



White Paper

# N Latex FLC-Quotient zur Definition des Ultrahochrisiko-Smoldering Multiplen Myeloms (SMM)

Validierung der FLC-100-Regel

[siemens-healthineers.de](https://www.siemens-healthineers.de)

## Richtlinien und Hintergrund

Das schwelende Multiple Myelom (smoldering multiple myeloma, SMM) ist ein asymptomatischer Verläufer des Multiplen Myeloms (MM). Das SMM wird häufig zufällig festgestellt, wenn monoklonales Protein (M-Protein) im Rahmen einer Serum- oder Urin-Elektrophorese nachgewiesen wird, die aus einem anderen Grund angefordert wurde. Patienten mit einem SMM weisen innerhalb der ersten 5 Jahre nach Diagnosestellung eine Progressionsrate von 10 % in Bezug auf die Entwicklung eines symptomatischen MM auf. Die Progressionswahrscheinlichkeit sinkt innerhalb von 5–10 Jahren nach der Diagnose auf 3 % und fällt anschließend weiter auf 1 %. In der Vergangenheit war eine Therapie bei SMM-Patienten erst dann indiziert, wenn sich die Erkrankung zu einem MM weiterentwickelte, da mit der Therapie eine inakzeptabel hohe Nebenwirkungsrate einherging.

Mit der Einführung neuer hocheffizienter und verträglicherer Behandlungsmethoden begann die intensive Suche nach Biomarkern für die Erkennung von Patienten, die von einer frühen Therapie profitieren könnten. Um ein MM bereits vor einer Endorganschädigung bekämpfen zu können, werden Biomarker benötigt, die genau den Teil der SMM-Patienten identifizieren, die an einer biologisch malignen Erkrankung leiden und einem akuten Progressionsrisiko unterliegen. Die International Myeloma Working Group (IMWG) ist überein gekommen, dass Patienten im Fall des Nachweises zuverlässiger Biomarker, die mit einer Progressionswahrscheinlichkeit von etwa 80 % (= positiver Vorhersagewert) in Bezug auf die Weiterentwicklung zu einem MM innerhalb von 2 Jahren assoziiert sind, als MM-Patienten eingestuft werden sollten. Die Experten schreiben außerdem eine Spezifität von mindestens 95 % vor und sind zu der Schlussfolgerung gekommen, dass dieser Gruppe von Hochrisiko-SMM-Patienten eine Therapie angeboten werden sollte.<sup>1</sup> Die an dieser Definition beteiligten Experten haben außerdem darauf hingewiesen, dass die Spezifität im Hinblick auf die Vermeidung einer Übertherapie von wesentlich größerer Bedeutung ist als die Sensitivität.

Die 2017 überarbeiteten klinischen Praxis-Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für medizinische Onkologie (European Society for Medical Oncology – ESMO) zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Multiplen Myeloms enthalten die neue Hochrisiko-SMM-Untergruppe, für welche die Kriterien zur Definition eines MM, bei der eine Myelomtherapie indiziert ist, zutreffen. Die sog. „CRAB“-Kriterien für die Definition eines symptomatischen MM wurden durch die „SLiM“-Kriterien zur Definition eines MM ergänzt (siehe Kasten unten).<sup>2</sup>

---

### ESMO-Leitlinien für die klinische Praxis: Diagnosekriterien für das Multiple Myelom<sup>2</sup>

Anteil der klonalen Plasmazellen im Knochenmark  $\geq 10\%$  oder ein histologisch nachgewiesenes ossäres oder extramedulläres Plasmozytom und Vorliegen mindestens einer der folgenden Voraussetzungen für die Definition eines Myeloms:

