obtuvieron por nefelometría. Se consideró inmunoparesia como un descenso del 25% o mayor con respecto al límite inferior de la normalidad de cada centro participante en, al menos, una de las inmunoglobulinas policlonales. El valor de las inmunoglobulinas fue evaluado al momento de iniciar el tratamiento para el mieloma múltiple.

La respuesta del MM al tratamiento administrado fue determinada, de forma homogénea, de acuerdo con los criterios de respuesta uniformes del año 2006 del International Myeloma Working Group (274). Los pacientes que presentaban respuesta completa estricta confirmada fueron incluidos en el grupo de pacientes en respuesta completa, dado el pequeño porcentaje de pacientes que tenía determinación de cadenas ligeras libres en suero, necesarias para poder determinar la respuesta completa estricta.

El estudio fue aprobado por el Comité Ético del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (Santander).

### **3. Análisis estadístico:**

Los tests chi-cuadrado y U de Mann-Whitney se emplearon para determinar las diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, considerando como estadísticamente significativa una  $p < 0,05$ . Las odds ratio y los intervalos de confianza del 95% se estimaron con el objetivo de cuantificar la asociación entre inmunoparesia y respuesta.

La PFS se midió como el periodo de tiempo desde la fecha de inicio de tratamiento de primera línea hasta la fecha de progresión de la enfermedad o muerte. La OS se calculó como el periodo de tiempo desde la fecha de inicio de tratamiento de primera línea hasta la fecha de muerte del paciente o fecha de último seguimiento. Se censuraron a fecha del último seguimiento a aquellos pacientes que no tenían evidencia de progresión o muerte. El tiempo hasta el evento y las curvas de supervivencia se calcularon mediante el método de Kaplan-Meier y las diferencias entre grupos se determinaron mediante el test log rank.

El modelo de regresión de Cox de riesgos proporcionales se utilizó para estimar los factores de riesgo que pudieran tener una relación potencial sobre la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global. Las hazard ratio (HR) y los intervalos de confianza del 95% se calcularon también con este método.

Para la realización del análisis estadístico se empleó el programa IBM SPSS Statistics v.26 software (IBM Corporation, Armonk, NY, USA).



### 4. Resultados:

- **Características basales:**

Se incluyeron un total de 431 pacientes diagnosticados entre los años 1998 y 2019 de mieloma múltiple y que no fueron considerados como candidatos a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. Las características basales de los pacientes se resumen en la tabla 2.1. La mediana de edad al diagnóstico fue de 76 años, con un rango entre 43 y 96 años. Se observó un ligero predominio del sexo masculino (55,2%). La mayoría de los pacientes tenían un mieloma múltiple IgG o IgA (81%), y solo el 15,5% de los pacientes tenían un mieloma múltiple de cadenas ligeras (Bence-Jones). La mitad de los pacientes tenían un estadio ISS III, mientras que empleando el ISS revisado, el 75% de los pacientes eran ISS-R II. La tabla 2.2 muestra la distribución de estas y otras características basales a lo largo de tres periodos de tiempo consecutivos: 1998-2005, 2006-2012 y 2013-2019. Como se observa en dicha tabla, no hubo diferencias demográficas relevantes entre estos periodos, aunque se puede observar una tendencia a una mayor edad de los pacientes en los periodos más recientes, no estadísticamente significativa. Sí se observan diferencias en cuanto a los fármacos empleados en primera línea, debido a la incorporación de los nuevos fármacos (inhibidores del proteosoma e inmunomoduladores) y a la progresiva estandarización de la estrategia del tratamiento continuo frente al tratamiento de duración fija.

## CAPÍTULO 2

CARACTERÍSTICAS	IMMUNOPARESIA AL DIAGNÓSTICO		TODOS (N=431)
	NO (N=81)	SÍ (N=350)	
Género, n (%)			
Masculino	51 (63,0)	187 (53,4)	238 (55,2)
Femenino	30 (37,0)	163 (46,6)	193 (44,8)
Edad al diagnóstico, mediana (rango)	75 (49-89)	76 (43-96)	76 (43-96)
Cadena pesada, n (%)			
IgG	50 (61,7)	183 (52,3)	233 (54,1)
IgA	19 (23,5)	96 (27,4)	115 (26,7)
BJ	8 (9,9)	59 (16,9)	67 (15,5)
Otros (oligo/no-secretor, IgD, IgM)	4 (4,9)	12 (3,4)	16 (3,7)
Cadena ligera, n (%)			
Kappa	56 (69,1)	211 (60,2)	267 (61,9)
Lambda	25 (30,9)	139 (39,8)	164 (38,1)
Año de diagnóstico, n (%)			
1998-2005	22 (27,2)	82 (23,4)	104 (24,1)
2006-2012	24 (29,6)	141 (40,3)	165 (38,3)
2013-2019	35 (43,2)	127 (36,3)	162 (37,6)
Estadio ISS, n (%)			
I	11 (14,1)	45 (13,3)	56 (13,5)
II	34 (43,6)	119 (35,2)	153 (36,8)
III	33 (42,3)	174 (51,5)	207 (49,8)
No disponible	3	12	15
Estadio ISS revisado, n (%)			
I	8 (11,8)	25 (8,6)	33 (9,2)
II	55 (80,9)	214 (73,8)	269 (75,1)
III	5 (7,4)	51 (17,6)	56 (15,6)
No disponible	13	60	73
Citogenética, n (%)			
Alto riesgo	1 (2,1)	31 (13,2)	32 (11,4)
Riesgo estándar	46 (97,9)	203 (86,8)	249 (88,6)
No disponible	34	116	150
LDH, n (%)			
Normal	66 (86,8)	278 (80,8)	344 (81,9)
Elevada	10 (13,2)	66 (19,2)	76 (18,1)
No disponible	5	6	11
Tratamiento de inducción, n (%)			
Sin nuevos fármacos (IP, IMiD)	41 (50,6)	160 (45,7)	201 (46,6)
IP (no IMiD)	37 (45,7)	161 (46,0)	198 (45,9)
IMiD (no IP)	1 (1,2)	18 (5,1)	19 (4,4)
IP+IMiD	2 (2,5)	11 (3,1)	13 (3,0)
Tratamiento hasta progresión (terapia continua), n (%)			
Sí	14 (17,3)	68 (19,4)	82 (19,0)
No	67 (82,7)	282 (80,6)	349 (81,0)

**Tabla 2.1:** características basales de 431 pacientes diagnosticados de mieloma múltiple no candidatos a trasplante autólogo y los tratamientos recibidos, según el estado de inmunoparesia al diagnóstico.

CAPÍTULO 2

CARACTERÍSTICAS	AÑO DE DIAGNÓSTICO DE MIELOMA			TODOS (N=431)
	1998-2005 (N=104)	2006-2012 (N=165)	2013-2019 (N=162)	
Género, n (%)				
Masculino	56 (53,8)	92 (55,8)	90 (55,6)	238 (55,2)
Femenino	48 (46,2)	73 (44,2)	72 (44,4)	193 (44,8)
Edad al diagnóstico, mediana de años (rango)	73 (43-94)	76 (49-96)	77 (55-91)	76 (43-96)
Cadena pesada, n (%)				
IgG	63 (60,6)	92 (55,8)	78 (48,1)	233 (54,1)
IgA	27 (26,0)	40 (24,2)	48 (29,6)	115 (26,7)
BJ	13 (12,5)	28 (17,0)	26 (16,0)	67 (15,5)
Otros (oligo/no-secretor, IgD, IgM)	1 (0,9)	5 (3,0)	10 (6,3)	16 (3,7)
Cadena ligera, n (%)				
Kappa	67 (64,4)	100 (60,6)	100 (61,7)	267 (61,9)
Lambda	37 (35,6)	65 (39,4)	62 (38,3)	164 (38,1)
Estadio ISS, n (%)				
I	14 (14,7)	25 (15,4)	17 (10,7)	56 (13,5)
II	43 (45,3)	65 (40,1)	45 (28,3)	153 (36,8)
III	38 (40,0)	72 (44,4)	97 (61,0)	207 (49,8)
No disponible	9	3	3	15
Estadio ISS revisado, n (%)				
I	7 (9,5)	16 (11,0)	10 (7,2)	33 (9,2)
II	62 (83,8)	106 (72,6)	101 (73,2)	269 (75,1)
III	5 (6,8)	24 (16,4)	27 (19,6)	56 (15,6)
No disponible	30	19	24	73
Citogenética, n (%)				
Alto riesgo	0 (0,0)	15 (11,7)	17 (13,2)	32 (11,4)
Riesgo estándar	24 (100)	113 (88,3)	112 (86,8)	249 (88,6)
No disponible	80	37	33	150
LDH, n (%)				
Normal	82 (84,5)	129 (79,6)	133 (82,6)	344 (81,9)
Elevada	15 (15,5)	33 (20,4)	28 (17,4)	76 (18,1)
No disponible	7	3	1	11
Tratamiento de inducción, n (%)				
Sin nuevos fármacos (IP, IMID)	99 (95,2)	74 (44,8)	28 (17,3)	201 (46,6)
IP (no IMID)	4 (3,8)	74 (44,8)	120 (74,1)	198 (45,9)
IMID (no IP)	0 (0,0)	6 (3,6)	13 (8,0)	19 (4,4)
IP+IMID	1 (1,0)	11 (6,7)	1 (0,6)	13 (3,0)
Tratamiento hasta progresión (terapia continua), n (%)				
Sí	7 (6,7)	31 (18,8)	44 (27,2)	82 (19,0)
No	97 (93,3)	134 (81,2)	118 (72,8)	349 (81,0)

**Tabla 2.2:** características basales de 431 pacientes diagnosticados de mieloma múltiple, no candidatos a trasplante autólogo y los tratamientos recibidos, según el año de diagnóstico (1998-2005, 2006-2012 y 2013-2019).

- **Tratamientos recibidos y pronóstico general de la población:**

Con respecto al tratamiento recibido por los pacientes del estudio, el 46,6% de los pacientes recibieron terapia no basada en nuevos fármacos (inhibidores del proteosoma o inmunomoduladores). Los esquemas de tratamiento más frecuentes de este grupo fueron melfalán-prednisona (27,1% del total), ciclofosfamida combinada con esteroides (7,7%), quimioterapia (7,6%) y esteroides en monoterapia (4,2%).

Con respecto a la otra mitad de los pacientes, la mayoría de ellos (198 pacientes, el 45,9% del total) recibieron tratamientos basados en inhibidores del proteosoma, principalmente combinaciones de melfalán-prednisona con bortezomib (VMP) o con inhibidores del proteosoma de segunda generación (ixazomib or carfilzomib) en el 29,4% de los pacientes; bortezomib-dexametasona -Vd- en el 13,8% e inhibidores del proteosoma con el anticuerpo monoclonal anti-CD38 (Daratumumab-Vd, Daratumumab-VMP) en el 2,7%. Diecinueve pacientes (4,4%) recibieron combinaciones basadas en fármacos inmunomoduladores (lenalidomida-dexametasona -Rd- en la mayoría de ellos y combinaciones de talidomida con esteroides en el resto) y solo 13 pacientes (3,0%) recibieron combinaciones de inhibidores del proteosoma e inmunomoduladores (VMP y Rd administrados de forma alternante o secuencial).

De todos los esquemas anteriormente citados, 349 pacientes (81,0%) recibieron una terapia de duración fija y 82 pacientes (19,0%) recibieron tratamiento hasta la progresión de la enfermedad (terapia continua).

De los 425 pacientes con evaluación de la respuesta, la tasa de respuesta global fue del 76,9%. Setenta y cuatro pacientes (17,4%) alcanzaron respuesta completa o respuesta completa estricta (RC o RCs), 78 pacientes (18,4%) muy buena respuesta parcial (MBRP), 175 pacientes (41,1%) respuesta parcial (RP) y 98 pacientes (23,1%) se mantuvieron en enfermedad estable (EE). La mediana de tiempo hasta la respuesta fue

## CAPÍTULO 2

de 1 mes y la mediana de tiempo hasta alcanzar respuesta completa fue de 6 meses (intervalo de confianza del 95%: 4,1-7,9 meses).

357 pacientes (82,8%) habían progresado, recaído o fallecido en la fecha del último seguimiento. Con una mediana de seguimiento de 83,5 meses (IQR p25-p75: 49,4-160,7 meses), la mediana de supervivencia libre de progresión fue de 19,3 meses (IC95%: 16,7-21,9) y la mediana de supervivencia global fue de 35,7 meses (IC95%: 31,2-40,3).

- **Factores asociados con la presencia de inmunoparesia al diagnóstico:**

350 pacientes (81,2% del total) presentaron supresión de, al menos, una de las inmunoglobulinas policlonales al diagnóstico. No hubo diferencias significativas en la incidencia de inmunoparesia dependiendo del isotipo del mieloma múltiple: siendo del 78,5% para los mielomas IgG, del 83,5% en los mielomas IgA y del 88,1% en los mielomas de cadenas ligeras ( $p=0,169$ ).

La presencia de inmunoparesia al diagnóstico se asoció con una mayor carga tumoral, que se reflejó en un componente monoclonal más elevado ( $p=0,003$ ), un mayor porcentaje de infiltración por células plasmáticas en la médula ósea por morfología ( $p<0,001$ ) o citometría de flujo ( $p<0,001$ ); y un mayor porcentaje de células plasmáticas patológicas por citometría de flujo ( $p<0,001$ ). Estos pacientes que presentaban inmunoparesia al diagnóstico, además, tuvieron con mayor frecuencia un ISS revisado de III ( $p=0,037$ ), citogenética de alto riesgo ( $p=0,029$ ) y menores niveles de hemoglobina ( $p=0,004$ ). Todos los resultados se encuentran en la tabla 2.3.

## CAPÍTULO 2

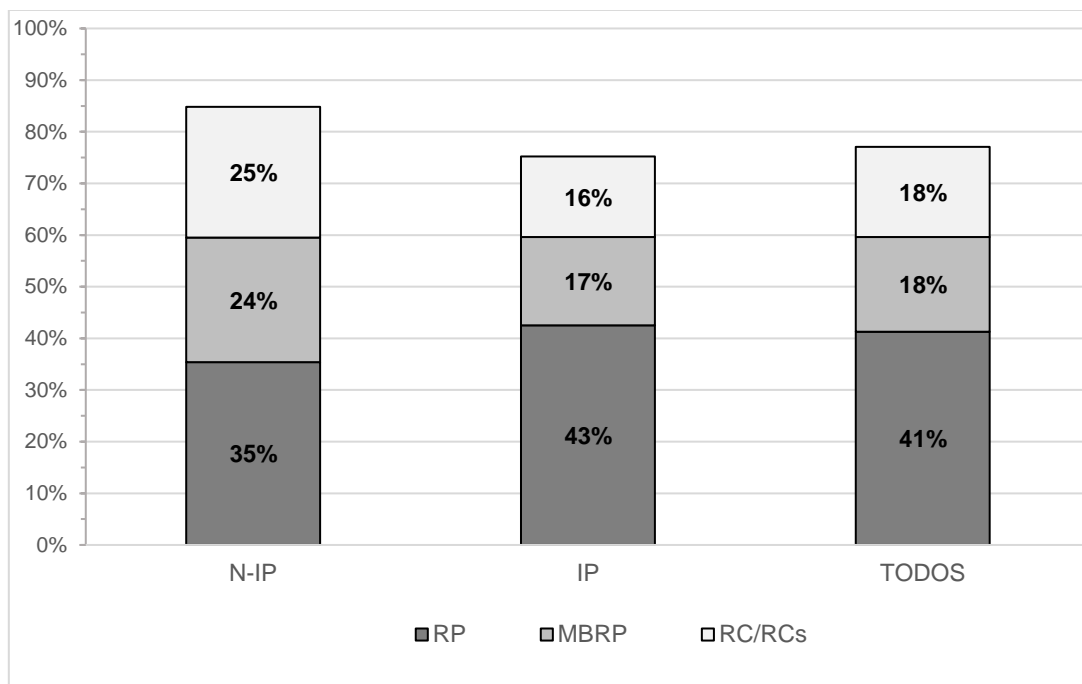
	IMMUNOPARESIA AL DIAGNÓSTICO		
CARACTERÍSTICAS	NO (N=81)	SÍ (N=350)	p-valor
Edad al diagnóstico, mediana de años (DE)	75 (7,8)	76 (7,8)	0,576
Año de diagnóstico			
1998-2005, n (%)	22 (27,2)	82 (23,4)	0,205
2006-2012, n (%)	24 (29,6)	141 (40,3)	
2013-2019, n (%)	35 (43,2)	127 (36,3)	
Tipo de mieloma múltiple			
IgG, n (%)	50 (61,7)	183 (52,3)	0,268
IgA, n (%)	19 (23,5)	97 (27,7)	
De cadenas ligeras, n (%)	8 (9,9)	59 (16,9)	
Otra cadena pesada, n (%)	4 (4,9)	12 (3,4)	
CM sérico, mediana en mg/dL (DE)	2.16 (1,96)	3.22 (2,36)	<b>0,003</b>
CM urinario, mediana en g/24h (DE)	0.32 (2,52)	0.22 (2,55)	0,868
%CP en MO por morfología, media (DE)	24 (21)	39 (22)	<b>&lt;0,001</b>
%CP en MO por citometría de flujo, media (DE)	8.09 (8,82)	18.93 (17,40)	<b>&lt;0,001</b>
%CP patológicas en MO por CMF, media (DE)	89.80 (18,15)	98.51 (8,27)	<b>&lt;0,001</b>
Citogenética de alto riesgo, n (%)	1 (2,1)	31 (13,2)	<b>0,029</b>
Estadio ISS III, n (%)	33 (42,3)	174 (51,5)	0,144
Estadio ISS revisado III, n (%)	5 (7,4)	51 (17,6)	<b>0,037</b>
Hemoglobina, media en g/dL (DE)	11.0 (1,9)	10.3 (1,9)	<b>0,004</b>
Creatinina sérica, media en mg/dL (DE)	1.67 (1,50)	1.74 (1,85)	0,418
Calcio, media en mg/dL (DE)	9.7 (1,2)	9.8 (1,4)	0,451
Albúmina sérica, media en g/dL (DE)	3.39 (0,74)	3.37 (0,67)	0,952
B2-microglobulina, media en mg/L (DE)	7.19 (7,34)	8.21 (8,33)	0,162
Recuento linfocitario, media en /mm <sup>3</sup> (DE)	1947 (1459)	1995 (1319)	0,518
LDH elevada, n (%)	10 (13,2)	66 (19,2)	0,217

**Tabla 2.3:** características basales comparando pacientes con inmunoparesia al diagnóstico y pacientes con las inmunoglobulinas policlonales conservadas al diagnóstico.

## CAPÍTULO 2

- **Tasa de respuesta:**

La tasa de respuesta global (ORR) fue del 84,8% para los pacientes que no presentaron inmunoparesia al diagnóstico y del 74,9% para aquellos pacientes que si la tuvieron, con una odds ratio 1,88 (IC95%: 0,97-3,63) (Figura 2.1).



$\geq$ RC: 25,3% vs 15,6%; OR 1,83 (IC95%: 1,02-3,29)

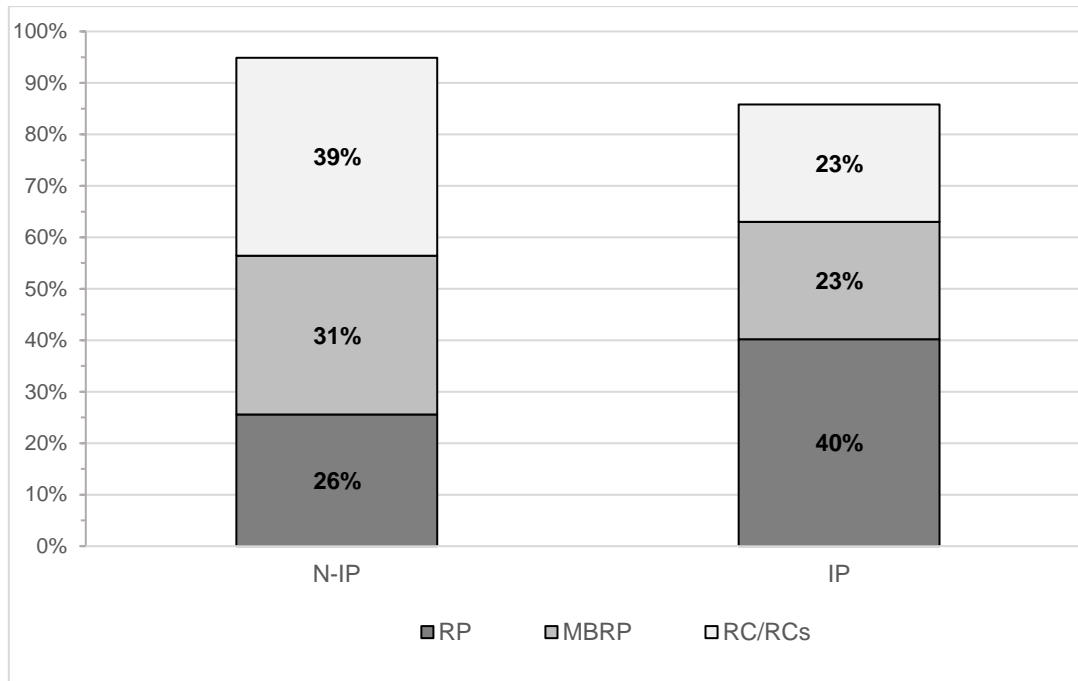
$\geq$ MBRP: 49,4% vs 32,7%; OR 2,01 (IC95%: 1,22-3,30)

ORR: 84,8% vs 74,9%; OR 1,88 (IC95%: 0,97-3,63)

**Figura 2.1:** gráfico de barras para la respuesta según el estado de inmunoparesia al diagnóstico (N-IP: no inmunoparesia al diagnóstico; IP: inmunoparesia al diagnóstico) en el conjunto de pacientes.

## CAPÍTULO 2

En los pacientes que recibieron tratamiento de inducción con nuevos fármacos, la tasa de respuesta global fue del 94,9% en los pacientes sin inmunoparesia al diagnóstico y del 85,2% en los pacientes con inmunoparesia al diagnóstico, con una odds ratio 3,22 (IC95%: 0,73-14,11) (Figura 2.2).



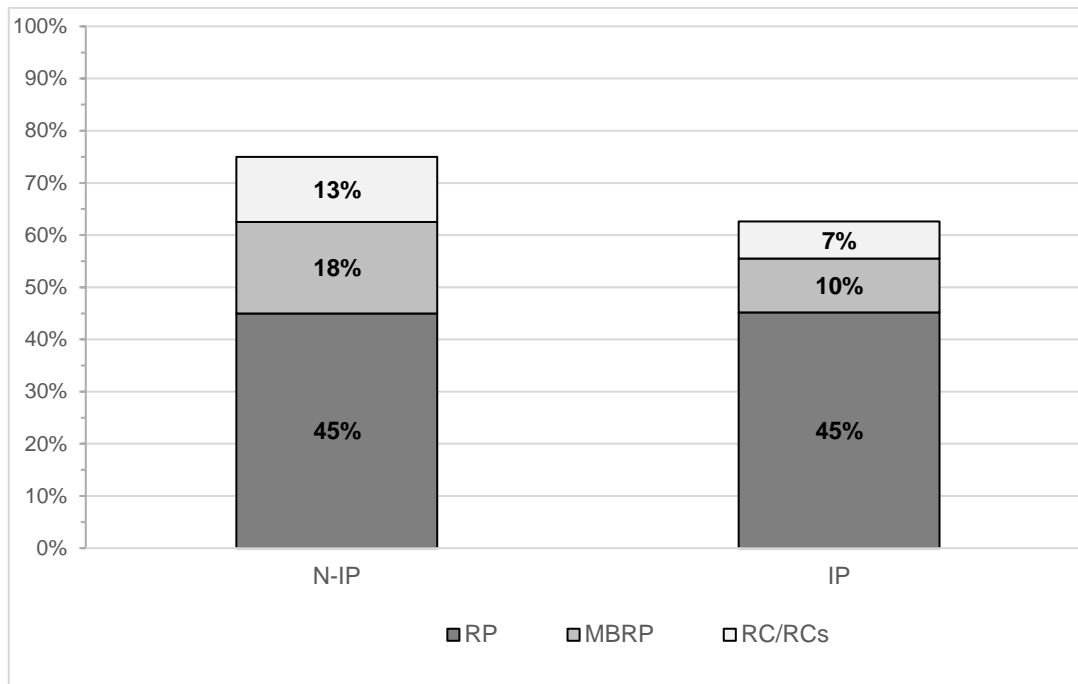
**≥RC: 38,5% vs 22,8%; OR 2,12 (IC95%: 1,02-4,40)**  
**≥MBRP: 69,2% vs 45,5%; OR 2,70 (IC95%: 1,29-5,64)**  
**ORR: 94,9% vs 85,2%; OR 3,22 (IC95%: 0,73-14,11)**

**Figura 2.2:** gráfico de barras para la respuesta según el estado de inmunoparesia al diagnóstico (N-IP: no inmunoparesia al diagnóstico; IP: inmunoparesia al diagnóstico) en los pacientes que recibieron tratamiento de inducción basado en nuevos fármacos



## CAPÍTULO 2

En los pacientes que fueron tratados con esquemas convencionales, la tasa de respuesta global fue de 75,0% para los pacientes sin inmunoparesia al diagnóstico y del 62,4% en los pacientes con inmunoparesia al diagnóstico, con una odds ratio 1,81 (IC95%: 0,82-3,96) (Figura 2.3).

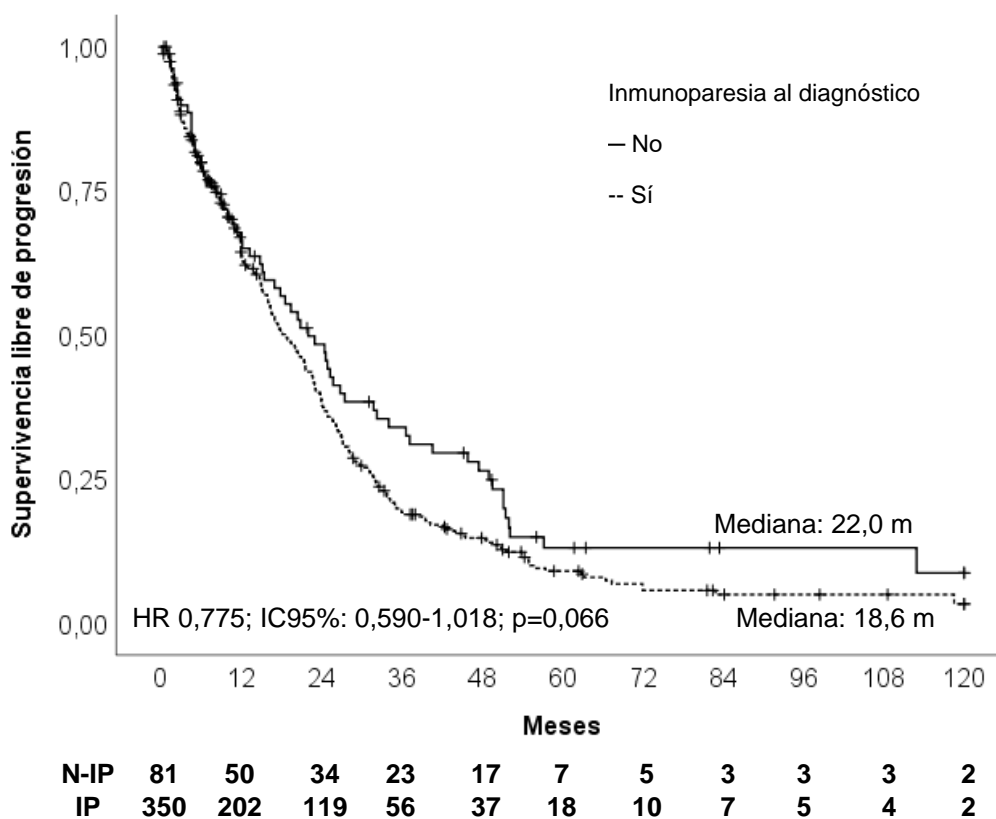


**≥RC: 12,5% vs 7,0%; OR 1,90 (IC95%: 0,62-5,81)**  
**≥MBRP: 30,0% vs 17,2%; OR 2,07 (IC95%: 0,93-4,56)**  
**ORR: 75,0% vs 62,4%; OR 1,81 (IC95%: 0,82-3,96)**

**Figura 2.3:** gráfico de barras para la respuesta según el estado de inmunoparesia al diagnóstico (N-IP: no inmunoparesia al diagnóstico; IP: inmunoparesia al diagnóstico) en los pacientes que no recibieron nuevos fármacos.

- **Pronóstico:**

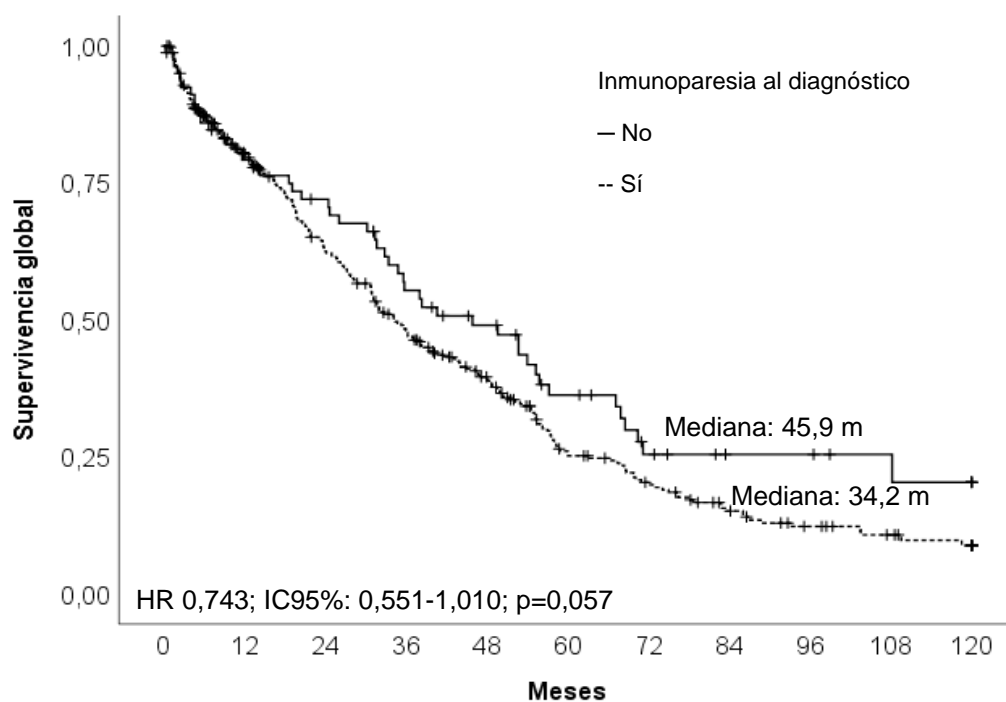
Con respecto a la evolución de estos pacientes, la mediana de supervivencia libre de progresión fue de 22,0 meses (IC95%: 15,7-28,4) en los pacientes que tenían normales las inmunoglobulinas policlonales al diagnóstico, comparada con una mediana de 18,6 meses (IC95%: 15,9-21,3) para los pacientes que presentaban inmunoparesia al diagnóstico; hazard ratio (HR) 0,775; IC95%: 0,590-1,018;  $p=0,066$  (Figura 2.4).



