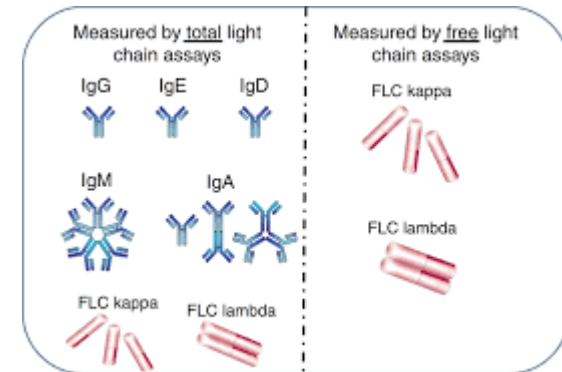
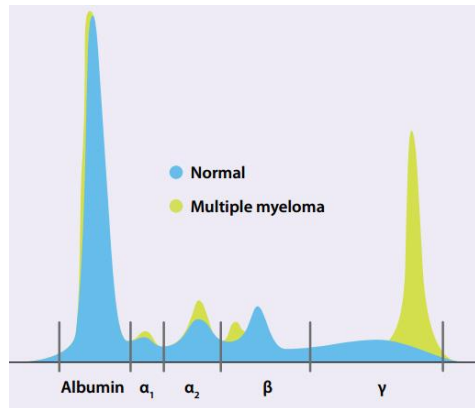


Hematoloji Kliniğinin Elektroforez Testi Konusunda Laboratuvardan Beklentileri

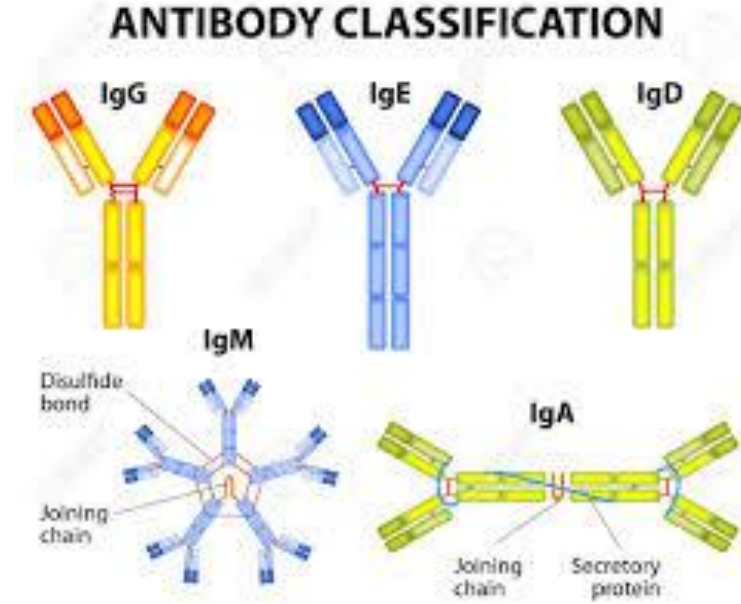
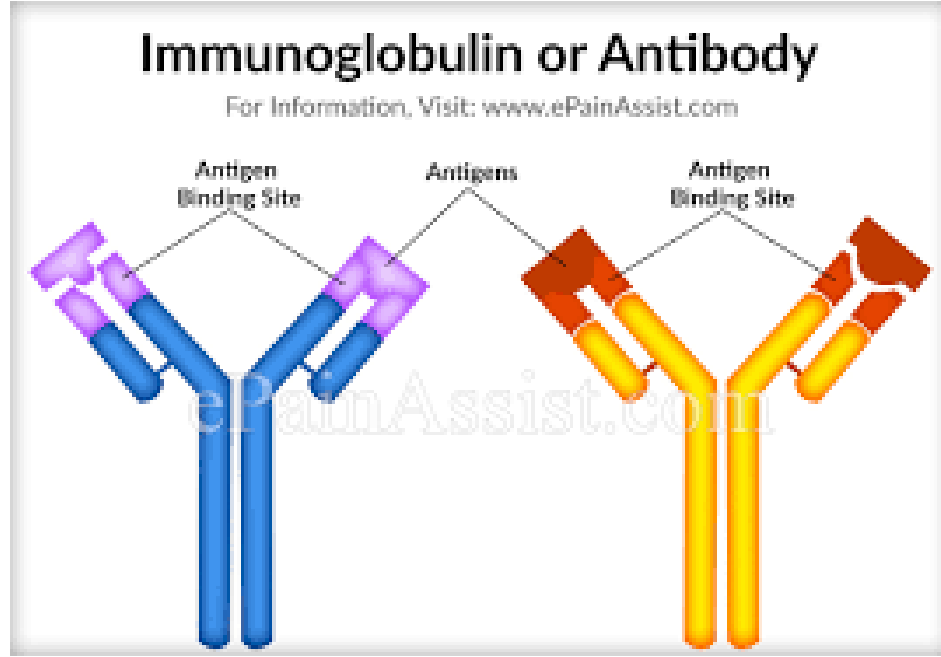
Dr. Merih Kızıl Çakar

12.06.2019

SBÜ Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Hastanesi
Hematoloji Kliniği



1959 : Heremans; İmmünglobülin: antikor aktivitesi olan yüksek moleküler ağırlıklı proteinler



- 5 farklı AZ izotipi : γ , α , μ , δ , ϵ
- 2 HZ izotipi : κ ve λ
- İmmünglobülin moleküllerinin yaklaşık olarak %60 κ zincir, %40 λ zinciridir.

İmmünglobülin artışı : -Monoklonal
- Poliklonal

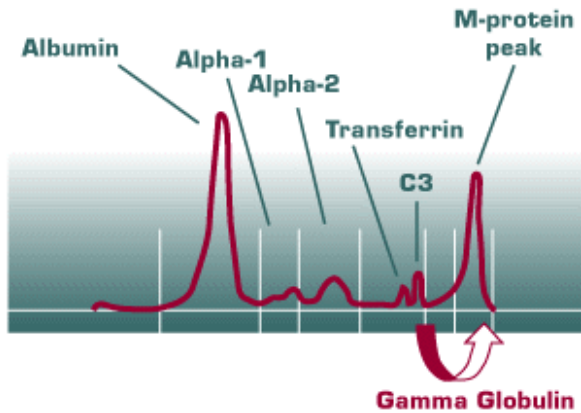
- **Poliklonal immünglobülinler** :Farklı immünglobülin üreten lenfoid hücrelerin birkaçının çoğalması
- **Monoklonal immünglobülinler**: Yapısal olarak benzerdir ve immünglobülin üreten lenfoid hücrelerin tek bir klonunun çoğalması

Monoklonal Gamopati

Plasma Cell Dyscrasias Synonyms



- Paraproteinemiler veya disproteinemiler olarak da bilinen monoklonal gamopatiler, farklılaşmış B lenfositlerin (plazma hücreleri) bir veya daha fazla klonun çoğalması ile karakterize bir grup hastalıktır.
- Bu hastalık grubunda **paraprotein** veya **monoklonal (M) protein** olarak bilinen, immünolojik olarak homojen immünglobülin üretimi ortak bulgudur.
- Dolaşımdaki M-proteini intakt immünglobülin olabildiği gibi sadece hafif zincir veya nadiren de olsa sadece ağır zincir olabilir



- Pentamerik IgM'den (~ 900.000 Dalton), monomerik serbest hafif zincirlere (~ 24.000 Dalton) kadar değişebilir.

Monoklonal gamopati ilişkili hastalıklar

Differential diagnosis for monoclonal gammopathy

Malignant

Plasma cell disease

- Monoclonal gammopathy of undetermined significance
- Multiple myeloma
- Smouldering multiple myeloma
- AL amyloidosis
- Other rarer malignant plasma cell disorders

B-cell (usually IgM) disease

- Lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenström macroglobulinemia
- Chronic lymphocytic leukemia
- Small lymphocytic lymphoma
- Marginal zone lymphoma
- Other indolent lymphomas (rare)

Benign

Autoimmune/Inflammatory disease

- Rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis
- Systemic lupus erythematosus, scleroderma, Sjögren syndrome
- Vasculitis, polymyalgia rheumatica
- Paraprotein-associated neuropathies

Infectious disease

- Viral infections (EBV, CMV, HIV, HBV, HCV)
- Severe acute infections
- Subacute or chronic infections (osteomyelitis, endocarditis, abscess)

Posttransplant effect

- Response to stem cell or solid organ transplantation

Monoclonal Gammopathies

Mayo Clinic

1960-2010

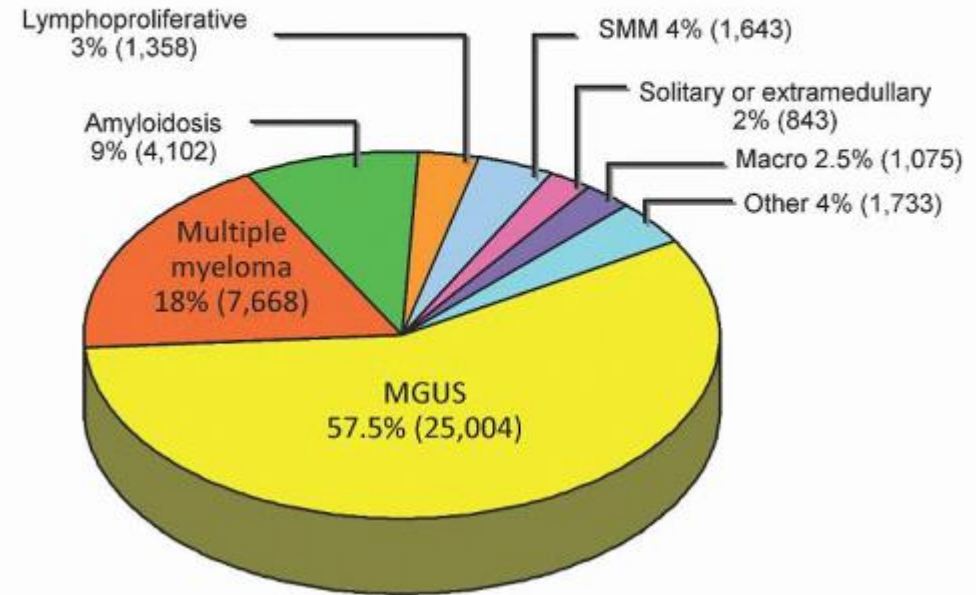


TABLE I. International Myeloma Working Group Diagnostic Criteria for Multiple Myeloma and Related Plasma Cell Disorders

Disorder	Disease definition
Non-IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS)	<p>All 3 criteria must be met:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Serum monoclonal protein (non-IgM type) <3 g/dL • Clonal bone marrow plasma cells <10%^a • Absence of end-organ damage such as hypercalcemia, renal insufficiency, anemia, and bone lesions (CRAB) that can be attributed to the plasma cell proliferative disorder
Smoldering multiple myeloma	<p>Both criteria must be met:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Serum monoclonal protein (IgG or IgA) ≥3 g/dL, or urinary monoclonal protein ≥500 mg per 24 h and/or clonal bone marrow plasma cells 10%–60% • Absence of myeloma defining events or amyloidosis
Multiple myeloma	<p>Both criteria must be met:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Clonal bone marrow plasma cells ≥10% or biopsy-proven bony or extramedullary plasmacytoma • Any one or more of the following myeloma defining events: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Evidence of end organ damage that can be attributed to the underlying plasma cell proliferative disorder, specifically: <ul style="list-style-type: none"> ■ Hypercalcemia: serum calcium >0.25 mmol/L (>1 mg/dL) higher than the upper limit of normal or >2.75 mmol/L (>11 mg/dL) ■ Renal insufficiency: creatinine clearance <40 mL per minute or serum creatinine >177 μmol/L (>2 mg/dL) ■ Anemia: hemoglobin value of >2 g/dL below the lower limit of normal, or a hemoglobin value <10 g/dL ■ Bone lesions: one or more osteolytic lesions on skeletal radiography, computed tomography (CT), or positron emission tomography-CT (PET-CT) ◦ Clonal bone marrow plasma cell percentage ≥60% ◦ Involved: uninvolved serum free light chain (FLC) ratio ≥100 (involved free light chain level must be ≥100 mg/L) ◦ >1 focal lesions on magnetic resonance imaging (MRI) studies (at least 5 mm in size)
IgM Monoclonal gammopathy of undetermined significance (IgM MGUS)	<p>All three criteria must be met:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Serum IgM monoclonal protein <3 g/dL • Bone marrow lymphoplasmacytic infiltration <10% • No evidence of anemia, constitutional symptoms, hyperviscosity, lymphadenopathy, or hepatosplenomegaly that can be attributed to the underlying lymphoproliferative disorder.

