

Tab. 4. Přehled některých probíhajících klinických hodnocení zabývajících se MRD řízenou léčbou pro nově diagnostikované pacienty (53)

Klinické hodnocení	Využití MRD – adaptované léčby	Počet pacientů	Design studie
MASTER-2 trial (NCT05231629)	MRD – přizpůsobení konsolidační léčby	300	Indukce Dara-VRd; A) MRD negativní Dara-VRd/ Dara-R nebo ASCT/Dara-R; B) MRD pozitivní ASCT/Dara-Tec nebo ASCT/Dara-R
MIDAS (NCT04934475)	(eskalace nebo deeskalace) Může různá konsolidační léčba zlepšit MRD pozitivní výsledky?	716	Indukce Isa-KRd; A) MRD negativní Isa-KRd/R nebo ASCT/Isa-KRd/R; B) MRD pozitivní ASCT/Isa-KRd/Isa-Iberdomide vs. ASCTx2/Isa-Iberdomide
PERSEUS (NCT03710603)	MRD – přizpůsobení udržovací léčby – deeskalace léčby	709	Indukce VRd ± Dara/ASCT; Udržovací léčba Dara-R nebo R; po 2 letech Dara-R udržovací léčby u MRD negativních přerušeni Dara
AURIGA (NCT03901963)	MRD – přizpůsobení udržovací léčby	214	Po ASCT u MRD pozitivních: udržovací léčba s Dara-R vs. R
OPTIMUM (NCT03941860)	Může různá konsolidační léčba zlepšit MRD pozitivní výsledky?	510	Po ASCT u MRD pozitivních: udržovací léčba s lenalidomidem s přidáním ixazomib vs. placebo
DRAMMATIC/ SWOG1803 (NCT04071457)	Ukončení udržovací léčby	1100	Udržovací léčba po ASCT s Dara-R vs. R; po 2 letech u MRD pozitivních pokračování v léčbě, u MRD negativních k pokračování vs. ukončení léčby
RADAR (ISCRTN4684186)	A) Ukončení udržovací léčby B) Eskalace léčby pro MRD pozitivní	1400	Udržovací léčba po ASCT: A) MRD negativní – 12xIsa a ukončení vs. pokračování B) u MRD pozitivních se standardním rizikem – R vs. VRd/R vs. Isa-R vs. Isa-VRd/Isa-R
REMNANT (NCT04513639)	Časná intervence při znovuobjevení se MRD pozitivity	391	Indukce a konsolidace VRdx4/ASCT/VRdx4; MRD negativní randomizováni k Dara-Kd časně (při obnově MRD) nebo později (při relapsu)

MRD – minimální reziduální onemocnění; Dara – Daratumumab; V – Velcade (bortezomib); R – Revlimid (lenalidomid); d – dexamethason; ASCT (Autologous Stem Cell Transplantation) – autologní transplantace krevetvorných buněk; Isa – Isatuximab; K – Karfilzomib

snižuje relativní riziko úmrtí o 50–60 % u pacientů v primoléčbě a o 72 % v léčbě relapsu (50).

Dosavadní nezávislé výsledky analýz jsou jednotné a potvrzují silnou asociaci MRD negativity s delším PFS a OS napříč různými stadii nemoci a jsou relevantní pro pacienty se standardním i vysokým cytogenetickým rizikem. Důležitá je standardizace a dodržení vysoké citlivosti metod, NGS nebo NGF se senzitivitou nejméně 10⁻⁵ lépe 10⁻⁶ (52). Navíc MRD negativita předčí tradiční dosažení kompletní remise (tj. negativní imunofixaci) a je přesnější pro zhodnocení efektu léčby a predikci dlouhodobého přežití.

Všechny výhody MRD potvrdila regulační autorita – FDAODAC v dubnu 2024 svým doporučením používat MRD jako nový primární výsledkový cíl, což umožní rychlejší schvalování nových léků (8).

Léčba řízená na základě stavu MRD

Blízkou budoucností se stává vedení terapie a přizpůsobení léčby u jednotlivých pacientů na základě MRD statusu. MRD se tak stává dobrým krokem ke zkvalitnění individualizované personalizované preciznější léčby. V klinických studiích se výsledek MRD využívá pro: zhodnocení efektu léčby, srovnání dvou různých léčebných režimů, přizpůsobení léčby na základě MRD statusu, ovlivnění intenzity a délky udržovací léčby, k rozhodnutí o ukončení léčby při dosažení setrvalé MRD negativity a také k časnému zahájení záchranné terapie při konverzi z MRD negativity na MRD pozitivitu.

V přehledové tabulce 4 jsou zmíněna nejvíce očekávaná využití (53). Jde především o možnost ukončení udržovací léčby při dosažení setrvalé MRD negativity, tj. při opakovaně ověřené hluboké remisi nemoci trvající déle než 12 měsíců (54–56). Dále zohlednění různé intenzity léčby v konsolidační a udržovací fázi (57, 58). V neposlední řadě časně zahájení léčby při znovuobjevení se MRD pozitivitou (59, 60).

Závěr

Pokrok v léčbě mnohočetného myelomu za posledních deset let je mimořádný. Cestu k vyléčení nemoci otevřely velmi intenzivní režimy s tandemovou transplantací již v první dekádě tohoto tisíciletí (61). Lze se oprávněně domnívat, že stávající režimy mají potenciál dosáhnout vyléčitelnosti asi u 40 % ze všech nemocných. Jistě půjde o skupinu nemocných se standardním prognostickým rizikem, kteří dosáhnou dlouhodobé MRD negativity. Je rovněž pravděpodobné, že za deset let zde budeme psát o neúčinnějších léčebných režimech, ve kterých bude zabudován reprezentant moderní imunoterapie (CART nebo bispecifické protilátky). Jejich klinické testování v první linii již intenzivně probíhá a je potřeba optimalizace a času k prověření reálného dopadu na vyléčitelnost mnohočetného myelomu. V hematologii jde o ekonomicky velmi nákladnou léčbu, kterou musíme používat vysoce efektivně. Zvýšení podílu NDMM s dlouhodobou remisí nevyžadující další léčbu je jednoznačným cílem dnešní moderní léčby.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Práce je původní a nebyla publikována ani není zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Práce vznikla za podpory Specifického VŠ výzkumu Lékařské fakulty, Ostravské univerzity pod grantovým číslem SGS15/LF/2024, dále podpořeno MZ ČR - RVO - FNOs/2024. **Poděkování:** Děkujeme všem pracovníkům zapojených do klinických studií. Zvláštní poděkování patří našim nemocným zapojeným do klinických studií. Bez nich by nebylo tak významného pokroku. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.