

Utilidad del ensayo de cadenas pesadas/livianas libres en suero y del ensayo de cadenas livianas libres en suero en el contexto de las gammopatías monoclonales

Utility of heavy/light chain assay and free light chain assay for monoclonal gammopathies diseases

Delgado F.

The Binding Site Group Ltd – Latinoamérica

florencia.delgado@bindingsite.com

Fecha recepción: 10/10/2019
Fecha aprobación: 16/12/2019



ARTICULO
DE REVISIÓN

HEMATOLOGÍA
Volumen 23 nº 3: 51-58
Septiembre - Diciembre 2019

Palabras claves: diagnóstico,
monitoreo,
mieloma múltiple.

Keywords: diagnosis,
monitoring,
multiple myeloma.

Resumen

Las inmunoglobulinas intactas monoclonales contienen epitopes de unión únicos entre las regiones constantes de las cadenas pesadas y livianas que son los blancos de reconocimiento para el ensayo de pares específicos de cadena pesada/liviana Hevylite (HLC). El ensayo Hevylite cuantifica los diferentes tipos de cadena liviana de cada clase de inmunoglobulina, por ej. IgG κ , IgG λ , IgA κ , IgA λ , IgM κ and IgM λ . Estas moléculas son medidas en pares, por ej. IgG κ /IgG λ para producir cocientes de la misma manera en que lo hace el inmunoensayo de cadenas livianas libres en suero (CLL), Freelite. Así como en Freelite, en Hevylite también se utilizan anticuerpos policlonales obtenidos en oveja como método más logrado de reconocimiento de las moléculas de inmunoglobulinas polimórficas. Existen en teoría 4 regiones de epitopes en HLC por cada molécula de inmunoglobulina (una a cada lado de cada región constante de la unión cadena pesada/liviana. Múltiples epitopes de HLC activan la formación de inmunocomplejos, permitiendo que se produzca un inmunoensayo homogéneo apto para ser medido por turbidimetría. La aplicación clínica principal de las mediciones de Freelite y Hevylite está orientada a pacientes con gammopatías monoclonales. En este artículo se presentará una breve revisión del uso de CLL y de Hevylite en MM y enfermedades relacionadas, desde las pre-malignas como MGUS y MM asintomático hasta enfermedades malignas sintomáticas como MM y otras.

tiples epitopes de HLC activan la formación de inmunocomplejos, permitiendo que se produzca un inmunoensayo homogéneo apto para ser medido por turbidimetría. La aplicación clínica principal de las mediciones de Freelite y Hevylite está orientada a pacientes con gammopatías monoclonales.

En este artículo se presentará una breve revisión del uso de CLL y de Hevylite en MM y enfermedades relacionadas, desde las pre-malignas como MGUS y MM asintomático hasta enfermedades malignas sintomáticas como MM y otras.

Abstract

Intact immunoglobulin molecules contain unique junctional epitopes across the heavy chain and light chain constant regions that are the target of heavy + light chain isotype assays (Hevylite, HLC). HLC assays quantify the different light chain types of each immunoglobulin class, i.e. IgG κ , IgG λ , IgA κ , IgA λ , IgM κ and IgM λ . These molecules are measured in

pairs, e.g. IgG κ /IgG λ , to produce ratios in the same manner as serum free light chain κ/λ ratios. As with Freelite® sFLC immunoassays, polyclonal antibodies raised in sheep provide the most attractive method of recognizing polymorphic immunoglobulin molecules. There are theoretically four HLC epitope regions per immunoglobulin molecule - one on each side of each heavy/light chain contact region. Multiple HLC epitopes enable immune complexes to form readily, allowing homogeneous immunoassays to be produced that are suitable for turbidimeters. The main clinical applications of serum free light chain and Hevylite® measurements are for patients with monoclonal gammopathies.

This article presents an overview of the use of sFLC and HLC measurements in MM and related disorders; from pre-malignant MGUS and smoldering multiple myeloma (SMM), to the symptomatic disorders MM and others.

