Démarche d'harmonisation et Recommandations IFM
Etude multicentrique de l'estimation des pics monoclonaux

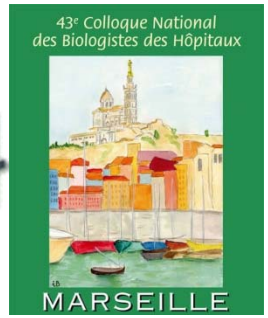
Pour le groupe IFM Sebia

CNBH, Marseille novembre 2014

Thomas Dejoie, Laboratoire de biochimie spécialisée-CHU de Nantes

ACNBH

ODPC N°1495



43ème Colloque National
des Biologistes des Hôpitaux
Marseille, 5-7 novembre 2014

ODPC habilité à dispenser des programmes de DPC

DECLARATION D'INTERET
DANS LE CADRE DE MISSIONS DE FORMATION
REALISEES POUR L'ACNBH

M. … Thomas Dejoie……
Exerçant au CHU de Nantes …… ou dans la société ……
déclare sur l'honneur

ne pas avoir d'intérêt, direct ou indirect (financier) avec les entreprises pharmaceutiques, du diagnostic ou d'édition de logiciels susceptible de modifier mon jugement ou mes propos, **concernant le DMDIV et/ou le sujet présenté**.

Harmonisation : pourquoi ?

- Critères de réponse internationaux (IMWG 2009)
- Appliqués aux protocoles de recherche clinique

Mais

- Hétérogénéité des pratiques techniques et de rendu de résultats => échec d'évaluation
- Recours à la centralisation => coût, délai

Donc

- Evaluation des pratiques
- Harmonisation
- Recommandations

Harmonisation : méthodologie

- Mise en place d'un programme de sensibilisation/formation/discussion dans les différents centres IFM (collaboration IFM/Sebia initiée 12/2010)
  - Questionnaire pré-visite
  - Revue des installations
  - Atelier (1 jour)
    - Aspects biologiques et techniques
      - Techniciens, biologistes +/- membres du groupe
    - Aspects cliniques table ronde cliniciens

Harmonisation : résultats

- 40 laboratoires visités (70 centres IFM)
- Discussions fréquentes :
  - Sérum :
    - Méthode de quantification…
    - Pics multiples, Pics en zone non γ
  - Urines
    - Recueil des 24H
    - Dosages des protéines totales
    - Concentration?
    - Linéarité de l'intégration?...
  - Dialogue constant cliniciens biologistes
  - Nécessité de recommandations

Méthodologie : recommandations

- Formation d'un groupe IFM (membres de l'IFM 2 cliniciens/2 biologistes) + société sebia (expertise/réseau/logistique)
  - Synthèse des questions, propositions de réponses
  - 2 présentations à un collège de biologistes impliqués dans les évaluations IFM (Juin 2013/mars 2014)
  - 1 présentation aux cliniciens (Juin 2014, AG IFM)
  - Rédaction en cours

Recommandations : résultats

- Pour le myélome

  Marqueur tumoral = composant(s) monoclonal

  Suivi de la réponse = estimation des « pics »

- Sensibilisation à la nécessité d'évaluer la réponse selon les critères de réponse internationaux

- Les disparités techniques existent :

  « Mais le patient doit pouvoir bénéficier d'une évaluation homogène tout au long de son parcours quel que soit le laboratoire sollicité »

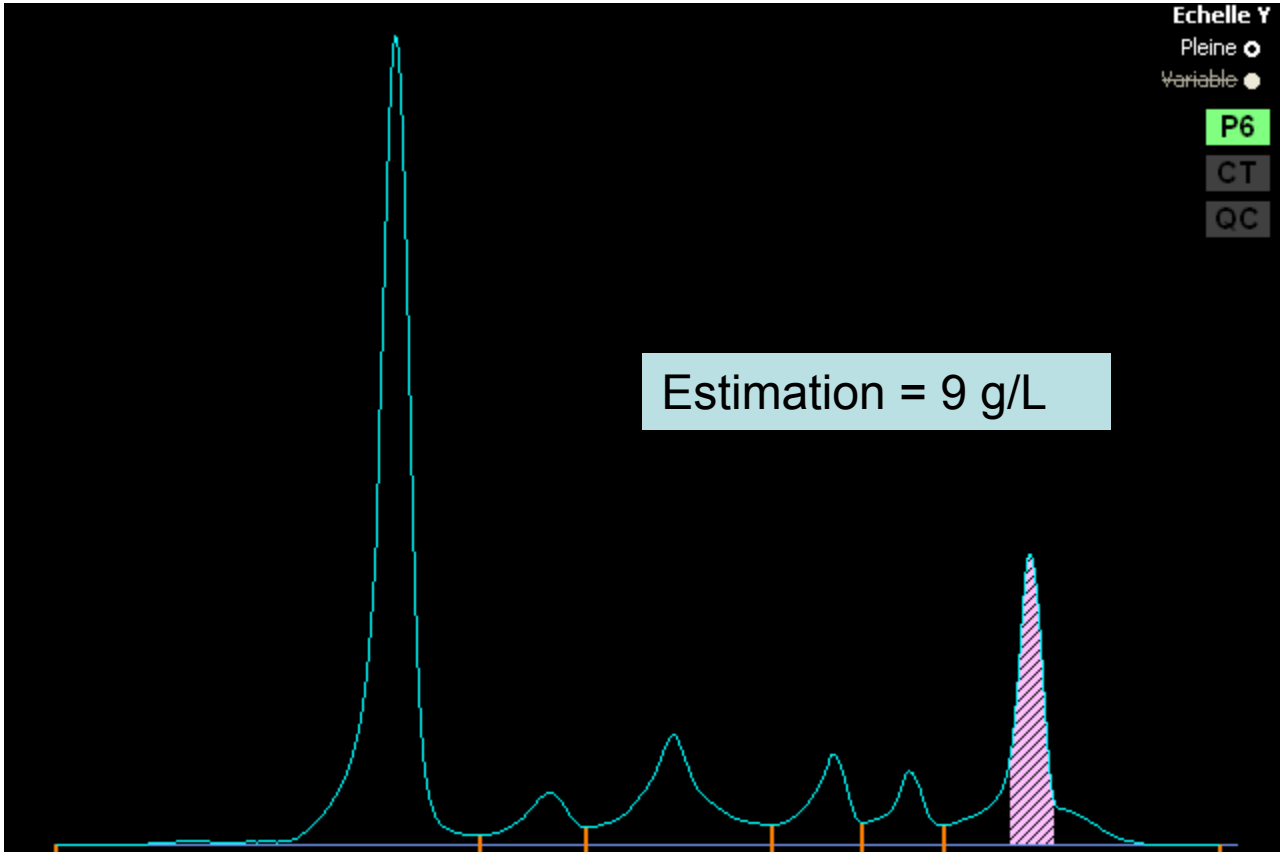
- Focus : estimation des pics

Contexte

- « Pic monoclonal »
  - Elément central de l'évaluation de la réponse au traitement
  - Opérateur dépendance : 3 populations sondage (30 centres laboratoires prestataires de services d'hématologie membres IFM)

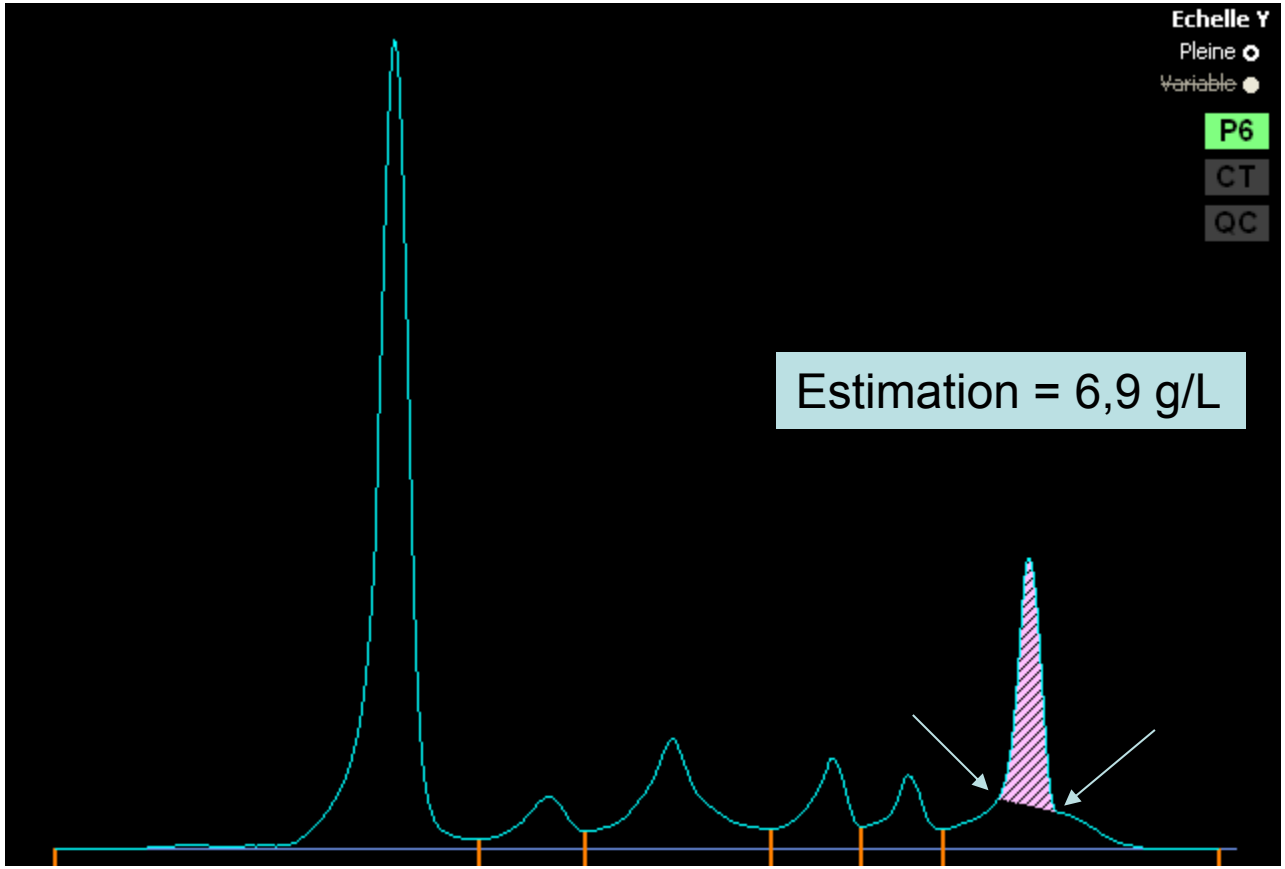
Population majoritaire (97%)

