

# Free light chain und Heavylight chain Tests zur Krankheitsbeurteilung beim multiplen Myelom

**H. Ludwig**

I. Medizinische Abteilung, Zentrum für Onkologie, Hämatologie und  
Palliativmedizin  
Wilhelminenspital, Wien

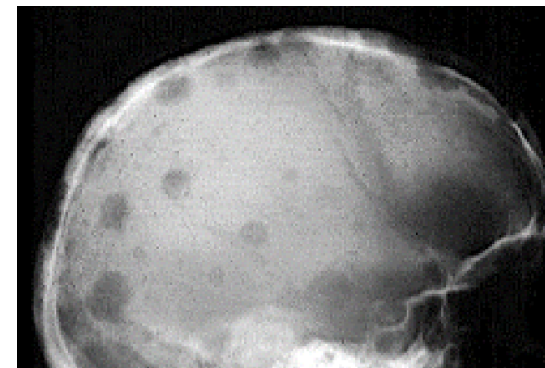
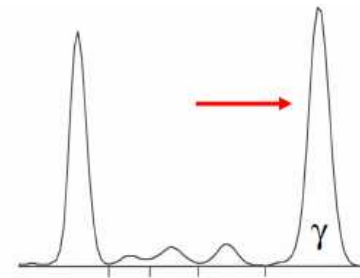
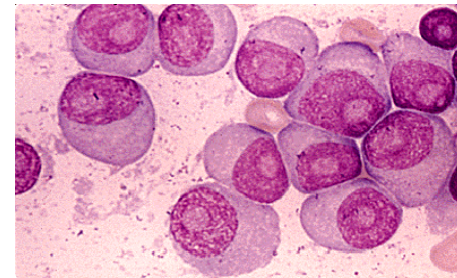
# Diagnostische Methoden

## ➤ Diagnostische Verfahren

- Knochenmark
- **Analyse von Serum und Urin**
- Ganzkörperskelett Untersuchung
  - MRI, CT, PET Scan (PET/CT)

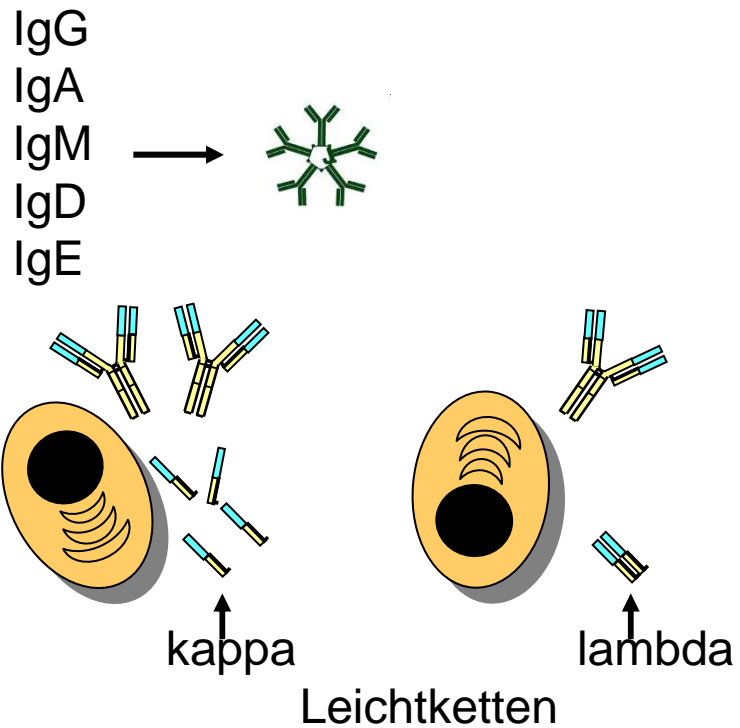
## ➤ Ergänzende Analysen

- FISH (konventionelles Karyogramm)
- Immunophänotypisierung
- Gen Arrays

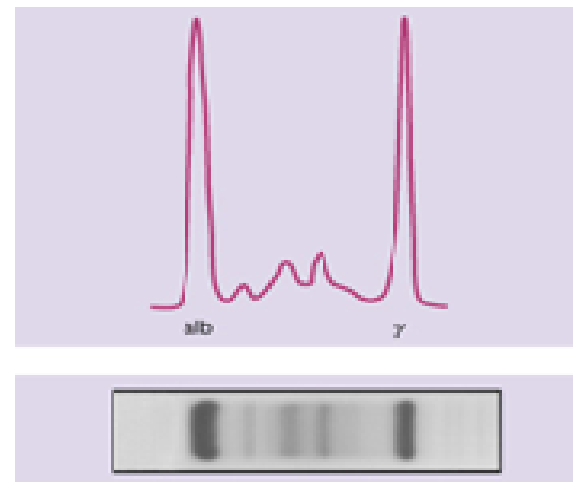


# Diagnose und Monitoring des multiplen Myeloms

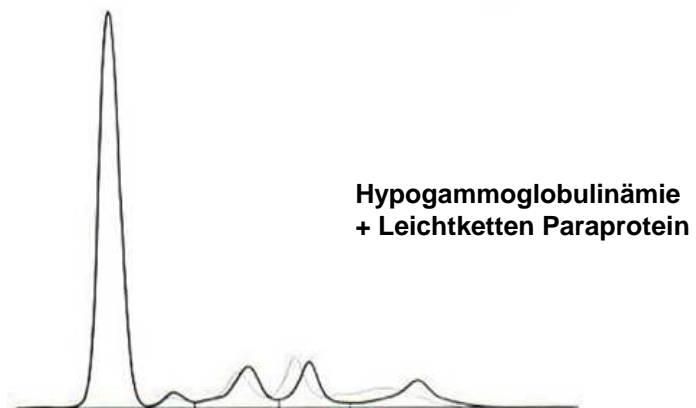
- Diagnose
  - Nachweis von Paraprotein, monoklonale Plasmazellen und Knochenläsionen
- Monitoring
  - Veränderungen von: Paraprotein Konzentration, Myelomzellen und Knochenläsionen