Introducción

Las gammapatías monoclonales (GM) incluyen un grupo de enfermedades caracterizadas por la expansión clonal de células plasmáticas que producen inmunoglobulinas (Igs) de un único tipo de cadena liviana y/o pesada en cantidades excesivas, denominadas paraproteína, proteína monoclonal o componente monoclonal.

Dentro de las GM se diferencian dos grupos principales, las GM premalignas o asintomáticas, como la GM de significado incierto (GMSI o MGUS por sus siglas en inglés) y el mieloma múltiple asintomático (MMA) y por otro lado, las GM malignas como el mieloma múltiple (MM), la leucemia de células plasmáticas (LCP) o la amiloidosis primaria (AL). Los síntomas asociados a una GM pueden ser muy inespecíficos y estar presentes también en otras enfermedades no malignas. Sin embargo, las GM comparten el hecho de que la medición de la proteína monoclonal circulante es un parámetro común y clave para su diagnóstico, pronóstico y seguimiento. Las pruebas de laboratorio desempeñan un papel muy importante en las distintas etapas del manejo clínico de los pacientes con GM, tanto en el apoyo al diagnóstico diferencial o de sospecha como en el pronóstico de su evolución y en el monitoreo de la respuesta al tratamiento. Además es importante utilizar técnicas combinadas que se complementen dado que la complejidad de la enfermedad y su na-

turalidad intrínseca diseminada hacen que ninguna técnica por sí sola sea 100% eficaz en diagnosticar la enfermedad.

En este artículo se abordará la utilidad y los usos recomendados de dos inmunoensayos de alta sensibilidad que permiten estudiar dos biomarcadores cancerígenos con valor clínico independiente que son el ensayo de cadenas livianas libres en suero (Freelite®) y el ensayo de pares específicos de cadena pesada/cadena liviana (Hevylite®).

Ensayo de cadenas livianas libres en suero (Freelite®)

Freelite es un ensayo sensible formado por dos pruebas inmunodiagnósticas específicas para la identificación de cadenas livianas libres κ (CLL κ) y cadena liviana libre λ (CLL λ), permitiendo así establecer el cociente o relación de CLL κ/λ y detectar posibles alteraciones monoclonales⁽¹⁾. En una población sin GM, es decir, policlonal en el repertorio de las células B, la proporción de CLL κ frente a las CLL λ se sitúa entre 0.26 y 1,65 siendo este el rango que se ha definido como el intervalo de normalidad y que sirve de base para la identificación de CLL monoclonales⁽²⁾. El cociente de CLL κ/λ funciona, por lo tanto, como un marcador sensible de clonalidad. Las cadenas livianas libres son moléculas altamente polimórficas. Esta variabilidad se debe a que a nivel genómico existen distintas variantes codificantes tanto para la región variable como para la región constante de κ y λ . Como resultados de la variación génica se generan proteínas κ y λ heterogéneas en un mismo individuo. A esta variabilidad se suman luego otras que siguen diversificando la heterogeneidad, como la variabilidad alotípica e isotípica. Como resultado de estas características, cada individuo contará con un amplio repertorio de proteínas κ y λ que, sumados a las cadenas pesadas formando parte de los anticuerpos, generan el espectro de heterogeneidad necesario para responder ante cualquier posible patógeno durante la vida de un individuo. Por este motivo, los ensayos que detectan cadenas livianas libres en suero, necesariamente deben asegurar contar con un reactivo de amplio rango de detección de epitopes, de modo de poder identificar y cuantificar cualquier variante de κ y λ que estén asociadas al proceso de producción monoclonal, tumoral. La composición de Freelite, con anticuerpos policlonales en su reactivo, garantiza el reconoci-

miento de virtualmente 100% de las CLL que pueden ser producidas por las células plasmáticas.