Estimation ligne de base « perpendicular drop » ou orthogonale



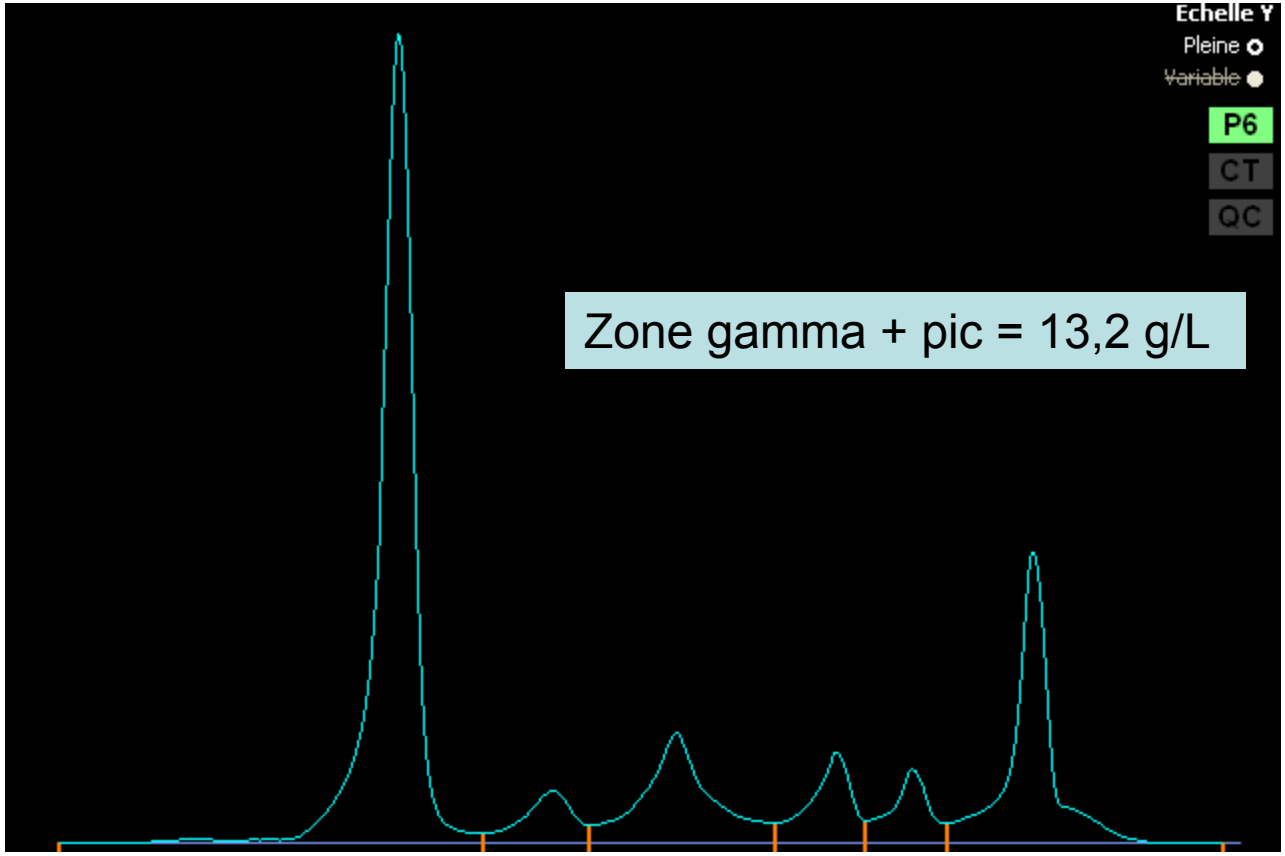
Population minoritaire (3%)

Estimation tangentielle « vallée à vallée »



Population résiduelle

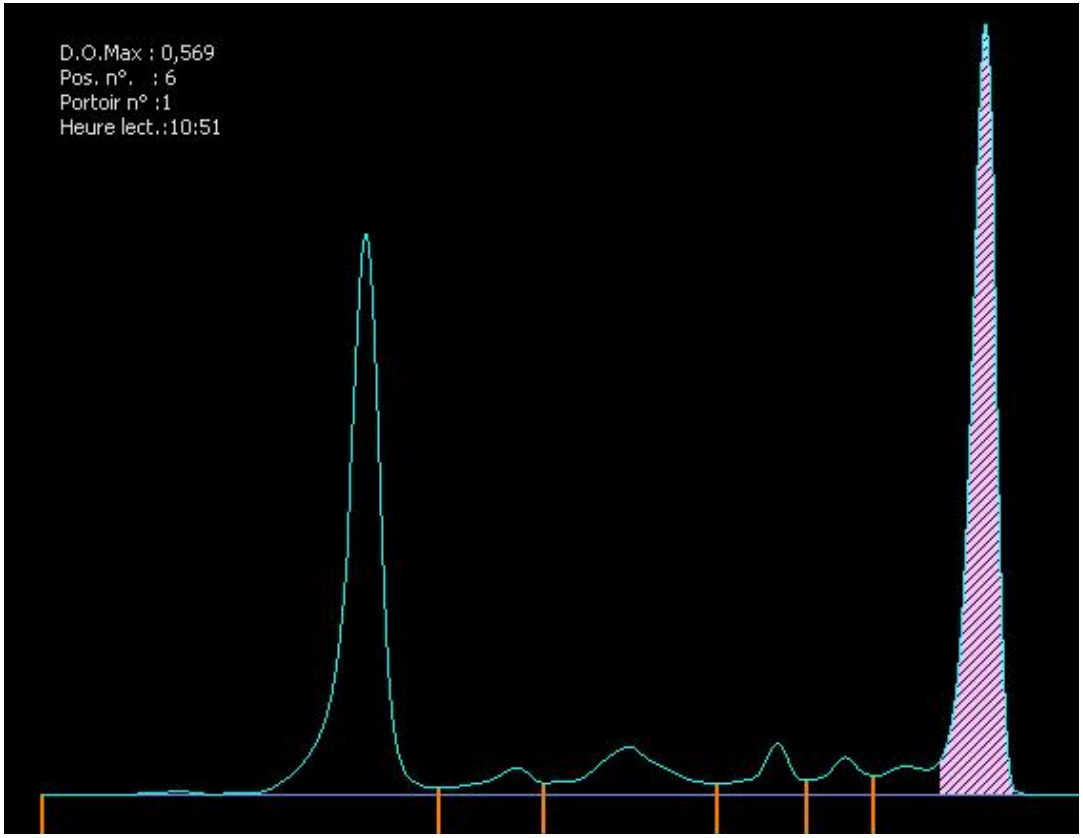
Pas d'intégration

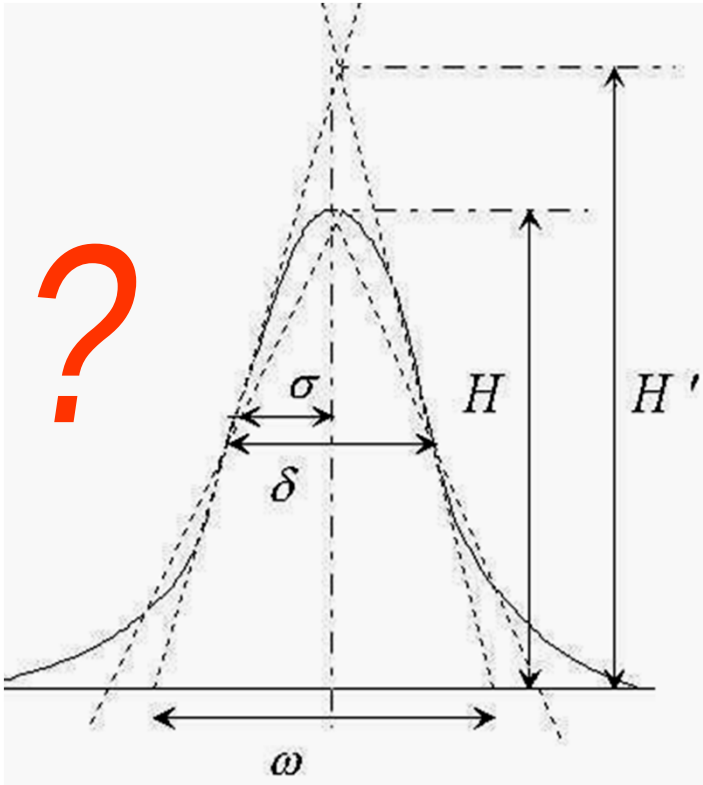


Contexte

- « Pic monoclonal »
  - Elément central de l'évaluation de la réponse au traitement
  - Opérateur dépendance : 3 populations selon sondage (30 centres)
  - Stratégies variables :
    - Toujours la même méthode
    - Méthode adaptée au pic