**Figura 2.4:** curvas de Kaplan-Meier representando supervivencia libre de progresión en función de estado de inmunoparesia al diagnóstico.

## CAPÍTULO 2

En cuanto a la mediana de supervivencia global, esta fue de 45,9 meses (IC95%: 28,7-63,0) en los pacientes sin inmunoparesia al diagnóstico y de 34,2 meses (IC95%: 30,3-38,1) en los pacientes con inmunoparesia al diagnóstico, hazard ratio (HR) 0,743; IC95%: 0,551-1,010;  $p=0,057$  (Figura 2.5).



<b>N-IP</b>	<b>81</b>	<b>57</b>	<b>49</b>	<b>36</b>	<b>29</b>	<b>19</b>	<b>11</b>	<b>7</b>	<b>7</b>	<b>5</b>	<b>4</b>
<b>IP</b>	<b>350</b>	<b>257</b>	<b>193</b>	<b>144</b>	<b>106</b>	<b>62</b>	<b>44</b>	<b>29</b>	<b>19</b>	<b>13</b>	<b>9</b>

**Figura 2.5:** curvas de Kaplan-Meier representando supervivencia global en función de estado de inmunoparesia al diagnóstico.

### 5. Discusión:

Un funcionamiento adecuado del sistema inmune se relaciona con un mayor control de la enfermedad en las enfermedades neoplásicas. Este estudio retrospectivo evalúa la influencia de la inmunoparesia, un potencial marcador surrogado para esa función inmune, en el pronóstico de los pacientes con MM que reciben tratamiento de primera línea, sin incluir trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

La primera observación importante es que la mayoría de los pacientes (más del 80%) presentan algún grado de inmunoparesia en el momento del diagnóstico y esto se asoció con una mayor carga tumoral, citogenética de alto riesgo, menor nivel de hemoglobina y estadio ISS revisado III, lo cual está en consonancia con los datos publicados con anterioridad (126,128–130,296,297).

Los porcentajes de inmunoparesia al diagnóstico oscilan, en la mayoría de los estudios, entre el 85% y el 90%; mientras que en nuestro estudio es discretamente inferior (81%). No obstante, es importante considerar que hay diferentes valores límite para considerar inmunoparesia entre los diferentes trabajos publicados: en algunos estudios (Kyle (287), Kastiris (126), Sørrig (127), Sari (288) y en ambos estudios de Gao (128,300), se consideró inmunoparesia a cualquier valor por debajo del límite inferior de la normalidad. Sin embargo, otros estudios (Jiménez-Zepeda (130), González-Calle (129) y nuestro estudio), para considerar la existencia de inmunoparesia era necesario que el valor de las inmunoglobulinas fuera, al menos, un 25% por debajo del límite inferior de la normalidad. Sorprendentemente, el estudio de Jiménez-Zepeda fue el que presentó el mayor porcentaje de pacientes con inmunoparesia al diagnóstico (93,5%), pese a emplear el criterio más restrictivo (130).

Nuestro estudio es el que incluyó a los pacientes con una mediana de edad más avanzada (76 años), ya que el parámetro diferenciador de nuestro estudio es que estaba restringido a pacientes considerados no candidatos a ASCT. Menos del 20% de los

## CAPÍTULO 2

pacientes eran menores de 70 años. Por el contrario, los estudios de González-Calle (129), Jiménez-Zepeda (130) y Gao (300) únicamente incluyeron pacientes que recibieron trasplante autólogo, ya que el objetivo principal de dichos estudios era evaluar la recuperación de las inmunoglobulinas policlonales tras este procedimiento. El resto de los estudios analizados incluyeron tanto pacientes candidatos como no candidatos a trasplante autólogo, aunque solamente una minoría de los pacientes (10-28%) finalmente recibieron trasplante autólogo.

En nuestro estudio, aunque se observa una tendencia a mayor supervivencia libre de progresión y supervivencia global, de los pacientes que presentan inmunoglobulinas policlonales normales al diagnóstico con respecto a los que presentan inmunoparesia, las diferencias no llegan a la significación estadística.



## **CAPÍTULO 3**

# **Caracterización de la recuperación de las inmunoglobulinas policlonales en pacientes con mieloma múltiple no candidatos a trasplante autólogo. Impacto en la respuesta y el pronóstico**

Los resultados los capítulos 2 y 3 han sido publicados en forma de artículo con la siguiente referencia:

Recovery of polyclonal immunoglobulins during treatment in patients ineligible for autologous stem-cell transplantation is a prognostic marker of longer progression-free survival and overall survival. Dávila J, González-Calle V, Escalante F, Cerdá S, Puig N, García-Sanz R, Báñez A, Montes C, López R, Alonso JM, Aguilar C, García-Mateo A, Labrador J, Aguilera C, García-Coca A, Hernández R, Mateos MV, Ocio EM. Br J Haematol. 2022 Apr 5. doi: 10.1111/bjh.18182. Online ahead of print. PMID: 35383901





### 1. Introducción:

Como se ha mencionado anteriormente en el capítulo 2 de esta tesis, el sistema inmune tiene un papel importante en la patogénesis de la enfermedad y en el desarrollo de nuevas estrategias de tratamiento basadas precisamente en la funcionalidad del sistema inmune (92,282).

Como también se ha mencionado anteriormente, la inmunoparesia es la reducción de los niveles de las inmunoglobulinas policlonales normales no implicadas en la gammapatía monoclonal (125) y está presente en la inmensa mayoría de los pacientes con MM al diagnóstico (84-93% al menos una inmunoglobulina policlonal por debajo del límite inferior de la normalidad y 65-73% con reducción de dos o de las tres inmunoglobulinas policlonales (90,126,127,129,130,287,288). Los mecanismos implicados en el desarrollo de la inmunoparesia ya han sido explicados en el capítulo 2.

Teniendo en consideración que la supresión de las células B es reversible a medida que el mieloma múltiple responde al tratamiento (91,129) y que algunos de los mecanismos implicados en la aparición de la inmunoparesia también pueden desaparecer según disminuye la carga tumoral (por ejemplo, los niveles de interleucina 4 aumentan cuando la masa tumoral se reduce) (301), la inmunoparesia se considera como un marcador dinámico y, en realidad, la recuperación (o no) de las inmunoglobulinas policlonales después de trasplante autólogo (129,130,300) o alogénico (302) ha demostrado recientemente tener implicaciones pronósticas. Sin embargo, hay muy pocos datos con respecto a la normalización de las inmunoglobulinas policlonales durante o después del tratamiento de inducción fuera del contexto del trasplante de progenitores hematopoyéticos. Hipotéticamente, aquellos pacientes que no normalizan las inmunoglobulinas policlonales tendrían una menor supervivencia libre de progresión, como indicador de que los mecanismos relacionados con la inmunoparesia, causados por la enfermedad, no han sido completamente erradicados.

### CAPÍTULO 3

Por tanto, el objetivo de este estudio fue analizar la recuperación de las inmunoglobulinas policlonales en aquellos pacientes con mieloma múltiple que presentaban inmunoparesia al diagnóstico, no candidatos a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos, y evaluar su asociación con el pronóstico en esta población de pacientes.

### **2. Material y métodos:**

Para este estudio multicéntrico y retrospectivo, se incluyeron aquellos pacientes que cumplían con los criterios de inclusión especificados en el capítulo 2 (es decir, pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple, considerados no candidatos a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos y con diagnóstico entre 1998 y 2019 en Castilla y León y Cantabria) y que, además, presentaran inmunoparesia al diagnóstico.

Los datos para la realización de este estudio procedieron de las historias clínicas y las bases de datos de cada hospital. Los valores de las inmunoglobulinas séricas (IgG, IgA e IgM) se obtuvieron por nefelometría. Se consideró como inmunoparesia un descenso del 25% o mayor con respecto al límite inferior de la normalidad de cada centro participante en, al menos, una de las inmunoglobulinas policlonales. Se consideró la recuperación de la inmunoparesia en el momento en que las inmunoglobulinas no afectas se encontraron por encima del límite inferior de la normalidad de cada laboratorio. El valor de las inmunoglobulinas fue tomado al momento de iniciar tratamiento para el mieloma múltiple, mensualmente durante los primeros tres meses de tratamiento y posteriormente cada 3 meses, hasta un máximo de 3 años de seguimiento o hasta progresión de la enfermedad o fallecimiento del paciente.

La respuesta del mieloma múltiple al tratamiento administrado fue determinada, en todos los casos, según los criterios de respuesta del año 2006 del International Myeloma Working Group (274). Los pacientes que presentaban respuesta completa estricta confirmada se incluyeron en el grupo de pacientes en respuesta completa, dado que el número de pacientes con determinación de las cadenas ligeras libres en suero, necesarias para poder determinar la respuesta completa estricta, era muy reducido.

Este estudio fue aprobado por el Comité Ético del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (Santander).

### **3. Análisis estadístico:**

Los tests chi-cuadrado y U de Mann-Whitney se utilizaron para determinar las diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, considerando como estadísticamente significativos unos valores de  $p \leq 0,05$ . Las odds ratio y los intervalos de confianza del 95% fueron estimados para cuantificar la asociación entre la recuperación de la inmunoparesia y respuesta.

Debido a que la recuperación de las inmunoglobulinas policlonales y la respuesta alcanzada fueron consideradas variables dependientes del tiempo, el tratamiento estadístico de las mismas se realizó de acuerdo con dicha consideración, no siendo posible calcular medianas de supervivencia libre de progresión ni de supervivencia global.

Se utilizó el modelo de regresión de Cox de riesgos proporcionales para estimar la asociación de los potenciales factores predictores que pudieran tener una relación sobre la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global. Las hazard ratio (HR) (no ajustadas y ajustadas a las otras variables) y los intervalos de confianza del 95% se calcularon también con este método. El número de factores predictores candidatos se limitó en número para evitar una sobrecarga de variables en el modelo. Para la realización del análisis multivariante se incluyeron todos los factores analizados, tanto los de diagnóstico como los dependientes del tiempo.

Para la realización del análisis estadístico se empleó el programa IBM SPSS Statistics v.26 software (IBM Corporation, Armonk, NY, USA).

## 4. Resultados:

- **Características basales:**

Se incluyeron un total de 350 pacientes, que habían sido diagnosticados de MM y que presentaban inmunoparesia al diagnóstico, entre los años 1998 y 2019. Estos pacientes no fueron considerados, en el momento del diagnóstico, como candidatos a ASCT. La mediana de edad al diagnóstico fue de 76 años, con un rango entre 43 y 96 años y hubo un ligero predominio masculino (53,4%). Aproximadamente la mitad (52,3%) de los pacientes tenían un mieloma IgG, el 27,4% tenían un mieloma IgA, el 16,9% un mieloma de cadenas ligeras (Bence-Jones) y solo el 3,4% de los pacientes otros tipos de mieloma (no secretor, IgD, IgM). Más de la mitad (51,5%) de los pacientes tenían un estadio ISS III, mientras que al emplear el estadiaje ISS revisado el 74% de los pacientes eran ISS-R II. La tabla 3.1 muestra la distribución de las características mencionadas anteriormente y de otras características basales a lo largo de tres periodos consecutivos: 1998-2005, 2006-2012 y 2013-2019. Como se observa en la tabla, no hubo diferencias demográficas relevantes entre estos periodos, aunque se puedan observar una tendencia a que los pacientes sean de mayor edad en los periodos de tiempo más recientes. Sí que se pueden observar diferencias en cuanto a la mayor presencia de nuevos fármacos (inhibidores del proteosoma e inmunomoduladores) en los tratamientos de primera línea y la progresiva generalización del tratamiento continuo en detrimento del tratamiento limitado en el tiempo.

CAPÍTULO 3

CARACTERÍSTICAS	AÑO DE DIAGNÓSTICO DE MIELOMA			TODOS (N=350)
	1998-2005 (N=82)	2006-2012 (N=141)	2013-2019 (N=127)	
Género, n (%)				
Masculino	40 (48,8)	79 (56,0)	68 (53,5)	187 (53,4)
Femenino	42 (51,2)	62 (44,0)	59 (46,5)	163 (46,6)
Edad al diagnóstico, mediana de años (rango)	73 (43-94)	76 (52-96)	77 (55-91)	76 (43-96)
Cadena pesada, n (%)				
IgG	47 (57,3)	74 (52,5)	62 (48,8)	183 (52,3)
IgA	21 (25,6)	37 (26,2)	38 (29,9)	96 (27,4)
BJ	13 (15,9)	25 (17,7)	21 (16,5)	59 (16,9)
Otros (oligo/no-secretor, IgD, IgM)	1 (1,2)	5 (3,6)	6 (4,8)	12 (3,4)
Cadena ligera, n (%)				
Kappa	49 (59,8)	85 (60,3)	76 (59,8)	210 (60,2)
Lambda	33 (40,2)	56 (39,7)	51 (40,2)	139 (39,8)
Estadio ISS, n (%)				
I	12 (16,0)	22 (15,9)	11 (8,8)	45 (13,3)
II	30 (40,0)	54 (39,1)	35 (28,0)	119 (35,2)
III	33 (44,0)	62 (44,9)	79 (63,2)	174 (51,5)
No disponible	7	3	2	12
Estadio ISS revisado, n (%)				
I	6 (10,7)	13 (10,4)	6 (5,5)	25 (8,6)
II	45 (80,4)	92 (73,6)	77 (70,6)	214 (73,8)
III	5 (8,9)	20 (16,0)	26 (23,9)	51 (17,6)
No disponible	26	16	18	60
Citogenética, n (%)				
Alto riesgo	0 (0,0)	15 (13,0)	16 (16,0)	31 (13,2)
Riesgo estándar	19 (100)	100 (87,0)	84 (84,0)	203 (86,8)
No disponible	63	26	27	116
LDH, n (%)				
Normal	65 (83,3)	111 (79,9)	102 (80,3)	278 (80,8)
Elevada	13 (16,7)	28 (20,1)	25 (19,7)	66 (19,2)
No disponible	4	2	0	6
Tratamiento de inducción, n (%)				
Sin nuevos fármacos (IP, IMID)	79 (96,3)	60 (42,6)	21 (16,5)	160 (45,7)
IP (no IMID)	2 (2,4)	66 (46,8)	93 (73,2)	161 (46,0)
IMID (no IP)	0 (0,0)	6 (4,3)	12 (9,4)	18 (5,1)
IP+IMID	1 (1,2)	9 (6,4)	1 (0,8)	11 (3,1)
Tratamiento hasta progresión (terapia continua), n (%)				
Sí	7 (8,5)	28 (19,9)	33 (26,0)	68 (19,4)
No	95 (91,5)	113 (80,1)	94 (74,0)	282 (80,6)

**Tabla 3.1:** características basales de 350 pacientes diagnosticados de mieloma múltiple con inmunoparesia al diagnóstico, no candidatos a trasplante autólogo y los tratamientos recibidos, según el año de diagnóstico (1998-2005, 2006-2012 y 2013-2019).

- **Tratamientos recibidos y pronóstico general de la población:**

Algo menos de la mitad de los pacientes (161 pacientes, 46%) recibieron tratamiento basado en inhibidores del proteosoma. En este grupo, los esquemas de tratamiento más habituales fueron melfalán-prednisona combinado con bortezomib o con otros inhibidores del proteosoma de segunda generación (carfilzomib o ixazomib) en el 28,8% de los pacientes; bortezomib-dexametasona (Vd) en el 14,5% y combinaciones de bortezomib y daratumumab (D-Vd, D-VMP) en el restante 2,7%.

Dieciocho pacientes (5,2%) recibieron combinaciones basadas en fármacos inmunomoduladores (lenalidomida-dexametasona -Rd- en la mayoría de ellos y combinaciones de talidomida con esteroides en el resto) y 11 pacientes (3,1%) recibieron combinaciones de inhibidores del proteosoma e inmunomoduladores (VMP y Rd de forma alternante o secuencial).

El resto de los pacientes (160 pacientes, 45,7%) recibieron terapia no basada ni en inhibidores del proteosoma ni en inmunomoduladores. Los esquemas más frecuentes de este enfoque terapéutico fueron melfalán-prednisona (26,0% del total), quimioterapia (8,1%), ciclofosfamida combinada con esteroides (7,2%) y esteroides en monoterapia (4,4%).

Con respecto a la duración del tratamiento, 282 pacientes (80,6%) recibieron una terapia de duración fija y 68 pacientes (19,4%) recibieron tratamiento con intención de mantenerlo hasta la progresión de la enfermedad (terapia continua).

Se disponía de evaluación de la respuesta en 346 pacientes, con una tasa de respuesta global del 74,9%. 54 pacientes (15,5%) alcanzaron respuesta completa o respuesta completa estricta (RC o RCs), 59 pacientes (17,0%) alcanzaron muy buena respuesta parcial (MBRP), 147 pacientes (42,4%) alcanzaron respuesta parcial (RP) y 86 pacientes (25,1%) se mantuvieron en enfermedad estable (EE). La mediana de tiempo

## CAPÍTULO 3

hasta la respuesta fue de 1 mes y la mediana de tiempo hasta alcanzar respuesta completa fue de 6 meses (intervalo de confianza del 95%: 3,9-8,1 meses).

357 pacientes (82,8%) habían progresado, recaído o fallecido en la fecha del último seguimiento. Con una mediana de seguimiento de 91,7 meses (IQR p25-p75: 50,2-160,7 meses), la mediana de supervivencia libre de progresión fue de 18,6 meses (IC95%: 15,9-21,3) y la mediana de supervivencia global fue de 34,2 meses (IC95%: 30,3-38,1).

- **Factores asociados con la presencia de inmunoparesia al diagnóstico:**

De los 350 pacientes incluidos en el estudio, solamente 84 (24%) normalizaron las inmunoglobulinas policlonales durante el periodo de seguimiento del estudio. No hubo diferencias en cuanto a probabilidad de recuperación de los diferentes tipos de inmunoglobulinas. Tampoco hubo diferencias según el isotipo del MM. El porcentaje de pacientes que recuperan las inmunoglobulinas policlonales se mantiene similar a lo largo de los periodos de tiempo estudiados (1998-2005: 24,4%; 2006-2012: 27,0%; 2013-2019: 20,5%). La duración del tratamiento no influyó en la recuperación de las inmunoglobulinas policlonales, ya que el 22,1% (15 de 68) de los pacientes que recibieron terapia continua normalizaron las inmunoglobulinas policlonales, similar al 24,5% (69 de 282) de los pacientes que recibieron tratamiento de duración fija. Realmente, la recuperación de las inmunoglobulinas policlonales se produjo mientras el paciente estaba recibiendo tratamiento en la mayoría de los casos (79,8%).

La mediana de tiempo hasta normalizar las inmunoglobulinas policlonales fue de 6 meses desde el inicio de tratamiento (IC95%: 3,5-8,4 meses; IQR p25-p75: 2,0-18,0 meses; rango 1-36 meses), sin diferencias respecto a estas medianas de tiempo entre los pacientes que recibieron terapia continua y los pacientes que recibieron terapia de duración fija (6 meses vs 6 meses,  $p=0,517$ ).



### CAPÍTULO 3

Hubo algunos factores que sí se asociaron con una mayor probabilidad de normalizar las inmunoglobulinas policlonales. Es el caso de un ISS bajo (el 58,3% de los pacientes que recuperaron las inmunoglobulinas policlonales tenían un ISS de I o II, frente a un 45,3% de los pacientes que no las recuperaron,  $p=0,038$ ) y la mediana de beta2-microglobulina al diagnóstico (6,92 mg/L en los pacientes que recuperaron las inmunoglobulinas policlonales frente a 8,62 mg/L en los pacientes con inmunoparesia persistente,  $p=0,030$ ). No hubo diferencias en cuanto el tipo de tratamiento empleado (basado en nuevos fármacos o no) o en cuanto a la duración del tratamiento. Todos los datos se detallan en la tabla 3.2.

CAPÍTULO 3

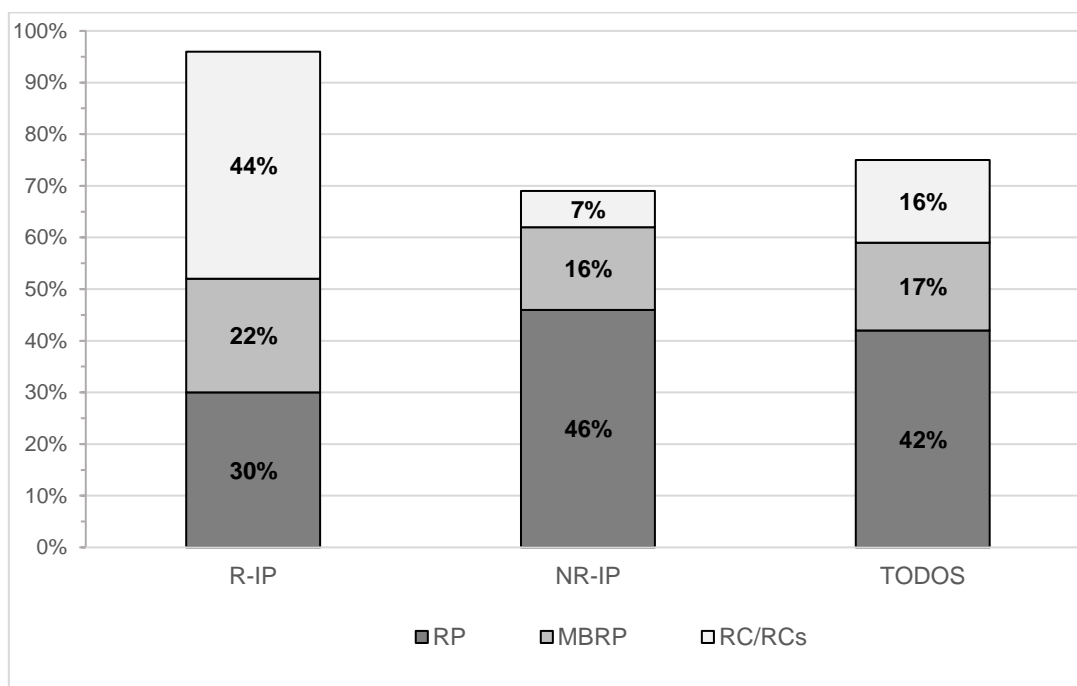
CARACTERÍSTICAS	RECUPERACIÓN DE LAS Igs POLICLONALES		p-valor
	SÍ (N=84)	NO (N=266)	
Edad al diagnóstico, mediana de años (DE)	77 (6,2)	75 (8,3)	0,236
Año de diagnóstico			
1998-2005, n (%)	20 (23,8)	62 (23,3)	0,462
2006-2012, n (%)	38 (45,2)	103 (38,7)	
2013-2019, n (%)	26 (31,0)	101 (38,0)	
Tipo de mieloma múltiple			
IgG, n (%)	42 (50,0)	141 (53,0)	0,819
IgA, n (%)	22 (26,2)	75 (28,2)	
De cadenas ligeras, n (%)	17 (20,2)	42 (15,8)	
Otra cadena pesada, n (%)	3 (3,6)	9 (3,4)	
CM sérico, mediana en mg/dL (DE)	2.57 (1,98)	3.40 (2,44)	0,124
CM urinario, mediana en g/24h (DE)	0.19 (2,63)	0.22 (2,55)	0,916
%CP en MO por morfología, media (DE)	35 (22)	40 (23)	0,067
%CP en MO por citometría de flujo, media (DE)	15.86 (13,45)	19.84 (18,33)	0,265
%CP patológicas en MO por CMF, media (DE)	98.80 (4,75)	98.42 (9,15)	0,659
Citogenética de alto riesgo, n (%)	9 (14,3)	22 (12,9)	0,776
Estadio ISS III, n (%)	35 (41,7)	139 (54,7)	<b>0,038</b>
Estadio ISS revisado III, n (%)	12 (15,4)	39 (18,4)	0,550
Hemoglobina, media en g/dL (DE)	10.4 (2,0)	10.2 (1,8)	0,142
Creatinina sérica, media en mg/dL (DE)	1.86 (1,88)	1.69 (1,84)	0,767
Calcio, media en mg/dL (DE)	9.6 (0,9)	9.9 (1,5)	0,357
Albúmina sérica, media en g/dL (DE)	3.32 (0,66)	3.39 (0,67)	0,551
B2-microglobulina, media en mg/L (DE)	6.92 (6,76)	8.62 (8,75)	<b>0,030</b>
Recuento linfocitario, media en /mm <sup>3</sup> (DE)	1761 (1071)	2071 (1384)	0,112
LDH elevada, n (%)	15 (18,1)	51 (19,5)	0,767
Inducción basada en nuevos fármacos, n (%)	52 (61,9)	138 (51,9)	0,108
Tratamiento continuo (hasta progresión), n (%)	15 (17,9)	53 (19,9)	0,676

**Tabla 3.2:** características basales comparando pacientes que recuperan las inmunoglobulinas policlonales frente a los pacientes que presentan inmunoparesia persistente.

### CAPÍTULO 3

- **Tasa de respuesta:**

Se observó una clara asociación entre la normalización de las inmunoglobulinas policlonales y la respuesta alcanzada por los pacientes. La tasa de respuesta global (ORR) fue del 96,3% para los pacientes que normalizaron las inmunoglobulinas policlonales y del 68,2% para aquellos pacientes que mantuvieron inmunoparesia persistente durante el periodo de seguimiento, con una odds ratio de 12,29 (IC95%: 3,77-40,06). Analizando las respuestas de mayor calidad (RC), la tasa fue del 43,9% para los pacientes que recuperan las inmunoglobulinas policlonales y solamente del 6,8% en los pacientes que mantienen la inmunoparesia, con una odds ratio de 10,70 (IC95%: 5,60-20,44) (figura 3.1).

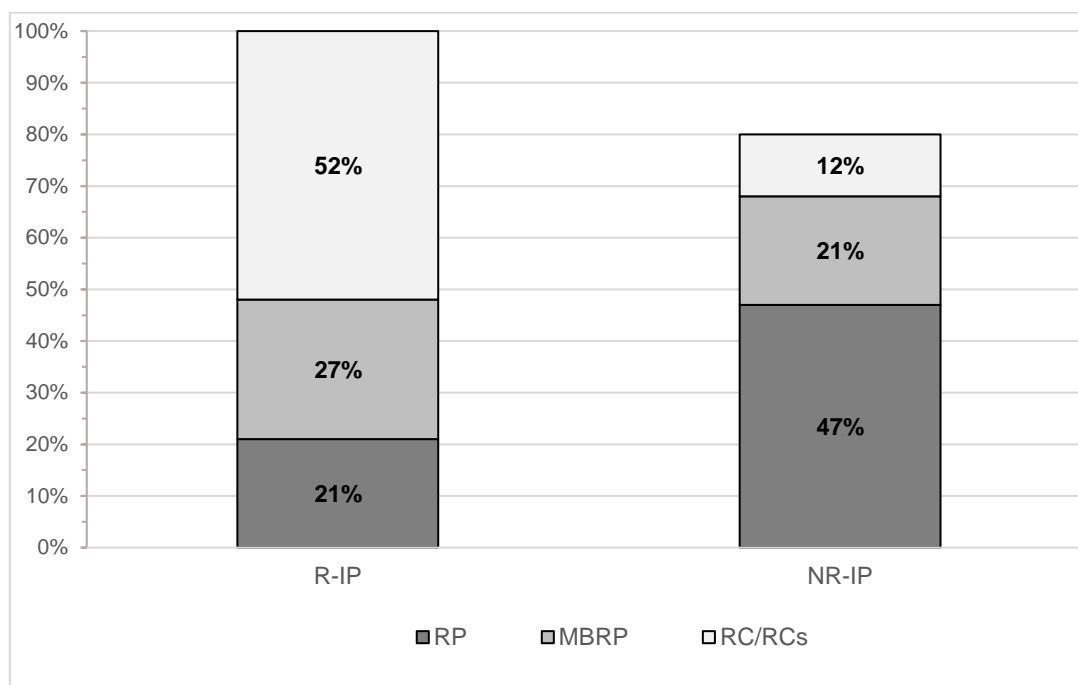


**≥RC: 43,9% vs 6,8%; OR 10,70 (IC95%CI: 5,60-20,44)**  
**≥MBRP: 65,9% vs 22,3%; OR 6,70 (IC95%: 3,90-11,51)**  
**ORR: 96,3% vs 68,2%; OR 12,29 (IC95%: 3,77-40,06)**

**Figura 3.1:** gráfico de barras para la respuesta según la recuperación de la inmunoparesia (R-IP: recuperación de las inmunoglobulinas policlonales; NR-IP: no recuperación de las inmunoglobulinas policlonales) en el conjunto de pacientes.

### CAPÍTULO 3

Esta asociación se observó tanto en los pacientes que recibieron tratamiento de inducción con nuevos fármacos como en aquellos pacientes que recibieron tratamientos convencionales. En los pacientes que recibieron inducción con nuevos fármacos, la tasa de respuesta global fue del 100% en los pacientes que recuperaron la inmunoparesia y del 80% en los pacientes con inmunoparesia persistente, odds ratio 27.30 (IC95%: 1,64-456,00), mientras que la tasa de respuesta completa fue de 52% vs 12%, odds ratio 8,17 (IC95%: 3,85-17,35), como se observa en la figura 3.2.

