

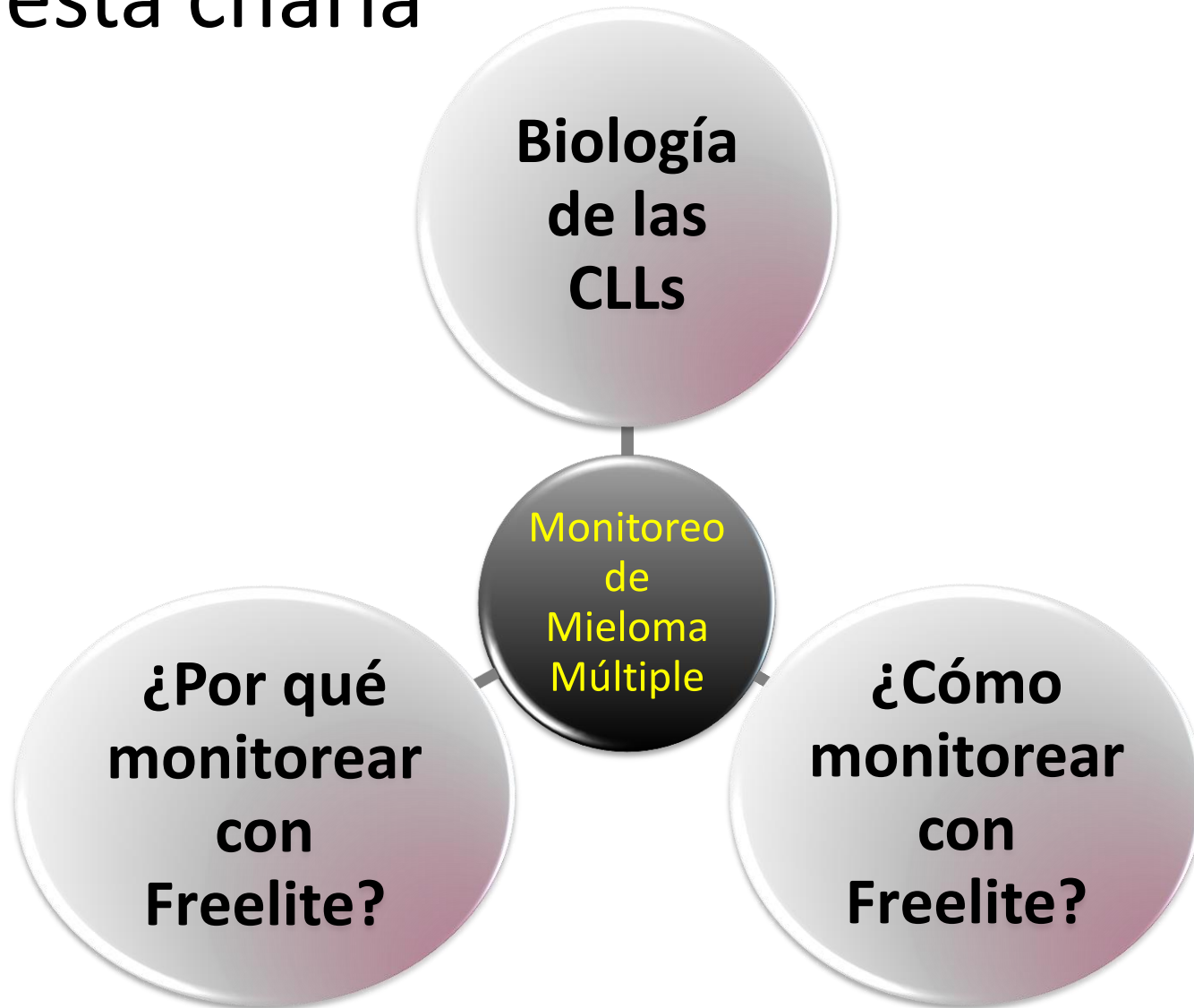
# El análisis de cadenas livianas libres mejora el monitoreo del Mieloma Múltiple

Florencia Delgado PhD

Directora Científica – Latinoamérica

The Binding Site Group Ltd.

# En esta charla

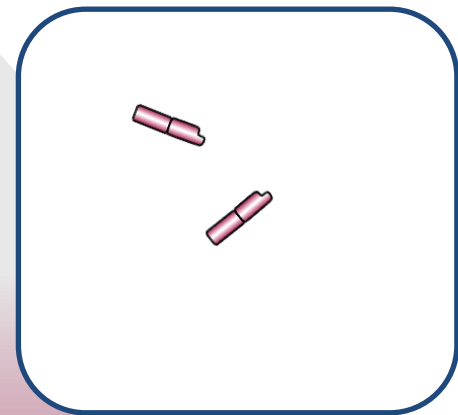
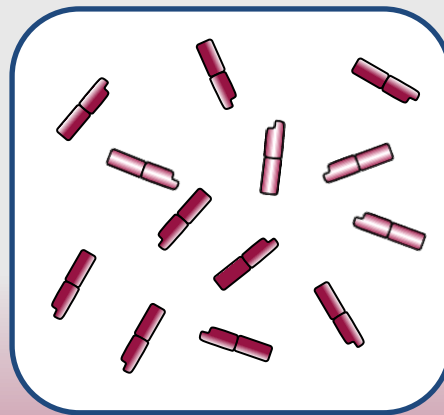
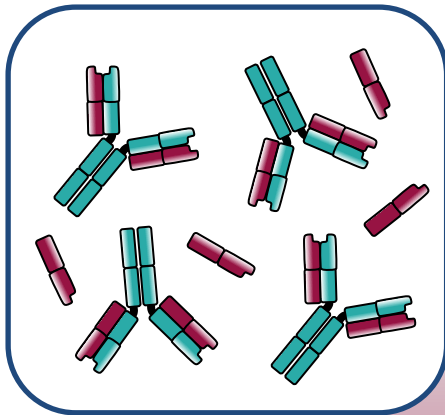


# Gammapatías monoclonales

Desórdenes asociados a proteínas monoclonales

**Asintomático**

Por ej. MGUS



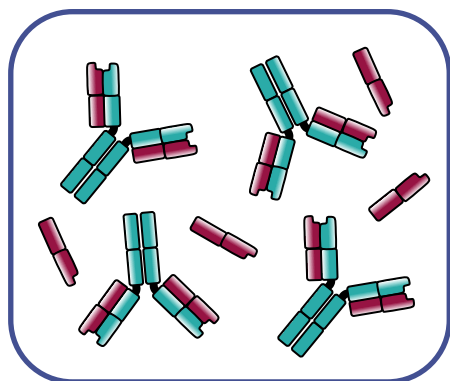
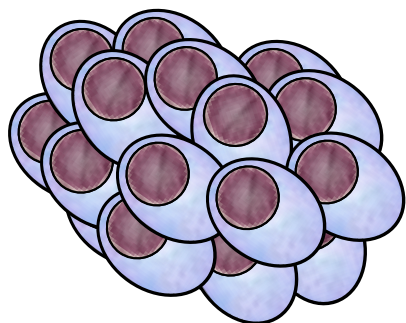
**Maligno**

Por ej. MM, AL amiloidosis

# Cualquier tipo de Mieloma Múltiple puede expresar cadenas livianas libres

**Inmunoglobulina Intacta**

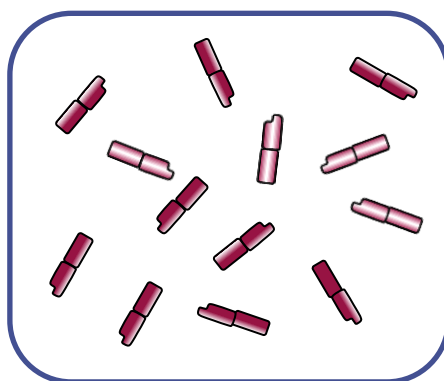
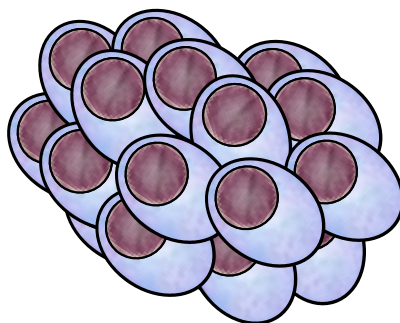
80%



**89%**

**Cadena liviana solo**

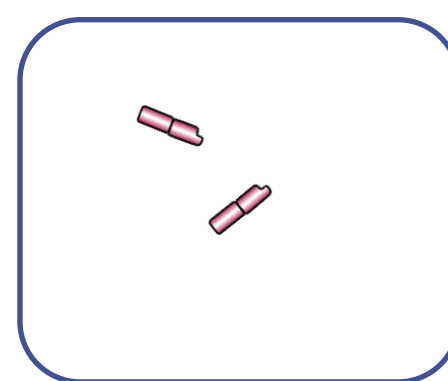
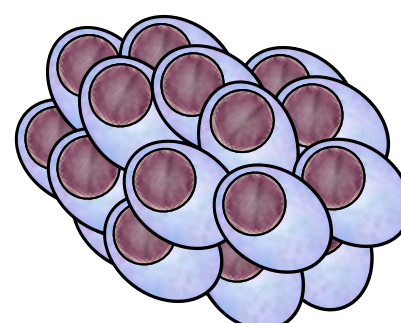
15-20%



**100%**

**No secretor**

1-2%



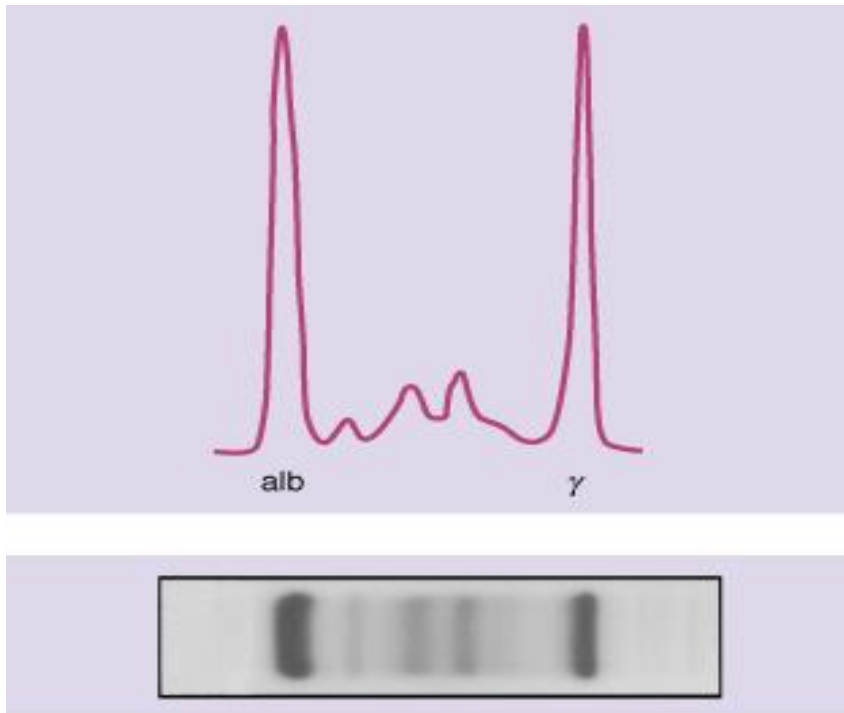
**68%**

**Relación CLL  $\kappa/\lambda$  anormal**

# Herramientas tradicionales para la detección de proteína-M

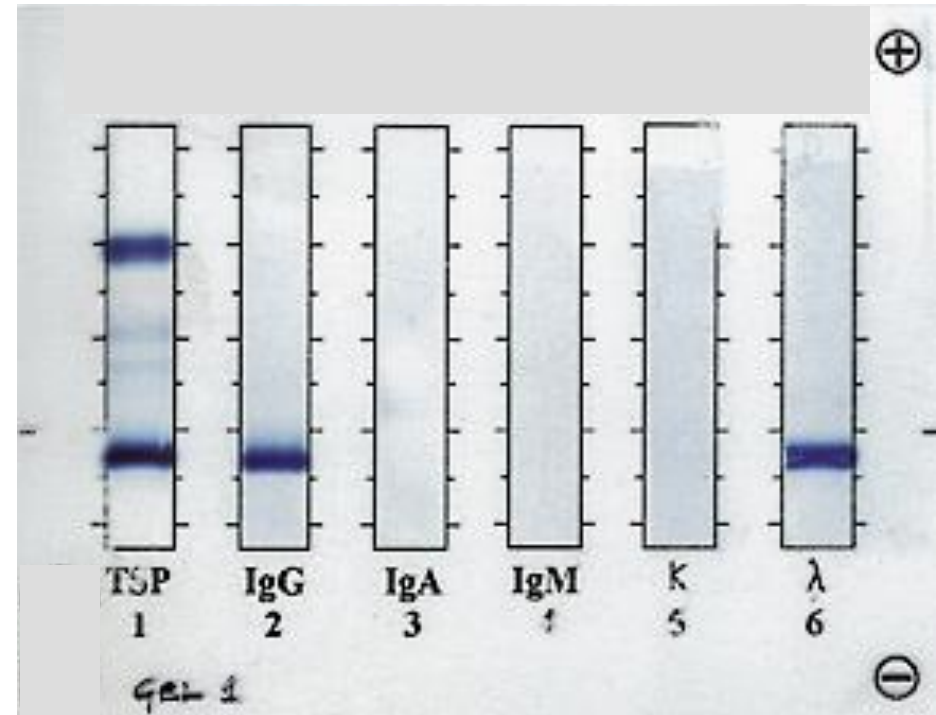
Electroforesis de Proteínas en Suero (EPS)

