

Wissenschaft & Klinik



DER IMMUNOGLOBULIN FREIE LEICHTKETTEN SERUMTEST BEIM MYELOM

Myelom Merkur im Gespräch mit Dr. Angela Dispenzieri

Können Sie uns den Zweck des Immunoglobulin Freie Leichtketten Serumtests erklären?

Bei Patienten mit multiplem Myelom dient das monoklonale Protein, auch M-Protein, M-Zacke oder Immunoglobulin genannt, als Marker für die Diagnose und Verlaufskontrolle der Erkrankung. Bis in die 1990iger Jahre standen als Tests zur Messung dieses Markers nur die Elektrophorese (PE), die Immunoelktrophorese und die Immunfixations-Elektrophorese (IFE) zur Auswahl. Für die meisten Myelompatienten, auch für Individuen mit einer gutartigen Veränderung, genannt monoklonale Gammopathie von unbestimmter Signifikanz (MGUS), schienen diese Messtests ausreichend zu sein. Nicht adäquat waren sie jedoch für Patienten mit einer sehr geringen Produktion des monoklonalen Proteins, darunter eine Mehrheit von Patienten mit Amyloidose und die mehr als 3% der Myelompatienten mit "nichtsekretorischem" oder "oligosekretorischem" Myelom.

Ein normales Immunoglobulin besteht aus 2 Schwereketten und 2 Leichtketten. Bei gesunden Individuen und bei der Mehrzahl der Myelompatienten sind die meisten der zirkulierenden Leichtketten mit Schwereketten verbunden. Gibt es ein Ungleichgewicht in diesem Verhältnis, verursacht das einen Überschuss an ungebundenen (also "freien") Leichtketten im Blutkreislauf. Der Immunoglobulin Freie Leichtketten (FLC) Serumtest, als FREELITE™ - Test bekannt und entwickelt von „The Binding Site Ltd.“ in England, misst die Werte der zwei verschiedenen Typen von freien Immunoglobulin Leichtketten: κ (Kappa) und λ (Lambda). Die Messungen werden in drei Werten angegeben: dem "absoluten κ -Wert", dem „absoluten λ -Wert“ und der Ratio (dem Verhältnis) von κ zu λ -Werten. Ein "Kappa-Patient" ist einer mit mehr κ als λ Leichtketten und ein "Lambda-Patient" einer mit mehr λ als κ . Mehrere Studien haben demonstriert, dass die FLC Serumtests eine überragende Sensitivität haben, um die Leichtketten bei Patienten mit oligosekretorischem Myelom und bei solchen mit Leichtketten-Myelom (LCMM) zu detektieren.

Können Sie uns Indikationen für einen FLC-Test beim Myelom nennen?

Beim Myelom sind die drei Hauptindikationen für einen FLC-Test zur Messung der zirkulierenden monoklonalen Immunoglobuline: Diagnose, Prognose und Management.

Diagnose

Überschüssige FLC finden sich bei den meisten Plasmazellstörungen und das einfache Prozedere der FLC Messung kann zu einer früheren Diagnose dieser Erkrankungen beitragen. Beim Screening auf Myelom oder verwandte Krankheiten (mit Ausnahme der AL Amyloidose) macht der FLC Serumtest in Kombination mit der Serum Protein Elektrophorese (SPE) und der Immunofixation die 24-Stunden Urin Protein Elektrophorese und

Immunofixation (die ebenfalls FLC messen und entdecken) überflüssig. Sowohl Ärzte als auch Patienten wollen die aufwendige 24-Stunden Urinsammlung nach Möglichkeit vermeiden. Hat sich allerdings die Diagnose einer Plasmazellerkrankung bestätigt, ist ein 24-Stunden Urintest für alle Patienten unumgänglich.

Prognose

Zusätzlich zu der erhöhten diagnostischen Sensitivität für FLC assoziierte Erkrankungen und der Möglichkeit, auf Urinsammlung im initialen diagnostischen Vorgehen zu verzichten, wurde entdeckt, dass die Basiswerte des FLC Serumtests zur Prognoseabschätzung eingesetzt werden können. Es ist empfehlenswert, den FLC Serumtest bei allen Patienten mit Plasmazellerkrankungen zum Diagnosezeitpunkt einzusetzen. Einige Studien haben gezeigt, dass die FLC Ausgangswerte prognostische Aussagekraft hinsichtlich Überleben bei Patienten mit neu diagnostiziertem aktivem Myelom haben. Tatsächlich hat der Test hohen prognostischen Wert bei allen Plasmazellerkrankungen, einschließlich dem aktiven und „smoldering“ (asymptomatischen) Myelom, der MGUS, der AL Amyloidose und dem solitären Plasmozytom.

