

Ольга Михайловна Вотякова¹, Нина Васильевна Любимова²,
Татьяна Александровна Турко³, Оксана Юрьевна Якимович⁴,
Иветта Николаевна Когарко⁵

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ СВОБОДНЫХ ЛЕГКИХ ЦЕПЕЙ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ

¹ К. м. н., старший научный сотрудник, отделение химиотерапии гемобластозов НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115448, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

² Д. м. н., ведущий научный сотрудник, лаборатория клинической биохимии НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115448, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

³ Врач клинической лабораторной диагностики, лаборатория клинической биохимии НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115448, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

⁴ Аспирант, отделение химиотерапии гемобластозов НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115448, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

⁵ Д. м. н., ведущий научный сотрудник, отдел динамики химических и биологических процессов, Учреждение Российской академии наук Институт химической физики им. Н. И. Семенова РАН (117977, РФ, г. Москва, ул. Косыгина, г. 4, корп. 11)

Адрес для переписки: 115448, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, отделение химиотерапии гемобластозов, Вотякова Ольга Михайловна; e-mail omvtk@yandex.ru

Представлены результаты исследования свободных легких цепей иммуноглобулинов в сыворотке крови у 107 пациентов с моноклональными гаммапатиями. Оценена чувствительность электрофореза, иммунофиксации и исследования свободных легких цепей для выявления моноклонального белка в сыворотке крови при скрининге. Моноклональная гаммапатия диагностирована в 100% случаев при использовании всех трех методов. Исследовали 85 образцов сыворотки крови больных с активной миеломой и 65 образцов крови больных в ремиссии. Показано, что в ремиссии определялось статистически значимое снижение концентрации вовлеченных и невовлеченных свободных легких цепей иммуноглобулинов по сравнению с таковой у больных с активной миеломой. Кроме того, в ремиссии выявлено снижение соотношения между вовлеченными и невовлеченными свободными легкими цепями иммуноглобулинов, а также уменьшение разницы между этими показателями. Эффект химиотерапии по концентрации свободных легких цепей иммуноглобулинов оценен у 21 пациента с измеряемой болезнью как по электрофорезу белков сыворотки крови и мочи, так и по концентрации свободных легких цепей иммуноглобулинов. У 12 больных исследовали свободные легкие цепи иммуноглобулинов в процессе химиотерапии. Ремиссия по стандартным иммунохимическим методам была констатирована после 3—6 курсов химиотерапии. По динамике концентрации свободных легких цепей иммуноглобулинов частичная ремиссия была достигнута во всех случаях после 1—2 курсов химиотерапии. Ранний противоопухолевый ответ по результатам исследования свободных легких цепей иммуноглобулинов после 1—2 курсов химиотерапии позволяет прогнозировать ремиссию.

Ключевые слова: множественная миелома, свободные легкие цепи иммуноглобулинов.

Успех лечения множественной миеломы (ММ) в значительной степени зависит от своевременной диагностики и контроля эффективности лечения. Отличительной особенностью ММ является секреция плазматическими клетками моноклонального белка (М-градиента, пара-

протеина). Выявление парапротеина — ключевой момент в диагностике моноклональных гаммапатий (МГ). По изменению уровня М-градиента оценивают эффективность терапии ММ.

До начала 2000-х годов иммунохимическая диагностика МГ была основана на электрофоретическом исследовании с иммунофиксацией белков сыворотки крови и концентрированной мочи. В 2001 г. в Бирмингеме (Великобритания) были начаты исследования по оценке

информативности нового метода определения моноклонального белка в сыворотке крови по концентрации свободных легких цепей (СЛЦ) иммуноглобулинов (ИГ) [1]. К настоящему времени стала понятна важность использования этого метода в клинической практике для диагностики, прогноза и мониторинга ММ и других МГ.

Метод исследования СЛЦ позволяет определять концентрацию СЛЦ κ и λ ИГ, секретируемых плазматическими клетками. Определение СЛЦ ИГ стало возможным благодаря созданию поликлональных антител к эпитопам легких цепей, скрытых в интактных ИГ, что было предложено доктором Бредвеллом из Университета г. Бирменгем. Во время исследования *in vitro* специфические антитела связываются с участками легких цепей, невидимых в молекуле интактного ИГ. Ранее скрытая поверхность легких цепей становится видимой [1].

