

Richtlijn

Laboratoriumonderzoek bij een monoklonale gammopathie

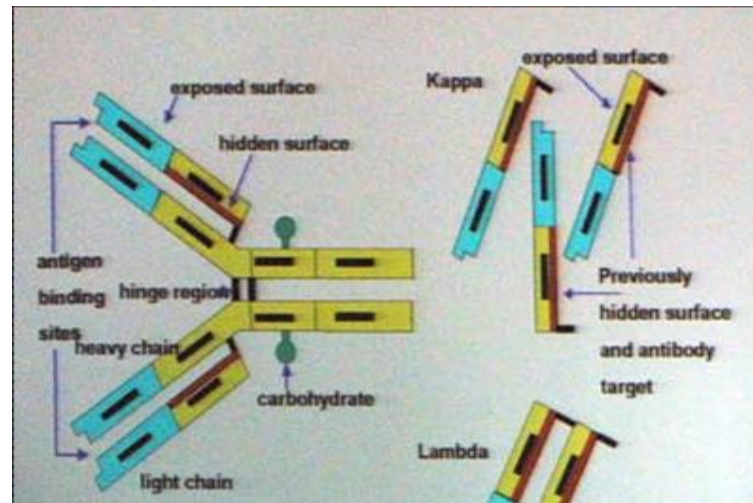
Werkgroep Monoklonale Gammopathie NVKC/CMI:
J. Ruinemans-Koerts, J.G. Boonstra, I. Klasen, R. Dinkelaar

HOVON werkgroep Multipel Myeloom:
S. Zweegman, M.C. Minnema, J. Wegman, M.J. Kersten, P.
Wijermans, R. Raymakers

VHL, 7 juni 2011

Wat is er nieuw?

- 1) Gevoelige test: vrije lichte ketens in serum



- 2) Internationale respons criteria voor monoklonale plasmaprolikerende aandoeningen (Internationale Myeloom Werkgroep)

Casus

- Man 70 jaar
- Onbegrepen Anemie
- Nierinsufficiëntie
- Hoge bezinking, hypercalciëmie

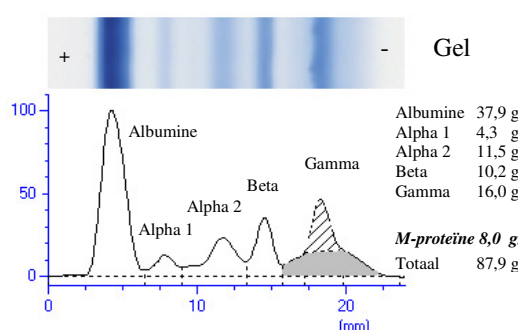
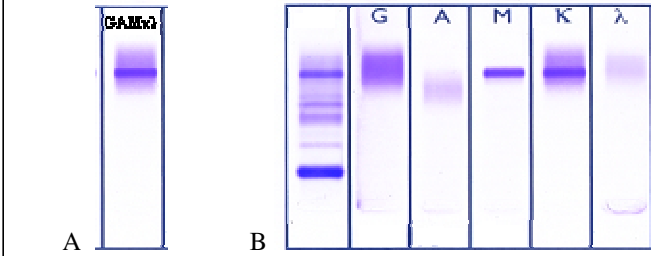
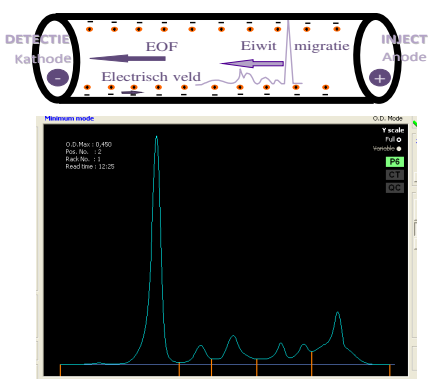
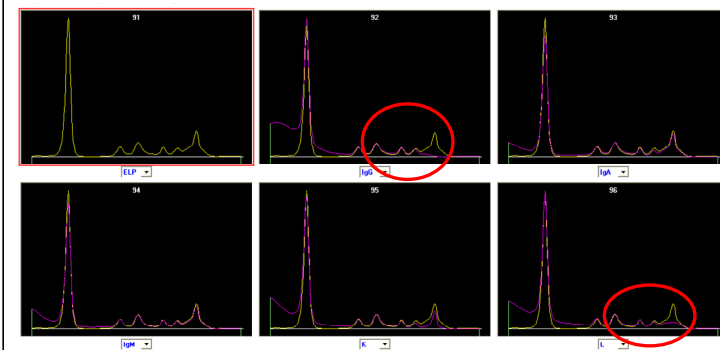
Indicaties screening monoklonale immunoglobulinen