Estimation du composant monoclonal





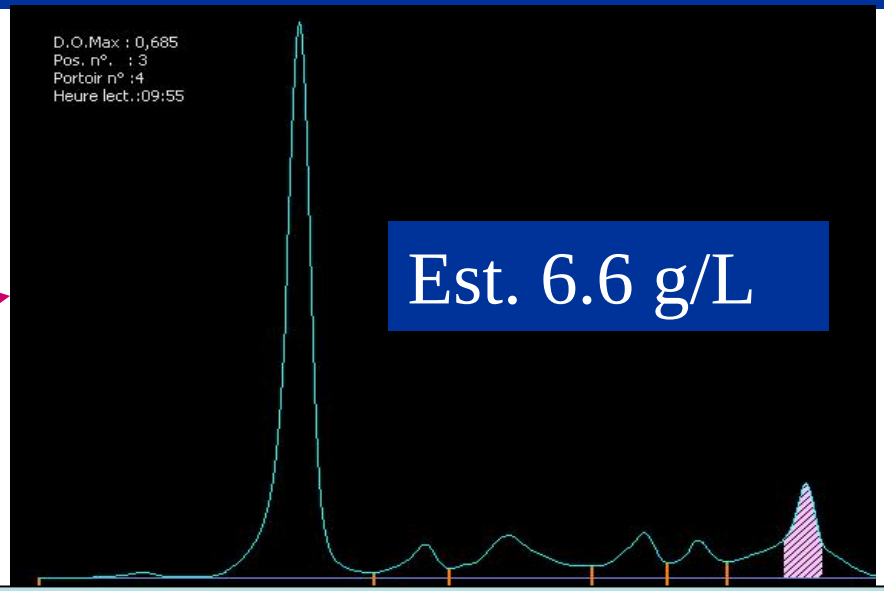
- **Deux techniques d'estimation proposées par le logiciel**
- **Pas de seuil**
- **Pas de reco. Fournisseur/utilisateur**

Estimation du composant monoclonal : enjeu

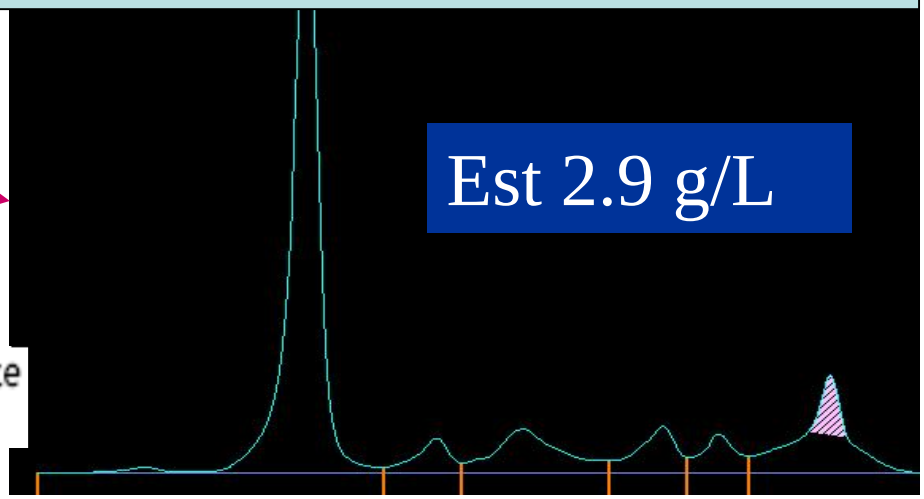
% diminution CM

≥ 50 % : Réponse partielle RP

≥ 90 % : TB Réponse Partielle TBRP



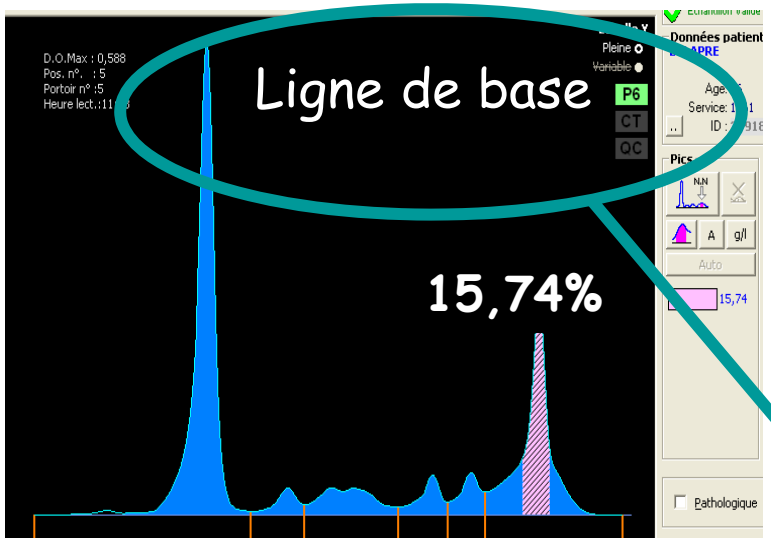
Impact sur réponse : RP vs VGPR

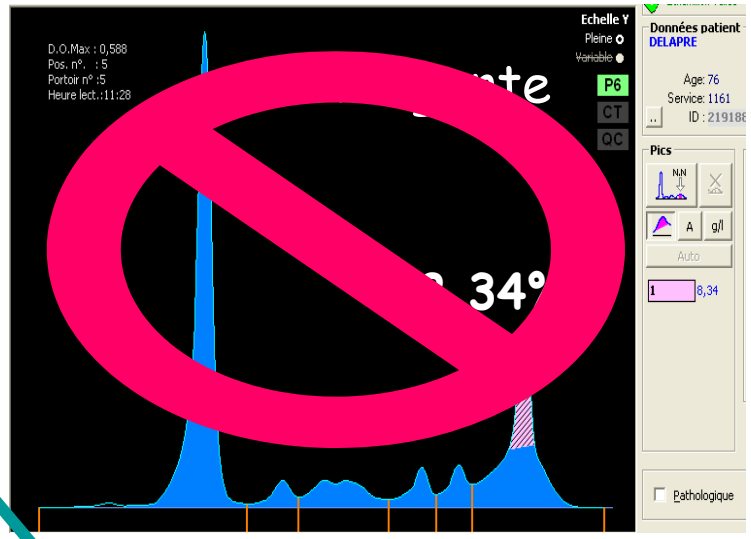


Impact +++ de la profondeur de la réponse sur la survie

Harousseau JL, Attal M, Avet-Loiseau H. The role of complete response in multiple myeloma. Blood 2009;114:3139–46.

Estimation du composant monoclonal : le choix





Méthode retenue par l'IFM en 2007

car méthode historique (mais en l'absence de preuve!)

Questions de l'IFM

Quelle technique utiliser?

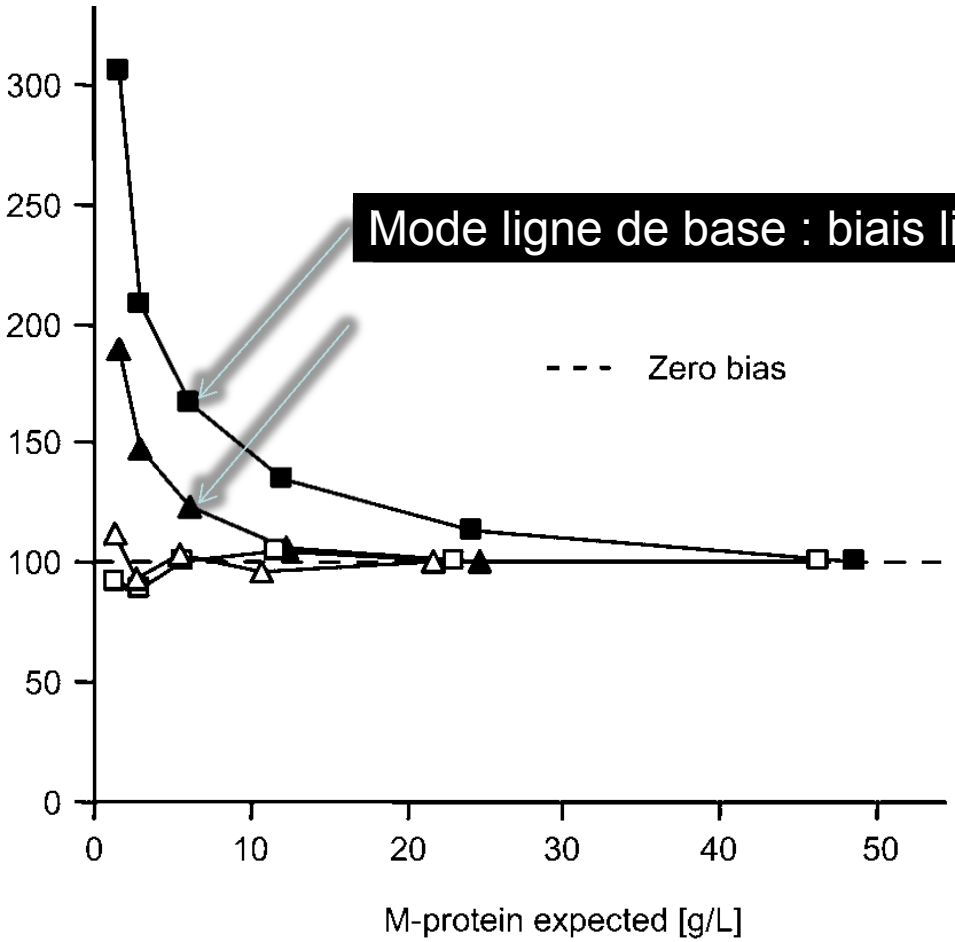
Quelle méthode est la plus :

- Juste?
- Reproductible?

