



**VNiVERSiDAD
D SALAMANCA**

“Evolución de los criterios y técnicas para la evaluación de la respuesta al tratamiento en pacientes con mieloma múltiple”

“Evolution of criteria and techniques for the assessment of treatment response in multiple myeloma patients”

TRABAJO DE FIN DE GRADO

FACULTAD DE MEDICINA Y ODONTOLOGÍA

GRADO DE MEDICINA

2018-2024

Autor

Javier Cerezo Ríos

Tutoras

Noemí Puig Morón

María Victoria Mateos Manteca

A mis padres, por el esfuerzo, por los sacrificios, por las oportunidades, por ser refugio y apoyo.

A mis hermanas y mi novia, por el día a día, por la paciencia, por el aliento, por la inspiración, por las risas.

A mis abuelos, por el ejemplo, por el cariño, por abrir caminos entre piedras.

A mis tutoras, por la guía, por los conocimientos, por la dedicación.

Por tanto y por todo.

Gracias.

Índice	2
Resumen.....	3
Abstract	4
Abreviaturas.....	5
Introducción	6
Justificación	7
Hipótesis y objetivos.....	7
Material y métodos	8
Resultados	9
Discusión y conclusiones.....	17
Referencias.....	26

Introducción. El mieloma múltiple (MM) representa un 10% de las neoplasias malignas hematológicas. Se caracteriza por la proliferación de células plasmáticas (CP) en médula ósea (MO) y por la presencia de dolores óseos, síndrome anémico, pérdida de peso e infecciones. En los últimos años, la eficacia de los tratamientos ha aumentado mucho, lo que ha mejorado de manera significativa el pronóstico de los pacientes. En esta situación, el objetivo de este trabajo es analizar la evolución de los criterios de respuesta empleados en los últimos años en los pacientes con MM, así como las técnicas empleadas para definirlos, entendiendo el motivo de los cambios y anticipando las estrategias que se emplearán en un futuro próximo.

Material y métodos. Se realizó una búsqueda bibliográfica en Pubmed utilizando términos relacionados con las técnicas que se utilizan para la evaluación de la respuesta en pacientes con MM. Se aplicaron filtros y se definieron criterios de inclusión y exclusión.

Resultados. La búsqueda arrojó 327 resultados. De ellos, se consideraron importantes para contestar a nuestros objetivos 15. Los artículos seleccionados abordan los diferentes momentos evolutivos de la evaluación de la respuesta, así como de las técnicas utilizadas para ello. Destacan los criterios de Bladé introducidos en 1998, que se basan en la electroforesis e inmunofijación (IFE) de proteínas junto con el estudio de MO mediante microscopía óptica. También se describen los criterios del IMWG (publicados en 2006 y actualizados en 2016) en los que se incorporan nuevas categorías de respuesta (respuesta completa estricta y enfermedad mínima residual negativa) basadas en el uso de técnicas como la inmunohistoquímica, las cadenas ligeras libres, la PET-TC, la citometría de flujo y la secuenciación masiva. El uso de la sangre periférica (SP) como alternativa a la MO comienza a tener resultados prometedores y puede suponer un gran avance en la evaluación de la respuesta.

Discusión. Los criterios iniciales ya no eran suficientemente sensibles para identificar a los pacientes con mejor respuesta y por tanto mejor pronóstico. La llegada de nuevas técnicas más sensibles ofrecía además la oportunidad de aumentar la capacidad de detección tanto de la proteína monoclonal, como de las CP tumorales y las lesiones óseas, mejorando así la evaluación de la respuesta. El estudio de la SP como alternativa al análisis de MO podría permitir una monitorización más frecuente y menos invasiva.

Conclusión. A pesar del carácter crónico e incurable del MM, el uso de técnicas avanzadas para la evaluación de la respuesta al tratamiento puede ayudar a identificar a los pacientes que pueden beneficiarse de una reducción en la intensidad y/o duración de este, logrando personalizar su atención y mejorando el pronóstico de la enfermedad.

Introduction. Multiple myeloma (MM) accounts for 10% of hematological malignancies. It is characterized by the proliferation of plasma cells (PC) in bone marrow (BM) and by the presence of bone pain, anemic syndrome, weight loss and infections. In recent years, the efficacy of treatments has increased, which has significantly improved the prognosis of patients. In this situation, the aim of this work is to analyse the evolution of the response criteria used in recent years in patients with MM, as well as the techniques used to define them, understanding the reason for the changes, and anticipating the strategies that will be used in the near future.

Material and methods. A literature search was performed in Pubmed using terms related to the techniques used for response assessment in patients with MM. Filters were applied and inclusion and exclusion criteria were defined.

Results. The search yielded 327 results. Of these, 15 were considered important for answering our objectives. The articles selected address the different evolutionary stages of response assessment, as well as the techniques used for this purpose. Of note are the Bladé criteria introduced in 1998, which are based on protein electrophoresis and immunofixation (IFE) together with the study of BM by the light microscopy. The IMWG criteria (published in 2006 and updated in 2016) are also described, incorporating new response categories (strict complete response and minimal residual negative disease) based on the use of techniques such as immunohistochemistry, free light chains, PET-CT, flow cytometry and massive sequencing. The use of peripheral blood (PB) as an alternative to BM is beginning to show promising results and may represent a breakthrough in response assessment.

Discussion. The initial criteria were no longer sensitive enough to identify patients with better response and therefore better prognosis. The advent of new, more sensitive techniques also offered the opportunity to increase the ability to detect monoclonal protein, tumoral PC and bone lesions, thus improving response assessment. The study of PB as an alternative to BM analysis could allow for more frequent and less invasive monitoring.

Conclusion. Despite the chronic and incurable nature of MM, the use of advanced techniques for the assessment of response to treatment can help to identify patients who may benefit from a reduction in the intensity and/or duration of treatment, personalizing their care and improving the prognosis of the disease.

Abreviaturas

Abreviatura	Significado
ACAR	Anomalías citogenéticas de alto riesgo
CMF	Citometría de flujo
CP	Célula plasmática
CPMO	Células plasmáticas en médula ósea
CPTC	Célula plasmática tumoral circulante
CRAB	HiperCalcemia, daño Renal, Anemia y afectación ósea (de <i>Bone disease</i>)
ctDNA	DNA tumoral circulante
EE	Enfermedad estable
EM	Espectrometría de masas
EMR	Enfermedad mínima residual
IFE	Inmunofijación
IGH	Cadena pesada de inmunoglobulina
IHQ	Inmunohistoquímica
IMWG	<i>International Myeloma Working Group</i>
MBRP	Muy buena respuesta parcial
MM	Mieloma múltiple
MO	Médula ósea
NGF	<i>Next Generation Flow</i>
NGS	<i>Next Generation Sequencing</i>
PE	Progresión de la enfermedad
PET-TC	Tomografía computarizada combinada con tomografía por emisión de positrones
PM	Proteína monoclonal
RC	Respuesta completa
RCe	Respuesta completa estricta
RM	Respuesta mínima
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
RP	Respuesta parcial
SG	Supervivencia global
SLP	Supervivencia libre de progresión
SP	Sangre periférica
TASPE	Trasplante autólogo en sangre periférica
VPN	Valor predictivo negativo
VPP	Valor predictivo positivo

