

**GUÍA DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA AMILOIDOSIS DE  
CADENAS LIGERAS (AMILOIDOSIS AL)**

**Grupo Español de Mieloma (GEM)  
Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH)**

**Autores:** M. Teresa Cibeira, Isabel Krsnik, Ramón Lecumberri, Esther Gonzalez, Mariví Mateos, Rafael Ríos, Eugenia Abella, Albert Oriol, Lourdes Escoda, Lucía López Anglada, Ricarda García Sánchez, Rocío Cardesa, Valentín Cabañas, Joan Bargay, María Infante, Sunil Lakhwani

**Noviembre 2020**

---

## INDICE

Introducción	3
Manifestaciones clínicas	3
Diagnóstico	3
Diagnóstico diferencial	5
Pronóstico	7
Tratamiento	7
Estudio inicial	9
Tratamiento de primera línea	12
Pacientes candidatos a trasplante autólogo	12
Pacientes no candidatos a trasplante autólogo	15
Situaciones especiales	18
Tratamiento de las recaídas	21
Seguimiento y evaluación de la respuesta	23
Tratamiento de soporte	25
Anexos	27
Referencias bibliográficas	31

---

## **INTRODUCCIÓN**

La amiloidosis es un trastorno caracterizado por el depósito extracelular de una sustancia amorfa, denominada amiloide, en distintos órganos. La amiloidosis más prevalente y de peor pronóstico es la amiloidosis AL o amiloidosis de cadenas ligeras, en la que la sustancia amiloide la forman fibrillas constituidas por fragmentos de la porción variable de una cadena ligera de las inmunoglobulinas monoclonal (lambda en el 80% de los casos). Su incidencia anual es de 1 caso nuevo por 100.000 habitantes y año, con una mediana de edad de 65 años.

### **Manifestaciones clínicas**

Los síntomas de la enfermedad derivan de la afección predominante de uno o varios órganos, en particular corazón, riñón, hígado, tubo digestivo, sistema nervioso autónomo o periférico y partes blandas. Las principales manifestaciones de la enfermedad se resumen en la tabla 1.

### **Diagnóstico**

La posibilidad de una amiloidosis AL debe considerarse en todo paciente que presente un cuadro clínico sugestivo en presencia de una gammapatía monoclonal subyacente. Asimismo, la combinación de una gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI) y aparición de una proteinuria a expensas de albúmina o bien un aumento de NT-proBNP debe hacer sospechar una amiloidosis AL. En el 98% de los pacientes con amiloidosis AL existe componente monoclonal (M) sérico y/o urinario o un cociente de cadenas ligeras libres en suero alterado, o bien se puede demostrar una población clonal de células plasmáticas en médula ósea.

El diagnóstico de amiloidosis se fundamenta en la demostración de sustancia amiloide en un tejido mediante la tinción de rojo Congo. El procedimiento diagnóstico inicial dependerá de la experiencia del centro y del tipo de afectación orgánica que presente el enfermo. La punción (o biopsia) de la grasa subcutánea

**Tabla 1.** Principales manifestaciones clínicas de la amiloidosis

<b>Astenia, pérdida de peso</b>	>50% de enfermos.
<b>Afección renal</b>	Proteinuria glomerular en 70-80% pacientes Síndrome nefrótico en 1/3 de los casos. Insuficiencia renal poco frecuente.
<b>Afección cardíaca</b>	Miocardiopatía restrictiva que cursa con insuficiencia cardíaca en el 25% de los enfermos. Frecuentes trastornos del ritmo.
<b>Neuropatía periférica</b>	De predominio sensitivo, distal, en EEII y de carácter progresivo, en 1/6 de los enfermos.
<b>Disautonomía</b>	Hipotensión ortostática (10%), diarrea, impotencia.
<b>Afección hepática</b>	Hepatomegalia (20%). Existe una forma de presentación, poco frecuente, con aumento de bilirrubina y curso rápidamente progresivo (2%), y otra forma caracterizada por una gran hepatomegalia con fosfatasa alcalina elevada sin hiperbilirrubinemia.
<b>Tracto gastrointestinal</b>	Disfagia, diarrea, malabsorción
<b>Otras</b>	Síndrome de túnel carpiano Macroglosia Afección cutánea Depósitos periarticulares Claudicación intermitente mandibular Púrpura cutánea, típicamente periorbitaria (15%) Déficit Factor X de la coagulación

es una prueba sencilla y poco invasiva que en manos expertas tiene una sensibilidad del 80%. La biopsia de órganos con datos de afectación clínica (por

---

ejemplo, lengua en casos de macroglosia, recto en casos de afectación digestiva, riñón en casos de síndrome nefrótico, corazón en casos de miocardiopatía hipertrófica, nervio sural en casos de polineuropatía, etc.) tiene una rentabilidad cercana al 100%. La biopsia de médula ósea es positiva en un 50% de los casos y la de glándula salival en un 30%. Además de identificar el depósito amiloide, este debe tipificarse mediante estudio inmunohistoquímico sobre la muestra obtenida utilizando un panel de anticuerpos frente a las cadenas ligeras kappa y lambda, proteína A y transtirretina (TTR). Es obligado hacer un diagnóstico histológico correcto (de amiloidosis y de subtipo) con la mayor celeridad posible y los centros que carezcan de experiencia deben valorar solicitar ayuda diagnóstica para ello. En caso de resultado no concluyente del estudio inmunohistoquímico en la actualidad la prueba de elección para la tipificación de una amiloidosis es la espectrometría de masas de las áreas Rojo Congo+ de la biopsia (recogidas mediante microdissección láser).

### **Diagnóstico diferencial**

- Diagnóstico diferencial con mieloma múltiple (MM): Se basa en la expresividad clínica de la enfermedad. Por tanto, se considerará que el paciente presenta una amiloidosis AL si el cuadro clínico es propio de ésta, aunque la proporción de células plasmáticas en medula ósea y la proteinuria de cadenas ligeras sean relativamente elevadas, mientras que si las manifestaciones clínicas son las propias del mieloma múltiple (hipercalcemia, riñón del mieloma, anemia, dolores óseos y/o lesiones osteolíticas, plasmocitomas) se considerará, a efectos terapéuticos, que el paciente tiene un mieloma múltiple.
- Diagnóstico diferencial con otras formas de amiloidosis: La amiloidosis AL debe distinguirse de otras formas de amiloidosis, particularmente las asociadas a TTR variante (forma hereditaria) y TTR *wild-type* (antes denominada “senil”). En la tabla 2 se resume la diferenciación inmunohistoquímica de las distintas formas de amiloidosis, que además se asocian a diferentes patrones de afección orgánica (ver anexo 1). Entre ellas, la amiloidosis AL es la forma más frecuente en nuestro medio (65-75% de casos). En pacientes con sospecha de afección

cardíaca aislada o predominante puede ser de gran utilidad la gammagrafía cardíaca con bisfosfonatos (99mTc-DPD/99mTc-PYP/99mTcHMDP), particularmente en aquellos casos sin evidencia de depósito amiloide en otro tejido o con depósito no tipificable o bien si existen dudas respecto al diagnóstico diferencial con amiloidosis asociada a TTR. En estos casos se ha descrito que la gammagrafía es positiva (score  $\geq 2$  de Perugini) en el 100% de las amiloidosis por TTR (tanto variante como *wild-type*) y negativa en un 98% de las amiloidosis AL con afectación cardíaca.

