

A minimális residualis betegség vizsgálatának jelentősége myeloma multiplex kezelése után

Szendrei Tamás dr.¹ ■ Plander Márk dr.¹
 Szabó Zsuzsanna dr.¹ ■ Kereskai László dr.² ■ Kajtár Béla dr.²
 Papp Gergely dr.³ ■ Iványi János László dr.¹

¹Markusovszky Egyetemi Oktatókórház, Hematológia Osztály, Szombathely

²Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Patológiai Intézet, Pécs

³Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Patológiai Intézet, Budapest

Bevezetés: Számos klinikai vizsgálat igazolta myeloma multiplexben a minimális residualis betegség (MRD) prognosztikai jelentőségét.

Célkitűzés: A 2007 és 2017 között kezelt myelomás beteganyagunk feldolgozása, első vonalban adott kezelés után, áramlásos citometriával (FCM) meghatározott MRD függvényében.

Módszer: A fenti időszakban kezelt 107 betegből 56 esetben (medián életkor: 68 év) történt MRD-felmérés a kezelés után. A kezeléseket 91%-ában bortezomibbázisú indukció, 50%-ában autológcsontvelő-transzplantáció (ASCT) is történt. MRD-meghatározás: csontvelői mintából történt FCM (az esetek többségében kórházunkban, BD FACScan, 3 szín, panel: CD38, CD138, CD19, CD45, CD56, CD28, CD117, cyKappa, cyLambda, 100 000 esemény). Statisztikai analízis: SPSS 13.0.

Eredmények: Az MRD-negatív (n = 22) betegek progressziómentes (PFS) és teljes túlélése (OS) is szignifikánsan hosszabb az MRD-pozitív (n = 34) betegekénél (PFS medián 54 vs. 22 hónap, p = 0,001, 5 éves túlélés 79 vs. 21%, p = 0,002). A komplett remisszióba (CR) került betegcsoporton (n = 29) belül is szignifikánsan szétváltak a túlélési görbék (MRD-negatív CR [n = 17] PFS: 60 hónap, MRD-pozitív CR [n = 12]: 21 hónap, p < 0,001). MRD-negatív „nagyon jó parciális remisszióban” (VGPR) (n = 5) hasonló PFS-t mértünk (54 hónap), mint MRD-negatív CR esetén. ASCT-n átesett, MRD-negatív betegekénél (n = 11) találtuk a leghosszabb PFS-t (68 hónap, p < 0,001), míg a transzplantáció után MRD-pozitív betegekénél (n = 18) hasonlóan rövid (25 hónapos) volt a PFS, mint akiknél (n = 15) nem történt transzplantáció, és volt kimutatható residualis betegségük (21 hónap). Multivariánciáanalízis (stádium, citogenetikai rizikó, ASCT) alapján is független prognosztikai faktor az MRD a PFS és OS szempontjából, nem találtunk azonban összefüggést az MRD és az alábbi paraméterek között: stádium, citogenetikai rizikó, kezelési ciklusok száma, ASCT.

Következtetés: A myeloma indukciós kezelését követően elért válasz mélysége a túlélés független prediktora. Indokolt a laborvizsgálatok mellett meghatározni a maradék betegség tömegét, és megfontolni a konszolidáló és/vagy fenn tartó kezelést MRD-pozitív esetekben ASCT után, MRD eradikálására kell törekedni a kezelésre alkalmas betegekénél. *Orv Hetil.* 2019; 160(13): 502–508.

Kulcsszavak: myeloma multiplex, minimális residualis betegség, áramlásos citometria

Impact of minimal residual disease detection after treatment of multiple myeloma

Introduction: Prognostic impact of the detection of minimal residual disease (MRD) in multiple myeloma (MM) has been confirmed in numerous studies.

Aim: Retrospective examination of our patient database (107 newly diagnosed multiple myelomas between 2007 and 2017). Flow cytometry (FCM) was performed as MRD assessment.

Method: MRD assessment was performed in 56 patients (median age: 68 years), after induction treatment of multiple myeloma. The treatment contained bortezomib in 91%, autologous haematopoietic stem cell transplantation (ASCT) was performed in 50%. MRD detection was performed on bone marrow samples, predominantly in our hospital (BD FACScan, 3 colour, panel: CD38, CD138, CD19, CD45, CD56, CD28, CD117, cyKappa, cyLambda, 100 000 events). Statistical analysis: SPSS 13.0.

Results: The progression-free survival (PFS) and the overall survival (OS) were significantly longer in MRD negative (n = 22) patients (PFS: 54 months, OS: 79% after 5 years) than MRD positive patients (n = 34, PFS: 22 months, OS 21% after 5 years, p = 0.001). Patients achieving complete response (CR) (n = 29) have different PFS (MRD negative CR: 60 months, MRD positive CR: 21 months, p<0.001). Patients achieving MRD negative very good partial response (n = 5) have similar PFS (54 months) as patients with MRD negative CR. The longest PFS (68 months) was observed in MRD negative patients, after ASCT (n = 11), while the PFS was significantly (p<0.001) shorter in patients who were MRD positive after ASCT (n = 18, PFS: 25 months), similarly in MRD positive patients without ASCT (n = 15, PFS 21 months). Cox regression analysis (stage, cytogenetic risk, ASCT) confirmed that MRD is an independent prognostic factor of PFS and OS. We did not find significant relationship between MRD and stage, cytogenetic risk, number of treatment cycles, ASCT.