Light Chain MGUS

- All criteria must be met:
- Abnormal FLC ratio (<0.26 or >1.65)
- Increased level of the appropriate involved light chain (increased kappa FLC in patients with ratio >1.65 and increased lambda FLC in patients with ratio <0.26)
- No immunoglobulin heavy chain expression on immunofixation
- Absence of end-organ damage that can be attributed to the plasma cell proliferative disorder
- Clonal bone marrow plasma cells <10%
- Urinary monoclonal protein <500 mg/24 h

Solitary plasmacytoma

All four criteria must be met

- Biopsy proven solitary lesion of bone or soft tissue with evidence of clonal plasma cells
- Normal bone marrow with no evidence of clonal plasma cells
- Normal skeletal survey and MRI (or CT) of spine and pelvis (except for the primary solitary lesion)
- Absence of end-organ damage such as hypercalcemia, renal insufficiency, anemia, or bone lesions (CRAB) that can be attributed to a lympho-plasma cell proliferative disorder

Solitary Plasmacytoma with minimal marrow involvement^b

All four criteria must be met

- Biopsy proven solitary lesion of bone or soft tissue with evidence of clonal plasma cells
- Clonal bone marrow plasma cells <10%

Disorder

Disease definition

- Normal skeletal survey and MRI (or CT) of spine and pelvis (except for the primary solitary lesion)
- Absence of end-organ damage such as hypercalcemia, renal insufficiency, anemia, or bone lesions (CRAB) that can be attributed to a lympho-plasma cell proliferative disorder

Systemic AL amyloidosis	<p data-bbox="570 182 907 208">All four criteria must be met:</p> <ul data-bbox="601 222 1630 434" style="list-style-type: none"> <li data-bbox="601 222 1630 279">• Presence of an amyloid-related systemic syndrome (such as renal, liver, heart, gastrointestinal tract, or peripheral nerve involvement) <li data-bbox="601 282 1630 339">• Positive amyloid staining by Congo red in any tissue (e.g., fat aspirate, bone marrow, or organ biopsy) <li data-bbox="601 342 1630 434">• Evidence that amyloid is light-chain related established by direct examination of the amyloid using Mass Spectrometry (MS)-based proteomic analysis, or immunoelectronmicroscopy, and 	[20,30]
POEMS syndrome	<ul data-bbox="601 462 1651 611" style="list-style-type: none"> <li data-bbox="601 462 1651 611">• Evidence of a monoclonal plasma cell proliferative disorder (serum or urine M protein, abnormal free light chain ratio, or clonal plasma cells in the bone marrow).Note: Approximately 2 to 3% of patients with AL amyloidosis will not meet the requirement for evidence of a monoclonal plasma cell disorder listed above; the diagnosis of AL amyloidosis must be made with caution in these patients. <p data-bbox="570 619 871 645">All 4 criteria must be met</p> <ul data-bbox="601 659 1651 1179" style="list-style-type: none"> <li data-bbox="601 659 810 685">• Polyneuropathy <li data-bbox="601 688 1452 714">• Monoclonal plasma cell proliferative disorder (almost always <i>lambda</i>) <li data-bbox="601 716 1228 742">• Any one of the following three other <u>Major</u> criteria: <ol data-bbox="631 745 1381 839" style="list-style-type: none"> <li data-bbox="631 745 922 771">1. Sclerotic bone lesions <li data-bbox="631 773 896 799">2. Castleman's disease <li data-bbox="631 802 1381 839">3. Elevated levels of vascular endothelial growth factor (VEGF)^a <li data-bbox="601 842 1651 1179">• Any one of the following six Minor Criteria <ol data-bbox="631 873 1651 1179" style="list-style-type: none"> <li data-bbox="631 873 1457 899">1. Organomegaly (splenomegaly, hepatomegaly, or lymphadenopathy) <li data-bbox="631 902 1457 928">2. Extravascular volume overload (edema, pleural effusion, or ascites) <li data-bbox="631 931 1574 956">3. Endocrinopathy (adrenal, thyroid, pituitary, gonadal, parathyroid, pancreatic)^b <li data-bbox="631 959 1584 1025">4. Skin changes (hyperpigmentation, hypertrichosis, glomeruloid hemangiomas, plethora, acrocyanosis, flushing, white nails) <li data-bbox="631 1028 810 1053">5. Papilledema <li data-bbox="631 1056 1651 1179">6. Thrombocytosis/polycythemiaNote: Not every patient meeting the above criteria will have POEMS syndrome; the features should have a temporal relationship to each other and no other attributable cause. Anemia and/or thrombocytopenia are distinctively unusual in this syndrome unless Castleman disease is present. 	[31,32]

New IMWG Criteria for MM diagnosis

Clonal bone marrow plasma cells $\geq 10\%$ or biopsy-proven bony or extramedullary plasmacytoma
PLUS a myeloma defining event:

One or more biomarkers of malignancy:

- Clonal bone marrow plasma cells $\geq 60\%$
- **Involved:uninvolved sFLC ratio $\geq 100^*$**
- >1 focal lesion on MRI studies

* Involved **Freelite** concentration must be $\geq 100\text{mg/L}$

OR

Evidence of end-organ damage that can be attributed to the underlying plasma cell proliferative disorder:

- Hypercalcaemia
 - **R**enal insufficiency
 - **A**naemia
 - **B**one lesions
- } **CRAB** features

CRAB



Evidence of end-organ damage:

- **Calcium level elevation**
 - $> 11 \text{ mg/dL}$ or $1 \text{ mg/dL} > \text{ULN}$
- **Renal insufficiency**
 - Creatinine clearance $< 40 \text{ mL/min}$ or creatinine $> 2 \text{ mg/dL}$
- **Anemia**
 - Hemoglobin $< 10 \text{ g/dL}$ or $2 \text{ g/dL} < \text{ULN}$
- **Bone lesions**
 - Lytic bone lesions by skeletal survey or PET/CT

Table 2. Diagnostic Tests for Multiple Myeloma

<i>Initial tests</i>	<i>Confirmatory tests</i>	<i>Tests performed by oncology consultant</i>	<i>Tests indicated in special circumstances</i>
Complete blood count with differential Serum albumin, calcium, creatinine, electrolytes, and urea nitrogen	24-hour urine protein Beta ₂ -microglobulin Lactate dehydrogenase Serum free light chain assay Serum immunofixation electrophoresis Serum protein electrophoresis* Serum quantitative immunoglobulins Skeletal survey† Urine immunofixation electrophoresis Urine protein electrophoresis	Bone marrow aspirate and biopsy with cytogenetics, flow cytometry, fluorescence in situ hybridization, and/or immunohistochemistry	Bone densitometry PET/CT or whole-body MRI Serum viscosity Tissue biopsy of bony or other lesion

MRI = magnetic resonance imaging; PET/CT = positron emission tomography/computed tomography.

**—A plain language summary on protein electrophoresis for physicians is available at <http://www.aafp.org/afp/2005/0101/p105.html>.*

†—Some authorities recommend MRI or PET/CT as initial imaging; current published guidelines still recommend plain film skeletal survey as the initial evaluation, especially for the family physician.

Information from references 10 through 12.

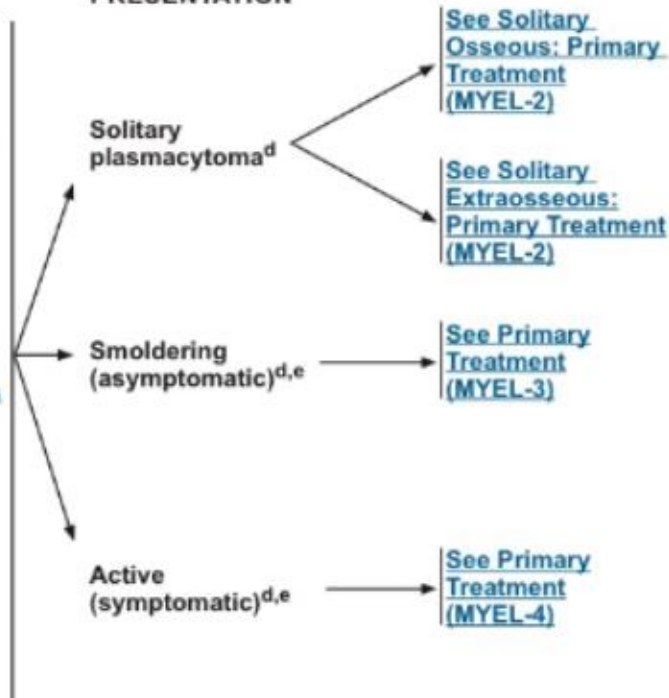
INITIAL DIAGNOSTIC WORKUP

- History and physical exam
- CBC, differential, platelet count
- Exam of peripheral blood smear
- Serum BUN/creatinine, electrolytes, albumin,^a and calcium
- Creatinine clearance (calculated or measured directly)
- Serum uric acid
- Serum LDH^a and beta-2 microglobulin^a
- Serum quantitative immunoglobulins, serum protein electrophoresis (SPEP), serum immunofixation electrophoresis (SIFE)
- 24-h urine for total protein, urine protein electrophoresis (UPEP), urine immunofixation electrophoresis (UIFE)
- Serum free light chain (FLC) assay
- Skeletal survey or whole body low-dose CT scan^{b,c}
- Unilateral bone marrow aspirate + biopsy, including bone marrow immunohistochemistry and/or bone marrow flow cytometry
- Metaphase cytogenetics on bone marrow
- Plasma cell FISH^a [del 13, del 17p13, t(4;14), t(11;14), t(14;16), t(14;20), 1q21 amplification], 1p abnormality

Useful In Certain Circumstances

- Whole body or skeletal MRI or whole body FDG PET/CT scan^{b,c}
- Tissue biopsy to diagnose a solitary osseous or extraosseous plasmacytoma
- Plasma cell proliferation
- Serum viscosity
- HLA typing
- Echocardiogram
- Evaluate for light chain amyloidosis, if appropriate
[See NCCN Guidelines for Systemic Light Chain Amyloidosis](#)

CLINICAL PRESENTATION



^a These tests are essential for R-ISS staging.

^b Additional testing (whole body or skeletal MRI or whole body FDG PET/CT scan) is recommended to discern active from smoldering myeloma, if skeletal survey is negative. If FDG PET/CT has been done, then skeletal survey is not needed.

^c Consider using the same imaging modality used during the initial workup for the follow-up assessments.

^d [See Staging Systems for Multiple Myeloma \(MYEL-A\)](#).

^e [See Definition of Multiple Myeloma \(Smoldering and Active\) \(MYEL-B\)](#).

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.