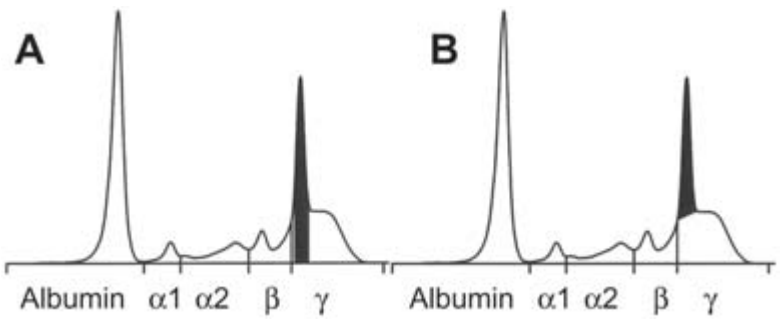
Quels sont les éléments de preuves?

Estimation du composant monoclonal

Schild et al Clin Chem Lab Med 2008 : Reliability of M protein quantification: comparison of two peak integration methods on Capillarys 2



Mode ligne de base : biais lié au fond polyclonal



IgG 50 g/L □ ■
IgA 25 g/L △ ▲

Question de l'IFM

Le choix ligne de base est-il justifié?

« Etude de l'impact de la méthode d'estimation du pic sur l'imprécision intra et intercentres et sur les résultats cliniques d'une étude centralisée IFM 2007/02 »

Design

- Objectifs :
  - Evaluer la variabilité de l'estimation des pics en intra et inter-centres
  - Selon mode d'estimation et zones de migration
- Méthode
  - Etude rétrospective sur l'IFM 2007-02 200 patients
  - 4 visites : screening- cycle2 -fin d'induction-post-autogreffe
  - vTD vs VD
  - Laboratoire centralisé (Nantes)
  - base unique de 618 courbes anonymisées : **pic dans le sérum > 10 g/L, toute zone de migration**)
  - Envoi de la base, injection dans phoresis (Version unique)
  - Analyses des courbes par opérateur par mode
    - » Accès aux antériorités
    - » **Bascule interdite de Tang <->LDB**
  - Envoi des résultats tableur ou base extraite

Résultats

- 7 centres
  - 2+2+2+5+1+2+3 = 17 observateurs (bio+tech.)
- Nb de lectures
  - 618 courbes lues selon deux méthodes

Screening	Cycle 2	Fin d'induction/C4	Post-autogreffe
179	162	150	127

Comparaison 2 modes : opérateur/interopérateur/centre
Imprécision de la mesure du pic entre les 2 modes
Impact clinique du mode d'estimation

Comparaison mode d’estimation par opérateur : différence?

Comparaison mode d'estimation par opérateur au screening

Screening	T vs LDB	p
R1	significatif	<0,0001
R2	significatif	<0,0001
N1	significatif	<0,0001
N2	significatif	<0,0001
D1	significatif	<0,0001
D2	significatif	<0,0001
LR1	significatif	<0,0001
LR2	significatif	<0,0001
LR3	significatif	<0,0001
LR4	significatif	<0,0001
LR5	significatif	<0,0001
B1	significatif	<0,0001
L1	significatif	<0,0001
L2	significatif	<0,0001
S1	significatif	<0,0001
S2	significatif	<0,0001
S3	significatif	<0,0001

n=179

Wilcoxon test, p<0,0001

Comparaison mode d'estimation par opérateur aux visites suivantes

Screening	T vs LDB	p
R1	significatif	<0,0001
R2	significatif	<0,0001
N1	significatif	<0,0001
N2	significatif	<0,0001
D1	significatif	<0,0001
D2	significatif	<0,0001
LR1	significatif	<0,0001
LR2	significatif	<0,0001
LR3	significatif	<0,0001
LR4	significatif	<0,0001
LR5	significatif	<0,0001
B1	significatif	<0,0001
L1	significatif	<0,0001
L2	significatif	<0,0001
S1	significatif	<0,0001
S2	significatif	<0,0001
S3	significatif	<0,0001

- Cycle 2 n=162
- Fin d'induction n= 150
- Post-autogreffe n= 127

Wilcoxon test, p<0,0001

Résultats
comparaison du mode d'estimation par opérateur : <u>différence significative (p<0,0001) pour chaque opérateur et à chaque point de suivi</u>

Comparaison inter-opérateur T ou LDB, par centre

*Comparaison inter-opérateur par mode au screening pour chaque centre

n=179

Centre/Nb opérateurs	T		LDB		Test
R/2	<0,0001		<0,0001		Wilcoxon test
N/2	<0,0001		<0,0001		Wilcoxon test
D/2	0,0012		<0,0001		Wilcoxon test
LR/5	<0,0001	*NS entre opérateurs : 1-3, 1-4, 3-4*	<0,0001	*NS entre opérateurs : 2-5, 3-4*	Friedman test & Dunn post-test
L/2	<0,0001		0,0425		Wilcoxon test
S/3	<0,0001		<0,0001		Friedman test & Dunn post-test

*Comparaison 6 centres

Comparaison inter-opérateurs par mode en fin de cycle 2 pour chaque centre

n=162

Centre	T		LDB		Test
R	<0,0001		<0,0001		Wilcoxon test
N	<0,0001		<0,0001		Wilcoxon test
D	0,0322		<0,0001		Wilcoxon test
LR	<0,0001	*NS entre opérateurs : 1-3, 1-4, 1-5, 3-4, 3-5, 4-5*	<0,0001	*NS entre opérateurs : 1-2, 1-5, 2-5, 3-4*	Friedman test & Dunn post-test
L	<0,0001		0,0031		Wilcoxon test
S	<0,0001		<0,0001	*NS entre opérateurs : 1-2*	Friedman test & Dunn post-test

Comparaison inter-opérateur par mode en fin d'induction pour chaque centre

n=150

Centre	T		LDB		Test
R	<0,0001		<0,0001		Wilcoxon test
N	<0,0001		<0,0001		Wilcoxon test
D	<0,0001		NS 0,2381		Wilcoxon test
LR	<0,0001	*NS entre opérateurs : 1-3, 1-4, 1-5, 3-4, 3-5, 4-5*	<0,0001	*NS entre opérateurs : 1-2, 1-5, 2-5*	Friedman test & Dunn post-test
L	<0,0001		0,0075		Wilcoxon test
S	<0,0001		<0,0001	*NS entre opérateurs : 1-2*	Friedman test & Dunn post-test

