

Gama Alanında Ölçülebilir M Protein İçeren Multipl Miyelom Hastalarının Elektroforez ile Takibi: Laboratuvar Uzmanları İçin İyi Laboratuvar Uygulamaları

Electrophoresis Testing in the Follow-up of Multiple Myeloma Patients with a Measurable M Protein in Gamma Region: Good Laboratory Practice for the Laboratory Specialist

Özgür AYDIN¹, İsmail ERTÜRK²

¹ Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı, Antalya, Türkiye

² Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Sayın Editör,

Multipl miyelom (MM) hastasının tanı ve takibinde serum protein elektroforez (SPE) testi önemini korumaktadır. 2022 yılı Sağlık Bakanlığı Sağlık Uygulama Tebliği (SUT)'nde serum ve idrar protein elektroforezi, serum ve idrar immünfiksasyon ve immün çıkarma testleri Biyokimya Laboratuvar İşlemleri kapsamındadır. Dolayısıyla klinik biyokimya uzmanı testin ihale sürecinden testin laboratuvarında doğru uygulanması ve doğru raporlanmasına kadar tüm aşamalardan sorumludur. Testin raporlanmasında ana yönlendirici raporun klinik doktora tedavi altındaki hastasının tedaviye verdiği yanıtı gözlemleyecek yeterli veriyi sağlamasıdır.

Türk Hematoloji Derneği belli aralıklarla güncellediği Multipl Miyelom Tanı ve Tedavi Kılavuzu'nun son sürümünü Mart 2020'de yayımlamıştır (1). Kılavuz MM tanı, tedavi ve takip protokollerinin detaylı bir sunumudur. İncelendiğinde, sadece tanı aşamasında değil tedaviye yanıtın değerlendirmesinde de laboratuvar testlerinin ağırlığı dikkat çekmektedir. Kılavuz, klinikler için yazılmış olsa da tanı almış MM hastasının takibinde aynı dili konuşmak adına SPE rapor eden laboratuvar uzmanı da kılavuzda geçen şu tanımlara ve bunların tanı kriterlerine aşina olmalıdır: mükemmel tam yanıt, tam yanıt, çok iyi kısmi yanıt, kısmi yanıt, minimal yanıt, durağan hastalık, ilerleyici hastalık, klinik nüks, tam yanıtli hastada nüks, minimal rezidüel hastalık negatifliğinden nüks. Takip edilen MM hastasına ait SPE ve serum immünfiksasyon elektroforezi (SIFE) raporu hastanın klinik doktoruna kılavuzda tariflenmiş bu sınıflandırmaları yapma olanağı verecek bilgileri içermelidir.

MM hastasında tanı aşamasında saptanan M (miyelom) protein miktarındaki değişiklikler tümörün tedaviye yanıtının göstergesi olarak değerlendirilmektedir. Bu yönüyle belirtmiş olduğumuz yanıtları gösteren prognostik ve prediktif bir belirteçtir. Tedavi alan MM hastasının SPE'sini değerlendiren laboratuvar uzmanı sadece M protein varlığını tespit etmekle yetinmemeli, M proteininin ölçümünü yapmalı ve

Makale atfı: Aydın Ö, Ertürk İ. Gama alanında ölçülebilir M protein içeren multipl miyelom hastalarının elektroforez ile takibi: Laboratuvar uzmanları için iyi laboratuvar uygulamaları. LLM Dergi 2023;7(2):82-85.

