

# Importance clinique des chaînes légères et expérience de suivi des patients

*B. Pégourié (Hématologue)*

*B. Lardy (Biologiste)*

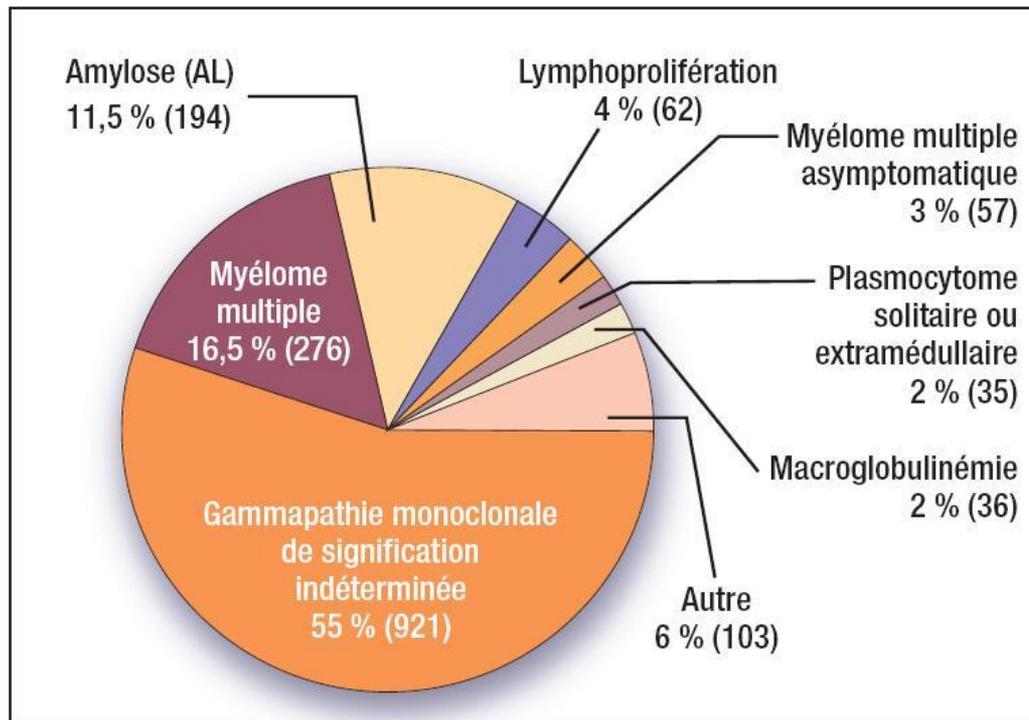


16 Octobre 2018

# Dosage des chaînes légères libres sériques

## gammopathie monoclonale

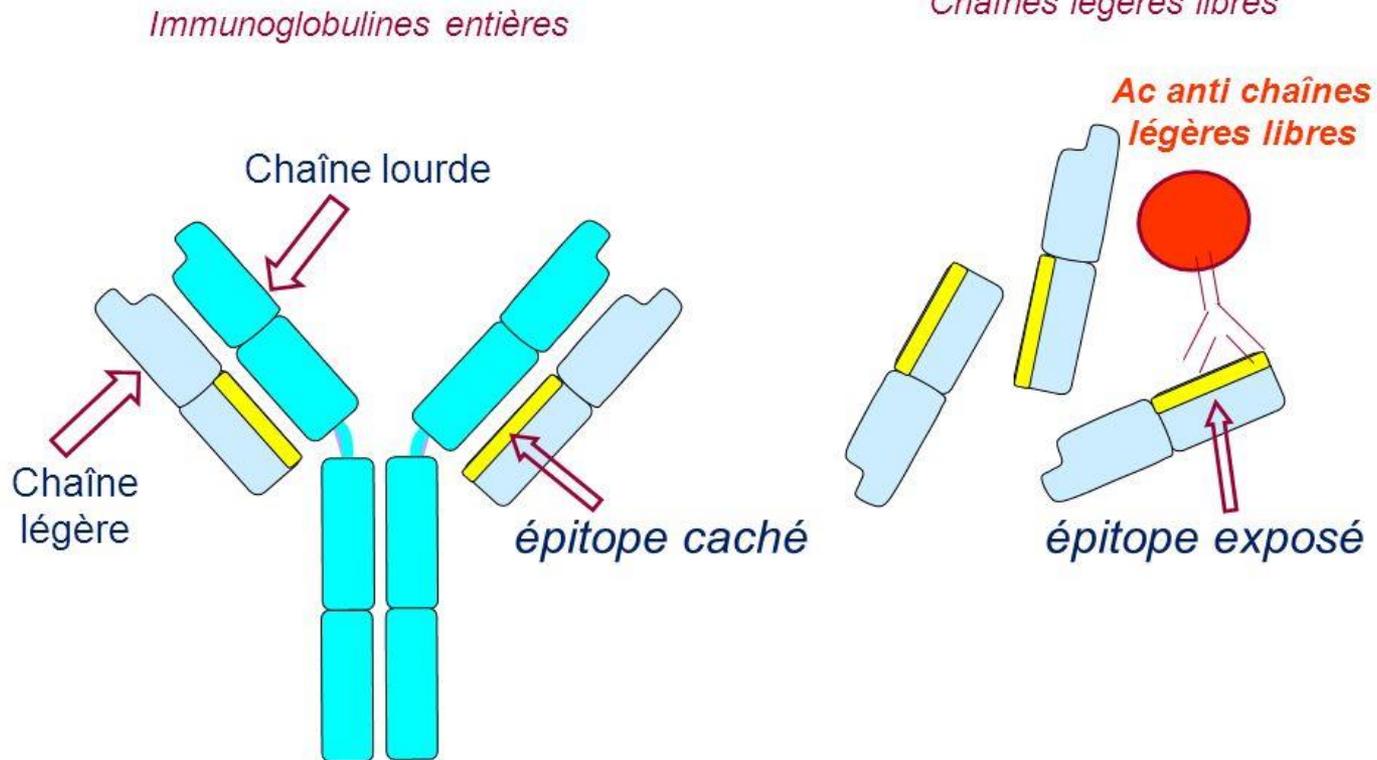
Intérêts diagnostique/ pronostique / suivi



**FIGURE 3** Gammopathies monoclonales. Répartition des causes.

D'après la *Mayo Clinic Br J Haematol* 2006;134:573-89

# Dosage des chaînes légères libres sériques



# Les chaînes légères libres sériques

- Production de + 40% de chaînes légères par les plasmocytes
- Production 2 Kappa pour 1 Lambda
- Elimination rénale K plus rapide que  $\lambda$

## **Kappa (K)**

- ✓ Monomérique
- ✓ T1/2 : 2 à 4h

## **Lambda ( $\lambda$ )**

- ✓ Mono + Dimérique
- ✓ T1/2 : 3 à 6h

Concentrations sériques  $\lambda > K$

Kappa 3,3- 19,4 mg/L

Lambda 5,7- 26,3 mg/L

# Les différentes techniques



95%



5%

< 1%



# Le dosage au CHU de Grenoble



Technique Freelite

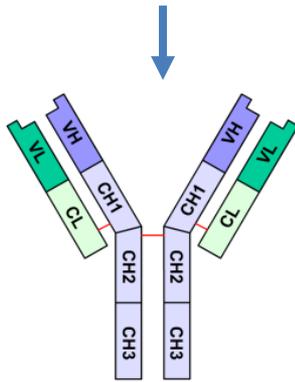
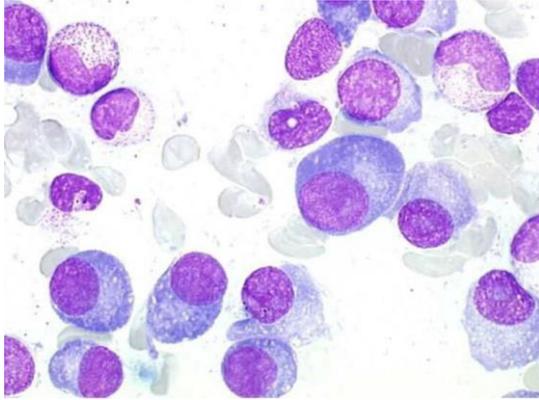
2400 demandes K+  $\lambda$  /an

Cotation K+  $\lambda$  150+150 RIHN



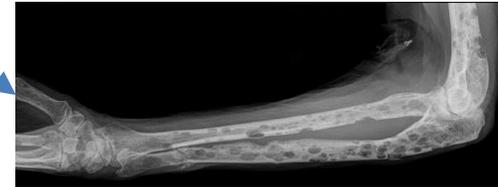
Optilite

# Intérêt des chaînes légères libres sériques dans les dyscrasies plasmocytaires



Anémie

Hypercalcémie



Néphropathie rénale

Gammopathie monoclonale  
de signification indéterminée  
MGUS

Myélome indolent

Myélome



# Intérêt du dosage des chaînes légères libres sériques à la phase diagnostique

# Anciens critères diagnostiques MGUS/SMM/Myélome

	MGUS	Myélome indolent	Myélome
Taux du composant monoclonal sérique	< 30g/l	≥ 30g/l*	Pas de valeur seuil
Plasmocytose médullaire	< 10%	10%*	10%
Atteinte organique**	Non	Non	Oui

