

Ixazomib – lenalidomid – dexametazon u silně předléčených pacientů s mnohočetným myelomem – soubor kazuistik

Ixazomib – lenalidomide – dexamethason in heavily pretreated multiple myeloma patients – case reports

Štork M.

Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

Souhrn

Východiska: Volba léčby u pacientů s agresivním mnohočetným myelomem (MM), rezistentním na několik léčebných modalit, je v podmínkách reálné klinické praxe velmi obtížná. Ixazomib je perorální inhibitor proteazomu druhé generace. V kombinaci s lenalidomidem a dexametazonem je účinným a nízké toxickým léčebným režimem pro pacienty s relabovaným či refrakterním MM. **Pozorování:** Prezentované kazuistiky dvou pacientů s agresivním průběhem MM demonstrují překvapivou účinnost tohoto režimu. **Závěr:** Opakovaná léčba kombinací inhibitorů proteazomu (ixazomib) a imunomodulačních léků (lenalidomid) může u některých pacientů vést k výraznému klinickému benefitu a měla by být zvažována i u pacientů s vyčerpanými léčebnými možnostmi.

Klíčová slova

mnohočetný myelom – ixazomib – leukemie – plazmocytom – retreatment

Summary

Background: The treatment of aggressive multiple myeloma (MM) patients, resistant to several treatment modalities, is very difficult in the real-world-evidence conditions. Ixazomib is a second-generation oral proteasome inhibitor. In combination with lenalidomide and dexamethasone, it is an effective and low-toxic treatment regimen for patients with relapsed or refractory MM. **Observation:** The presented case reports of two patients with an aggressive course of MM demonstrate the surprising effectiveness of this regimen. **Conclusion:** Repeated treatment with a combination of proteasome inhibitors (ixazomib) and immunomodulatory drugs (lenalidomide) may lead to significant clinical benefit in some patients and should be considered even in end-stage disease patients.

Key words

multiple myeloma – ixazomib – leukemia – plasmacytoma – retreatment

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare that they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



MUDr. Martin Štork, Ph.D.
Interní hematologická a onkologická klinika
FN Brno
Jihlavská 20
625 00
e-mail: stork.martin@fnbrno.cz

Obdrženo/Submitted: 14. 2. 2023

Přijato/Accepted: 23. 2. 2023

doi: 10.48095/ccko2023150

Úvod

Mnohočetný myelom (MM) je druhé nejčastější maligní onemocnění krvinek. Průměrná incidence MM v Evropě je 5/100 000 osob/rok [1]. Symptomatický MM je definován jako onemocnění s více než 10 % klonálních plazmatických buněk v kostní dřeni společně se známkami orgánového poškození. Orgánové poškození myelomem je popisováno akronymem CRAB (z anglického C – hyperCalcemia, R – Renal involvement, A – anemia, B – Bone lesions). MM je velmi heterogenní onemocnění a jeho průběh může být velmi rozdílný. V některých případech může dojít k leukemizaci maligních plazmocytů do periferní krve, či jejich růstu mimo kostní dřeň ve formě plazmocytomů (paramedulární – asociované s kostními ložisky, extramedulární – v měkkých tkáních) [2,3].

Rutinní a široké využití inhibitorů proteazomu (proteasome inhibitors – PI), imunomodulačních léků (IMiD) a anti-CD38 monoklonálních protilátek dramaticky zlepšilo prognózu pacientů s MM [4–8]. I v rámci jednotlivých lékových skupin, jako jsou PI, lze za poslední dvě dekády vidět určitý trend vývoje. První ze zástupců PI, bortezomib, je podáván parenterálně a jeho klinicky nejzásadnějším nežádoucím účinkem je senzomotorická polyneuropatie, která li-

