

Biologie, diagnostiek en behandeling van plasmacelleukemie

How I treat plasma cell leukemia

N.W.C.J. van de Donk, H.M. Lokhorst, K.C. Anderson en P.G. Richardson

Samenvatting

Primaire plasmacelleukemie (pPCL) is een zeldzame en agressieve ziekte met een slechte prognose. Tevens zijn er duidelijke verschillen in de biologie, klinische presentatie en laboratoriumbevindingen in vergelijking met multipel myeloom. Zo worden veel genetische afwijkingen al ten tijde van diagnose bij pPCL aangetroffen, terwijl deze over het algemeen pas bij vergevorderd myeloom worden gevonden. Deze chromosomale afwijkingen en mutaties leiden tot toegenomen celdeling, remming van apoptose, immuunevasie en onafhankelijkheid van het beenmergmicromilieu. In vergelijking met multipel myeloom presenteren pPCL-patiënten zich vaker met extramedullaire betrokkenheid, anemie, trombocytopenie, hypercalciëmie, verhoogd β -2-microglobuline, nierfalen en hoge lactaatdehydrogenaseniveaus. De overleving van pPCL-patiënten is de laatste jaren verbeterd door de introductie van autologe stamceltransplantatie en nieuwe middelen (met name van bortezomib). (*Ned Tijdschr Hematol* 2013;10:84-95)

Summary

Primary plasma cell leukemia (pPCL) is a rare and aggressive disease with a very poor prognosis and with distinct biologic, clinical, and laboratory features. Many of the genetic aberrations observed in newly diagnosed pPCL are typically found in advanced multiple myeloma. These cytogenetic abnormalities and mutations lead to increased proliferation, enhanced inhibition of apoptosis, escape from immune surveillance, and independence from the bone marrow microenvironment. Compared with multiple myeloma, pPCL presents more often with extramedullary involvement, anemia, thrombocytopenia, hypercalcemia, elevated serum β 2-microglobulin and lactate dehydrogenase levels, as well as impaired renal function. The outcome of pPCL has improved with the introduction of autologous stem cell transplantation and combination approaches with novel agents, especially bortezomib.

Inleiding

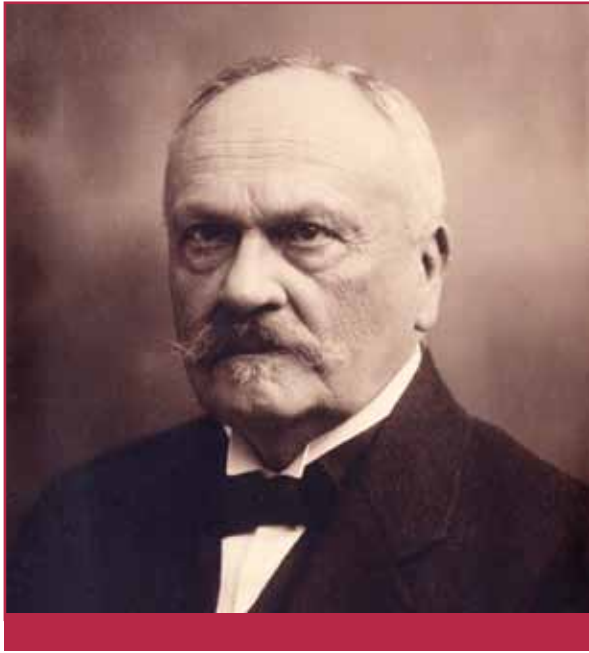
Primaire plasmacelleukemie (pPCL) is de meest agressieve vorm van plasmaceldyscrasie. pPCL wordt gedefinieerd door $>2 \times 10^9/l$ plasmacellen in perifere bloed en/of een percentage circulerende plasmacellen van $>20\%$ van het totaal aantal leukocyten.¹⁻³ Verder gaat er geen multipel myeloom aan vooraf. Secundaire plasmacelleukemie is echter een leukemische

transformatie van een vergevorderd multipel myeloom. In tegenstelling tot de klonale plasmacelwoekering bij PCL, is er bij reactieve plasmocytose sprake van een polyklonale plasmocytose. Dit kan worden gezien bij virale of bacteriële infecties, auto-immuunziekten en serumziekte. De prognose van pPCL is zeer slecht met slechts een mediane overleving van 7 maanden met standaardchemotherapie.

Auteurs: dhr. dr. N.W.C.J. van de Donk, internist-hematoloog, dhr. prof. dr. H.M. Lokhorst, internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht, dhr. prof. dr. K.C. Anderson, internist-hematoloog, dhr. dr. P.G. Richardson, internist-hematoloog, Jerome Lipper Myeloma Center, Department of Medical Oncology, Dana-Farber Cancer Institute, Harvard medical School, Boston, Verenigde Staten. Correspondentie graag richten aan dhr. dr. N.W.C.J. van de Donk, internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Heidelberglaan 100, 3584 CX Utrecht, tel.: 088 755 55 55, e-mailadres: n.w.c.j.vandedonk@umcutrecht.nl
Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: behandeling, biologie, diagnostiek, nieuwe middelen, primaire plasmacelleukemie, secundaire plasmacelleukemie, stamceltransplantatie

Key words: biology, diagnostic work-up, novel agents, primary plasma cell leukemia, secondary plasma cell leukemia, stem cell transplantation, treatment



Figuur 1. Wladyslaw Antoni Gluzinski gefotografeerd rond 1930.¹

Incidentie

PPCL is erg zeldzaam; slechts 1-4% van de myeloompatiënten presenteert zich met pPCL.^{4,8} Verder is het aandeel pPCL binnen de groep van patiënten die zich presenteert met een extreme leukocytose <1%.⁹