Introducción

El mieloma múltiple (MM) es una neoplasia maligna que representa aproximadamente el 10 % de las neoplasias hematológicas, siendo la segunda más común tras los linfomas. Se caracteriza por la proliferación de células plasmáticas (CP) tumorales en la médula ósea (MO) (1), que en la mayoría de los casos producen y secretan inmunoglobulinas monoclonales (Ig G, Ig A o cadenas ligeras) detectables en sangre y/o en orina y que son también responsables de la sintomatología de la enfermedad. Desde el punto de vista clínico, la sintomatología más frecuente en el momento del diagnóstico son dolores óseos (70%), síndrome anémico (30%), pérdida de peso (20%) e infecciones (10%). (2)

La incidencia del MM es de 3-5 casos/100.000 habitantes/año y aumenta con la edad, siendo la edad más frecuente al diagnóstico en torno a los 70 años. Es más común en hombres, especialmente de raza negra.

Los resultados del tratamiento del MM han mejorado muy significativamente en los últimos años gracias a la introducción de nuevos fármacos con mecanismos de acción muy variados. Como primera línea, en pacientes jóvenes se emplean regímenes de inducción con cuatro fármacos: Bortezomib, Lenalidomida, Dexametasona (VRD) y Daratumumab (un Ac monoclonal anti-CD38), seguidos de trasplante autólogo de células madre de sangre periférica (TASPE) tras dosis altas de quimioterapia y mantenimiento con Lenalidomida hasta la progresión de la enfermedad. (3–5)

Los pacientes mayores no candidatos a TASPE forman un grupo muy heterogéneo entre cuyas mejores opciones de tratamiento se encuentran VRD, RD + Daratumumab ó VMP (Bortezomib, Melphalan y Prednisona). + Daratumumab. (6–8)

En las sucesivas recaídas se suelen emplear combinaciones de fármacos con un mecanismo de acción diferente a los usados en terapias previas y ajustados a las características de la enfermedad y a la comorbilidad y situación específica de los pacientes. (9)

A pesar de todo esto, el MM sigue siendo incurable (1), aunque el desarrollo de tratamientos combinados, así como la introducción de la inmunoterapia están convirtiéndolo en una enfermedad crónica, con una supervivencia media de más de 10 años en la actualidad.

En general, para monitorizar la respuesta al tratamiento en MM, nos servimos del estudio de la proteína monoclonal (PM) en suero y/u orina como biomarcador tumoral mediante electroforesis e inmunofijación (IFE), de la citometría de flujo (CMF) o la secuenciación masiva que permiten la detección de la CP tumoral en MO y de técnicas de imagen, especialmente la PET-TC, que permiten valorar la afectación ósea y extramedular de la enfermedad.

Justificación

El MM es una neoplasia importante en nuestro medio, produce una gran morbimortalidad y un coste económico significativo para el sistema sanitario.

El desarrollo de fármacos más eficaces hace necesario que aparezcan nuevas técnicas y marcadores que permitan valorar mejor su eficacia y anticipar el potencial beneficio clínico para los pacientes.

La realización de una revisión y búsqueda sistemática de las evidencias científicas que guardan relación con la evolución de los criterios de respuesta y de las técnicas empleadas para definirlos nos ayudará a conocer los cambios que se han producido tanto en el tratamiento como en el pronóstico de la enfermedad en un mismo trabajo. Podremos también plantear qué evidencias deben reforzarse y plantear posibles nuevas líneas de investigación en este sentido.

Hipótesis y objetivos

Los objetivos de este trabajo de investigación son:

1. Estudiar la evolución de los criterios de respuesta al tratamiento empleados en pacientes con MM en los últimos años y de las técnicas necesarias para definirlos.
2. Investigar las causas que han motivado el cambio en los criterios de respuesta.
3. Conocer cuáles son las estrategias que se están investigando actualmente con el fin de evaluar la respuesta al tratamiento.
4. Definir cuál sería la aproximación ideal para evaluar la respuesta al tratamiento en estos pacientes, tanto desde el punto de vista técnico como de su valor clínico.

Material y métodos

Para conseguir nuestros objetivos, se realizó una búsqueda bibliográfica en la base de datos PubMed, que termina con fecha 20/04/2024, con las siguientes palabras clave y requisitos:

- “multiple myeloma” AND (electrophoresis OR “mass spectrometry” OR PET-CT OR immunofixation OR “flow cytometry” OR “free light chains” OR proteomics OR “PCR” OR “optical microscopy” OR NGS).

Posteriormente, se aplicaron los siguientes filtros/criterios de inclusión para seleccionar los artículos:

- Artículos completos disponibles (“Free Full Text”).
- Tipo de artículo: “Clinical Trial” o “Randomized clinical Trial”.
- Publicados en los últimos 10 años.
- Ensayos clínicos realizados en la especie humana.
- En inglés.

Se establecieron los siguientes criterios de exclusión:

- Ensayos clínicos en fase preclínica, fase I y fase II.
- Estudios en pacientes con MM que no aportan información en relación con la respuesta al tratamiento o el pronóstico de la enfermedad.

Para completar la selección de artículos, se realizó la siguiente búsqueda en PubMed:

- “Multiple myeloma” AND (“response criteria” OR “circulating tumor plasma cells” OR “circulating tumor DNA” OR “NGF”).

Se establecieron los siguientes criterios de inclusión para seleccionar los artículos:

- Artículos completos disponibles (“Free Full Text”).
- Publicados en los últimos 10 años.
- Realizados en la especie humana.
- En inglés.

En esta segunda selección de artículos no se aplicaron criterios de exclusión con el fin de revisar toda la literatura disponible.

Se utilizaron guías clínicas de referencia para la obtención de criterios actuales (10,11).

Por último, se incluyeron tres revisiones bibliográficas, que aportaron una visión más global del tema. (12–14)

Se utilizó el gestor bibliográfico Zotero (www.zotero.org).

Resultados

Tras una lectura inicial de títulos y resúmenes, se eliminaron aquellos artículos cuyos objetivos no se ajustaban a nuestro estudio o no aportaban nueva información, y se incluyeron aquellos que sí consideramos importantes.

El número de artículos encontrados con los criterios de búsqueda ya especificados, excluidos tras una revisión inicial y finalmente seleccionados para estudio se detalla a continuación.