mituje dlouhodobé užívání [10,11]. Zástupce druhé generace PI, karfilzomib, je sice taktéž parenterálním lékem, nicméně již není neurotoxický a v řadě indikací má vyšší účinnost než bortezomib. Jeho hlavním limitujícím nežádoucím účinkem je kardiotoxicita, manifestovaná nejčastěji hypertenzí, dušností až známkami srdečního selhání [7,11,12]. Ixazomib, taktéž zástupce druhé generace PI, kombinuje absencí neurotoxicity či kardiotoxicity s možností perorálního podání. Ixazomib v kombinaci s lenalidomidem a dexametazonem demonstroval svou efektivitu u pacientů s relabovaným či refrakterním MM v registrační klinické studii Tourmaline-MM1 [13,14] a též v řadě „real-world-evidence“ analýz [15–18].

I přes mimořádné pokroky v léčbě a řadě dostupných nových léků, pacienti s MM po čase progredují a jejich onemocnění se stává rezistentním na léčbu [2]. V současné době jsou pacienti progredující současně na PI, IMiD a anti-CD38 monoklonální protilátce označováni jako trojitě refrakterní. Jejich prognóza je vážná (medián OS < 12 měsíců) [19,20] a za veskrze efektivní léčebnou modalitu pro tyto pacienty se nyní považuje moderní imunoterapie (bispecifické monoklonální protilátky a CAR-T lymfocyty) [21–23]. V reálných podmínkách klinické praxe v ČR v roce 2023 je imunoterapie u MM vázaná pouze na klinické studie, což zásadně komplikuje její širší použití [24].

Tento článek popisuje použití kombinace ixazomib – lenalidomid – dexametazon u dvou pacientů s agresivním MM a předchozí léčbou PI, IMiD a anti-CD38 monoklonální protilátkou.

Kazuistika 1

Prvním případem je muž (nar. 1971) vstupně bez komorbidit či významné rodinné anamnézy, kterému by diagnostikován symptomatický MM v 45 letech. Onemocnění produkovalo monoklonální imunoglobulin (Ig) typu A kappa (IgA kappa 39,3 g/l, volné lehké řetězce (free light chain – FLC) Ig kappa 7 868 mg/l, FLC lambda 0,94 mg/l) a manifestovalo se difúzním osteolytickým procesem, hyperkalcémií (3,15 mmol/l) a anemií (Hb 92,0 g/l). Zobrazovací vy-

šetření (celotělová MR) neprokázalo přítomnost paramedulárního či extramedulárního plazmocytomu. Dle mezinárodního stagingového systému (International Staging System – ISS) se jednalo o stadium 3. Aspirací kostní dřene bylo prokázáno 39,4 % klonálních plazmatických buněk, cytogenetické vyšetření (fluorescenční *in situ* hybridizace) neprokázalo delecí 13q14, delecí 17p, amplifikaci 1q21 ani abnormality genu pro IgH. Léčba byla zahájena režimem bortezomib – thalidomid – dexametazon. Po 5. cyklech léčby onemocnění progredovalo a byla akutně provedena mobilizace a separace periferních hemopoetických kmenových buněk. Autologní transplantace hemopoetických kmenových buněk (autologous stem cell transplant – ASCT) byla provedena po přípravném režimu melfalan 200 mg/m². Pacient po ASCT dosáhl parciální remise a vzhledem k tehdejšímu úhradovému podmínkám nebyla podávána udržovací léčba lenalidomidem.

Pacient po 3 měsících po ASCT progreduje a byl zařazen do klinické studie fáze III (CA209-602) hodnotící nivolumab – pomalidomid – dexametazon. Pacient při této léčbě dosáhl parciální remise, léčba byla zatížena několika epizodami závažnější neutropenie (grade 3) a po 19 měsících pacient progredoval. Pro indolentní charakter progresu a na pacientovo přání byl sledován bez léčby 36 měsíců (watch and wait). Pro náhlý vzestup volných lehkých řetězců byla po této periodě zahájena léčba anti-CD38 protilátkou kombinací daratumumab – lenalidomid – dexametazon. Během této léčby dosáhl parciální remise, z nežádoucích účinků měl opakovaně lehčí respirační infekci (grade 2) a po 7 měsících progredoval. Progrese onemocnění byla manifestována novým ložiskem obratle Th6 s paramedulárním plazmocytomem expandujícím do páteřního kanálu a utlačujícím durální vak (obr. 1). Klinicky se tento nálezní manifestoval silnou bolestí zad a paresteziemi s propagací do obou dolních končetin. Neurologickým vyšetřením nebyl prokázán senzorycký či motorický deficit. Pro tento nálezní byl pacient přijat k provedení druhé akutní ASCT. Pro přetrvávající potíže byla do 2 měsíců provedena kon-