Geschiedenis

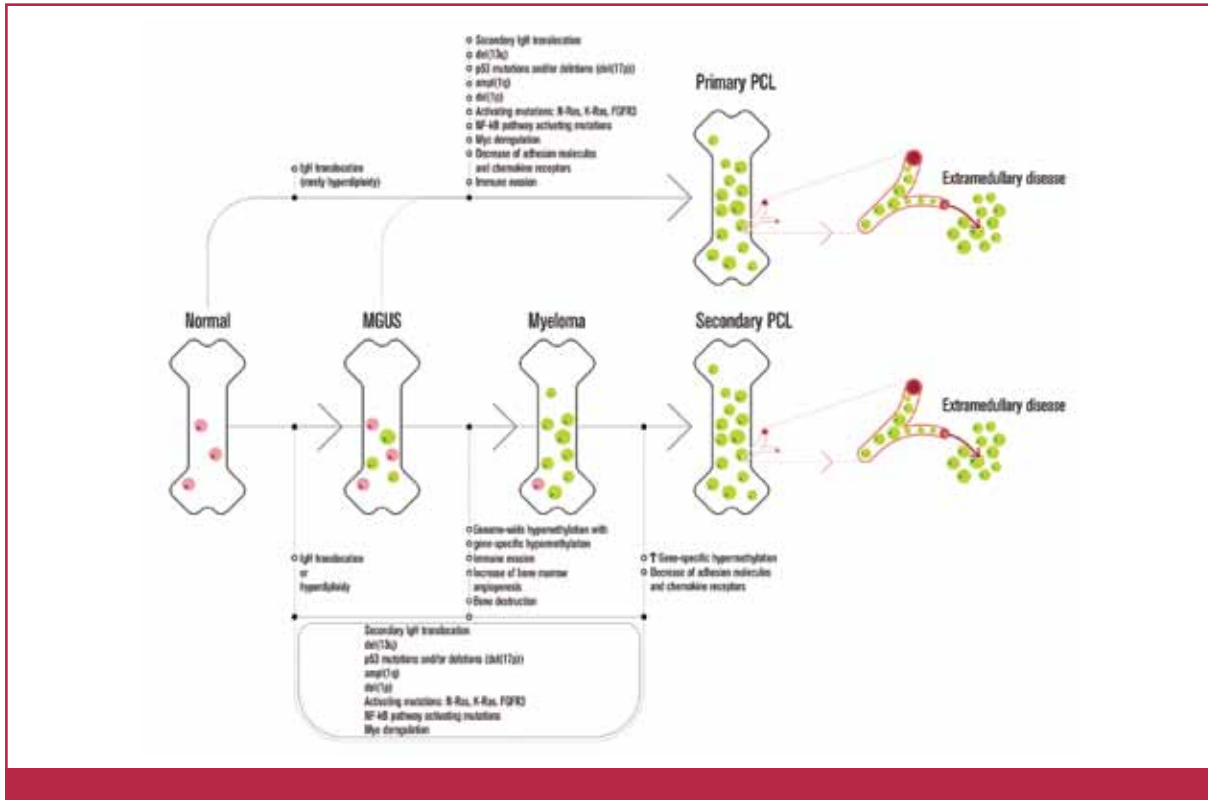
De eerste patiënt met pPCL werd in 1906 beschreven door de artsen Gluzinski en Reichenstein in het 'Wiener Klinische Wochenschrift' (zie *Figuur 1*).¹⁰ Het betreft een 47-jarige treinconductor die zich in de Universiteitskliniek van Lemberg (Lvov) presenteerde met botpijnen, ribfracturen, een palpabele massa uitgaande van een rib, splenomegalie en anemie. De urine bevatte een 'eiwitachtige' substantie. Het bloedbeeld liet erytroblasten en onrijpe plasmacellen zien, waarbij sommige plasmacellen 2-3 kernen hadden. De artsen stelden op basis van deze gegevens de diagnose 'leucaemia lymphatica plasmocellularis'. De patiënt werd behandeld met 2 arseenverbindingen waarop zijn pijn en zijn palpabele massa (korte tijd) verdwenen en waardoor hij zelfs weer een paar weken kaartjes kon knippen. Er was echter snel sprake van progressie waarbij patiënt uiteindelijk 6 maanden na presentatie overleed aan een pneumonie. Sectie bevestigde de bij het leven gestelde diagnose 'pPCL'.

Biologie

In deze sectie zal de biologie van pPCL kort worden besproken, waarbij voor een meer uitgebreide bespreking wordt verwezen naar het originele artikel.¹ Bij multipel myeloom zijn de tumorcellen in eerste instantie met name gelokaliseerd in het beenmerg, waar ze afhankelijk zijn van het beenmergmicromilieu voor hun groei, overleving en bescherming tegen chemotherapie. Bij pPCL hopen de tumorcellen zich ook op in beenmerg, maar de tumorcellen hebben ook een toegenomen vermogen om in bloed te circuleren en elders uit de bloedbaan te treden om vervolgens extramedullaire tumoren te vormen. Deze disseminatie van tumorcellen uit het beenmerg is niet alleen het gevolg van veranderingen in adhesiemoleculen en chemokinereceptoren, maar komt ook door de aanwezigheid van verschillende genetische afwijkingen die bijdragen aan beenmergmicromilieu-onafhankelijke groei, remming van apoptose en ontsnapping aan het immuunsysteem. Bij pPCL zijn deze genetische afwijkingen reeds aanwezig bij diagnose, terwijl gedurende de progressie van 'monoclonal gammopathy of undetermined significance' (MGUS) naar multipel myeloom en vervolgens naar sPCL er een geleidelijke toename is van dit soort gebeurtenissen, waarbij de tumorcellen geleidelijk aan een steeds agressiever fenotype verwerven (zie *Figuur 2*). Multipel myeloom wordt in de overgrote meerderheid van de gevallen voorafgegaan door een MGUS. Een enkel 'case report' beschrijft een pPCL-patiënt met een voorafgaande MGUS, maar het is op dit moment niet bekend in hoeverre pPCL wordt voorafgegaan door MGUS.

Initiële immortaliserende gebeurtenissen

Zowel hyperdiploidie als primaire IgH-translocaties worden beschouwd als de eerste gebeurtenissen die verantwoordelijk zijn voor de immortalisatie van de plasmacelkloon. Er zijn echter extra veranderingen noodzakelijk voordat zo'n kloon symptomatische ziekte geeft. Wat betreft voorkomen van deze initiële gebeurtenissen is er een groot verschil tussen pPCL en multipel myeloom (zie *Tabel 1*, pagina 87). Hyperdiploidie wordt bij diagnose gevonden bij ~50% van de myeloompatiënten, maar slechts bij 0-8,8% van de pPCL-patiënten.^{5,11} Daarentegen worden IgH-translocaties en hypodiploidie veel vaker gevonden bij pPCL.^{5,11,12} De t(11;14) komt het meest voor bij pPCL met een frequentie van 25-65%, terwijl dat ~15% is bij myeloom.^{4,5,11-14} Ook t(4;14) en t(14;16)



Figuur 2. Model dat de ontwikkeling van primaire en secundaire plasmacelleukemie beschrijft. Bij de progressie van MGUS naar nieuw gediagnosticeerd myeloom en ten slotte naar zeer agressieve vormen van myeloom, zoals secundaire plasmacelleukemie of extramedullair myeloom, is er een progressieve vervanging van normale/polyklonale plasmacellen (rood) door klonale plasmacellen (groen).¹

komen vaker voor.^{4,5,11,12}

Secundaire gebeurtenissen

Bij diagnose is er bij pPCL vaker sprake van chromosomale afwijkingen (zoals del(17p), del(13q), del(1p21), MYC-translocaties en ampl(1q21)), maar ook van mutaties (zoals TP53, K-Ras en N-RAS) in vergelijking met nieuw gediagnosticeerd multipel myeloom.^{4,6,11,12,15-17} Ook epigenetische afwijkingen, zoals toegenomen methylering van CpG-nucleotiden in promotors van genen, dragen bij aan de ontwikkeling van pPCL.^{5,18}

Adhesie-eiwitten en chemokinereceptoren

Expressie van verschillende adhesiemoleculen is verminderd op de membraan van pPCL-tumorcellen. Dit betreft onder meer ‘neural cell adhesion molecule’ (NCAM/CD56) en ‘leucocyte function-associated antigen-1’ (LFA-1).^{6,19,20} Afwezigheid van deze eiwitten is geassocieerd met verminderde binding aan beenmergstromacellen. Verder kan ‘down’-regulatie

van chemokinereceptoren, zoals CXCR4, bijdragen aan het ontstaan van extramedullaire ziekte.

Immuunevasie

Bij pPCL is de antitumorimmuunrespons fors verminderd. Dit komt onder meer door een verminderde expressie van HLA-klasse-I-moleculen op pPCL-cellen in vergelijking met myeloom- of MGUS-tumorcellen.²¹ Maar ook het eerder genoemde verlies van adhesie-eiwitten op de membraan van de tumorcel kan leiden tot een verminderde herkenning van de tumorcel door de immuuneffectorcellen.²²

Klinische presentatie

Patiënten met pPCL zijn over het algemeen iets jonger dan patiënten met multipel myeloom of sPCL.^{4,5,7} Hun ‘performance status’ bij diagnose is echter slechter, wat kan worden verklaard door hogere tumorload bij presentatie (Durie-Salmon-stadium 3 bij 80-96% van de patiënten; ISS-stadium 3 bij 63-80%

Tabel 1. Cytogenetische afwijkingen bij primaire plasmacelleukemie (FISH).