Comparaison inter-opérateurs par mode et par centre en post-autogreffe

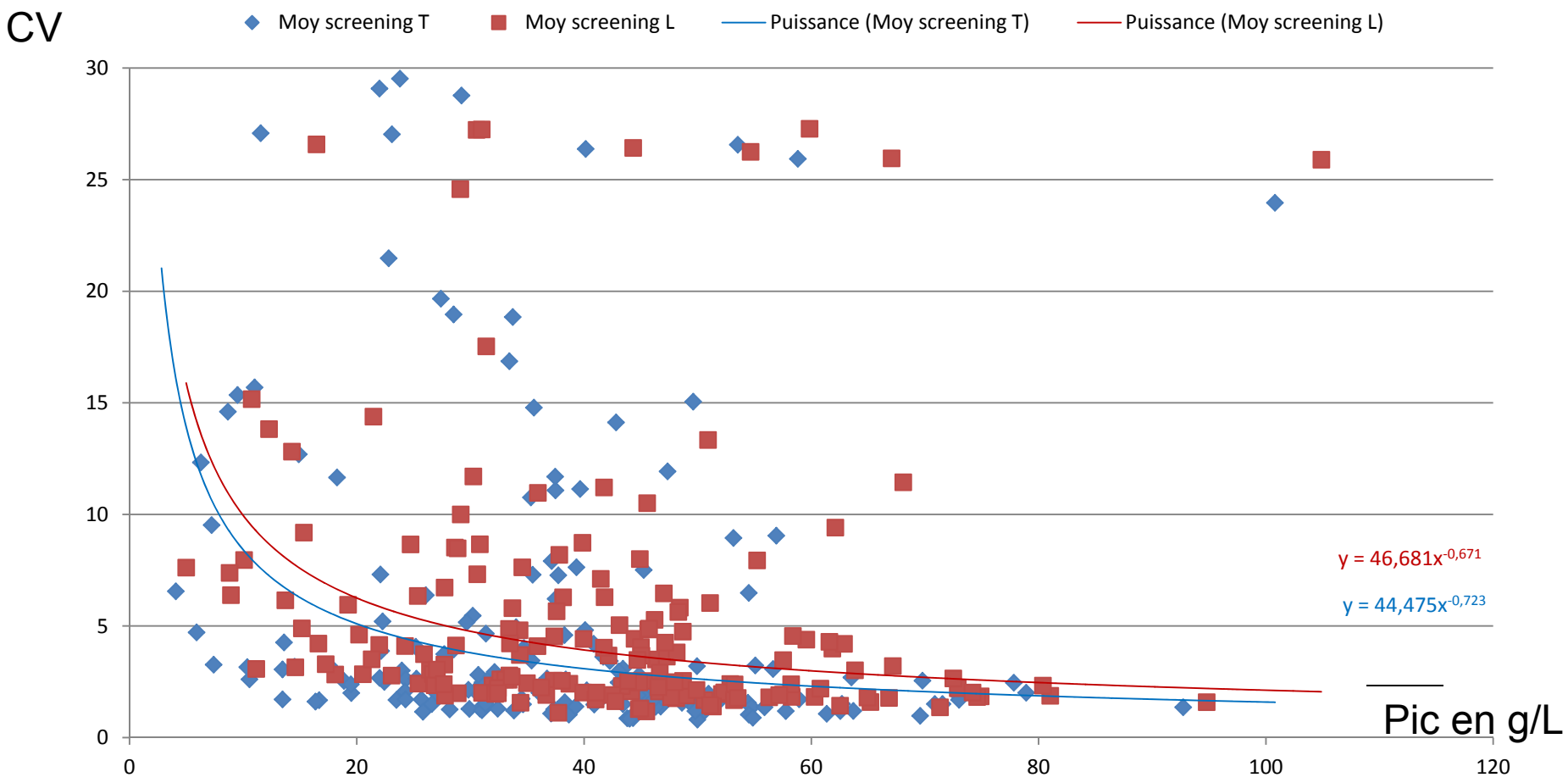
n=127

Centre	T		LDB		Test
R	<0,0001		<0,0001		Wilcoxon test
N	0,0004		0,0043		Wilcoxon test
D	<0,0001		NS 0,2316		Wilcoxon test
LR	<0,0001	*NS entre opérateurs : 1-3, 1-4, 1-5, 3-4, 3-5, 4-5*	<0,0001	*NS entre opérateurs : 1-2, 1-3, 1-5, 2-3, 2-5, 3-4, 3-5*	Friedman test & Dunn post-test
L	<0,0001		0,0029		Wilcoxon test
S	<0,0001	*NS entre opérateurs : 1-2*	<0,0001	*NS entre opérateurs : 1-2*	Friedman test & Dunn post-test

Résultat
Comparaison inter-opérateur T ou LDB par centre : traduit l'écart entre deux observateurs d'un centre dans les deux modes (sauf 1 centre)
Groupes d'observateurs intra-centre

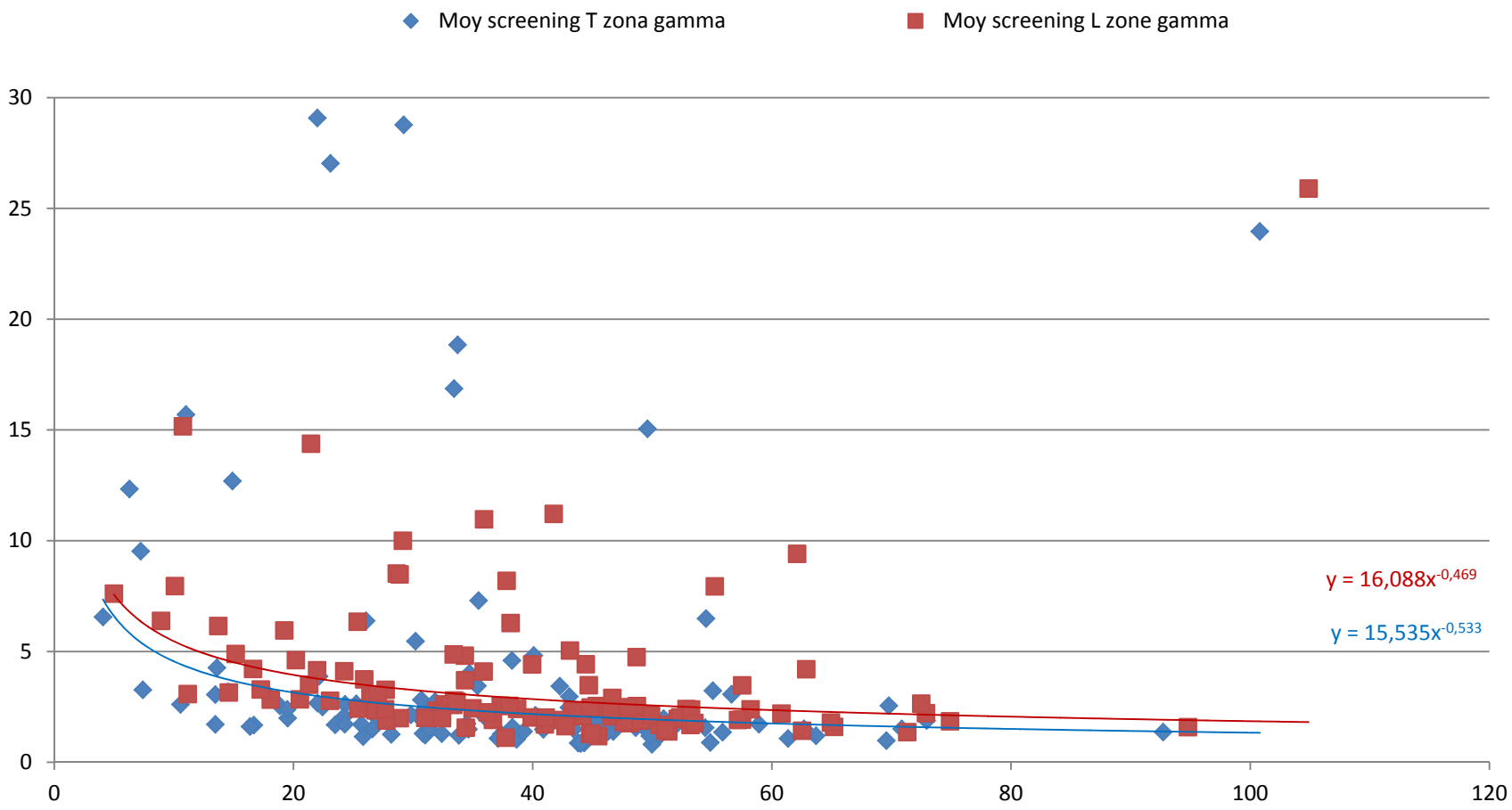
Question de l'imprécision :
« Pour chaque courbe analysée expression du CV en fonction de la moyenne des 17 observations »
= Profil de précision
Tangentiel
vs
Ligne de Base

Screening Tangentiel vs ligne de base



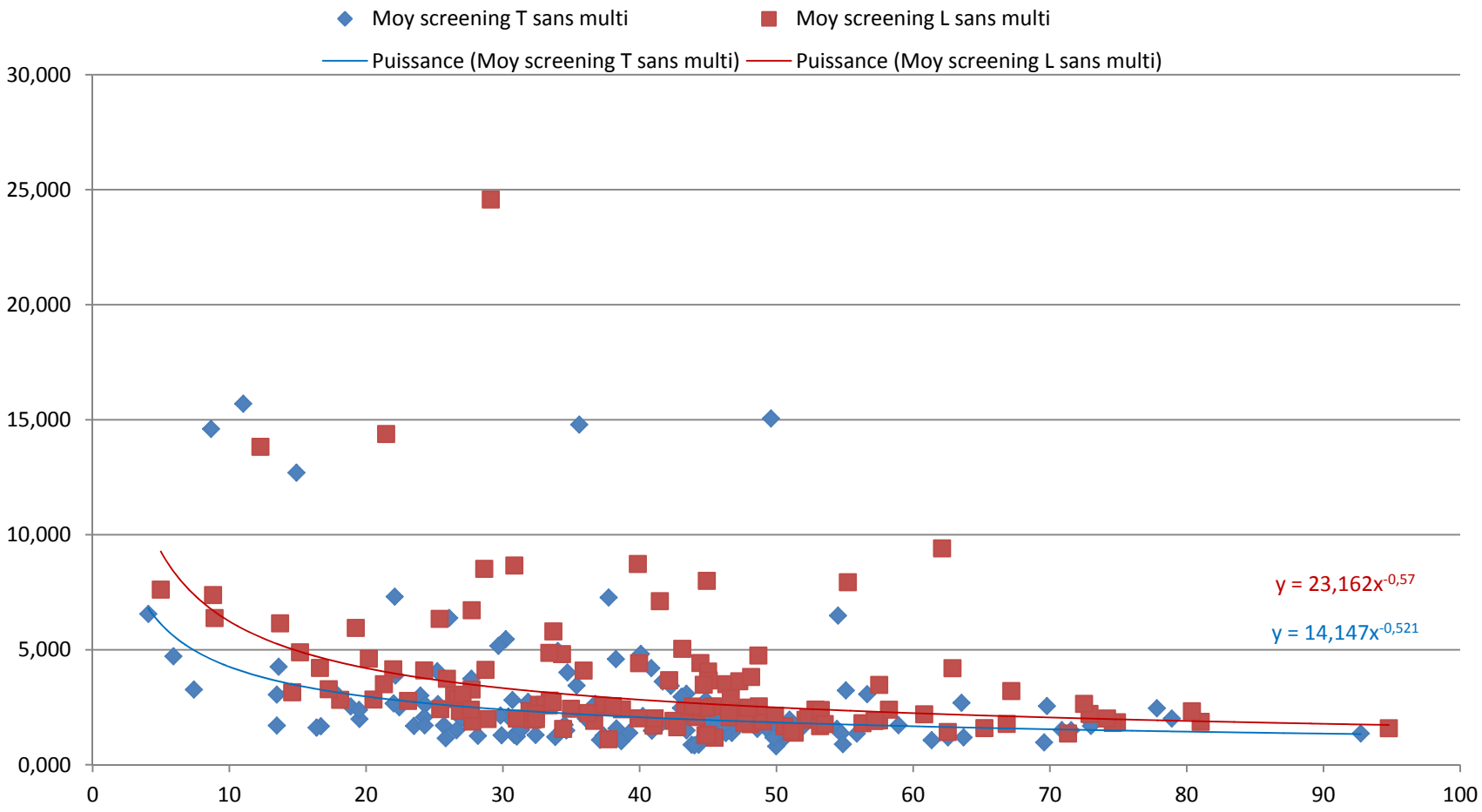
Pour n= 179 screenings : CV = f(moyenne des 17 observations) pour chaque mode + courbes de tendances

