

## À propos des auteurs



### **Alfredo De la Torre, M.D.**

Le Dr De la Torre est professeur adjoint à la Division d'hématologie du Département de médecine de l'Université Dalhousie et du *QEII Health Science Center* d'Halifax (Nouvelle-Écosse). Il se concentre sur le traitement des néoplasies des plasmocytes, y compris le myélome multiple et l'amyloïdose, et s'intéresse plus particulièrement aux thérapies par cellules immunitaires effectrices.

*Affiliation de l'auteur* : *QEII Health Science Center* d'Halifax (Nouvelle-Écosse)



### **Ana-Florencia Ramírez Ibarguen, M.D.**

La D<sup>e</sup> Ana Ramirez est boursière postdoctorale en lymphome au *Princess Margaret Cancer Centre*. Elle a complété sa formation en hématologie au Mexique. Ses domaines d'intérêt couvrent les syndromes lymphoprolifératifs et les thérapies cellulaires. Elle participe également à des groupes d'étude pour le développement de la recherche clinique dans le domaine du lymphome en Amérique latine.

*Affiliation de l'autrice* : *Princess Margaret Cancer Center*, Toronto, Ontario

# La maladie résiduelle minimale dans le myélome en 2024 : là où nous en sommes aujourd'hui

Alfredo De la Torre, M.D.  
Ana-Florencia Ramírez Ibarguen, M.D.

## Introduction

La maladie résiduelle minimale (MRM) représente la petite population de cellules cancéreuses qui persistent dans l'organisme après le traitement. Ces cellules, souvent indétectables à l'aide des méthodes de diagnostic traditionnelles, peuvent éventuellement provoquer une rechute chez des patients qui semblaient avoir obtenu une réponse complète (RC) au traitement. C'est pourquoi la MRM est devenue un paramètre essentiel dans l'évaluation de l'efficacité des thérapies anticancéreuses, en particulier dans les hémopathies malignes, telles que le myélome multiple (MM), et dans certaines tumeurs solides<sup>1,2</sup>.

La détection de la MRM représente un défi, car il arrive que la maladie ne provoque pas de symptômes ou qu'elle ne soit pas détectée par les méthodes traditionnelles (c'est-à-dire visible au microscope). Néanmoins, ces cellules sont souvent responsables de la rechute de la maladie. C'est pourquoi la surveillance et la détection de la MRM sont de plus en plus reconnues comme essentielles pour les soins à long terme des patients et la planification des traitements<sup>3,4</sup>.

## L'importance de la détection de la MRM et de la surveillance

La détection et la surveillance de la MRM jouent un rôle essentiel pour :

**1. Évaluer la profondeur de la réponse au traitement :** en mesurant le taux de la maladie résiduelle après le traitement, les médecins peuvent évaluer l'efficacité réelle de la thérapie.

**2. Prédire la rechute :** les patients présentant une MRM positive sont plus à risque d'une rechute. La surveillance continue de la MRM peut aider à identifier les signes précoces d'une récurrence, avant même que les symptômes cliniques ne se manifestent.

**3. Adapter les plans de traitement :** la détection de la MRM permet des approches thérapeutiques personnalisées, telles que l'intensification ou la désescalade du traitement en fonction du statut de la MRM du patient.

Dans le cas du MM, l'obtention d'un statut négatif de MRM - ce qui signifie qu'aucune maladie résiduelle n'est détectée - est de plus en plus considérée comme l'étalon-or de la réussite du traitement. Il existe une forte corrélation entre l'absence de MRM détectable (MRM -) et les bénéfices en matière de résultats, tels que la survie sans progression (SSP) et la survie globale (SG)<sup>3-6</sup>.

## Méthodes pour détecter la MRM

Plusieurs techniques avancées ont été mises au point pour détecter la MRM, chacune offrant des degrés variables de sensibilité et de spécificité :

**1. La RQ-PCR (de l'anglais, *real-time quantitative polymerase chain reaction*) ou PCR quantitative en temps réel :** cette méthode détecte la maladie résiduelle en mesurant des anomalies génétiques spécifiques, telles que des gènes de fusion, des gènes surexprimés ou des mutations, qui sont propres aux cellules cancéreuses. Bien que très sensible, elle est limitée par la nécessité de disposer d'amorces et de sondes spécifiques conçues pour cibler les caractéristiques individuelles des tumeurs<sup>2,7,8</sup>.

