



Свободные легкие цепи иммуноглобулинов в диагностике и прогнозе множественной миеломы

Любимова Н.В.¹ • Тимофеев Ю.С.¹ • Вотякова О.М.¹ • Кушлинский Н.Е.¹

Любимова Нина Васильевна – д-р биол. наук, профессор, вед. науч. сотр., лаборатория клинической биохимии¹
✉ 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24, Российская Федерация.
Тел.: +7 (499) 324 11 69.
E-mail: biochimia@mtu-net.ru

Тимофеев Юрий Сергеевич – врач клинической лабораторной диагностики, лаборатория клинической биохимии¹

Вотякова Ольга Михайловна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр., отделение химиотерапии гемобластозов¹

Кушлинский Николай Евгеньевич – д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий лабораторией клинической биохимии¹

Актуальность. Анализ свободных легких цепей иммуноглобулинов (СЛЦ) в сыворотке крови – эффективный метод диагностики множественной миеломы. Плазматические клетки синтезируют два типа СЛЦ – κ и λ. СЛЦ, не вошедшие в состав моноклональных интактных иммуноглобулинов, высвобождаются в циркуляторное русло, а затем фильтруются и метаболизируются почками в зависимости от их молекулярной массы. Циркулирующие в крови СЛЦ часто формируют гомодимеры, известные как белок Бенс-Джонса – маркер множественной миеломы Бенс-Джонса. Согласно международным рекомендациям, соотношение κ/λ СЛЦ в сыворотке крови – один из диагностических критериев множественной миеломы. **Цель** – оценка диагностического и прогностического значения исследования СЛЦ в сыворотке крови больных множественной миеломой. **Материал и методы.** Обследовали 118 больных множественной миеломой, поступивших в отделение химиотерапии гемобластозов ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России за период с 2010 по 2016 г., а также 68 практически здоровых мужчин и женщин. Концентрацию СЛЦ определяли в сыворотке крови иммунотурбидиметрическим методом с использованием тест-систем Freelite Human Lambda и Freelite Human Kappa (Binding Site). **Результаты.** У больных множественной миеломой G- и A-типа, а также множественной миеломой Бенс-Джонса уровни секреции моноклональных κ- или λ-СЛЦ были

повышены по сравнению с группой контроля ($p < 0,005$). Диагностическая чувствительность количественного определения СЛЦ и их соотношения при множественной миеломе достигала соответственно 87,3 и 89,8%, а при комплексном исследовании с иммуноэлектрофорезом приближалась к 100% (99,2%). Анализ выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости показал статистически значимые различия ($p < 0,04$) между группами больных в зависимости от соотношения κ/λ СЛЦ. При этом базальное значение соотношения κ/λ СЛЦ менее 0,04 или более 140 было неблагоприятным фактором прогноза. **Заключение.** Включение метода определения СЛЦ в сыворотке крови в план обследования пациентов с предполагаемой моноклональной гаммапатией позволяет увеличить диагностическую чувствительность имеющихся методов определения парапротеина, а также проводить мониторинг больных с несекретирующей множественной миеломой. Анализ СЛЦ у больных множественной миеломой приобретает особое значение в прогнозировании ремиссии, поскольку противоопухолевый ответ по результатам их определения наступает раньше по сравнению с результатами стандартных иммунохимических исследований.

Ключевые слова: множественная миелома, свободные легкие цепи иммуноглобулинов, диагностика, прогноз

doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-2-102-108

¹ ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24, Российская Федерация



Диагностика множественной миеломы до последнего времени основывалась на количественном определении циркулирующих моноклональных иммуноглобулинов. В течение длительного времени «золотым стандартом» скрининга плазмноклеточных заболеваний был анализ белков сыворотки крови и мочи на основе электрофореза с последующей иммунофиксацией [1–3]. Парапρωтеин, секретируемый злокачественным клоном множественной миеломы, может быть представлен в виде молекул интактного иммуноглобулина, свободных легких цепей (СЛЦ), а также их сочетания. Как известно, плазматические клетки синтезируют пять изоформ тяжелых цепей и два типа легких – κ- и λ-СЛЦ, при этом клеток, продуцирующих κ-СЛЦ, в 2 раза больше. В отличие от λ-СЛЦ, представляющих собой димер (50 кДа), молекулы κ-СЛЦ являются мономером (25 кДа). Оба типа СЛЦ способны образовывать высокополимеризованные формы. Нормальные и патологические плазматические клетки продуцируют больше легких цепей (до 40%), чем тяжелых, что позволяет обеспечить соответствующую конформацию молекул интактного иммуноглобулина в процессе их синтеза. СЛЦ, не вошедшие в состав молекул интактного иммуноглобулина, высвобождаются в циркуляторное русло, а затем фильтруются и метаболизируются почками в зависимости от молекулярной массы. Циркулирующие в крови СЛЦ часто формируют гомодимеры, известные как белок Бенс-Джонса – маркер множественной миеломы Бенс-Джонса [1, 4].