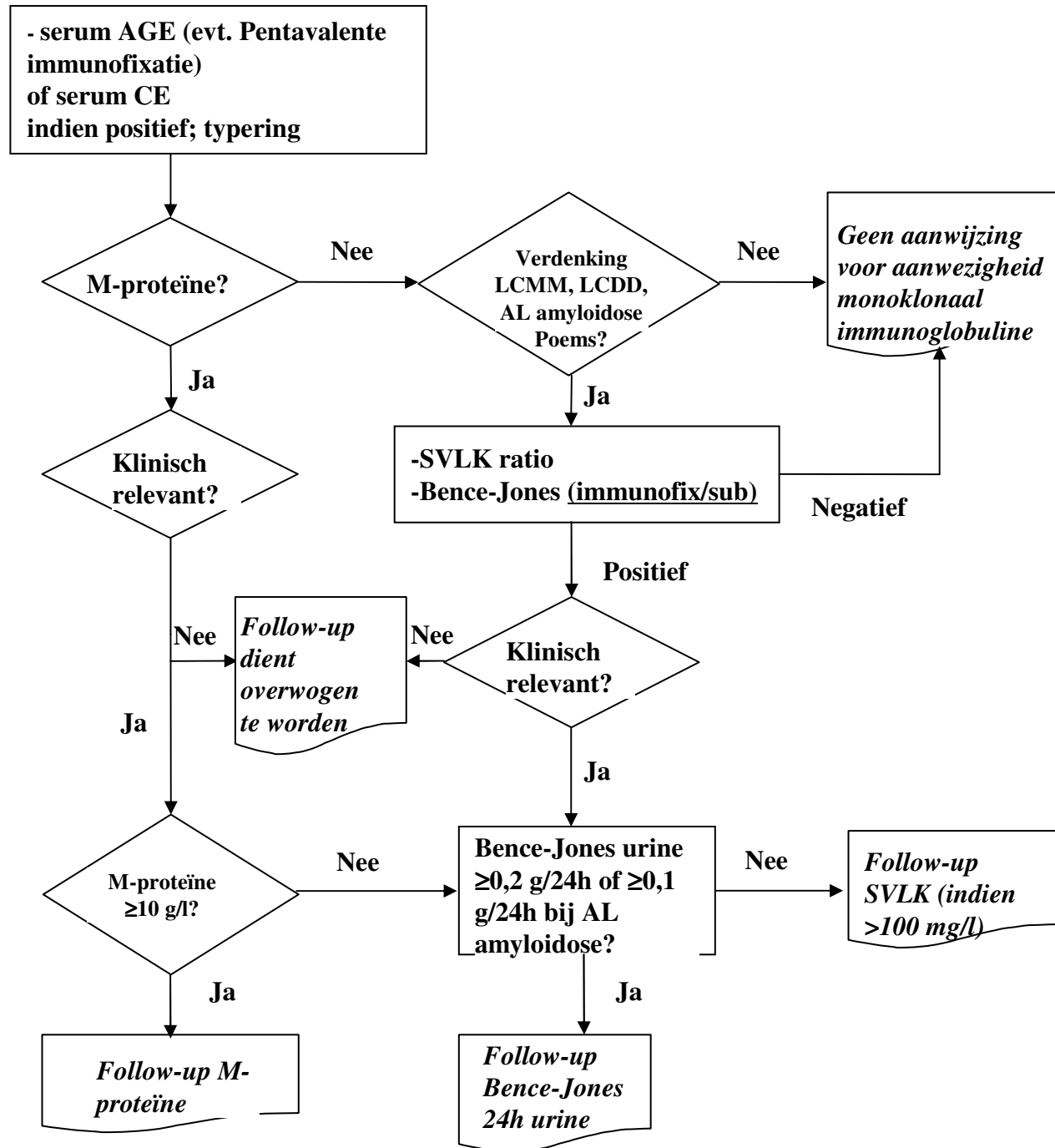
Klinische symptomen	Onverklaarde ernstige moeheid, rugpijn (botpijn), spontaan optredende fracturen, recidiverende infecties, hyperviscositeitsklachten, polyneuropathie. onbegrepen decompensatio cordis
Klinische diagnoses	Osteoporose, osteolytische laesies, nierinsufficiëntie, nefrotisch syndroom, AL amyloidose
Laboratoriumbevindingen	Onverklaarde hoge bezinking (zonder ontstekingsverschijnselen of infecties), onbegrepen normocyttaire anemie, hypercalciëmie, hypogammaglobulinemie, onverklaarde proteïnurie

