

Predictive value of gamma globulin gap in evaluation of therapeutic response in multiple myeloma at Tishreen University Hospital

Dr. Firas Hussein*
Dr. Faisal Redwan**
Kenda Mohammad***

(Received 12 / 4 / 2022. Accepted 22 / 5 / 2022)

□ ABSTRACT □

Introduction: The current lack of a reliable, inexpensive tool to predict treatment response in newly diagnosed Multiple Myeloma (MM) patients poses an urgent need, especially in resource-limited countries. Gamma Gap (GG) represents the measured difference between serum total protein and albumin on conventional chemistry panel.

Methods: We prospectively studied 53 newly diagnosed MM patients, who were admitted to the Cancer Treatment Center in Tishreen University Hospital in Latakia between July 2019 and July 2021, in order to determine the value of GG in predicting treatment response after first-line therapy.

Results: There was a strong linear correlation between GG and M-spike at diagnosis, at midpoint, and after treatment with $r:0.89, 0.91,$ and $0.85,$ respectively, and $p<0.01.$ ΔGG and ΔM -spike after treatment were also strongly correlated at $p<0.01.$ $\Delta GG\%$ had a clear predictive value of response after first-line therapy with an $OR=1.2$ and $p<0.001.$ We were able to set a cut-off value of $\Delta GG\%$ at 73% that determines the optimal response after first-line therapy, with a sensitivity of 79% and a specificity of 71%.

Conclusion: GG, measured through conventional metabolic chemistry panel, can be used as a reliable and readily available tool to estimate M-spike at different points throughout treatment. It can also help predict treatment response in patients with newly diagnosed MM.

Key words: Multiple Myeloma, Gamma Gap (GG), treatment response, M-spike.

*Assist .Professor Department of internal Medicine (Hematology diseases) _Faculty of medicine, Tishreen University , Lattakia , Syria

**Lecture in laboratory Medicine (Biochemistry) Faculty of Medicine _ Tishreen University , Lattakia, Syria

***Postgraduate student _ Department of Internal Medicine (Hematology disease) _ Faculty of Medicine _ Tishreen University ,Lattakia , Syria kenda.mohammad@tishreen.edu.sy

القيمة التنبؤية لفجوة الغاما غلوبولين في تقييم الاستجابة العلاجية لدى مرضى الورم النقوي العديدي في مستشفى تشرين الجامعي

د. فراس حسين *

د. فيصل رضوان **

كندا محمد ***

(تاريخ الإيداع 12 / 4 / 2022. قُبل للنشر في 22 / 5 / 2022)

□ ملخص □

المقدمة: تعبر فجوة الغاما غلوبولين (GG) Gamma Gap عن الفرق المحسوب بين عياري البروتين الكلي و الألبومين في المصل على تحاليل الكيمياء الاستقلابية التقليدية. يوجه إثبات علاقة بين GG و مستويات الغلوبولين المناعي وحيد النسيلة (M-spike) لدى مرضى الورم النقوي العديدي (MM) Multiple Myeloma المشخصين حديثاً إلى إمكانية استخدام GG في التقييم السريع للاستجابة العلاجية كأداة متوفرة و قليلة التكلفة، و هو ما يشكل حاجة ملحة في البلدان ذات الموارد المحدودة بشكل خاص.

الطرق: قمنا بإجراء دراسة مستقبلية شملت 53 مريضاً من المرضى المشخصين حديثاً بورم نقوي عديدي و المقبولين في مركز المعالجة الكيميائية و الشعاعية في مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية بين تموز 2019 و تموز 2021 وذلك لتحديد قيمة GG في التنبؤ بالاستجابة العلاجية بعد علاج الخط الأول.

النتائج: تمكنا من إثبات وجود علاقة قوية و خطية هامة إحصائياً بين قيم GG و M-spike قبل، في منتصف، و بعد نهاية العلاج مع عامل ارتباط خطي $r: 0.89, 0.91, 0.85$ و بالترتيب و $p < 0.01$. كانت هناك علاقة قوية و هامة إحصائياً أيضاً بين الانخفاض في GG (ΔGG) و الانخفاض في M-spike ($\Delta M-spike$) بعد نهاية العلاج بالقيمة المطلقة و بالنسبة المئوية أيضاً مع $p < 0.01$. تمكنا من إثبات القيمة التنبؤية ل ΔGG بالاستجابة العلاجية عبر نموذج الانحدار الترتيبي، مع نسبة أرجحية $OR=1.2$ و $p < 0.001$. حددنا قيمة قطع cut-off ل ΔGG بلغت 73% للتنبؤ بالاستجابة العلاجية المثالية بعد علاج الخط الأول، مع حساسية 79% و نوعية 71%.

الاستنتاجات: يمكن الاعتماد على قياس فجوة الغاما غلوبولين GG كاختبار متوفر و ذي موثوقية جيدة في تقدير مستويات M-spike المصل لدى مرضى MM المشخصين حديثاً في نقاط مختلفة من سير العلاج، كما يمكن استخدامها كأداة تنبؤية بدرجة الاستجابة العلاجية بعد علاج الخط الأول.

الكلمات المفتاحية: الورم النقوي العديدي، فجوة الغاما غلوبولين، الاستجابة العلاجية، M-spike.

