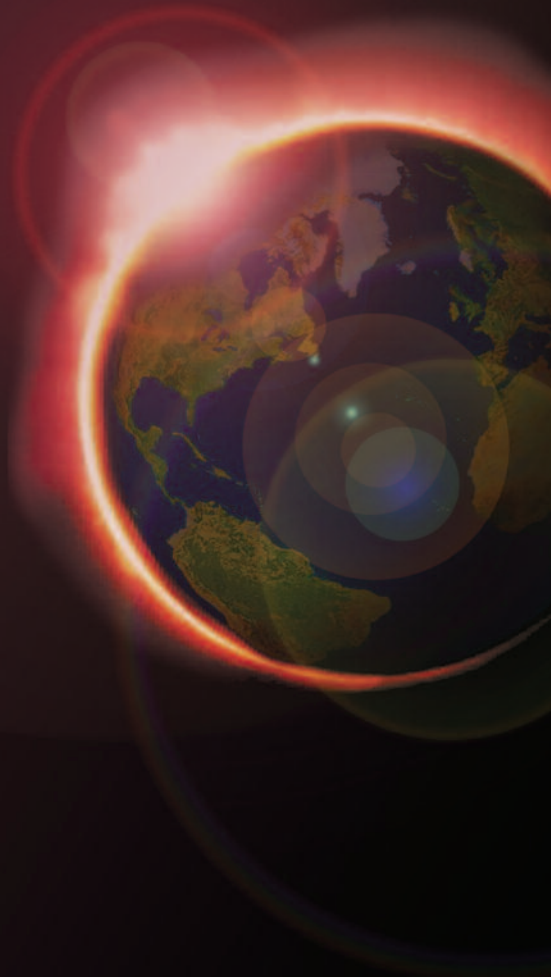


Gammapatía monoclonal:

Una guía fácil para el diagnóstico y la monitorización con los ensayos Freelite™ de cadenas ligeras libres en suero.



Ensayos Freelite™ de cadenas ligeras libres en suero

Freelite es un marcador sensible y específico de cadenas ligeras libres (CLL) kappa y lambda en suero, y proporciona mediciones cuantitativas de:

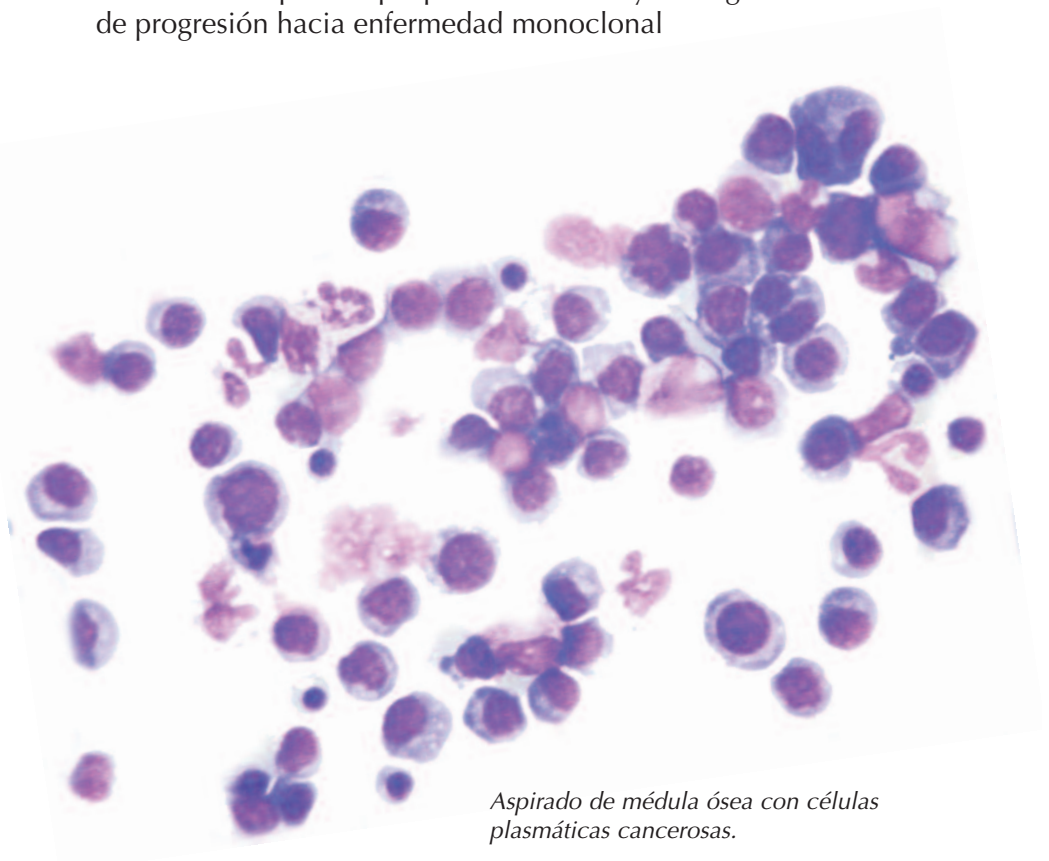
- Kappa libre en suero
- Lambda libre en suero
- El ratio kappa libre/lambda libre

