

Dauginė mieloma sergančių pacientų serumo elektroforezės oligokloninių juostų reikšmė po autologinės kaulų čiulpų transplantacijos. Klinikinis atvejis

Goda Aleknavičiūtė-Valienė¹, Rėda Matuzevičienė^{1,2}, Dalius Vitkus^{1,2}

¹Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Laboratorinės medicinos centras

Center of Laboratory Medicine, Vilnius University Hospital Santaros Klinikos

²Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Biomedicinos mokslų instituto Fiziologijos, biochemijos, mikrobiologijos ir laboratorinės medicinos katedra

Department of Physiology, Biochemistry, Microbiology and Laboratory Medicine, Institute of Biomedical Sciences, Faculty of Medicine, Vilnius University

El. paštas: goda.aleknaviciute@santa.lt

Santrauka

Įvadas. Dauginė mieloma yra piktybinė kaulų čiulpuose randamų plazminių ląstelių liga. Sergamumas šia liga pasaulyje kasmet didėja, o ypač Jungtinėse Amerikos Valstijose, Australijoje ir Europoje. M baltymas yra laikomas vienu svarbiausių ligos aktyvumo žymenų vertinant paciento atsaką į gydymą. Tačiau po chemoterapijos ir ypač autologinės kaulų čiulpų transplantacijos pacientų kraujo serumo baltymų elektroforezės metodu aptinkama oligokloninių juostų, kurių diagnostinė reikšmė ir vertinimas nėra iki galo aiškūs.

Šio darbo tikslas yra apžvelgti kraujo serumo oligokloninių juostų diagnostinę reikšmę, pasiūlyti jų vertinimo gaires ir aprašyti tai įrodantį klinikinį atvejį.

Tyrimo medžiaga ir metodai. Atlikta dauginė mieloma sergančios pacientės kraujo serumo mėginių analizė kapiiliarinės elektroforezės (Sebia, Prancūzija) ir imunofiksacijos (Sebia, Prancūzija) metodais. Analizuoti tyrimų duomenys, gauti prieš autologinę kaulų čiulpų transplantaciją ir po jos.

Tyrimo rezultatai. Elektroforezės tyrimais nustatyta, kad po antrosios autologinės kaulų čiulpų transplantacijos praėjus 5 mėn., originalaus monoklono nebėra, tačiau matomos intensyvios ir ryškios IgG kapa ir lambda oligokloninės juostos. Identifikuota, kad šių juostų imunoglobulinų izotipas bei elektroforezinis judrumas pasikeitė, tad jos yra oligokloninės regeneracijos atspindys.

Išvados. Kraujo serumo oligokloninės juostos atspindi praeinančią būklę, kuri yra siejama su ilgesniu išgyvenamumu be ligos progresavimo ir su bendru išgyvenamumu po autologinės kaulų čiulpų transplantacijos. Šias juostas būtų galima naudoti kaip žymenį, rodantį normalią imuninės sistemos veiklą ir regeneraciją. Svarbu tinkamai įvertinti kraujo serumo baltymų elektroforezės tyrimų rezultatus, siekiant užkirsti kelią klaidingai teigiamų tyrimo rezultatų interpretacijai, tad privalu lyginti to paties paciento kraujo serumo baltymų elektroforezės rezultatus prieš gydymą ir po jo ir tinkamai identifikuoti pradinį paciento M baltymą.

Reikšminiai žodžiai: dauginė mieloma, oligokloninės juostos, elektroforezė, M baltymas.

ĮVADAS

Dauginė mieloma (DM) yra kaulų čiulpuose randamų plazminių ląstelių piktybinė liga. Sergamumas šia liga pasaulyje kasmet didėja, o ypač Jungtinėse Amerikos Valstijose, Australijoje ir Europoje. Pasaulio sveikatos organizacijos padalinio – Tarptautinės vėžio tyrimų agentūros (angl. *International Agency for Research on Cancer*, IARC) duomenimis, tai antras pagal dažnumą kraujodaros organų navikas, o naujausi duomenys rodo, kad 2020 m. nustatyta 176 404 nauji DM atvejai [1]. Lietuvoje kasmet diagnozuojama apie 150 naujų atvejų, nors sergamumas šia liga ypač didėja tarp vyresnio amžiaus vyrų (≥50 metų), tačiau mirtingumas nuo DM, kaip ir pastarąjį dešimtmetį, toliau mažėja dėl vis tobulėjančių gydymo metodų. Vienas