* أستاذ مساعد - قسم الباطنة (أمراض الدم) - كلية الطب - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية.

** محاضرة - الطب المخبري (الكيمياء الحيوية) كلية الطب - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية.

*** طالبة دراسات عليا - قسم الأمراض الباطنة (أمراض الدم) - كلية الطب - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية

kenda.mohammad@tishreen.edu.sy

مقدمة:

يعد الورم النقوي العديدي خباثة غير قابلة للشفاء و يتمثل بتكاثر نسيلي شاذ للخلايا المصورية ضمن نقي العظم (1) يشكّل الورم النقوي العديدي نسبة 1.3% من كل الخباثات و 15% من الخباثات الدموية، مع تسجيل ما يقارب 138 ألف حالة جديدة سنوياً عبر العالم(2).

تعتبر مراقبة العبء الورمي و الاستجابة للعلاج أساسية في رعاية مرضى الورم النقوي العديدي الذي يتصف بإنتاج غلوبولينات وحيدة النسيلة تتظاهر مخبرياً بذروة حادة على رحلان بروتينات المصل الكهربائي (M-spike). ترتبط M-spike بالعبء الكلي للورم، لذلك تم استخدامها كمسعر حيوي لحالة المرض و الاستجابة العلاجية(3). حالياً، يعتبر المعيار الذهبي لقياس M-spike هو رحلان بروتينات المصل الكهربائي و معايرة الغلوبولينات المناعية بطريقة التثبيت المناعي immunofixation. يتم الاعتماد على هذه التحاليل معيارياً قبل البدء بالعلاج و بعد كل شوط علاجي إلا أن إجراءها يستغرق عدة أيام في معظم المراكز(4)، و يشكّل الوقت اللازم للحصول على نتيجة هذه التحاليل لتحديد الاستجابة العلاجية عامل شدة نفسية هام بالنسبة للمريض و ذويه، كما يؤخر اتخاذ القرار السريري المناسب(5). يضاف إلى ذلك، عدم توافر التقنيات الخاصة اللازمة لمعايرة M-spike في رحلان بروتينات المصل الكهربائي في النسبة العظمى من المخابر في بلدنا.

بناء على ما سبق، يشكّل فقدان الحالي لأداة معتمدة، غير مكلفة، سريعة و متوفرة لإجراء لتقييم الاستجابة العلاجية حاجة ملحة. إن العثور على مثل هذه الأداة يعتبر هاماً بشكل خاص في البلدان ذات الموارد المحدودة.

يتم قياس فجوة الغاما غلوبولين GG بحساب الفرق بين عيار بروتين المريض الكلي و عيار الألبومين في المصل ، و يمكن إجراء ذلك بالاعتماد على تحاليل الكيمياء الاستقلابية، مع الحصول على نتيجة سريعة خلال فترة زمنية قصيرة لا تتجاوز الساعة في غالبية الحالات. تكون GG مرتفعة لدى مرضى الورم النقوي العديدي مع ارتفاع واضح في M-spike بسبب وجود تراكيز مرتفعة من الغلوبولين الشاذ الذي يرفع بدوره من عيار البروتين الكلي دون الألبومين(6).

اقترحت نظريات و دراسات مختلفة ارتباط GG بمستويات M-spike المصلية مع إمكانية استخدامها بالتالي كاختبار سريع لتقييم العبء الورمي و حالة الاستجابة العلاجية لدى مرضى الورم النقوي العديدي(7)(8).

هدفنا في دراستنا هذه إلى تحديد قيمة فجوة الغاما غلوبولين GG في التنبؤ بالاستجابة العلاجية بعد الخط الأول لدى مرضى الورم النقوي العديدي، بالإضافة إلى تحديد العلاقة بين GG و M-spike و إمكانية استخدام GG كأداة تنبؤية لعيار M-spike قبل العلاج، في منتصفه، و بعد نهايته.

طرائق البحث و موادها:

تصميم الدراسة: prospective

مكان الدراسة: مركز المعالجة الكيميائية- مشفى تشرين الجامعي- اللاذقية

مدة البحث: سنة واحدة

معايير الاشتمال:

مرضى الورم النقوي العديدي المشخصين حديثاً وفق ال NCCN score منذ تموز 2019 حتى تموز 2021.

معايير الاستبعاد:

- وجود أمراض كبدية مرافقة .
- وجود إنتان فعّال أو مزمن.
- وجود مرض كلوي أو هضمي مضيق للبروتين.
- حالات الورم النقوي العديدي من نمط السلاسل الخفيفة، النمط قليل الإفراز، النمط غير المفرز، و الأورام البلازمية المعزولة.

جمع البيانات:

قمنا بدراسة المعطيات التشخيصية، الصفات السريرية و المتغيرات المخبرية لكل مريض مشخص حديثاً بورم نقوي عديد و حَقَّق معايير الاشتمال الخاصة بدراستنا.

قمنا بتصنيف المرضى ضمن ثلاثة مجموعات سريرية اعتماداً على معايير ISS (لم نتمكن من تطبيق معايير R-ISS الأكثر حداثة بسبب غياب الدراسة الخلوية الوراثية لدى نسبة كبيرة من المرضى)(9).