Screening zone gamma mode T vs LDB



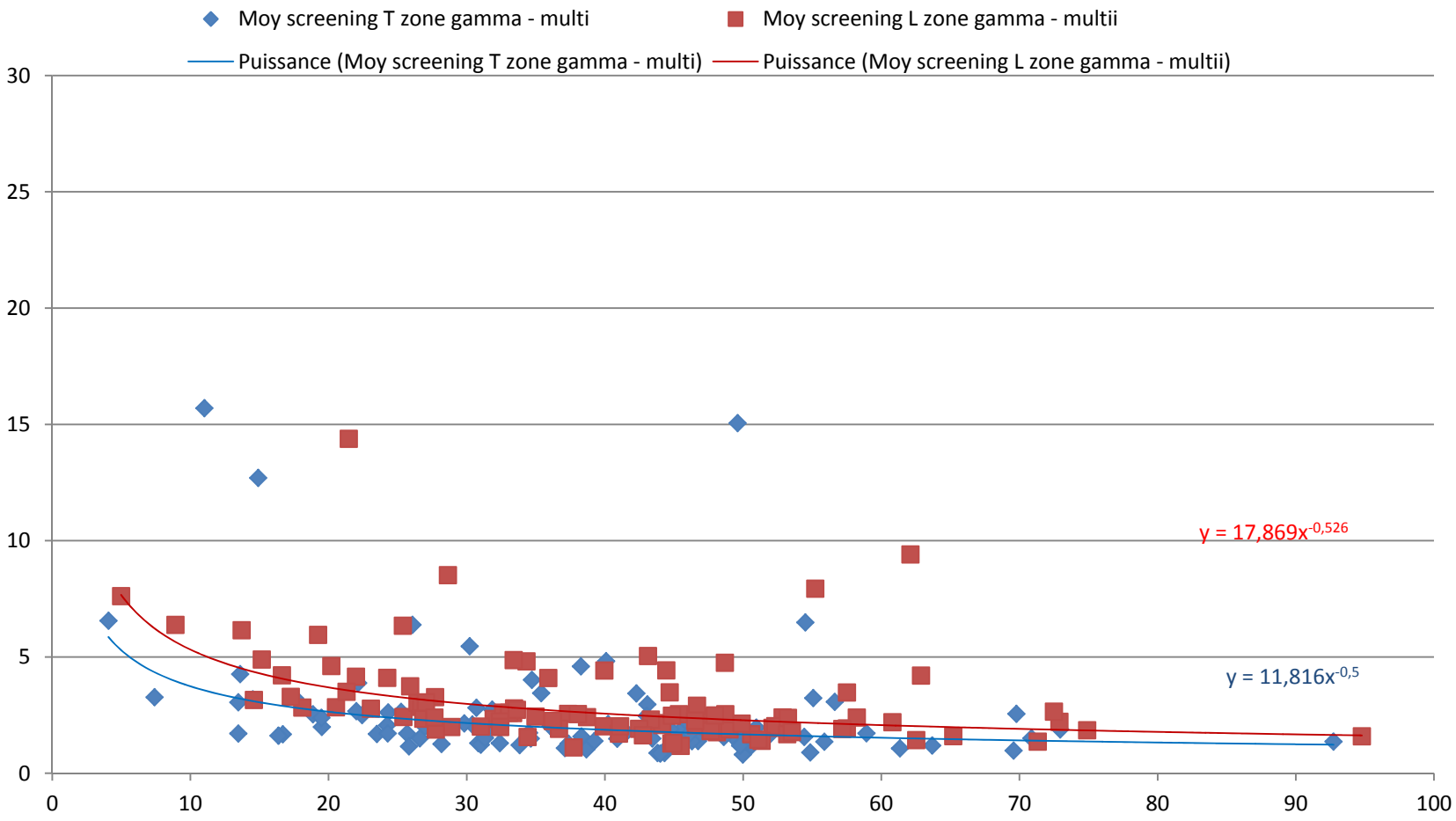
N= 112

Screening (sans multipics) T vs LDB



N= 125

Screening zone gamma (sans multipics) T vs LDB



N= 100

Comparaison des CV T vs LDB en fonction des visites selon le niveau de difficulté du profil

Wilcoxon test

	Screening	Fin de cycle 2	Fin d'induction	Post-autogreffe
Ensemble des profils	N=179	N=149	N=127	N=70
	*0,0092	*0,0315	0,2673	0,3161
Zone γ	N=112	N=101	N=89	N=51
	*< 0,0001	*< 0,0001	*0,0023	*0,0069
Sans les multipics	N=125	N=114	N=98	N=60
	*< 0,0001	*< 0,0001	*0,0447	0,0766
Zone γ sans les multipics	N=100	N=94	N=80	N=50
	*< 0,0001	*< 0,0001	*0,0015	*0,0079

** Différence significative*

Discussion profils de précision

- Stat non paramétrique de comparaison CV
- Conservation des CV extrêmes (400%)
  - Vraie vie : profil intégré par <17 observateurs
  - Retrouvés dans les deux modes
- centres participants Ligne de base + activité myélome significative
- Mode tangentiel semble donc plus robuste
    - Screening, cycle 2 > fin d'induction > post Auto
    - Echantillon homogène (zone gamma sans multipics)> tous profils

Résultats impact clinique de la variabilité inter-méthode

- Le mode modifie t'il l'évaluation de la réponse à l'étude?
- Evaluation des réponses par rapport à la valeur au screening
  - Diminution d'au moins 50% : réponse partielle RP
  - Diminution d'au moins 90% : très bonne réponse partielle TBRP
- Evaluation en fin de l'induction et après l'autogreffe des % de RP et TBRP

Comparaison inter-mode des % de RP/TBRP à la fin d'induction

Fisher's exact test

Opérateur	Tang %RP	LDB %RP	p	Tang %TBRP	LDB %TBRP	p
R1	35.56	41.48	0,3814	53.33	46.67	0,3302
R2	33.33	39.26	0,3757	56.30	50.37	0,3932
N1	33.33	43.70	0,1039	56.30	45.19	0,0882
N2	39.26	49.63	0,1112	49.63	40.00	0,1418
D1	38.52	47.41	0,1762	52.59	40.74	0,0671
D2	34.07	43.70	0,1339	55.56	44.44	0,0882
LR1	34.81	42.22	0,2603	54.07	46.67	0,2733
LR2	32.59	42.96	0,1025	57.78	46.67	0,0879
LR3	33.33	43.70	0,1038	55.56	45.19	0,1134
LR4	34.81	41.48	0,3162	54.07	48.15	0,3941
LR5	32.59	42.96	0,1025	55.56	45.93	0,1439
B1	32.59	45.93	*0,0339	57.04	42.96	*0,0283
L1	37.78	53.33	*0,0144	51.11	35.56	*0,0139
L2	37.04	53.33	*0,0101	51.85	34.81	*0,0068
S1	31.11	42.96	0,0585	57.78	46.67	0,0879
S2	33.33	44.44	0,0803	55.56	44.44	0,0882
S3	37.04	48.15	0,0847	52.59	36.30	*0,0100

