

Gammapathie monoclonale:
Guide d'utilisation de Freelite™
pour le diagnostic et le suivi.



Freelite™ test de dosage des chaînes légères libres sériques

Freelite, est un test sensible spécifique des chaînes légères libres Kappa et Lambda permettant d'obtenir un résultat quantitatif:

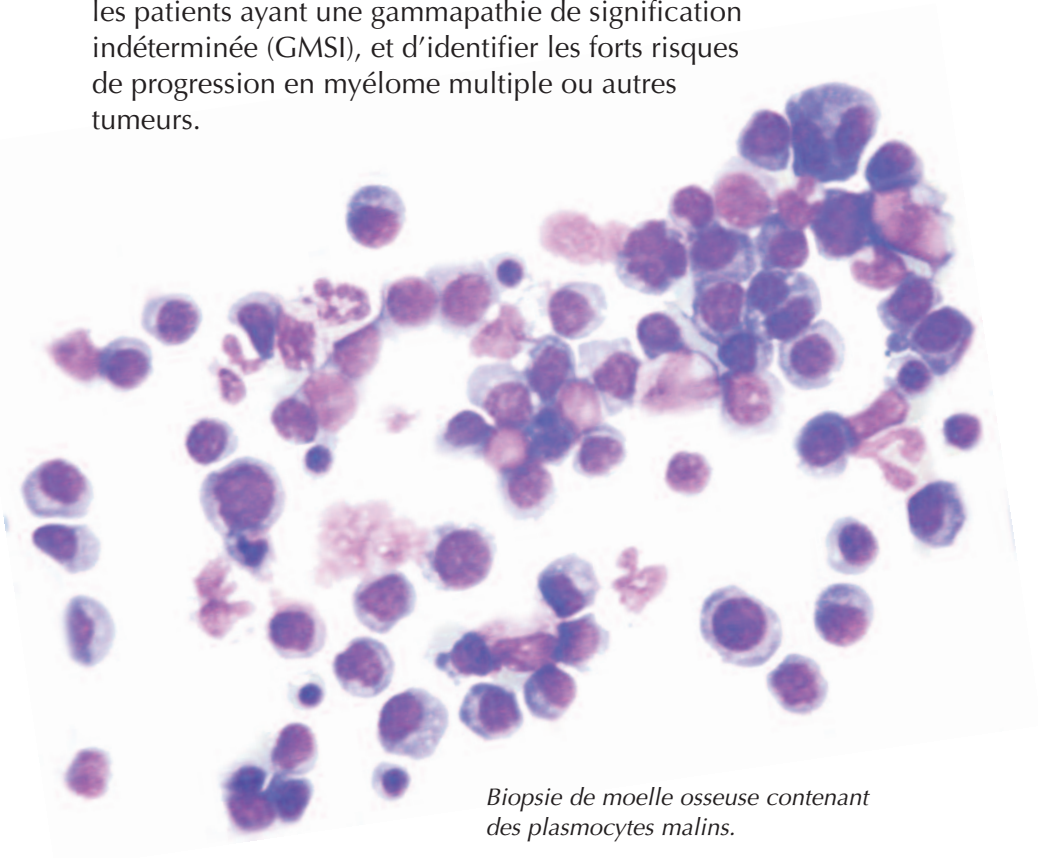
- Des chaînes légères libres kappa sériques
- Des chaînes légères libres lambda sériques
- Du rapport des chaînes légères libres kappa/lambda

Le rapport des chaînes légères libres sériques est un indicateur important de monoclonalité.^{1,2,3} Il permet de distinguer une pathologie monoclonale d'une pathologie polyclonale.



Freelite peut être utilisé:

- Pour aider au diagnostic des hémopathies lymphoïdes B
- Comme une alternative à l'analyse des protéines de Bence Jones^{3,4,5} lors du dépistage des gammopathies monoclonales
- Pour suivre la majorité des patients atteints de myélomes multiples (MM)
- Comme un indicateur pronostic permettant d'identifier les patients à haut risque
- Pour permettre d'établir une stratification du risque chez les patients ayant une gammopathie de signification indéterminée (GMSI), et d'identifier les forts risques de progression en myélome multiple ou autres tumeurs.



Biopsie de moelle osseuse contenant des plasmocytes malins.

Mieux détecter les hémopathies lymphoïdes B

L'inclusion du test **Freelite** dans les protocoles de laboratoire pour le diagnostic des gammopathies monoclonales améliorera le taux de détection des hémopathies lymphoïdes B, et vous affranchira de toutes les difficultés liées à la collecte des urines de 24h.