	N	del(13q); NDMM: ~50%	14q32- translocaties; NDMM: 50-60%	t(4;14); NDMM: ~15%	t(11;14); NDMM: ~15%	t(14;16); NDMM: ~5%	del(17p); NDMM: ~10%	amp(1q21); NDMM: ~30-43%	del(1p21); NDMM: ~20%
Tiedemann et al. ⁵	18	85%	87%	0%	65%	0%	50%	NA	NA
Avet-Loiseau et al. ⁴	70	65%	NA	21%	25%	17%	20%	NA	NA
Garcia-Sanz et al. ⁶	13	86%	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Avet-Loiseau et al. ¹¹	40	68%	80%	12%	33%	13%	NA	NA	NA
Chang et al. ⁴⁴	15	57%	NA	25%	50%	NA	29%	57%	21%
Musto et al. ³⁶	22	73%	NA	14%	32%	36%*	32%	46%	41%
Chiecchio et al. ¹²	10	60%	70%	0%	40%	30%	20%	67%#	44%#

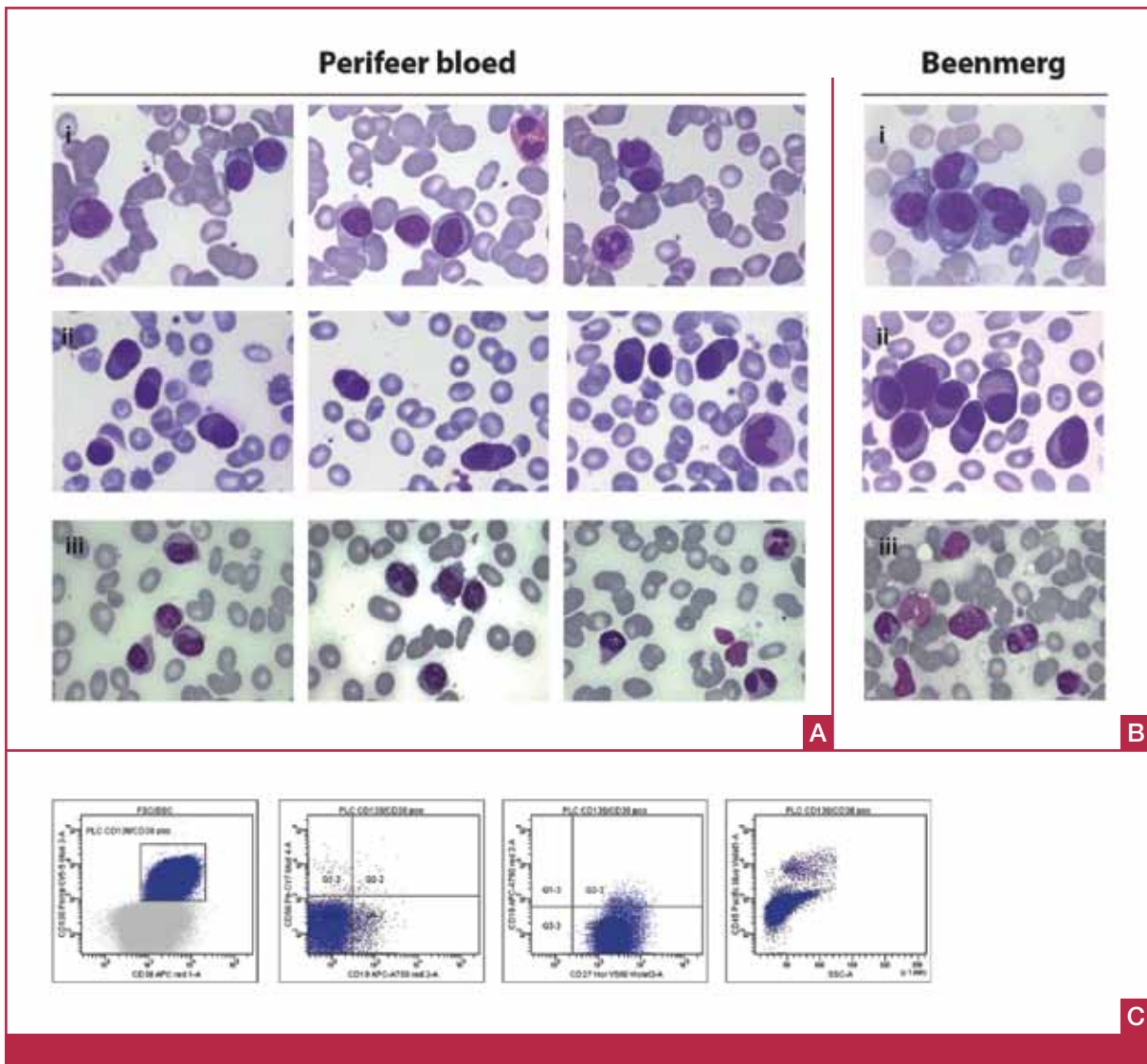
* Zowel t(14;16) als t(14;20). # Bepaald met aCGH bij 9 patiënten. NDMM=nieuw gediagnosticeerd myeloom, NA=niet beschikbaar.

van de patiënten).^{4,6,23-25} Verder komt extramedullaire betrokkenheid in de vorm van hepatomegalie, splenomegalie, lymfadenopathie, leptomenigeale lokalisatie of extramedullaire plasmacytomen vaker voor bij pPCL dan bij multipel myeloom. Botaantasting komt echter weer wat vaker voor bij multipel myeloom.^{2,5-8,24,25} Nierfalen komt ook vaker voor bij pPCL, wat kan worden verklaard door de relatief hoge incidentie van lichtketenziekte.^{5,6} Ook zijn hypercalciëmie, anemie, trombocytopenie en verhoogd lactaatdehydrogenase (LDH) meer frequent aanwezig bij pPCL dan bij multipel myeloom.^{5,6,8,23,24} Ten gevolge van een grotere tumorload en een vaker voorkomen van nierfalen bij presentatie, is er bij pPCL-diagnose een significant hoger β 2-microglobuline dan bij myeloom.^{5,6,23}

Bloed- en beenmergbevindingen

In het perifeer bloed van de patiënt met pPCL worden naast de circulerende tumorcellen ook vaak (60-70% van de patiënten) erytroblasten en myeloïde voorlopers gezien (leuko-erytroblastose).^{5,26} Het beenmerg is bijna volledig ingenomen door tumorcellen, waarbij de normale hematopoëse sterk is onderdrukt. Soms lijken de tumorcellen op normale plasmacellen, maar vaak is er ook sprake van lymfoplasmacytoïde plasmacellen of onrijpe plasmacellen (zie *Figuur 3*).