Conclusions: The depth of response after induction treatment of MM is an independent predictor of survival. MRD assessment with FCM is recommended to define response. Consideration of maintenance treatment in MRD positive patients and eradication of MRD are also recommended.

Keywords: multiple myeloma, minimal residual disease, flow cytometry

Szendrei T, Plander M, Szabó Zs, Kereskai L, Kajtár B, Papp G, Iványi JL. [Impact of minimal residual disease detection after treatment of multiple myeloma]. *Orv Hetil.* 2019; 160(13): 502–508.

(Beérkezett: 2018. november 7.; elfogadva: 2018. december 10.)

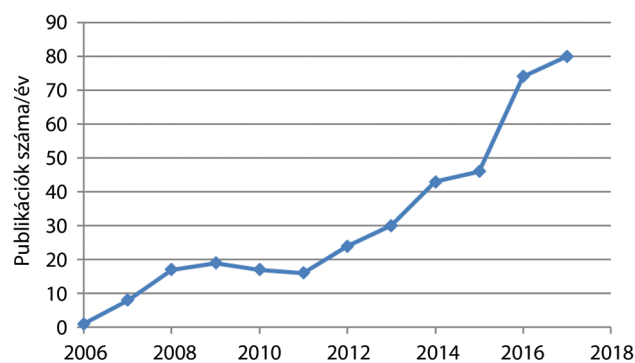
Rövidítések

ASCT = (autologous stem cell transplantation) autológcsontvelő-transzplantáció; ASO-PCR = (allele specific oligonucleotide polymerase chain reaction) allélspecifikus oligonukleotid polimeráz-lánreakció; CR = (complete remission) komplett remisszió; CT = (computed tomography) számítógépes tomográfia; ELFO = elektroforézis; FCM = (flow cytometry) áramlásos citometria; FISH = fluoreszcens *in situ* hibridizáció; IMWG = (International Myeloma Working Group) Nemzetközi Myeloma Munkacsoport; ISS = International Staging System; MM = (multiple myeloma) myeloma multiplex; MRD = (minimal residual disease) minimális residuális betegség; MRI = (magnetic resonance imaging) mágnesesrezonancia-képzés; NGF = (next generation flow) új generációs áramlásos citometria; NGS = (next generation sequencing) új generációs szekvenálás; OS = (overall survival) teljes túlélés; PAD = bortezomib + doxorubicin + dexametazon; PET = (positron emission tomography) pozitronemissziós tomográfia; PFS = (progression-free survival) progressziómentes túlélés; PR = (partial remission) parciális remisszió; Thal/Dex = thalidomid + dexametazon; VCD = bortezomib + ciklofoszfamid + dexametazon; VD = bortezomib + dexametazon; VDT = bortezomib + dexametazon + thalidomid; VGPR = (very good partial remission) nagyon jó parciális remisszió; VMP = bortezomib + melfalan + prednizolon

A myeloma multiplex (MM) rosszindulatú hematológiai megbetegedés, amelyet monoklonális plazmasejtek csontvelői burjánzása jellemez. Jelen tudásunk szerint gyógyíthatatlan betegség, azonban az új antimyelomás szerek, az autológcsontvelő-transzplantáció (ASCT) széles körű alkalmazása és a javuló szupportív kezelések mellett az utóbbi évtizedekben a várható medián túlélés (OS) jelentősen javult, 18 hónapról 72 hónapra. Indukciós kezelés után az International Myeloma Working Group (IMWG) kritériumai szerint (negatív szérum-

elektroforézis és immunfixáció, 5% alatti csontvelői plazmasejtarány) komplett remisszióba (CR) kerülő betegek aránya az új kezelések mellett 60%-ra emelkedett [1–3]. A terápia célja már nem a betegség stabilizációja és rövid távú kontrollja, hanem a daganatos plazmasejtek minél mélyebb eradikálása a csontvelőből, és így a hosszú túlélés és a későbbiekben talán a gyógyulás [2]. Az elmúlt másfél évtizedben került a figyelem középpontjába a MM kezelése után elért minimális maradék vagy minimális mérhető betegség (minimal residual disease, MRD) mérésének jelentősége; az ebben a témában megjelent publikációk száma exponenciálisan emelkedik (1. ábra).

Számos klinikai vizsgálat igazolta, hogy a mélyebb terápiás válasz, MRD-eradikáció a progressziómentes és teljes túlélést is szignifikánsan javította. Egy 2017-ben publikált metaanalízis [4] szerint, melyben 1273 beteg adatait dolgozták fel, az MRD-negatív betegek progressziómentes (PFS: 54 hónap) és teljes (OS: 98 hónap) túlélése is szignifikánsan jobb volt az MRD-pozitív betegek túlélési eredményeinél (PFS: 26 hónap, OS: 82 hónap).