قمنا بتدوين البروتوكول العلاجي المتبع لكل مريض و بناء عليه قمنا بتصنيف المرضى ضمن مجموعتين: مجموعة تلقت العلاج المناعي الهدي VRd المتمثل بمشاركة dexamethasone, lenalidomide (revlimid), bortezomib (velcade), و مجموعة تلقت العلاج الكيميائي المناعي CRd المتمثل بمشاركة cyclophosphamide, lenalidomide, dexamethasone، مع توثيق درجة الاستجابة بعد نهاية العلاج وفق معايير IMWG(10).

قمنا بحساب M-spike بالاعتماد على عيار الغلوبولينات المناعية بطريقة immunofixation عند التشخيص و بعد الانتهاء من العلاج، و قمنا بحساب GG بقياس الفرق بين عيار البروتين الكلي و الألبومين في المصل في تحاليل الكيمياء الاستقلابية قبل العلاج، في منتصفه، و بعد نهايته أيضاً.

الدراسة الإحصائية: قمنا باعتماد برنامج IBM SPSS statistics version 26

الإحصاء الوصفي: التكرارات و النسب المئوية للمتغيرات الكيفية، مقاييس النزعة المركزية و مقاييس التشتت للمتغيرات الكمية. **الإحصاء الاستدلالي:**

قمنا بمقارنة التكرارات و المتوسطات للمتغيرات الفئوية باستخدام اختبار χ^2 .

استخدمنا اختبار Pearson's correlation ثنائي المتغيرات لتحديد العلاقة الخطية بين أزواج المتغيرات العددية المستمرة مع حساب معاملات الارتباط الخطية r coefficients، و قمنا باعتماد نموذج الارتباط الخطي linear regression model في استنباط المعادلات الخطية بين متغيرين.

قمنا باستخدام نموذج الانحدار التراتبي Ordinal logit regression لتحديد العلاقة بين GG و الاستجابة العلاجية و قمنا بتطبيق نموذج الانحدار العام الخطي generalized linear regression للتوصل إلى نسبة الأرجحية odds ratio.

قمنا بتصميم منحنى ROC و استخدمناه في حساب المساحة تحت المنحنى AUC و تحديد قيمة قع cut-off لانخفاض GG بعد العلاج.

النتائج و المناقشة:**النتائج:**

أولاً: الخصائص السريرية لعينة الدراسة: بلغ عدد عينة الدراسة بعد تطبيق معايير الاستبعاد 53 مريضاً مشخصين حديثاً بورم نقوي عديد. يبين الجدول رقم 1 أهم الخصائص السريرية و المخبرية لعينة الدراسة.

جدول 1. أهم الخصائص السريرية و المخبرية لعينة الدراسة.

المتغير	العدد (%)
العمر (سنة)	
الوسطي (المجال)	62 (36-76)
60 أو أقل	21 (39.6%)
أكثر من 60	32 (60.4%)
الجنس	
ذكور	24 (45%)

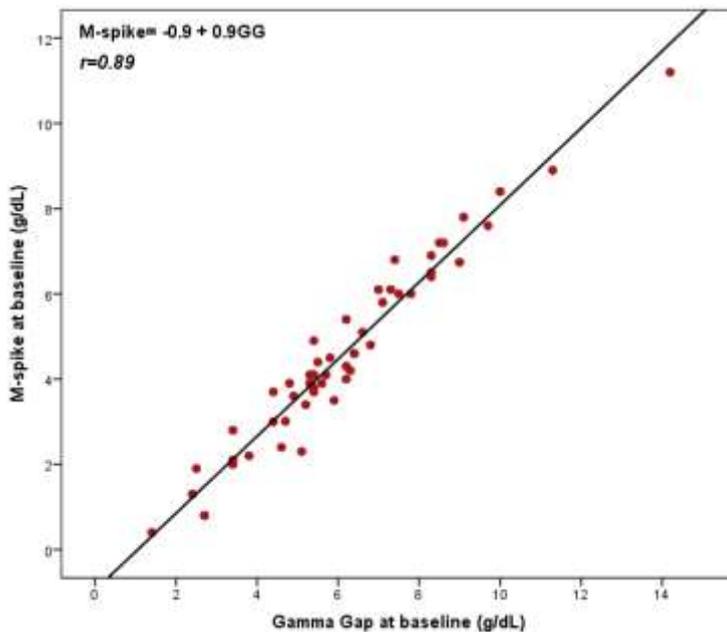
29 (55%) 1:1.2	إناث M:F ratio
37 (70%) 16 (30%)	الخصاب (غ/دل) أقل من 10 10 أو أكثر
4 (7.5%) 16 (30.2%) 33 (62.3%)	سرعة التثقل (مم/ساعة) أقل من 50 100-50 أكثر من 100
12 (22.6%) 34 (64.2%) 7 (13.2%)	المرحلة السريرية حسب ISS Stage I Stage II Stage III
34 (64.2%) 19 (35.8%)	نسبة ارتشاح نقي العظم %59-10 %60 ≤
43 (81%) 8 (15%) 2 (4%)	نمط الغلوبولين المناعي IgG IgA IgD
34 (64%) 19 (36%)	نمط السلسلة الخفيفة Kappa Lambda
5.8 2.6	فجوة الغاما (غ/دل) (وسطي) عند التشخيص بعد نهاية العلاج
4.2 0.8	M-spike (غ/دل) (وسطي) عند التشخيص بعد نهاية العلاج
27 (51%) 26 (49%)	علاج الخط الأول كيميائي مناعي مناعي هدفي
15 (28%) 17 (32%) 11 (21%) 5 (9%) 4 (8%) 1 (2%)	الاستجابة بعد علاج الخط الأول استجابة كلية CR استجابة جزئية جيدة جداً VGPR استجابة جزئية PR استجابة اصغرية MR مرض مستقر SD مرض متلقي PD