svarbiausių aspektų išlieka tinkama ir tiksli šios ligos diagnostika. Kadangi sergant šia liga vyksta piktybinė plazminių ląstelių klonų proliferacija, ji dažniausiai yra siejama su cirkuliuojančiais monokloniniais imunoglobulinais. Daugeliu atvejų kraujo serumo baltymų kapiliarinės elektroforezės (KE) būdu aptinkamas vienas ryškus pikas – imunoglobulinas, susidarantis iš vieno tipo sunkiosios grandinės (G, A, D, E arba M) ir vieno tipo lengvosios grandinės (kapa arba lambda), o atliekant imunofiksaciją (IF) pastebimas to paties izotipo ir elektroforezinio mobilumo M baltymas. Toks imunoglobulinas 80 % atvejų yra sudarytas iš IgG kapa grandinių. Šis monoklono pikas KE vadinamas M baltymu. Šis baltymas yra laikomas vienu svarbiausių ligos žymenų stebint pacientą gydymo laikotarpiu. Tačiau 15–20 % DM atvejų gali būti gaminamos tik laisvos

lengvosios grandinės, o itin retai, 1–2 % atvejų, mielominės ląstelės gamina labai mažai arba visai neišskiria M baltymo. Tokia būklė vadinama nesekretuojančia mieloma [2]. Tačiau po chemoterapijos ir ypač autologinės kaulų čiulpų transplantacijos (auto-KKLT) tokių pacientų elektroforezės tyrimų metodais vis dažniau aptinkama oligokloninių juostų, kurių reikšmė ir vertinimas nėra iki galo aiškūs. Šio darbo tikslas yra apžvelgti po chemoterapijos ar autologinės kaulų čiulpų transplantacijos atsirandančių oligokloninių juostų reikšmę ir svarbą, pasiūlyti jų vertinimo gaires bei aprašyti tai įrodantį klinikinį atvejį.

OLIGOKLONINĖS JUOSTOS

Per pastaruosius dešimtmečius dauginės mielomos gydymas reikšmingai vystėsi ir tobulėjo – nuo polichemoterapijos ir autologinės kaulų čiulpų transplantacijos iki sėkmingo naujų vaistų – proteosomų inhibitorių, imunoterapijos ar monokloninių antikūnų pritaikymo. Baltymų elektroforezės ir imunofiksacijos (IF) tyrimai laikomi aukso vertės DM diagnostikos standartu. Kartu atliekami ir kaulų čiulpų aspirato ir biopsijos tyrimai siekiant įvertinti mielominių ląstelių proporciją, jų kloniškumą bei genetinius pokyčius. Pritaikius šiuolaikinius gydymo metodus pastebima, kad praėjus apie 2 mėnesiams po auto-KKLT naujo kraujo serumo M baltymo gali būti aptinkama elektroforezės tyrimais net 73 % pacientų [2–4]. Šio M baltymo gali būti neaptinkama KE metodu, tačiau IF jis identifikuojamas apie 70 % atvejų. Svarbiausia, jog šis baltymas skiriasi nuo pradinio originalaus M baltymo, nustatyto prieš pradedant gydymą. Šiam fenomenui apibūdinti vartojami įvairūs pavadinimai, pavyzdžiui, oligokloninės juostos (OJ), oligokloniniai imunoglobulinai, atipinės baltymų juostos, atipiniai IF modeliai, antrinė neapibrėžtos reikšmės gamapatija (MGUS), imunoglobulinų izotipų pasikeitimas [2]. Esant tokiam dideliu skirtingų sinonimų kiekiui reikėtų harmonizuoti ir apibrėžti vieną šioms juostelėms apibūdinti vartotiną terminą. Kadangi dažniausiai matoma ne viena, o keletas juostelių, formuojančių oligokloninį vaizdą, todėl autoriai siūlo vartoti terminą „oligokloninės juostos“. Svarbu žinoti, kad oligokloninių juostų sąvoka taip pat vartojama likvoro izofokusavimo radiniams vertinti diagnozuojant išsėtinę sklerozę, tačiau su oligokloninėmis juostomis, nustatomomis DM sergančių pacientų elektroforezės tyrimais, nėra susijusios.

