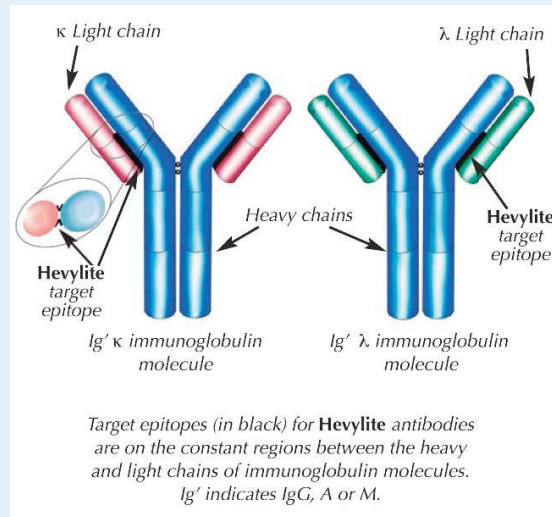


בדיקה חדשה למיאלומה נפוצה
בדיקת ה- Heavy/Light Chain



מיאלומה נפוצה – Multiple Myeloma (MM)

הינה מחלה ממאירה של תאי פלסמה במח העצם. תאי פלסמה הינם תאים של מערכת החיסון, המייצרים נוגדנים מונוקלונליים שתפקידם לעזור לגוף להילחם בזיהומים. הנוגדנים בנויים משרשראות קלות (Light chain) המצומדות לשרשראות כבדות (Heavy chain) כמתואר באיור מס 1.



איור 1

נוגדנים שלמים/קשורים - Intact Immunoglobulins

תאי הפלסמה מהסוגים השונים נוצרים במח העצם. כל סוג של תא פלסמה מייצר סוג אחד בלבד של נוגדן מונוקלונלי - Monoclonal protein וכל נוגדן מזהה אנטיגן אחר. ב- Multiple Myeloma - תא פלסמה מתחלק בקצב מוגבר ומייצר כמויות עודפות של נוגדן מונוקלונלי - המכונה גם, M-protein, Paraprotein או Myeloma protein. ישנם 5 סוגים של שרשראות כבדות : IgG, IgA, IgM, IgD or IgE. כמות ה- M-protein, היוותה במשך שנים מדד אבחוני ב- Multiple Myeloma. רוב חולי ה-MM מבטאים רמות מוגברות של נוגדנים שלמים כלומר, שרשרת כבדה הקשורה לשרשרת קלה HLC – Hevylite® (כגון IgG lambda, IgG kappa, IgA lambda, IgA kappa) ושרשראות קלות חופשיות FLC – Freelite®. מיעוטם מבטאים רק שרשראות קלות חופשיות Freelite®.

טיפוסי הנוגדנים המיוצרים באופן שגרתי מפורטים בטבלה מס 1.

טבלה 1 : תתי קבוצות של נוגדנים	
IgG kappa	IgG lambda
IgA kappa	IgA lambda
IgM kappa	IgM lambda
IgD kappa	IgD lambda
IgE kappa	IgE lambda

מהי בדיקת ה- Hevylite® (Heavy/light chain – HLC) ?

בדיקת ה- Hevylite® הינה בדיקת דם חדשנית. הבדיקה מבוצעת במכשור אוטומטי ומאפשרת מדידה כמותית ומדויקת של נוגדנים המעורבים במצבי מחלה שונים.

בדיקת ה- Hevylite® היא הבדיקה האימונולוגית האוטומטית היחידה המאושרת על ידי ה- FDA לניטור חולי מיאלומה מסוג IgG ו-IgA.

בבדיקת Hevylite® נעשה שימוש בנוגדנים המזהים אזור הייחודי לקישור של השרשרת הכבדה לשרשרת הקלה (איור 1). היא אינה מזהה מצבים בהם השרשרת הכבדה אינה קשורה לשרשרת הקלה.

ייחודיות זו מקנה לבדיקה אמינות, דיוק ורגישות גבוהה.

בדיקת ה- Hevylite® מכמתת את רמת החלבון ה"מעורב" במחלה כמו גם את רמת החלבון ה"לא מעורב". בחולה שהחלבון המעורב שלו הוא IgG lambda והחלבון ה"לא מעורב" הוא IgG kappa יתקבל ערך כמותי לכל סוג חלבון בנפרד.

