

105例初诊多发性骨髓瘤患者微小残留病的动态监测及其预后价值

杨珮钰 刘蒙蒙 樊红琼 杨艳萍 韩薇 于小源 岳婷婷 苏克举 郭强

高素君 靳凤艳

吉林大学第一医院血液科, 长春 130012

通信作者: 靳凤艳, Email: jfy8181@163.com

【摘要】目的 探讨多发性骨髓瘤(MM)患者微小残留病(MRD)动态变化及其与临床特征、治疗和预后的关系。**方法** 纳入105例治疗后达到非常好的部分缓解(VGPR)的MM患者,采用多参数流式细胞术(MFC)动态监测MRD状态,结合临床数据和随访,进行Kaplan-Meier曲线及Cox回归等分析。**结果** ①纳入本研究的疗效VGPR患者中,MRD转阴率为72.4%(76/105),中位转阴时间为3个月。②MRD阴性患者2年无进展生存(PFS)率明显高于MRD阳性患者(62.2%对41.3%, $P=0.001$),持续MRD阳性为PFS独立预后不良因素($HR=3.039$, $P=0.044$)。③失去MRD阴性状态(转阳)患者预后劣于MRD持续阴性患者,二者中位PFS时间分别为18个月和未达到($P<0.001$),中位总生存(OS)时间均未达到($P=0.002$)。④MRD阴性持续时间 ≥ 12 个月患者的2年PFS和OS率均显著高于对照组(PFS:77.7%对36.7%, $P<0.001$;OS:96.4%对57.9%, $P<0.001$)。随MRD阴性持续时间延长,复发/死亡风险显著降低(PFS: $HR=0.865$, $P<0.001$;OS: $HR=0.823$, $P<0.001$)。⑤高危细胞遗传学异常(CA)或不适合自体造血干细胞移植(ASCT)患者中,MRD阴性患者PFS延长(高危CA患者中位PFS:未达到对19个月, $P=0.006$;不适合ASCT患者中位PFS:未达到对25个月, $P=0.052$)。⑥应用硼替佐米治疗可明显延长MRD阴性持续时间(中位MRD阴性持续时间:25个月对10个月, $P=0.034$)。**结论** 持续MRD阳性是MM独立的预后不良因素,MRD阴性持续时间是另一重要预后因素,而失去MRD阴性状态可能是复发的早期标志,故动态监测MRD有助于指导复发MM治疗时机的选择。

【关键词】 多发性骨髓瘤; 微小残留病; 多参数流式细胞术; 动态监测; 预后

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81471165、81670190)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.07.009

The prognostic significance of dynamic monitoring of minimal residual disease (MRD) status in patients with newly-diagnosed multiple myeloma

Yang Peiyu, Liu Mengmeng, Fan Hongqiong, Yang Yanping, Han Wei, Yu Xiaoyuan, Yue Tingting, Su Keju, Guo Qiang, Gao Sujun, Jin Fengyan

Department of Hematology, the First Hospital of Jilin University, Changchun 130021, China

Corresponding author: Jin Fengyan, Email: jfy8181@163.com

【Abstract】Objective To evaluate the prognostic value of kinetic changes in minimal residual disease (MRD) status, as well as its relationship with risk stratification, therapeutic response and treatment in patients with newly-diagnosed multiple myeloma (MM). **Methods** A total of 135 patients with newly-diagnosed MM were screened, and 105 patients who achieved VGPR or more as the best responses were included into this study. The MRD status was determined by multiparameter flow cytometry (MFC) at multiple intervals after two cycles of treatment until clinical relapse, death, or last follow-up. The statistical methods included Kaplan-Meier analysis, Cox regression, etc. **Results** ①In all 135 patients, 57.8% (78/135) patients achieved MRD negativity (MRD⁻) after treatment. In 105 patients who achieved VGPR and thus included in this study, the MRD⁻ rate was 72.4% (76/105), with a median interval of 3 months from starting treatment to achievement of MRD⁻ status. ②The 2-year PFS rate of patients with MRD⁻ status was significantly higher than that of MRD⁺ status (62.2% vs 41.3%, $P=0.001$), while MRD persistence (MRD⁺) was an independent factor for poor prognosis (multivariate analysis for PFS: $P=0.044$, $HR=3.039$, 95% CI 1.029–8.974). ③Loss of MRD⁻ status (i.e., MRD reappearance) showed inferior outcomes