RESPONSE CRITERIA FOR MULTIPLE MYELOMA
(Revised based on the new criteria by International Myeloma Working Group [IMWG])

IMWG criteria for response assessment including criteria for minimal residual disease (MRD)	
Response Category ^a	Response Criteria
IMWG MRD criteria (requires a complete response as defined below)	
Sustained MRD-negative	MRD negativity in the marrow (next-generation flow [NGF], next-generation sequencing [NGS], or both) and by imaging as defined below, confirmed minimum of 1 year apart. Subsequent evaluations can be used to further specify the duration of negativity (eg, MRD-negative at 5 years). ^b
Flow MRD-negative	Absence of phenotypically aberrant clonal plasma cells by NGF ^c on bone marrow aspirates using the EuroFlow standard operation procedure for MRD detection in multiple myeloma (or validated equivalent method) with a minimum sensitivity of 1 in 10 ⁵ nucleated cells or higher.
Sequencing MRD-negative	Absence of clonal plasma cells by NGS on bone marrow aspirate in which presence of a clone is defined as less than two identical sequencing reads obtained after DNA sequencing of bone marrow aspirates using a validated equivalent method with a minimum sensitivity of 1 in 10 ⁵ nucleated cells ^d or higher.
Imaging plus MRD-negative	MRD negativity as defined by NGF or NGS plus disappearance of every area of increased tracer uptake found at baseline or a preceding FDG PET/CT or decrease to less mediastinal blood pool standardized uptake value (SUV) or decrease to less than that of surrounding normal tissue. ^e
Standard IMWG response criteria ^f	
Stringent complete response	Complete response as defined below plus normal FLC ratio ^g and absence of clonal cells in bone marrow biopsy by immunohistochemistry (κ/λ ratio ≤4:1 or ≥1:2 for κ and λ patients, respectively, after counting ≥100 plasma cells). ^h
Complete response ⁱ	Negative immunofixation on the serum and urine and disappearance of any soft tissue plasmacytomas and <5% plasma cells in bone marrow aspirates.
Very good partial response	Serum and urine M-protein detectable by immunofixation but not on electrophoresis or ≥90% reduction in serum M-protein plus urine M-protein level <100 mg per 24 h.
Partial response	≥50% reduction of serum M-protein plus reduction in 24-h urinary M-protein by ≥90% or to <200 mg per 24 h. If the serum and urine M-protein are unmeasurable, a ≥50% decrease in the difference between involved and uninvolved FLC levels is required in place of the M-protein criteria. If serum and urine M-protein are unmeasurable, and serum-free light assay is also unmeasurable, ≥50% reduction in plasma cells is required in place of M-protein, provided baseline bone marrow plasma-cell percentage was ≥30%. In addition to these criteria, if present at baseline, a ≥50% reduction in the size (sum of the products of the maximal perpendicular diameters [SPD] of measured lesions) ^j of soft tissue plasmacytomas is also required.
Minimal response	≥25% but ≤49% reduction of serum M-protein and reduction in 24-h urine M-protein by 50%–89%. In addition to the above listed criteria, if present at baseline, a 25%–49% reduction in SPD ^j of soft tissue plasmacytomas is also required.

Reprinted from The Lancet Oncology, 17: Kumar S, Paiva B, Anderson K, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma, e328–46, Copyright (2016), with permission from Elsevier.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

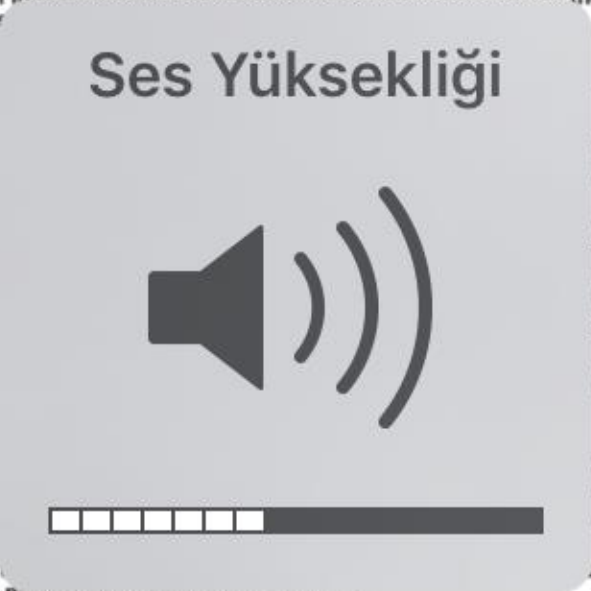
[Continued](#)
[Footnotes](#)

MYEL-D
1 OF 3

RESPONSE CRITERIA FOR MULTIPLE MYELOMA

(Revised based on the new criteria by International Myeloma Working Group [IMWG])

Response Category ^a	Response Criteria
Stable disease	Not recommended for use as an indicator of response; stability of disease is best described by providing the time-to-progression estimates. Not meeting criteria for complete response, very good partial response, partial response, minimal response, or progressive disease.
Progressive disease ^{k,l}	Any one or more of the following criteria: Increase of 25% from lowest confirmed response value in one or more of the following criteria: Serum M-protein (absolute increase) Serum M-protein increase (relative increase) Urine M-protein (absolute increase) In patients without measurable involved FLC levels, bone marrow plasma-cell percentage must be $\geq 10\%$; In patients without measurable involved FLC levels, bone marrow plasma-cell percentage must be $\geq 10\%$; Appearance of a new lesion > 1 cm in diameter, or $\geq 50\%$ increase in the longest diameter of a lesion if this is the only measure of disease.
Clinical relapse	Clinical relapse requires the presence of any of the following: Direct indicators of disease progression (CRAB features): Time to progression of disease in clinical practice; Development of new lytic bone lesions; Definite increase in total calcium as measured by serum; Hypercalcemia (> 11 mg/dL); Decrease in hemoglobin; Rise in serum creatinine; Hyperviscosity related to myeloma-related conditions; and attributable to myeloma;
Relapse from complete response (to be used only if the endpoint is disease-free survival)	Any one or more of the following criteria: Reappearance of serum or urine M-protein by immunofixation or electrophoresis; Development of $\geq 5\%$ plasma cells in the bone marrow; Appearance of any other sign of progression (ie, new plasmacytoma, lytic bone lesion, or hypercalcemia) (see above).
Relapse from MRD negative (to be used only if the endpoint is disease-free survival)	Any one or more of the following criteria: Loss of MRD negative state (evidence of clonal plasma cells on NGF or NGS, or positive imaging study for recurrence of myeloma); Reappearance of serum or urine M-protein by immunofixation or electrophoresis; Development of $\geq 5\%$ clonal plasma cells in the bone marrow; Appearance of any other sign of progression (ie, new plasmacytoma, lytic bone lesion, or hypercalcemia).



Reprinted from The Lancet Oncology, 17: Kumar S, Paiva B, Anderson K, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma, e328–46, Copyright (2016), with permission from Elsevier.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Footnotes

Monoklonal Protein Nasıl Tespit Edilir ve Ölçülür?

- Monoklonal proteinler kanda ve/veya idrarda tespit edilebilir ve ölçülebilirler.
- Monoklonal proteinlerin taranması, nitelendirilmesi ve miktarının belirlenmesi için çok sayıda teknik vardır.
- Bu teknikler maliyet, kolaylık ve sensitivitelere göre değişir.

- 1990 yıllarına kadar monoklonal gamopatilerin tanımlanmasında:
 - serum protein elektroforez(SPE),
 - immünelektroforez (IEF),
 - immünfiksasyon elektroforez(IFE)
 - serumda immünglobülin ağır zincirlerin nefelometrik ölçümü
- MGUS ve MM hastaların çoğunda bu ölçümler yeterli
- Fakat **AL** olan hastaların çoğunluğu ve **non-sekratuar veya oligosekratuar miyelom** hastalarının %3' den fazlası için yetersiz

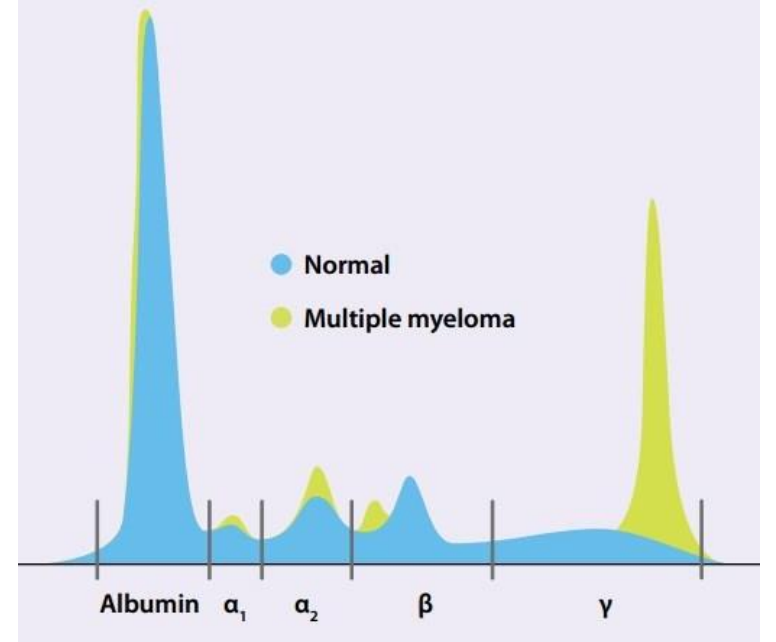
- 2001: **Serbest immünglobülin hafif zincir (κ ve λ)** ticari kit (The Binding Site, İngiltere) (nefelometrik ve türbidimetrik)
- κ ve λ serbest hafif zincirlerin kantitatif ölçümleri, serbest κ/λ oranı (Free light chain, FLC veya “Freelite”)

Serum Protein Elektroforezi (SPE)

- Monoklonal protein varlığını araştırmak için en değerli test
- Artmış total serum proteini saptanan hastalar için de değerlidir

Serum Protein Elektrofrezinin endikasyonları

- Primer olarak monoklonal gamopati tarama testi
- Açıklanamayan periferel nöropati
- Açıklanamayan anemi/sırt ağrısı/halsizlik/zayıflık
- Hipergamaglobulinemi/ hipogamaglobülinemi
- >40 yaş hastalarda ağır proteinüri
- Açıklanamayan patolojik kırık veya litik lezyonlar
- İdrarda Bence Jones proteini varlığı



Plazmada farklı yapı ve fonksiyona sahip yüzlerce protein bulunur (**plazma proteinleri**)

Bazıları basit polipeptid yapıda olduğu halde, bazıları ise immünglobülinler gibi büyük ve karmaşık yapıya sahiptir

Grup	Protein	MA (kD)	Fonksiyonu
Albumin		67	Osmotik basıncın korunması; yağ asitleri, bilirubin, safra asitleri, steroid hormonlar, ilaç ve inorganik iyonların taşınması
α1- globulinler:	Antitripsin	51	Tripsin ve diğer proteazların inhibitörü
	Antikimotripsin	58-68	Kimotripsin inhibitörü
	Lipoprotein (HDL)	200-400	Lipid taşınması
	Protrombin	72	Faktör II, trombin öncülü
	Transkortin	51	Kortizol, kortikosteron ve progesteronun taşınması
	Asit glikoprotein	44	Progesteronun taşınması
α2- globulinler:	Troksin-bağlayıcı globulin	54	İyodotironinlerinin taşınması
	Seruloplazmin	135	Bakır iyonların taşınması
	Antitrombin III	58	Kan pıhtılaşma inhibitörü
	Haptoglobin	100	Hemoglobin bağlayıcı
	Kolinesteraz	350	Kolin esterlerin parçalanması
	Plasminojen	90	Plazmin öncülü, kan pıhtılaşmasının bozulması
	Makroglobulin	725	Proteaz bağlayıcı, çinko iyonların transportu
	Retinol-bağlayıcı protein	21	Vitamin A'nın transportu
	Vitamin D-bağlayıcı protein	52	Kalsiyumun transportu
	β-Globulinler:	Lipoprotein (LDL)	2.000-4.500
Transferrin		80	Demir iyonların taşınması
Fibrinojen		340	Koagülasyon faktör-I
Sex hormon-binding globulin		65	Testosteron ve estradiolin taşınması
Transkobalamin		38	Vitamin B12'in taşınması
C-reactif protein		110	Kompleman aktivasyonu
γ-Globulinler:	IgG	150	Geç antikorlar
	IgA	162	Mukoza-koruyucu antikor
	IgM	900	Erken antikorlar
	IgD	172	B-lenfosit reseptörler
	IgE	196	Reagin