\* Au moins un de ces 2 critères doit être présents

\*\*Atteinte organique

C	Hypercalcémie
R	Insuffisance rénale
A	Anémie
B	Lésions osseuses (Bone)

# Nouveaux critères diagnostiques du myélome

*IMWG : Rajkumar, Lancet Oncol, 2014*

- **Plasmocytes médullaires clonaux (par CMF, Immunohisto ou IF)  $\geq 10\%$  ou plasmocytome extra médullaire**
- **ET au moins un des critères suivants :**

Le composant monoclonal sérique ou urinaire n'est plus un critère diagnostique

Importance du dosage des chaînes légères libres sériques

# Critères diagnostiques de Myélome indolent

*Rajkumar Lancet Oncol, 2014*

- **Composant monoclonal sérique (Ig G ou A)  $\geq 30$  g/l OU composant monoclonal urinaire  $\geq 500$  mg/24H**  
Et/ou **Plasmocytes médullaires clonaux entre 10 et 59%**
- Et absence d'évènements définissant le myélome ou l'amylose

# Critères diagnostiques de MGUS

*Rajkumar Lancet Oncol, 2014*

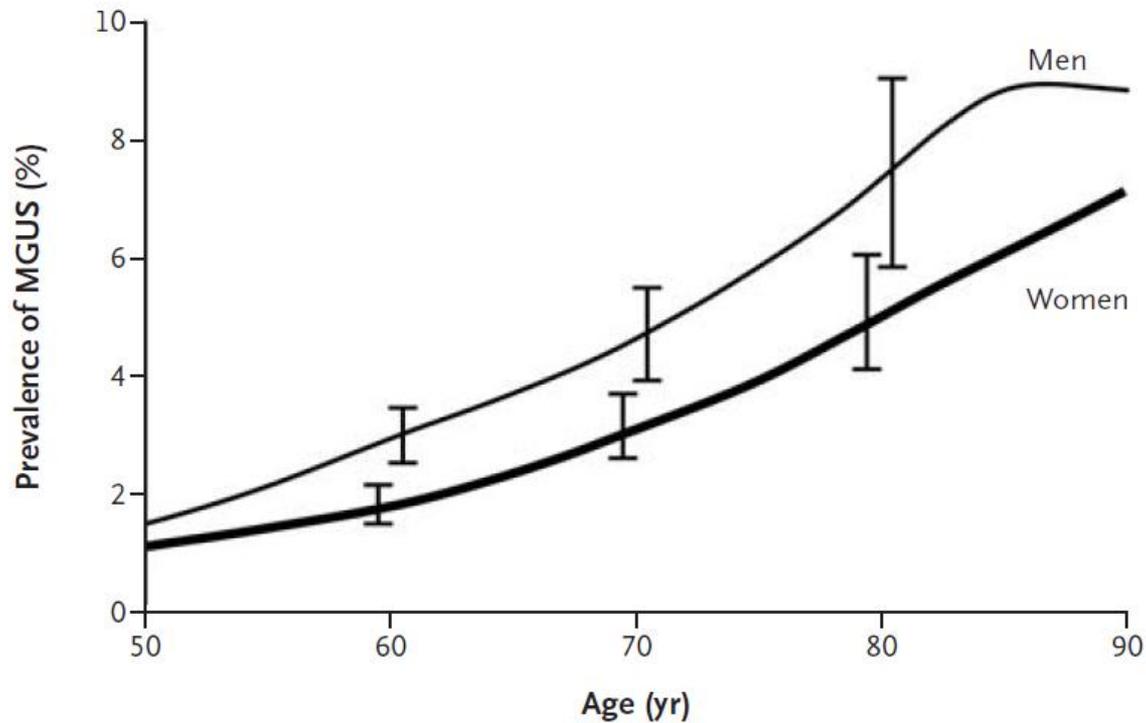
- Plasmocytes médullaires clonaux  $<10\%$
- **ET composant monoclonal sérique (Ig G ou A)  $< 30$  g/l**
- Et absence d'atteinte organique pouvant être attribuée à la prolifération plasmocytaire (critères CRAB)

Intérêt du dosage des chaînes légères libres sériques pour apprécier le risque évolutif d'une gammopathie

# MGUS : Prévalence

3.2% après 50 ans

8.9% après 85 ans



*Kyle et al, N Engl J Med, 2006, 354:1362-9*

# Risque de transformation des MGUS

Kyle, *Leukemia*, 2010, 24, 1121–1127

- **Risque de progression : 1% /an**
- Facteurs prédictifs
  - Type de la protéine monoclonale (G / M ou A)
  - Taux d'immunoglobuline (< ou  $\geq$  15g/l)
  - Chaines légères libres sériques (K/L normal ou non)

Risque	Risque de progression à 20 ans (%)*
Risque faible : Ig < 15g/l, de type Ig G, K/L normal	5
Risque intermédiaire faible : 1 facteur anormal	21
Risque intermédiaire élevé : 2 facteurs anormaux	37
Risque élevé : 3 facteurs anormaux	58

\*risque de progression en supposant que les patients ne meurent pas d'autres cause

# Risque de transformation des Myélomes indolents

- Risque de progression :
  - **10 % par an pendant les 5 premières années**
  - 5% par an pendant les 5 années suivantes
  - 1 à 2% par année par la suite
- Facteurs prédictifs :
  - Taux d'immunoglobuline (< ou  $\geq$  30 g/l) \*
  - % de plasmocytes médullaires (< ou  $\geq$  10%) \*
  - Immunoparésie (baisse des Ig non monoclonales) \*\*
  - % de plasmocytes médullaires clonaux/plasmocytes totaux \*\*
  - Chaines légères libres sériques : K/L normal ou non \*\*\*
  - IRM anormale \*\*\*\*

\* Kyle (*Leukemia* 2010; 24, 1121–1127) \*\* Perez-Persona (*Blood* 2007; 110:2586–2592)  
\*\*\* Dispenzieri (*Blood* 2008; 111: 785–789)\*\*\*\* Dimopoulos (*Blood* 2000; 96, 2037-2044)  
Wang (*Blood* 2003; 102, 687a)



# Place du dosage des chaînes légères libres sériques dans l'évaluation de la réponse au traitement

# Les outils de la réponse

- Évaluation du composant monoclonal sur l'EPS sérique et/ou urinaire
- Immunofixation sérique et urinaire
- Ratio Kappa/Lambda
- DFLC : différence entre chaîne légère impliquée et non impliquée
- Critères CRAB (NFS, Calcémie, Créatinine, suivi osseux)
- Prolifération plasmocytaire ( myélogramme, suivi de plasmocytome)

**International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma**

*Kumar, Lancet Oncol., 2016, 17, 328-346*

<b>Réponse complète stringeante (sCR)</b>	<b>Réponse complète et</b> <b>Ratio FLC sérique normal</b> <b>Absence de cellules plasmocytaires</b> <b>clonales en immuno histo chimie</b>
Réponse complète (CR)	Immunofixation sérique et urinaire négative et Disparition de tout plasmocytome et <5% de plasmocytes dans la moelle  Si myélome à CLL, Ratio FLC sérique normal
Très bonne réponse partielle (VGPR)	Immunofixation sérique ou urinaire positive mais EPS normale ou Diminution $\geq 90\%$ du pic sérique et composant monoclonal urinaire < 100 mg/24h  Si myélome à CLL, diminution de la DFCL > 90%

Réponse partielle (PR)	<p>Diminution <math>\geq 50\%</math> du pic sérique et composant monoclonal urinaire <math>&lt; 200</math> mg/24h ou réduction de l'excrétion urinaire du composant <math>\geq 90\%</math></p> <p>Si myélome à CLL, diminution de la DFCL <math>&gt; 50\%</math></p>
Maladie stable (SD)	Absence de critères de type CR, VGPR, MR, PR, ou PD
Maladie progressive (PD)	<p>Augmentation du composant monoclonal sérique de <math>25\%</math> par rapport à la valeur la plus basse, avec une augmentation en valeur absolue <math>\geq 0,5</math>g/dl et/ou du composant monoclonal urinaire de <math>25\%</math>, avec une augmentation en valeur absolue <math>\geq 200</math> mg/24h</p> <p>Si myélome à CLL, augmentation de la DFCL <math>&gt; 100</math> mg/l</p>
Rechute clinique	<p>Apparition de critères CRAB</p> <p>Apparition de plasmocytomes</p>
Réponse mineure (MR)	<p>Réduction <math>\geq 25\%</math> mais <math>\leq 49\%</math> du composant monoclonal sérique</p> <p>Et réduction du composant monoclonal urinaire entre <math>50</math> et <math>89\%</math></p>