Концентрация СЛЦ ИГ в сыворотке крови определена в крупных исследованиях у здоровых добровольцев. Нормальная концентрация СЛЦ κ составляет 3,3—19,4 мг/л, СЛЦ λ — 5,7—26,3 мг/л. Нормальное соотношение СЛЦ κ/λ колеблется от 0,26 до 1,65 [2]. Нарушение соотношения СЛЦ κ/λ указывает на избыток одной из них и является косвенным маркером пролиферации опухолевого клона плазматических клеток. Это было обнаружено в крупных исследованиях, включающих как здоровых добровольцев, так и больных миеломой, первичным амилоидозом и нарушениями функции почек [2; 3].

Соотношение СЛЦ κ/λ , не достигающее 0,26, как правило, свидетельствует о наличии моноклональных λ -цепей, а соотношение, превышающее 1,65, — о наличии моноклональных κ -цепей. Вовлеченными в патологический процесс считают κ -СЛЦ у пациентов с вариантом болезни κ , при этом варианте λ -СЛЦ рассматривают как невовлеченные. λ -СЛЦ расценивают как вовлеченные при секреции моноклонального белка λ , при этом невовлеченными считают κ -СЛЦ [4].

Международной группой по изучению множественной миеломы (International Myeloma Working Group — IMWG) были разработаны рекомендации по анализу СЛЦ при ММ и близких плазмоклеточных заболеваниях [4]. Согласно этим рекомендациям существует 3 основных направления исследования СЛЦ сыворотки с целью диагностики и ведения пациентов с МГ: скрининг, оценка прогноза, мониторинг олигосекретирующих плазмоклеточных заболеваний.

Исторически «золотым стандартом» при скрининге плазмоклеточных опухолей были электрофорез и иммунофиксация белков сыворотки крови и мочи. С помощью электрофореза моноклональный белок может быть выявлен при его содержании в сыворотке крови 1000—2000 мг/л. Чувствительность иммунофиксации значительно выше. Этот метод позволяет определять М-градиент при концентрации в сыворотке крови 150—500 мг/л [1]. С помощью электрофореза белков сыворотки крови парапротеины выявляются у 82% больных ММ, а с помощью иммунофиксации сыворотки — у 93% [5]. При миеломе Бенс-Джонса парапротеин не содержит тяжелых цепей, при этом моноклональный белок в сыворотке крови может отсутствовать, но выявляется в моче. Внедрение в практику электрофореза и иммунофикса-

ции мочи увеличило возможность выявления парапротеина при миеломе до 97%. У 60% пациентов, у которых ни электрофорез, ни иммунофиксация сыворотки и мочи не позволяют обнаружить парапротеин, моноклональный белок можно обнаружить с помощью исследования СЛЦ сыворотки. Чувствительность метода определения СЛЦ составляет менее 1 мг/л [2]. В настоящее время только у 1—2% больных ММ не удается выявить парапротеин любым из перечисленных методов. Такие случаи относятся к истинно несекретирующей миеломе.

Согласно рекомендациям IMWG исследование СЛЦ в сочетании с электрофорезом и иммунофиксацией белков сыворотки достаточно для скрининга моноклональных плазмопролиферативных заболеваний, кроме амилоидоза легких цепей. После установления диагноза плазмоклеточной опухоли иммунохимическое исследование суточной мочи необходимо у всех пациентов плазмоклеточными заболеваниями [4].

Определение концентрации СЛЦ на этапе диагностики МГ имеет большое значение не только для выявления, но и для оценки прогноза плазмоклеточных заболеваний. В зависимости от уровня СЛЦ в сочетании с рядом других показателей можно предполагать время наступления трансформации МГ неясного генеза (МГНГ), тлеющей миеломы и плазмоцитомы в симптоматическую миелому [4]. Нарушение соотношения СЛЦ κ/λ позволяет прогнозировать продолжительность жизни больных с симптоматической ММ [4; 6].