В связи с отсутствием секреции парапρωтеина у небольшого числа больных (3–4%) с несекретирующей множественной миеломой в 2014–2016 гг. были пересмотрены рекомендации по диагностике множественной миеломы. Согласно этому документу в качестве одного из диагностических критериев заболевания вместо уровня парапρωтеинемии было введено соотношение κ/λ СЛЦ наряду с другими лабораторными и рентгенологическими критериями [5, 6].

Одним из главных преимуществ определения СЛЦ в сыворотке крови признана возможность их использования в качестве раннего маркера терапевтического ответа. Это обусловлено более коротким периодом полураспада СЛЦ (несколько часов) по сравнению с молекулами интактного иммуноглобулина, которые находятся в циркуляторном русле от 6 до 25 дней [7–9]. Кроме того, СЛЦ продуцируются при всех типах множественной миеломы, в том числе у большинства больных

с несекретирующей формой. Методы электрофореза с иммунофиксацией являются полуквантитативными, трудоемкими, результаты исследований зависят от точности сбора суточной мочи пациентом. Кроме того, эти методы имеют ограниченные возможности при обследовании пациентов с небольшой массой опухоли или небольшой продукцией СЛЦ (олигосекретирующей множественной миеломой), а также пациентов с несекретирующей множественной миеломой. Разработка высокочувствительного автоматизированного метода определения СЛЦ в сыворотке крови на основе использования специфических антител к κ- и λ-СЛЦ сделала возможным внедрение этих показателей в клиническую практику [10, 11].

Цель настоящей работы – оценка диагностического и прогностического значения исследования СЛЦ в сыворотке крови больных множественной миеломой.

Материал и методы

Обследовали 118 больных в возрасте от 23 до 80 лет с диагнозом множественной миеломы, поступивших в отделение химиотерапии гемобластозов ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России за период с 2010 по 2016 г. В исследуемую группу вошли 69 больных множественной миеломой с секрецией парапρωтеина иммуноглобулина (Ig) типа G (G-миелома), 19 – с секрецией IgA (A-миелома), 19 – с миеломой Бенс-Джонса, 4 – с секрецией парапρωтеина IgM (M-миелома), 3 – с биклональной секрецией парапρωтеинов IgG и IgA, а также 4 больных с несекретирующей множественной миеломой.

Диагноз устанавливали согласно международным критериям диагностики множественной миеломы [5, 6]. Обследование больных проводили до начала терапии. У 47 пациентов, не получавших высокодозную химиотерапию с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток, отслежены отдаленные результаты в интервале от 1 года до 7 лет. Медиана наблюдения составила 18 месяцев. Большинство больных (44 из 47, 94%) получали лечение на основе бортезомиба, у 3 (6%) пациентов применяли другие программы. В группе больных, которым проводилось лечение по программам на основе бортезомиба, 25 (57%) пациентов получали терапию по схеме VCP (бортезомиб, циклофосфамид, преднизолон), 11 (25%) – по схеме VMP (бортезомиб, мелфалан, преднизолон). В 8 (18%) случаях использованы схемы терапии SuVorD (циклофосфамид,



Секреция свободных легких цепей иммуноглобулинов при различных типах множественной миеломы

Тип миеломы	Пациенты с вовлеченной κ-СЛЦ		Пациенты с вовлеченной λ-СЛЦ	
	n	Концентрация κ-СЛЦ, мг/л	n	Концентрация λ-СЛЦ, мг/л
G-миелома	44	242 (37,0–1600) 0,47–102640	22	374,2 (47,3–953) 0,39–12430
A-миелома	10	25,6 (16,5–37,6) 10,7–257	9	195,2 (21,3–575,3) 16,9–12936
M-миелома	3	1557 (1210–64500) 1210–64500	1	40,8
G- + A-миелома	2	47,5 и 768,9	1	273,1
Миелома Бенс-Джонса	10	4358 (946–7282) 26,3–39480	8	3418 (1465–4835) 36,7–20375
Контрольная группа	68	14,2 (11,1–16,2) 7,3–20,8	68	10,5 (9,35–12,9) 5,7–18,1

СЛЦ – свободные легкие цепи иммуноглобулинов

Результаты даны в виде медиан с квартилями (в скобках), отдельной строкой указаны минимальное и максимальное значения

бортезомиб, дексаметазон), PAD (бортезомиб, доксорубин, дексаметазон). Медиана числа курсов – 8 (от 1 до 14). Поддерживающая терапия не проводилась.

Контрольная группа состояла из 68 практически здоровых мужчин и женщин в возрасте от 25 до 82 лет.