Ensayo de pares específicos de cadena pesada/cadena liviana, (Hevylite®)

Hevylite es un ensayo *in vitro* cuantitativo que permite medir concentraciones de pares específicos de cadenas pesadas de inmunoglobulinas de tipo G, A y M asociadas a las cadenas livianas κ y λ (HLC)⁽³⁾ en suero. Hevylite se basa en la utilización de anticuerpos policlonales dirigidos a epitopes únicos en la región de unión entre las cadenas pesadas y livianas de cada molécula de Ig, lo cual permite la cuantificación en valores absolutos de IgG κ , IgG λ , IgA κ , IgA λ , IgM κ e IgM λ por separado y también de sus cocientes (HLC): IgG κ /IgG λ , IgA κ /IgA λ e IgM κ /IgM λ . Al igual que ocurre en el ensayo Freelite, la determinación del cociente entre los diferentes pares específicos es un marcador sensible de monoclonalidad. Asimismo, la cuantificación de pares específicos de cadena pesada/liviana puede facilitar una medición más precisa de las Igs monoclonales y no monoclonales del mismo isotipo, particularmente relevante cuando el componente monoclonal sea difícil de cuantificar en la electroforesis de proteínas en suero debido a las limitaciones propias de la técnica electroforética como problemas de co-migración con otras proteínas, baja concentración de proteína monoclonal (mielomas oligosecretores, en remisión, etc.), saturación del gel por alta concentración lo que impide identificar reducciones de la paraproteína en función de la respuesta a la terapia, por ejemplo.

Las guías internacionales recomiendan la electroforesis de proteínas en suero para cuantificar pro-

teínas monoclonales. Sin embargo, las proteínas monoclonales, como en el caso de muchos pacientes con proteína monoclonal del tipo IgA, pueden a menudo quedar enmascaradas por otras proteínas en la región β del gel EPS, lo cual provoca una cuantificación inexacta. En estos casos se puede medir la IgA total mediante nefelometría/ turbidimetría pero ésta también incluirá las inmunoglobulinas no tumorales, por ello la medida de IgA κ e IgA λ por separado dará una representación más exacta de la producción tumoral. Además de la medida de ambas, IgA κ e IgA λ , el cálculo de la relación IgA κ /IgA λ y la comparación con los valores encontrados en individuos sanos pueden proporcionar una mayor sensibilidad en la indicación de la clonalidad. El uso de la relación IgA κ /IgA λ compensará también cualquier cambio en el volumen de plasma. Lo mismo se aplica a los casos de IgG o IgM.

La cuantificación directa de los pares específicos de inmunoglobulinas (IgG κ /IgG λ , IgA κ /IgA λ e IgM κ /IgM λ) permite cuantificar y tipificar el componente monoclonal con una elevada sensibilidad (hasta 0,016 g/L) y sin interferencia por parte de otras proteínas séricas normales. En ocasiones es complicado detectar la proteína monoclonal por las técnicas de análisis tradicionales: electroforesis de proteínas en suero (EPS) e inmunofijación (IFE). Las técnicas más novedosas presentadas aquí permiten superar las limitaciones de las técnicas tradicionales, superando sus inconvenientes y aportando información clínica valiosa sin la necesidad de interpretaciones subjetivas del operador, ya que ambas técnicas se encuentran automatizadas, otorgando resultados robustos y confiables.



Figura 1. Epitopes y mediciones diferenciales ofrecidas por el ensayo Hevylite.

Tabla 1. Valores normales sugerido para Hevylite y sensibilidad de medición en el equipo Optilite

Suero normal adultos	Percentil 95, rango	Sensibilidad
IgG kappa (g/L)	4,03 – 9,78	0,115 (g/L)
IgG lambda (g/L)	1,97 – 5,71	0,075 (g/L)
Cociente IgGκ/IgGλ	0,98 – 2,75	
IgA kappa (g/L)	0,588 – 2,984	0,018 (g/L)
IgA lambda (g/L)	0,432 – 2,035	0,016 (g/L)
Cociente IgAκ/IgAλ	0,911 – 2,416	
IgM kappa (g/L)	0,19 – 1,63	0,02 (g/L)
IgM lambda (g/L)	0,12 – 1,01	0,018 (g/L)
Cociente IgMκ/IgMλ	1,18 – 2,74	