Oligokloninės juostos gali būti kelių tipų: gali būti nustatomas kitas imunoglobulino izotipas arba tas pats imunoglobulino izotipas, tačiau skirtingo elektroforezinio mobilumo [5]. Šių juostų atsiradimo kelias nėra visapusiškai ištirtas. Tikėtina, kad jį nulemia ne vienas veiksnys ar procesas. Tačiau pagrindinė hipotezė yra ta, kad OJ – tai kaulų čiulpų gerybinių B ląstelių pirmtakų regeneracijos produktas ir imuninės sistemos atsakas po auto-KKLT ir (ar) chemoterapijos [2]. Toks OJ atsakas, atsirandantis tik po chemoterapijos, dažniausiai pastebimas gydant naujaisiais vaistais – bortezomibu, talidomidu, lenalidomidu ar melfalanu. Įdomu tai, kad OJ trumpiau aptinkamos tiems pacientams, kuriems buvo atlikta auto-KKLT, nei tiems, kuriems taikyta tik chemoterapija [6].

OJ buvimas yra praeinanti būklė, kuri gali išlikti nuo 1 iki 22 mėnesių, tačiau yra aprašyta atvejų, kai OJ buvo randamos net devynerius metus. OJ atsiradimas po auto-KKLT yra siejamas su palankiu rezultatu ir gera prognoze [5–8]. Nustatyta, jog pacientų po auto-KKLT kohortoje vertinant atsaką OJ siejamas su ilgesniu išgyvenamumu ligai neprogresuojant (angl. *progression-free survival*) ir su bendru išgyvenamumu (angl. *overall survival*) [5, 7, 9]. Esama siūlymų šias juostas naudoti kaip normalios imuninės sistemos veiklos ir regeneracijos žymenį [9–10]. Teigiamą OJ reikšmę įrodo ir tai, jog pacientų, kuriems randamos šios juostos, kaulų čiulpų mėginiuose mikroskopijos būdu atipinių plazminių ląstelių neaptinkama, o tėkmės citometrijos metodu nerandama kloninių ląstelių [5]. Šiems pacientams taip pat nustatoma statistškai reikšmingai mažiau CD8 T ląstelių bei didesnis CD4/CD8 santykis, o tai reiškia greitesnį T ląstelių atsistatymą [5]. Svarbu ir tai, jog molekuliniiais tyrimais įrodyta, kad pacientams, pasiekusiems visišką remisiją, tačiau randant OJ, plazminės ląstelės būna nepiktybinio klonų kilmės [7, 11]. Tačiau pastebėta, kad esant OJ reikėtų kritiškai vertinti serumo laisvų lengvųjų grandinių (SLG) kiekybinį tyrimą, kuris naudojamas stebint pacientų gydymo eigą. OJ klaidingai padidina kapą ir lambda laisvų lengvųjų grandinių santykį [4, 12].