Концентрацию κ- и λ-СЛЦ (мг/л) определяли в сыворотке крови иммунотурбидиметрическим методом на автоматическом биохимическом анализаторе Advia 1800 с использованием тест-систем Freelite Human Lambda и Freelite Human Kappa (Binding Site, Великобритания). Результаты, выходящие за технические пределы метода, были получены путем многократных последовательных разведений в соответствии с программами.

Диагностику парапротеинемии проводили методом электрофореза с иммунофиксацией (Hydrasys, Sebia) при использовании специфических антисывороток к основным типам тяжелых и легких цепей иммуноглобулинов.

Статистический анализ данных выполняли в программе Statistica 7 (Statsoft, США). Различия оценивали при помощи непараметрического

критерия Манна – Уитни. Анализ выживаемости проводили методом Каплана – Мейера с использованием критерия log-rank. Результаты в тексте приведены в виде медиан с минимальным и максимальным значениями. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

При определении СЛЦ иммунотурбидиметрическим методом в сыворотке крови практически здоровых людей концентрации κ- и λ-СЛЦ были сопоставимы с референсными значениями, рекомендованными производителем [10, 11] наборов реактивов: κ-СЛЦ – 14,2 (7,3–20,8) мг/л, λ-СЛЦ – 10,5 (5,7–18,1) мг/л.

Поскольку злокачественные плазматические клетки секретируют чаще всего один тип СЛЦ (так называемые вовлеченные в патологический процесс легкие цепи), уровень секреции СЛЦ каждого типа анализировали у пациентов с соответствующими вовлеченными СЛЦ. Тип вовлеченных легких цепей, а также тип секреции тяжелых цепей иммуноглобулинов верифицировали с использованием иммуноэлектрофореза. По типу вовлеченных цепей преобладали κ-СЛЦ (69 наблюдений), вовлеченные λ-СЛЦ выявлены у 42 пациентов. У 3 больных вовлеченными оказались оба типа СЛЦ, 4 пациента не продемонстрировали моноклональной секреции по данным электрофореза и иммунофиксации.

У пациентов с вовлеченными κ-СЛЦ уровень секреции различался в зависимости от типа миеломы, однако при всех типах секретирующей миеломы уровни κ-СЛЦ были статистически значимо повышены по сравнению с группой контроля ($p < 0,005$). Так, наиболее высокая медиана κ-СЛЦ была в группе больных миеломой Бенс-Джонса (4358 мг/л), при этом максимальное значение достигало 39480 мг/л (таблица). В группе пациентов с G-миеломой медиана κ-СЛЦ была ниже (241,8 мг/л), однако максимальная секреция достигала 102640 мг/л. Выраженную гиперсекрецию κ-СЛЦ наблюдали и при M-миеломе, которая достигала максимального значения 64500 мг/л. В то же время при A-миеломе секреция κ-СЛЦ была ниже, чем при других типах множественной миеломы, – медиана 25,6 (10,7–256,7) мг/л.

У пациентов с вовлеченными λ-СЛЦ наиболее высокая медиана секреции также была характерна для пациентов с миеломой Бенс-Джонса (3417 мг/л). Уровни гиперсекреции λ-СЛЦ при G-миеломе (374,2; 0,39–12430 мг/л) и A-миеломе (195,2; 16,9–12936 мг/л) были ниже. При миеломе Бенс-Джонса, как и при G- и A-миеломе

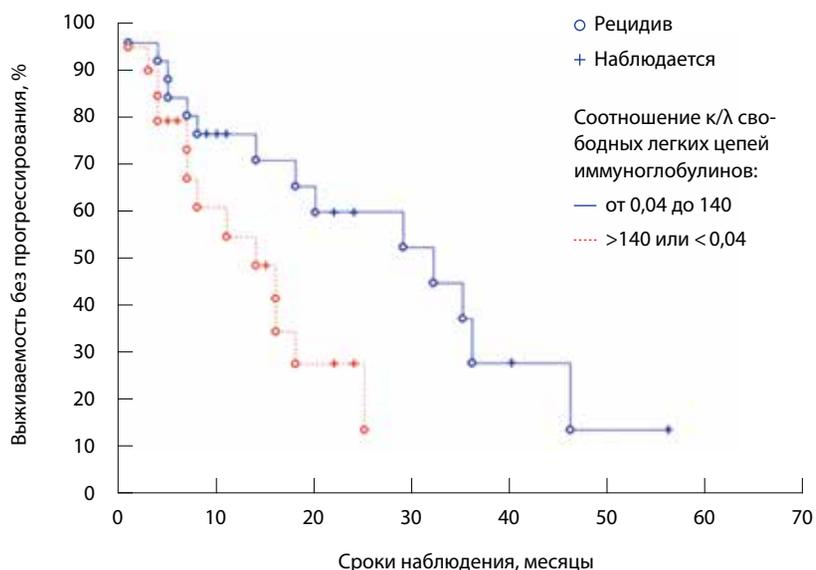


Рис. 1. Соотношение к/λ свободных легких цепей иммуноглобулинов в прогнозе выживаемости без прогрессирования

