

De eerste HOVON- en European Myeloma Network-studie voor primaire plasmacelleukemie: HOVON 129

The first HOVON and European Myeloma Network trial for primary plasma cell leukemia: HOVON 129

dr. N.W.C.J. van de Donk¹, prof. dr. P. Sonneveld², prof. dr. S. Zweegman¹, prof. dr. E. Vellenga³, dr. S. Croockewit⁴, dr. M.C. Minnema⁵ en prof. dr. H.M. Lokhorst¹

Samenvatting

Primaire plasmacelleukemie (pPCL) is een zeldzame en agressieve ziekte met een slechte prognose. Er zijn duidelijke verschillen in de biologie, klinische presentatie en laboratoriumbevindingen in vergelijking met multipel myeloom. Ook al is de overleving van pPCL-patiënten de laatste jaren verbeterd door de introductie van autologe stamceltransplantatie en nieuwe middelen (met name van bortezomib), toch is deze nog steeds slechter dan de overleving van myeloompatiënten. In de HOVON 129-studie wordt carfilzomib met lenalidomide geïncorporeerd in verschillende fases van de behandeling. Jongere patiënten met pPCL ontvangen in deze studie ook een autologe stamceltransplantatie, en als er een passende 'sibling' of 'matched unrelated donor' is ook een allogene stamceltransplantatie. Behalve Nederland, zullen ook andere groepen vanuit het European Myeloma Network participeren.

(*Ned Tijdschr Hematol* 2015;12:190-3)

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. Although the outcome of pPCL has improved with the introduction of autologous stem cell transplantation and combination approaches with novel agents, especially bortezomib, the survival remains significantly inferior when compared to myeloma. In the HOVON 129 study carfilzomib and lenalidomide will be incorporated in different phases of therapy. Younger patients with pPCL will also receive autologous stem cell transplantation, and in case of a suitable sibling or matched unrelated donor also an allogeneic stem cell transplant. Not only Dutch centres will participate in this study, but also other groups from the European Myeloma Network.

Inleiding

De meest agressieve variant van plasmaceldyscrasieën is primaire plasmacelleukemie (pPCL). Per definitie worden bij pPCL in het perifere bloed $>2 \times 10^9/l$ plasmacellen gevonden of het percentage circulerende plasmacellen bedraagt $>20\%$ van het totaal aantal leukocyten.¹⁻³ Verder gaat er geen multipel myeloom aan vooraf. Patiënten met pPCL zijn over het algemeen iets jonger dan

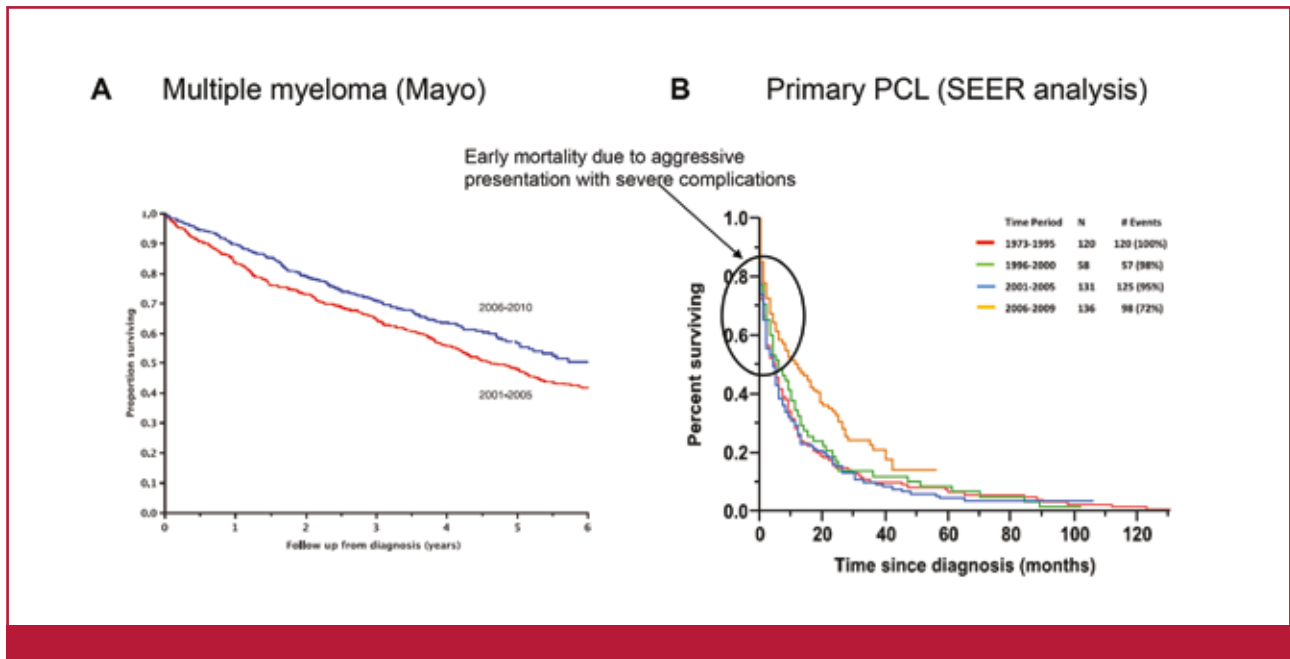
patiënten met multipel myeloom.⁴⁻⁶ Hun 'performance status' bij diagnose is echter slechter, wat kan worden verklaard door de hogere tumorload bij presentatie (Durie Salmon stadium III bij 80-96% van de patiënten; ISS-stadium 3 bij 63-80% van de patiënten).^{4,5,7-10} Extramedullaire betrokkenheid zoals hepatomegalie, splenomegalie, lymfadenopathie, leptomenigeale lokalisatie of extramedullaire plasmacytomen, hypercalciëmie,