С введением в клиническую практику метода исследования СЛЦ в сыворотке крови стало возможным оценивать результаты лечения ряда пациентов с олигосекретирующей или несекретирующей миеломой. В эту группу входят малочисленные больные миеломой, у которых в сыворотке или моче отсутствует достаточный для объективного контроля за течением болезни уровень моноклонального белка. Согласно международным критериям оценки эффективности лечения ММ исследование СЛЦ сыворотки рекомендуют при олигосекретирующей миеломе, в отсутствие измеряемого М-градиента в сыворотке крови и моче по результатам электрофореза белков сыворотки или мочи. Определение измеряемой болезни с помощью стандартных иммунохимических методов включает уровень М-протеина в сыворотке крови > 10 г/л, а в моче > 200 мг/сут. Измеряемой болезнью по СЛЦ считают ММ при концентрации вовлеченных СЛЦ (вСЛЦ) сыворотки > 100 мг/л и нарушении соотношения СЛЦ κ/λ . При олигосекретирующей ММ по нормализации соотношения СЛЦ κ/λ или снижению различий между СЛЦ, вСЛЦ или не вовлеченными (нвСЛЦ) в патологический процесс, можно определить частичную или строгую полную ремиссию [7].

Цель исследования: оценить клиническое значение исследования СЛЦ сыворотки для диагностики МГ и оценки эффективности лечения ММ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В 2008—2010 гг. в исследование включены 107 пациентов (55 женщин и 52 мужчины в возрасте от 22 до 78 лет, медиана — 56 лет) с МГ. Все они наблюдались в отделении химиотерапии гемобластозов НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. Плазмоцитомы диа-

гностирована в 3 случаях, МГНГ — в 4. Диагноз ММ был установлен у 100 больных, IIIA стадия — у 77, IIIB — у 21, IIA — у 2. Преобладающим иммунохимическим вариантом болезни был тип G (G к — 46, G λ — 17). Секреция парапротеина A выявлена у 17 пациентов (A к — 10, A λ — 7), у одного — D к, в одном случае M к. Миелома Бенс-Джонса диагностирована у 17 больных (κ — 10, λ — 7). У одного пациента секреция парапротеина отсутствовала.

Диагноз плазмноклеточных опухолей устанавливали согласно международным критериям диагностики МГ, ММ и близких ей заболеваний [8]. Для установления диагноза всем больным выполняли пункцию костного мозга, рентгенографию костей. Иммунохимическое исследование включало электрофорез с иммунофиксацией белков сыворотки крови и мочи, а также исследование СЛЦ сыворотки крови. Концентрацию СЛЦ определяли в сыворотке крови иммунотурбидиметрическим методом с использованием наборов реактивов «Freelite Human Lambda Free kit» и «Freelite Human Kappa Free kit» («Binding Site», Birmingham, UK) с последующим расчетом соотношения СЛЦ κ/λ.

Эффективность лечения ММ оценивали по международным критериям [7]. Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программы Statistiks for Windows версия 7. Достоверность результатов оценивали с использованием методов Манна—Уитни, Крускала—Уоллеса, Вилкоксона, Фишера. Все различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для оценки клинического значения исследования СЛЦ в сыворотке крови при скрининге плазмноклеточных заболеваний в РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН были обследованы 59 первичных пациентов с МГ. В исследуемую группу были включены 52 больных ММ, 4 — с МГНГ и 3 — с плазмцитомой. Нарушение соотношения СЛЦ κ/λ выявлено у 53 из 59 пациентов (90%), у 48 (92%) больных ММ, у 2 из 3 (67%) больных плазмцитомой и у 3 из 4 больных (75%) с МГНГ. При миеломе Бенс-Джонса нарушение соотношения СЛЦ κ/λ отмечено во всех 9 (100%) случаях.

Избыток вСЛЦ или нарушение соотношения СЛЦ κ/λ характерны практически для всех плазмноклеточных заболеваний. Согласно данным литературы, нарушение соотношения СЛЦ κ/λ встречается у всех больных миеломой Бенс-Джонса, при симптоматической миеломе — у 95—97%, при тлеющей миеломе — у 88—90%. При несекретирующей миеломе аномальное соотношение СЛЦ κ/λ определяется в 68—100% случаев, при МГНГ в 33—44% [4]. Наши результаты соответствуют данным литературы [9].

Исследование СЛЦ в сочетании с электрофорезом и иммунофиксацией белков сыворотки позволяет с высокой частотой выявить моноклональные плазмноклеточные заболевания. Поэтому согласно рекомендациям IMWG на этапе диагностики МГ исследование СЛЦ может заменить электрофорез и иммунофиксацию белков суточной мочи при всех плазмпролиферативных заболеваниях, кроме амилоидоза легких цепей [4].