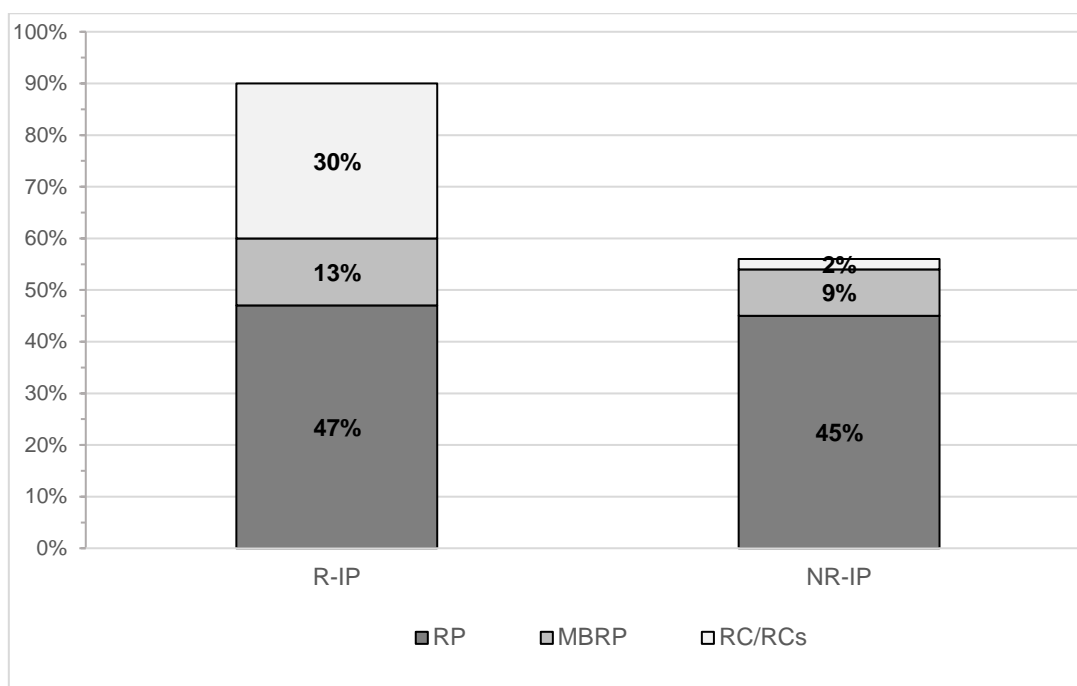


**≥RC: 51,9% vs 11,9%; OR 8,17 (IC95%: 3,85-17,35)**  
**≥MBRP: 78,8% vs 32,8%; OR 7,62 (IC95%: 3,58-16,21)**  
**ORR: 100% vs 79,6%; OR 27,30 (IC95%: 1,64-456,00)**

**Figura 3.2:** gráfico de barras para la respuesta según la recuperación de la inmunoparesia (R-IP: recuperación de las inmunoglobulinas policlonales; NR-IP: no recuperación de las inmunoglobulinas policlonales) en los pacientes que recibieron tratamiento de inducción basado en nuevos fármacos.

### CAPÍTULO 3

En cuanto a los pacientes que recibieron tratamiento de inducción basado en fármacos convencionales, la tasa de respuesta global fue de 90% para los pacientes que recuperaron las inmunoglobulinas policlonales y del 56% en los pacientes que no las recuperaron, odds ratio 7,10 (IC95%: 2,05-24,61), y la tasa de respuesta global fue de 30% vs 2%, odds ratio 26,79 (IC95%: 5,41-132,72). El gráfico se encuentra representado en la figura 3.3.



**≥RC: 30,0% vs 1,6%; OR 26,79 (IC95%: 5,41-132,72)**  
**≥MBRP: 43,3% vs 11,0%; OR 6,17 (IC95%CI: 2,48-15,35)**  
**ORR: 90,0% vs 55,9%; OR 7,10 (95%CI: 2,05-24,61)**

**Figura 3.3:** gráfico de barras para la respuesta según la recuperación de la inmunoparesia (R-IP: recuperación de las inmunoglobulinas policlonales; NR-IP: no recuperación de las inmunoglobulinas policlonales) en los pacientes que no recibieron nuevos fármacos.

## CAPÍTULO 3

- **Pronóstico:**

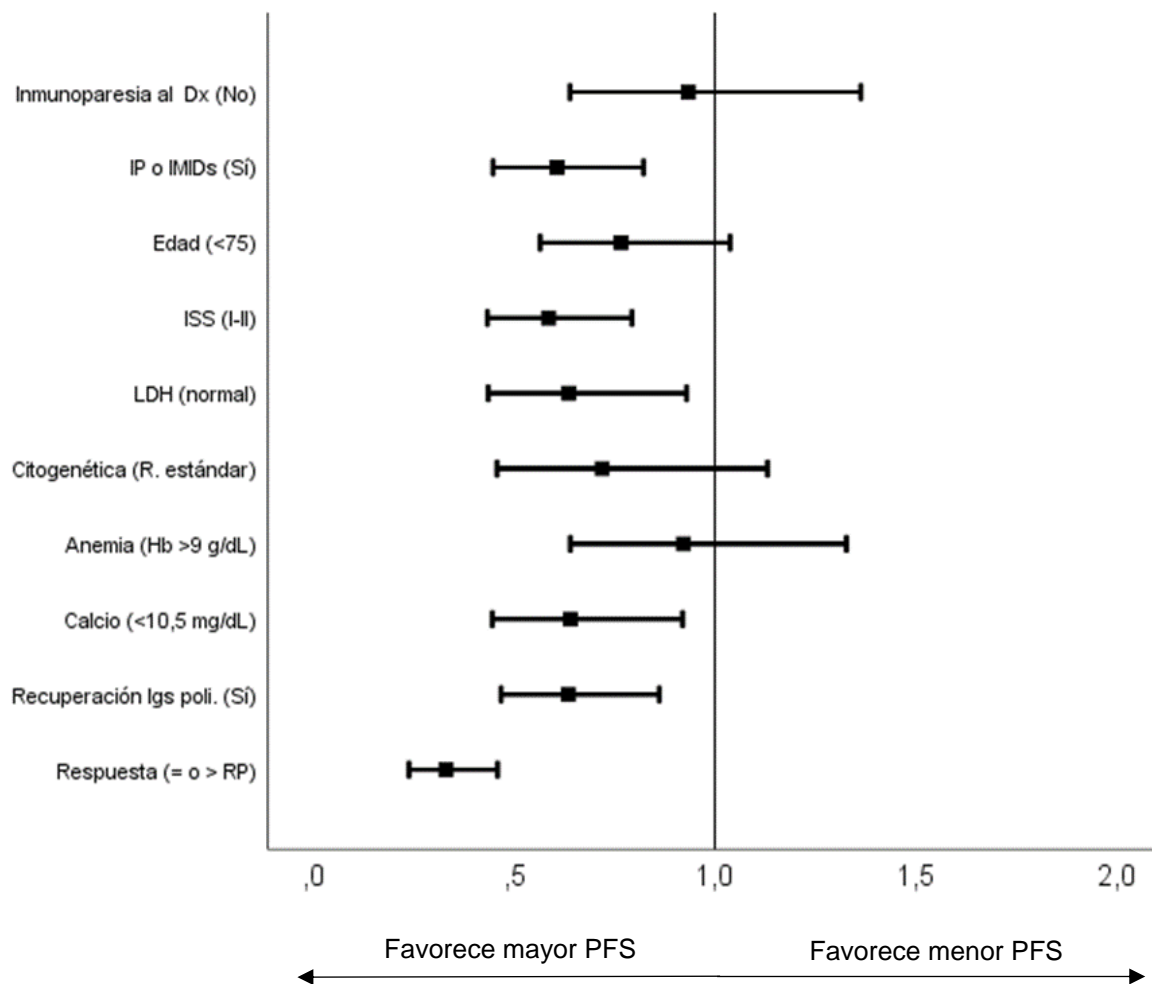
Es importante resaltar que los pacientes que normalizaron las inmunoglobulinas policlonales tuvieron mejor pronóstico en términos de PFS (HR 0,703; IC95%: 0,526-0,941) y de OS (HR 0,678; IC95%: 0,503-0,913) con respecto a los pacientes que no normalizaron las inmunoglobulinas policlonales. Seleccionando los pacientes según la respuesta alcanzada, en los pacientes que no llegaron a alcanzar respuesta completa, se observó mejor pronóstico en los pacientes que recuperaron las inmunoglobulinas policlonales, en cuanto a la supervivencia libre de progresión (HR 0,626; IC95%: 0,434-0,901) y a la supervivencia global (HR 0,630; IC95%CI: 0,433-0,916). Por el contrario, no se observaron diferencias en aquellos pacientes que sí alcanzaron respuesta completa, tanto respecto a la supervivencia libre de progresión (HR 0,788; IC95%: 0,382-1,627) como respecto a la supervivencia global (HR 0,810; IC95%: 0,376-1,743).

Finalmente, también se analizó la asociación de diversas covariables clínicamente relevantes, tanto al diagnóstico como durante el seguimiento, con la supervivencia libre de progresión y con la supervivencia global. Con respecto a las covariables al diagnóstico, se incluyeron en el análisis la inmunoparesia al diagnóstico, tratamiento que incluya inhibidores del proteosoma y/o inmunomoduladores, edad, ISS, LDH, citogenética, anemia e hipercalcemia. La recuperación de las inmunoglobulinas y la tasa de respuesta global ( $\geq$ RP) fueron las covariables de seguimiento consideradas relevantes.

Con respecto a la PFS, el tratamiento con inhibidores del proteosoma y/o inmunomoduladores, ISS I o II, LDH normal y calcio  $\leq$ 10,5 mg/dL fueron los factores predictores independientes al diagnóstico de mayor supervivencia libre de progresión. La recuperación de las inmunoglobulinas policlonales y haber alcanzado al menos respuesta parcial fueron factores de seguimiento independientes predictores de mayor

### CAPÍTULO 3

supervivencia libre de progresión. Los resultados completos se describen en la figura 3.4.



CAPÍTULO 3

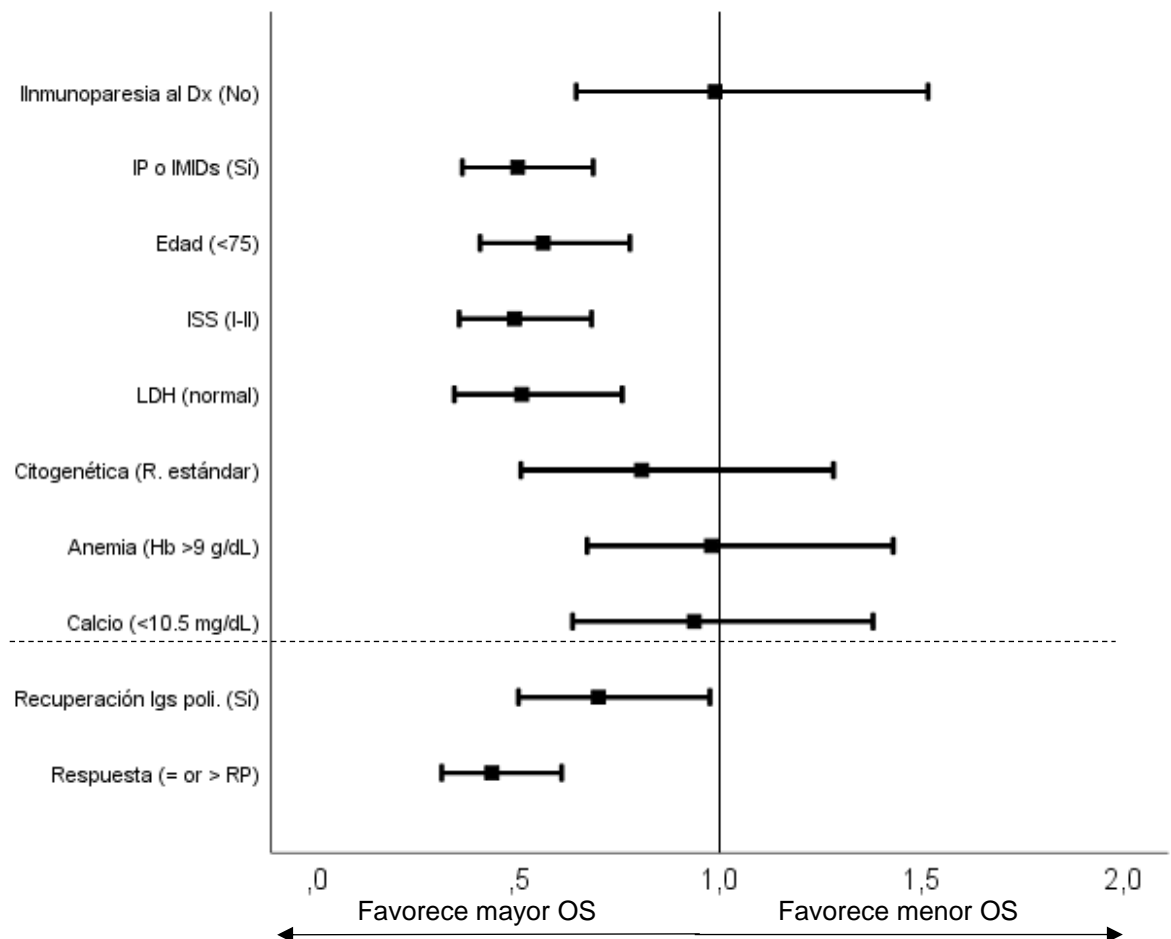
COVARIABLES	n (%)	Supervivencia libre de progresión (PFS)			
		Univariante		Multivariante	
		Mediana, meses (IC95%CI)	HR (IC95%)	HR ajustada (IC95%)	p-value
Immunop.Dx					
Sí	350 (81,2)	18,6 (15,9-21,3)	Ref	Ref	
No	81 (18,8)	22,0 (15,7-28,4)	0,775 (0,590-1,018)	0,934 (0,640-1,363)	0,722
IP o IMIDs					
Sí	230 (53,4)	21,4 (18,3-24,5)	0,742 (0,602-0,914)	<b>0,608 (0,449-0,823)</b>	<b>0,001</b>
No	201 (46,6)	16,5 (12,3-20,6)	Ref	Ref	
Edad					
≤75	212 (49,8)	21,0 (16,6-25,4)	0,791 (0,639-0,979)	0,767 (0,566-1,038)	0,086
>75	214 (50,2)	17,9 (14,7-21,1)	Ref	Ref	
ISS					
I o II	209 (50,2)	24,0 (21,5-26,5)	0,623 (0,503-0,772)	<b>0,587 (0,435-0,794)</b>	<b>0,001</b>
III	207 (49,8)	14,7 (11,7-17,8)	Ref	Ref	
LDH					
Elevada	76 (18,1)	11,7 (5,2-18,1)	Ref	Ref	
Normal	344 (81,9)	20,7 (18,0-23,4)	0,783 (0,594-1,031)	<b>0,637 (0,437-0,930)</b>	<b>0,019</b>
Citogenética					
Alto riesgo	32 (11,4)	16,6 (14,3-18,8)	Ref	Ref	
Riesgo estándar	249 (88,6)	20,1 (16,5-23,7)	0,865 (0,569-1,314)	0,720 (0,459-1,131)	0,154
Anemia (Hb)					
≤9 g/dL	95 (22,6)	14,9 (10,2-19,5)	Ref	Ref	
>9 g/dL	326 (77,4)	21,4 (18,4-24,4)	0,697 (0,542-0,897)	0,922 (0,641-1,327)	0,663
Calcio					
≤10.5 mg/dL	338 (81,2)	20,5 (17,4-23,5)	0,713 (0,548-0,928)	<b>0,641 (0,447-0,920)</b>	<b>0,016</b>
>10.5 mg/dL	78 (18,8)	12,0 (4,3-19,7)	Ref	Ref	
Recuperación Igs policlonales					
Sí	84 (24,0)	No aplica	0,703 (0,526-0,941)	<b>0,636 (0,469-0,862)</b>	<b>0,004</b>
No	266 (76,0)	No aplica	Ref	Ref	
Respuesta (≥RP)					
Sí	259 (74,9)	No aplica	0,586 (0,444-0,772)	<b>0,332 (0,240-0,460)</b>	<b>&lt;0,001</b>
No	87 (25,1)	No aplica	Ref	Ref	

**Figura 3.4:** forest plot para las covariables relevantes, de diagnóstico y dependientes del tiempo, representando las hazard ratios (HR) y los intervalos de confianza del 95% en el análisis multivariante, para la supervivencia libre de progresión. Tabla con el análisis completo.



### CAPÍTULO 3

Con respecto a la OS, el tratamiento incluyendo inhibidores del proteosoma y/o inmunomoduladores, ISS I o II, LDH normal y edad  $\leq 75$  años fueron los factores de diagnóstico predictores independientes asociados con mayor supervivencia global. DE las covariables de seguimiento, tanto la recuperación de las inmunoglobulinas policlonales como el haber alcanzado al menos respuesta parcial fueron factores predictores independientes de mayor supervivencia global (Figura 3.5).



CAPÍTULO 3

COVARIABLES	n (%)	Supervivencia global (OS)			
		Univariante		Multivariante	
		Mediana, meses (IC95%CI)	HR (IC95%)	HR ajustada (IC95%)	p-value
Inmunop.Dx					
Sí	350 (81,2)	34,2 (30,3-38,1)	Ref	Ref	
No	81 (18,8)	45,9 (28,7-63,0)	0,746 (0,551-1,010)	0,989 (0,645-1,516)	0,959
IP o IMIDs					
Sí	230 (53,4)	46,8 (40,3-53,2)	0,605 (0,483-0,758)	<b>0,500 (0,363-0,687)</b>	<b>&lt;0,001</b>
No	201 (46,6)	26,8 (22,4-31,1)	Ref	Ref	
Edad					
≤75	212 (49,8)	48,7 (38,4-59,0)	0,615 (0,490-0,772)	<b>0,563 (0,407-0,778)</b>	<b>0,001</b>
>75	214 (50,2)	30,9 (24,9-36,8)	Ref	Ref	
ISS					
I o II	209 (50,2)	49,6 (42,0-57,2)	0,545 (0,433-0,687)	<b>0,492 (0,355-0,683)</b>	<b>&lt;0,001</b>
III	207 (49,8)	27,8 (22,0-34,2)	Ref	Ref	
LDH					
Elevada	76 (18,1)	20,8 (12,9-28,8)	Ref	Ref	
Normal	344 (81,9)	38,1 (31,9-44,8)	0,677 (0,509-0,902)	<b>0,510 (0,343-0,759)</b>	<b>0,001</b>
Citogenética					
Alto riesgo	32 (11,4)	38,0 (30,8-45,2)	Ref	Ref	
Riesgo estándar	249 (88,6)	43,9 (28,5-59,4)	0,930 (0,606-1,429)	0,807 (0,508-1,282)	0,364
Anemia (Hb)					
≤9 g/dL	95 (22,6)	30,8 (19,3-42,2)	Ref	Ref	
>9 g/dL	326 (77,4)	38,3 (30,4-46,3)	0,600 (0,462-0,780)	0,980 (0,672-1,430)	0,918
Calcio					
≤10.5 mg/dL	338 (81,2)	36,1 (30,7-41,7)	0,818 (0,618-1,083)	0,937 (0,636-1,380)	0,742
>10.5 mg/dL	78 (18,8)	31,4 (15,3-47,5)	Ref	Ref	
Recuperación Igs policlonales					
Sí	84 (24,0)	No aplica	0,678 (0,503-0,913)	<b>0,700 (0,502-0,976)</b>	<b>0,036</b>
No	266 (76,0)	No aplica	Ref	Ref	
Respuesta (≥RP)					
Sí	259 (74,9)	No aplica	0,648 (0,490-0,858)	<b>0,436 (0,312-0,609)</b>	<b>&lt;0,001</b>
No	87 (25,1)	No aplica	Ref	Ref	

**Figura 3.5:** forest plot para las covariables relevantes, de diagnóstico y dependientes del tiempo, representando las hazard ratios (HR) y los intervalos de confianza del 95% en el análisis multivariante, para la supervivencia global. Tabla con el análisis completo.

### 5. Discusión:

Como se ha indicado en el capítulo 2, el adecuado funcionamiento del sistema inmune tiene relación con un mejor control de las enfermedades neoplásicas. Este estudio retrospectivo evalúa la influencia de la recuperación de las inmunoglobulinas policlonales en aquellos pacientes que presentaban inmunoparesia al diagnóstico, como un potencial marcador surrogado de la normofuncionalidad del sistema inmune al recibir el tratamiento antimieloma, en el pronóstico de los pacientes con mieloma múltiple que reciben tratamiento de primera línea, sin incluir trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

Una de las primeras observaciones es que apenas hay parámetros que se asocien con una mayor probabilidad para la recuperación de las inmunoglobulinas policlonales. Únicamente un ISS de I o II y una menor mediana de beta2-microglobulina se asociaron con una mayor probabilidad de normalización de las inmunoglobulinas policlonales, lo cual redundaba en un menor riesgo de progresión o de muerte.

En tres cuartas partes de los pacientes que tuvieron inmunoparesia al diagnóstico, la inmunoparesia fue persistente durante el periodo de seguimiento, de tal forma que solamente el 25% de los pacientes normalizaron las inmunoglobulinas policlonales durante este periodo. Resultó interesante que el tipo de tratamiento recibido (la presencia o ausencia de inmunomoduladores y/o inhibidores del proteosoma) no se asoció con mayor o menor probabilidad de normalización de las inmunoglobulinas policlonales,

Se observó una amplia heterogeneidad en cuanto al periodo de tiempo requerido para normalizar las inmunoglobulinas policlonales. La mediana fue de 6 meses, algunos pacientes pudieron normalizar las inmunoglobulinas policlonales en solamente 1 mes, mientras que otros pacientes las normalizaron hasta los 36 meses, que fue el periodo de seguimiento máximo.

### CAPÍTULO 3

En nuestro estudio, se observó una clara asociación entre la normalización de las inmunoglobulinas policlonales y la tasa de respuesta, observándose mayor tasa de respuesta global y de respuesta completa en los pacientes que normalizaron las inmunoglobulinas policlonales. Por este motivo, se podría pensar que el mejor pronóstico de los pacientes que normalizan las inmunoglobulinas policlonales se debe precisamente a la mejor respuesta que alcanzan, y no específicamente a la recuperación de las inmunoglobulinas policlonales. Es evidente que dicha asociación existe, pero menos de la mitad de los pacientes que recuperan las inmunoglobulinas policlonales (el 44%) alcanzan RC y en aquellos pacientes que no alcanzan RC, la PFS y la OS son mayores en los pacientes que normalizaron las inmunoglobulinas policlonales con respecto a aquellos que tuvieron inmunoparesia persistente.

Es importante mencionar que los pacientes que recuperaron las inmunoglobulinas policlonales y recibieron tratamiento basado en fármacos convencionales, tuvieron una supervivencia libre de progresión y supervivencia global similares a las de los pacientes que recibieron nuevos fármacos. Esto se traduce en que la normalización de las inmunoglobulinas policlonales es capaz de superar el mal pronóstico de un tratamiento subóptimo, sin nuevos fármacos, en un muy reducido grupo de pacientes (por ejemplo, solamente 32 de los pacientes que recibieron ciclofosfamida-prednisona recuperaron las inmunoglobulinas policlonales). Por el contrario, aquellos pacientes que no recibieron nuevos fármacos y no normalizaron las inmunoglobulinas policlonales, tienen un pronóstico claramente peor que aquellos que, pese a no recuperar las inmunoglobulinas policlonales, sí que recibieron tratamiento basado en los nuevos fármacos.

Hubiera sido deseable haber podido determinar aquellos parámetros biológicos relacionados con la presencia de inmunoparesia al diagnóstico y con la recuperación de las inmunoglobulinas policlonales, analizando la presencia de células plasmáticas normales o patológicas y los linfocitos B en médula ósea, o incluso las poblaciones

### CAPÍTULO 3

inmunes en sangre periférica. Sin embargo, debido a la naturaleza retrospectiva del estudio, esto no ha sido posible.

Un aspecto positivo del estudio es que, dado que la mayoría de los pacientes recibieron un tratamiento de duración fija, se pudo analizar la recuperación de la inmunoparesia sin tener en cuenta la interferencia de la terapia continua. Esto está cambiando en la actualidad con la progresiva estandarización de la terapia continua, debido al uso de los fármacos inmunomoduladores y los anticuerpos monoclonales anti-CD38. Por este motivo, será interesante evaluar esta serie en el futuro, incluyendo pacientes tratados con este enfoque o incluso incluyendo terapias dirigidas contra BCMA, para estudiar si la terapia continua con anticuerpos que tienen como diana antígenos presentes en las células plasmáticas patológicas (pero también en las normales), impide la normalización de las inmunoglobulinas policlonales.

Como conclusión, este estudio muestra la importancia de la normalización de las inmunoglobulinas policlonales, como reflejo de la normalización de la función del sistema inmune del paciente. Los pacientes que recuperan las inmunoglobulinas policlonales representan una pequeña porción de los pacientes con MM, pero tienen un pronóstico claramente mejor que el resto de los pacientes. Este factor podría tener importancia clínica, por la posibilidad de tomar decisiones terapéuticas basadas en la recuperación de las inmunoglobulinas policlonales, como por ejemplo la potenciación del tratamiento en pacientes con inmunoparesia persistente o la suspensión del mantenimiento en aquellos pacientes que normalicen las inmunoglobulinas policlonales.



# **DISCUSIÓN GENERAL**





## DISCUSIÓN GENERAL

Como se ha mencionado con anterioridad, el sistema inmune tiene una gran importancia tanto en el desarrollo del MM (por su función deteriorada) como en el control de la enfermedad (por la recuperación de su función). Esto aplica a todo el espectro de pacientes con MM, desde aquellos pacientes que son candidatos a ASCT hasta aquellos que no lo son.

Con respecto a los pacientes que reciben un trasplante autólogo, no se ha podido demostrar que esa recuperación del sistema inmune sea suficiente como para mejorar espontáneamente la respuesta tras el día +100. Aunque nuestro grupo ha demostrado que la recuperación de las inmunoglobulinas policlonales en el primer año post-ASCT impacta favorablemente en el pronóstico de los pacientes con respecto a PFS y OS (129), nosotros no hemos objetivado una mejoría de la respuesta en ausencia de tratamientos adicionales en dicho periodo de tiempo. En línea con este hallazgo, en el primer trabajo de nuestro grupo no se objetivaron diferencias en cuanto a la respuesta entre los pacientes que recuperaron o no las inmunoglobulinas policlonales (129).

El presente trabajo refuerza el papel del mantenimiento para controlar la enfermedad en el periodo post-ASCT. Un 16% de los pacientes que no alcanzaron RC en el día +100 post-ASCT mejoraron su respuesta en el primer año de mantenimiento, y este grupo de pacientes tiene una PFS y OS mayores que los pacientes que no recibieron mantenimiento o que lo recibieron pero no mejoraron su respuesta. La potenciación del sistema inmune en este fenómeno parece clave, teniendo en cuenta el mecanismo de acción de los fármacos empleados mayoritariamente en nuestro estudio (interferón, talidomida). Dichos fármacos ya no constituyen una opción óptima de mantenimiento, pero probablemente provocan una estimulación inmune lo suficientemente intensa para que, de forma conjunta con la recuperación del sistema inmune tras el periodo de mayor inmunodepresión post-ASCT, haya un mejor control de la enfermedad. Es esperable que el empleo como mantenimiento en el momento actual de fármacos más potentes (como lenalidomida) o con otro mecanismo de acción (anticuerpos monoclonales como

## DISCUSIÓN GENERAL

los anti-CD38) refuercen aún más la importancia del sistema inmune para el control del MM tras ASCT.

Teniendo en cuenta que la recuperación espontánea del sistema inmune parece insuficiente para generar una mejoría en la respuesta de la enfermedad tras el día +100 y la necesidad de potenciar el sistema inmune con el tratamiento de mantenimiento, parece justificado que el momento adecuado para iniciar dicho mantenimiento sea en torno al día +100, como se realiza habitualmente en práctica clínica.

Es importante señalar que el tratamiento de mantenimiento, como cualquier otro, no es inocuo, y requiere de una valoración previa del riesgo-beneficio y un seguimiento para detectar y mitigar los efectos secundarios. Es el caso de la toxicidad hematológica, el incremento en el riesgo de infecciones y de enfermedad tromboembólica venosa (lenalidomida), o la aparición de cuadros pseudogripales o alteraciones en el estado de ánimo (interferón). Del mismo modo, se ha hipotetizado sobre el riesgo de recaídas más agresivas en pacientes con mantenimiento, por selección de clones más resistentes de la enfermedad. Además, la enfermedad se hace refractaria al fármaco que se administra como mantenimiento, que deja de ser una opción terapéutica de cara a la recaída. Por este motivo, se debería intentar identificar a aquellos pacientes que, a priori, más se podrían beneficiar de la estrategia del mantenimiento. En este sentido, posiblemente los pacientes que presentan una enfermedad quimiosensible sean los mejores candidatos para recibir tratamiento de mantenimiento. Por otra parte, en aquellos pacientes en los que se observe una mejoría de respuesta con mantenimiento, prolongar el mantenimiento el mayor tiempo posible parece también beneficioso sin duda. Basado en los datos presentados, se podría hipotetizar que los pacientes que tras el ASCT no alcanzan una respuesta óptima y el tratamiento de mantenimiento no es capaz de mejorarla tras un periodo de tiempo razonable, se podría plantear suspender el mantenimiento con el objetivo de evitar los efectos adversos, una posible recaída más agresiva y poder disponer del fármaco de nuevo para el arsenal terapéutico, dada la

## DISCUSIÓN GENERAL

ausencia de beneficio aparente. Sin embargo, para afirmar esto y cambiar la práctica habitual, serían necesarios estudios adicionales, ya que en el momento actual el estándar de tratamiento sigue siendo la utilización de mantenimiento hasta progresión o toxicidad inaceptable. Otra opción para estos pacientes sería el empleo de fármacos con otros mecanismos de acción pero que también podrían estar basados en la inmunoterapia, como los anti-CD38.

En las recaídas, los fármacos basados en el sistema inmune también están ganando importancia. Es el caso de inmunomoduladores como pomalidomida y, en el futuro, iberdomida, los anticuerpos monoclonales (los mencionados anti-CD38 o anti-SLAMF7), otro tipo de anticuerpos (anti-BCMA, biespecíficos) o incluso la progresiva generalización, en el mieloma y en otras neoplasias hematológicas, de la terapia CAR-T.

En los pacientes que no reciben ASCT, no se ha podido demostrar que disponer de un sistema inmune adecuado (determinado mediante un marcador surrogado como es la inmunoparesia) en el momento del diagnóstico se asocie con un mejor pronóstico del MM. Aunque se observa una tendencia hacia una mayor PFS y OS, los resultados del estudio no han podido confirmar esta asociación. Tampoco se ha podido demostrar una asociación entre la inmunoparesia al diagnóstico y la tasa de respuesta.

Sin embargo, la recuperación de la funcionalidad del sistema inmune con el tratamiento parece más importante que el estado del mismo al diagnóstico, ya que la recuperación de las inmunoglobulinas policlonales, como un reflejo de la recuperación de la función del sistema inmune, es capaz de predecir mejores respuestas, PFS y OS. Por tanto, se cumpliría la hipótesis formulada inicialmente.