Obr. 1. MR hrudní páteře – T1 vážený obraz, sagitální rovina. V oblasti Th6 paramedulární plazmocytom s útlakem durálního vaku. (S laskavým svolením zapůjčila MUDr. Hana Kvasničková, Affidea Brno s.r.o.).

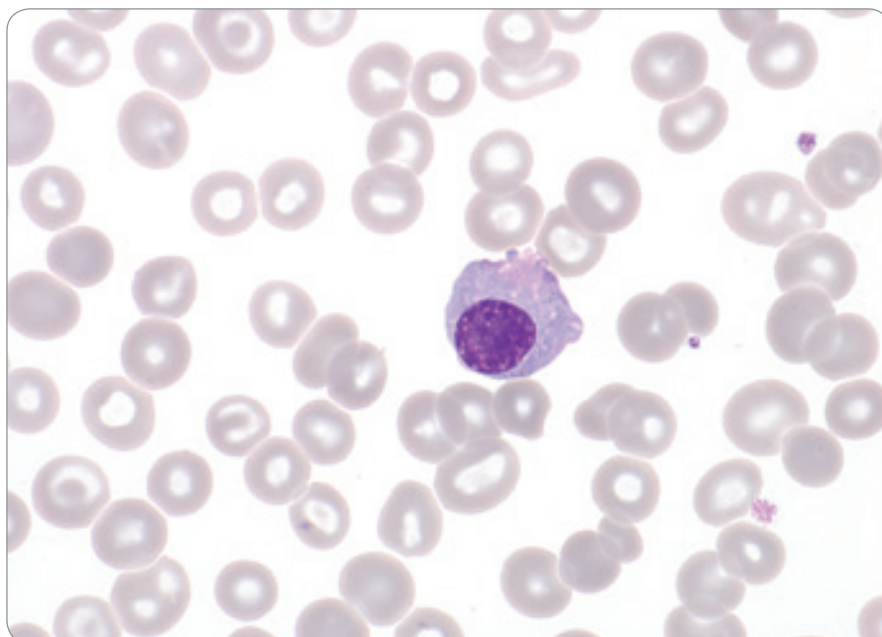
trolní MR v těže oblasti. Vyšetření prokázalo stejný rozsah paramedulárního plazmocytomu, bez reakce na proběhlou ASCT, tedy hodnoceno jako stabilní onemocnění.

Pro opětovný vzestup paraproteinu byla nutnost zahájení další protinádorové léčby. Pro vyčerpané léčebné možnosti byla pacientovi schválena léčba ixazomibem v kombinaci s lenalidomidem a dexametazonem. Po 4 měsících léčby bylo dosaženo parciální remise, která přetrvává dosud (12 měsíců). Během léčby pacient prodělal těžkou pneumonií způsobenou *Legionella pneumophila*, vyžadující intenzivní léčbu za hospitalizace. Je důležité zmínit, že závažnost průběhu této infekce byla ovlivněna opakovaným odmítáním hospitalizace a adekvátní léčby ze strany pacienta v iniciální fázi infekce. Tato komplikace nebyla ošetřujícím onkologem posuzovaná jako související s léčbou ixazomibem.

