

Plazmocelulární leukemie – zapomenutá nemoc

Plasma Cell Leukemia – the Forgotten Disease

Žárská M.¹, Vrábek D.¹, Bezděková R.², Štork M.³, Jarošová M.³, Adam Z.³, Krejčí M.³, Pour L.³, Ševčíková S.^{1,2}

¹ Babákova myelomová skupina, Ústav patologické fyziologie, LF MU, Brno

² Oddělení klinické hematologie, FN Brno

³ Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

Souhrn

Východiska: I když celkově patří mezi vzácná onemocnění, plazmocelulární leukemie (PCL) je pravděpodobně nejagresivnější formou monoklonálních gamapatií. Z klinického pohledu je PCL možné rozdělit do dvou forem – primární PCL, bez předchozího stadia mnohočetného myelomu, nebo sekundární PCL, která se vyvíjí z diagnostikovaného mnohočetného myelomu. Pro obě formy je společným znakem velmi agresivní klinický průběh, nicméně při bližším srovnání se jedná o formy vzájemně se odlišující cyto genetickým a molekulárním profilem. Standardně se k léčbě využívá kombinace různých léčebných přístupů zahrnujících autologní transplantaci kostní dřeně a v současnosti také intenzivně využívané proteazomové inhibitory a imunomodulační léky. Nicméně stávající diagnostická kritéria, která byla do klinické praxe zavedena již v 70. letech 20. století, mohou incidenci PCL podhodnocovat, a proto se prospektivně uvažuje o jejich změně. **Cíl:** Cílem přehledového článku je shrnutí dostupných informací o PCL s důrazem na diagnostiku, léčbu a vlastnosti cirkulujících plazmatických buněk. **Závěr:** Přestože se PCL vyskytuje vzácně, jedná se o velice těžké onemocnění. Aktuální léčba PCL za využití nejnovějších léčiv prodloužila přežívání pacientů. Nicméně vzhledem k nízké incidenci nemoci je množství informací značně omezeno a pochází z malých, převážně retrospektivních studií. Z tohoto důvodu je žádoucí další studium PCL, které by přineslo nejen výrazné prodloužení života pacientů, ale i pochopení patogeneze této nemoci.

Klíčová slova

plazmocelulární leukemie – mnohočetný myelom – plazmatické buňky – cytogenetika – léčba

Summary

Background: Plasma cell leukemia (PCL) is a rare disease and possibly the most aggressive form of monoclonal gammopathy. It is classified into two forms – primary PCL that occurs without a previously identifiable multiple myeloma stage, and secondary PCL that develops from previously diagnosed multiple myeloma. These two forms have different cytogenetic and molecular profiles, but both forms have an aggressive clinical course. Combinations of different therapeutic approaches including autologous stem cell transplantation and currently proteasome inhibitors and immunomodulatory drugs are used to treat PCL. Current diagnostic criteria, developed in the 1970s, may underestimate PCL prevalence; thus, prospective re-evaluation is being considered. **Purpose:** The aim of this study is to review all available information about PCL with an emphasis on diagnostics, treatment, and circulating plasma cells features. **Conclusion:** Although PCL is rare, it is quite a severe disease. Current treatments using the latest therapeutics have prolonged patient survival. However, due to the low incidence of PCL, information about the disease is very limited and comes mostly from small retrospective studies. Further studies of PCL are needed, because new information could increase in patient survival and our understanding of its pathogenesis.

Key words

plasma cell leukemia – multiple myeloma – plasma cells – cytogenetics – treatment

Tato práce byla podpořena grantem Agentury pro zdravotnický výzkum NV18-03-00203.

This work was supported by grant NV18-03-00203.

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

The authors declare 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 zaslané do biomedicínských časopisů.

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



doc. MUDr. Luděk Pour, Ph.D.

Interní hematologická
a onkologická klinika

Fakultní nemocnice Brno

Jihlavská 20

625 00, Brno

e-mail: pour.ludek@fnbrno.cz

Obdrženo/Submitted: 2. 11. 2018

Přijato/Accepted: 18. 11. 2018

doi: 10.14735/amko201940

Úvod

Plazmocelulární leukemie (PCL) se řadí mezi monoklonální gamapatie (MG), což je heterogenní skupina onemocnění, která je charakterizovaná proliferací většinou plazmatických buněk (plasmatic cells – PC) produkujících monoklonální protein (imunoglobulin) nebo jeho fragmenty. Kromě PCL se mezi MG řadí monoklonální gamapatie nejasného významu (monoclonal gammopathy of undetermined significance – MGUS), mnohočetný myelom (MM), solitární plazmocytom, Waldenströмова makroglobulinemie a primární

amyloidóza [1,2]. MGUS je nejčastější a jeho incidence je okolo 3 % v populaci starší 50 let [3]. Je to prekancerózní stadium s nízkým rizikem vývoje v hematologickou malignitu, nejčastěji MM [4]. MM je již maligní formou onemocnění a po non-Hodgkinově lymfomu se jedná o druhou nejčastější hematologickou malignitu [5]. Diagnostická kritéria MGUS a MM jsou shrnuta v tab. 1.

V důsledku ztráty závislosti monoklonálních PC na mikroprostředí kostní dřeni (KD) vzniká PCL, přičemž dochází k vyplavování PC do periferní krve. PCL se tedy může vyvinout sekundárně leu-

kemickou transformací MM do tzv. sekundární PCL (sPCL), nebo vzniká *de novo* bez předchozí existence MM – primární PCL (pPCL) [6]. Kritéria pro diagnostiku PCL byla publikována v roce 1974 a jsou založena na výskytu cirkulujících PC (cPC) v periferní krvi [7] (tab. 2).

PCL je velmi vzácné onemocnění a incidenci v ČR popisuje doprovodný článek z IBA od Zapletalové et al *Epidemiology of Plasma Cell Leukemia in the Czech Republic* [8].