Wat vraag ik aan bij een gerichte screening?

- Screenen op monoklonale immunoglobulinen
 - M-proteïne?
 - Bence-Jones?
 - Serum vrije lichte ketens?

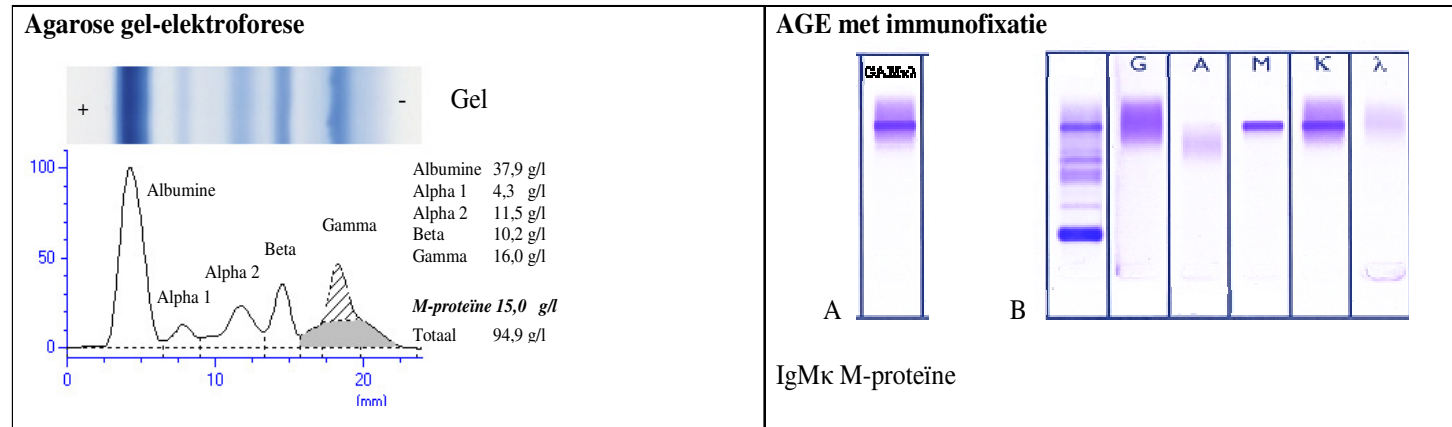
Eiwit elektroforese en serum vrije lichte ketens