- Amiloidosis localizada. Existe una producción y depósito local de amiloide, generalmente de tipo AL o no tipificable, que de forma característica se localiza en región ORL, traqueo-bronquial, tracto urinario, tubo digestivo o piel. En estos casos es importante descartar la forma sistémica pues sólo entonces estaría justificada la administración de tratamiento sistémico. El tratamiento de la amiloidosis localizada se llevará a cabo de forma individualizada, sólo si es necesario y de forma local (cirugía, radioterapia, laserterapia, etc).

**Tabla 2.** Clasificación inmunohistoquímica de las formas más frecuentes de amiloidosis sistémica en nuestro medio.

	Rojo Congo	Cadena ligera Ig	Proteína A	Prealbúmina (TTR)	$\beta$ 2-microglobulina
Amiloidosis AL	+	+	-	-	-
Amiloidosis AA	+	-	+	-	-
Amiloidosis ATTR (hereditaria o adquirida)	+	-	-	+	-
Amiloidosis asociada a diálisis	+	-	-	-	+

---

## **Pronóstico**

La mediana de supervivencia global de los pacientes con amiloidosis AL es inferior a 2 años, aunque con importante variabilidad, dependiendo fundamentalmente de la presencia y grado de la afectación cardíaca, de la carga tumoral (medida por el nivel de cadenas ligeras libres en suero y por el grado de infiltración medular por células plasmáticas), y de la respuesta al tratamiento. Asimismo, la respuesta hematológica precoz confiere mejor pronóstico. El estadio Mayo modificado (ver anexo 2) incluye 3 factores pronósticos independientes: NT-proBNP  $\geq$  1800 pg/mL (o BNP  $\geq$  400 pg/mL), troponina T  $\geq$  0,025 ng/mL y diferencia entre el valor de cadenas ligeras libres en suero (involucrada – no involucrada, dif-CLL)  $\geq$  180 mg/L. Este modelo pronóstico permite la clasificación en estadios I (score 0), II (score 1), III (score 2) y IV (score 3), con medianas de supervivencia desde el diagnóstico de 94, 40, 14 y 6 meses, respectivamente (Kumar et al, Blood 2012). De forma similar, se ha establecido un sistema de estadiaje renal en función de la proteinuria y la tasa estimada de filtrado glomerular (ver anexo 3) (Palladini et al, Blood 2014).

## **Tratamiento**

El tratamiento de la amiloidosis AL tiene por objetivo eliminar la neoplasia que produce la proteína amiloidogénica, con el fin de que la sustancia amiloide ya depositada en los tejidos se reabsorba o degrade, mejorando así la función de los órganos afectados y con ello la calidad de vida y supervivencia de los pacientes. Por tanto, la respuesta hematológica precede a la respuesta orgánica. Teniendo en cuenta que la neoplasia subyacente es una proliferación de células plasmáticas, se han utilizado los mismos fármacos que se usan para tratar el mieloma múltiple. En un 1-2% de pacientes con amiloidosis AL, la neoplasia responsable es un síndrome linfoproliferativo de bajo grado; en estos raros casos, se debe considerar la utilización de otros esquemas terapéuticos (por ejemplo, anti-CD20, ciclofosfamida y dexametasona).

Las recomendaciones terapéuticas actuales se basan principalmente en series pequeñas de pacientes con una minoría de estudios randomizados. En general

---

se recomienda estratificar el tratamiento según edad del paciente, estado general y tipo/grado de afectación orgánica. La obtención de una respuesta hematológica precoz y de buena calidad mejora la supervivencia de los enfermos, por lo que este debería ser el objetivo del tratamiento. Los enfermos que alcanzan una respuesta completa (RC) hematológica con enfermedad mínima residual (EMR) en médula ósea negativa tienen mejor pronóstico, aunque las series publicadas son pequeñas.

---

## ESTUDIO INICIAL

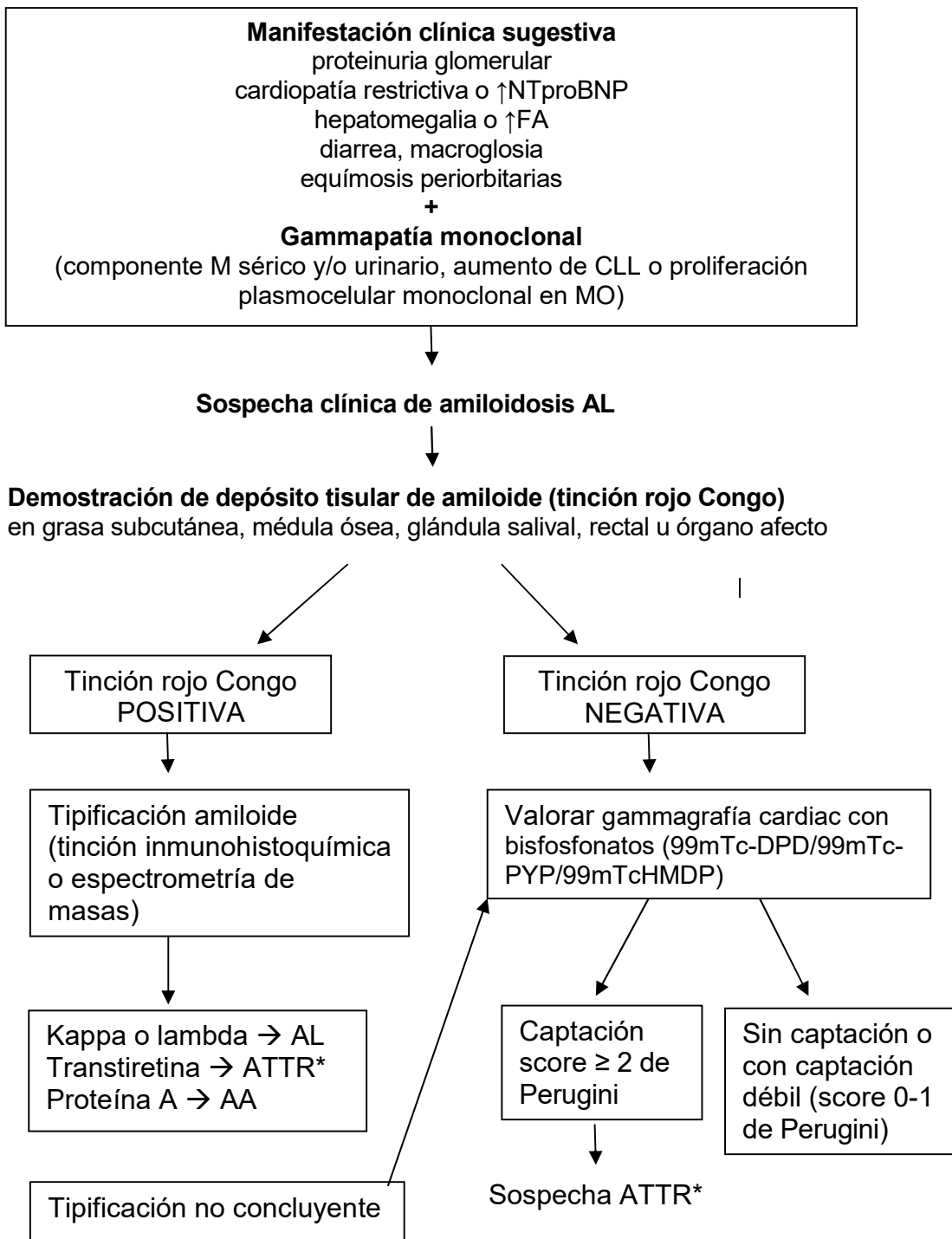
1. Historia clínica detallada y dirigida (interrogar sobre posible síndrome constitucional, disfagia, diarrea, clínica cardíaca, edemas, hipotensión ortostática, parestesias, etc).
2. Valoración del estado general (ECOG) (anexo 4).
3. Valoración funcional de la insuficiencia cardíaca (escala NYHA) (anexo 5).
4. Exploración física incluyendo medición de TA en decúbito supino y bipedestación. Atención a macroglosia, adenopatías, organomegalias y neuropatía (valoración básica de sensibilidad y fuerza en MMII).
5. Parámetros analíticos
  - Hemograma y bioquímica incluyendo calcio, albúmina, fosfatasa alcalina y resto del perfil hepático,  $\beta$ 2-microglobulina y proteína C reactiva
  - Estudio proteico en suero (proteínas totales y proteinograma)
  - Estudio proteico en orina (proteinuria 24h y uroproteinograma)
  - Inmunofijación sérica y urinaria
  - Dosificación de inmunoglobulinas en suero (nefelometría)
  - Cadenas ligeras libres kappa y lambda en suero (técnica Freelite®).
  - Coagulación (estudio básico) y dosificación de factor X de la coagulación
  - Biomarcadores cardíacos: péptido natriurético cerebral (BNP) o su propéptido (NT-proBNP) y troponina (I, T o T ultrasensible –Tu-)
  - Serologías frente a VIH, VHB y VHC
6. Aspirado o biopsia medular (según práctica habitual del centro tratante) con citometría de flujo y estudio citogenético mediante hibridación in situ fluorescente (FISH) en células plasmáticas seleccionadas (CD138+).
7. Demostración del depósito tisular de sustancia amiloide tras tinción rojo Congo y bajo microscopio de luz polarizada. Ver introducción (apartado Diagnóstico) para valorar opciones de biopsia.
8. Tipificación del depósito amiloide mediante tinción inmunohistoquímica utilizando un panel de anticuerpos frente a cadenas ligeras kappa y lambda, transtirretina y proteína A. Como alternativa, en casos seleccionados, valorar estudio proteómico mediante espectrometría de masas en centro con experiencia (anexo 6).