Ačkoliv se PC obvykle v periferní krvi nevyskytují, v případě ostatních MG mohou v nižším množství expandovat z KD do periferie jako cPC [9,10]. Přítomnost těchto klonálních cPC byla dokumentována u zhruba 70–84 % nově diagnostikovaných pacientů s MM a u > 90 % pacientů v relapsu onemocnění [10–14]. Počet cPC je nezávislým prognostickým znakem asociovaným s kratším přežíváním pacientů a brzkým relapsem po proběhlé léčbě [10,15,16].

Historie PCL

Autorem prvního klinického popisu PCL je prof. W. A. Gluzinski, který společně s M. Reichensteinem uveřejnil v roce 1906 studii v klinickém časopise Wiener klinische Wochenschrift pod názvem Myeloma und leucaemia lymphatica plasmocellularis [17]. Autoři popsali případ 47letého vlakového průvodčího s klinickými symptomy v podobě bolesti kostí, hmatatelným tumorem v oblasti žeber, frakturami žeber, anémií a splenomegalií. V moči pacienta byly detekovány

Tab. 1. Diagnostická kritéria monoklonálních gamapatií.

Onemocnění	Diagnostická kritéria
MGUS	všechna tři kritéria musí být splněna: <ul style="list-style-type: none"> • monoklonální protein v séru < 30 g/l • klonální plazmatické buňky v kostní dřeni < 10 % • absence orgánových poškození jako hyperkalcemie, ledvinná nedostatečnost, anémie, kostní léze (CRAB) nebo amyloidóza, které jsou přisuzovány poruše proliferace plazmatických buněk
MM	obě kritéria musí být splněna: <ul style="list-style-type: none"> • klonální plazmatické buňky v kostní dřeni ≥ 10 % nebo biopsií prokázaný kostní nebo mimodřeňový plazmocytom • jakákoliv jedna nebo více následujících myelom-definujících událostí <ul style="list-style-type: none"> • důkaz orgánového poškození, které je spojeno se základní poruchou proliferace plazmatických buněk, konkrétně: <ul style="list-style-type: none"> • hyperkalcemie: kalcium v séru o 0,25 mmol/l (> 1 mg/dl) vyšší, než je horní limit normálu nebo > 2,75 mmol/l (> 11 mg/dl) • ledvinná nedostatečnost: clearance kreatininu < 40 ml/min nebo kreatinin v séru > 177 μmol/l (> 2 mg/dl) • anémie: množství hemoglobinu o > 20 g/l nižší než spodní hranice normálu nebo množství hemoglobinu < 100 g/l • kostní léze: jedna nebo více osteolytických lézí na kostním rentgenu, počítačové tomografii nebo pozitronové emisní tomografii • jakýkoliv jeden nebo více následujících biomarkerů malignity <ul style="list-style-type: none"> • procento klonálních plazmatických buněk v kostní dřeni ≥ 60 % • poměr FLC v séru ≥ 100 (hladina FLC musí být ≥ 100 mg/l) • > 1 fokálních lézí zobrazených na magnetické rezonanci (minimálně 5 mm velká)
PCL	obě kritéria musí být splněna: <ul style="list-style-type: none"> • počet cPC v periferní krvi > 20 % • absolutní počet cPC v periferní krvi > 2 × 10⁹/l

MGUS – monoklonální gamapatie nejasného významu, CRAB – hyperkalcemie, renální insuficience, anémie a kostní léze; MM – mnohočetný myelom, FLC – volné lehké řetězce, PCL – plazmocelulární leukemie, cPC – cirkulující plazmatické buňky

Tab. 2. Původní a nově navrhovaná diagnostická kritéria PCL [6,7].

PCL dle Kyle et al (1974)	> 20 % cPC v periferní krvi a jejich absolutní počet > 2 × 10 ⁹ /l v periferní krvi
PCL dle Fernandez de Larrea et al (2013)	> 5 % cPC v periferní krvi a/nebo jejich absolutní počet > 0,5 × 10 ⁹ /l v periferní krvi

PCL – plazmocelulární leukemie, cPC – cirkulující plazmatické buňky

proteinové struktury. V nátěru periferní krve se vyskytovaly erytroblasty a nezralé PC, které obsahovaly až tři jádra. V průběhu nemoci se množství PC v periferní krvi signifikantně zvyšovalo a týden před pacientovou smrtí bylo stanoveno množství leukocytů na $39,4 \times 10^9/l$, z toho činily PC 91 %. Léčba organoarzenickými sloučeninami způsobila dočasné snížení bolesti a zmenšení tumoru žebra, nicméně pacient zemřel [18].

Zajímavé je, že i když byla PCL zdokumentována již na počátku 20. století, první diagnostická kritéria byla stanovena až v roce 1974 Dr. R. A. Kylem [7], následně doplněna v roce 1987 [19]. Tato kritéria jsou do dnešního dne používána.

Definice a klinický obraz

Ve srovnání s ostatními MG, u kterých je množství PC v periferní krvi nízké, detekovatelné jen speciálními metodami, PCL se vyznačuje vysokým množstvím cPC. Odlišná exprese adhezních molekul a chemokinových receptorů společně s různými chromozomálními aberacemi v PC způsobují ztrátu jejich závislosti na mikroprostředí KD, a buňky se tak vyplavují do periferní krve [20]. Diagnostická kritéria z roku 1974 představují základní rámec diagnostiky PCL i dnes. Vyžadují splnění dvou podmínek – více než 20 % cPC v diferenciálním rozpočtu leukocytů a jejich absolutní počet v periferní krvi vyšší než $2 \times 10^9/l$ [7]. Tato kritéria mohou podhodnocovat frekvenci výskytu PCL. Z tohoto důvodu se v dnešní době uvažuje o jejich přehodnocení ve smyslu snížení obou hodnot, a to na více než 5 % cPC v periferní krvi a/nebo jejich absolutní počet větší než $0,5 \times 10^9/l$ [6].

V porovnání se symptomatickými MM se PCL často vyznačuje závažnějšími klinickými projevy. Časový úsek mezi počátkem nemoci a prvními symptomy je obvykle krátký. Vzhledem k rozsáhlé infiltraci KD patří mezi nejčastější příznaky cytopenie a z toho plynoucí dušnost a bledost zapříčiněná anémií a náchyllost ke krvácení, která je důsledkem trombocytopenie [21].