כימות נפרד כזה מאפשר לחשב את היחס בין החלבון המעורב לחלבון הלא מעורב IgG - kappa/IgG Lambda ratio.

דוגמא לערכים תקינים הן של רמות נוגדנים והן לערכי יחס - ratio מפורטת בטבלה מס 2.

טבלה 2. ערכים תקינים של ערכי HLC במכשיר ה-SPAPLUS HLC	
HLC	ערך
IgG kappa (g/L)	3.84-12.07
IgG lambda (g/L)	1.91-6.74
IgG kappa/IgG lambda ratio	1.12-3.21
IgA kappa (g/L)	0.57-2.08
IgA lambda (g/L)	0.44-2.04
IgA kappa/IgA lambda ratio	0.78-1.94
IgM kappa (g/L)	0.19-1.63
IgM lambda (g/L)	0.12-1.01
IgM kappa/IgM lambda ratio	1.18-2.74

מהם השימושים של בדיקת ה-Hevylite® במיאלומה נפוצה

בדיקת ה- Hevylite® נותנת מידע פרוגנוסטי חשוב באבחנה. בדיקת ה-Hevylite® מספקת מידע חשוב לניטור המחלה, בזיהוי מחלה שאריתית Residual disease ובהישנות מוקדמת- Relapse.

1. פרוגנוזה

במחקרים שנעשו לאחרונה על ידי Bradwell et al וכן על ידי Ludwig et al נמצא כי המדדים המתקבלים מבדיקת ה- Hevylite® (הן ה- ratio והן רמת הנוגדנים) מספקים מידע פרוגנוסטי ללא תלות בסמנים פרוגנוסטיים אחרים. הערך המתקבל בבדיקת ה- Hevylite® משמעותי בזמן האבחנה והן בסיום הטיפול (רפרנט 1,2,3,4).

2. מעקב

2.1 בדיקת ה- Hevylite® מספקת מידע אמין המנוטרל מרעשי רקע על כמות ה- M protein. Katzmann et al פרסמו כי בחולי IgA, אשר נדידת החלבון המונוקלונלי שלהם היא במקביל לחלבוני סרום אחרים, בדיקת ה- Hevylite® יכולה להחליף את הבדיקות הנוכחיות המקובלות לניטור המחלה (IFE & SPE, Total Ig רפרנט 6).

2.2 מעקב אחר מחלה שאריתית- Residual disease.

מחקרים מראים כי הרגישות הגבוהה של בדיקת ה- heavy/light chain יכולה גם להצביע על נוכחות מחלה שאריתית אף במטופלים אשר מסווגים כבעלי תגובה מלאה (CR) באמצעות שיטות אחרות (רפרנט 1,7,9,10).

2.3 מעקב אחר הישנות המחלה- Relapse

בדיקת ה- Hevylite® עשויה לזהות את הישנות המחלה מוקדם יותר מכל בדיקה אחרת אשר זמינה כיום (רפרנט 9,11,12,13,14,15). במחקר שפורסם לאחרונה נמצא כי באמצעות בדיקת ה- Hevylite® זוהתה הישנות המחלה כ- 5.5 חודשים מוקדם יותר מבכל שיטה אחרת (רפרנט 1).

האם אפשר להשתמש ב- Hevylite® ו- Freelite® גם יחד ?

שרשראות קלות חופשיות- FLC ונוגדנים שלמים HLC הינם שני סמנים ביולוגיים שונים המעידים באופן בלתי תלוי על פעילות המחלה, כפי שפורסם על ידי Ayliffe et al, מכיוון ש- MM נוטה לשנות את סוג השרשרת המעורבת יש חשיבות למעקב אחר החולים בשתי הבדיקות שכן הן משלימות אחת את השנייה (רפרנט 16,17).