Un aspecto controvertido es poder determinar si es la respuesta de la enfermedad la que provoca una mejoría en la funcionalidad del sistema inmune, o si por el contrario es la recuperación del sistema inmune la que ayuda a mejorar la respuesta de la

## DISCUSIÓN GENERAL

enfermedad. En el análisis multivariante incluido en el presente trabajo, la respuesta y la recuperación de las inmunoglobulinas policlonales fueron factores independientes asociados con mayores PFS y OS. Sin embargo, teniendo en cuenta que el periodo de tiempo hasta alcanzar la máxima respuesta y el tiempo hasta la normalización de las inmunoglobulinas policlonales era el mismo (6 meses), parece posible establecer una relación bidireccional entre ambas variables.

No se observó que el tipo y la duración del tratamiento influyeran en la normalización de las inmunoglobulinas policlonales, pero la mayoría de los pacientes recibieron un tratamiento limitado en el tiempo, sin fármacos inmunomoduladores y sin anticuerpos monoclonales. En los pacientes que recuperen las inmunoglobulinas policlonales se podría plantear discontinuar el tratamiento si mala tolerancia o efectos adversos graves al mismo, ya que la funcionalidad del sistema inmune sano podría permitir un correcto control de la enfermedad sin los efectos adversos del tratamiento. También se podría plantear, una vez recuperadas las inmunoglobulinas policlonales, un cambio de tratamiento por fármacos con un mecanismo de acción basado en el sistema inmune, aprovechando su correcto funcionamiento. Sería interesante analizar si las respuestas y el pronóstico de estos pacientes son similares a los descritos en la bibliografía, en muchos casos en enfermedad avanzada y refractaria, con un sistema inmune malfuncionante.

En el momento actual el estándar de tratamiento es tratamiento continuo que incluya generalmente un anticuerpo monoclonal anti-CD38 y en muchos casos inmunomoduladores, cuya presencia en nuestro estudio es muy limitado. Algunos de estos fármacos pueden provocar inmunoparesia por sí mismos, por lo que se debería analizar si el porcentaje de recuperación de inmunoglobulinas policlonales es similar al descrito en nuestro estudio y si sigue conservando su papel predictor en estos pacientes. No es descartable que se pueda seleccionar un grupo de pacientes con mejor

## DISCUSIÓN GENERAL

pronóstico que el resto entre los pacientes que reciban anticuerpos monoclonales, de forma similar a los de nuestro estudio.

No se ha descrito la influencia de la inmunoparesia en la recaída, ni la recuperación de las inmunoglobulinas policlonales en estos pacientes. Teniendo en cuenta el progresivo deterioro del sistema inmune con las sucesivas recaídas, parece lógico pensar que un menor número de pacientes normalizarán las inmunoglobulinas policlonales en estas situaciones. Del mismo modo, la eficacia de los fármacos basados en la funcionalidad del sistema inmune también podría ser inferior. Nuevamente, surge la duda de si sería recomendable emplear estos fármacos en periodos en los que el sistema inmune del paciente esté correcto, y/o estimulado, y no en recaídas en los que prevalece la situación de inmunosupresión.

Finalmente, es importante reconocer que la inmunoparesia, aunque con rapidez y excelente disponibilidad en cualquier centro hospitalario, posiblemente sea una estrategia poco precisa para poder estudiar en profundidad la funcionalidad del sistema inmune, ya que sólo analiza la funcionalidad de una parte de este, que es el compartimento de las células B y más concretamente, las células plasmáticas normales. Estudios basados en el análisis de los compartimentos celulares mediante citometría de flujo serán importantes para poder establecer de forma precisa el sistema inmune del paciente y poder tomar decisiones terapéuticas en base a ellos. Sin embargo, dada la menor disponibilidad y mayor complejidad de la citometría de flujo, no se podrían realizar de forma repetitiva a lo largo del tratamiento o seguimiento, por lo que se debería estudiar el momento adecuado para su realización.

En resumen, el sistema inmune juega un papel primordial en el control del mieloma múltiple. Por ello, en el momento actual se está evaluando de forma más incisiva con el objetivo de poder emplearlo en nuevas estrategias, tras trasplante autólogo o durante el periodo de tratamiento, y disponer de nuevas líneas de investigación en fármacos más eficaces y menos tóxicos.



## **CONCLUSIONES**





## CONCLUSIONES

1. En relación a los pacientes con mieloma múltiple en el periodo post-trasplante autólogo:

- El fenómeno de respuesta tardía espontánea (sin ningún tipo de tratamiento) post-trasplante autólogo (más allá del día +100) es infrecuente, pudiendo ocurrir sólo esporádicamente en pacientes que alcanzan muy buena respuesta parcial.
- Los pacientes que, bajo un tratamiento de mantenimiento, mejoren la respuesta obtenida post-trasplante autólogo obtienen beneficio clínico en forma de supervivencia libre de progresión y supervivencia global más prolongadas, como indicador de enfermedad sensible.
- Los pacientes que no mejoran la respuesta obtenida post-trasplante autólogo con el tratamiento de mantenimiento tienen pronóstico similar a aquellos pacientes que no reciben mantenimiento.

2. En relación a la inmunoparesia al diagnóstico en los pacientes no candidatos a trasplante autólogo:

- La mayoría de los pacientes (más del 80%) presentan algún grado de inmunoparesia en el momento del diagnóstico.
- La presencia de inmunoparesia al diagnóstico se asocia con una mayor carga tumoral, mayor probabilidad de citogenética de alto riesgo, presencia de anemia y estadio más avanzado.

Aunque existe una tendencia hacia supervivencia libre de progresión y supervivencia global más largas en los pacientes que no presentan inmunoparesia al diagnóstico, no se ha podido confirmar una diferencia significativa con respecto a aquéllos que sí la presentan al diagnóstico.

## CONCLUSIONES

3. En relación a la normalización de las inmunoglobulinas policlonales (recuperación de la inmunoparesia) en los pacientes con mieloma múltiple no candidatos a trasplante autólogo:
- La presencia de un ISS < III y beta 2 microglobulina normal se asocian con una mayor probabilidad de recuperar las inmunoglobulinas policlonales.
  - Una cuarta parte de los pacientes normalizaron las inmunoglobulinas policlonales durante el tratamiento.
  - En el periodo de tiempo en que se realizó el análisis, el empleo de nuevos fármacos no se asoció con mayor probabilidad de normalización de las inmunoglobulinas policlonales.
  - Existe una clara asociación entre la normalización de las inmunoglobulinas policlonales y la respuesta obtenida, con mayores tasas de respuesta y de respuesta completa en los pacientes que normalizan las inmunoglobulinas policlonales.
  - Los pacientes que normalizan las inmunoglobulinas policlonales tienen mejor pronóstico respecto a supervivencia libre de progresión y supervivencia global. Esta asociación beneficiosa no es dependiente de la respuesta alcanzada por el paciente.
  - Los pacientes que normalizan las inmunoglobulinas policlonales son un grupo muy reducido dentro de los pacientes con mieloma múltiple, pero presentan un pronóstico mejor que el resto.

# **ANEXOS**



ORIGINAL ARTICLE

# Absence of spontaneous response improvement beyond day +100 after autologous stem cell transplantation in multiple myeloma

C Fernández de Larrea<sup>1,4</sup>, J Dávila<sup>2,4</sup>, I Isola<sup>1</sup>, EM Ocio<sup>2</sup>, L Rosiñol<sup>1</sup>, R García-Sanz<sup>2</sup>, MT Cibeira<sup>1</sup>, N Tovar<sup>1</sup>, M Rovira<sup>1</sup>, MV Mateos<sup>2</sup>, JS Miguel<sup>3</sup> and J Bladé<sup>1</sup>

The response evaluation after autologous stem-cell transplantation (ASCT) is usually performed at day +100 in patients with multiple myeloma (MM). A recent report suggests that improvement in the response can be observed beyond day +100. The aim of the present study has been to evaluate the rate of improved response and outcome beyond day +100 after ASCT, with and without maintenance therapy. One hundred and forty-four patients who underwent single ASCT with chemosensitive disease and achieved less than CR at day 100 post ASCT were evaluated. Seventy-four patients (51.4%) did not receive any maintenance with only one of them showing an upgrade in the response. The remaining 70 patients (48.6%) received maintenance therapy; eleven of them (15.7%) improved their response beyond day +100. The outcome of these patients was better than those who did not upgrade their response in both progression-free survival and overall survival ( $P=0.019$  and  $P=0.031$ , respectively). In conclusion, the improvement in response beyond day +100 after ASCT in patients not receiving any therapy is exceedingly rare. A minority of patients receiving maintenance therapy after ASCT upgrades their response and this finding is associated with better outcome.

*Bone Marrow Transplantation* (2017) 52, 567–569; doi:10.1038/bmt.2016.299; published online 21 November 2016

## INTRODUCTION

Multiple myeloma (MM) is the prototype of malignant plasma cell disorder,<sup>1</sup> characterized by the production of a monoclonal immunoglobulin of constant isotype and light chain restriction due to the clonal proliferation of neoplastic plasma cells. Patients achieving complete remission (CR) with the absence of the original monoclonal protein in both serum and urine immunofixation (IFE) have a longer survival than those who fail to obtain CR. A small fraction of these patients could even be potentially cured.<sup>2</sup> This is particularly true after high-dose chemotherapy followed by autologous stem-cell transplantation (ASCT), the gold standard as first-line treatment in young patients with MM.<sup>3</sup>

The response evaluation after ASCT is usually done at day +100. The prognostic impact of this measurement is crucial; virtually all patients not achieving CR will develop progressive disease, while one-third of those achieving CR will remain in continued CR beyond 10 years after ASCT.<sup>4,5</sup> Moreover, the decision to start consolidation and/or maintenance might be based on the response obtained after transplant, and therefore it is important to reliably ascertain the quality of this response in order to take these therapeutic decisions. Of interest, recent observations have shown that improvement in the response can be observed beyond day +100 after ASCT, even in the absence of either consolidation or maintenance. In that study, they were mainly patients with a very good partial response (VGPR) by day 100, who had a higher likelihood of achieving a CR via continued response (85%) compared with patients with a partial response (PR) or stable disease at day 100. These late responders would have a better outcome than patients without this improved response.<sup>6</sup>

The objective of the present study was to evaluate the rate of improved response and outcome in patients with MM beyond day +100 after ASCT.

## METHODS

One hundred and forty-four patients (81M/63F, median age 55 years; range 28–69) from Hospital Clínic of Barcelona (90) and Hospital Universitario de Salamanca (54) who underwent ASCT with melphalan-based high-dose therapy between October 1992 and November 2013 were retrospectively studied. The entry criteria were: 1) chemosensitive disease at the time of ASCT, 2) have received single ASCT, 3) less than CR at day 100 after ASCT and 4) minimum follow-up of 1 year after transplantation, without consolidation treatment. Medical records of all patients were reviewed. The Ethics Committee of the Hospital Clínic of Barcelona provided institutional review board-approval for this study.

Initial baseline demographics, the clinical and laboratory data, and information concerning treatment and follow-up were collected. Response status in both centers was analyzed at 3, 6, 9 and 12 months after ASCT, according to the EBMT criteria.<sup>7</sup> At each visit, clinical and laboratory assessments, including serum and 24-hour urine protein electrophoresis, were evaluated; serum and urine IFE were performed when no M-protein was visible at serum electrophoresis. Thus, CR patients were required to have a negative serum and urine IFE for the original monoclonal myeloma protein and < 5% bone marrow plasma cells. For historical reasons, serum-free light-chain assay was not available routinely.

Median follow-up of live patients was 5.5 years (range 1.5–25 years). Statistical tests were performed with SPSS software 20.0 (IBM Corp, Armonk, NY, USA). The actuarial survival analysis was performed by the Kaplan and Meier method and the differences assessed by the log-rank test. Progression-free survival (PFS) was defined as survival from ASCT until relapse or death from any cause. Overall survival (OS) was calculated from the time of ASCT. A  $P$ -value < 0.05 was required for statistical significance.

<sup>1</sup>Amyloidosis and Myeloma Unit, Department of Hematology, Hospital Clínic. Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Spain; <sup>2</sup>Department of Hematology, Hospital Universitario de Salamanca, Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL), Centro de Investigación del Cáncer (IBMCC-USAL, CSIC), Salamanca, Spain and <sup>3</sup>Clínica Universitaria de Navarra, Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA), Pamplona, Spain. Correspondence: Dr J Bladé, Director of Amyloidosis and Myeloma Unit. Servei d'Hematologia, Hospital Clínic de Barcelona. Villarroel 170, Barcelona, 08036 Spain.

E-mail: jblade@clinic.ub.es

<sup>4</sup>These authors contributed equally to this work.

Received 2 August 2016; revised 26 September 2016; accepted 30 September 2016; published online 21 November 2016

**RESULTS**

The main characteristics of the patients are detailed in Table 1. Cytogenetic abnormalities by FISH, available in 68 patients, revealed a t(11;14) in 16 patients, t(4;14) in 11 and del17p in 11. One-third of the patients received thalidomide and/or bortezomib-based induction regimens, while the remaining patients were not exposed to novel drugs before ASCT. Median OS for the whole series was 6.8 years (CI 95% 4.5–9) and the median PFS was 2.9 years (CI 95% 2.4–3.4). There were no significant differences in outcome between the two centers (Barcelona and Salamanca), either in PFS or OS.

At day 100 after ASCT, 39.6% of the patients had achieved VGPR, 52.1% PR, and 8.3% were in minimal response. Regarding post-ASCT treatment, 74 patients (51.4%) did not receive any maintenance ('study population'), while the remaining 70 patients (48.6%) received different types of maintenance, mainly interferon (53; 75.7%) with (29) or without (24) glucocorticoids; thalidomide plus bortezomib (10; 14.3%) or thalidomide alone (7; 10%).

Regarding the improvement of response, only 1 out of the 74 patients not receiving maintenance therapy showed an upgrade in her response from VGPR (only serum IFE positive) to CR beyond 100 days after ASCT. By contrast, among the 70 patients receiving maintenance, eleven patients (15.7%) improved their response beyond day +100 after ASCT: 5 of them with interferon (2 associated with glucocorticoids), 4 with bortezomib plus thalidomide and 2 with single agent thalidomide. The outcome of patients improving the response after day +100 after ASCT was better than those who did not upgrade their response in terms of PFS ( $P=0.019$ ; Figure 1) and OS ( $P=0.031$ ; Figure 2). The improvement observed was mainly from PR/VGPR to CR in 8 out of 11 patients. Of interest, the PFS and OS of patients receiving maintenance with no response improvement were similar to those not receiving maintenance therapies after ASCT. The response improvement was observed at 6 months in 9 of 11 patients.

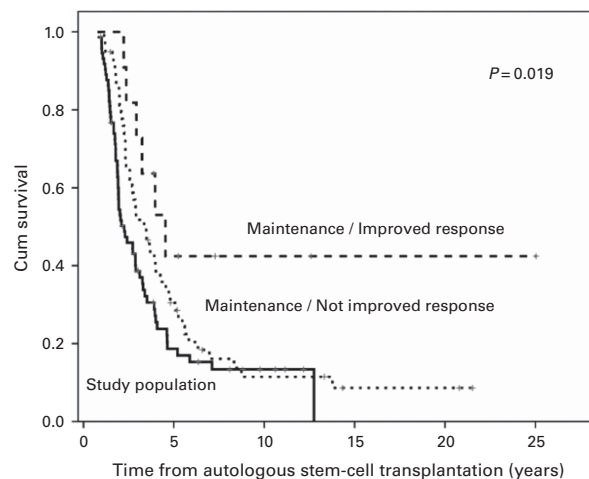
Table 1. Patients characteristics at diagnosis (N=144)	
Characteristic	
Median age, years (range)	55 (28–69)
Gender (M/F)	81/63
Immunological subtype	
IgG	70.1%
IgA	19.4%
Light chains	9.7%
Others	0.7%
Light chain subtype	
kappa	68.1%
lambda	31.9%
International Staging System <sup>a</sup>	
I	52.0%
II	31.4%
III	16.6%
Median bone marrow plasma cells	40%
Extramedullary involvement	18.8%
Hemoglobin < 10 g/L	31.9%
Calcium $\geq$ 11.5 mg/dL	5.7%
Creatinine $\geq$ 2 mg/dL	8.7%
Induction treatment	
Polychemotherapy (M2/VBAD, VAD, CY/Dex)	66.7%
Thalidomide/dexamethasone	5.6%
Bortezomib/thalidomide/dexamethasone	6.9%
Other bortezomib/dexamethasone-based	20.8%

<sup>a</sup>Available in 127 patients.

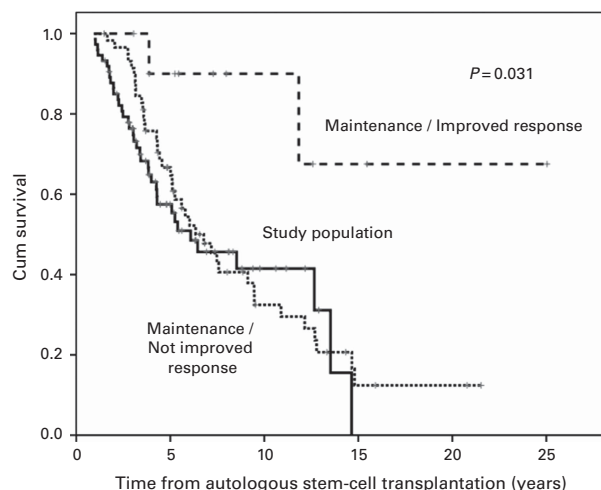
**DISCUSSION**

Response after ASCT is the most important predictor of survival in patients with MM.<sup>5</sup> In clinical trials, as well as in daily clinical practice, it is crucial to establish properly the response achieved, either with the EBMT<sup>7</sup> or with the International Myeloma Working Group<sup>8</sup> criteria, including the VGPR and stringent CR categories. Moreover, increasing evidence from different collaborative groups has demonstrated that other categories beyond 'classical' CR (a negative serum and urine IFE for the original monoclonal myeloma protein and < 5% bone marrow plasma cells) should be explored. Such strategies can be performed by analyzing bone marrow specimens with multiparametric flow cytometry<sup>9,10</sup> or with molecular biology approaches.<sup>11,12</sup> Imaging techniques such as PET/CT or MRI could be also useful tools in this scenario, evaluating bone disease and extramedullary involvement.<sup>13</sup> The most appropriate time point for performing these strategies after ASCT is not well established.

There is scarce evidence of the so-called phenomenon of delayed response after ASCT as previously reported.<sup>6</sup> This delayed response has been attributed to more mature malignant plasma cell phenotype or slow clearance of the M-protein, particularly IgG



**Figure 1.** Progression-free survival in the study population versus those patients receiving maintenance therapy with or without response improvement after autologous stem-cell transplantation.



**Figure 2.** Overall survival in the study population versus those patients receiving maintenance therapy with or without response improvement after autologous stem-cell transplantation.

with half-life around 21 days.<sup>14</sup> A study from the Mayo Clinic found that the best response after ASCT without additional therapy could be achieved beyond +100 day, in a proportion as high as 39%.<sup>6</sup> This fact was mainly observed in patients in VGPR (85%) and was very rare in other response categories. In our series, only 1 out of 74 patients (1.4%) without maintenance upgraded the response beyond 100 days after ASCT, moving from VGPR to CR. This is in contrast with the Mayo Clinic observation and demonstrates that the spontaneous upgrade of response after day 100 from ASCT is anecdotal.

Maintenance therapy has been explored in different scenarios in patients with MM. The most recent advances have been observed with lenalidomide-based strategies both in patients after ASCT<sup>15,16</sup> and after induction therapy in those not undergoing ASCT.<sup>17</sup> Our patients mainly received interferon, an 'old-fashioned' maintenance treatment that is no longer systematically used.<sup>18,19</sup> The improvement of the response shown in patients responding to interferon as maintenance, as well as to thalidomide or bortezomib plus thalidomide in our series, was associated with a significantly longer PFS and OS after ASCT. It seems evident that patients reaching VGPR or CR from PR or VGPR, respectively, with maintenance therapy are experiencing real benefit of this approach, likely reflecting a more sensitive disease. We could not confirm this phenomenon as a possible favorable feature in our study group not receiving maintenance therapy, since only one patient improved the response 'spontaneously' in our two hospitals, independently evaluated.

In this series, PFS and OS were shorter than previous reports of patients undergoing ASCT due to the exclusion of patients already in CR after this procedure. Of interest, patients who did not improve response with maintenance therapy had the same PFS and OS than those not receiving maintenance. By contrast, there was a subset of patients who upgraded the response with maintenance and they enjoyed a significantly longer PFS and OS. It is very likely that this survival improvement could be the result of a more chemosensitive disease, not only to maintenance therapy but also to subsequent antimyeloma rescue therapies. The responses observed while maintenance therapy were mainly in patients already in PR/VGPR that achieved CR with a median of 6 months from maintenance. This short time to response from the initiation of maintenance suggests more a 'consolidation' effect. Thus, consolidation means a short period of therapy (around 2–6 months) usually with full drug dosing with the aim of further decreasing the tumor burden.<sup>20</sup>

In conclusion, the improvement in response beyond day +100 after ASCT in patients not receiving maintenance therapy is exceedingly rare. This fact must be taken into account when making treatment decisions based on the response status after ASCT. Finally, the outcome of patients not receiving maintenance after transplant is similar to that of patients who show no improvement in their response while on maintenance therapy.

## CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

## ACKNOWLEDGEMENTS

We thank Esther Bladé for her technical support in this research. This work has been supported in part by grants RD12/0036/0046, PI12/1093 and PI16/0423 from Instituto de Salud Carlos III and Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER), and 2014SGR-552 from AGAUR (Generalitat de Catalunya).

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

CFL, JD and EO designed the study, collected and analyzed the data, performed statistical analysis, wrote and reviewed the paper; II, LR, RGS, MTC, NT, MR, MVM, JSM and JB treated the patients, collected the data and reviewed the paper. All the authors approved the final version.

## REFERENCES





- 1 Bladé J, Rosiñol L, Cibeira MT, Rovira M, Carreras E. Hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma beyond 2010. *Blood* 2010; **115**: 3655–3663.
- 2 San-Miguel JF, Mateos MV. Can multiple myeloma become a curable disease? *Haematologica* 2011; **96**: 1246–1248.
- 3 Kyle RA, Rajkumar SV. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia* 2009; **23**: 3–9.
- 4 Fernández de Larrea C, Jiménez R, Rosiñol L, Giné E, Tovar N, Cibeira MT *et al*. Pattern of relapse and progression after autologous SCT as upfront treatment for multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 2014; **49**: 223–227.
- 5 Martínez-López J, Blade J, Mateos MV, Grande C, Alegre A, García-Laraña J *et al*. Long-term prognostic significance of response in multiple myeloma after stem cell transplantation. *Blood* 2011; **118**: 529–534.
- 6 Gonsalves WL, Gertz MA, Dispenzieri A, Lacy MQ, Lin Y, Singh PP *et al*. Implications of continued response after autologous stem cell transplantation for multiple myeloma. *Blood* 2013; **122**: 1746–1749.
- 7 Bladé J, Samson D, Reece D, Apperley J, Björkstrand B, Gahrton G *et al*. Criteria for evaluating disease response and progression in patients with multiple myeloma treated by high-dose therapy and haemopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 1998; **102**: 1115–1123.
- 8 Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, Bladé J, Barlogie B, Anderson K *et al*. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006; **20**: 1467–1473.
- 9 Paiva B, Vidriales MB, Cerveró J, Mateo G, Pérez JJ, Montalbán MA *et al*. Multiparameter flow cytometric remission is the most relevant prognostic factor for multiple myeloma patients who undergo autologous stem cell transplantation. *Blood* 2008; **112**: 4017–4023.
- 10 Rawstron AC, Gregory WM, de Tute RM, Davies FE, Bell SE, Drayson MT *et al*. Minimal residual disease in myeloma by flow cytometry: independent prediction of survival benefit per log reduction. *Blood* 2015; **125**: 1932–1935.
- 11 Ladetto M, Ferrero S, Drandi D, Festuccia M, Patriarca F, Mordini N *et al*. Prospective molecular monitoring of minimal residual disease after non-myeloablative allografting in newly diagnosed multiple myeloma. *Leukemia* 2015; **30**: 1211–1214.
- 12 Martínez-López J, Lahuerta JJ, Pepin F, González M, Barrio S, Ayala R *et al*. Prognostic value of deep sequencing method for minimal residual disease detection in multiple myeloma. *Blood* 2014; **123**: 3073–3079.
- 13 Zamagni E, Patriarca F, Nanni C, Zannetti B, Englaro E, Pezzi A *et al*. Prognostic relevance of 18-F FDG PET/CT in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with up-front autologous transplantation. *Blood* 2011; **118**: 5989–5995.
- 14 Wang W, Wang EQ, Balthasar JP. Monoclonal antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacol Ther* 2008; **84**: 548–558.
- 15 Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, Caillot D, Moreau P, Facon T *et al*. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2012; **366**: 1782–1791.
- 16 McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC, Hurd DD, Hassoun H, Richardson PG *et al*. Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2012; **366**: 1770–1781.
- 17 Palumbo A, Hajek R, Delforge M, Kropff M, Petrucci MT, Catalano J *et al*. Continuous lenalidomide treatment for newly diagnosed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2012; **366**: 1759–1769.
- 18 Bladé J, San Miguel JF, Escudero ML, Fontanillas M, Besalduch J, Gardella S *et al*. Maintenance treatment with interferon alpha-2b in multiple myeloma: a prospective randomized study from PETHEMA. *Leukemia* 1998; **12**: 1144–1148.
- 19 Björkstrand B, Svensson H, Goldschmidt H, Ljungman P, Apperley J, Mandelli F *et al*. Alpha-interferon maintenance treatment is associated with improved survival after high-dose treatment and autologous stem cell transplantation in patients with multiple myeloma: a retrospective registry study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2001; **27**: 511–515.
- 20 Ferrero S, Ladetto M, Drandi D, Cavallo F, Genuardi E, Urbano M *et al*. Long-term results of the GIMEMA VEL-03-096 trial in MM patients receiving VTD consolidation after ASCT: MRD kinetics' impact on survival. *Leukemia* 2015; **29**: 689–695.





## ORIGINAL PAPER

# Recovery of polyclonal immunoglobulins during treatment in patients ineligible for autologous stem-cell transplantation is a prognostic marker of longer progression-free survival and overall survival

Julio Dávila<sup>1</sup>  | Verónica González-Calle<sup>2</sup> | Fernando Escalante<sup>3</sup> | Seila Cerdá<sup>4</sup> | Noemí Puig<sup>2</sup> | Ramón García-Sanz<sup>2</sup>  | Abelardo Báñez<sup>1</sup> | Carmen Montes<sup>5</sup> | Rosa López<sup>6</sup> | José María Alonso<sup>7</sup> | Carlos Aguilar<sup>8</sup> | Aránzazu García-Mateo<sup>9</sup> | Jorge Labrador<sup>10</sup> | Carmen Aguilera<sup>11</sup> | Alfonso García-Coca<sup>12</sup> | Roberto Hernández<sup>13</sup> | María-Victoria Mateos<sup>2</sup>  | Enrique M. Ocio<sup>5</sup> 

<sup>1</sup>Department of Hematology, Complejo Asistencial de Avila, Spain

<sup>2</sup>Department of Hematology, University Hospital of Salamanca (HUS/IBSAL), CIBERONC and Center for Cancer Research-IBMCC (USAL-CSIC), Salamanca, Spain

<sup>3</sup>Department of Hematology, Complejo Asistencial Universitario de León, León, Spain

<sup>4</sup>Department of Hematology, Hospital de Laredo, Laredo, Spain

<sup>5</sup>Department of Hematology, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (IDIVAL), Universidad de Cantabria, Santander, Spain

<sup>6</sup>Department of Hematology, Hospital Virgen del Puerto, Plasencia, Spain

<sup>7</sup>Department of Hematology, Complejo Asistencial Universitario de Palencia, Palencia, Spain

<sup>8</sup>Department of Hematology, Complejo Asistencial de Soria, Soria, Spain

<sup>9</sup>Department of Hematology, Complejo Asistencial de Segovia, Segovia, Spain

<sup>10</sup>Department of Hematology, Complejo Asistencial Universitario de Burgos, Burgos, Spain

<sup>11</sup>Department of Hematology, Hospital El Bierzo, Ponferrada, Spain

<sup>12</sup>Department of Hematology, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid, Spain

<sup>13</sup>Department of Hematology, Complejo Asistencial de Zamora, Zamora, Spain

## Correspondence

Julio Dávila, Department of Hematology, Complejo Asistencial de Avila, Avila, Spain.  
Email: jdavila@saludcastillayleon.es

## Summary

Immunoparesis is the suppression of normal polyclonal immunoglobulins and is present in most patients with newly diagnosed multiple myeloma (MM). The association of immunoparesis at diagnosis, and particularly its recovery along with treatment, with survival in patients ineligible for autologous stem-cell transplantation (ASCT) has not been well established. This retrospective study evaluated the impact of immunoparesis in 431 patients diagnosed with MM, ineligible for ASCT, with a median overall survival of 36 months [95% confidence interval (CI): 31–40]. Immunoparesis was present in 81.2% of patients at diagnosis and was associated with a trend to a worse overall response rate (ORR: 84.8% vs. 74.9%; OR 1.88 [95% CI: 0.97–3.63]), shorter progression-free survival (PFS) [22.0 vs. 18.2 months; hazard ratio (HR) 0.775; 95% CI: 0.590–1.018;  $p = 0.066$ ], and overall survival (OS) (45.9 vs. 34.2 months; HR 0.746; 95% CI: 0.551–1.010;  $p = 0.057$ ). Twenty-four per cent of

patients who had immunoparesis at diagnosis recovered polyclonal immunoglobulins in the follow-up period. Interestingly, these patients had a better ORR (96.3% vs. 68.2%; OR 12.29 (95% CI: 3.77–40.06), PFS (HR 0.703; 95CI%: 0.526–0.941;  $p = 0.018$ ) and OS (HR 0.678; 95 CI%: 0.503–0.913;  $p = 0.011$ ) than patients who did not recover it. In summary, restoring a healthy immune system along with first-line treatment in patients with MM, not receiving ASCT, is associated with better outcomes.

#### KEY WORDS

myeloma, immunoglobulin, stem cell transplantation, prognostic factors

## INTRODUCTION

Treatment selection for newly diagnosed multiple myeloma (MM) patients is mostly driven by their eligibility to undergo autologous stem-cell transplantation (ASCT). Patients ineligible for this procedure currently receive schemas based on proteasome inhibitors (PIs) and/or immunomodulatory agents (IMiDs),<sup>1–3</sup> to which the anti-CD38 MoAb Daratumumab has recently been incorporated.<sup>1,4–6</sup> These combinations are mostly administered until progression of the disease or unacceptable toxicity.