Yazışma Adresi

Dr. Özgür AYDIN

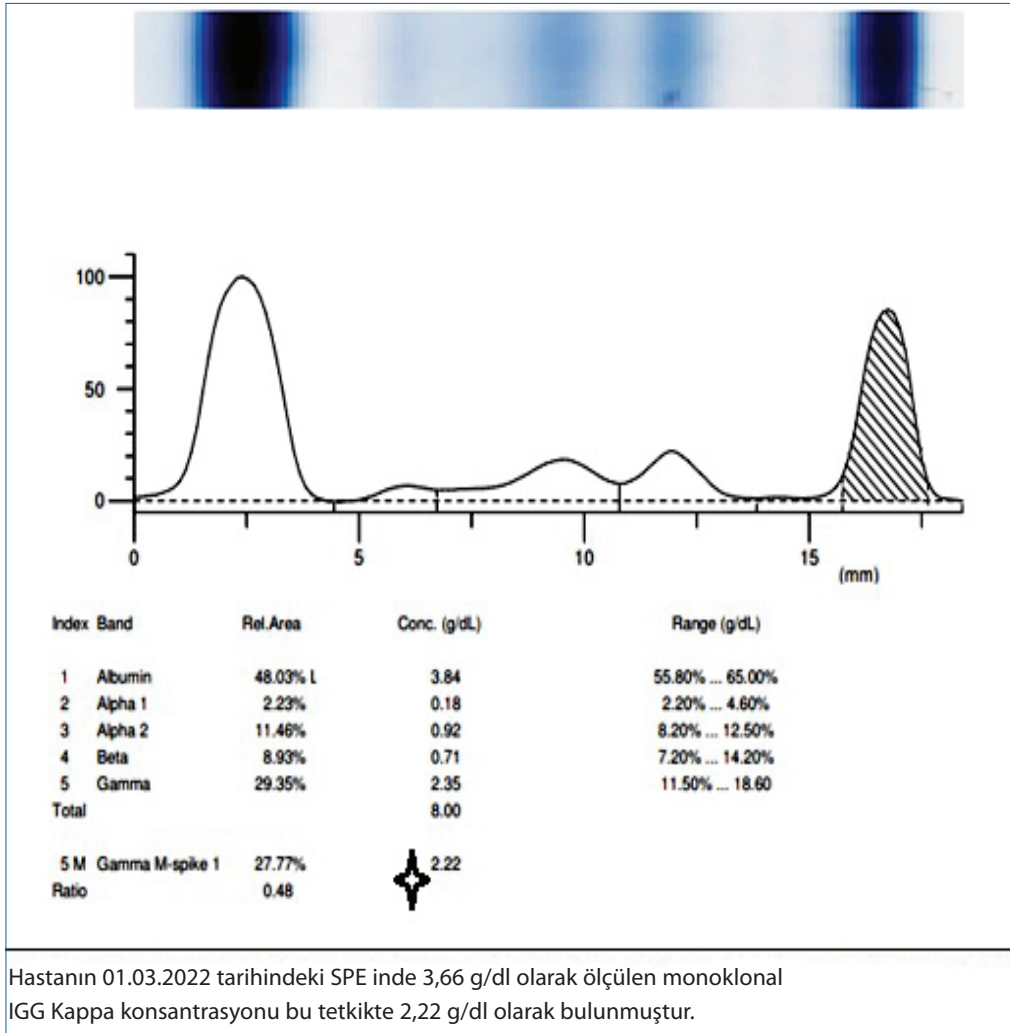
Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı,
Antalya-Türkiye

Geliş: 22.12.2022 - Kabul: 13.07.2023

E-posta: belozgur@hotmail.com

raporunda önceki SPE testinde ölçülen M proteini miktarı ile son ölçümü birlikte vererek testi isteyen klinik doktora hastasının tedaviye yanıtını bu iki sonucu karşılaştırarak belirleme olanağını sunmalıdır (Şekil 1) (2). Serum protein elektroforez dansitometrik grafiğinde M proteini tayininde birden fazla yöntem kullanılmaktadır (3). İz düşüm (*perpendicular drop*) en sık kullanılan yöntem olup teğet kesim (*tangent skimming*) daha nadir kullanılmaktadır. Her iki yöntemin de birbirine göre avantajları ve dezavantajları mevcuttur. Önemli olan hastanın M protein takibinde aynı yöntemin kullanılması, takipte bir yöntemden diğerine geçerek yanıltıcı sonuçlara neden olunmamasıdır.

MM kendi içinde oldukça heterojen bir hastalık olup her hastanın takibi kendi özelinde farklılıklar içerecektir (4). Örneğin hastaların %2 kadar bir kısmında tümör hücreleri M proteini sentezlemezler (non-sekretuar MM). Bu hastaların takibinde doğal olarak elektroforez uygulamaları yarasızdır. Bunlar mükerrer kemik iliği biyopsileri ve radyoloji tetkikleri ile takip edilmek durumundadır. Yüzde 15 civarı olguda ise M proteini sadece hafif zincir immüoglobulinlerden oluşur. Bu tip M protein, molekül ağırlığının düşük olması ve serumdan hızla temizlenmesi nedeniyle SPE testinde saptanamayabilir. Bu olgularda da takipte serum serbest hafif zincir ölçümleri tercih edilebilir. Serum protein elektroforezde alfa ve beta alanlarında



Şekil 1. Serum protein elektroforez testinde gama alanında 1 g/dL'nin üzerinde M proteini olan MM takip hastasının raporunda hastanın klinik doktorunun tümör dokusunun tedaviye yanıtını değerlendirmesini sağlayacak karşılaştırmaya olanak sağlamak üzere bir önceki SPE testinde ölçülen M proteini konsantrasyonu bulunmalıdır. Bu hastalarda serum immünfiksasyon testine, aksini düşündürecek bir durum söz konusu değilse gerek duyulmayacağından M proteinin immünofenotipi de raporda bulunmalıdır

