



Primær Plasmacelle leukæmi

Version 1.0

GODKENDT

Faglig godkendelse

16. november 2022 (DMSG)

Administrativ godkendelse

29. november 2022 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION

Planlagt: 1. december 2026

INDEKSERING

Plasmacelle leukæmi, M-komponent,
plasmacelle dyskrasi

Indholdsfortegnelse

Nyt siden sidst (ændringslog).....	2
1. Anbefalinger (Quick guide).....	2
Diagnose, klinisk præsentation samt primær udredning	2
Behandling, respons evaluering og understøttende behandling	3
2. Introduktion	5
3. Grundlag	6
Diagnose, klinisk præsentation samt primær udredning	6
Behandling, respons evaluering og understøttende behandling	7
4. Referencer	11
5. Metode	13
6. Monitorering	14
7. Bilag	15
8. Om denne kliniske retningslinje.....	24

Nyt siden sidst (ændringslog)

Dette er først retningslinje om Plasmacelle leukemi i RKKP regi

Denne retningslinje bygger på den tidligere retningslinje i DMSG regi "Diagnostik og behandling af plasmacelle leukæmi" af 2015.

Væsentlige ændringer siden sidst:

De diagnostiske kriterier for diagnosen primær plasmacelle leukemi ændres fra "påvisning af >20 % plasmaceller i perifert blod og/eller et absolut antal klonale plasmaceller i blodet på >2 x 10⁹/l" til "påvisning af ≥ 5 % klonale plasmaceller i perifer blod som ellers opfylder kriterierne for symptomatisk myelomatose"

Primær behandling ændres fra Bortezomib Lenalidomid Dexametason (samt autolog stamcelletransplantation for patienter med biologisk alder under 70) efterfulgt af Bortezomib eller Lenalidomid vedligehold til Carfilzomib Lenalidomid Dexametason (samt tandem autolog stamcelletransplantation for patienter med biologisk alder under 70) efterfulgt Carfilzomib Lenalidomid vedligehold.

1. Anbefalinger (Quick guide)

Diagnose, klinisk præsentation samt primær udredning

- 1. Diagnose plasmacelle leukæmi stilles ved at man identificerer ≥ 5 % klonale plasmaceller i perifer blod, forudsat man i øvrigt opfylder kriterierne for symptomatisk myelomatose. I et perifert blodudstryg tælles minimum 100 kerneholdige celler af en erfaren hæmatopatolog og ved grænseværdier tælles minimum 200 celler. Der bør suppleres med flowcytometrisk undersøgelse på perifer blod, for at verificere, at de cirkulerende plasmaceller er klonale og udelukke, at det ikke drejer sig om cirkulerende reaktive plasmaceller. (B)**
- 2. Udredning for knoglesygdom foretages ved hjælp af lav dosis CT scanning som ved myelomatose (A)**
- 3. Ved mistanke om medullær kompression fortages MR af columna som ved myelomatose (A)**
- 4. Grundet høj forekomst af ekstramedulær sygdom anbefales baseline PET-CT scanning; alternativt MR. (B)**

5. Når diagnosen er stillet laves standard myelomatose FISH eller array-CGH inkl. 1p/1q, 17p, t(11;14) og t(14;16). (A)

Behandling, respons evaluering og understøttende behandling

6. Primær behandling til patienter der er kandidater til autolog stamcelle transplantation: (C)

4 x Carfilzomib Lenalidomid Dexamethason hver 28 dag
(Carfilzomib 36 mg/m² i.v. dag 1,2, 8, 9, 15, 16; dog 20 mg/m² i.v. dag 1, 2 C 1)
(Lenalidomid 25 mg dag 1-21)
(Dexamethason 20 mg dag 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23)

2 x HD melfalan med stamcellestøtte

4 x Carfilzomib Lenalidomid Dexamethason hver 28 dag
(Carfilzomib 36 mg/m² i.v. dag 1,2, 8, 9, 15, 16; dog 20 mg/m² i.v. dag 1, 2 C 1)
(Lenalidomid 25 mg dag 1-21)
(Dexamethason 20 mg dag 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23)

Carfilzomib Lenalidomid hver 28 dag til progression
(Carfilzomib 56 mg/m² i.v. dag 1, 15)
(Lenalidomid 10 mg dag 1-21)

7. Primær behandling til patienter der ikke er kandidater til autolog stamcelle transplantation: (C)

8x Carfilzomib Lenalidomid Dexamethason hver 28 dag
(Carfilzomib 36 mg/m² i.v. dag 1,2, 8, 9, 15, 16; dog 20 mg/m² i.v. dag 1, 2 C 1)
(Lenalidomid 25 mg dag 1-21)
(Dexamethason 20 mg dag 1, 8, 15, 22)

Carfilzomib Lenalidomid hver 28 dag til progression
(Carfilzomib 56 mg/m² i.v. dag 1, 15)
(Lenalidomid 10 mg dag 1-21)