Na rozdíl od klasického MM jsou často infiltrovány i ostatní orgány – játra, slezina a lymfatické uzliny. Dále se objevují plicní nálezy spojené s maligním pleurálním výpotkem, neurologický de-

ficit při infiltraci centrální nervové soustavy a extramedulární plazmocyty v měkkých tkáních. U pPCL nejsou v porovnání s klasickým MM tak časté kostní léze, což může být způsobeno vysokou agresivitou nemoci nebo jinou patogenezí [21–24].

Pacienti se sPCL v porovnání s pacienty s pPCL častěji vykazují pokročilé onemocnění kostí. Naopak je u nich nižší výskyt mimodřeňových poruch [24]. Vysoká prevalence renální nedostatečnosti u obou druhů PCL je spojená především s typem onemocnění, u něhož PC produkují pouze imunoglobulinové volné lehké řetězce [25]. Zasažení sleziny a uzlin se zdá být u sPCL vzácné [26]. Při vyšetření KD je u PCL často prokázáno vysoké množství maligních PC s anaplastickou nebo plazmablastickou morfologií [6]. Ve srovnání s MM mají pacienti s pPCL leukocytózu a typická je i zvýšená hladina laktátdehydrogenázy (LDH) a β 2-mikroglobulinu v séru [21].

Typ monoklonálního proteinu produkovaného PC je u PCL spojen s genetickými abnormalitami, které se vyskytují u maligních PC [24]. Nejčastějším typem produkovaného proteinu je IgG subtyp (33 %), následuje IgA (20 %), IgD (3 %) a IgE (1 %). Přibližně u jedné třetiny pacientů (36 %) klonální PC produkují pouze lehké řetězce, což je 2× více než u pacientů s MM. U 10 % případů PC neprodukují žádný typ monoklonálního proteinu [22–24].

Diagnóza

Při diagnostice je důležité odlišit PCL od dalších onemocnění, u kterých se vyskytuje zvýšené množství cPC – infekční, autoimunitní či jiná nádorová onemocnění. Rozeznat PCL lze morfologickým vyšetřením periferní krve. Konfirmace se provádí průtokovou cytometrií a imunohistochemií. U pacientů s podezřením na PCL se společně s anamnézou a fyzickým vyšetřením provádí rozsáhlé laboratorní vyšetření krve. To zahrnuje kompletní diferenciální krevní obraz, vyšetření elektrolytů, kreatininu, jaterních enzymů, bilirubinu, alkalické fosfatázy, LDH, kyseliny močové, β 2-mikroglobulinu a albuminu, provedení proteinové elektroforézy séra s imunofixací a analýzy volných

lehkých řetězců v séru. Nutné je také potvrzení klonality PC v periferní krvi pomocí multiparametrické průtokové cytometrie [25].

Od MM se PCL liší hlavně vysokým množstvím PC v periferní krvi, které pro naplnění diagnostických kritérií překračují více než 20 % buněk periferní krve a jejich absolutní počet je vyšší než $2 \times 10^9/l$ [27]. V praxi se u pacientů s MM a podezřením na transformaci v sPCL kromě anamnézy a vyšetření provádí další laboratorní vyšetření, které mimo jiné zahrnuje i prokázání klonality PC v periferní krvi pomocí multiparametrické průtokové cytometrie [25].

Základní zobrazovací metodou při diagnostice PCL je celotělový rentgen. V současnosti je však v senzitivitě k orgánovému poškození překonán celotělovou výpočetní tomografií (computed tomography – CT) v protokolu s nízkou dávkou záření (low-dose computed tomography – LDCT) či celotělovou magnetickou rezonancí (whole body magnetic resonance imaging – WBMRI). Vhodnou a vysoce citlivou metodou je též pozitronová emisní tomografie (PET), případně její kombinace s LDCT či WBMRI. Dále je doporučen 24hod sběr moči pro elektroforézu s imunofixací. Pro stanovení míry infiltrace kostní dřeně maligními plazmocyty a zjištění jejich morfologie se obvykle přistupuje ke sternální punkci či trepanobiopsii, tak jako u MM [25].

Cirkulující plazmocyty

Z důvodu nízké prevalence a incidence PCL pochází většina klinických dat pouze z izolovaných případů nebo retrospektivních studií s nízkým počtem pacientů. Nemožnost vypracování rozsáhlejší studie se zrcadlí ve výsledcích, které se navzájem liší. PC jsou běžně identifikovány pomocí znaků CD38 a CD138, i přesto, že byla prokázána korelace snižování exprese CD38 s rozvojem nemoci od normálních PC přes klonální PC u MGUS, MM a PCL [28]. Patologické PC jsou jasně odlišitelné koexpresí CD38, CD138 a sníženou expresí znaku CD45 či jeho absencí [12,29,30]. Kromě toho mezi nejvýznamnější znaky používané pro odlišení normálních a abnormálních PC patří CD19, CD27, CD56 [31].