# Induction IFM

	VAD* 4 cycles	VD* 4 cycles	VD** 4 cycles	vTD** 4 cycles	VTD° 4 cycles	VCD° 4 cycles	VRD°° 3 cycles	VRD°°° 3 cycles
	IFM2005	IFM2005	IFM2007	IFM2007	IFM2013	IFM2013	IFM2008	IFM2009
	N = 218	N = 223	N = 99	N = 100	N = 169	N = 169	N = 31	N = 700
≥ CR	2%	6%	12.0%	13.0%	13.0%	8.9%	23.0%	
≥ VGPR	15%	37%	36%	49%	66.3%	56.2%	62%	48%
≥ PR	63%	79%	81%	88%	92.3%	83.4%	94%	

\* Harousseau et al. JCO 2010

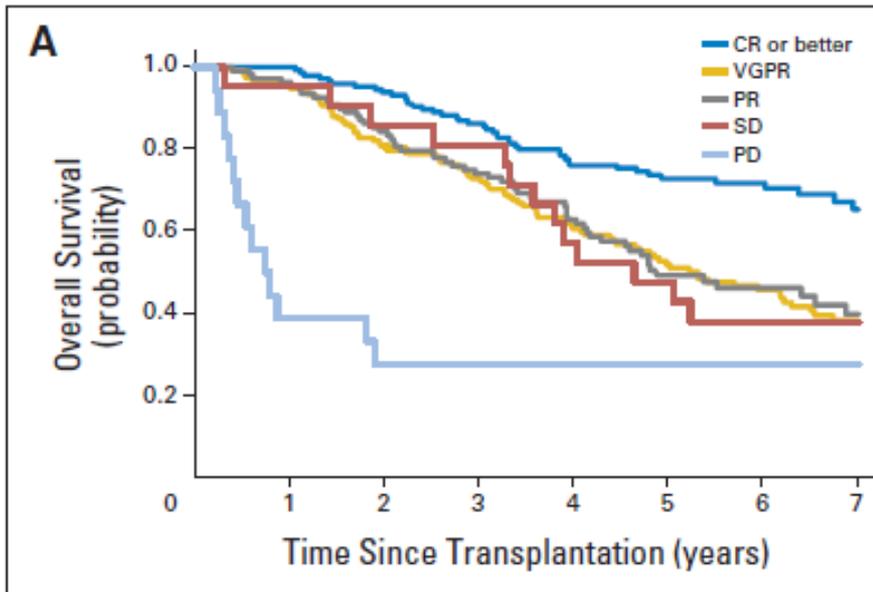
\*\* Moreau et al. Blood 2011

° Moreau et al. Blood 2016

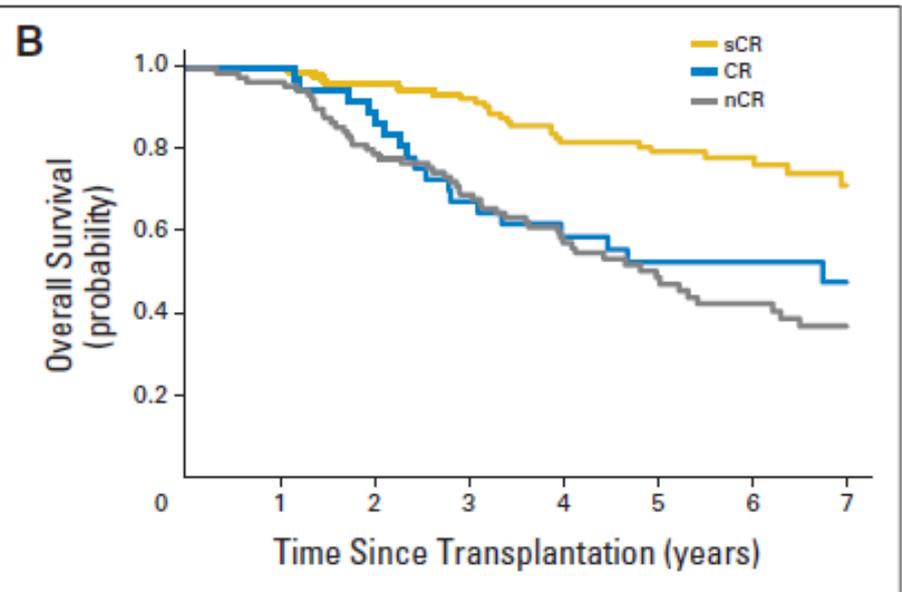
°° Roussel et al. JCO 2014

°°° Attal et al. ASH2015

## CR or better associated with OS benefit



## sCR associated with OS benefit



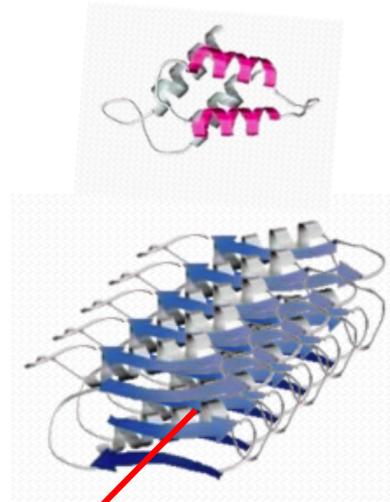
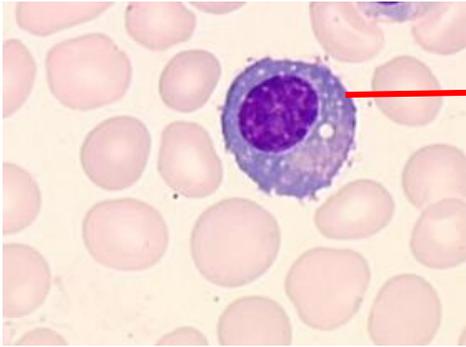
Importance of achieving stringent complete response after autologous stem cell transplantation in multiple myeloma  
*Kumar et al, JCO 2013, 31, 4529-4535*

## En conclusion

- Le dosage des CLL sériques au cours de la pathologie plasmocytaire a son intérêt
  - dans l'évaluation pronostique d'une gammapathie monoclonale bénigne ou d'un myélome indolent
  - lors du diagnostic d'un myélome, à Ig complète ou à chaîne légère
  - dans l'évaluation de la réponse au traitement

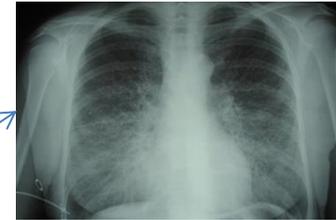
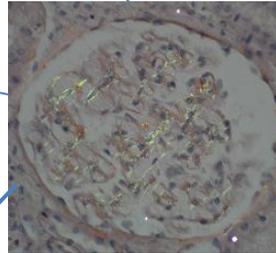


