

## ΕΙΔΙΚΟ ΑΡΘΡΟ SPECIAL ARTICLE

# Η συμβολή των μετρήσεων των ελεύθερων ελαφρών αλυσίδων του ορού στην προγνωστική κατηγοριοποίηση και παρακολούθηση των πασχόντων από πλάσματοκυτταρικές δυσκρασίες

Οι πλάσματοκυτταρικές δυσκρασίες (ΠΔ), με την εξαίρεση του μη εκκριντικού πολλαπλού μυελώματος (ΠΜ), χαρακτηρίζονται από την παρουσία παραπρωτεΐνης στον ορό ή και στα ούρα. Οι εργαστηριακές τεχνικές οι οποίες κλασικά χρησιμοποιούνται για την ανάδειξη και την ταυτοποίηση της παραπρωτεΐνης είναι η ηλεκτροφόρηση (Η/Φ) και η ανοσοκαθήλωση (ΑΚΘ) των πρωτεϊνών του ορού. Για την ολοκληρωμένη διαγνωστική προσέγγιση των ΠΔ (ιδιαίτερα του ΠΜ και της πρωτοπαθούς αμυλοείδωσης), αλλά και για τη σταδιοποίηση του ΠΜ, είναι αναγκαία η μελέτη συμπυκνωμάτων ούρων 24ώρου με Η/Φ και ΑΚΘ. Από το 2001 άρχισαν να εμφανίζονται στη βιβλιογραφία μελέτες αναφορικά με την τεχνική μέτρησης των ελεύθερων ελαφρών αλυσίδων (free light chain, FLC) στον ορό και τη διαγνωστική της αξία για τις ΠΔ, ιδιαίτερα δε για το μη εκκριντικό ΠΜ και το ΠΜ των ελαφρών αλυσίδων. Πρόσφατα, στις αρχές του 2009, η διεθνής ομάδα μελέτης του ΠΜ (International Myeloma Working Group, IMWG) δημοσίευσε κατευθυντήριες οδηγίες για τη χρήση των προαναφερθεισών μετρήσεων στη διάγνωση, στην προγνωστική ταξινόμηση και στην παρακολούθηση ασθενών με ΠΔ. Συγκεκριμένα: (α) ο συνδυασμός των μετρήσεων των FLC του ορού με την Η/Φ και την ΑΚΘ των πρωτεϊνών του ορού είναι επαρκής για την ανίχνευση του ΠΜ στη συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών, περιλαμβανομένων σχεδόν του 100% των περιπτώσεων ΠΜ ελαφρών αλυσίδων και του 70% περίπου των περιπτώσεων μη εκκριντικού ΠΜ. (β) Ο λόγος κ/λ των FLC του ορού αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα εξέλιξης προς συμπτωματικό ΠΜ στις περιπτώσεις ασθενών με MGUS, ασυμπτωματικό ΠΜ και μονήρες οστικό πλάσματοκύττωμα, ενώ οι τιμές των FLC του ορού κατά τη διάγνωση αποτελούν προγνωστικούς παράγοντες για το συμπτωματικό ΠΜ και την πρωτοπαθή αμυλοείδωση. (γ) Οι μετρήσεις των FLC του ορού συνιστώνται για την παρακολούθηση ασθενών με μη εκκριντικό ΠΜ και πρωτοπαθή αμυλοείδωση.

## 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Στο γενικό όρο «πλάσματοκυτταρικές δυσκρασίες» περιλαμβάνονται κυρίως οι παρακάτω κλινικές οντότητες: (α) πολλαπλούν μυέλωμα (ΠΜ), (β) MGUS (monoclonal gammopathy of undetermined significance, μονοκλωνική γαμμαπάθεια αδιευκρίνιστης σημασίας), (γ) μονήρες πλάσματοκύττωμα (οστικό ή μη οστικό), (δ) πρωτοπαθής αμυλοείδωση (ΠΑ). Οι προαναφερθείσες κλινικές οντότητες, εξαιρουμένου του μη εκκριντικού ΠΜ (2% περίπου του συνόλου των περιπτώσεων ΠΜ), χαρακτηρίζονται από την

παρουσία παραπρωτεΐνης στον ορό ή και στα ούρα. Ως παραπρωτεΐνη χαρακτηρίζεται η ανοσοσφαιρίνη η οποία παράγεται από πλάσματοκύτταρα του ίδιου κλώνου. Τα κλωνικά πλάσματοκύτταρα, εκτός από ολόκληρα μόρια παραπρωτεΐνης, είναι δυνατόν να εκκρίνουν και ελαφρές αλυσίδες. Οι εργαστηριακές τεχνικές που χρησιμοποιούνται για την ανάδειξη και την ταυτοποίηση της παραπρωτεΐνης είναι η ηλεκτροφόρηση (Η/Φ) και η ανοσοκαθήλωση (ΑΚΘ) των πρωτεϊνών του ορού. Ο ποσοτικός προσδιορισμός των ανοσοσφαιρινών (ΠΠΑ) του ορού είναι αναγκαίος για τη σταδιοποίηση του ΠΜ. Για την ολοκληρωμένη διαγνωστική

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2012, 29(3):372-378  
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2012, 29(3):372-378

## Ι. Κάκκας

Τμήμα Ανοσολογίας και  
Ιστοσυμβατότητας, Γενικό Νοσοκομείο  
Αθηνών «Ευαγγελισμός», Αθήνα

The contribution of serum free  
light chain assay in the prognostic  
classification and monitoring of  
plasma cell disorders

