

# Diagnostik og behandling af plasmacelle leukæmi

(DC90.1)

Retningslinje 2015

fra

Dansk Myelomatose Studie Gruppe (DMSG)



## **Baggrund**

DMSG retningslinjer er udfærdiget af et udvalg under DMSG.

Nærværende retningslinje for plasmacelleleukæmi er evidensbaseret og vil blive revideret efter behov.

Før publikation har retningslinjen været gennemarbejdet på DMSG plenummøder og været i høring på samtlige hæmatologiske afdelinger i Danmark.

Den koordinerende DMSG ansvarlige for retningslinjen for plasmacelleleukæmi er overlæge Carsten Helleberg, Herlev Hospital. Øvrige bidragsydere: Overlæge Annette Vangsted, Rigshospitalet; overlæge Thomas Lund, Odense Universitetshospital; og professor Niels Abildgaard, Odense Universitetshospital.

**DMSG udvalget** for udfærdigelse af retningslinjer består af:

Overlæge Henrik Gregersen, Aalborg Universitetshospital

Overlæge Niels Frost Andersen, Aarhus Universitetshospital

Overlæge, professor Torben Plesner, Sygehus Lillebælt, Vejle Sygehus

Overlæge Per Trøllund Pedersen, Sydvestjysk Sygehus, Esbjerg

Overlæge Peter Gimsing, Rigshospitalet

Overlæge Carsten Helleberg Herlev Hospital

Overlæge Annette Vangsted, Rigshospitalet

Overlæge Bo Amdi Jensen, Roskilde Sygehus

Overlæge Morten Salomo, Rigshospitalet

Afdelingslæge Thomas Lund, Odense Universitetshospital

Afdelingslæge Anja Klostergaard, Aarhus Universitetshospital

Overlæge, professor Niels Abildgaard (formand for udvalget), Odense Universitetshospital

Retningslinjerne publiceres on-line på DMSG hjemmeside [www.myeloma.dk](http://www.myeloma.dk). Retningslinjerne er opbygget i kapitler med selvstændige referencer. Inddelingen fremgår af indholdsfortegnelsen på første side, hvorfra der også kan linkes direkte til de enkelte kapitler.

Der er ved de enkelte anbefalinger omkring behandling anført evidens niveauer i henhold til følgende oversigt:

### **Evidens/Styrke**

### **Publikationstype**

Evidensniveau 1a og 1b, styrke A

Randomiserede, kontrollerede studier

Evidensniveau 2a, 2b og 3, styrke B

Kontrollerede, ikke randomiserede studier

Evidensniveau 4, styrke C

Mindre serier, oversigtsartikel, ekspertvurdering, ledende artikel

## Introduktion

Plasmacelleleukæmi er en sjælden, men aggressiv plasmacelledyskrasi.

Biologisk er plasmacelleleukæmi karakteriseret ved adskillige distinkte genetiske aberrationer, som medfører ændringer i ekspresion af adhæsionsmolekyler og chemokin receptorer og som bidrager til knoglemarvs-mikromiljø uafhængig tumorvækst, hæmning af apoptose og unddragelse af immun 'surveillance' med nedsat anti-tumor T-celle og NK-celle medieret immunrespons.

Ved genekspressionsprofil teknik er primær plasmacelleleukæmi en velafgrænset enhed.

Hyppighed i Europa 2-4 % af myelomatose patienter, svarende til 6-12 nye tilfælde om året i Danmark.

Plasmacelle leukæmi opdeles i primær plasmacelleleukæmi, pPCL (de novo plasmacelleleukæmi), som diagnosticeres uden tidligere kendt myelomatose og sekundær plasmacelleleukæmi (sPCL), når sygdommen opstår i forbindelse med relaps eller progression af kendt myelomatose.

pPCL udgør ca. 50 procent af tilfældene og sPCL ca. 50 procent.

Denne instruks beskæftiger sig primært med pPCL

Hvorvidt primær plasmacelleleukæmi opstår som de novo eller, som det oftest er tilfældet ved myelomatose, forudgås af præmalign fase, er uvist.

## Klinik

Sygdommen er sjælden og der findes kun få samlede opgørelser. pPCL adskiller sig på flere områder fra myelomatose:

Median alder ved sygdomsdebut rækker fra 52-65 år, ca 10 år lavere end for myelomatose. Der er øget forekomst af let kæde sygdom: 25-45 % hos plasmacelleleukæmi mod ca 15 % hos myelomatose.

Sammenlignet med myelomatose ses et mere aggressivt klinik forløb med hurtig progressiv symptomudvikling, ringere performance status, øget forekomst af ISS stadie III (63 % - 80 %), høj tumorbyrde, ekstramedullær involvering, udtalt anæmi, leukocytose, hypercalcæmi, LDH forhøjelse, hæmoragisk diatese pga trombocytopeni. Nyreinsufficiens forekommer hyppigere formentlig pga øget let kæde sygdom.