Proteína monoclonal en región  $\gamma$

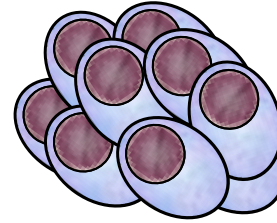


Inmunofijación electroforética (IFE)

Proteína monoclonal IgG $\lambda$



# Sensibilidad de EPS al diagnóstico



**Mieloma Múltiple**

**88%**

**AL amiloidosis**

**66%**

**Inmunoglobulina**

Intacta

**97%**

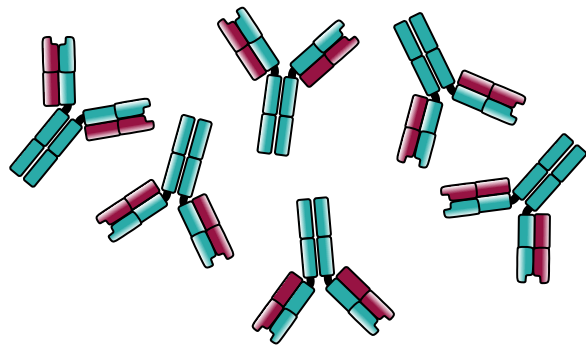
Cadena liviana

**61%**

No secretor

**0%**

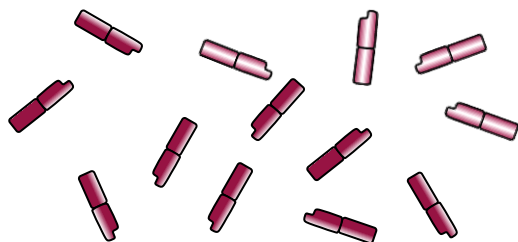
# Investigación de laboratorio para proteínas monoclonales



g/L

**Inmunoglobulinas  
intactas Monoclonales**

Electroforesis en  
suero

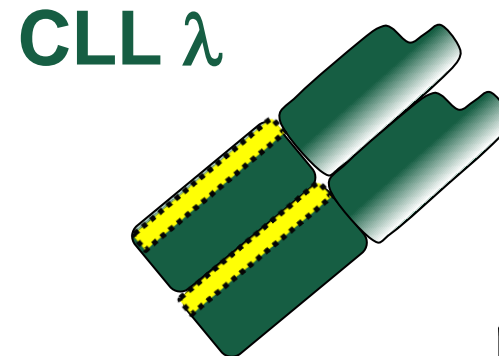
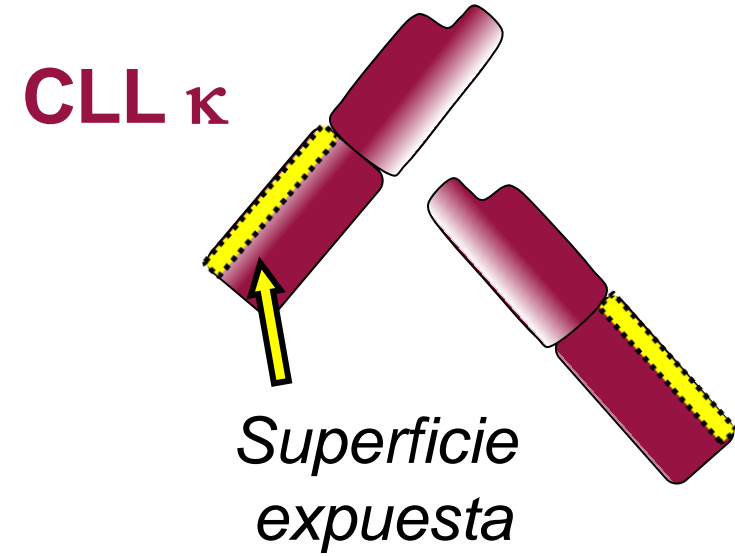
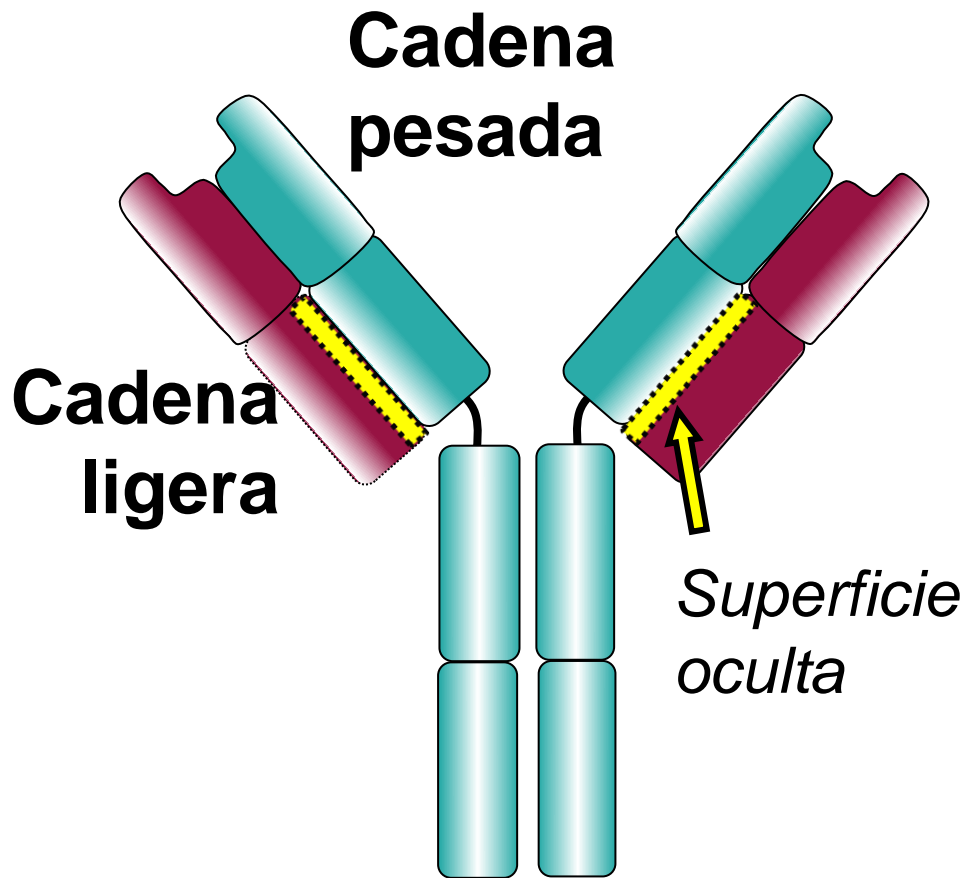