Het kan voorkomen dat de tumorcellen zeer moeilijk te classificeren zijn met lichtmicroscopie alleen en dan is immuunfenotypering nodig om onderscheid te maken tussen andere ziektebeelden, zoals chronische lymfatische leukemie, 'hairy cell'-leukemie of marginale-zonelymfoom met circulerende tumorcellen. Immuunfenotypering kan ook worden gebruikt om te differentiëren tussen reactieve en klonale plasmacellen.¹ Immuunfenotypisch verschillen de pPCL-tumorcellen ook van de myeloomtumorcellen. PPCL-tumorcellen zijn namelijk minder vaak positief voor CD56, CD71, CD117 en HLA-DR, maar ze brengen vaker CD20, CD45, CD19, CD27 en CD23 tot expressie.^{6,19,20,27} Het vaker voorkomen van zowel CD20- als CD23-expressie bij pPCL is waarschijnlijk het gevolg van de hogere incidentie van t(11;14) bij deze ziekte.^{6,27,28} Deze translocatie leidt tot overexpressie van cycline D1 en is geassocieerd met een lymfoplasmacytaire morfologie en aanwezigheid van CD20 en CD23 op de membraan van de tumorcellen. Verder is er een afname van de expressie van CD38 van normale plasmacellen naar MGUS-plasmacellen en van MGUS naar multipel myeloom, en ten slotte van myeloom naar pPCL. Deze afname in CD38 weerspiegelt waarschijnlijk een steeds verdere dedifferentiatie van de plasmacelkloon naar een onrijper fenotype.



Figuur 3. (A) May-grünwald-giemsakleuring van perifeerbloeditrijkjes van 3 verschillende patiënten met primaire plasmacelleukemie. (B) May-grünwald-giemsakleuring van beenmerguitrijkjes van dezelfde 3 patiënten. (C) Immuunfenotypische analyse van de leukemische plasmacellen van de patiënt getoond in Aii en Bii. De tumorcellen waren positief voor CD138 en CD27, zwak positief voor CD38 en CD45, en negatief voor CD56 en CD19.¹

Diagnostische ‘work-up’ bij pPCL

Net zoals bij multipel myeloom wordt er bij diagnose uitgebreid laboratoriumonderzoek verricht, zoals een bloedbeeld, bloeditrijkje, chemie (waaronder ook albumine, β 2-microglobuline, tumorlysisparameters) en serum/urine-elektroforese met immunofixatie en bepaling van de lichte ketens.¹ Verder wordt ter stagering beeldvorming van skelet en beenmergbiopsie en aspiratie verricht. Het laatste ook voor cytogenetische analyse met fluorescentie-in-situhybridisatieonderzoek (FISH). Omdat de diagnose pPCL al een slechte prognose met zich meebrengt, is de toegevoegde waarde van FISH voor risicostratificatie op dit mo-

ment echter zeer beperkt. Vanwege de relatief hoge incidentie op extramedullaire betrokkenheid dient bij anamnese en lichamelijk onderzoek hiernaar goed te worden gekeken en bij verdenking hierop vindt gerichte aanvullende diagnostiek plaats, zoals lumbaalpunctie, ‘magnetic resonance imaging’, computertomografie (CT), en positronemissietomografie-CT.¹

Prognostische factoren

Verschillende ongunstige prognostische factoren voor nieuw gediagnosticeerd multipel myeloom hebben ook prognostische waarde bij pPCL. De aanwezig-

heid van deze factoren is echter veel hoger bij pPCL. Prognostische parameters bij pPCL zijn onder meer laag serumalbumine, verhoogd β 2-microglobuline, hypercalciëmie, verhoogd LDH, hoge leeftijd, slechte 'performance status' en toegenomen percentage tumorcellen in de S-fase van de celcyclus.^{6,24,25} Verder is respons op behandeling een zeer belangrijke parameter. Hierbij is ook de snelheid waarmee de tumorcellen in perifeer bloed dalen voorspellend voor de prognose. Dimopoulos et al. identificeerden een groep patiënten met zeer slechte prognose waarbij de tumorcellen in bloed minder dan 50% waren gedaald na 10 dagen of waarbij de tumorcellen in perifeer bloed niet waren verdwenen na 4 weken.⁸ De waarde van cytogenetische afwijkingen is bij pPCL zeer beperkt, mede doordat de studies vaak erg klein en retrospectief van aard zijn en de patiënten bovendien met verschillende therapieën zijn behandeld. Maar hypodiploidie, t(4;14), del(13q), del(17p), MYC-herrangschikkingen, del(1p) of ampl(1q) zijn ook bij pPCL voorspellend voor een slechte overleving.^{5,24} Patiënten met een t(11;14) hadden juist een betere overleving.¹¹ Maar het moge duidelijk zijn dat grotere prospectieve studies met uniforme behandeling nodig zijn om de waarde van de verschillende cytogenetische afwijkingen beter vast te stellen bij pPCL.

Behandelingsmogelijkheden bij pPCL

Op dit moment bestaat er niet veel literatuur over de behandeling van pPCL en het gaat vooral om retrospectieve 'case series'.

Conventionele chemotherapie

De prognose van pPCL is zeer slecht als alleen met conventionele chemotherapie zonder nieuwe middelen wordt behandeld (mediane algehele overleving ('overall survival'; OS): ~7 maanden).^{6,8} Hierbij lijken schema's met meerdere middelen, zoals vincristine, adriamycine en dexamethason (VAD), een klein voordeel te bieden in vergelijking met een schema bestaande uit alleen een alkyleerder en een corticosteroid.^{5-8,24}

'Novel agents'

De introductie van de immuunmodulatoire middelen (IMiD's) en bortezomib heeft de overleving van myeloompatiënten fors verbeterd. Er zijn thans aanwijzingen dat de overleving van pPCL-patiënten ook is toegenomen, maar minder uitgesproken dan bij myeloom.²⁴

Bortezomib

Bortezomib lijkt het meest belangrijke middel te zijn bij de behandeling van pPCL, omdat met bortezomib-bevattende therapie de tumorload snel wordt gereduceerd, waardoor ook eventueel aanwezig nierfalen en hypercalciëmie snel en effectief wordt aangepakt. Met bortezomib-bevattende therapie wordt ook een overlevingswinst geboekt in vergelijking met therapie die geen bortezomib bevat.^{24,29}

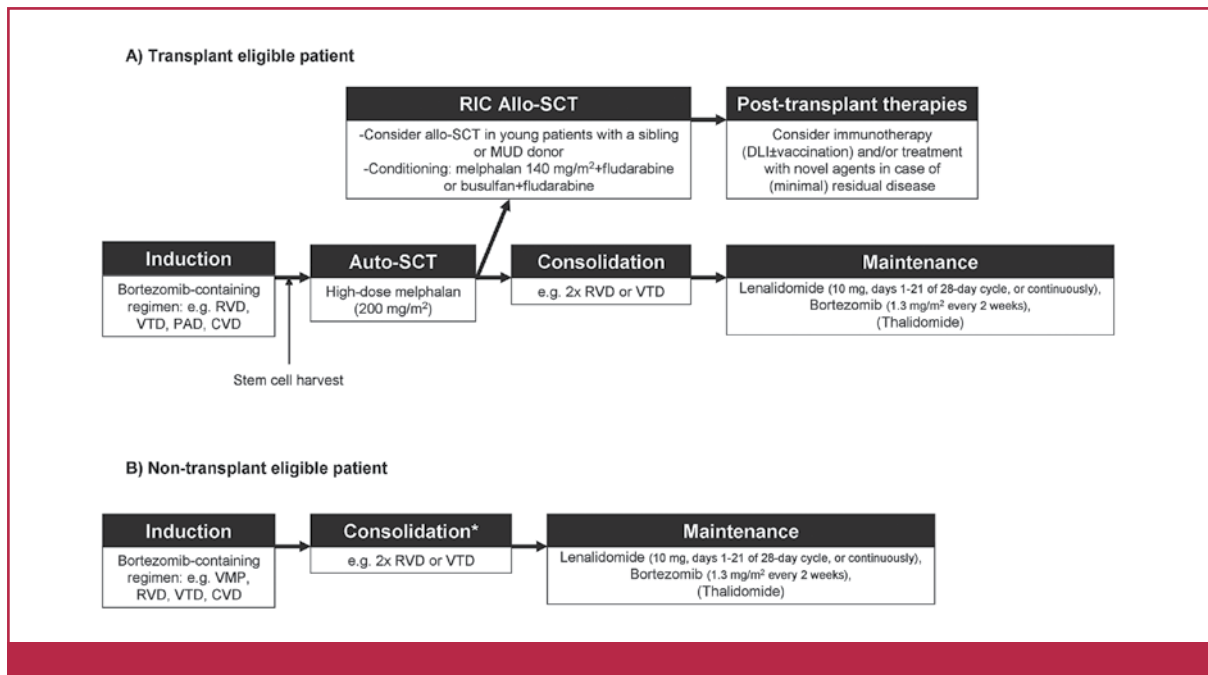
De grootste retrospectieve analyse waarbij nieuw gediagnosticeerde pPCL-patiënten (n=29) werden behandeld met een bortezomib-bevattend schema is afkomstig van de Italiaanse GIMEMA-groep.³⁰ In deze studie werd minstens een partiële respons behaald bij 79% van de patiënten, waarbij 38% een 'very good partial response' (VGPR) had. Er was verbetering van de nierfunctie bij 10 van de 11 patiënten die zich presenteerden met nierfalen. De progressievrije overleving ('progression-free survival'; PFS) na 2 jaar was 40% en de OS na 2 jaar was 55%, met de beste resultaten indien aansluitend aan de inductietherapie een autologe stamceltransplantatie werd verricht.