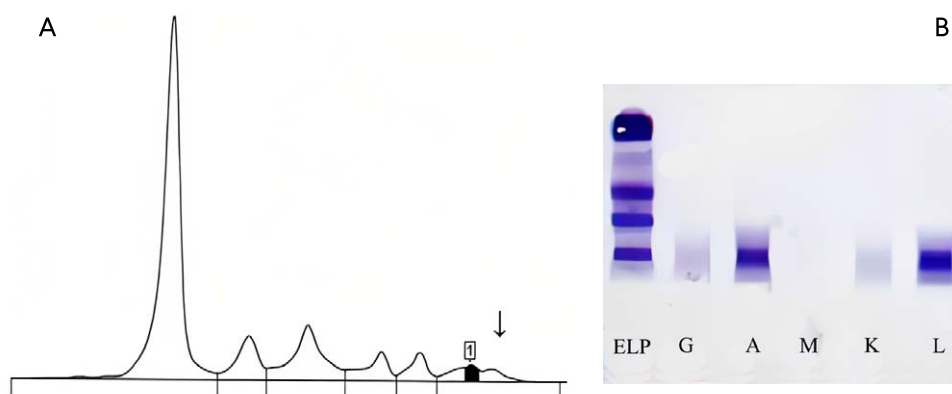
Situacijos, kai atliekant serumo baltymų elektroforezę aptinkamos OJ, yra gana nauja problema, todėl kol kas nėra aiškių rekomendacijų, kaip reikėtų vertinti tokius atvejus. Pasak Tarptautinės mielomos darbo grupės (angl. *International Myeloma Working Group*, IMWG) vertinant mielominės ligos gydymo atsaką, ypatingą dėmesį reikėtų skirti atsiradusiam kitokiam monokloniniam baltymui nei originalus M baltymas. Tokių serumo baltymų elektroforezės rezultatų interpretacija turi būti atliekama itin atidžiai, nepamirštant visiško atsako į gydymą (angl. *complete response*), kuris siejamas su imuninės sistemos oligoklonine regeneracija [13]. Europos kraujo ir kaulų čiulpų transplantacijos (angl. *European Blood and Marrow Transplantation*, EBMT) kriterijuose pabrėžiama, kad, atsiradus naujam monokloniniam baltymui, bet neradus originalaus M baltymo, reikia įvertinti visiško atsako į gydymą galimybę [14]. Tačiau net tiksliai įvertinus originalaus M baltymo migracijos vietą dažnai yra sunku nustatyti, ar po gydymo gautos juostos migruoja į tą pačią padėtį. IF ir (ar) KE metodais aptikus OJ, jos gali būti klaidingai palaikytos patologiniu M baltymu ir tuo remiantis klaidingai nustatyta progresuojanti liga ar jos atkrytis ir dėl to nepagrįstai pakeista gydymo taktika [8]. Taip pat nukenčia ir paciento psichologinė būklė. Be to, klaidingai įvertinus OJ kaip M baltymą, pacientui užkertamas kelias dalyvauti klinikiniuose tyrimuose, kurie suteikia galimybę išbandyti naujus vaistus ar palyginti jau taikomus gydymo būdus. Taip pat pacientui yra atliekama daugiau tyrimų ir jis yra atidžiau stebimas, nei įprastai gydant ligą. Taip prisidedama prie kitų ta pačia liga sergančių pacientų gydymo gerinimo. Verta paminėti, kad IgG kapą yra dažniausiai nustatomas oligokloninio atsako imunoglobulinas, aptinkamas apie 30 % pacientų [2, 4]. Kadangi sergant daugine mieloma dažniausiai aptinkamas ir IgG kapą imunoglobulinas, gali būti sunku nustatyti, ar tam tikra IgG

kapa juosta yra pradinės ligos, ar oligokloninio atsako vystymosi atspindys. Taigi, OJ trukdo vertinti kraujo serumo baltymų elektroforezės rezultatus ir gali lemti klaidingą šių rezultatų interpretaciją. OJ vertinimą palengvintų geresnės skiriamosios gebos tyrimo metodas. Tai tampa ypač aktualu, kai OJ ir pirminio piktybinio klonų sekretuojamas imunoglobulinas yra tokios pačios sudėties [2]. Vienas iš galimų, geresne skiriamąja geba pasižyminčių tyrimo metodų yra izoelektrinis fokusavimas (IEF). Atliekant IEF analizę baltymai yra fokusuojami gelyje pagal pH gradientą [9]. Jei tradiciniais metodais – KE ir IF – yra sunku nustatyti, ar tai yra originalus M baltymas, ar atsako į gydymą žymuo, IEF metodu šiuos du atvejus galima gana lengvai atskirti. Jei mėginyje yra OJ, IEF gelyje bus matomas atsitiktinis juostų vaizdas, o jei mėginyje yra monokloninio baltymo, bus matomos

ryškios vienodu atstumu, tarsi kopėtėlės išsidėsčiusios juostos [9]. Būtent toks monokloninio baltymo vaizdas susidaro dėl imunoglobulino mikroheterogeniškumo – deamidavimo potranslacinės modifikacijos metu. Deja, nesant prieinamų komercinių rinkinių, šį metodą nėra patogu taikyti įprastoje klinikinėje praktikoje.