The immune system has attracted important attention in the management of MM patients, not only because of the potential role in the pathogenesis of the disease and the prognostic implications it may have,<sup>7,8</sup> but also because of the progressive development of novel immunotherapeutic strategies. In this regard, the potential contribution of the immune environment in keeping the asymptomatic forms of monoclonal gammopathies in this state,<sup>8–10</sup> or even the prognostic influence of the immune functioning in the aggressiveness of the disease and response to therapy,<sup>11,12</sup> have already been pointed out.

Immunoparesis, which is defined as the reduction in the levels of the normal, uninvolved immunoglobulins,<sup>13</sup> is present in the majority of patients with MM at diagnosis (84%–93% of patients present, at least one decreased polyclonal immunoglobulin and 65%–73% had a reduction in two or more polyclonal immunoglobulins).<sup>14–20</sup> It can be considered a surrogate marker of decreased activity of the immune system. Importantly, the presence of immunoparesis has been associated with poorer progression-free survival (PFS),<sup>15–17,21</sup> and it has also been demonstrated that the suppression of the non-involved pair of a given myeloma isotype (e.g., IgG kappa in IgG lambda myeloma) predicts a worse outcome.<sup>22</sup> Immunoparesis at relapse has also been associated with an adverse prognosis.<sup>23</sup> In addition, it has also been considered a prognostic marker of progression in smoldering MM<sup>24–28</sup> or monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS).<sup>29–31</sup> Furthermore, in a retrospective Greek study, immunoparesis was the only negative predictor of progression to MM in patients with solitary plasmacytoma.<sup>32</sup>

Several mechanisms have been involved in the development of immunoparesis, such as suppression of B-cell progenitors, inhibition of B cell proliferation,<sup>13</sup> impairment of the normal B-cell differentiation,<sup>13,33,34</sup> the presence of

suppressor B-cells due to abnormal maturation;<sup>13</sup> reduction of normal plasma cells precursors (CD19+; CD38+) in peripheral blood,<sup>34</sup> or deregulation of cytokines, such as interleukine-4 or transforming growth factor (TGF)- $\beta$ 1, that are important for the induction of normal B-cell responses and immunoglobulin production, respectively.<sup>13,35</sup>

As B-cell suppression is reversed when the disease responds to treatment,<sup>20,33</sup> and some of these mechanisms can also disappear (for example, IL-4 levels increase when the tumor burden is reduced),<sup>36</sup> immunoparesis is considered a dynamic marker and, in fact, the recovery (or not) of the polyclonal immunoglobulins after autologous<sup>18,20,37</sup> or allogeneic<sup>38</sup> stem cell transplantation has recently been demonstrated to have prognostic implications. However, few data exist regarding the impact of the recovery of polyclonal immunoglobulins after induction therapy outside the context of transplantation. Hypothetically, patients who do not recover polyclonal immunoglobulins would have shorter PFS as it would probably indicate that the involved mechanisms have not been fully eradicated.

Therefore, the objective of this study was to (1) describe the incidence of immunoparesis at diagnosis in patients with MM ineligible for ASCT, most particularly of polyclonal immunoglobulins recovery during or after treatment; and (2) estimate the association of immunoparesis and its recovery with patient outcomes.

## PATIENTS AND METHODS

Newly diagnosed MM patients considered ineligible for ASCT and diagnosed between 1998 and 2019 in hospitals from two Spanish regions (Castilla-Leon and Cantabria) were included in this multicentre, retrospective study.

Data were collected from medical records and databases in each hospital. Serum immunoglobulins (IgG, IgA and IgM) were measured by nephelometry. Immunoparesis was considered as a  $\geq 25\%$  decrease of at least one of the uninvolved immunoglobulins relative to the lowest level of normality of each participating hospital. Polyclonal immunoglobulins were regarded as recovered when they went back to levels above the lowest normality threshold.

Immunoglobulin levels were collected at the initiation of treatment, monthly during the first 3 months and every

**TABLE 1** Baseline characteristics of 431 transplant-ineligible myeloma patients and treatment received, according to immunoparesis status at diagnosis

Characteristics	Immunoparesis at diagnosis		
	No (n = 81)	Yes (n = 350)	All (n = 431)
Sex, n (%)			
Male	51 (63.0)	187 (53.4)	238 (55.2)
Female	30 (37.0)	163 (46.6)	193 (44.8)
Age at diagnosis, (years), median (range)	75 (49–89)	76 (43–96)	76 (43–96)
Heavy chain, n (%)			
IgG	50 (61.7)	183 (52.3)	233 (54.1)
IgA	19 (23.5)	96 (27.4)	115 (26.7)
BJ	8 (9.9)	59 (16.9)	67 (15.5)
Other (oligo/non-secretory, IgD, IgM)	4 (4.9)	12 (3.4)	16 (3.7)
Light chain, n (%)			
Kappa	56 (69.1)	211 (60.2)	267 (61.9)
Lambda	25 (30.9)	139 (39.8)	164 (38.1)
Year of diagnosis, n (%)			
1998–2005	22 (27.2)	82 (23.4)	104 (24.1)
2006–2012	24 (29.6)	141 (40.3)	165 (38.3)
2013–2019	35 (43.2)	127 (36.3)	162 (37.6)
ISS stage, n (%)			
I	11 (14.1)	45 (13.3)	56 (13.5)
II	34 (43.6)	119 (35.2)	153 (36.8)
III	33 (42.3)	174 (51.5)	207 (49.8)
Not available	3	12	15
Revised ISS stage, (%)			
I	8 (11.8)	25 (8.6)	33 (9.2)
II	55 (80.9)	214 (73.8)	269 (75.1)
III	5 (7.4)	51 (17.6)	56 (15.6)
Not available	13	60	73
Cytogenetics, n (%)			
High risk	1 (2.1)	31 (13.2)	32 (11.4)
Standard risk	46 (97.9)	203 (86.8)	249 (88.6)
Not available	34	116	150
LDH, n (%)			
Normal	66 (86.8)	278 (80.8)	344 (81.9)
Elevated	10 (13.2)	66 (19.2)	76 (18.1)
Not available	5	6	11
Induction therapy, n (%)			
No novel agents (PI, IMiD)	41 (50.6)	160 (45.7)	201 (46.6)
PI (no IMiD)	37 (45.7)	161 (46.0)	198 (45.9)
IMiD (no PI)	1 (1.2)	18 (5.1)	19 (4.4)
PI+IMiD	2 (2.5)	11 (3.1)	13 (3.0)

Characteristics	Immunoparesis at diagnosis		
	No (n = 81)	Yes (n = 350)	All (n = 431)
Treatment until progression (continuous therapy), n (%)			
Yes	14 (17.3)	68 (19.4)	82 (19.0)
No	67 (82.7)	282 (80.6)	349 (81.0)

Abbreviations: ISS, International Staging System; PI, proteasome inhibitors; IMiD, immunomodulatory agents; LDH, lactate dehydrogenase.

3 months afterward up to 3 years or the development of progressive disease or death.

All patients' responses were homogeneously assessed according to the response criteria defined in the 2006 International Myeloma Working Group uniform criteria for MM.<sup>39</sup> Patients with confirmed stringent complete response (sCR) were included in the complete response (CR) group because of the small percentage of patients in the study population who had determination of serum free-light chains.

This study was approved by the institutional review board of the University Hospital Marqués de Valdecilla, Spain.

## STATISTICAL ANALYSES

Chi-square and Mann–Whitney *U* tests were performed to determine statistically significant differences between groups, and  $p < 0.05$  was considered statistically significant. Odds ratios (ORs) and 95% CIs were estimated for quantifying the association between immunoparesis and response. PFS was measured from the date of the beginning of therapy until the date of progressive disease or death. Overall survival (OS) was the time from the date of treatment initiation until the date of death or date of last follow-up. Patients without evidence of progression or death were censored at the date of last follow-up. Time to event and survival curves were calculated using the Kaplan–Meier method and the differences between groups were assessed by the log-rank test.

Cox proportional hazard regressions were performed to estimate the association of candidate predictive factors with OS and PFS; unadjusted and adjusted hazard ratios (HRs) and 95% CIs were estimated. Recovery of polyclonal immunoglobulins and responses were considered time-dependent variables and were included as such in the models. The number of candidate predictive factors selected for the modeling was limited to avoid model overfitting. The event per variable was close to 10. All factors at diagnosis and time-dependent were included in the multivariable analysis. IBM SPSS Statistics software, version 26 (IBM Corp.) was used to perform all statistical analyses.

## RESULTS

### Baseline characteristics

A total of 431 patients diagnosed with MM between 1998 and 2019 and who were considered ineligible for ASCT were included. Baseline characteristics are summarised in Table 1. Median age at diagnosis was 76 years (range 43–96). There was a higher proportion of male participants (55.2%). The great majority of patients (81%) were of IgG or IgA subtypes with only 15.5% being Bence-Jones MM. Half of the patients had International Staging System, stage 3 (ISS 3) and most of them (75%) had Revised International Staging System stage 2 (R-ISS 2). Table S1 shows the distribution of these characteristics across three consecutive periods: 1998–2005, 2006–2012 and 2013–2019. No relevant demographic differences were observed. There were differences regarding front-line therapy, due to the incorporation of novel drugs (PIs, IMiDs) and the progressive standardization of continuous therapy strategy.

### Treatments received and general outcomes for the population

With regard to the treatment received, 46.6% of the patients received therapy not based on novel agents (PIs or IMiDs). The most common regimens in this group were melphalan-prednisone (MP) (27.1%), cyclophosphamide-steroids (7.7%), chemotherapy (7.6%) and steroids as monotherapy (4.2%). As for the other half of the patients, most of them (198, 45.9% of the total) received PIs-based regimens, mainly MP in combination with bortezomib (VMP) or second-generation PIs (ixazomib or carfilzomib) in 29.4% of patients, bortezomib-dexamethasone -Vd- in 13.8% and PIs in combination with MoAb (Daratumumab-Vd, Daratumumab-VMP) in 2.7%.

Nineteen patients (4.4%) received IMiD-based combinations (lenalidomide-dexamethasone -Rd- in most of them and combinations of thalidomide with steroids in the remainder) and only 13 patients (3.0%) received PI and IMiD combinations (VMP and Rd alternatively or sequentially). Among all the patients, 349 (81.0%) received fixed-duration therapy and 82 (19.0%) received therapy until progression of the disease (continuous therapy).

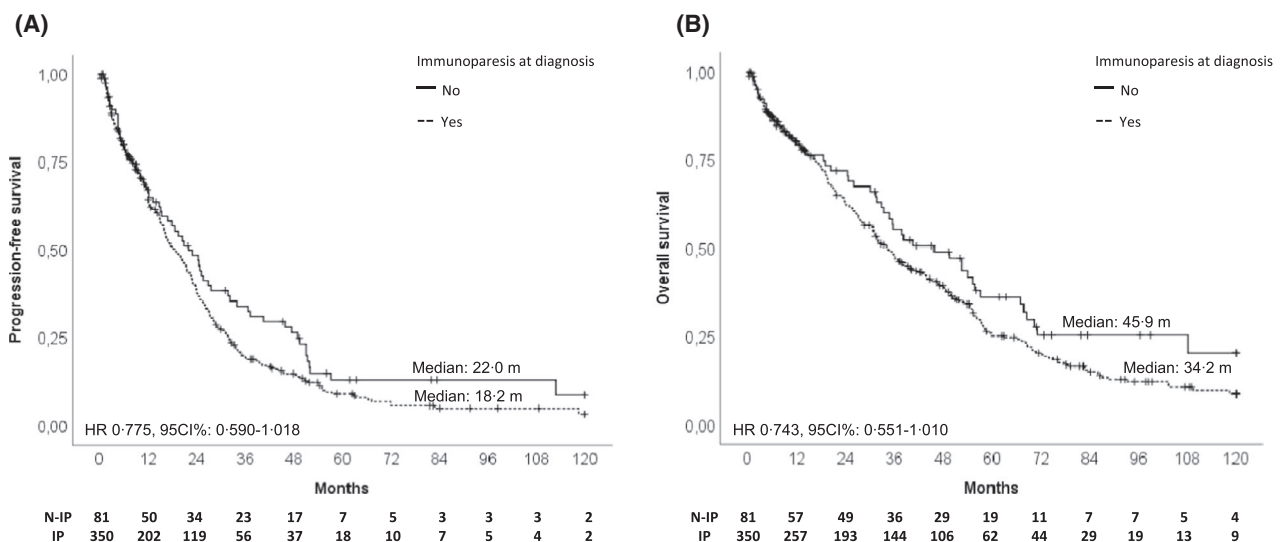
Of the 425 (98.6%) patients with available response assessment, 74 (17.4%) achieved sCR/CR, 78 patients (18.4%) very good partial response, 175 (41.2%) partial response (PR) and 98 (23.1%) stable disease. The median time to response was 1 month and median time to achieve CR was 6 months (95% CI: 4.1–7.9).

Three hundred and fifty-seven patients (82.8%) had progressed, relapsed or died at the last follow-up, with a median follow-up time of 83.5 months (IQR: 49.4–160.7 months), a median PFS of 19.3 months (95% CI: 16.7–21.9) and a median OS of 35.7 months (95% CI: 31.2–40.3).

### Immunoparesis at diagnosis

Three hundred and fifty patients (81.2%) presented with at least one polyclonal immunoglobulin suppressed at diagnosis. No significant differences in the incidence of immunoparesis were observed among the different isotypes: 78.5% of IgG MM; 83.5% of IgA MM and 88.1% of Bence-Jones MM ( $p = 0.169$ ).

Immunoparesis at diagnosis was associated with an increased tumour burden, reflected by higher serum M-protein ( $p = 0.003$ ), a higher percentage of bone marrow plasma cells by morphology ( $p < 0.001$ ) or flow cytometry ( $p < 0.001$ ) and a higher percentage of pathological plasma cells by flow cytometry ( $p < 0.001$ ). The patients with immunoparesis at diagnosis also had more frequent R-ISS 3



**FIGURE 1** Kaplan–Meier curves for conditional progression free-survival (PFS, A) and overall survival (OS, B) since the beginning of myeloma treatment according to status of polyclonal immunoglobulins at diagnosis. N-IP: no immunoparesis at diagnosis; IP: immunoparesis at diagnosis

( $p = 0.037$ ), high-risk cytogenetics ( $p = 0.029$ ) and lower haemoglobin levels ( $p = 0.004$ ). All specific results are shown in Table S2.

The ORR was 84.8% for patients who did not present with immunoparesis at diagnosis and 74.9% for patients with immunoparesis at diagnosis (OR 1.88; 95% CI: 0.97–3.63). In patients who received therapy with novel agents, the ORR was 94.9% and 85.2% respectively in patients without and with immunoparesis at diagnosis (OR 3.22; 95% CI: 0.73–14.11). In patients treated with conventional schemas, the ORRs were 75.0% and 62.4% (OR 1.81; 95% CI: 0.82–3.96). (Figure S1).

Median time to PFS in patients with preserved polyclonal immunoglobulins was 22.0 months (95% CI: 15.7–28.4) compared with patients with immunoparesis at diagnosis, 18.2 months (95% CI: 15.9–21.3), (HR 0.775; 95% CI: 0.590–1.018). Similarly for OS, medians were 45.9 months (95% CI: 28.7–63.0) vs. 34.2 months (95% CI: 30.3–38.1), (HR 0.743; 95% CI: 0.551–1.010) (Figure 1).

## Polyclonal immunoglobulins recovery during treatment or follow-up

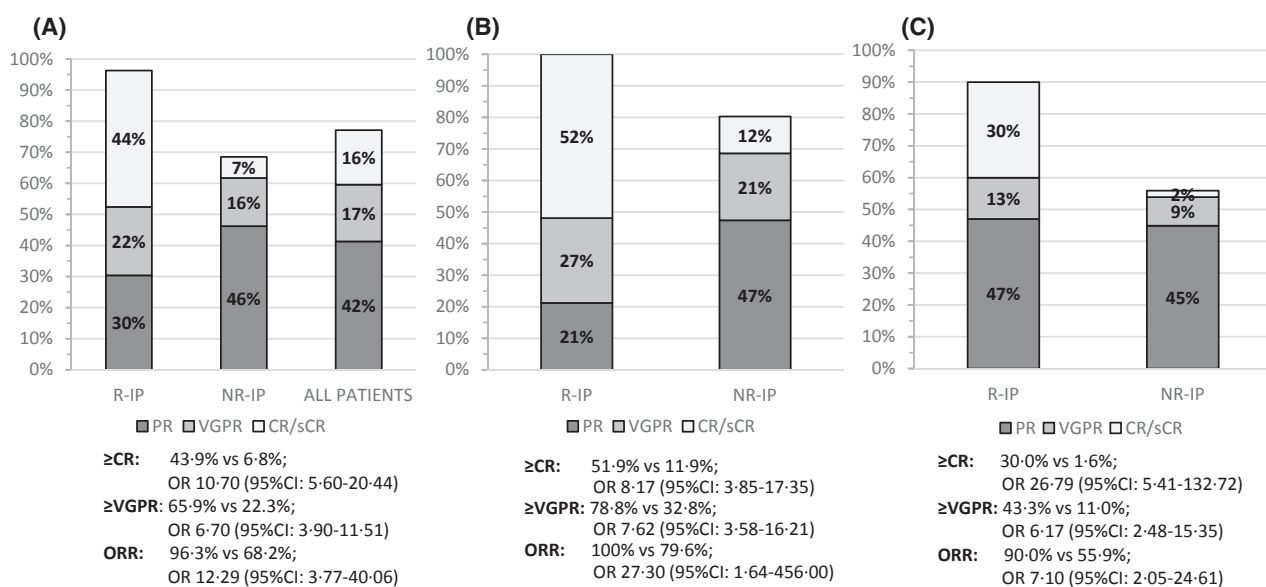
One aspect of the present study was the evaluation of immunoparesis in a dynamic fashion, i.e., analysing the recovery of this abnormality along with the treatment and the potential impact it might have on the outcome. For this purpose, patients were divided into three groups: no immunoparesis at diagnosis (N-IP), immunoparesis at diagnosis recovered with the follow-up (R-IP), and immunoparesis at diagnosis not recovered (NR-IP). From the 350 patients who had immunoparesis at diagnosis only 84 (24% of those with immunoparesis; 19% of the total population) recovered polyclonal immunoglobulins. There

were no differences in the probability of recovery for the different subtypes of immunoglobulins. Percentages of patients who recovered polyclonal immunoglobulins were similar across the time intervals (1998–2005: 24.4%; 2006–2012: 27.0%; and 2013–2019: 20.5%). There was no impact of the duration of therapy on immunoglobulins recovery as 22.1% of patients (15/68) who received continuous therapy recovered polyclonal immunoglobulins, similar to the 24.5% of patients (69/282) who received fixed-time therapy. In fact, the majority of immunoglobulin recoveries (79.8%) occurred while on therapy.

The median time to normalise polyclonal immunoglobulins was 6 months from the start of treatment (95% CI: 3.5–8.4; IQR p25–p75: 2.0–18.0 months; range 1–36 months) with no differences among patients treated with continuous or fixed-duration schemas.

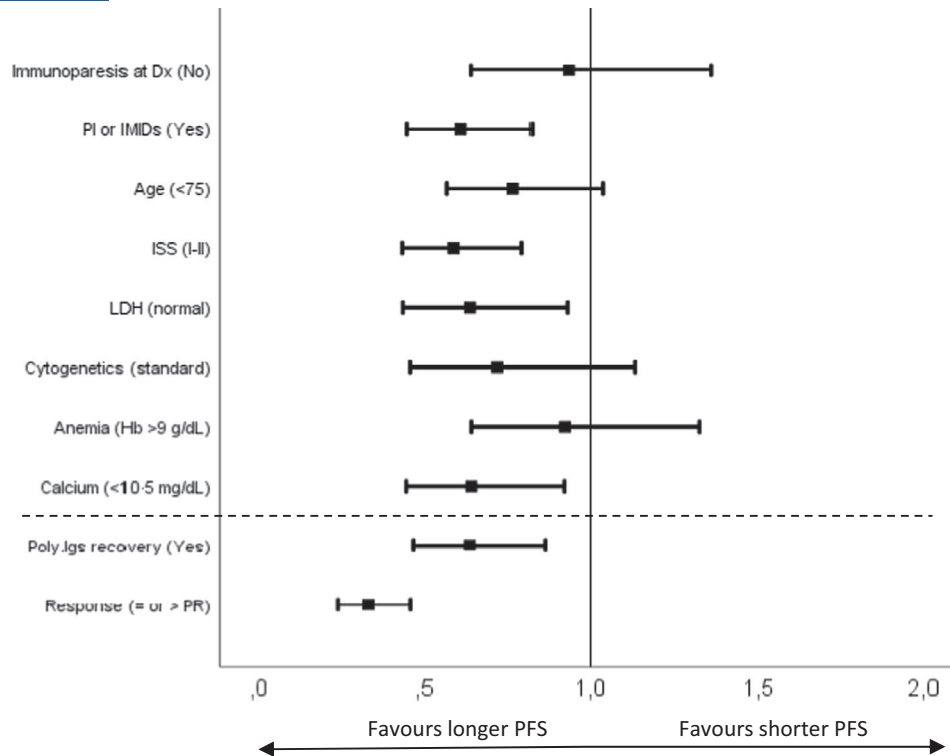
There were some features at diagnosis that were associated with a higher probability of recovering immunoglobulins along the course of the initial treatment: low ISS, (58.3% vs. 45.3% ISS-I/II in patients recovering polyclonal immunoglobulins vs. those who did not,  $p = 0.038$ ); and low mean B2-microglobulin (6.92 mg/L vs. 8.62 mg/L,  $p = 0.030$ ). There were no differences regarding the isotype of MM, the administration of novel drugs or the duration of therapy (Table S3).

There was also an association between immunoparesis recovery and the response achieved by patients with an ORR of 96.3% in the R-IP group as compared with 68.2% in NR-IP group, (OR 12.29; 95% CI: 3.77–40.06); and an sCR/CR rate of 43.9% vs. 6.8%, (OR 10.70; 95% CI: 5.60–20.44). This association was observed both in patients who received novel agents [ORR 100% vs. 80%, (OR 27.3; 95% CI: 1.64–456)] and sCR/CR rate 52% vs. 12%, (OR 8.17; 95% CI: 3.85–17.35) and in patients who did not [ORR 90% vs. 56%, (OR 7.10; 95% CI: 2.05–24.61)] and sCR/CR rate 30% vs. 2%, (OR 26.79; 95% CI: 5.41–132.72) (Figure 2).



**FIGURE 2** Bar chart showing the response rate according to the recovery of polyclonal immunoglobulins. (A) All patients, (B) patients who received induction based on novel agents and (C) patients who did not receive novel drugs. R-IP immunoparesis recovered; NR-IP: immunoparesis not recovered





COVARIATES	n (%)	Progression Free Survival			
		Univariable		Multivariable	
		Median, months (95%CI)	HR (95%CI)	adjusted HR (95%CI)	p-value
Immunop.Dx					
Yes	350 (81.2)	18.2 (15.9-21.3)	Ref	Ref	
No	81 (18.8)	22.0 (15.7-28.4)	0.775 (0.590-1.018)	0.934 (0.640-1.363)	0.722
PI or IMiDs					
Yes	230 (53.4)	21.4 (18.3-24.5)	0.742 (0.602-0.914)	0.608 (0.449-0.823)	<b>0.001</b>
No	201 (46.6)	16.5 (12.3-20.6)	Ref	Ref	
Age					
≤75	212 (49.8)	21.0 (16.6-25.4)	0.791 (0.639-0.979)	0.767 (0.566-1.038)	0.086
>75	214 (50.2)	17.9 (14.7-21.1)	Ref	Ref	
ISS					
I or II	209 (50.2)	24.0 (21.5-26.5)	0.623 (0.503-0.772)	<b>0.587 (0.435-0.794)</b>	<b>0.001</b>
III	207 (49.8)	14.7 (11.7-17.8)	Ref	Ref	
LDH					
Elevated	76 (18.1)	11.7 (5.2-18.1)	Ref	Ref	
Normal	344 (81.9)	20.7 (18.0-23.4)	0.783 (0.594-1.031)	<b>0.637 (0.437-0.930)</b>	<b>0.019</b>
Cytogenetics					
High risk	32 (11.4)	16.6 (14.3-18.8)	Ref	Ref	
Std risk	249 (88.6)	20.1 (16.5-23.7)	0.865 (0.569-1.314)	0.720 (0.459-1.131)	0.154
Anemia (Hb)					
≤9 g/dL	95 (22.6)	14.9 (10.2-19.5)	Ref	Ref	
>9 g/dL	326 (77.4)	21.4 (18.4-24.4)	0.697 (0.542-0.897)	0.922 (0.641-1.327)	0.663
Calcium					
≤10.5 mg/dL	338 (81.2)	20.5 (17.4-23.5)	0.713 (0.548-0.928)	<b>0.641 (0.447-0.920)</b>	<b>0.016</b>
>10.5 mg/dL	78 (18.8)	12.0 (4.3-19.7)	Ref	Ref	
Poly. Igs recovery					
Yes	84 (24.0)	Not applicable	0.703 (0.526-0.941)	<b>0.636 (0.469-0.862)</b>	<b>0.004</b>
No	266 (76.0)	Not applicable	Ref	Ref	
Response (≥PR)					
Yes	259 (74.9)	Not applicable	0.586 (0.444-0.772)	<b>0.332 (0.240-0.460)</b>	<b>&lt;0.001</b>
No	87 (25.1)	Not applicable	Ref	Ref	

**FIGURE 3** Forest plot of relevant covariates at diagnosis and time-dependent covariates, representing hazard ratios (HR) and 95% confidence intervals in the multivariate analysis regarding progression-free survival; and table with full analysis

Importantly, patients who recovered polyclonal immunoglobulins had a better prognosis in terms of PFS (HR 0.703; 95% CI: 0.526–0.941) and OS (HR 0.678; 95% CI: 0.503–0.913) when compared with patients who did not recover polyclonal immunoglobulins. When selecting patients by response, in patients who did not reach CR, differences regarding PFS (HR 0.626; 95% CI: 0.434–0.901) and OS (HR 0.630; 95% CI: 0.433–0.916) were observed when comparing those who recovered polyclonal immunoglobulins and those who did not. No differences were observed in patients who reached CR in terms of PFS (HR 0.788; 95% CI: 0.382–1.627) and OS (HR 0.810; 95% CI: 0.376–1.743).

Finally, the influence of different clinically relevant covariates both at diagnosis and during follow-up in the PFS and OS was also analysed. Immunoparesis at diagnosis, treatment including PIs and/or IMiDs, age, ISS, lactate dehydrogenase (LDH), cytogenetics, anaemia and hypercalcaemia were selected as relevant covariates at diagnosis. Recovery of polyclonal immunoglobulins and response ( $\geq$ PR) were selected as relevant covariates during follow-up.

Regarding PFS, treatment including PIs and/or IMiDs, ISS I/II, elevated LDH and calcium  $\leq 10.5$  mg/dL were independent predictor factors at diagnosis for longer PFS (Figure 3). Treatment including PIs and/or IMiDs, ISS I/II, elevated LDH and age  $\leq 75$  years were independent predictor factors for longer OS (Figure 4).

Regarding relevant covariates during follow-up, both recovery of polyclonal immunoglobulins and response  $\geq$ PR were independent predictor factors for longer PFS and OS (Figures 3 and 4).

## DISCUSSION

Proper immune system functionality is associated with better disease control in oncologic neoplasms. This retrospective study evaluates the influence of immunoparesis, a potential surrogate indicator of such immune function, in the outcome of MM patients who receive first-line treatment not including ASCT. The first observation is that most patients (more than 80%) presented with any grade of immunoparesis at the moment of diagnosis and this was associated with higher tumour burden, high-risk cytogenetics, lower haemoglobin and R-ISS III, which is in line with previously published studies.<sup>15,16,18–21</sup> Only patients with lower ISS and B2-microglobulin had higher probability for recovering polyclonal immunoglobulins, which was associated with reduced risk of progression or death.

While the percentages of immunoparesis range between 85% and 90% in most studies, the incidence reported in the present study was slightly lower (81%). However, it is important to consider that different thresholds were used: in some studies (Kyle,<sup>14</sup> Kastritis,<sup>15</sup> Sørrig,<sup>16</sup> Sari<sup>19</sup> and both of Gao<sup>21,37</sup>), immunoparesis was considered as every value below the lower limit of normality. Meanwhile, in other studies (Jimenez-Zepeda,<sup>18</sup> Gonzalez-Calle<sup>20</sup> and our study) immunoparesis considered only values of at least 25% below

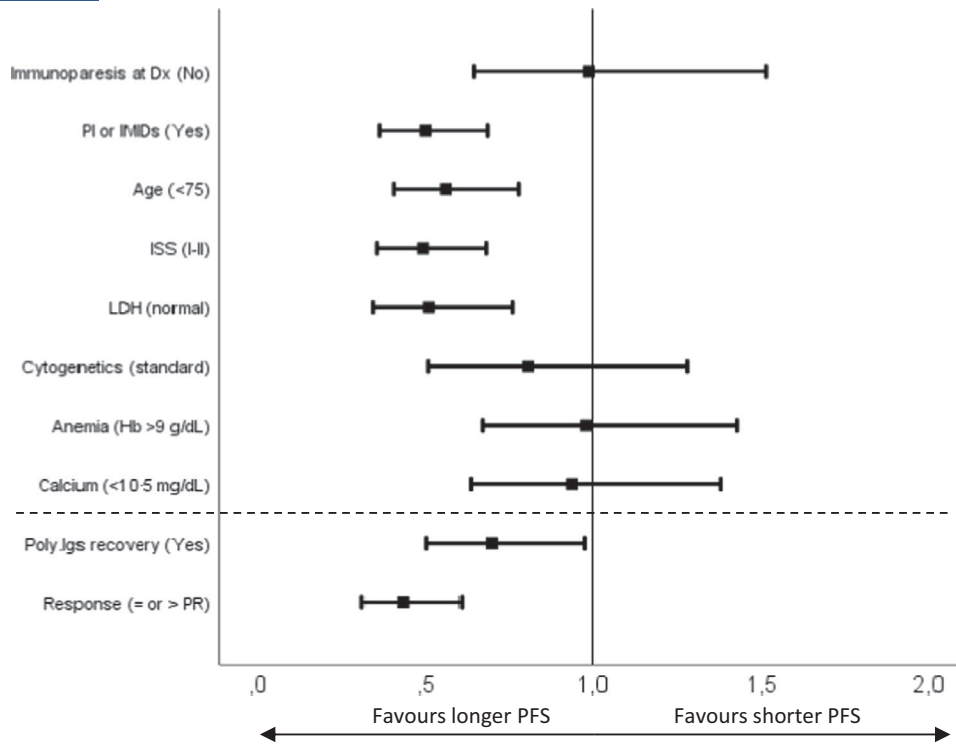
the lower limit of normality. Surprisingly, Jimenez-Zepeda had the highest percentage of patients with immunoparesis at diagnosis (93.5%),<sup>18</sup> even with the most restrictive criteria. The present study included patients with the highest median age (76 years), as the main differential feature is that it was restricted to patients considered unsuitable for ASCT. Less than 20% of patients were younger than 70. In contrast, Gonzalez-Calle,<sup>20</sup> Jimenez-Zepeda,<sup>18</sup> and Gao<sup>37</sup> only included patients who underwent ASCT, as the key objective was to evaluate the recovery of polyclonal immunoglobulins after ASCT. The remaining studies included patients who were candidates and patients who were not-candidates for ASCT, although only a minority of patients (10%–28%) finally underwent ASCT. One study from Gao analysed only patients not subjected to ASCT.<sup>16</sup> Immunoparesis was persistent in three quarters of the patients and was recovered during first-line treatment in 24% of patients. Interestingly there was no clear influence of the type of treatment received (including, or not, PIs or IMiDs) in the probability of recovery. The only factors associated with a lower probability of normalisation of immunoglobulins were ISS III and higher B2-microglobulin. The median time to recovery of polyclonal immunoglobulins was 6 months, although some patients required up to 36 months to recover. Interestingly some patients only required 1 month to recover polyclonal immunoglobulins.