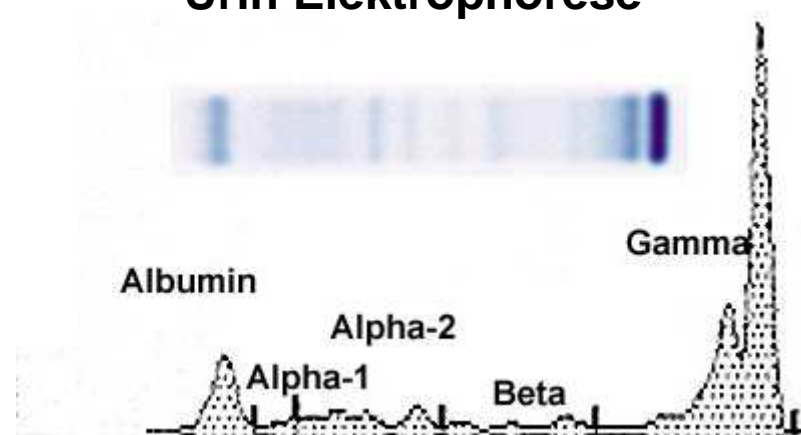
## Serum Elektrophorese



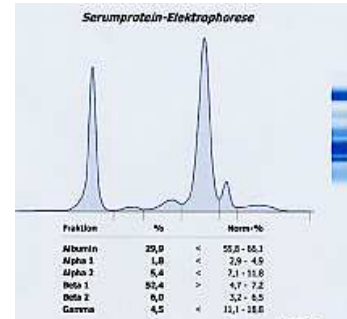
## Serum Elektrophorese



## Urin Elektrophorese

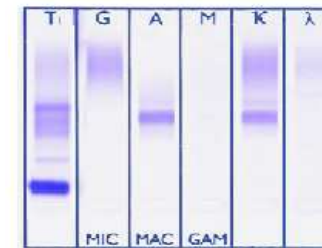


- Protein Elektrophorese

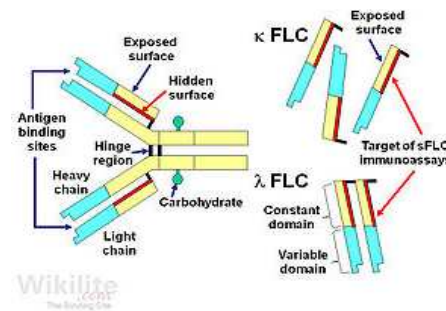


- Immunfixations-Elektrophorese

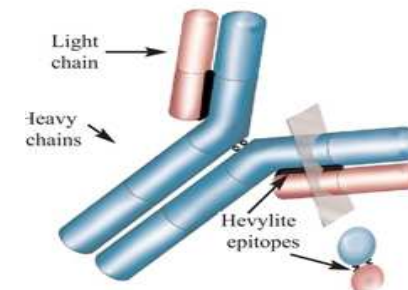
IF: IgA/Kappa



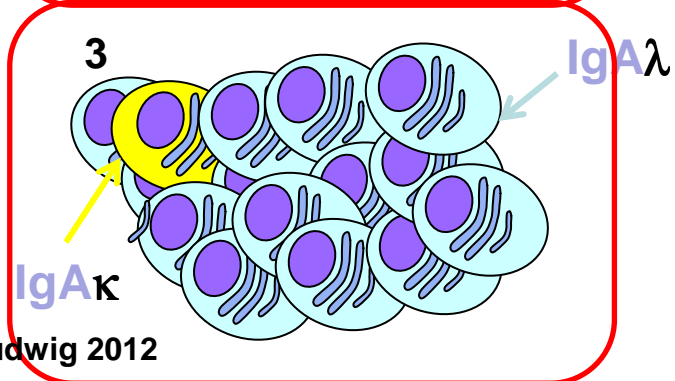
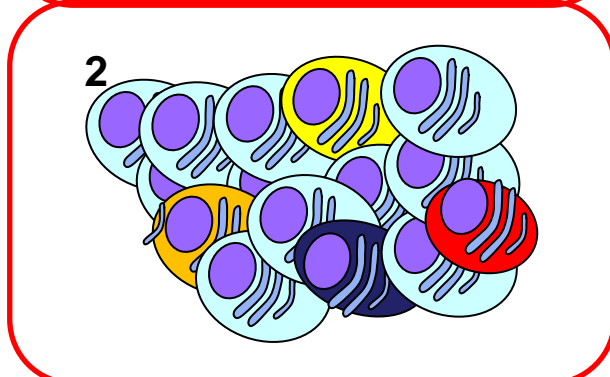
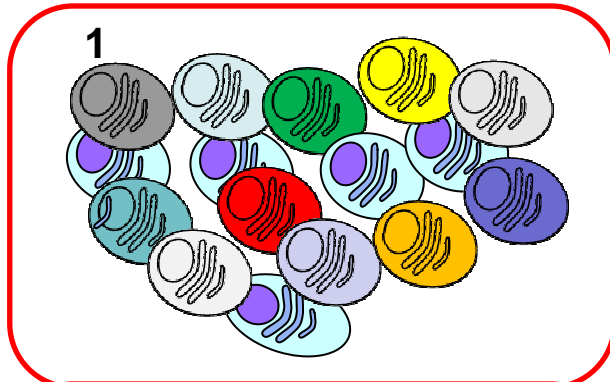
- Free Light Chain (FLC)



- Heavy Light Chain (HLC)



1. Normal  
(Polyklonale Plasmazellen)
2. MGUS (IgA $\lambda$ )
3. Multiples Myelom (IgA $\lambda$ )



Polyklonal  
Monoklonal

FLC  $\kappa/\lambda$   
Verhältnis

Polyklonal

Normal

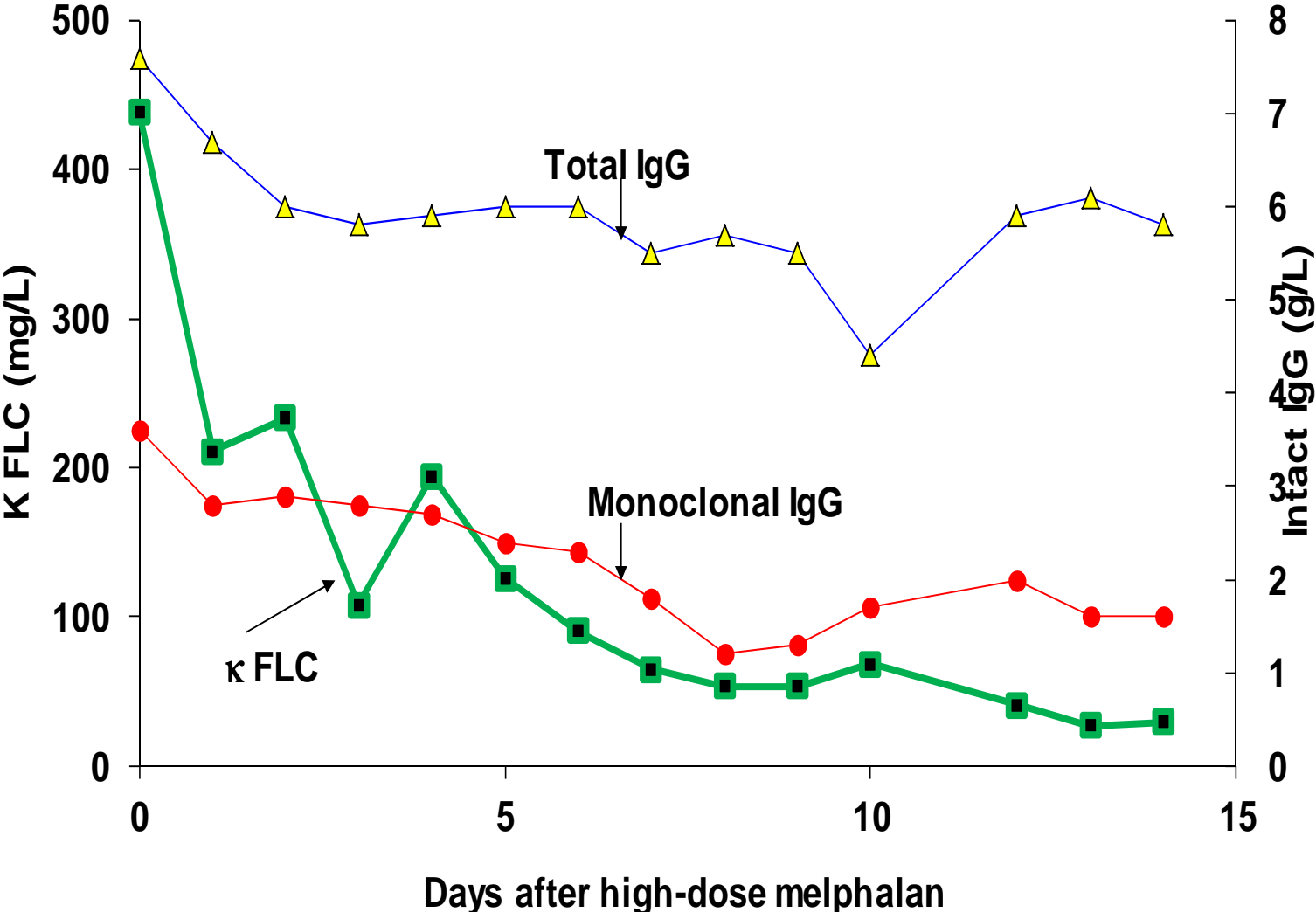
Monoklonale  
Population  
(blaue Myelom  
Zellen)