Búsqueda	Artículos	Excluidos	Seleccionados
“multiple myeloma” AND (electrophoresis OR “mass spectrometry” OR PET-CT OR immunofixation OR “flow cytometry” OR “free light chains” OR proteomics OR “PCR” OR “optical microscopy” OR NGS)	88	77	11
“multiple myeloma” AND (“response criteria” OR “circulating tumor plasma cells” OR “circulating tumor DNA” OR “NGF”)	239	207	32
Total	327	284	43

De esta selección, consideramos que los artículos más relevantes para contestar a nuestra hipótesis y cumplir nuestros objetivos fueron 15, de los que presentamos a continuación un resumen a modo de tabla. Se incluyen también tres revisiones bibliográficas, que permiten una visión más global del tema e incluyen comentarios acerca de los criterios de respuesta más antiguos. (12–14)

Artículo y referencia	Objetivos	Muestra	Resultados	Conclusiones
Bladé <i>et al.</i> 1998 (12)	<ul style="list-style-type: none"> -Estandarizar criterios para evaluar respuesta al tratamiento en pacientes con MM. Definir la respuesta completa (RC), respuesta parcial (RP), enfermedad estable (EE) y progresión de la enfermedad (PE). 	Revisión sistemática	<ul style="list-style-type: none"> -Se establecen las definiciones en base a los niveles de proteína monoclonal (PM) sérico y/o en la excreción de cadenas ligeras en orina junto a una evaluación de la MO y enfermedad ósea. 	<ul style="list-style-type: none"> -Se estandarizan los criterios de respuesta y de progresión de la enfermedad. Estos criterios permitirán estudiar mejor la respuesta al tratamiento y la comparación de la eficacia de diferentes terapias.
Durie <i>et al.</i> 2006 (13)	<ul style="list-style-type: none"> -Definir RCe (respuesta completa estricta) y MBRP (muy buena respuesta parcial) para permitir una evaluación más precisa de la respuesta al tratamiento. -Incorporar las cadenas ligeras libres (CLL) en suero para evaluar pacientes con MM no secretor u oligosecretor. 	Revisión sistemática	<ul style="list-style-type: none"> -Inclusión de las categorías RCe y MBRP en los criterios de respuesta. -Se incorporan las CLL en suero para la monitorización de pacientes con MM no secretor. 	<ul style="list-style-type: none"> -Se proponen estos criterios para estandarizar y homogeneizar la evaluación de respuesta al tratamiento en todos los países. -Se añaden nuevas categorías a los criterios de respuesta.

Rajkumar et al. 2014 (14)	-Actualizar la definición de MM. - Actualizar parámetros de laboratorio y de imagen que definen CRAB.	Revisión sistemática	-Se actualiza la definición de MM. -Se establecen nuevos criterios radiológicos y de laboratorio para definir enfermedad activa en MM.	-La nueva definición de MM incluye pacientes que se pueden beneficiar del tratamiento de manera más temprana.
Paiva et al. 2020 (15)	-Investigar el impacto de la ausencia de enfermedad mínima residual (EMR) por CMF según los criterios del <i>International Myeloma Working Group</i> (IMWG) en la progresión de la enfermedad.	458	-45% de los pacientes logró EMR indetectable tras la consolidación, lo que se asoció con una reducción del riesgo de progresión del 82% y del 88% en el riesgo de muerte.	-El criterio de respuesta EMR negativa por CMF es útil para valorar la respuesta al tratamiento en MM. -Alcanzar EMR negativa se asocia con una disminución importante del riesgo de progresión o muerte.
Puig et al. 2022 (16)	-Comparar la eficacia de la electroforesis e IFE con la espectrometría de masas (EXENT&FLC-EM) para la detección del CM en pacientes con MM.	223	-Los resultados de la IFE y EXENT&FLC-EM coincidieron en el 80% de los casos. EXENT&FLC-EM logro discriminar 2 cohortes con distintas medianas de supervivencia libre de progresión (SLP) tras la consolidación entre los pacientes con IFE negativa.	-Comparada con la IFE, EXENT&FLC-EM es más sensible para monitorizar la respuesta al tratamiento en pacientes con MM y se asocia con un mayor valor clínico.

Mai et al. 2023 (17)	-Evaluar el uso de la EM para la monitorización del CM en pacientes con MM	480	-La negatividad de la EM se asocia con mejor SLP en todos los puntos de seguimiento analizados, incluso en pacientes en RC. Esta asociación es independiente de otros factores como el R-ISS. -La cinética de la EM antes y tras un año de mantenimiento influye en la SLP de los pacientes.	-La EM es superior a los métodos de monitorización convencionales en pacientes con MM. -Se recomienda combinar los resultados de la citogenética, la EMR y la EM para aumentar su valor pronóstico. individual
Martínez-López et al. 2015 (18)	Evaluar la utilidad clínica del criterio RCe en comparación con la RC convencional. Investigar la influencia de la evaluación de las CLL en suero y la clonalidad de las CP en MO en la definición de RCe.	94	Se observa un tiempo hasta la progresión más largo en los pacientes en RCe en comparación con aquellos en RC, aunque la diferencia no alcanzo significación estadística (62 vs 53 meses, p=0,31)	Los criterios actuales de RCe pueden no ser lo suficientemente sensibles para identificar un subgrupo de pacientes con MM con mejor pronóstico.
Medina et al. 2020 (19)	Comprobar la aplicabilidad y utilidad de la NGS (<i>Next Generation Sequencing</i>), para la detección de EMR en pacientes con MM, comparando los resultados con los obtenidos mediante NGF (<i>Next Generation Flow</i>).	106	La SLP fue mayor en pacientes con EMR indetectable por cualquiera de las técnicas que en aquellos positivos (NGS: 88.7% vs. 56.6%; NGF: 91.4% vs. 50%; p < 0.001 para ambas comparaciones), lo que resulto en un aumento de la SG de 3 años (NGS: 96.2% vs. 77.3%; NGF: 96.6% vs. 74.9%, p < 0.01 para ambas comparaciones).	La NGS tiene resultados similares a la NGF tanto en capacidad de detección como de cuantificación de la EMR y un valor clínico comparable.

			-Utilizando el modelo de regresión Cox, que ambas pruebas sean negativas tuvo resultados parecidos, aunque algo mejores para la NGF tanto en SLP (HR: 0.20, 95% CI: 0.09–0.45, $p < 0.001$) como en SG (HR: 0.21, 95% CI: 0.06–0.75, $p = 0.02$)	
Moreau et al. (20)	Comparar en un estudio prospectivo la resonancia magnética nuclear (RMN) y la PET-TC para la detección de lesiones óseas, y su implicación en el diagnóstico y pronóstico de los pacientes.	134	La normalización de la RMN tras tres ciclos de VRD no se relacionó con el pronóstico de los pacientes. La normalización de la PET-TC tras tres ciclos de RVD (en 32% de los pacientes positivos al diagnóstico) se asocia con una SLP más larga.	-No existen diferencias en la detección de lesiones óseas al diagnóstico entre RMN y PET- TC siendo este último más potente para evaluar el pronóstico de los pacientes.
Biancon et al. 2018 (21)	Investigar la utilidad del DNA tumoral circulante (ctDNA) para evaluar la EMR. -Estudiar relación entre niveles de ctDNA clonal y los resultados clínicos de los pacientes. -Investigar si los niveles de ctDNA pueden complementar la CMF en la detección de EMR.	25	-Los niveles de ctDNA se correlacionaron con los resultados clínicos de los pacientes. -Los pacientes que alcanzaron EMR negativa por CMF mostraron menos clones tumorales de ctDNA y tuvieron una supervivencia más prolongada	- El uso del análisis de ctDNA como herramienta complementaria a MFC puede servir para evaluar la EMR y predecir resultados clínicos en pacientes con MM.
Mazzoti et al. 2018 (22)	-Evaluar si el análisis de la EMR en MM utilizando los reordenamientos VDJ en	42	-Concordancia del 49 % entre los resultados en plasma y en MO. La discrepancia más frecuente fue EMR indetectable en plasma, pero sí en MO.	-La correlación entre el ctDNA y la MO para el análisis de la EMR mediante NGS utilizando solo el reordenamiento de los genes de las inmunoglobulinas es baja.