Po překonání infekce také vymizely bolesti zad a parestezie spojené s útlakem neurostruktur plazmocytomem. Pacient s přijatelnou kvalitou života (skóre ECOG 1, KI 80 %) dochází na pravidelné měsíční ambulantní kontroly na naši myelomovou ambulanci. Jiné typické nežádoucí účinky (nevolnosti, zácpa, vyrážka) nebyly u pacienta dokumentovány.

Kazuistika 2

Druhým případem je žena (nar. 1971) bez komorbidit, jejíž matka zemřela na amyotrofickou laterální sklerózu. Pacientce byl diagnostikován symptomatický MM ve 49 letech. Onemocnění neprodukovalo kompletní molekulu imunoglobulinu, pouze FLC kappa (FLC kappa > 18 000 mg/l, FLC lambda 0,8 mg/l) a způsobovalo pacientce akutní renální insuficienci. Dále měla pacientka mnohočetné kompresivní fraktury hrudní a bederní páteře, bez kořenevého dráždění a rovněž hyperkalcemii (3,4 mmol/l) a anemii (Hb 75,0 g/l). Dle ISS se jednalo o stadium 3. Vstupní cytogenetické vyšetření kostní dřeně prokázalo *del13q14*, *t(11;14)* a delecii distální části genu pro IgH. Nebyla prokázána *del17p* či abnormality chromozomu 1 (*amp1q21* či *del1p32*). V kostní dřeni byl nález 61 % klonálních plazmocytů,



Obr. 2. Mikroskopický obraz periferní krve, zvětšení 1 000×, barvení May-Grünwald-Giemsa. Plazmatická buňka v periferním nátěru.

v periferní krvi bylo nalezeno 13 % plazmocytů téhož imunofenotypu (obr. 2). Provedená PET/MR neprokázala přítomnost paramedulárního či extramedulárního plazmocytomu. Léčba byla zahájena kombinací bortezomib – doxorubicin – dexametazon ve standardním týdenním dávkování. Po dvou podaných cyklech však pacientka progreduje (elevace FLC). Vzhledem k celkovému stavu pacientky a zhoršování akutní renální insuficiencie bylo kolektivně rozhodnuto o neprovedení mobilizace a sběru periferních kmenových hemopoetických buněk a následně ASCT. Léčba byla urgentně změněna na daratumumab – lenalidomid – dexametazon. Pacientka během 1. cyklu dosáhla parciální remise a po 9 měsících velmi dobré parciální remise. Léčba byla komplikována závažnou hematologickou toxicitou (trombopenie a neutropenie, grade 3) a infekcemi (respirační infekce grade 2). Z těchto důvodů byla léčba lenalidomidem po 8 měsících přerušena. Pacientka po 17 měsících léčby daratumumabem progredovala (asymptomatická elevace FLC). V době progresu nebylo přítomné nové orgánové poškození MM či leukemizace onemocnění. U pacientky byla zahájena léčba kombinací ixazomib – lenalidomid – dexametazon. Léčba byla velmi

dobře tolerována, bez žádných závažných (grade 3 a horších) nežádoucích účinků. U pacientky bylo přítomno několik lehkých respiračních infekcí (grade 1–2), především v zimním období. Jiná toxicita (gastrointestinální či kožní) nebyla dokumentována. Ihned po zahájení léčby bylo dosaženo stabilizace onemocnění a po dobu 10 měsíců nadále pacientka neprogredovala. Potenciální zvažovanou léčebnou alternativou pro tuto pacientku by byl pokus o mobilizaci a separaci periferních kmenových buněk a následnou tandemovou ASCT či kombinaci ASCT a allogenní transplantace hemopoetických kmenových buněk, v případě shodného příbuzného dárce nemyeloablativní režim s redukovanou intenzitou [25].