Abstract at the end of the article

## Λέξεις ευρετηρίου

Διάγνωση  
Ελεύθερες ελαφρές αλυσίδες του ορού  
Παρακολούθηση  
Πλάσματοκυτταρικές δυσκρασίες  
Προγνωστική ταξινόμηση

Υποβλήθηκε 1.11.2011

Εγκρίθηκε 10.12.2011

προσέγγιση των ΠΔ (ιδιαίτερα του ΠΜ και της ΠΑ), αλλά και για τη σταδιοποίηση του ΠΜ, είναι αναγκαία η μελέτη συμπεκνωμάτων ούρων 24ώρου με Η/Φ και ΑΚΘ. Από το 1975 έως το 2005, η σταδιοποίηση του ΠΜ βασιζόταν στα κριτήρια Salmon-Durie.<sup>1</sup> Το 2005, η διεθνής ομάδα μελέτης του ΠΜ (International Myeloma Working Group, IMWG) παρουσίασε το International Staging System (ISS), το οποίο βασίζεται στις μετρήσεις της β<sub>2</sub>-μικροσφαιρίνης και της λευκωματίνης κατά τη διάγνωση.<sup>2</sup>

Από το 2001 άρχισαν να εμφανίζονται στη βιβλιογραφία μελέτες αναφορικά με την τεχνική μέτρησης των ελεύθερων ελαφρών αλυσίδων (free light chain, FLC) στον ορό και τη διαγνωστική της αξία για τις ΠΔ, ειδικότερα δε για το μη εκκριτικό ΠΜ, το ΠΜ ελαφρών αλυσίδων και την ΠΑ.<sup>3-5</sup> Με αφορμή την πρόσφατη δημοσίευση κατευθυντήριων οδηγιών από τη διεθνή ομάδα μελέτης του ΠΜ για τη χρήση της προαναφερθείσας τεχνικής στη διάγνωση, στην προγνωστική ταξινόμηση και στην παρακολούθηση ασθενών με ΠΔ,<sup>6</sup> θα επιχειρηθεί να διακριθούν οι περιπτώσεις ασθενών με ΠΔ όπου η χρησιμότητα των μετρήσεων των FLC έχει τεκμηριωθεί πλήρως, από αυτές όπου τελεί ακόμη υπό διερεύνηση. Αυτονόητο είναι ότι έμφαση θα δοθεί στην παρουσίαση της συμβολής των μετρήσεων των FLC του ορού στην προγνωστική κατηγοριοποίηση και στην παρακολούθηση των ασθενών που πάσχουν από ΠΔ.

## 2. ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΚΑΙ ΜΕΤΡΗΣΗ ΤΩΝ ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΕΛΑΦΡΩΝ ΑΛΥΣΙΔΩΝ

Το 2001 παρουσιάστηκε για πρώτη φορά μια νέα τεχνική μέτρησης των ελεύθερων ελαφρών αλυσίδων του ορού.<sup>3</sup> Η διαφορά της εν λόγω τεχνικής από τις προηγούμενες με τις οποίες ήταν δυνατή η μέτρηση του συνόλου των ελαφρών αλυσίδων (ελεύθερων και συνδεδεμένων με βαριές αλυσίδες) βρισκόταν στο γεγονός ότι οι πολυκλωνικοί αντιοροί που χρησιμοποιούνταν αναγνώριζαν «κρυμμένους» (hidden) επιτόπους των ελαφρών αλυσίδων, όταν αυτές ήταν συνδεδεμένες με βαριές, αλλά «προσβάσιμους» (ελεύθερους) επιτόπους όταν αυτές ήταν ελεύθερες.

Οι συγκεντρώσεις των FLC στον ορό εξαρτώνται από την ισορροπία μεταξύ της παραγωγής τους από τα πλασματοκύτταρα και της νεφρικής κάθαρσής τους. Οι FLC του ορού αποβάλλονται από τα νεφρικά σπειράματα (χρόνος ημιζωής στον ορό 2–4 ώρες) και στη συνέχεια καταβολίζονται στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάκια του νεφρώνα. Φυσιολογικά, σε ένα 24ωρο, τα πλασματοκύτταρα παράγουν 0,5–1 g FLC, ενώ οι νεφροί έχουν τη δυνατότητα μεταβολισμού 20–30 g ημερησίως.

Πέραν των ΠΔ, διαταραχή των συγκεντρώσεων FLC

στον ορό μπορεί να παρατηρηθεί σε ένα σημαντικό αριθμό νοσημάτων (λοιμώδη, φλεγμονώδη, αυτοάνοσα), καθώς και σε περιπτώσεις έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας.<sup>7</sup> Δείγματα ορών ασθενών οι οποίοι παρουσιάζουν είτε διάχυτη υπεργαμμασφαιριναιμία είτε έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας είναι δυνατόν να εμφανίζουν αυξημένες τιμές κ/λ FLC. Όμως, το ηπλίο κ/λ (ratio) παραμένει εντός του εύρους των φυσιολογικών διακυμάνσεων στις εν λόγω καταστάσεις. Παθολογικές τιμές του κ/λ ratio πρακτικά παρατηρούνται μόνο σε ΠΔ και σε λεμφοϋπερπλαστικά σύνδρομα.<sup>7</sup> Οι μετρήσεις των FLC του ορού διενεργούνται νεφελομετρικά. Οι φυσιολογικές τιμές των FLC του ορού έχουν ως εξής, κ: 3,3–19,4 mg/L, λ: 5,7–26,3 mg/L, κ/λ ratio: 0,26–1,65.<sup>8</sup> Αρχικά, οι μετρήσεις αυτές εκτιμήθηκε ότι συνδυαζόμενες με Η/Φ και ΑΚΘ πρωτεϊνών ορού θα προσφέρουν σημαντική βοήθεια στη διάγνωση ασθενών με ΠΜ ελαφρών αλυσίδων, μη εκκριτικό ΠΜ και ΠΑ, καθώς και στην παρακολούθηση των ασθενών με ΠΜ ελαφρών αλυσίδων. Ακολούθησε καταϊγισμός μελετών αναφορικά με τη σημασία των μετρήσεων των FLC για τη διάγνωση, την προγνωστική ταξινόμηση και την παρακολούθηση σε όλες τις ΠΔ. Τα εν λόγω δεδομένα της βιβλιογραφίας θα επιχειρηθεί να παρουσιαστούν συνοπτικά σε αντιπαραβολή με τις πρόσφατα δημοσιευθείσες από το IMWG κατευθυντήριες οδηγίες για τη χρήση των μετρήσεων των FLC στην προγνωστική κατηγοριοποίηση και την παρακολούθηση των ασθενών με ΠΔ. Για λόγους αρτιότητας της παρουσί-ασης, επιπρόσθετα θα παρουσιαστούν και τα δεδομένα της βιβλιογραφίας που αναφέρονται στη σημασία των μετρήσεων των FLC του ορού για τη διάγνωση των ΠΔ.