¹hematoloog, afdeling Hematologie, VU medisch centrum, ²hematoloog, afdeling Hematologie, Erasmus Medisch Centrum, ³hematoloog, afdeling Hematologie, Universitair Medisch Centrum Groningen, ⁴hematoloog, afdeling Hematologie, Radboudumc, ⁵hematoloog, afdeling Hematologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht. Correspondentie graag richten aan dhr. dr. N.W.C.J. van de Donk, hematoloog, afdeling Hematologie, VU medisch centrum, De Boelelaan 1118, 1007 MB Amsterdam, tel.: 020 444 44 44, e-mailadres: n.vandedonk@vumc.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: behandeling, HOVON 129, primaire plasmacelleukemie

Keywords: HOVON 129, primary plasma cell leukemia, treatment



Figuur 1. Verbetering in overleving van patiënten met multipel myeloom en primaire plasmacelleukemie.^{14,15}

anemie, trombocytopenie en verhoogd LDH komen vaker voor bij pPCL dan bij multipel myeloom.^{2,5-7,9-11} Dit geldt ook voor nierfalen, wat kan worden verklaard door de relatief hoge incidentie van lichtketenziekte.^{5,7} Daarentegen komt botaantasting juist vaker voor bij multipel myeloom.^{5,7-9,11}