Utilidad de Freelite® y Hevylite® en las gammapatías monoclonales premalignas (GMSI/MGUS)

Resultados de diferentes estudios indican que tanto en la GMSI como en el MMA los ensayos de cadenas livianas libres en suero y de pares específicos de cadena pesada/cadena liviana tienen utilidad para mejorar la valoración del riesgo de progresión de estas discrasias a enfermedad maligna activa que requiera tratamiento. Además, en el seguimiento de estas entidades, los ensayos pueden ayudar en la identificación de los pacientes que se encuentren en riesgo agregado de desarrollar afectación renal⁽⁴⁾.

La estimación del grado de riesgo de progresión contribuye al mejor seguimiento de los pacientes con GM, permitiendo por un lado tranquilizar al paciente de bajo riesgo y por otro dedicar más atención al seguimiento de los que presenten un riesgo de progresión más significativo.

Para todos los pacientes con diagnóstico de GMSI, el *International Myeloma Working Group* (IMWG) recomienda realizar la estratificación del riesgo basada en los siguientes factores.

- Cociente CLL κ/λ alterado utilizando el ensayo de CLL Freelite
- Presencia de proteína monoclonal >15 g/L
- Tipo de Ig monoclonal, IgA o IgM

En concreto, se ha observado que cerca de dos tercios de las GMSI presentan un cociente CLL κ/λ normal indicando baja actividad clonal y por lo tanto bajo riesgo de progresión. El plan de seguimiento de los pacientes con GMSI puede ser ajustado en función del grado de riesgo. Según el IMWG, los

pacientes GMSI de bajo riesgo, una vez confirmado el diagnóstico a los 6 meses, se pueden seguir con una menor frecuencia, cada 2 años, mientras que los demás deberán visitar al especialista cada año⁽⁵⁾. En 2012, la Clínica Mayo de USA publicó un estudio proponiendo un cuarto factor de riesgo basado en HLC⁽⁶⁾ y asociado a la inmunosupresión del par Hevylite no involucrado (uHLC), o sea el par policlonal no producido por el tumor. Un 25% de los pacientes con GMSI que presentaban los tres factores de riesgo del modelo clásico junto con una supresión del par específico no involucrado desarrolló MM o un trastorno maligno relacionado en el transcurso de 2 años. Por lo tanto, la supresión del par uHLC añadida al modelo de estratificación del riesgo del IMGW permite identificar un subgrupo de pacientes con un riesgo aumentado de progresión hacia enfermedad sintomática.

En pacientes con MMA se ha demostrado también que un cociente muy elevado de CLL en suero puede servir como biomarcador de ultra alto riesgo de transformación maligna a corto plazo y, por lo tanto, para identificar pacientes en inminente riesgo de progresión sintomática⁽⁷⁾. Se ha mostrado que un cociente inicial de CLL involucradas/no involucradas >100 indica un 72% de probabilidad de progresión de MMA a MM en los 2 años posteriores al diagnóstico. Además si se impone un mínimo de 100 mg/L de componente monoclonal de CLL para estos pacientes, la probabilidad de progresión sube a 82% en el mismo periodo de tiempo. Por lo tanto, y en función de otros estudios corroborativos, las guías del IMWG de 2014 recomiendan que los pacientes con >10% de células plasmáticas clonales en médula ósea y un cociente de CLL >100 con la CLL in-

volucrada >100 mg/L sean considerados como MM activo y que podrían beneficiarse del inicio precoz del tratamiento⁽⁸⁾.

Utilidad de Freelite® y Hevylite® en las gammapatías monoclonales malignas.