## 3. Η ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΩΝ ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΕΛΑΦΡΩΝ ΑΛΥΣΙΔΩΝ ΣΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΩΝ ΠΛΑΣΜΑΤΟΚΥΤΤΑΡΙΚΩΝ ΔΥΣΚΡΑΣΙΩΝ

Είναι γνωστό ότι οι εργαστηριακές τεχνικές οι οποίες χρησιμοποιούνται για την ανάδειξη και την ταυτοποίηση της παραπρωτεΐνης είναι η Η/Φ και η ΑΚΘ των πρωτεϊνών του ορού. Ο ΠΠΑ συνομολογούμενος με την Η/Φ και την ΑΚΘ είναι αναγκαίος για τη σταδιοποίηση του ΠΜ κατά Salmon-Durie. Για την ολοκληρωμένη διαγνωστική προσέγγιση των ΠΔ (ιδιαίτερα για την τεκμηρίωση της διάγνωσης του ΠΜ ελαφρών αλυσίδων και της ΠΑ), αλλά και για τη σταδιοποίηση του ΠΜ, είναι αναγκαία η μελέτη συμπεκνωμάτων ούρων 24ώρου με Η/Φ και ΑΚΘ. Η σημαντικότερη μελέτη αναφορικά με τη βοήθεια που μπορούν να προσφέρουν οι μετρήσεις των FLC στην ανίχνευση των ΠΔ διεξήχθη από τους Katzman et al,<sup>9</sup> οι οποίοι διερεύνησαν εάν οι μετρήσεις των FLC του ορού συναξιολογούμενες με Η/Φ και ΑΚΘ ορού μπορούσαν να υποκαταστήσουν την Η/Φ και την ΑΚΘ ούρων 24ώρου σε ασθενείς με κλινική υποψία

παρουσίας ΠΜ ελαφρών αλυσίδων. Πιο συγκεκριμένα, αξιολογήθηκαν 428 ασθενείς από τη βάση δεδομένων της Mayo Clinic με θετική ΑΚΘ ούρων 24ώρου και διαθέσιμα στοιχεία για Η/Φ-ΑΚΘ-FLC ορού. Η συνδυασμένη αξιολόγηση των Η/Φ-ΑΚΘ πρωτεϊνών ορού και των μετρήσεων των FLC οδηγούσε στην ταυτοποίηση ΠΔ σε 426 ασθενείς (99,5%). Σε άλλη μελέτη αξιολογήθηκαν 110 ασθενείς με ΠΑ.<sup>10</sup> Σε αυτούς, το κ/λ ratio ήταν παθολογικό στο 91% των περιπτώσεων, η ΑΚΘ ούρων 24ώρου θετική, επίσης στο 91% των περιπτώσεων, και η ΑΚΘ των πρωτεϊνών ορού θετική στο 69% των περιπτώσεων. Ο συνδυασμός της ΑΚΘ των πρωτεϊνών του ορού και των μετρήσεων FLC του ορού έθετε ισχυρή υποψία για την παρουσία ΠΑ σε 109 ασθενείς (99% των περιπτώσεων). Μια από τις πρώτες μελέτες που δημοσιεύτηκαν (Drayson et al) αφορούσε στη συμβολή των μετρήσεων των FLC του ορού στη διάγνωση του μη εκκριτικού ΠΜ.<sup>11</sup> Τόσο σε αυτή τη μελέτη όσο και σε μεταγενέστερες, διαπιστώθηκε ότι στο 70% περίπου των περιπτώσεων μη εκκριτικού ΠΜ παρατηρούνταν παθολογικές τιμές του FLC ratio (πηλίκιο κ/λ).

