

循环浆细胞在多发性骨髓瘤患者中的 临床意义及预后作用

游亚曦, 罗云*

重庆医科大学附属第二医院血液内科, 重庆

收稿日期: 2024年3月6日; 录用日期: 2024年3月29日; 发布日期: 2024年4月7日

摘要

多发性骨髓瘤(Multiple myeloma, MM)是一种浆细胞恶性克隆性疾病, 仅次于淋巴瘤的第二常见的血液系统恶性肿瘤。其诊断取决于骨髓中异常单克隆浆细胞的识别, 血清或尿液中的单克隆M蛋白, 终末器官损伤的证据以及与MM一致的临床表现。尽管开发了新的靶向治疗策略, MM仍是一种不可治愈的疾病, 目前多药联合化疗后行自体造血干细胞移植仍被认为是年轻MM患者的一线标准治疗方案。MM患者的外周血可能含有循环浆细胞, 可以通过流式细胞术等多种方法检测, 循环浆细胞在骨髓瘤患者中的存在仍然是一个值得讨论的话题。因此, 本文将从循环浆细胞的检测方法、对MM患者的影响、影响循环浆细胞的因素等方面做一综述。

关键词

多发性骨髓瘤, 循环浆细胞, 克隆浆细胞

Circulating Plasma Cells in Multiple Myeloma: Clinical Implications and Prognostic Significance

Yaxi You, Yun Luo*

Department of Hematology, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Mar. 6th, 2024; accepted: Mar. 29th, 2024; published: Apr. 7th, 2024

Abstract

Multiple myeloma (MM) is a malignant clonal proliferation of plasma cells and is the second most
*通讯作者。

common haematological malignancy after lymphoma. Its diagnosis relies on the identification of abnormal monoclonal plasma cells in the bone marrow, the detection of monoclonal M protein in serum or urine, evidence of end-organ damage and the observation of clinical manifestations consistent with MM. Despite advances in targeted therapy, MM remains an incurable disease. Currently, autologous haematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) following combination chemotherapy is advocated as the frontline treatment for younger patients with MM. Circulating plasma cells (CPCs) may be present in the peripheral blood of MM patients and can be detected by methods such as flow cytometry. The presence of CPCs in myeloma patients remains controversial. Therefore, this article attempts to provide a comprehensive review of CPC detection methods, their impact on MM patients, and the factors influencing CPC levels.

Keywords

Multiple Myeloma, Circulating Plasma Cells, Clonal Plasma Cells

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 概述

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)为一种恶性克隆性浆细胞病, 发病率约占恶性肿瘤的 1%, 占血液系统肿瘤的 10%。MM 好发于中老年人, MM 患者传统化疗反应率低, 生存期不长。随着新型靶向药物如硼替佐米、卡非佐米、沙利度胺及来那度胺和大剂量化疗联合自体造血干细胞移植(auto-HSCT)在临床的广泛应用, 更多的患者产生深度、持久的缓解, 其生存期明显延长。目前多药联合化疗后行 auto-HSCT 仍被认为是符合条件的 < 65 岁 MM 患者一线标准治疗方案[1], 相当一部分患者实现了可能长达 10 年以上的持久缓解。然而, 由于疾病生物学的原因, MM 患者的存活时间存在显著差异[2] [3], 并且随着时间的推移, 部分患者终究难逃复发的命运, 难以获得更久的生存。

众所周知, 骨髓浆细胞检测是评估肿瘤负荷的一个古老标准, 也是评估 MM 患者预后和疗效的一个指标。MM 患者的外周血可能含有可检测的循环浆细胞(circulating plasma cells, CPCs), 包括正常浆细胞和异常浆细胞¹。外周血检测 CPCs 可能是一种有效的评估 MM 患者预后和疗效的一个方法。与骨髓检测相比, 外周血 CPCs 检测存在以下优势: ① 侵袭性小, 无显著创伤, 允许随着时间的推移进行频繁的分析, 对于老年或复发患者更容易接受。② CPCs 检测比骨髓穿刺更能准确反映多灶性疾病, 可以克服其空间异质性, 且 CPCs 计数更为精准。

