

## Bölüm 23

# MULTİPLE MİYELOMDA MİNİMAL KALINTILI HASTALIK TANIMI VE KLİNİK ÖNEMİ

Senem MARAL<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Son yıllarda multiple miyelom(MM) tedavisine kazandırılan etkili ajanların yaygın kullanımı ve kök hücre nakli uygulamaları hastaların kliniğine daha uzun ilerlemesiz sağ kalım (İSK) ve yaşam süresi olarak yansıdı (1-3). Yıllar içerisinde yanıt oranlarının artmasına rağmen hastalık nüksü halen engellenememektedir. Bundan yola çıkarak, uzun dönem sonuçlara etki eden faktörler arasında yanıt derinliği kavramı tartışılmaya başlanmıştır.

Tedavi edilen hastalarda derin yanıt elde etmenin önemi ilk olarak 2000’li yılların başında ortaya atıldı. Yanıtlı hastalar içerisinde, tam yanıt (TY), tama yakın yanıt (kısmi TY) ve çok iyi kısmi yanıt (ÇİKY) kriterleri oluşturularak, elde edilen yanıt kategorize edildi. TY elde edilen hastaların uzun dönem sonuçları, kısmi TY ve ÇİKY alınanlardan daha üstün bulunması yanıt derinliğinin önemini destekler nitelikteydi (4-6). Ancak, TY elde edilmesine rağmen nüks yaşanması nedeniyle TY tanımının da yetersiz kaldığı fark edilip, ek kriterler ile geliştirme gereği doğdu.

Bu nedenle Uluslararası Myeloma Çalışma Grubu (IMWG) 2016 yılında yayınladığı bir ortak görüş raporunda yanıt kriterlerine sıkı tam yanıt (sTY: konvansiyonel TY + normal serbest hafif zincir (FLC) oranı ve kemik iliğinde immünohistokimya ile klonal plazma hücrelerinin olmaması) tanımlamasını ekledi (7). Hastalar bu ilave kriter ile değerlendirildiği zaman beklendiği üzere iyileştirilmiş nüks oranlarının elde edilemediği görüldü. Başarılı yanıt verilerine rağmen nüks oranının yüksek olması tedavi sonrasında da halen var olan hastalık kalıntısı olduğunu ve mevcut yanıt değerlendirme ölçütleri ile saptanamadığını düşündürdü. Bu nedenle mevcut hastalık değerlendirme yöntemlerine ilave, daha duyarlı ve daha derin ölçüm yapan yöntemlerin kullanılması ihtiyacı doğmuştur.

<sup>1</sup> Uzm. Dr., SBÜ Yıldırım Beyazıt EAH., senemmaral@gmail.com

## RELAPS TESPİTİNDE MKH

Miyelom hastalarında klinik nüksü önceden tespit etme amaçlı seri ölçümlerle MKH analizlerinin kullanılabileceği ve MKH seviyesindeki değişimin nüks belirteci olabileceği düşünülmüştür. Bu amaçla ASO-PCR yöntemi ile MKH durumunu izlenmiş, negatif değerın pozitifleşmesinin, klinik öncesi nüksü ön görüldüğü görülmüştür. Ne yazık ki, seri ölçümlerde sık kemik iliği aspiratı ve biyopsi ihtiyacı nedeniyle bu yaklaşımın rutin kullanımı pek kolay değildir.

Görüntüleme yöntemleri üzerine yapılan çalışmalarda, hastalarda kemik iliği patoloji örneklerinde hastalık rastlanmadığı fakat biyopsi yapılan yerden farklı alanlarda veya plasmasitom şeklinde ilik dışında nüks olabildiğine dikkat çekildi. Bu nedenle kemik iliğinin patolojik yöntemlerle incelemesinin erken relapsı tespit edememesi, daha hassas yöntem olan MKH değerlendirmesinin ise potansiyeli bir izleme yöntemi olma özelliğini korumaktadır.

Bu konuda relaps kabul edilmesi için tek bir artış görülmesinin yeterli olup olmadığı, ardışık ölçümlerin gerekliliği konusu netleştirilememiştir. Özellikle klinik ve biyokimyasal olarak nüks göstermeyen hastalarda tedavinin değiştirilmesi yada kesilen tedavinin yeniden başlanması gerekir mi sorunu akla getirmektedir. Mevcut veriler MKH negatifliği sağlanan hastalarda iyi yanıt verdikleri ve potansiyel olarak en iyi klinik sonuçlara sahip oldukları tedavi ile devam edilmesi, tedavin sonlandırılmaması yönündedir.

Sonuç olarak var olan bilgiler ışığında miyelom hastaları için MKH negatifliği sağkalım ve ilerleme açısından bağımsız bir risk faktörü olarak belirlenmiştir. Mümkün olan en duyarlı yöntem ile hastalar tedavi ve takip süresince MKH açısından değerlendirilmelidir.