Een andere retrospectieve analyse toonde een respons van 100% na behandeling met een bortezomib-bevattend schema. De mediane PFS en OS waren nog niet bereikt na 21 maanden.³¹

Een retrospectieve analyse van alle PCL-patiënten behandeld in 1 centrum toonde een overlevingsvoordeel voor met bortezomib behandelde patiënten aan wanneer werd vergeleken met patiënten die geen bortezomib kregen.²⁹ Overeenkomstige resultaten werden gevonden in een retrospectieve analyse van 73 pPCL-patiënten die werden behandeld met verschillende therapieschema's.²⁴ De beste resultaten hadden de patiënten die met bortezomib werden behandeld en erna een autologe stamceltransplantatie kregen. Daar staat tegenover dat analyses verricht door de 'Intergroupe Francophone du Myélome' en de Arkansas-groep geen verbetering aantoonde van de algehele overleving van patiënten die werden behandeld met bortezomib.^{4,32}

IMiD's

Effectiviteit van thalidomide-monotherapie is beperkt vergeleken met de activiteit bij myeloom.³³ Toevoeging van thalidomide aan dexamethason, conventionele chemotherapie of bortezomib kan leiden tot een effectievere combinatietherapie.^{34,35} Lenalidomide is potenter en heeft minder bijwerkingen dan thalido-



Figuur 4. Stroomschema met aanbevelingen voor de behandeling van patiënten met primaire plasmacelleukemie. * Consolidatietherapie voor patiënten die niet voor stamceltransplantatie in aanmerking komen wordt gegeven wanneer de best haalbare respons op inductietherapie is behaald. MUD=gematchte niet-gerelateerde donor, DLI=donorlymfocyteninfusie, RVD=lenalidomide, bortezomib en dexamethason, VTD=bortezomib, thalidomide en dexamethason, PAD=bortezomib, adriamycine en dexamethason, CVD=cyclofosfamide, bortezomib en dexamethason, VMP=bortezomib, melphalan en prednison, RIC='reduced intensity conditioning', allo-SCT=allogene stamceltransplantatie, auto-SCT=autologe stamceltransplantatie.¹

mide. Een prospectieve fase 2-studie met lenalidomide-dexamethason bij pPCL liet een goede anti-pPCL-activiteit zien.³⁶ Minstens een partiële respons werd behaald door 61% van de patiënten met een VGPR bij 35%. Lenalidomide-bevattende therapie lijkt ook effectief te zijn in de recidiefsetting, met name ook in combinatie met bortezomib.

Autologe stamceltransplantatie

McElwain en Powles waren de eersten die een hoge dosis melphalan toepasten bij de behandeling van een patiënt met pPCL.³⁷ Deze patiënt had een overleving van meer dan 30 maanden na deze therapie. Hierna volgden vele 'case reports' en 'case series' die samen suggereren dat autologe stamceltransplantatie de overleving van pPCL-patiënten verbetert. Recentelijk zijn 2 grote retrospectieve analyses gepubliceerd naar de waarde van autologe stamceltransplantatie bij pPCL door de 'European Group for Blood and Marrow Transplantation' (mediane PFS: 14,3 maanden, en mediane OS: 25,7 maanden) en het 'Center for International Blood and Marrow Transplant

Research' (CIBMTR) (PFS na 3 jaar 34% en OS na 3 jaar 64%).^{23,38} Het gebruik van 'novel agents' in beide studies als onderdeel van de inductietherapie was zeer laag. Toch laten beide studies een verbeterde overleving zien na autologe stamceltransplantatie met zeer acceptabele toxiciteit. Het is niet duidelijk welk percentage van de nieuwe pPCL-patiënten uiteindelijk niet in aanmerking kwam voor een autologe stamceltransplantatie vanwege vroege progressie of overlijden (selectiebias).

Allogene stamceltransplantatie

Verschillende 'case reports' rapporteren een goede overleving van pPCL-patiënten na allogene stamceltransplantatie. In de CIBMTR-analyse werd ook een retrospectieve vergelijking gemaakt tussen autologe stamceltransplantatie en allogene stamceltransplantatie (uitgevoerd tussen 1995 en 2006).³⁸ Conditionering was voornamelijk myeloablatief van aard en slechts 32% kreeg een non-myeloablatieve of 'reduced intensity'-conditionering. Allogene stamceltransplantatie reduceerde het optreden van recidief myeloom

ten opzichte van autologe stamceltransplantatie (na 3 jaar 38% versus 61%), maar de transplantatiegerelateerde mortaliteit was aanzienlijk (na 3 jaar 41% versus 5%). Hierdoor was de OS beter voor de auto-loog getransplanteerde groep. In deze studie was het gebruik van ‘novel agents’ minimaal. Bovendien betreft de studie een lange tijdsperiode waarin door betere ‘supportive care’ en nieuwe conditioneringsschema’s de transplantatiegerelateerde mortaliteit fors is verminderd.

Aanbevelingen therapie

In deze sectie volgen aanbevelingen voor de behandeling van patiënten met pPCL, die zijn gebaseerd op een uitgebreid overzicht van de beschikbare literatuur (zie bovenstaande sectie; voor de uitgebreide bespreking hiervan wordt verwezen naar het originele artikel¹⁾ (zie *Figuur 4*, pagina 90). Patiënten met pPCL hebben vaak een snelle start van behandeling nodig om vroegtijdig overlijden en irreversibele complicaties van de ziekte te voorkomen.