- CRAB“-Kriterien: Anzeichen für eine Endorganschädigung, die der zugrundeliegenden Plasmazellen-Proliferationsstörung zuzuschreiben sind, insbesondere:
    - Hyperkalzämie: Serumkalzium um  $> 0,25$  mmol/l ( $> 1$  mg/dl) über dem oberen Grenzwert des Normalbereichs oder  $> 2,75$  mmol/l ( $> 11$  mg/dl)
    - Niereninsuffizienz: Kreatinin-Clearance  $< 40$  ml/min oder Serumkreatinin  $> 177$   $\mu$ mol/l ( $> 2$  mg/dl)
    - Anämie: Hämoglobin-Wert  $> 20$  g/l unter dem unteren Grenzwert des Normalbereichs oder Hämoglobin-Wert  $< 100$  g/l
    - Knochenläsionen: eine oder mehrere osteolytische Läsionen in der Knochenradiographie, CT oder PET-CT
  - „SLiM“-Kriterien: einer oder mehrere der folgenden Biomarker für eine maligne Erkrankung:
    - $\geq 60\%$  klonale Plasmazellen im Knochenmark
    - **Verhältnis von beteiligten zu unbeteiligten freien Leichtketten im Serum  $\geq 100$**
    - mehr als eine fokale Läsion laut MRT (jede fokale Läsion muss  $\geq 5$  mm groß sein)
-

**Für die Diagnose des SMM und des MM werden laut ESMO-Leitlinien und IMWG folgende Tests empfohlen:<sup>2,3</sup>**

- Nachweis und Evaluation der monoklonalen Komponente (M-Protein) durch:
  - Serum- und/oder Urin-Protein-Elektrophorese (Konzentrat aus 24-Stunden-Sammelurin)
  - Nephelometrische Bestimmung der Konzentration von IgG-, IgA- und IgM-Immunglobulinen
  - Charakterisierung der Schwer- und Leichtketten mittels Immunfixation
  - Messung der freien Leichtketten im Serum
- Evaluation der Knochenmarkinfiltration durch Plasmazellen
- Evaluation lytischer Knochenläsionen
- Großes Blutbild mit Differential-Serumkreatinin, Kreatinin-Clearance und Kalziumspiegel

**N Latex FLC Assays: französische Validierungsstudie mit SMM-Patienten**

Die aktualisierten IMWG- und ESMO-Leitlinien, die einen FLC-Quotienten von mindestens 100 als Diagnosekriterium für ein MM beinhalten, basieren auf zwei Studien, in deren Rahmen FREELITE Assays auf dem nephelometrischen BN™ II System von Siemens Healthineers zur Bestimmung der FLC-Konzentration verwendet wurden.<sup>1,4</sup> Seit Veröffentlichung dieser Studien wurden mehrere weitere FLC-Tests für die Diagnose und Verlaufskontrolle von MM zugelassen. FLC-Werte, die mit unterschiedlichen FLC-Tests bestimmt werden, ebenso wie solche, die mit demselben Test, jedoch auf verschiedenen Analyse-Systemen ermittelt werden, dürfen allerdings nicht als gleichwertig verwendet werden.<sup>5</sup>

Der Vorhersagewert eines bestimmten Tests und der entsprechende Grenzwert zur Risikoprädiktion können nicht mittels Korrelationsanalyse ermittelt werden und erfordern eine klar definierte Kohorte von SMM-Patienten mit Verlaufskontrolldaten für mindestens 2 Jahre. Aus diesem Grund haben Henriot et al.<sup>6</sup> den Vorhersagewert von Siemens Healthineers N Latex FLC Assays im Vergleich zu FREELITE Assays von The Binding Site bei einer französischen Kohorte von 176 Patienten mit der Diagnose SMM laut IMWG-Kriterien von 2003 untersucht. In den ersten 2 Jahren nach Diagnosestellung hat sich die Erkrankung bei 62 Patienten (35%) zu einem symptomatischen MM weiterentwickelt.