### REFERANSLAR:

1. Landgren O, Iskander K. Modern multiple myeloma therapy: deep, sustained treatment response and good clinical outcomes. *Journal of internal medicine*. 2017;281:365-82.
2. Lonial S, Anderson KC. Association of response endpoints with survival outcomes in multiple myeloma. *Leukemia*. 2013;28:258.
3. Fonseca R, Abouzaid S, Bonafede M, et al. Trends in overall survival and costs of multiple myeloma, 2000-2014. *Leukemia*. 2017;31:1915-21.
4. Gay F, Larocca A, Wijermans P, et al. Complete response correlates with long-term progression-free and overall survival in elderly myeloma treated with novel agents: analysis of 1175 patients. *Blood*. 2011;117:3025-31.
5. van de Velde HJ, Liu X, Chen G, et al. Complete response correlates with long-term survival and progression-free survival in high-dose therapy in multiple myeloma. *Haematologica*. 2007;92:1399-406.
6. Lahuerta JJ, Mateos MV, Martinez-Lopez J, et al. Influence of pre- and post-transplantation responses on outcome of patients with multiple myeloma: sequential improvement of response and achievement of complete response are associated with longer survival. *J Clin Oncol*. 2008;26:5775-82.

7. 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;328–46
8. Rawstron A, Child J, de Tute R, et al. Minimal residual disease assessed by multiparameter flow cytometry in multiple myeloma: impact on outcome in the medical research council myeloma IX study. *J Clin Oncol.* 2013;31:2540–47.
9. Avet-Loiseau H, Casneuf T, Chiu C, et al. Evaluation of minimal residual disease (MRD) in relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM) patients treated with daratumumab in combination with lenalidomide plus dexamethasone or bortezomib plus dexamethasone. *Blood.* 2016; 128(22). [Abstract 246]
10. Bird JM, Russell NH, Samson D. Minimal residual disease after bone marrow transplantation for multiple myeloma: evidence for cure in long-term survivors. *Bone Marrow Transplant.* 1993;12: 651–4.
11. Mailankody S, Korde N, Lesokhin A.M, et al. Minimal residual disease in multiple myeloma: bringing the bench to the bedside. *Nature Reviews: Clinical Oncology.*2015;12;286–95.
12. Paiva B, van Dongen JJ, Orfao A. New criteria for response assessment: role of minimal residual disease in multiple myeloma. *Blood.* 2015;125;3059–68.
13. Flores-Montero J, Sanoja-Flores L, Paiva B, et al. Next generation flow for highly sensitive and standardized detection of minimal residual disease in multiple myeloma. *Leukemia.* 2017;31: 2094–103.
14. Royston DJ, Gao Q, Nguyen N, et al. Single-tube 10-Fluorochrome analysis for efficient flow cytometric evaluation of minimal residual disease in plasma cell myeloma. *Am J Clin Pathol* 2016;146;41–9
15. Roshal M, Flores-Montero JA, Gao Q, et al. MRD detection in multiple myeloma: comparison between MSKCC 10-color single-tube and EuroFlow 8-color 2-tube methods. *Blood Adv* 2017;1;728–32
16. Oliva S, Gambella M, Gilestro M, et al. Minimal residual disease by multiparameter flow cytometry in transplant eligible patients with newly diagnosed multiple myeloma: results from the EMN2/HO95 phase 3 trial. *Haematologica* 2017;2;102a
17. Roussel M, Lauwers-Cances V, Robillard N, et al. Front-line transplantation program with lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination as induction and consolidation followed by lenalidomide maintenance in patients with multiple myeloma: a phase II study by the Intergroupe Francophone du Myelome. *J Clin Oncol.* 2014;32:2712-7.
18. Munshi NC, Avet-Loiseau H, Rawstron AC, 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
19. Ladetto M, Pagliano G, Ferrero S, et al. Major tumor shrinking and persistent molecular remissions after consolidation with bortezomib, thalidomide, and dexamethasone in patients with autografted myeloma. *J Clin Oncol.* 2010;28:2077–84.
20. Martinelli G, Terragna C, Zamagni E, et al. Molecular remission after allogeneic or autologous transplantation of hematopoietic stem cells for multiple myeloma. *JCO.* 2000;18:2273–81.
21. Korthals M, Sehnke N, Kronenwett R, et al. The level of minimal residual disease in the bone marrow of patients with multiple myeloma before high-dose therapy and autologous blood stem cell transplantation is an independent predictive parameter. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012;18:423–31.
22. Rasmussen T, Poulsen T.S, Honore L, et al. Quantitation of minimal residual disease in multiple myeloma using an allele- specific real-time PCR assay. *Experimental Hematology,* 2000;28;1039–45.
23. Sarasquete M, Garcia-Sanz R, Gonzalez D, et al. Minimal residual disease monitoring in multiple myeloma: a comparison between allelic-specific oligonucleotide real-time quantitative polymerase chain reaction and flow cytometry. *Haematologica,* 2005;90;1365–72.
24. Puig N, Sarasquete M.E, Balanzategui A, et al. Critical evaluation of ASO RQ-PCR for minimal