Bei ungefähr 97% der Patienten mit aktivem Myelom zeigt sich eine abnorme FLC-Ratio. Für das "smoldering" Myelom hat sich herausgestellt, dass abnorme FLC-Messwerte auf eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für Progression zur aktiven Erkrankung schließen lassen, die dann eine Behandlung erforderlich macht. In unserer Studie hatten Patienten mit „smoldering“ Myelom ohne abnorme FLC-Ratio eine 5-Jahres Progressionsrate von 25%, für Patienten mit „smoldering“ Myelom, die eine abnorme FLC-Ratio und etliche weitere Risikofaktoren hatten, war die 5-Jahresprogressionsrate auf bis zu 76% erhöht. Ich lege die Häufigkeit der Kontrollen in meiner Praxis für Patienten mit „smoldering“ Myelom anhand der Risikofaktoren jedes einzelnen Patienten fest. Je mehr Risikofaktoren, desto enghaschiger muss die Erkrankung kontrolliert werden.

Es besteht eine geringere Wahrscheinlichkeit, bei einem Patienten mit MGUS eine abnorme FLC-Ratio zu finden, als bei Patienten mit „smoldering“ Myelom. Eine Progression zum aktiven Myelom ist bei MGUS Patienten auch weit weniger wahrscheinlich. Unsere Forschungen zeigen, dass MGUS Patienten, die keine abnorme FLC-Ratio und wenig IgG monoklonales Protein haben, eine geringe Rate einer Progression zum Myelom haben - etwa 5% in 20 Jahren. Vom traditionellen Ansatz abgehend, werden Patienten dieser Gruppe, die in der Mayo Klinik getestet wurden, darüber informiert, dass eine Verlaufskontrolle dieser Veränderung nicht zwingend notwendig ist, da ihr Progressionsrisiko derart gering ist. Das trifft aber nicht auf etwa ein Drittel der MGUS Patienten zu, die ein abnormes FLC Verhältnis haben und somit ein höheres Risiko der Progression zum Myelom. Je nach Anzahl der vorhandenen Risikofaktoren kann bei Patienten mit MGUS die Progressionsrate bis zu 58% in 20 Jahren betragen, und es kann erforderlich sein, dass eine Verlaufskontrolle alle sechs Monate erfolgt.

In einer Studie mit Patienten mit solitärem Plasmozytom fand man eine abnorme FLC-Ratio bei 47 % der Patienten, was mit einem höheren Progressionsrisiko zum Myelom assoziiert war. Das 5-Jahres Progressionsrisiko betrug 44% bei Patienten mit abnormer FLC-Ratio zum Zeitpunkt der Diagnose, im Vergleich zu 26% bei jenen mit normaler FLC-Ratio.

Es gibt noch viel mehr Fragen auf diesem Gebiet, die von der Forschung erst beantwortet werden müssen. Auch wenn eine abnorme FLC-Ratio sicher kein perfekter Biomarker ist, scheint es einen Zusammenhang zwischen höher abnormen Werten und dem Vorhandensein

zytogenetischer Veränderungen zu geben. Diese erste Beobachtung bedarf aber noch einer Bestätigung.

Management

Der FLC-Test ermöglicht ein quantitatives Monitoring bei der Mehrzahl der Patienten mit oligosekretorischem (gering sezernierendem) Myelom. Wiederholte Knochenmarkspunktionen scheinen beim oligosekretorischen Myelom weniger notwendig, wenn periodische FLC Messungen zum Einsatz kommen, obwohl dies noch nicht formal validiert wurde. Es ist wichtig zu betonen, dass regelmäßige FLC-Tests zur Verlaufskontrolle nur für oligosekretorische Erkrankungen zu empfehlen sind.

Der FLC-Test kann die 24-Stunden Urin Protein Elektrophorese nicht ersetzen, um Patienten mit messbarer Harnausscheidung von M-Proteinen zu monitieren. Wir müssen noch festlegen, welche Rolle der FLC-Test bei der Verlaufskontrolle von Myelompatienten mit einem durch Serum und Urin Elektrophorese messbaren Paraprotein spielen soll. Derzeit ist es jedoch so, dass regelmäßige FLC-Messungen für jene Patienten nicht indiziert sind, die durch Elektrophorese messbare M-Proteine aufweisen.