KLINIKINIS ATVEJIS

Septyniasdešimties metų moteriai diagnozuota dauginė mieloma – IgA lambda variantas, II R-ISS stadija (angl. *Revised Multiple Myeloma International Staging System*, R-ISS), nustatyta 1q duplikacija. Prieš gydymą KE aptiktas M baltymas gama frakcijoje (8,7 g/l, 12,3 %), o IF gautas IgA lambda monoklonas, migruojantis į gama frakcijos vidurinę dalį (1 pav.).

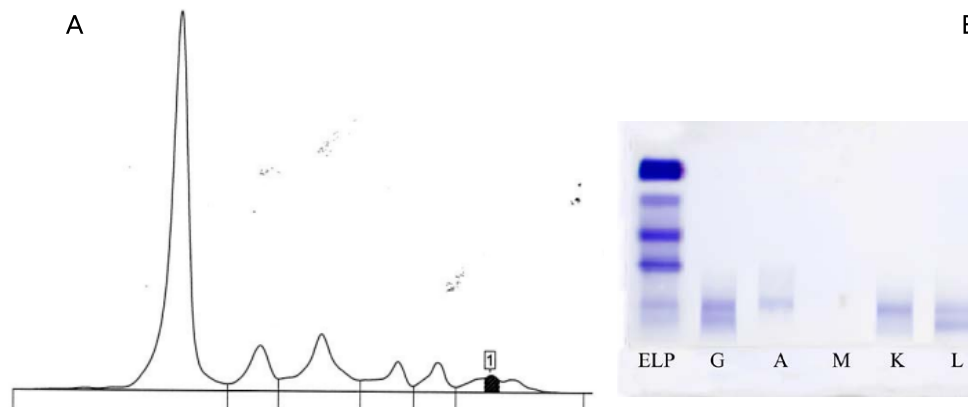


1 pav. Kapiliarinės elektroforezės (A) ir imunofiksacijos (B) tyrimų rezultatai prieš pradedant gydymą

Fig. 1. Capillary electrophoresis (A) and immunofixation tests (B) results before starting treatment

Skirtas gydymas pagal IRD protokolą (iksazomibas, lenalidomidas ir deksametazonas), 4 kursai, ir po 4 mėn. atlikta auto-KKLT. Po auto-KKLT taikytas palaikomasis gydymas pagal IR protokolą, tačiau po 8 mėn. nustatytas mielomos progresavimas. Taikytas antros eilės gydymas 4xKRD (karfilzomibas, lenalidomidas ir deksametazonas), gydymo metu liga toliau progresavo. Taikyti 2xVTDPACE (bortezomibas (Velcade), talidomias,

deksametazonas, platina, adriamicinas, ciklofosfamidai ir etopozidas) kursai, pasiekta dalinė remisija. Dar po 8 mėn. atlikta antroji gelbstinti auto-KKLT. Praėjus 2 mėn. po antrosios auto-KKLT, atlikus KE, gama frakcijoje aptikta labai nedaug M baltymo (1,2 g/l, 1,8 %). Svarbu tai, kad gama frakcijoje toliau link katodo buvo matomas fiktyvus antrasis pikas, migruojantis toliau, nei originalus paciento monoklonas (2 pav., A).