Normal

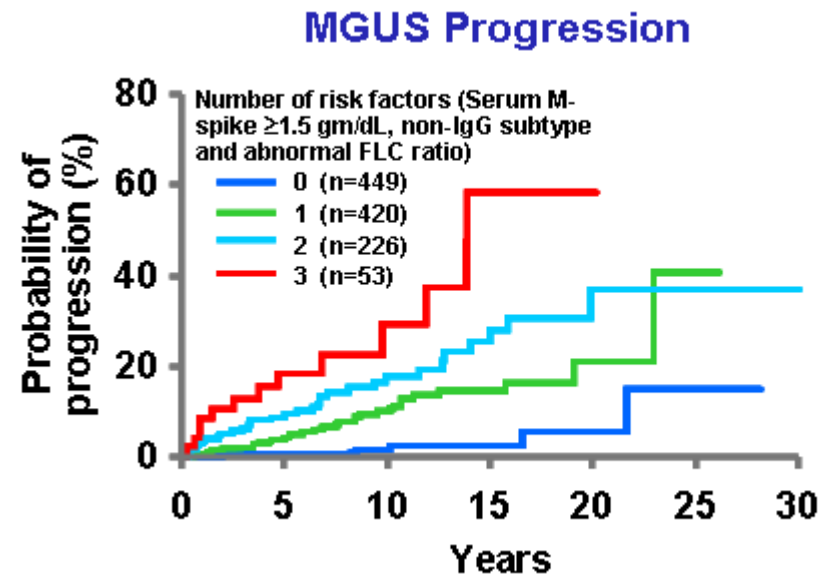
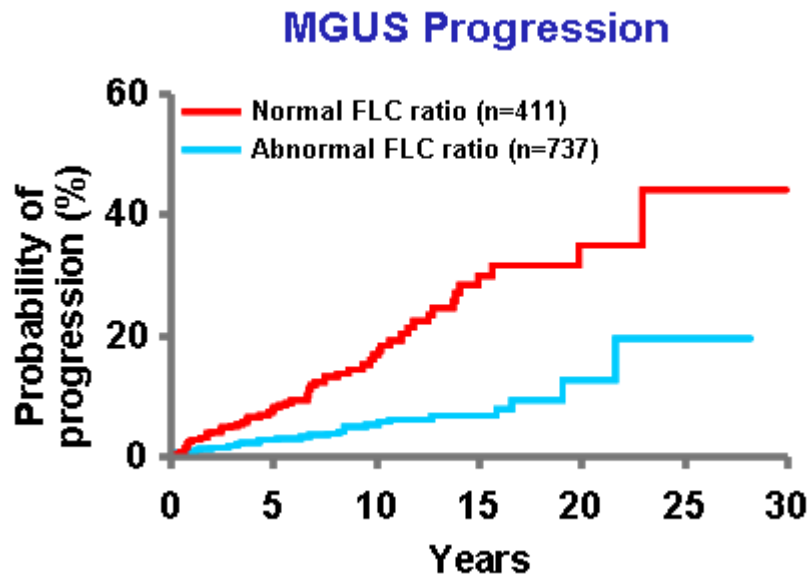
Prädominante  
monoklonale  
Population

Im hohem  
Maß  
abnormal

# Leichtketten-Messungen zeigen Veränderungen früher als konventionelle Paraproteinbestimmungen

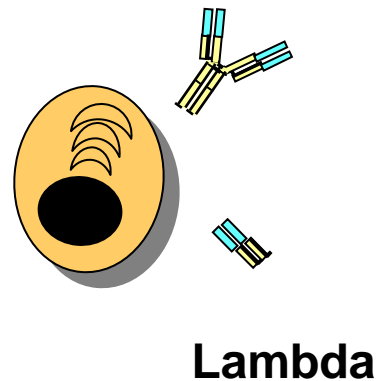
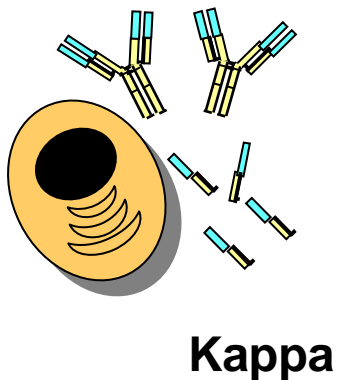


# Risikofaktoren für Progression bei MGUS





# Freie Light Ketten



**Halbwertszeit:  $\kappa$  2-4 hours**

**$\lambda$  4-6 hours**

**Beurteilung von PP bei ‚low secretors‘**

**$\kappa$ :  $\lambda$  Ratio widerspiegelt Verhältnis zwischen klonalen und polyklonalen Zellen**

**Hilfreich bei MGUS, FLC MGUS, Smouldering MM, MM, Plasmozytom Amyloidosis, LC Deposit Disease**

**Risikostratifizierung**

**Evaluierung des Ansprechens**

**MM, Amyloidosis,**

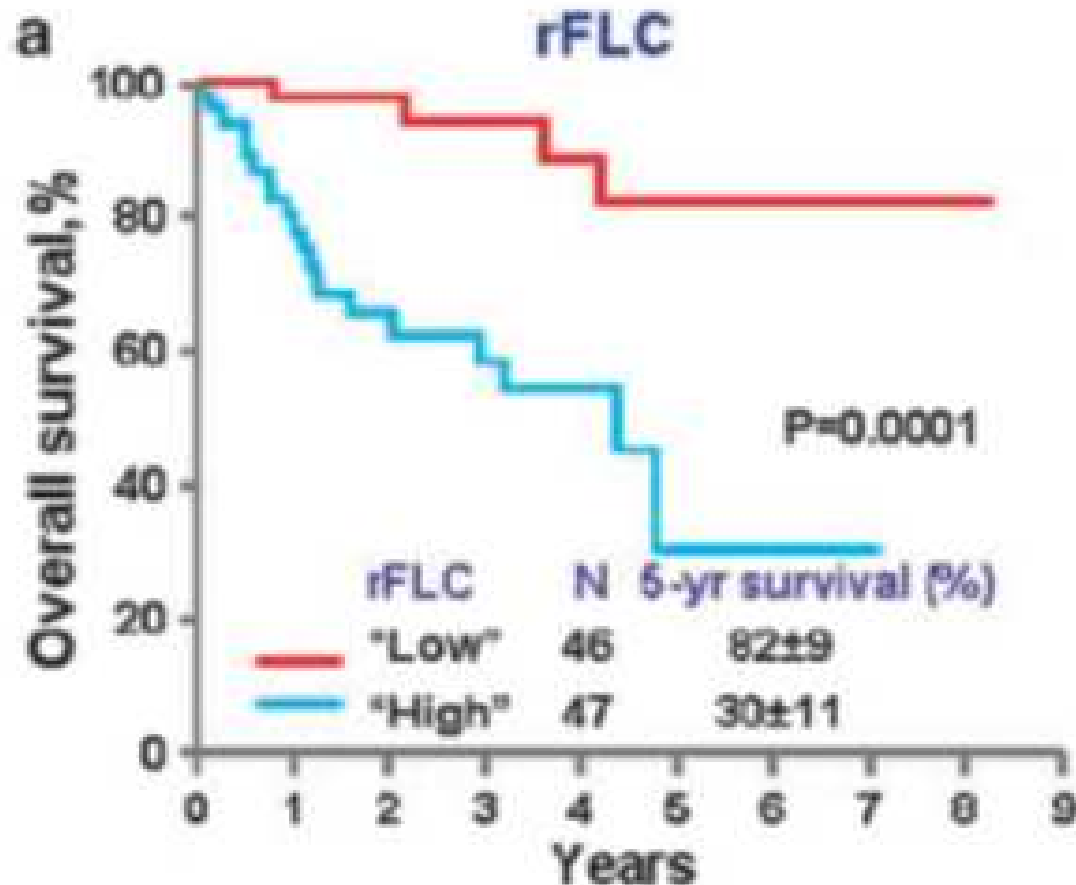
**LC deposit disease,**

**oligosekretorisches MM**

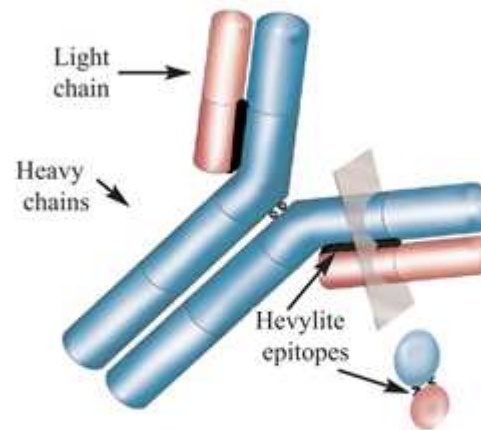
**stringente CR**

**Nachweis von Resterkrankung**

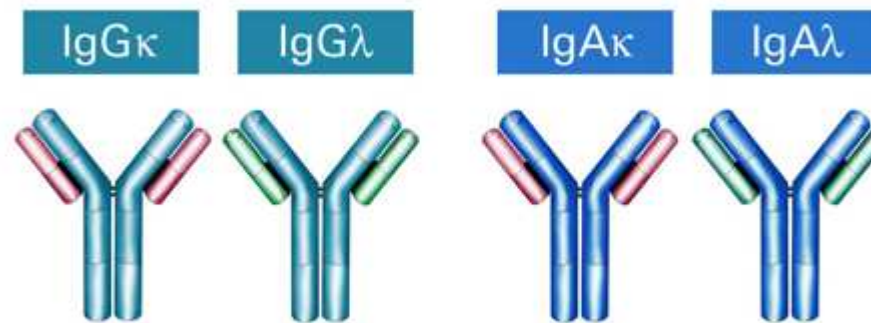
# FLC Verhältnis gibt Auskunft über die Prognose beim multiplen Myelom



# Ermöglicht Bestimmung des Verhältnis von involvierten/nicht involvierten Immunglobulin-Isotyp



*Target epitopes (in black) for Hevylite antibodies are on the constant regions between the heavy and light chains of immunoglobulin molecules.*