El ratio de cadenas ligeras libres en suero es un sólido indicador de monoclonalidad^{1,2,3} y es importante para diferenciar entre enfermedades monoclonales y policlonales.



Utilidad de Freelite:

- Como ayuda en el diagnóstico de discrasia de células B
- Como alternativa al análisis de proteína de Bence Jones^{3,4,5} en orina al realizar un screening de gammapatías monoclonales
- Para monitorizar a la mayor parte de pacientes de mieloma múltiple (MM)
- Como indicador de pronóstico para la identificación de pacientes de alto riesgo
- Para permitir la estratificación del riesgo de pacientes de GMSI e identificar a aquellos que presentan un mayor riesgo de progresión hacia enfermedad monoclonal



Aspirado de médula ósea con células plasmáticas cancerosas.

Mejore su detección de discrasia de células B

La inclusión de **Freelite** en los protocolos de laboratorio para el diagnóstico de gammopatías monoclonales, incrementará la tasa de detección de discrasia de células B¹, sin las complicaciones y dificultades añadidas de la recogida de muestras para los análisis de orina.

La utilización de **Freelite** con la electroforesis de proteínas séricas o la electroforesis capilar en zona como parte de la investigación inicial, junto a la elevada sensibilidad de **Freelite** permite la identificación de pacientes que se pierden al usar exclusivamente ensayos electroforéticos.^{1,2,3}

“Los ensayos de orina ya no son necesarios como parte del algoritmo de screening para identificar gammopatías monoclonales”

- Katzmann *et al*, *Mayo Clin Proc* 2006.⁵



Manneken Pis, Brussels, © Corbis

Sensibilidad de las mediciones de cadenas ligeras libres en la detección de gammopatías monoclonales utilizando rangos normales*			
Diagnóstico	Estudio	N	Ratio de cadena ligera libre anormal (%)
MM de Ig intacta	Mead <i>et al</i> ⁶	493	96**
MM de cadena ligera	Bradwell <i>et al</i> ⁷	224	100
Mieloma de cadena ligera	Tate <i>et al</i> ⁸	23	100
Mieloma de cadena ligera	Abraham <i>et al</i> ⁹	28	100
MM no secretor	Katzmann <i>et al</i> ¹⁰	5	100
MM no secretor	Drayson <i>et al</i> ¹¹	28	68
Amiloidosis AL	Katzmann <i>et al</i> ¹⁰	110	91
Amiloidosis AL	Lachmann <i>et al</i> ¹²	262	98
Amiloidosis AL	Abraham <i>et al</i> ¹³	95	91
Enfermedad de deposición de cadena ligera	Katzmann <i>et al</i> ¹⁰	7	100
Enfermedad de deposición de cadena ligera	Katzmann <i>et al</i> ¹⁴	19	89
MM quiescente	Katzmann <i>et al</i> ¹⁰	72	88
Plasmocitoma	Dingli <i>et al</i> ¹⁵	116	47
GMSI	Rajkumar <i>et al</i> ¹⁶	1148	33

Resumen de los numerosos estudios realizados utilizando **Freelite**.