Diskuse

V současnosti jsou v ČR nepoužívanější režimy v indukční terapii nově diagnostikovaného MM kombinované protokoly s PI a IMID [26–28]. Pro relabované onemocnění je nyní jedním z nejčastěji používaných léků anti-CD38 protilátka daratumumab v kombinaci s lenalidomidem či bortezomibem [4,29]. Tato léčebná strategie dokáže u většiny (60–80 %) nemocných dosáhnout remise onemocnění trvajících několik let [4,26–29].

Část pacientů se tomuto schématu bohužel vymyká [2,30]. U těchto pacientů je v reálné klinické praxi často velmi obtížné volit správnou strategii léčby.

U některých pacientů můžeme použít v relapsu záchrannou ASCT [31], konvenční cytostatická terapie bývá obvykle málo účinná a je často zatížena neakceptovatelnou toxicitou [31]. Zařazení všech refrakterních pacientů do klinických studií není možné [24]. Z tohoto důvodu je často jedinou možnou strategií použití opakované léčby dříve použitými léčebnými modalitami. Při akceptovatelné toxicitě tato strategie v reálné klinické praxi může vést ke klinickému benefitu a rovněž sloužit jako přemostění k jiné, doposud nedostupné, léčebné modalitě [33,34]. Možné vysvětlení efektivity této strategie na buněčné úrovni připouští existenci subklonů myelomových buněk, jejich rozdílnou senzitivitu vůči léčebným modalitám, a taktéž vzájemnou interakci v mikroprostředí kostní dřeni či mimokostních lokalitách [35,36].

Léčebná kombinace ixazomib – lenalidomid – dexametazon kombinuje PI a IMiD v perorální formě. Ixazomib v této kombinaci je efektivním režimem pro relabované a refrakterní pacienty s MM. Z výsledků registrační studie je patné, že výrazně zlepšuje prognosticky nepříznivé výsledky pacientů s vysoce rizikovými cytogenetickými aberacemi (*t(4;14)*, *t(14;16)*, *del17p* ale i *gain1q21*). Výsledky této podskupiny byly srovnatelné s ostatními pacienty v klinické studii, z čehož je pravděpodobné, že kombinace ixazomibu s lenalidomidem a dexametazonem dokonce může překonávat dopad těchto aberací na prognózu pacientů [13,14]. V klinických studiích i mimo ně je toxicita tohoto režimu vcelku akceptovatelná a zvladatelná redukcí dávek [13–18]. Výše popsané vlastnosti z této kombinace dělají poměrně zajímavou léčebnou variantu i pro refrakterní pacienty, kterým z nejrůznějších důvodů nemůžeme podat doposud nepoužitou léčebnou modalitu či je zařadit do klinické studie.

Případ prvního pacienta ukazuje vysoce rizikové onemocnění progredující už během indukční terapie. Tito tzv. primárně refrakterní pacienti mají obvykle

špatnou prognózu a je doporučováno je směřovat akutně k ASCT [30]. Obdobný případ vidíme i u druhé pacientky. Zde však bylo pro velmi špatný celkový stav, fulminantní aktivitu onemocnění s akutní renální insuficiencí, rozhodnuto o neintenzivní, avšak okamžité léčbě druhé linie (daratumumab), která má v klinických studiích dokumentovaný velmi rychlý účinek [4]. U prvního pacienta můžeme po prvních dvou liniích léčby vidět diametrální změnu průběhu onemocnění na poměrně indolentní, kdy téměř 3 roky nevyžadovalo urgentní léčbu. Je to poměrně vzácný a zajímavý jev, který lze snad vysvětlit klonální kompeticí subklonů nádorových buněk selektovaných předchozí léčbou [35]. Po tomto období onemocnění se však onemocnění opět vrátilo k agresivní formě průběhu, manifestovaném zejména rozvojem paramedulárního plazmocytomu s útlakem neurostruktur.