L'utilisation combinée de **Freelite** et d'une électrophorèse des protéines sériques ou capillaires au diagnostic initial permettra, grâce à la grande sensibilité du test **Freelite**, de dépister les patients non identifiables par l'électrophorèse seule.^{1,2,3}



“Urine tests are no longer necessary as part of the screening algorithm for identifying monoclonal gammopathies”

- Katzmann et al, Mayo Clin Proc 2006.⁵

Sensibilité du dosage des chaînes légères libres pour la détection de gammopathies monoclonales se référant aux valeurs normales*			
Diagnostic	Etude	N	Rapport des chaînes légères libres anormal, %
MM à Ig entière	Mead et al ⁶	493	96**
MM à Chaînes légères	Bradwell et al ⁷	224	100
Myélomes à Chaînes légères	Tate et al ⁸	23	100
Myélomes à Chaînes légères	Abraham et al ⁹	28	100
MM non sécrétant	Katzmann et al ¹⁰	5	100
MM non sécrétant	Drayson et al ¹¹	28	68
Amylose AL	Katzmann et al ¹⁰	110	91
Amylose AL	Lachmann et al ¹²	262	98
Amylose AL	Abraham et al ¹³	95	91
Maladie de dépôt des chaînes légères	Katzmann et al ¹⁰	7	100
Maladie de dépôt des chaînes légères	Katzmann et al ¹⁴	19	89
MM asymptomatique	Katzmann et al ¹⁰	72	88
Plasmocytome	Dingli et al ¹⁵	116	47
GMSI	Rajkumar et al ¹⁶	1148	33

Résumé des nombreuses études utilisant **Freelite**.

Cette recherche a été initialement publiée dans 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 al¹⁴

** Concentration et/ou ratio anormal

N = nombre de patients

Ig = Immunoglobuline

GMSI = Gammopathie monoclonale de signification indéterminée

La prise en charge de vos patients facilitée

Freelite peut être utilisé comme un indicateur rapide de la réponse au traitement chez la majorité des patients atteints de myélome multiple. Les chaînes légères libres ont une demi-vie de 2h à 6h. Il a été montré que leur dosage reflète plus rapidement la régression de la tumeur que l'immunoglobuline entière⁶.

- **Freelite** peut être utilisé pour évaluer la réponse au traitement chez la majorité des patients atteints de myélomes multiples⁶
- **Freelite** peut être utilisé pour identifier et suivre de nombreux patients atteints de myélomes non sécrétants¹¹
- **Freelite** peut être utilisé pour suivre les patients atteints de myélomes multiples à chaînes légères libres en utilisant simplement des prélèvements sériques⁷
- **Freelite** permet de prendre plus précocement des décisions chez les patients ne répondant pas au traitement¹⁷
- **Freelite** permet d'identifier précocement les rechutes^{6,8,18}
- **Freelite** permet d'identifier les patients atteints de myélomes qui rechutent en chaînes légères libres^{19,20}

Avantage du dosage des chaînes légères libres dans le suivi de la réponse au traitement	
Avantage	Détail
Inclus dans les critères de réponse internationaux	Taux de base nécessaire de tous les patients pour une estimation de la réponse complète stringente plus tard
Indication rapide de la réponse	La concentration des chaînes légères libres diminue plusieurs semaines avant celles des immunoglobulines entières
Evaluation sensible de la maladie résiduelle	Un taux anormal des chaînes légères libres peut persister malgré une immunofixation négative
Réduction de la chimiothérapie	Estimation adéquate de la réponse après une réduction de la chimiothérapie ou une discontinuité du traitement
Marqueur précoce de la rechute	La détection rapide de la rechute est possible des mois avant que l'immunofixation soit positive
Identification de la rechute en chaînes légères libres	Lors de la rechute la sécrétion d'Ig entière peut se transformer en sécrétion de chaînes légères libres. Un suivi périodique de leur taux sérique permet de visualiser une rechute en chaînes légères
Indicateur du pronostic	Une réduction de $\geq 50\%$ ou une normalisation de la concentration des chaînes légères libres impliquées après traitement indique un meilleur pronostic dans l'amylose AL

Cette recherche a été initialement publiée dans *Clinical Lymphoma & Myeloma* : Jagannath S. Value of Serum Free Light Chain Testing for the Diagnosis and Monitoring of Monoclonal Gammopathies in Hematology.