- 
9. Radiografía de tórax y seriada esquelética. Considerar otras pruebas de imagen si sospecha de afección ósea y según práctica habitual de cada centro (TC baja dosis o PET/TC).
  10. Electrocardiograma y, en casos seleccionados, Holter.
  11. Ecocardiograma (incluyendo medición del tabique interventricular en telediástole y de la pared posterior, medición del *strain*)
  12. Considerar en casos seleccionados:
    - Resonancia magnética cardíaca
    - Gammagrafía cardíaca con bisfosfonatos (99mTc-DPD/99mTc-PYP/99mTcHMDP) (en pacientes con afectación cardíaca aislada o predominante sin evidencia de depósito amiloide en otro tejido o con depósito no tipificable o si existen dudas respecto al diagnóstico diferencial con amiloidosis asociada a TTR).
    - Electromiograma (si sospecha de polineuropatía)
    - Endoscopia digestiva con biopsia (si sospecha de afectación del tracto digestivo si no disponemos de otra biopsia diagnóstica)
    - Ecografía abdominal (si sospecha de afección hepática).
    - Estudio mutacional del gen *TTR* en DNA de leucocitos de sangre periférica (si sospecha de amiloidosis asociada a TTR) (ver anexo 7).

**Otras consideraciones:**

- Ante la sospecha o diagnóstico de amiloidosis, derivar a centro con experiencia para valoración y tratamiento específico por parte del especialista que se considere indicado según el tipo de amiloidosis: hematólogo en el caso de amiloidosis AL, cardiólogo o neurólogo si se trata de una amiloidosis asociada a TTR mutada, cardiólogo si está asociada a TTR no mutada (forma “wild-type”) y nefrólogo, internista o reumatólogo si se trata de una amiloidosis secundaria (AA).
- Así mismo, de acuerdo al órgano u órganos afectados (de forma clínicamente significativa), e independientemente del tipo de amiloidosis, derivar para valoración/seguimiento por el especialista que se considere indicado.

**Figura 1.** Algoritmo diagnóstico de la amiloidosis.



\*Indicación de estudio molecular/mutacional del gen *TTR*:

- *TTR* mutada → ATTR variante
- *TTR* no mutada → ATTR *wild-type*

---

## TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA

Se tratarán aquellos pacientes con amiloidosis AL sistémica, es decir, no aquellos con amiloidosis localizada (p.ej. cutánea o digestiva) o exclusiva de túnel carpiano (recordar en estos casos la posibilidad de biopsia que podría permitir diagnóstico precoz de amiloidosis). Las decisiones terapéuticas se tomarán de forma individualizada, teniendo en cuenta las características del paciente, de su enfermedad (carga tumoral, extensión y grado de afección orgánica), así como el perfil de toxicidad de cada tratamiento en particular. **Se realizará el tratamiento en un centro con experiencia en el manejo de pacientes con amiloidosis AL y, siempre que sea posible, dentro de un ensayo clínico.**

Se contemplan dos escenarios según el paciente se considere o no candidato a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

### I. PACIENTES CANDIDATOS A TRASPLANTE AUTÓLOGO

Considerar la inclusión en ensayo clínico si existe dicha posibilidad. En caso contrario, se considerarán elegibles para recibir un trasplante autólogo los pacientes que cumplan todos los criterios siguientes (siempre de acuerdo a la experiencia del centro trasplantador):

1. Diagnóstico de amiloidosis AL sistémica demostrado mediante biopsia tisular (preferiblemente con tipificación inmunohistoquímica de la sustancia amiloide), EXCEPTO amiloidosis localizada o con afección exclusiva del túnel carpiano.
2. Edad inferior a 65 años; evaluar de forma individualizada 65-70 años.
3. Buen estado general (ECOG  $\leq$ 2).
4. Ausencia de **criterios de exclusión**:
  - Afección cardíaca grave o complicada, definida por cualquiera de los siguientes criterios:
    - a. Clínica de insuficiencia cardíaca congestiva (NYHA II-IV)
    - b. Fracción de eyección (LVEF) < 50%

- 
- c. NT-proBNP  $\geq$  5000 pg/mL o BNP  $\geq$  400 pg/mL
  - d. Troponina T  $\geq$  0,06 ng/mL o troponina I  $\geq$  0,10 ng/mL
  - e. Derrame pleural recurrente
  - f. Arritmia grave
- Hipotensión ortostática grave (TAS  $<$ 90 mmHg)
  - Afeción renal grave (aclaramiento de creatinina  $<$ 30 mL/min o creatinina sérica  $>$  2 mg/dL). De forma excepcional, considerar en esta situación el acondicionamiento con MEL-140.
  - Afeción hepática grave (bilirrubina  $>$ 3 mg/dL)
  - Hemorragia digestiva clínicamente significativa
  - Pruebas funcionales respiratorias con DLCO  $<$ 50%
  - Comorbilidad no controlada

#### **Cuándo administrar tratamiento de inducción pre-trasplante:**

- a) Carga tumoral elevada definida por una dif-CLL en suero  $>$ 100 mg/L y/o infiltración medular por  $>$ 10% de células plasmáticas.
- b) Deterioro orgánico de causa amiloidótica rápidamente progresivo (por ejemplo: hipoalbuminemia grave, insuficiencia renal o hiperbilirrubinemia).
- c) Tiempo de espera previsto para el TASP superior a 3 meses.

Los pacientes que NO cumplan ninguna de estas condiciones, podrán recibir un TASP directo (según la práctica habitual de cada centro).