先前有多个研究表明, CPCs 在 MM、MGUS [4]、SMM [5] [6]和淀粉样变性[7]之间有预后价值。然而, CPCs 在 MM 中的预后价值仍然存在争议。在过去的二十年中, 许多小组研究了 CPCs 在诊断中的作用。在 ASH 2021 年会上, 多个小组也提出, CPCs 被认为是 MM 的一个独立的预后因素。2022 年中国骨髓瘤诊治指南中提出, 外周血出现 ≥ 2% 浆细胞会导致 MM 患者预后变差[8]。有学者认为, MM 接受 auto-HSCT 后最终复发, 可能是由于自体移植中存在克隆浆细胞(clonal plasma cells, cPCs)。

随着包括常规形态学(CM)、免疫荧光分析(FISH)、聚合酶链式反应(PCR)、流式细胞术(FCM)等在内的高度敏感和特异的诊断方法的发展, 我们拟探索 CPCs 是否可以作为 MM 预后预测和治疗选择的生物标志物。因此, 本文将从 CPCs 的检测方法、CPCs 对 MM 患者的影响、影响 CPCs 的因素等方面做一综

¹ 本文将参考文献中出现的克隆浆细胞(clonal plasma cells)、循环肿瘤细胞(circulating tumor cells)、循环肿瘤浆细胞(circle tumor plasma cell)、循环 MM 细胞(circulating MM cell)、异常浆细胞(abnormal plasma cells), 统称为克隆浆细胞(clonal plasma cells, cPCs)。

述, 以更好地了解 CPCs 对 MM 患者疾病进展和无进展生存期(progression-free survival, PFS)、总生存期(overall survival, OS)的预后价值。

2. CPCs 如何检测

近几十年来, 已经开发并使用了不同的方法来检测浆细胞。在诊断时, 常规细胞学首次用于鉴定外周血涂片中的浆细胞, 这些计数对于 MM 和原发性浆细胞白血病(pPCL)的鉴别至关重要。An 等人[9]的检测发现, 当 CPCs 被定义为 Wright-Giemsa 染色外周血涂片上每 100 个有核细胞中有 2% 以上的浆细胞时, 在新诊断的 MM 中, CPCs 的发生率为 14.1%。

为了进一步提高检测的灵敏度和特异性, 随后开发了几种不同的常规流式细胞术(FCM)和下一代流式细胞术(NGF)以及基于聚合酶链反应(PCR)和下一代测序(NGS)技术。流式细胞术是一种荧光免疫技术, 目前已广泛应用于 MM 的诊断及微小残留病灶(MRD)的检测。根据 Kopp 等人[10]的研究数据, CD38 和 CD138 (CD38⁺⁺/CD138⁺)高水平表达的细胞被认为是浆细胞。Gajda 等[11]认为, 正常浆细胞和克隆浆细胞共表达 CD38⁺⁺⁺CD138⁺⁺CD56⁻, 缺乏 CD45、CD19、CD10、CD20 和 CD23 的细胞被认为是克隆浆细胞。在 CPCs 检测中, 通常先用 CD38/CD138 设门圈出浆细胞, 根据需求分析设门中浆细胞表面抗原如 CD38、CD138、CD56、CD45、CD19、CD10、CD20、CD23、CD117 等的表达情况, 将表型出现异常的浆细胞群定义为 cPCs。

2.1. CPCs 对 MM 的影响

2.1.1. 在新诊断的 MM 患者中采集 CPCs

An 等人[9]通过常规形态学对 767 例新诊断的 MM 患者的 CPCs 数量进行了定量, 将其临床特征与 33 例 pPCL 患者进行比较, 发现 CPCs 患者与 pPCL 有许多共同的临床特征, 尤其是与肿瘤负荷相关的临床参数, 在免疫表型和细胞遗传学中没有发现共性。且患有 CPCs 的 MM 患者的生存率与 pPCL 相当, 其中位 PFS 为 17 个月, OS 为 25 个月。