Serum protein elektroforezi (SPE)

- Rutin elektroforez teknikleri
 - a) Agaroz jel elektroforezi
 - Jelin dansitometrik taraması ile kantite edilir
 - b) Kapiller elektroforez



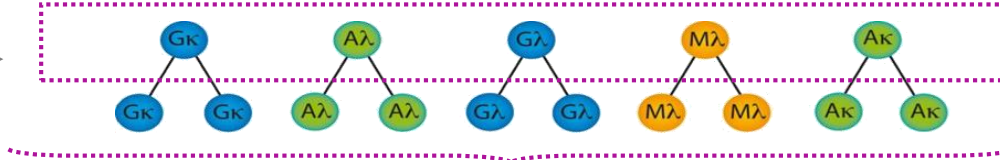
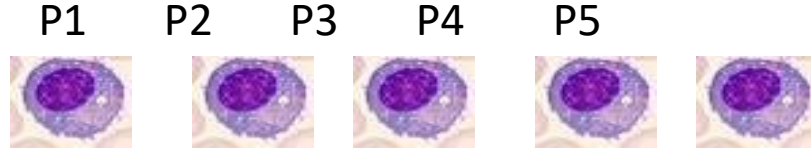
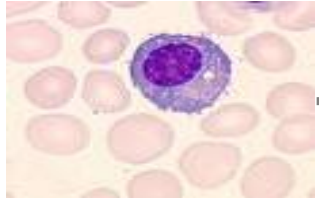
- Avantajları
 - Hızlı
 - Gerekli örnek hacmi çok düşük
 - Otomatize
- Dezavantajları
 - Nötral örnekler ayırt edilemez
 - Isınma
 - Maliyet daha yüksektir

Patolojik SPE paternleri

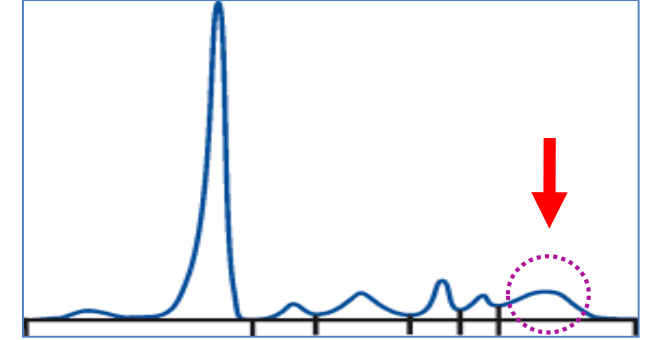
- Monoklonal gamopati (gamma, beta veya alfa-2 bölgesinde M-proteini saptanır)
- Biklonal gamopati
- Poliklonal gamopati
 - Karaciğer hastalığı
 - Bağı dokusu hastalığı
 - Kronik enfeksiyon
 - Hematolojik hastalık
 - Hematolojik olmayan malignansi
 - Diğer
- Hipogammaglobulinemi
- Diğerleri
 - Azalmış albümin ve artmış alfa-1 ve alfa-2 globulinler (enfeksiyon veya metastatik malignansi)
 - Alfa-1 globulinde belirgin azalma (alfa-1 antitripsin eksikliği)
 - İki albümin bandı (bisalbüminemi)

Monoklonal immünglobulin ve serum protein elektroforezi

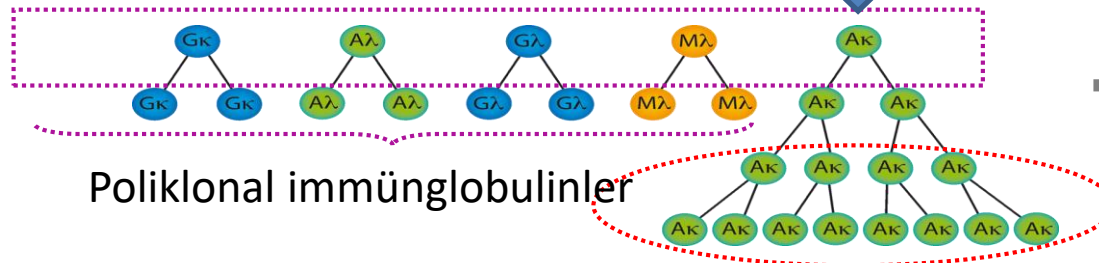
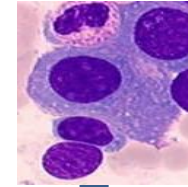
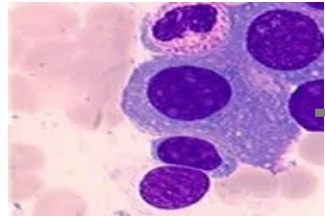
Normal plazma hücreleri



Poliklonal immünglobulinler

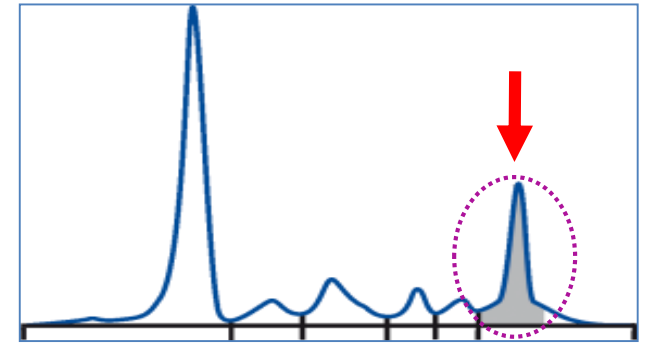


Bir plazma hücrelerinin malign transformasyonu

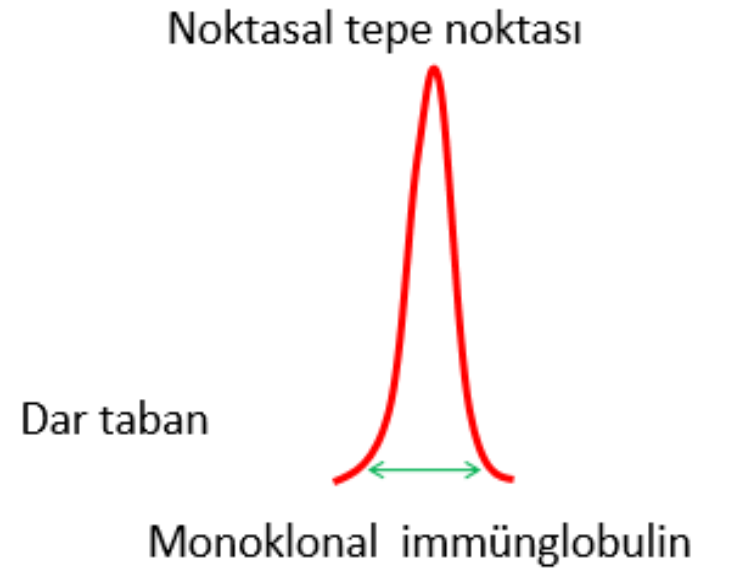
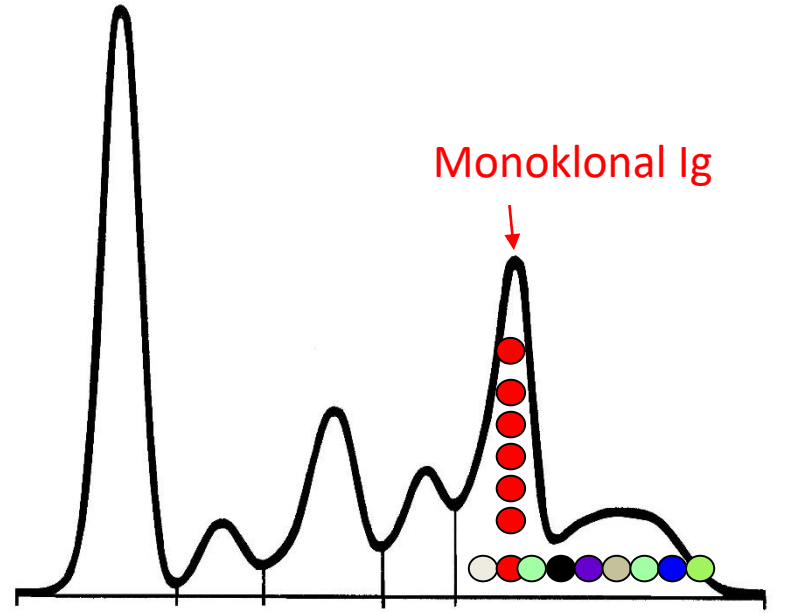
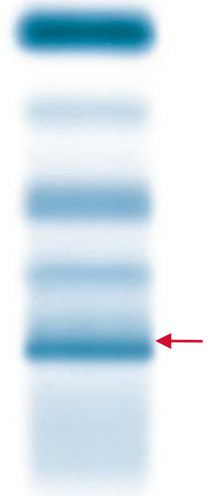
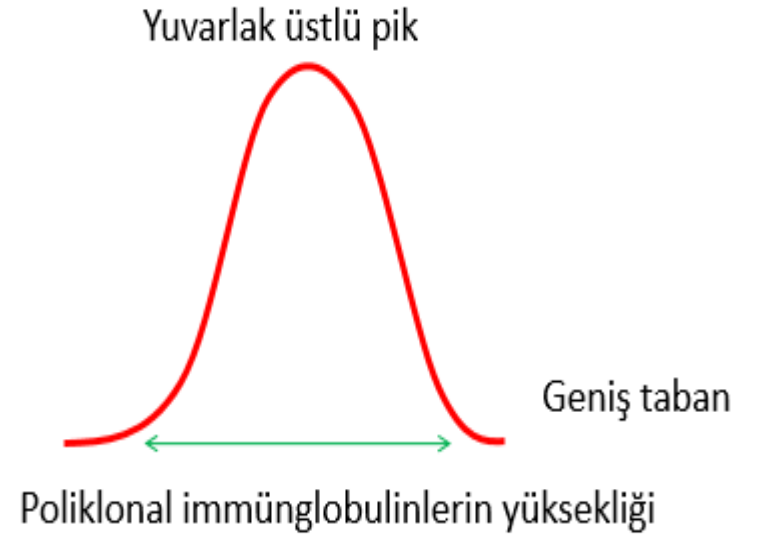
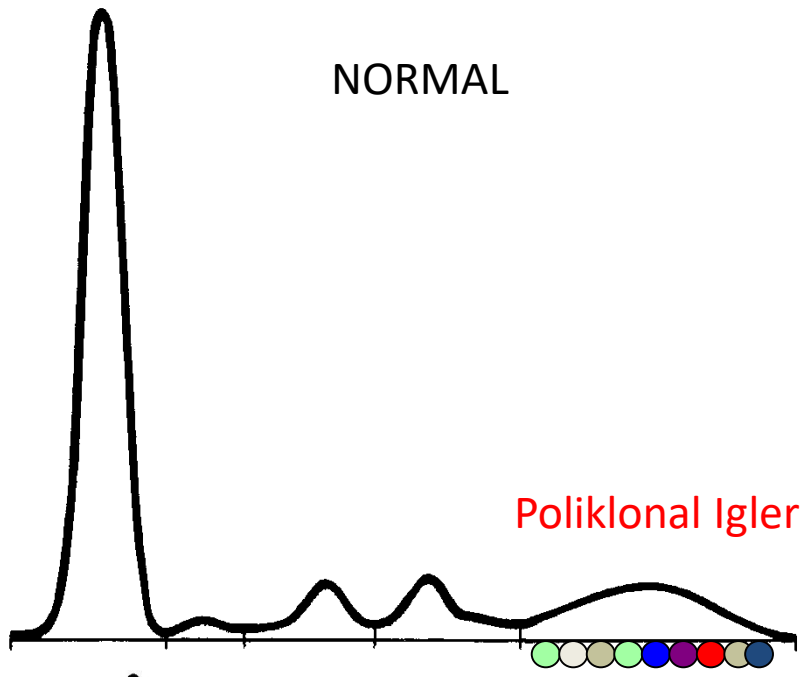