Ante la sospecha de un MM se recomienda realizar la determinación en suero de CLL (Freelite) junto

con la electroforesis de proteínas en suero, permitiendo que los ensayos en orina sean utilizados de manera más selectiva como, por ejemplo, en una posible amiloidosis AL. Diversos trabajos han demostrado la eficacia y utilidad del protocolo de EPS+CLL en la detección del componente monoclonal, y dicha recomendación también fue incluida en las guías del IMWG y en las guías de la SAH.

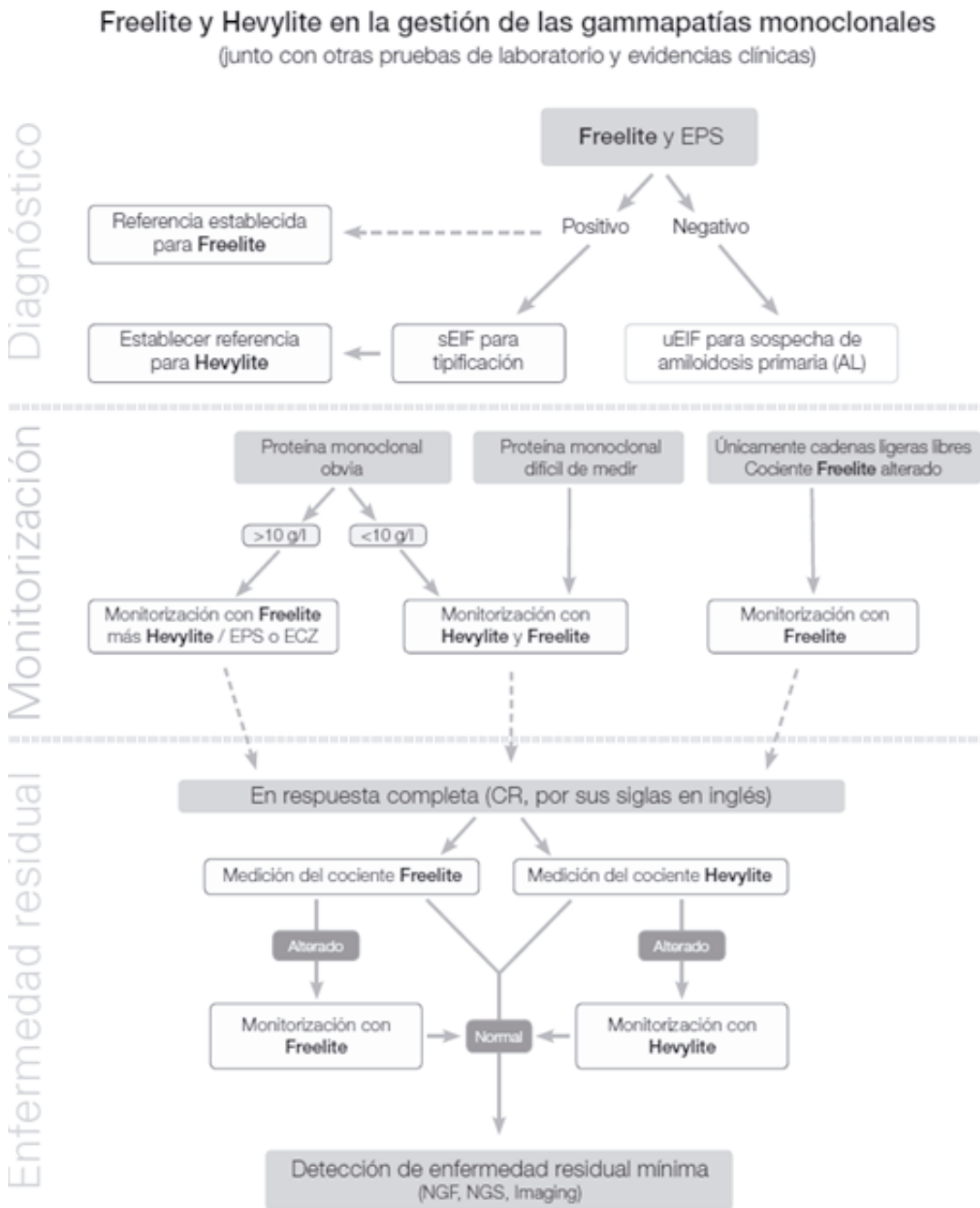


Figura 2. Algoritmo sugerido para la investigación de proteínas monoclonales con Freelite y Hevylite.