Este trabajo de investigación se publicó originariamente en *Clinical Lymphoma & Myeloma*: Jagannath S. Value of Serum Free Light Chain Testing for the Diagnosis and Monitoring of Monoclonal

Gammopathies in Hematology. *Clinical Lymphoma and Myeloma* 2007; **8**:518-523

* Katzmann *et al*¹⁴

** Concentración y/o ratio anormal

N = número de pacientes

Ig = inmunoglobulina

GMSI = Gammopatía Monoclonal de Significado Incierto

Controle a sus pacientes con facilidad y precisión

Freelite puede utilizarse como indicador rápido de respuesta al tratamiento en la mayoría de pacientes de mieloma múltiple. Las cadenas ligeras libres tienen una vida media de solo 2-6 horas y han demostrado reflejar la desaparición del tumor más rápidamente que la cuantificación de inmunoglobulinas intactas.⁶

- **Freelite** puede utilizarse para valorar la respuesta al tratamiento en la mayoría de pacientes de mieloma múltiple⁶
- **Freelite** puede utilizarse para identificar y monitorizar una elevada proporción de pacientes de mieloma no secretor¹¹
- **Freelite** puede utilizarse para monitorizar pacientes de mieloma múltiple de cadena ligera fácilmente utilizando una sencilla muestra de suero⁷
- **Freelite** posibilita que se puedan valorar antes las opciones de tratamiento en pacientes que no responden¹⁷
- **Freelite** puede identificar antes una recaída^{6,8,18}
- **Freelite** puede identificar pacientes que al recaer cambian a la producción de cadenas ligeras libres únicamente^{19,20} (“light chain escape”)

Beneficios de la medición de cadenas ligeras libres para monitorizar la respuesta al tratamiento	
Beneficio	Detalles
Incorporado en la guía de criterios de respuesta	Estudios básicos necesarios para todos los pacientes para una valoración posterior de RC estricta. Muestreo más frecuente para pacientes en los que la cuantificación no es posible mediante otros métodos.
Indicación rápida de respuesta	La concentración de las cadenas ligeras libres disminuye semanas antes de la disminución de los niveles de Ig intactas.
Valoración sensible de enfermedad residual	Pueden persistir niveles anormales de cadenas ligeras libres a pesar de una inmunofijación negativa.
Reducción de dosis	Valoración de la idoneidad de la respuesta tras la reducción de dosis o la interrupción (temprana) del tratamiento.
Marcador precoz de recaída	Se puede detectar la recaída varios meses antes de que la inmunofijación sea positiva.
Identificación de escape de cadena ligera libre (“light chain escape”)	En las recaídas puede darse un cambio de secreción de Ig intactas a cadenas ligeras libres. El cambio puede detectarse mediante una monitorización periódica de las cadenas ligeras libres en suero.
Indicador de pronóstico	Una reducción de >50% de cadenas ligeras libres o la normalización de su concentración después del tratamiento son señales de mejor pronóstico en la amiloidosis AL.

Este trabajo de investigación se publicó originariamente en *Clinical Lymphoma & Myeloma*: Jagannath S. Value of Serum Free Light Chain Testing for the Diagnosis and Monitoring of Monoclonal Gammopathies in Hematology.

Clinical Lymphoma and Myeloma 2007; **8**:518-523

RC = Respuesta completa
Ig = Inmunoglobulina

Identifique rápidamente a sus pacientes de alto riesgo

Freelite puede ayudar a identificar a los pacientes con un alto riesgo de progresión y pronóstico adverso. Diversos estudios recientes indican su uso como un marcador independiente de pronóstico en pacientes de mieloma múltiple.

Autor	N	Detalles
van Rhee et al ²¹	301	“Niveles basales elevados de CLLs fueron un reflejo de una alta carga tumoral, alto grado de agresividad de la enfermedad y MM de cadena ligera únicamente, lo que comporta una elevada propensión al fallo renal.”
Kyrtonis et al ²²	94	“La supervivencia específica a los 5 años fue del 82% en pacientes con CLL's inferiores a la media y del 30% en pacientes con CLL's iguales o superiores a la media. (P=0,0001). Las CLL's fueron un factor pronóstico independiente.”
Snozek et al ²³	1027	“La ratio de CLL en suero en el momento del diagnóstico inicial es un factor importante de pronóstico en el mieloma.”
Kyrtonis et al ²⁴	214	“En conclusión, el nivel basal de CLLs parece ser un poderoso, independiente y muy prometedor novedoso factor de supervivencia en pacientes de mieloma múltiple recién diagnosticado.”
Dispenzieri et al ²⁵	273	“Una ratio anormal demostró ser un factor de predicción independiente de de progresión adversa de SMM a mieloma múltiple activo.”