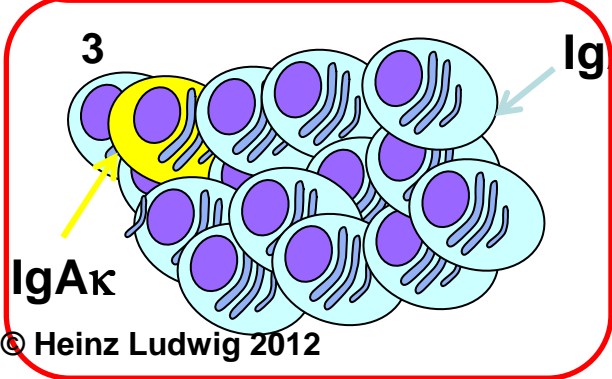
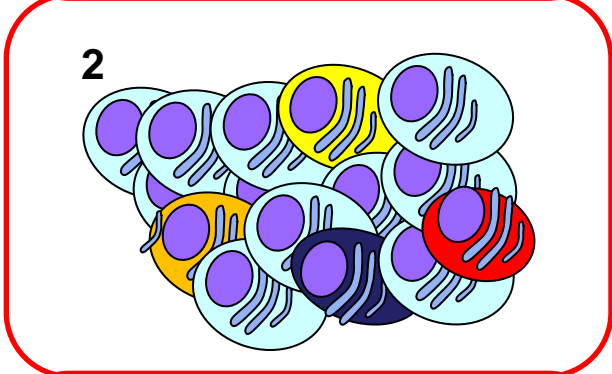
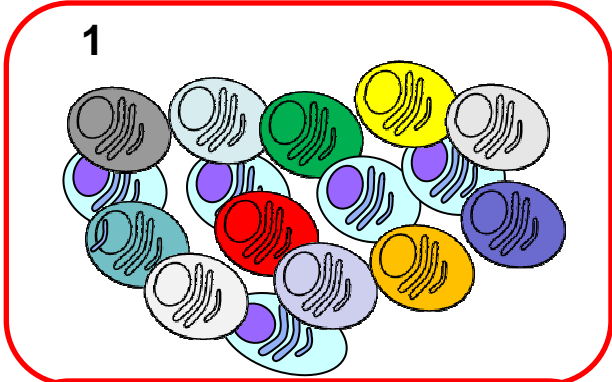


**HLC Ratio**

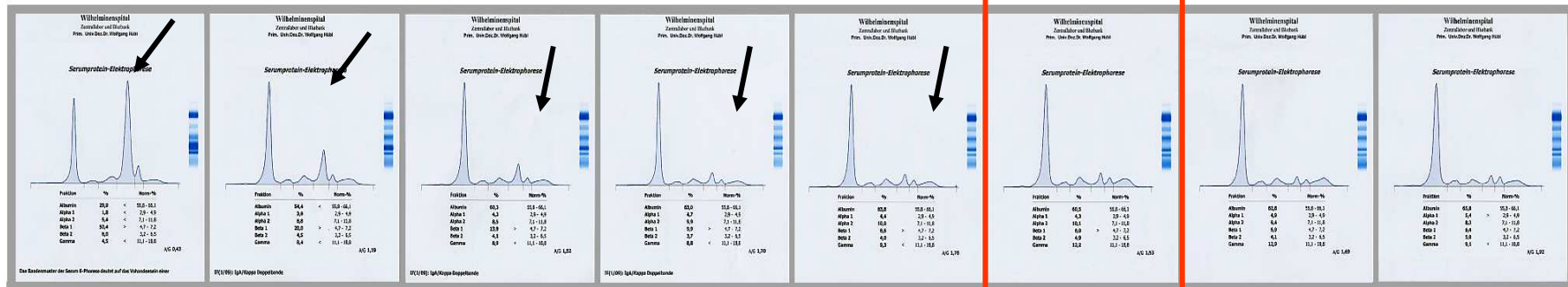
# Ein Patient mit IgAλ Myelom

1. Normal (polyklonale Plasmazellen)
2. MGUS (IgAλ)
3. Multiples Myelom (IgAλ)

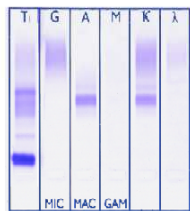
	polyklonal monoklonal	IgAκ/IgAλ Ratio	IgGκ/IgGλ Ratio	IgMκ/IgMλ Ratio
1	polyklonal	normal	normal	normal
2	größere monoklonale Population (blaue Myelomzellen)	abnormal	normal	normal
3	prädominante monoklonale Population	in hohem Maß abnormal	normal	normal



# Ein abnormales IgA $\kappa$ /IgA $\alpha$ Verhältnis weist auf das Vorhandensein von klonalen Zellen hin – trotz negativer IF



