

# Utilizza il biomarcatore giusto per le gammopatie monoclonali.

## Scegli i test delle catene leggere libere

- ✧ Per la diagnosi e il monitoraggio del mieloma multiplo, le linee guida internazionali raccomandano l'uso dei test per la determinazione delle catene leggere leggere nel siero (FLC)
- ✧ Le catene leggere sono piccoli polipeptidi generati dalle plasmacellule che, assieme alle catene pesanti, formano gli anticorpi
- ✧ La determinazione quantitativa delle catene leggere si basa sull'uso di test per le catene leggere totali (TLC) e per le catene leggere libere (FLC), specifici per l'isotipo kappa ( $\kappa$ ) o lambda ( $\lambda$ )
- ✧ I test FLC sono sensibili nel rilevare alterazioni nel rapporto delle catene leggere  $\kappa/\lambda$ , che possono indicare la sovrapproduzione di un clone specifico nelle gammopatie monoclonali.
- ✧ I test TLC presentano dei limiti e mostrano una sensibilità inferiore rispetto ai test FLC

## Qual è la differenza?

Pur avendo nomi simili, le catene leggere libere e le catene leggere totali sono due marker distinti per quanto riguarda lo studio delle gammopatie monoclonali. Mentre i test TLC misurano sia le catene leggere libere legate che quelle non legate, i test FLC mirano specificamente alle catene leggere libere non legate. La differenza nel targeting ha implicazioni significative sulla sensibilità, sull'accuratezza e sull'utilità nella diagnosi e nel monitoraggio delle gammopatie monoclonali. La scelta del test è davvero importante.

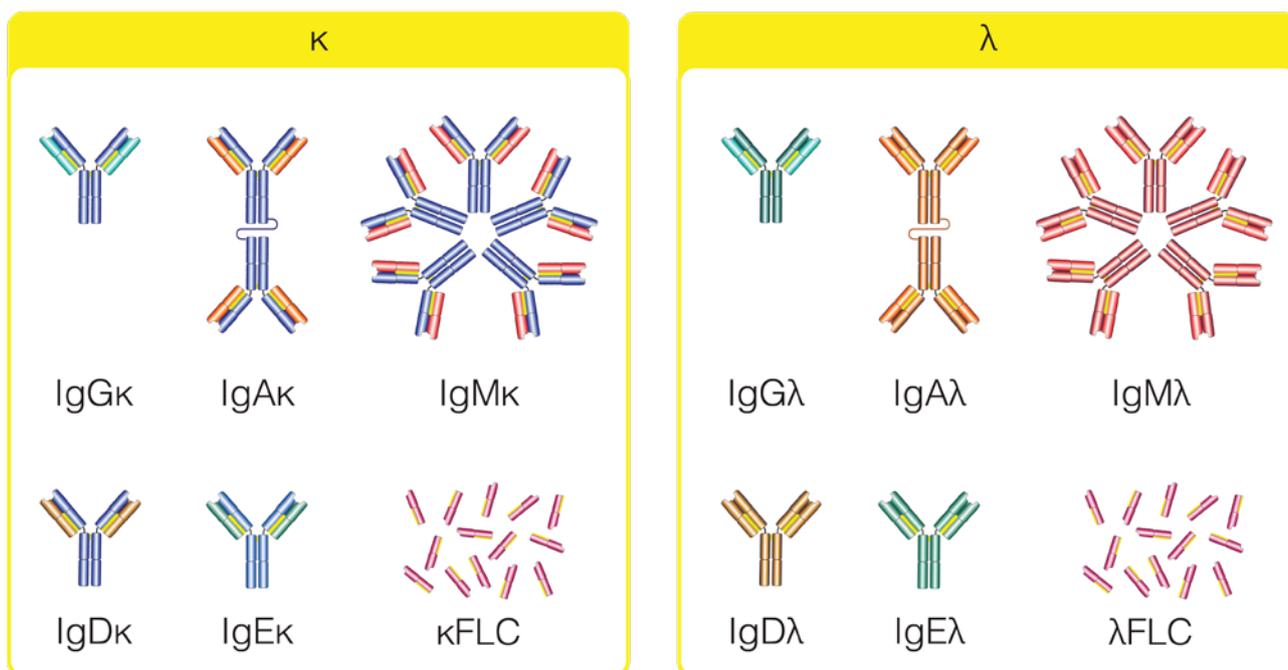


Figura 1. I test per le catene leggere  $\kappa$  totali misurano simultaneamente i livelli di IgG $\kappa$ , IgA $\kappa$ , IgM $\kappa$ , IgD $\kappa$ , IgE $\kappa$  e  $\kappa$ FLC. Analogamente, i test per le catene leggere  $\lambda$  totali misurano i livelli di IgG $\lambda$ , IgA $\lambda$ , IgM $\lambda$ , IgD $\lambda$ , IgE $\lambda$  e  $\lambda$ FLC. I test per le catene leggere libere  $\kappa$  quantificano esclusivamente le  $\kappa$ FLC, mentre i test per le catene leggere libere  $\lambda$  misurano esclusivamente le  $\lambda$ FLC