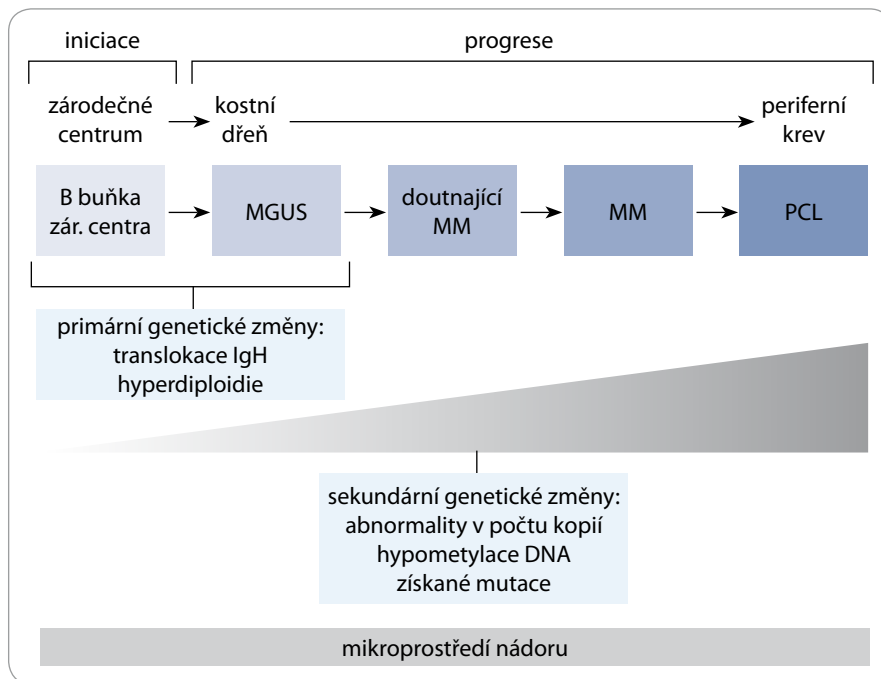


Schéma 1. Vývoj monoklonálních gamapatií.

MGUS – monoklonální gamapatie nejasného významu, MM – mnohočetný myelom, IgH – gen pro těžký řetězec imunoglobulinu, PCL – plazmocelulární leukemie

Příčina uvolnění PC do periferie u PCL stále není plně objasněna. Jedním z možných mechanismů, jak už bylo zmíněno výše, je ztráta adhezivních molekul [15,16]. Příkladem může být adhezivní molekula CD56 (neural cell adhesive molecule – NCAM), která se podílí na mezibuněčných interakcích i na interakcích mezi buňkami a extracelulární matrix [32–34].

V porovnání s PC v KD mají cPC vysoký klonogenní potenciál. Tento fakt může vysvětlovat jejich schopnost disseminovat do rozličných míst v KD a také naznačuje, že cPC reprezentují unikátní subpopulaci vycházející z klonálních PC v KD [29]. Přestože je fenotypový profil cPC velmi podobný plazmocytům v KD, bylo prokázáno, že se cPC vyznačují sníženou expresí integrinů, adhezivních molekul, a naopak zvýšenou expresí markerů CD44 a CD97 [12,29,35].

Pro plazmocyty obou typů PCL je typická přítomnost znaku CD38, CD138 a obvykle chybí molekula CD19 [36–38]. Absence či snížená exprese znaku CD56 je běžný nález u pPCL v porovnání s MM [36,38]. PCL také vykazuje vysokou expresi CD54, CD49d, CD29, CD126 a CD44 [37]. Dále bylo

zjištěno, že je zvýšená exprese antigenu CD27 u pPCL spojena s aktivací dráhy NF- κ B vedoucí ke zvýšení antipoptotické aktivity [39]. Nicméně pozdější práce z roku 2006 naopak popisuje u pPCL snížení exprese této molekuly [40]. PPCL také vykazuje vyšší expresi CD20, CD23 a nižší expresi molekul CD9, CD56, HLA-DR a CD117 v porovnání s PC u MM [36,41,42]. Ačkoliv je fenotypový profil pPCL a sPCL velice podobný, lze zřejmě k jejich rozlišení s úspěchem využít molekulu CD28, jež koreluje s progresí onemocnění a proliferativní aktivitou PC [38,41].

Genetické aberace u PCL

Patologické PC u PCL sdílejí řadu genetických aberací s buňkami MM, lze však pozorovat i takové, které jsou u pacientů s PCL častější. Postupná akumulace genetických abnormalit způsobuje deregulaci PC, což se podílí na vzniku a vývoji MGUS do MM a u části pacientů do sPCL (schéma 1). U pPCL jsou genetické aberace přítomny již při diagnóze [21]. Ve srovnání s MM se u pacientů s PCL genetické aberace vyskytují častěji. Hypodiploidní (≤ 44 chromozomů) anebo diploidní PC, jež jsou u MM spojeny

s nepříznivou prognózou, se vyskytují až u 80 % pacientů s PCL [6]. Vzhledem k malému počtu pacientů zahrnutých v jednotlivých studiích je přesné určení frekvence jednotlivých aberací u PCL komplikované [43]. Přesto výsledky standardních cytogenetických vyšetření potvrzují chromozomální změny u většiny pacientů obou typů PCL. K nejčastějším strukturním chromozomovým aberacím patří translokace zahrnující gen pro těžký řetězec imunoglobulinu (*IgH*). Dalšími častými změnami jsou změny v počtu chromozomů (aneuploidie) a strukturní změny chromozomů 1, 8, 13, 17.

Translokace a aneuploidie

Chromozomové translokace zahrnující lokus genu *IgH* (14q32) jsou přítomny s vysokou prevalencí u obou typů PCL (pPCL 87 %, sPCL 82 %). Typickou translokací u pPCL je t(11;14) (q13;q32), které se účastní lokus pro cyklin D1 (*CCND1*) nacházející se na chromozomu 11q13. U sPCL je pozorována jak translokace t(11;14), tak i translokace t(4;14) s lokusem 4p16.3 (*FGFR3/MMSET*) a t(14;16) s lokusem 16q23 (*MAF*) [24]. Frekvence translokací zahrnující lokus 14q32 u PCL jsou ve většině studií velmi podobné, liší se jen v zastoupení partnerských chromozomů, což může být zapříčiněno heterogenitou vyšetřovaných sérií nebo geografickými faktory [44]. Tiedmann et al z Mayo Clinic popsali u vzorků s translokací *IgH* nejčastěji translokaci t(11;14), a to u 75 % vzorků pPCL a 60 % sPCL. Dalších 20 % sPCL vykazovalo translokaci t(4;14) a 20 % translokaci t(14;16). U zbylých 25 % pacientů s pPCL nebyl partnerský lokus určen [24]. Rovněž francouzská retrospektivní analýza z roku 2012 hodnotila translokace u PC z periferní krve a KD pPCL pacientů. Při využití interfázní FISH (iFISH) byla nejčastěji pozorována také translokace t(11;14) (25 %), ale ve výrazném počtu se vyskytovaly i translokace t(4;14) (21 %) a t(14;16) (17 %) [45]. Zatímco translokace t(11;14) vede k deregulaci cyklinu D1 (*CCND1*), translokace t(4;14), t(14;16) nebo t(14;20) jsou spojeny s deregulací cyklinu D2 (*CCND2*). Deregulace cyklinu D3 (*CCND3*) byla v nízké hladině pozorována u všech translokací [44].