Jongere patiënt met pPCL

Bij transplantatiekandidaten is een hoge dosis melfalan gevolgd door een autologe stamceltransplantatie op dit moment de meest effectieve behandeling om een langdurige remissie te behalen. Omdat meerdere studies ook een overlevingsvoordeel vinden voor bortezomib, adviseren we om patiënten inductietherapie met een bortezomib-bevattend schema met drie middelen te geven zoals PAD, CVD, RVD of VTD. Er kunnen geen conclusies worden getrokken over de superioriteit van het ene schema boven het andere door de afwezigheid van gerandomiseerde studies. Posttransplantatie consolidatietherapie of onderhoudstherapie met de nieuwe middelen is bij pPCL niet uitgebreid bestudeerd, met slechts ‘case reports’ en kleine ‘case series’ die langdurige remissies beschrijven met onderhoud thalidomide, lenalidomide of bortezomib.^{24,30,39,41} Vanwege de meestal korte progressievrije overleving na transplantatie bij pPCL, wat een behoorlijke residuele tumorload suggereert, adviseren we bij deze agressieve ziekte zowel consolidatietherapie als onderhoudstherapie na transplantatie. De rationale is dat bij multipel myeloom deze strategieën de kwaliteit van de respons verbeteren, wat is geassocieerd met een langere remissieduur en verbeterde overleving, en waarschijnlijk geldt hetzelfde

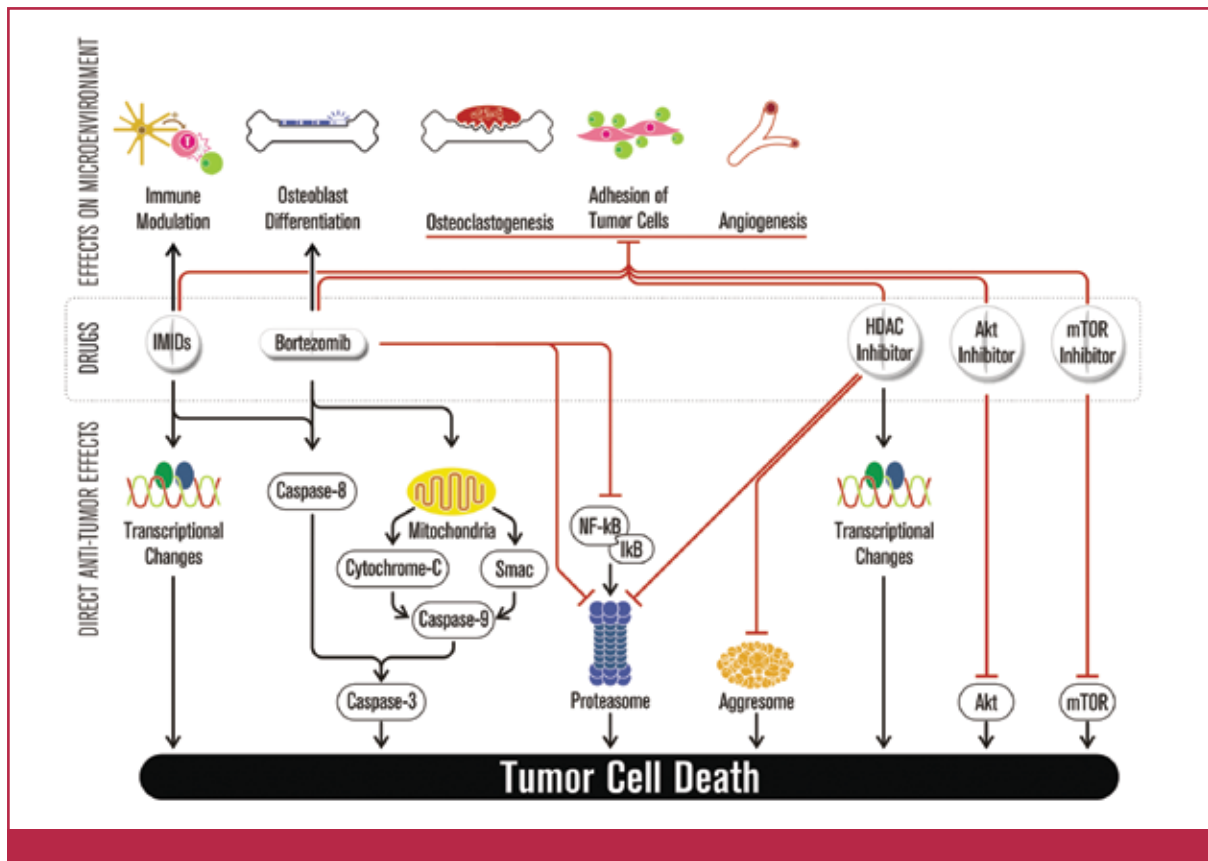
bij pPCL. Consolidatietherapie kan bestaan uit RVD of VTD, wat kan worden gevolgd door onderhoud met lenalidomide of bortezomib tot aan progressie. Bij pPCL geeft allogene stamceltransplantatie een lager risico op recidief in vergelijking met autologe stamceltransplantatie.³⁸ Daarom kan ook worden overwogen bij jongere patiënten (<65 jaar) om na autologe stamceltransplantatie te consolideren met een allogene stamceltransplantatie indien er een HLA-identieke familie- of ongerelateerde donor beschikbaar is. Omdat de potentiële voordelen van allogene stamceltransplantatie bij deze ziekte nog niet duidelijk zijn en om de effectiviteit/veiligheid te verbeteren, moet dit echter bij voorkeur in het kader van een klinische studie worden uitgevoerd.

Oudere patiënt met pPCL

Patiënten die niet in aanmerking komen voor autologe stamceltransplantatie vanwege leeftijd of comorbiditeit kunnen het best worden behandeld met een bortezomib-bevattend schema, zoals VMP of RVD. Ook bij oudere pPCL-patiënten lijkt consolidatie en onderhoudstherapie van belang te zijn om een duurzame remissie te verkrijgen.

Behandeling van recidief-pPCL

Als een patiënt met pPCL een recidief ontwikkelt, is de overleving over het algemeen slecht. Afhankelijk van verschillende factoren, zoals leeftijd, ‘performance status’, voorafgaande therapie, beenmergreserve en aanwezigheid van eventuele comorbiditeit (zoals polyneuropathie of nierfunctiestoornis), kan voor een bepaalde recidiefbehandeling worden gekozen.⁴² Bestond de initiële behandeling uit een bortezomib-bevattend schema, dan wordt geadviseerd om het recidief met lenalidomide/dexamethason te behandelen. Bortezomib/dexamethason wordt geadviseerd voor recidieven tijdens of na lenalidomide-bevattende therapie. Na re-inductietherapie kan een tweede autologe stamceltransplantatie worden overwogen indien de responsduur na de eerste autologe stamceltransplantatie 18-24 maanden bedroeg. Overigens zal de responsduur over het algemeen korter zijn na een tweede autologe stamceltransplantatie. Patiënten met lenalidomide- én bortezomib-refractaire ziekte kunnen worden behandeld met de combinaties van anti-myeloommiddelen zoals bortezomib, lenalidomide en dexamethason (RVD) of bortezomib, thalidomide en dexamethason (VTD). Ook de com-



Figuur 5. Werking van de immunomodatoire middelen en proteasoomremmers, en de nieuwe generatie ‘novel agents’ bij plasmacelleukemie.¹

binatie van lenalidomide, cyclofosfamide en prednison (REP) kan effectief zijn bij recidief-pPCL.

‘Supportive care’

Een vrij groot percentage van de patiënten overlijdt snel nadat de diagnose is gesteld, wat aangeeft dat een goede ‘supportive care’ van essentieel belang is voor deze kwetsbare patiëntengroep.⁸

Varicellazosterprofylaxe wordt gegeven aan alle patiënten die bortezomib-bevattende therapie krijgen en afhankelijk van het type therapie wordt ook antibacteriële en/of antifungale profylaxe gegeven. Toediening van intraveneuze immuunglobulinen kan nuttig zijn bij recidiverende infecties bij hypogammaglobulinemie. Een andere interventie om infecties te voorkomen is gebruik te maken van granulocytenkoloniestimulerende factor (G-CSF).