Der ses øget forekomst af involvering af lever, milt og lymfeknuder, non-ossøse plasmacytomer. Forekomst af ossøse forandringer er lavere end hos myelomatose patienter.

## Diagnostik

Omhyggelig undersøgelse af perifert blod er påkrævet hos patienter mistænkt for myelomatose og som debuterer med leukocytose og LDH forhøjelse, se ovenfor.

Diagnosen plasmacelleleukæmi stilles ved påvisning af >20 % plasmaceller i perifert blod og/eller et absolut antal klonale plasmaceller i blodet på  $>2 \times 10^9/l$ . Et lavere antal cirkulerende klonale plasmaceller kan ses ved myelomatose og andre plasmacelledyskrasier, sågar ved MGUS. Ved myelomatose har påvisning af et lavere antal cirkulerende plasmaceller prognostisk advers betydning. Den diagnostiske afgrænsning mellem plasmacelle leukæmi og myelomatose med cirkulerende plasmaceller er under diskussion i IMWG. Indtil videre fastholdes den nævnte definition af såvel IMWG og WHO.

Et øget antal plasmaceller i blodet kan også observeres ved ikke maligne tilstande så som svær sepsis, mononucleosis, og serum syge hvorfor det er nødvendigt at foretage flowcytometrisk undersøgelse for at sikre at der at tale om en klonal tilstand.

Knoglemarvsbiopsi ses ofte med udtalt infiltration af plasmaceller med plasmablast-/anaplastisk morfologi.

Ved FISH kan påvises genetiske abnormaliteter i >80 % af tilfældene og består hyppigst i hypodiploidi: deletion 13, monosomi 13, deletion 17, Myc abnormaliteter og Ras mutationer og t(11;14), men samlede opgørelser er få.

t(11;14) ses forbundet med dårlig prognose i modsætning til standard risiko ved myelomatose.

Plasmacelleleukæmi er i dag formentlig underdiagnosticeret og vil også være det, hvis diagnoses kunne stilles ved alene et af nuværende kriterier. Der er dog indtil videre ikke konsensus om justering.

Der benyttes de samme undersøgelser af blod og urin (inkl. elektroforese og immunfiksation) som ved diagnostik af myelomatose.

Ved mistanke om ekstramedullær sygdom anvendes MR og PET-CT, ved mistanke om CNS-spredning endvidere lumbal-punktur.

## Prognose og overlevelse

I de fleste opgørelser er prognosen ganske dårlig, median overlevelse 7-13 måneder og 5 års median overlevelse <10 %. De bedste resultater ses ved patienter, som gennemgår HDT-forløb med stamcellestøtte: median overlevelse >3 år hos 64 %.

Dette skyldes 2 faktorer:

- 1) aggressiv manifestation ved debut med komplikationer medførende død tidligt i forløb
- 2) manglende opnåelse af varig remission

Dårlige prognostika er som ved myelomatose: høj ISS, hyperkalcæmi, højt LDH, dårlig PS og alder.

## Behandling

Litteraturen er sparsom for behandling af plasmacelle-leukæmi, og der findes således ingen randomiserede undersøgelser. Det anbefales derfor at patienter i videst mulig omfang inkluderes i den eksisterende Europæiske protokol, som i Danmark er aktiv ved Rigshospitalet, Odense Universitetshospital og Aarhus Universitetshospital.

For at forhindre tidlig død forårsaget af irreversible sygdoms-komplikationer skal behandling forsøges iværksat snarest muligt.

Bortezomib baseret regime vil være standardvalg, hvis der ikke findes mulighed for tilbud af relevant protokol, da en retrospektiv undersøgelse har vist signifikant øget OS ved bortezomib-holdige regimer.

En nyere populationsbaseret undersøgelse har ligeledes vist øget OS (især hos ældre patienter) efter at ”novel drugs” er blevet introduceret i behandlingen.

- 1) Patienten, der er kandidat til højdosis kemoterapi med stamcellestøtte.**

Bortezomib holdigt regime, f.eks.: Cy-Vel-dex, Rev-Vel-dex, Thal-Vel-dex som induktionsregime, efterfulgt af stamcellehøst og HDT forløb med HD melfalan som konditionering.

Da der ikke findes randomiserede studier, kan nøjere rekommandation for induktionsregime ikke opstilles. Ved PCL er det særlig vigtigt at opnå hurtig og effektiv sygdomskontrol. Ved de nævnte regimer er de højest rapporterede responsrater opnået med Rev-Vel-dex.

### ***Rekommandation for induktionsbehandling:***

Revlimid-velcade-dexametason (RVD), (Evidens 4, styrke C)

Dosis:

Revlimid: 25 mg d. 1-14.