Změny v počtu chromozomů neboli aneuploidie jsou u PCL rovněž časté. Hypodiploidie, která se u MM vyskytuje u 35 % nemocných [46] a je spojena s nepříznivou prognózou, se u PCL vyskytuje častěji, s mírně vyšší frekvencí u pPCL v porovnání se sPCL. Studie publikovaná v roce 2008 uvádí hypodiploidii u pPCL až v 60 % případů, zatímco u sPCL je toto procento nižší (42 %). Pseudo/diploidie (45–46 chromozomů) tvoří 42 % případů sPCL a 40 % pPCL [24].

Naopak hyperdiploidie (≥ 47 a < 75 chromozomů) vyskytující se u nově diagnostikovaných pacientů s MM přibližně v 50 % případů [18] a související s lepší prognózou [46] byla ve výše uvedené studii zaznamenána jen u dvou případů sPCL (17 %) a u pPCL se nevyskytla vůbec [24]. U jiné studie z téhož roku již byla u pPCL pacientů hyperdiploidie přítomná, i když v nízkém počtu [22].

Mezi nejčastější chromozomové aberace se u pacientů s PCL také řadí delece a monozomie chromozomu 13 [6]. Tiedemann et al zaznamenali del(13q) u 67 % pacientů se sPCL, což se významně neliší od výskytu u MM (54 %). Pacienti s pPCL však byli pozitivní pro tuto delecí až v 85 %. Nicméně stejně jako inaktivace *TP53*, tak ani tato delece přežití pacientů s PCL významně neovlivnila [24]. I v genomové analýze pPCL z roku 2013 byla delece 13q nejčastější strukturní aberací a nacházela se u 77 % pacientů. Většina případů vykazovala ztrátu celého dlouhého ramene 13. chromozomu [44].

Dalším typem chromozomové aberace se zvýšenou frekvencí u PC PCL ve srovnání s MM je delece 17p13.1 způsobující alelickou ztrátu *TP53*. Delece 17p, stejně jako mutace *TP53*, jsou u MM vzácné a jsou pozorovány až v pozdní fázi nemoci [47]. Naopak ve studii z roku 2011 se u pacientů s pPCL vyskytovala až v 50 % a u sPCL dokonce v 75 % případů. U 24 % testovaných vzorků byla delece *TP53* pozorována společně s *TP53* kódující mutací a přispěla k její alelické inaktivaci u 56 % pPCL a 83 % sPCL případů. Celkem u 11 % pPCL a 33 % sPCL tumorů došlo k bíaleické inaktivaci *TP53* způsobené současnou delecí a mutací. Avšak monoalelická či bíaleická inaktivace *TP53* u sPCL významně pře-

žití neovlivnila, na rozdíl od MM, kde je delece 17p13.1 spojena s nepříznivou prognózou [27].

Změny chromozomu 1 jsou u PCL zastoupeny delecí oblasti 1p anebo amplifikací oblasti 1q a u pPCL jsou detekovány až v 71 % případů [44]. Již v roce 2010 byla publikována práce, která mimo jiné zkoumala přítomnost del(1p21) u pacientů s MM. V této studii bylo také zahrnuto 41 pacientů s PCL a 16 pacientů s MGUS. Pomocí metody FISH detekující cytoplazmatický imunoglobulin (clg-FISH) byla zjištěna hemizygotní 1p21 delece v 18 % případů MM. U PCL bylo procento přibližně dvakrát vyšší (34 %) a naopak nebyla detekována u žádného pacienta s MGUS. Tato delece byla spojena s amplifikací 1q21 (*CKS1B*) a s delecí 17p (*TP53*). Pacienti se vyznačovali o polovinu kratším přežitím bez progresu (progression-free survival – PFS) i celkovým přežitím (overall survival – OS) [48].

Rozsáhlé delece krátkého ramene chromozomu 8 byly u pPCL zaznamenány ve 41 % případů [44]. Změny na chromozomu 8 postihují i oblast dlouhého ramene, především lokus 8q24 (*MYC*). U MM je tato změna spojena s progresí nemoci a nachází se převážně v pozdní fázi onemocnění [49]. Chiecchio et al publikovali studii, ve které byl pomocí komparativní genomové hybridizace na čípech (aCGH) v kombinaci s iFISH definován genomický profil 12 případů PCL a srovnán s výsledky velké kohorty nově diagnostikovaných pacientů s MM. Většina PCL pacientů vykazovala abnormality chromozomu 8. Dalším zajímavým výsledkem byla detekce velkého množství abnormalit oblasti 8q24, mezi které patřily translokace, amplifikace, malé delece a duplikace, z nichž některé zahrnovaly přímo lokus *MYC*. Deregulace *MYC* je jedním z hlavních molekulárních defektů v onkogenezi PCL [50] a přestavby 8q24 jsou asociovány se sníženým OS pPCL pacientů [27].

Komplexní karyotyp je definován jako nálezy ≥ 3 chromozomových aberací [51]. Podmínkou pro určení komplexních karyotypů je úspěšné cytogenetické vyšetření, které je doplněné metodou mnohobarevné FISH (mFISH) a aCGH. Z výsledků cytogenetických analýz PCL, publiko-

vaných v letech 1999–2011, byla určena frekvence komplexních karyotypů u PCL 34,2–66,7 % [6]. Studie využívající jak klasickou cytogenetiku, tak aCGH potvrdily, že některé případy PCL jsou extrémně komplexní, zatímco jiné vykazují relativně jednoduché změny [50]. Výskyt komplexních karyotypů je u PCL spojen s nepříznivou prognózou [52].