mg/L

**CLLs  
Monoclonales**

**Freelite** en  
suero

# Inmunoensayo Freelite: antisuero policlonal para proteínas monoclonales





# Inmunoensayo Freelite: antisuero policlonal para proteínas monoclonales

CLL  $\kappa$

3.3 – 19.4 mg/L

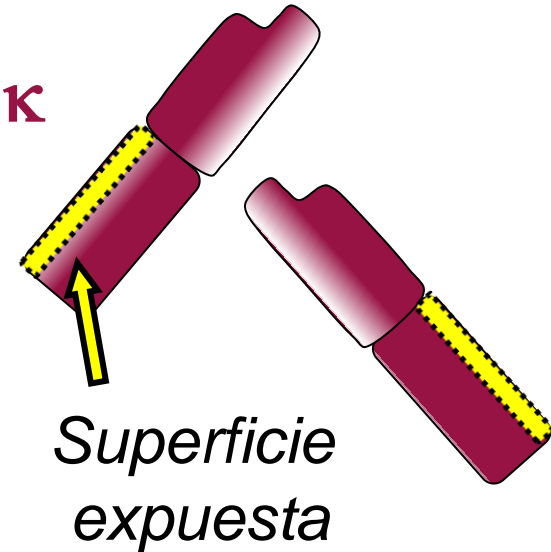
CLL  $\lambda$

5.7 – 26.3 mg/L

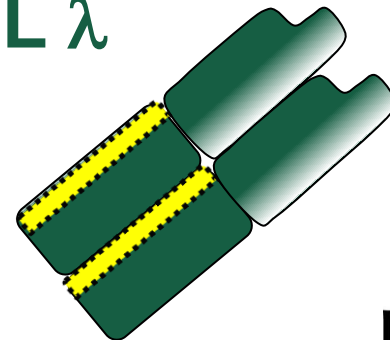
Relación  
CLL  $\kappa/\lambda$

Rango = 0.26 – 1.65  
Mediana = 0.6

CLL  $\kappa$

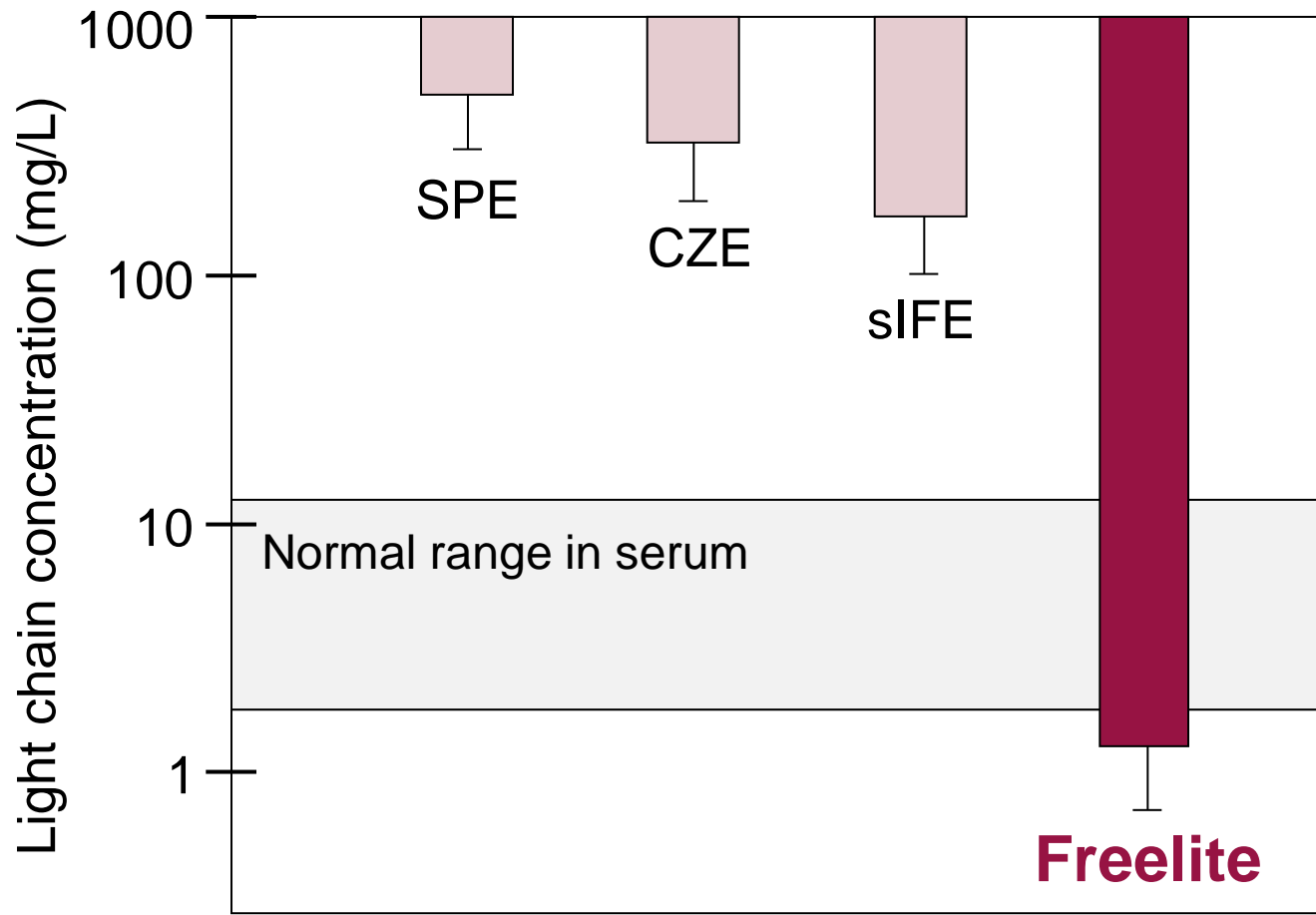


CLL  $\lambda$



# Sensibilidad analítica

Freelite es más sensible que la electroforesis

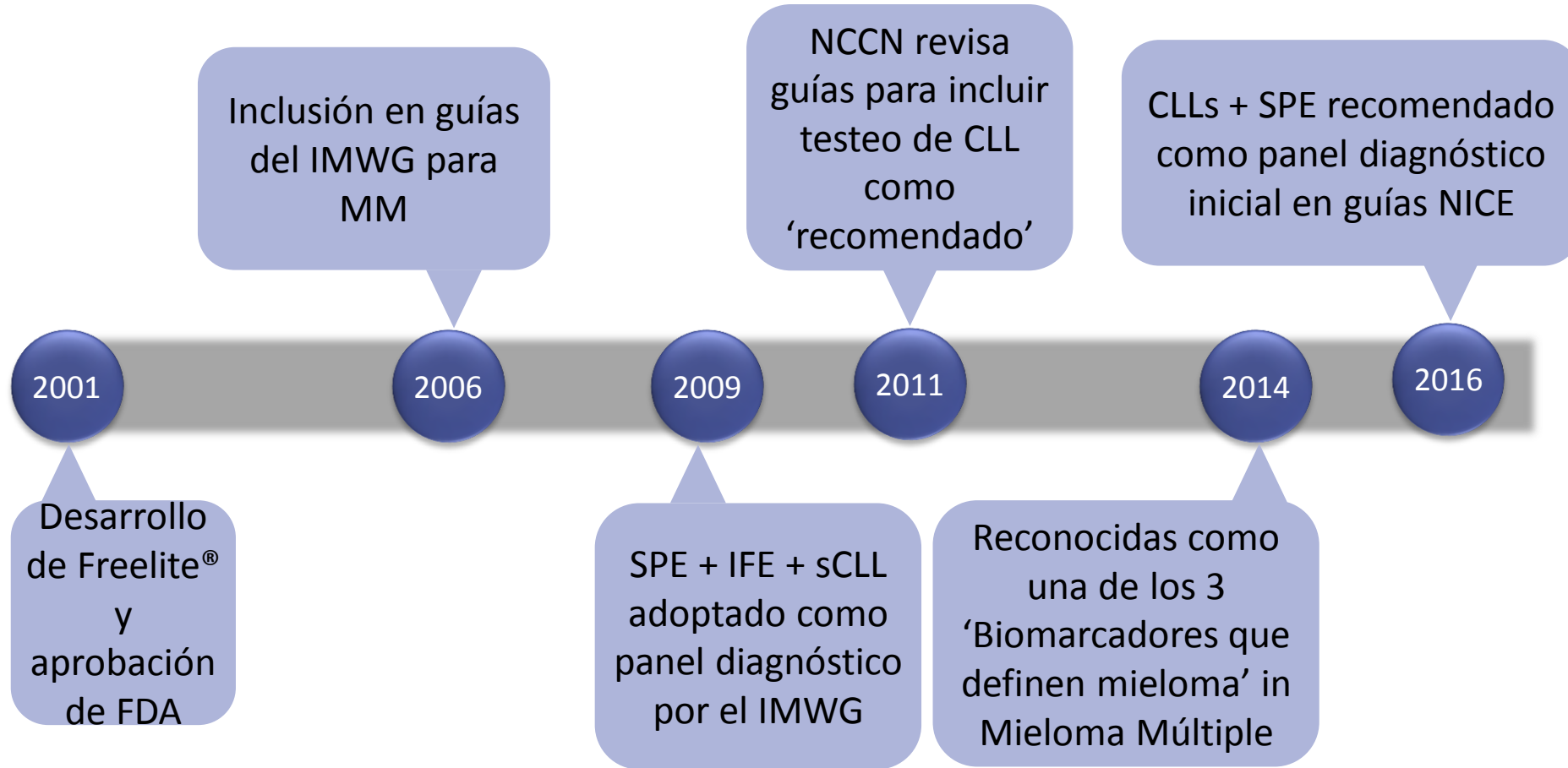


# EPS sola, tiene baja sensibilidad al diagnóstico

Algoritmo de Screening	Sensibilidad Diagnóstica (%)	
SPE	MM AL	87.6 67.2
sIFE + uIFE	MM AL	98.7 94.2
SPE + sFLC	MM AL	100 96.2

Análisis de Freelite sumados a EPS aumenta la tasa de detección y elimina la dependencia de pruebas en orina

# Freelite – una herramienta diagnóstica establecida



Bradwell Clin Chem 2001;47:673-80  
Durie Leukemia 2006;20:1467-73  
Dispenzieri Leukemia 2009;23:215-24

Anderson J Natl Compr Canc Netw 2011;9:1146-83  
Rajkumar Lancet Oncol. 2014;15:e538-48

# Freelite – una herramienta diagnóstica establecida



Tabla 1. Clasificación de gammapatías monoclonales y criterios diagnósticos

## Gammapatías Monoclonales



**COORDINADORA:**

Fantl, Dorotea

*dorotea.fantl@hospitalitaliano.org.ar*

**AUTORES:**

Corzo, Ariel

Duarte, Patricio

Kusminsky, Gustavo

Labanca, Valentin

Ochoa, Paola

Orlando, Sergio

Quiroga, Luis

Remaggi, Guillermina

Sánchez Avalos, Julio

Schutz, Natalia

Slavusky, Irma

Verri, Verónica

# Freelite – una herramienta diagnóstica establecida



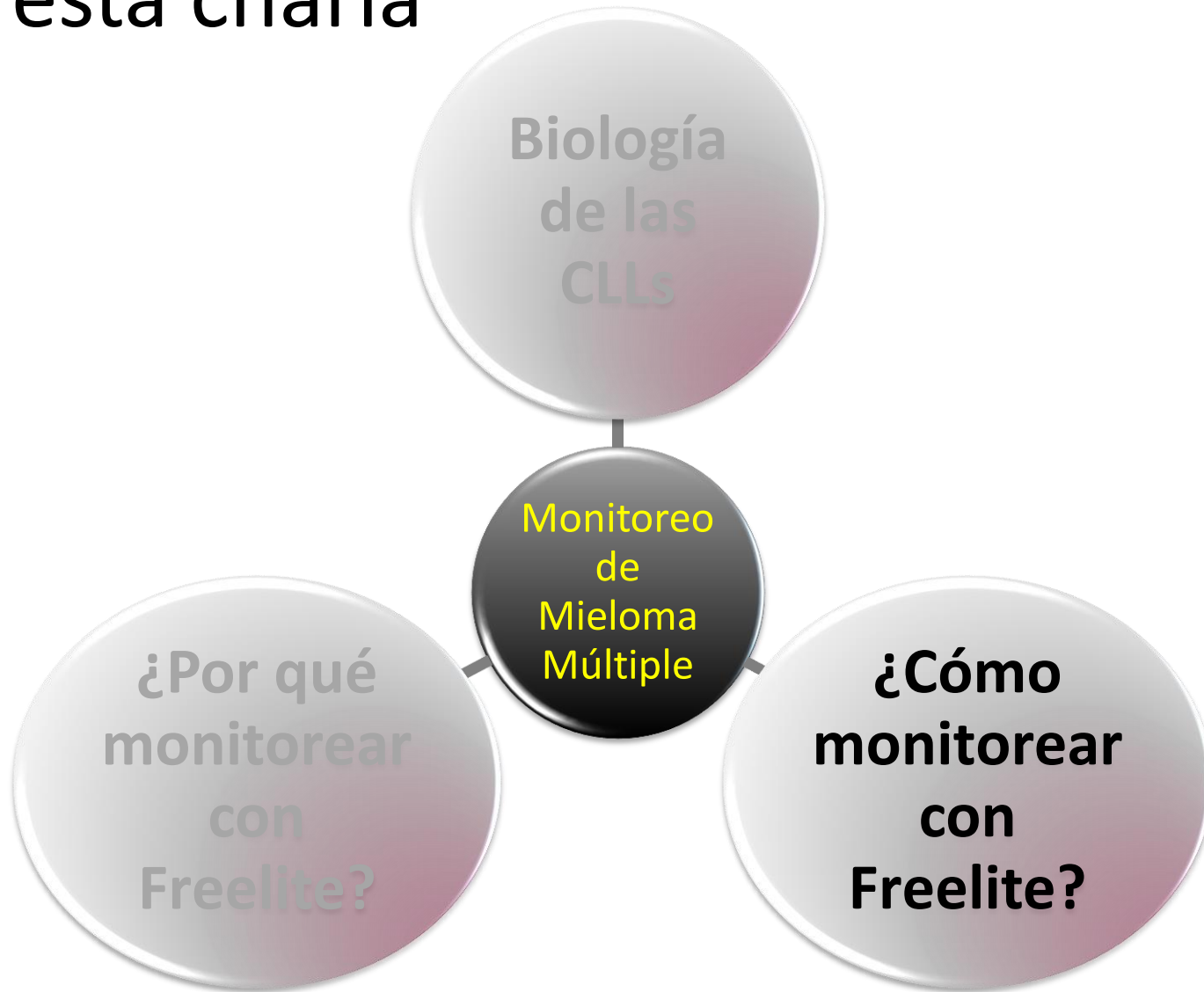
Tabla 1. Clasificación de gammopatías monoclonales y criterios diagnósticos

MGUS CLL	<p>Relación anormal de las CLL k/<math>\lambda</math></p> <p>Aumento de la concentración de la CL involucrada</p> <p>Ausencia de BM (Ig) por inmunofijación</p>
MM	<p>Infiltración plasmocitaria en MO <math>\geq 10\%</math> o biopsia que pruebe plasmocitoma óseo o extramedular; y uno o más de los siguientes eventos <b>definidores de mieloma:</b></p> <p><b>1. Daño de órgano blanco atribuible a discrasia de células plasmáticas:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• hipercalcemia: calcio sérico <math>&gt; 0.25</math> mmol/L (<math>&gt; 1</math> mg/dl) por encima el valor máximo o <math>&gt; 2.75</math> mmol/L (<math>&gt; 11</math> mg/dl)</li><li>• insuficiencia renal: depuración de creatinina <math>&lt; 40</math> ml/min o creatinina sérica <math>&gt; 177</math> mmol/L (<math>&gt; 2</math> mg/dl)</li><li>• anemia: hemoglobina <math>&lt; 2</math> gr/dl por debajo del rango normal o hemoglobina menor a 10 gr/dl</li><li>• lesiones óseas: una o más lesiones osteolíticas por radiografía, TC o PET/TC o RMN</li></ul> <p><b>2. Biomarcadores de malignidad:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• infiltración plasmocitaria en MO <math>\geq 60\%</math></li><li>• relación entre CLL involucrada y la no involucrada <math>&gt; 100</math></li><li>• <math>&gt; 1</math> lesión focal en RMN (cada lesión debe tener 5 mm o más)</li></ul>

# Implicaciones

**Las mismas características que hacen a Freelite un agregado efectivo al diagnóstico de mieloma múltiple lo hace también un importante elemento para el monitoreo**

# En esta charla





# Definiciones CLL

Término	Uso	Para un paciente con CLL $\lambda$ monoclonal
<b>CLLi</b> (involucrada)	Carga tumoral / respuesta a la terapia	CLL $\lambda$
<b>CLLni</b> (no involucrada)	Cadena liviana policlonal, puede estar influenciada por la función renal	CLL $\kappa$
<b>Relación <math>\kappa/\lambda</math> CLL</b>	Clonalidad y confirmación de la respuesta	CLL $\kappa$ / CLL $\lambda$
<b>Relación CLL involucrada/no involucrada</b>	Define biomarcador de malignidad	CLL $\lambda$ / CLL $\kappa$
<b>dCLL</b> (diferencia)	Carga tumoral / respuesta a la terapia	CLL $\lambda$ - CLL $\kappa$

# dCLL aporta una mejor evaluación de la respuesta a la terapia

	CLL $\kappa$ (mg/L)	CLL $\lambda$ (mg/L)	Relación CLL $\kappa/\lambda$	dCLL (mg/L)
Rango normal	3.3 – 19.4	5.7 - 26.3	0.26 – 1.65	
Basal	240	10	24	230
1 <sup>er</sup> punto temporal	24	1	24	23

Relación  
CLL  $\kappa/\lambda$

Igual pre y post-terapia  
*Falla de la terapia?*

iCLL

o

dCLL

Reducción del 90%  
*Éxito de la terapia*

# dCLL menos afectada por la deficiencia renal

	CLL $\kappa$ (mg/L)	CLL $\lambda$ (mg/L)	Relación CLL $\kappa/\lambda$	dCLL (mg/L)
Rango normal	3.3 – 19.4	5.7 - 26.3	0.26 – 1.65	
Basal	500	10	50	490
1 <sup>er</sup> punto temporal	500	10	50	490
Desarrollo de deficiencia renal				
2 <sup>do</sup> punto temporal	520	30	17	490
3 <sup>er</sup> punto temporal	550	60	9	490



## SPOTLIGHT REVIEW

## International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders

A Dispenzieri<sup>1</sup>, R Kyle<sup>1</sup>, G Merlini<sup>2</sup>, JS Miguel<sup>3</sup>, H Ludwig<sup>4</sup>, R Hajek<sup>5</sup>, A Palumbo<sup>6</sup>, S Jagannath<sup>7</sup>, J Blade<sup>8</sup>, S Lonial<sup>9</sup>, M Dimopoulos<sup>10</sup>, R Comenzo<sup>11</sup>, H Einsele<sup>12</sup>, B Barlogie<sup>13</sup>, K Anderson<sup>14</sup>, M Gertz<sup>1</sup>, JL Harousseau<sup>15</sup>, M Attal<sup>16</sup>, P Tosi<sup>17</sup>, P Sonneveld<sup>18</sup>, M Boccadoro<sup>6</sup>, G Morgan<sup>19</sup>, P Richardson<sup>14</sup>, O Sezer<sup>20</sup>, MV Mateos<sup>3</sup>, M Cavo<sup>17</sup>, D Joshua<sup>21</sup>, I Turesson<sup>22</sup>, W Chen<sup>23</sup>, K Shimizu<sup>24</sup>, R Powles<sup>25</sup>, SV Rajkumar<sup>1</sup> and BGM Durie<sup>26</sup> on behalf of the International Myeloma Working Group<sup>27</sup>

<sup>1</sup>Departments of Hematology/Laboratory Medicine/Pathology, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA; <sup>2</sup>Department of Biochemistry,

Universit  
Salamanc  
Austria; <sup>3</sup>

Ematolog  
Cancer C  
Medical

<sup>11</sup>Depart  
Medicine  
AR, USA;

Hematol  
France; <sup>1</sup>

Rotterdar  
<sup>20</sup>Depart  
Hospital,

<sup>23</sup>Department of Hematology/Oncology Beijing Chaoyang Hospital, Beijing, China; <sup>24</sup>Department of Internal Medicine, Nagoya

City Higashi General Hospital, Nagoya, Japan; <sup>25</sup>Department of Hematology/Oncology, Parkside Cancer Centre, London, UK and

<sup>26</sup>Aptium Oncology Inc., Cedars-Sinai Outpatient Cancer Center at the Samuel Oschin Comprehensive Cancer Institute, Los

Angeles, CA, USA

“for serial measurements, either the involved FLC or the difference between the involved and uninvolved (dFLC) should be used.”