1. ábra A PubMed-adatbázisban megjelent publikációk száma a „multiple myeloma” és „minimal residual disease” keresőszavak alapján

Az MRD folyamatos változó, különböző mélységekben vizsgálható paraméter. Egy tanulmány szerint a maradék myelomasejtek számában történt minden egyes log-redukció egy évvel megnyújtja a beteg várható túlélését [5]. A minimális residualis betegség mérésére jelenleg három módszer áll rendelkezésre myelomában: áramlásos citometria (FCM), allélspecifikus oligonukleotid polimeráz-lánreakció (ASO-PCR) és az új generációs szekvenálás (NGS). Ezen módszerek előnyeit, hátrányait foglalja össze az 1. táblázat [6].

1. táblázat | Az MRD-meghatározásra használt módszerek összehasonlítása

	FCM (≥8 szín)	ASO-PCR	NGS
Alkalmazható	~100%	60–70%	~90%
Hozzáférhetőség	Széles körben	Közepes	Limitált
Diagnosztikus minta szükséges-e?	Nem kell	Feltétlenül	Feltétlenül
Időigény	2–3 óra	>5 nap	>7 nap
Ár	~350 USD	~500 USD	~700 USD
Szenzitivitás	10 ⁻⁵	10 ⁻⁵ –10 ⁻⁶	10 ⁻⁶
Friss minta	Szükséges	Nem szükséges	Nem szükséges

Magyarországon jelenleg az áramlásos citometria érhető el széles körben erre a célra.

A klasszikus prognosztikai markerek és az MRD együttes értékelését jól szemlélteti *Paiva és mtsai* munkája [7], melyben a fluoreszcens *in situ* hibridizáció (FISH) és az MRD alapján három, prognosztikailag jól elkülönülő csoportba osztották az ASCT után CR-ba került betegeket. Jó prognózisú (MRD-negatív és FISH standard rizikójú) betegek PFS-e 83 hónap, a közepes prognózisú (MRD-pozitív vagy FISH kedvezőtlen) esetén 26 hónap, nagy rizikóú (MRD-pozitív és FISH kedvezőtlen) esetén pedig 6 hónapnak bizonyult.

Betegek és módszer

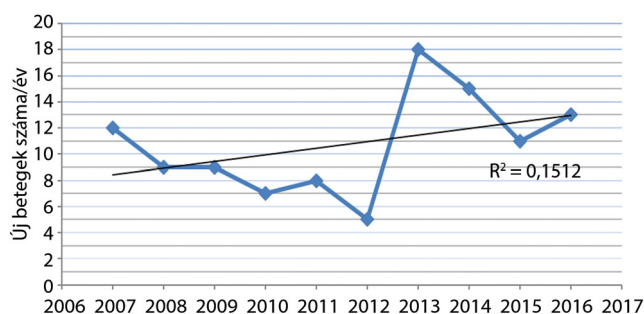
A 2007. január 1. és 2016. december 31. között kórházunkban újonnan felismert myeloma multiplex miatt kezelt betegek adatainak retrospektív feldolgozása történt, az első vonalban alkalmazott kezelés után meghatározott MRD függvényében.

A fenti időszakban 107, újonnan diagnosztizált myeloma multiplex miatt kezdtünk kezelést.

Az éves medián incidenciája 10,7, emelkedő tendenciával (2. ábra). Ezen 107 betegből 56 esetben történt az indukciós kezelés végén, csontvelői mintából áramlásos citometria és MRD-vizsgálat.

Az alábbiakban ezen 56 beteg adatait ismertetjük.

A betegek medián életkora 68 év volt, a férfi-női arány (48 : 52) enyhe női túlsúlyt mutatott. A betegek többsége (64%) az International Staging System (ISS) szerint előrehaladott (3.) stádiumú volt, a 2. stádiumban 23%, az 1. stádiumban 13% került felismerésre. Plazmasejtes

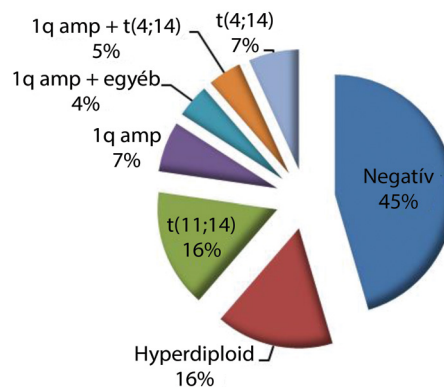


2. ábra | Az újonnan felismert, myeloma multiplexben szenvedő betegek száma évente

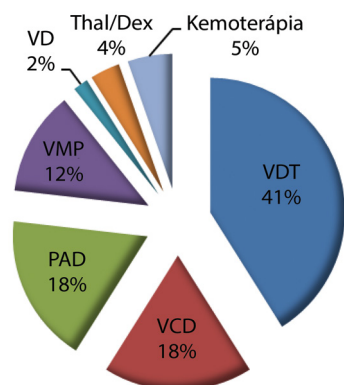
leukaemia 3%-ban fordult elő. A diagnóziskor vett csontvelőben a plazmasejtek medián aránya 60%-nak bizonyult.

Az 56 betegből 44 esetben történt a diagnóziskor vett csontvelői mintából interfázis-FISH a Semmelweis Egyetem I. Patológiai Intézetében; a vizsgálatok eredményeit foglalja össze a 3. ábra.