**2. La MFC (de l'anglais *multiparametric flow cytometry*) ou cytométrie en flux multiparamétrique** : cette approche utilise des anticorps marqués par des marqueurs fluorescents pour identifier les cellules cancéreuses sur la base de leurs protéines de surface. Un faisceau laser analyse ces cellules, ce qui permet de détecter simultanément plusieurs marqueurs. La cytométrie en flux permet de détecter une cellule cancéreuse parmi 10 000 à 100 000 cellules normales (sensibilité de  $10^{-4}$  à  $10^{-5}$ ), et une version plus avancée, la cytométrie en flux de nouvelle génération (NGF), offre une sensibilité encore plus élevée<sup>2,4,9</sup>.

**3. Le séquençage de nouvelle génération (SNG)** : le SNG examine simultanément des milliers de gènes pour détecter la maladie résiduelle avec une sensibilité extrêmement élevée ( $10^{-6}$  à  $10^{-7}$ ). Cette méthode est hautement spécifique et elle est de plus en plus adoptée pour le suivi de la MRM dans divers cancers, y compris dans le MM<sup>2,10</sup>.

## La MRM dans le MM

Le MM est un cancer des plasmocytes qui affecte principalement la moelle osseuse. L'analyse de la MRM est devenue essentielle pour évaluer les résultats du traitement du MM, d'autant plus que les nouvelles thérapies entraînent des réponses plus profondes. Traditionnellement, les réponses au traitement du MM étaient mesurées en évaluant les niveaux de protéines monoclonales dans le sang et l'urine, ou en évaluant l'envahissement de la moelle osseuse par les plasmocytes. Cependant, l'introduction d'agents hautement efficaces tels que les inhibiteurs du protéasome, les agents immunomodulateurs et les anticorps monoclonaux ont permis d'augmenter la fréquence des RC, ce qui nécessite des méthodes plus sensibles pour suivre la MRM<sup>1,2</sup>.

## Les avancées thérapeutiques dans le MM et la MRM

Au cours des deux dernières décennies, le traitement du MM a considérablement progressé grâce à l'approbation de médicaments tels que :

- **Les inhibiteurs du protéasome** (p. ex. bortézomib, carfilzomib, ixazomib);
- **Les agents immunomodulateurs** (p. ex. lénalidomide, pomalidomide);
- **Les anticorps monoclonaux** (p. ex. daratumumab, isatuximab).

L'utilisation du daratumumab en association avec le carfilzomib, la lénalidomide et la dexaméthasone (Dara-KRd) a permis d'obtenir des réponses thérapeutiques plus profondes, avec des taux de RC atteignant 95 % chez les patients nouvellement diagnostiqués<sup>11</sup>.

La profondeur croissante de la réponse induite par ces nouvelles thérapies a rendu les analyses de la MRM plus cruciales que jamais pour déterminer les résultats à long terme. Des études ont démontré que les patients ayant une MRM négative ont une SSP et une SG significativement plus longues que ceux qui obtiennent une MRM positive, même s'ils atteignent une RC selon les mesures conventionnelles<sup>3,4</sup>.

## Évaluation de la MRM : cytométrie en flux de nouvelle génération ou séquençage de nouvelle génération?

Dans le MM, une MRM négative est définie par l'absence de cellules cancéreuses détectables, généralement à l'aide de méthodes très sensibles telles que la cytométrie en flux de nouvelle génération (NGF en anglais) ou le SNG (**Tableau 1**).

**1. Cytométrie en flux de nouvelle génération (NGF)** : cette méthode permet de détecter la MRM avec une sensibilité de  $10^{-6}$  et est de plus en plus utilisée dans la pratique clinique pour surveiller la maladie résiduelle chez les patients atteints de MM. Cette cytométrie en flux ne nécessite pas d'échantillon de référence, ce qui le rend particulièrement utile en milieu clinique.