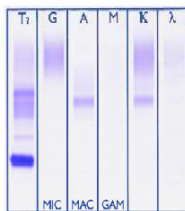
IF: IgA/Kappa



HLC  
IgA/ $\kappa$  18,53 g/l  
IgA/ $\lambda$  0,02 g/l  
Ratio 805,7

FLC  
free  $\kappa$  230 mg/l  
free  $\lambda$  0,8 mg/l  
Ratio 287,5

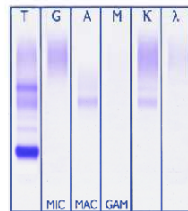
IF: IgA/Kappa



HLC  
IgA/ $\kappa$  5,20 g/l  
IgA/ $\lambda$  0,08 g/l  
Ratio 61,9

FLC  
free  $\kappa$  31,6 mg/l  
free  $\lambda$  0,7 mg/l  
Ratio 45,1

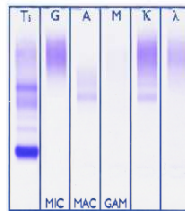
IF: IgA/Kappa



HLC  
IgA/ $\kappa$  2,39 g/l  
IgA/ $\lambda$  0,17 g/l  
Ratio 14,06

FLC  
free  $\kappa$  23,1 mg/l  
free  $\lambda$  0,9 mg/l  
Ratio 25,7

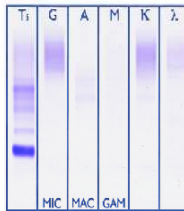
IF: IgA/Kappa



HLC  
IgA/ $\kappa$  1,50 g/l  
IgA/ $\lambda$  0,23 g/l  
Ratio 6,52

FLC  
free  $\kappa$  17,7 mg/l  
free  $\lambda$  0,7 mg/l  
Ratio 25,3

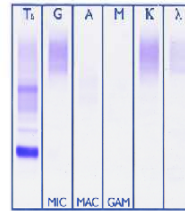
IF: IgA/Kappa



HLC  
IgA/ $\kappa$  1,77 g/l  
IgA/ $\lambda$  0,36 g/l  
Ratio 4,92

FLC  
free  $\kappa$  16,4 mg/l  
free  $\lambda$  2,6 mg/l  
Ratio 6,31

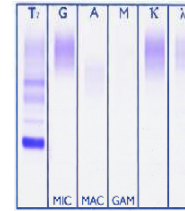
IF: Negativ



HLC  
IgA/ $\kappa$  0,67 g/l  
IgA/ $\lambda$  0,30 g/l  
Ratio 2,23

FLC  
free  $\kappa$  5,3 mg/l  
free  $\lambda$  0,4 mg/l  
Ratio 13,3

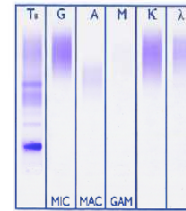
IF: Negativ



HLC  
IgA/ $\kappa$  0,53 g/l  
IgA/ $\lambda$  0,31 g/l  
Ratio 1,71

FLC  
free  $\kappa$  0,9 mg/l  
free  $\lambda$  2,2 mg/l  
Ratio 0,4

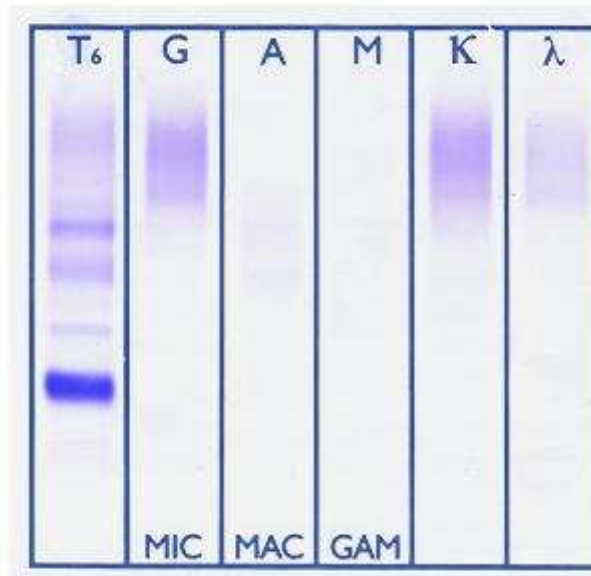
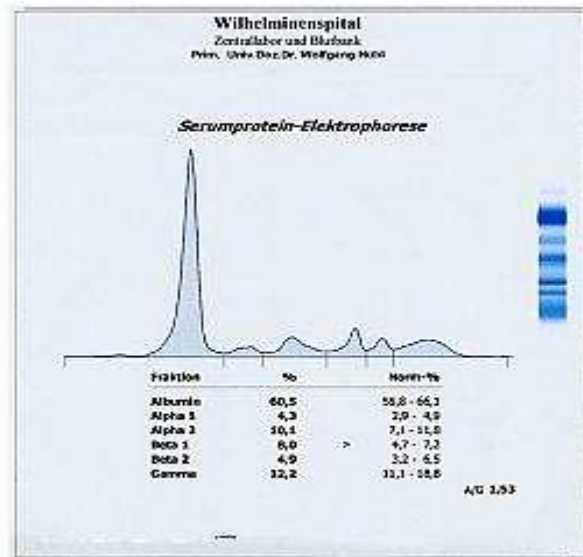
IF: Negativ



HLC  
IgA/ $\kappa$  0,90 g/l  
IgA/ $\lambda$  0,52 g/l  
Ratio 1,73

FLC  
free  $\kappa$  0,6 mg/l  
free  $\lambda$  1,4 mg/l  
Ratio 0,4

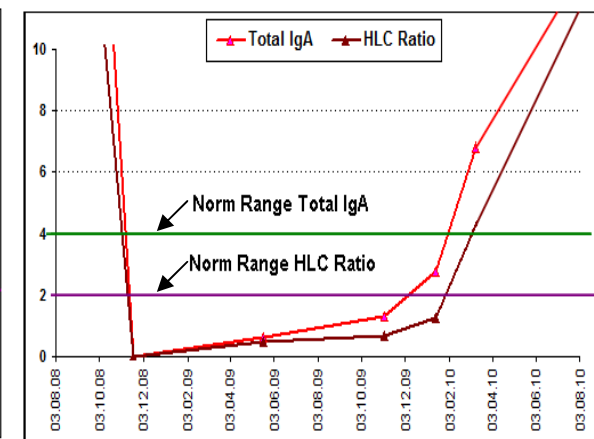
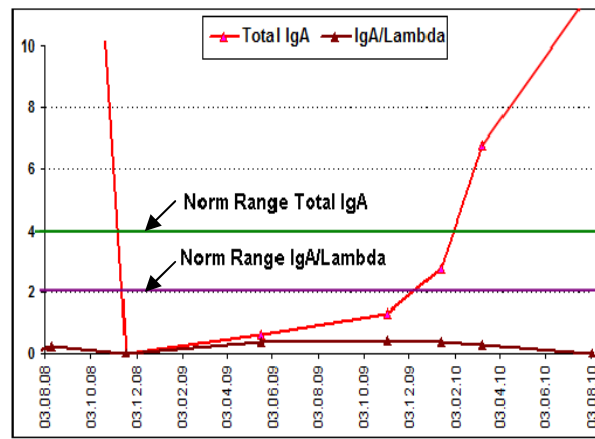
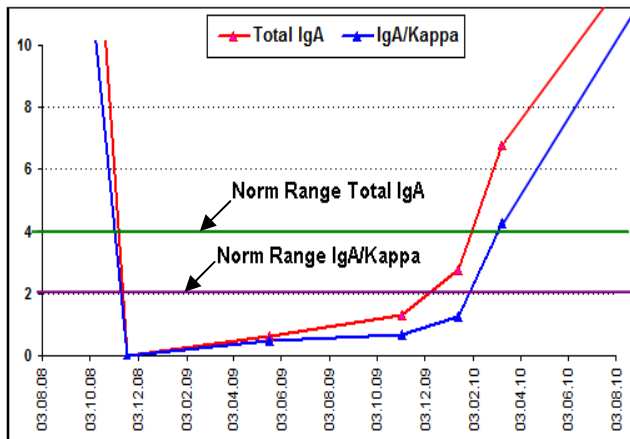
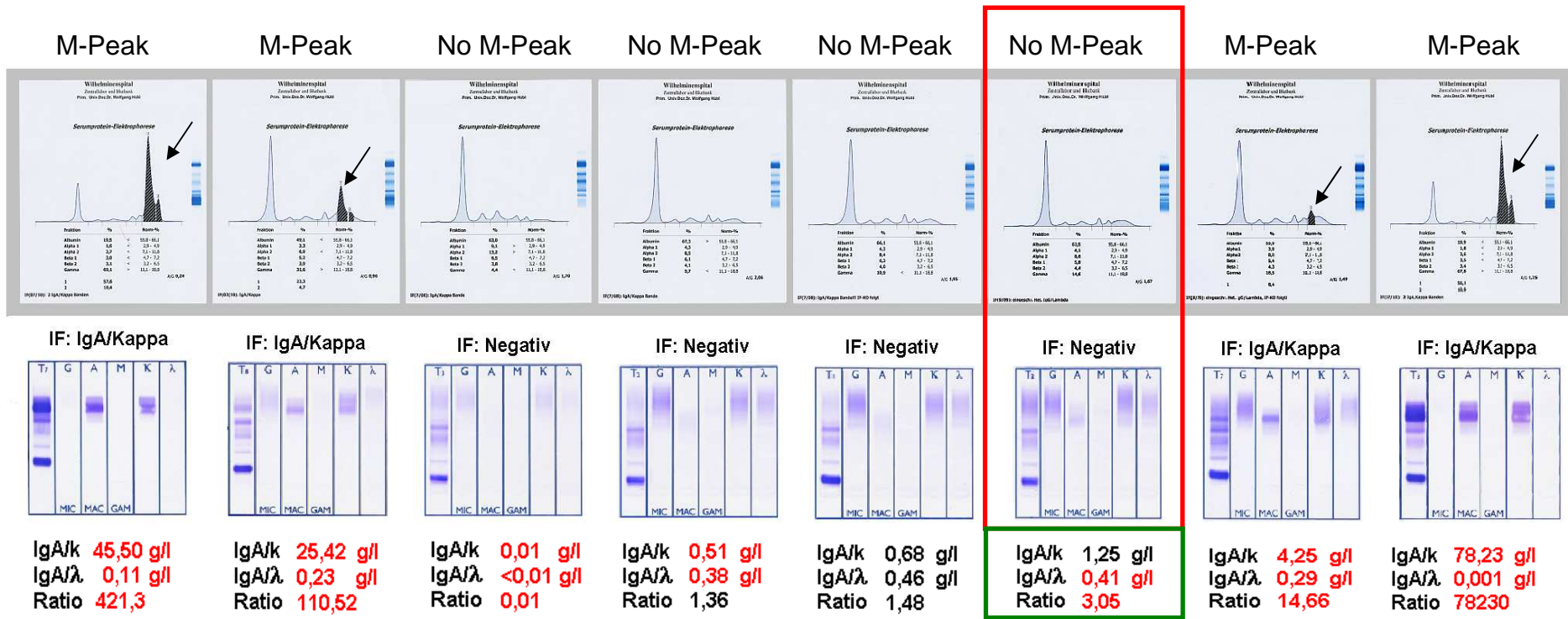
Ein Patient mit IgAκ Myelom, Baseline MC: 18.6g/l,  
IFE neg, aber abnormales IgA HLC Verhältnis