2.1.2. 在接受移植的 MM 患者中采集 CPCs

Chakraborty 和 Bae 等人的研究进一步证实了 CPCs 在评估 MM 患者预后方面的重要作用, 尤其是对于 auto-HSCT 的患者。在 Chakraborty 等人[12]的回顾性分析中, 840 名接受 auto-HSCT 治疗的 MM 患者中, 有 162 名(占 19.3%)被检测到 CPCs。这项研究发现, 有 CPCs 的患者组与无 CPCs 的患者组相比, 后者在移植后获得严格完全反应(sCR)的比例显著更高(38%对比 15%, $P = 0.001$)。此外, CPCs 存在的患者 PFS 和 OS 显著缩短, 分别为 15.1 个月和 41.0 个月, 而无 CPCs 患者的中位 PFS 和 OS 分别为 29.6 个月和未达到(P 值均 < 0.001)。另一项由 Bae 等人[13]进行的研究在 85 名患者中有 74.1% (63 名)检测到 CPCs。研究通过受试者工作特征(ROC)曲线确定了 0.02% 的 CPCs 临界值, 并据此对患者进行分组。相比于 CPCs 水平低于 0.02% 的患者组, CPCs 水平高于或等于 0.02% 的患者血红蛋白和血小板水平较低, 而钙水平、M 蛋白和骨髓 PCs 水平较高(P 值分别为 0.003、0.014、0.013、0.029 和 < 0.001)。此外, 74 例患者的生存分析显示, 具有较高 CPCs 水平的患者 PFS 和 OS 显著更短(P 值分别为 0.001 和 0.013), 表明 CPCs 水平是预测 MM 患者预后的一个重要指标。

2.2. cPCs 对 MM 的影响

2.2.1. 在新诊断的 MM 患者中采集 cPCs

在新诊断的 MM 患者中, 外周血中较高数量的 cPCs 被认为与较高水平的骨髓浸润和更差的预后特征相关[14] [15] [16] [17]。这一发现跨越了多项研究, 强调了在 MM 诊断时、自体移植前以及疾病复发阶段, 较高比例的 cPCs 是 MM 的不良预后因素, cPCs 负荷对 PFS 和 OS 有负面预后影响, 可预测侵袭性

疾病进展和总生存率降低, 这一影响与治疗反应的深度无关[12] [18] [19] [20], 并且独立于目前可用的风险分层工具。

Sanoja-Flores 等人[14]研究发现, 在 MM 中, R-ISS III 期的患者在外周血中显示出显著较高的 cPCs 计数(分别与 I 期和 II 期病例相比, $P = 0.001$ 和 $P = 0.004$)。具有低 cPCs 数的 MM 患者 2 年的 PFS 和 OS 率延长, PFS 分别为 94% 对 40% ($P = 0.014$), OS 分别为 100% 对 67% ($P = 0.03$)。同样地, Yao 等人[15]通过 10 色流式细胞术对 2018 年 11 月至 2021 年 2 月在苏州大学第一附属医院初诊的 145 例多发性骨髓瘤患者进行了回顾性分析, 其中 99 例(68.2%)检出 cPCs。研究确定了 0.165% 作为 OS 预测的最佳阈值。在 $cPCs \geq 0.165\%$ 的患者中, 中位 PFS 为 33 个月, 显著短于 $cPCs < 0.165\%$ 的患者, 而两组患者的中位 OS 均未达到; 不过, $cPCs \geq 0.165\%$ 患者的 3 年 OS 为 71%, 显著低于 $cPCs < 0.165\%$ 患者的 87% ($P = 0.003$)。这一发现也适用于接受移植治疗的患者群体, 其中高 cPCS 水平同样预示着更差的预后。

Han 等人[21]通过对 108 例新诊断的 MM 患者的回顾性分析显示, 其中 53.7% (58/108 例) 的患者检出 cPCs, 进一步研究确定了预测总生存率的最佳临界值为 0.105%。这项研究还发现, R-ISS 分期较高的患者似乎有更多的 cPCs, 进一步证明了 cPCs 水平 $\geq 0.105\%$ 是不良结局的独立危险因素($P < 0.001$)。Bertamini 等人[16]的一项多中心前瞻性试验对 401 例 MM 患者进行了 cPCs 分析, 并确定了 0.07% 的最佳 cPCs 临界值(约 5 cells/ μ L)。其研究发现, cPCs 高的患者比 cPCs 低的患者 PFS (HR, 2.61; 95% CI, 1.49 to 2.97, $P < 0.001$) 和 OS (HR, 2.61; 95% CI, 1.49 to 4.56; $P < 0.001$) 明显更短, 并且 cPCs 百分比与骨髓浆细胞百分比呈中度相关($r = 0.38$)。Xia 等人[22]的研究纳入了 301 例 MM 患者, 展示了 cPCs 定量分析在反映肿瘤负荷、诊断时及治疗后评估治疗反应和预后结果方面的有效性。特别是当诊断时 $cPCs \geq 0.105\%$ 或治疗后可检测到 cPCs 时, 表明了对治疗的反应不佳和不良结果, 支持了将 cPCs 纳入 R-ISS 以实现更准确的风险分层的观点。也有学者认为由形态学决定的 $\geq 2\%$ 的 cPCs 可能不是不良预后的独立预测因子, 但这一指标可能对于 MM 患者的风险分层和预后评估具有潜在的价值[23]。