Среди 59 пациентов с впервые диагностированной МГ, обследованных в РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН,

у 43 определялся белок Бенс-Джонса в моче. Нами была оценена чувствительность трех методов определения М-градиента в сыворотке крови (электрофореза, иммунофиксации и определения соотношения СЛЦ κ/λ). При использовании всех трех методов моноклональная патология диагностирована у всех 43 больных (табл. 1). Добавление исследования СЛЦ к электрофорезу и иммунофиксации белков сыворотки значительно увеличивает частоту выявления МГ у пациентов с моноклональным белком в моче.

Для оценки значения исследования СЛЦ на этапе диагностики МГ проведен ряд исследований. Наиболее важное исследование выполнено в клинике Мейо [10]. Основной вопрос, который ставили перед собой исследователи, заключался в том, может ли исследование СЛЦ сыворотки заменить электрофорез и иммунофиксацию белков суточной мочи на этапе скрининга МГ. В исследовании приняли участие 428 пациентов с МГ и наличием парапротеина в моче по данным электрофореза с иммунофиксацией. Авторы проанализировали частоту выявления М-градиента сыворотки тремя методами. Моноклональный белок выявлен в 93,5% случаев при использовании электрофореза с иммунофиксацией сыворотки, а при исследовании СЛЦ у 85,7% больных. При всех трех исследованиях сыворотки парапротеинемия не выявлена только у 2 больных (0,5% когорты). В 99,5% случаев у пациентов с М-градиентом в моче МГ можно диагностировать без исследования белка в суточной моче [10].

Среди 59 первичных больных с МГ, обследованных в РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, белок Бенс-Джонса в моче отсутствовал у 16. Моноклональный белок был выявлен при электрофорезе белков сыворотки крови у 13 (81,2%) больных, при электрофорезе с иммунофиксацией белков сыворотки — у 14 (87,5%). Частота нарушения соотношения СЛЦ κ/λ была ниже, чем в группе больных с моноклональным белком в моче, и составила 68,7% (11 больных). При использовании всех трех методов моноклональная патология диагностирована у всех 16 больных.

Таблица 1
Чувствительность методов определения М-градиента в сыворотке крови при диагностике плазмноклеточных заболеваний у 43 пациентов с белком Бенс-Джонса в моче

Метод исследования	Число больных	Моноклональный белок, %
Электрофорез белков	33	76,7
Электрофорез + иммунофиксация белков	38	88,3
Исследование соотношения СЛЦ κ/λ	42	97,7
Электрофорез + иммунофиксация белков или исследование соотношения СЛЦ κ/λ	43	100

В 2006 г. IMWG включила нарушение соотношения СЛЦ к/λ сыворотки в качестве одного из критериев диагностики симптоматической миеломы у пациентов без М-градиента в сыворотке и/или моче. Аномальное соотношение СЛЦ к/λ сыворотки в этих редких случаях расцениваются в качестве маркера моноклонального белка [7].

Исследование СЛЦ используют для наблюдения за пациентами с олигосекретирующими плазмоклеточными заболеваниями. Однако остается вопрос о значении этой методики при наблюдении за больными миеломой, при которой М-градиент измеряется в результате электрофореза в сыворотке или моче.

Для оценки значения исследования СЛЦ с целью контроля эффективности лечения ММ с измеряемой стандартными иммунохимическими методами болезнью определяли концентрацию СЛЦ у больных с активной болезнью и в ремиссии. В группу активной миеломы включали пациентов с впервые диагностированной симптоматической болезнью и ее прогрессированием. Обследовали 81 больного с активной миеломой, 4 пациентов — повторно. Концентрацию СЛЦ сыворотки исследовали у 52 пациентов с впервые диагностированной болезнью и в 33 случаях при прогрессировании. Образцы сыворотки были получены в 56 случаях у больных ММ к-типа и в 29 случаях у больных ММ λ-типа (табл. 2).

В ремиссии обследовали 53 больных ММ, из них повторно — 11. В 19 случаях образцы получены у больных в полной ремиссии, в 45 — у больных в частичной ремиссии, в 46 — у больных ММ к-типа, в 18 — у больных ММ λ-типа (см. табл. 2). Анализ результатов исследования СЛЦ позволил выявить статистически значимое снижение концентрации как вСЛЦ, так и нвСЛЦ у пациентов в ремиссии по сравнению с аналогичными показателями у пациентов с активной миеломой. При корреляционном анализе между уровнем вСЛЦ и нвСЛЦ с использованием непараметрического критерия Спирмена констатирована прямая корреляция между этими показателями в ремиссии ($r_s = 0,61$; $p = 0,00001$). Корреляция между вСЛЦ и нвСЛЦ отсутствовала у больных с активной ММ

($r_s = 0$). Снижение уровня не только вСЛЦ, но и нвСЛЦ в ремиссии, вероятно, является следствием химиотерапии. При достижении ремиссии отмечено также статистически значимое снижение соотношения вСЛЦ и нвСЛЦ, а также различий между этими показателями.