Το συμπέρασμα από τις μελέτες αυτές αλλά και από άλλες παρόμοιες είναι ότι για την τεκμηρίωση της διάγνωσης του ΠΜ, εξαιρουμένου του 30% περίπου των περιπτώσεων μη εκκριτικού ΠΜ, οι μετρήσεις των FLC του ορού μπορούν να αντικαταστήσουν την ΑΚΘ των ούρων 24ώρου. Πάντως, όταν η διάγνωση μιας ΠΔ τεκμηριωθεί, συμπληρωματικά η μελέτη ούρων 24ώρου θα πρέπει να ακολουθήσει, ενώ στην περίπτωση κλινικής υποψίας για ΠΑ, η μελέτη των ούρων θα πρέπει οπωσδήποτε να ακολουθήσει τις μετρήσεις των FLC του ορού. Δοθέντος ότι η μη αξιολόγηση ούρων σε συνέχεια αυτής του ορού μπορεί να οδηγήσει στην απώλεια διάγνωσης του 10–17% των περιπτώσεων ΠΔ (ΠΜ ελαφρών αλυσίδων, ΠΑ), φαίνεται ότι η στρατηγική ανίχνευσης των ΠΔ βασισμένη στην Η/Φ, την ΑΚΘ ορού και τις μετρήσεις των FLC είναι εύχρηστη και με σημαντικό όφελος έναντι κόστους. Συνοπτικά, η IMWG, στις κατευθυντήριες οδηγίες για τη χρήση των FLC στη διάγνωση των ΠΔ, σημειώνει ότι οι μετρήσεις των FLC του ορού σε συνδυασμό με την Η/Φ και την ΑΚΘ των πρωτεϊνών του ορού επαρκούν για την ανίχνευση σχεδόν όλων των περιπτώσεων MGUS και ΠΜ.<sup>6</sup> Εάν στις προαναφερθείσες περιπτώσεις τεκμηριωθεί η διάγνωση, τότε στους συγκεκριμένους ασθενείς θα πρέπει να ακολουθεί η μελέτη των ούρων 24ώρου. Στις περιπτώσεις ΠΑ απαιτούνται τόσο οι μετρήσεις του ορού όσο και αυτές των ούρων.

#### 4. ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΗ ΑΞΙΑ ΤΩΝ ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΕΛΑΦΡΩΝ ΑΛΥΣΙΔΩΝ ΤΟΥ ΟΡΟΥ

Πέρα από τη συμβολή των FLC στη διαγνωστική προ-

σέγγιση σημαντικού αριθμού περιπτώσεων ΠΔ, ένας μεγάλος αριθμός μελετών έχει αναδείξει τη συσχέτιση των μετρήσεων αυτών με την πρόγνωση ασθενών πασχόντων από τις περισσότερες ΠΔ. Στη συνέχεια, θα επιχειρηθεί μια σύντομη παρουσίαση των δεδομένων της βιβλιογραφίας αναφορικά με τη βοήθεια που μπορούν να προσφέρουν οι μετρήσεις των FLC του ορού στην προγνωστική κατηγοριοποίηση ασθενών με ΠΔ.

##### 4.1. Μονοκλωνική γαμμαπάθεια αδιευκρίνιστης σημασίας (MGUS)

Εκτιμάται ότι περίπου το 1/3 των ασθενών με MGUS εμφανίζουν παθολογικό FLC ratio κατά τη διάγνωσή τους και έχουν αυξημένες πιθανότητες εξέλιξης προς ΠΜ, συγκρινόμενοι με τους υπόλοιπους οι οποίοι εμφανίζουν φυσιολογικό FLC ratio. Βασιζόμενο στον ισότυπο της παραπρωτεΐνης, στην ποσότητα της παραπρωτεΐνης και στην τιμή του FLC ratio, δημιουργήθηκε ένα προγνωστικό μοντέλο αναφορικά με την εξέλιξη της MGUS προς ΠΜ. Για το σκοπό αυτόν, ως αρνητικοί προγνωστικοί παράγοντες αξιολογήθηκαν (α) ο ισότυπος παραπρωτεΐνης άλλος από IgG, (β) η ποσότητα παραπρωτεΐνης  $\geq 1,5$  g/dL, (γ) το παθολογικό FLC ratio. Το ποσοστό εξέλιξης της MGUS σε ΠΜ στα 20 χρόνια για ασθενείς με 0, 1, 2 ή 3 αρνητικούς προγνωστικούς παράγοντες ήταν 5%, 21%, 37% και 58%, αντίστοιχα.<sup>12</sup>

##### 4.2. Ασυμπτωματικό πολλαπλούν μυέλωμα

Εκτός από τη χρησιμοποίηση του FLC ratio στην προγνωστική κατηγοριοποίηση των ασθενών με MGUS, οι τιμές διάγνωσης του FLC φαίνεται ότι είναι χρήσιμες και για την προγνωστική κατηγοριοποίηση ασθενών με ασυμπτωματικό ΠΜ. Οι παθολογικές τιμές του FLC ratio συσχετίστηκαν με μεγαλύτερη πιθανότητα εξέλιξης της νόσου. Βασιζόμενο στην ποσότητα της παραπρωτεΐνης και στο FLC ratio, δημιουργήθηκε ένα προγνωστικό μοντέλο αναφορικά με την εξέλιξη του ασυμπτωματικού ΠΜ προς συμπτωματική νόσο. Για το σκοπό αυτόν, ως αρνητικοί προγνωστικοί παράγοντες αξιολογήθηκαν (α) η ποσότητα παραπρωτεΐνης  $\geq 3$  g/dL και (β) το FLC ratio  $< 0,125$  ή  $> 8$ . Το ποσοστό εξέλιξης της νόσου στην πενταετία για ασθενείς με 0, 1 ή 2 αρνητικούς προγνωστικούς παράγοντες ήταν 25%, 51% και 76%, αντίστοιχα.<sup>13</sup>

##### 4.3. Μονήρες οστικό πλασματοκύττωμα

Σε μια σειρά ασθενών με μονήρες οστικό πλασματοκύττωμα (ΜΟΠ), οι τιμές των FLC του ορού μελετήθηκαν αναδρομικά σε δείγματα τα οποία είχαν συλλεχθεί κατά