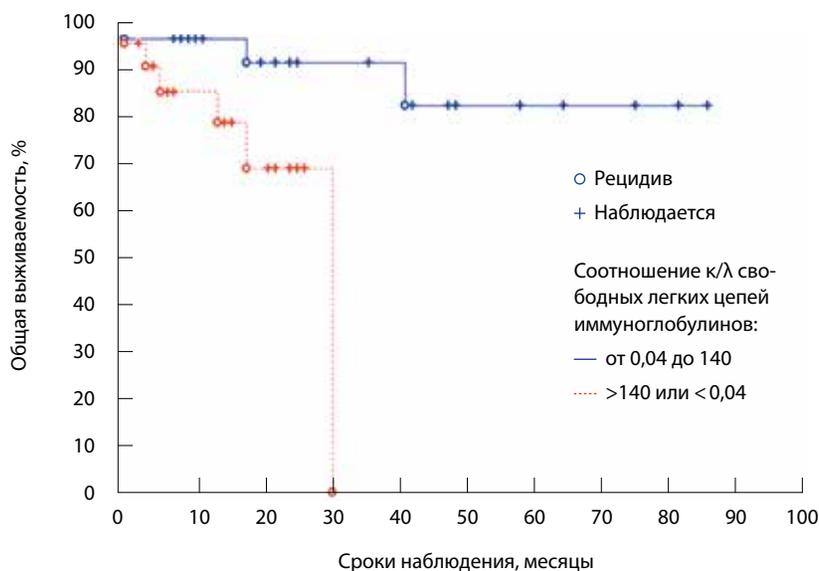


Рис. 2. Соотношение к/λ свободных легких цепей иммуноглобулинов в прогнозе общей выживаемости

с вовлеченными λ-СЛЦ, наблюдали статистически значимое повышение относительно контрольной группы ($p < 0,0001$).

У 2 из 4 пациентов с несекретирующей миеломой были выявлены повышенные значения κ-СЛЦ (22,4 и 82,4 мг/л) и в одном случае – повышение λ-СЛЦ (91,2 мг/л) при полном отсутствии электрофоретических признаков моноклональной секреции в сыворотке крови или парапротеинурии.

Для оценки диагностической значимости СЛЦ были рассчитаны их пороговые значения на основе данных, полученных в контрольной группе. Для κ-СЛЦ пороговое значение составило 21,5 мг/л, для λ-СЛЦ – 27,0 мг/л.

Анализ диагностической чувствительности в общей группе больных множественной миеломой показал: у 103 из 118 пациентов при иммунотурбидиметрическом исследовании отмечалась гиперсекреция κ- и/или λ-СЛЦ, что соответствовало диагностической чувствительности 87,3%. При этом в группе пациентов с G-миеломой диагностическая чувствительность составила 89,9%, при A-миеломе – 63,2%, тогда как при миеломе Бенс-Джонса достигала 100%.

Следует отметить, что по данным разных авторов соотношение к/λ в отличие от электрофоретических методов рассматривается количественным показателем клональности и является более чувствительным маркером моноклональной секреции, чем простое повышение уровня СЛЦ [2, 4, 6]. Были выделены пороговые значения соотношения к/λ СЛЦ, при которых патологическими считались значения ниже 0,25 и выше 1,65. При указанных пороговых значениях в общей группе больных множественной миеломой диагностическая чувствительность соотношения к/λ СЛЦ достигала 89,8%. У пациентов с G- и A-миеломой диагностическая чувствительность соотношения к/λ СЛЦ составляла соответственно 92,8 и 79,0%, что превышало такую же количественного определения κ- и λ-СЛЦ.

При комплексном исследовании, включавшем иммунотурбидиметрический анализ СЛЦ, а также иммуноэлектрофорез, чувствительность в общей группе больных множественной миеломой достигала 99,2% при практически 100% специфичности.

Помимо диагностической эффективности СЛЦ нами также проведена оценка их значимости в прогнозе выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости больных множественной миеломой. Прогностическое значение СЛЦ оценили в группе из 47 больных, не получавших высокодозной химиотерапии. Оценка прогноза проводилась с учетом соотношения базальных уровней СЛЦ, полученных до начала специфического лечения. В качестве пороговых значений при анализе прогностического значения были приняты верхний и нижний квартили соотношения к/λ СЛЦ в группе больных множественной миеломой, при этом прогностически неблагоприятными считали значения менее 0,04 или более 140.

Анализ выживаемости больных множественной миеломой без прогрессирования показал статистически значимые ($p=0,04$) различия между группами пациентов в зависимости от соотношения к/л СЛЦ (рис. 1). В группе больных множественной миеломой с соотношением к/л СЛЦ менее 0,04 или более 140 в течение 1 года ремиссия сохранялась в 55,9% наблюдений, в то время как в группе пациентов с соотношением к/л СЛЦ в пределах интервала 0,04–140 ремиссия сохранялась в большем проценте случаев (73,9%).