Отдельно проведен анализ результатов исследования СЛЦ у больных ММ с измеряемой по СЛЦ болезнью (табл. 3). Среди больных с активной ММ концентрация вСЛЦ сыворотки превысила 100 мг/л у 61 (72%), в ремиссии — у 11 (17,2%). Обращает особое внимание высокий уровень вСЛЦ сыворотки в ремиссии. У 10 больных была констатирована частичная ремиссия, у одного — полная ремиссия по данным определения М-градиента методом электрофореза, но при этом концентрация вСЛЦ сыворотки сохранялась как минимум в 5 раз выше нормального уровня СЛЦ (от 103,4 до 581,0 мг/л).

Результаты исследования подтвердили достоверные различия по концентрации вСЛЦ у пациентов с активной ММ и в ремиссии, а также различия между уровнями вСЛЦ и нвСЛЦ. Однако снижение уровня нвСЛЦ в ремиссии не выявлено. Отмечена отчетливая тенденция к снижению соотношения вСЛЦ и нвСЛЦ у пациентов в ремиссии.

Среди больных ММ с измеряемой по СЛЦ болезнью у 21 исследование СЛЦ было выполнено в динамике перед началом химиотерапии (ХТ) и после достижения ремиссии. По стандартным международным критериям в 16 случаях получена частичная ремиссия, в 5 — полная ремиссия. Результаты исследования СЛЦ выявили при достижении ремиссии статистически значимое снижение концентрации вСЛЦ, уменьшение разницы между уровнями вСЛЦ и нвСЛЦ, а также соотношения между вСЛЦ и нвСЛЦ по сравнению с данными показателями у пациентов до начала противоопухолевой терапии (табл. 4).

Противоопухолевый ответ по СЛЦ оценивали по снижению на 50% уровня вСЛЦ, по уменьшению разницы между уровнями вСЛЦ и нвСЛЦ, а также по снижению соотношения вСЛЦ и нвСЛЦ. В 20 случаях из 21 (95%)

Таблица 2
Концентрация СЛЦ в сыворотке крови у больных ММ^a, мг/л

Показатель	Активная ММ (n = 85)	Ремиссия (n = 64)	p
Концентрация вСЛЦ	363,80 (6,61—19 699,0)	23,05 (1,40—581,0)	< 0,00001
Концентрация нвСЛЦ	8,20 (2,00—30,10)	4,27 (0,82—85,44)	< 0,0001
Разница вСЛЦ – нвСЛЦ	357,40 (–0,09—19 683,10)	20,82 (–6,6—523,2)	< 0,000001
Соотношение вСЛЦ/нвСЛЦ	53,27 (0,99—1371,50)	8,92 (0,206—61,14)	< 0,00001
Соотношение к/λ при варианте к ММ	58,15 (1,43—1384,68)	2,01 (0,82—85,44)	< 0,000001
Соотношение к/λ при варианте λ ММ	0,02 (0,99—0,001)	0,37 (0,02—4,85)	< 0,00100

^aРезультаты представлены в виде медианы, в скобках указаны пределы колебаний.

Таблица 3

Концентрация СЛЦ в сыворотке крови у больных ММ с измеряемой по СЛЦ болезнью^a, мг/л

Показатель	Активная ММ (n = 61)	Ремиссия (n = 11)	p
Концентрация вСЛЦ	867,50 (109,6—19 699,0)	231,4 (103,4—581,0)	< 0,001
Концентрация нвСЛЦ	8,20 (2,0—23,4)	8,2 (4,4—23,9)	> 0,05
Разница вСЛЦ – нвСЛЦ	860,6 (97,10—19 683,10)	219,8 (79,5—574,2)	< 0,001
Соотношение вСЛЦ/нвСЛЦ	101,7 (6,66—1371,50)	39,34 (4,33—85,44)	> 0,05

^a Результаты представлены в виде медианы, в скобках указаны пределы колебаний.