Poliklonal immünglobulinler

Monoklonal immünglobulin



Serum protein elektroforezinde kalitatif ve/veya kantitatif deęişiklikler



Protein elektroforezinde en sık interferans nedenleri

- Fibrinojen
- Hemoliz
- Kontrast boyları
- Antifungal 5-florositozin
- Antibiyotikler
- Heterofil antikorlar
- Jelatin bazlı plazma ikameleri
- Poliklonal IgG₄ benzerleri
- Hidroksikobalamin
- Monoklonal tedaviler**

SPE – M-proteini için yanlış negatif sonuçlar

- M-proteini diğer plazma ile kompleks yapabilir veya IgM dimer ve pentamerleri, IgA polimerleri veya IgG agregatları varlığında poliklonal benzeri bir patern olabilir
- Monoklonal hafif zincirler saptanamayacak miktarda olabilir
- IgD veya IgE miyeloma olgularında M-proteini gözden kaçabilir

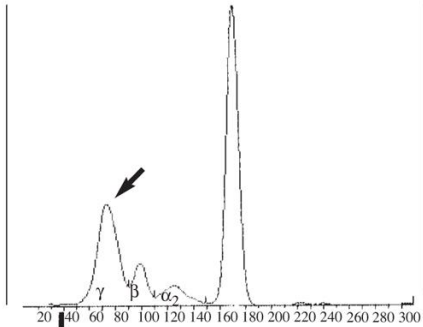
SPEP

- Avantajları
 - Basit manuel semiotomatik metod
 - Kantitatif (dansitometrik olarak ölçülür)
- Dezavantajları
- -M protein miktarını ölçer fakat mevcut M protein tipini saptayamaz
 - İnsensitif, hafif zincir tespit etme limiti 500–2,000 mg/L

İdrar Protein Elektroförez (UPEP)

Normalde idrarda bulunan proteinler

- Albümin (<20 mg)
- Tamm - Horsfall proteini (<75mg)
 - Henle kulpu ve distal tübülde sentez ve sekrete edilir.
- Diğer:
 - Hafif zincir immünglobülinler
 - Ürokinaz
 - Müramidaz
 - Alkalen fosfataz



Şekil 3. İdrar protein elektroforezi.

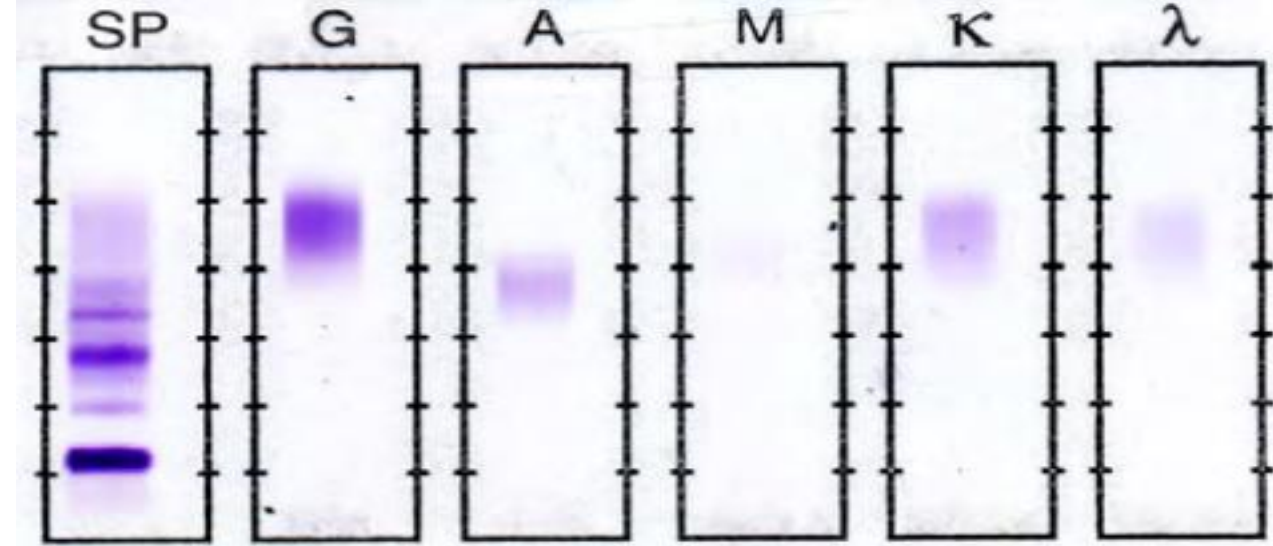
- 24 saatlik idrar
- Buzdolabında 14 gün, donmuş 7 gün stabildir.
- M-protein miktarını ölçer ancak mevcut olan M-protein türünü tespit edemezler
- MM hastalarında tanı ve takip de kullanılır
- M protein varlığı ve immunfikasasyon elektroforezi le birlikte değerlendirilir .

UPEP

- Avantajları
 - Basit manuel semiotomatik, tam otomatik metod
 - Kantitatif
- Desavantajları
 - Böbrek fonksiyonundan etkilenir
 - 24 saatlik idrar toplamada zorluk
 - Subjektif değerlendirme
 - Kötü tekrarlanabilirlik sonuçları

İMMÜNİKSASYON ELEKTROFOREZ(IFE)

- İlk olarak 1964 yılında Alfonso tarafından tanımlanmış
 - Serum proteinleri elektroforezle ayrılır
 - Spesifik antikolarla (Ig G, A, M ile K ve L) işlem yapılır
 - Pozitifse presipitasyon bandı oluşur
 - Presipite olmayanlar yıkanarak uzaklaştırılır
 - Boyama işlemi yapılır
 - M-proteinini 200 mg/L'ye dek saptayabilir
- Alt tipler IFE'de bantlar şeklinde tespit edilir, IFE SPEP ten daha sensitif olmasına rağmen M-protein alt tipinin miktarını tayin edemez.



Normal görünüm

En koyu IgG boyanır

Bunu daha hafif IgA izleyebilir

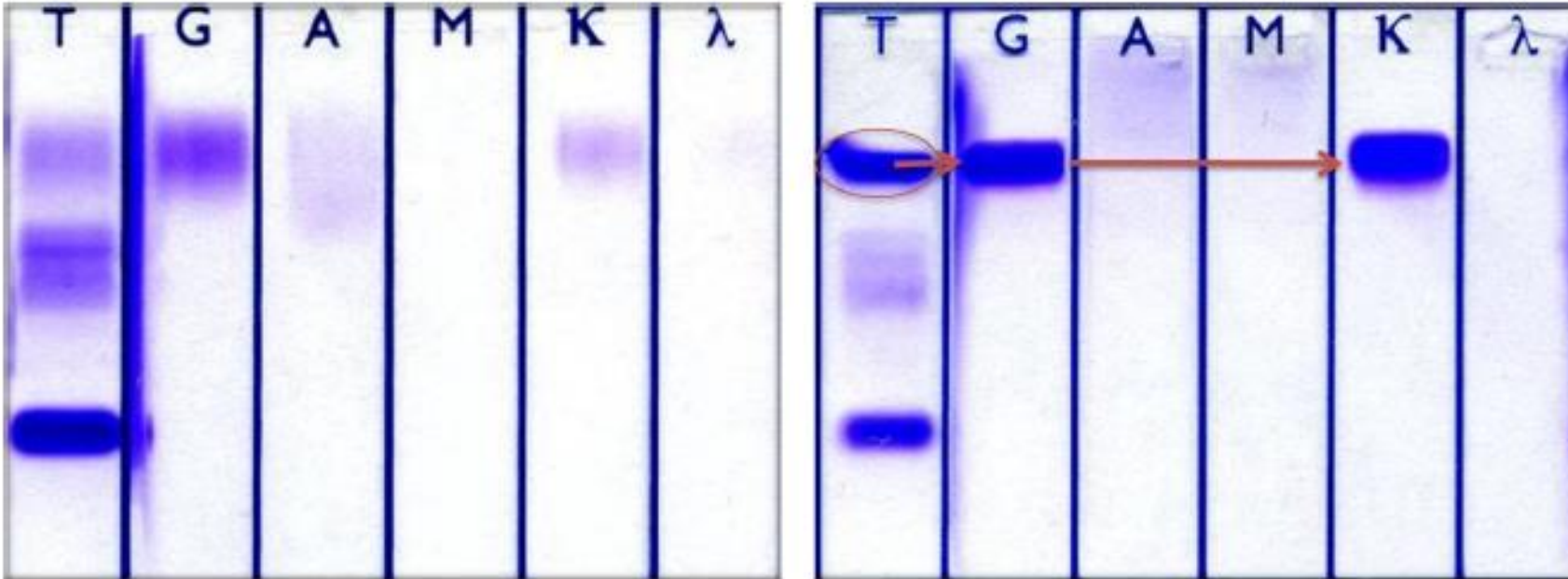
IgM boyanmaz veya belli belirsiz

K > L (K ve L görünümünde uygunsuzluk varsa M-proteini için dikkat!)

Genellikle kappa ve IgG bandlarının renk şiddeti en fazladır. IgA ve lambda daha az boyanır iken, IgM soluk olan banddır.

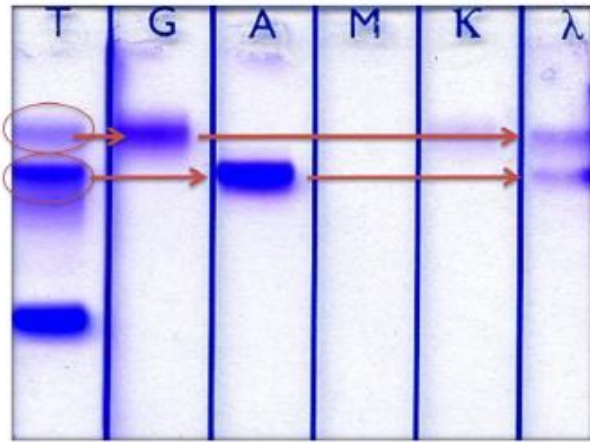
A) Monoklonal band görülmeyen normal serum IFE örneği