Анализ общей выживаемости выявил аналогичные закономерности (рис. 2). В группе больных множественной миеломой с неблагоприятным соотношением к/л СЛЦ 1- и 2-летняя общая выживаемость составила 84,2 и 64,8% соответственно. При этом у пациентов с соотношением к/л СЛЦ в пределах интервала 0,04–140 показатель общей выживаемости был статистически значимо ($p=0,03$) выше: 1-летняя общая выживаемость – 95,7%, 2-летняя – 90,1%.

Следует отметить, что уровни альбумина и бета-2-макроглобулина в сыворотке крови не показали достоверной связи с прогнозом общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования у больных множественной миеломой. Таким образом, согласно полученным нами данным, базальное значение соотношения к/л СЛЦ можно использовать для оценки выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости больных множественной миеломой, при этом соотношение менее 0,04 или более 140 было неблагоприятным фактором прогноза, что согласуется с данными других авторов [12–14].

Заключение

В последние годы анализ СЛЦ получил широкое применение при обследовании больных с гемобластозами. В ряде опубликованных нами работ продемонстрировано диагностическое значение иммунотурбидиметрического анализа СЛЦ в сыворотке крови больных моноклональными гаммапатиями [15, 16]. В отечественной литературе приведены также данные об использовании определения СЛЦ в сыворотке крови и спинномозговой жидкости в целях диагностики и мониторинга на основе иммуноферментного анализа на микропланшетах [17, 18]. Важное значение анализ СЛЦ приобретает в мониторинге больных с тлеющей миеломой и моноклональной гаммапатией неясного генеза [19, 20]. Включив определение СЛЦ в сыворотке крови в план обследования пациентов с предполагаемой моноклональной гаммапатией, можно увеличить диагностическую чувствительность имеющихся методов определения парапротеина, а также проводить мониторинг больных с несекретирующей множественной миеломой [8, 11, 15]. Исследование СЛЦ у больных множественной миеломой приобретает особое значение в прогнозировании ремиссии [12, 13, 16, 17], поскольку противоопухолевый ответ по результатам их определения наступает раньше по сравнению с результатами стандартных иммунохимических исследований.

Представленные в настоящей работе данные являются подтверждением не только диагностической, но и прогностической значимости определения СЛЦ с использованием современной автоматизированной технологии. ©

Литература

1. Willrich MA, Katzmann JA. Laboratory testing requirements for diagnosis and follow-up of multiple myeloma and related plasma cell dyscrasias. *Clin Chem Lab Med*. 2016;54(6): 907–19. doi: 10.1515/cclm-2015-0580.
2. Murray DL, Ryu E, Snyder MR, Katzmann JA. Quantitation of serum monoclonal proteins: relationship between agarose gel electrophoresis and immunonephelometry. *Clin Chem*. 2009;55(8):1523–9. doi: 10.1373/clinchem.2009.124461.
3. Misra A, Mishra J, Chandramohan J, Sharma A, Raina V, Kumar R, Soni S, Chopra A. Old but still relevant: high resolution electrophoresis and immunofixation in multiple myeloma. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2016;32(1):10–7. doi: 10.1007/s12288-015-0605-3.
4. Dispenzieri A, Kyle R, Merlini G, Miguel JS, Ludwig H, Hajek R, Palumbo A, Jagannath S, Blade J, Lonial S, Dimopoulos M, Comenzo R, Einsele H, Barlogie B, Anderson K, Gertz M, Harousseau JL, Attal M, Tosi P, Sonneveld P, Boccadoro M, Morgan G, Richardson P, Sezer O, Mateos MV, Cavo M, Joshua D, Tureson I, Chen W, Shimizu K, Powles R, Rajkumar SV, Durie BG; International Myeloma Working Group. International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders. *Leukemia*. 2009;23(2):215–24. doi: 10.1038/leu.2008.307.
5. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, Kumar S, Hillengass J, Kastiris E, Richardson P, Landgren O, Paiva B, Dispenzieri A, Weiss B, LeLeu X, Zweegman S, Lonial S, Rosinol L, Zamagni E, Jagannath S, Sezer O, Kristinsson SY, Caers J, Usmani SZ, Lahuerta JJ, Johnsen HE, Beksac M, Cavo M, Goldschmidt H, Terpos E, Kyle RA, Anderson KC, Durie BG, Miguel JF. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2014;15(12):e538–48. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70442-5.
6. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2016;91(7):719–34. doi: 10.1002/ajh.24402.
7. Bradwell AR. Serum free light chain measurements move to center stage. *Clin Chem*. 2005;51(5):805–7. doi: 10.1373/clinchem.2005.048017.