отмечен противоопухолевый эффект по динамике всех трех показателей. Только у одной больной с почечной недостаточностью противоопухолевого эффекта по исследованию СЛЦ не отмечено. Проведенный корреляционный анализ между всеми тремя показателями оценки противоопухолевого эффекта позволил выявить прямую корреляцию между этими данными. Противоопухолевый эффект при ММ по динамике показателей СЛЦ может быть оценен любым из предложенных методов, но, по нашему мнению, наибольшее значение имеет снижение уровня вСЛЦ и уменьшение разницы между уровнями вСЛЦ и нвСЛЦ, так как в процессе ХТ выявлено снижение не только вСЛЦ, но и нвСЛЦ.

В 12 случаях исследовали концентрацию СЛЦ в сыворотке крови не только перед началом лечения и в ремиссии, но и в течение первых 3 курсов ХТ до введения химиопрепаратов и после завершения курса лечения. ХТ с включением в программы бортезомиба или леналидомида позволила получить полную ремиссию у 3 больных и частичную — у 9 больных после 3—6 курсов лечения. При исследовании концентрации СЛЦ после 1—2 курсов лечения констатировано статистически значимое снижение уровня вСЛЦ с 930,50 до 37,90 мг/л ($p < 0,001$). Во всех случаях уровень вСЛЦ снизился как минимум на 50%, т. е. получен частичный эффект (см. рисунок). Частичный эффект отмечен также по результатам исследования разницы между уровнями вСЛЦ и нвСЛЦ после 1—2 курсов ХТ у всех 12 больных. Этот показатель снизился с 920,70 до 28,80 мг/л ($p < 0,002$) (см. рисунок).

Ранний противоопухолевый ответ по результатам исследования СЛЦ после 1—2 курсов ХТ трансформировался в окончательный эффект, полная или частичная ремиссия наступила позже — после 3—6 курсов.

Согласно мнению ряда исследователей, эффективное лечение приводит к более быстрому снижению уровня вСЛЦ по сравнению с интактным ИГ или суммарной концентрацией легких цепей [11—13]. Период полураспада интактных ИГ А и М составляет 5—6 дней, а ИГ G — 21 день. Период полураспада легких цепей значительно короче и составляет для легких цепей κ-типа 2 ч, для легких цепей λ-типа 4—6 ч [14]. Поэтому динамика СЛЦ гораздо раньше, чем исследование интактного ИГ, отражает эффект ХТ при ММ. Быстрое снижение уровня СЛЦ дает представление о химиочувствительности опухоли, об адекватности дозы химиопрепарата и о необходимости использования альтернативных методов лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование СЛЦ в сыворотке крови — высокочувствительный метод выявления моноклонального белка при МГ. Нарушение соотношения между СЛЦ κ/λ свидетельствует о пролиферации опухолевого клона плазматических клеток. На этапе скрининга нарушение соотношения СЛЦ κ/λ выявлено у 53 из 59 (90%) больных МГ. Исследование СЛЦ в сочетании с электрофорезом и иммунофиксацией белков сыворотки позволило выявить МГ в 100% случаев. На основании изучения показателей СЛЦ у больных с активной миеломой и в ремиссии, а

Таблица 4

Концентрация СЛЦ в сыворотке крови у больных ММ с измеряемой по СЛЦ болезнью в динамике^a, мг/л

Показатель	Активная ММ (n = 21)	Ремиссия (n = 21)	p
Концентрация вСЛЦ	770,00 (98,70—2743,00)	33,30 (4,9—404,30)	< 0,0001
Концентрация нвСЛЦ	6,6 (2,00—13,70)	8,9 (1,10—20,50)	> 0,05
Разница вСЛЦ – нвСЛЦ	763,40 (93,40—2741,00)	22,40 (–4,00—396,70)	< 0,0001
Соотношение вСЛЦ/нвСЛЦ	81,05 (18,62—1371,50)	3,59 (0,55—66,60)	< 0,0001

^a Результаты представлены в виде медианы, в скобках указаны пределы колебаний.