	plasma podría reemplazar el aspirado de la MO.		- La evaluación de la EMR mediante ctDNA tuvo un VPP del 89% y VPN del 36 % comparada con el análisis en la MO	
Sanoja-Flores <i>et al.</i> 2019 (23)	-Estudiar el impacto pronóstico de la identificación de las células tumorales circulantes en sangre periférica (CTPC) utilizando NGF. - Analizar la relación entre la persistencia de la enfermedad en MO y las CTPC.	137	-Se identificaron CTPC en 26% de los pacientes tras el tratamiento, lo que se asoció con una SLP significativamente inferior a la de los pacientes en los que no se detectaron.	-La presencia de CTPC tras el tratamiento es un factor pronóstico negativo para la SLP y un indicador de progresión inminente
Oliva <i>et al.</i> 2021 (24)	-Evaluar la utilidad de la CMF para detectar EMR. -Investigar la asociación entre alcanzar EMR negativa mediante CMF, SLP y SG. -Analizar cómo influye la Lenalidomida de mantenimiento sobre la EMR.	321	-Alcanzar EMR negativa se asocia con una SLP y SG significativamente mejor en todos los pacientes. -El mantenimiento con Lenalidomida aumenta la tasa de EMR negativa.	-La detección de EMR por CMF es un factor pronóstico muy relevante. -Alcanzar EMR negativa se asocia con una mejor SLP y SG.
Murray <i>et al.</i> 2021 (25)	Revisar la utilidad de la EM en el diagnóstico, seguimiento y monitorización de los pacientes con MM.	Revisión sistemática	-El uso de EM tipo MALDI-TOF para la detección de la proteína monoclonal (PM) proporciona resultados que son, al menos, equivalentes a los de la IFE.	-Se puede emplear la EM como alternativa a la IFE, ya que además cuenta con ventajas añadidas como la capacidad para identificar anticuerpos monoclonales terapéuticos.
Liyasova <i>et al.</i> 2021. (26)	-Analizar la capacidad de EasyM, ensayo no invasivo basado en EM, para monitorizar la PM	26	-EasyM detecto la presencia de PM en 21 pacientes a pesar de los niveles normales de CLL y EMR negativa.	-EasyM tiene unos resultados superiores a las pruebas convencionales, por lo que puede ser una buena herramienta para

	-Capacidad del ensayo para predecir recaída en MM y comparación con pruebas convencionales.		-EasyM tiene capacidad para detectar 0,58 mg/L de PM con sensibilidad muy superior a la de la electroforesis o la IFE.	monitorizar el tratamiento y predecir recaídas.
Kumar et al. 2016 (27)	-Analizar los criterios convencionales de respuesta. - Evaluar tanto las nuevas técnicas de imagen para detectar enfermedad extramedular como para la detección de CP tumorales en MO. -Describir las nuevas categorías de EMR definidas por el IMWG.	Revisión sistemática	-Se definen nuevas categorías de respuesta debido a la alta tasa de RC con los nuevos fármacos. -Se definen nuevas categorías de EMR negativa, que permiten comparar los resultados de los diferentes ensayos clínicos.	- Es necesario realizar una revisión de los criterios de respuesta por el aumento de la eficacia de los tratamientos. -La NGF, NGS y el PET-TC son necesarias para identificar las diferentes categorías de EMR.
Goicochea et al. 2021 (28)	-Evaluar la EMR en pacientes con MM que tengan y que no tengan anomalías citogenéticas de alto riesgo (ACAR) -Identificar diferentes mecanismos que expliquen la resistencia al tratamiento en ambos subgrupos de pacientes. -Establecer la relación entre alcanzar una EMR indetectable y la SLP en pacientes con ACAR.	390	-Aquellos pacientes con ACAR de alto riesgo o estándar que alcanzaron EMR no detectable, SLP a 36 meses superiores al 90%. -Mayor selección clonal en el MM de riesgo estándar y mayor resistencia a los tratamientos mediada por ROS en MM de alto riesgo	-Alcanzar una EMR negativa mejora el pronóstico de pacientes con MM elegibles para TASPE con citogenética de alto riesgo.

<p>Sachpekidis et al. 2017 (29)</p>	<p>-Evaluar el uso combinado de los radiotrazadores 18F-FDG y 18F-NaF para evaluar respuestas al tratamiento en pacientes con MM sometidos TASPE con PET/TC estático y dinámico. -Correlacionar los resultados con parámetros clínicos.</p>	<p>34</p>	<p>-La PET/TC con 18F-FDG muestra una sensibilidad del 57,5% y una especificidad del 100% en la detección de respuesta al tratamiento. -El 18F-NaF PET/TC no mejora la evaluación de la respuesta al tratamiento en comparación con el 18F-FDG PET/TC. - Se observan cambios significativos en los parámetros metabólicos y cinéticos después del tratamiento con ambos radiotrazadores.</p>	<p>-La PET/TC con 18F-FDG tiene un buen rendimiento en la evaluación de la respuesta al tratamiento en pacientes con MM. -El 18F-NaF PET/TC no añade un valor significativo a la evaluación de la respuesta al tratamiento. -La combinación de 18F-FDG y 18F-NaF PET/TC podría aportar información sobre cambios metabólicos y cinéticos en pacientes tratados con TASPE.</p>
--	---	-----------	--	---

A continuación, en base a la información obtenida de los artículos revisados, trataremos de dar respuesta a los objetivos que nos planteábamos en este trabajo de investigación.

¿Cuál ha sido la evolución de los criterios de respuesta al tratamiento empleados en pacientes con MM en los últimos años y de las técnicas necesarias para definirlos?