8. Bradwell AR, Harding SJ, Fourrier NJ, Wallis GL, Drayson MT, Carr-Smith HD, Mead GP. Assessment of monoclonal gammopathies by nephelometric measurement of individual immunoglobulin kappa/lambda ratios. *Clin Chem.* 2009;55(9):1646–55. doi: 10.1373/clinchem.2009.123828.
9. van Rhee F, Bolejack V, Hollmig K, Pineda-Roman M, Anaissie E, Epstein J, Shaughnessy JD Jr, Zangari M, Tricot G, Mohiuddin A, Alsayed Y, Woods G, Crowley J, Barlogie B. High serum-free light chain levels and their rapid reduction in response to therapy define an aggressive multiple myeloma subtype with poor prognosis. *Blood.* 2007;110(3):827–32. doi: 10.1182/blood-2007-01-067728.
10. Bradwell AR, Carr-Smith HD, Mead GP, Tang LX, Showell PJ, Drayson MT, Drew R. Highly sensitive, automated immunoassay for immunoglobulin free light chains in serum and urine. *Clin Chem.* 2001;47(4):673–80.
11. Katzmann JA, Clark RJ, Abraham RS, Bryant S, Lymp JF, Bradwell AR, Kyle RA. Serum reference intervals and diagnostic ranges for free kappa and free lambda immunoglobulin light chains: relative sensitivity for detection of monoclonal light chains. *Clin Chem.* 2002;48(9):1437–44.
12. Snozek CL, Katzmann JA, Kyle RA, Dispenzieri A, Larson DR, Therneau TM, Melton LJ 3rd, Kumar S, Greipp PR, Clark RJ, Rajkumar SV. Prognostic value of the serum free light chain ratio in newly diagnosed myeloma: proposed incorporation into the international staging system. *Leukemia.* 2008;22(10):1933–7. doi: 10.1038/leu.2008.171.
13. Kyrtsolis MC, Maltezas D, Tzenou T, Koulieris E, Bradwell AR. Staging systems and prognostic factors as a guide to therapeutic decisions in multiple myeloma. *Semin Hematol.* 2009;46(2):110–7. doi: 10.1053/j.seminhematol.2009.02.004.
14. Bradwell A, Harding S, Fourrier N, Mathiot C, Attal M, Moreau P, Harousseau JL, Avet-Loiseau H. Prognostic utility of intact immunoglobulin Ig κ /Ig λ ratios in multiple myeloma patients. *Leukemia.* 2013;27(1):202–7. doi: 10.1038/leu.2012.159.
15. Любимова НВ, Турко ТА, Вотякова ОМ, Кушлинский НЕ. Свободные легкие цепи иммуноглобулинов в сыворотке крови больных моноклональными гаммапатиями. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2012;153(2):217–22.
16. Турко ТА, Любимова НВ, Агеева ТВ, Вотякова ОМ. Свободные легкие цепи иммуноглобулинов при множественной миеломе. Клиническая лабораторная диагностика. 2010;(9):29–29а.
17. Митина ТА, Голенков АК, Яздовский ВВ, Караулов АВ, Москалец ОВ, Клинушкина ЕФ, Катаева ЕВ, Трифонова ЕВ, Луцкая ТД, Дудина ГА, Высоцкая ЛЛ, Черных ЮБ, Захаров СГ, Белоусов КА, Фомин АМ, Когарко ИН. Кинетика свободных легких цепей иммуноглобулинов сыворотки крови у пациентов с множественной миеломой в процессе проведения курсов химиотерапии, включающих леналидомид. *Иммунология.* 2014;35(6):329–32.
18. Голенков АК, Трифонова ЕВ, Митина ТА, Москалец ОВ, Белоусов КА, Катаева ЕВ, Кедров АВ, Когарко ИН, Когарко БС, Яздовский ВВ, Караулов АВ. Значение исследования свободных легких цепей в спинномозговой жидкости при множественной миеломе, осложненной миелорадикулопатией. *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика.* 2016;9(3):345–6.
19. Larsen JT, Kumar SK, Dispenzieri A, Kyle RA, Katzmann JA, Rajkumar SV. Serum free light chain ratio as a biomarker for high-risk smoldering multiple myeloma. *Leukemia.* 2013;27(4):941–6. doi: 10.1038/leu.2012.296.
20. Sigurdardottir EE, Turesson I, Lund SH, Lindqvist EK, Mailankody S, Korde N, Björkholm M, Landgren O, Kristinsson SY. The Role of Diagnosis and Clinical Follow-up of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance on Survival in Multiple Myeloma. *JAMA Oncol.* 2015;1(2):168–74. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.23.