Léčba

PCL je velmi vzácné a zároveň velmi agresivní onemocnění. Informace o léčbě PCL pocházejí především z retrospektivních a malého počtu prospektivních studií. Data z velkých randomizovaných studií nejsou dostupná. Nicméně léčba PCL v podstatě kopíruje léčbu MM, jen s obvykle výrazně horšími výsledky. Data z malých retrospektivních studií ukazují, že v porovnání s pacienty diagnostikovanými v letech 1973–2005 byl u pacientů diagnostikovaných po roce 2005 zaznamenán posun OS z 5 na 12 měsíců, a to po uvedení nových léčiv – imunomodulačních léků (IMiD) a proteazomových inhibitorů (PI) [53]. Špatné výsledky OS u pPCL jsou způsobené dvěma faktory – agresivním průběhem nemoci a neschopností dosáhnout trvalé remise, což vede k závažným komplikacím a brzké smrti [6]. Hlavním cílem terapie je dosažení co nejlepší léčebné odpovědi během iniciační léčby [25].

Před zavedením PI a IMiD byla hlavní léčebnou modalitou u PCL konvenční chemoterapie. Ta spočívá v kombinaci alkylačních činidel, hlavně melfalanu, s glukokortikoidy. Prognóza pPCL pacientů léčených touto cestou bez nových léků byla špatná s mediánem OS pouhých 7 měsíců. Přídavek jiných konvenčních cytostatik jako vinkristinu či doxorubicinu odpověď na léčbu (overall response rate – ORR) i OS vylepšilo jen lehce [6,18]. Použití nových léčebných modalit zejména v kombinaci s autologní transplantací kostní dřeně (autologous stem cell transplantation – ASCT) zlepšuje OS nemocných a představuje tak současně nejúčinnější terapii PCL.

Dosud publikované studie popsaly nejlepší výsledky při použití bortezomibu jako iniciační terapie v kombinaci s dalšími léky [54–56]. Jimenez-Zepeda et al popsali 9 pacientů léčených

kombinovanou léčbou bortezomib-le-nalidomid-dexametazon s ORR 44 % a mediánem OS pouze 5,1 měsíce [57]. V roce 2012 skupina D’Arena et al zveřejnila studii 29 pacientů s pPCL, ve které kombinace bortezomibu s chemoterapeutiky, kortikosteroidy a thalidomidem dosáhla ORR 79 %, kompletní remise (complete response – CR) 28 % a ve 24. měsíci bylo 40 % pacientů bez progresu a 55 % stále naživu. Nejlepších výsledků bylo dosaženo u pacientů, kteří po této indukční terapii podstoupili transplantaci KD [54].

Před dvěma lety byla publikovaná prospektivní studie, ve které bylo zahrnuto 39 pacientů s pPCL léčených pomocí kombinace PI, IMiD a následně transplantací KD. Indukční terapie byla založená na bortezomibu a dexametazonu se střídavými dávkami doxorubicinu nebo cyklofosfamidu v celkem čtyřech cyklech. Následovala ASCT, poté pro mladší pacienty allogenní transplantace KD (alloSCT) a pro zbytek pacientů druhá ASCT. Pacienti zahrnutí do tandemové ASCT podstoupili roční konsolidační léčbu bortezomibem, lenalidomidem a dexametazonem střídající se s terapií pomocí lenalidomidu. ORR na indukční terapii byla 69 %. Medián PFS byl 15,1 měsíce a OS 36,3 měsíce. PFS i OS byly významně vyšší u pacientů léčených dvěma ASCT ve srovnání s pacienty, kteří podstoupili ASCT a následně alloSCT. U těchto pacientů (ASCT-alloSCT) byl medián PFS 11,3 měsíce a medián OS 28,6 měsíce od druhé transplantace oproti nedosaženému mediánu OS u pacientů s tandemovou ASCT [58]. Tato studie potvrzuje, že léčebný režim založený na bortezomibu v kombinaci s tandemovou ASCT následovanou konsolidací a udržovací léčbou je vysoce efektivní u pacientů s pPCL, kteří jsou schopni ji podstoupit. Stejně tak potvrzuje, že alloSCT u mladších pacientů i za předpokladu použití přípravných režimů s redukcí intenzitou a HLA shodného dárce nepřekonává efekt tandemové ASCT, konsolidace a udržovací léčby jak v PFS, tak v OS [53,58].

Závěr

Onemocnění PCL je v populaci vzácné, má těžký průběh a krátkou dobu přeží-

vání pacientů, což jen zdůrazňuje důležitost studia tohoto onemocnění. Nízká incidence a prevalence PCL neumožňuje rozsáhlejší prospektivní studie a z toho důvodu je většina poznatků získaná pouze z izolovaných případů anebo retrospektivních studií s malým počtem pacientů. V současnosti používaná standardní diagnostická kritéria pocházejí ze 70. let a jejich nevýhodou je, že mohou výskyt PCL podhodnocovat. Současné studie naznačují, že i nižší hladiny PC v periferní krvi mají prognostický význam a mohou být považovány za diagnostické kritérium [59].

Hlavním diagnostickým vyšetřením pacientů s podezřením na PCL je pořád standardní morfologické vyšetření periferní krve. Pro v minulosti problematické potvrzení klonality PC se v současnosti navíc využívá multiparametrická průtoková cytometrie [25].

Současná léčba PCL se zaměřuje na dosažení co možná nejlepší odpovědi během indukční léčby [25]. Zavedením nových léčebných přístupů, jako jsou IMiDs a PI, se podařilo prodloužit OS pacientů o více než 100 %, nicméně většina pacientů se dožívá v průměru pouze 12 měsíců [53]. Studium PCL a získem nových poznatků primárně v prospektivních studiích bude možné lépe zacílit léčbu a prodloužit život postižených touto nemocí.