Pacienti s MM, kteří při relapsu rozvinou mimokostní plazmocytom (extramedulární či paramedulární), mají špatnou prognózu. Přítomnost zejména extramedulárních plazmocytomů je silným nezávislým negativním rizikovým faktorem [37,38] a v současné době pro tyto pacienty bohužel neexistuje žádná obecně efektivní léčba [3,38]. Dále bylo opakovaně prokázáno, že pacienti s vyšším počtem cirkulujících plazmocytů v periferní krvi mají taktéž špatnou prognózu [39–41]. Mezinárodní pracovní skupina pro MM v roce 2021 klasifikovala jako primární plazmocelulární leukemii onemocnění s již 5 % cirkulujících plazmatických buněk v periferní krvi, oproti původní hranici 20 % [42]. Ačkoliv pacientce z druhé kazuistiky s 13 % cirkulujících plazmocytů byla v roce 2020 stanovena diagnóza „mnohočetný myelom“, je zcela zřejmé, že její onemocnění vykazuje od počátku známky agresivní primární plazmocelulární leukemie.

Závěr

Oba pacienti vykazující známky extrémně agresivních monoklonálních gamapatií překvapivě reagují na režim ixazomib – lenalidomid – dexametazon s jasně dokumentovaným klinickým benefitem, a to i přes poměrně značnou anamnézu předchozí léčby. Je zcela

zřejmé, že tyto výsledky nejdou vztahovat na celou populaci pacientů s MM a nelze z nich vyvozovat obecné závěry. Poukazují spíše na filozofii léčby MM, připouštějící, že použití níže toxicke opakované léčby má smysl u všech pacientů a může někdy vést k překvapivému efektu. Kombinace ixazomib – lenalidomid – dexametazon je plně perorální režim kombinující PI a IMiD s akceptovatelnou toxicitou, snadno řešitelnou úpravou dávek. Mimo své standardní indikace v léčbě MM se nabízí jako použitelná léčebná modalita i v těchto případech.

Poděkování

Děkuji prim. MUDr. Aleně Bulíkové, Ph.D. a MUDr. Haně Kvasničkové za zapůjčení obrazové dokumentace ke kazuistikám.

Podpora

Článek byl podpořen grantem AZV–NU21–03–00076.

Literatura

1. Maluskova D, Svobodová I, Kucerova M et al. Epidemiology of multiple myeloma in the Czech Republic. *Klin Onkol* 2017; 30 (Supplementum2): 35–42. doi: 10.14735/amko20172535.
2. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2022; 97(8): 1086–1107. doi: 10.1002/ajh.26590.
3. Sevcikova S, Minarik J, Stork M et al. Extramedullary disease in multiple myeloma - controversies and future directions. *Blood Rev* 2019; 36: 32–39. doi: 10.1016/j.blre.2019.04.002.
4. Bahlis NJ, Dimopoulos MA, White DJ et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: extended follow-up of POLLUX, a randomized, open-label, phase 3 study. *Leukemia* 2020; 34(7): 1875–1884. doi: 10.1038/s41375-020-0711-6.
5. Avet-Loiseau H, San-Miguel J, Casneuf T et al. 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; 39(10): 1139–1149. doi: 10.1200/JCO.20.01814.
6. Facon T, Kumar S, Plesner T et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone for untreated myeloma. *N Engl J Med* 2019; 380(22): 2104–2115. doi: 10.1056/NEJMoa1817249.
7. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2015; 372(2): 142–152. doi: 10.1056/NEJMoa1411321.
8. Richardson PG, Oriol A, Beksac M et al. Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISMM): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20(6): 781–794. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30152-4.
9. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 2008; 359(9): 906–917. doi: 10.1056/NEJMoa0801479.
10. Argyriou AA, Iconomou G, Kalofonos HP. Bortezomib-induced peripheral neuropathy in multiple myeloma:

- a comprehensive review of the literature. *Blood* 2008; 112(5): 1593–1599. doi: 10.1182/blood-2008-04-149385.
11. Moreau P, Mateos MV, Berenson JR et al. Once weekly versus twice weekly carfilzomib dosing in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (A.R.R.O.W.): interim analysis results of a randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2018; 19(7): 953–964. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30354-1.
 12. Gay F, Musto P, Rota-Scalabrini D et al. Carfilzomib with cyclophosphamide and dexamethasone or lenalidomide and dexamethasone plus autologous transplantation or carfilzomib plus lenalidomide and dexamethasone, followed by maintenance with carfilzomib plus lenalidomide or lenalidomide alone for patients with newly diagnosed multiple myeloma (FORTE): a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2021; 22(12): 1705–1720. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00535-0.
 13. Moreau P, Masszi T, Grzasko N et al. Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2016; 374(17): 1621–1634. doi: 10.1056/NEJMoa1516282.
 14. Richardson PG, Kumar SK, Masszi T et al. Final overall survival analysis of the TOURMALINE-MM1 Phase III trial of ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2021; 39(22): 2430–2442. doi: 10.1200/JCO.21.00972.
 15. Cohen YC, Magen H, Lavi N et al. Ixazomib-based regimens for relapsed/refractory multiple myeloma: are real-world data compatible with clinical trial outcomes? A multi-site Israeli registry study. *Ann Hematol* 2020; 99(6): 1273–1281. doi: 10.1007/s00277-020-03985-9.
 16. Minarik J, Pika T, Radocha J et al. Survival benefit of ixazomib, lenalidomide and dexamethasone (IRD) over lenalidomide and dexamethasone (Rd) in relapsed and refractory multiple myeloma patients in routine clinical practice. *BMC Cancer* 2021; 21(1): 73.
 17. Hájek R, Minařík J, Straub J et al. Ixazomib-lenalidomide-dexamethasone in routine clinical practice: effectiveness in relapsed/refractory multiple myeloma. *Future Oncol* 2021; 17(19): 2499–2512. doi: 10.1186/s12885-020-07732-1.
 18. Minarik J, Radocha J, Jungova A et al. Ixazomib, lenalidomide and dexamethasone in relapsed and refractory multiple myeloma in routine clinical practice: extended follow-up analysis and the results of subsequent therapy. *Cancers (Basel)* 2022; 14(20): 5165. doi: 10.3390/cancers14205165.
 19. Costa LJ, Hungria V, Mohty M et al. How I treat triple-class refractory multiple myeloma. *Br J Haematol*. 2022; 198(2): 244–256. doi: 10.1111/bjh.18185.
 20. Jagannath S, Lin Y, Goldschmidt H et al. KarMMa-RW: comparison of idecabtagene vicleucel with real-world outcomes in relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood Cancer J* 2021; 11: 116. doi: 10.1038/s41408-021-00507-2.
 21. Moreau P, Garfall AL, van de Donk NWCJ et al. Teclistamab in relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2022; 387(6): 495–505. doi: 10.1056/NEJMc2211969.
 22. Chari A, Minnema MC, Berdeja JG et al. Talquetamab, a T-cell-redirecting GPRC5D bispecific antibody for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2022; 387(24): 2232–2244. doi: 10.1056/NEJMoa2204591.
 23. van de Donk NWCJ, Usmani SZ, Yong K. CAR T-cell therapy for multiple myeloma: state of the art and prospects. *Lancet Haematol* 2021; 8(6): e446–e461. doi: 10.1016/S2352-3026(21)00057-0.
 24. Chari A, Romanus D, Palumbo A et al. Randomized clinical trial representativeness and outcomes in real-world patients: comparison of 6 hallmark randomized clinical trials of relapsed/refractory multiple myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2020; 20(1): 8–17. doi: 10.1016/j.clml.2019.09.625.
 25. Lemieux C, Johnston LJ, Lowsky R et al. Outcomes with autologous or allogeneic stem cell transplantation in patients with plasma cell leukemia in the era of novel agents. *Biol Blood Marrow Transplant* 2020; 26(12): e328–e332. doi: 10.1016/j.bbmt.2020.08.035.