# Intérêt du dosage des CLL sériques dans l'amylose



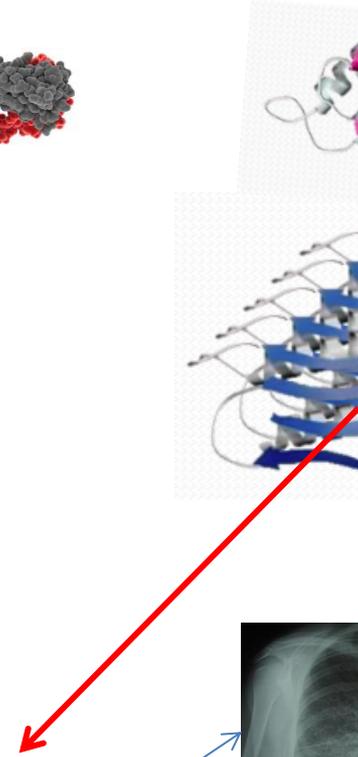
# Amylose AL

Organes Digestifs



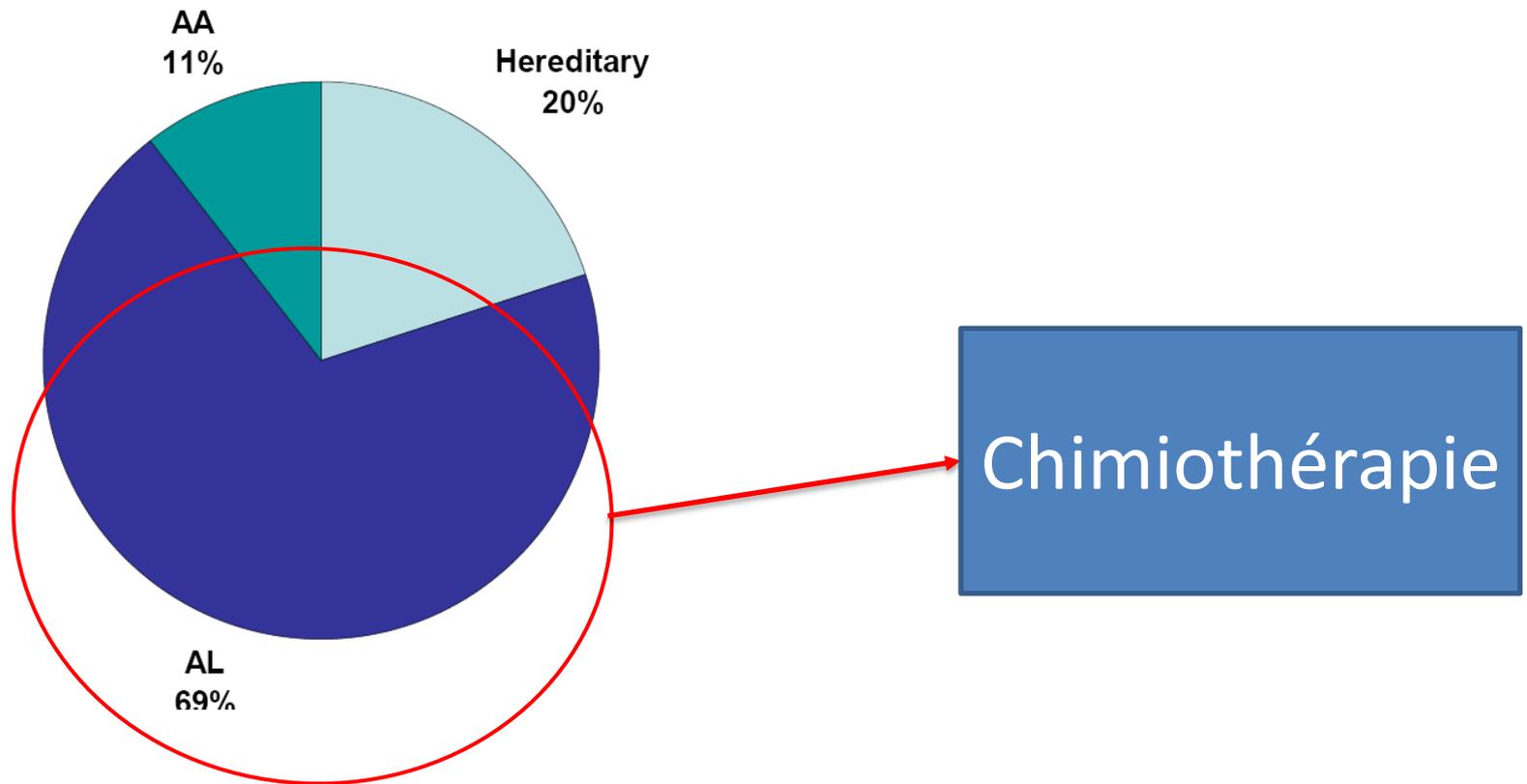
Rein

Nerfs



# Contexte

Distribution of 1528 Amyloid Patients at the Pavia Amyloid Center



# Outils diagnostiques d'une amylose AL

- EPS
  - **Dosage des chaînes légères sériques, DFCLC**
  - Biopsie tissulaire
- 
- Difficulté : diagnostic différentiel entre une amylose cardiaque sénile ou de type AL

# Critères de réponse au traitement

G Palladini, JCO 2012 (Freelite/Binding site)

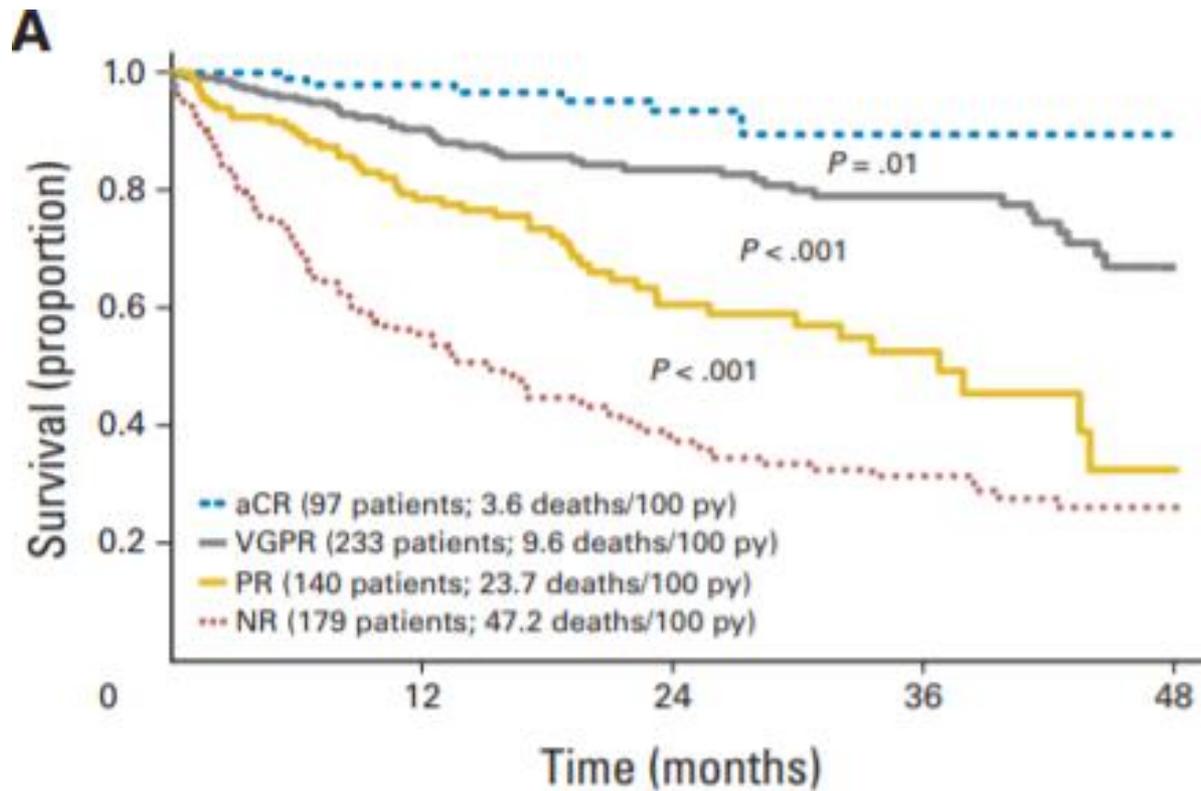
Réponse complète (RC)	IF sérique et urinaire négative K/L normal
Très bonne réponse partielle (TBRP)	dFLC <40 mg/l
Réponse partielle (RP)	Diminution du dFLC >50%
Progression ( PD)	Augmentation du composant monoclonal de 50%, et d'au moins 5g/l Augmentation du composant monoclonal urinaire de 50% et d'au moins 200 mg/24h Augmentation de la CLL de 50% et d'au moins 100mg/l Augmentation de la DFLC >25%

## Réponse clinique

Diminution > 30% NTproBNP

Diminution > 50% protéinurie des 24h

# Réponse au traitement et pronostic



G Palladini, JCO 2012

# Conclusions

- Le dosage des CLL sériques au cours de l'amylose a son intérêt
  - lors du diagnostic
  - dans l'évaluation de la réponse au traitement et le pronostic

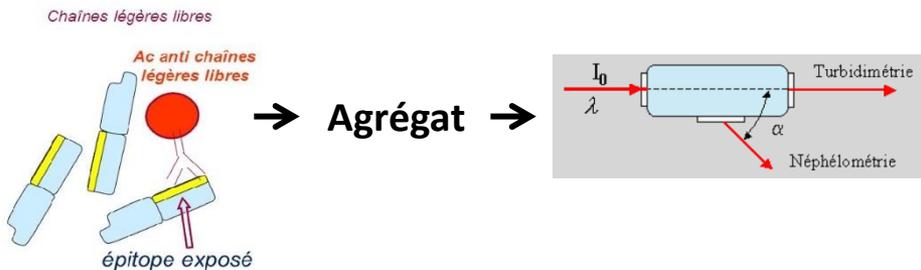
# Expérience de suivi des patients : résultats biologiques