A betegek többsége (77%) a FISH alapján standard rizikójú (negatív, hyperdiploid, t(11;14) transzlokáció);



3. ábra | A FISH-eredmények megoszlása (n = 44)



4. ábra | A betegek megoszlása az indukciós kezelések szerint (n = 56)

PAD = bortezomib + doxorubicin + dexametazon; Thal/Dex = thalidomid + dexametazon; VCD = bortezomib + ciklofoszfamid + dexametazon; VD = bortezomib + dexametazon; VDT = bortezomib + dexametazon + thalidomid; VMP = bortezomib + melfalan + prednizolon

kedvezőtlen citogenetikai eltérés (1q amplifikáció, t(4;14) transzlokáció) 23%-ban fordult elő.

A kezelés döntően (91%) bortezomibbázisú indukciós kezelés (4. ábra).

Fiatal (70 év alatti) myelomás betegek indukciós kezelésének része az autológcsontvelő-transzplantáció is, amely a vizsgált betegek 50%-ában történt meg.

A terápiás válasz felmérése során minden vizsgált betegnél szérumelektroforézis, immunfixáció mellett csontvelő-biopszia, hisztológia és immunhisztokémiai vizsgálat történt. A terápiás választ az IMWG- (2016) kritériumok szerint állapítottuk meg [6]: komplett remisszió (negatív immunfixáció, <5% csontvelői plazmasejtarány), nagyon jó parciális remisszió (negatív ELFO mellett immunfixációval detektálható M-protein vagy M-protein >90%-os csökkenése), parciális remisszió (M-protein és/vagy csontvelői plazmasejtarány >50%-os csökkenése). A vizelet-ELFO és immunfixáció, a szérumszabadkötőanyag arányának meghatározása a vizsgált időtartamban nem volt minden betegünkönél elérhető.

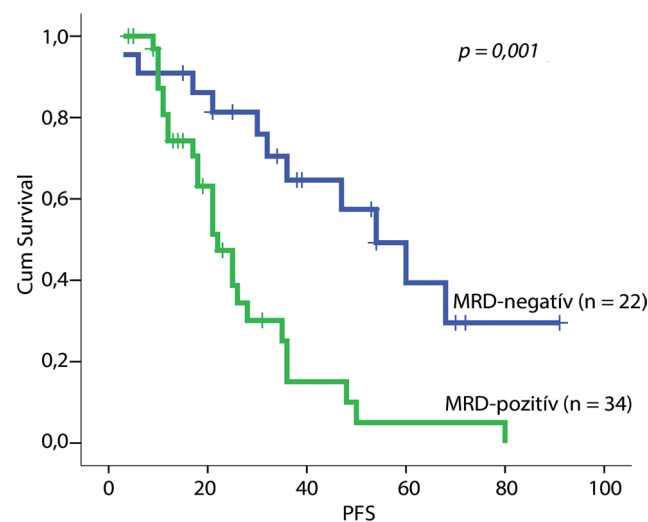
Az MRD vizsgálata döntően (84%) kórházunkban történt, BD FACScan citométerrel, 3 színnel jelölve, 100 000 eseményt analizálva. A betegek egy kisebb hányadában (a transzplantáción átesett, ASCT előtt még MRD-pozitív betegeknél) a transzplantáció utáni 100. napon Pécsen történt csontvelővizsgálat és áramlásos citometria eredményét (PTE Patológiai Intézet) vettük figyelembe. Az alkalmazott módszerek összefoglalását mutatja a 2. táblázat.

A statisztikai számításokat SPSS 13.0 szoftverrel (SPSS Inc., Chicago, IL, Egyesült Államok) végeztük. Kaplan-Meier-féle túlélési görbéket készítettünk, a túlélésialcsoport-analíziseknél log-rank tesztet alkalmaztunk. Cox-regressziót számoltunk a multivariáncianalízis során, a

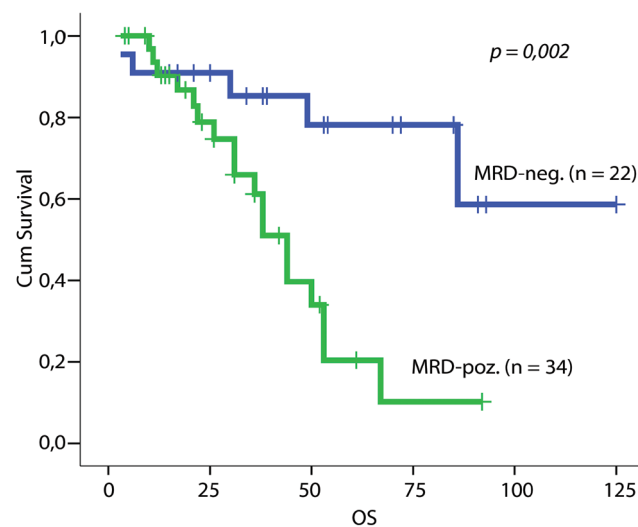
keresztábrák értékelésekor pedig Pearson-féle khi-négyzet-próbát alkalmaztunk. Az alcsoport-analízisek esetén az alacsony esetszám a statisztikai értékelést korlátozza.