#### **Régimen de inducción recomendado: CyBorD**

- CICLOFOSFAMIDA intravenosa, 300 mg/m<sup>2</sup> los días 1, 8 y 15 del ciclo.
- BORTEZOMIB subcutáneo, 1,5 mg/m<sup>2</sup>, los días 1, 8 y 15 del ciclo.
- DEXAMETASONA oral, 40 mg los días 1, 8 y 15 del ciclo.

Pautas alternativas: bortezomib 1,3 mg/m<sup>2</sup>, los días 1, 4, 8 y 11 del ciclo; ciclofosfamida oral a la misma dosis o ciclofosfamida IV en una única dosis día 1 del ciclo (900 mg/m<sup>2</sup>).

Duración: entre 2 y 6 ciclos (cada 28 días) según tolerancia y respuesta al tratamiento, que se debe monitorizar tras cada ciclo.

---

Profilaxis: aciclovir (400-800 mg/día, vía oral), hasta transcurrido un mes desde la última dosis de bortezomib.

### **Mobilización y obtención de progenitores hemopoyéticos de sangre periférica (PHSP):**

Se han referido incidencias graves durante la fase de movilización, en forma de toxicidad pulmonar (*capillary leak syndrome-like*) y relacionado con dosis altas de G-CSF ( $\geq 10 \mu\text{g/kg}$ ). Dicho riesgo parece observarse en los pacientes con síndrome nefrótico.

- Agente movilizador: G-CSF a dosis de 10-16  $\mu\text{g/kg/24h}$  vía subcutánea durante mínimo 4 días.
- A partir del 4º día, recolección de PHSP mediante leucoaféresis en régimen hospitalario y bajo monitorización de constantes vitales, ECG y saturación de  $\text{O}_2$ . Se realizará en una Unidad de Cuidados Intensivos cuando se considere necesario por razones de seguridad (p.ej. pacientes con afección cardíaca).
- Celularidad mínima requerida de células  $\text{CD34}^+$ :  $2 \times 10^6/\text{kg}$  de peso corporal.
- En los pacientes con afectación cardíaca y síndrome nefrótico debe tomarse especial atención al balance hídrico y modificar las entradas de sueroterapia en función de los balances diarios.

### **Régimen de acondicionamiento:**

- a) Melfalán  $200 \text{ mg/m}^2$  (repartido en 2 días), recomendado.
- b) Melfalán  $140 \text{ mg/m}^2$  (repartido en 2 días) en pacientes muy seleccionados con aclaramiento de creatinina  $<30 \text{ mL/min}$ .

### **Infusión de los PHSP:**

Se han observado arritmias graves y muerte durante la infusión de los progenitores hemopoyéticos, en probable relación con la cardiopatía subyacente y potencial cardiotoxicidad del DMSO. Por ello, se proponen las siguientes recomendaciones:

- Administración en régimen hospitalario y bajo monitorización de constantes vitales, ECG y saturación de  $\text{O}_2$ . Se realizará en una Unidad

---

de Cuidados Intensivos cuando se considere necesario por razones de seguridad.

- Infusión lenta de unidades con bajo volumen.
- Medidas opcionales (según práctica habitual de cada centro): utilizar una vía periférica, progenitores lavados sin DMSO en casos excepcionales (cardiopatía concomitante especialmente si existen alteraciones de la conducción eléctrica).

### **Periodo post-trasplante:**

Las complicaciones hemorrágicas, cardiovasculares e infecciosas constituyen las incidencias más relevantes en este contexto. Dada la frecuencia de hemorragias en estos pacientes, se recomienda lo siguiente:

- Soporte plaquetario profiláctico y posible administración intravenosa de ácido tranexámico (tener en cuenta historia previa de sangrado u otros factores de riesgo)
- Si se sospecha afección gastrointestinal por amiloide, se indicará nutrición parenteral total, ayuno y profilaxis antibiótica intravenosa desde el día +1 hasta la recuperación hematológica.
- Dada la incidencia elevada de síndrome de implante en estos pacientes, considerar evitar la administración de G-CSF durante el procedimiento.
- Medidas de soporte (control de balance hídrico, administración de albúmina intravenosa...) en pacientes con hipoalbuminemia importante secundaria a síndrome nefrótico para evitar deterioro de la función renal.

### **Consolidación y mantenimiento:**

No existe hasta la fecha evidencia suficiente para recomendar la administración de tratamiento como consolidación o mantenimiento tras el trasplante.

## **II. PACIENTES NO CANDIDATOS A TRASPLANTE AUTÓLOGO**

Considerar la posible inclusión del paciente en un ensayo clínico, si existe dicha posibilidad. En caso contrario, se diferenciará entre aquellos pacientes en los que el trasplante autólogo está contraindicado de forma definitiva (edad >70

---

años o comorbilidad significativa) y aquellos en los que no puede realizarse debido al grado de afección orgánica o al deterioro de su estado general causado por la propia amiloidosis. En este último caso, si el paciente mejora tras el tratamiento (muy importante evitar melfalán en estos casos), la indicación del trasplante podría plantearse nuevamente.

**a. Indicación de trasplante autólogo “revisable” (potencial candidato)**

**Régimen recomendado (evitar melfalán): CyBorD**

- CICLOFOSFAMIDA intravenosa, 300 mg/m<sup>2</sup> los días 1, 8 y 15 del ciclo.
- BORTEZOMIB subcutáneo, 1,5 mg/m<sup>2</sup>, los días 1, 8 y 15 del ciclo.
- DEXAMETASONA oral, 40 mg los días 1, 8 y 15 del ciclo.

**Pauta alternativa:**

- en pacientes con afección cardíaca, considerar reducir la dosis inicial de bortezomib y dexametasona, y aumentar posteriormente según tolerancia;
- bortezomib 1,3 mg/m<sup>2</sup>, los días 1, 4, 8 y 11 del ciclo;
- ciclofosfamida oral a la misma dosis o intravenosa en una única dosis día 1 del ciclo (900 mg/m<sup>2</sup>).

**Duración:** 6 ciclos (cada 28 días) según tolerancia y respuesta al tratamiento (evaluación tras cada ciclo).

**Profilaxis:** aciclovir (400-800 mg/día oral hasta transcurrido un mes desde la última dosis de bortezomib), antiácidos, calcio y vitamina D, SMP/TMP según dosis de corticoides y práctica habitual del centro.

Tras dicho tratamiento, valorar si el paciente es elegible para trasplante autólogo (revisar los criterios de elegibilidad). Considerar la recolección precoz de progenitores hematopoyéticos en casos seleccionados. Si el paciente es candidato a trasplante, realizar el procedimiento siguiendo las indicaciones del apartado I. Si continúa NO siendo elegible, completar tratamiento hasta mejor respuesta hematológica según práctica habitual de cada centro.

---

**b. Paciente “definitivamente” NO candidato a trasplante autólogo**

**b1. Paciente “fit”: BMDex o CyBorD**

- **CyBorD (ciclos de 28 días)** (ver apartado anterior, posible reducción de dosis si se considera necesario)
  
- **BMDex (ciclos de 28 días)**
  - BORTEZOMIB subcutáneo, 1,3 mg/m<sup>2</sup>, los días 1, 4, 8 y 11 durante los 2 primeros ciclos y los días 1, 8, 15 y 22 durante los siguientes ciclos. Reducir la dosis a 1,0 mg/m<sup>2</sup> en pacientes con afección cardíaca grave (opción de aumentarla si la tolerancia es buena). Valorar también reducir dosis en pacientes con neuropatía clínicamente significativa.
  - MELFALÁN oral, 0,22 mg/kg/día durante 4 días consecutivos (equivalente a 9 mg/m<sup>2</sup> durante 4 días).
  - DEXAMETASONA oral, 40 mg/día durante 4 días consecutivos (pauta alternativa: 20-40 mg semanal durante 4 semanas).