ثانياً: العلاقة بين GG و M-spike:

1. العلاقة بين GG و M-spike قبل البدء بالعلاج:

بإجراء اختبار Pearson correlation ثنائي المتغيرات تبين وجود علاقة خطية واضحة بين مستويات GG و M-spike المصلية قبل البدء بالعلاج مع $r=0.89$ ، و كانت هذه العلاقة هامة مع $p=0.01$. تمكنا من التوصل لمعادلة لحساب M-spike في المصل اعتماداً على GG أثناء التشخيص و ذلك باستخدام نموذج الارتباط الخطي، و كانت المعادلة كما يلي:

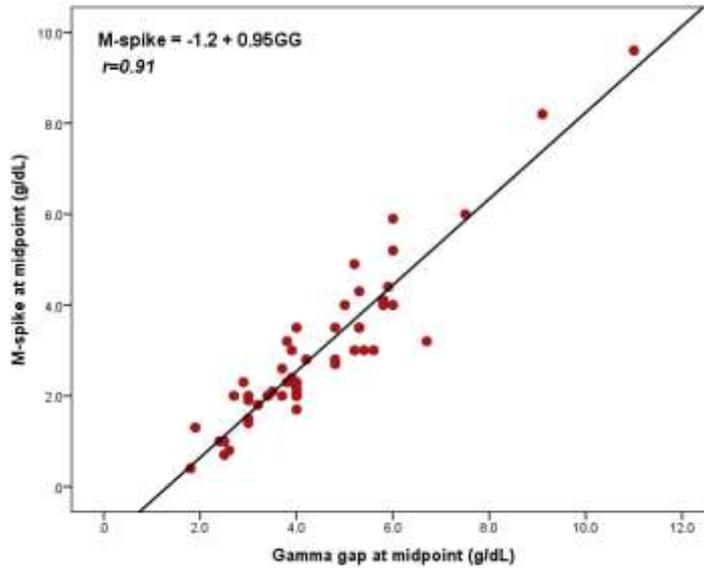
$$M\text{-spike} = -0.9 + 0.9GG$$



2. العلاقة بين GG و M-spike في منتصف العلاج:

بإجراء اختبار Pearson correlation ثنائي المتغيرات تبين وجود علاقة خطية واضحة بين مستويات GG و M-spike المصلية في منتصف العلاج مع $r=0.91$ ، و كانت هذه العلاقة هامة مع $p=0.01$. تمكنا أيضاً من التوصل لمعادلة لحساب M-spike في المصل اعتماداً على GG في منتصف العلاج و ذلك باستخدام نموذج الارتباط الخطي، و كانت المعادلة كما يلي:

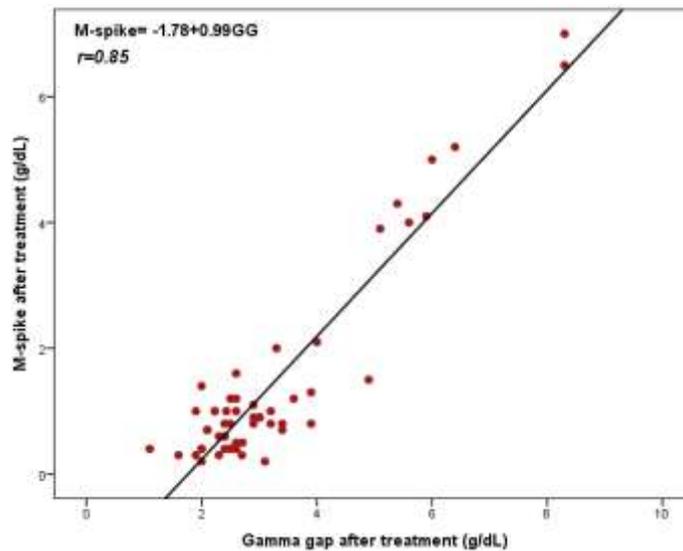
$$M\text{-spike} = -1.2 + 0.95GG$$



3. العلاقة بين GG و M-spike بعد نهاية العلاج:

بإجراء اختبار Pearson correlation ثنائي المتغيرات تبين وجود علاقة خطية واضحة بين مستويات GG و M-spike المصلية بعد نهاية العلاج مع $r=0.85$ ، و كانت هذه العلاقة هامة مع $p=0.01$.
تمكنا أيضاً من التوصل لمعادلة لحساب M-spike في المصل اعتماداً على GG بعد نهاية العلاج و ذلك باستخدام نموذج الارتباط الخطي، و كانت المعادلة كما يلي:

$$\text{M-spike} = -1.78 + 0.99\text{GG}$$



ثالثاً: العلاقة بين الانخفاض في GG (ΔGG) و الاستجابة العلاجية:

1. الاستجابة العلاجية وفق البروتوكول العلاجي المستخدم:

لم يوجد فرق هام إحصائياً في درجة الاستجابة العلاجية وفق معايير IMWG بين البروتوكولين الأساسيين المستخدمين في علاج مرضى الورم النقوي العديدي في دراستنا، بالرغم من وجود فرق سريري هام يتمثل بوقوع الغالبية العظمى من المرضى ذوي

الاستجابة الأصغرية، المرض المستقر و المرض المتزقي في مجموعة العلاج بالبروتوكول الكيميائي المناعي التقليدي. قد يعود غياب الفرق الإحصائي الهام لصغر حجم عينة الدراسة.