La evidencia ha demostrado que el análisis de las CLL en suero en el seguimiento de los pacientes es un marcador sensible e independiente de la evolución de la enfermedad y, por ese motivo, está recomendado por las guías internacionales para el seguimiento de pacientes con MM y amiloidosis AL. Además, el ensayo Hevylite en conjunto con Free-lite permite optimizar este seguimiento pues aporta mayor sensibilidad que las técnicas convencionales en la detección de componente monoclonal, no sufre interferencia por parte de otras proteínas séricas normales y aporta además información sobre la inmunosupresión específica del par de inmunoglobulina no involucrado.

Hevylite permite el monitoreo cuantitativo de proteínas monoclonales difíciles de medir como las que migran en zona beta de la EPS o que se encuentran en bajas concentraciones (<1 g/dL). Las guías de manejo de pacientes con GM recomiendan la cuantificación de componentes monoclonales por EPS aunque se reconozca sus limitaciones en determinados tipos de componentes monoclonales. A pesar de su uso extenso en los laboratorios clínicos, el proceso de cuantificación del componente monoclonal puede presentar elevados coeficientes de variabilidad, ya sea debido al método de integración del pico monoclonal o por el patrón de migración de la propia proteína (co-migración, bandas difusas, múltiples, etc.). En el caso de componentes monoclonales de tipo IgA esta problemática es más frecuente, recomendado que su seguimiento se realice preferentemente por métodos cuantitativos⁽⁹⁾. Desde el

año 2016 el ensayo Hevylite se encuentra incluido en las recomendaciones del IMWG⁽⁹⁾ como alternativa posible a la electroforesis cuando su resultado genere dudas de interpretación.

Identificación de cambios clonales en la recaída

Los tipos de proteínas monoclonales detectados en la recaída/progresión, pueden no ser exactamente los mismos que los observados al diagnóstico⁽¹⁰⁾. En algunos pacientes puede que la recaída se produzca solamente con cadenas livianas libres cuando al diagnóstico se podría detectar también inmunoglobulinas completas (fenómeno conocido como escape de cadena liviana). La incidencia de este fenómeno depende del isotipo original. Zamarin y cols. observaron que:

1. Los pacientes con producción exclusiva de CLL al diagnóstico no mostraron cambios a la recaída en cuanto a su producción de proteína monoclonal.
2. El 68% de los pacientes con producción simultánea de CLL e Ig intacta al diagnóstico cambiaron su tipo de componente monoclonal en la recaída.
3. El 17% de los pacientes con producción exclusiva de Ig intacta al diagnóstico cambió su tipo de componente monoclonal.
4. En el total de la población estudiada, el 44% de los pacientes cambió su tipo de componente monoclonal en la recaída de la enfermedad.

Estos cambios clonales destacan la importancia de utilizar técnicas complementarias como Free-lite y Hevylite con el fin de garantizar que el seguimien-