Identifiez vos patients à haut risque rapidement

Freelite permet d'identifier les patients ayant un risque élevé de progression et un pronostic de survie faible. Plusieurs études récentes préconisent son utilisation en tant que marqueur de pronostic indépendant chez les patients atteints de myélomes multiples.

Auteur	N	Détail
van Rhee <i>et al</i> ²¹	301	"High baseline SFLC levels were a reflection of higher tumor burden, higher degree of disease aggressiveness and light-chain-only MM with its greater propensity for renal failure."
Kyrtsolis <i>et al</i> ²²	94	"The 5-year disease-specific survival was 82% and 30% in patients with [serum free light chain ratio] sFLCR lower than and equal or greater than the median, respectively (P=0.0001). sFLCR was an independent prognostic factor."
Snozek <i>et al</i> ²³	790	"These findings suggest that the serum FLC ratio at initial diagnosis is an important predictor of prognosis in myeloma, and can be incorporated into the ISS for improved risk stratification."
Kyrtsolis <i>et al</i> ²⁴	214	"In conclusion, baseline sFLCR appears to be an easily determined powerful, independent and very promising novel prognostic factor for survival in patients with newly diagnosed MM."
Dispenzieri <i>et al</i> ²⁵	273	"An abnormal ratio proved to be an independent predictor of adverse outcome - in the case of SMM - progression to active MM."

"Unlike baseline and follow-up analyses of serum and urine M-proteins, high sFLC levels at baseline-reflecting more aggressive disease- and steeper reductions after therapy identified patients with inferior survival"

- van Rhee *et al*, *Blood* 2007.²¹

Stratification du risque de vos patients atteints de GMSI grâce à Freelite

Un rapport anormal des chaînes légères libres sériques est un facteur de risque indépendant important pour la progression des GMSI en myélomes ou

Risque	N	Risque absolu de progression sur 20 ans*
Faible Protéine M sérique < 15 g/L Isotype Ig G Rapport normal CLL	449	2%
Risque faible intermédiaire 1 facteur anormal	420	10%
Risque élevé intermédiaire 2 facteurs anormaux	226	18%
Risque élevé 3 facteurs anormaux	53	27%

Cette recherche a été initialement publiée dans *Blood*: 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 ©2005 The American Society of Hematology.

N = Nombre de patients

*Le décès est comptabilisé comme un risque compétitif

Conformité avec les recommandations internationales

Les guides internationaux et anglais pour l'amylose AL recommandent d'utiliser le test des chaînes légères libres sériques comme test initial en laboratoire chez tous les patients, et pour évaluer la réponse au traitement.^{26,27}

Les guides publiés dans BJH en 2005 sur le diagnostic et la prise en charge du patient atteint de myélome multiple recommandent d'utiliser le test des chaînes légères libres sériques plutôt que de quantifier les chaînes légères libres urinaires.⁴

Les recommandations de National Academy of Clinical Biochemistry propose l'utilisation des chaînes légères libres dans le diagnostic et le suivi des myélomes non sécrétants, des GMSI et des amyloses.²⁸

En 2006, les critères de réponse pour l'évaluation concernant les essais cliniques sur le myélome ont été redéfinis.²⁹ La normalisation du ratio des chaînes légères libres fait maintenant parti des critères de la réponse complète stringente (CRs) pour tous les patients atteints de Myélome.

Résumé:

- Pour ne pas passer à coté d'une hémopathie lymphoïde B, utiliser **Freelite** en combinaison avec l'électrophorèse au moment du diagnostic initial
- Lors du dépistage, n'utilisez plus les urines de 24h
- Identifiez les patients à haut risque
- Identifiez très tôt l'efficacité du traitement
- Identifier précocement les rechutes
- En conformité avec les recommandations internationales



Références

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 assay 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**:257a
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 newly diagnosed myeloma: proposed incorporation into the international staging system. *Leukemia* advance online publication, 3 July 2008;doi:10.1038/leu.2008.171
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

Ce dosage est utilisé dans les laboratoires de référence du monde entier,
plusieurs centres de myélomes et laboratoires hospitaliers.
Visitez notre site internet pour connaître votre fournisseur local:

www.freelite.co.uk

Pour plus d'informations sur le dosage des
chaînes légères libres sériques **Freelite**
n'hésitez pas à nous contacter:

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

USA & Canada: BINDING SITE INC.
5889 Oberlin Drive
Suite 101, San Diego
CA 92121
United States of America
Tel: 858 453 9177
Fax: 858 453 9189
info@thebindingsite.com

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

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

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