Etude sur 79 patients  
524 dosages



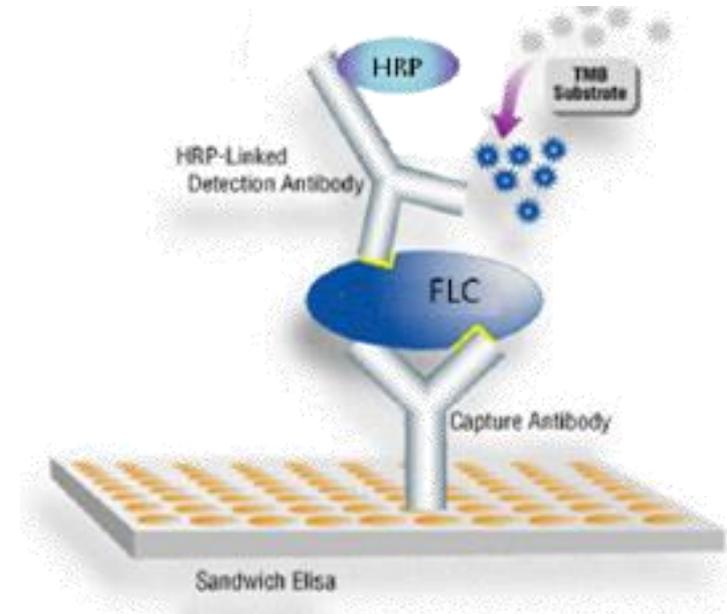
# Deux techniques différentes

## TBS : Turbidimétrie



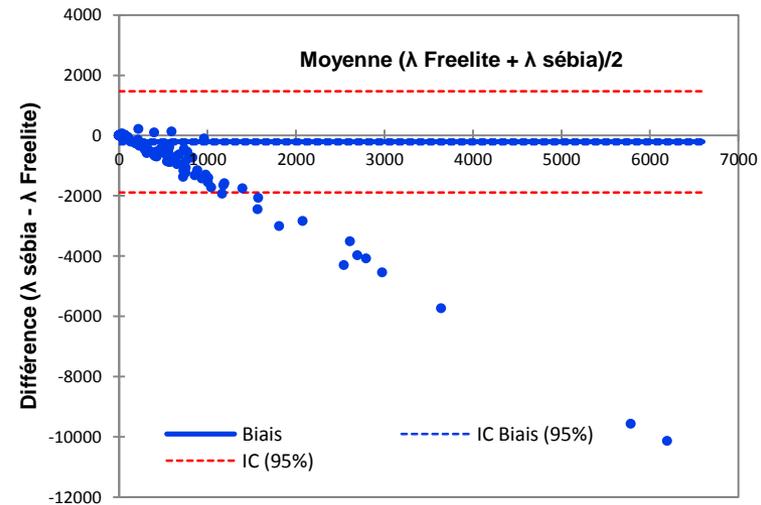
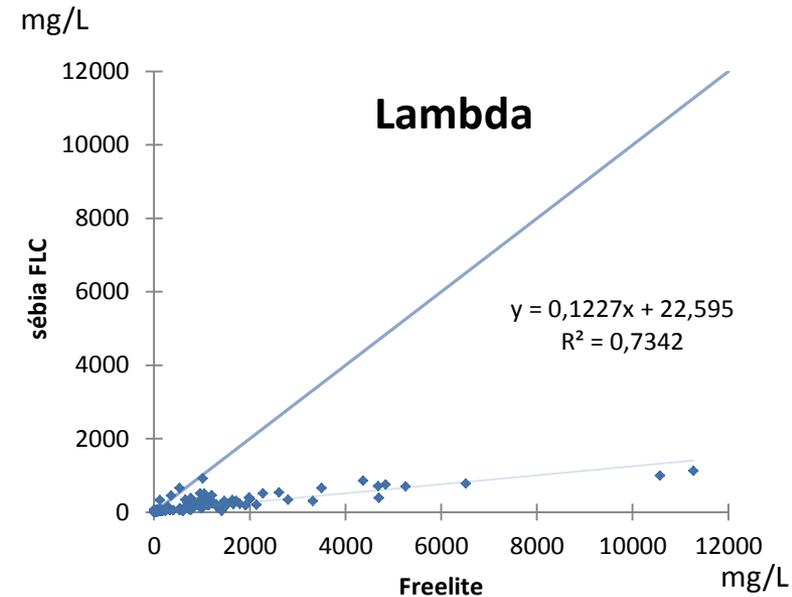
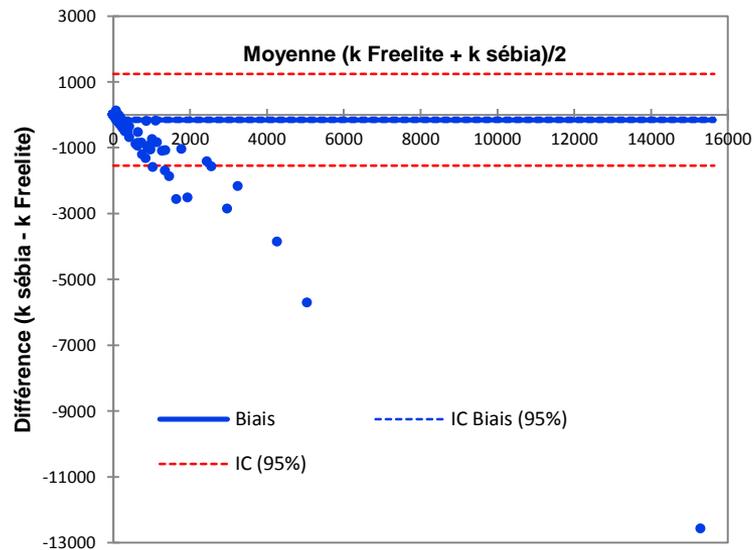
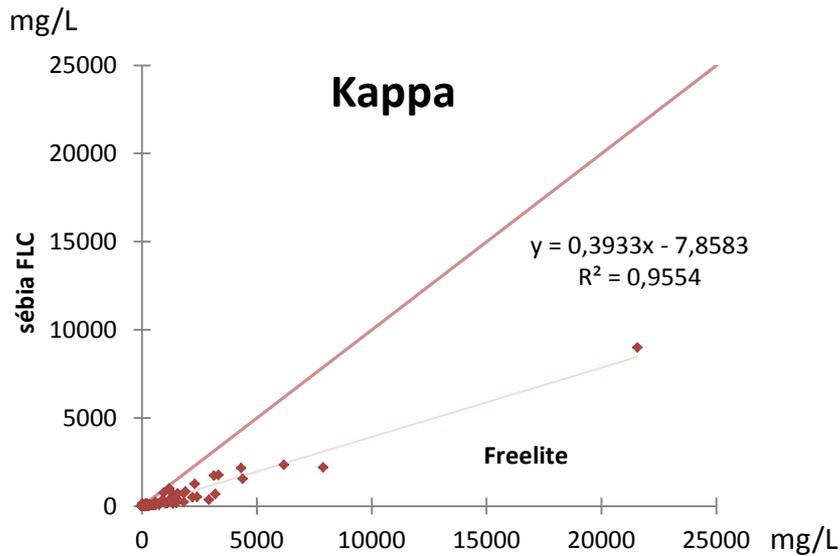
	K (mg/l)	$\Lambda$ (mg/L)	$\kappa/\lambda$
Valeurs normales	3.3 – 19.4	5.71 – 26.3	0.26 – 1.65
Valeurs IR			0.37 – 3.1

## SEBIA : Colorimétrie

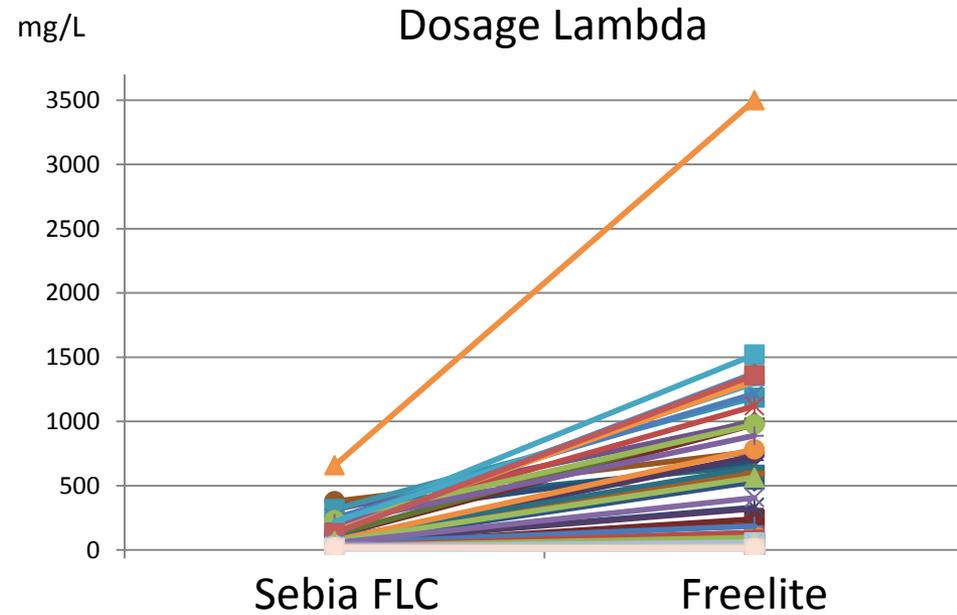
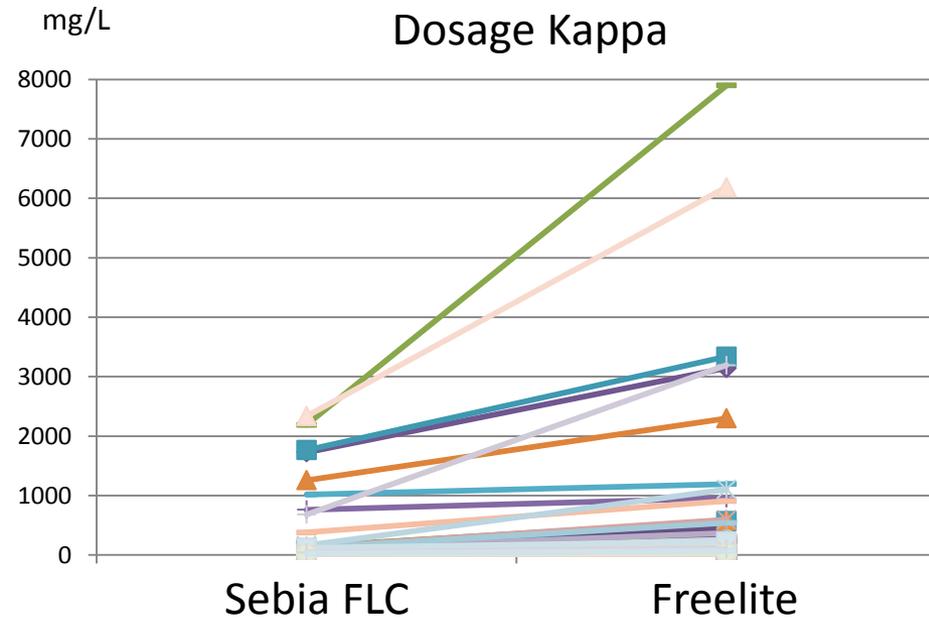