τη διάγνωση. Σε ποσοστό 47% των περιπτώσεων διαπιστώθηκε παθολογική τιμή FLC ratio και συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο εξέλιξης προς ΠΜ. Το ποσοστό εξέλιξης της νόσου στην πενταετία ήταν 44% για τους ασθενείς με παθολογικό FLC ratio έναντι 26% γι' αυτούς με φυσιολογικό FLC ratio. Με βάση την παρουσία και την ποσότητα της παραπρωτεΐνης, καθώς και το FLC ratio, δημιουργήθηκε ένα προγνωστικό μοντέλο αναφορικά με την εξέλιξη του μονήρους οστικού πλασματοκυτώματος προς ΠΜ. Για το σκοπό αυτόν, ως αρνητικοί προγνωστικοί παράγοντες αξιολογήθηκαν (α) η παρουσία παραπρωτεΐνης σε ποσότητα >500 mg/dL και (β) το παθολογικό FLC ratio. Το ποσοστό εξέλιξης του ΜΟΠ προς ΠΜ στην πενταετία για ασθενείς με 0, 1 ή 2 αρνητικούς προγνωστικούς παράγοντες ήταν 13%, 26% και 62%, αντίστοιχα.<sup>14</sup>

#### 4.4. Συμπτωματικό πολλαπλούν μυέλωμα

Αρκετές μελέτες απέδειξαν ότι οι τιμές διάγνωσης των FLC του ορού είχαν προγνωστική αξία και για τους ασθενείς με συμπτωματικό ΠΜ. Σε μια μελέτη των Van Rhee et al με 301 ασθενείς, διαπιστώθηκε ότι αυτοί με τις υψηλότερες τιμές FLC (>250 mg/dL) κατά τη διάγνωση είχαν τη χειρότερη πρόγνωση.<sup>15</sup> Πρόσφατα, οι Snozek et al επιχείρησαν να ενσωματώσουν τις μετρήσεις των FLC του ορού στο ISS, παρουσιάζοντας ένα νέο προγνωστικό μοντέλο.<sup>16</sup> Για το σκοπό αυτόν, ως αρνητικοί προγνωστικοί παράγοντες αξιολογήθηκαν (α) η λευκωματίνη <3,5 g/dL, (β) η β<sub>2</sub>-μικροσφαιρίνη >5,5 mg/L και (γ) το FLC ratio <0,03 ή >32. Ασθενείς με 0, 1, 2 και 3 αρνητικούς προγνωστικούς παράγοντες είχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στην ολική επιβίωση, με χρόνους διάμεσης επιβίωσης 51, 39, 30 και 22 μήνες, αντίστοιχα.

#### 4.5. Πρωτοπαθής αμυλοείδωση

Σε σημαντικό αριθμό μελετών, οι υψηλότερες τιμές FLC κατά τη διάγνωση ασθενών με ΠΑ συσχετίστηκαν με μεγαλύτερη έκταση εναπόθεσης του αμυλοειδούς και μεγαλύτερο αριθμό προσβεβλημένων οργάνων. Σε μια σειρά 119 ασθενών με ΠΑ, οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν με ASCT, διαπιστώθηκε αυξημένος κίνδυνος θανάτου σε βαθμό στατιστικά σημαντικό στους ασθενείς που εμφάνιζαν τις υψηλότερες τιμές FLC ορού κατά τη διάγνωση.<sup>17</sup>

Συνοπτικά, η IMWG στις κατευθυντήριες οδηγίες για τη χρήση των FLC του ορού στην πρόγνωση των ΠΔ σημειώνει ότι οι τιμές των FLC του ορού θα πρέπει να μετρώνται κατά τη διάγνωση όλων των ασθενών με MGUS, ΠΜ, ΜΟΠ και ΠΑ.<sup>6</sup>

### 5. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΕΛΑΦΡΩΝ ΑΛΥΣΙΔΩΝ ΤΟΥ ΟΡΟΥ ΣΤΗΝ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΠΛΑΣΜΑΤΟΚΥΤΤΑΡΙΚΕΣ ΔΥΣΚΡΑΣΙΕΣ

Όπως είναι αυτονόητο, εξαιρετικά σημαντική είναι η παρακολούθηση των ασθενών με ΠΔ υπό θεραπεία όπου αυτή ενδείκνυται, ύστερα από την τεκμηρίωση της διάγνωσης και την προγνωστική κατηγοριοποίηση των ασθενών. Αρχικά, εκτιμήθηκε ότι οι μετρήσεις των FLC του ορού θα μπορούσαν να συνδράμουν σημαντικά στην παρακολούθηση ασθενών με μη εκκριτικό ΠΜ, ΠΜ ελαφρών αλυσίδων και ΠΑ. Στη συνέχεια, παρουσιάστηκε στη βιβλιογραφία ένας μεγάλος αριθμός μελετών αναφορικά με τη σημασία των FLC του ορού για την παρακολούθηση της θεραπευτικής ανταπόκρισης ασθενών πασχόντων από όλες τις ΠΔ. Στη συνέχεια, θα επιχειρηθεί μια σύντομη παρουσίαση των σημαντικότερων δεδομένων της βιβλιογραφίας αναφορικά με τη βοήθεια που μπορούν να προσφέρουν οι μετρήσεις των FLC του ορού στην παρακολούθηση ασθενών πασχόντων από συγκεκριμένες ΠΔ και αντιμετωπιζόμενων με συγκεκριμένες θεραπευτικές στρατηγικές.