	Cytométrie en flux de nouvelle génération (NGF)	Séquençage de nouvelle génération (SNG)
Reproductibilité entre les centres	Élevée	Limitée, centres spécifiques
Évaluation de référence	Non requise	Requise
Exigences dans les procédés	Échantillons frais < 36 heures	Échantillons frais ou entreposés
Standardisation	Consortium EuroFlow	Sociétés commerciales (Adaptative Biotechnologies)
Quantitative	Oui	Oui
Sensibilité	1 sur $10^{-5}$ à $10^{-6}$	1 sur $10^{-5}$ à $10^{-6}$
Temps pour exécuter	< 24 heures	1 à 2 semaines
Évaluation de l'évolution clonale	Non évaluable	Évaluable
Coût	300 \$ US	700 à 1500 \$ US

Tableau 1. Techniques d'évaluation de la maladie résiduelle minimale; adapté de Pavia et al.<sup>24</sup> et de Mina et al.<sup>25</sup>

## 2. Séquençage de nouvelle génération (SNG) :

cette méthode utilise des amorces (primers) pour amplifier des segments du gène de l'immunoglobuline, ce qui permet de détecter les plasmocytes clonaux avec une grande sensibilité. Le SNG nécessite un échantillon de référence pour suivre le clone cancéreux, mais offre une sensibilité supérieure, détectant une cellule cancéreuse parmi un million de cellules normales ( $10^{-6}$  à  $10^{-7}$ ).

Des études ont montré une grande concordance entre la NGF et le SNG, les deux méthodes donnant des résultats similaires dans plus de 80 % des cas. Cependant, le SNG nécessite un échantillon de référence, ce qui n'est pas le cas pour la NGF, conférant à chaque méthode certains avantages en fonction du scénario clinique. Les deux méthodes de détection de la MRM s'avèrent très prédictives des résultats à long terme des patients, en particulier chez les patients dont le MM vient d'être diagnostiqué<sup>9,10,12</sup>.

## La MRM et le pronostic du patient

Le statut de la MRM est devenu un facteur clé dans la détermination du pronostic des patients atteints de MM. Par exemple, une méta-analyse récente d'essais cliniques a montré qu'un statut de MRM négatif était associé à :

- un rapport de risque (RR) de 0,33 pour la SSP, ce qui signifie que les patients avec une MRM négative ont un risque de progression de la maladie inférieur de 67 % à celui des patients avec une MRM positive<sup>3</sup>.
- un rapport de risque (RR) de 0,45 pour la SG, ce qui signifie que les patients avec une MRM négative ont un risque de décès inférieur de 55 % à celui des patients avec une MRM positive<sup>13</sup>.

Ces résultats s'appliquent à divers sous-groupes, y compris les patients présentant un MM à haut risque ou en rechute.

## Défis et limites de l'évaluation de la MRM

Bien que les résultats de la MRM offrent une valeur pronostique significative, plusieurs limites et défis subsistent :

- 1. Prélèvement de la moelle osseuse :** les analyses de la MRM nécessitent souvent une aspiration de moelle osseuse, ce qui peut être invasif et douloureux. Par ailleurs, l'atteinte de la moelle osseuse par le MM peut ne pas être uniforme, ce qui entraîne une variabilité des résultats de l'analyse de la MRM<sup>14</sup>.
- 2. Maladie extramédullaire :** l'analyse de la MRM se concentre principalement sur la moelle osseuse, mais le MM peut se présenter sous la forme d'une maladie extramédullaire (c'est-à-dire une maladie en dehors de la moelle osseuse). Par exemple, certains patients dont la moelle osseuse est négative pour la MRM présentent encore des signes de la maladie lors des études d'imagerie, comme la tomographie par émission de positons/tomodensitométrie (TEP/TDM). Cette disparité souligne l'importance d'utiliser plusieurs modalités de diagnostic pour évaluer pleinement le statut de la maladie<sup>1,14</sup>.
- 3. Prédiction de la rechute :** l'un des principaux avantages des résultats de la MRM est sa capacité à prédire la rechute avant l'apparition des symptômes cliniques. Les patients qui restent avec une MRM positive après le traitement courent un risque plus élevé de rechute, souvent plusieurs mois avant l'apparition des indicateurs biochimiques ou cliniques. Cela soulève la question de savoir si une intervention précoce au moment de la détection d'une MRM pourrait améliorer les résultats à long terme<sup>15</sup>.
- 4. Biopsies liquides :** une alternative moins invasive au prélèvement de moelle osseuse est l'utilisation des biopsies liquides pour détecter l'ADN tumoral circulant (ADNtc) ou les plasmocytes dans le sang périphérique. Bien que cette méthode soit moins invasive, sa sensibilité est actuellement inférieure à celle des tests basés sur la moelle osseuse<sup>16,17</sup>.