2.2.2. 在接受移植的 MM 患者中采集 cPCs

在接受移植的 MM 患者中, 早期研究在低强度诱导方案时代已经发现移植中的 cPCs 污染水平是骨髓瘤复发和进展的一个预示因素[24]。Gertz 等人[25]在 1990 年代对 33 名 MM 患者进行的一项前瞻性分析揭示了这一发现的重要性: 在干细胞采集时, 血液中 cPCs 增加($\geq 0.2 \times 10^6/L$)的 18 名患者中有 15 例发生了复发, 其中这 18 例的中位 PFS 为 6.2 个月, 相比之下, $cPCs < 0.2 \times 10^6/L$ 的 15 名患者中有 7 例复发, 其中位 PFS 为 22.5 个月($P = 0.008$)。这项研究强调了自体移植中 cPCs 较高的 MM 患者的中位 PFS 显著短于 cPCs 较低或无 cPCs 的患者。此外, 尽管循环浆细胞阳性患者的 OS 有缩短的趋势, 但统计学意义不明显($P = 0.078$)。在接受 auto-HSCT 的 MM 患者中, cPCs 的存在与较差的 PFS 高度相关, 尽管对 OS 的影响不明显。López-Pérez 等人[26]发现移植中无克隆细胞污染的 MM 患者更有可能在移植后获得 CR (64% vs 17%, $P = 0.02$), 其 PFS(40 个月 vs 20 个月, $P = 0.03$) 和 OS (诊断后 5 年的总生存期分别为 83% 和 36%, $P = 0.01$) 也 longer。即便在新的药物和维持策略出现之后, 自体外周血干细胞采集时 cPCs 的存在仍然是早期复发或死亡风险的一个负面预后因素, 特别是在采集时达到非常好的部分缓解(VGPR) 或更好状态的患者中, cPCs 的影响最为显著[27]。

Vogel 等人[28]的研究中报道了自体移植中高 cPCs 污染($>4.5 \times 10^5/kg$)对接受 auto-HSCT 的骨髓瘤患者的反应率和 PFS 的影响。他们的发现表明, 移植中高污染的患者在高剂量化疗后具有早期疾病进展的高风险; 高污染组患者的中位 PFS 为 14 个月, 显著低于低污染组的 26 个月($P = 0.0096$)。Kopp 等人[10]的随访数据进一步展示了移植污染对 OS 的影响, 发现大剂量化疗后外周血干细胞移植污染 $> 4.5 \times 10^5/kg$ 的患者 OS 显著降低($P = 0.0012$), 尽管 PFS 较短, 但并未达到统计学显著性($P = 0.15$)。Gajda

等人[11]报告 cPCs 高于 $2.96 \times 10^6/\text{kg}$ 与较短的 PFS 和 OS 相关, 揭示了 cPCs 数量与死亡或进展风险之间存在时间依赖性关系。在 auto-HSCT 后存活超过一年的患者中, 每增加 1×10^6 cPCs 数, 死亡风险增加 13% ($P < 0.01$), 而在 auto-HSCT 后第二年, 这种负面影响没有发现($P = 0.7$)。对于 PFS 而言, 虽然在 auto-HSCT 后的第 1 年和第 2 年中, 进展的风险并不显著, 没有发现统计学意义, 但在第 3 年后, 观察到较高 cPCs 数的积极作用($P < 0.054$) [11]。Ho 等人[29]没有证实移植物 MRD 和 auto-HSCT 后存活率之间的相关性, 这可能是由于所使用的方法是克隆 IgH CDR3 基因排列。