Los primeros criterios de respuesta se introdujeron por el Comité de Leucemia Crónica y el Grupo de Trabajo en MM (*Chronic Leukemia and Myeloma Task Force*, CLMTF) del Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos en el año 1968 y se revisaron por el mismo grupo en 1973 (12). En ellos, el principal criterio de respuesta era la reducción de la PM en al menos un 50% en relación con el valor basal. En 1972, el Grupo de Estudio de Quimioterapia del Cáncer del Suroeste (*Southwest Cancer Chemotherapy Study Group*, SWOG) añadió la categoría “respuesta objetiva”, definida por la reducción de al menos un 75% en la tasa de síntesis de la PM (no en la concentración) y/o la reducción de al menos un 90% en la excreción de cadenas ligeras en orina mantenida como mínimo 2 meses. (12) En el año 1998 se introdujeron los criterios de Bladé (*European Group for Blood and Marrow Transplantation* [EBMTR], *International Bone Marrow Transplant Registry* [IBMTR] y *Myeloma Working Committee of the Autologous Blood and Marrow Transplant Registry* [ABMTR]) que detallamos en la Tabla 1 (12) y que se fundamentan en el uso de la electroforesis e IFE de proteínas en suero y en orina para cuantificar la concentración de la PM, en el examen del aspirado/biopsia de MO mediante microscopía óptica para cuantificar la cantidad de CP (totales) y en la radiología convencional.

El examen al microscopio óptico de la MO mediante aspirado y/o biopsia era necesario tanto para confirmar la RC como para evaluar la respuesta en el MM no secretor. Primero se evaluaba el CM en suero y orina, y cuando se sospechaba que el paciente había alcanzado RC, se confirmaba con el estudio de la MO. Al diagnóstico se realizaba una serie ósea para valorar la afectación esquelética. El principal problema de la radiografía simple es que es una prueba poco sensible que solo detectaba lesiones cuando éstas son muy avanzadas, y, por lo tanto, tampoco podía usarse en el seguimiento de la enfermedad.

Categorías	Criterios
Respuesta completa (RC)*	<ul style="list-style-type: none"> - Ausencia de PM sérica y en orina mediante IFE, mantenida durante al menos 6 semanas. - <5% de CP en aspirado o biopsia de MO. Si la ausencia de CM se mantiene durante 6 semanas no es necesario repetir el examen, salvo en paciente - s con MM no secretor. - No aumento en el tamaño o número de las lesiones líticas. - Desaparición de los plasmocitomas.
Respuesta parcial (RP)*	<ul style="list-style-type: none"> - Reducción $\geq 50\%$ de la PM sérica, mantenida durante al menos 6 semanas. - Reducción $\geq 90\%$ o a $< 200\text{mg}$ en la excreción de cadenas ligeras en orina de 24 horas durante al menos 6 semanas. - En pacientes con MM no secretor, reducción $\geq 50\%$ en la cantidad de CP en un aspirado o biopsia de MO mantenida durante al menos 6 semanas. - Reducción $\geq 50\%$ del tamaño de los plasmocitomas (en una radiografía o en el examen físico). - No aumento en el tamaño o número de lesiones líticas.
Respuesta mínima (RM)*	<ul style="list-style-type: none"> - Reducción entre 25-49% en el nivel de la PM sérica, mantenida durante al menos 6 semanas. - Reducción entre 50-89% en la excreción de cadenas ligeras en orina de 24 h ($> 200\text{ mg}/24\text{horas}$), mantenida durante al menos 6 semanas. - En pacientes MM no secretor, reducción entre 25-49% en la cantidad de CP en un aspirado o biopsia de MO, mantenida durante al menos 6 semanas. - Reducción entre 25-49% del tamaño de los plasmocitomas (en una radiografía o en el examen físico). - No aumento en el tamaño o número de lesiones líticas.

Tabla 1. Criterios de Bladé (Tabla adaptada a partir de la que se presenta en la referencia 12: no se incluyen las categorías "sin cambios", "plateau", "recaída desde RC" y "progresión"). * Se requieren todos los criterios.

En el año 2006, el IMWG pone de manifiesto la necesidad de actualizar y homogeneizar los criterios para evaluar la respuesta en pacientes con MM. En ese momento, en gran parte de Europa se utilizaban los criterios de Bladé, mientras que, en países como Estados Unidos, Reino Unido y Francia se utilizaban sistemas diferentes. (13) En estos criterios, que detallamos en la Tabla 2, se añaden las categorías respuesta completa estricta (RCe) y MBRP, se incorporan las CLL para valorar pacientes con MM oligosecretor y no secretor y se mejoran algunos aspectos de los criterios previos. Se añade la inmunohistoquímica (IHQ) para la valoración de la presencia de clonalidad en las CPMO residuales como criterio definitorio de RCe y se elimina el periodo de 6 semanas que requerían los criterios de Bladé para confirmar todas las respuestas. (13)

La IHQ es una técnica que permite identificar proteínas en diferentes tejidos utilizando anticuerpos marcados previamente. Por lo tanto, en el contexto del MM, permite discriminar entre CP normales y tumorales en MO utilizando anticuerpos específicos contra las cadenas ligeras de las inmunoglobulinas (κ y λ).

En el caso de las CLL, son fragmentos de las inmunoglobulinas producidas en exceso por las CP tumorales. Las cadenas ligeras se liberan tanto en sangre como en orina, por lo tanto, su determinación es muy útil para evaluar tanto la respuesta al tratamiento como la evolución de la enfermedad. (18)

Categorías	Criterios
RC	<ul style="list-style-type: none"> - IFE negativa tanto en suero como en orina y - Desaparición de posibles plasmocitomas y - ≤ 5 % de CP en MO
RCe	<ul style="list-style-type: none"> - Criterios de RC y - Normalización del cociente de las CLL y - Ausencia de CP clonales en MO mediante IHQ o inmunofluorescencia.
MBRP	<ul style="list-style-type: none"> - PM detectable en suero y orina mediante IFE, pero no mediante electroforesis. <li style="text-align: center;">o - Reducción ≥ 90% de la PM sérica y PM en orina < 100 mg/24 horas.
RP	<ul style="list-style-type: none"> - Reducción ≥ 50 % de la PM sérica y reducción de la PM en orina ≥ 90% o a < 200 mg/24 horas. - Si la PM no es medible ni en suero ni en orina, reducción ≥ 50 % en la diferencia entre la CLL en suero afecta y la no afecta.

	<ul style="list-style-type: none"> - Si la PM no es medible ni en suero ni en orina y tampoco lo son las CLL en suero, reducción en $\geq 50\%$ de CP en MO (siempre que el porcentaje de CP en MO fuese $\geq 30\%$) - Si están presentes basalmente, se requiere también una reducción $\geq 50\%$ en el tamaño de los plasmocitomas.
--	--

Tabla 2. Criterios IMWG 2006 (Tabla adaptada a partir de la que se presenta en la referencia 13: no se incluye la categoría "enfermedad estable").

Estos criterios son complementados y reestructurados en el año 2016 por el IMWG que como novedad más importante incluye y define las categorías de “EMR negativa” por diferentes métodos.