	Scheiding (elektrochemisch)	Immunochemisch	Gevoeligheid
AGE	Agarose gel-elektroforese  <p>Albumine 37,9 g/l Alpha 1 4,3 g/l Alpha 2 11,5 g/l Beta 10,2 g/l Gamma 16,0 g/l M-proteïne 8,0 g/l Totaal 87,9 g/l</p>	AGE met immunofixatie  <p>IgMκ M-proteïne</p>	Elektroforese: 500-2000 mg/l Immunofixatie: 200 mg/l
CE	Capillair Elektroforese 	CE met immunosubstractie  <p>IgGλ M-proteïne</p>	Elektroforese: 500-2000 mg/l Immunosubstractie: 500-2000 mg/l
SVLK		Nefelometrie/turbidimetrie	1-4 mg/l



Vervolg casus

- Screening M-proteïne: IgMκ 15 g/l



- Kwantificering M-proteïne:
 - Voorkeur densitometrie (met subtractie polyklaal immunoglobuline)
 - Alternatief totaal immunoglobuline (polyklaal en monoklaal)
 - Tot 1-2 g/l kwantificering mogelijk
 - Uit rapportage moet duidelijk worden hoe M-proteïne is gekwantificeerd

Kwantificering M-proteïne - valkuilen -

- Casus: IgMk

- Densitometrie: 15 g/l

- Totaal immunoglobuline IgM: 28 g/l

}

?

- Casus: IgGk

- Densitometrie: 70 g/l

- Totaal immunoglobuline IgG: 110 g/l

}

?

Conclusies

- gerichte screening -

- Eerst analyse M-proteïne bloed
 - Op indicatie
 - urine diagnostiek (portie)
 - vrije lichte keten serum
- Hoe is het M-proteïne gekwantificeerd
 - Densitometrie (monoklonaal)
 - Totaal immunoglobuline (polyklonaal + monoklonaal)

Vervolg casus

- Patiënt heeft een behandelindicatie
- Therapie respons
 - Patiënt in studieverband (internationale respons richtlijnen)
 - Patiënt buiten studieverband
- Patiënt geïnccludeerd in HOVONx (internationale richtlijnen)

Internationale respons criteria

- Meetbare ziekte:
 - M-proteïne ≥ 10 g/l
 - Bence-Jones $\geq 0,2$ g/24h
 - Vrije lichte ketens ≥ 100 mg/l
- Meerdere meetbare parameters dienen vervolgd te worden:
 - Naast 1 serum bepaling, ook urine en beenmerg (plasmacellen)

Internationale Respons Criteria

Meetbare marker bij aanvang diagnose/start therapie*	Partial Response	Very Good Partial Response	Complete Response	Stringent Complete Response
M-proteïne (≥10 g/l)	≥50% reductie	≥90% reductie of alleen met immunofixatie nog zichtbaar	negatieve immunofixatie	als CR en normale SVLK ratio
Bence-Jones (≥0,2 g/24h)	≥90% reductie of <0,2 g/24h	<0,1 g/24h of alleen met immunofixatie nog zichtbaar	negatieve immunofixatie	als CR en normale SVLK ratio
SLVK (≥100 mg/l en ratio afwijkend)	≥50% reductie in verschil tussen aangedane en niet aangedane keten	niet vastgesteld	normale ratio	niet vastgesteld
SLVK bij AL amyloidose (≥100 mg/l)	≥50% reductie in aangedane keten	niet vastgesteld	normale ratio en negatieve immunofixatie serum/urine	niet vastgesteld
Plasmacellen beenmerg (≥30%) en/of plasmacytoom	- ≥50% reductie in plasmacellen in beenmerg - ≥50% reductie in grootte plasmacytoom	niet vastgesteld	- <5% plasmacellen in beenmerg - geen plasmacytomen	afwezigheid klonale plasmacellen in beenmerg vastgesteld met immunohistochemie of flowcytometrie