Peceliunas [30]和 Vagnoï [31]等人发现, 在 MM 患者中, cPCs 状态与肿瘤进展时间(TTP)有关, 但与 OS 无明显联系。Kostopoulos 等人[32]使用高度敏感的 NGF 方法前瞻性评估了 199 例患者干细胞移植污染的临床影响, 结果显示干细胞移植中 cPCs 污染与患者对诱导治疗的反应较差及出现不良反应相关。在移植物污染的患者中, 延迟或无法实现 CR 和 MRD 阴性的风险显著更高, cPCs + 移植物使 auto-HSCT 后未达到或延迟达到 CR 和 MRD 阴性的患者风险分别增加了 2 倍和 2.8 倍。尽管对于 PFS 和 OS 的存活分析, 两组在 22 个月的随访期内均未达到中位进展时间, 但未受污染移植患者显示出更长无复发期的趋势。由于在随访期内因 MM 进展而死亡的患者人数极少($n = 8$), 两组的 OS 未显示出任何差异。Pasvolsky 等人[33]通过对 416 例接受了 auto-HSCT 的 MM 患者的回顾性分析发现, 自体移植含 cPCs 的患者不太可能在移植后实现 MRD 阴性的完全缓解($P < 0.001$), 并且 cPCs + 组的中位 PFS 和 OS 显著缩短($P < 0.001$)。

2.2.3. cPCs 对复发 MM 患者的影响

Gonsalves 等人[34]的工作进一步证实了复发 MM 患者比平台期患者更可能出现 cPCs ($P < 0.001$)。这项研究中包括 145 名复发 MM 患者, 其结果表明在复发 MM 患者中, cPCs 的存在预示着更差的结果。

3. CPCs 的形成及影响因素

Bruno Paiva 等人[35]的研究深入分析了 cPCs 的特性, 发现其特征包括整合素相关分子(如 CD11a/CD11c/CD29/CD49d/CD49e)、粘附因子(如 CD33/CD56/CD117/CD138)和活化分子(如 CD28/CD38/CD81)的表达下调。这一表达模式的改变减少了 cPCs 对骨髓基质细胞微环境的依赖性, 从而增强了它们在外周血中的传播能力。此外, Xia 等人[22]的研究揭示, 携带特定基因突变(如 TP53、BRAF、DNMT3A、TENT5C)以及涉及 IL-6/JAK/STAT3 通路的患者, 往往呈现更高的 cPCs 水平。基因富集分析进一步表明, 与染色体调节和细胞粘附相关的途径可能是 cPCs 形成的潜在机制。

有趣的是, 有研究[31]表明, cPCs 的水平在很大程度上似乎独立于 ISS 和 DS 分期。Kostopoulos 等人[32]的研究指出, 干细胞移植中 cPCs 污染的存在与患者的基线临床和预后参数无明显关联, 包括细胞遗传学和/或 ISS 分期。他们发现, 与干细胞移植污染相关的唯一基线参数是血清 β_2 -微球蛋白水平的升高和较高的骨髓浸润率。然而, 其他研究发现 cPCs 的存在与 DS [9]和 ISS [9] [12] [34]分期密切相关, Li 等人[19]的评估显示 cPCs 的存在与 ISS 分期的增加显著相关, 但与 DS 分期的关系不大。这可能是由于 ISS 分期主要反映疾病的侵袭性, 而 DS 分期更多反映肿瘤负荷。由于 MM 治疗可以显著降低肿瘤负荷, 因此削弱 DS 分期的重要性。

在 Pasvolsky 等人[33]的研究中, 没有观察到使用化疗进行干细胞动员和仅使用生长因子动员在 cPCs 阳性率上存在差异。但是其研究发现接受 VRD 治疗方案的患者在自体移植中 cPCs 的阴性率较高。然而, Bal 等人[36]指出与 VRD 相比, KRd 治疗方案能够获得更高纯度的移植, 与更深度的治疗反应一致。

4. 总结

本综述深入探讨了循环浆细胞在多发性骨髓瘤患者中的存在和水平, 及其与患者预后的紧密关联性。研究证实, CPCs 的高水平与较短的 PFS 和 OS 相关, 凸显了 CPCs 作为预测 MM 不良预后的重要生物标