Vienna,

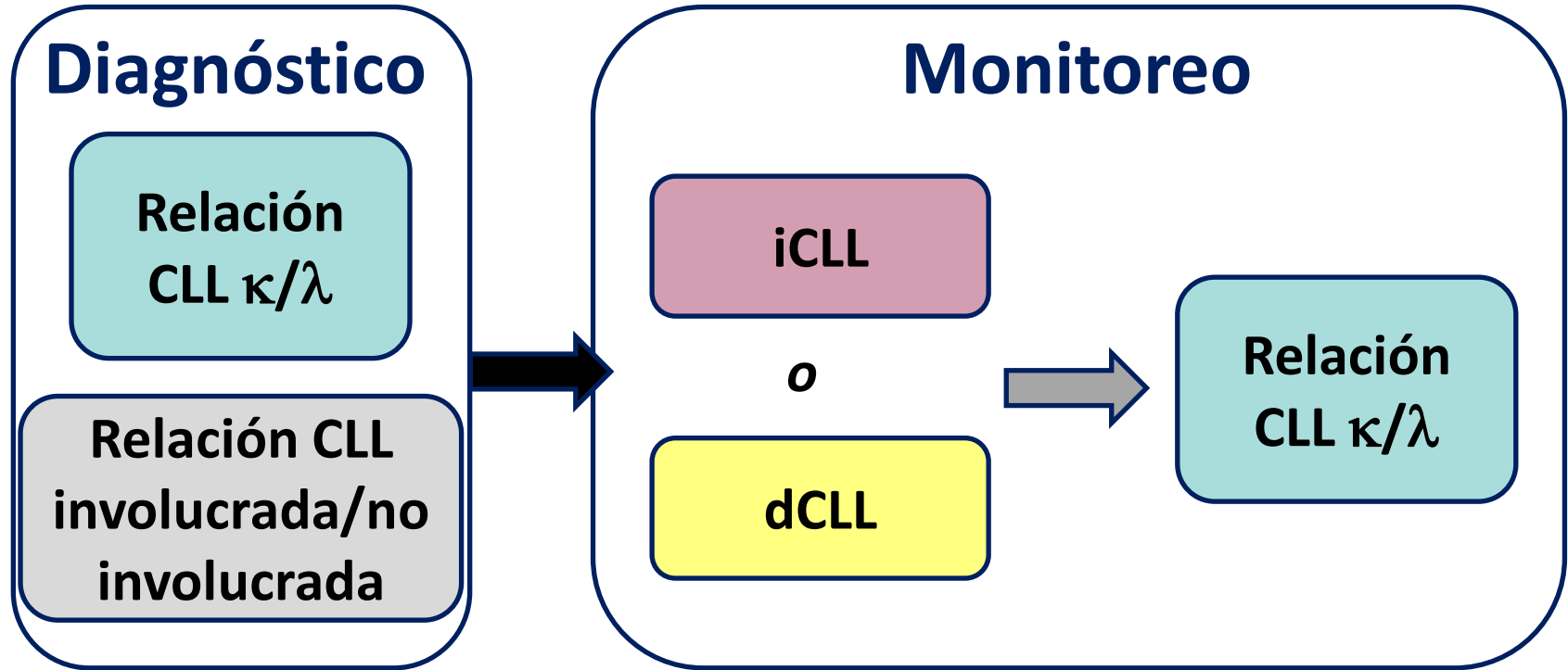
issione de  
ehensive  
tology/  
reece;

Internal  
le Rock,

poulouse,  
atology,

on, UK;  
e Alfred  
eden;

# Resumen de las recomendaciones del IMWG



Define clonalidad

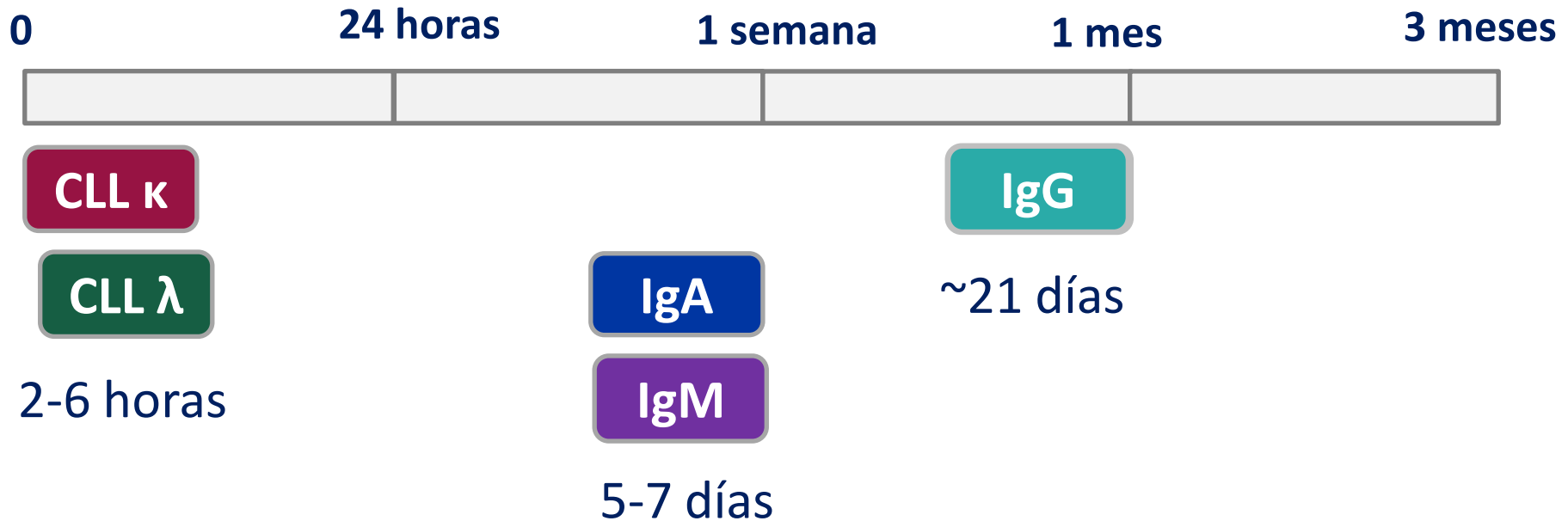
Define biomarcador  
de malignidad

Evalúa  
respuesta

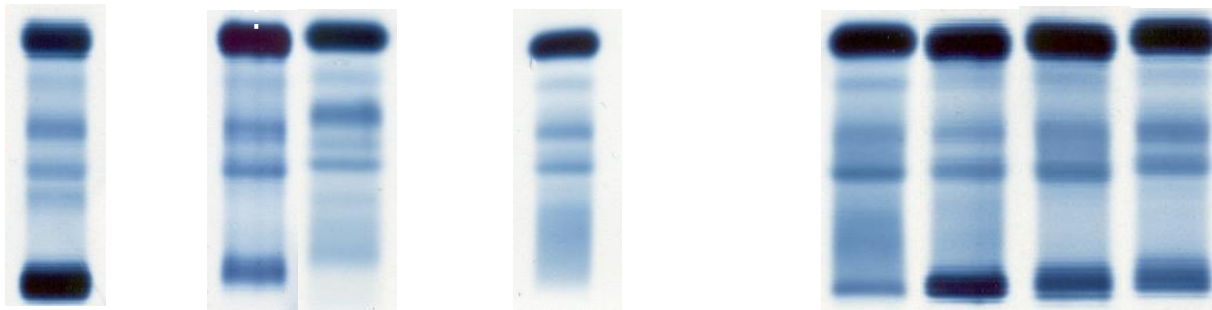
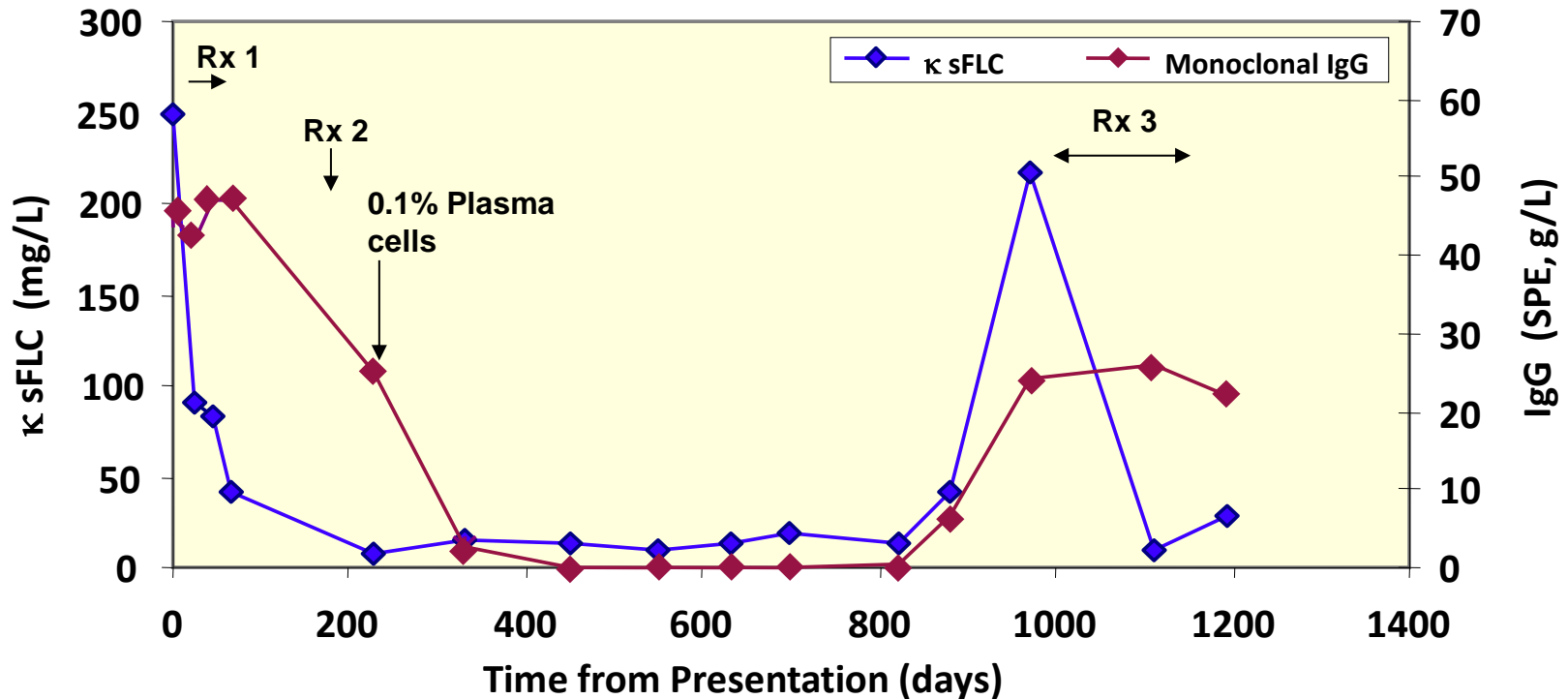
Define sCR