Eredmények

A teljes beteganyagban (n = 56) mért progressziómentes túlélés mediánja (PFS) 32 hónap, a teljes túlélés mediánja (OS) 53 hónap. Az 56 betegből 22 (39%) beteg bizonyult MRD-negatívnak a kezelés végén. Ezen betegek progressziómentes (medián: 54 hónap) és teljes túlélése (a mediánt nem érték el) is szignifikánsan ($p < 0,01$, log-rank) hosszabbnak bizonyult, mint a MRD-pozitív betegeknél mért PFS (medián: 22 hónap) és OS (medián: 44 hónap). Öt év után az MRD-negatív betegek 79%-a, az MRD-pozitív betegek 21%-a van életben (5. és 6. ábra).



5. ábra | Progressziómentes túlélés (hónapok)



6. ábra | Teljes túlélés (hónapok)

2. táblázat | MRD-meghatározásra alkalmazott módszerek

A mérés helyszíne	Szombathely	Pécs (ASCT utáni 100. nap)
A vizsgálatok száma	n = 47	n = 9
Az áramlásos citométer gyártmánya, a lézerek száma	2007. 01.–2016. 12.: BD FACScan 3 szín	2007. 01.–2008: Partec, CyFlow Space, 5 szín 2008–2016. dec.: Beckman Coulter Navios, 8 szín
Immunpanel	CD38, 138, 19, 45, 56, 28, 117, cykappa, cylambda (3 cső)	CD38, 138, 19, 45, 56 (Partec) CD38, 138, 19, 45, 56, 117, 20, Syto41 (Beckman Coulter)
Az analizált események száma	100 000	~300 000
Szenzitivitás	10^{-3}	10^{-4}

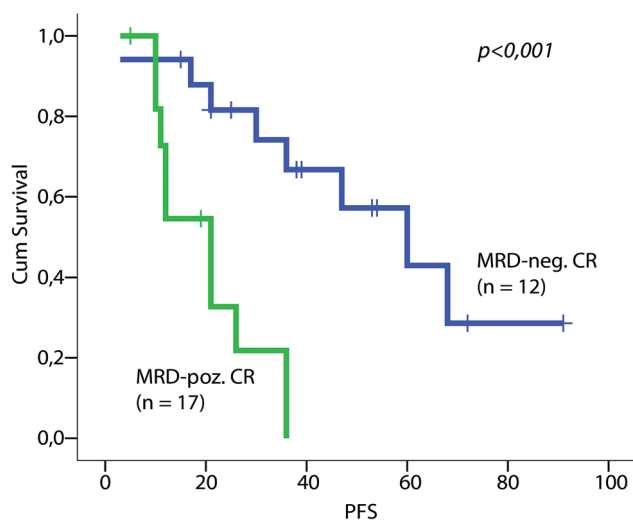
Az IMWG-kritériumok szerint komplett remisszióba került (ELFO, immunfixáció negatív, <5% csontvelői plazmasejt) 29 beteg (52%). Ezen betegek túlélése is jelentősen különbözött: MRD-negatív CR-ban szignifikánsan hosszabb PFS-t (medián: 60 hónap) és OS-t (a mediánt nem érték el) figyelhettünk meg, mint azoknál, akiknek a kezelés végén FCM-val még volt kimutatható kóros plazmasejt a csontvelőben (PFS medián: 21 hónap, OS medián: 38 hónap) (7. és 8. ábra).

Azon néhány betegnek ($n = 5$), akiknél a kezelés végén még volt kimutatható paraprotein, de MRD-negatívnak bizonyultak (MRD-neg. VGPR), a PFS-e (medián: 54 hónap) hasonló volt, mint MRD-neg. CR-ban ($n = 17$, PFS medián: 60 hónap); az OS mediánt nem érték el. Az MRD-pozitív betegek túlélési görbéi az IMWG-státusztól (MRD-poz. CR: $n = 12$, MRD-poz. PR: $n = 22$) függetlenül egyaránt kedvezőtlenül alakul-

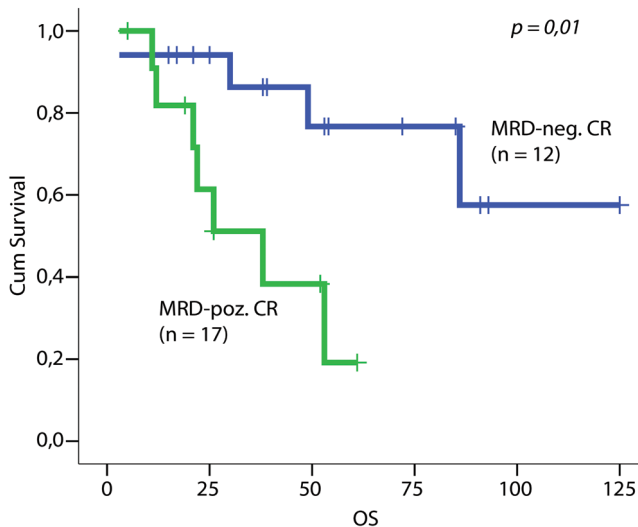
tak (PFS medián: 21, illetve 25 hónap, OS medián: 38, illetve 44 hónap) (9. és 10. ábra).