- residual disease evaluation in multiple myeloma. A comparative analysis with flow cytometry. *Leukemia*, 2014; 28; 391–7.
25. Silvennoinen R, Lundan T, Kairisto V, et al. Comparative analysis of minimal residual disease detection by multiparameter flow cytometry and enhanced ASO RQ-PCR in multiple myeloma. *Blood Cancer Journal*, 2014;4; e250.
  26. Avet-Loiseau H, Corre J, Lauwers-Cances V, et al. Evaluation of Minimal Residual Disease (MRD) by Next Generation Sequencing (NGS) is highly predictive of progression free survival in the IFM/DFCI 2009 trial. *Blood* 2015;126;191
  27. Korde N, Roschewski M, Zingone A, et al. Treatment with Carfilzomib-Lenalidomide-Dexamethasone with Lenalidomide extension in patients with smoldering or newly diagnosed multiple myeloma. *JAMA Oncology*, 2015; 1;746–54.
  28. Martinez-Lopez J, Lahuerta JJ, Pepin F, et al. Prognostic value of deep sequencing method for minimal residual disease detection in multiple myeloma. *Blood*, 2014;123;3073–9.
  29. Came N, Nguyen V, Westerman D, et al. Aggressive and extramedullary plasma cell myeloma evade bone marrow flow cytometric minimal residual disease detection. *Br J Haematol*. 2016;173:947–9.
  30. Zamagni E, Patriarca F, Nanni C, et al. Prognostic relevance of 18-F FDG PET/CT in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with up-front autologous transplantation. *Blood*. 2011;118: 5989-95.
  31. Moreau P, Attal M, Caillot D, et al. Prospective evaluation of magnetic resonance imaging and [(18)F] Fluorodeoxyglucose positron emission tomography- computed tomography at diagnosis and before maintenance therapy in symptomatic patients with multiple myeloma included in the IFM/DFCI 2009 trial: results of the IMAJEM study. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2017;35;2911–8
  32. Caldarella C, Isgro MA, Treglia I, et al. Is fluorine-18- fluorodeoxyglucose positron emission tomography useful in monitoring the response to treatment in patients with multiple myeloma? *Int J Hematol*. 2012;96:685–91.
  33. Caldarella C, Treglia G, Isgro MA, et al. The role of fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in evaluating the response to treatment in patients with multiple myeloma. *Int J Mol Imaging*. 2012;175803–10.
  34. Yanamandra U, Mittal BR, Reddy A, et al. Role of PET/ CT in prognosticating post-transplant outcomes based on a new scoring system: results of PIPET-M TRIAL. *ASCO Meet Abstr*. 2016;34:8028.
  35. de Tute RM, Rawstron AC, Gregory WM, et al. Minimal residual disease following autologous stem cell transplant in myeloma: impact on outcome is independent of induction regimen. *Haematologica*. 2016;101;e69-e71.
  36. Kazandjian D, Korde NS, Roschewski M, et al. Sustained minimal residual disease negativity in newly diagnosed multiple myeloma (NDMM) patients treated with carfilzomib (CFZ), lenalidomide (LEN), and dexamethasone (DEX) followed by 2 years of lenalidomide maintenance (CRd-R): updated results of a phase 2 study. *Blood*. 2016;128(23). [Abstract 4527]
  37. Paiva B, Gutiérrez NC, Rosiñol L, et al. PETHEMA/GEM (Programa para el Estudio de la Terapéutica en Hemopatías Malignas/Grupo Español de Mieloma) Cooperative Study Groups. High-risk cytogenetics and persistent minimal residual disease by multiparameter flow cytometry predict unsustained complete response after autologous stem cell transplantation in multiple myeloma. *Blood*. 2012;119;687-91.
  38. Chakraborty R, Muchtar E, Kumar SK, et al. Impact of post-transplant response and minimal residual disease on survival in myeloma with high-risk cytogenetics. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant* 2017; 23;598–605
  39. Schinke C, Dshpande S, Wang H, et al. Next generation sequencing (NGS) based minimal residual disease (MRD) testing is highly predictive of overall and progression free survival in the Total Therapy trials and shows different prognostic implications in high vs standard risk multiple myeloma. *Blood*. 2016;128(23). [Abstract 2064]

40. Paiva B, Martinez-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;1627-33.
41. Barlogie B, Mitchell A, van Rhee F, et al. Curing myeloma at last: defining criteria and providing the evidence. *Blood.* 2014;124;3043-51. Rawstron AC, Gregory WM, de Tute RM, et al. Minimal residual disease in myeloma by flow cytometry: independent prediction of survival benefit per log reduction. *Blood.* 2015;125;1932-35.