Vervolg casus

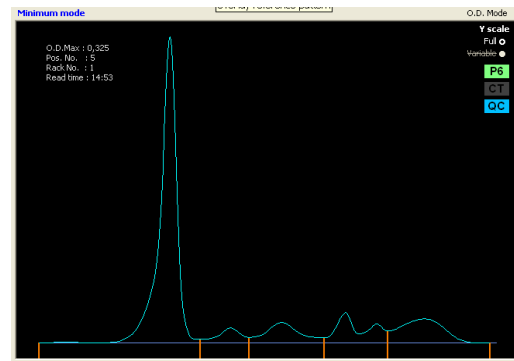
- Patiënt geïnccludeerd in HOVONx
 - Andere laboratoriumbepalingen?
 - Bence-Jones κ: 0,3 g/24h
 - Percentage plasmacellen beenmerg: 40%
 - Serum vrije lichte ketens?
 - Risicofstratificatie?
- Na therapie: laboratorium rapporteert
 - M-proteïne en Bence-Jones niet aantoonbaar...
 - < 5% plasmacellen in beenmerg

Internationale Respons Criteria

Meetbare marker bij aanvang diagnose/start therapie*	Partial Response	Very Good Partial Response	Complete Response	Stringent Complete Response
M-proteïne (≥10 g/l)	≥50% reductie	≥90% reductie of alleen met immunofixatie nog zichtbaar	negatieve immunofixatie	als CR en normale SVLK ratio
Bence-Jones (≥0,2 g/24h)	≥90% reductie of <0,2 g/24h	<0,1 g/24h of alleen met immunofixatie nog zichtbaar	negatieve immunofixatie	als CR en normale SVLK ratio
SLVK (≥100 mg/l en ratio afwijkend)	≥50% reductie in verschil tussen aangedane en niet aangedane keten	niet vastgesteld	normale ratio	niet vastgesteld
SLVK bij AL amyloidose (≥100 mg/l)	≥50% reductie in aangedane keten	niet vastgesteld	normale ratio en negatieve immunofixatie serum/urine	niet vastgesteld
Plasmacellen beenmerg (≥30%) en/of plasmacytoom	- ≥50% reductie in plasmacellen in beenmerg - ≥50% reductie in grootte plasmacytoom	niet vastgesteld	- <5% plasmacellen in beenmerg - geen plasmacytomen	afwezigheid klonale plasmacellen in beenmerg vastgesteld met immunohistochemie of flowcytometrie

Vervolg casus

- Welke respons categorie?
 - CR?
 - Immunofixatie
 - Hoe zit dat met Capillair elektroforese/immunosubstractie?

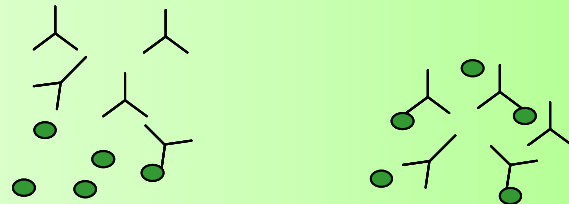


- Serum vrije lichte ketens?
 - Stringente CR
 - Follow-up

Indien respons therapie niet conform internationale criteria

- Patiënten buiten studieverband
 - Uitgangspunt: meetbare parameters
 - Geen Bence-Jones vervolgen bij meetbaar M-proteïne
 - Indien alleen meetbaar Bence-Jones, kan niet zondermeer overgestapt worden op serum vrije lichte ketens (bespaart

Normale
reactie



Reactie bij
gepolimeriseerd
monster



Conclusies en advies

- Respons
 - Uitgangspunt meetbare parameter(s)
 - maar niet allen hoeven altijd vervolgd te worden (ook niet de vrije lichte ketens)
- Overleg tussen clinicus en laboratoriumspecialist
 - Beleid: screening, respons, follow-up, rapportage
 - Afwijkingen van het beleid bij individuele patiënten