Incidentie en prognose

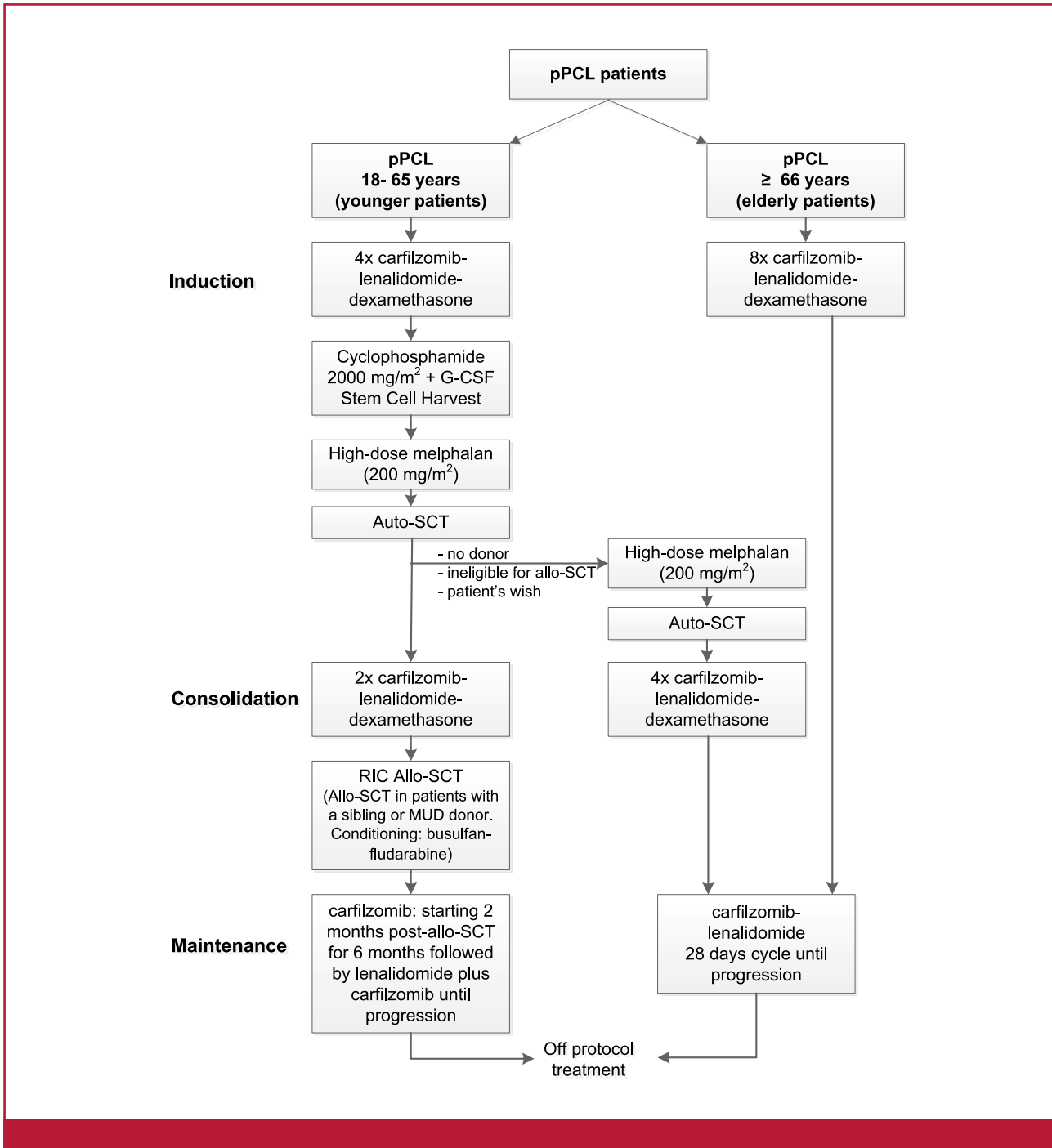
PPCL is zeer zeldzaam. Slechts 1-4% van de patiënten met een symptomatische plasmaceldyscrasie presenteert zich als pPCL.^{4-7,11} De prognose van pPCL is zeer slecht met slechts een mediane overleving van 7 maanden met standaardchemotherapie. Door de introductie van nieuwe middelen, met name bortezomib en autologe stamceltransplantatie, is de overleving wel enigszins verbeterd, maar nog steeds veel slechter dan de overleving van myeloompatiënten (zie *Figuur 1*). Met name is er gedurende de eerste paar maanden een hoge mortaliteit, wat suggereert dat een deel van de patiënten refractair is voor de ingestelde therapie met snelle klinische achteruitgang als gevolg. Een ander deel van de vroege sterfte valt echter te verklaren door complicaties van behandeling zoals infecties.

HOVON 129

Omdat pPCL-patiënten niet zo veel profiteren van de thans beschikbare behandelingen als de multipelmyeloompatiënten, is deze groep uitermate geschikt om in studieverband te behandelen met nieuwe middelen.

Vanwege het feit dat pPCL een zeldzame ziekte betreft, is (internationale) samenwerking noodzakelijk om nieuwe studies op te zetten waarin nieuwe geneesmiddelen of immuuntherapieën worden geëvalueerd. Derhalve, is vanuit HOVON en het European Myeloma Network een nieuwe studie opgestart voor nieuw gediagnosticeerde pPCL-patiënten (HOVON 129). In Nederland zullen daar 5 centra aan meedoen (VUmc, Erasmus MC, UMCU, UMCG en Radboudumc). Vanwege de zeldzaamheid van de ziekte is het niet haalbaar meer centra in Nederland te laten participeren.

De 'backbone' in deze studie is de combinatie van carfilzomib, lenalidomide en dexamethason (CRd) (zie *Figuur 2*). Er is een apart behandelschema voor oudere (66 jaar en ouder) en jongere (<66 jaar) pPCL-patiënten. Omdat een allogene stamceltransplantatie de 'relapse-free survival' verbetert, ondergaan jongere pPCL-patiënten bij voorkeur een allogene stamceltransplantatie. Er zullen 55 oudere en 61 jongere pPCL-patiënten worden geïncludeerd: om bij de oudere patiënten een verbetering in progressievrije overleving (PFS) aan te tonen van 10 (mediane PFS van oudere pPCL-patiënten in de literatuur) naar 15,3 maanden zijn 55 patiënten nodig; om bij de jongere pPCL-patiënten een verbetering in PFS aan te tonen van 12 (mediane PFS van jongere pPCL-patiënten in literatuur) naar 18,3 maanden zijn 61 jongere patiënten nodig ('intention to treat'-analyse; tweezijdig significantieniveau $\alpha = 0,05$ en 'power' $1-\beta = 0,80$). De studie onderzoekt of door incorporatie van



Figuur 2. Studieopzet HOVON 129.

effectieve ‘novel agents’ de progressievrije overleving van oudere en jongere pCLL-patiënten kan worden verbeterd ten opzichte van de overleving zoals die nu wordt gerapporteerd in de literatuur.