In our study, the recovery of polyclonal immunoglobulins was associated with a higher CR rate, so it could be thought that patients who recover polyclonal immunoglobulins are those that achieve a good quality response. Of course, there is a clear association, but it is important to highlight that less than half of the patients (44%) who recovered uninvolved immunoglobulins reached CR, and interestingly, among patients who did not reach CR those who recovered polyclonal immunoglobulins had significantly longer PFS and OS than those who did not recover immunoparesis.

The impact of having or not immunoparesis at baseline was not particularly relevant, and only a trend to a better PFS and OS was observed for patients without baseline immunoparesis.

It is noteworthy that patients who recovered polyclonal immunoglobulins and received an induction therapy based on conventional drugs had a similar median PFS and OS than patients who received novel drugs. This means that normalising uninvolved polyclonal immunoglobulins overcomes the negative impact on prognosis of a therapy lacking novel drugs in a small group of patients (of note, only 32 patients treated with MP or Cyclo-Pred recovered immunoparesis). On the other hand, the outcome for patients who did not recover immunoparesis and received conventional agents was significantly poorer than those with persistent immunoparesis and novel agents.

It would have been desirable to simultaneously evaluate the biological features associated with immunoparesis or its recovery, by analyzing the presence of normal or pathological plasma cells or B-lymphocytes in the bone marrow or even immune cell populations in peripheral blood. However,



COVARIATES	n (%)	OS			
		Univariable		Multivariable	
		Median, months (95%CI)	HR (95%CI)	adjusted HR (95%CI)	p-value
Immunop.Dx					
Yes	350 (81.2)	34.2 (30.3-38.1)	Ref	Ref	
No	81 (18.8)	45.9 (28.7-63.0)	0.746 (0.551-1.010)	0.989 (0.645-1.516)	0.959
PI or IMiDs					
Yes	230 (53.4)	46.8 (40.3-53.2)	0.605 (0.483-0.758)	<b>0.500 (0.363-0.687)</b>	<b>&lt;0.001</b>
No	201 (46.6)	26.8 (22.4-31.1)	Ref	Ref	
Age					
≤75	212 (49.8)	48.7 (38.4-59.0)	0.615 (0.490-0.772)	<b>0.563 (0.407-0.778)</b>	<b>0.001</b>
>75	214 (50.2)	30.9 (24.9-36.8)	Ref	Ref	
ISS					
I or II	209 (50.2)	49.6 (42.0-57.2)	0.545 (0.433-0.687)	<b>0.492 (0.355-0.683)</b>	<b>&lt;0.001</b>
III	207 (49.8)	27.8 (22.0-34.2)	Ref	Ref	
LDH					
Elevated	76 (18.1)	20.8 (12.9-28.8)	Ref	Ref	
Normal	344 (81.9)	38.1 (31.9-44.8)	0.677 (0.509-0.902)	<b>0.510 (0.343-0.759)</b>	<b>0.001</b>
Cytogenetics					
High risk	32 (11.4)	38.0 (30.8-45.2)	Ref	Ref	
Std risk	249 (88.6)	43.9 (28.5-59.4)	0.930 (0.606-1.429)	0.807 (0.508-1.282)	0.364
Anemia (Hb)					
≤9 g/dL	95 (22.6)	30.8 (19.3-42.2)	Ref	Ref	
>9 g/dL	326 (77.4)	38.3 (30.4-46.3)	0.600 (0.462-0.780)	0.980 (0.672-1.430)	0.918
Calcium					
≤10.5 mg/dL	338 (81.2)	36.1 (30.7-41.7)	0.818 (0.618-1.083)	0.937 (0.636-1.380)	0.742
>10.5 mg/dL	78 (18.8)	31.4 (15.3-47.5)	Ref	Ref	
Poly. Igs recovery					
Yes	84 (24.0)	Not applicable	0.678 (0.503-0.913)	<b>0.700 (0.502-0.976)</b>	<b>0.036</b>
No	266 (76.0)	Not applicable	Ref	Ref	
Response(≥PR)					
Yes	259 (74.9)	Not applicable	0.648 (0.490-0.858)	<b>0.436 (0.312-0.609)</b>	<b>&lt;0.001</b>
No	87 (25.1)	Not applicable	Ref	Ref	

**FIGURE 4** Forest plot for relevant covariates at diagnosis and time-dependent covariates, representing hazard ratios (HR) and 95% confidence intervals in the multivariate analysis regarding overall survival; and table with full analysis



this was not possible in the present study given its retrospective nature.

In this study, the majority of patients received fixed-duration treatment that allowed us to evaluate the recovery of immunoparesis without the impact of continuous therapy. This is changing and continuous therapy is now the standard of care, mainly with the use of immunomodulatory drugs as well as monoclonal antibodies targeting CD38. It will, therefore, be interesting to evaluate this series in the future including patients treated with these approaches or even the promising B cell maturation agency-targeted strategies to investigate if the continuous treatment with antibodies targeting antigens expressed on both normal and abnormal plasma cells prevents the recovery of normal immunoglobulins.

In conclusion, this study shows the importance of recovering polyclonal immunoglobulins, reflecting the recovery of the immune system of the patient. Patients who normalise polyclonal immunoglobulins represent a small group in all patients with multiple myeloma but have a clearly better outcome than the remaining patients. This fact could have significant clinical impact, as therapeutical decisions could be driven by it, such as potentiating treatment in those patients with persistent immunoparesis or stopping maintenance in those that have recovered it.

#### ACKNOWLEDGEMENTS

The authors would like to thank all the investigators of the Cooperative Group for the study of Monoclonal Gammopathies of Castilla y León, and Javier de La Cruz for the suggestions and the review of the article; and assistance with statistics.

#### CONFLICT OF INTEREST


None of the authors declared conflict of interest.

#### AUTHOR CONTRIBUTIONS

JD, EMO and MVM designed the study. JD, VGC, FE, SC, AB, CM, RL, JMA, CA, AGM, JL, CA, AGC and RH acquired the data. JD and EMO analyzed and interpreted the data. JD drafted the article under the supervision of EMO and MVM. VGC, FE, NP, RGS, AGM, MVM and EMO critically revised the article. All authors read and approved the final manuscript.

#### ORCID

Julio Dávila  <https://orcid.org/0000-0002-5185-2073>

Ramón García-Sanz  <https://orcid.org/0000-0003-4120-2787>

[org/0000-0003-4120-2787](https://orcid.org/0000-0003-4120-2787)

María-Victoria Mateos  <https://orcid.org/0000-0003-2390-1218>

[org/0000-0003-2390-1218](https://orcid.org/0000-0003-2390-1218)

Enrique M. Ocio  <https://orcid.org/0000-0002-5765-0085>

#### REFERENCES

- Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, Mateos MV, Zweegman S, Cook G, et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2021;32(3):309–22.
- Mikhael J, Ismaila N, Cheung MC, Costello C, Dhodapkar MV, Kumar S, et al. Treatment of multiple myeloma: ASCO and CCO joint clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2019;37(14):1228–63.
- Kumar SK, Callander NS, Hillengass J, Liedtke M, Baljevic M, Campagnaro E, et al. NCCN guidelines insights: multiple myeloma, version 1.2020: featured updates to the NCCN guidelines. *J Natl Compr Canc Netw*. 2019;17(10):1154–65.
- Mateos M-V, Dimopoulos MA, Cavo M, Suzuki K, Jakubowiak A, Knop S, et al. Daratumumab plus bortezomib, melphalan, and prednisone for untreated myeloma. *N Engl J Med*. 2018;378(6):518–28.
- Mateos M-V, Cavo M, Blade J, Dimopoulos MA, Suzuki K, Jakubowiak A, et al. Overall survival with daratumumab, bortezomib, melphalan, and prednisone in newly diagnosed multiple myeloma (ALCYONE): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*. 2020;395(10218):132–41.
- Facon T, Kumar S, Plesner T, Orłowski RZ, Moreau P, Bahlis N, et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone for untreated myeloma. *N Engl J Med*. 2019;380(22):2104–15.
- Dosani T, Carlsten M, Maric I, Landgren O. The cellular immune system in myelomagenesis: NK cells and T cells in the development of MM and their uses in immunotherapies. *Blood Cancer J*. 2015;5(4):e306–6.
- Lee SJ, Borrello I. Role of the immune response in disease progression and therapy in multiple myeloma. In: Roccaro AM, Ghobrial IM, editors. *Plasma Cell Dyscrasias*. Cham: Springer International Publishing; 2016. p. 207–25.
- Guillerey C, Nakamura K, Vuckovic S, Hill GR, Smyth MJ. Immune responses in multiple myeloma: role of the natural immune surveillance and potential of immunotherapies. *Cell Mol Life Sci*. 2016;73(8):1569–89.
- Rodríguez-Otero P, Paiva B, Engelhardt M, Prósper F, Miguel JFS. Is immunotherapy here to stay in multiple myeloma? *Haematologica*. 2017;102(3):423–32.
- Kumar S. Emerging options in multiple myeloma: targeted, immune, and epigenetic therapies. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*. 2017;2017(1):518–24.
- Cohen AD, Raje N, Fowler JA, Mezzi K, Scott EC, Dhodapkar MV. How to Train Your T Cells: Overcoming Immune Dysfunction in Multiple Myeloma. *Clin Cancer Res*. 2020;26(7):1541–54.
- Kyrtsonis MC, Mouzaki A, Maniatis A. Mechanisms of polyclonal hypogammaglobulinaemia in multiple myeloma (MM). *Med Oncol Northwood Lond Engl*. 1999;16(2):73–7.
- Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Review of 1027 Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *Mayo Clin Proc*. 2003;78(1):21–33.
- Kastritis E, Zagouri F, Symeonidis A, Roussou M, Sioni A, Pouli A, et al. Preserved levels of uninvolved immunoglobulins are independently associated with favorable outcome in patients with symptomatic multiple myeloma. *Leukemia*. 2014;28(10):2075–9.
- Sørrig R, Klausen TW, Salomo M, Vangsted AJ, Frølund UC, Andersen KT, et al. Immunoparesis in newly diagnosed Multiple Myeloma patients: Effects on overall survival and progression free survival in the Danish population. *PLoS ONE*. 2017;12(12):e0188988.
- Heaney JLJ, Campbell JP, Iqbal G, Cairns D, Richter A, Child JA, et al. Characterisation of immunoparesis in newly diagnosed myeloma and its impact on progression-free and overall survival in both old and recent myeloma trials. *Leukemia*. 2018;32(8):1727–38.
- Jimenez-Zepeda VH, Duggan P, Neri P, Chaudhry A, Tay J, Bahlis N. Immunoparesis and polyclonal immunoglobulin recovery after auto-SCT for patients with multiple myeloma treated at a single institution. *Leuk Lymphoma*. 2018;59(8):1920–6.
- Sarı M, Sarı S, Nağcı M. The effect of suppressed levels of uninvolved immunoglobulins on the prognosis of symptomatic multiple myeloma. *Turk J Hematol*. 2017;34(2):131–6.
- González-Calle V, Cerdá S, Labrador J, Sobejano E, González-Mena B, Aguilera C, et al. Recovery of polyclonal immunoglobulins one year after autologous stem cell transplantation as a long-term

- predictor marker of progression and survival in multiple myeloma. *Haematologica*. 2017;102(5):922–31.
21. Gao W, Li J, Jian Y, Yang G, Wu Y, Li Y, et al. Immunoparesis in symptomatic multiple myeloma at diagnosis affects PFS with bortezomib-containing induction therapy, but not ASCT consolidation. *Int J Hematol*. 2019;109(2):169–74.
  22. Ludwig H, Milosavljevic D, Berlanga O, Zojer N, Hübl W, Fritz V, et al. Suppression of the noninvolved pair of the myeloma isotype correlates with poor survival in newly diagnosed and relapsed/refractory patients with myeloma. *Am J Hematol*. 2016;91(3):295–301.
  23. Chakraborty R, Rybicki L, Nakashima MO, Dean RM, Faiman BM, Samaras CJ, et al. Characterisation and prognostic impact of immunoparesis in relapsed multiple myeloma. *Br J Haematol*. 2020;189(6):1074–82.
  24. Pérez-Persona E, Vidriales M-B, Mateo G, García-Sanz R, Mateos M-V, de Coca AG, 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):2586–92.
  25. Bladé J, Dimopoulos M, Rosiñol L, Rajkumar SV, Kyle RA. Smoldering (Asymptomatic) Multiple Myeloma: Current Diagnostic Criteria, New Predictors of Outcome, and Follow-Up Recommendations. *J Clin Oncol*. 2010;28(4):690–7.
  26. Mateos M-V, San Miguel JF. New Approaches to Smoldering Myeloma. *Curr Hematol Malig Rep*. 2013;8(4):270–6.
  27. Sørrig R, Klausen TW, Salomo M, Vangsted AJ, Østergaard B, Gregersen H, et al. Smoldering multiple myeloma risk factors for progression: a Danish population-based cohort study. *Eur J Haematol*. 2016;97(3):303–9.
  28. Hájek R, Sandecka V, Špička I, Raab M, Goldschmidt H, Beck S, et al. Identification of patients with smoldering multiple myeloma at ultra-high risk of progression using serum parameters: the Czech Myeloma Group model. *Br J Haematol*. 2020;190(2):189–97.
  29. Landgren O, Hofmann JN, McShane CM, Santo L, Hultcrantz M, Korde N, et al. Association of immune marker changes with progression of monoclonal gammopathy of undetermined significance to multiple myeloma. *JAMA Oncol*. 2019;5(9):1293–301.
  30. Cesana C, Klersy C, Barbarano L, Nosari AM, Crugnola M, Pungolino E, et al. Prognostic Factors for Malignant Transformation in Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance and Smoldering Multiple Myeloma. *J Clin Oncol*. 2002;20(6):1625–34.
  31. Katzmann JA, Clark R, Kyle RA, Larson DR, Therneau TM, Melton LJ, 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):208–12.
  32. Katodritou E, Terpos E, Symeonidis AS, Pouli A, Kelaidi C, Kyrtsolis M-C, et al. Clinical features, outcome, and prognostic factors for survival and evolution to multiple myeloma of solitary plasmacytomas: A report of the Greek myeloma study group in 97 patients. *Am J Hematol*. 2014;89(8):803–8.
  33. Rawstron AC, Davies FE, Owen RG, English A, Pratt G, Child JA, et al. B-lymphocyte suppression in multiple myeloma is a reversible phenomenon specific to normal B-cell progenitors and plasma cell precursors. *Br J Haematol*. 1998;100(1):176–83.
  34. Harada Y, Kawano MM, Huang N, Mahmoud MS, Lisukov IA, Mihara K, et al. Identification of early plasma cells in peripheral blood and their clinical significance. *Br J Haematol*. 1996;92(1):184–91.
  35. Quach H, Ritchie D, Stewart AK, Neeson P, Harrison S, Smyth MJ, et al. Mechanism of action of immunomodulatory drugs (IMiDs) in multiple myeloma. *Leukemia*. 2010;24(1):22–32.
  36. Kyrtsolis M-C, Ssis GD, Evanis CB, Lou MS, Maniatis A. Serum interleukin-6 (IL-6) and interleukin-4 (IL-4) in patients with multiple myeloma (MM). *Br J Haematol*. 1996;92(2):420–2.
  37. Gao W, Li J, Wu Y, Li Y, Leng Y, Liu A, et al. Immunoparesis recovery 1 year after ASCT is independently associated with favorable survival in patients with symptomatic multiple myeloma who undergo autologous stem cell transplantation. *Ann Hematol*. 2019;98(5):1177–84.
  38. Eisfeld C, Eßeling E, Wullenkord R, Khandanpour C, Reusch J, Mikesch J-H, et al. Long-term survival and polyclonal immunoglobulin reconstitution after allogeneic stem cell transplantation in multiple myeloma. *Ann Hematol*. 2020;99(8):1907–15.
  39. Durie BGM, Harousseau J-L, Miguel JS, Bladé J, Barlogie B, Anderson K, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*. 2006;20(9):1467–73.

## SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information may be found in the online version of the article at the publisher's website.

**How to cite this article:** Dávila J, González-Calle V, Escalante F, Cerdá S, Puig N, García-Sanz R, et al. Recovery of polyclonal immunoglobulins during treatment in patients ineligible for autologous stem-cell transplantation is a prognostic marker of longer progression-free survival and overall survival. *Br J Haematol*. 2022;00:1–10. <https://doi.org/10.1111/bjh.18182>

## **BIBLIOGRAFÍA**



## BIBLIOGRAFÍA

1. Kyle RA, Steensma DP. History of multiple myeloma. *Recent Results Cancer Res Fortschritte Krebsforsch Progres Dans Rech Sur Cancer*. 2011;183:3-23.
2. Ribatti D. A historical perspective on milestones in multiple myeloma research. *Eur J Haematol*. 2018;100(3):221-8.
3. Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. *Blood*. 2008;111(6):2962-72.
4. Solly S. Remarks on the pathology of mollities ossium; with cases. *Medico-Chir Trans*. 1844;27:435-498.8.
5. Kyle RA. Multiple myeloma: how did it begin? *Mayo Clin Proc*. 1994;69(7):680-3.
6. Macintyre W. Case of Mollities and Fragilitas Ossium, accompanied with urine strongly charged with animal matter. *Medico-Chir Trans*. 1850;33:211-32.
7. Longworth LG, Shedlovsky T, MacInnes DA. ELECTROPHORETIC PATTERNS OF NORMAL AND PATHOLOGICAL HUMAN BLOOD SERUM AND PLASMA. *J Exp Med*. 1939;70(4):399-413.
8. Grabar P, Williams CA. [Method permitting the combined study of the electrophoretic and the immunochemical properties of protein mixtures; application to blood serum]. *Biochim Biophys Acta*. 1953;10(1):193-4.
9. Wilson AT. Direct Immunoelectrophoresis. *J Immunol*. 1964;92(3):431-4.
10. Waldenstrom J. Studies on conditions associated with disturbed gamma globulin formation (gammopathies). *Harvey Lect*. 1960;56:211-31.
11. Becker N. Epidemiology of multiple myeloma. *Recent Results Cancer Res Fortschritte Krebsforsch Progres Dans Rech Sur Cancer*. 2011;183:25-35.
12. Becker N, de Sanjose S, Nieters A, Maynadié M, Foretova L, Cocco PL, et al. Birth order, allergies and lymphoma risk: results of the European collaborative research project Epilymph. *Leuk Res*. 2007;31(10):1365-72.
13. Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, Mateos MV, Zamagni E, Avet-Loiseau H, et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2017;28(suppl\_4):iv52-61.
14. Morgan GJ, Davies FE, Linet M. Myeloma aetiology and epidemiology. *Biomed Pharmacother Biomedecine Pharmacother*. 2002;56(5):223-34.
15. Kazandjian D. Multiple myeloma epidemiology and survival, a unique malignancy. *Semin Oncol*. 2016;43(6):676-81.
16. Alexander DD, Mink PJ, Adami HO, Cole P, Mandel JS, Oken MM, et al. Multiple myeloma: a review of the epidemiologic literature. *Int J Cancer*. 2007;120 Suppl 12:40-61.
17. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*. 2005;55(2):74-108.
18. Durie BG. The epidemiology of multiple myeloma. *Semin Hematol*. 2001;38(2 Suppl 3):1-5.

## BIBLIOGRAFÍA

19. Lynch HT, Sanger WG, Pirruccello S, Quinn-Laquer B, Weisenburger DD. Familial Multiple Myeloma: a Family Study and Review of the Literature. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 2001;93(19):1479-83.
20. Hemminki K, Li X, Czene K. Familial risk of cancer: data for clinical counseling and cancer genetics. *Int J Cancer.* 2004;108(1):109-14.
21. Ogmundsdóttir HM, Haraldsdóttir V, Jóhannesson GM, Olafsdóttir G, Bjarnadóttir K, Sigvaldason H, et al. Familiality of benign and malignant paraproteinemias. A population-based cancer-registry study of multiple myeloma families. *Haematologica.* 2005;90(1):66-71.
22. Landgren O, Linet MS, McMaster ML, Gridley G, Hemminki K, Goldin LR. Familial characteristics of autoimmune and hematologic disorders in 8,406 multiple myeloma patients: a population-based case-control study. *Int J Cancer.* 2006;118(12):3095-8.
23. Brown LM, Linet MS, Greenberg RS, Silverman DT, Hayes RB, Swanson GM, et al. Multiple myeloma and family history of cancer among blacks and whites in the U.S. *Cancer.* 1999;85(11):2385-90.
24. Bourguet CC, Grufferman S, Delzell E, DeLong ER, Cohen HJ. Multiple myeloma and family history of cancer. A case-control study. *Cancer.* 1985;56(8):2133-9.
25. Mills PK, Newell GR, Beeson WL, Fraser GE, Phillips RL. History of Cigarette Smoking and Risk of Leukemia and Myeloma: Results From the Adventist Health Study. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 1990;82(23):1832-6.
26. Vlajinac HD, Pekmezović TD, Adanja BJ, Marinković JM, Kanazir MS, Suvajdzić ND, et al. Case-control study of multiple myeloma with special reference to diet as risk factor. *Neoplasma.* 2003;50(1):79-83.
27. Jacob L, Freyn M, Kalder M, Dinas K, Kostev K. Impact of tobacco smoking on the risk of developing 25 different cancers in the UK: a retrospective study of 422,010 patients followed for up to 30 years. *Oncotarget.* 2018;9(25):17420-9.
28. Psaltopoulou T, Sergentanis TN, Kanellias N, Kanavidis P, Terpos E, Dimopoulos MA. Tobacco smoking and risk of multiple myeloma: A meta-analysis of 40 observational studies. *Int J Cancer.* 2013;132(10):2413-31.
29. Brown LM, Gibson R, Burmeister LF, Schuman LM, Everett GD, Blair A. Alcohol consumption and risk of leukemia, non-Hodgkin's lymphoma, and multiple myeloma. *Leuk Res.* 1992;16(10):979-84.
30. Brown LM, Pottern LM, Silverman DT, Schoenberg JB, Schwartz AG, Greenberg RS, et al. Multiple myeloma among Blacks and Whites in the United States: role of cigarettes and alcoholic beverages. *Cancer Causes Control CCC.* 1997;8(4):610-4.
31. Boffetta P, Stellman SD, Garfinkel L. A case-control study of multiple myeloma nested in the American Cancer Society prospective study. *Int J Cancer.* 1989;43(4):554-9.
32. Tavani A, Pregnotato A, Negri E, Franceschi S, Serraino D, Carbone A, et al. Diet and risk of lymphoid neoplasms and soft tissue sarcomas. *Nutr Cancer.* 1997;27(3):256-60.

## BIBLIOGRAFÍA

33. Brown LM, Gridley G, Pottern LM, Baris D, Swanso CA, Silverman DT, et al. Diet and nutrition as risk factors for multiple myeloma among blacks and whites in the United States. *Cancer Causes Control CCC*. 2001;12(2):117-25.
34. Rohrmann S, Becker N, Linseisen J, Nieters A, Rüdiger T, Raaschou-Nielsen O, et al. Fruit and vegetable consumption and lymphoma risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Cancer Causes Control CCC*. 2007;18(5):537-49.
35. Ahmed M, Mulugeta A, Lee SH, Mäkinen VP, Boyle T, Hyppönen E. Adiposity and cancer: a Mendelian randomization analysis in the UK biobank. *Int J Obes* 2005.
36. Parikh R, Tariq SM, Marinac CR, Shah UA. A comprehensive review of the impact of obesity on plasma cell disorders. *Leukemia*. 2021;
37. Birmann BM, Giovannucci E, Rosner B, Anderson KC, Colditz GA. Body mass index, physical activity, and risk of multiple myeloma. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. 2007;16(7):1474-8.
38. Blair CK, Cerhan JR, Folsom AR, Ross JA. Anthropometric characteristics and risk of multiple myeloma. *Epidemiol Camb Mass*. 2005;16(5):691-4.
39. Pan SY, Johnson KC, Ugnat AM, Wen SW, Mao Y, Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group. Association of obesity and cancer risk in Canada. *Am J Epidemiol*. 2004;159(3):259-68.
40. Oh SW, Yoon YS, Shin SA. Effects of excess weight on cancer incidences depending on cancer sites and histologic findings among men: Korea National Health Insurance Corporation Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2005;23(21):4742-54.
41. Kaaks R, Lukanova A. Effects of Weight Control and Physical Activity in Cancer Prevention. *Ann N Y Acad Sci*. 2002;963(1):268-81.
42. Hunter N, Haylock R. Radiation risks of lymphoma and multiple myeloma incidence in the updated NRRW-3 cohort in the UK: 1950-2011. *J Radiol Prot Off J Soc Radiol Prot*. 2021;
43. Little MP, Wakeford R, Zablotska LB, Borrego D, Griffin KT, Allodji RS, et al. Lymphoma and multiple myeloma in cohorts of persons exposed to ionising radiation at a young age. *Leukemia*. 2021;35(10):2906-16.
44. Georgakopoulou R, Fiste O, Sergeantanis TN, Andrikopoulou A, Zagouri F, Gavriatopoulou M, et al. Occupational Exposure and Multiple Myeloma Risk: An Updated Review of Meta-Analyses. *J Clin Med*. 2021;10(18):4179.
45. Merhi M, Raynal H, Cahuzac E, Vinson F, Cravedi JP, Gamet-Payraastre L. Occupational exposure to pesticides and risk of hematopoietic cancers: meta-analysis of case-control studies. *Cancer Causes Control CCC*. 2007;18(10):1209-26.
46. Perrotta C, Staines A, Cocco P. Multiple myeloma and farming. A systematic review of 30 years of research. Where next? *J Occup Med Toxicol Lond Engl*. 2008;3:27.

## BIBLIOGRAFÍA

47. Donato F, Pira E, Ciocan C, Boffetta P. Exposure to glyphosate and risk of non-Hodgkin lymphoma and multiple myeloma: an updated meta-analysis. *Med Lav*. 2020;111(1):63-73.
48. LeMasters GK, Genaidy AM, Succop P, Deddens J, Sobeih T, Barriera-Viruet H, et al. Cancer risk among firefighters: a review and meta-analysis of 32 studies. *J Occup Environ Med*. noviembre de 2006;48(11):1189-202.
49. Soteriades ES, Kim J, Christophi CA, Kales SN. Cancer Incidence and Mortality in Firefighters: A State-of-the-Art Review and Meta-Analysis. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP*. 2019;20(11):3221-31.
50. Takkouche B, Regueira-Méndez C, Montes-Martínez A. Risk of cancer among hairdressers and related workers: a meta-analysis. *Int J Epidemiol*. 2009;38(6):1512-31.
51. Sonoda T, Nagata Y, Mori M, Ishida T, Imai K. Meta-analysis of multiple myeloma and benzene exposure. *J Epidemiol*. 2001;11(6):249-54.
52. Onyije FM, Hosseini B, Togawa K, Schüz J, Olsson A. Cancer Incidence and Mortality among Petroleum Industry Workers and Residents Living in Oil Producing Communities: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(8):4343.
53. Liu T, Xu Q er, Zhang C hui, Zhang P. Occupational exposure to methylene chloride and risk of cancer: a meta-analysis. *Cancer Causes Control CCC*. 2013;24(12):2037-49.
54. Alicandro G, Rota M, Boffetta P, La Vecchia C. Occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and lymphatic and hematopoietic neoplasms: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Arch Toxicol*. 2016;90(11):2643-56.
55. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2014;15(12):e538-548.
56. Rajkumar SV. Multiple myeloma: Every year a new standard? *Hematol Oncol*. 2019;37(S1):62-5.
57. Group TIMW. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol*. 2003;121(5):749-57.
58. Pérez-Persona E, Vidriales MB, Mateo G, García-Sanz R, Mateos MV, de Coca AG, 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):2586-92.
59. Bianchi G, Kyle RA, Larson DR, Witzig TE, Kumar S, Dispenzieri A, et al. High levels of peripheral blood circulating plasma cells as a specific risk factor for progression of smoldering multiple myeloma. *Leukemia*. 2013;27(3):680-5.
60. Rajkumar SV, Gupta V, Fonseca R, Dispenzieri A, Gonsalves WI, Larson D, et al. Impact of primary molecular cytogenetic abnormalities and risk of progression in smoldering multiple myeloma. *Leukemia*. 2013;27(8):1738-44.