Comparaison inter-mode des % de RP/TBRP à la fin d'induction

Fisher's exact test

Opérateur	Tang %RP	LDB %RP	p	Tang %TBRP	LDB %TBRP	p
R1	35.56	41.48	0,3814	53.33	46.67	0,3302
R2	33.33	39.26	0,3757	56.30	50.37	0,3932
N1	33.33	43.70	0,1039	56.30	45.19	0,0882
N2	39.26	49.63	0,1112	49.63	40.00	0,1418
D1	38.52	47.41	0,1762	52.59	40.74	0,0671
D2	34.07	43.70	0,1339	55.56	44.44	0,0882
LR1						0,2733
LR2						0,0879
LR3						0,1134
LR4						0,3941
LR5	32.59	42.96	0,1025	55.56	45.93	0,1439
B1	32.59	45.93	*0,0339	57.04	42.96	*0,0283
L1	37.78	53.33	*0,0144	51.11	35.56	*0,0139
L2	37.04	53.33	*0,0101	51.85	34.81	*0,0068
S1	31.11	42.96	0,0585	57.78	46.67	0,0879
S2	33.33	44.44	0,0803	55.56	44.44	0,0882
S3	37.04	48.15	0,0847	52.59	36.30	*0,0100

Différence entre les deux modes pour 3 observateurs/17

Comparaison inter-mode des % de RP/TBRP après l'autogreffe

Fisher's exact test

Opérateur	Tang %RP	LDB %RP	p	Tang %TBRP	LDB %TBRP	p
R1	20.91	23.64	0,7461	77.27	71.82	0,4392
R2	18.18	22.73	0,5041	80.00	75.45	0,5172
N1	20.00	25.45	0,4214	78.18	71.82	0,3503
N2	20.91	29.09	0,2127	77.27	68.18	0,1728
D1	19.09	29.09	0,1144	78.18	68.18	0,1277
D2	19.09	24.55	0,4146	79.09	71.82	0,2727
LR1	16.36	23.64	0,2379	80.91	72.73	0,2009
LR2	17.27	23.64	0,3160	80.91	73.64	0,2600
LR3	18.18	24.55	0,3237	80.00	72.73	0,2665
LR4	18.18	22.73	0,5041	80.00	75.45	0,5172
LR5	17.27	23.64	0,3160	80.91	72.73	0,2009
B1	16.36	24.55	0,1808	81.82	70.91	0,0803
L1	20.91	29.09	0,2127	77.27	66.36	0,0988
L2	19.09	27.27	0,2009	79.09	68.18	0,0919
S1	17.27	21.82	0,4968	80.91	73.64	0,2600
S2	17.27	22.73	0,3996	80.91	72.73	0,2009
S3	19.09	24.55	0,4146	79.09	70.91	0,2127

Comparaison inter-mode des % de RP/TBRP après l'autogreffe

Fisher's exact test

Opérateur	Tang %RP	LDB %RP	p	Tang %TBRP	LDB %TBRP	p
R1	20.91	23.64	0,7461	77.27	71.82	0,4392
R2	18.18	22.73	0,5041	80.00	75.45	0,5172
N1	20.00	25.45	0,4214	78.18	71.82	0,3503
N2	20.91	29.09	0,2127	77.27	68.18	0,1728
D1	19.09	29.09	0,1144	78.18	68.18	0,1277
D2	19.09	24.55	0,4146	79.09	71.82	0,2727
LR1						0,2009
LR2						0,2600
LR3						0,2665
LR4						0,5172
LR5	17.27	23.64	0,3160	80.91	72.73	0,2009
B1	16.36	24.55	0,1808	81.82	70.91	0,0803
L1	20.91	29.09	0,2127	77.27	66.36	0,0988
L2	19.09	27.27	0,2009	79.09	68.18	0,0919
S1	17.27	21.82	0,4968	80.91	73.64	0,2600
S2	17.27	22.73	0,3996	80.91	72.73	0,2009
S3	19.09	24.55	0,4146	79.09	70.91	0,2127

Pas de différence entre les deux modes

Comparaison intra-centre des % de RP/TBRP à la fin d'induction

Fisher's exact test

Centre	Tang %RP	LDB %RP	p	Tang %TBRP	LDB %TBRP	p
R	34.44	40.37	0,3767	54.81	48.52	0,3300
N	36.30	46.67	0,1081	52.96	42.59	0,1117
D	36.30	45.56	0,1376	54.07	42.59	0,0675
LR	33.63	42.67	0,1325	55.41	46.52	0,1804
*L	37.41	53.33	*0,0100	51.48	35.19	*0,0095
S	33.83	45.19	0,0813	55.31	42.47	*0,0383

*Effet lissage 2 pour le centre L?

Comparaison intra-centre des % de RP/TBRP après l'autogreffe

Fisher's exact test

Centre	Tang %RP	LDB %RP	p	Tang %TBRP	LDB %TBRP	p
R	19.55	23.18	0,6188	78.64	73.64	0,4277
N	20.45	27.27	0,2665	77.73	70.00	0,2181
D	19.09	26.82	0,2009	78.64	70.00	0,1633
LR	17.45	23.64	0,3160	80.55	73.45	0,2600
L	20.00	28.18	0,2070	78.18	67.27	0,0954
S	17.88	23.03	0,5041	80.30	72.42	0,2665

Résultats impact clinique de la variabilité inter-méthode

- Le mode modifie t'il l'évaluation de la réponse à l'étude?
- OUI en fin d'induction pour certains centres/observateurs
- NON en post autogreffe

- Extrapolation
  - Si étude clinique à pour objectif la comparaison des taux de réponses en fin d'induction la source des résultats peut impacter la conclusion de l'étude

Résultats impact clinique de la variabilité inter-méthode

- Le mode modifie t'il l'évaluation de la réponse à l'étude initiale?
- Comparaison aux taux de réponse obtenus en 2007
- Fin d'induction uniquement (n bras A = n Bras B) (seul effectif comparable)

Comparaison intra-centre des % de TBRP à la fin d'induction par bras

Fisher's exact test

MODE TANGENTIEL

Centre	Échantillon			Étude princeps *Moreau et al. Blood 2011*		
	Bras A	Bras B	p	Bras A	Bras B	p
R	47.76	62.69	0,1176	36	49	0,05
N	47.01	59.70	0,1659			
D	47.76	61.19	0,1650			
LR	47.76	63.88	0,0814			
L	45.52	58.21	0,1665			
S	49.75	61.69	0,2238			

Comparaison intra-centre des % de TBRP à la fin d'induction par bras

Fisher's exact test

MODE LIGNE DE BASE

Centre	Échantillon			Étude princeps *Moreau et al. Blood 2011*		
	Bras A	Bras B	p	Bras A	Bras B	p
R	39.55	58.21	*0,0377			
N	33.58	52.24	*0,0356			
D	32.84	52.99	*0,0230	36	49	0,05
LR	38.21	55.52	0,0831			
L	27.61	43.28	0,0697			
S	35.32	50.25	0,1163			

Résultats impact clinique de la variabilité inter-méthode

- Significativité publiée retrouvée que pour 3/6 évaluations
  - toutes ligne de base
  - Pas de différence en mode tangentiel
- Impact certain du laboratoire fournissant les données
- Quelques remarques
  - Mode T : plus reproductible en intercentre

Conclusions étude multicentique du mode d'estimation des pics

Pour le groupe IFM Sébia

CNBH, Marseille novembre 2014

Thomas Dejoie, Laboratoire de biochimie spécialisée-CHU de Nantes

Conclusions

- Estimation du pic assistée par ordinateur
  - T vs LDB
- Mode Tangentiel analytiquement plus précis
  - Les cv sont très proches mais toujours en faveur du mode T
  - Quelle que soit la visite
  - Quel que soit l'échantillonage
- Performances cliniques différentes sur cette étude
- Limites de l'étude
  - n=17
  - Pas de centre « tangentiel » usuel
  - Pas d'étude de la progression (+ 5g/L)
    - » Mode T en théorie plus adapté (à prouver)
  - Estimation haut-débit…
  - Donnée isolée de son contexte (analytique)

« Le changement c'est maintenant »? Ou « comment prendre la tangente! »

- Opérer un changement de modalité d'estimation :
  - Dans un centre :
    - Coexistence de deux filières patients
  - Sur un territoire :
    - Nécessité de synchroniser les labos périphériques
    - Nécessite de communiquer à grande échelle
  - Risque?
    - Difficulté de suivi+++/ mise en péril de certains résultat à l'échelle d'un patient/d'une étude?

Effect of different peak integration methods on the accuracy of paraprotein quantification: what is the clinical relevance?

M. Berth

Algemeen Medisch Laboratorium (AML), Immunology Department, Emiel Vloorstraat 9, 2020 Antwerpen

INTRODUCTION

The quantification of a paraprotein in serum is performed by serum protein electrophoresis. Two different peak integration methods can be used and will produce different results. See figure 1. To assess the differences between the two integration methods and the possible clinical relevance, the

and correlated to quantitative IgG Kappa and IgG

MATERIALS AND

In this study, 59 serum samples containing a

(confirmed by immunofixation electrophoresis)

were analysed. These consecutive samples were

by general physicians, implying that most sa

monoclonal gammopathy of undetermined signifi

The sera were analysed using capillary electr

comparing two methods of integration: the perpen

skimming method. See figure 1. Absolute parapro

from the obtained integrated peak (%) and the

(Abbott, blunt method).

In order to assess the concentration of the

independent way, IgG Kappa and IgG Lambda we

the Hevylite assays (The Binding Site) on

Diagnostics). Pearson correlation coefficients

software.

RESULTS

All paraprotein concentrations obtained with the

higher than the results obtained with the tange

difference between the two integration methods

relative difference between the two methods wa

was maximally 5.4 g/l. See figure 2. As can be observed in this figure, the largest relative differences were seen in paraprotein levels lower than 15 g/l.