Tromboseprofylaxe moet worden gegeven wanneer thalidomide of lenalidomide wordt gecombineerd met dexamethason of chemotherapie. Ascal® kan worden gegeven aan patiënten met een standaardrisico op trombose/longembolie, terwijl laagmoleculairgewicht-

heparine kan worden toegediend aan hoogrisicopatiënten.

Tumorlyssyndroom komt niet vaak voor bij multipel myeloom (~1-2%). Risicofactoren bij multipel myeloom zijn hoge tumorload (beenmerg >70% tumorcellen), snel prolifererende tumorcellen (labeling-index >3,5%, hoog LDH), onrijpe plasmacelmorfologie, hoogrisicytogenetica en nierfunctiestoornis. Omdat veel van deze karakteristieken aanwezig zijn bij patiënten met pPCL, zal er zeer waarschijnlijk bij pPCL vaker sprake zijn van tumorlyssyndroom dan bij multipel myeloom.⁴³ Daarom moeten patiënten met standaardrisico op tumorlyssyndroom profylaxe krijgen in de vorm van allopurinol en goede hydratatie. Voor patiënten met een hoog risico op tumorlyssyndroom (meerdere risicofactoren of aanwezigheid van nierfunctiestoornis/hyperurikemie) bestaat de profylaxe uit rasburicase en goede hydratatie.

Patiënten met extramedullaire betrokkenheid kunnen baat hebben bij locoregionale therapie, zoals radiotherapie bij een plasmacytoom, en intrathecale chemotherapie bij leptomeningeale betrokkenheid.

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Primaire plasmacelleukemie heeft een agressieve presentatie in vergelijking met multipel myeloom.
2. Bij primaire plasmacelleukemie komen IgH-translocaties veel vaker voor, terwijl hyperdiploidie zeldzaam is in vergelijking met multipel myeloom.
3. Bij presentatie is er een hoge frequentie van chromosomale afwijkingen en mutaties, die bij multipel myeloom meestal pas worden gezien bij verder gevorderde ziekte.
4. Met klassieke chemotherapie is de mediane overleving slechts 7 maanden. Introductie van autologe stamceltransplantatie en nieuwe middelen, met name bortezomib, hebben de overleving echter verbeterd.
5. Goede 'supportive care' speelt een belangrijke rol om vroegtijdig overlijden aan complicaties van de ziekte of therapie te voorkomen.
6. Nieuwe studies zijn noodzakelijk om de behandeling van primaire plasmacelleukemie te verbeteren.

Bisfosfonaten worden ook bij pPCL aanbevolen na correctie van factoren die predisponeren tot achteruitgang van de nierfunctie, zoals hypovolemie. Ten slotte kunnen erytropoëse-stimulerende middelen van nut zijn bij anemie.

Toekomstige ontwikkelingen

Ondanks alle nieuwe ontwikkelingen is de overleving van de meeste pPCL-patiënten nog steeds korter dan de overleving van myeloompatiënten. Dit geeft aan dat er een grote behoefte is aan nieuwe behandelingsstrategieën.

Voorbeelden van nieuwe geneesmiddelen die kunnen worden geïntegreerd in de therapie van pPCL-patiënten zijn tweedegeneratie-proteasoomremmers en immuunmodulatoire middelen, monoklonale antistoffen zoals elotuzumab, rituximab en daratumumab, mTOR-remmers, histondeacetylaseremmers en Akt-remmers (zie *Figuur 5*, pagina 92). De introductie van deze nieuwe middelen samen met de identificatie van biomarkers die respons voorspellen, zal uiteindelijk resulteren in een 'personalized' en 'targeted' behandeling die gelijktijdig effectiever en minder toxisch is. Omdat pPCL-patiënten niet zo veel profiteren van de thans beschikbare behandelingen als de patiënten met multipel myeloom, is deze groep uitermate geschikt om in studieverband te behandelen met deze nieuwe middelen. Omdat pPCL een zeldzame ziekte betreft, is (internationale) samenwerking noodzakelijk om nieuwe studies op te zetten waarin

nieuwe geneesmiddelen of immuuntherapieën worden geëvalueerd. Momenteel wordt een studie opgezet binnen het 'European Myeloma Network'. In deze studie zullen patiënten ≤ 65 jaar, die een geschikte donor hebben, worden behandeld volgens een intensief schema dat zal bestaan uit inductietherapie met bortezomib/cyclofosfamide/dexamethason (VCD) gevolgd door autologe stamceltransplantatie. Hierna krijgt de patiënt consolidatietherapie in de vorm van 2 kuren VRD (bortezomib/lenalidomide/dexamethason) en dan een 'reduced-intensity conditioning' allogene stamceltransplantatie. Nadien volgt een onderhoudsbehandeling waarbij iedere 2 weken bortezomib wordt gegeven gedurende een periode van 2 jaar.

Conclusie

Patiënten met pPCL hebben een agressieve klinische presentatie en een slechte overleving, wat het gevolg is van een andere biologische achtergrond in vergelijking met multipel myeloom. Verschillende studies laten een verbetering in de overleving zien door de introductie van autologe stamceltransplantatie en bortezomib in de behandeling van pPCL. De overleving van de meeste pPCL-patiënten is echter nog steeds korter dan de overleving van myeloompatiënten. Door pPCL-patiënten in klinische studies te behandelen, waarin nieuwe middelen worden geïncorporeerd in de verschillende behandelfases, is de verwachting dat de prognose van patiënten met pPCL de komende jaren verder zal verbeteren.

Dankwoord

Hierbij bedanken we Jeanette Kimmel, Gerda den Engelsman en dr. Andries C. Bloem (afdeling Immunologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht) voor de hulp bij het selecteren van morfologische en flowcytometrische plaatjes.