志物的潜力。对于 CPCs 污染严重的患者, 体外清除[11]策略可能提供一种改善预后的途径, 但是目前较少的研究未显现出 CPCs 清除明显的优势, 需要更多的大型前瞻性研究进一步验证。

CPCs 测量不仅为疾病进展和治疗效果提供了评估工具, 还对治疗决策过程有重要影响。尽管技术的限制和结果的变异性要求在将 CPCs 检测应用于临床实践前进行更多的标准化工作和深入研究, 但其为 MM 患者管理和预后评估提供的价值不容忽视。

在未来, 随着检测技术的进步和对 CPCs 生物学特性的更深入了解, 我们期待 CPCs 在 MM 患者个体化治疗计划中扮演更加重要的角色。特别是在精准医疗和靶向治疗策略不断发展的背景下, CPCs 的定量分析可能成为优化治疗方案、监测疾病反应以及预测复发风险的重要工具。因此, 加强对 CPCs 在 MM 中作用机制的研究, 将为开发新的治疗靶点和提高患者生存质量提供科学依据。

综上所述, CPCs 在 MM 诊断、治疗和预后评估中的重要性日益凸显。未来研究应聚焦于优化 CPCs 的检测方法, 探索其与 MM 疾病特性之间的复杂关系, 以及在临床实践中的应用潜力, 从而为 MM 患者提供更加个性化和有效的治疗策略。

参考文献

- [1] Callander, N.S., Baljevic, M., Adekola, K., *et al.* (2022) NCCN Guidelines® Insights: Multiple Myeloma, Version 3.2022: Featured Updates to the NCCN Guidelines. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, **20**, 8-19. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2022.0002>
- [2] Joshua, D.E., Bryant, C., Dix, C., *et al.* (2019) Biology and Therapy of Multiple Myeloma. *Medical Journal of Australia*, **210**, 375-380. <https://doi.org/10.5694/mja2.50129>
- [3] 郝牧, 邱录贵. 多发性骨髓瘤肿瘤生物学研究进展[J]. 中国细胞生物学学报, 2022, 44(1): 111-119.
- [4] Kumar, S., Rajkumar, S.V., Kyle, R.A., *et al.* (2005) Prognostic Value of Circulating Plasma Cells in Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. *Journal of Clinical Oncology*, **23**, 5668-5674. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.03.159>
- [5] Bianchi, G., Kyle, R.A., Larson, D.R., *et al.* (2013) High Levels of Peripheral Blood Circulating Plasma Cells as a Specific Risk Factor for Progression of Smoldering Multiple Myeloma. *Leukemia*, **27**, 680-685. <https://doi.org/10.1038/leu.2012.237>
- [6] Gonsalves, W.I., Rajkumar, S.V., Dispenzieri, A., *et al.* (2017) Quantification of Circulating Clonal Plasma Cells via Multiparametric Flow Cytometry Identifies Patients with Smoldering Multiple Myeloma at High Risk of Progression. *Leukemia*, **31**, 130-135. <https://doi.org/10.1038/leu.2016.205>
- [7] Pardanani, A., Witzig, T.E., Schroeder, G., *et al.* (2003) Circulating Peripheral Blood Plasma Cells as a Prognostic Indicator in Patients with Primary Systemic Amyloidosis. *Blood*, **101**, 827-830. <https://doi.org/10.1182/blood-2002-06-1698>
- [8] 中国医师协会血液科医师分会, 中华医学会血液学分会. 中国多发性骨髓瘤诊治指南(2022 年修订) [J]. 中华内科杂志, 2022, 61(5): 480-487.
- [9] An, G., Qin, X., Acharya, C., *et al.* (2015) Multiple Myeloma Patients with Low Proportion of Circulating Plasma Cells Had Similar Survival with Primary Plasma Cell Leukemia Patients. *Annals of Hematology*, **94**, 257-264. <https://doi.org/10.1007/s00277-014-2211-0>
- [10] Kopp, H.G., Yildirim, S., Weisel, K.C., *et al.* (2009) Contamination of Autologous Peripheral Blood Progenitor Cell Grafts Predicts Overall Survival after High-Dose Chemotherapy in Multiple Myeloma. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, **135**, 637-642. <https://doi.org/10.1007/s00432-008-0499-7>
- [11] Waszczuk-Gajda, A., Feliksbrodt-Bratosiewicz, M., Król, M., *et al.* (2018) Influence of Clonal Plasma Cell Contamination of Peripheral Blood Stem Cell Autografts on Progression and Survival in Multiple Myeloma Patients after Autologous Peripheral Blood Stem Cell Transplantation in Long-Term Observation. *Transplantation Proceedings*, **50**, 2202-2211. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2018.02.131>
- [12] Chakraborty, R., Muchtar, E., Kumar, S.K., *et al.* (2016) Risk Stratification in Myeloma by Detection of Circulating Plasma Cells Prior to Autologous Stem Cell Transplantation in the Novel Agent Era. *Blood Cancer Journal*, **6**, e512. <https://doi.org/10.1038/bcj.2016.117>
- [13] Bae, M.H., Park, C.J., Kim, B.H., *et al.* (2018) Increased Circulating Plasma Cells Detected by Flow Cytometry Predicts Poor Prognosis in Patients with Plasma Cell Myeloma. *Cytometry Part B: Clinical Cytometry*, **94**, 493-499.