**5. Spectrométrie de masse :** des technologies émergentes telles que la spectrométrie de masse sont également explorées en tant qu'outils potentiels de détection de la MRM. La spectrométrie de masse peut mesurer de faibles niveaux de protéines monoclonales dans le sang et s'est révélée être une technique très sensible pour identifier la maladie résiduelle chez les patients atteints de MM<sup>18</sup>.

## La MRM en tant que critère clinique et marqueur de substitution

Le statut de la MRM est de plus en plus utilisé comme outil pronostique dans les essais cliniques. De nombreux essais incluent désormais la MRM comme paramètre d'évaluation, et sa présence ou son absence peut aider à stratifier les patients en fonction de leur risque de rechute et de leur pronostic global<sup>19,20</sup>. Les lignes directrices de l'*International Myeloma Working Group* (IMWG) recommandent un seuil de sensibilité de  $10^{-5}$  pour les analyses de MRM. Une négativité soutenue de la MRM, définie comme le maintien d'un statut de MRM négatif pendant au moins un an, est désormais considérée comme le critère d'évaluation optimal de l'efficacité à long terme d'un traitement<sup>2</sup>.

Plusieurs essais en cours utilisent la MRM pour guider les décisions de traitement, avec différentes stratégies à l'étude :

- 1. Intensification du traitement :** certains essais visent à déterminer si l'intensification du traitement peut améliorer les résultats pour les patients qui restent MRM + après le traitement initial. L'essai AURIGA, par exemple, évalue le rôle de l'ajout du daratumumab au traitement d'entretien par lénalidomide pour approfondir les réponses chez les patients qui avaient encore une MRM +<sup>19,21</sup>.
- 2. Désescalade du traitement :** d'autres essais étudient si les patients qui obtiennent une négativité durable de la MRM peuvent interrompre le traitement en toute sécurité. D'ailleurs, l'essai DRAMMATIC examine les patients ayant une négativité de la MRM pour déterminer s'ils peuvent arrêter le traitement d'entretien sans compromettre les résultats<sup>22</sup>.

### 3. Traitement précoce de la récurrence de la MRM :

certaines études, comme l'étude REMNANT, cherchent à déterminer si le traitement des patients au moment de la rechute de la MRM, soit avant la rechute biochimique ou clinique, peut améliorer les résultats à long terme. Cette approche vise à intervenir dès les premiers signes de récurrence de la maladie, ce qui pourrait permettre d'éviter une rechute clinique complète<sup>23</sup>.

## Conclusion

La détection de la MRM est devenue un outil essentiel dans la gestion du MM et d'autres hémopathies malignes. Le développement de techniques sensibles, telles que le SNG et la NGF, a révolutionné notre capacité à mesurer le fardeau de la maladie en permettant la détection du plus petit nombre de cellules cancéreuses restantes. L'obtention d'une négativité de la MRM est associée à une amélioration significative des résultats dans le MM, y compris une plus longue SSP et SG.

Malgré les progrès remarquables réalisés dans le domaine de la détection de la MRM, plusieurs défis restent à relever, notamment en ce qui concerne la détection de la maladie extramédullaire et la mise au point de techniques de diagnostic moins invasives. Néanmoins, l'intégration continue de la détection de la MRM dans les essais cliniques et les stratégies de traitement fournit des informations essentielles sur la prise en charge de la maladie, ce qui permet d'adapter le traitement aux besoins individuels des patients et d'améliorer la survie à long terme.