compared with MRD sustained negative ones, the PFS was 18 months versus not reach ($P < 0.001$) and the OS was not reach for both ($P = 0.002$). ④The 2-year PFS and OS rates of patients with duration of MRD⁻ status ≥ 12 months were significantly higher than those of the control group (PFS: 77.7% vs 36.7%, $P < 0.001$; OS: 96.4% vs 57.9%, $P < 0.001$ respectively). Duration of MRD⁻ status was associated with a marked reduction in risk of relapse or death (univariate analysis for PFS: $P < 0.001$, $HR = 0.865$, 95% CI 0.815–0.918; for OS: $P = 0.001$, $HR = 0.850$, 95% CI 0.741–0.915 respectively). ⑤Moreover, even in patients carrying high-risk cytogenetic abnormalities (CA) or ineligible for ASCT, MRD negativity remained its prognostic value to predict PFS (high-risk CA median PFS: not reach vs 19 months, $P = 0.006$; ineligible for ASCT median PFS: not reach vs 25 months, $P = 0.052$ respectively). ⑥Last, treatment with the bortezomib-based regimens contributed to prolonged MRD⁻ duration (median MRD⁻ duration: 25 months vs 10 months, $P = 0.034$). **Conclusion** Our findings supported MRD⁺ status as an independent poor prognostic factor in MM patients, which implicated that duration of MRD⁻ status also played a significant role in evaluation of prognosis, while loss of MRD⁻ status might serve as an early biomarker for relapse. Therefore, monitoring of MRD kinetics might more precisely predict prognosis, as well as guide treatment decision, especially for when to start retreatment in relapsed patients.

【Key words】 Multiple myeloma; Minimal residual disease; Multiparameter flow cytometry; Dynamic monitoring; Prognosis

Fund program: National Natural Science Foundation of China(81471165, 81670190)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.07.009

随着新药及新疗法的应用,多发性骨髓瘤(MM)的客观缓解率、缓解深度显著提高,患者生存时间明显延长^[1]。但MM仍无法治愈,MRD是难治或复发的根源^[2]。近年来,检测MRD的技术手段已经标准化^[3-5],且多项临床试验及荟萃分析证实MRD阴性患者无进展生存(PFS)及总生存(OS)期均明显延长^[6-11],MRD阴性已经被FDA作为新药临床试验评估PFS的替代终点^[12],并可能成为指导临床实践的重要工具^[13]。然而,目前仍存在许多亟待解决的问题,如:MRD检测的最适时间节点?以MRD为基础的评价体系与传统疗效评价标准的关系?携带高危细胞遗传学异常(CA)及应用不同治疗对MRD状态及阴性持续时间的影响?如何根据预后价值定义MRD持续阴性和失去MRD阴性状态,能否指导复发MM的治疗?据此,本研究我们通过监测初治MM患者治疗后MRD状态的动态演变,分析其与各种临床特征及预后的关系,以期为回答上述问题提供线索和证据。

病例与方法

1. 病例:以2013年7月至2017年12月在吉林大学第一医院治疗的105例初诊MM患者为研究对象,诊断符合2014年国际骨髓瘤工作组(IMWG)诊断标准^[14]。纳入标准:①初诊时应用多参数流式细胞术(MFC)检测骨髓异常浆细胞;②接受至少4个疗程的治疗,随访资料完整;③依据2016年IMWG疗效评价标准^[15],疗效 \geq 非常好的部分缓解

(VGPR);④能够依据DS、ISS及2016年IMWG细胞遗传学危险分层标准^[16]进行分期和分层;⑤具备血清学、骨髓细胞形态学、FISH初诊基线检测结果。

2. MFC检测:我院从2015年6月30日开始采用8色两管法^[3,7]检测MRD,之前采用1管8色法(7例22次),两种方法的检测敏感度为 $10^{-4} \sim 10^{-5}$ 。抗体组合:①8色两管法:第1管,cKappa/cLambda/CD138/CD27/CD22/CD19/CD38/CD45;第2管,CD56/CD200/CD28/CD117/CD19/CD20/CD38/CD45;②1管8色法:cKappa/cLambda/CD138/CD117/CD56/CD19/CD38/CD45。MRD阴性定义为 $\geq 200\ 000$ 个有核细胞中检测到 < 20 个克隆性异常浆细胞^[9]。纳入本研究的105例患者中,88例(83.81%)在4个疗程诱导化疗完成前进行了MRD检测。这105例患者共进行了360次MRD检测,平均每例3.43次,中位3次。