- <https://doi.org/10.1002/cyto.b.21606>
- [14] Sanoja-Flores, L., Flores-Montero, J., Garcés, J.J., *et al.* (2018) Next Generation Flow for Minimally-Invasive Blood Characterization of MGUS and Multiple Myeloma at Diagnosis Based on Circulating Tumor Plasma Cells (CTPC). *Blood Cancer Journal*, **8**, Article No. 117. <https://doi.org/10.1038/s41408-018-0153-9>
- [15] Yao, W., Yang, H., You, H., *et al.* (2023) The Prognostic Significance of Circulating Plasma Cells in Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients. *Frontiers in Oncology*, **13**, Article 1266868. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1266868>
- [16] Bertamini, L., Oliva, S., Rota-Scalabrini, D., *et al.* (2022) High Levels of Circulating Tumor Plasma Cells as a Key Hallmark of Aggressive Disease in Transplant-Eligible Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *Journal of Clinical Oncology*, **40**, 3120-3131. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.01393>
- [17] Kostopoulos, I.V., Ntanasis-Stathopoulos, I., Rousakis, P., *et al.* (2023) Circulating Plasma Cells in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Prognostic and More. *Journal of Clinical Oncology*, **41**, 708-710. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.01606>
- [18] Chakraborty, R. and Lentzsch, S. (2022) Circulating Tumor Cell Burden as a Component of Staging in Multiple Myeloma: Ready for Prime Time? *Journal of Clinical Oncology*, **40**, 3099-3102. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.01040>
- [19] Li, J., Wang, N., Tesfaluul, N., *et al.* (2017) Prognostic Value of Circulating Plasma Cells in Patients with Multiple Myeloma: A Meta-Analysis. *PLOS ONE*, **12**, e0181447. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0181447>
- [20] Chakraborty, R., Mughtar, E., Kumar, S.K., *et al.* (2017) Serial Measurements of Circulating Plasma Cells before and after Induction Therapy Have an Independent Prognostic Impact in Patients with Multiple Myeloma Undergoing Up-front Autologous Transplantation. *Haematologica*, **102**, 1439-1445. <https://doi.org/10.3324/haematol.2017.166629>
- [21] Han, W., Jin, Y., Xu, M., *et al.* (2021) Prognostic Value of Circulating Clonal Plasma Cells in Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *Hematology*, **26**, 510-517. <https://doi.org/10.1080/16078454.2021.1948208>
- [22] Xia, Y., Shen, N., Zhang, R., *et al.* (2023) High-Risk Multiple Myeloma Predicted by Circulating Plasma Cells and Its Genetic Characteristics. *Frontiers in Oncology*, **13**, Article 1083053. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1083053>
- [23] Tian, M., Liang, X., Xu, W., *et al.* (2023) More than 2% Circulating Plasma Cells as a Prognostic Biomarker in a Large Cohort of Patients with Newly-Diagnosed Multiple Myeloma. *Annals of Hematology*, **102**, 2943-2945. <https://doi.org/10.1007/s00277-023-05362-8>
- [24] Dreyfus, F., Ribrag, V., Leblond, V., *et al.* (1995) Detection of Malignant B Cells in Peripheral Blood Stem Cell Collections after Chemotherapy in Patients with Multiple Myeloma. *Bone Marrow Transplantation*, **15**, 707-711.
- [25] Gertz, M., Witzig, T., Pineda, A., *et al.* (1997) Monoclonal Plasma Cells in the Blood Stem Cell Harvest from Patients with Multiple Myeloma Are Associated with Shortened Relapse-Free Survival after Transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, **19**, 337-342. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1700670>
- [26] López-Pérez, R., García-Sanz, R., González, D., *et al.* (2000) The Detection of Contaminating Clonal Cells in Apheresis Products Is Related to Response and Outcome in Multiple Myeloma Undergoing Autologous Peripheral Blood Stem Cell Transplantation. *Leukemia*, **14**, 1493-1499. <https://doi.org/10.1038/sj.leu.2401862>
- [27] Cowan, A.J., Stevenson, P.A., Libby, E.N., *et al.* (2018) Circulating Plasma Cells at the Time of Collection of Autologous PBSC for Transplant in Multiple Myeloma Patients Is a Negative Prognostic Factor Even in the Age of Post-Transplant Maintenance Therapy. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, **24**, 1386-1391. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.02.017>
- [28] Vogel, W., Kopp, H.G., Kanz, L., *et al.* (2005) Myeloma Cell Contamination of Peripheral Blood Stem-Cell Grafts Can Predict the Outcome in Multiple Myeloma Patients after High-Dose Chemotherapy and Autologous Stem-Cell Transplantation. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, **131**, 214-218. <https://doi.org/10.1007/s00432-004-0635-y>
- [29] Ho, J., Yang, L., Banihashemi, B., *et al.* (2009) Contaminating Tumour Cells in Autologous PBSC Grafts Do Not Influence Survival or Relapse Following Transplant for Multiple Myeloma or B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma. *Bone Marrow Transplantation*, **43**, 223-228. <https://doi.org/10.1038/bmt.2008.318>
- [30] Peceliunas, V., Janiulioniene, A., Matuzeviciene, R., *et al.* (2012) Circulating Plasma Cells Predict the Outcome of Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *Leukemia & Lymphoma*, **53**, 641-647. <https://doi.org/10.3109/10428194.2011.627481>
- [31] Vagnoni, D., Travaglini, F., Pezzoni, V., *et al.* (2015) Circulating Plasma Cells in Newly Diagnosed Symptomatic Multiple Myeloma as a Possible Prognostic Marker for Patients with Standard-Risk Cytogenetics. *British Journal of Haematology*, **170**, 523-531. <https://doi.org/10.1111/bjh.13484>
- [32] Kostopoulos, I.V., Eleutherakis-Papaiakovou, E., Rousakis, P., *et al.* (2021) Aberrant Plasma Cell Contamination of Peripheral Blood Stem Cell Autografts, Assessed by Next-Generation Flow Cytometry, Is a Negative Predictor for Deep Response Post Autologous Transplantation in Multiple Myeloma; A Prospective Study in 199 Patients. *Cancers*, **13**,