A leghosszabb progressziómentes túlélést a transzplantáción átesett, MRD-negatív ($n = 11$) betegeknél mértük (PFS medián: 68 hónap, $p < 0,001$), transzplantáció nélkül az MRD-negatív betegek ($n = 11$) progressziója jóval korábban jelentkezett (PFS medián: 32 hónap). Az MRD-pozitív betegek (ASCT történt, MRD-poz.: $n = 18$, ASCT nem történt, MRD-poz.: $n = 16$) többsége két év után progressziót mutatott (PFS medián: 25, illetve 21 hónap). A betegek teljes túlélése az első remisszió időtartamával szoros összefüggést mutatott (11. és 12. ábra).

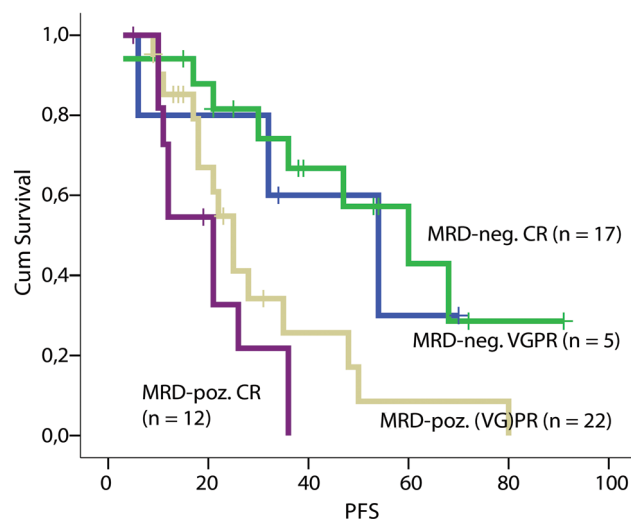
A bevezetőben említett modell [7] alapján megvizsgáltuk, hogy a citogenetikai (FISH-) rizikó és az MRD együttes értékelése beteganyagunkban mennyire volt prognosztikai szempontból reprodukálható. MRD-ne-



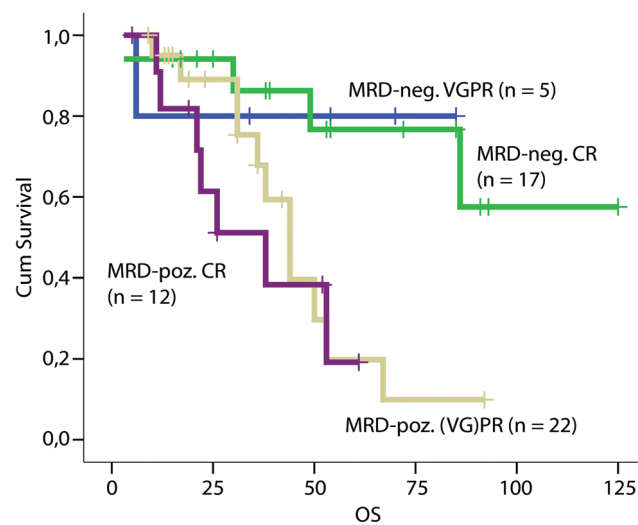
7. ábra | PFS CR-ban (hónapok)



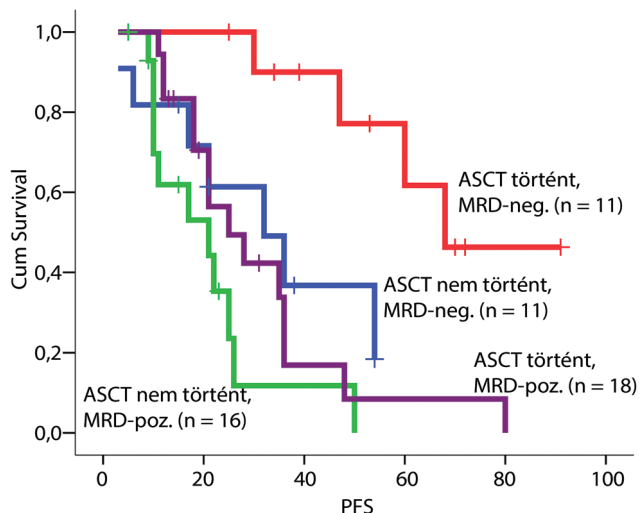
8. ábra | OS CR-ban (hónapok)



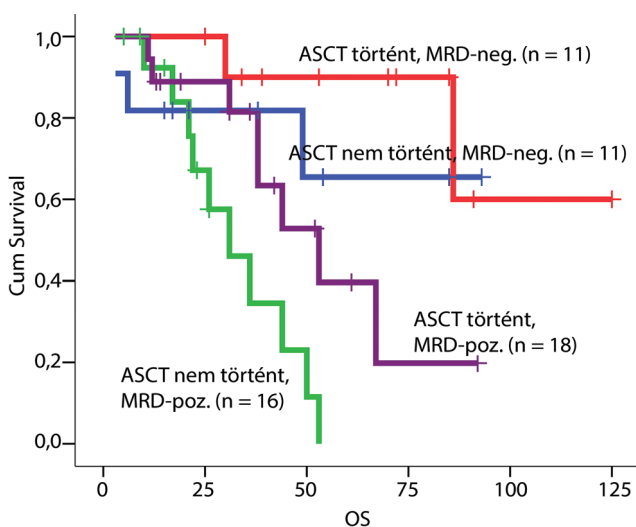
9. ábra | MRD, IMWG szerinti PFS (hónap)