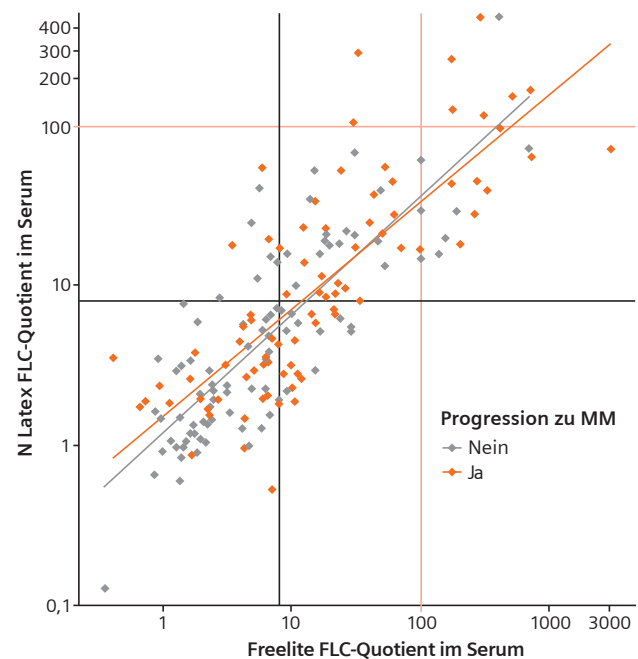
Für beide Tests wurde das Verhältnis von beteiligten zu unbeteiligten freien Leichtketten berechnet und der Vorhersagewert eines FLC-Quotienten von  $\geq 100$  in Bezug auf die Progression der Erkrankung zu einem symptomatischen MM innerhalb der nächsten 2 Jahre evaluiert. Beide Assays besitzen einen vergleichbaren Vorhersagewert im Hinblick auf die Manifestation eines MM, wobei das relative Risiko bei den N Latex FLC Assays bei 1,99 und bei den FREELITE Assays bei 2,04 liegt. In Bezug auf die N Latex FLC Assays wurden ein höherer positiver Vorhersagewert und eine höhere Spezifität (66,7%/97,4%) im Vergleich zu den FREELITE Assays (56,5%/91,2%) ermittelt.

Der qualitative Vergleich der Testmethoden in Bezug auf das Verhältnis von beteiligten zu unbeteiligten freien Leichtketten bei einem Grenzwert von 100 ergab eine Übereinstimmungsquote von 90% (Kappa-Koeffizient: 0,39); die höchste Übereinstimmungsquote in Höhe von 91,5% wurde bei einem Grenzwert von 70 für die N Latex FLC Assays erzielt (Kappa-Koeffizient: 0,53).

	Grenzwert	positiver Vorhersagewert	Spezifität	Relatives Risiko
N Latex FLC	100	66,7%	97,4%	1,99
FREELITE	100	56,5%	91,2%	2,04

**Korrelationsanalyse:**

**FLC-Quotient FREELITE versus N Latex<sup>6</sup>**



Bei den N Latex FLC Tests stützt ein FLC-Quotient von  $\geq 100$  die Prognose einer Progression der Erkrankung bei SMM-Patienten mit einem vergleichbaren Vorhersagewert wie bei den FREELITE Assays. Beide Tests können jedoch zu unterschiedlichen Ergebnissen im Hinblick auf die ermittelten Hochrisiko-Patienten kommen.

Im Rahmen dieser Studie wurde das beste Verhältnis zwischen Sensitivität und Spezifität für die N Latex FLC Assays bei einem Cutoff-Quotienten von 70 erzielt.

Dabei ist hervorzuheben, dass die Mehrzahl der Patienten mit einer Krankheitsprogression innerhalb der ersten 2 Jahre nach Diagnosestellung weder von den FREELITE Assays noch von den N Latex FLC Assays erkannt werden (FLC-Quotient  $< 100$ ).

## FLC-100-Regel – Welche klinische Evidenz liefern die veröffentlichten Daten?

Neben den ersten beiden 2013 veröffentlichten Studien aus den USA und Griechenland wurden bis 2019 vier weitere US-amerikanische, dänische und französische Studien zur „FLC-100-Regel“ veröffentlicht.