	K mg/L	$\Lambda$ mg/L	$\kappa/\lambda$
Valeurs normales Sebia	5.2 – 15.3	8.2 – 18.1	0.37 – 1.44
Valeur normale Insuffisance renale Sebia			0.46 - 2.23

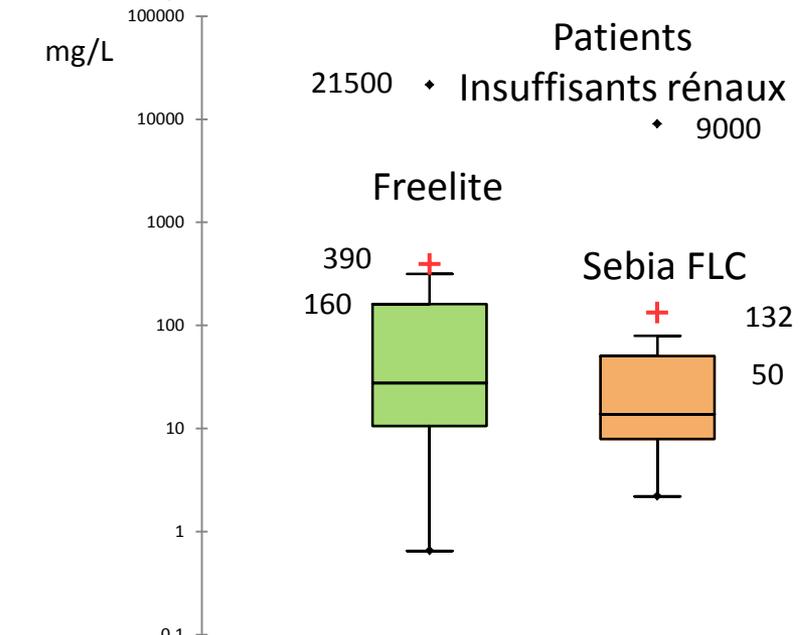
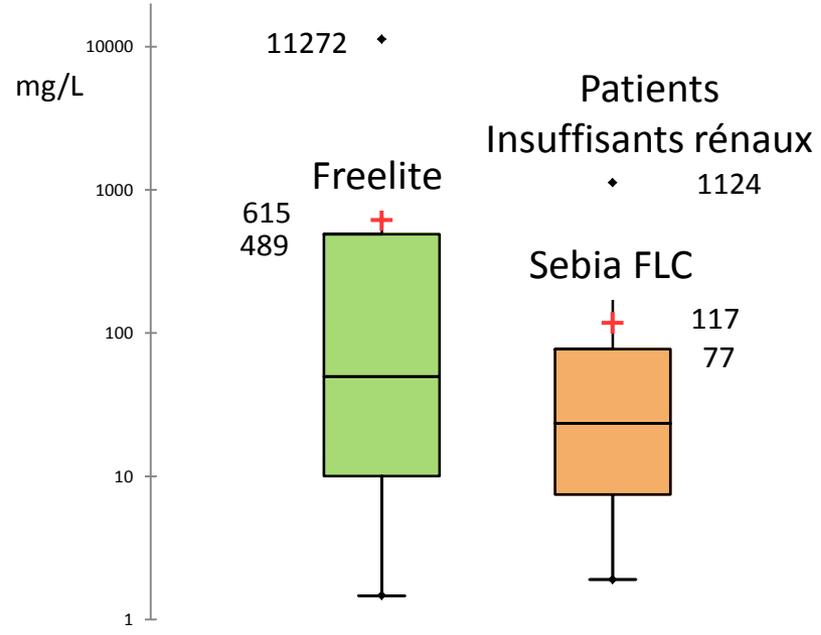
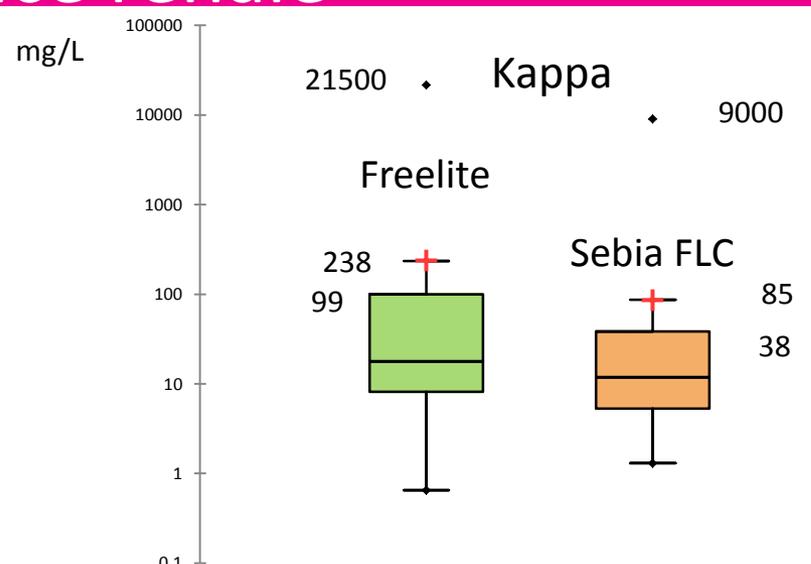
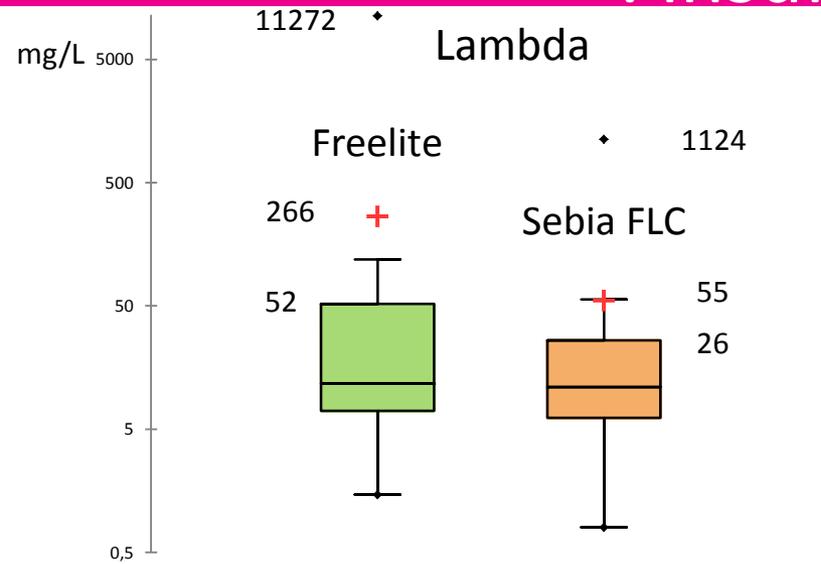
# Résultats des mesures Kappa/Lambda