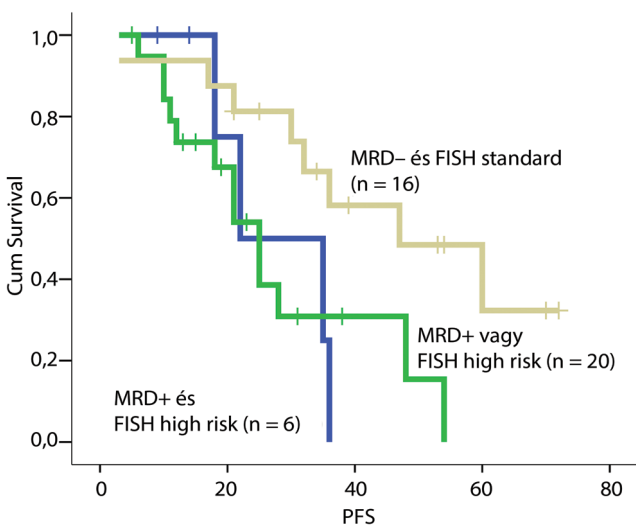
10. ábra | MRD, IMWG szerinti OS (hónap)



11. ábra | MRD, ASCT szerinti PFS (hónap)



12. ábra | MRD, ASCT szerinti OS (hónap)



13. ábra | MRD, FISH szerinti PFS (hónap)

gativ és FISH alapján standard rizikójú betegek ($n = 16$) esetén jelentősen hosszabb PFS-t mértünk (medián: 47 hónap), MRD-pozitív vagy kedvezőtlen FISH-betegcsoportban ($n = 20$) a PFS rövidebb (medián: 25 hónap); MRD-pozitív és kedvezőtlen FISH ($n = 6$) mellett figyeltük meg a legrövidebb (medián: 22 hónap) PFS-t (13. ábra).

A kiindulási stádium (ISS-1, -2, -3), citogenetikai rizikó (FISH standard, kedvezőtlen) és transzplantáció (ASCT történt, nem történt) paraméterekkel multivarianciaanalízist (Cox-regresszió) végezve az MRD független prognosztikai faktornak bizonyult a PFS ($p = 0,001$, hazard ratio = 4,85) és OS ($p = 0,042$, hazard ratio = 3,966) vonatkozásában egyaránt.

Megvizsgáltuk, hogy a kiindulási betegség tömege (ISS-stádium), a citogenetikai rizikó (FISH), illetve az alkalmazott indukciós kezelés típusa, a ciklusok száma és a transzplantáció mennyire befolyásolta az MRD-eradikáció sikerességét. Beteganyagunkban nem találtunk szignifikáns összefüggést a fenti paraméterek és az MRD-eredmények között (khi-négyzet-próba).

Megbeszélés

Beteganyagunk vizsgálata alapján – az irodalmi adatokkal egybehangzóan – megállapíthatjuk, hogy myeloma multiplexben az első remisszió időtartama és a túlélés szoros összefüggést mutat az indukciós kezelés után elért válasz mélységével.

A terápiás válasz pontos felméréséhez hozzátartozik a szérum-ELFO, az immunfixáció, a szabadkönnyűláncarány és a csontvelő szövettani vizsgálatain kívül az MRD meghatározása, mely hazánkban is elterjedőben van, és további fejlesztést, standardizációt igényel [8].

Nemzetközi ajánlások [6, 9–11] szerint MRD-negatív a minta, ha az új generációs áramlásos citometriával, az EuroFlow irányelvei szerint végezve a vizsgálatot 10^5 csontvelői magvas sejtéből nem mutatható ki kóros fenotípusú plazmasejt. A vizsgálat standardizálása és a szenzitivitás fokozása érdekében a Flores-Montero és mtsai által kidolgozott módszer [12] szerint végzett új generációs áramlásos citometria (NGF) érzékenysége (10^{-6}) megközelíti az új generációs szekvenálás érzékenységét. A meghatározott antitestpanellel (2 csőben, 8 színnel, 12 marker), úgynevezett bulk-lysis után 10^7 csontvelői sejtet analizálva érhető el a fenti szenzitivitás. A dolgozatban bemutatott módszer elmarad a jelenlegi követelményektől (szenzitivitás 10^{-3}), kórházunkban azonban ez több mint egy évtizede a rutin klinikai munka során végzett vizsgálat, melynek korlátait ismerve is megállapítható, hogy alkalmas a maradék betegség kimutatására és a várható prognózis becslésére. 2017-től a módszer szenzitivitása tovább javult kórházunkban is az új citométer (FACSCanto II, 8 szín) használatával, így a továbbiakban már a jelenlegi ajánlások szerint vizsgálhatjuk az MRD-t.

Az indukciós kezelés végén mért MRD a progressziómentes és teljes túlélés független és legfontosabb prediktora. A közeljövőben az MRD-negatív állapot elérése lehet majd az egyik legfontosabb terápiás cél, mert a hosszabb túlélés mellett az első remisszió időtartama (kezelési szünet) a betegek életminőségét is alapvetően meghatározza.