IgAκ: 0.67g/l  
IgAα: 0.3 g/l  
**HLC Ratio: 2.23**

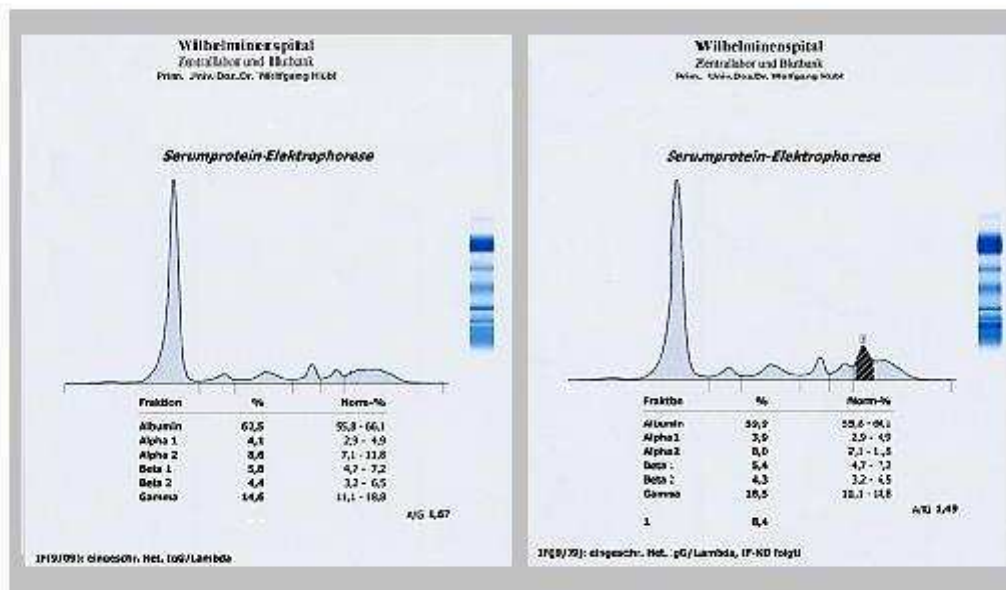
Abnormales  
IgA HLC Verhältnis  
zeigt Resterkrankung