# Résultats des mesures Kappa/Lambda

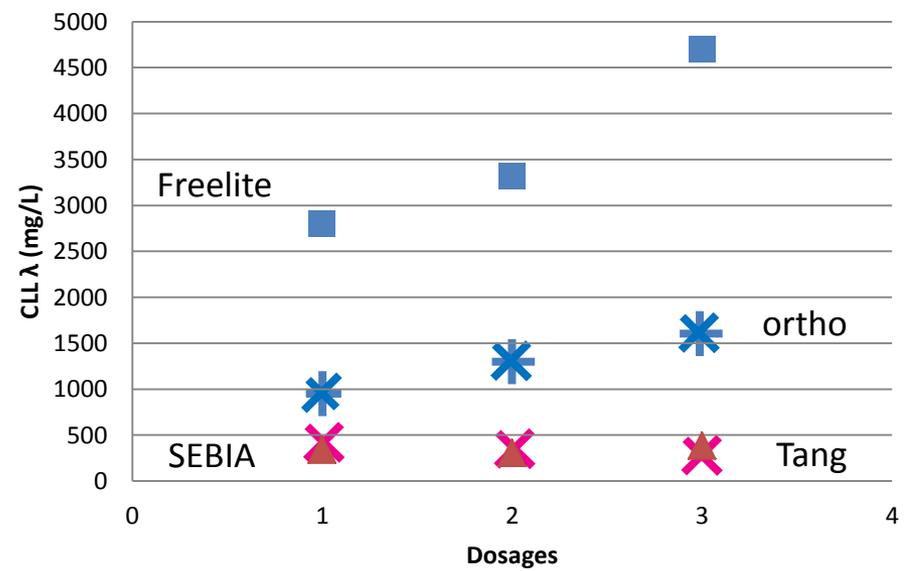
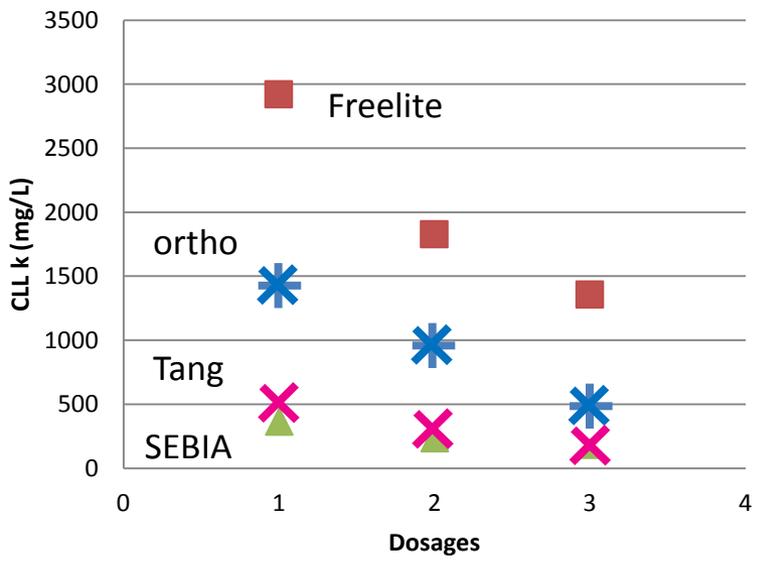
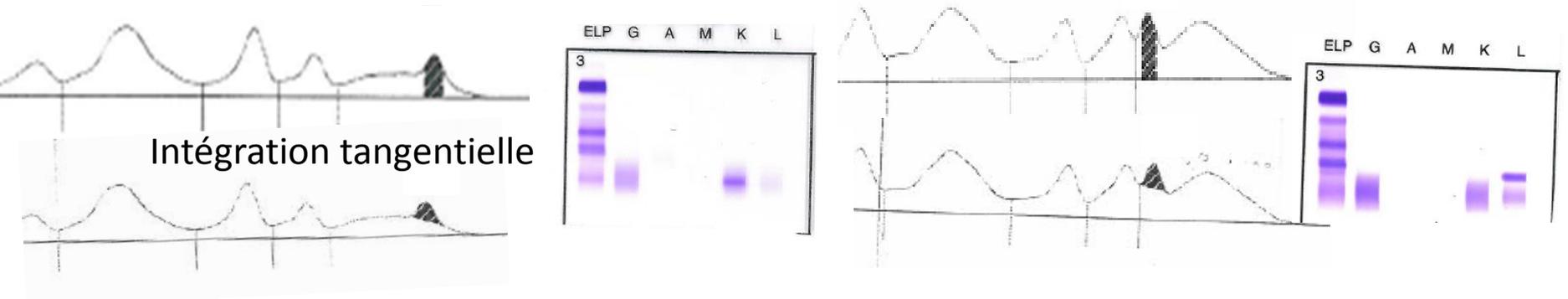


# Résultats des mesures Kappa/Lambda : insuffisance rénale



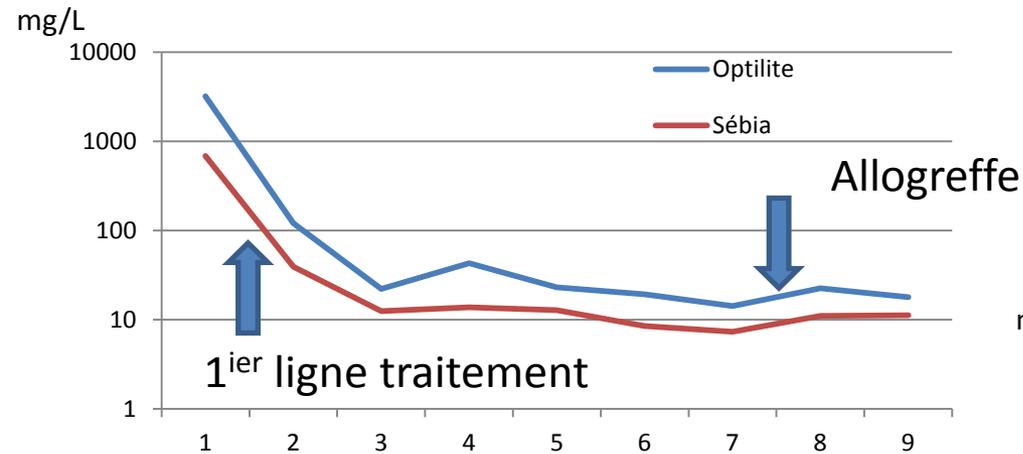
# Comparaison quantification Electrophorèse/dosage

Intégration orthogonale

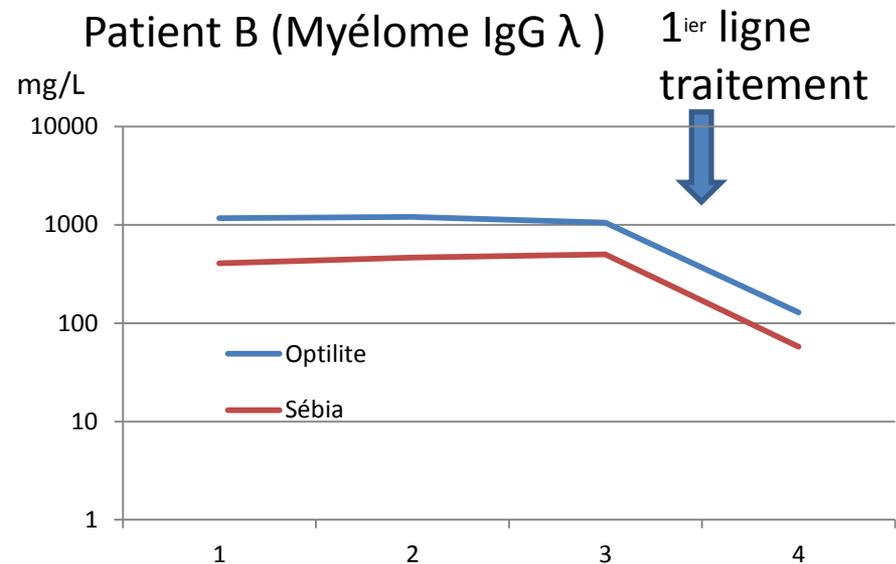


# Cinétique de suivi des patients

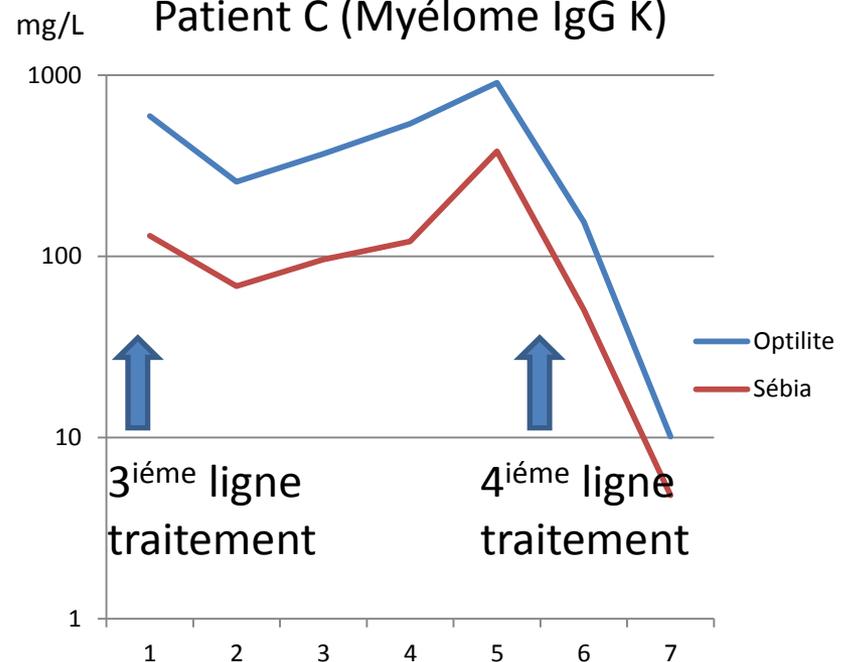
## Patiente A (Myélome Chaine légère Kappa)



