

# Freelite® e as Diretrizes Brasileiras

Destaques das diretrizes brasileiras para a análise das cadeias leves livres no soro em pacientes com mieloma múltiplo e doenças relacionadas

Com o aumento do conhecimento e aplicação do ensaio de cadeias leves livres (CLLs) no soro no mundo, o Brasil estabeleceu suas diretrizes nacionais para o manejo de pacientes com gamopatias monoclonais, que definem os parâmetros para o diagnóstico clínico, além da avaliação e normatização das etapas e opções de tratamento, monitoramento e manutenção para pacientes portadores de Mieloma Múltiplo (MM).

O MM é o segundo tipo mais comum de doença hematológica maligna (neoplasia de células plasmáticas), caracterizada por proliferação anormal de células plasmáticas na medula óssea. No Brasil ainda não há conhecimento exato da incidência da doença.

Os testes laboratoriais estão cada vez mais sensíveis para identificação do componente monoclonal responsável pela doença [1-4]. Dentre os métodos para confirmar o diagnóstico de MM, está incluído o teste para quantificação de CLLs  $\kappa$  (kappa) e  $\lambda$  (lambda) (**Freelite®**—Binding Site) no soro. O teste já foi utilizado em diversos trabalhos internacionais [4-10], está incluído nas normas do International Myeloma Working Group [11], sendo recomendado pelo guia brasileiro [3] e pela portaria número 708 do Ministério da Saúde aprovada em 06 de agosto de 2015 [14], no diagnóstico, monitoramento e prognóstico para pacientes não só com MM, mas também para as outras doenças relacionadas. Vale reforçar que o teste é recomendado para todos os pacientes com diagnóstico novo de gamopatias monoclonais [12].



A seguir, trecho do artigo original das diretrizes brasileiras onde o ensaio de CLLs é mencionado para que seja utilizado no diagnóstico:

## **“What are the methods to confirm the diagnosis of MM?”**

*P – Patient with symptomatic MM (more than 10% of plasma cells in the bone marrow + monoclonal protein in the blood or urine + the presence of one or more of the following symptoms: anemia, lytic bone lesions, hypercalcemia, renal failure)*

*I – Analysis of the myelogram, serum and urinary protein electrophoresis, immunofixation of serum and urinary proteins, **measurement of serum-free light chain concentration**” (Hungria VT et al 2013)*

É importante salientar que o teste deve ser feito em associação com os métodos eletroforéticos convencionais, para que a qualidade do diagnóstico seja melhor. O guia brasileiro também destaca a importância deste procedimento:

*“By performing serum protein electrophoresis together with measurement of the **serum-free light chains**, the sensitivity is 82.3% and the specificity is 96.8%... thus, there is an increase in specificity with the use of serum immunofixation and increased diagnostic sensitivity when serum immunofixation plus an assessment of **serum-free light chains** or urinary immunofixation are performed” (Hungria VT et al 2013)*

Além disso, a utilização do ensaio de CLLs deve ser continua no monitoramento e prognóstico de pacientes com gamopatias monoclonais, assim como já especificado:

“With regards to the prognostic impact of the response to induction treatment (six cycles of combined chemotherapy), patients who have complete responses (CR) as evaluated by immunophenotyping, the measurement of **serum-free light chains** or immunofixation, have significantly better outcomes compared to those who have partial responses (PR)...” (Hungria VT et al 2013)

As diretrizes também implementaram diferentes aspectos para a análise das CLLs, e dentre elas temos algumas sugestões:

### No diagnóstico

Recomenda-se a quantificação de CLLs para pacientes na apresentação de mieloma oligosecretor, mieloma múltiplo não secretor e amiloidose. Recentemente Kajkumar e cols. publicaram as atualizações dos critérios de diagnóstico, e agora o **Freelite** é um teste utilizado como biomarcador de malignidade. CLL envolvida no tumor deve ser  $\geq$  a 100 mg/L [13].

### Monitoramento

Recomenda-se o uso do teste de CLLs durante o monitoramento da terapêutica para pacientes com mieloma oligosecretor, mieloma múltiplo de cadeia leve, mieloma múltiplo não secretor e amiloidose.