#### 5.1. Ασυμπτωματικό πολλαπλούν μυέλωμα

Έχει ήδη αναφερθεί η αξία των μετρήσεων διάγνωσης των FLC του ορού για την προγνωστική κατηγοριοποίηση των ασθενών με ασυμπτωματικό ΠΜ. Μέχρι σήμερα, δεν έχει τεκμηριωθεί η σημασία των σχετικών μετρήσεων για την έγκαιρη ανίχνευση τυχόν εξέλιξης της νόσου.<sup>13</sup> Για το λόγο αυτό, στις κατευθυντήριες οδηγίες της IMWG δεν συνιστάται η συστηματική μέτρηση των FLC του ορού για την παρακολούθηση των ασθενών με ασυμπτωματικό ΠΜ.

#### 5.2. Μη εκκριτικό πολλαπλούν μυέλωμα

Η παλαιότερη και πιο κλασική ίσως ένδειξη μέτρησης των FLC του ορού με σκοπό τόσο τη διάγνωση όσο και την παρακολούθηση ασθενών είναι το μη εκκριτικό ΠΜ.<sup>11</sup> Η IMWG, τόσο παλαιότερα όσο και πρόσφατα στις κατευθυντήριες οδηγίες που δημοσίευσε, αποδέχεται την αξία των συστηματικών μετρήσεων των FLC του ορού για την παρακολούθηση ασθενών με μη εκκριτικό ΠΜ. Θα πρέπει όμως να σημειωθεί ότι οι μεταβολές των FLC δεν μπορούν να συσχετιστούν απόλυτα με την κλινική ανταπόκριση και την πλασματοκυτταρική διήθηση του μυελού των εν λόγω ασθενών.

#### 5.3. Πολλαπλούν μυέλωμα ελαφρών αλυσίδων

Μετά την αρχική παρουσίαση της μεθόδου δημιουργή-

θηκαν προσδοκίες αναφορικά με τη δυνατότητα πλήρους αντικατάστασης της Η/Φ και ΑΚΘ ούρων 24ώρου από τις μετρήσεις των FLC του ορού στην παρακολούθηση των ασθενών με ΠΜ ελαφρών αλυσίδων. Όμως, κάτι τέτοιο τελικά δεν συνέβη και αυτό γιατί, παρά την τεκμηριωμένη ευαισθησία των μετρήσεων των FLC του ορού στις περιπτώσεις αυτών των ασθενών, διαπιστώθηκε ότι δεν υπάρχει απόλυτη συσχέτιση των συγκεκριμένων μετρήσεων με τα ευρήματα από την Η/Φ και την ΑΚΘ ούρων 24ώρου.<sup>18</sup>

#### 5.4. Πρωτοπαθής αμυλοείδωση

Το 2005, παρουσιάστηκαν κριτήρια ανταπόκρισης της ΠΑ στα οποία για πρώτη φορά περιλαμβάνονταν και οι μετρήσεις των FLC του ορού.<sup>19</sup> Πιο συγκεκριμένα, οι μετρήσεις των FLC του ορού ήταν αξιολογήσιμες για την παρακολούθηση των ασθενών με ΠΑ όταν η τιμή διάγνωσης της «εμπλεκόμενης» FLC (involved, iFLC) ήταν >100 mg/L. Ως μερική ανταπόκριση χαρακτηριζόταν η μείωση των τιμών της iFLC σε ποσοστό <50% των τιμών διάγνωσης, ενώ ως εξέλιξη της νόσου χαρακτηριζόταν η αύξηση των τιμών της iFLC σε ποσοστό >50%. Στα κριτήρια πλήρους ανταπόκρισης περιλαμβάνονταν και η αποκατάσταση του FLC ratio εντός των φυσιολογικών ορίων. Οι Lanchman et al το 2003 για πρώτη φορά συσχέτισαν τις μεταβολές των FLC με την ολική επιβίωση ασθενών με ΠΑ.<sup>20</sup> Συγκεκριμένα, διαπίστωσαν ότι ασθενείς με ΠΑ στους οποίους επιτυγχανόταν μείωση >50% της τιμής διάγνωσης της iFLC εμφάνιζαν στατιστικά σημαντική παράταση της ολικής επιβίωσης. Σε μια ομάδα ασθενών, οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν με αυτόλογη μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων (Αυτο-ΜΑΚ), οι Dispenzieri et al βρήκαν ότι η μείωση της τιμής διάγνωσης της iFLC >50% συσχετιζόταν τόσο με την αιματολογική ανταπόκριση όσο και με την αποκατάσταση των προσβεβλημένων οργάνων.<sup>17</sup> Οι Cohen et al, σε μια μελέτη στην οποία περιλαμβάνονταν ασθενείς με ΠΑ που επίσης αντιμετωπίστηκαν με Αυτο-ΜΑΚ, διαπίστωσαν ότι η αποκατάσταση του λόγου FLC εντός των φυσιολογικών ορίων 3 μήνες μετά από τη μεταμόσχευση συσχετιζόταν ισχυρά με την παράταση τόσο της ολικής όσο και της χωρίς εξέλιξη νόσου επιβίωσης.<sup>21</sup> Τέλος, οι Sanchowala et al έδειξαν ότι όσο μεγαλύτερη είναι η μείωση της τιμής διάγνωσης της iFLC, τόσο αυξάνουν και οι πιθανότητες αιματολογικής ανταπόκρισης και αποκατάστασης προσβεβλημένων οργάνων.<sup>22</sup>

#### 5.5. Πολλαπλούν μυέλωμα ισοτύπου ολοκλήρου μορίου

Παρά το μεγάλο αριθμό των μελετών, τα δεδομένα για τη σημασία των μετρήσεων των FLC του ορού για την παρακολούθηση των ασθενών που πάσχουν από ΠΜ με