## Patient B (Myélome IgG λ)



## Patient C (Myélome IgG K)



# Rapport Chaîne impliquée/non impliquée au diagnostic de myélome

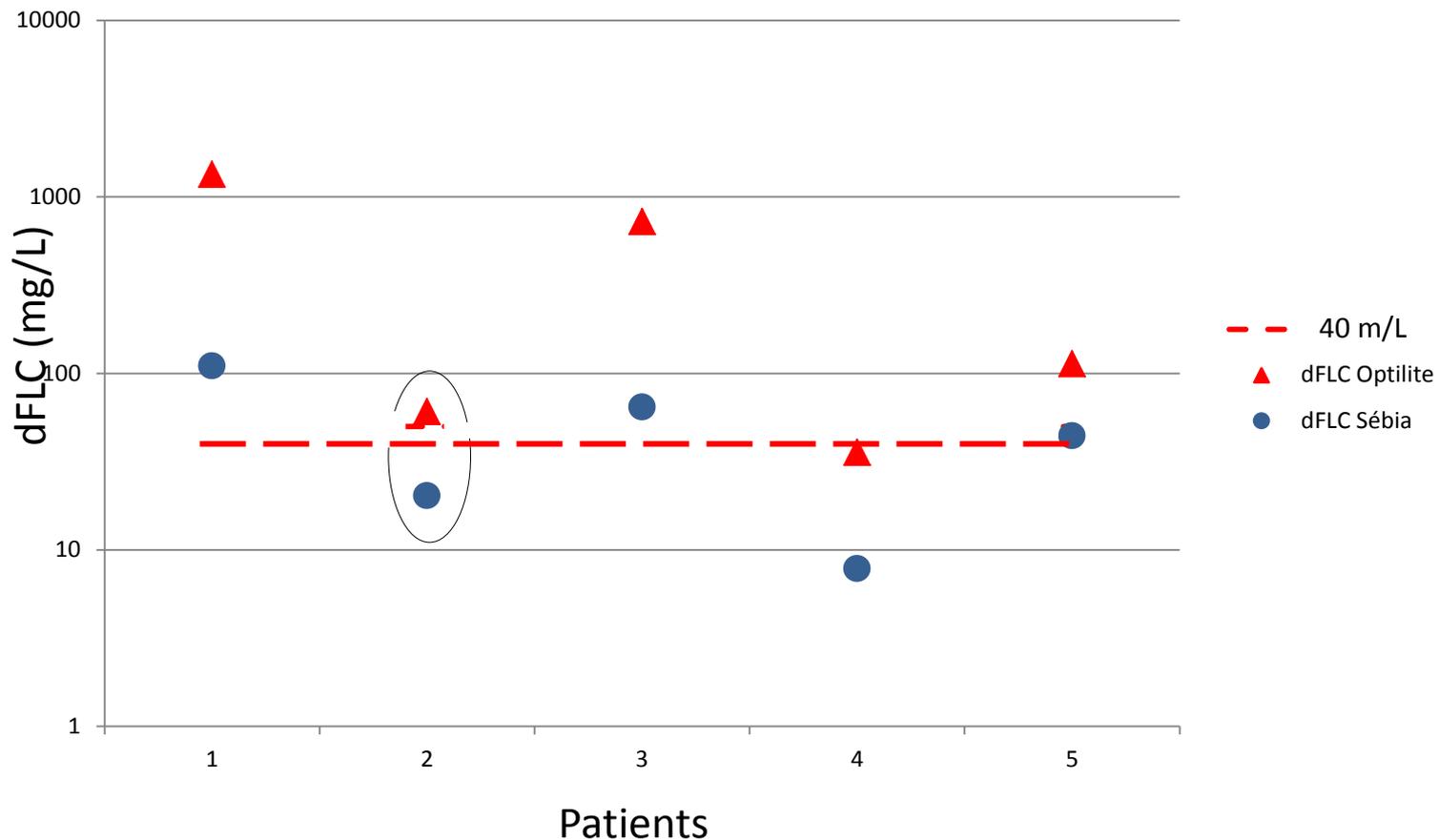
Nouveaux critères de diagnostic du myélome : CLLi/CLLni > 100  
Ratio défini en technique Freelite (The Binding Site)

	CLLi/CLLni (Optilite)	CLLi/CLLni (Sébia)
Patient 1	2864,81	714,29
Patient 2	102,44	131,25
Patient 3	278,33	22,6
Patient 4	154,31	169,16
Patient 5	78,49	50,25
Patient 6	82,44	123,77
Patient 7	327,10	72,70
Patient 8	106,67	14,29
Patient 9	563,78	69,56
Patient 10	1110,77	203,13
Patient 11	105,3	102,51

# Amylose AL cohérence des dosages

## AMYLOSE

dFLC > 40mg/L nécessaire pour pouvoir définir une réponse

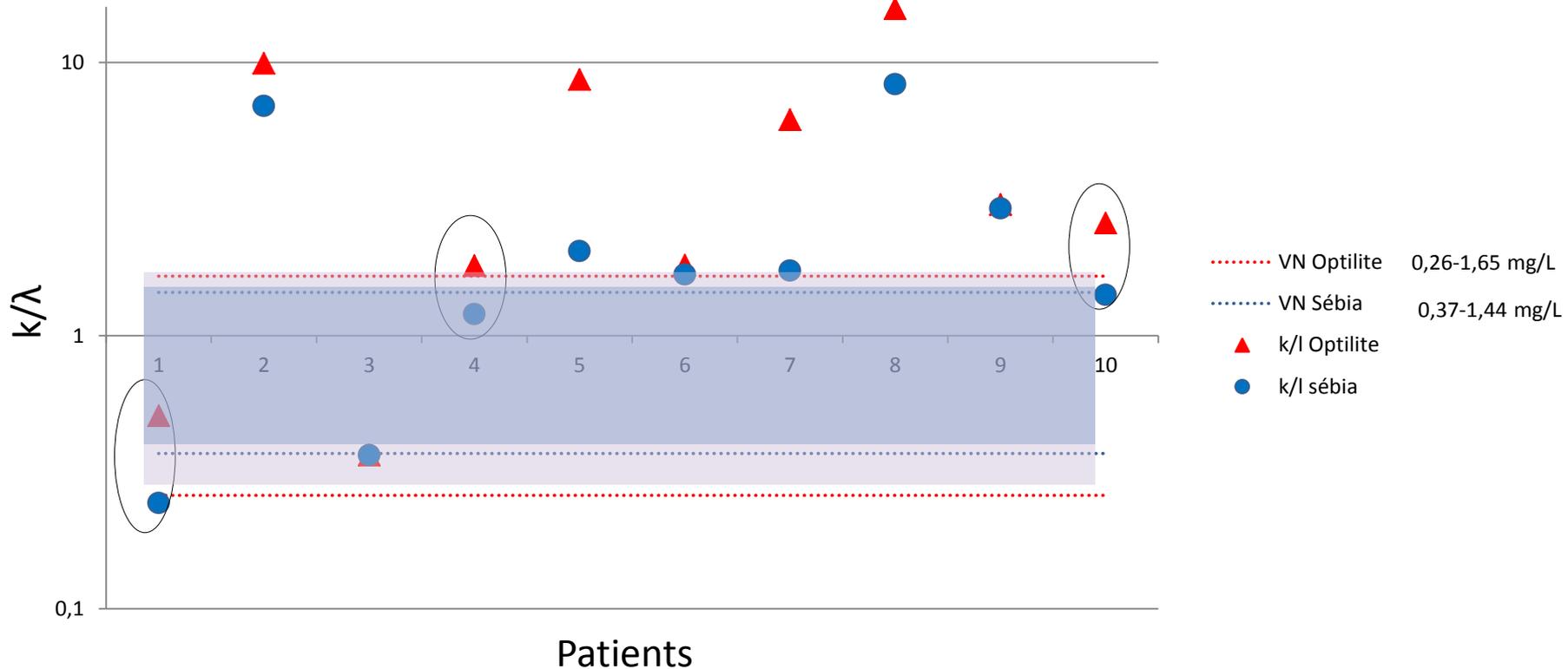


# Gammapathie monoclonale bénigne

## cohérence des dosages

### MGUS

Comparaison du ratio  $k/\lambda$  pour l'évaluation du pronostic



# Conclusions de l'étude

- ❑ Nouvelle technique (ELISA semi automatisé)
- ❑ Résultats concordants mais non corrélés entre les deux techniques
- ❑ Biais plus important pour Lambda et pour patients insuffisants rénaux
- ❑ Très bonne cohérence entre quantification tangentiel par EPS et dosage SEBIA
- ❑ Evolution parallèle des dosages pour les patients myélomes (59/59)
- ❑ Pronostic MGUS concordant 9 patients/10

# Merci