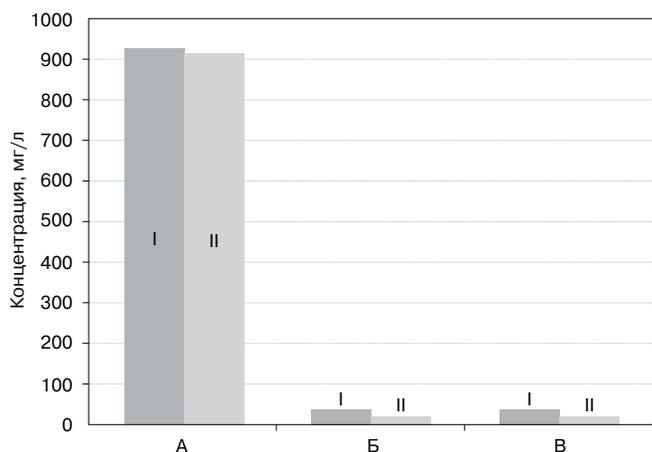


Рисунок. Концентрация СЛЦ в сыворотке крови при ММ.
I. Концентрация ВСЛЦ. II. Разница между уровнями ВСЛЦ и нВСЛЦ в процессе ХТ.

А. До ХТ. **Б.** В процессе ХТ. **В.** Ремиссия.

также динамики уровня СЛЦ в процессе ХТ мы считаем, что противоопухольевый эффект по СЛЦ следует оценивать по снижению уровня ВСЛЦ, а также разницы между уровнями ВСЛЦ и нВСЛЦ. Определение СЛЦ в процессе ХТ у больных ММ может быть полезным для прогнозирования ремиссии, так как противоопухольевый ответ по СЛЦ наступает раньше, чем по результатам стандартных иммунохимических исследований.

ЛИТЕРАТУРА

- Highly sensitive, automated immunoassay for immunoglobulin free light chains in serum and urine / Bradwell A. R., Carr-Smith H. D., Mead G. P., Tang L. X., Showell P. J., Drayson M. T., Drew R. // Clin. Chem. — 2001. — Vol. 47, N 4. — P. 673—680.
- Serum reference intervals and diagnostic ranges for free kappa and free lambda immunoglobulin light chains: relative sensitivity for detection of monoclonal light chains / Katzmman J. A., Clark R. J., Abraham R. S., Bruand S., Lymp J. F., Bradwell A. R., Kyle R. A. // Clin. Chem. — 2002. — Vol. 48, N 9. — P. 1437—1444.
- Serum test for assessment of patient with Bence Jones Myeloma / Bradwell A. R., Carr-Smith H. D., Mead G. P., Harwey T. C., Drayson M. T. // Lancet. — 2003. — Vol. 361, N 9356. — P. 489—491.
- International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders / Dispenzieri A., Kyle R., Merlini G., Miguel J. S., Ludwig H., Palumbo A., Jagannath S., Blade J., Lonial S., Dimopoulos M., Comenzo R., Einsele H.,

Barlogie B., Anderson K., Gertz M., Harousseau J. L., Attal M., Tosi P., Sonneveld P., Boccadoro M., Morgan G., Richardson P., Sezer O., Mateos M. V., Cavo M., Joshua D., Turesson I., Chen W., Shimizu K., Powles R., Rajkumar S. V., Durie B. G. M. // Leukemia. — 2009. — Vol. 23, N 2. — P. 215—224.

5. Review of 1,027 patients with newly diagnosed multiple Myeloma / Kyle R. A., Gertz M. A., Witzig T. E., Lust J. A., Lacy M. Q., Dispenzieri A., Fonseca R., Rajkumar S. V., Offord J. R., Larson D. R., Plevak M. E., Theneau T. M., Greip P. R. // Mayo Clin. Proc. — 2003. — Vol. 78, N 1. — P. 21—33.

6. Prognostic value of the serum free light chain ratio in newly diagnosed Myeloma: proposed incorporation into the international staging system / Snozek C. L. H., Katzmman J. A., Kyle R., Dispenzieri A., Larson D. R., Theneau T. M., Melton III L. J., Kumar S., Greip P. R., Clark R. J., Rajkumar S. V. // Leukemia. — 2008. — Vol. 22, N 10. — P. 1933—1937.

7. International uniform response criteria for multiple myeloma / Durie B. G. M., Harousseau J.-L., Miguel J. S., Blade J., Barlogie B., Anderson K., Gertz M., Dimopoulos M., Westin J., Sonneveld P., Ludwig H., Garton G., Beksac M., Crowley J., Belch A., Boccadoro M., Turesson I., Joshua D., Vesole D., Kyle R., Alexanian R., Tricot G., Attal M., Merlini G., Powles R., Richardson P., Shimizu K., Tosi P., Morgan G., Rajkumar S. V. // Leukemia. — 2006. — Vol. 20, N 9. — P. 1467—1473.

8. The International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group // Br. J. Haematol. — 2003. — Vol. 121, N 5. — P. 749—757.