Comparable results were seen with the Hevylite measurements: the differences between the two integration methods were smaller in samples with a very high or very low IgG Kappa / IgG Lambda ratio (i.e. in samples with higher monoclonal components). The correlation coefficient between the IgG Kappa paraprotein concentration and the IgG Kappa Hevylite (n = 37) was 0.904 (CI: 0.820 – 0.946) when using the perpendicular drop method and 0.910 (CI: 0.831 – 0.953) when using the tangent skimming method. In the IgG Lambda group the correlation coefficient between the IgG Lambda paraprotein concentration and the IgG Lambda Hevylite (n = 22) was 0.924 (CI: 0.822 – 0.966) when using the perpendicular drop method and 0.842 (CI: 0.652 – 0.933) when using the tangent skimming method.

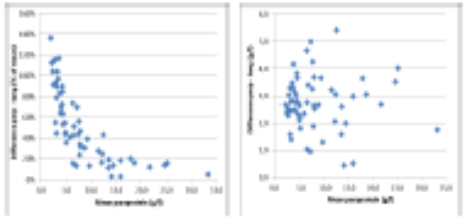


Figure 2. Relative and absolute differences between the perpendicular drop method (grey) and the tangent skimming method (tang) are plotted against the average of the two methods.

progression to a serious B-cell disorder compared to higher paraprotein concentrations. (5, 6) On the other hand, the evolution of the paraprotein concentration over time is considered an important follow-up parameter. In situations where a polyclonal immunoglobulin increase occurs over time (e.g. inflammation), and when using a perpendicular drop method, a falsely high increase of the paraprotein could appear. (1) The use of a tangent skimming method or a determination of the Hevylite IgG Kappa and IgG Lambda would be more accurate in this situation.

Should we all change our laboratory habits and start using the tangent skimming method? From an analytical point of view this probably should be the case. However, to avoid large differences between laboratories, most laboratories should change (in a same time frame!) their very long standing integration method to a new way of peak integration. This is practically impossible in the current context, and could cause more patient harm than benefit. Also, probably all clinical studies and subsequent international guidelines on monoclonal gammopathy and related syndromes, are based on the perpendicular drop method.

A very reasonable advice that indirectly addresses this analytical issue is offered by the Australian and New Zealand recommendations for standardized reporting of protein electrophoresis: it is important to do the follow-up of patients not only using the same method but also in the same laboratory or laboratory network to ensure that the paraprotein estimation (integration / delineation) is performed in a similar fashion. (7)

CONCLUSION

It is important to do the follow-up of paraprotein levels not only using the same method but also in the same laboratory to ensure that the paraprotein estimation is performed in a similar fashion.

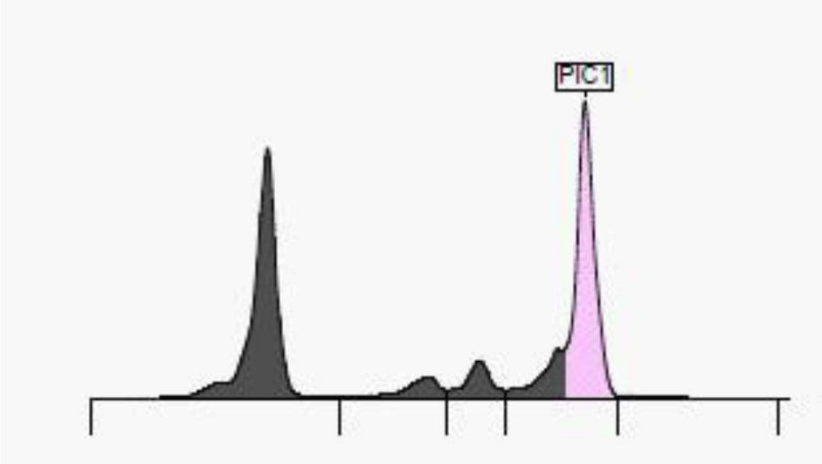
REFERENCES

1. Jenkins C, Wilkinson S, Theobald S, Bigler P, Hoeffer JG. Reliability of protein quantification: comparison of two peak integration methods on Capillarys. Clin Chem Lab Med 2009;47(7):
2. Bergin S, Sawalha J, Schlattner U. Creatine kinase time in the measurement of serum M-protein: comparison with the capillary zone electrophoresis system Capillarys. Clin Chem Lab Med 2009;47(7):31-4.
3. Salomaki JA, Wrobel MR, Hajdenberg WA et al. Long term biological variation of serum protein electrophoresis in spike, urine M-spike, and monoclonal serum free light chain quantification: implications for monitoring monoclonal gammopathies. Clin Chem 2010;56(10):1682-90.
4. Lunetta P, Hietala J, Seppälä G, Peltoniemi O. Analytical variation in the measurement of serum monoclonal component by capillary electrophoresis. Clin Chim Acta 2004;342(1-2):115-8.
5. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV et al. Long-term follow-up of monoclonal gammopathy of undetermined significance. N Engl J Med 2002;346(564):564-69.
6. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV et al. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. N Engl J Med 2006;355(2):79-85.
7. Tate J, Caldwell G, Gaff J et al. Recommendations for standardised reporting of protein electrophoresis in Australia and New Zealand. Ann Clin Biochem 2010;47(Pt 5):413-26.

Should we all change our laboratory habits and start using the tangent skimming method? From an analytical point of view this probably should be the case. However, to avoid large differences between laboratories, most laboratories should change (in a same time frame!) their very long standing integration method to a new way of peak integration. This is practically impossible in the current context, and could cause more patient harm than benefit. Also, probably all clinical studies and subsequent international guidelines on monoclonal gammopathy and related syndromes, are based on the perpendicular drop method.

Rapport bénéfice/risque négatif

Contexte français : EEQ probioqual pour un pic en β (IgA Kappa)



Fraction monoclonale 1 (orthogonal)

Votre codage : GC VMC XX : Capillarys ß1-ß2/ß1-ß2+ (SEBIA) sur Capillarys (SEBIA)
Votre résultat : 36,2 %
Note par rapport à l'ensemble : TB ; Note par technique/pairs : TB
Cible par technique/pairs : 36,80 % (CV : 7,5%) ; Limites acceptables : 29,44 à 44,16 ; E/M : -1,6 %
z-score par rapport à l'ensemble : 0,0 ; z-score par technique/pairs : -0,2

Fraction monoclonale 1 (tangentiel)

Votre codage : GC VMC XX : Capillarys ß1-ß2/ß1-ß2+ (SEBIA) sur Capillarys (SEBIA)
Votre résultat : 28,6 %
Note par technique/pairs : TB
Cible par technique/pairs : 31,25 % (CV : 22,9%) ; Limites acceptables : 25,00 à 37,50 ; E/M : -8,5 %
z-score par technique/pairs : -0,4

La situation nationale : EEQ Probioqual pic en zone γ

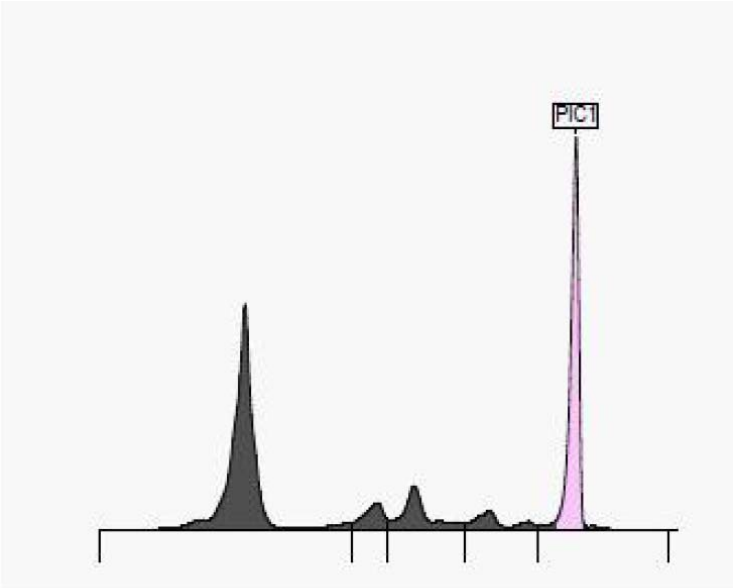


Figure 1 : Electrophorèse 14BE01 :

536 réponses

- 402 Ligne de base (75%)
- 185 tangentiel (25%)

Virage difficile….évitons la sortie de route!

En pratique

- Pas de mode parfait au quotidien
  - **Ne changez pas vos habitudes**
- Estimer au diagnostic systématiquement
- 1 patient = 1 mode (attention aux pratiques des labos proches)
- Favoriser la précision dans le suivi / justesse
- Connaître les critères de réponse lorsque vous rendez un résultat :
  - TBRP (>90 % de diminution du pic initial)
  - RP (>50% de diminution du pic initial)
  - Progression (+ 5 g/L)
- Attente de recommandations de l'IFM

Remerciements

- Groupe IFM/Sebia
- Les équipes des centres « volontaires »
  - R,LR,N,B,D,S,L…les futurs contributeurs!!
- SEBIA
- Laboratoire biochimie spécialisée du CHU de Nantes

thomas.dejoie@chu-nantes.fr