3. 疗效评价:依据2016年IMWG的疗效评价标准^[15],包括严格意义的完全缓解(sCR)、完全缓解(CR)、VGPR、部分缓解(PR)、微小缓解(MR)、疾病稳定(SD)、疾病进展(PD)。

4. 随访及相关定义:随访截止时间为2018年5月4日,中位随访19(5~57)个月,其中MRD阴性组中位随访21个月,MRD阳性组中位随访13个月。高危CA定义为FISH检测del(17p)、gain(1q)、t(4;14)及t(14;16)。PFS期定义为MM诊断之日至PD、复发或死亡日期;OS期定义为MM诊断之日至死亡或末次随访日期。

5. 统计学处理:应用SPSS 18.0软件进行统计学分析。组间比较采用 χ^2 检验或Fisher精确概率法。生存分析采用Kaplan-Meier法,单因素分析采用Log-rank法,多因素分析采用Cox模型。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 临床特征及其与MRD状态的关系:105例患者治疗后76例(72.4%)MRD转阴,中位转阴时间为3(1~30)个月,66例(86.8%)治疗后6个月内转阴。在纳入患者中,23例(21.9%)接受了自体造血干细胞移植(ASCT),83例(79.1%)诱导治疗中应用硼替佐米。MRD阴性与MRD阳性患者组间临床特征差异均无统计学意义(表1)。

2. MRD状态对生存的影响:单因素分析显示ASCT及MRD状态是PFS的影响因素(表2)。多因素分析显示,105例患者中持续MRD⁺是影响PFS的独立不良预后因素($HR = 3.039$, 95% CI 1.029 ~ 8.974, $P = 0.044$)。MRD阴性组患者的2年PFS率为62.2%,显著高于MRD阳性组的41.3% ($P = 0.001$);由于随访时间短,两组OS在随访时间内差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3. MRD阴性持续时间对生存的影响:至随访截止日期,76例MRD阴性患者中48例(63.2%)持续MRD阴性,28例(36.8%)MRD转阳。持续MRD阴性组仅1例出现疾病复发,2例出现死亡,其生存显著优于MRD转阳患者(中位PFS:18个月对未达到, $P < 0.001$;中位OS均未达到, $P = 0.002$)。单因素分析显示,MRD阴性持续时间为PFS($HR = 0.865$, 95% CI 0.815 ~ 0.918, $P < 0.001$)和OS($HR = 0.823$, 95% CI 0.741 ~ 0.915, $P < 0.001$)的预后因素,MRD阴性时间每延长1个月,复发风险减少13.5%,死亡

表1 MRD阴性与阳性初诊多发性骨髓瘤患者临床特征比较[阳性例数/检测例数(%)]

临床特征	MRD转阴组 (76例)	MRD未转阴组 (29例)	χ^2 值	P值
性别			0.511	0.475
男	40/76(52.6)	13/29(44.8)		
女	36/76(47.4)	16/29(55.2)		
年龄			1.216	0.270
<65岁	55/76(72.4)	24/29(82.8)		
≥65岁	21/76(27.6)	5/29(17.2)		
M蛋白类型			2.164	0.339
重链型	53/76(69.7)	24/29(82.8)		
轻链型	21/76(27.6)	5/29(17.2)		
不分泌型	2/76(2.6)	0/29(0.0)		
骨髓浆细胞比例			0.832	0.362
<30%	26/74(35.1)	13/29(44.8)		
≥30%	48/74(64.9)	16/29(55.2)		
危险分层			1.851	0.174
标危	16/56(28.6)	11/25(29.6)		
高危	40/56(71.4)	14/25(70.4)		
DS分期			1.760	0.185
I/II期	9/75(12.0)	1/29(3.4)		
III期	66/75(88.0)	28/29(96.6)		
ISS分期			1.508	0.220
I/II期	37/76(48.7)	18/29(62.1)		
III期	39/76(51.3)	11/29(37.9)		
R-ISS分期			0.429	0.513
I/II期	39/63(61.9)	18/26(69.2)		
III期	24/63(38.1)	8/26(30.8)		
诱导治疗			1.065	0.302
含硼替佐米	62/76(81.6)	21/29(72.4)		
不含硼替佐米	14/76(18.4)	8/29(27.6)		
ASCT			1.541	0.214
是	19/76(25.0)	4/29(13.8)		
否	57/76(75.0)	25/29(86.2)		