“A diferencia de los niveles basales y seguimiento de las proteínas M en suero y orina, niveles basales elevados de CLLs (reflejo de una enfermedad más agresiva) y reducciones considerables después de la terapia, identificaron a pacientes con una supervivencia inferior”

- van Rhee et al, *Blood* 2007.²¹

Estratifique el riesgo de sus pacientes de GMSI con Freelite

Un ratio anormal de cadenas ligeras libres en suero ha sido identificado como un importante e independiente factor de riesgo de la progresión de pacientes de GMSI hacia mieloma o enfermedades relacionadas.¹⁶

Grupo de riesgo	N	Riesgo absoluto de progresión a 20 años*
Bajo (proteína M suero <15 g/L, subtipo IgG, ratio CLL normal)	449	2%
Riesgo bajo a intermedio (uno de los factores anormal)	420	10%
Riesgo intermedio a alto (dos de los factores anormales)	226	18%
Riesgo alto (los tres factores anormales)	53	27%

Esta recopilación se publicó originariamente en *Blood*: Rajkumar et al. Serum free light chain ration is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* 2005; **106**:812-817 ©2005 The American Society of Hematology.

N = Número de pacientes

*teniendo en cuenta la muerte como riesgo final

Conformidad con las pautas internacionales

Tanto las pautas internacionales como las británicas para la amiloidosis AL recomiendan que en todos los pacientes deban medirse las cadenas ligeras libres séricas, como parte de su investigación inicial de laboratorio.^{26,27}

Las pautas del British Journal of Hematology para el diagnóstico y control del mieloma múltiple (2005) establecen que las determinaciones de cadenas ligeras de inmunoglobulinas libres pueden utilizarse como una alternativa a la cuantificación de cadenas libres en orina.⁴

Las pautas de la National Academy of Clinical Biochemistry proponen el uso de las cadenas ligeras libres en el diagnóstico y seguimiento del mieloma no secretor, GMSI y amiloidosis.²⁸

En 2006 se redefinieron los criterios de respuesta para la valoración de la evolución clínica²⁹. Una ratio normal de cadenas ligeras libres es considerada actualmente parte de los criterios de respuesta completa estricta.

Resumen:

- No pierda la discrasia de células B. Utilice **Freelite** con la electroforesis de proteínas séricas o la electroforesis capilar zonal, como parte de su investigación inicial
- Evite la necesidad de recoger orina de 24 horas cuando está realizando un screening
- Identifique a los pacientes de alto riesgo
- Identifique la eficacia del tratamiento precozmente
- Identifique a los pacientes con recaídas precozmente
- De acuerdo con las pautas internacionales