Con el aumento de la eficacia de los tratamientos, los criterios previos ya no eran suficientemente sensibles para identificar a los pacientes con mejor respuesta y por tanto mejor pronóstico (18). La llegada de nuevas técnicas más sensibles ofrecía además la oportunidad de aumentar la capacidad de detección tanto de la PM, como de las CP tumorales y las lesiones óseas mejorando así la evaluación de la respuesta. (10)

Estos criterios del 2016 incluyen la PET/TC, la CMF y la NGS como nuevas técnicas indicadas para la valoración de la respuesta al tratamiento. Introducen en base a éstas las categorías de EMR negativa en MO por CMF o NGF, y de EMR negativa mediante técnicas de imagen, así como la categoría de EMR negativa sostenida, todas ellas detalladas en la Tabla 3. (19, 24)

Categorías	Criterios
EMR negativa inmunofenotípica	Ausencia de CPMO clonales fenotípicamente aberrantes usando la metodología EuroFlow (u otro método validado y equivalente) con una sensibilidad de al menos 10^{-5} .
EMR negativa molecular	Ausencia de CPMO clonales por NGS, entendiéndose por clon a la presencia de al menos 2 lecturas idénticas de DNA en aspirados de MO utilizando la plataforma LymphoSIGHT (u otro método validado y equivalente) con una sensibilidad mínima de al menos 10^{-5}
EMR negativa en pruebas de imagen	EMR negativa (por NGS o CMF) y desaparición de todas las áreas de hiper-captación identificadas en un PET/CT previo o disminución de la captación por

	debajo del SUV mediastínico o del tejido normal circundante.
EMR negativa mantenida	EMR negativa en la MO y en pruebas de imagen con 2 determinaciones separadas entre sí al menos 1 año. Las reevaluaciones subsiguientes pueden usarse para determinar la duración de la negatividad.

Tabla 3. Criterios de EMR del IMWG. Tabla adaptada de Hematoguía Mieloma 2023. Grupo de estudio de Gammapatías monoclonales de Castilla y León. (10) No se incluyen las categorías de respuesta estándar.

La CMF se basa en la detección y cuantificación de CP tumorales utilizando una serie de marcadores específicos de superficie e intracitoplasmáticos que permiten diferenciarlas de las CP normales. Por otro lado, la NGS se basa en amplificar los diferentes reordenamientos de los genes de las inmunoglobulinas, y así identificar aquellos reordenamientos clonales (secuencias con una frecuencia >5%) iguales a los del diagnóstico, logrando así una alta especificidad y sensibilidad en la detección de enfermedad residual tras el tratamiento. (11,19,26) Las características principales de ambas técnicas se resumen en la Tabla 4.

La PET/TAC con 18-FDG es la técnica de elección para evaluar la EMR a nivel de imagen (18). Debido a que combina la sensibilidad de la PET para detectar zonas con alta actividad metabólica y las imágenes anatómicas aportadas por la TC, ha sido incluida por el IMWG como parte de los criterios de EMR (10). Utiliza el trazador 18F-FDG que ha demostrado tener un buen rendimiento a la hora de evaluar la respuesta al tratamiento en pacientes con MM. (29)

	CMF	NGS
Sensibilidad alcanzada	10 ⁻⁵ -10 ⁻⁶	10 ⁻⁶
Aplicabilidad	100%	92-96%
Necesidad muestra basal	No	Si
Cantidad de muestra	10-20 millones de células	1-10 millones de células
Procesamiento	<48 horas	Diferido
Tiempo de resultados	Horas	7-15 días
Evaluación calidad muestra	Si	No
Estandarización	Si (EuroFlow)	En marcha (EuroMRD)

Utilidad demostrada en ensayos clínicos	Sí	Sí
Disponibilidad	Amplia	Limitada

Tabla 4. Características de la CMF y la secuenciación de nueva generación para la determinación de EMR en pacientes con MM. Guía de MM 2021. Grupo Español de Mieloma. (11)

¿Qué causas han motivado los sucesivos cambios en los criterios de respuesta?

Los criterios de Bladé se introducen tras la incorporación de las dosis altas de quimioterapia seguidas de trasplante (autólogo o alogénico) a partir de los años 80, situación en la que las categorías de respuesta que se empleaban no eran adecuadas para anticipar la evolución de los pacientes, sobre todo debido a que no había consenso en la definición de RC. (12)

En 2006, la definición de nuevos criterios de respuesta por parte del IMWG buscaba por un lado facilitar la comparación de la eficacia entre diferentes estrategias terapéuticas y por otro, mejorar su utilidad clínica. Dado que empezaban a aparecer fármacos más eficaces, la necesidad de identificar no solo la respuesta sino de afinar en la calidad de esta se hacía cada vez más evidente. En ese sentido, los nuevos criterios incorporan la definición de RCe, basada en la IHQ (que permite caracterizar mejor las CPMO tras el tratamiento [monoclonales vs policlonales]) y en el cociente de las CLLs (como indicador de clonalidad).

En los últimos años, la mejora de los tratamientos ha puesto en evidencia la necesidad de nuevas técnicas y biomarcadores para monitorizar la eficacia de estos y predecir recaídas, que además faciliten el objetivo de conseguir una medicina más personalizada adaptada a cada paciente. (18,30) Con el uso de combinaciones de fármacos, incluyendo el TASPE y el mantenimiento posterior, más de la mitad de los pacientes con MM alcanzan RC, a pesar de lo cual la mayoría recaen debido a la persistencia de enfermedad que no puede detectarse con los métodos “convencionales” para evaluar la respuesta. En esta situación, se introducen nuevas técnicas como la CMF y la NGS para evaluar la presencia de CP tumorales residuales en MO y la PET/TC para identificar enfermedad extramedular, todas ellas con una sensibilidad muy superior a las utilizadas hasta entonces con el mismo fin. Con ellas se buscaba adaptar la evaluación de la respuesta a la eficacia creciente de los tratamientos, y en base a ellas se definen las nuevas categorías de EMR que pretenden

harmonizar los resultados obtenidos en pacientes con MM, tratados tanto dentro como fuera de los ensayos clínicos.

Con la llegada de nuevos tratamientos, era necesario crear criterios que permitiesen identificar pacientes que pudiesen sacar el máximo beneficio de ello. La adición de los nuevos criterios ampliaba la capacidad de evaluación de la respuesta, lo que facilitaba que pacientes previamente excluidos debido a la falta de enfermedad medible pudiesen ser susceptibles de continuar con su tratamiento. Se buscaba lograr una medida objetiva y cuantificable de la eficacia de los tratamientos y de la duración de la respuesta. Por ello, eran necesarias definiciones más estrictas y estandarizadas de la respuesta. (13)

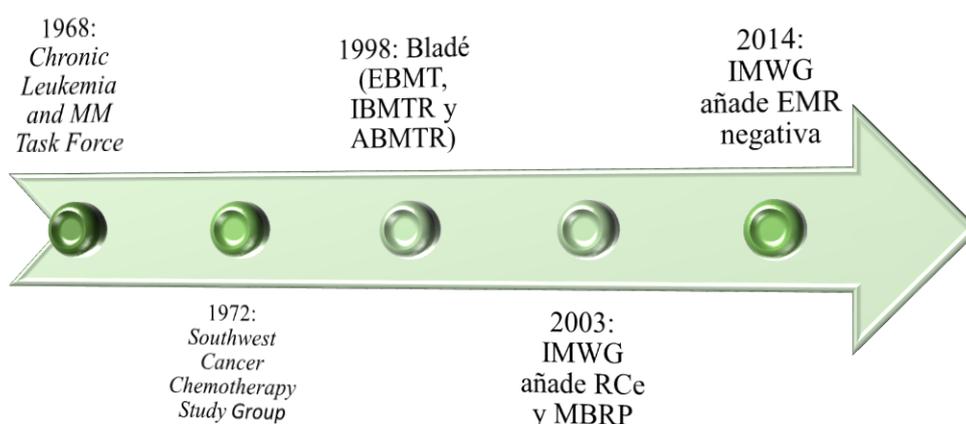


Figura 1. Evolución de los criterios de respuesta al tratamiento empleados en pacientes con MM.