# Abnormales IgAκ/IgAα Verhältnis zeigt bereits ein Rezidiv wenn IF noch negativ ist



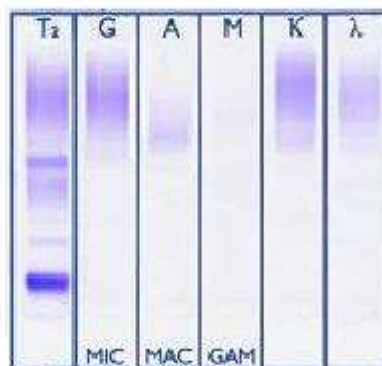
No M-Peak

M-Peak

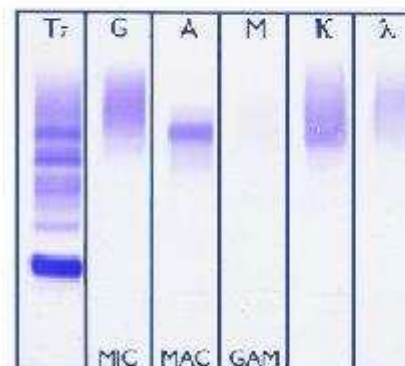


IgA/k 1,25 g/l  
IgA/λ 0,41 g/l  
Ratio 3,05

IgA/k 4,25 g/l  
IgA/λ 0,29 g/l  
Ratio 14,66



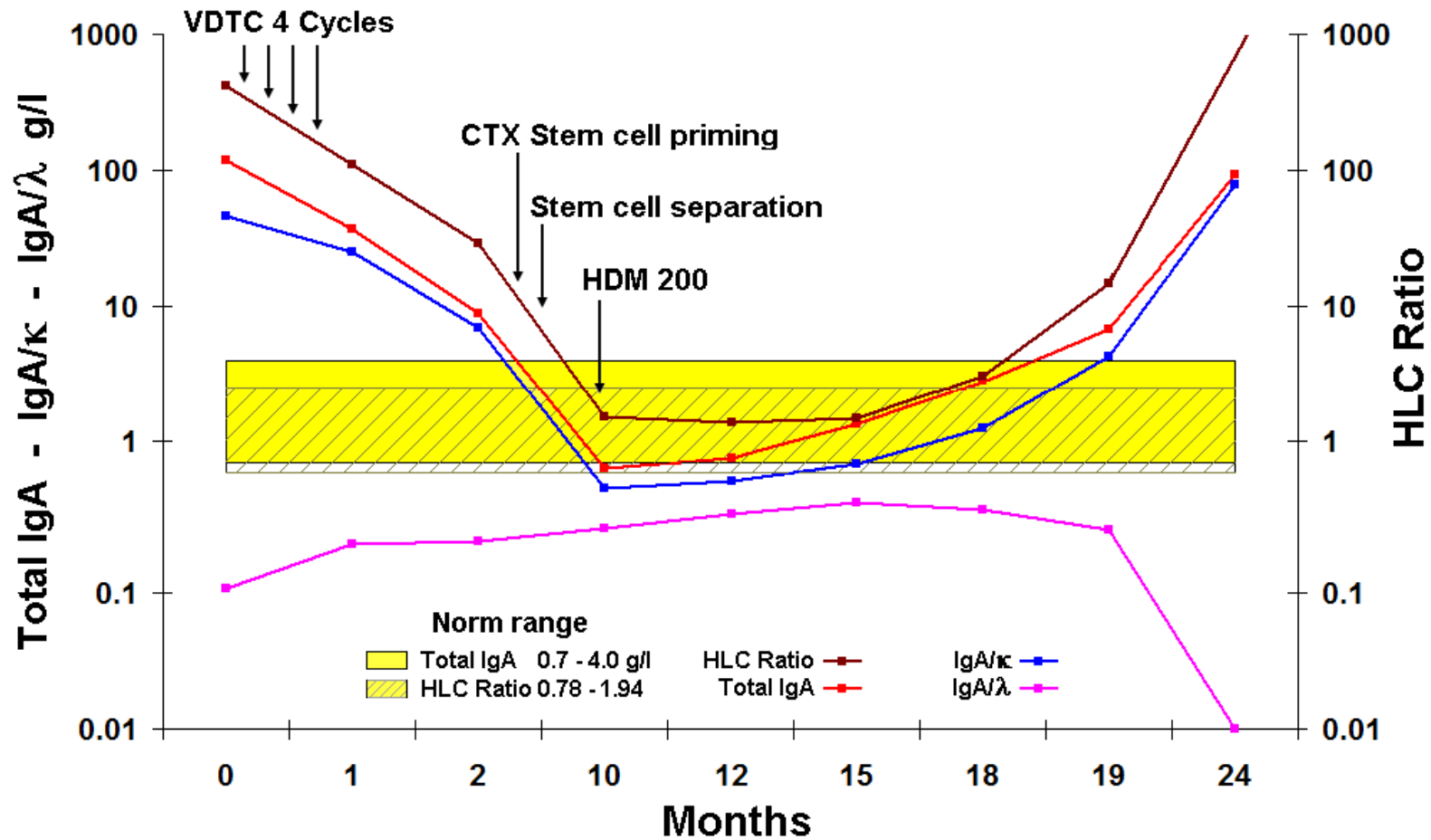
IF: Negativ



IF: IgA/Kappa

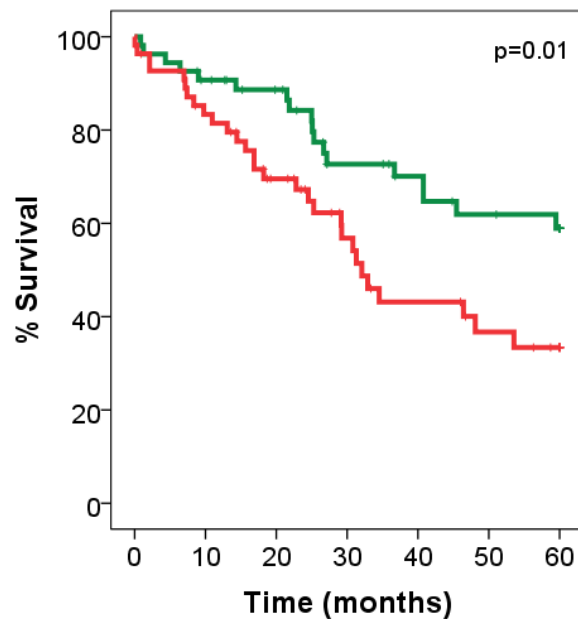


# Kinetic von Immunoglobulinen während der Myelom Therapie

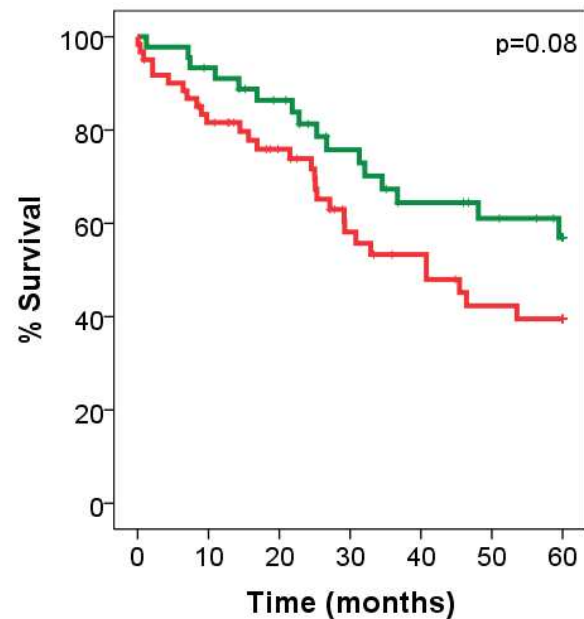


# HLC Ratio, FLC Ratio und Überlebensraten

Höchst abnormale HLC Ratio vs  
abnormale HLC Ratio



Höchst abnormale FLC Ratio vs  
abnormale FLC Ratio

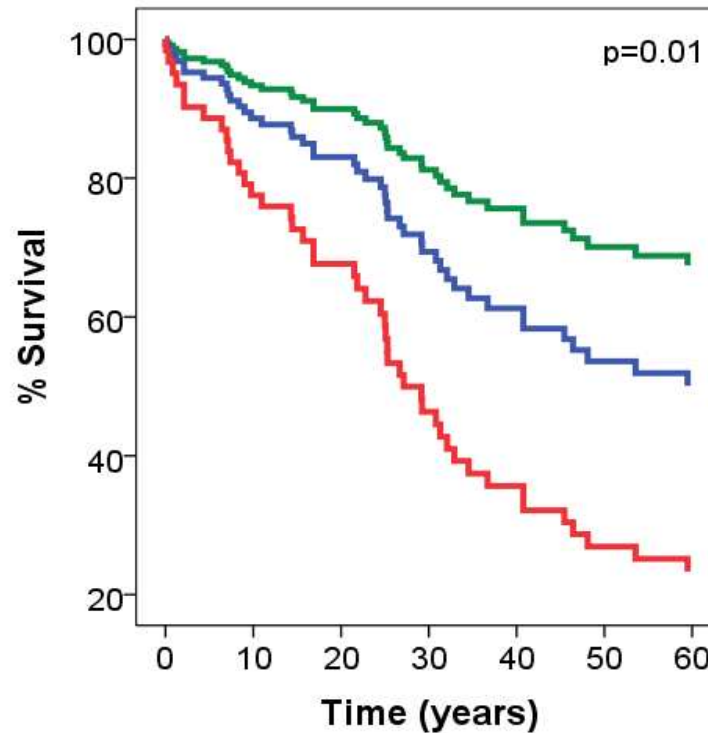


## 5 Jahre Überlebensraten

**76.6% vs 47.7%**

**64.4% vs. 52.5%**

# Risikomodel mit HLC und FLC Ratio und Überleben



**Risikomodel, 1, 2 oder  
3 Risikofaktoren  
(HLC Ratio  
und/oder FLC Ratio**

**5 Jahres Überlebensraten**

**73.9% vs. 58.5% vs. 43.3%**

# Zusammenfassung

Quantifizierung von Paraprotein ist essentiell für Diagnose, Monitoring und Risikoevaluierung	
FLC Analyse	Beurteilungsstandard für Leicht Ketten-MM, oligosekretorisches-MM Amyloidose, MGUS, Smouldering MM, Plasmozytom, sCR
HLC Analyse	Als Standard für FLC ähnliche Indikationen gleichermaßen geeignet
	Sensitiver als IFE für frühzeitige Erkennung eines Rezidivs oder von Progression
	Wichtig für die Verlaufsbeobachtung
	Ermöglicht prognostische Information

# Neue Medikamente

## **Velcade Nachfolgepräparate**

### **Vorteile**

### **Nachteile**

**Carfilzomib**

**Hoch wirksam  
Keine Neurotoxizität**

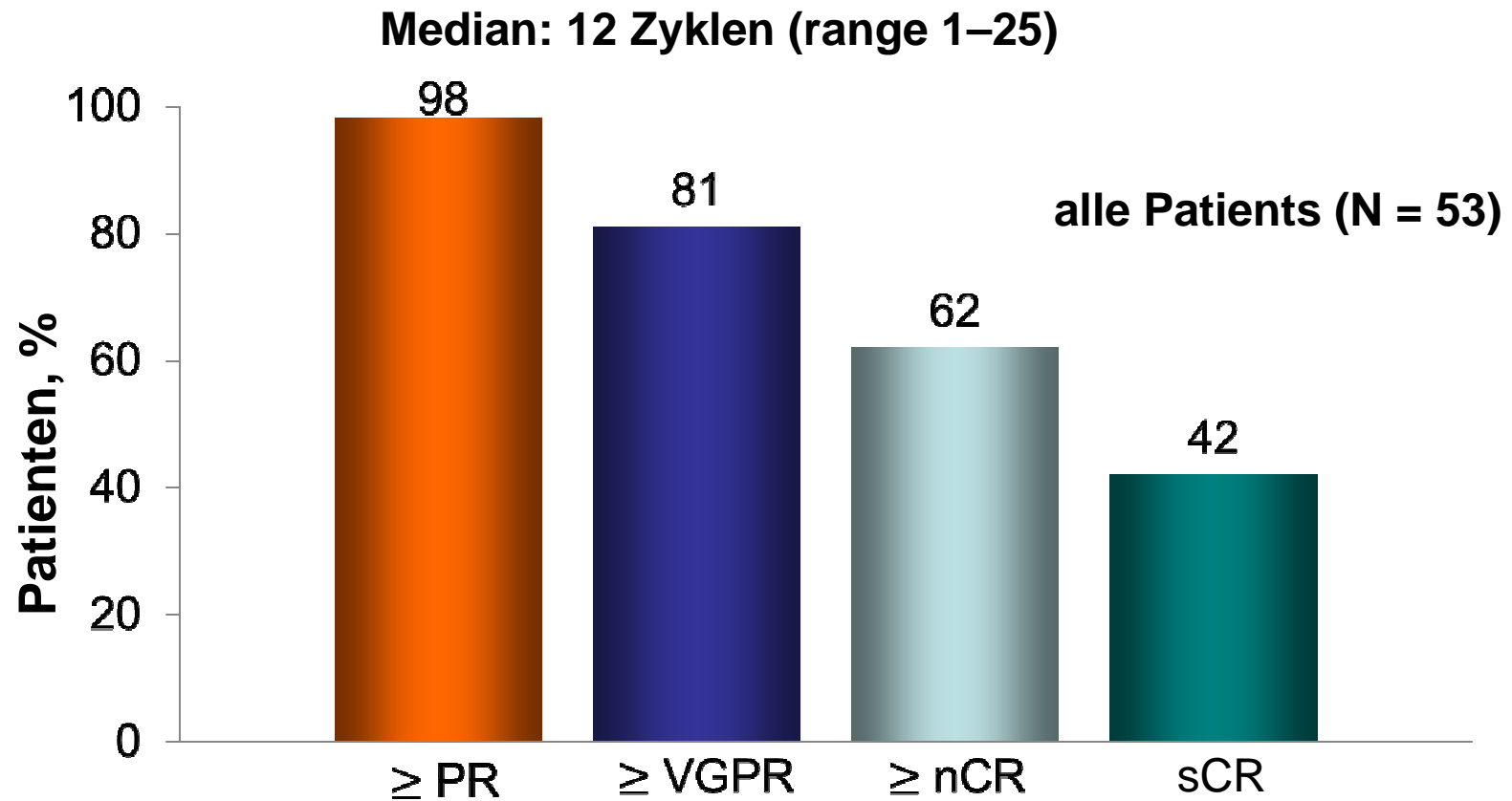
**Gegenwärtig  
Notwendigkeit häufiger  
Klinikbesuche**