B) Monoklonal IgG-Kappa bandının görüldüğü serum IFE örneği

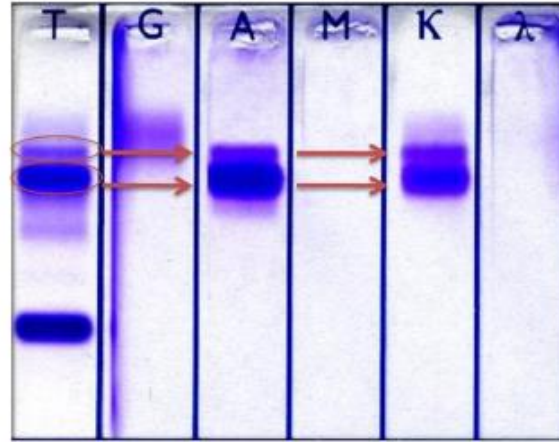


A

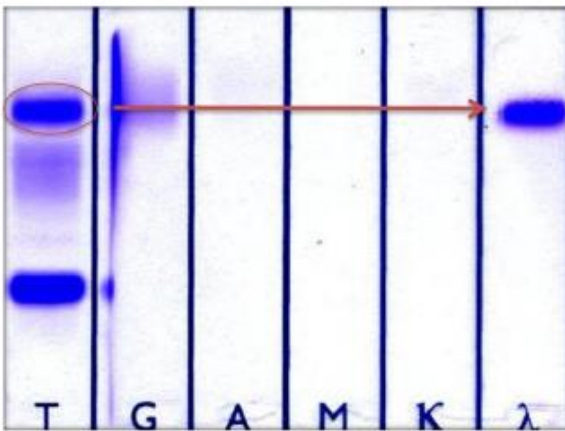
B



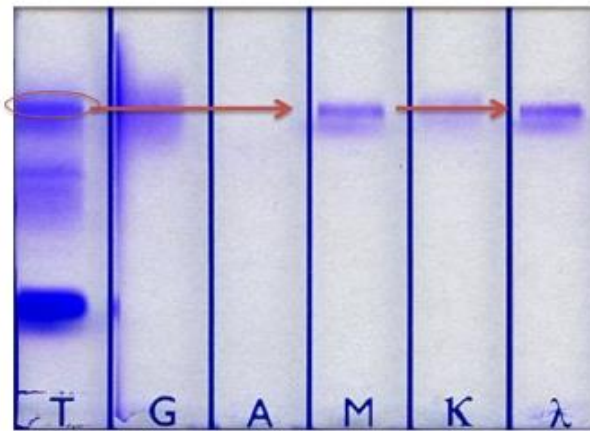
A



B



C



D

A) Monoklonal IgG-Lambda ve IgA-Lambda

B) Biklonal IgA-Kappa

C) Monoklonal Lambda serbest hafif zincir

D) Monoklonal IgM-Lambda

IFE'de dikkat edilmesi gereken hususlar

- 1) Antijen fazlası ve dilüsyon;** Düşük düzeyde M-proteini veya immünglobülinlerde çok büyük bir artışı (monoklonal veya poliklonal) tespit edebilen IFE'nin esas zorluğu optimal dilüsyonu belirlemektir. Eğer hastanın serumu fazla dilüe edilmiş ise, küçük M-protein bantları yanlışlıkla atlanabilir. Aşırı bir immünglobülin artışı varsa, küçük olan immün komplekslerin yıkamayla uzaklaştırıldığı bandda bir "antijen fazlası" etkisi oluşabilir. Hastanın serumundaki immünglobülinler yaklaşık 100 mg/dL dilüe edildiği zaman, çoğu ticari antiserum ile optimal immünopresipitin reaksiyonlar oluşur
- Dilüsyon tahmininde en kolay ve en ekonomik yol SPE ile beraber değerlendirmektir. Bu durum IFE'den önce SPE'inin yapılmasının gerektiğinin de bir sonucudur. Bunun için gama bölgesi, IgG dilüsyonu için makul bir tahmin verir. Konsantrasyonu yaklaşık olarak 100 mg/dL olduğu zaman, kabul edilebilir bir presipitasyon elde edilebilir.

- Lenfoproliferatif hastalığı ve hipogamaglobulinemi olan bir hastanın örneğinde, gama bölgesinde küçük bir M-protein bandı görülürse, serumu sıklıkla kullanılan 1:10 oranı yerine sadece 1:2 dilüe etmek gerekebilir .
- Sonuç olarak uygun dilüsyonun kullanımı ile düşük düzeyde M-proteinleri tespit edilebilmekte ve antijen fazlası etkisi ile problem oluşması engellenebilmektedir.

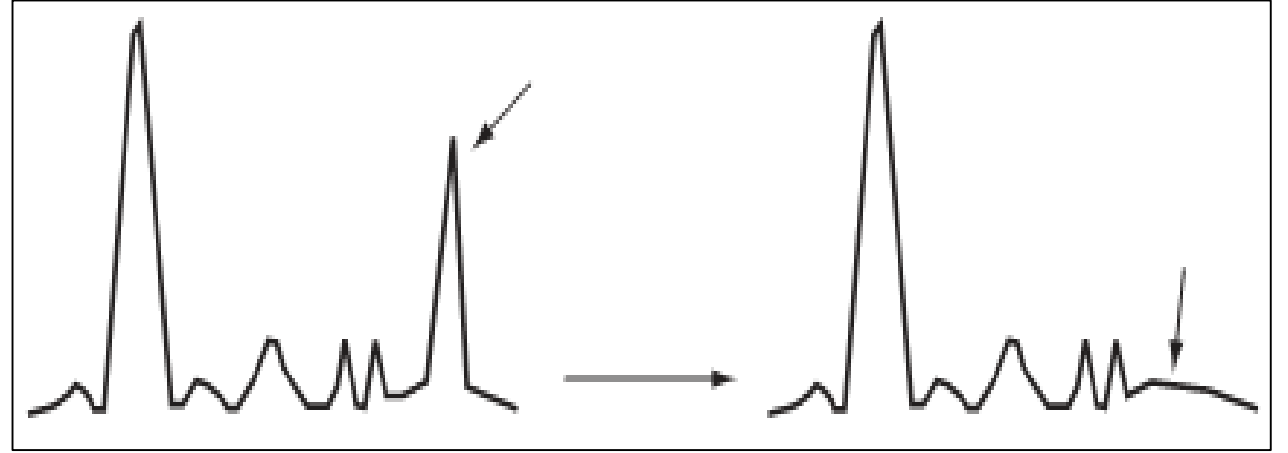
2) Küçük monoklonal protein bandlarının rapor edilmesi:

- IFE“ nin diğer bir problemi çok küçük monoklonal protein bandlarının nasıl yorumlanması gerektiğidir.
- 50 mg/dL“den küçük olan bu bandlar genellikle klinisyene küçük (veya ince) bir band olarak raporda bildirilebilir. Böyle küçük monoklonal komponentlerin öneminin net olmadığı raporda not edilmelidir.
- Hem monoklonal serbest hafif zincir için idrar değerlendirilmesi ve hem de eğer düşmüş veya artmış bir band tanımlanmış ise belirlemek için serum çalışmaları tavsiye edilebilir

- 3) Kontrol serumunun olmaması; IFE ile ilgili problemlerden biri hastanın serumundaki immünglobülinlerin presipitasyonunu karşılaştıracak aynı jel üzerinde çalışılan bir kontrol serumunun olmamasıdır.
- 4) Yalancı-pozitif sonuçlar; Antiserum reaktifi, diğer proteinler ile reaksiyona girdiği zaman yalancı-pozitif sonuçlar meydana gelebilir. Örneğin IgM antikoru C3 proteinine karşı reaktiviteye sahip ise, M-proteinin hatalı olarak atlanmasına neden olabilecek olan beta bölgesinde bir band görünebilir. Bundan dolayı, bütün yeni antiserumlar normal kontrol serumuna (ve anti-fibrinojen aktivitesinin olmadığından emin olunan plazmaya) karşı test edilmiş olmalıdır
- 5) Ağır zincirler ile tepkime oluşmaksızın, sadece kappa ve lambda antiserumları ile tepkime oluşması; Serbest hafif zincir monoklonal gamopatisi, IgD veya IgE monoklonal gamopatisi nedeni ile görülebilir. Hastada IgD ve IgE antiserumlarıyla da tepkime oluşmaz ise serbest hafif zincir hastalığından söz edilebilir

İMMÜNÇIKARIM

- Kapiller elektroforezde yapılır
- Numune spesifik antikorlarla ön işleme tabi tutulur
- Presipitasyon sağlanır
- Kalan numunelerle elektroforez yapılır
- Presipite olan Ig'lerin kaybolması izlenir
- M-proteinini 250 mg/L'ye dek saptayabilir



- KE yönteminde uygulanan immünçikarım işlemleri minimum eğitim gerektiren, yapılışı kısa süren otomatize bir tekniktir.
- İmmünçikarım, KE ile tespit edilen monoklonal pikin tanımlanmasında mükemmeldir. Ancak IFE, SPE'd en daha sensitif olduğu halde, immünçikarım, KE'den daha sensitif değildir
- İmmünçikarım işleminde reaktif problemi olup, genellikle IgD ve IgE' yi tanımlayacak reaktif mevcut değildir. IFE ile bu işlem birçok ticari reaktif ile kolaylıkla yapılabilir

İmmümfiksasyon/immünçıkırım elektroforezi endikasyonları

- SPE'de monoklonal protein saptandığı veya şüphelenildiği zaman
 - Multipl miyelom
 - Waldenström Makroglobulinemisi
 - Primer amiloidoz
 - Plazmositom
 - Hipogamaglobulinemi
- Normal veya artmış immünglobulinlerin varlığında küçük bir miktar M-proteini saptandığında
- Tedavi sonrası SPE'de bant/pik kaybolmuşsa
- Biklonal/triklonal gamopatilerde
- IgD ve IgE gamopatilerin araştırılmasında

SPEP, UPEP ve IFE dezavantajları:

- Serbest hafif zincirlerin tespiti için görece duyarsız olmaları (bu yöntemlerle tespit edilebilmeleri için serbest hafif zincir düzeyinin tipik olarak normal düzeyin birçok kat üzerinde olması gerekir)
- Serumdaki serbest hafif zincirin:
 - SPEP tarafından tespit edilebilmesi için normal düzeyin 50 katı
 - IFE tarafından tespit edilebilmesi için normalin 15 katı olmalıdır
- MM hastalarının >%3 ü olan non sekretuar veya oligosekretuar myelom hastalarında ve AL amiloidoz hastalarının çoğunda serum monoklonal antikörleri tespit eden geleneksel yöntemler (electrophoresis, immunoelectrophoresis, immunofixation electrophoresis, and nephelometric measurement of immunoglobulin heavy chains of serum) yeterli değildir

SERUM SERBEST HAFİF ZİNCİR (FLC) ANALİZLERİ

- Serum serbest hafif zincirlerinin normal düzeyleri:
- Kappa: 3.3 – 19.4 mg/L
- Lambda: 5.71 – 26.3 mg/L
- Kappa/lambda oranı: 0.26 – 1.65
- Bozulmuş oran klonalite göstergesidir.

>1,65: Kappa monoklonal

<0,26: Lambda monoklonal

- Yarı ömür:

IgG - 23 gün, IgA - 5.8 gün, IgM - 5.1 gün , IgD - 2.8 gün, IgE - 2.3 gün

Kappa: FLC 2-4 saat Lambda: FLC 3-6 saat

IgG, IgA, IgM ve total hafif zincirler genel olarak mg/dL olarak rapor edilirken, serbest hafif zincirler mg/L olarak rapor edilir.

K/L FLC oranı

- Anormal κ ve λ FLC düzeyi nedenleri:
 - immünsuppresyon
 - immün stimulasyon
 - renal atılımda azalma
 - monoklonal plazma hücre hastalıkları
- Poliklonal hipergamaglobulinemi ve/veya renal bozukluk:
 - κ -FLC veya λ -FLC sıklıkla artmıştır fakat κ / λ FLC oranı değişmez kalır.

FLC düzeyi aşağıdaki 2 kriterin varlığında ancak kullanılabilir.