Duración: se considerará finalizado el tratamiento si ocurre cualquiera de lo siguiente:

- Tras el ciclo 6, si se ha alcanzado una RP hematológica estable (con *plateau*) y respuesta orgánica asociada
- Si respuesta hematológica progresiva, mantener el tratamiento con el objetivo de alcanzar la RC.
- Si RC hematológica, administrar 2 ciclos más y suspender.
- Si no se ha alcanzado una RP tras 4-6 ciclos, valorar cambiar de tratamiento.

Profilaxis: aciclovir (400-800 mg/día oral hasta transcurrido un mes desde la última dosis de bortezomib), antiácidos, calcio y vitamina D, SMP/TMP, según dosis de corticoides y práctica habitual del centro.

**b2. Paciente “frágil” (edad, comorbilidades, etc.)**

---

Se recomienda tratar con un agente alquilante asociado a corticoide (a criterio del médico responsable y según aspectos logísticos del centro), de acuerdo a factores como la edad, comorbilidad o función renal del paciente. En casos seleccionados, con muy mal pronóstico a pesar de tratamiento, considerar sólo paliación con tratamiento sintomático y de las complicaciones.

▪ **MDex (ciclos de 28 días)**

- MELFALÁN oral, 0,22 mg/kg/día, los días 1-4
- DEXAMETASONA oral, 20 ó 40 mg a la semana

Duración: según respuesta y tolerancia.

▪ **MP (ciclos de 28 días)**

- MELFALÁN oral, 0,22 mg/kg/día, los días 1-4
- PREDNISONA oral, 60 mg/m<sup>2</sup>/día, los días 1-4

Duración: según respuesta y tolerancia.

▪ **CP (ciclos de 28 días), preferible en pacientes con insuficiencia renal**

- CICLOFOSFAMIDA intravenosa (650 mg/m<sup>2</sup> día 1 del ciclo) o bien oral (300-600 mg/semanales).
- METILPREDNISOLONA intravenosa, 125 mg el día 1 de ciclo seguido de PREDNISONA oral a dosis de 30 mg cada 48 horas o bien 15 mg/día de forma continua.

Duración: según respuesta y tolerancia.

## **SITUACIONES ESPECIALES**

### **I. Pacientes con insuficiencia renal terminal:**

- Valorar inclusión en programa de diálisis teniendo en cuenta la edad, afección extrarenal y posibilidad de recibir tratamiento quimioterápico. En general, excluir pacientes con afección cardíaca grave.

- 
- En pacientes en diálisis, valorar la posibilidad de trasplante autólogo con melfalán-140, de no existir otras contraindicaciones.
  - Valorar trasplante renal en pacientes seleccionados sin afección extrarrenal significativa y tras haber alcanzado una RC hematológica estable con la quimioterapia (con o sin trasplante autólogo).

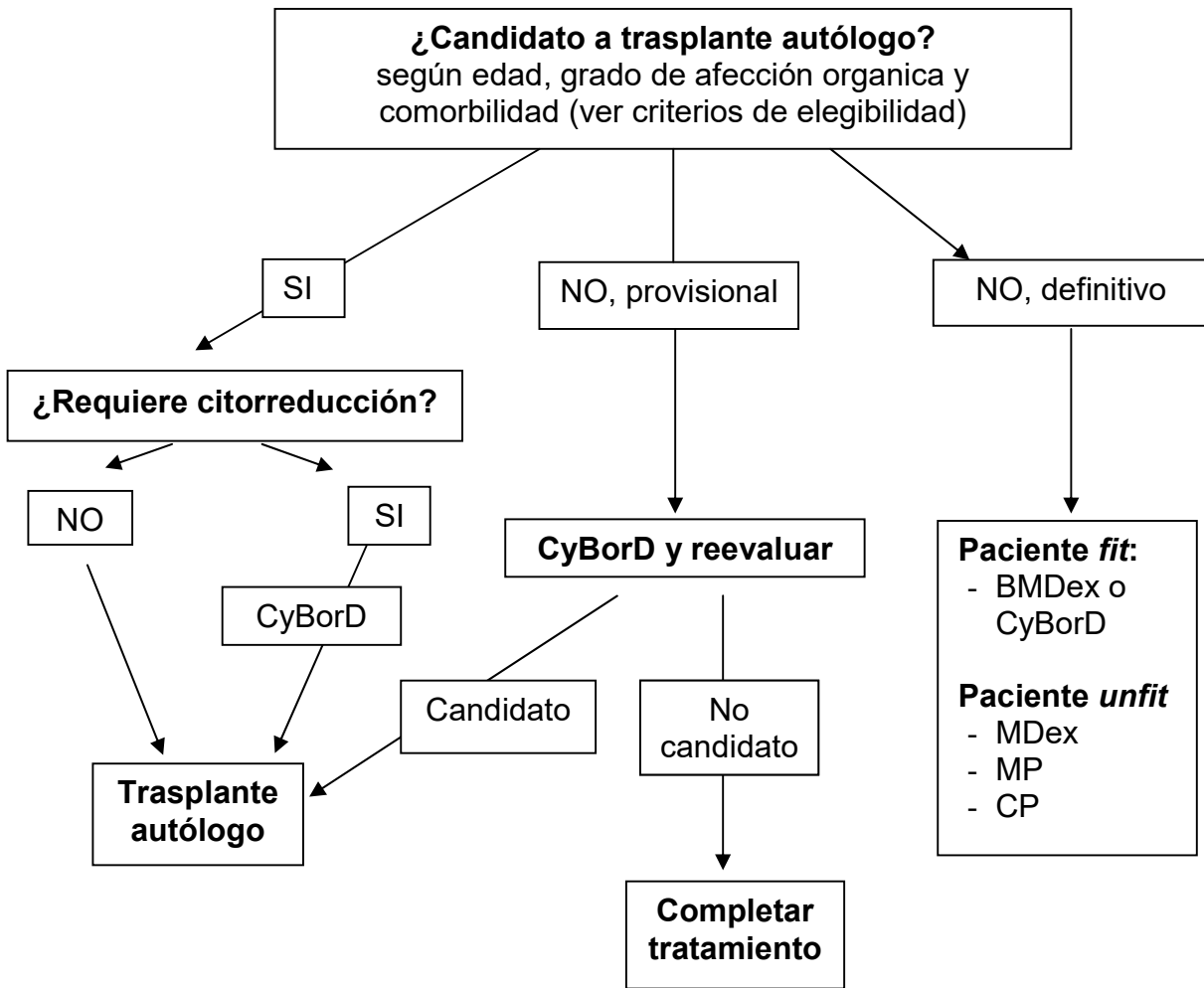
## **II. Pacientes con afección cardíaca grave que contraindica el autotrasplante:**

- En pacientes sin afección extracardíaca significativa, valorar el trasplante cardíaco (consultar con Servicio de Cardiología) seguido de un autotrasplante en los 3-6 meses siguientes.
- Considerar quimioterapia (CyBorD con bortezomib matizado, sin bortezomib o bien CyPdn) durante el tiempo en lista de espera para el trasplante cardíaco.