# La corta vida media de las CLL permite una rápida evaluación de la respuesta



# Cambios en iCLL demuestran respuesta a la terapia mas rápidamente que EPS



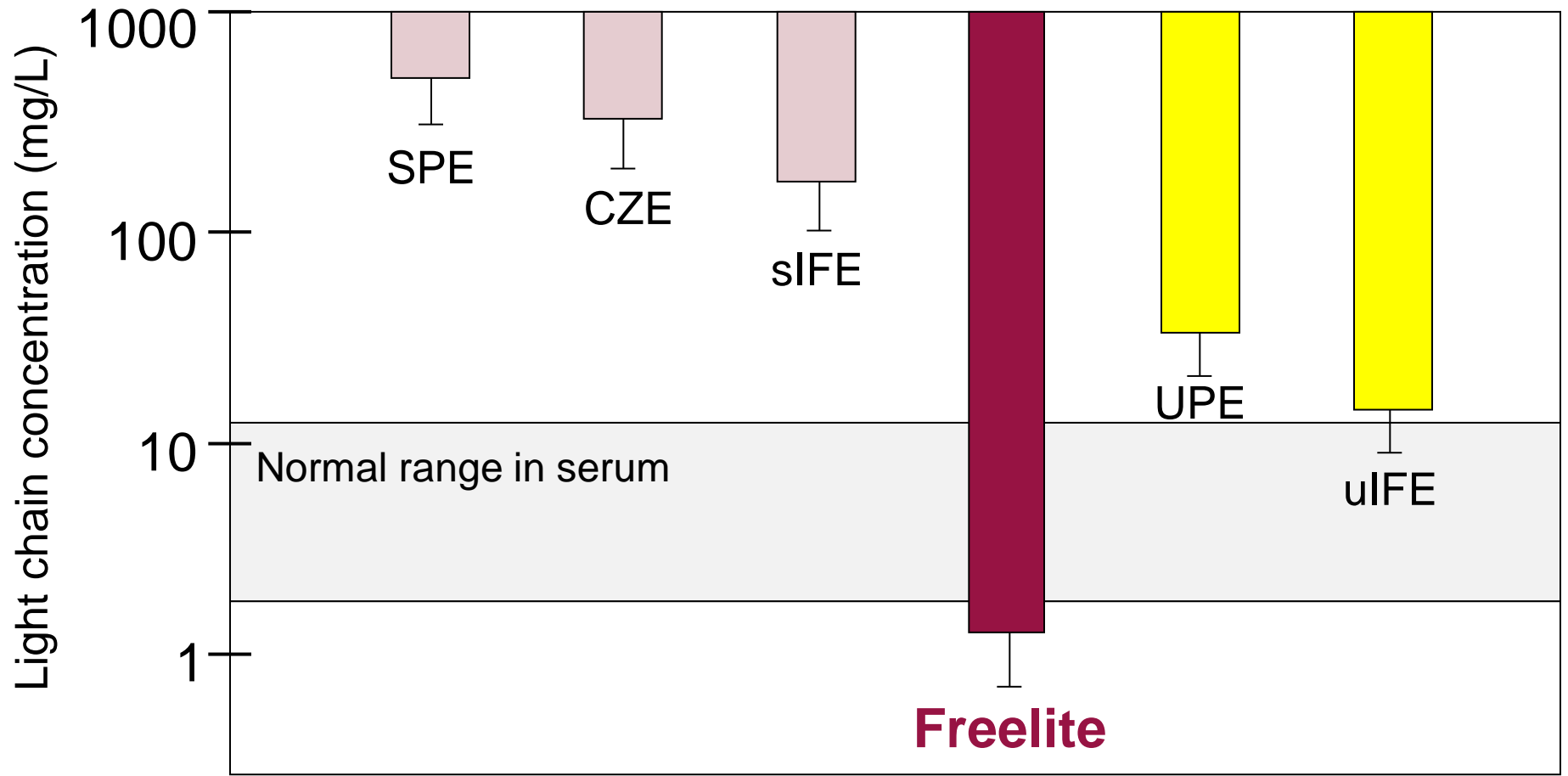
Cortesía de G. Mead



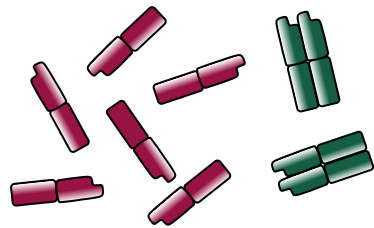


# Sensibilidad analítica

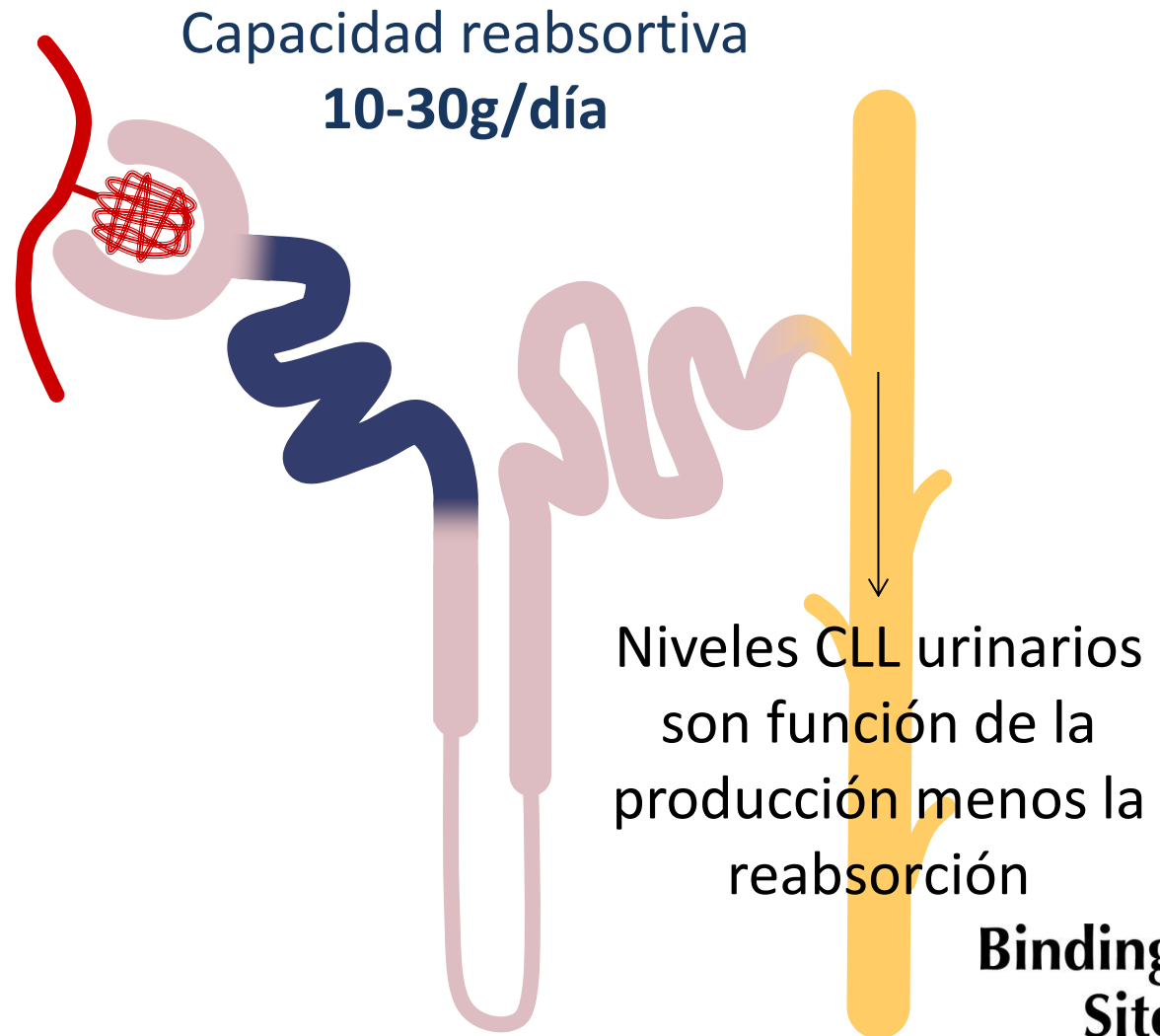
Freelite es ~10-veces más sensible que la uIFE



# CLLs son filtradas, reabsorbidas y catabolizadas en el riñón



Producción  
CLLs  
**0.5-1g/día**

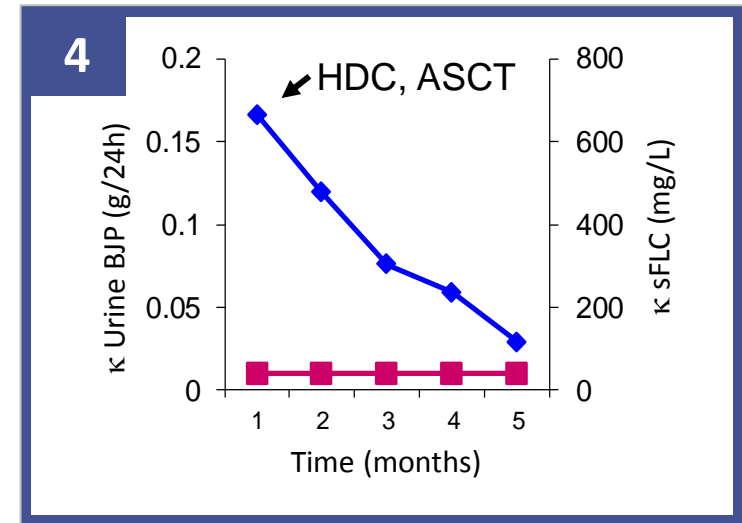
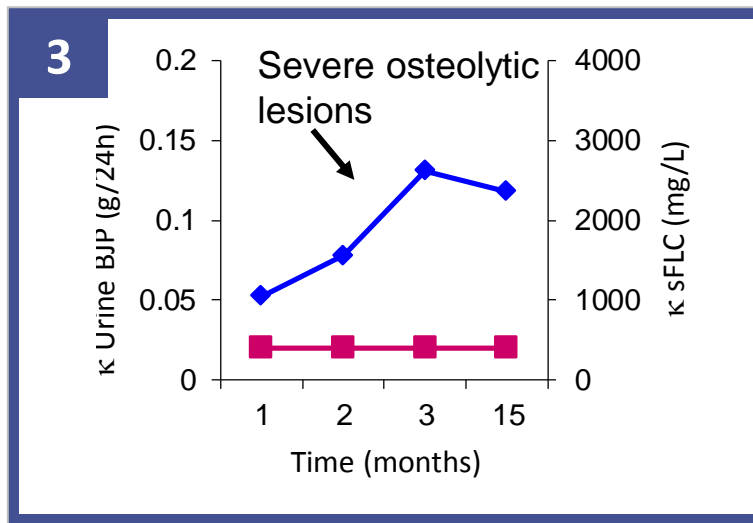
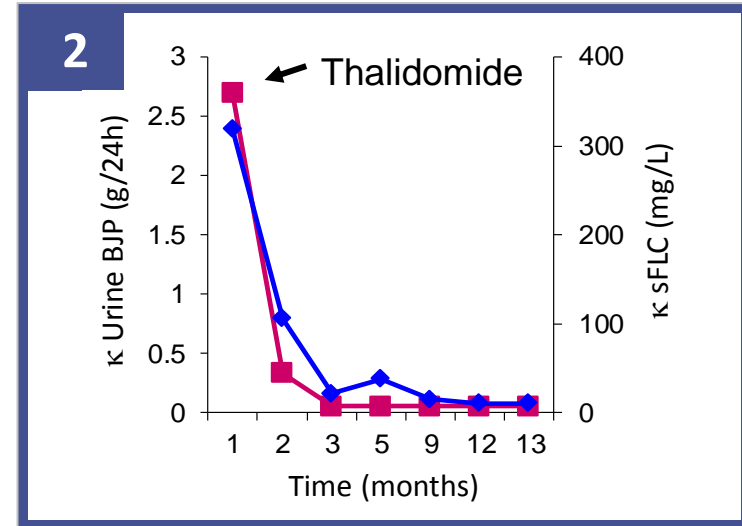
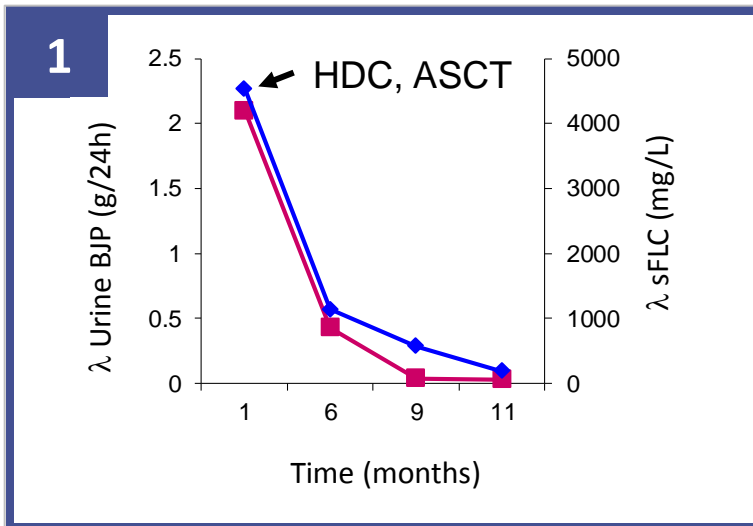


Capacidad reabsortiva  
**10-30g/día**

Niveles CLL urinarios  
son función de la  
producción menos la  
reabsorción

# Freelite proporciona información equivalente o superior a BJP urinaria

■ sFLC concentración  
 ■ urine BJP (24hr)