**MLN 9708**

**Oral  
Wirksam**

**Toxizität: Knochenmark  
Neuropathie**

# Carfilzomib+Revlimid+Dexamethason bei nicht vorbehandelten Patienten (Ansprechraten)



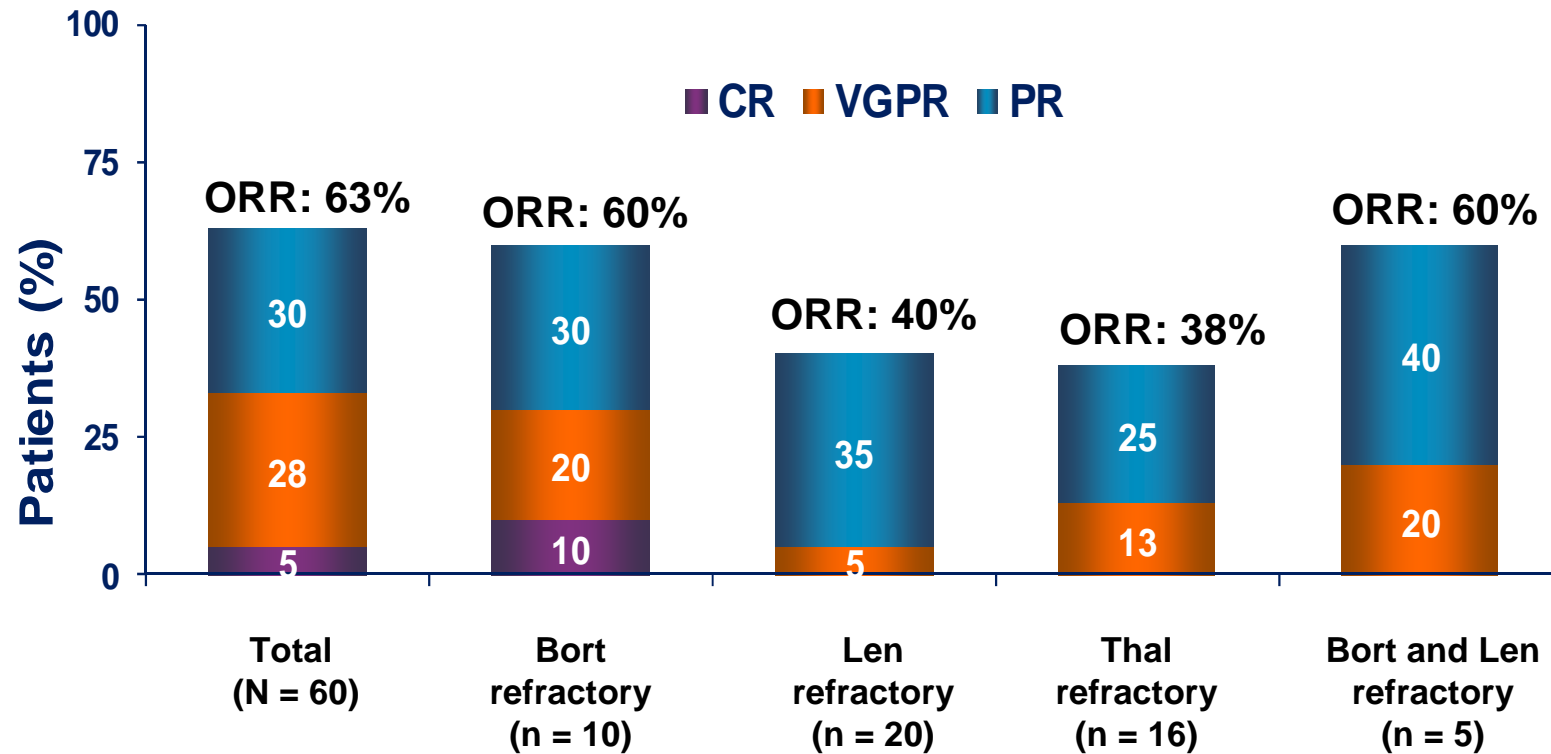
- 12-Monate PFS Rate of 97%
- 24 Monate PFS Rate of 92%

# Neue Medikamente

<b>Thalidomid, Lenalidomid Nachfolgepräparat</b>	<b>Vorteile</b>	<b>Nachteile</b>
<b>Pomalidomid</b>	<b>Oral Wirksam Keine Neurotoxizität</b>	<b>Knochenmarktoxizität</b>

# Pomalidomid + niedrig dosiertes Dexamethason bei relapsierten Patienten

Ansprechraten bei 1–3 Vortherapien



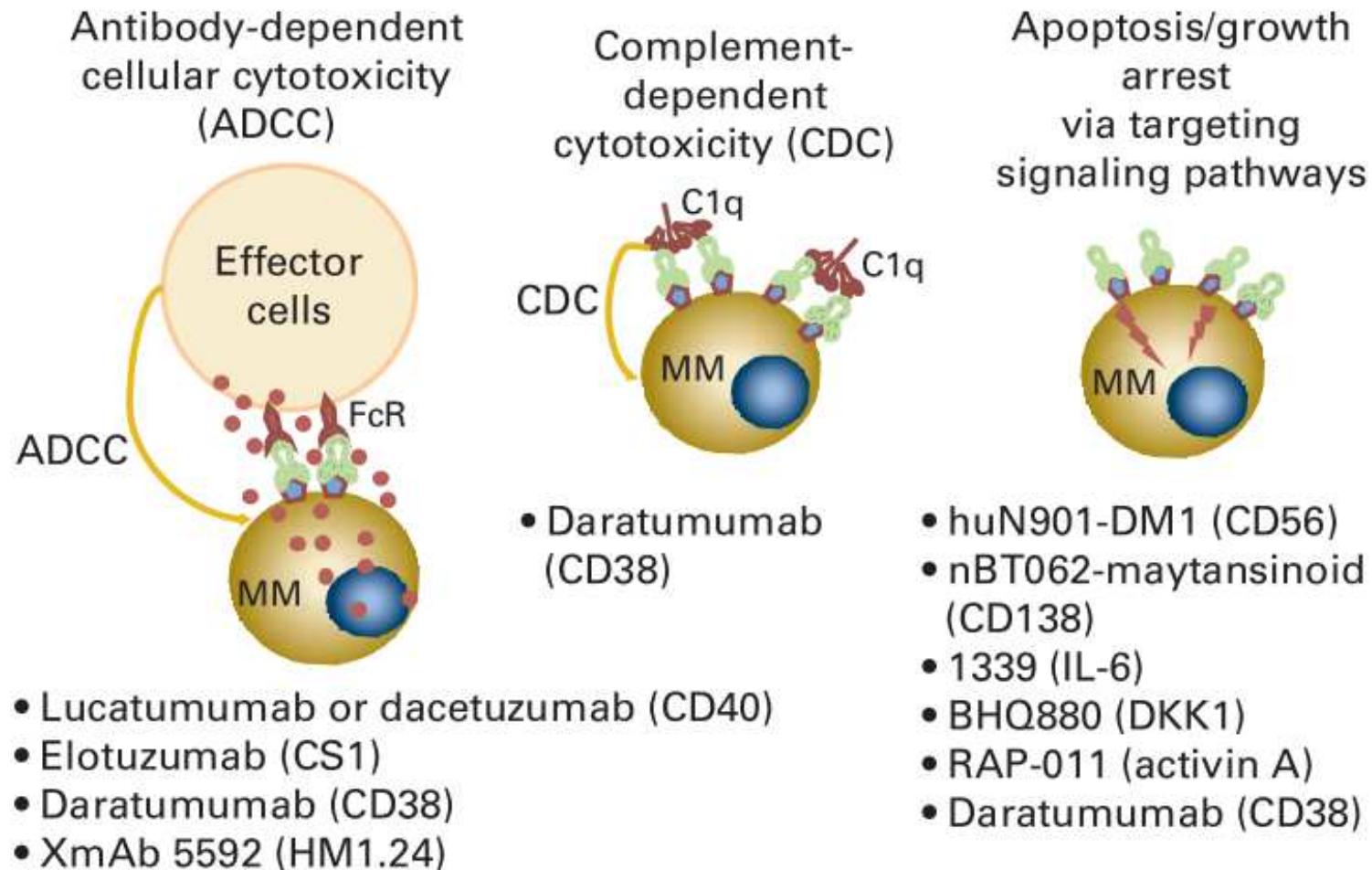
- Median DOR: nicht erreicht
- 97% der Responder können das Ansprechen für zumindest 6 Monate aufrechterhalten



# Neue Medikamente

Antikörper	Vorteile	Nachteile
Elotuzumab	Keine Chemotherapie Verstärkt Wirkung der Chemotherapie	

# Elotuzumab: Wirkungsmechanismus



# Elotuzumab + Lenalidomid + niedrig dosiertes Dexamethason

Bestes Ansprechen (safety population, n = 28)

Parameter	Patientenzahl, N, (%)	Patienten Lenalidomid-naiv n, (%)
Gesamtzahl behandelter Patienten	28	22
ORR ( $\geq$ PR)	23 (82%)	21 (95%)
CR	1 (4%)	1 (5%)
VGPR	8 (29%)	7 (32%)
PR	14 (50%)	13 (59%)
SD	3 (11%)	1 (5%)
PD	2 (7%)	0

**I. Medizinische Abteilung, Zentrum für Onkologie, Hämatologie und Palliativmedizin  
Wilhelminenspital, Wien**



Danke für Ihre Aufmerksamkeit