Das Monitoring der Serum FLC könnte sich möglicherweise für Myelompatienten mit intaktem Immunglobulin als nützlich erweisen, da etwa 97% dieser Patienten auch überschüssige FLC produzieren. Es gibt aber gegenwärtig wenige Daten, um diese Empfehlung zu untermauern. Bei Patienten mit intaktem Immunglobulin wird typischerweise eine 24-Stunden-Harnsammlung selten durchgeführt.

Man hat festgestellt, dass die Messung der Serum FLC sensitiver ist, um ein frühes Ansprechen (oder dessen Fehlen) und einen frühen Rückfall der Erkrankung anzuzeigen, als Standardmessungen der beteiligten Schwereketten. Noch niemand hat jedoch zeigen können, dass frühes Erkennen eines zunächst fehlenden Ansprechens einen ultimativen Behandlungsfehlschlag voraussagt, oder auch dass die 3-4-wöchige Verzögerung bei alleiniger Anwendung von Schwereketten-Messungen letztlich eine negative Auswirkung für den Myelompatienten hat. Regelmäßige Messungen der Serum FLC können einen Erkrankungsrückfall früher nachweisen als die Protein Elektrophorese, aber es gibt auch in dieser Situation keine Beweise dafür, dass dieses frühzeitige Erkennen einer neuerlichen Aktivität der Erkrankung oder einer Unwirksamkeit eines Medikamentes für den Patienten irgendeinen wesentlichen Behandlungsvorteil bringt.

Es sollte bemerkt werden, dass sich bei Myelompatienten im fortgeschrittenen Stadium ein Überschuss freier Leichtketten mit oder ohne extramedulläre (außerhalb des Knochenmarks befindlicher) Erkrankung entwickeln kann, und dass dieses Phänomen übersehen werden kann, wenn periodische Urin-Untersuchungen oder FLC-Serummessungen unterbleiben.

Einige Patienten beunruhigt es, dass ihre Messwerte stark schwanken. Ist diese Sorge berechtigt?

Myelompatienten, die ihre Testresultate sehr genau nachverfolgen, sehen oft, dass ihre FLC-Werte und FLC-Ratios im Verlauf schwanken. Das kann passieren und man muss deswegen nicht besorgt sein. Im Interesse der Vergleichbarkeit würde ich empfehlen, dass Myelompatienten ihre periodischen FLC-Tests immer vom gleichen Labor machen lassen, weil das die Abweichungen, die von Test zu Test entstehen können, minimiert. Wenn jedoch ein einzelner Test dramatisch ungewöhnliche Werte ergibt, würde ich empfehlen, den Test zu wiederholen.

Gibt es noch ungeklärte Fragen, was die Anwendung des FLC-Tests betrifft?

Ein wichtiger Fokus unserer zukünftigen Forschungsarbeit ist die Abklärung der klinischen Relevanz eines frühen FLC-"Responses" oder "Relapses" bei Patienten mit messbarem intakten Immunglobulin im Serum oder messbaren M-Proteinen im Urin. Gegenwärtig wird die Anwendung des Tests - abgesehen von der Initialdiagnose und der Dokumentation eines stringenten kompletten Responses - für diese Patienten nicht empfohlen.

Können Sie uns bitte einige abschließende Worte sagen?

Alles in allem ist die Basismessung der FLC tatsächlich hilfreich für die Prognoseabschätzung bei allen Patienten mit Plasmazellerkrankung. Regelmäßige FLC-Messungen sollten routinemäßig bei Myelompatienten mit oligosekretorischer Erkrankung durchgeführt werden. Letztlich sollte sie auch bei Patienten gemacht werden, die eine komplette Remission (CR) erreicht haben, um festzustellen, ob es zu einer stringenten CR nach den Kriterien der International Myeloma Working Group (IMWG) gekommen ist.

Editors Note: Dr. Dispenzieri ist Autorin mehrerer hundert Abhandlungen und Buchbeiträgen betreffend das Gebiet der Plasmazellerkrankungen, einschließlich multiples Myelom, AL-Amyloidose und POEMS Syndrom. Sie ist Forschungsleiterin einer vom Nationalen Cancer Institut geförderten Studie zum Einsatz eines genetisch veränderten Masernvirus (MV-NIS) zur Behandlung von Patienten mit relapsiertem oder refraktärem multiplen Myelom. Dr. Dispenzieri ist Vorsitzende des Clinical Trials Research der Abteilung für Hämatologie an der Mayo Klinik. Sie amtiert im Editorial Board des *Amyloid*, *The International Journal of Experimental and Clinical Investigation* und *The American Journal of Hematology*.