ισότυπο παραπρωτεΐνης ολόκληρο μόριο παραμένουν αντιφατικά. Η μέθοδος φαίνεται ότι είναι χρήσιμη για την εκτίμηση της πρώιμης απάντησης στη θεραπεία, καθώς και για την πρώιμη διαπίστωση υποτροπής.<sup>23</sup> Πάντως, δεν έχει τεκμηριωθεί η συσχέτιση μη ικανοποιητικής πρώιμης πτώσης της τιμής διάγνωσης της iFLC με θεραπευτική αποτυχία. Η αναγνώριση της πρώιμης υποτροπής με τη χρήση των μετρήσεων των FLC αποτελεί σίγουρα μια ενδιαφέρουσα προοπτική, χωρίς όμως ακόμη να υπάρχουν δεδομένα που να υποστηρίζουν ότι τα στοιχεία των μετρήσεων αυτών μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τον καθορισμό της περαιτέρω θεραπευτικής στρατηγικής. Τα κριτήρια ανταπόκρισης της IMWG, τα οποία δημοσιεύτηκαν το 2006, περιλαμβάνουν την επάνοδο του FLC ratio εντός των φυσιολογικών ορίων διακύμανσης, ορίζοντας με τον τρόπο αυτόν τη Stringent CR (απόλυτη πλήρη ανταπόκριση).<sup>24</sup> Όμως, δεν υπάρχουν ακόμη αρκετά δεδομένα που να τεκμηριώνουν ότι η πλήρης ανταπόκριση με αποκατάσταση του FLC ratio έχει συσχετιστεί με παράταση ολικής και χωρίς εξέλιξη νόσου επιβίωσης.

Συνοπτικά, η IMWG στις κατευθυντήριες οδηγίες για τη χρήση των FLC στην παρακολούθηση ασθενών με ΠΔ σημειώνει ότι η συστηματική παρακολούθησή τους ενδείκνυται στις περιπτώσεις μη εκκριτικού ΠΜ και ΠΑ. Επίσης, οι τιμές των FLC ratio του ορού θα πρέπει να προσδιορίζονται σε όλους τους ασθενείς οι οποίοι έχουν επιτύχει πλήρη ανταπόκριση, προκειμένου να ελεγχθεί το επίπεδό της.

## 6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Από τα προαναφερθέντα προκύπτει ότι οι μετρήσεις των FLC του ορού χρησιμοποιούνται πλέον κατ' αρχήν για την προγνωστική ταξινόμηση ασθενών με ΠΔ, και δευτερευόντως για τη διαγνωστική προσέγγιση και την παρακολούθησή τους.

Επιγραμματικά, μπορεί να λεχθεί ότι υπάρχουν τρεις κύριες ενδείξεις για τη χρήση των μετρήσεων των FLC του ορού στη διαγνωστική προσέγγιση, στην προγνωστική κατηγοριοποίηση και στην παρακολούθηση ασθενών με ΠΔ.

- A) Στην περίπτωση της ανίχνευσης του ΠΜ, οι μετρήσεις των FLC του ορού συνδυαζόμενες με την Η/Φ και την ΑΚΘ των πρωτεϊνών του ορού αποκτούν μεγάλη ευαισθησία και πρακτικά μπορεί να ακυρώσουν τη διαγνωστική σημασία του ελέγχου ούρων 24ώρου με Η/Φ και ΑΚΘ.
- B) Οι μετρήσεις των FLC του ορού κατά τη διάγνωση έχουν μείζονα προγνωστική σημασία σχεδόν για όλες τις ΠΔ (MGUS, ΠΜ, ΜΟΠ, ΠΑ).
- Γ) Οι μετρήσεις των FLC του ορού χρησιμοποιούνται για την παρακολούθηση ασθενών με μη εκκριτικό ΠΜ και ΠΑ.

## ABSTRACT

### The contribution of serum free light chain assay in the prognostic classification and monitoring of plasma cell disorders

I. KAKKAS

Department of Immunology and Histocompatibility, "Evangelismos" General Hospital, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2012, 29(3):372–378

In 2001 reports began to appear of a new immunoassay to measure free immunoglobulin light chains (FLC) in serum, which provides much greater sensitivity than older methods such as immunofixation. The new FLC assay has enabled the detection of monoclonal protein that was previously undetectable in some patients with oligosecretory/non-secretory myeloma and light chain amyloidosis (AL). FLC measurement by immunoassay provides quantitative results, correlating with disease activity, and constitutes an advance in the monitoring of light chain only myeloma, AL and non-secretory myeloma. Serum FLC concentration also reflects the disease course in the majority of patients with myeloma producing intact monoclonal immunoglobulin protein, and the measurement has been incorporated into the new response criteria. An abnormal κ/λ FLC ratio has been shown to be a risk factor for progression of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS), smoldering myeloma and solitary plasmacytoma of bone. At the beginning of 2009 the International Myeloma Working Group (IMWG) published guidelines for serum FLC analysis in myeloma and related plasma cell disorders (PCD): First, in the context of screening, serum FLC assay in combination with serum protein electrophoresis and immunofixation yields high sensitivity and negates the need for 24-hour urine studies for diagnoses other than AL. Second, the baseline FLC measurement is of major prognostic value in virtually every type of PCD. Third, the FLC assay allows for quantitative monitoring of patients with oligosecretory PCD, including patients with AL and nearly 2/3 of those with non-secretory myeloma.