Literatura

1. Glavey SV, Leung N. Monoclonal gammopathy: the good, the bad and the ugly. *Blood Rev* 2016; 30(3): 223–231. doi: 10.1016/j.blre.2015.12.001.
2. Kyle RA, Rajkumar SV. Monoclonal gammopathies of undetermined significance. *Best Pract Res Clin Haematol* 2005; 18(4): 689–707. doi: 10.1016/j.beha.2005.01.025.
3. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV et al. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 2006; 354(13): 1362–1369. doi: 10.1056/NEJMoa054494.
4. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV et al. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 2002; 346(8): 564–569. doi: 10.1056/NEJMoa01133202.
5. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014; 15(12): e538–e548. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70442-5.
6. Fernández de Larrea C, Kyle RA, Durie BG et al. Plasma cell leukemia: consensus statement on diagnostic requirements, response criteria and treatment recommendations by the International Myeloma Working Group. *Leukemia* 2013; 27(4): 780–791. doi: 10.1038/leu.2012.336.
7. Kyle RA, Maldonado JE, Bayrd ED. Plasma cell leukemia. Report on 17 cases. *Arch Intern Med* 1974; 133(5): 813–818.

8. Zapletalova M, Krejci D, Jarkovsky J et al. Epidemiology of plasma cell leukemia in the Czech Republic. *Klin Onkol* 2019; 32(1): 47–51.
9. Billadeau D, Van Ness B, Kimlinger T et al. Clonal circulating cells are common in plasma cell proliferative disorders: a comparison of monoclonal gammopathy of undetermined significance, smoldering multiple myeloma, and active myeloma. *Blood* 1996; 88(1): 289–296.
10. 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.
11. Paiva B, Perez-Andres M, Vidrales MB et al. Competition between clonal plasma cells and normal cells for potentially overlapping bone marrow niches is associated with a progressively altered cellular distribution in MGUS vs myeloma. *Leukemia* 2011; 25(4): 697–706. doi: 10.1038/leu.2010.320.
12. Rawstron AC, Owen RG, Davies FE et al. Circulating plasma cells in multiple myeloma: characterization and correlation with disease stage. *Br J Haematol* 1997; 97(1): 46–55.
13. Vagnoni D, Travaglini F, Pezzoni V et al. Circulating plasma cells in newly diagnosed symptomatic multiple myeloma as a possible prognostic marker for patients with standard-risk cytogenetics. *Br J Haematol* 2015; 170(4): 523–531. doi: 10.1111/bjh.13484.
14. Witzig TE, Gertz MA, Lust JA et al. Peripheral blood monoclonal plasma cells as a predictor of survival in patients with multiple myeloma. *Blood* 1996; 88(5): 1780–1787.
15. Dingli D, Nowakowski GS, Dispenzieri A et al. Flow cytometric detection of circulating myeloma cells before transplantation in patients with multiple myeloma: a simple risk stratification system. *Blood* 2006; 107(8): 3384–3388. doi: 10.1182/blood-2005-08-3398.
16. Kumar S, Witzig TE, Greipp PR et al. Bone marrow angiogenesis and circulating plasma cells in multiple myeloma. *Br J Haematol* 2003; 122(2): 272–274.
17. Gluzinski A, Reichenstein M. Myeloma und leucaemia lymphatica plasmocellularis. *Wien Klin Wochenschr* 1906; 19: 336.
18. van de Donk NWCJ, Lokhorst HM, Anderson KC et al. How I treat plasma cell leukemia. *Blood* 2012; 120(12): 2376–2389. doi: 10.1182/blood-2012-05-408682.
19. Noel P, Kyle RA. Plasma cell leukemia: an evaluation of response to therapy. *Am J Med* 1987; 83(6): 1062–1068.
20. 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(11): 2398–2405. doi: 10.1038/leu.2012.107.
21. Jelinek T, Kryukov F, Rihova L et al. Plasma cell leukemia: from biology to treatment. *Eur J Haematol* 2015; 95(1): 16–26. doi: 10.1111/ejh.12533.
22. Colovic M, Jankovic G, Suvajdzic N et al. Thirty patients with primary plasma cell leukemia: a single center experience. *Med Oncol* 2008; 25(2): 154–160. doi: 10.1007/s12032-007-9011-5.
23. Peijing Q, Yan X, Yafei W et al. A retrospective analysis of thirty-one cases of plasma cell leukemia from a single center in China. *Acta Haematol* 2009; 121(1): 47–51. doi: 10.1159/000210555.
24. Tiedemann RE, Gonzalez-Paz N, Kyle RA et al. Genetic aberrations and survival in plasma cell leukemia. *Leukemia* 2008; 22(5): 1044–1052. doi: 10.1038/leu.2008.4.
25. Gonsalves WL. Primary plasma cell leukemia: a practical approach to diagnosis and clinical management. *Am J Haematol* 2017; 13(3): 21–25.
26. Sher T, Miller KC, Deeb G et al. Plasma cell leukemia and other aggressive plasma cell malignancies. *Br J Haematol* 2010; 150(4): 418–427. doi: 10.1111/j.1365-2141.2010.08157.x.