References

1. Willrich MA, Katzmann JA. Laboratory testing requirements for diagnosis and follow-up of multiple myeloma and related plasma cell dyscrasias. *Clin Chem Lab Med.* 2016;54(6):907–19. doi: 10.1515/ccml-2015-0580.
2. Murray DL, Ryu E, Snyder MR, Katzmann JA. Quantitation of serum monoclonal proteins: relationship between agarose gel electrophoresis and immunonephelometry. *Clin Chem.* 2009;55(8):1523–9. doi: 10.1373/clinchem.2009.124461.
3. Misra A, Mishra J, Chandramohan J, Sharma A, Raina V, Kumar R, Soni S, Chopra A. Old but still relevant: high resolution electrophoresis and immunofixation in multiple myeloma. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2016;32(1):10–7. doi: 10.1007/s12288-015-0605-3.
4. Dispenzieri A, Kyle R, Merlini G, Miguel JS, Ludwig H, Hajek R, Palumbo A, Jagannath S, Blade J, Lonial S, Dimopoulos M, Comenzo R, Einsele H, Barlogie B, Anderson K, Gertz M, Harousseau JL, Attal M, Tosi P, Sonneveld P, Boccadoro M, Morgan G, Richardson P, Sezer O, Mateos MV, Cavo M, Joshua D, Turesson I, Chen W, Shimizu K, Powles R, Rajkumar SV, Durie BG; International Myeloma Working Group. International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders. *Leukemia.* 2009;23(2):215–24. doi: 10.1038/leu.2008.307.
5. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, Kumar S, Hillengass J, Kastritis E, Richardson P, Landgren O, Paiva B, Dispenzieri A, Weiss B, LeLeu X, Zweegman S, Lonial S, Rosinol L, Zamagni E, Jagannath S, Sezer O, Kristinsson SY, Caers J, Usmani SZ, Lahuerta JJ, Johnsen HE, Beksac M, Cavo M, Goldschmidt H, Terpos E, Kyle RA, Anderson KC, Durie BG, Miguel JF. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014;15(12):e538–48. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70442-5.
6. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2016;91(7):719–34. doi: 10.1002/ajh.24402.
7. Bradwell AR. Serum free light chain measurements move to center stage. *Clin Chem.* 2005;51(5):805–7. doi: 10.1373/clinchem.2005.048017.
8. Bradwell AR, Harding SJ, Fourrier NJ, Wallis GL, Drayson MT, Carr-Smith HD, Mead GP. Assessment of monoclonal gammopathies by nephelometric measurement of individual immunoglobulin kappa/lambda ratios. *Clin Chem.* 2009;55(9):1646–55. doi: 10.1373/clinchem.2009.123828.
9. van Rhee F, Bolejack V, Hollmig K, Pineda-Roman M, Anaissie E, Epstein J, Shaughnessy JD Jr, Zangari M, Tricot G, Mohiuddin A, Alsayed Y, Woods G, Crowley J, Barlogie B. High serum-free light chain levels and their rapid reduction in response to therapy define an aggressive multiple myeloma subtype with poor prognosis. *Blood.* 2007;110(3):827–32. doi: 10.1182/blood-2007-01-067728.
10. Bradwell AR, Carr-Smith HD, Mead GP, Tang LX, Showell PJ, Drayson MT, Drew R. Highly sensitive, automated immunoassay for immunoglobulin free light chains in serum and urine. *Clin Chem.* 2001;47(4):673–80.
11. Katzmann JA, Clark RJ, Abraham RS, Bryant S, Lymp JF, Bradwell AR, Kyle RA. Serum reference intervals and diagnostic ranges for free kappa and free lambda immunoglobulin light chains: relative sensitivity for detection of monoclonal light chains. *Clin Chem.* 2002;48(9):1437–44.
12. Snozek CL, Katzmann JA, Kyle RA, Dispenzieri A, Larson DR, Therneau TM, Melton LJ 3rd, Kumar S, Greipp PR, Clark RJ, Rajkumar SV. Prognostic value of the serum free light chain