## **III. Terapia antiamiloide:**

- Hasta el momento no existe firme evidencia de la eficacia de los nuevos fármacos con potencial efecto de acelerar la eliminación de la sustancia amiloide, por lo que no se puede establecer ninguna recomendación al respecto.

**Figura 2:** Algoritmo terapéutico de la amiloidosis AL en primera línea



---

## TRATAMIENTO DE LAS RECAÍDAS

1. Valorar si es posible la inclusión en un **ensayo clínico**.
2. Considerar **retratamiento** con el mismo esquema terapéutico utilizado en primera línea si la duración de la respuesta fue prolongada (superior a 2 años o, tras el trasplante autólogo, superior a 3 años) con toxicidad aceptable.
3. **Alternativas terapéuticas (no existe un tratamiento estándar):**

### a. Daratumumab en monoterapia (ciclos de 28 días)

- DARATUMUMAB endovenoso, 16 mg/Kg semanal durante los ciclos 1-2, cada 2 semanas durante los ciclos 3-6 y cada 4 semanas del ciclo 7 en adelante. Premedicación según ficha técnica (considerar intensificar si enfermedad pulmonar previa). Nota: en breve disponible la formulación subcutánea.

Duración: según respuesta y tolerancia

Profilaxis: aciclovir (400-800 mg/día oral hasta transcurrido un mes desde la última dosis), SMP/TMP (según práctica habitual del centro), lamivudina (según serología VHB).

Otros: fenotipado eritrocitario previo al inicio del tratamiento.

### b. Bortezomib en monoterapia o asociado a dexametasona (c/ 21-28 días)

- BORTEZOMIB subcutáneo, 1,3 mg/m<sup>2</sup>, los días 1, 4, 8 y 11, o bien en pauta semanal, ciclos de 21-28 días
- DEXAMETASONA oral, 20 mg semanal.

Duración: según respuesta y tolerancia

Profilaxis: aciclovir (400-800 mg/día oral hasta transcurrido un mes desde la última dosis de bortezomib), antiácidos, calcio y vitamina D, SMP/TMP, según dosis de corticoides y práctica habitual del centro.

---

**c. Lenalidomida/dexametasona (ciclos de 28 días)**

- LENALIDOMIDA 15 mg/d oral, durante 21 días.
- DEXAMETASONA 20-40 mg/día oral, semanal durante 4 semanas.

Duración: ciclos de 28 días hasta progresión o toxicidad inaceptable.

Profilaxis: ácido acetil-salicílico (100 mg/día) o heparina de bajo peso molecular, como profilaxis de eventos tromboembólicos.

Precaución: monitorizar función renal (ajustar la dosis de lenalidomida si es preciso) y tener en cuenta la posibilidad de incrementos asintomáticos de NT-proBNP ó BNP.

**d. Ciclofosfamida/prednisona**

- CICLOFOSFAMIDA vía intravenosa (650 mg/m<sup>2</sup>) o vía oral (300-600 mg semanales).
- METILPREDNISOLONA 125 mg, vía intravenosa, día 1 del ciclo y continuar con PREDNISONA oral (30 mg cada 48 horas).

Duración: ciclos de 28 días hasta progresión o toxicidad inaceptable.

Profilaxis (en casos seleccionados): levofloxacino 500 mg/día durante 5-7 días a partir del día 5 del ciclo.

**e. Fármacos en fase de investigación (posible uso compasivo en casos excepcionales)**: pomalidomida asociada a dexametasona, carfilzomib asociado a dexametasona (desaconsejado en pacientes con afección cardíaca), ixazomib asociado a dexametasona, daratumumab en combinación con otros agentes (bortezomib o lenalidomida asociado a dexametasona). Consultar literatura.

---

## SEGUIMIENTO Y EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA

Se evaluará la respuesta hematológica y orgánica de acuerdo a los criterios indicados en el anexo 8.

### **Durante el tratamiento (previo a cada ciclo)**

- Analítica básica con hemograma y bioquímica (incluyendo calcemia, albúmina, biología hepática, LDH)
- Proteínas totales y proteinograma sérico
- Proteinuria de 24 horas y uroproteinograma
- Determinación de cadenas ligeras libres en suero (técnica Freelite®).
- Cada 2-3 ciclos, determinación de biomarcadores cardíacos
- Si se sospecha RC hematológica, inmunofijación en suero y orina.

### **Tras el tratamiento (1 mes tras el último ciclo o 3 meses tras el trasplante)**

- Analítica básica con hemograma y bioquímica (incluyendo calcemia, albúmina, biología hepática, LDH)
- Proteínas totales y proteinograma sérico
- Proteinuria de 24 horas y uroproteinograma
- Dosificación de inmunoglobulinas
- Cadenas ligeras libres en suero (técnica Freelite®).
- Inmunofijación sérica y urinaria si sospecha de RC hematológica (ausencia de componente monoclonal en la electroforesis de suero y orina).
- Coagulación básica y factor X (si inicialmente alterados)
- Biomarcadores cardíacos (NT-proBNP o BNP; troponina I, T o Tu)
- Aspirado medular con citometría de flujo sólo si sospecha de RC hematológica (inmunofijación en suero y orina negativas, cociente de CLL en suero normal). Valorar en enfermos jóvenes o de riesgo elevado (afectación cardíaca), determinar enfermedad mínima residual en médula ósea mediante citometría (ver anexo 9).

### **Seguimiento posterior:**

- 
- a)** Análisis cada 3 meses (según el tiempo transcurrido desde el tratamiento, la calidad de la respuesta obtenida y las características de la enfermedad al diagnóstico).
- Analítica básica con hemograma y bioquímica (incluyendo calcemia, albúmina, biología hepática, LDH)
  - Proteínas totales y proteinograma sérico
  - Proteinuria de 24 horas y uroproteinograma
  - Inmunofijación en suero y orina (si se sospecha RC hematológica)
  - Cadenas ligeras libres en suero (técnica Freelite®).
  - Coagulación básica y factor X (si inicialmente alterados)
  - Biomarcadores cardíacos: NT-proBNP o BNP; troponina I, T o Tu
- b)** Valorar estudio cardiológico (ecocardiograma +/- RM cardíaca) anual o con mayor frecuencia si se considera clínicamente indicado.

---

## TRATAMIENTO DE SOPORTE

En la amiloidosis AL, es muy importante mantener un adecuado tratamiento de soporte sobre los órganos afectados y esto obliga muchas veces a un esfuerzo multidisciplinar coordinado de diversas especialidades. El manejo de la insuficiencia renal, la insuficiencia cardíaca, la polineuropatía, etc., puede ser muy complejo, por lo que se recomienda seguimiento por especialistas con experiencia en amiloidosis. Algunos de los medicamentos habituales en el manejo de estas patologías pueden ser inefectivos o perjudiciales en la amiloidosis AL.

- **Cardiopatía amiloide:** La digoxina no es eficaz habitualmente, quizá con la excepción de los pacientes con fibrilación auricular y rápida respuesta ventricular. La base fundamental del tratamiento es la restricción de sal y el uso adecuado de diuréticos, como furosemida sola o asociada a espironolactona, pero con precaución de no agravar la depleción de volumen intravascular que pueda estar ocasionando la presencia simultánea de un síndrome nefrótico. En los pacientes con insuficiencia cardíaca terminal, la única alternativa puede ser el trasplante de corazón, existiendo experiencias en pacientes muy seleccionados en los que se ha realizado este procedimiento seguido, en un segundo tiempo, de un trasplante de progenitores hematopoyéticos.
- **Amiloidosis renal:** Es fundamental el cuidadoso ajuste del tratamiento diurético para control de los edemas. En pacientes con insuficiencia renal terminal, tanto la diálisis peritoneal como la hemodiálisis pueden ser efectivas. El trasplante renal se ofrece a pacientes muy seleccionados sin afectación extrarrenal significativa.
- En los pacientes que presentan **insuficiencia hepática grave** por depósito amiloide también se han realizado trasplante de hígado de forma excepcional, en ocasiones seguido de autotrasplante de progenitores hematopoyéticos.