## Le linee guida raccomandano la determinazione delle FLC nel siero per individuare le gammopatie monoclonali

**Ampie evidenze scientifiche** sottolineano l'utilità della determinazione delle FLC nel siero per la diagnosi e il monitoraggio del mieloma multiplo. Le raccomandazioni delle linee guida diagnostiche internazionali<sup>1-3</sup> e nazionali<sup>4</sup> sono basate su 20 anni di pubblicazioni scientifiche, che dimostrano la specificità e la sensibilità dei dati dei test per le FLC nel siero (Freelite®)

**Specificità FLC:** I test FLC misurano le catene leggere libere  $\kappa$  o  $\lambda$ , fornendo un riflesso preciso della clonabilità delle cellule plasmatiche. Al contrario, i test per le catene leggere totali misurano sia le catene leggere libere che le catene leggere legate, con conseguente diluizione della specificità dei risultati

**Sensibilità FLC:** Persino piccoli aumenti delle catene leggere libere possono alterare il rapporto FLC  $\kappa/\lambda$ . Al contrario, le modifiche nel rapporto totale delle catene leggere  $\kappa/\lambda$  sono rilevabili solo se la sovrapproduzione di un clone specifico supera il background degli anticorpi policlonali.

**I test per le TLC non sono un sostituto:** I test per le catene leggere totali e le catene leggere libere misurano biomarcatori indipendenti e non devono essere considerati intercambiabili, come dimostrato dalla debole correlazione tra i loro risultati ( $r=0,12$ ;  $p=0,008$ )

**Si noti la differenza tra i risultati dei test:** Le unità di misura dei test per le TLC e sFLC non sono uguali. I test per le TLC in genere misurano la concentrazione di catene leggere totali nell'ordine di g/L, mentre i test per le FLC nell'ordine di mg/L

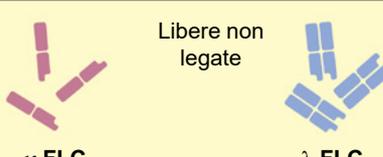
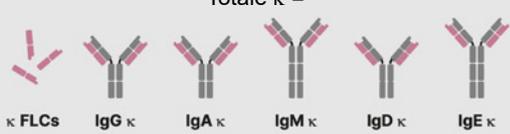
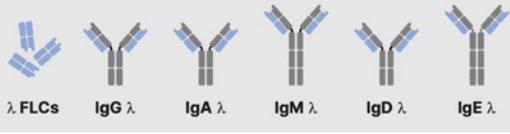
Test	Proteine misurate	Calcolo del rapporto	Unità:	Intervallo di riferimento normale
<b>FLC (test Freelite®)</b>	 <p>Libere non legate</p> <p><math>\kappa</math> FLC      <math>\lambda</math> FLC</p>	Libere $\kappa/\lambda$	mg/L	$\kappa$ sFLC = 3,3–19,4 mg/L $\lambda$ sFLC = 5,7–26,3 mg/L
<b>TLC</b>	<p>Totale <math>\kappa</math> =</p>  <p><math>\kappa</math> FLCs    IgG <math>\kappa</math>    IgA <math>\kappa</math>    IgM <math>\kappa</math>    IgD <math>\kappa</math>    IgE <math>\kappa</math></p> <p>Totale <math>\lambda</math> =</p>  <p><math>\lambda</math> FLCs    IgG <math>\lambda</math>    IgA <math>\lambda</math>    IgM <math>\lambda</math>    IgD <math>\lambda</math>    IgE <math>\lambda</math></p>	Totale $\kappa/\lambda$	g/L	Totale $\kappa$ = 0,9–2,1 g/L Totale $\lambda$ = 1,7–3,7 g/L
 <p>Controllo nome test</p>			 <p>Controllo unità</p>	 <p>Controllo intervallo di riferimento</p>

Figura 2. Tabella riassuntiva delle principali differenze per distinguere i test per le sFLC dai test per le TLC

## Evidenze scientifiche della maggiore utilità clinica

I dati scientifici dimostrano costantemente che i test per le FLC sono particolarmente accurati nel diagnosticare la clonalità delle plasmacellule e nell'individuare la malattia persistente (Figura 3):