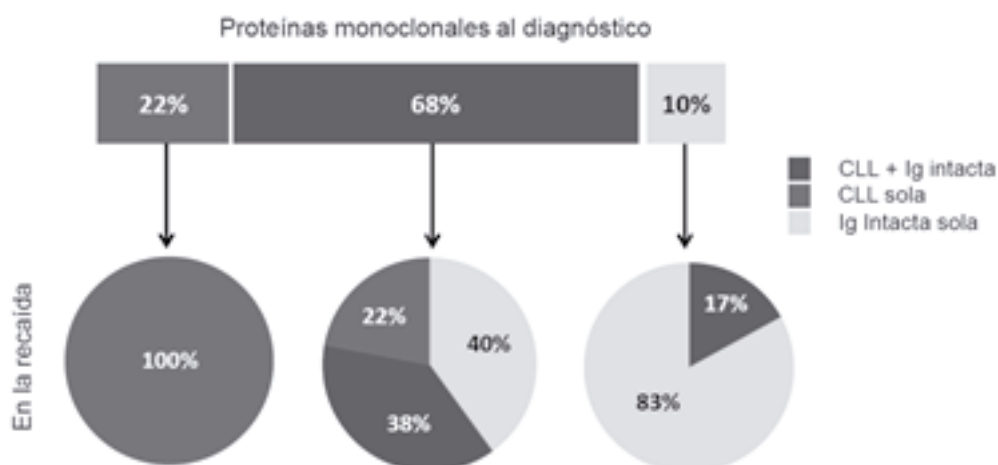


Figura 3. Patrones de expresión de proteína monoclonal al diagnóstico y a la recaída. Adaptado de ⁽¹⁰⁾.

to del paciente sea el más idóneo, minimizando el riesgo de que pueda pasar inadvertido un posible aumento de componente monoclonal producto de un cambio en el patrón de expresión de la proteína monoclonal en la evolución del paciente.

Pacientes tratados con fármacos basados en anticuerpos monoclonales (AcMo)

El uso de anticuerpos monoclonales IgGκ humanos en un paciente con MM IgGκ puede resultar en una proteína monoclonal detectable en sangre periférica que puede malinterpretarse como enfermedad residual en una evaluación de la respuesta (es decir, dar falsos positivos para enfermedad residual). Murata y cols.⁽¹¹⁾ han evaluado el efecto del tratamiento de MM con varios AcMo y el dilema de los picos M falsos positivos a partir de la interpretación de los resultados generados por EPS e IFE y por la determinación de CLL o de HLC en el suero. Los AcMo se añadieron directamente a muestras de sueros normales (no mielomas) y también en dos muestras de pacientes con MM IgGκ (uno en respuesta completa y el otro con pico monoclonal visible en la EPS). Se observó que tanto la EPS como la IFE se volvieron “positivas”, presentando bandas monoclonales visibles y cuantificables, mientras que con Freelite se mantuvo la interpretación clínica de los resultados. Con Hevylite, aunque se observó un aumento de la concentración de IgGκ, se mantuvo la información clínica aportada por el cociente HLC (IgGκ/IgGλ). Se concluyó que mediante el uso de las técnicas de laboratorio más específicas y sensibles, de detección directa y cuantitativa de las proteínas de interés, tanto de las CLL como de los pares específicos de cadena pesada/cadena liviana, no sufren alteraciones significativas en la interpretación clínica.

Recomendaciones en guías internacionales

Desde hace más de una década, distintos organismos internacionales enfocados en las discrasias de células plasmáticas han recomendado el uso de los ensayos de cadena liviana libre en suero en distintas etapas del manejo del paciente con MM y enfermedades afines y en los últimos años han extendido algunas recomendaciones sobre el uso de Hevylite para estos pacientes:

- *International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease*

assessment in multiple myeloma. Kumar S et al. Lancet Oncol 2016; 17:e328-462016. Menciona a Hevylite como una herramienta útil en los pacientes con enfermedad oligosecretora, ya que puede superar las limitaciones de las EPS cuando se realiza el monitoreo del paciente en terapia, sobre todo para los pacientes con MM IgA. También resalta su utilidad para la evaluación de la enfermedad mínima residual, como paso previo a investigaciones de mayor sensibilidad.

- *International Myeloma Working Group 2014 Updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Rajkumar et al. Lancet Oncology 2014; 15:538-548.* Sugiere la utilización de biomarcadores para MM, entre ellos, las CLL en suero.
- *International Myeloma Working Group recommendations for global myeloma care. Ludwig H et al. Leukemia 2014; 28:981-992.*
- *Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management. Kyle RA et al. Leukemia 2010; 24:1121-1127.*
- *International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders. Dispenzieri A et al. Leukemia 2009; 23:215-224.* Incorpora la medición de CLL como prueba recomendada y complementaria a SPE/IFE en el diagnóstico de MM y enfermedades afines.
- *International uniform response criteria for multiple myeloma. Durie BGM et al. Leukemia 2006; 20:1467-1473.* Incorpora la medición de CLL como parámetro a considerar para la evaluación de la respuesta completa estricta.