Em resumo, o ensaio para quantificação de CLLs, em particular o **Freelite**, têm sido muito utilizado, pois é capaz de antecipar o diagnóstico de pacientes com gamopatas monoclonais, fazendo com que o tratamento possa ser iniciado mais cedo. Ainda, o **Freelite** é utilizado como exame essencial na análise de pacientes com risco de progressão de MM assintomático (MMA) ou gamopatia monoclonal de significado indeterminado (GMSI), para MM ou outras doenças mais graves como a amiloidose. As diretrizes estão disponíveis online (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3728136/>), assim como outros trabalhos relacionados, e devem ser consultados e levados em consideração para diagnóstico e acompanhamento mais preciso dos pacientes.

### Referências Bibliográficas

1. Hungria VT, et al. Confirmation of the utility of the International Staging System and identification of a unique pattern of disease in Brazilian patients with multiple myeloma. *Haematologica* 2008; 93:791-792
2. Palumbo A and Anderson K. Multiple myeloma. *N Engl J Med* 2011; 364:1046-1060
3. Hungria VT, et al. Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma treatment: Associação Brasileira de Hematologia e Hemoterapia e Terapia Celular Project guidelines: Associação Médica Brasileira - 2012. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2013; 35:201-217
4. Katzmann JA, et al. Screening panels for detection of monoclonal gammopathies. *Clin Chem* 2009; 55:1517-1522
5. Hutchison CA, et al. Quantitative assessment of serum and urinary polyclonal free light chains in patients with type II diabetes: an early marker of diabetic kidney disease? *Expert Opin Ther Targets* 2008; 12:667-676
6. Hutchison CA, Basnayake K, and Cockwell P. Serum free light chain assessment in monoclonal gammopathy and kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2009; 5:621-628
7. Dispenzieri A, et al. Absolute values of immunoglobulin free light chains are prognostic in patients with primary systemic amyloidosis undergoing peripheral blood stem cell transplantation. *Blood* 2006; 107:3378-3383
8. Dispenzieri A, et al. Prevalence and risk of progression of light-chain monoclonal gammopathy of undetermined significance: a retrospective population-based cohort study. *Lancet* 2010; 375:1721-1728
9. Turesson I, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and risk of lymphoid and myeloid malignancies: 728 cases followed up to 30 years in Sweden. *Blood* 2014; 123:338-345
10. Weiss BM, et al. A monoclonal gammopathy precedes multiple myeloma in most patients. *Blood* 2009; 113:5418-5422
11. Dispenzieri A, et al. International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders. *Leukemia* 2009; 23:215-224
12. Dimopoulos M, et al. Consensus recommendations for standard investigative workup: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 3. *Blood* 2011; 117:4701-4705
13. Rajkumar S V, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of Multiple Myeloma. *The Lancet Oncology* 2014; 15:E538-48
14. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Mieloma Múltiplo. Ministério da Saúde/Secretaria de Atenção à Saúde; número 708 aprovada em 6 de agosto de 2015.

**Freelite**® é marca registrada da empresa Binding Site Ltd, Birmingham, Reino Unido.

Latin America:  
The Binding Site Brasil  
São Paulo-SP  
Tel: +55 16 98173 6436  
info@thebindingsite.com.br

USA, Canada:  
The Binding Site Inc.  
USA  
Toll Free: 800 633 4484  
info@thebindingsite.com  
www.thebindingsite.com

Head Office:  
The Binding Site Group Ltd  
United Kingdom  
Tel: +44 (0)121 456 9500  
info@bindingsite.co.uk

Germany, Austria, Switzerland:  
The Binding Site GmbH  
Germany  
Tel: +49 (0)6202 9262-0  
office@bindingsite.de

France:  
The Binding Site France  
France  
Tel: 04.38.02.19.19  
info@bindingsite.fr

Spain:  
The Binding Site Spain  
Spain  
Tel: +34 934676539  
info@bindingsite.es

Czech Republic, Slovak Republic:  
The Binding Site s.r.o.  
Czech Republic  
Tel: +420 223 013 988-9  
info@bindingsite.cz

Belgium, Netherlands, Luxembourg:  
The Binding Site SPRL/BVBA  
Belgium  
Tel: +32 (0)3 242 88 21  
info@bindingsite.be

Italy:  
The Binding Site Italy  
Italy  
Tel: +39 035 0951500  
info@bindingsite.it



Agosto 2015  
INC296.1