*Hastanın serum total protein miktarı ile dansitometrik olarak yüzde hesabı ile saptanan M protein miktarı. M protein tayininde düşey kesim yöntemi kullanılmıştır. (Dansitometrik tarama grafik alan hesabı, Helena Laboratuvarları, Birleşik Krallık).

yerleşik olan M protein pikleri ise bu alanların doğal prote-in yükleri nedeniyle doğru olarak ölçülemeyebilirler. Yine de bu grupların dışında kalan, SPE'sinde gama alanına yerleşik ve ölçülebilir nitelikte M proteini gösteren MM olguları tüm olguların %66'sını oluşturmaktadır (%54 gama alanında, %12 gama-beta sınırında) (5). Bu olguların takibinde laboratuvar ve klinik dallar arasında mutabık kalınan standart bir yol, hastaların düzgün takibi yanı sıra maliyet verimlilik dengelerini de gözetmelidir.

Tedavi sürecinde, gama alanında tespit edilebilir M proteini gözlenebildiği sürece SPE tek başına hastanın tedaviye yanıtını değerlendirmede yeterli olacaktır (1,6). Hastanın tedaviye iyi yanıt göstermeye devam etmesi durumunda M proteini gittikçe azalacak, nihayet SPE'sinde M proteini saptanabilir eşğin altına indiğinde artık daha hassas testler olan serum ve idrar immüfiksasyon testleri ile takip uygun olacaktır. Serum immüfiksasyon elektroferezinin M protein saptama hassasiyeti SPE testine göre yaklaşık 10 kat daha yüksektir. Dolayısıyla SPE testinde ölçülebilir M proteini mevcut olduğu sürece SİFE testinin pozitif olacağı, SİFE testi negatif olduğu sürece SPE testinin pozitif olamayacağı matematiksel bir gerçekliktir. Ulusal ve uluslararası kılavuzlarda gama alanında ölçülebilir miktarda M proteini saptanan MM hastası SPE testi ile kantitatif olarak takip edilir (1,6). Bu aşamada kalitatif sonuç veren SİFE testinin klinik yararı yoktur ve gereksiz test istemi olarak nitelendirilir (7). Bu hastalarda SPE testinde takip edilen M proteinin elektroforetik alanda yerleşim yeri başta olmak üzere tüm özellikleri dikkatle değerlendirilmeli herhangi bir değişiklik immüfiksasyon elektroforezi ile doğrulanmalıdır. SPE testinde M proteini kaybolan, peşi sıra immüfiksasyon testlerinde de M protein tespit edilemeyen hasta artık "Tam Remisyonda" tanısı ile takip edilecektir (1,6,7).

Uluslararası Miyelom Çalışma Grubu SPE için 1 g/dL, idrar protein elektroforezi için 200 mg/24 saat sınırlarını belirlemiş olup bu konsantrasyonların üzeri bu iki test için ölçülebilir M proteini anlamına gelmektedir (8). Bu seviyelerin altındaki konsantrasyonlarda tedaviye yanıtı değerlendirecek M protein artış veya azalışlarının protein elektroforezi ile tespiti klinik olarak güvenilemez olarak düşünülmektedir. Gama alanındaki poliklonal zemin de değerlendirmede önemlidir. M protein alanının toplam gama alanının ¼'ünden az olduğuna kanaat edilirse bunun M protein ölçümünün güvenilirliğini düşürdüğü rapora not edilmelidir. Metodik olarak 1 g/dL'nin üzerinde M protein miktarı tespit edilen MM hastası tedavi sürecinde ölçülen M protein miktarı 1 g/dL'nin altına düşene kadar protein elektroforezi ile takip edilebilir. M proteini 1 g/dL'nin altına düşükten sonra olgunun takibi protein elektroforezi ile kantitatif olmaktan çıkıp immüfiksasyon elektroforezi ile kalitatif olarak devam edecektir. Burada hastanın orijinal M

proteinin immüfenotipi ve elektroferezdeki göç alanının dikkatle takip edilmesi son derece önemlidir (9). Tedavi altındaki hastaların SİFE'lerinde ortaya çıkan yeni monoklonal bantlar özellikle otolog kök hücre nakli olan ve monoklonal antikor tedavisi alan hastalarda dikkatle değerlendirilmeli, bu gelişimlerin tedaviye ikincil geçici mi yoksa primer tümöre mi ait olduğu klinik doktoruyla konuşulmalıdır (10).