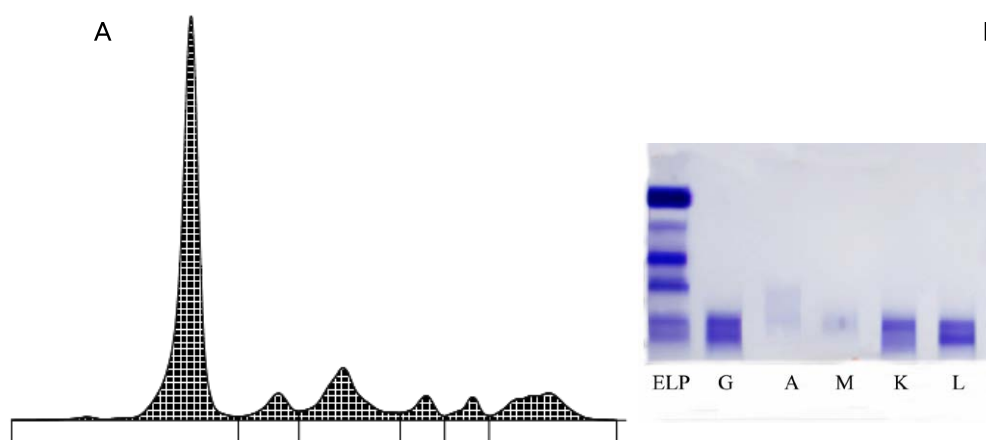
2 pav. Kapiliarinės elektroforezės (A) ir imunofiksacijos tyrimų (B) rezultatai praėjus 2 mėn. po auto-KKLT

Fig. 2. Capillary electrophoresis (A) and immunofixation tests (B) results after 2 months post transplantation

Tačiau atlikus IF buvo matyti itin mažai originalaus IgA lambda M baltymo, bet kartu buvo matomos ir oligokloninės juostos, kurias lengva klaidingai įvertinti kaip IgG kapa ir lambda oligokloną (2 pav., B). Po dar 3 mėn. atlikus KE gama frakcijoje aptiktas oligokloninei regeneracijai būdingas

vaizdas – banguotas kreivės viršus, kur esamų pikų negalima išskirti kaip oligoklono (3 pav., A).

IF metu originalaus monoklono jau nerandama, tačiau matomos intensyvios ir ryškios IgG kapa ir lambda oligokloninės juostos (3 pav., B).



3 pav. Oligokloninei regeneracijai būdingas kapiliarinės elektroforezės vaizdas praėjus 5 mėn. po auto-KKLT (A); imunofiksacijos tyrimų rezultatas praėjus 5 mėn. po auto-KKLT (B)
Fig. 3. Typical oligoclonal regeneration capillary electrophoresis result image after 5 months post transplantation (A); Immunofixation test result after 5 months post transplantation (B)

Kadangi aiškiai matyti pasikeitęs imunoglobulinų izotipas ir kitoks nei originalaus monoklono elektroforezinis juostų judrumas, darytina išvada, kad atsiradusios juostos yra oligokloninės regeneracijos, bet ne patologinės plazminių ląstelių klonų proliferacijos atspindys.

DISKUSIJA

Oligokloninės juostos daugine mieloma sergantiems pacientams po chemoterapijos, o ypač po auto-KKL, nėra retas reiškinys. Šios juostos sunkina serumo baltymų elektroforezės tyrimų vertinimą, sukeldamos galimai klaidingas rezultatų interpretacijas, kai šios juostos palaikomos patologiniu M baltymu. Tačiau OJ atsiradimas siejamas su reikšmingu piktybinių plazminių ląstelių klonų sumažėjimu ir, nerandant originalaus M baltymo, parodo pasiektą visišką remisiją. Siekiant išvengti painiavos vertinant galimą ligos atkrytį ar remisiją, svarbu harmonizuoti (suvienodinti) atsiradusių naujų juostų pavadinimą. Straipsnio autoriai siūlo jas vadinti oligokloninėmis juostomis. Pateiktas klinikinis atvejis puikiai iliustruoja, kaip svarbu visapusiškai įvertinti gautus elektroforezinių tyrimų rezultatus. Laboratorinės medicinos gydytojas ar medicinos biologas, prieš pateikdamas išvadą ir patvirtindamas atlikto tyrimo atsakymą, privalo peržiūrėti paciento ligos istorijos įrašus, įvertinti taikytą gydymą ir nuspręsti, ar galima tikėtis interferencijos. Kartu labai svarbu užtikrinti komandinį darbą – glaudų laboratorijos ir gydytojų hematologų bendradarbiavimą.