Referenties

1. Van de Donk NW, Lokhorst HM, Anderson KC, et al. How I treat plasma cell leukemia. *Blood* 2012;120:2376-89.
2. Kyle RA, Maldonado JE, Bayrd ED. Plasma cell leukemia. Report on 17 cases. *Arch Intern Med* 1974;133:813-8.
3. International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol* 2003;121:749-57.
4. Avet-Loiseau H, Roussel M, Campion L, et al. Cytogenetic and therapeutic characterization of primary plasma cell leukemia: the IFM experience. *Leukemia* 2012;26:158-9.
5. Tiedemann RE, Gonzalez-Paz N, Kyle RA, et al. Genetic aberrations and survival in plasma cell leukemia. *Leukemia* 2008;22:1044-52.
6. Garcia-Sanz R, Orfao A, Gonzalez M, et al. Primary plasma cell leukemia: clinical, immunophenotypic, DNA ploidy, and cytogenetic characteristics. *Blood* 1999;93:1032-7.
7. Noel P, Kyle RA. Plasma cell leukemia: an evaluation of response to therapy. *Am J Med* 1987;83:1062-8.
8. Dimopoulos MA, Palumbo A, Delasalle KB, et al. Primary plasma cell leukaemia. *Br J Haematol* 1994;88:754-9.
9. Hugo ZP, Perry MC, Steensma DP. Extreme leukocytosis in the 21st century is often iatrogenic. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2008;112:5401.
10. Gluzinski A, Reichenstein M. Myeloma und leucaemia lymphatica plasmocellularis. *Wien Klin Wochenschr* 1906;12:336-9.
11. Avet-Loiseau H, Daviet A, Brigaudeau C, et al. Cytogenetic, interphase, and multicolor fluorescence in situ hybridization analyses in primary plasma cell leukemia: a study of 40 patients at diagnosis, on behalf of the Intergroupe Francophone du Myelome and the Groupe Francais de Cytogenetique Hematologique. *Blood* 2001;97:822-5.
12. Chiecchio L, Dagrada GP, White HE, et al. Frequent upregulation of MYC in plasma cell leukemia. *Genes Chromosomes Cancer* 2009;48:624-36.
13. Fonseca R, Blood EA, Oken MM, et al. Myeloma and the t(11;14)(q13;q32): evidence for a biologically defined unique subset of patients. *Blood* 2002;99:3735-41.
14. Avet-Loiseau H, Attal M, Moreau P, et al. Genetic abnormalities and survival in multiple myeloma: the experience of the Intergroupe Francophone du Myelome. *Blood* 2007;109:3489-95.
15. Gutierrez NC, Hernandez JM, Garcia JL, et al. Differences in genetic changes between multiple myeloma and plasma cell leukemia demonstrated by comparative genomic hybridization. *Leukemia* 2001;15:840-5.
16. Chang H, Qi X, Jiang A, et al. 1p21 deletions are strongly associated with 1q21 gains and are an independent adverse prognostic factor for the outcome of high-dose chemotherapy in patients with multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 2010;45:117-21.
17. Sumegi J, Hedberg T, Bjorkholm M, et al. Amplification of the c-myc oncogene in human plasma-cell leukemia. *Int J Cancer* 1985;36:367-71.
18. Walker BA, Wardell CP, Chiecchio L, et al. Aberrant global methylation patterns affect the molecular pathogenesis and prognosis of multiple myeloma. *Blood* 2011;117:553-62.
19. Kraj M, Kopec-Szlezak J, Poglod R, et al. Flow cytometric immunophenotypic characteristics of 36 cases of plasma cell leukemia. *Leuk Res* 2011;35:169-76.
20. Pellat-Deceunynck C, Barille S, Jego G, et al. The absence of CD56 (NCAM) on malignant plasma cells is a hallmark of plasma cell leukemia and of a special subset of multiple myeloma. *Leukemia* 1998;12:1977-82.
21. Perez-Andres M, Almeida J, Martin-Ayuso M, et al. Clonal plasma cells from monoclonal gammopathy of undetermined significance, multiple myeloma and plasma cell leukemia show different expression profiles of molecules involved in the interaction with the immunological bone marrow microenvironment. *Leukemia* 2005;19:449-55.
22. Clayberger C, Wright A, Medeiros LJ, et al. Absence of cell surface LFA-1 as a mechanism of escape from immunosurveillance. *Lancet* 1987;2:533-6.
23. Drake MB, Iacobelli S, van Biezen A, et al. Primary plasma cell leukemia and autologous stem cell transplantation. *Haematologica* 2010;95:804-9.
24. Pagano L, Valentini CG, De Stefano V, et al. Primary plasma cell leukemia: a retrospective multicenter study of 73 patients. *Ann Oncol* 2011;22:1628-35.
25. Colovic M, Jankovic G, Suvajdzic N, et al. Thirty patients with primary plasma cell leukemia: a single center experience. *Med Oncol* 2008;25:154-60.
26. Woodruff RK, Malpas JS, Paxton AM, et al. Plasma cell leukemia (PCL): a report on 15 patients. *Blood* 1978;52:839-45.
27. Buda G, Carulli G, Orciuolo E, et al. CD23 expression in plasma cell leukaemia. *Br J Haematol* 2010;150:724-5.
28. Hundemer M, Klein U, Hose D, et al. Lack of CD56 expression on myeloma cells is not a marker for poor prognosis in patients treated by high-dose chemotherapy and is associated with translocation t(11;14). *Bone Marrow Transplant* 2007;40:1033-7.
29. Lebovic D, Zhang L, Alsina M, et al. Clinical outcomes of patients with plasma cell leukemia in the era of novel therapies and hematopoietic stem cell transplantation strategies: a single-institution experience. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2011;11:507-11.
30. D'Arena G, Valentini CG, Pietrantonio G, et al. Frontline chemotherapy with bortezomib-containing combinations improves response rate and survival in primary plasma cell leukemia: a retrospective study from GIMEMA Multiple Myeloma Working Party. *Ann Oncol* 2012;23:1499-1502.
31. Musto P, Rossini F, Gay F, et al. Efficacy and safety of bortezomib in patients with plasma cell leukemia. *Cancer* 2007;109:2285-90.
32. Usmani SZ, Nair B, Qu P, et al. Primary plasma cell leukemia: clinical and laboratory presentation, gene-expression profiling and clinical outcome with total therapy protocols. *Leukemia* 2012;26:2398-2405.
33. Petrucci MT, Martini V, Levi A, et al. Thalidomide does not modify the

prognosis of plasma cell leukemia patients: experience of a single center. *Leuk Lymphoma* 2007;48:180-2.

34. Bauduer F. Efficacy of thalidomide in the treatment of VAD-refractory plasma cell leukaemia appearing after autologous stem cell transplantation for multiple myeloma. *Br J Haematol* 2002;117:996-7.

35. Wohrer S, Ackermann J, Baldia C, et al. Effective treatment of primary plasma cell leukemia with thalidomide and dexamethasone - a case report. *Hematol J* 2004;5:361-3.

36. Musto P, D'Auria F, Petrucci MT, et al. Final results of a phase II study evaluating lenalidomide in combination with low dose dexamethasone as first line therapy for primary plasma cell leukemia. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2011;118:2925.

37. McElwain TJ, Powles RL. High-dose intravenous melphalan for plasma-cell leukaemia and myeloma. *Lancet* 1983;2:822-4.

38. Mahindra A, Kalaycio ME, Vela-Ojeda J, et al. Hematopoietic cell transplantation for primary plasma cell leukemia: results from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. *Leukemia* 2012;26:1091-7.

39. Al-Nawakil C, Tamburini J, Bardet V, et al. Bortezomib, doxorubicin and dexamethasone association is an effective option for plasma cell leukemia

induction therapy. *Leuk Lymphoma* 2008;49:2012-4.

40. Katodritou E, Verrou E, Gastari V, et al. Response of primary plasma cell leukemia to the combination of bortezomib and dexamethasone: do specific cytogenetic and immunophenotypic characteristics influence treatment outcome? *Leuk Res* 2008;32:1153-6.

41. Libby E, Candelaria-Quintana D, Moualla H, et al. Durable complete remission of primary plasma cell leukemia with the bortezomib plus melphalan and prednisone (VMP) regimen. *Am J Hematol* 2010;85:733-4.

42. Van de Donk NW, Lokhorst HM, Dimopoulos M, et al. Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma in the era of novel agents. *Cancer Treat Rev* 2011;37:266-83.

43. Jaskiewicz AD, Herrington JD, Wong L. Tumor lysis syndrome after bortezomib therapy for plasma cell leukemia. *Pharmacotherapy* 2005;25:1820-5.

44. Chang H, Qi X, Yeung J, et al. Genetic aberrations including chromosome 1 abnormalities and clinical features of plasma cell leukemia. *Leuk Res* 2009;33:259-62.

Ontvangen 23 november 2012, geaccepteerd 13 januari 2013.