A gócos csontvelői infiltráció miatt előfordulhat, hogy a csontvelői mintavétel nem reprezentatív, ezért a terápiás válasz felmérése során a negatív MRD-eredményt érdemes konfirmálni PET/CT-vel vagy a kórházunkban szintén évek óta elérhető diffúziósúlyozott MRI-vel [13] vagy a két vizsgálat előnyeit egyesítő PET/MRI-vel [14].

Az irodalmi adatokkal [15] megegyezően azt találtuk, hogy paraprotein kimutatható lehet MRD-negatív betegeknél is, akiknél a kimenetel hasonlóan kedvező, mint akik MRD-negatív komplett remisszióba kerültek. Ennek oka lehet az elhúzódó paraproteinclearance.

Az MRD-negatív betegek közül a transzplantáció után észlelt, jelentősen hosszabb remisszió valószínűleg az alkalmazott módszer detektálási határa (10^{-3}) alatt elért mélyebb válasz eredménye.

A prognózis megítélésekor a klasszikus prognosztikai markereket (például FISH) és a kezelés végén meghatározott MRD-t együttesen kell értékelni.

Indukciós kezelés végén kimutatható MRD esetén a korai relapsus veszélye miatt megfontolandó a konzolidáló és/vagy fenntartó kezelés, komplett remisszió esetén is.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: Sz. T.: Adatgyűjtés, feldolgozás, statisztikai számítások elvégzése, a közlemény megírása. P. M.: Áramlások citometriai mérések, adatszolgáltatás, szakmai tanácsadás. Sz. Zs.: Adatgyűjtés. K. L., K. B.: Áramlások citometriai mérések. P. G.: FISH-vizsgálatok. I. J. L.: Adatszolgáltatás, szakmai tanácsadás. A közlemény végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Davies FE. Is molecular remission the goal of multiple myeloma therapy? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2017; 2017: 205–211.

- [2] Barlogie B, Mitchell A, van Rhee F, et al. Curing myeloma at last: defining criteria and providing the evidence. *Blood* 2014; 124: 3043–3051.
- [3] Kumar S, Paiva B, Anderson KC, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2016; 17: 328–346.
- [4] Munshi N, Avet-Loiseau H, Rawstron A, et al. Association of minimal residual disease with superior survival outcomes in patients with multiple myeloma – a meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2017; 3: 28–35.
- [5] Rawstron A, Gregory WM, Tute RM et al. Minimal residual disease in myeloma by flow cytometry: independent prediction of survival benefit per log reduction. *Blood* 2015; 125: 1932–1935.
- [6] Paiva B, van Dongen JM, Orfao A. New criteria for response assessment: role of minimal residual disease in multiple myeloma. *Blood* 2015; 125: 3059–3068.
- [7] Paiva B, Gutiérrez NC, Rosiñol L, et al. High-risk cytogenetics and persistent minimal residual disease by multiparameter flow cytometry predict unsustainable complete response after autologous stem cell transplantation in multiple myeloma. *Blood* 2012; 119: 687–691.
- [8] Varga G, Mikala G, Váróczy L, et al. Management of multiple myeloma in Hungary in 2016. [A myeloma multiplex megközelítése Magyarországon 2016-ban.] *Orv Hetil.* 2016; 157: 123–137. [Hungarian]
- [9] Stetler-Stevenson M, Paiva B, Stoolman L, et al. Consensus guidelines for myeloma minimal residual disease sample staining and data acquisition. *Cytometry B Clin Cytom.* 2016; 90: 26–30.
- [10] Flores-Montero J, de Tute R, Paiva B, et al. Immunophenotype of normal vs. myeloma plasma cells: toward antibody panel specifications for MRD detection in multiple myeloma. *Cytometry B Clin Cytom.* 2016; 90: 61–72.
- [11] Arroz M, Came N, Lin P, et al. Consensus guidelines on plasma cell myeloma minimal residual disease analysis and reporting. *Cytometry B Clin Cytom.* 2016; 90: 31–39.
- [12] Flores-Montero J, Sanoja-Flores L, Pavia B, et al. Next Generation Flow for highly sensitive and standardized detection of minimal residual disease in multiple myeloma. *Leukemia* 2017; 31: 2094–2103.
- [13] Caers J, Withofs N, Hillengass J, et al. The role of positron emission tomography-computed tomography and magnetic resonance imaging in diagnosis and follow up of multiple myeloma. *Haematologica* 2014; 99: 629–637.
- [14] Tóth Z, Lukács G, Cselik Zs, et al. Hungarian clinical application opportunities of PET/MR imaging and first experiences. [A PET/MR képalkotás magyarországi klinikai alkalmazásának lehetőségei, első tapasztalatai.] *Orv Hetil.* 2018; 159: 1375–1384. [Hungarian]
- [15] Paiva B, Martínez-Lopez J, Vidriales MB, et al. Comparison of immunofixation, serum free light chain, and immunophenotyping for response evaluation and prognostication in multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2011; 29: 1627–1633.

(Szendrei Tamás dr.,
Szombathely, Markusovszky Lajos u. 5., 9700
e-mail: dr.szendrei.tamas@gmail.com)