Velcade: 1,3 mg/m<sup>2</sup>, d. 1,4,8,11.

Dexametason: 20 mg d. 1,2,4,5,8,9,11,12

Regimet gentages hver 3. uge i alt 4 gange.

Herpes zoster profylakse med tabl. acyclovir 400 mg x 2 op til 3 mdr efter afsluttet behandling.

Efterfulgt af perifer stamcellehøst og højdosis kemoterapi med stamcellestøtte – se Diagnostik og Behandling af Myelomatose Retningslinie 2015.

Post-transplantations strategi (konsolidering/vedligeholdelsesbehandling) er forsøgt med nyere stoffer. Der findes dog alene case rapporter og små opgørelser til dokumentation af forlænget remissionsvarighed under vedligeholdelsesbehandling med thalidomid, lenalidomid og bortezomib.

Flere grupper anbefaler dog konsolidering og vedligeholdelsesbehandling baseret på den dårlige prognose i plasmacelle leukæmi og data, som tyder



på bedring i respons og dermed øget PFS og OS hos myelomatose patienter.

Det er endvidere vist, at opnåelse af MRD-negativ remissionsstatus forbedrer overlevelse især ved højrisiko cytogenetik, ligesom plasmacelle leukæmi-patienter på trods af opnået CR får hurtigt relaps. Prognosen efter relaps er dårlig.

Dette taler for anvendelse af konsolidering/vedligeholdelse.

Mulige konsolideringsregimer post HDT er 2-4 serier Rev-Vel-dex eller Thal-Vel-dex efterfulgt af Revlimid eller Velcade vedligeholdelsesbehandling til progression.

### ***Rekommandation for konsolidering og vedligeholdelse:***

Revlimid-velcade (RVD), (Evidens 4, styrke C)

Dosis:

Revlimid: 10 mg d. 1-21.

Velcade 1,3 mg/m<sup>2</sup> d. 1 og 14.

Dexametason 20 mg d. 1 og 14.

Regimet gentages hver 4. uge til sygdomsprogression.

### **Allogen hæmatopoietisk stamcelle transplantation**

Hos yngre patienter < 65 år kan allogen transplantation overvejes som konsolideringsregime efter HDT idet recidiv risikoen hermed nedsættes, men transplantationsrelateret mortalitet er ganske høj.

Allogen transplantation kan diskuteres med den enkelte patient og bør planlægges 3-6 måneder efter autolog behandling og bør bestå i mini-allogen transplantation.

Effekten ved alloge transplantation er dog ukendt og alloge transplantation bør reserveres protokol, hvor den samlede behandling ved plasmacelle-leukæmi kan inkorporeres.

## **2) Patienten, der ikke er kandidat til højdosis kemoterapi med stamcellestøtte**

Patienter, som pga alder og/eller komorbiditet ikke tåler HDT-forløb, behandles med f.eks. MP-V eller RVD. Hos disse patienter anbefales konsolidering og vedligeholdelses-behandling som hos yngre patienter. Hos patienter med høj alder og komorbiditet er dosis reduktion væsentlig, så fortsat terapi muliggøres og tidlig behandlingsafbrydelse undgås.

### ***Rekommandation for induktionsbehandling:***

Revlimid-Velcade-Dexametason (RVD), (Evidens 4, styrke C)

Dosis:

Revlimid: 25 mg d. 1-14.

Velcade: 1,3 mg/m<sup>2</sup>, d. 1,4,8,11.

Dexametason: 20 mg d. 1,2,4,5,8,9,11,12

Regimet gentages hver 3. uge i alt 6-8 gange.

Herpes zoster profylakse med tabl. acyclovir 400 mg x 2 op til 3 mdr efter afsluttet behandling.

### ***Rekommandation for konsolidering og vedligeholdelse:***

Revlimid-Velcade-Dex (RVD), (Evidens 4, styrke C)

Dosis:

Revlimid: 10 mg d. 1-21.

Velcade 1,3 mg/m<sup>2</sup> d. 1 og 14.

Dexametason 20 mg d. 1 og 14.

Regimet gentages hver 4. uge til sygdomsprogression.

## Behandling af recidiv

Prognosen ved recidiv er meget alvorlig, om end sygdommen ofte vil være behandlingsfølsom.

Recidiv behandling er ganske udfordrende og baserer sig på bl.a. alder, PS, komorbiditet, tid fra initial behandling, toksicitet, knoglemarvsreserve. Om muligt forsøges fortsat anvendelse af flerstofregime indeholdende 'novel agent.'