Avec l'évolution de l'évaluation de la MRM, celle-ci jouera sûrement un rôle de plus en plus important dans la médecine personnalisée, en guidant les décisions de traitement et en aidant à prédire la rechute avant qu'elle ne se produise. L'objectif ultime est d'utiliser la MRM non seulement comme un outil de pronostic, mais aussi comme un guide pour modifier le traitement en temps réel, afin d'obtenir les meilleurs résultats possibles pour les patients atteints de MM.

## Auteur correspondant :

**Alfredo De la Torre, M.D.**

**Courriel :** alfredo.delatorre@nshealth.ca

## Divulgations des liens financiers :

**A.D.T : Comités consultatifs :** Janssen, Amgen, Forus Therapeutics, Sanofi, Apobiologix, BMS, Incyte, Pfizer

**A.R.I :** Aucun à déclarer.

## Références

1. Paiva B, San-Miguel J, Avet-Loiseau H. MRD in multiple myeloma: does CR really matter? *Blood*. 2022 Dec 8;140(23):2423-2428. doi: 10.1182/blood.2022016170. PMID: 35560160.
2. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, Durie B, Landgren O, Moreau P, Munshi N, Lonial S, Bladé J, Mateos MV, Dimopoulos M, Kastritis E, Boccadoro M, Orłowski R, Goldschmidt H, Spencer A, Hou J, Chng WJ, Usmani SZ, Zamagni E, Shimizu K, Jagannath S, Johnsen HE, Terpos E, Reiman A, Kyle RA, Sonneveld P, Richardson PG, McCarthy P, Ludwig H, Chen W, Cavo M, Harousseau JL, Lentzsch S, Hillengass J, Palumbo A, Orfao A, Rajkumar SV, Miguel JS, Avet-Loiseau H. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2016 Aug;17(8):e328-e346. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30206-6. PMID: 27511158.
3. Munshi NC, Avet-Loiseau H, Anderson KC, Neri P, Paiva B, Samur M, Dimopoulos M, Kulakova M, Lam A, Hashim M, He J, Heeg B, Ukropec J, Vermeulen J, Cote S, Bahlis N. A large meta-analysis establishes the role of MRD negativity in long-term survival outcomes in patients with multiple myeloma. *Blood Adv*. 2020 Dec 8;4(23):5988-5999. doi: 10.1182/bloodadvances.2020002827. PMID: 33284948; PMCID: PMC7724898.
4. Lahuerta JJ, Paiva B, Vidriales MB, Cerdán L, Cedena MT, Puig N, Martínez-López J, Rosiñol L, Gutiérrez NC, Martín-Ramos ML, Oriol A, Teruel AI, Echeveste MA, de Paz R, de Arriba F, Hernández MT, Palomera L, Martínez R, Martín A, Alegre A, De la Rubia J, Orfao A, Mateos MV, Blade J, San-Miguel JF; GEM (Grupo Español de Mieloma)/PETHEMA (Programa para el Estudio de la Terapéutica en Hemopatías Malignas) Cooperative Study Group. Depth of Response in Multiple Myeloma: A Pooled Analysis of Three PETHEMA/GEM Clinical Trials. *J Clin Oncol*. 2017 Sep 1;35(25):2900-2910. doi: 10.1200/JCO.2016.69.2517. Epub 2017 May 12. PMID: 28498784; PMCID: PMC5568033.