注:MRD:微小残留病;ISS:国际分期系统;ASCT:自体造血干细胞移植

表2 影响初诊多发性骨髓瘤患者无进展生存(PFS)及总生存(OS)的单因素分析

临床特征	PFS			OS		
	P值	HR	95%CI	P值	HR	95%CI
性别	0.705	1.131	0.598 ~ 2.141	0.892	0.932	0.338 ~ 2.574
年龄	0.493	1.270	0.641 ~ 2.520	0.521	0.661	0.186 ~ 2.343
1q扩增	0.300	1.435	0.724 ~ 2.844	0.228	2.027	0.643 ~ 6.390
危险分层	0.594	1.301	0.495 ~ 3.421	0.928	1.074	0.231 ~ 4.991
R-ISS分期	0.593	1.211	0.601 ~ 2.440	0.506	1.435	0.495 ~ 4.160
ASCT	0.031	2.839	1.099 ~ 7.330	0.191	2.711	0.609 ~ 12.066
MRD状态	0.010	2.455	1.240 ~ 4.861	0.589	0.662	0.148 ~ 2.956

注:R-ISS:修订的国际分期系统;ASCT:自体造血干细胞移植;MRD:微小残留病

风险减少17.7%。进一步比较MRD阴性持续6个月和12个月的2年PFS和OS率发现,MRD阴性持续时间 ≥ 6 个月患者2年OS率明显高于对照组(85.6%对48.0%, $P=0.044$),但2年PFS率与对照组差异无统计学意义(64.1%对55.6%, $P=0.069$)。但MRD阴性持续时间 ≥ 12 个月患者的2年PFS和OS率均显著高于对照组(PFS:77.7%对36.7%, $P<0.001$;OS:96.4%对57.9%, $P<0.001$)。

4. MRD与高危CA的关系:分析81例具有完整CA资料的患者, ≥ 1 个高危CA(HRCA)组和无高危CA(SRCA)组的MRD阴性率分别为74.1%(40/54)和59.3%(16/27)($P=0.174$);MRD阴性患者中,HRCA和SRCA组PFS和OS差异均无统计学意义($P>0.05$);HRCA患者中,MRD阴性较MRD阳性组的PFS显著延长(中位PFS:未达到对19个月, $P=0.006$),两组OS差异无统计学意义($P>0.05$),伴HRCA患者中,64.3%(9/14)MRD阳性患者的OS时间短于MRD阴性患者的平均值(20.5个月)。

5. MRD与治疗方案的关系:23例接受ASCT患者中,MRD转阴率为82.6%(19/23),未接受ASCT患者MRD转阴率为69.5%(57/82)。在不适合移植的患者中,MRD阴性患者的PFS有所改善(中位PFS:25个月对20个月, $P=0.052$)。105例患者中,83例患者接受含硼替佐米方案治疗,硼替佐米组的MRD转阴率略高于非硼替佐米组[74.7%(62/83)对63.6%(14/22), $P=0.302$]。在MRD阴性患者中,硼替佐米组MRD阴性持续时间显著延长(中位MRD阴性持续时间:25个月对10个月, $P=0.034$),且硼替佐米组较非硼替佐米组的PFS时间明显延长(中位PFS:33个月对22个月, $P=0.050$),提示以硼替佐米为基础的方案通过延长MRD阴性持续时间增加PFS。

6. MRD状态与疗效反应的关系:105例患者治疗后31例达sCR(29.5%)、49例达CR(46.7%)、25例达VGPR(23.8%)。76例MRD阴性患者中,97.4%(74例)MRD转阴出现在达到VGPR的同时或之后,仅有2例在VGPR之前;64例疗效达到CR患者中,除25例(39%)患者MRD转阴与达到CR同时出现外,约30%患者MRD转阴时间分别早或晚于CR,提示MRD转阴的时间与传统疗效评价系统所达到的CR在时间上并不完全同步。值得注意的是,在所有患者中,只有不到1/3患者的疗效反应达到sCR,而MRD阴性患者却高达72.4%。