القيمة الإحصائية	المجموع	الاستجابة بعد الخط العلاجي الأول						البروتوكول العلاجي
		PD	SD	MR	PR	VGPR	CR	
$p=0.08$	27	1	4	4	6	6	6	الكيميائي المناعي DRC
	26	0	0	1	4	12	9	المناعي الهدي VRD
	53	1	4	5	10	18	15	المجموع

2. الاستجابة العلاجية المثالية وفق البروتوكول العلاجي المستخدم:

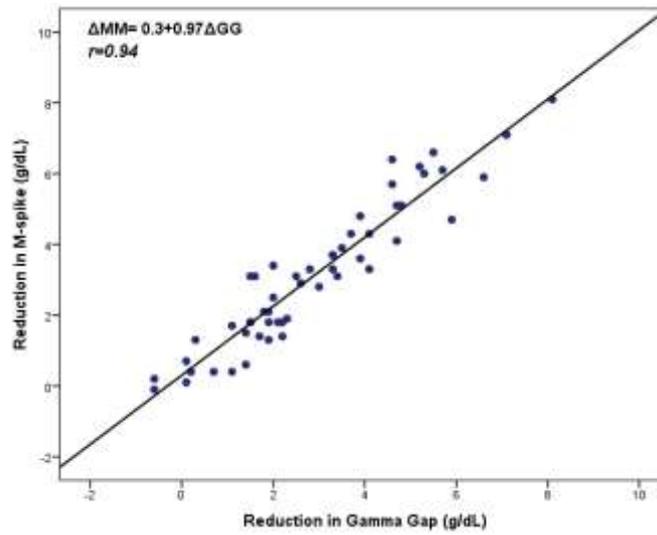
بيّنت العديد من الدراسات ارتفاع معدلات البقايا الكلية و البقايا الخالية من تزي المرض في مجموعتي الاستجابة التامة و الجزئية الجيدة جداً مقارنة ببقية مجموعات الاستجابة الأخرى(11)، و بناء على نتائج هذه الدراسات قمنا بتصنيف مرضى عينة دراستنا وفق الاستجابة العلاجية ضمن فئتين رئيسيتين: فئة الاستجابة المثالية optimal response (و ضمت مجموعتي الاستجابة التامة CR و الاستجابة الجزئية الجيدة جداً VGPR)، و فئة الاستجابة الأقل من مثالية suboptimal response (و ضمت مجموعات الاستجابة الجزئية PR، الاستجابة الأصغرية MR، المرض المستقر SD، و المرض المتزقي PD). بيّنت نتائج دراستنا وجود فرق إحصائي واضح في نسب الاستجابة المثالية حسب البروتوكول العلاجي المستخدم لصالح العلاج المناعي الهدي.

القيمة الإحصائية	المجموع	الاستجابة المثالية		البروتوكول العلاجي
		لا	نعم	
$p=0.003$	27	16	11	الكيميائي المناعي DRC
	26	5	21	المناعي الهدي VRD
	53	21	32	المجموع

3. العلاقة بين ΔMM و ΔGG :

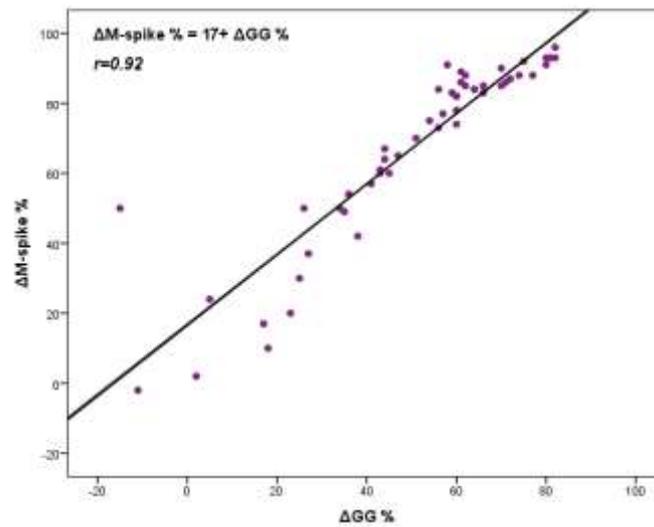
يعتبر الانخفاض في مستويات M-spike المصلية (ΔM -spike) بعد العلاج معياراً هاماً في تحديد الاستجابة العلاجية في الورم النقوي العديدي. يعد إثبات ارتباط ΔGG ب ΔM -spike بعلاقة خطية هامة دليلاً على إمكانية الاعتماد على ΔGG كأداة غير مباشرة بديلة عن ΔM -spike في التنبؤ بالاستجابة العلاجية. تمكنا باستخدام Pearson correlation من إثبات وجود علاقة هامة بين ΔMM و ΔGG مع معامل ارتباط خطي $r=0.94$ و $p=0.01$. بناء على هذه العلاقة الخطية تمكنا أيضاً من استنباط معادلة لحساب ΔMM بالاعتماد على ΔGG ، وفق ما يلي:

$$\Delta MM = 0.3 + 0.97 \Delta GG$$



و استمر وجود علاقة خطية هامة بين ΔGG و ΔMM بالنسبة المئوية (أي النسبة المئوية لانخفاض GG بعد العلاج المحسوبة بتقسيم ΔGG على GG عند التشخيص، و ΔM -spike أي النسبة المئوية لانخفاض M-spike بعد العلاج المحسوبة بتقسيم ΔM -spike على M-spike أثناء التشخيص و التي تعتبر المقياس المعتمد في تصنيف الاستجابة العلاجية حسب معايير IMWG) مع $p=0.01$.

$$\Delta M\text{-spike \%} = 17 + \Delta GG \%$$



4. العلاقة بين % ΔGG و الاستجابة العلاجية:

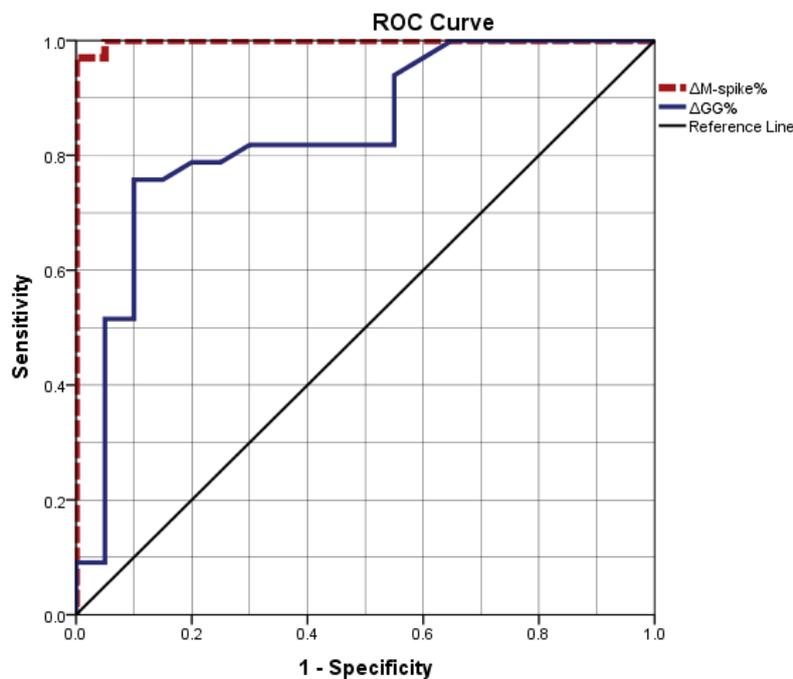
باستخدام اختبار الانحدار التراتبي Ordinal logit regression و تطبيق نموذج الانحدار العام الخطي generalized linear regression وجدنا أن الانخفاض في مستويات GG كان مرتبطاً بعلاقة واضحة و ذات أهمية إحصائية مع درجة الاستجابة العلاجية.

Significance	95% confidence interval	Odds ratio	المتغير
$p<0.001$	[1.13–1.28]	1.2	ΔGG %

بناء على النتيجة السابقة فإن نسبة الأرجحية OR التي تبلغ 1.2 (و التي تعكس زيادة بمقدار 20% في أرجحية وقوع المريض في مجموعة استجابة علاجية أعلى مع كل زيادة واحدة unit في % ΔGG) تعبر عن إمكانية الاعتماد على % ΔGG في التنبؤ بالاستجابة العلاجية بعد الخط الأول في الورم النقوي العديدي.

قمنا بتصميم منحني ROC بناء على العلاقة بين مستويات الانخفاض في كل من GG و M-spike بعد العلاج و الاستجابة العلاجية وفق فئتي الاستجابة العلاجية المثالية و الأقل من مثالية، و ذلك في محاولة لتحديد قيمة قطع cut-off ل % ΔGG يمكن استخدامها سريعاً للتنبؤ بالاستجابة المثالية بشكل سريع و موثوق.

Significance	95% confidence interval		AUC	المتغير
	Lower limit	Upper limit		
$p<0.001$	0.993	1	0.99	ΔM-spike%
$p<0.001$	0.723	0.954	0.839	ΔGG%



كانت مساحة المنطقة تحت المنحني (AUC) = 0.84 مع $p < 0.001$ ، ما يؤكد بطريقة إضافية وجود قيمة هامة لـ ΔGG في التنبؤ بالاستجابة العلاجية للورم النقوي العديدي.

تمكنا بالعودة إلى منحني ROC من تحديد قيمة قطع **cut-off = 73%** لانخفاض في فجوة غاما ΔGG ، حيث بينت قيمة 73% و ما فوق حساسية 79% و نوعية 71% في التنبؤ بالاستجابة العلاجية المثالية.

تقابل قيمة cut-off لـ ΔGG هذه قيمة 90% لـ ΔM -spike بعد تطبيق المعادلة الخطية التي توصلنا إليها سابقاً، و هذا منطقي للغاية باعتبار أن الانخفاض في M-spike بمعدل 90% أو أكثر هو الحد الموضوع في معايير IMWG لتحقيق الاستجابة الجزئية الجيدة جداً و الذي اعتمدنا عليه في تصنيف مرضانا.