5. Avet-Loiseau H, San-Miguel J, Casneuf T, Iida S, Lonial S, Usmani SZ, Spencer A, Moreau P, Plesner T, Weisel K, Ukropec J, Chiu C, Trivedi S, Amin H, Krevvata M, Ramaswami P, Qin X, Qi M, Sun S, Qi M, Kobos R, Bahlis NJ. Evaluation of Sustained Minimal Residual Disease Negativity With Daratumumab-Combination Regimens in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma: Analysis of POLLUX and CASTOR. *J Clin Oncol*. 2021 Apr 1;39(10):1139-1149. doi: 10.1200/JCO.20.01814. Epub 2021 Jan 29. PMID: 33513030; PMCID: PMC8078259.
6. Diamond B, Korde N, Lesokhin AM, Smith EL, Shah U, Mailankody S, Hultcrantz M, Hassoun H, Lu SX, Tan C, Rustad EH, Maura F, Maclachlan K, Peterson T, Derkach A, Devlin S, Landau HJ, Scordo M, Chung DJ, Shah GL, Lahoud O, Thoren K, Murata K, Ramanathan L, Arcila ME, Ho C, Roshal M, Dogan A, Giralt SA, Landgren O. Dynamics of minimal residual disease in patients with multiple myeloma on continuous lenalidomide maintenance: a single-arm, single-centre, phase 2 trial. *Lancet Haematol*. 2021 Jun;8(6):e422-e432. doi: 10.1016/S2352-3026(21)00130-7. PMID: 34048681.
7. Puig N, Sarasquete ME, Balanzategui A, Martínez J, Paiva B, García H, Fumero S, Jiménez C, Alcoceba M, Chillón MC, Sebastián E, Marín L, Montalbán MA, Mateos MV, Oriol A, Palomera L, de la Rubia J, Vidriales MB, Bladé J, Lahuerta JJ, González M, Miguel JF, García-Sanz R. Critical evaluation of ASO RQ-PCR for minimal residual disease evaluation in multiple myeloma. A comparative analysis with flow cytometry. *Leukemia*. 2014 Feb;28(2):391-7. doi: 10.1038/leu.2013.217. Epub 2013 Jul 17. PMID: 23860448.
8. Bai Y, Orfao A, Chim CS. Molecular detection of minimal residual disease in multiple myeloma. *Br J Haematol*. 2018 Apr;181(1):11-26. doi: 10.1111/bjh.15075. Epub 2017 Dec 19. PMID: 29265356.
9. Paiva B, Puig N, Cedena MT, Rosiñol L, Cerdón L, Vidriales MB, Burgos L, Flores-Montero J, Sanoja-Flores L, Lopez-Anglada L, Maldonado R, de la Cruz J, Gutierrez NC, Calasanz MJ, Martin-Ramos ML, Garcia-Sanz R, Martinez-Lopez J, Oriol A, Blanchard MJ, Rios R, Martin J, Martinez-Martinez R, Sureda A, Hernandez MT, de la Rubia J, Krsnik I, Moraleta JM, Palomera L, Bargay J, Van Dongen JJM, Orfao A, Mateos MV, Blade J, San-Miguel JF, Lahuerta JJ; GEM (Grupo Español de Mieloma)/PETHEMA (Programa Para el Estudio de la Terapéutica en Hemopatías Malignas) Cooperative Study Group. Measurable Residual Disease by Next-Generation Flow Cytometry in Multiple Myeloma. *J Clin Oncol*. 2020 Mar 10;38(8):784-792. doi: 10.1200/JCO.19.01231. Epub 2019 Nov 26. PMID: 31770060.
10. Maclachlan KH, Came N, Diamond B, Roshal M, Ho C, Thoren K, Mayerhoefer ME, Landgren O, Harrison S. Minimal residual disease in multiple myeloma: defining the role of next generation sequencing and flow cytometry in routine diagnostic use. *Pathology*. 2021 Apr;53(3):385-399. doi: 10.1016/j.pathol.2021.02.003. Epub 2021 Mar 3. PMID: 33674146.