Kadangi OJ rezultatus būtina vertinti ir interpretuoti itin kruopščiai ir atsargiai, autoriai siūlo tokį elektroforezinių migracijos profilių vertinimo kelią:

1. Palyginti elektroforezinius paciento baltymų profilius prieš ir po gydymo.
2. Kitiškai svarbu patvirtinti, jog tarp migruojančių oligokloninių juostų nėra tokių pat juostų – to paties izotipo, migruojančių tokioje pačioje vietoje – kaip paciento originalaus M baltymo.
3. Identifikavus, jog tai nėra originalus M baltymas, jo kiu būdu tokių OJ neįvardyti kaip monokloninio baltymo, o charakterizuoti OJ izotipą ir elektroforezinį mobilumą.

IŠVADOS

Svarbu įsitikinti, jog tarp migruojančių OJ nėra paciento originalaus M baltymo – to paties izotipo ir elektroforezinio judrumo. Nustačius tokią juostą, negalima teigti, jog originalus M baltymas išnyko, tad visiškai remisija dar nepasiekta. Be abejo, visišką remisiją patvirtina ne tik serumo ir šlapimo baltymų elektroforezės tyrimai, kai jais nustatoma, jog M baltymo nebėra, bet ir tai, kad plazminių ląstelių kiekis kaulų čiulpu aspirate yra $\leq 5\%$. Taigi, tinkamas elektroforezinių tyrimų įvertinimas be klaidingai teigiamų rezultatų leidžia tiksliai stebėti paciento ligą ir būklę bei parinkti tinkamą gydymą. Autorių siūlomas rezultatų interpretacijos variantas: „Rastos silpnos juostelės (pvz. tipas IgG kapa), kurių elektroforezinis mobilumas skiriasi nuo originalaus M baltymo. Rezultatas suderinamas su oligoklonine regeneracija.“ Be abejo, kartu su OJ aptinkant ir originalų M baltymą būtina tai paminėti aprašant jo izotipą.

Gauta: 2023 02 07

Priimta spaudai: 2023 04 18

Summary

IMPLICATIONS OF BLOOD SERUM ELECTROPHORESIS OLIGOCLONAL BANDS IN PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA AFTER AUTOLOGOUS STEM CELL TRANSPLANTATION. CASE REPORT

Goda Aleknavičiūtė-Valienė, Rėda Matuzevičienė, Dalius Vitkus

Introduction. Multiple myeloma is a malignant hematologic disorder which is described by the clonal expansion of plasma cells in the bone marrow. The incidence of this disease is increasing every year all over the world, especially in the United States, Australia and Europe. M-protein is considered to be one of the main markers for the disease monitoring in patients during therapy. However, after the treatment of patients with chemotherapy and especially autologous bone marrow transplantation, oligoclonal bands can be observed in serum electrophoresis; their diagnostic significance and implications are not fully elucidated.

The purpose of this paper is to review the diagnostic significance and importance of serum oligoclonal bands,

to propose guidelines for their interpretation and to present a clinical case demonstrating this issue.

Material and methods. Blood serum samples from a patient with multiple myeloma were analysed by capillary electrophoresis (Sebia, France) and immunofixation (Sebia, France) methods. The data obtained from studies before and after autologous bone marrow transplantation were analysed.

Results. During electrophoresis studies, it was found that 5 months after the second autologous bone marrow transplantation the original monoclonal is no longer present, but intense and prominent IgG kappa and lambda oligoclonal bands were observed. It was identified that the immunoglobulin isotype and electrophoretic mobility of these bands have changed, thus they are result of oligoclonal regeneration.

Conclusions. Serum oligoclonal bands are a transient condition, which is associated with longer progression-free survival and overall survival after autologous bone marrow transplantation. The appearance of these bands could be used as a marker of normal immune system activity and regeneration. In order to prevent false positive interpretation, it is crucial to properly evaluate electrophoresis assays. It is necessary to compare electrophoretic serum protein profiles before and after the treatment and to precisely identify the patient's original M-protein.