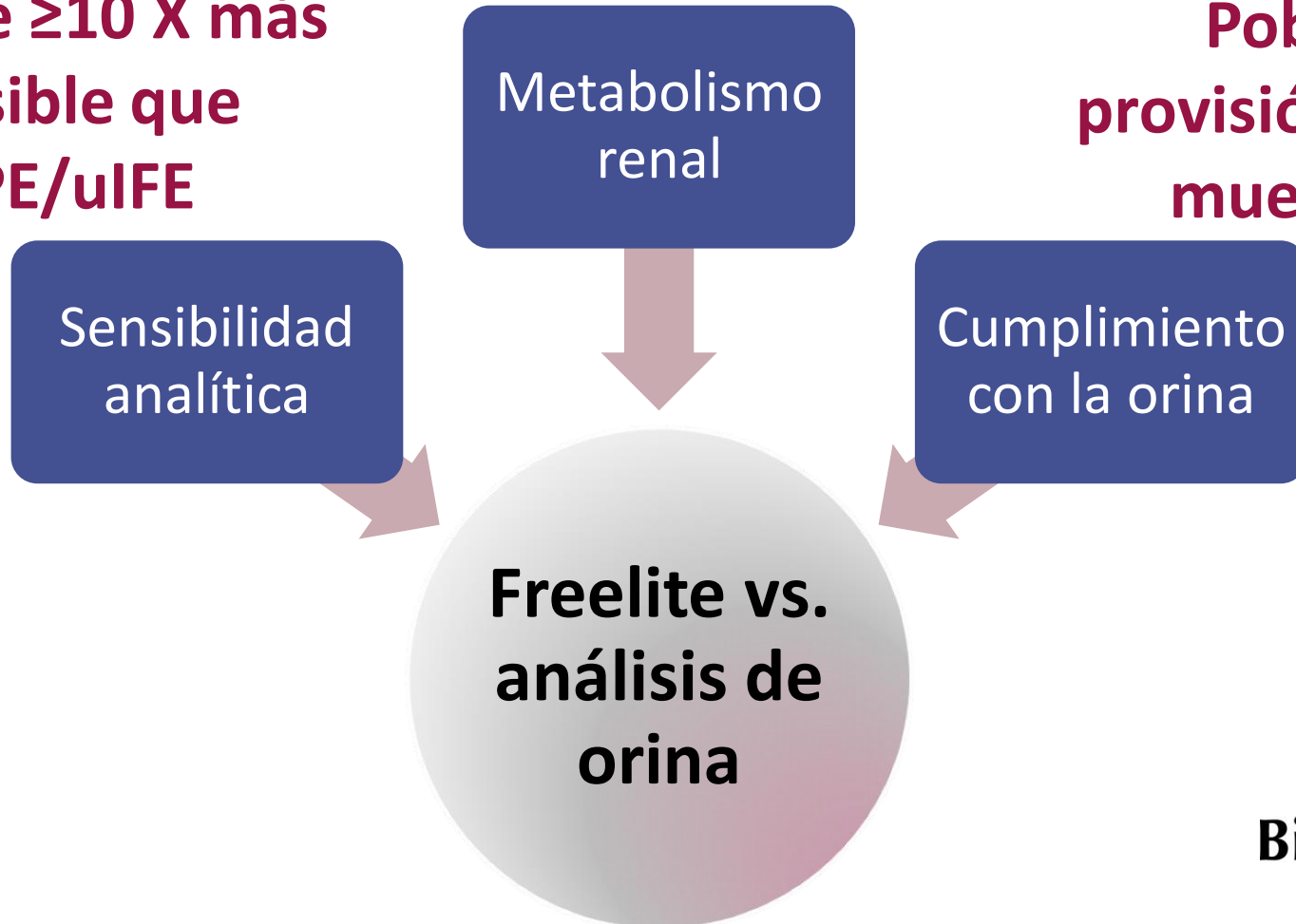


# 3 ventajas de Freelite en suero vs. el análisis de orina

**CLLs no siempre  
presentes en orina**

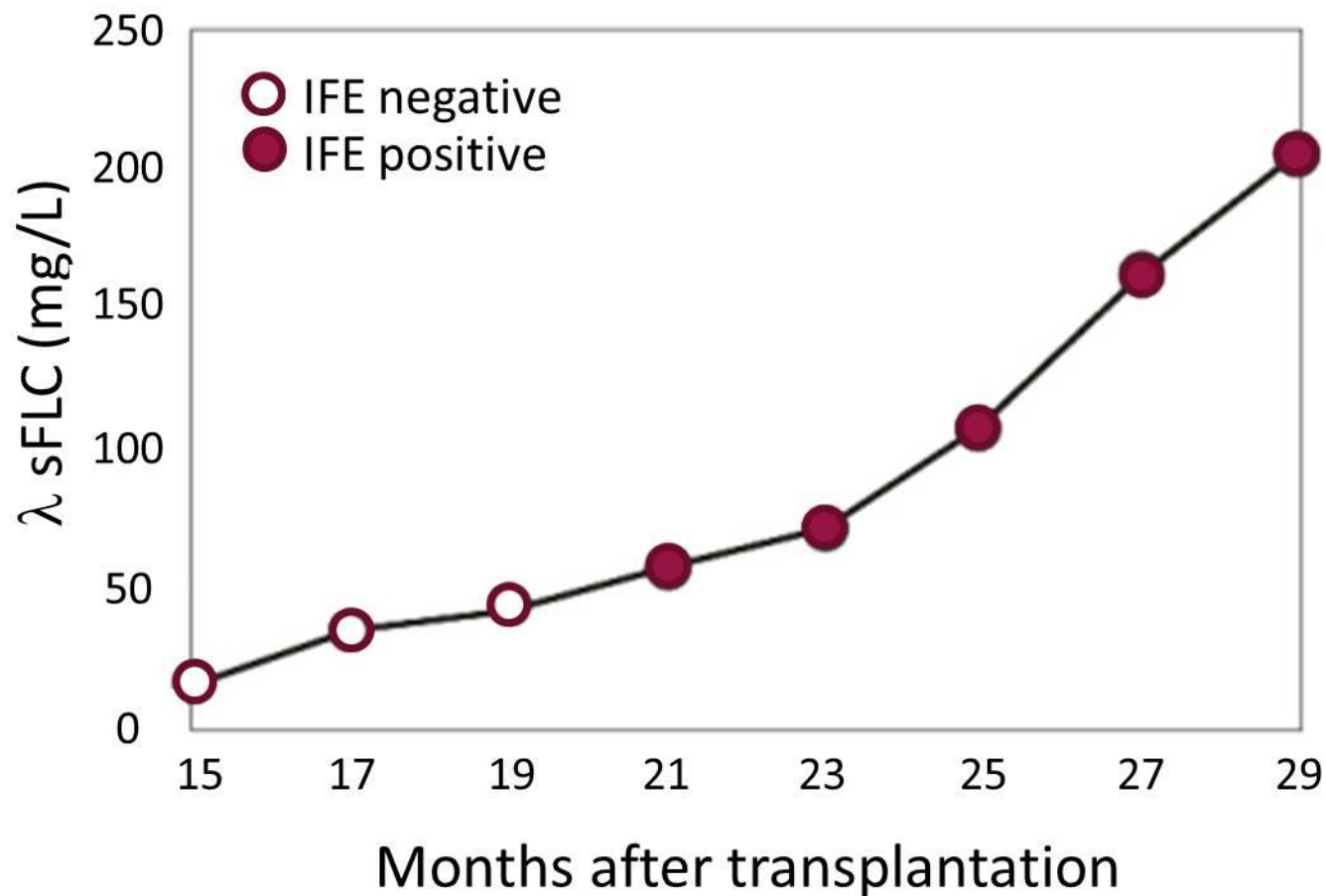
**Freelite  $\geq 10$  X más  
sensible que  
UPE/uIFE**

**Pobre  
provisión de la  
muestra**





# CLL detecta la recaída antes que la IFE



# blood IMWG – Definición de respuesta

Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials:  
report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1

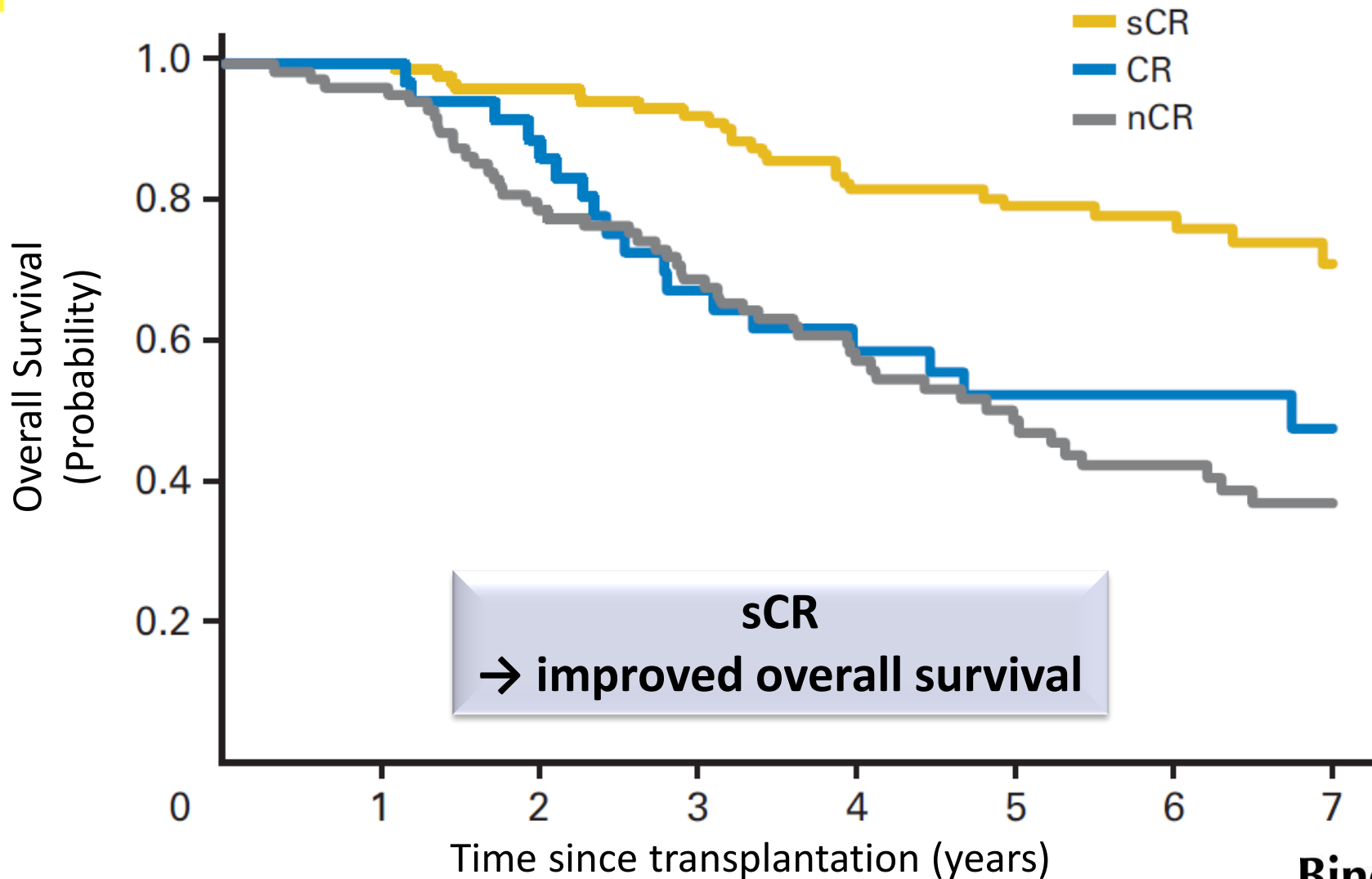
S. Vincent Rajkumar, Jean-Luc Harousseau, Brian Durie, Kenneth C. Anderson, Meletios Dimopoulos, Robert Kyle, Joan Blade, Paul Richardson, Robert Orlowski, David Siegel, Sundar Jagannath, Thierry Facon, Hervé Avet-Loiseau, Sagar Lonial, Antonio Palumbo, Jeffrey Zonder, Heinz Ludwig, David Vesole, Orhan Sezer, Nikhil C. Munshi, Jesus San Miguel and on behalf of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1

Para pacientes con enfermedad medible por electroforesis

<b>Respuesta Completa (CR)</b>	IFE negativo en suero/orina Células plasmáticas en MO $\leq 5\%$
<b>Respuesta Completa Estricta (sCR)</b>	IFE negativo en suero/orina Ausencia de células clonales en MO <b>Relación Normal CLL</b>



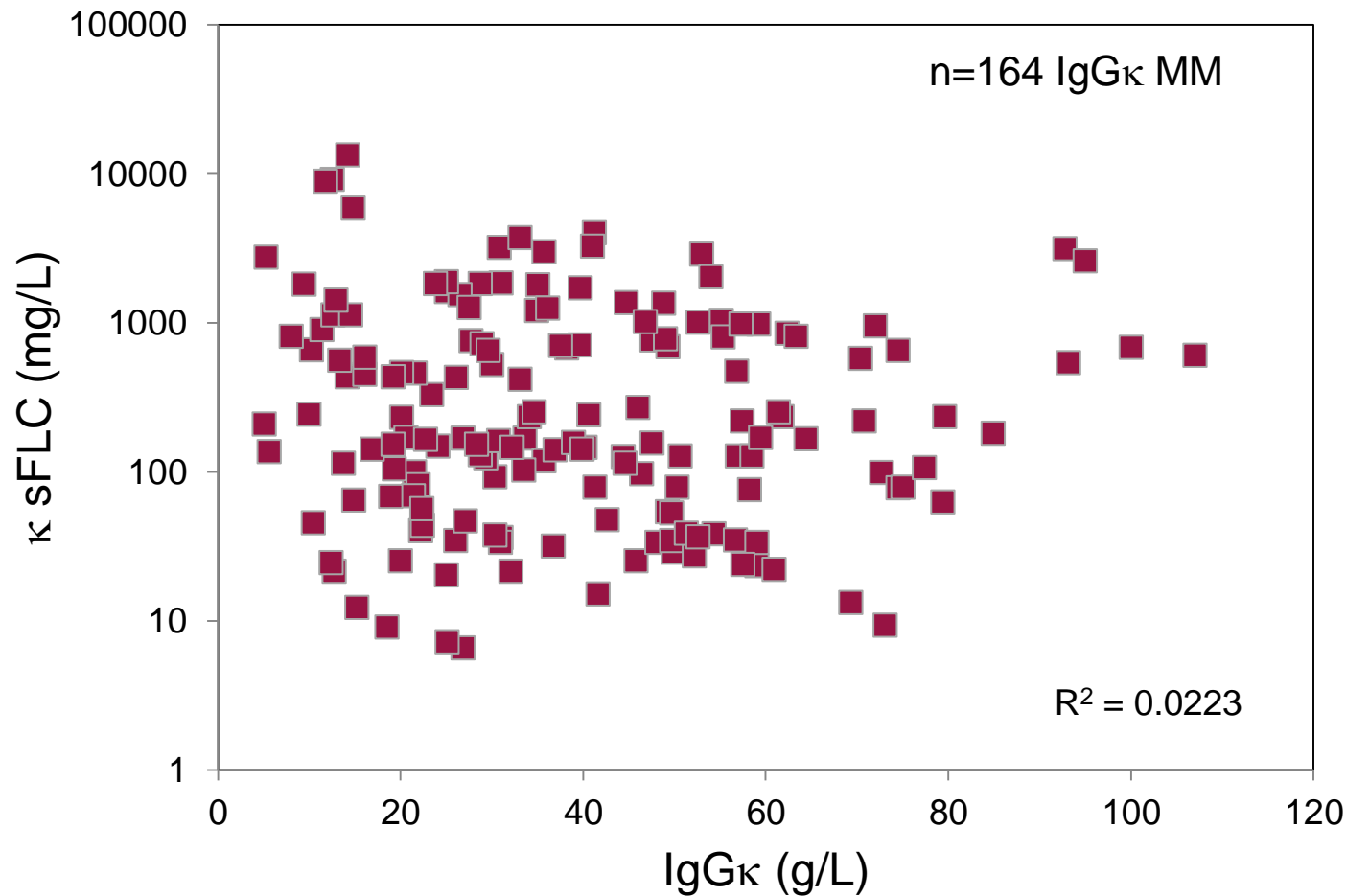
# Lograr una sCR mejora la sobrevida





¿Por qué necesitamos múltiples herramientas para monitorear?