11. Costa LJ, Chhabra S, Medvedova E, Dholaria BR, Schmidt TM, Godby KN, Silbermann R, Dhakal B, Bal S, Giri S, D'Souza A, Hall A, Hardwick P, Omel J, Cornell RF, Hari P, Callander NS. Daratumumab, Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone With Minimal Residual Disease Response-Adapted Therapy in Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *J Clin Oncol*. 2022 Sep 1;40(25):2901-2912. doi: 10.1200/JCO.21.01935. Epub 2021 Dec 13. PMID: 34898239.
12. Flores-Montero J, Sanoja-Flores L, Paiva B, Puig N, García-Sánchez O, Böttcher S, van der Velden VHJ, Pérez-Morán JJ, Vidriales MB, García-Sanz R, Jimenez C, González M, Martínez-López J, Corral-Mateos A, Grigore GE, Fluxá R, Pontes R, Caetano J, Sedek L, Del Cañizo MC, Bladé J, Lahuerta JJ, Aguilar C, Báez A, García-Mateo A, Labrador J, Leoz P, Aguilera-Sanz C, San-Miguel J, Mateos MV, Durie B, van Dongen JJM, Orfao A. Next Generation Flow for highly sensitive and standardized detection of minimal residual disease in multiple myeloma. *Leukemia*. 2017 Oct;31(10):2094-2103. doi: 10.1038/leu.2017.29. Epub 2017 Jan 20. PMID: 28104919; PMCID: PMC5629369.
13. Landgren O, Prior TJ, Masterson T, Heuck C, Bueno OF, Dash AB, Einsele H, Goldschmidt H, Knop S, Li C, Mellqvist UH, McFadden I, Oprea C, Ross JA, Talpes M, Hydren JR, Ahlstrom JM, Kazandjian D, Weinhold N, Zhang R, Stetler-Stevenson M, Marti G, Devlin SM. EVIDENCE meta-analysis: evaluating minimal residual disease as an intermediate clinical end point for multiple myeloma. *Blood*. 2024 Jul 25;144(4):359-367. doi: 10.1182/blood.2024024371. PMID: 38768337; PMCID: PMC11418064.
14. Bertamini L, D'Agostino M, Gay F. MRD Assessment in Multiple Myeloma: Progress and Challenges. *Curr Hematol Malig Rep*. 2021 Apr;16(2):162-171. doi: 10.1007/s11899-021-00633-5. Epub 2021 May 5. PMID: 33950462.
15. Medina-Herrera A, Sarasquete ME, Jiménez C, Puig N, García-Sanz R. Minimal Residual Disease in Multiple Myeloma: Past, Present, and Future. *Cancers (Basel)*. 2023 Jul 20;15(14):3687. doi: 10.3390/cancers15143687. PMID: 37509348; PMCID: PMC10377959.
16. Kis O, Kaedbey R, Chow S, Danesh A, Dowar M, Li T, Li Z, Liu J, Mansour M, Masih-Khan E, Zhang T, Bratman SV, Oza AM, Kamel-Reid S, Trudel S, Pugh TJ. Circulating tumour DNA sequence analysis as an alternative to multiple myeloma bone marrow aspirates. *Nat Commun*. 2017 May 11;8:15086. doi: 10.1038/ncomms15086. PMID: 28492226; PMCID: PMC5437268.
17. Quivoron C, Michot JM, Danu A, Lecourt H, Saada V, Saleh K, Vergé V, Cotteret S, Bernard OA, Ribrag V. Sensitivity, specificity, and accuracy of molecular profiling on circulating cell-free DNA in refractory or relapsed multiple myeloma patients, results of MM-EP1 study. *Leuk Lymphoma*. 2024 Jun;65(6):789-799. doi: 10.1080/10428194.2024.2320258. Epub 2024 Mar 3. PMID: 38433500.