المناقشة:

كان الهدف من بحثنا هذا تحديد القيمة المحتملة لتحليل سهل الإجراء و ذي موثوقية جيدة، تمثل بفجوة الغاما غلوبولين GG، في التنبؤ بالاستجابة العلاجية بعد علاج الخط الأول للورم النقوي العديدي المشخص حديثاً. تقاس GG بحساب الفرق بين بروتين المصل الكلي و الألبومين و هي بذلك تعبر عن عيار الغلوبولينات المناعية في المصل (6). بناء على هذا، اعتبرت GG مشعراً مخبرياً دالاً على وجود اضطراب في الحالة المناعية في العضوية و استخدمت كاختبار مسح screening في الحالات المترافقة بتحريض مناعي مزمن كالتهابات الكبد الفيروسية و متلازمة عوز المناعة المكتسب (12). تم أيضاً ربط المستويات المرتفعة من GG بارتفاع معدلات الوفاة الناجمة عن الأمراض التنفسية في تحليل إحصائي بحث في الوفيات الناجمة عن كافة الأسباب all-cause mortality (13).

لا تزال الدراسات التي تبحث في قيمة GG في الورم النقوي العديدي (7)(8) و الذي يترافق بارتفاع عيار الغلوبولينات المناعية وحيدة النسيلة حديثة العهد و قليلة و هذا ما دفعنا لإجراء هذه الدراسة. إن إثبات علاقة بين GG و عيار البروتين وحيد النسيلة في الورم النقوي العديدي يمتلك إمكانية مستقبلية، و بشكل خاص في المناطق محدودة الموارد، في الاستعاضة به عن التحاليل الأكثر تكلفة كعيار الغلوبولينات المناعية و رحلان بروتينات المصل الكهربائي التي يتكرر طلبها خلال سير العلاج الطويل. يمتلك إثبات القيمة التنبؤية لـ GG بالاستجابة العلاجية أيضاً أهمية مضافة للممارس السريري في اتخاذ القرار السريع في تقييم الفائدة العلاجية للبروتوكول المستخدم.

تمكنا في دراستنا هذه من إثبات العلاقة القوية بين M-spike و GG عند التشخيص، و هذا يقترح إمكانية اللجوء لـ GG كأداة screening تساعد في زيادة pretest-probability لرحلان بروتينات المصل الكهربائي و تقلل الاستخدام غير الضروري له. تمكنا أيضاً من إثبات وجود علاقة خطية بين spike-M و GG في منتصف العلاج و هذا يساعد في التوجه السريري نحو مدى فعالية الخط العلاجي المتبع، و ترشد الطبيب الممارس نحو قرار سريع بمتابعة أو تغيير البروتوكول المستخدم. يمتلك إثباتنا لعلاقة خطية قوية بين spike-M و GG في نهاية العلاج أهمية في التنبؤ بدرجة الاستجابة العلاجية بالاعتماد على GG. وافقت نتائج دراستنا هذه نتائج دراسة Dupuis et al المجراة في الولايات المتحدة عام 2020 و التي تعتبر لحين إجراء دراستنا هذه الدراسة الوحيدة التي بحثت في العلاقة بين GG و M-spike (7).

بالرغم من القوة الإحصائية للنتائج السابقة، لا يمكن استبدال التحاليل المخبرية الحديثة من رحلان البروتينات الكهربائي و المناعي و المعايرة الكمية للغلوبولينات المناعية بـ GG، إلا ان أهمية استخدامها تأتي من كونها اداة متاحة تساعد المعالج في التقييم السريع و تخفف على المريض العبء النفسي المترتب على انتظار نتائج التحاليل التي تستغرق اياماً و ربما اسابيع، بالإضافة الى اهمية مضافة في المناطق محدودة الموارد حيث يكون الوصول لمثل تلك التحاليل المكلفة محدوداً و خاصة بشكل متكرر خلال سير العلاج (2)(5).

بالرغم من غياب الأهمية الإحصائية (التي تعود غالباً) إلى حجم العينة المحدود، فقد وجدنا فارقاً سريرياً واضحاً في درجة الاستجابة العلاجية لصالح العلاج المناعي الهديفي مقارنة بالعلاج التقليدي.

إن إثبات الرابط بين الانخفاض في مستويات GG و spike-M بعد نهاية العلاج يدل بشكل غير مباشر على إمكانية التنبؤ بدرجة الاستجابة العلاجية اعتماداً على التغير في مستويات GG قبل و بعد العلاج، و مكننا استخدام الانحدار التراتبي من إثبات ذلك بشكل مباشر حيث ارتبط الانخفاض بمستويات GG بدرجة الاستجابة العلاجية المقدرة وفق IMWG. هذه النتيجة توافق أيضاً دراسة Dupuis et al إلى حد كبير (7).

كان تصميم ROC و الحصول على AUC كبيرة وسيلة أخرى لإثبات كون GG اختصاراً موثقاً في التنبؤ بالاستجابة المثالية لمرضى MM بعد الخط العلاجي الأول، و تمكنا من تحديد قيمة off-cut ل GG عند 73% تمتلك قيمة تنبؤية جيدة لتحديد الاستجابة المثالية (الكاملة و الجزئية الجيدة جداً).