**Key words:** Monitoring, Plasma cell disorders, Prognosis, Screening, Serum free light chain assay

### Βιβλιογραφία

1. KYLE RA. Multiple myeloma and other plasma cell disorders. In: Hoffman R, Benz EJ Jr, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE et al (eds) *Hematology: Basic principles and practice*. Churchill Livingstone, New York, 1995
2. GREIPP PR, SAN MIGUEL J, DURIE BG, CROWLEY JJ, BARLOGIE B, BLADÉ J ET AL. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005, 23:3412–3420
3. 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, 47:673–680
4. BRADWELL AR, CARR-SMITH HD, MEAD GP, HARVEY TC, DRAYSON MT. Serum test for assessment of patients with Bence Jones myeloma. *Lancet* 2003, 361:489–491
5. BRADWELL AR. Serum free light chain measurements move to center stage. *Clin Chem* 2005, 51:805–807
6. DISPENZIERI A, KYLE R, MERLINI G, SAN MIGUEL JS, LUNDWIG H, HAJEK R ET AL. International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders. *Leukemia* 2009, 23:215–224
7. PRATT G. The evolving use of serum free light chain assays in haematology. *Br J Haematol* 2008, 141:413–422
8. KATZMANN 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, 48:1437–1444
9. KATZMANN JA, DISPENZIERI A, KYLE RA, SNYDER MR, PLEVAK MF, LARSON DR ET AL. Elimination of the need for urine studies in the screening algorithm for monoclonal gammopathies by using serum immunofixation and free light chain assays. *Mayo Clin Proc* 2006, 81:1575–1578
10. KATZMANN JA, ABRAHAM RS, DISPENZIERI A, LUST JA, KYLE RA. Diagnostic performance of quantitative kappa and lambda free light chain assays in clinical practice. *Clin Chem* 2005, 51:878–881
11. DRAYSON M, TANG LX, DREW R, MEAD GP, CARR-SMITH H, BRADWELL AR. Serum free light-chain measurements for identifying and monitoring patients with non secretory multiple myeloma. *Blood* 2001, 97:2900–2902
12. RAJKUMAR SV, KYLE RA, THERNEAU TM, MELTON LJ 3rd, BRADWELL AR, CLARK RJ ET AL. Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* 2005, 106:812–817
13. DISPENZIERI A, KYLE RA, KATZMANN JA, THERNEAU TM, LARSON D, BENSON J ET AL. Immunoglobulin free light chain ratio is an independent risk factor for progression of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *Blood* 2008, 111:785–789

14. DINGLI D, KYLE RA, RAJKUMAR SV, NOWAKOWSKI GS, LARSON DR, BIDA JP ET AL. Immunoglobulin free light chains and solitary plasmacytoma of bone. *Blood* 2006, 108:1979–1983
15. VAN RHEEF, BOLEJACKV, HOLLMING K, PINEDA-ROMAN M, ANAISIE E, EPSTEIN J ET AL. High serum-free light chain levels and their rapid reduction in response to therapy define an aggressive multiple myeloma subtype with poor prognosis. *Blood* 2007, 110:827–832
16. SNOZEK CL, KATZMANN JA, KYLE RA, DISPENZIERI A, LARSON DR, THERNEAU TM ET AL. Prognostic value of the serum free light chain ratio in newly diagnosed myeloma: Proposed incorporation into the international staging system. *Leukemia* 2008, 22:1933–1937
17. DISPENZIERI A, LACY MQ, KATZMANN JA, RAJKUMAR SV, ABRAHAM RS, HAYMAN SR ET AL. Absolute values of immunoglobulin free light chains are prognostic in patients with primary systemic amyloidosis undergoing peripheral blood stem cell transplantation. *Blood* 2006, 107:3378–3383
18. SINGHAL S, STEIN R, VICKREY E, MEHTA J. The serum-free light chain assay cannot replace 24-hour urine protein estimation in patients with plasma cell dyscrasias. *Blood* 2007, 109:3611–3612
19. GERTZ MA, COMENZO R, FALK RH, FERMAND JP, HAZENBERG BP, HAWKINS PN ET AL. Definition of organ involvement and treatment response in immunoglobulin light chain amyloidosis (AL): A consensus opinion from the 10th International Symposium on Amyloid and Amyloidosis, Tours France, 2004. *Am J Hematol* 2005, 79:319–328
20. LACHMANN HJ, GALLIMORE R, GILLMORE JD, CARR-SMITH HD, BRADWELL AR, PEPYS MB ET AL. Outcome in systemic AL amyloidosis in relation to changes in concentration of circulating free immunoglobulin light chains following chemotherapy. *Br J Haematol* 2003, 122:78–84
21. COHEN AD, ZHOU P, CHOU I, TERUYA-FELDSTEIN J, REICH L, HAS-SOUN H ET AL. Risk-adapted autologous stem cell transplantation with adjuvant dexamethasone +/- thalidomide for systemic light chain amyloidosis: Results of a phase II trial. *Br J Haematol* 2007, 139:224–233
22. SANCHORAWALA V, SELDIN DC, MAGNANI B, SKINNER M, WRIGHT DG. Serum free light-chain responses after high-dose intravenous melphalan and autologous stem cell transplantation for AL (primary) amyloidosis. *Bone Marrow Transplant* 2005, 36:597–600
23. MEAD GP, CARR-SMITH HD, DRAYSON MT, MORGAN GJ, CHILD JA, BRADWELL AR. Serum free light chains for monitoring multiple myeloma. *Br J Haematol* 2004, 126:348–354
24. DURIE BG, HAROUSSEAU JL, MIGUEL JS, BLADÉ J, BARLOGIE B, ANDERSON K ET AL. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006, 20:1467–1473

*Corresponding author:*

I. Kakkas, Department of Immunology and Histocompatibility, "Evangelismos" General Hospital, 45–47 Ipsilandou street, GR-106 76 Athens, Greece  
e-mail: ioankakkas@hol.gr

.....