## BIBLIOGRAFÍA

61. Neben K, Jauch A, Hielscher T, Hillengass J, Lehnert N, Seckinger A, et al. Progression in smoldering myeloma is independently determined by the chromosomal abnormalities del(17p), t(4;14), gain 1q, hyperdiploidy, and tumor load. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2013;31(34):4325-32.
62. Rosiñol L, Bladé J, Esteve J, Aymerich M, Rozman M, Montoto S, et al. Smoldering multiple myeloma: natural history and recognition of an evolving type. *Br J Haematol*. 2003;123(4):631-6.
63. Madan S, Kyle RA, Greipp PR. Plasma cell labeling index in the evaluation of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *Mayo Clin Proc*. 2010;85(3):300.
64. Mateos MV, Hernández MT, Giraldo P, de la Rubia J, de Arriba F, López Corral L, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for high-risk smoldering multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2013;369(5):438-47.
65. Lonial S, Jacobus S, Fonseca R, Weiss M, Kumar S, Orlowski RZ, et al. Randomized Trial of Lenalidomide Versus Observation in Smoldering Multiple Myeloma. *J Clin Oncol*. 2020;38(11):1126-37.
66. Nakamura K, Smyth MJ, Martinet L. Cancer immunoediting and immune dysregulation in multiple myeloma. *Blood*. 2020;136(24):2731-40.
67. Pratt G, Goodyear O, Moss P. Immunodeficiency and immunotherapy in multiple myeloma. *Br J Haematol*. 2007;138(5):563-79.
68. Feyler S, Selby PJ, Cook G. Regulating the regulators in cancer-immunosuppression in multiple myeloma (MM). *Blood Rev*. 2013;27(3):155-64.
69. Harrison SJ, Cook G. Immunotherapy in multiple myeloma--possibility or probability? *Br J Haematol*. 2005;130(3):344-62.
70. Cook G, Campbell JD. Immune regulation in multiple myeloma: the host-tumour conflict. *Blood Rev*. 1999;13(3):151-62.
71. Cook G, Campbell JD, Carr CE, Boyd KS, Franklin IM. Transforming growth factor beta from multiple myeloma cells inhibits proliferation and IL-2 responsiveness in T lymphocytes. *J Leukoc Biol*. 1999;66(6):981-8.
72. Campbell JD, Cook G, Robertson SE, Fraser A, Boyd KS, Gracie JA, et al. Suppression of IL-2-induced T cell proliferation and phosphorylation of STAT3 and STAT5 by tumor-derived TGF beta is reversed by IL-15. *J Immunol Baltim Md 1950*. 2001;167(1):553-61.
73. Gorelik L, Flavell RA. Transforming growth factor-beta in T-cell biology. *Nat Rev Immunol*. 2002;2(1):46-53.
74. Frassanito MA, Cusmai A, Dammacco F. Deregulated cytokine network and defective Th1 immune response in multiple myeloma. *Clin Exp Immunol*. 2001;125(2):190-7.
75. Diehl S, Rincón M. The two faces of IL-6 on Th1/Th2 differentiation. *Mol Immunol*. 2002;39(9):531-6.
76. Podar K, Anderson KC. The pathophysiologic role of VEGF in hematologic malignancies: therapeutic implications. *Blood*. 2005;105(4):1383-95.

## BIBLIOGRAFÍA

77. Ohm JE, Gabrilovich DI, Sempowski GD, Kisseleva E, Parman KS, Nadaf S, et al. VEGF inhibits T-cell development and may contribute to tumor-induced immune suppression. *Blood*. 2003;101(12):4878-86.
78. Gabrilovich D, Ishida T, Oyama T, Ran S, Kravtsov V, Nadaf S, et al. Vascular endothelial growth factor inhibits the development of dendritic cells and dramatically affects the differentiation of multiple hematopoietic lineages in vivo. *Blood*. 1998;92(11):4150-66.
79. Villunger A, Egle A, Marschitz I, Kos M, Böck G, Ludwig H, et al. Constitutive expression of Fas (Apo-1/CD95) ligand on multiple myeloma cells: a potential mechanism of tumor-induced suppression of immune surveillance. *Blood*. 1997;90(1):12-20.
80. Monti P, Leone BE, Zerbi A, Balzano G, Cainarca S, Sordi V, et al. Tumor-derived MUC1 mucins interact with differentiating monocytes and induce IL-10<sup>high</sup>IL-12<sup>low</sup> regulatory dendritic cell. *J Immunol Baltim Md 1950*. 2004;172(12):7341-9.
81. Rughetti A, Pellicciotta I, Biffoni M, Bäckström M, Link T, Bennet EP, et al. Recombinant tumor-associated MUC1 glycoprotein impairs the differentiation and function of dendritic cells. *J Immunol Baltim Md 1950*. 2005;174(12):7764-72.
82. Brown JR, DuBois RN. COX-2: a molecular target for colorectal cancer prevention. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2005;23(12):2840-55.
83. Ratta M, Fagnoni F, Curti A, Vescovini R, Sansoni P, Oliviero B, et al. Dendritic cells are functionally defective in multiple myeloma: the role of interleukin-6. *Blood*. 2002;100(1):230-7.
84. Xie J, Wang Y, Freeman ME, Barlogie B, Yi Q. Beta 2-microglobulin as a negative regulator of the immune system: high concentrations of the protein inhibit in vitro generation of functional dendritic cells. *Blood*. 2003;101(10):4005-12.
85. Zou W. Immunosuppressive networks in the tumour environment and their therapeutic relevance. *Nat Rev Cancer*. 2005;5(4):263-74.
86. Mills KH, Cawley JC. Abnormal monoclonal antibody-defined helper/suppressor T-cell subpopulations in multiple myeloma: relationship to treatment and clinical stage. *Br J Haematol*. 1983;53(2):271-5.
87. San Miguel JF, González M, Gascón A, Moro MJ, Hernández JM, Ortega F, et al. Lymphoid subsets and prognostic factors in multiple myeloma. Cooperative Group for the Study of Monoclonal Gammopathies. *Br J Haematol*. 1992;80(3):305-9.
88. Ogawara H, Handa H, Yamazaki T, Toda T, Yoshida K, Nishimoto N, et al. High Th1/Th2 ratio in patients with multiple myeloma. *Leuk Res*. 2005;29(2):135-40.
89. Beyer M, Kochanek M, Giese T, Endl E, Weihrauch MR, Knolle PA, et al. In vivo peripheral expansion of naive CD4<sup>+</sup>CD25<sup>high</sup> FoxP3<sup>+</sup> regulatory T cells in patients with multiple myeloma. *Blood*. 2006;107(10):3940-9.
90. Heaney JLJ, Campbell JP, Iqbal G, Cairns D, Richter A, Child JA, et al. Characterisation of immunoparesis in newly diagnosed myeloma and its impact on progression-free and overall survival in both old and recent myeloma trials. *Leukemia*. 2018;32(8):1727-38.

## BIBLIOGRAFÍA

91. Rawstron AC, Davies FE, Owen RG, English A, Pratt G, Child JA, et al. B-lymphocyte suppression in multiple myeloma is a reversible phenomenon specific to normal B-cell progenitors and plasma cell precursors. *Br J Haematol*. 1998;100(1):176-83.
92. Dosani T, Carlsten M, Maric I, Landgren O. The cellular immune system in myelomagenesis: NK cells and T cells in the development of MM and their uses in immunotherapies. *Blood Cancer J*. 2015;5(4):e306-e306.
93. Tienhaara A, Pelliniemi TT. Peripheral blood lymphocyte subsets in multiple myeloma and monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Clin Lab Haematol*. 1994;16(3):213-23.
94. Fauriat C, Mallet F, Olive D, Costello RT. Impaired activating receptor expression pattern in natural killer cells from patients with multiple myeloma. *Leukemia*. 2006;20(4):732-3.
95. Jurisic V, Srdic T, Konjevic G, Markovic O, Colovic M. Clinical stage-depending decrease of NK cell activity in multiple myeloma patients. *Med Oncol Northwood Lond Engl*. 2007;24(3):312-7.
96. Ziogas DC, Dimopoulos MA, Kastritis E. Prognostic factors for multiple myeloma in the era of novel therapies. *Expert Rev Hematol*. 2018;11(11):863-79.
97. Durie BG, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer*. 1975;36(3):842-54.
98. Greipp PR, San Miguel J, Durie BGM, Crowley JJ, Barlogie B, Bladé J, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2005;23(15):3412-20.
99. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, Lokhorst HM, Goldschmidt H, Rosinol L, et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2015;33(26):2863-9.
100. Sonneveld P, Avet-Loiseau H, Lonial S, Usmani S, Siegel D, Anderson KC, et al. Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group. *Blood*. 2016;127(24):2955-62.
101. Avet-Loiseau H, Hulin C, Campion L, Rodon P, Marit G, Attal M, et al. Chromosomal abnormalities are major prognostic factors in elderly patients with multiple myeloma: the intergroupe francophone du myélome experience. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2013;31(22):2806-9.
102. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, Mateos MV, Zweegman S, Cook G, et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol*. 2021;32(3):309-22.
103. Mikhael J, Ismaila N, Cheung MC, Costello C, Dhodapkar MV, Kumar S, et al. Treatment of Multiple Myeloma: ASCO and CCO Joint Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2019;37(14):1228-63.

## BIBLIOGRAFÍA

104. Usmani SZ, Heuck C, Mitchell A, Szymonifka J, Nair B, Hoering A, et al. Extramedullary disease portends poor prognosis in multiple myeloma and is over-represented in high-risk disease even in the era of novel agents. *Haematologica*. 2012;97(11):1761-7.
105. Varettoni M, Corso A, Pica G, Mangiacavalli S, Pascutto C, Lazzarino M. Incidence, presenting features and outcome of extramedullary disease in multiple myeloma: a longitudinal study on 1003 consecutive patients. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2010;21(2):325-30.
106. Avivi I, Cohen YC, Suska A, Shragai T, Mikala G, Garderet L, et al. Hematogenous extramedullary relapse in multiple myeloma - a multicenter retrospective study in 127 patients. *Am J Hematol*. 2019;94(10):1132-40.
107. Jurczyszyn A, Grzasko N, Gozzetti A, Czepiel J, Cerase A, Hungria V, et al. Central nervous system involvement by multiple myeloma: A multi-institutional retrospective study of 172 patients in daily clinical practice. *Am J Hematol*. 2016;91(6):575-80.
108. Jurczyszyn A, Olszewska-Szopa M, Hungria V, Crusoe E, Pika T, Delforge M, et al. Cutaneous involvement in multiple myeloma: a multi-institutional retrospective study of 53 patients. *Leuk Lymphoma*. 2016;57(9):2071-6.
109. Fernández de Larrea C, Kyle RA, Durie BGM, Ludwig H, Usmani S, Vesole DH, et al. Plasma cell leukemia: consensus statement on diagnostic requirements, response criteria and treatment recommendations by the International Myeloma Working Group. *Leukemia*. 2013;27(4):780-91.
110. Jurczyszyn A, Radocha J, Davila J, Fiala MA, Gozzetti A, Grząsko N, et al. Prognostic indicators in primary plasma cell leukaemia: a multicentre retrospective study of 117 patients. *Br J Haematol*. 2018;180(6):831-9.
111. Gonsalves WI, Rajkumar SV, Go RS, Dispenzieri A, Gupta V, Singh PP, et al. Trends in survival of patients with primary plasma cell leukemia: a population-based analysis. *Blood*. 2014;124(6):907-12.
112. Jurczyszyn A, Castillo JJ, Avivi I, Czepiel J, Davila J, Vij R, et al. Secondary plasma cell leukemia: a multicenter retrospective study of 101 patients. *Leuk Lymphoma*. 2019;60(1):118-23.
113. Granell M, Calvo X, Garcia-Guiñón A, Escoda L, Abella E, Martínez CM, et al. Prognostic impact of circulating plasma cells in patients with multiple myeloma: implications for plasma cell leukemia definition. *Haematologica*. 2017;102(6):1099-104.
114. Greipp PR, Leong T, Bennett JM, Gaillard JP, Klein B, Stewart JA, et al. Plasmablastic morphology--an independent prognostic factor with clinical and laboratory correlates: Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) myeloma trial E9486 report by the ECOG Myeloma Laboratory Group. *Blood*. 1998;91(7):2501-7.
115. Møller HEH, Preiss BS, Pedersen P, Kristensen IB, Hansen CT, Frederiksen M, et al. Clinicopathological features of plasmablastic multiple myeloma: a population-based cohort. *APMIS Acta Pathol Microbiol Immunol Scand*. 2015;123(8):652-8.

## BIBLIOGRAFÍA

116. Sigurdardottir EE, Turesson I, Lund SH, Lindqvist EK, Mailankody S, Korde N, et al. The Role of Diagnosis and Clinical Follow-up of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance on Survival in Multiple Myeloma. *JAMA Oncol.* 2015;1(2):168-74.
117. Pandey S, Kyle RA. Unusual myelomas: a review of IgD and IgE variants. *Oncol Williston Park N.* 2013;27(8):798-803.
118. Avivi I, Cohen YC, Joffe E, Benyamini N, Held-Kuznetsov V, Trestman S, et al. Serum free immunoglobulin light chain fingerprint identifies a subset of newly diagnosed multiple myeloma patients with worse outcome. *Hematol Oncol.* 2017;35(4):734-40.
119. Özkurt ZN, Sucak GT, Akı ŞZ, Yağcı M, Haznedar R. Early Prognostic Value of Monitoring Serum Free Light Chain in Patients with Multiple Myeloma Undergoing Autologous Stem Cell Transplantation. *Cancer Invest.* 2017;35(3):195-201.
120. Barley K, Tindle S, Bagiella E, Jagannath S, Chari A. Serum Free Light Chain Assessment Early After Stem Cell Transplantation as a Prognostic Factor in Multiple Myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2015;15(9):541-5.
121. Mouloupoulos LA, Dimopoulos MA, Kastritis E, Christoulas D, Gkatzamanidou M, Roussou M, et al. Diffuse pattern of bone marrow involvement on magnetic resonance imaging is associated with high risk cytogenetics and poor outcome in newly diagnosed, symptomatic patients with multiple myeloma: a single center experience on 228 patients. *Am J Hematol.* 2012;87(9):861-4.
122. Hillengass J, Ayyaz S, Kilk K, Weber MA, Hielscher T, Shah R, et al. Changes in magnetic resonance imaging before and after autologous stem cell transplantation correlate with response and survival in multiple myeloma. *Haematologica.* 2012;97(11):1757-60.
123. Zamagni E, Patriarca F, Nanni C, Zannetti B, Englaro E, Pezzi A, et al. Prognostic relevance of 18-F FDG PET/CT in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with up-front autologous transplantation. *Blood.* 2011;118(23):5989-95.
124. Bartel TB, Haessler J, Brown TLY, Shaughnessy JD, van Rhee F, Anaissie E, et al. F18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the context of other imaging techniques and prognostic factors in multiple myeloma. *Blood.* 2009;114(10):2068-76.
125. Kyrtsolis MC, Mouzaki A, Maniatis A. Mechanisms of polyclonal hypogammaglobulinaemia in multiple myeloma (MM). *Med Oncol Northwood Lond Engl.* 1999;16(2):73-7.
126. Kastritis E, Zagouri F, Symeonidis A, Roussou M, Sioni A, Pouli A, et al. Preserved levels of uninvolved immunoglobulins are independently associated with favorable outcome in patients with symptomatic multiple myeloma. *Leukemia.* 2014;28(10):2075-9.

## BIBLIOGRAFÍA

127. Sørrig R, Klausen TW, Salomo M, Vangsted AJ, Frølund UC, Andersen KT, et al. Immunoparesis in newly diagnosed Multiple Myeloma patients: Effects on overall survival and progression free survival in the Danish population. PLoS ONE [Internet]. 7 de diciembre de 2017;12(12).
128. Gao W, Li J, Jian Y, Yang G, Wu Y, Li Y, et al. Immunoparesis in symptomatic multiple myeloma at diagnosis affects PFS with bortezomib-containing induction therapy, but not ASCT consolidation. *Int J Hematol*. 2019;109(2):169-74.
129. González-Calle V, Cerdá S, Labrador J, Sobejano E, González-Mena B, Aguilera C, et al. Recovery of polyclonal immunoglobulins one year after autologous stem cell transplantation as a long-term predictor marker of progression and survival in multiple myeloma. *Haematologica*. 2017;102(5):922-31.
130. Jimenez-Zepeda VH, Duggan P, Neri P, Chaudhry A, Tay J, Bahlis N. Immunoparesis and polyclonal immunoglobulin recovery after auto-SCT for patients with multiple myeloma treated at a single institution. *Leuk Lymphoma*. 2018;59(8):1920-6.
131. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, Durie B, Landgren O, Moreau P, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2016;17(8):e328-46.
132. Paiva B, van Dongen JJM, Orfao A. New criteria for response assessment: role of minimal residual disease in multiple myeloma. *Blood*. 2015;125(20):3059-68.
133. Martínez-Lopez J, Lahuerta JJ, Pepin F, González M, Barrio S, Ayala R, et al. Prognostic value of deep sequencing method for minimal residual disease detection in multiple myeloma. *Blood*. 2014;123(20):3073-9.
134. Rawstron AC, Gregory WM, de Tute RM, Davies FE, Bell SE, Drayson MT, et al. Minimal residual disease in myeloma by flow cytometry: independent prediction of survival benefit per log reduction. *Blood*. 2015;125(12):1932-5.
135. Moreau P, Attal M, Hulin C, Arnulf B, Belhadj K, Benboubker L, et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Lond Engl*. 2019;394(10192):29-38.
136. Voorhees PM, Kaufman JL, Laubach J, Sborov DW, Reeves B, Rodriguez C, et al. Daratumumab, lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone for transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: the GRIFFIN trial. *Blood*. 2020;136(8):936-45.
137. Mithraprabhu S, Khong T, Ramachandran M, Chow A, Klarica D, Mai L, et al. Circulating tumour DNA analysis demonstrates spatial mutational heterogeneity that coincides with disease relapse in myeloma. *Leukemia*. 2017;31(8):1695-705.
138. Ludwig H, Durie BGM, Bolejack V, Turesson I, Kyle RA, Blade J, et al. Myeloma in patients younger than age 50 years presents with more favorable features and shows better survival: an analysis of 10 549 patients from the International Myeloma Working Group. *Blood*. 2008;111(8):4039-47.

## BIBLIOGRAFÍA

139. Chretien ML, Hebraud B, Cances-Lauwers V, Hulin C, Marit G, Leleu X, et al. Age is a prognostic factor even among patients with multiple myeloma younger than 66 years treated with high-dose melphalan: the IFM experience on 2316 patients. *Haematologica*. 2014;99(7):1236-8.
140. Dimopoulos MA, Kastiris E, Delimpasi S, Katodritou E, Hatzimichael E, Kyrtonis MC, et al. Multiple myeloma in octogenarians: clinical features and outcome in the novel agent era. *Eur J Haematol*. 2012;89(1):10-5.
141. Milani P, Vincent Rajkumar S, Merlini G, Kumar S, Gertz MA, Palladini G, et al. N-terminal fragment of the type-B natriuretic peptide (NT-proBNP) contributes to a simple new frailty score in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Am J Hematol*. 2016;91(11):1129-34.
142. Augustson BM, Begum G, Dunn JA, Barth NJ, Davies F, Morgan G, et al. Early mortality after diagnosis of multiple myeloma: analysis of patients entered onto the United Kingdom Medical Research Council trials between 1980 and 2002--Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2005;23(36):9219-26.
143. Dimopoulos MA, Delimpasi S, Katodritou E, Vassou A, Kyrtonis MC, Repousis P, et al. Significant improvement in the survival of patients with multiple myeloma presenting with severe renal impairment after the introduction of novel agents. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2014;25(1):195-200.
144. Alwall N. Urethane and stilbamidine in multiple myeloma report on two cases. *Lancet Lond Engl*. 1947;2(6472):388.
145. Holland JR, Hosley H, Scharlau C, Carbone PP, Frei E, Brindley CO, et al. A controlled trial of urethane treatment in multiple myeloma. *Blood*. 1966;27(3):328-42.
146. Blokhin N, Larionov L, Perevodchikova N, Chebotareva L, Merkulova N. [Clinical experiences with sarcolysin in neoplastic diseases]. *Ann N Y Acad Sci*. 1958;68(3):1128-32.
147. Bergsagel DE, Sprague CC, Austin C, Griffith KM. Evaluation of new chemotherapeutic agents in the treatment of multiple myeloma. IV. L-Phenylalanine mustard (NSC-8806). *Cancer Chemother Rep*. 1962;21:87-99.
148. Hoogstraten B, Sheehe PR, Cuttner J, Cooper T, Kyle RA, Oberfield RA, et al. Melphalan in multiple myeloma. *Blood*. 1967;30(1):74-83.
149. Osgood EE. The survival time of patients with plasmocytic myeloma. *Cancer Chemother Rep*. 1960;9:1-10.
150. Aufranc OE, Jones WN, Harris WH. MULTIPLE MYELOMA. GENERAL ASPECTS OF DIAGNOSIS, COURSE, AND SURVIVAL. STUDY COMMITTEE OF THE MIDWEST COOPERATIVE CHEMOTHERAPY GROUP. *JAMA*. 1964;188:741-5.

## BIBLIOGRAFÍA

151. McElwain TJ, Powles RL. High-dose intravenous melphalan for plasma-cell leukaemia and myeloma. *Lancet Lond Engl.* 1983;2(8354):822-4.
152. Barlogie B, Hall R, Zander A, Dicke K, Alexanian R. High-dose melphalan with autologous bone marrow transplantation for multiple myeloma. *Blood.* 1986;67(5):1298-301.
153. McElwain TJ, Gore ME, Meldrum M, Viner C, Judson IR, Malpas JS. VAMP followed by high dose melphalan and autologous bone marrow transplantation for multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant.* 1989;4 Suppl 4:109-12.
154. Mass RE. A comparison of the effect of prednisone and a placebo in the treatment of multiple myeloma. *Cancer Chemother Rep.* 1962;16:257-9.
155. Salmon SE, Shadduck RK, Schilling A. Intermittent high-dose prednisone (NSC-10023) therapy for multiple myeloma. *Cancer Chemother Rep.* 1967;51(3):179-87.
156. Alexanian R, Haut A, Khan AU, Lane M, McKelvey EM, Migliore PJ, et al. Treatment for multiple myeloma. Combination chemotherapy with different melphalan dose regimens. *JAMA.* 1969;208(9):1680-5.
157. Harley JB, Ramanan SV, Kim I, Thiagarajan PV, Chen JH, Gomez R, et al. The cyclic use of multiple alkylating agents in multiple myeloma. *W V Med J.* 1972;68(1):1-3.
158. Harley JB, Pajak TF, McIntyre OR, Kochwa S, Cooper MR, Coleman M, et al. Improved survival of increased-risk myeloma patients on combined triple-alkylating-agent therapy: a study of the CALGB. *Blood.* 1979;54(1):13-22.
159. Lee BJ, Sahakian G, Clarkson BD, Krakoff IH. Proceedings: Combination chemotherapy of multiple myeloma with alkeran, cytoxan, vincristine, prednisone, and BCNU. *Cancer.* 1974;33(2):533-8.
160. Combination chemotherapy versus melphalan plus prednisone as treatment for multiple myeloma: an overview of 6,633 patients from 27 randomized trials. Myeloma Trialists' Collaborative Group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1998;16(12):3832-42.
161. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, Sotto JJ, Fuzibet JG, Rossi JF, et al. A Prospective, Randomized Trial of Autologous Bone Marrow Transplantation and Chemotherapy in Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 1996;335(2):91-7.
162. Child JA, Morgan GJ, Davies FE, Owen RG, Bell SE, Hawkins K, et al. High-Dose Chemotherapy with Hematopoietic Stem-Cell Rescue for Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2003;348(19):1875-83.
163. Bladé J, Rosiñol L, Sureda A, Ribera JM, Díaz-Mediavilla J, García-Laraña J, et al. High-dose therapy intensification compared with continued standard chemotherapy in multiple myeloma patients responding to the initial chemotherapy: long-term results from a prospective randomized trial from the Spanish cooperative group PETHEMA. *Blood.* 2005;106(12):3755-9.
164. Barlogie B, Kyle RA, Anderson KC, Greipp PR, Lazarus HM, Hurd DD, et al. Standard Chemotherapy Compared With High-Dose Chemoradiotherapy for Multiple Myeloma: Final Results of Phase III US Intergroup Trial S9321. *J Clin Oncol.* 2006;24(6):929-36.



## BIBLIOGRAFÍA

165. Moreau P, Facon T, Attal M, Hulin C, Michallet M, Maloisel F, et al. Comparison of 200 mg/m<sup>2</sup> melphalan and 8 Gy total body irradiation plus 140 mg/m<sup>2</sup> melphalan as conditioning regimens for peripheral blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: final analysis of the Intergroupe Francophone du Myélome 9502 randomized trial. *Blood*. 2002;99(3):731-5.
166. Adams J, Palombella VJ, Sausville EA, Johnson J, Destree A, Lazarus DD, et al. Proteasome Inhibitors: A Novel Class of Potent and Effective Antitumor Agents. *Cancer Res*. 1999;59(11):2615-22.
167. Orlowski RZ, Eswara JR, Lafond-Walker A, Grever MR, Orlowski M, Dang CV. Tumor Growth Inhibition Induced in a Murine Model of Human Burkitt's Lymphoma by a Proteasome Inhibitor. *Cancer Res*. 1998;58(19):4342-8.
168. Orlowski RZ, Stinchcombe TE, Mitchell BS, Shea TC, Baldwin AS, Stahl S, et al. Phase I trial of the proteasome inhibitor PS-341 in patients with refractory hematologic malignancies. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2002;20(22):4420-7.
169. Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, Singhal S, Jagannath S, Irwin D, et al. A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *N Engl J Med*. 2003;348(26):2609-17.
170. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, Irwin D, Stadtmauer EA, Facon T, et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2005;352(24):2487-98.
171. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster M, Irwin D, Stadtmauer E, Facon T, et al. Extended follow-up of a phase 3 trial in relapsed multiple myeloma: final time-to-event results of the APEX trial. *Blood*. 2007;110(10):3557-60.
172. Mateos MV, San Miguel JF. Safety and efficacy of subcutaneous formulation of bortezomib versus the conventional intravenous formulation in multiple myeloma. *Ther Adv Hematol*. 2012;3(2):117-24.
173. Moreau P, Coiteux V, Hulin C, Leleu X, van de Velde H, Acharya M, et al. Prospective comparison of subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with multiple myeloma. *Haematologica*. 2008;93(12):1908-11.
174. Moreau P, Pylypenko H, Grosicki S, Karamanesht I, Leleu X, Grishunina M, et al. Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomised, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Oncol*. 2011;12(5):431-40.
175. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2008;359(9):906-17.
176. Rosiñol L, Oriol A, Teruel AI, Hernández D, López-Jiménez J, de la Rubia J, et al. Superiority of bortezomib, thalidomide, and dexamethasone (VTD) as induction pretransplantation therapy in multiple myeloma: a randomized phase 3 PETHEMA/GEM study. *Blood*. 2012;120(8):1589-96.

## BIBLIOGRAFÍA

177. Tacchetti P, Pantani L, Patriarca F, Petrucci MT, Zamagni E, Dozza L, et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone followed by double autologous haematopoietic stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (GIMEMA-MMY-3006): long-term follow-up analysis of a randomised phase 3, open-label study. *Lancet Haematol*. 2020;7(12):e861-73.
178. O'Connor OA, Stewart AK, Vallone M, Molineaux CJ, Kunkel LA, Gerecitano JF, et al. A phase 1 dose escalation study of the safety and pharmacokinetics of the novel proteasome inhibitor carfilzomib (PR-171) in patients with hematologic malignancies. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2009;15(22):7085-91.
179. Siegel DS, Martin T, Wang M, Vij R, Jakubowiak AJ, Lonial S, et al. A phase 2 study of single-agent carfilzomib (PX-171-003-A1) in patients with relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood*. 2012;120(14):2817-25.
180. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Masszi T, Špička I, Oriol A, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2015;372(2):142-52.
181. Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, Joshua D, Pour L, Hájek R, et al. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol*. 2016;17(1):27-38.
182. Moreau P, Mateos MV, Berenson JR, Weisel K, Lazzaro A, Song K, et al. Once weekly versus twice weekly carfilzomib dosing in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (A.R.R.O.W.): interim analysis results of a randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2018;19(7):953-64.
183. Mateos MV, Ocio EM, San Miguel JF. Novel generation of agents with proven clinical activity in multiple myeloma. *Semin Oncol*. 2013;40(5):618-33.
184. Moreau P, Masszi T, Grzasko N, Bahlis NJ, Hansson M, Pour L, et al. Oral ixazomib, lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2016;374(17):1621-34.
185. Facon T, Venner CP, Bahlis NJ, Offner F, White DJ, Karlin L, et al. Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for transplant-ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*. 2021;137(26):3616-28.
186. Bobin A, Gruchet C, Guidez S, Gardeney H, Nsiala Makunza L, Vonfeld M, et al. Novel Non-Immunologic Agents for Relapsed and Refractory Multiple Myeloma: A Review Article. *Cancers*. 2021;13(20):5210.
187. Harrison SJ, Mainwaring P, Price T, Millward MJ, Padrik P, Underhill CR, et al. Phase I Clinical Trial of Marizomib (NPI-0052) in Patients with Advanced Malignancies Including Multiple Myeloma: Study NPI-0052-102 Final Results. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2016;22(18):4559-66.
188. Ghobrial IM, Vij R, Siegel D, Badros A, Kaufman J, Raje N, et al. A Phase Ib/II Study of Oprozomib in Patients with Advanced Multiple Myeloma and Waldenström Macroglobulinemia. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2019;25(16):4907-16.

## BIBLIOGRAFÍA

189. Ackley J, Ochoa MA, Ghoshal D, Roy K, Lonial S, Boise LH. Keeping Myeloma in Check: The Past, Present and Future of Immunotherapy in Multiple Myeloma. *Cancers*. 2021;13(19):4787.
190. Quach H, Ritchie D, Stewart AK, Neeson P, Harrison S, Smyth MJ, et al. Mechanism of action of immunomodulatory drugs (IMiDS) in multiple myeloma. *Leukemia*. 2010;24(1):22-32.
191. Holstein SA, McCarthy PL. Immunomodulatory Drugs in Multiple Myeloma: Mechanisms of Action and Clinical Experience. *Drugs*. 2017;77(5):505-20.
192. Krönke J, Udeshi ND, Narla A, Grauman P, Hurst SN, McConkey M, et al. Lenalidomide causes selective degradation of IKZF1 and IKZF3 in multiple myeloma cells. *Science*. 2014;343(6168):301-5.
193. O'Brien S, Thomas RM, Wertheim GB, Zhang F, Shen H, Wells AD. Ikaros imposes a barrier to CD8+ T cell differentiation by restricting autocrine IL-2 production. *J Immunol Baltim Md 1950*. 2014;192(11):5118-29.
194. D'Souza C, Prince HM, Neeson PJ. Understanding the Role of T-Cells in the Antimyeloma Effect of Immunomodulatory Drugs. *Front Immunol*. 2021;12:632399.
195. Galustian C, Meyer B, Labarthe MC, Dredge K, Klaschka D, Henry J, et al. The anti-cancer agents lenalidomide and pomalidomide inhibit the proliferation and function of T regulatory cells. *Cancer Immunol Immunother Cll*. 2009;58(7):1033-45.
196. Reske T, Fulciniti M, Munshi NC. Mechanism of action of immunomodulatory agents in multiple myeloma. *Med Oncol Northwood Lond Engl*. 2010;27 Suppl 1:S7-13.
197. Franks ME, Macpherson GR, Figg WD. Thalidomide. *Lancet Lond Engl*. 2004;363(9423):1802-11.
198. D'Amato RJ, Loughnan MS, Flynn E, Folkman J. Thalidomide is an inhibitor of angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994;91(9):4082-5.
199. Singhal S, Mehta J, Desikan R, Ayers D, Roberson P, Eddlemon P, et al. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N Engl J Med*. 1999;341(21):1565-71.
200. Dimopoulos MA, Anagnostopoulos A, Weber D. Treatment of plasma cell dyscrasias with thalidomide and its derivatives. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2003;21(23):4444-54.
201. Barlogie B, Desikan R, Eddlemon P, Spencer T, Zeldis J, Munshi N, et al. Extended survival in advanced and refractory multiple myeloma after single-agent thalidomide: identification of prognostic factors in a phase 2 study of 169 patients. *Blood*. 2001;98(2):492-4.
202. Tosi P, Zamagni E, Cellini C, Ronconi S, Patriarca F, Ballerini F, et al. Salvage therapy with thalidomide in patients with advanced relapsed/refractory multiple myeloma. *Haematologica*. 2002;87(4):408-14.