- 1) Bazal FLC düzeyi anormal ise (<0.26 veya >1.65)
- 2) Etkilenmiř hafif zincir bazal düzeyi ≥ 10 mg/dL ise

FLC

- MM ve diğer plazma hücre hastalıklarının taramasında, SPEP ve SIFE ile birlikte kullanımı yüksek sensitiviteye sahiptir
- Tanıda rutin testlerin bir parçasıdır
- MM, SM, MGUS , soliter plazmasitom ve AL amiloidoz için prognostik öneme sahiptir
- Oligosekretuar myeloma ve AL amiloidozun kantitatif monitorizasyonuna imkan sağlar
- IMWG kriterlerine göre sıkı CR demek için (sCR) FLC oranı gerekli olup normal olmalıdır
- Hafif zincirler, yaklaşık 24 kDa'lık bir moleküler ağırlığa sahiptir
- Sıklıkla monomerler olarak dolaşırlar, ancak dimerler veya monomer ve dimer karışımı olarakta bulunabilirler.
- Normal bireylerde her gün yaklaşık 500 mg FLC kemik iliği ve lenf nodu hücrelerinden sentezlenir
- Total hafif zincir ölçümleri kılavuzlar tarafından önerilmemektedir.
- İdrar protein elektorforezinin dezavantajları yüzünden kılavuzlar UPEP yerine kullanılmasını önermektedir (IMWG)(NCCN)
- FLC, ölçülebilir üriner M proteini olanların takibinde, 24 saatlik UPEP in yerine geçemez

Normal FLC fizyolojisi

- Serum FLC konsantrasyonları, plazma hücrelerinin üretimi ve renal klirensi arasındaki dengeye bağlıdır.
- Serum FLC, kısa yarılanma ömürlerinden dolayı böbreklerden tubuler reabsorbsiyon yoluyla hızlıca temizlenir ve normal şartlar altında çok az protein idrarla atılır.
- Absorbsiyon mekanizması bozulmadan önce, serumda FLC konsantrasyonları birkaç kat artabilir
- İlerlemiş böbrek yetmezliğinde böbreklerle itrah bozulduğundan serum FLC yarılanma ömrü 2-3 güne kadar uzayabilir. Bundan dolayı 10-20 katlık artışlar ilerlemiş böbrek yetmezliğinde normal kabul edilebilir
- Böbrek yetmezliğinde tipik olarak κ hafif zincir baskındır. Bundan dolayı hafif zincir fazlası var ise, yüksek olasılıkla λ plazma hücre bozukluğunu destekler

Farklı plazma hücre bozukluklarında anormal FLC oranı

Hastalık	Vaka Sayı	Anormal κ/λ oranı (%)
Multiple myelom (MM)		
Semptomatik MM	790	95
Semptomatik MM	456	96
Semptomatik MM	61	97
Semptomatik MM	399	96
Non-sekretuar MM	28	68
Non-sekretuar MM	5	100
Hafif zincir MM	224	100
Hafif zincir MM	28	100
Smoldering MM	72	88
Smoldering MM	273	90
MGUS	1148	33
MGUS	114	44
Amiloidoz	95	92
Amiloidoz	262	98
Amiloidoz	110	91
Hafif zincir depo hastalığı	28	93

(International Myeloma Working Group, 2008)

- Bütün plazma hücre bozukluklarında yüksek düzeyde FLC veya anormal κ / λ oranına sıklıkla rastlanır
- FLC ölçümleri özellikle -AL ve serbest hafif zincir hastalığının tanısında önerilmektedir

İdrarda FLC ölçümleri

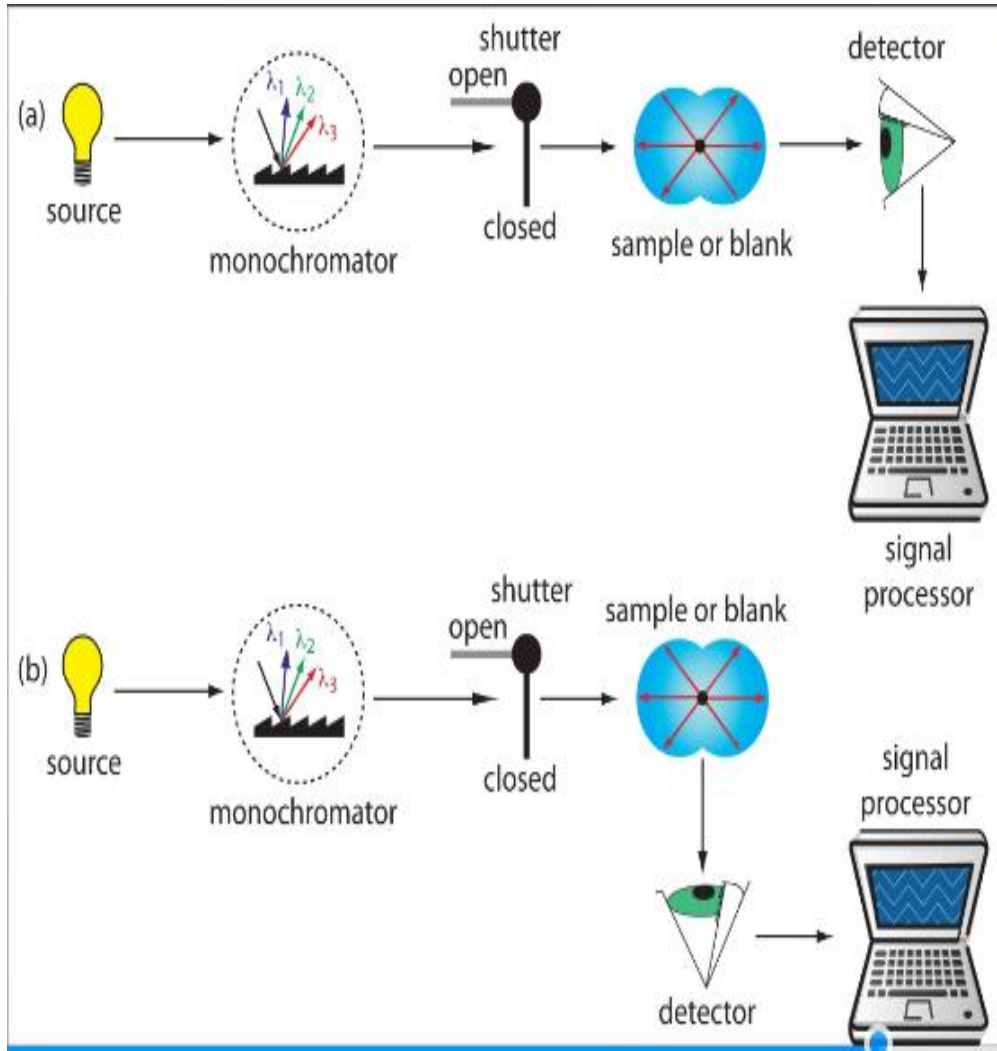
- İdrarda hafif zincirin gösterilmesi 24 saatlik idrarda protein elektroforezi yoluyla yapılabilir. İmmünotübidimetrik yöntemle de idrarda hafif zincir ölçülebilir, fakat bu teknik rutin olarak tavsiye edilmez.
- Çalışmalarda, yüksek sensitivite ve full otomasyona rağmen Freelite ile idrarda monoklonal hafif zincirin doğru olarak ölçmediğini bildirilmiştir

Le Bricon T,Clin Biochem,2002

İmmunglobulinler

- Serum Ig (IgG, IgA ve IgM) düzeylerinin **nefelometrik** ölçümü **hipogamaglobulinemi** ve **hipergamaglobulineminin** belirlenmesi için en iyi yöntemdir
- Multipl miyelom hastalarında tedaviye yanıtın izlenmesinde serum Ig düzeylerinin ölçümü serum ve idrar protein elektroforezine ek olarak yararlı katkı sağlar
- Ancak, monoklonal ile poliklonal artış ayrımında yararı yoktur
- IgA'nın nefelometri ile miktar tayini genellikle protein elektroforezi ile elde edilen M-spike ile benzerdir.
- IgM konsantrasyonu, SPE'de ölçülen M-proteinden beklenenden 2 kat daha fazla olabilir
- Monoklonal immünglobülin dışında, normal immünglobülin tipinin düzeyinin azalıp azalmadığının tespit edilmesi faydalıdır. Azalma olduğu zaman multipl miyelomun tanısını daha da kesinleştirir.

	Definition	Immunoglobulin isotypes associated with disease	Risk of progression
Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS)	<p>Monoclonal protein is <30 g/L (3 g/dL) and bone marrow (if performed) contains <10% monoclonal plasma cells. There is no end-organ damage defined by CRAB or BOM nor AL amyloidosis.</p> <p>Three types of MGUS have been defined:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Non-IgM MGUS – IgM MGUS – Light-chain MGUS 	<p>IgG, 59%</p> <p>IgA, 12%</p> <p>IgM, 18%</p> <p>IgD, 0.5%</p> <p>Biclonal, 5%</p> <p>Light chain, 6%</p>	<p>MGUS has a 1% per year risk of progression, and the risk of progression remains at 1% per year regardless of length of follow-up</p> <p>Non-IgM MGUS have an overall risk of progression of 1% per year of progressing to SMM, MM or AL</p> <p>IgM MGUS has a 1.5% risk of progressing mainly to WM but also to lymphoma or AL amyloidosis</p> <p>Light Chain MGUS has a 0.3% risk of progressing to Light Chain MM and AL amyloidosis</p>
Smoldering multiple myeloma (SMM)	<p>No CRAB end-organ damage symptoms nor BOM. SMM is distinguished from MGUS by having an M-spike (IgG or IgA) >30 g/L (3 g/dL) or urinary M-protein >500 mg/24 h and/or monoclonal bone marrow plasma cells between 10% and 60%</p>		<p>SMM patients progress at a rate of 10% per year in the first 5 years of follow-up, and the remaining SMM progress at approximately 1%–2% per year</p>
Multiple myeloma (MM)	<p>Intact immunoglobulin or light chain MM are defined by abnormal plasma cells in the bone marrow ≥10% or biopsy proven bony or extramedullary plasmacytoma and end-organ damage defined by CRAB or BOM or amyloidosis. Non-secretory MM is defined by absence of serum or urinary M-protein and have no detectable abnormalities on serum or urine immunofixation. Approximately 70% of patients have an abnormal FLC ratio</p>	<p>IgG, 52%</p> <p>IgA, 21%</p> <p>IgM, 0.5%</p> <p>IgD, 2%</p> <p>Biclonal, 2%</p> <p>Light chain, 20%</p> <p>Non-secretory, 3%</p>	<p>About 80% of multiple myeloma originates from non-IgM MGUS, and 20% from light chain MGUS</p>



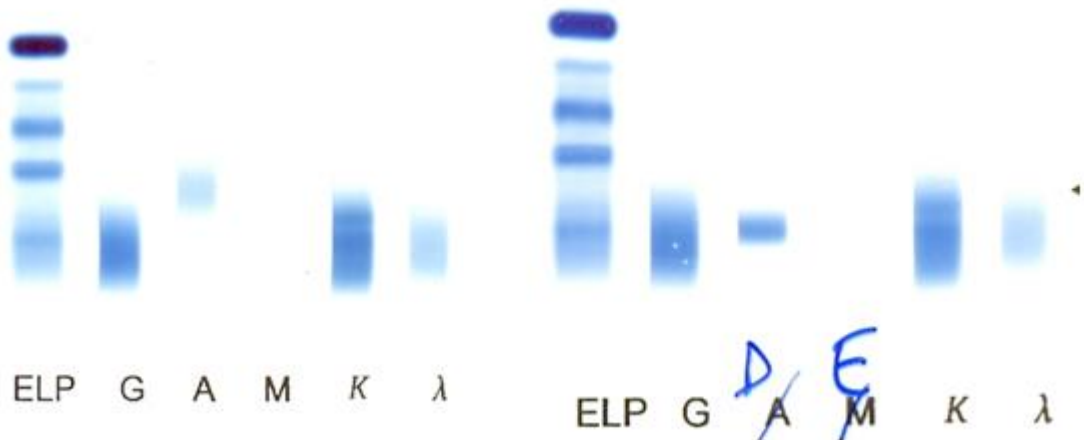
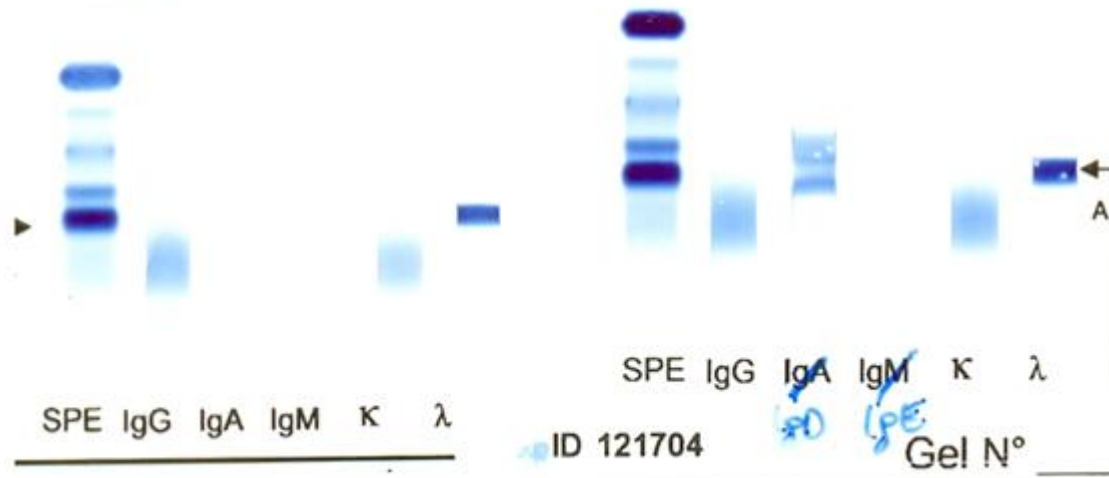
- Turbidimetri , bir çözeltinin bulanıklık derecesini bulanık ortama 90° 'lik açı ile gelen ışığın çözeltilerden geçen miktarını (ışığın absorpsiyon uğramayan kısmı ve difraksiyon ışığının bir kısmı) fotometre ile ölçme suretiyle, bulanıklığı oluşturan maddenin konsantrasyonu

İmmunglobulin D

- Ig D MM tüm myeloma olgularının %1-2 de görülürken erkeklerde daha sık izlenir ve kötü prognoza sahiptir. 65 yaş üzerinde geç tanı alan böbrek yetmezliği extra meduler tutulum daha sık izlenir. Lambda klonalitesi daha sık izlenir.