¿Qué estrategias se están investigando actualmente para evaluar la respuesta al tratamiento?

Dadas las limitaciones asociadas al análisis de la MO como fuente para evaluar la enfermedad en pacientes con MM (requiere la realización de un procedimiento invasivo y se limita al análisis de una muestra aislada, que puede no ser representativa de la carga tumoral real del paciente) actualmente se está investigando la sangre periférica (SP) como alternativa para analizar la EMR. La evaluación de la respuesta al tratamiento está

siguiendo una dirección clara hacia el uso de técnicas muy sensibles en muestras fácilmente accesibles entre las que destacan: la espectrometría de masas (EM) para detectar la PM, la NGS para estudiar el ADN tumoral libre circulante (ctDNA) y la CMF optimizada para identificar CP tumorales circulantes (CTPC) (23).

En SP se emplean técnicas parecidas a las usadas en MO, en el caso de la CMF se aplica en un mayor volumen de muestra para aumentar la sensibilidad. Por su parte, el uso de la EM para monitorizar la PM en los pacientes con MM tiene un fundamento doble. Por un lado, la masa molecular de la PM de cada paciente con MM es específica y única de cada paciente y por otro lado la técnica es capaz de identificar esta masa molecular con una gran sensibilidad y especificidad (16,17,25,26). En cuanto a la NGS como método para identificar la presencia de ctDNA puede llevarse a cabo empleando como diana el reordenamiento VDJ de los genes de las inmunoglobulinas u otros, como las mutaciones específicas de la enfermedad. (22)

La EM ha demostrado ser más sensible y específica que la electroforesis y la IF para monitorizar la respuesta de la enfermedad en el suero de los pacientes con MM. (16,17,25, 26)

En relación con el análisis de ctDNA, Mazzoti et al. (22) concluye que no existe correlación entre el ctDNA y la MO para la evaluación de la EMR utilizando técnicas de NGS que identifican el reordenamiento de IGH. Pero también indica que con un mayor conocimiento de la relación entre el ctDNA tumoral y el MM y su posterior aplicación a la evaluación de la respuesta, esta vía de investigación podría ser muy prometedora. (21,31)

En el caso de las CTPC, se ha demostrado mediante CMF que estas células están presentes en el momento del diagnóstico en la gran mayoría de los pacientes con MM y que recuentos más altos se asocian con un peor pronóstico (21,23). Sanoja-Flores *et al.* concluye que la detección de CTPC en sangre periférica es un predictor muy fiable de progresión temprana de la enfermedad y que además se asocia siempre con enfermedad en MO. (23)

¿Cuál sería la aproximación ideal para evaluar la respuesta al tratamiento en pacientes con MM?

A la hora de plantear una aproximación ideal para la evaluación de la respuesta en el paciente con MM, debemos analizar tanto el compartimento medular como extramedular de la enfermedad, tener en cuenta la sensibilidad de las técnicas que vamos a utilizar y el valor clínico de sus resultados, buscando siempre minimizar el número de procedimientos invasivos.

Desde un punto de vista técnico, y basado en la evidencia recogida en este trabajo, podríamos utilizar técnicas como la EM y la cuantificación de CPTC mediante CMF de alta sensibilidad. La combinación de estas técnicas en muestras de SP permite que podamos realizar una monitorización más frecuente y menos invasiva. En el caso del ctDNA analizado mediante NGF, en este momento, no existe evidencia para su inclusión en esta estrategia de evaluación. Además, la PET-TC se ha establecido como la prueba de elección para valorar la afectación ósea y extramedular, superando en valor pronóstico a la RMN.

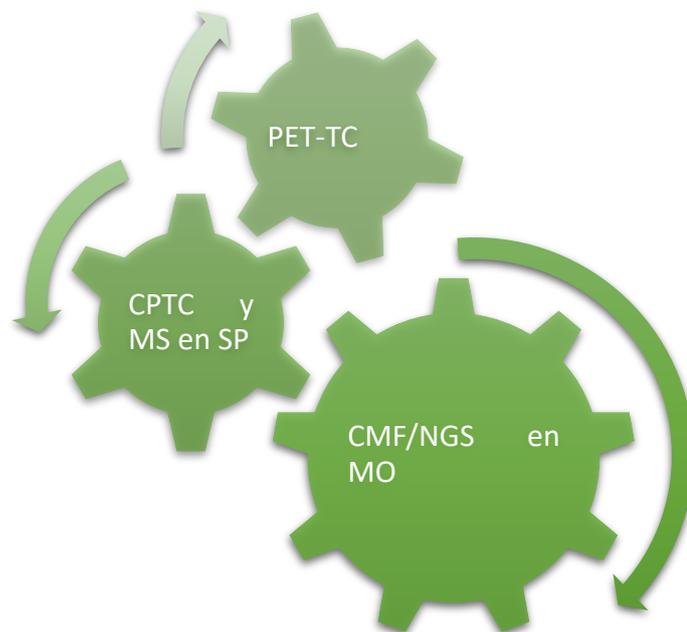


Figura 2. La aproximación ideal a la evaluación a la respuesta en pacientes con MM surge de la complementación entre varias técnicas.

Para concluir, aunque el MM siga siendo considerada como una enfermedad incurable para la mayoría de pacientes y que progresa tras tratamiento para la que es necesaria la realización de técnicas invasivas tanto para el diagnóstico como para la confirmación de

la respuesta, este enfoque busca identificar a aquellos pacientes que puedan beneficiarse de una reducción en la intensidad y/o duración del tratamiento reduciendo así la morbilidad y el coste de la enfermedad y a su vez, adaptando a la evolución de cada paciente el manejo de la enfermedad.