Conclusiones

- El desarrollo de técnicas específicas, sensibles, que permitan no sólo detectar sino también cuantificar en forma eficiente las proteínas monoclonales marcan un avance significativo para el laboratorio de proteínas que brinda apoyo durante el diagnóstico, pronóstico y seguimiento del paciente con MM y GM.
- En el momento del diagnóstico de MGUS/MMA, Freelite y Hevylite mejoran la estimación del riesgo de progresión ya que ofrecen un valor pronóstico independiente.

• Durante el seguimiento de pacientes con MGUS/MMA, Freelite y Hevylite pueden ayudar a identificar a los pacientes que están en riesgo de progresión inminente a condición maligna. En el seguimiento de los pacientes con MM en terapia, la cuantificación de sus proteínas monoclonales con Freelite y Hevylite permite hacer un seguimiento

eficiente, sensible, aportando información adicional a las técnicas tradicionales, identificando recaídas en forma temprana y/o evaluando la presencia de enfermedad residual. Han sido sugeridas como pruebas “pasaporte” a la evaluación de la enfermedad mínima residual con técnicas de alta complejidad.

Conflictos de interés: La autora declara ser asesora científica de Binding Site Group Ltd.

Bibliografía

1. Bradwell AR, Carr-Smith HD, Mead GP, Tang LX, Showell PJ, Drayson MT et al. Highly sensitive, automated immunoassay for immunoglobulin free light chains in serum and urine. *Clin Chem.* 2001;47(4):673-80.
2. Katzmán JA, Clark RJ, Abraham RS, Bryant S, Lymp JF, Bradwell AR et al. Serum reference intervals and diagnostic ranges for free kappa and free lambda immunoglobulin light chains: relative sensitivity for detection of monoclonal light chains. *Clin Chem.* 2002;48(9):1437-44.
3. Bradwell AR, Harding SJ, Fourrier NJ, Wallis GL, Drayson MT, Carr-Smith HD et al. Assessment of monoclonal gammopathies by nephelometric measurement of individual immunoglobulin kappa/lambda ratios. *Clin Chem.* 2009;55(9):1646-55.
4. Dispenzieri A, Katzmán JA, Kyle RA, Larson DR, Melton LJ, 3rd, Colby CL et al. Prevalence and risk of progression of light-chain monoclonal gammopathy of undetermined significance: a retrospective population-based cohort study. *Lancet.* 2010;375(9727):1721-8.
5. Kyle RA, Durie BG, Rajkumar SV, Landgren O, Blade J, Merlini G et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management. *Leukemia.* 2010;24(6):1121-7.
6. Katzmán JA, Clark R, Kyle RA, Larson DR, Therneau TM, Melton LJ, 3rd 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.
7. Larsen JT, Kumar SK, Dispenzieri A, Kyle RA, Katzmán JA, Rajkumar SV. Serum free light chain ratio as a biomarker for high-risk smoldering multiple myeloma. *Leukemia.* 2012;27(4):941-6.
8. Rajkumar SV. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncology.* 2014;15:e538-e48.
9. 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.
10. Zamarin D, Giralt S, Landau H, Lendvai N, Lesokhin A, Chung D et al. Patterns of relapse and progression in multiple myeloma patients after auto-SCT: implications for patients' monitoring after transplantation. *Bone Marrow Transplantation.* 2012;48(3):419-24.
11. Murata K, McCash SI, Carroll B, Lesokhin AM, Hasoun H, Lendvai N et al. Treatment of multiple myeloma with monoclonal antibodies and the dilemma of false positive M-spikes in peripheral blood. *Clinical Biochemistry.* 2016.



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.