Bibliografía

1. Bakshi *et al.* Serum Free Light Chain (FLC) Measurement Can Aid Capillary Zone Electrophoresis in Detecting Subtle FLC-Producing M Proteins. *Am J Clin Pathol* 2005; **124**:214-218
2. Abadie *et al.* Assessment of Serum Free Light Chain Assays for Plasma Cell Disorder Screening in a Veterans Affairs Population. *Ann Clin & Lab Sci* 2006; **36**:157-162
3. Hill *et al.* Serum Free Light Chains: An Alternative to the Urine Bence Jones Proteins Screening Test for Monoclonal Gammopathies. *Clin Chem* 2006; **52**:1743-1748
4. Smith *et al.* Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma. *Br J Haematol* 2005; **132**:410-451
5. Katzmam *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
6. Mead *et al.* Serum free light chains for monitoring multiple myeloma. *Br J Haematol* 2004; **126**:348-354
7. Bradwell *et al.* Serum test for assessment of patients with Bence Jones myeloma. *Lancet* 2003; **361**:489-491
8. Tate *et al.* Analytical performance of serum free light-chain assays during monitoring of patients with monoclonal light-chain diseases. *Clin Chim Acta* 2007; **376**:30-36
9. Abraham *et al.* Correlation of Serum Immunoglobulin Free Light Chain Quantification with Urinary Bence Jones Protein in Light Chain Myeloma. *Clin Chem* 2002; **48**:655-657
10. Katzmam *et al.* Diagnostic Performance of Quantitative κ and λ Free Light Chain Assays in Clinical Practice. *Clin Chem* 2005; **51**:878-881
11. Drayson *et al.* Serum free light-chain measurements for identifying and monitoring patients with nonsecretory multiple myeloma. *Blood* 2001; **97**:2900-2902
12. Lachmann *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
13. Abraham *et al.* Quantitative Analysis of Serum Free Light Chains, A New Marker for the Diagnostic Evaluation of Primary Systemic Amyloidosis. *Am J Clin Pathol* 2003; **119**:274-278
14. Katzmam *et al.* Serum Reference Intervals and Diagnostic Ranges for Free κ and Free λ Immunoglobulin Light Chains: Relative Sensitivity for Detection of Monoclonal Light Chains. *Clin Chem* 2002; **48**:1437-1444
15. Dingli *et al.* Immunoglobulin free light chains and solitary plasmacytoma of bone. *Blood* 2006; **108**:1979-1983
16. Rajkumar *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
17. Hajek *et al.* Free Light Chain Assays for Early Detection of Resistance to Bortezomib-Based Regimens. *Haematologica* 2007;92 (s1):Abstract 0257 93
18. Mösbauer *et al.* Monitoring serum free light chains in patients with multiple myeloma who achieved negative immunofixation after allogenic stem cell transplantation. *Haematologica* 2007; **92**:275-276
19. Dawson *et al.* Extramedullary relapse of multiple myeloma associated with a shift in secretion from intact immunoglobulin to light chains. *Haematologica* 2007; **92**:143-144
20. Mead *et al.* Incidence of light chain escape in myeloma patients at relapse. *Br J Haematol* 2008; **141**:98a
21. van Rhee *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
22. Kyrtonis *et al.* Prognostic value of serum free light chain ratio at diagnosis in multiple myeloma. *Br J Haematol* 2007; **137**:240-243
23. Snozek *et al.* Prognostic Value of the Serum Free Light Chain Ratio in Patients with Newly Diagnosed Myeloma: Proposed Incorporation into the International Staging System. *Blood* 2007; **110**:659a
24. Kyrtonis *et al.* The Addition of sFLCR Improves ISS Prognostication in Multiple Myeloma (MM). *Blood* 2007; **110**:1490a
25. Dispenzieri *et al.* Immunoglobulin free light chain ratio is an independent risk factor for progression of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *Blood* 2008; **111**:785-789
26. Gertz *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. *Am J Hematol* 2005; **79**:319-328
27. Bird *et al.* Guidelines on the diagnosis and management of AL amyloidosis. *Br J Haematol* 2004; **125**:681-700
28. National Academy of Clinical Biochemistry. Laboratory Medicine Practice Guidelines, Practical Guidelines And Recommendations For Use Of Tumor Markers In The Clinic. www.aacc.org/members/nacb/LMPG
29. Durie *et al.* International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006; **20**:1467-1473

Los ensayos se utilizan en todo el mundo en laboratorios de referencia, muchos centros de mieloma y laboratorios de hospitales.

Visite nuestra web para localizar a su proveedor local:

www.freelite.co.uk

Si desea más información sobre los ensayos de cadenas ligeras libres en suero **Freelite** por favor póngase en contacto con nosotros:

UK: BINDING SITE LIMITED
P.O. Box 11712
Birmingham
B14 4ZB
Reino Unido
Tel: +44 (0)121 436 1000
Fax: +44 (0)121 430 7061
info@bindingsite.co.uk

USA y Canadá: BINDING SITE INC.
5889 Oberlin Drive
Suite 101, San Diego
CA 92121
Estados Unidos de América
Tel: 858 453 9177
Fax: 858 453 9189
info@thebindingsite.com

Francia: BINDING SITE
Centre Atoll
14 rue des Glairaux
BP 226
38522 Saint Egrève
Francia
Tel: 04.38.02.19.19
Fax: 04.38.02.19.20
info@bindingsite.fr

Alemania y Austria: BINDING SITE GmbH
Robert-Bosch-Str. 2A
D-68723
Schwetzingen
Alemania
Tel: +49 (0)6202 9262 0
Fax: +49 (0)6202 9262 222
office@bindingsite.de

Spain: BINDING SITE
Balmes 243 4º 3ª
08006 Barcelona
España
Tel: 902027750
Fax: 902027752
info@bindingsite.es
www.bindingsite.es

Freelite™ es marca registrada de The Binding Site Ltd, Birmingham, UK.

MKG465.E

Octubre 2008