- 
- **Amiloidosis digestiva:** La diarrea puede ser un síntoma muy incapacitante, que puede tratarse con octreótido (análogo de la somatostatina, se administra de forma subcutánea) o con esteroides no reabsorbibles.

- Beclometasona: 1 mg (vo)/6 h
- Budesonida: 3 mg (vo)/8 h
- Octreotida: 50 microg (sc)/24 h-100 mcg (sc)/12 h

Los pacientes con malabsorción grave o cuadros pseudo-obstrucivos pueden requerir alimentación parenteral prolongada o suplementos enterales específicos.

- La **polineuropatía** obliga a plantear el diagnóstico diferencial entre origen amiloide y tóxico (bortezomib), pudiendo requerir reducción precoz de la dosis de fármacos. Valorar analgesia con agentes tipo gabapentina o pregabalina asociados a anagésicos estándar. La combinación de gabapentina y mórficos a dosis bajas es especialmente efectiva.

## ANEXOS

### ANEXO 1: Afectación orgánica en los distintos subtipos de amiloidosis (Merlini, Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2017)

Designation	Parent protein	Organs involved
AL	Immunoglobulin light chain	Heart, kidney, soft tissues, liver, peripheral and/or autonomic nervous system, gastrointestinal tract
ATTR	Transthyretin (mutant)	Peripheral and autonomic nervous system, heart, eye, kidney, leptomeninges
	Transthyretin (wild-type)	Heart, ligaments, tenosynovium
AA	Serum amyloid A	Kidney, liver, heart, thyroid, autonomic nervous system, gastrointestinal tract
AApoAI	Apolipoprotein A-I (mutant)	Liver, kidney, testis, heart, peripheral nervous system
ALECT2	Leukocyte chemotactic factor-2	Kidney, liver

### ANEXO 2: Índice pronóstico revisado (Kumar et al, J Clin Oncol 2012)

Variables desfavorables:		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dif-CLL <math>\geq 180</math> mg/L</li> <li>• cTnT <math>\geq 0,025</math> ng/mL: 1 punto</li> <li>• NT-proBNP <math>\geq 1800</math> pg/mL: 1 punto</li> </ul>		
Nº variables desfavorables	Estadio	Supervivencia mediana (meses)
0	I	94,1
1	II	40,3
2	III	14,0
3	IV	5,8

Dif-CLL, diferencia de cadenas ligeras libres en suero; cTnT, Troponina cardíaca T; NT-proBNP, pro-péptido natriurético cerebral N-terminal

### ANEXO 3: Riesgo de progresión a diálisis a los 3 años desde el diagnóstico según el estadio renal (Palladini et al, Blood 2014)

Variables desfavorables:			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Proteinuria &gt; 5 g/24h</li> <li>• Tasa de filtrado glomerular estimado &lt;50 ml/min por 1.73 m<sup>2</sup></li> </ul>			
Nº variables desfavorables	Estadio renal	Cohorte test (Pavia, n=461)	Cohorte de validación (Heidelberg, n=271)
0	I	0%	4%
1	II	7%	30%
2	III	60%	85%

### ANEXO 4: Escala ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*)

- **ECOG 0:** El paciente se encuentra totalmente asintomático y es capaz de realizar un trabajo y actividades normales de la vida diaria.
- **ECOG 1:** El paciente presenta síntomas que le impiden realizar trabajos arduos, aunque se desempeña normalmente en sus actividades cotidianas y en trabajos ligeros. El paciente sólo permanece en la cama durante las horas de sueño nocturno.
- **ECOG 2:** El paciente no es capaz de desempeñar ningún trabajo, se encuentra con síntomas que le obligan a permanecer en la cama durante varias horas al día, además de las de la noche, pero que no superan el 50% del día. El individuo satisface la mayoría de sus necesidades personales sólo.
- **ECOG 3:** El paciente necesita estar encamado más de la mitad del día por la presencia de síntomas. Necesita ayuda para la mayoría de las actividades de la vida diaria como por ejemplo el vestirse.
- **ECOG 4:** El paciente permanece encamado el 100% del día y necesita ayuda para todas las actividades de la vida diaria, como por ejemplo la higiene corporal, la movilización en la cama e incluso la alimentación.
- **ECOG 5:** El paciente está moribundo o morirá en horas.

### ANEXO 5: Escala NYHA (*New York Heart Association*)

Class	Patient Symptoms
I	No limitation of physical activity. Ordinary physical activity does not cause undue fatigue, palpitation, dyspnea (shortness of breath).
II	Slight limitation of physical activity. Comfortable at rest. Ordinary physical activity results in fatigue, palpitation, dyspnea (shortness of breath).
III	Marked limitation of physical activity. Comfortable at rest. Less than ordinary activity causes fatigue, palpitation, or dyspnea.
IV	Unable to carry on any physical activity without discomfort. Symptoms of heart failure at rest. If any physical activity is undertaken, discomfort increases.

**ANEXO 6: Centros que realizan análisis proteómico para tipificación amiloide.** Variable según comunidades, siempre consultar con centro de destino condiciones de envío y burocracia previa.

- Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (Cardiovascular Proteomics Laboratory & Proteomics Unit. Vascular Pathophysiology Area). C/ Melchor Fernández Almagro, n.3, 28029 Madrid. Contactos: Jesús M. Vázquez Cobos ([jesus.vazquez@cnic.es](mailto:jesus.vazquez@cnic.es)) y Juan Antonio López ([jalopez@cnic.es](mailto:jalopez@cnic.es)). Web: [www.cnic.es/en/investigacion/cardiovascular-proteomics](http://www.cnic.es/en/investigacion/cardiovascular-proteomics).
- Clínica Universidad de Navarra, en colaboración con el CSIC. Contacto: Ramón Lecumberri ([rlecumber@unav.es](mailto:rlecumber@unav.es))

**ANEXO 7: Centros que realizan estudio mutacional del gen de la transtiretina (TTR).** Variable según comunidades, siempre consultar con centro de destino condiciones de envío y burocracia previa.

- Hospital Universitario Puerta de Hierro. Servicio de Bioquímica. Majadahonda, Madrid. Dra. B. Bornstein, teléfono 911916574.
- Hospital Clínic de Barcelona. Servicio de Inmunología. C/ Villarroel 170, 08036 Barcelona. Contactos: Juan I. Aróstegui ([jjaroste@clinic.cat](mailto:jjaroste@clinic.cat)) y Anna Mensa ([amensa@clinic.cat](mailto:amensa@clinic.cat)). Teléfono de contacto: 932275400 ext 2195.