讨 论

随着对MM生物学特征的深入了解、新药的不断涌现、支持治疗的改进,MM患者预后得到显著改善^[1],但同时也对现有的疗效/预后评估体系提出了挑战^[17-19]。在2016年IMWG修订的指南中,首次将骨髓内MRD阴性列为疗效评估指标之一^[15]。与前期国内外报道^[7-10]相符,本研究结果显示MRD阳性是影响生存的独立不良预后因素。

MRD作为具有明确预后价值的生物学标志,已经成为新药临床试验中PFS的替代终点^[12-13]。但其中关键问题之一是需要确定MRD阴性持续时间对生存的影响^[17-18]。在最新的2016年IMWG指南中,将MRD阴性持续1年以上列为长期生存、甚至治愈的指标^[15],但尚未见明确的临床数据支持。本研究结果显示,MRD持续阴性超过12个月的患者PFS和OS明显延长,支持将MRD阴性持续时间作为长期预后的指标。此外,我们还首次发现,MRD阴性持续6个月以上即能显著改善OS。由此可见,MRD阴性持续时间是不可忽视的重要预后因素。

检测MRD的时间节点是结果解读的最大挑战之一^[17]。传统方法是在血和尿指标转阴后进行骨髓评估,同时检测MRD^[9-10],但可能存在一定的片面性。而通过在不同时间点分析MRD状态,才有可能确定MRD检测的最佳时间^[17]。本研究对MRD的动态分析显示:MRD状态与疗效反应(特别是CR)在时间上明显不一致;MRD阴性与sCR的预后价值相当,但在本研究组患者达到sCR的患者只有29.5%,而MRD转阴患者却在70%以上,说明可能有一半以上MRD阴性患者其疗效虽未达到sCR,但预后良好,提示MRD预后评价的敏感性可能优于当前的疗效评价体系。因此,本研究结果支持将MRD检测纳入临床疗效/预后综合评价体系,并提示MRD动态监测可能更加真实地反映MRD状态及其变化。

不同治疗方案与MRD转阴率有关^[9-10]。本研究显示:以硼替佐米为基础的治疗通过延长MRD阴性持续时间延长PFS。对于不适合移植或携带高危CA的患者,MRD转阴仍能显著改善PFS。若患者MRD转阴,伴或不伴高危CA的生存无明显差异,说明MRD的预后价值可能独立于危险分层^[20],提示根据MRD状态对高危患者实行更精准的分层治疗(如巩固和维持治疗),可能避免治疗不足或过度。此外,目前的临床实践中,临床复发作为MM

再次治疗的指征可能导致治疗的滞后。本研究结果显示,MRD由阴转阳的患者预后极差,提示失去MRD阴性状态可能作为复发的早期指标,有助于选择再次治疗的时机,可望改善复发MM的预后。

综上,本研究结果表明:①进一步支持MRD状态作为重要的疗效评价指标和独立预后因素;②初治达到VGPR或以上的患者,MRD检测有助于进一步评估预后,可能具有重要的临床意义;③MRD阴性持续时间是预后评价的另一重要因素,为2016年IMWG指南中MRD阴性持续1年以上作为预后良好的指标提供了临床证据;④MRD的预后价值独立于细胞遗传学危险分层,能够预测高危MM患者的预后;⑤在预后价值相当的前提下,MRD转阴率显著高于sCR率,提示MRD的敏感性优于当前的疗效评价体系。因此,本研究结果支持将MRD(尤其是动态变化)纳入临床综合疗效、预后评价体系。