## Responskriterier

IMWG har i 2013 foreslået følgende responskriterier:

<i>Respons subkategori</i>	<i>Knoglemarv kriterie</i>	<i>Perifert blod kriterie</i>	<i>Serologisk kriterie</i>	<i>Andre</i>
Stringent komplet remission	Plasma celler i knoglemarv <5% og ingen klonale plasma celler i flow cytometry	Ingen plasma celler i perifert blod ved flow cytometry	Negativ serum og urin immunofixation Normal serum FLC ratio	Ingen tegn på ekstramedullær sygdom
Komplet remission	Knoglemarvs plasma celler <5%	Ingen plasma celler i perifert blod	Negativ serum og urin immunofixation	Ingen tegn på ekstramedullær sygdom
Very good partial respons	Plasma celler i knoglemarv <5%	Ingen plasma celler i perifert blod	>90% reduktion serum M-protein og 24-t urin M-protein <100 mg	Ingen tegn på ekstramedullær sygdom
Partial respons	Plasma celler i knoglemarv 5 to 25%	Perifert blod plasma celler 1–5%	>50% reduktion i serum M-protein og reduktion i 24-t urin M-protein > 90% og <200 mg	>50% reduktion i størrelse på ekstramedullær sygdom
Stabil sygdom	Kriterie for partial respons eller progressiv sygdom ikke mødt			
Progressiv sygdom	>25% stigning i plasma celler i knoglemarv eller absolut stigning >10%	>5% absolut stigning i perifert blod plasma celler	>25% stigning i serum monoklonal paraprotein med absolut stigning >5 g/l >25% stigning i 24-t urin lette kæde excretion med	Hypercalæmi Øgning i lytisk knoglelæsioner Stigning i størrelse/antal

<i>Respons subkategori</i>	<i>Knoglemarv kriterie</i>	<i>Perifert blod kriterie</i>	<i>Serologisk kriterie</i>	<i>Andre</i>
Relaps fra CR	Mere end 10% stigning i plasma celler i knoglemarv	Påvisning af perifert blod plasma celler uanset antal	absolut stigning >200 mg Påvisning af oprindelig M-protein in serum and/or urin immunofixation	extramedullar sygdom Extramedullar sygdom

På baggrund af hyppig ekstramedullær sygdom anvendes MR og PET-CT til vurdering heraf.

### **Understøttende behandling**

Tidlig mortalitet pga komplikationer er høj ved plasmacelle-leukæmi, og understøttende behandling er derfor særlig vigtig.

Tumorlyse ses sjældent (få %) ved myelomatose, men hyppigere hos plasmacelleleukæmi, hvorfor allopurinol og sufficient væsketerapi er indiceret.

Varicel zoster profylakse ved behandling med bortezomib, antibakteriel og antifungal profylakse gives især ved højdosis steroid. Ved gentagne bakterielle infektioner hos patienter med hypogammaglobulinæmi anvendes IVIG. Trombose profylakse skal gives i forbindelse med thalidomid eller lenalidomid i form af magnyl hos lavrisiko og lavmolekylær heparin hos højrisiko patienter.

Bisfosfonat er indiceret, hvis nyrefunktion tillader det, og erythropoietin kan overvejes.

### **Sekundær plasmacelle leukæmi**

Forventet restlevetid efter sPCL er dårligere end for pPCL. Data tyder på at bortezomib er en af de mest effektive behandlingsmodaliteter.

Desværre har patienter med sPCL generelt modtaget multiple behandlingsserier forud for diagnosen og vil således være refraktærer over for meget behandling. Højdosis methylprednisolon kan prøves i

kombination med andre stoffer, men effektiv understøttende behandling og palliation er vigtige overvejelser til denne patientgruppe.

## Litteratur

WHO classification of tumors of the hematopoietic and lymphoid tissues (4. edition). International Agency for Research on Cancer, Lyon, 2008.

Van de Donk NWCJ, Lokhorst HM, Anderson KC, Richardson PG. How I treat plasma cell leukemia. *Blood*. 2012;120(12): 2376-2389

Jelinek T, Rihova L, Hajek R. Plasma cell leukemia: from biology to treatment. *Eur.J.Haematol*. 2015; 95(1): 16-26

de Larrea CF, Kyle RA, Durie BGM, Ludwig H et al. Plasma Cell Leukemia: Consensus statement of diagnostic requirements, response criteria, and treatment recommendations by the International Myeloma Working Group (IMWG). *Leukemia*. 2013; 27: 780-791

Katodritou E, Terpos E, Kelaidi C, et al. Treatment with bortezomib-based regimens improves overall response and predicts for survival in patients with primary or secondary plasma cell leukemia: Analysis of the Greek myeloma study group. *Am J Hematol*. 2014; 89(2): 803-8

Gonsalves WI, Rajkumar SV, Go RS, et al. Trends in survival of patients with primary plasma cell leukemia: a population-based analysis. *Blood*. 2014; 124: 907-12