Referencias

1. Zahran AM, Zahran ZAM, Rayan A. Microparticles and PD1 interplay added a prognostic impact in treatment outcomes of patients with multiple myeloma. *Sci Rep.* 3 de septiembre de 2021;11(1):17681.
2. Padala SA, Barsouk A, Barsouk A, Rawla P, Vakiti A, Kolhe R, et al. Epidemiology, Staging, and Management of Multiple Myeloma. *Med Sci Basel Switz.* 20 de enero de 2021;9(1):3.
3. Bonello F, Grasso M, D'Agostino M, Celeghini I, Castellino A, Boccadoro M, et al. The Role of Monoclonal Antibodies in the First-Line Treatment of Transplant-Ineligible Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *Pharm Basel Switz.* 29 de diciembre de 2020;14(1):20.
4. Bazarbachi AH, Al Hamed R, Malard F, Bazarbachi A, Harousseau JL, Mohty M. Induction therapy prior to autologous stem cell transplantation (ASCT) in newly diagnosed multiple myeloma: an update. *Blood Cancer J.* 28 de marzo de 2022;12(3):47.
5. Sonneveld P, Dimopoulos MA, Boccadoro M, Quach H, Ho PJ, Beksac M, et al. Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 25 de enero de 2024;390(4):301-13.
6. Blommestein HM, Beurden-Tan CHY van, Franken MG, Groot CAU de, Sonneveld P, Zweegman S. Efficacy of first-line treatments for multiple myeloma patients not eligible for stem cell transplantation: a network meta-analysis. *Haematologica.* 1 de mayo de 2019;104(5):1026-35.
7. Stockley RJ, Daneshmend TK, Bredow MT, Warnock DW, Richardson MD, Slade RR. Ketoconazole pharmacokinetics during chronic dosing in adults with haematological malignancy. *Eur J Clin Microbiol.* octubre de 1986;5(5):513-7.
8. 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.* 8 de febrero de 2018;378(6):518-28.
9. Harousseau JL, Attal M. How I treat first relapse of myeloma. *Blood.* 24 de agosto de 2017;130(8):963-73.

10. Grupo de estudio de Gammapatías monoclonales de Castilla y León. Hematogüía Mieloma 2023. [Internet]. 2023. Disponible en: <https://www.sehh.es/images/stories/recursos/2023/03/31/guia-mieloma-2023.pdf>
11. Grupo Español MM. Guía de Mieloma Múltiple [Internet]. 2021. Disponible en: <https://www.sehh.es/images/stories/recursos/2021/06/15/Guia-Mieloma-Multiple-21-04-2021.pdf>
12. 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.* septiembre de 1998;102(5):1115-23.
13. Durie BGM, Harousseau JL, Miguel JS, Bladé J, Barlogie B, Anderson K, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia.* septiembre de 2006;20(9):1467-73.
14. 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.* noviembre de 2014;15(12):e538-548.
15. Paiva B, Puig N, Cedena MT, Rosiñol L, Cerdón L, Vidriales MB, et al. Measurable Residual Disease by Next-Generation Flow Cytometry in Multiple Myeloma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 de marzo de 2020;38(8):784-92.
16. Puig N, Contreras MT, Agulló C, Martínez-López J, Oriol A, Blanchard MJ, et al. Mass spectrometry vs immunofixation for treatment monitoring in multiple myeloma. *Blood Adv.* 14 de junio de 2022;6(11):3234-9.
17. Mai EK, Huhn S, Miah K, Poos AM, Scheid C, Weisel KC, et al. Implications and prognostic impact of mass spectrometry in patients with newly-diagnosed multiple myeloma. *Blood Cancer J.* 4 de enero de 2023;13(1):1.
18. 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.* 15 de mayo de 2014;123(20):3073-9.
19. Medina A, Puig N, Flores-Montero J, Jiménez C, Sarasquete ME, García-Alvarez M, et al. Comparison of next-generation sequencing (NGS) and next-generation flow (NGF) for minimal residual disease (MRD) assessment in multiple myeloma. *Blood Cancer J.* 30 de octubre de 2020;10(10):108.
20. Moreau P, Attal M, Caillot D, Macro M, Karlin L, Garderet L, et al. Prospective Evaluation of Magnetic Resonance Imaging and [18F]Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography-Computed Tomography at Diagnosis and Before Maintenance Therapy in Symptomatic Patients With Multiple Myeloma Included in the IFM/DFCI 2009 Trial: Results of the IMAJEM Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 de septiembre de 2017;35(25):2911-8.

21. Biancon G, Gimondi S, Vendramin A, Carniti C, Corradini P. Noninvasive Molecular Monitoring in Multiple Myeloma Patients Using Cell-Free Tumor DNA: A Pilot Study. *J Mol Diagn JMD*. noviembre de 2018;20(6):859-70.
22. Mazzotti C, Buisson L, Maheo S, Perrot A, Chretien ML, Leleu X, et al. Myeloma MRD by deep sequencing from circulating tumor DNA does not correlate with results obtained in the bone marrow. *Blood Adv*. 13 de noviembre de 2018;2(21):2811-3.
23. Sanoja-Flores L, Flores-Montero J, Puig N, Contreras-Sanfeliciano T, Pontes R, Corral-Mateos A, et al. Blood monitoring of circulating tumor plasma cells by next generation flow in multiple myeloma after therapy. *Blood*. 12 de diciembre de 2019;134(24):2218-22.
24. Oliva S, Bruinink DHO, Rihova L, D'Agostino M, Pantani L, Capra A, et al. Minimal residual disease assessment by multiparameter flow cytometry in transplant-eligible myeloma in the EMN02/HOVON 95 MM trial. *Blood Cancer J*. 3 de junio de 2021;11(6):106.
25. Murray DL, Puig N, Kristinsson S, Usmani SZ, Dispenzieri A, Bianchi G, et al. Mass spectrometry for the evaluation of monoclonal proteins in multiple myeloma and related disorders: an International Myeloma Working Group Mass Spectrometry Committee Report. *Blood Cancer J*. 1 de febrero de 2021;11(2):24.
26. Liyasova M, McDonald Z, Taylor P, Gorospe K, Xu X, Yao C, et al. A Personalized Mass Spectrometry-Based Assay to Monitor M-Protein in Patients with Multiple Myeloma (EasyM). *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 15 de septiembre de 2021;27(18):5028-37.
27. 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*. agosto de 2016;17(8):e328-46.
28. Goicoechea I, Puig N, Cedena MT, Burgos L, Cerdón L, Vidriales MB, et al. Deep MRD profiling defines outcome and unveils different modes of treatment resistance in standard- and high-risk myeloma. *Blood*. 7 de enero de 2021;137(1):49-60.
29. Sachpekidis C, Hillengass J, Goldschmidt H, Wagner B, Haberkorn U, Kopka K, et al. Treatment response evaluation with 18F-FDG PET/CT and 18F-NaF PET/CT in multiple myeloma patients undergoing high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. enero de 2017;44(1):50-62.
30. Paiva B, Cedena MT, Puig N, Arana P, Vidriales MB, Cordon L, et al. Minimal residual disease monitoring and immune profiling in multiple myeloma in elderly patients. *Blood*. 23 de junio de 2016;127(25):3165-74.
31. Kis O, Kaedbey R, Chow S, Danesh A, Dowar M, Li T, et al. Circulating tumour DNA sequence analysis as an alternative to multiple myeloma bone marrow aspirates. *Nat Commun*. 11 de mayo de 2017;8:15086.