# CLL y las Igs Intactas son marcadores tumorales independientes

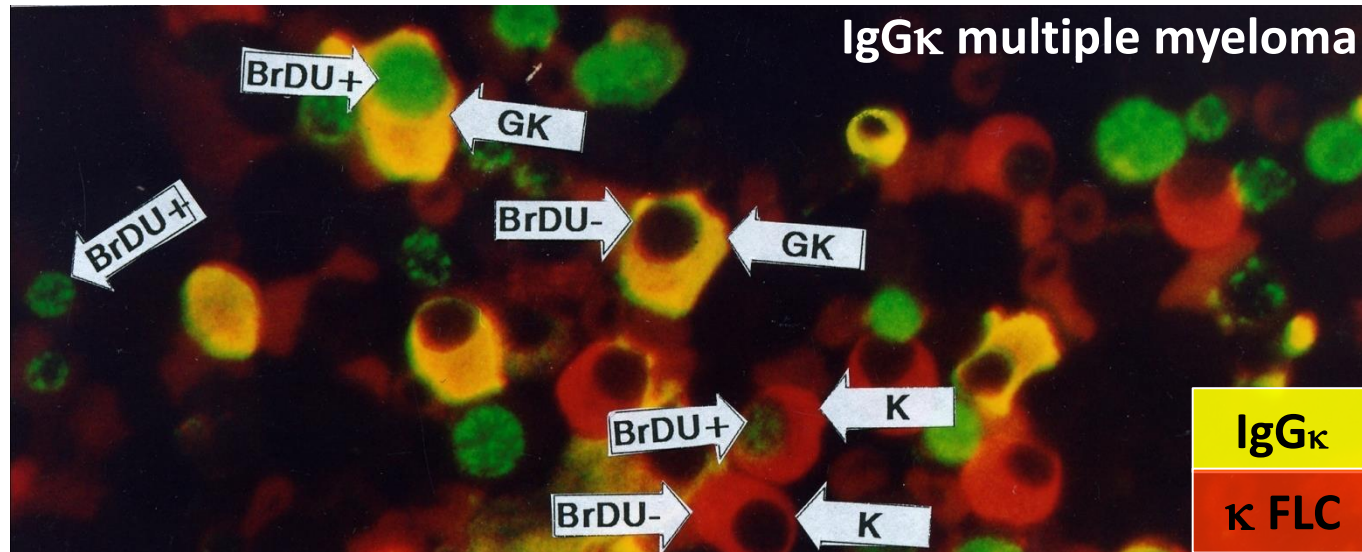


IFM 2005-01 data cortesía of H. Avet-Loiseau

$\kappa$ CLL medido usando Freelite

IgG $\kappa$  medido usando Hevlylite

# Al diagnóstico, los pacientes con mieloma exhiben heterogeneidad clonal



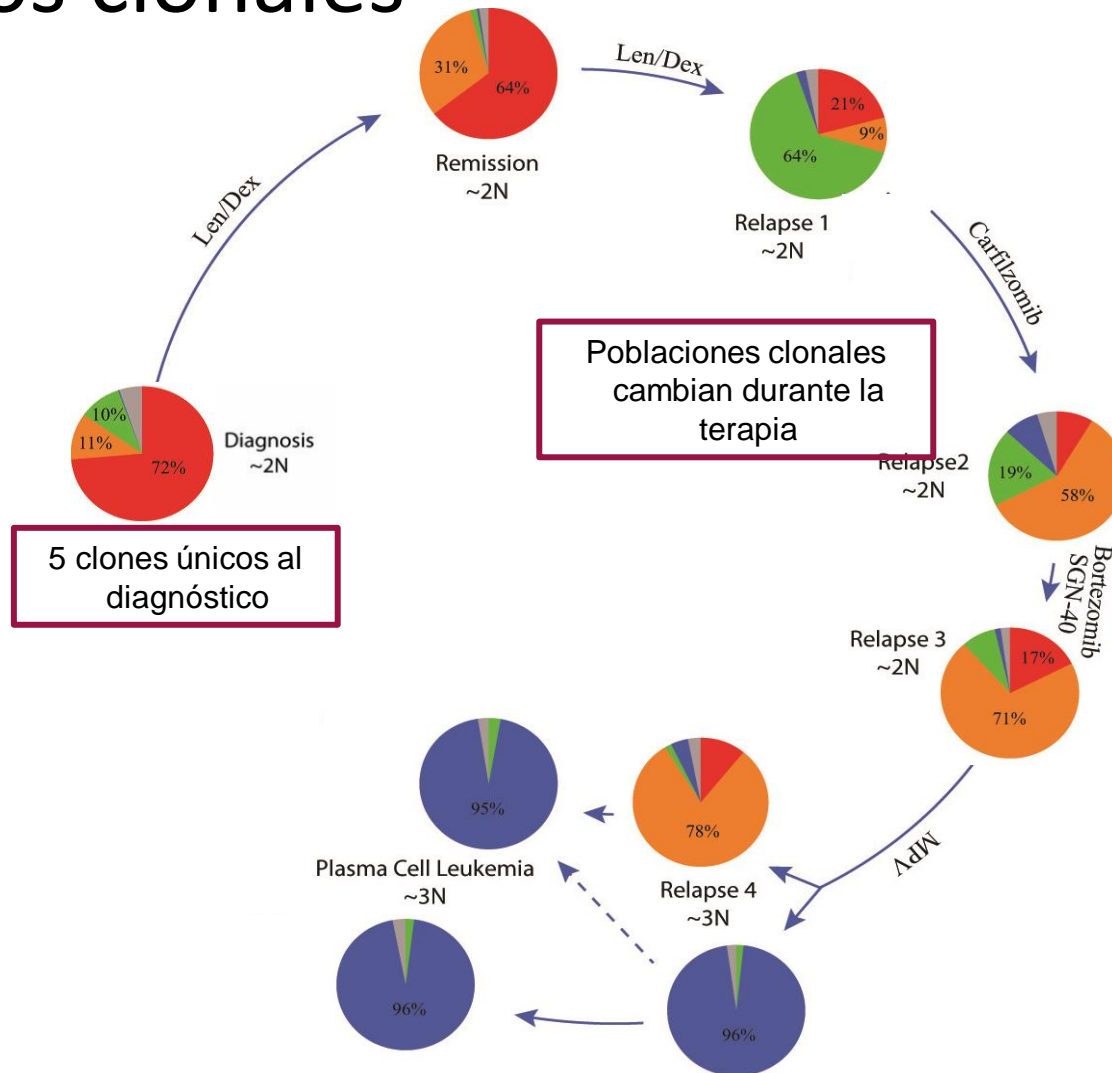
“poblaciones duales son un ejemplo de la heterogeneidad intra-clonal en gammapatías monoclonales”

Ayliffe J Clin Pathol 2012;65:758-61

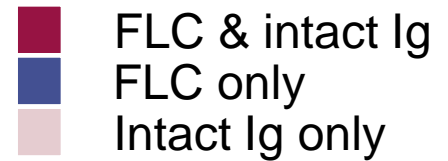
Ayliffe Haematologica 2007;92:1135-38

M. Ayliffe, et al., Demonstration of changes in plasma cell subsets in patients with multiple myeloma. Haematologica 2007;92:1136

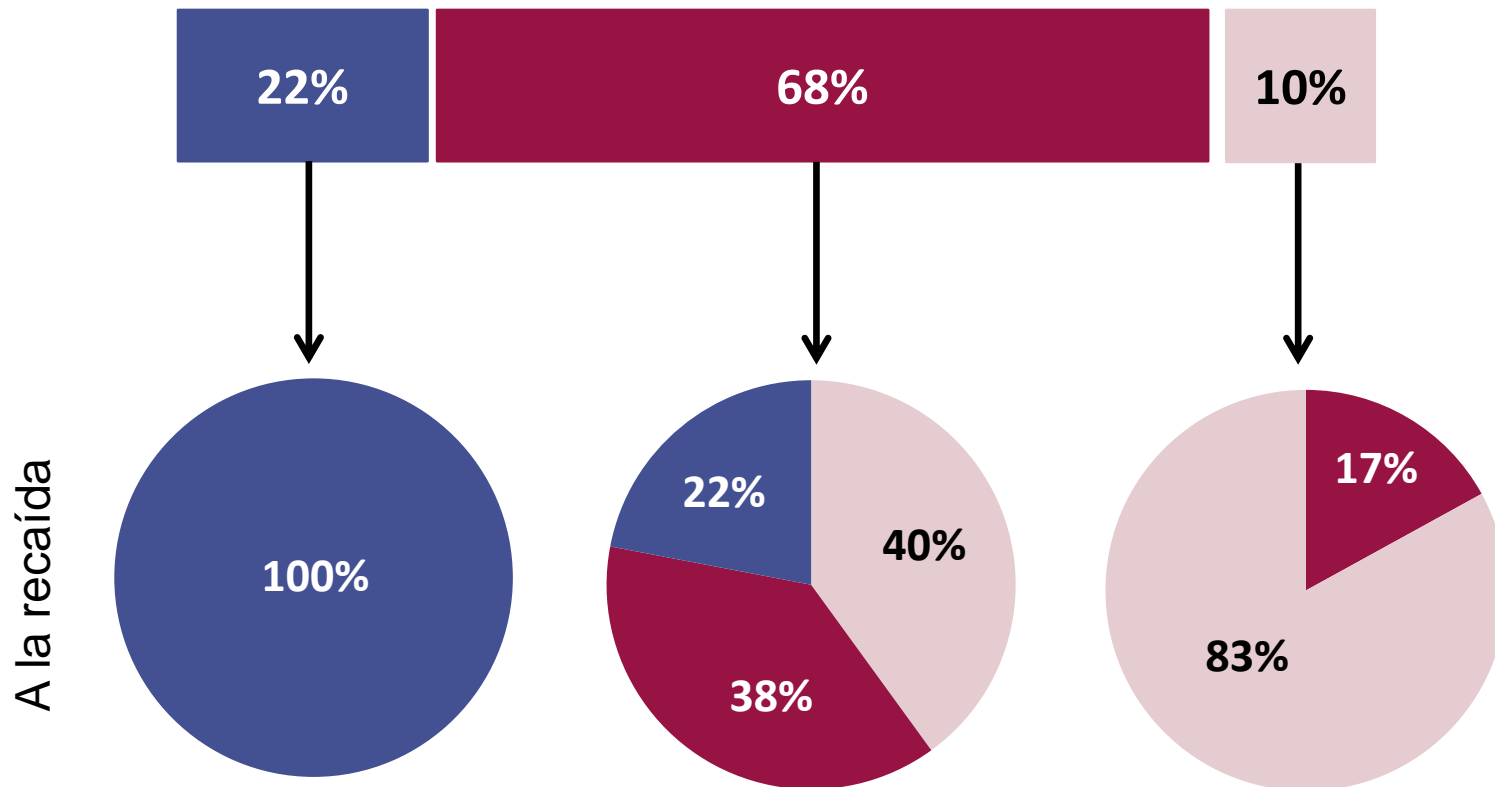
# Técnicas sensibles pueden identificar cambios clonales



# Diversidad clonal en la recaída



Proteínas monoclonales al diagnóstico

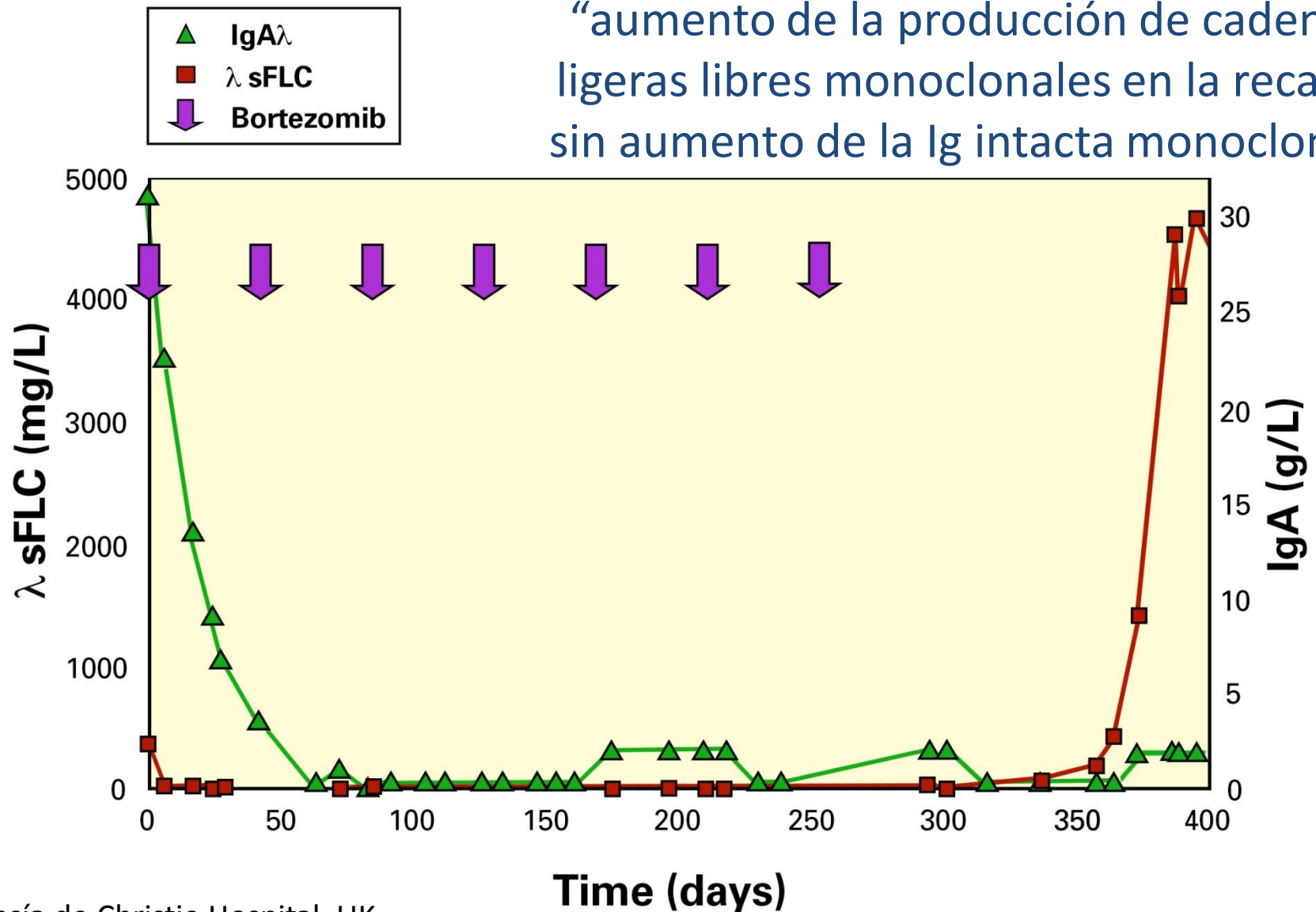


(n = 126)