- ratio in newly diagnosed myeloma: proposed incorporation into the international staging system. *Leukemia*. 2008;22(10):1933–7. doi: 10.1038/leu.2008.171.
13. Kyrstsonis MC, Maltezas D, Tzenou T, Koulieris E, Bradwell AR. Staging systems and prognostic factors as a guide to therapeutic decisions in multiple myeloma. *Semin Hematol*. 2009;46(2):110–7. doi: 10.1053/j.seminhematol.2009.02.004.
 14. Bradwell A, Harding S, Fourrier N, Mathiot C, Attal M, Moreau P, Harousseau JL, Avet-Loiseau H. Prognostic utility of intact immunoglobulin Ig κ /Ig λ ratios in multiple myeloma patients. *Leukemia*. 2013;27(1):202–7. doi: 10.1038/leu.2012.159.
 15. Lyubimova NV, Turko TA, Votyakova OM, Kushlinskii NE. Serum immunoglobulin free light chains in patients with monoclonal gammopathies. *Bull Exp Biol Med*. 2012;153(2):249–54. doi: >10.1007/s10517-012-1688-6.
 16. Turko TA, Lyubimova NV, Ageeva TV, Votyakova OM. Immunoglobulin free light chains in multiple myeloma. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2010;(9):29–29a. Russian.
 17. Mitina TA, Golenkov AK, Yazdovsky VV, Karaulov AV, Moskalets OV, Klinushkina EF, Kataeva EV, Trifonova EV, Lutskey TD, Dudina GA, Vysotskay LL, Chernych JB, Zacharov SG, Belousov KA, Fomin AM, Kogarko IN. Kinetics of free light chains of immunoglobulins sera of patients with multiple myeloma in the chemotherapy process which includes lenalidomide. *Immunology*. 2014;35(6):329–32. Russian.
 18. Golenkov AK, Trifonova EV, Mitina TA, Moskalets OV, Belousov KA, Kataeva EV, Kedrov AV, Kogarko IN, Kogarko BS, Yazdovskii VV, Karaulov AV. Significance of studies of free light chain concentrations in cerebrospinal fluid for patients with multiple myeloma complicated by myeloradiculopathy. *Clinical Oncohematology. Basic Research and Clinical Practice*. 2016;9(3):345–6. Russian.
 19. Larsen JT, Kumar SK, Dispenzieri A, Kyle RA, Katzmann JA, Rajkumar SV. Serum free light chain ratio as a biomarker for high-risk smoldering multiple myeloma. *Leukemia*. 2013;27(4):941–6. doi: 10.1038/leu.2012.296.
 20. Sigurdardottir EE, Turesson I, Lund SH, Lindqvist EK, Mailankody S, Korde N, Björkholm M, Landgren O, Kristinsson SY. The role of diagnosis and clinical follow-up of monoclonal gammopathy of undetermined significance on survival in multiple myeloma. *JAMA Oncol*. 2015;1(2):168–74. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.23.

Free light chains of immunoglobulins in the diagnosis and prognosis of multiple myeloma

Lyubimova N.V.¹ • Timofeev Yu.S.¹ • Votyakova O.M.¹ • Kushlinskii N.E.¹

Background: Analysis of free light chains of immunoglobulins (FLC) in the serum is an effective method in the diagnosis of multiple myeloma. Plasma cells produce two types of FLC: κ - and λ -FLC. FLC, which are not incorporated into monoclonal intact immunoglobulins, are released into circulation, and then are filtered and reabsorbed in kidneys depending on their molecular weight. Circulating FLC commonly form homodimers, known as Bence-Jones protein, which is a biomarker of Bence-Jones multiple myeloma. According to the international guidelines, the ratio κ/λ FLC is an important diagnostic criterion of multiple myeloma. **Aim:** To evaluate the diagnostic and prognostic value of serum FLC in multiple myeloma patients. **Materials and methods:** We examined 118 patients with multiple myeloma, admitted to the Department of Hemoblastosis Chemotherapy of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center from 2010 to 2016, and 68 healthy men and women. Serum concentrations of FLC were measured with an immunoturbidimetric method using the test-system Freelite Human Lambda and Freelite Human Kappa (Binding Site Inc.). **Results:** The levels of monoclonal κ - or λ -FLC in patients with G₁, A₁-myeloma and Bence-Jones multiple myeloma were significantly

higher than those in the control group ($p < 0.005$). The diagnostic sensitivity of quantification of FLC and their ratio was 87.3% and 89.8%, and in combination with the use of immune electrophoresis it was close to 100%. Analysis of progression free survival and overall survival showed significant differences ($p < 0.04$) between the groups of patients according their κ/λ FLC ratio. The basal value of κ/λ FLC ratio of less than 0.04 and more than 140 was a predictor of unfavorable outcome. **Conclusion:** The inclusion of the determination of serum FLC into the assessment plan of patients with suspected monoclonal gammopathy makes it possible to increase diagnostic sensitivity of the available methods for paraprotein determination, as well as to monitor patients with non-secreting multiple myeloma. FLC analysis in multiple myeloma patients acquires special significance in the prognosis of remission, since the antitumor response based on their measurement is seen earlier than that based on the results of standard immunochemistry studies.

Key words: multiple myeloma, free light chains of immunoglobulins, diagnosis, prognosis

doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-2-102-108

Lyubimova Nina V. – Doctor of Biol. Sci., Professor, Leading Researcher, Laboratory of Clinical Biochemistry¹

✉ 24 Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russian Federation. Tel.: +7 (499) 324 11 69. E-mail: biochimia@mtu-net.ru

Timofeev Yuriy S. – MD, Physician, Laboratory of Clinical Biochemistry¹

Votyakova Olga M. – MD, PhD, Senior Researcher, Department of Hemoblastosis Chemotherapy¹

Kushlinskii Nikolay E. – MD, PhD, Professor, Member-Correspondent of Russian Academy of Sciences, Head of Laboratory of Clinical Biochemistry¹

¹N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center; 24 Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russian Federation