Bu yazıda idrar protein elektrofrezine ve idrar immüfiksasyon elektrofrezine değinilmemiştir. Burada SPE ve SİFE için anlatılan temel metodoloji Türk Hematoloji Derneği Multipl Miyelom Tanı ve Tedavi Kılavuzu rehberliğinde bu testler için de benzer nitelikte geçerlidir. Multipl miyelom tanı ve tedavisinde elektroferez uygulamaları yanı sıra burada bahsedilmeyen akım sitometrisi, genetik testler ve kütle spektrometrisi gibi pek çok testin kullanımları da mevcuttur (11).

Türk Hematoloji Derneği Multipl Miyelom Tanı ve Tedavi Kılavuzu yanıt elde edilene dek MM tedavisine yanıt değerlendirmesi testlerinin ayda bir veya iki ayda bir, yanıt platosu elde edildikten sonra da aralıkları açılarak 3-6 ayda bir tekrarlanmasını önermektedir. Olası biyokimyasal progresyon durumunda takip aralıkları tekrar 1-2 aya düşürülmektedir (1). Bu hesapla bakıldığında takip edilen MM hastalarının testleri laboratuvarların elektroferez ünitesinin genel yükünü teşkil etmektedir. Bu grupta da elektroferez testinde gama alanında M proteini içeren hastaların oranı göz önüne alındığında bu kısıtlı grubun tedavi takibini kılavuzlara uygun olarak standardize etmek, emek ve maliyet yönünden oldukça verimli olacaktır.

Multipl miyelomun da dahil olduğu monoklonal gamopatilerin tanı ve tedavisinde laboratuvarlar aktif rol almalıdır. Testi rapor eden klinik biyokimya uzmanının ilk sorumluluğu hastalığın tanı ve tedavisini belirleyecek tüm bilgileri raporunda sunmaktır. En az bunun kadar önemli bir diğer sorumluluğu da laboratuvarın emeğini ve testin maliyet hesabını gözetmektir. Her laboratuvar bilimsel veriler ışığında bu unsurları gözeterek testi talep eden klinik dalların da katılımıyla tanı ve tedavi akış şemaları oluşturulmalıdır (12).

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarların çıkar çatışması bulunmamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Türk Hematoloji Derneği. Multipl myelom tanı ve tedavi kılavuzu, (v1.03). 2020.
2. Aydın Ö, Ertürk İ. Monoklonal gamopatilerin tanısında serum protein elektroforezi. Türk Klinik Biyokimya Derg 2022;20(2):106-14. <https://doi.org/10.56615/tkdb.2022.13>
3. Keren DF, Schroeder L. Challenges of measuring monoclonal proteins in serum. Clin Chem Lab Med 2016;54(6):947-61. <https://doi.org/10.1515/cclm-2015-0862>

4. Udd KA, Spektor TM, Berenson JR. Monitoring multiple myeloma. *Clin Adv Hematol Oncol* 2017;15(12):951-61.
5. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2003;78:21-33. <https://doi.org/10.4065/78.1.21>
6. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, Mateos MV, Zweegman S, Cook G, et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2021;32(3):309-22. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.11.014>
7. Singh G. Serum and urine protein electrophoresis and serum-free light chain assays in the diagnosis and monitoring of monoclonal gammopathies. *J Appl Lab Med* 2020;5(6):1358-71. <https://doi.org/10.1093/jalm/jfaa153>
8. Jacobs JFM, Turner KA, Graziani MS, Frinack JL, Ettore MW, Tate JR, et al. An international multi-center serum protein electrophoresis accuracy and M-protein isotyping study. Part II: Limit of detection and follow-up of patients with small M-proteins. *Clin Chem Lab Med* 2020;58(4):547-59. <https://doi.org/10.1515/cclm-2019-1105>
9. Turner KA, Frinack JL, Ettore MW, Tate JR, Graziani MS, Jacobs JFM, et al. An international multi-center serum protein electrophoresis accuracy and M-protein isotyping study. Part I: Factors impacting limit of quantitation of serum protein electrophoresis. *Clin Chem Lab Med* 2020;58(4):533-46. <https://doi.org/10.1515/cclm-2019-1104>
10. Da Silva LSV, Crusoe EQ, de Souza LRG, Chiattoni CS, Hungria VT. For survival, the emergence of oligoclonal bands after multiple myeloma treatment is less important than achieving complete remission. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2017;39:331-6. <https://doi.org/10.1016/j.bjhh.2017.05.010>
11. Thoren KL. Will mass spectrometry replace current techniques for both routine monitoring and MRD detection in multiple myeloma? *Hemato* 2021;2(4):764-8. <https://doi.org/10.3390/hemato2040052>
12. Aydın Ö, Ertürk İ. Monoklonal gamopatilerin tanısında basamaklı test istemi. *LLM Dergi* 2023;7(1):40-2. <https://doi.org/10.5578/llm.20229906>