**ANEXO 8: Criterios de respuesta hematológica y orgánica (Comenzo et al, Leukemia 2012)**

Organ	Response	Progression
Heart	NT-proBNP response (> 30% and > 300 ng/l decrease in patients with baseline NT-proBNP $\geq$ 650 ng/l) or NYHA class response ( $\geq$ 2 class decrease in subjects with baseline NYHA class 3 or 4)	NT-proBNP progression (> 30% and > 300 ng/l increase) <sup>a</sup> or cTn progression ( $\geq$ 33% increase) or Ejection fraction progression ( $\geq$ 10% decrease)
Kidney	50% decrease (at least 0.5 g/day) of 24-h urine protein (urine protein must be > 0.5 g/day pretreatment). Creatinine and creatinine clearance must not worsen by 25% over baseline	50% increase (at least 1 g/day) of 24-h urine protein to > 1 g/day or 25% worsening of serum creatinine or creatinine clearance
Liver	50% decrease in abnormal alkaline phosphatase value Decrease in liver size radiographically at least 2 cm	50% increase of alkaline phosphatase above the lowest value
Peripheral nervous system	Improvement in electromyogram nerve conduction velocity (rare)	Progressive neuropathy by electromyography or nerve conduction velocity

Abbreviations: NT-proBNP, N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide; cTn, cardiac troponin; NYHA, New York Heart Association. <sup>a</sup>Patients with progressively worsening renal function cannot be scored for NT-proBNP progression.

Table 3. Hematologic response and progression criteria	
Response category	Criteria
Complete	Normalization of the free light chain levels and ratio, negative serum and urine immunofixation
Very good partial	Reduction in the dFLC to <40 mg/l
Partial	A greater than 50% reduction in the dFLC
No response	Less than a PR
Progression	From CR, any detectable monoclonal protein or abnormal free light chain ratio (light chain must double) From PR, 50% increase in serum M protein to >0.5g/dl or 50% increase in urine M protein to >200mg/day (a visible peak must be present) Free light chain increase of 50% to >100mg/l

Abbreviations: CR, complete response; dFLC, difference between iFLC and uninvolved FLC; FLC, free light chain; PR, partial response.

**ANEXO 9: Centros que analizan enfermedad mínima residual por citometría de flujo de alta sensibilidad.** Variable según comunidades, siempre consultar con centro de destino condiciones de envío y burocracia previa.

- Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA). Avda. Pío XIII, 56, 31008 Pamplona. Tel: 948 194700. [cima@unav.es](mailto:cima@unav.es)
- Hospital Universitario de Salamanca. Laboratorio de Inmunopatología/ Citometría de Flujo. Paseo de San Vicente 58-182, CP 37007, Salamanca. Teléfono de contacto: 923 291100, extensión 55375.
- Hospital Universitario 12 de Octubre. Laboratorio de Citometría de Flujo. Teléfono de contacto: 917792303-917792304.

---

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kyle RA, Linos A, Beard CM, et al. Incidence and natural history of primary systemic amyloidosis in Olmstead County, Minnesota, 1950 through 1989. *Blood*.1992;79:1817-1822.
2. Kyle RA, Gertz MA, Greipp PR, et al. Long-term survival (10 year or more) in 30 patients with primary amyloidosis. *Blood*. 1999; 93: 1062-10.
3. Gertz, M.A., Comenzo, R., Falk, R.H., et al. Definition of organ involvement and treatment response in immunoglobulin light chain amyloidosis (AL): a consensus opinion from the 10th International Symposium on Amyloid and Amyloidosis, Tours, France, 18-22 April 2004. *Am J Hematol*. 2005; 79: 319-328.
4. Dispenzieri A, Gertz MA, Kyle RA, et al. Prognostication of survival using cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with primary systemic amyloidosis undergoing peripheral blood stem cell transplantation. *Blood*. 2004; 104(6):1881–1887.
5. Perugini E, Guidalotti PL, Salvi F, et al. Noninvasive etiologic diagnosis of cardiac amyloidosis using 99mTc-3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1076–84.
6. Palladini G, Russo P, Nuvolone M, et al. Treatment with oral melphalan plus dexamethasone produces long-term remissions in AL amyloidosis. *Blood*. 2007;110(2):787-8.
7. Santhorawala V, Wright DG, Rosenzweig M, et al. Lenalidomide and dexamethasone in the treatment of AL amyloidosis: results of a phase 2 trial. *Blood*. 2007;109:492-496.
8. Dispenzieri A, Lacy MQ, Zeldenrust SR, et al. The activity of lenalidomide with or without dexamethasone in patients with primary systemic amyloidosis. *Blood*. 2007; 109: 465-470.
9. Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Autologous stem cell transplant for immunoglobulin light chain amyloidosis: a status report. *Leukemia and Lymphoma*. 2010; 51(12):2181–2187.
10. Cibeira MT, Santhorawala V, Seldin DC, et al. Outcome of AL amyloidosis after high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation: long-term results in a series of 421 patients. *Blood*. 2011;118(16):4346-52.
11. Kumar, S., Dispenzieri, A., Lacy, M.Q., et al. Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements. *J Clin Oncol*. 2012; 30: 989-995.
12. Palladini, G., Dispenzieri, A., Gertz, M.A., et al. New criteria for response to treatment in immunoglobulin light chain amyloidosis based on free light chain measurement and cardiac biomarkers: impact on survival outcomes. *J Clin Oncol*. 2012; 30: 4541-4549.
13. Comenzo RL, Reece D, Palladini G, et al. Consensus guidelines for the conduct and reporting of clinical trials in systemic light-chain amyloidosis. *Leukemia*. 2012; 26: 2317-2325.
14. Palladini G, Hegenbart U, Milani P, et al. A staging system for renal outcome and early markers of renal response to chemotherapy in AL amyloidosis. *Blood*. 2014;124(15):2325-32.
15. Palladini G, Sachchithanantham S, Milani P et al. A European collaborative study of cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone in upfront treatment of systemic AL amyloidosis. *Blood*. 2015;126(5):612-5.
16. Cohen AD; Landau H, Scott EC et al. Safety and efficacy of carfilzomib in previously treated systemic light chain amyloidosis. *Blood* 2016;128:645.
17. Santhorawala V, Palladini G, Kukreti V et al A phase 1-2 study of the oral proteasome inhibitor ixazomib in relapsed or refractory AL amyloidosis. *Blood* 2017;130:597-605.

- 
18. Kaufman GP, Schrier SL, Lafayette RA et al. Daratumumab yields rapid and deep hematologic responses in patients with heavily pretreated AL amyloidosis. *Blood*. 2017;130(7):900-902.
  19. Palladini G, Milani P, Foli A et al. A phase 2 trial of pomalidomide and dexamethasone rescue in patients with AL amyloidosis. *Blood* 2017;129(15): 2120-2123.
  20. Kastritis E, Kostopoulos IV, Terpos E et al. Evaluation of minimal residual disease using next-generation flow cytometry in patients with AL amyloidosis. *Blood Cancer J*. 2018;8(5):46.
  21. Merlini G. AL amyloidosis: from molecular mechanisms to targeted therapies. *Am Soc Hematol Educ Program* 2017;2017(1):1-12.
  22. Merlini G, Dispenzieri A, Santhorawala V, Schönland SO, Palladini G, Hawkins PN, Gertz MA. Systemic immunoglobulin light chain amyloidosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4(1):38.
  23. Lecumberri R, Krsnik I, Askari E, et al. Treatment with daratumumab in patients with relapsed/refractory AL amyloidosis: a multicentric retrospective study and review of the literature. *Amyloid*.2020;27(3):163-7.
  24. Cibeira MT, Ortiz-Pérez JT, Quintana LF, et al. Supportive care in AL amyloidosis. *Acta Haematol*.2020;143(4):335-342.
  25. Kastritis E, Leleu X, Arnulf B, et al. Bortezomib, melphalan and dexamethasone for light chain amyloidosis. *J Clin Oncol*.2020;38(28):3252-60.