18. Noemi Puig, Cristina Agulló, Teresa Contreras Sanfeliciano, Bruno Paiva, María Teresa Cedena, Laura Rosinol Dachas, Ramón García-Sanz, Joaquín Martínez-López, Albert Oriol, María Jesús Blanchard, Rafael Rios, Jesus Martin, Anna Sureda, Miguel Hernández, Javier de la Rubia, Jose Maria Moraleda, Felipe De Arriba, Luis Palomera, Belén Iñigo, Joan Bargay, Joan Bladé Creixenti, Jesús San-Miguel, Juan Jose Lahuerta, María-Victoria Mateos; Clinical Impact of Next Generation Flow in Bone Marrow Vs Qip-Mass Spectrometry in Peripheral Blood to Assess Minimal Residual Disease in Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients Receiving Maintenance As Part of the GEM2014MAIN Trial. *Blood* 2022; 140 (Supplement 1): 2098-2100. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2022-165441>
19. Costa LJ, Chhabra S, Medvedova E, Dholaria BR, Schmidt TM, Godby KN, Silbermann R, Dhakal B, Bal S, Giri S, D'Souza A, Hall AC, Hardwick P, Omel J, Cornell RF, Hari P, Callander NS. Minimal residual disease response-adapted therapy in newly diagnosed multiple myeloma (MASTER): final report of the multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Haematol.* 2023 Nov;10(11):e890-e901. doi: [10.1016/S2352-3026\(23\)00236-3](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(23)00236-3). Epub 2023 Sep 27. PMID: 37776872; PMCID: PMC10836587.
20. Martínez-Lopez J, Alonso R, Wong SW, Rios R, Shah N, Ruiz-Heredia Y, Sanchez-Pina JM, Sanchez R, Bahri N, Zamanillo I, Poza M, Buenache N, Encinas C, Juarez L, Miras F, Collado L, Barrio S, Martin T, Cedena MT, Wolf J. Making clinical decisions based on measurable residual disease improves the outcome in multiple myeloma. *J Hematol Oncol.* 2021 Aug 17;14(1):126. doi: [10.1186/s13045-021-01135-w](https://doi.org/10.1186/s13045-021-01135-w). PMID: 34404440; PMCID: PMC8369640.
21. Badros AZ, Foster L, Anderson LD Jr, Chaulagain CP, Pettijohn EM, Cowan AJ, Costello CL, Larson S, Sborov DW, Shain KH, Silbermann R, Shah N, Chung A, Krevvata M, Pei H, Patel S, Khare V, Cortoos A, Carson R, Lin T, Voorhees PM. Daratumumab with lenalidomide as maintenance after transplant in newly diagnosed multiple myeloma: the AURIGA study. *Blood.* 2024 Sep 27;blood.2024025746. doi: [10.1182/blood.2024025746](https://doi.org/10.1182/blood.2024025746). Epub ahead of print. PMID: 39331724.
22. Amrita Krishnan, Antje Hoering, Parameswaran Hari, Rachael Sexton, Robert Z. Orlowski; Phase III Study of Daratumumab/rhuph20 (nsc- 810307) + Lenalidomide or Lenalidomide As Post-Autologous Stem Cell Transplant Maintenance Therapy in Patients with Multiple Myeloma (mm) Using Minimal Residual Disease Todiect Therapy Duration (DRAMMATIC study): SWOG s1803. *Blood* 2020; 136 (Supplement 1): 21-22. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2020-142913>
23. Frida Bugge Askeland, Anne-Marie Rasmussen, Fredrik Schjesvold; Relapse from MRD Negativity As Indication for Treatment in Multiple Myeloma - the Remnant Study. *Blood* 2020; 136 (Supplement 1): 21-22. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2020-139230>
24. Paiva B, van Dongen JJ, Orfao A. New criteria for response assessment: role of minimal residual disease in multiple myeloma. *Blood.* 2015 May 14;125(20):3059-68. doi: [10.1182/blood-2014-11-568907](https://doi.org/10.1182/blood-2014-11-568907). Epub 2015 Apr 2. PMID: 25838346; PMCID: PMC4513329.
25. Mina R, Oliva S, Boccadoro M. Minimal Residual Disease in Multiple Myeloma: State of the Art and Future Perspectives. *J Clin Med.* 2020 Jul 7;9(7):2142. doi: [10.3390/jcm9072142](https://doi.org/10.3390/jcm9072142). Erratum in: *J Clin Med.* 2020 Aug 13;9(8):E2630. doi: [10.3390/jcm9082630](https://doi.org/10.3390/jcm9082630). PMID: 32645952; PMCID: PMC7408660.



**Canadian Hematology Today**  
Science pour le monde réel

[canadianhematologytoday.com](http://canadianhematologytoday.com)

Canadian Hematology Today est publiée trois fois par année en français et en anglais sous les termes de la licence Creative Commons Attribution - Pas d'Utilisation Commerciale - Pas de Modification 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0) par Catalytic Health à Toronto, Ontario, Canada.

© 2024 Canadian Hematology Today.