- Article 4047. <https://doi.org/10.3390/cancers13164047>
- [33] Pasvolsky, O., Milton, D.R., Rauf, M., *et al.* (2023) Impact of Clonal Plasma Cells in Autografts on Outcomes in High-Risk Multiple Myeloma Patients. *Blood Cancer Journal*, **13**, Article No. 68. <https://doi.org/10.1038/s41408-023-00842-6>
- [34] Gonsalves, W.I., Morice, W.G., Rajkumar, V., *et al.* (2014) Quantification of Clonal Circulating Plasma Cells in Relapsed Multiple Myeloma. *British Journal of Haematology*, **167**, 500-505. <https://doi.org/10.1111/bjh.13067>
- [35] Paiva, B., Paino, T., Sayagues, J.M., *et al.* (2013) Detailed Characterization of Multiple Myeloma Circulating Tumor Cells Shows Unique Phenotypic, Cytogenetic, Functional, and Circadian Distribution Profile. *Blood*, **122**, 3591-3598. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-06-510453>
- [36] Bal, S., Landau, H.J., Shah, G.L., *et al.* (2020) Stem Cell Mobilization and Autograft Minimal Residual Disease Negativity with Novel Induction Regimens in Multiple Myeloma. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, **26**, 1394-1401. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2020.04.011>