1. Ludwig H, Milosavljevic D, Zojer N, Faint JM, Bradwell AR, Hubl W, Harding SJ. Immunoglobulin heavy/light chain ratios improve paraprotein detection and monitoring, identify residual disease and correlate with survival in multiple myeloma patients. *Leukemia* 2013;27:213-9
2. Bradwell A, Harding S, Fourrier N, Mathiot C, Attal M, Moreau P et al. Prognostic utility of intact immunoglobulin Ig'kappa/Ig'lambd ratios in multiple myeloma patients. *Leukemia* 2013;27:202-7
3. Ludwig H, Slavka G, Hubl W, Carr-Smith H, Milosavljevic D, Hughes R et al. Usage of HLC-ratio, FLC-ratio, IFE, PBMC infiltration and isotype suppression at best response reveals isotype suppression as most powerful parameter for identification of multiple myeloma patients with long survival. *Blood* 2012;120:1817a
4. Drayson MT, Berlanga O, Plant T, Newnham NJ, Young P, Harding S. Immunoglobulin heavy/light chain measurements during monitoring provide prognostic information of relapse after therapy in myeloma patients. *Blood* 2012;120:3964a
5. Donato LJ, Zeldenrust SR, Murray DL, Katzmann JA. A 71-year-old woman with multiple myeloma status after stem cell transplantation. *Clin Chem* 2011;57:1645-8
6. Katzmann JA, Willrich MA, Kohlhagen MC, Kyle RA, Murray DL, Snyder MR et al. Monitoring IgA multiple myeloma: immunoglobulin heavy/light chain assays. *Clin Chem* 2014
7. Matsue K, Sugihara H, Nishida Y, Yamakura M, Takeuchi M. Heterogeneity of IMWG defined response assessed by FLC assay, multicolor flow cytometry, and heavy/light chain analysis. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukaemia* 2013;13:P-203a7
8. Lakomy D, Lemaire-Ewing S, Lafon I, Bastie JN, Borgeot J, Guy J et al. IgA heavy/light chain analysis - a new marker for the diagnosis and monitoring of myeloma patients. *Haematologica* 2012;97:590
9. Bradwell AR, Harding SJ, Fourrier NJ, Wallis GL, Drayson MT, Carr-Smith HD, Mead GP. Assessment of monoclonal gammopathies by nephelometric measurement of individual immunoglobulin kappa/lambda ratios. *Clin Chem* 2009;55:1646-55
10. Lakomy D, Dejoie T, Lafon I, Bastie JN, Lemaire-Ewing S, Caillot D. Hevylite™ IgA assay - a promising tool for the diagnosis and monitoring of myeloma patients. *Haematologica* 2011;96:P-043a
11. Amolak B, Dale P, Simon S, Judith B, Pinika P, Lauren H. Assessment of IgA Heavy/Light chain immunoassays utility in multiple myeloma patients. *Biochimica Clinica* 2013;37:W233a
12. Bengoufa D, Arnulf B, Bugnot L, Charron D, Femand JP. Usefulness of a Hevylite immunoassay in serum for the diagnosis and the follow up of IgA monoclonal gammopathy. *Hematology Reports* 2010;2:G68a
13. Decaux O, Besnard S, Beaumont MP, Collet N, Sebillot M, Grosbois B, Guenet L. Serial sample analysis of 15 multiple myeloma patients using heavy/light chain specific immunoglobulin ratios (Hevylite™). Contribution to the evaluation of response to treatment. *Haematologica* 2011;96:P-039a
14. Harding S, Koulieres E, Kyrtonis MC, Levoguer A, Mirbahai L, Drayson M et al. Hevylite Ig'k/Ig'l lambda ratios in multiple myeloma correlate with clinical status. *Hematology Reports* 2010;2:G65a
15. Margetts C, Drayson M, Sharp K, Harper J, Fourrier N, Harding S. Serial sample analysis of 3 IgA multiple myeloma patients using a novel immunoassay measuring IgA kappa and IgA lambda. *Hematology meeting reports* 2008;2:F46a
16. Ayliffe MJ, Davies FE, de Castro D, Morgan GJ. Demonstration of changes in plasma cell subsets in multiple myeloma. *Haematologica* 2007;92:1135-8
17. Ayliffe MJ, Behrens J, Stern S, Sumar N. Association of plasma cell subsets in the bone marrow and free light chain concentrations in the serum of monoclonal gammopathy patients. *J Clin Pathol* 2012;65:758-61