9. Скот М., Когарко И. Определение свободных легких цепей иммуноглобулинов в сыворотке крови для диагностики и мониторинга множественной миеломы // Лекции для практических врачей. XIII Рос. нац. конгресс «Человек и лекарство». — 2006. — С. 139—153.

10. Elimination of the need for urine studies in the screening algorithm for monoclonal gammopathies by using serum immunofixation and free light chains assays / Katzmman J. A., Dispenzieri A., Kyle R., Snider M. R., Plevak M. F., Larson D. R., Abraham R. S., Lust J. A., Melton III L. J., Rajkumar S. V. // Mayo Clin. Proc. — 2006. — Vol. 81, N 12. — P. 1575—1578.

11. Serum free light chains for monitoring multiple Myeloma / Mead G. P., Carr-Smith H. D., Drayson M. T., Morgan G. T., Child J. A., Bradwell A. R. // Br. J. Haematol. — 2004. — Vol. 126, N 3. — P. 348—354.

12. Free light chain testing in follow-up of multiple myeloma / Van Gysel M., Marien G., Verhoef G., Delforge M., Bossuyt X. // Clin. Chem. Lab. Med. — 2006. — Vol. 44, N 8. — P. 1044—1046.

13. The tumor kinetics of multiple Myeloma following autologous stem cell transplantation as assessed by measuring serum-free light chains / Pratt G., Mead G. P., Godfrey K. R., Hu Y., Evans N. D., Chapel M. J., Lovell R., Bradwell A. R. // Leuk. Lymphoma. — 2006. — Vol. 47, N 1. — P. 21—28.

14. Bradwell A. R. Serum Free Light Chain Analysis (plus Hevy-lite). — Fifth Edition. — LTD, 2008. — 312 p.

Поступила 30.07.2010

*Olga Mikhailovna Votyakova¹, Nina Vasilyevna Lyubimova²,
Tatiana Alexandrovna Turko³, Oxana Yurievna Yakimovich⁴,
Ivetta Nikolayevna Kogarko⁵*

CLINICAL IMPLICATION OF IMMUNOGLOBULIN FREE LIGHT CHAINS STUDY IN PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA

¹ MD, PhD, Senior Researcher, Hematology Malignancy Chemotherapy Department, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, 115448, Russian Federation)

² MD, PhD, Leading Researcher, Clinical Biochemistry Laboratory, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, 115448, Russian Federation)

³ Clinical Laboratory Diagnosis Physician, Clinical Biochemistry Laboratory, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, 115448, Russian Federation)

⁴ Postgraduate Student, Hematology Malignancy Chemotherapy Department, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, 115448, Russian Federation)

⁵ MD, PhD, Leading Researcher, Department for Dynamics of Chemical and Biological Processes, N. I. Semenov Chemical Physics Institute RAS (4/11, ul. Kosygina, Moscow, 115448, Russian Federation)

Address for correspondence: Votyakova Olga Mikhailovna, Hematology Malignancy Chemotherapy Department, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS, 24, Kashirskoye sh., Moscow, 115448, Russian Federation; e-mail: omvtk@yandex.ru

The paper describes results of immunoglobulin light chain measurements in serum from 107 patients with monoclonal gammopathies. Sensitivity of electrophoresis, immunofixation and free light chain assays was assessed for detection of serum monoclonal protein during screening. Monoclonal gammopathy was diagnosed in 100% of cases using all the three assays. A total of 85 sera from patients with active myeloma and 65 sera from patients in remission were studied. Cases with remission demonstrated a statistically significant reduction in concentration of involved and uninvolved immunoglobulin free light chains as compared to active myeloma patients. Patients with remission also presented with a lower ratio of involved and uninvolved immunoglobulin free light chains and decreased differences between these parameters. Response to chemotherapy by immunoglobulin free light chain measurement was assessed in 21 patients with measurable disease by both protein electrophoresis in serum and urine and immunoglobulin free light chain concentration. Immunoglobulin free light chain concentration was measured on chemotherapy in 12 cases. Remission by standard immunochemical assays was detected after 3 to 6 chemotherapy cycles. Partial remission by changes in immunoglobulin free light chain concentration was discovered in all cases following 1 to 2 chemotherapy cycles. Early response by immunoglobulin free light chain testing after 1 to 2 chemotherapy cycles is a prognostic factor of remission.

Key words: multiple myeloma, immunoglobulin free light chains.