27. Albarracín F, Fonseca R. Plasma cell leukemia. *Blood Rev* 2011; 25(3): 107–112. doi: 10.1016/j.blre.2011.01.005.
28. Perez-Andres M, Almeida J, Martín-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(3): 449–455. doi: 10.1038/sj.leu.2403647.
29. Paiva B, Paino T, Sayagues JM et al. Detailed characterization of multiple myeloma circulating tumor cells shows unique phenotypic, cytogenetic, functional, and circadian distribution profile. *Klin Onkol* 2013; 122(22): 3591–3598. doi: 10.1182/blood-2013-06-510453.
30. Schneider U, van Lessen A, Huhn D et al. Two subsets of peripheral blood plasma cells defined by differential expression of CD45 antigen. *Br J Haematol* 1997; 97(1): 56–64.
31. Rihova L, Vsianska P, Bezdekova R et al. Minimal residual disease assessment in multiple myeloma by multiparametric flow cytometry. *Klin Onkol* 2017; 30 (Suppl 2): 21–28. doi: 10.14735/amko20172521.
32. Pellat-Deceunynck C, Barille S, Puthier D et al. Adhesion molecules on human myeloma cells: significant changes in expression related to malignancy, tumor spreading, and immortalization. *Cancer Res* 1995; 55(16): 3647–3653.
33. van Camp B, Durie BG, Spier C et al. Plasma cells in multiple myeloma express a natural killer cell-associated antigen: CD56 (NKH-1; Leu-19). *Blood* 1990; 76(2): 377–382.
34. Walsh FS, Doherty P. Neural cell adhesion molecules of the immunoglobulin superfamily: role in axon growth and guidance. *Annu Rev Cell Dev Biol* 1997; 13: 425–456. doi: 10.1146/annurev.cellbio.13.1.425.
35. Sevcikova T, Kryukov F, Brozova L et al. Gene expression profile of circulating myeloma cells reveals CD44 and CD97 (ADGRE5) overexpression. *Blood* 2016; 128(22): 5639.
36. Garcia-Sanz R, Orfao A, Gonzalez M et al. Primary plasma cell leukemia: clinical, immunophenotypic, DNA ploidy, and cytogenetic characteristics. *Blood* 1999; 93(3): 1032–1037.
37. Kraj M, Kopec-Szlezak J, Poglod R et al. Flow cytometric immunophenotypic characteristics of plasma cell leukemia. *Folia Histochem Cytobiol* 2011; 49(1): 168–182.
38. 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(12): 1977–1982.
39. Guikema JE, Hovenga S, Vellenga E et al. CD27 is heterogeneously expressed in multiple myeloma: low CD27 expression in patients with high-risk disease. *Br J Haematol* 2003; 121(1): 36–43.
40. Morgan TK, Zhao S, Chang KL et al. Low CD27 expression in plasma cell dyscrasias correlates with high-risk disease: an immunohistochemical analysis. *Am J Clin Pathol* 2006; 126(4): 545–551. doi: 10.1309/ELGMGX-81C2UTP55R.
41. Robillard N, Jego G, Pellat-Deceunynck C et al. CD28, a marker associated with tumoral expansion in multiple myeloma. *Clin Cancer Res* 1998; 4(6): 1521–1526.
42. Walters M, Olteanu H, Van Tuinen P et al. CD23 expression in plasma cell myeloma is specific for abnormalities of chromosome 11, and is associated with primary plasma cell leukaemia in this cytogenetic sub-group. *Br J Haematol* 2010; 149(2): 292–293. doi: 10.1111/j.1365-2141.2009.08042.x.
43. Mina R, D'Agostino M, Cerrato C et al. Plasma cell leukemia: update on biology and therapy. *Leuk Lymphoma* 2017; 58(7): 1538–1547. doi: 10.1080/10428194.2016.1250263.
44. Mosca L, Musto P, Todoerti K et al. Genome-wide analysis of primary plasma cell leukemia identifies recurrent imbalances associated with changes in transcriptional profiles. *Am J Hematol* 2013; 88(1): 16–23. doi: 10.1002/ajh.23339.
45. Avet-Loiseau H, Roussel M, Campion L et al. Cytogenetic and therapeutic characterization of primary plasma cell leukemia: the IFM experience. *Leukemia* 2012; 26(1): 158–159. doi: 10.1038/leu.2011.176.
46. Nadiminti K. Cytogenetics and chromosomal abnormalities in multiple myeloma – a review. *Cloning Transgenes* 2013; 02(03): 1–10.
47. Chin M, Sive JI, Allen C et al. Prevalence and timing of TP53 mutations in del(17p) myeloma and effect on survival. *Blood Cancer J* 2017; 7(9): e610. doi: 10.1038/bcj.2017.76.
48. 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(1): 117–121. doi: 10.1038/bmt.2009.107.
49. Lionetti M, Musto P, Di Martino MT et al. Biological and clinical relevance of miRNA expression signatures in primary plasma cell leukemia. *Clin Cancer Res* 2013; 19(12): 3130–3142. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-2043.
50. Chiecchio L, Dagrada GP, White HE et al. Frequent up-regulation of MYC in plasma cell leukemia. *Genes Chromosomes Cancer* 2009; 48(7): 624–636. doi: 10.1002/gcc.20670.
51. Rajan AM, Rajkumar SV. Interpretation of cytogenetic results in multiple myeloma for clinical practice. *Blood Cancer J* 2015; 5: e365. doi: 10.1038/bcj.2015.92.
52. Pagano L, Valentini CG, De Stefano V et al. Primary plasma cell leukemia: a retrospective multicenter study of 73 patients. *Ann Oncol* 2011; 22(7): 1628–1635. doi: 10.1093/annonc/mdq646.
53. Musto P. Progress in the treatment of primary plasma cell leukemia. *J Clin Oncol* 2016; 34(18): 2082–2084. doi: 10.1200/JCO.2016.66.6115.
54. D'Arena G, Valentini CG, Pietrantuono G et al. Front-line 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(6): 1499–1502. doi: 10.1093/annonc/mdr480.
55. 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): 145–150. doi: 10.1002/ajh.23600.
56. Reece DE, Phillips M, Chen CI et al. Induction therapy with cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone (CyBORd) for primary plasma cell leukemia (pPCL). *Blood* 2013; 122(21): 5378.
57. Jimenez-Zepeda VH, Reece DE, Trudel S et al. Lenalidomide (Revlimid), bortezomib (Velcade) and dexamethasone for the treatment of secondary plasma cell leukemia. *Leuk Lymphoma* 2015; 56(1): 232–235. doi: 10.3109/10428194.2014.893304.
58. Royer B, Minville S, Diouf M et al. Bortezomib, doxorubicin, cyclophosphamide, dexamethasone induction followed by stem cell transplantation for primary plasma cell leukemia: a prospective phase II study of the Intergroupe Francophone du Myelome. *J Clin Oncol* 2016; 34(18): 2125–2132. doi: 10.1200/JCO.2015.63.1929.
59. Granell M, Calvo X, Garcia-Guinon A et al. Prognostic impact of circulating plasma cells in patients with multiple myeloma: implications for plasma cell leukemia definition. *Haematologica* 2017; 102(6): 1099–1104. doi: 10.3324/haematol.2016.158303.