Immunglobulin-D MM

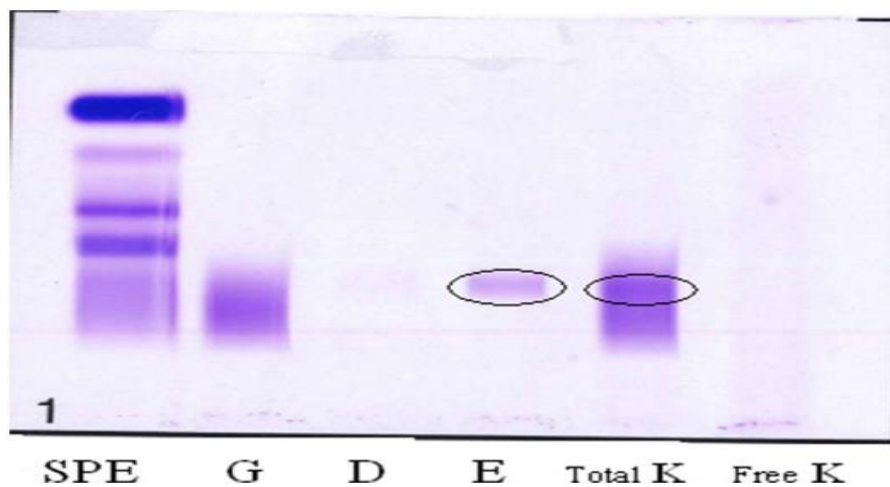
IFE 4 ID:



Immunglobulin E

- En az izlenen MM tipidir.
- Literatürde 1967 -2017 yılları arasında bildirilen 63 vakanın yaş ortalaması 67
- Erkeklerde daha sık
- Sıklıkla gama bölgesinde izlenirken beta veya alfa 2 bölgesinden de izlenebilir.
- Kappa klonalitesi daha sık

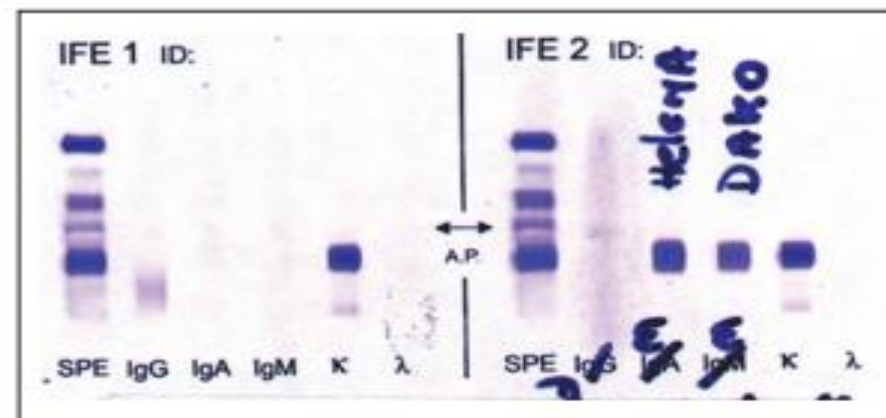
Immunglobulin E



[Clin Biochem](#). 2018 Jan;51:103-109. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2017.09.015. Epub 2017 Sep 21.

IgE monoclonal gammopathy: A case report and literature review.

[Hejl C](#)¹, [Mestiri R](#)², [Carmoi T](#)², [Bugier S](#)³, [Chianea D](#)³, [Renard C](#)⁴, [Vest P](#)³.



[Medicina \(B Aires\)](#). 2014;74(6):472-3.

[IgE myeloma. Laboratory typing difficulties].



Tanı anında bazal tümör yükü taraması için:

- Tanı SIFE+ SPEP + SFLC kombinasyonu önerilir
- AL dışındaki tüm diğer monoklonal gamapatilerde monoklonal protein taraması için , SFLC, 24 saat idrar IFE yerine kullanılabilir fakat takipte 24 saat UPEP ve idrar İFE yapılmalıdır
- AL için tanı anında tarama sırasında SFLC i de içeren serum testlerine ilaveten idrar IFE yapılmalıdır

- A) Ölçülebilir M protein düzeyi olan hastalar
- B) Ölçülebilir M proteini olmayan ama ölçülebilir FLC bulunan hastalar
- C) Hem ölçülebilir M proteini hem de ölçülebilir FLC bulunmayan hastalar

A) Ölçülebilir M protein düzeyi olan hastaların takibi:

**Serum M protein düzeyi \geq 1gr/dl ve /veya
İdrar M protein düzeyi \geq 200 mg /gün**

Takipte her kemoterapi öncesi tümör yükü:

- Serum protein elektroforezi (SPEP) + FLC veya SPEP + UPEP ile ölçülür
- Serum FLC, UPEP e göre daha güvenilir bulunmakla birlikte bu testler arasındaki korelasyon mükemmel değildir
- Elektroforez ile ölçülebilir hastalık saptanamadığında, serum ve idrar İFE eklenmelidir (CR veya PD ten şüphelenildiği zaman KiİB ve PET CT gibi incelemeler eklenir)
- Oligosekretuar hastalıklarda rutin SFLC önerilmektedir .Aşağıdaki hastalıklarda hematolojik yanıt en iyi SFLC ile değerlendirilebilir :
 - AL amiloidoz
 - Non sekretuar MM
 - Hafif zincir depo hastalığı

B) Ölçülebilir M proteini olmayan ama ölçülebilir FLC bulunan hastalar:

- Serum veya idrarında bazal ölçülebilir M protein düzeyi yoktur fakat FLC düzeyi \geq 10 mg/dL dir
- Tümör yükü primer olarak her tedavi siklusunda FLC düzeyi ile ölçülür

C) Hem ölçülebilir M proteini hem de ölçülebilir FLC bulunmayan hastalar:

- Tümör yükü aralıklı KiA ve KiB ve yine PET CT ile değerlendirilir
- Ki incelemesi ve PET CT sıklığı klinik bulgular ve son organ hasarındaki düzelmeye göre belirlenir

D) Plazmasitom

Ölçülebilir M protein veya FLC bulunmaz ve yine Kİ plazma hücre oranı düşük olup PET CT ile en az bir tane ≥ 2 cm lezyon varsa plato veya CR elde edilene kadar aralıklı PET CT ile takip edilir

CR şüphesi varsa yapılacak testler:

- SPEP
- 24 saat UPE
- Serum IFE
- İdrar İFE
- Serum FLC
- KiA/ ve KiB
- MRD negatiflikten şüpheleniliyorsa; PET CT ihtiyaç olabilir

Progresyon şüphesi varsa (Klinik ve biyokimyasal bulgulara göre) yapılacak testler:

- SPEP
- Serum IFE
- 24 saat UPEP
- Serum FLC
- Hb, serum Ca, Creatinini içermelidir
- KIA/ ve KIB:Herzaman gerekli değildir şüphe halinde veya sitogenetik değişiklik varsa saptamak için yapılmalıdır

Diagnostic sensitivities of tests or combination of tests used for screening of monoclonal gammopathies.

Diagnosis	Number of subjects, n	Single assays			Combination of assays		
		SPE, %	Serum IFE, %	Serum FLC, %	SPE+FLC, %	SPE+IFE +FLC; no urine, %	All serum and urine tests, %
All	1877	79.0	87.0	74.3	94.3	97.4	98.6
MM	467	87.6	94.4	98.6	100	100	100
WM	26	100	100	73.1	100	100	100
SMM	191	94.2	98.4	81.2	99.5	100	100
MGUS	524	81.9	92.8	42.4	88.7	97.1	100
Plasmacytoma	29	72.4	72.4	55.2	86.2	89.7	89.7
POEMS	31	74.2	96.8	9.7	74.2	96.8	96.8
AL	581	65.9	73.8	88.3	96.2	97.1	98.1
LCDD	18	55.6	55.6	77.8	77.8	77.8	83.3

Baseline and follow-up tests for response assessment in multiple myeloma using IMWG consensus criteria

	Every response assessment timepoint (every cycle)	If electrophoresis shows no measurable protein	At suspected CR	At suspected progression (clinical or biochemical)
SPEP (serum M-spike ≥ 1 g/dL ^[1])*	X	◇◇	X	X
Serum immunofixation (any)	◇◇	X	X	X
UPEP (urine M-spike ≥ 200 mg/24 hours)	X	◇◇	X	X
Urine immunofixation (any)	◇◇	X	X	◇◇
Serum FLC				
Serum M-spike < 1 g/dL, urine M-spike < 200 mg/24 hours, but involved immunoglobulin FLC is ≥ 10 mg/dL	X	◇◇	X	X
Any	◇◇	◇◇	X	X
Bone marrow aspirate/biopsy				
Serum M-spike, urine M-spike, or involved immunoglobulin FLC not meeting above criteria but bone marrow plasma cell percentage $\geq 30\%$	X (to be done every three or four cycles till a plateau or complete response, or as clinically indicated and then at suspected progression)	◇◇	X	◇◇
Any	◇◇	◇◇	X	◇◇
Plasmacytoma (PET imaging)				
Serum M-spike, urine M-spike, involved Ig FLC or bone marrow not meeting above criteria, but at least one lesion that has a single diameter of ≥ 2 cm	X (to be done every three or four cycles till a plateau or complete response, or as clinically indicated, and then at suspected progression)	◇◇	X	◇◇
Any	◇◇	◇◇	X	◇◇
Hemoglobin, serum calcium, creatinine (any)	X	◇◇	◇◇	X

IMWG: International Myeloma Working Group; CR: complete response; SPEP: serum protein electrophoresis; UPEP: urine protein electrophoresis; FLC: free light chain; X: test performed; ◇◇: test not performed.

* A baseline M-spike of ≥ 0.5 g/dL is acceptable if very good partial response or higher is the response endpoint to be measured and in situations where progression-free survival or time to progression are the endpoints of interest.

Reference:

1. Kumar SK, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients. *Leukemia* 2013; 28: 1122-08.

Reproduced from: Kumar S, Paiva B, Anderson KC, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2016; 17:e328. Table used with the permission of Elsevier Inc. All rights reserved.

SONUÇ

- 1-Tanı anında ve tedavi takibinde serum ve idrar M protein düzeyi çok önemli !
- 2-Serum FLC düzeyleri ve FLC oranı, birimler
- 3-Özel durumlar: Böbrek yetmezliği
- 4-IgD ve IgE MM gözden kaçma olasılığı
- 5-MM da yeni monoklonal ilaçlarla tedaviye bağlı SPEP de yanlış anlamalar açısından dikkat (yeni bir monoklonal protein olarak yorumlanabilir)