 26. Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone with transplantation for myeloma. *N Engl J Med* 2017; 376(14): 1311–1320. doi: 10.1056/NEJMoa1611750.
 27. Tacchetti P, Pantani L, Patriarca F et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone followed by double autologous haematopoietic stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (GIMEMA-MMY-3006): long-term follow-up analysis of a randomised phase 3, open-label study. *Lancet Haematol* 2020; 7(12): e861–e873. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30323-9.
 28. Durie BGM, Hoering A, Abidi MH et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2017; 389(10068): 519–527. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31594-X.
 29. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K et al. Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2016; 375(8): 754–766. doi: 10.1182/blood.202005288.
 30. Jurczyszyn A, Waszczuk-Gajda A, Castillo JJ et al. Primary refractory multiple myeloma: a real-world experience with 85 cases. *Leuk Lymphoma* 2020; 61(12): 2868–2875. doi: 10.1080/10428194.2020.1788014.
 31. Ntanasis-Stathopoulos I, Gavriatopoulou M, Kastritis E et al. Multiple myeloma: role of autologous transplantation. *Cancer Treat Rev* 2020; 82: 101929. doi: 10.1016/j.ctrv.2019.101929.
 32. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. *NEJM* 1996; 335(2): 91–97. doi: 10.1056/NEJM199607113350204.
 33. Hulin C, de la Rubia J, Dimopoulos MA et al. Bortezomib retreatment for relapsed and refractory multiple myeloma in real-world clinical practice. *Health Sci Rep* 2018; 2(1): e104. doi: 10.1002/hsr2.104.
 34. Stork M, Sevcikova S, Adam Z et al. Retreatment with lenalidomide is an effective option in heavily pretreated refractory multiple myeloma patients. *Neoplasma* 2018; 65(4): 585–591. doi: 10.4149/neo_2018_170519N363.
 35. Corre J, Cleyne A, Robiou du Pont S et al. Multiple myeloma clonal evolution in homogeneously treated patients. *Leukemia* 2018; 32(12): 2636–2647. doi: 10.1038/s41375-018-0153-6.
 36. Garcés JJ, Bretones G, Burgos L et al. Circulating tumor cells for comprehensive and multiregional non-invasive genetic characterization of multiple myeloma. *Leukemia* 2020; 34(11): 3007–3018. doi: 10.1038/s41375-020-0883-0.
 37. Pour L, Sevcikova S, Greslikova H et al. Soft-tissue extramedullary multiple myeloma prognosis is significantly worse in comparison to bone-related extramedullary relapse. *Haematologica* 2014; 99(2): 360–364. doi: 10.3324/haematol.2013.094409.
 38. Stork M, Sevcikova S, Minarik J et al. Identification of patients at high risk of secondary extramedullary multiple myeloma development. *British Journal of Haematology* 2022; 196(4): 954–962. doi: 10.1111/bjh.17925.
 39. Nowakowski GS, Witzig TE, Dingli D et al. Circulating plasma cells detected by flow cytometry as a predictor of survival in 302 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2005; 106(7): 2276–2279. doi: 10.1182/blood-2005-05-1858.
 40. Bezdekova R, Jelinek T, Kralova R et al. Necessity of flow cytometry assessment of circulating plasma cells and its connection with clinical characteristics of primary and secondary plasma cell leukaemia. *British Journal of Haematology* 2021; 195(1): 95–107. doi: 10.1111/bjh.17713.
 41. Kostopoulos IV, Stathopoulos IN, Rousakis P et al. Circulating plasma cells in newly diagnosed multiple myeloma: prognostic and more. *J Clin Oncol* 2023; 41(3): 708–710. doi: 10.1200/JCO.22.01606.
 42. Fernández de Larrea C, Kyle R, Rosiñol L et al. Primary plasma cell leukemia: consensus definition by the International Myeloma Working Group according to peripheral blood plasma cell percentage. *Blood Cancer J* 2021; 11(12): 192. doi: 10.1038/s41408-021-00587-0.