Carfilzomib, lenalidomide en dexamethason (CRd)

Carfilzomib is een nieuwe tweede generatie proteasoomremmer en is ook effectief bij een deel van de

patiënten die refractair zijn voor bortezomib (eerste generatie proteasoomremmer). Verder is de toxiciteit van carfilzomib anders dan die van bortezomib, met name geeft carfilzomib geen neuropathie.

Recente studies laten zien dat de combinatie van carfilzomib, lenalidomide en dexamethason (CRd) een zeer sterk anti-myeloomeffect heeft. De ASPIRE-studie heeft 729 patiënten met recidief myeloom (1-3 voorafgaande lijnen therapie) gerandomiseerd tussen carfilzomib-

lenalidomide-dexamethason of lenalidomide-dexamethason. CRd gaf een significante verbetering van de respons en van de progressievrije overleving van 17,6 naar 26,3 maanden.¹²

Jakubowiak et al. evalueerden CRd bij nieuw gediagnosticeerde myeloompatiënten.¹³ Deze behandeling was zeer effectief met snelle reductie in tumorload en tevens een gunstig bijwerkingenprofiel. CRd geeft niet alleen een hoog percentage complete remissie, maar ook bereiken veel patiënten een minimale restziekte-negatieve status. Dit laatste is geassocieerd met langdurige overleving. Tot nu toe is deze combinatie nog niet getest bij patiënten met pPCL.

Oudere patiënten met pPCL (66 jaar of ouder)

Oudere patiënten met pPCL krijgen 8 kuren CRd gevolgd door carfilzomib/lenalidomide-onderhoudstherapie tot aan progressie.

Jongere patiënten met pPCL (<66 jaar)

Jongere patiënten krijgen 4 CRd-inductiekuren. Hierna volgen stamcellferese en autologe stamceltransplantatie met hoge dosis melfalan als conditionering. Dit wordt gevolgd door 2 CRd-consolidatiekuren en dan, indien er een passende 'sibling' of 'matched unrelated donor' is, een allogene stamceltransplantatie na conditionering met busulfan/fludarabine. Hierna volgt eerst carfilzomib-onderhoudstherapie. In een later stadium (8 maanden na de allogene stamceltransplantatie) wordt hieraan lenalidomide toegevoegd indien er geen graft-versus-host-ziekte is. Indien er geen geschikte donor is of als de patiënt geen allogene stamceltransplantatie wil ondergaan, dan kan een tweede autologe stamceltransplantatie worden gegeven, gevolgd door 4 CRd-consolidatiekuren en carfilzomib/lenalidomide-onderhoudstherapie.

Nevenstudies

Bij diagnose en bij recidief zal ook beenmerg worden verzameld ten behoeve van onderzoek.

FISH, SNP-array en 'sequencing'-technieken worden gebruikt om nieuwe prognostische markers te vinden. Ook wordt gekeken naar klonale evolutie bij pPCL en hoe dit verschilt met de klonale evolutie bij myeloom.

Conclusie

Patiënten met pPCL hebben een agressieve klinische presentatie en een slechte overleving, wat het gevolg is van een andere biologie in vergelijking met multipel myeloom. Recente studies laten een verbetering in de

overleving zien door de introductie van autologe stamceltransplantatie en bortezomib bij de behandeling van pPCL-patiënten. De overleving van de meeste pPCL-patiënten is echter nog steeds korter dan de overleving van myeloompatiënten. Dit geeft aan dat er een grote behoefte is aan nieuwe behandelingsstrategieën. In de HOVON 129-studie wordt de effectiviteit onderzocht van carfilzomib en lenalidomide in verschillende fasen van de behandeling. Hopelijk kan deze studie bijdragen aan een verbetering van de overleving van patiënten met pPCL.

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. 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. Noel P, Kyle RA. Plasma cell leukemia: an evaluation of response to therapy. *Am J Med* 1987;83:1062-8.
7. 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.
8. Drake MB, Iacobelli S, Van Biezen A, et al. Primary plasma cell leukemia and autologous stem cell transplantation. *Haematologica* 2010;95:804-9.
9. 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.
10. 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.
11. Dimopoulos MA, Palumbo A, Delasalle KB, et al. Primary plasma cell leukaemia. *Br J Haematol* 1994;88:754-9.
12. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2015;372:142-52.
13. Jakubowiak AJ, Dytfield D, Griffith KA, et al. A phase 1/2 study of carfilzomib in combination with lenalidomide and low-dose dexamethasone as a frontline treatment for multiple myeloma. *Blood* 2012;120:1801-9.
14. Kumar SK, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients. *Leukemia* 2014;28:1122-8.
15. 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.

Ontvangen 21 mei 2015, geaccepteerd 9 juni 2015.