بناء على ما سبق يمكننا أن نخلص إلى إمكانية الاعتماد على قياس فجوة الغاما غلوبولين GG كاختبار متوفر سريع الإجراء، قليل التكلفة، و ذي موثوقية جيدة في تقدير العبء الورمي و التنبؤ بدرجة الاستجابة العلاجية لدى مرضى الورم النقوي العديدي المشخصين حديثاً.

الاستنتاجات و التوصيات:

الاستنتاجات و محدّدات الدراسة:

بينت دراستنا ارتباط فجوة الغاما غلوبولين GG بعلاقة هامة إحصائياً بمستويات M-spike في المصل لدى مرضى الورم النقوي العديدي MM المشخصين حديثاً، قبل البدء بالعلاج و بعد انتهائه. بناء عليه، يمكن الاعتماد على GG كمقياس للعبء الورمي لدى مرضى MM المشخصين حديثاً. تمكنا من إثبات ارتباط الانخفاض بGG بعلاقة هامة من الناحية الإحصائية بانخفاض M-spike بعد العلاج لدى مرضى MM المشخصين حديثاً، كما بينت دراستنا أن الانخفاض في GG بعد العلاج يمتلك قيمة تنبؤية بالاستجابة العلاجية بعد الخط الأول لدى مرضى MM.

لاحظنا في دراستنا ارتفاع نسب الاستجابة المثالية عند مرضى MM المشخصين حديثاً عند العلاج بالبروتوكول المناعي الهدي VRd مقارنة بالبروتوكول الكيميائي المناعي CRd.

أخيراً، بينت نتائجنا أن انخفاض مستوى GG بعد العلاج بنسبة تزيد عن 73% يمتلك قيمة عالية في التنبؤ بتحقيق استجابة مثالية لدى مرضى MM و ذلك بحساسية تبلغ 79% و نوعية تبلغ 71%.

تعتبر صغر حجم العينة المدروسة كونها دراستنا single-center ذات تصميم مستقبلي و عدم إمكانية تطبيق نتائج الدراسة في حالات الورم النقوي العديدي من نمط السلاسل الخفيفة، النمط قليل الإفراز، النمط غير المفرز، و الأورام البلازمية المعزولة من المحددات الرئيسية لدراستنا.

التوصيات:

1. الاعتماد بشكل روتيني على معايرة البروتين الكلي و الألبومين في تحاليل الكيمياء الاستقلابية و حساب GG لدى مرضى MM المشخصين حديثاً قبل البدء بالعلاج للمساعدة في تقدير العبء الورمي، و بعد نهاية العلاج كأداة سريعة و موثوقة للتنبؤ بالاستجابة العلاجية.

2. إجراء دراسة multicentric أو مستقبلية ممتدة على عدة سنوات بحيث تشمل عدداً أكبر من المرضى و ذلك لتعزيز النتائج التي توصلنا إليها في دراستنا.

3. إجراء دراسة راجعة أو مستقبلية مع فترة متابعة follow-up طويلة تمكّن من دراسة العلاقة بين GG و بقيا مرضى MM.

Reference

1. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2022. Atlanta, Ga: American Cancer Society; 2022.
2. Cowan AJ, Allen C, Barac A, et al: Global burden of multiple myeloma: A systematic analysis for the global burden of disease study 2016. JAMA Oncol 4:1221-1227, 2018.
3. Rajkumar SV: Multiple myeloma: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol 91:719-734, 2016.
4. Moreau P, San Miguel J, Ludwig H, et al: Multiple myeloma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 24: vi133-vi137, 2013.
5. Stark DPH, House A: Anxiety in cancer patients. Br J Cancer 83:1261-1267, 2000.
6. Test: High Globulin & Low Levels + Normal Range . Medically reviewed by SelfDecode Science Team | Written by Puya Yazdi, MD | Last updated: March 2, 2021.
7. Megan M. Dupuis et al, GammaGap: A Point-of-Care Test That Correlates With Disease Burden and Treatment Response in Multiple Myeloma. JCO Oncology Practice. Volume 16, Issue 8. <https://doi.org/10.1200/JOP.19.00517>.
8. Hatem Ali et al, Significance of Paraprotein Gap and β_2 microglobulins in Predialysis Population with Multiple Myeloma. Saudi J Kidney Dis Transpl 2019;30(4):825-831.
9. <https://www.myeloma.org/international-staging-system-iss-revised-iss-r-iss>
10. <https://www.myeloma.org/resource-library/international-myeloma-working-group-imwg-uniform-response-criteria-multiple> .
11. Nidhi Tandon, Surbhi Sidana, et al. Outcomes with early response to first-line treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma. Blood Advances, 12MARCH2019xVOLUME3,NUMBER5.
12. Liu GY, Tang O, Brotman DJ, Miller ER, III, Moliterno AR, Juraschek SP (2020) Gamma gap thresholds and HIV, hepatitis C, and monoclonal gammopathy. PLoS ONE 15(1): e0224977. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0224977>.
13. Juraschek SP, Moliterno AR, Checkley W, Miller ER, III (2015) The Gamma Gap and All-Cause Mortality. PLoS ONE 10(12): e0143494. doi:10.1371/journal.pone.0143494.