## BIBLIOGRAFÍA

203. Kumar S, Gertz MA, Dispenzieri A, Lacy MQ, Geyer SM, Iturria NL, et al. Response rate, durability of response, and survival after thalidomide therapy for relapsed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc.* 2003;78(1):34-9.
204. Dimopoulos MA, Zervas K, Kouvatseas G, Galani E, Grigoraki V, Kiamouris C, et al. Thalidomide and dexamethasone combination for refractory multiple myeloma. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2001;12(7):991-5.
205. Anagnostopoulos A, Weber D, Rankin K, Delasalle K, Alexanian R. Thalidomide and dexamethasone for resistant multiple myeloma. *Br J Haematol.* 2003;121(5):768-71.
206. Rajkumar SV, Hayman S, Gertz MA, Dispenzieri A, Lacy MQ, Greipp PR, et al. Combination therapy with thalidomide plus dexamethasone for newly diagnosed myeloma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2002;20(21):4319-23.
207. Weber D, Rankin K, Gavino M, Delasalle K, Alexanian R. Thalidomide alone or with dexamethasone for previously untreated multiple myeloma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2003;21(1):16-9.
208. Barlogie B, Tricot G, Anaissie E. Thalidomide in the management of multiple myeloma. *Semin Oncol.* 2001;28(6):577-82.
209. Moehler TM, Neben K, Benner A, Egerer G, Krasniqi F, Ho AD, et al. Salvage therapy for multiple myeloma with thalidomide and CED chemotherapy. *Blood.* 2001;98(13):3846-8.
210. Kropff MH, Lang N, Bisping G, Dominé N, Innig G, Hentrich M, et al. Hyperfractionated cyclophosphamide in combination with pulsed dexamethasone and thalidomide (HyperCDT) in primary refractory or relapsed multiple myeloma. *Br J Haematol.* 2003;122(4):607-16.
211. Dimopoulos MA, Hamilos G, Zomas A, Gika D, Efstathiou E, Grigoraki V, et al. Pulsed cyclophosphamide, thalidomide and dexamethasone: an oral regimen for previously treated patients with multiple myeloma. *Hematol J Off J Eur Haematol Assoc.* 2004;5(2):112-7.
212. Lee CK, Barlogie B, Munshi N, Zangari M, Fassas A, Jacobson J, et al. DTPACE: an effective, novel combination chemotherapy with thalidomide for previously treated patients with myeloma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2003;21(14):2732-9.
213. Richardson PG, Schlossman RL, Weller E, Hideshima T, Mitsiades C, Davies F, et al. Immunomodulatory drug CC-5013 overcomes drug resistance and is well tolerated in patients with relapsed multiple myeloma. *Blood.* 2002;100(9):3063-7.
214. Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, Prince HM, Harousseau JL, Dmoszynska A, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2007;357(21):2123-32.
215. Rajkumar SV, Hayman SR, Lacy MQ, Dispenzieri A, Geyer SM, Kabat B, et al. Combination therapy with lenalidomide plus dexamethasone (Rev/Dex) for newly diagnosed myeloma. *Blood.* 2005;106(13):4050-3.

## BIBLIOGRAFÍA

216. Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, Catalano J, Belch AR, Cavo M, et al. Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. *N Engl J Med*. 2014;371(10):906-17.
217. Schey SA, Fields P, Bartlett JB, Clarke IA, Ashan G, Knight RD, et al. Phase I study of an immunomodulatory thalidomide analog, CC-4047, in relapsed or refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2004;22(16):3269-76.
218. Richardson PG, Oriol A, Beksac M, Liberati AM, Galli M, Schjesvold F, et al. Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISM): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(6):781-94.
219. Attal M, Richardson PG, Rajkumar SV, San-Miguel J, Beksac M, Spicka I, et al. Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet Lond Engl*. 2019;394(10214):2096-107.
220. Thakurta A, Pierceall WE, Amatangelo MD, Flynt E, Agarwal A. Developing next generation immunomodulatory drugs and their combinations in multiple myeloma. *Oncotarget*. 2021;12(15):1555-63.
221. Ye Y, Gaudy A, Schafer P, Thomas M, Weiss D, Chen N, et al. First-in-Human, Single- and Multiple-Ascending-Dose Studies in Healthy Subjects to Assess Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Safety/Tolerability of Iberdomide, a Novel Cereblon E3 Ligase Modulator. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2021;10(5):471-85.
222. You W, Pang J. Pharmacokinetics, bioavailability and metabolism of CC-92480 in rat by liquid chromatography combined with electrospray ionization tandem mass spectrometry. *Biomed Chromatogr BMC*. 2021;35(9):e5139.
223. Ocio EM, Richardson PG, Rajkumar SV, Palumbo A, Mateos MV, Orlowski R, et al. New drugs and novel mechanisms of action in multiple myeloma in 2013: a report from the International Myeloma Working Group (IMWG). *Leukemia*. 2014;28(3):525-42.
224. Kazandjian D, Landgren O. A new era of novel immunotherapies for multiple myeloma. *Lancet Lond Engl*. 2021;398(10301):642-3.
225. Kazandjian D, Landgren O. A look backward and forward in the regulatory and treatment history of multiple myeloma: Approval of novel-novel agents, new drug development, and longer patient survival. *Semin Oncol*. 2016;43(6):682-9.
226. van de Donk NWCJ, Usmani SZ. CD38 Antibodies in Multiple Myeloma: Mechanisms of Action and Modes of Resistance. *Front Immunol*. 2018;9:2134.
227. Deaglio S, Mehta K, Malavasi F. Human CD38: a (r)evolutionary story of enzymes and receptors. *Leuk Res*. 2001;25(1):1-12.
228. Usmani SZ, Weiss BM, Plesner T, Bahlis NJ, Belch A, Lonial S, et al. Clinical efficacy of daratumumab monotherapy in patients with heavily pretreated relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood*. 2016;128(1):37-44.

## BIBLIOGRAFÍA

229. Lokhorst HM, Plesner T, Laubach JP, Nahi H, Gimsing P, Hansson M, et al. Targeting CD38 with Daratumumab Monotherapy in Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2015;373(13):1207-19.
230. Lonial S, Weiss BM, Usmani SZ, Singhal S, Chari A, Bahlis NJ, et al. Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial. *The Lancet.* 2016;387(10027):1551-60.
231. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, San-Miguel J, Bahlis NJ, Usmani SZ, et al. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2016;375(14):1319-31.
232. Dimopoulos MA, Terpos E, Boccadoro M, Delimpasi S, Beksac M, Katodritou E, et al. Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone versus pomalidomide and dexamethasone alone in previously treated multiple myeloma (APOLLO): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(6):801-12.
233. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, Nooka AK, Masszi T, Beksac M, et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2016;375(8):754-66.
234. Dimopoulos M, Quach H, Mateos MV, Landgren O, Leleu X, Siegel D, et al. Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR): results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet Lond Engl.* 2020;396(10245):186-97.
235. Mateos MV, Dimopoulos MA, Cavo M, Suzuki K, Jakubowiak A, Knop S, et al. Daratumumab plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone for Untreated Myeloma. *N Engl J Med.* 2018;378(6):518-28.
236. Facon T, Kumar S, Plesner T, Orlowski RZ, Moreau P, Bahlis N, et al. Daratumumab plus Lenalidomide and Dexamethasone for Untreated Myeloma. *N Engl J Med.* 2019;380(22):2104-15.
237. Martin TG, Corzo K, Chiron M, Velde H van de, Abbadessa G, Campana F, et al. Therapeutic Opportunities with Pharmacological Inhibition of CD38 with Isatuximab. *Cells.* 2019;8(12):E1522.
238. Moreau P, Dimopoulos MA, Mikhael J, Yong K, Capra M, Facon T, et al. Isatuximab, carfilzomib, and dexamethasone in relapsed multiple myeloma (IKEMA): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Lond Engl.* 2021;397(10292):2361-71.
239. Zonder JA, Mohrbacher AF, Singhal S, van Rhee F, Bensinger WI, Ding H, et al. A phase 1, multicenter, open-label, dose escalation study of elotuzumab in patients with advanced multiple myeloma. *Blood.* 2012;120(3):552-9.
240. van Rhee F, Szmania SM, Dillon M, van Abbema AM, Li X, Stone MK, et al. Combinatorial efficacy of anti-CS1 monoclonal antibody elotuzumab (HuLuc63) and bortezomib against multiple myeloma. *Mol Cancer Ther.* 2009;8(9):2616-24.

## BIBLIOGRAFÍA

241. Lonial S, Kaufman J, Laubach J, Richardson P. Elotuzumab: a novel anti-CS1 monoclonal antibody for the treatment of multiple myeloma. *Expert Opin Biol Ther.* 2013;13(12):1731-40.
242. Richardson PG, Jagannath S, Moreau P, Jakubowiak AJ, Raab MS, Facon T, et al. Elotuzumab in combination with lenalidomide and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma: final phase 2 results from the randomised, open-label, phase 1b-2 dose-escalation study. *Lancet Haematol.* 2015;2(12):e516-527.
243. Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, White D, Grosicki S, Spicka I, et al. Elotuzumab Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2015;373(7):621-31.
244. Dimopoulos MA, Dytfeld D, Grosicki S, Moreau P, Takezako N, Hori M, et al. Elotuzumab plus Pomalidomide and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2018;379(19):1811-22.
245. Lonial S, Lee HC, Badros A, Trudel S, Nooka AK, Chari A, et al. Belantamab mafodotin for relapsed or refractory multiple myeloma (DREAMM-2): a two-arm, randomised, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2020;21(2):207-21.
246. Lancman G, Sastow DL, Cho HJ, Jagannath S, Madduri D, Parekh SS, et al. Bispecific Antibodies in Multiple Myeloma: Present and Future. *Blood Cancer Discov.* 2021;2(5):423-33.
247. Holstein SA, Lunning MA. CAR T-Cell Therapy in Hematologic Malignancies: A Voyage in Progress. *Clin Pharmacol Ther.* 2020;107(1):112-22.
248. Munshi NC, Anderson LD, Shah N, Madduri D, Berdeja J, Lonial S, et al. Idecabtagene Vicleucel in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2021;384(8):705-16.
249. Sidana S, Shah N. CAR T-cell therapy: is it prime time in myeloma? *Hematol Am Soc Hematol Educ Program.* 2019;2019(1):260-5.
250. Berdeja JG, Madduri D, Usmani SZ, Jakubowiak A, Agha M, Cohen AD, et al. Ciltacabtagene autoleucel, a B-cell maturation antigen-directed chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CARTITUDE-1): a phase 1b/2 open-label study. *Lancet Lond Engl.* 2021;398(10297):314-24.
251. Al Hamed R, Bazarbachi AH, Malard F, Harousseau JL, Mohty M. Current status of autologous stem cell transplantation for multiple myeloma. *Blood Cancer J.* 2019;9(4):44.
252. Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, Petrucci MT, Pantani L, Galli M, et al. Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after, double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a randomised phase 3 study. *Lancet Lond Engl.* 2010;376(9758):2075-85.
253. Rosiñol L, Oriol A, Rios R, Sureda A, Blanchard MJ, Hernández MT, et al. Bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone as induction therapy prior to autologous transplant in multiple myeloma. *Blood.* 2019;134(16):1337-45.

## BIBLIOGRAFÍA

254. Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, Leleu X, Caillot D, Escoffre M, et al. Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone with Transplantation for Myeloma. *N Engl J Med*. 2017;376(14):1311-20.
255. Blanes M, Lahuerta JJ, González JD, Ribas P, Solano C, Alegre A, et al. Intravenous busulfan and melphalan as a conditioning regimen for autologous stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: a matched comparison to a melphalan-only approach. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 2013;19(1):69-74.
256. Blanes M, Lorenzo JI, Ribas P, Jiménez A, González JD, Cejalvo MJ, et al. Intravenous busulfan plus melphalan versus melphalan alone as conditioning regimen for patients with multiple myeloma. *Ann Hematol*. 2019;98(8):2013-5.
257. Roussel M, Moreau P, Huynh A, Mary JY, Danho C, Caillot D, et al. Bortezomib and high-dose melphalan as conditioning regimen before autologous stem cell transplantation in patients with de novo multiple myeloma: a phase 2 study of the Intergroupe Francophone du Myelome (IFM). *Blood*. 2010;115(1):32-7.
258. Chakraborty R, Muchtar E, Kumar SK, Buadi FK, Dingli D, Dispenzieri A, et al. Impact of duration of induction therapy on survival in newly diagnosed multiple myeloma patients undergoing upfront autologous stem cell transplantation. *Br J Haematol*. 2018;182(1):71-7.
259. Vij R, Kumar S, Zhang MJ, Zhong X, Huang J, Dispenzieri A, et al. Impact of pretransplant therapy and depth of disease response before autologous transplantation for multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 2015;21(2):335-41.
260. Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, Caillot D, Moreau P, Facon T, et al. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2012;366(19):1782-91.
261. Cavo M, Pantani L, Petrucci MT, Patriarca F, Zamagni E, Donnarumma D, et al. Bortezomib-thalidomide-dexamethasone is superior to thalidomide-dexamethasone as consolidation therapy after autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*. 2012;120(1):9-19.
262. Mellqvist UH, Gimsing P, Hjertner O, Lenhoff S, Laane E, Remes K, et al. Bortezomib consolidation after autologous stem cell transplantation in multiple myeloma: a Nordic Myeloma Study Group randomized phase 3 trial. *Blood*. 2013;121(23):4647-54.
263. Cavo M, Gay F, Beksac M, Pantani L, Petrucci MT, Dimopoulos MA, et al. Autologous haematopoietic stem-cell transplantation versus bortezomib-melphalan-prednisone, with or without bortezomib-lenalidomide-dexamethasone consolidation therapy, and lenalidomide maintenance for newly diagnosed multiple myeloma (EMN02/HO95): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Haematol*. 2020;7(6):e456-68.
264. Stadtmauer EA, Pasquini MC, Blackwell B, Hari P, Bashey A, Devine S, et al. Autologous Transplantation, Consolidation, and Maintenance Therapy in Multiple Myeloma: Results of the BMT CTN 0702 Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2019;37(7):589-97.



## BIBLIOGRAFÍA

265. McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC, Hurd DD, Hassoun H, Richardson PG, et al. Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2012;366(19):1770-81.
266. McCarthy PL, Holstein SA, Petrucci MT, Richardson PG, Hulin C, Tosi P, et al. Lenalidomide Maintenance After Autologous Stem-Cell Transplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Meta-Analysis. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2017;35(29):3279-89.
267. Sonneveld P, Schmidt-Wolf IGH, van der Holt B, El Jarari L, Bertsch U, Salwender H, et al. Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HOVON-65/ GMMG-HD4 trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2012;30(24):2946-55.
268. Durie BGM, Hoering A, Abidi MH, Rajkumar SV, Epstein J, Kahanic SP, et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl.* 2017;389(10068):519-27.
269. Mateos MV, Cavo M, Blade J, Dimopoulos MA, Suzuki K, Jakubowiak A, et al. Overall survival with daratumumab, bortezomib, melphalan, and prednisone in newly diagnosed multiple myeloma (ALCYONE): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet.* 2020;395(10218):132-41.
270. Fernández de Larrea C, Jiménez R, Rosiñol L, Giné E, Tovar N, Cibeira MT, et al. Pattern of relapse and progression after autologous SCT as upfront treatment for multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant.* 2014;49(2):223-7.
271. Martínez-Lopez J, Blade J, Mateos MV, Grande C, Alegre A, García-Laraña J, et al. Long-term prognostic significance of response in multiple myeloma after stem cell transplantation. *Blood.* 2011;118(3):529-34.
272. Gonsalves WI, Gertz MA, Dispenzieri A, Lacy MQ, Lin Y, Singh PP, et al. Implications of continued response after autologous stem cell transplantation for multiple myeloma. *Blood.* 2013;122(10):1746-9.
273. Bladé J, Samson D, Reece D, Apperley J, Björkstrand B, Gahrton G, et al. Criteria for evaluating disease response and progression in patients with multiple myeloma treated by high-dose therapy and haemopoietic stem cell transplantation. Myeloma Subcommittee of the EBMT. European Group for Blood and Marrow Transplant. *Br J Haematol.* 1998;102(5):1115-23.
274. Durie BGM, Harousseau JL, Miguel JS, Bladé J, Barlogie B, Anderson K, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia.* 2006;20(9):1467-73.
275. Paiva B, Vidriales MB, Cerveró J, Mateo G, Pérez JJ, Montalbán MA, et al. Multiparameter flow cytometric remission is the most relevant prognostic factor for multiple myeloma patients who undergo autologous stem cell transplantation. *Blood.* 2008;112(10):4017-23.

## BIBLIOGRAFÍA

276. Ladetto M, Ferrero S, Drandi D, Festuccia M, Patriarca F, Mordini N, et al. Prospective molecular monitoring of minimal residual disease after non-myeloablative allografting in newly diagnosed multiple myeloma. *Leukemia*. 2016;30(5):1211-4.
277. Wang W, Wang EQ, Balthasar JP. Monoclonal antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacol Ther*. 2008;84(5):548-58.
278. Palumbo A, Hajek R, Delforge M, Kropff M, Petrucci MT, Catalano J, et al. Continuous lenalidomide treatment for newly diagnosed multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2012;366(19):1759-69.
279. Bladé J, San Miguel JF, Escudero ML, Fontanillas M, Besalduch J, Gardella S, et al. Maintenance treatment with interferon alpha-2b in multiple myeloma: a prospective randomized study from PETHEMA (Program for the Study and Treatment of Hematological Malignancies, Spanish Society of Hematology). *Leukemia*. 1998;12(7):1144-8.
280. Björkstrand B, Svensson H, Goldschmidt H, Ljungman P, Apperley J, Mandelli F, et al. Alpha-interferon maintenance treatment is associated with improved survival after high-dose treatment and autologous stem cell transplantation in patients with multiple myeloma: a retrospective registry study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant*. 2001;27(5):511-5.
281. Ferrero S, Ladetto M, Drandi D, Cavallo F, Genuardi E, Urbano M, et al. Long-term results of the GIMEMA VEL-03-096 trial in MM patients receiving VTD consolidation after ASCT: MRD kinetics' impact on survival. *Leukemia*. 2015;29(3):689-95.
282. Lee SJ, Borrello I. Role of the Immune Response in Disease Progression and Therapy in Multiple Myeloma. En: Roccaro AM, Ghobrial IM, editores. *Plasma Cell Dyscrasias [Internet]*. Cham: Springer International Publishing; 2016. p. 207-25. (Cancer Treatment and Research).
283. Guillerey C, Nakamura K, Vuckovic S, Hill GR, Smyth MJ. Immune responses in multiple myeloma: role of the natural immune surveillance and potential of immunotherapies. *Cell Mol Life Sci*. 2016;73(8):1569-89.
284. Rodríguez-Otero P, Paiva B, Engelhardt M, Prósper F, Miguel JFS. Is immunotherapy here to stay in multiple myeloma? *Haematologica*. 2017;102(3):423-32.
285. Kumar S. Emerging options in multiple myeloma: targeted, immune, and epigenetic therapies. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*. 2017;2017(1):518-24.
286. Cohen AD, Raje N, Fowler JA, Mezzi K, Scott EC, Dhodapkar MV. How to Train Your T Cells: Overcoming Immune Dysfunction in Multiple Myeloma. *Clin Cancer Res*. 2020;26(7):1541-54.
287. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Review of 1027 Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *Mayo Clin Proc*. 2003;78(1):21-33.

## BIBLIOGRAFÍA

288. Sarı M, Sarı S, Nalçacı M. The Effect of Suppressed Levels of Uninvolved Immunoglobulins on the Prognosis of Symptomatic Multiple Myeloma. *Turk J Hematol.* 2017;34(2):131-6.
289. Ludwig H, Milosavljevic D, Berlanga O, Zojer N, Hübl W, Fritz V, et al. Suppression of the noninvolved pair of the myeloma isotype correlates with poor survival in newly diagnosed and relapsed/refractory patients with myeloma. *Am J Hematol.* 2016;91(3):295-301.
290. Chakraborty R, Rybicki L, Nakashima MO, Dean RM, Faiman BM, Samaras CJ, et al. Characterisation and prognostic impact of immunoparesis in relapsed multiple myeloma. *Br J Haematol.* 2020;189(6):1074-82.
291. Bladé J, Dimopoulos M, Rosiñol L, Rajkumar SV, Kyle RA. Smoldering (Asymptomatic) Multiple Myeloma: Current Diagnostic Criteria, New Predictors of Outcome, and Follow-Up Recommendations. *J Clin Oncol.* 2010;28(4):690-7.
292. Mateos MV, San Miguel JF. New Approaches to Smoldering Myeloma. *Curr Hematol Malig Rep.* 2013;8(4):270-6.
293. Sørrig R, Klausen TW, Salomo M, Vangsted AJ, Østergaard B, Gregersen H, et al. Smoldering multiple myeloma risk factors for progression: a Danish population-based cohort study. *Eur J Haematol.* 2016;97(3):303-9.
294. Hájek R, Sandecka V, Špička I, Raab M, Goldschmidt H, Beck S, et al. Identification of patients with smoldering multiple myeloma at ultra-high risk of progression using serum parameters: the Czech Myeloma Group model. *Br J Haematol.* 2020;190(2):189-97.
295. Landgren O, Hofmann JN, McShane CM, Santo L, Hultcrantz M, Korde N, et al. Association of Immune Marker Changes With Progression of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance to Multiple Myeloma. *JAMA Oncol.* 2019;5(9):1293-301.
296. Cesana C, Klersy C, Barbarano L, Nosari AM, Crugnola M, Pungolino E, et al. Prognostic Factors for Malignant Transformation in Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance and Smoldering Multiple Myeloma. *J Clin Oncol.* 2002;20(6):1625-34.
297. Katzmann JA, Clark R, Kyle RA, Larson DR, Therneau TM, Melton LJ, 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):208-12.
298. Katodritou E, Terpos E, Symeonidis AS, Pouli A, Kelaidi C, Kyrtsolis MC, et al. Clinical features, outcome, and prognostic factors for survival and evolution to multiple myeloma of solitary plasmacytomas: A report of the Greek myeloma study group in 97 patients. *Am J Hematol.* 2014;89(8):803-8.
299. Harada Y, Kawano MM, Huang N, Mahmoud MS, Lisukov IA, Mihara K, et al. Identification of early plasma cells in peripheral blood and their clinical significance. *Br J Haematol.* 1996;92(1):184-91.

## BIBLIOGRAFÍA

300. Gao W, Li J, Wu Y, Li Y, Leng Y, Liu A, et al. Immunoparesis recovery 1 year after ASCT is independently associated with favorable survival in patients with symptomatic multiple myeloma who undergo autologous stem cell transplantation. *Ann Hematol.* 2019;98(5):1177-84.
301. Kyrstsonis MC, Ssis GD, Evanis CB, Lou MS, Maniatis A. Serum interleukin-6 (IL-6) and interleukin-4 (IL-4) in patients with multiple myeloma (MM). *Br J Haematol.* 1996;92(2):420-2.
302. Eisfeld C, Eßeling E, Wullenkord R, Khandanpour C, Reusch J, Mikesch JH, et al. Long-term survival and polyclonal immunoglobulin reconstitution after allogeneic stem cell transplantation in multiple myeloma. *Ann Hematol.* 2020;99(8):1907-15.

## **LISTADO DE ABREVIATURAS**



## LISTADO DE ABREVIATURAS

a.C.: antes de Cristo

ADCC: citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo

ADCP: fagocitosis celular dependiente de anticuerpo

ADN: ácido desoxirribonucleico

ASCT: trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos

BCMA: antígeno de maduración de la célula B

BCMP: BCNU-ciclofosfamida-melfalán-prednisona

CDC: citotoxicidad mediada por el complemento

COX: ciclooxigenasa

d.C.: después de Cristo

DCEP: dexametasona-ciclofosfamida-etopósido-cisplatino

DT-PACE: dexametasona-talidomida-cisplatino-adriamicina-ciclofosfamida-etopósido

dL: decilitro

EMR: enfermedad mínima residual

g: gramo

FISH: hibridación in situ fluorescente

GMSI: gammapatía monoclonal de significado incierto

HR: hazard ratio

IC: intervalo de confianza

IL: interleuquina

IMC: índice de masa corporal

IP: inhibidor del proteosoma

IMiD: fármaco inmunomodulador

ISS: International Staging System

LDH: lactate deshidrogenasa

m<sup>2</sup>: metro cuadrado

mm<sup>3</sup>: milímetro cúbico

MMAF: maleimidocaproil monometil auristatina F

mg: miligramo

MM: mieloma múltiple.

MP: melfalán-prednisona

## LISTADO DE ABREVIATURAS

MPT: melfalán-prednisona-talidomida  
nRC; casi respuesta completa  
OR: odds ratio  
ORR: tasa de respuesta global  
PAD: bortezomib-adriamicina-dexametasona  
PCLI: índice de proliferación de la célula plasmática  
R-ISS: International Staging System revisado  
RC: respuesta completa  
Rd: lenalidomida-dexametasona  
RM: respuesta menor  
RP: respuesta parcial  
RR: riesgo relativo  
SG: supervivencia global  
SLP: supervivencia libre de progresión  
TD: talidomida-dexametasona  
TGF- $\beta$ : factor de crecimiento transformante beta  
TTP: tiempo hasta la progresión  
VBCMP: vincristina-BCNU-ciclofosfamida-melfalán-prednisona  
VCD: bortezomib-ciclofosfamida-dexametasona  
Vd: bortezomib-dexametasona  
VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular  
VMP: bortezomib-melfalán-prednisona  
VTD: bortezomib-talidomida-dexametasona  
VRD: bortezomib-lenalidomida-dexametasona



## **LISTADO DE TABLAS Y DE FIGURAS**



## LISTADO DE TABLAS Y DE FIGURAS

### **TABLAS:**

**Tabla A:** sistema de estadificación de Durie-Salmon.

**Tabla B:** sistema de estadificación ISS.

**Tabla C:** sistema de estadificación ISS revisado.

**Tabla 1.1:** características basales de los pacientes al diagnóstico.

**Tabla 2.1:** características basales de 431 pacientes diagnosticados de mieloma múltiple, con candidatos a trasplante autólogo y los tratamientos recibidos, según el estado de inmunoparesia al diagnóstico.

**Tabla 2.2:** características basales de 431 pacientes diagnosticados de mieloma múltiple, no candidatos a trasplante autólogo y los tratamientos recibidos, según el año de diagnóstico (1998-2005, 2006-2012 y 2013-2019).

**Tabla 2.3:** características basales comparando pacientes con inmunoparesia al diagnóstico y pacientes con las inmunoglobulinas policlonales conservadas al diagnóstico.

**Tabla 3.1:** características basales de 350 pacientes diagnosticados de mieloma múltiple con inmunoparesia al diagnóstico, no candidatos a trasplante autólogo y los tratamientos recibidos, según el año de diagnóstico (1998-2005, 2006-2012 y 2013-2019).

**Tabla 3.2:** características basales comparando pacientes que recuperan las inmunoglobulinas policlonales frente a los pacientes que presentan inmunoparesia persistente.

### **FIGURAS:**

**Figura 1.1:** supervivencia libre de progresión de la población de estudio (no mantenimiento) frente a aquellos pacientes que recibieron mantenimiento (con o sin mejoría de la respuesta) después de trasplante autólogo.

**Figura 1.2:** supervivencia global de la población de estudio (no mantenimiento) frente a aquellos pacientes que recibieron mantenimiento (con o sin mejoría de la respuesta) después de trasplante autólogo

**Figura 2.1:** gráfico de barras para la respuesta según el estado de inmunoparesia al diagnóstico (N-IP: no inmunoparesia al diagnóstico; IP: inmunoparesia al diagnóstico) en el conjunto de pacientes.

**Figura 2.2:** gráfico de barras para la respuesta según el estado de inmunoparesia al diagnóstico (N-IP: no inmunoparesia al diagnóstico; IP: inmunoparesia al diagnóstico) en los pacientes que recibieron tratamiento de inducción basado en nuevos fármacos.

**Figura 2.3:** gráfico de barras para la respuesta según el estado de inmunoparesia al diagnóstico (N-IP: no inmunoparesia al diagnóstico; IP: inmunoparesia al diagnóstico) en los pacientes que no recibieron nuevos fármacos.

## LISTADO DE TABLAS Y DE FIGURAS

**Figura 2.4:** curvas de Kaplan-Meier representando la supervivencia libre de progresión en función de estado de inmunoparesia al diagnóstico.

**Figura 2.5:** curvas de Kaplan-Meier representando la supervivencia global en función de estado de inmunoparesia al diagnóstico.

**Figura 3.1:** gráfico de barras para la respuesta según la recuperación de la inmunoparesia (R-IP: recuperación de las inmunoglobulinas policlonales; NR-IP: no recuperación de las inmunoglobulinas policlonales) en el conjunto de pacientes.

**Figura 3.2:** gráfico de barras para la respuesta según la recuperación de la inmunoparesia (R-IP: recuperación de las inmunoglobulinas policlonales; NR-IP: no recuperación de las inmunoglobulinas policlonales) en los pacientes que recibieron tratamiento de inducción basado en nuevos fármacos.

**Figura 3.3:** gráfico de barras para la respuesta según la recuperación de la inmunoparesia (R-IP: recuperación de las inmunoglobulinas policlonales; NR-IP: no recuperación de las inmunoglobulinas policlonales) en los pacientes que no recibieron nuevos fármacos.

**Figura 3.4:** forest plot para las covariables relevantes, de diagnóstico y dependientes del tiempo, representando las hazard ratios (HR) y los intervalos de confianza del 95% en el análisis multivariante, para la supervivencia libre de progresión. Tabla con el análisis completo.

**Figura 3.5:** forest plot para las covariables relevantes, de diagnóstico y dependientes del tiempo, representando las hazard ratios (HR) y los intervalos de confianza del 95% en el análisis multivariante, para la supervivencia global. Tabla con el análisis completo.