- ☞ Nelle coorti di pazienti con mieloma multiplo (MM) di nuova diagnosi, i test per le sFLC hanno mostrato un tasso di rilevazione più elevato (96,8%)<sup>5</sup> rispetto ai test per le catene leggere totali (45%)<sup>6</sup>
- ☞ Nei pazienti con MM con isotipo delle catene leggere  $\kappa$  ( $\kappa$ LC), è stata osservata una percentuale maggiore di risultati anomali utilizzando il rapporto sFLC (86,4%) anziché il rapporto delle catene leggere totali (54,5%). Risultati simili sono stati osservati in pazienti con isotipo  $\lambda$ LC (88,9% vs 55,5%)<sup>7</sup>
- ☞ Nei pazienti affetti da mieloma multiplo (MM) che esprimono solo catene leggere, il test per le sFLC ha identificato accuratamente la clonalità nel 100% dei campioni di presentazione e ha rilevato una malattia persistente nel 77,7% dei campioni durante il decorso della malattia, mentre il test per le catene leggere totali ha mostrato una sensibilità inferiore (rispettivamente 18,2% e 24,3%)<sup>8</sup>
- ☞ Nei pazienti con MM non secretorio è stato osservato un rapporto sFLC  $\kappa/\lambda$  anormale in 6 pazienti su 9<sup>9</sup>, rispetto a 1 paziente su 9 con il test per le catene leggere totali

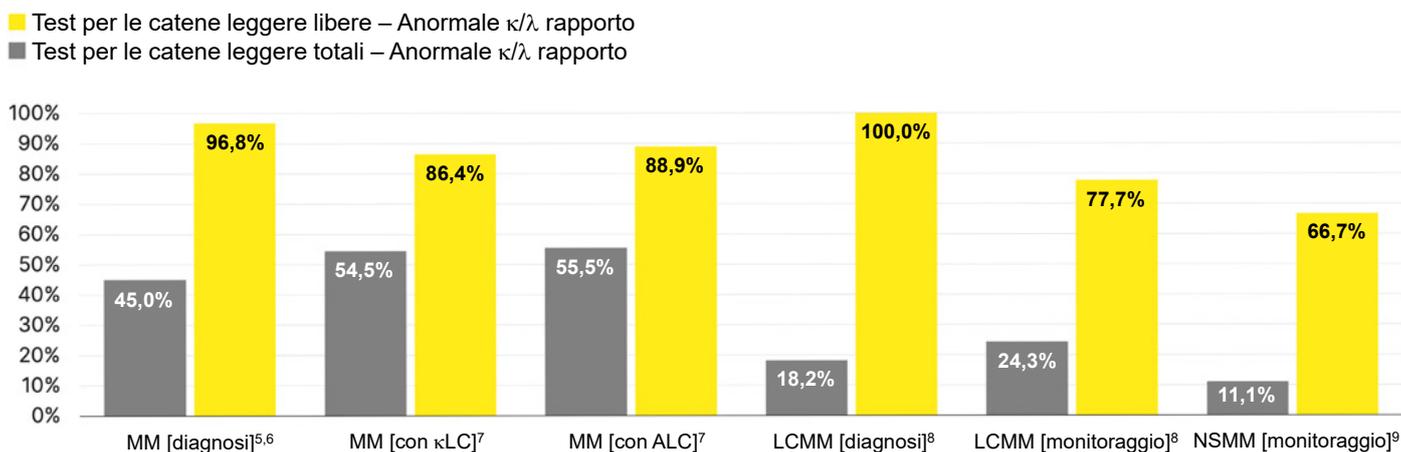


Figura 3. Rappresentazione dei risultati pubblicati con rapporto  $\kappa/\lambda$  anormale per la diagnosi e il monitoraggio delle gammopatie monoclonali con il test per le catene libere leggere nel siero rispetto al test per le catene leggere totali

## Bibliografia

1. Dispenzieri et al. Leukemia 2009;23:215-24
2. Kumar et al. Lancet Oncol 2016;17:e328-46
3. Rajkumar et al. Lancet Oncol 2014;15:e538-48.
4. Keren et al. Arch Pathol Lab Med 2021;146:575-90 (CAP guideline)
5. Katzmann JA et al. Clin Chem 2009 2009;55 8:1517-22
6. Zamora-Ortiz G et al. Rev Invest Clin 2014 7/2014;66 4:314-8
7. Korpysz M et al. Cur Iss Pharm Med Sci 2015 2015;27 3:165-70
8. Tietsche de Moraes et al. Rev Bras Hematol Hemoter 2016;38 1:37-43
9. Chen et al. Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi 2008;29 2:113-6