FREELITE	N gesamt (N mit Krankheits- progression)	positiver Vorhersage- wert	Spezifität
Larson, 2013 <sup>1</sup>	586 (205)	73 %	97 %
Kastritis, 2013* <sup>4</sup>	96 (12)	43 %	98 %
Waxman, 2015 <sup>7</sup>	144	64 %	–
Sørrig, 2016 <sup>8</sup>	209 (28)	30 %	–
Wu, 2018 <sup>9</sup>	183 (71)	44 %	90 %
Henriot, 2019 <sup>5</sup>	176 (62)	57 %	91 %
N Latex FLC	N gesamt (N mit Krankheits- progression)	positiver Vorhersage- wert	Spezifität
Henriot, 2019 <sup>5</sup>	176 (62)	67 %	97 %

\*Ergebnis nach 18 Monaten (alle übrigen Studien liefen über 24 Monate)

Die erste und größte Studie der Mayo Clinic<sup>1</sup>, bei der ein hohes Risiko für SMM als FLC-Quotient von  $\geq 100$  (und eine Konzentration beteiligter freier Leichtketten von  $\geq 100$  mg/l) definiert wurden, erreichte nicht das Ziel einer 2-Jahres-Progressionswahrscheinlichkeit von 80 %. Der im Rahmen der Mayo-Klinik-Studie ermittelte positive Vorhersagewert von 73 % ist jedoch der bisher höchste erzielte positive Vorhersagewert; spätere Studien, die zwischen 2013 und 2018 durchgeführt wurden, geben positive Vorhersagewerte von 30-64 % an.<sup>4,6-9</sup> Die von Henriot sowohl für die N Latex FLC Assays als auch für die FREELITE Assays präsentierten Ergebnisse bewegen sich klar im Mittelbereich der in den verschiedenen Studien ermittelten positiven Vorhersagewerte, was darauf schließen lässt, dass sich die N Latex FLC Assays durch eine äquivalente Risikoprognose auszeichnen. Für die Anwendung der FLC-Quotient  $\geq 100$ -Regel ist eine hohe Präzision im unteren Messbereich erforderlich, da der Quotient stark von der Präzision des äußerst geringen Anteils unbeteiligter freier Leichtketten abhängig ist.

Im Rahmen von sechs bis 2019 veröffentlichten Studien zur Erkennung von Hochrisiko-SMM-Patienten konnte ein FLC-Quotient von  $\geq 100$  diese Patienten insgesamt mit einer eher moderateren Progressionswahrscheinlichkeit identifizieren. Daher halten einige Autoren die Verwendung eines FLC-Quotienten von  $\geq 100$  als alleiniges Kriterium für die Behandlung als aktives MM als nicht gerechtfertigt,<sup>6</sup> empfehlen für diese Patienten jedoch eine äußerst engmaschige Verlaufskontrolle.

### Abkürzungen:

FLC: freie Leichtketten

MM: Multiples Myelom

SMM: schwelendes Multiples Myelom  
(Smoldering Multiple Myeloma)

CRAB: Kalzium, Nieren, Anämie, Knochen  
(Calcium, Renal, Anemia, Bone)

SLiM: Skelett, Leichtketten, Mark (Skeleton, Light Chains, Marrow)

ESMO: European Society for Medical Oncology

IMWG: International Myeloma Working Group

Siemens Healthineers unterstützt Gesundheitsversorger beim Ausbau der Präzisionsmedizin, der Neugestaltung der Gesundheitsversorgung sowie der Verbesserung der Patientenerfahrung mit Hilfe der Digitalisierung im Gesundheitswesen.

Jeden Tag profitieren etwa 5 Millionen Patienten weltweit von unseren innovativen Produkten und Dienstleistungen aus den Bereichen der diagnostischen und therapeutischen Bildgebung, Labordiagnostik und molekularen Medizin sowie von unseren Angeboten in den Bereichen digitale Gesundheitsservices und Krankenhausmanagement.