Keywords: multiple myeloma, oligoclonal bands, electrophoresis, M-protein.

LITERATŪRA

1. iarc.who.int [Internet]. France: International Agency for Research on Cancer; c2022 [žiūrėta 2022-10-25]. Internetinė prieiga: <https://www.iarc.who.int/>
2. Singh G. Oligoclonal Pattern/Abnormal Protein Bands in Post-Treatment Plasma Cell Myeloma Patients: Implications for Protein Electrophoresis and Serum Free Light Chain Assay Results. *J Clin Med Res* 2017; 9(8): 671–9. doi: 10.14740/jocmr3049w.
3. Paul C, Chakraborty S, Chakraborty S. Emergence of Oligoclonal Bands in Association with the use of Chemotherapy and Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Indian J Clin Biochem* 2022; 37(3): 328–4. doi: 10.1007/s12291-021-00983-0.
4. Rodríguez-Lobato LG, Fernández de Larrea C, Cibeira MT, Tovar N, Aróstegui JJ, Rosiñol L, et al. Impact of Autologous Stem Cell Transplantation on the Incidence and Outcome of Oligoclonal Bands in Patients with Light-Chain Amyloidosis. *Biol Blood Marrow Transplant* 2017; 23(8): 1269–75. doi: 10.1016/j.bbmt.2017.04.012.
5. Ye R, Kundrapu S, Gerson SL, Driscoll JJ, Beck R, Ali N, et al. Immune Signatures Associated With Clonal Isotype Switch After Autologous Stem Cell Transplantation for Multiple Myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2019; 19(5): e213–20. doi: 10.1016/j.clml.2018.12.022.
6. Fernández de Larrea C, Tovar N, Cibeira MT, Aróstegui JJ, Rosiñol L, Elena M, et al. Emergence of oligoclonal bands in patients with multiple myeloma in complete remission after induction chemotherapy: association with the use of novel agents. *Haematologica* 2011; 96(1): 171–3. doi: 10.3324/haematol.2010.030882.
7. Oliver-Caldes A, Soler-Perromat JC, Lozano E, Moreno D, Bataller A, Mozas P, et al. Long-Term Responders After Autologous Stem Cell Transplantation in Multiple Myeloma. *Front Oncol* 2022; 12: 936993. doi: 10.3389/fonc.2022.936993.
8. Silva LSVD, Crusoe EQ, Souza LRG, Chiatton CS, Hungria VTM. For survival, the emergence of oligoclonal bands after multiple myeloma treatment is less important than achieving complete remission. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2017; 39(4): 331–6. doi: 10.1016/j.bjhh.2017.05.010.
9. Hall SL, Tate J, Gill D, Mollee P. Significance of abnormal protein bands in patients with multiple myeloma following autologous stem cell transplantation. *Clin Biochem Rev* 2009; 30(3): 113–8. PMID: 19841693; PMCID: PMC2754999.
10. Zent CS, Wilson CS, Tricot G, Jagannath S, Siegel D, Desikan KR, et al. Oligoclonal protein bands and Ig isotype switching in multiple myeloma treated with high-dose therapy and hematopoietic cell transplantation. *Blood* 1998; 91(9): 3518–23. PMID: 9558413.

11. Guikema JE, Vellenga E, Veeneman JM, Hovenga S, Bakkus MHC, Klip H, et al. Multiple myeloma related cells in patients undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation. *BJ Haem* 1999; 104(4): 748–54. doi.org/10.1046/j.1365-2141.1999.01233.x
12. de Larrea CF, Cibeira MT, Elena M, Arostegui JI, Rosiñol L, Rovira M, et al. Abnormal serum free light chain ratio in patients with multiple myeloma in complete remission has strong association with the presence of oligoclonal bands: implications for stringent complete remission definition. *Blood* 2009; 114(24): 4954–6. doi: 10.1182/blood-2009-06-224832.
13. 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. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30206-6.
14. de Elvira CR. Med-ab forms manual A Guide to the completion of the EBMT HSCT Med-AB Forms. European Society for blood and Marrow Transplantation; 2018.