44% pacientes cambian su tipo de proteína monoclonal

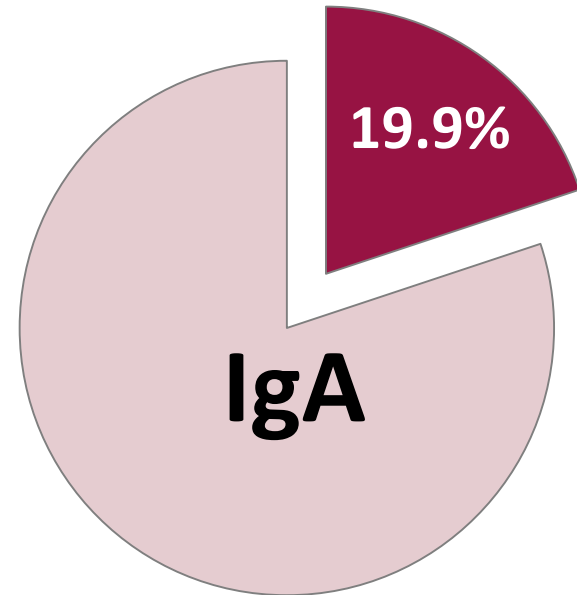
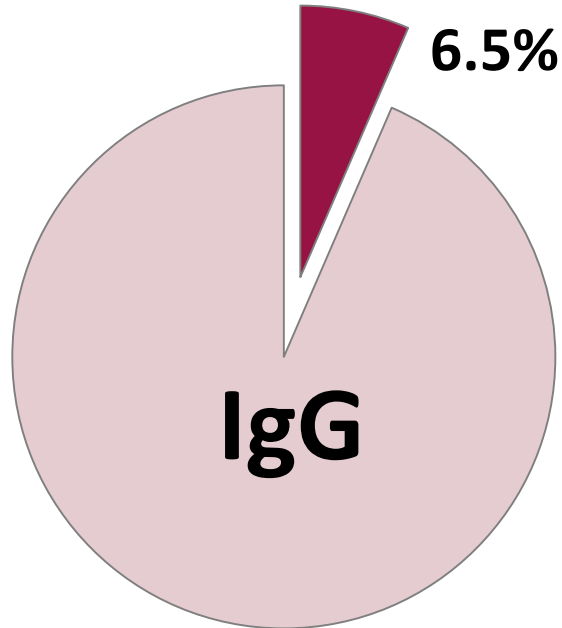
# Escape de cadena ligera

“aumento de la producción de cadenas ligeras libres monoclonales en la recaída sin aumento de la Ig intacta monoclonal”





# Escape de cadena ligera

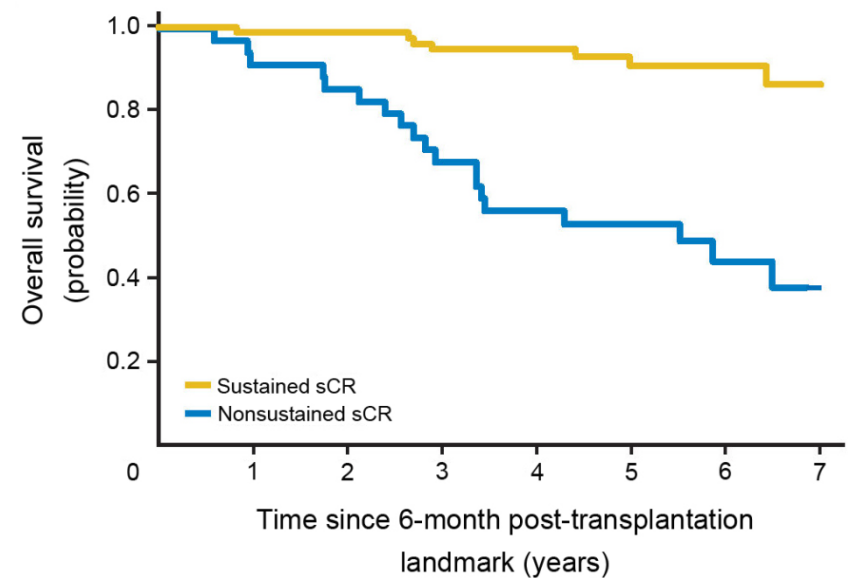
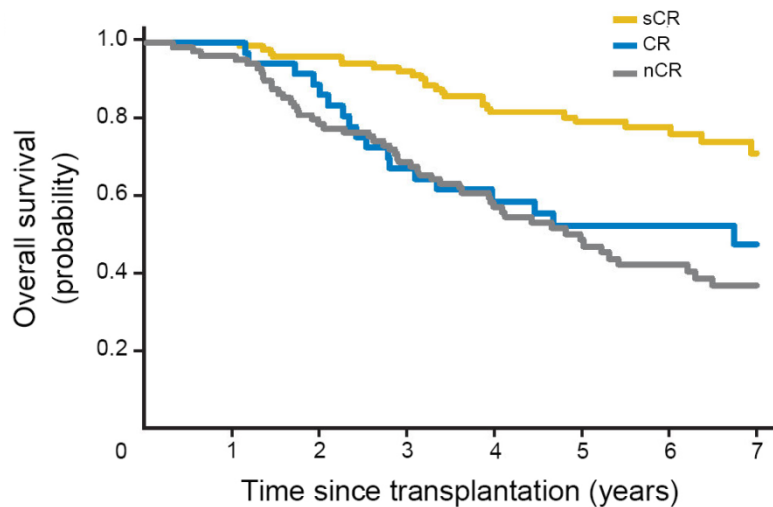
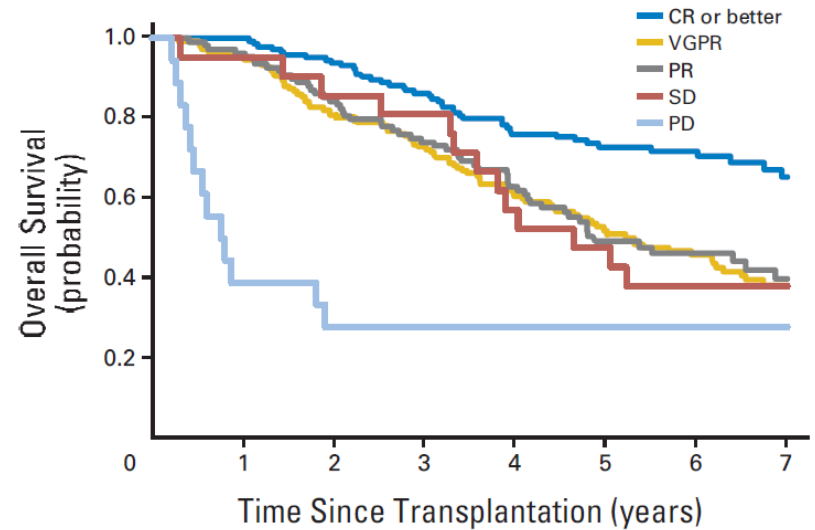
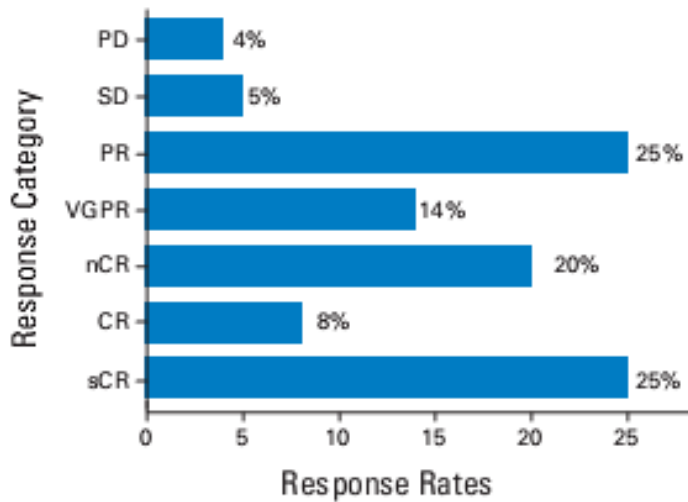


**Solo ½ de los  
pacientes con  
ECL fueron BJPo  
positivos**

n=520 pts

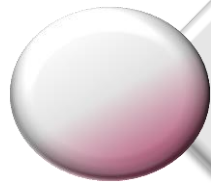


# Lograr una sCR mejora la sobrevida

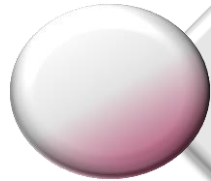


# Resumen

Freelite mejora el monitoreo de MM porque:



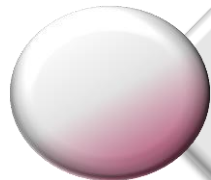
Rápida evaluación de la respuesta



Mayor sensibilidad comparado con EPS y EPO



Detecta enfermedad residual y recaída temprana



Detecta cambios clonales cuando se combina con mediciones de Ig Intacta monoclonales



La profundidad de la respuesta de CLL correlaciona con sobrevida

¡Nueva  
convocatoria!

Ya pueden registrar  
sus proyectos para  
el ciclo 2019 del VIP  
Scientific Club  
Latam



# CONCURSO DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA 2019

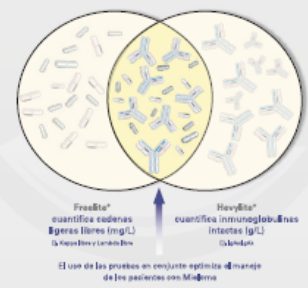


Nuevamente, The Binding Site (TBS) inicia su **Concurso Científico para Profesionales VIP 2019** del área de salud de toda **Latinoamérica**. TBS patrocinará estudios asociados a la investigación clínica que involucren productos y pacientes con patologías dentro de nuestro campo de conocimiento e interés. **Programa con duración de 1 año.**

**OBJETIVOS**  
*Participar en un concurso científico internacional para realizar un proyecto de investigación clínica o básica de interés.*  
*Obtener un beneficio directo para los pacientes involucrados a corto plazo.*  
*Evaluar nuevas técnicas o ensayos necesarios mejorar la atención de los pacientes.*

Esta iniciativa está dirigida a médicos **hematólogos, clínicos, nefrólogos, internistas, bioquímicos, traumatólogos, etc...** que tengan intención de realizar un proyecto científico utilizando los ensayos de **FreeLite®** y/o **Hevylite®** o algún otro producto ofrecido por **The Binding Site** y que estén involucrados con el manejo de pacientes dentro de las áreas de las patologías que nos competen.

- ➔ **INICIO DE LOS PROYECTOS: ENERO 2019**
- ➔ **FINALIZACIÓN DE LOS PROYECTOS: NOVIEMBRE 2019**
- ➔ **ANUNCIO Y PUBLICACIÓN DE GANADORES: DICIEMBRE 2019**



REGISTRE SU PROYECTO SOLICITANDO EL FORMULARIO DE INSCRIPCIÓN, SE REQUIEREN: DATOS DE CONTACTO, UNA BREVE DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO, OBJETIVOS, TIPO DE PACIENTES Y MUESTRAS A INCLUIR Y SELECCIÓN DEL PRODUCTO DE BINDING SITE A UTILIZAR.

➔ **Último día para inscripción: Lunes 10 de diciembre 2019**

El proyecto ganador del concurso obtendrá una beca completa de viaje para asistir a un congreso internacional de interés. ✓

Para conocer las bases, solicitar el formulario de inscripción y obtener mayor información, contacte a nuestro equipo científico:  
**Florencia Delgado, PhD. Tel: +54 (9) 11 30933626**  
Directora de Asuntos Científicos - Latinoamérica  
[florencia.delgado@bindingsite.com.ar](mailto:florencia.delgado@bindingsite.com.ar)

[www.bindingsite.com](http://www.bindingsite.com)



# MUCHAS GRACIAS

[florencia.delgado@bindingsite.com.ar](mailto:florencia.delgado@bindingsite.com.ar)

+5491130933626

Florencia Delgado, PhD  
Directora Científica – Latinoamérica

Wikilite  
.COM

[www.bindingsitelatam.com](http://www.bindingsitelatam.com)

Binding  
Site 