Wir sind eines der weltweit führenden Medizintechnikunternehmen mit über 120 Jahren Erfahrung und 18.000 Patenten. Mit unseren mehr als 50.000 engagierten Mitarbeitern in über 75 Ländern werden wir auch weiterhin die Innovation voranbringen und die Zukunft des Gesundheitswesens gestalten.

BN und alle damit verbundenen Marken sind Marken der Siemens Healthcare Diagnostics Inc. oder deren verbundener Unternehmen. Alle anderen Marken sind Eigentum der jeweiligen Inhaber.

Die Produktverfügbarkeit kann von Land zu Land variieren und ist von unterschiedlichen zulassungsrechtlichen Anforderungen abhängig. Wenn Sie Fragen zur Verfügbarkeit haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Ansprechpartner vor Ort.

**Diese Broschüre wurde ausschließlich zur Verwendung außerhalb der USA erstellt. Die Aushändigung an Kunden innerhalb der USA ist untersagt.**

#### Literatur:

1. Larsen JT, Kumar SK, Dispenzieri A, Kyle RA, Katzmann JA, Rajkumar SV. Serum free light chain ratio as a biomarker for high-risk smoldering multiple myeloma. *Leukemia*. 2013;27(4):941-6.
2. Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, Mateos MV, Zamagni E, Avet-Loiseau H, Hajek R, Dimopoulos MA, Ludwig H, Einsele H, Zweegman S, Facon T, Cavo M, Terpos E, Goldschmidt H, Attal M, Buske C; ESMO Guidelines Committee. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017;28(suppl\_4):iv52-iv61.
3. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2014;15(12):e538-48.
4. Kastiris E, Moulopoulos LA, Terpos E, Koutoulidis V, Dimopoulos MA. The prognostic importance of the presence of more than one focal lesion in spine MRI of patients with asymptomatic (smoldering) multiple myeloma. *Leukemia*. 2014;28(12):2402-3.
5. 510(k) substantial equivalence determination decision memorandum for Freelite kappa and lambda kits. Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/cdrh\\_docs/reviews/K150658.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/reviews/K150658.pdf)
6. Henriot B, Rouger E, Rousseau C, Escoffre M, Sébillot M, Bendavid C, Minvielle S, Avet-Loiseau H, Decaux O, Moreau C. Prognostic value of involved/uninvolved free light chain ratio determined by Freelite and N Latex FLC assays for identification of high-risk smoldering myeloma patients. *Clin Chem Lab Med*. 2019;57(9):1397-1405.
7. Waxman AJ, Mick R, Garfall AL, Cohen A, Vogl DT, Stadtmayer EA, Weiss BM. Classifying ultra-high risk smoldering myeloma. *Leukemia*. 2015;29(3):751-3.
8. Sørrig R, Klausen TW, Salomo M, Vangsted AJ, Østergaard B, Gregersen H, Frølund UC, Andersen NF, Helleberg C, Andersen KT, Pedersen RS, Pedersen P, Abildgaard N, Gimsing P; Danish Myeloma Study Group. Smoldering multiple myeloma risk factors for progression: a Danish population-based cohort study. *Eur J Haematol*. 2016;97(3):303-9.
9. Wu V, Moshier E, Leng S, Barlogie B, Cho HJ, Jagannath S, Madduri D, Mazumdar M, Parekh S, Chari A. Risk stratification of smoldering multiple myeloma: predictive value of free light chains and group-based trajectory modeling. *Blood Adv*. 2018;2(12):1470-9.

---

#### Siemens Healthineers Headquarters

Siemens Healthcare GmbH  
Henkestr. 127  
91052 Erlangen, Germany  
Phone: +49 9131 84-0  
[siemens-healthineers.de](http://siemens-healthineers.de)

#### Local Contact Information

Siemens Healthcare GmbH  
Ludwig-Erhard-Straße 12  
65760 Eschborn, Germany  
Phone: +49 6196 7713-1111  
[healthcare.siemens.de/laboratory-diagnostics](http://healthcare.siemens.de/laboratory-diagnostics)