参考文献

- [1] Kumar SK, Rajkumar SV. The multiple myelomas - current concepts in cytogenetic classification and therapy [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15 (7):409-421. DOI: 10.1038/s41571-018-0018-y.
- [2] Paiva B, Puig N, Cedena MT, et al. Differentiation stage of myeloma plasma cells: biological and clinical significance [J]. *Leukemia*, 2017, 31(2):382-392. DOI: 10.1038/leu.2016.211.
- [3] 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 [J]. *Leukemia*, 2017, 31(10):2094-2103. DOI: 10.1038/leu.2017.29.
- [4] Puig N, Sarasquete ME, Balanzategui A, et al. Critical evaluation of ASO RQ-PCR for minimal residual disease evaluation in multiple myeloma. A comparative analysis with flow cytometry [J]. *Leukemia*, 2014, 28 (2):391- 397. DOI: 10.1038/leu.2013.217.
- [5] Perrot A, Lauwers-Cances V, Corre J, et al. Minimal residual disease negativity using deep sequencing is a major prognostic factor in multiple myeloma [J]. *Blood*, 2018, 132 (23):2456-2464. DOI: 10.1182/blood-2018-06-858613.
- [6] Rawstron AC, Child JA, de Tute RM, 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]. *J Clin Oncol*, 2013, 31 (20):2540-2547. DOI: 10.1200/JCO.2012.46.2119.
- [7] 邓书会, 徐燕, 隋伟薇, 等. 多参数流式细胞术检测多发性骨髓瘤患者微小残留病106例临床观察 [J]. *中华血液学杂志*, 2018, 39 (5): 376- 381. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253- 2727. 2018.05.006.
- [8] Landgren O, Devlin S, Boulad M, et al. Role of MRD status in relation to clinical outcomes in newly diagnosed multiple myeloma patients: a meta-analysis [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2016, 51(12):1565-1568. DOI: 10.1038/bmt.2016.222.
- [9] Lahuerta JJ, Paiva B, Vidriales MB, et al. Depth of Response in Multiple Myeloma: A Pooled Analysis of Three PETHEMA/GEM Clinical Trials [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35 (25):2900-2910. DOI: 10.1200/JCO.2016.69.2517.
- [10] 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 [J]. *JAMA Oncol*, 2017, 3(1):28-35. DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.3160.
- [11] Chari A, Suvannasankha A, Fay JW, et al. Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone in relapsed and/or refractory multiple myeloma [J]. *Blood*, 2017, 130 (8):974- 981. DOI: 10.1182/blood-2017-05-785246.
- [12] Harousseau JL, Avet-Loiseau H. Minimal Residual Disease Negativity Is a New End Point of Myeloma Therapy [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35 (25):2863- 2865. DOI: 10.1200/JCO.2017. 73.1331.
- [13] Paiva B, van Dongen JJ, Orfao A. New criteria for response assessment: role of minimal residual disease in multiple myeloma [J]. *Blood*, 2015, 125 (20):3059-3068. DOI: 10.1182/blood-2014-11-568907.
- [14] Kumar S, Paiva B, Anderson KC, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma [J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17 (8):e328-328e346. DOI: 10.1016/S1470-2045 (16)30206-6.
- [15] Sonneveld P, Avet-Loiseau H, Lonial S, et al. Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group [J]. *Blood*, 2016, 127 (24):2955-2962. DOI: 10.1182/blood-2016-01-631200.
- [16] Anderson KC, Auclair D, Kelloff GJ, et al. The Role of Minimal Residual Disease Testing in Myeloma Treatment Selection and Drug Development: Current Value and Future Applications [J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23 (15):3980-3993. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-2895.
- [17] Landgren O, Lu SX, Hultcrantz M. MRD Testing in Multiple Myeloma: The Main Future Driver for Modern Tailored Treatment [J]. *Semin Hematol*, 2018, 55 (1):44- 50. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2018.03.001.
- [18] Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma [J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15 (12):e538-E548. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70442-5.
- [19] 侯健, 钟璐. 加强微小残留病灶检测在多发骨髓瘤中的应用意义研究 [J]. *临床血液学杂志*, 2018, 31 (7):504-507. DOI: 10.13201/j.issn.1004-2806.2018.07.004.
- [20] Paiva B, Gutiérrez NC, Rosiñol L, et al. High-risk cytogenetics and persistent minimal residual disease by multiparameter flow cytometry predict unsustained complete response after autologous stem cell transplantation in multiple myeloma [J]. *Blood*, 2012, 119(3):687-691. DOI: 10.1182/blood-2011-07-370460.

(收稿日期:2018-10-09)

(本文编辑:刘爽)