Patienter der ikke responderer på primær behandling anbefales behandling med ACVD eller VDT-Pace lignede regime til sygdom er bragt i ro efterfulgt af vedligeholdelses behandling inkluderende en proteazomhæmmer og en IMID eller overgang til ren lindrende behandling, set i lyset af sygdommens aggressiv

natur og prognose, dette selvfølgelig i dialog med patienten og evt. pårørende. (D)

8. Patienter der vurderes ikke at kunne tåle Carfilzomib eller ACVD/VDT-Pace kan evt. behandles med VRD x 8 som ved myelomatose efterfulgt af vedligeholdelsesbehandling inkluderende en proteasomhæmmer og en IMID. (C)
9. Palliation: Grundet sygdommens aggressive natur og yderst dårlige prognose bør palliation med ren palliativ tilgang diskuteres ned patienten og evt. pårørende allerede fra diagnose tidspunktet. (D)
10. Understøttende behandling:
 - Tumorlyse: Da høj risiko for tumorlyse ved behandlingsopstart anbefales iv rasburicase 3 mg dag 1+8+15 i første behandlingsserie, efterfølgende bruges allopurinol. (C)
 - Knoglesygdom: Ved knoglesygdom anbefales opstart i knoglestyrkende behandling som ved myelomatose. (A)
 - Tromboseprofylakse: Tromboprofylakse anbefales under IMID behandling som ved myelomatose. Antibiotikaprofylakse: Ved brug af proteasomhæmmere anbefales herpesprofylakse. (A)

2. Introduktion

Plasmacelle leukæmi er en sjælden, men aggressiv plasmacelledyskrasi. Trods en bedret overlevelse de seneste år er median overlevelse stadig kun omkring 14 måneder (1). Biologisk er plasmacelle leukæmi karakteriseret ved adskillige distinkte genetiske aberrationer, som medfører ændringer i ekspresion af adhæsionsmolekyler og chemokin receptorer og som bidrager til knoglemarvs-mikromiljø uafhængig tumurvækst, hæmning af apoptose og unddragelse af immun 'surveillance' med nedsat anti-tumor T-celle og NK-celle medieret immunrespons. Ved genekspressionsprofil teknik er primær plasmacelleleukæmi en velafgrænset enhed om end ingen enkelte mutationer sikkert kan afgrænse PCL fra myelomatose. I det europæiske HAEMCARE projekt er hyppigheden estimeret til 0.4 pr million eller 0.5% af myelomatose tilfældene (2). I den danske myelomatose database er alle tilfælde nationalt indrapporteret siden 2005 her findes en estimeret hyppighed på 1.2 pr million svarende til 2% af alle myelomatose tilfælde (3). Plasmacelle leukæmi opdeles i primær plasmacelle leukæmi, pPCL (de novo plasmacelle leukæmi), som diagnosticeres uden tidligere kendt myelomatose og sekundær plasmacelle leukæmi (sPCL), når sygdommen opstår i forbindelse med relaps eller progression af kendt myelomatose. pPCL udgør ca. 50 procent af tilfældene og sPCL ca. 50 procent. Man har gennem de seneste år observeret en stigning i antallet af sPCL (4), formentligt på grund af den øgede overlevelse der ses ved myelomatose (5). Ligeledes må man forvente en øgning i antallet af pPCL fremadrettet da de definatoriske krav for diagnosen sænkes med denne anbefaling. Denne retningslinje vil fremadrettet beskæftige sig med pPCL. For behandling af sPCL henvises til retningslinjen "myelomatose relapsbehandling".

Formål

pPCL er en sjælden uhelbredelig sygdom som den enkelte speciallæge vil møde ganske sjældent. Det overordnede formål med denne retningslinjen er at understøtte konsensus blandt behandlende læger således at ny viden om behandling kan genereres nationalt, samt sikre den højest mulige evidensgrad i behandlingen af denne sjældne patientgruppe på tværs af Danmark.

Patientgruppe

Diagnosen skal overvejes hos patienter under udredning for myelomatose eller monoklonal gammopati af ukendt signifikans (MGUS) eller MDS pga. cytopenier kombineret med plasmaceller (plasmocytter) i differentialetællingen eller ved fund af plasmaceller i et udstryk af perifert blod.

Målgruppe for brug af retningslinjen

Denne retningslinje skal primært understøtte det kliniske arbejde og udviklingen af den kliniske kvalitet, hvorfor den primære målgruppe er klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen. Ved mistanke om plasmacelle leukæmi bør patienten henvises til en hæmatologisk hospitalsafdeling.

3. Grundlag

Diagnose, klinisk præsentation samt primær udredning

1. **Diagnose plasmacelle leukæmi stilles ved at man identificerer ≥ 5 % klonale plasmaceller i perifer blod, forudsat man i øvrigt opfylder kriterierne for symptomatisk myelomatose. I et perifert blodudstryk tælles minimum 100 kerneholdige celler af en erfaren hæmatopatolog og ved grænseværdier tælles minimum 200 celler. Der bør suppleres med flowcytometrisk undersøgelse på perifer blod, for at verificere, at de cirkulerende plasmaceller er klonale og udelukke, at det ikke drejer sig om cirkulerende reaktive plasmaceller. (B)**
2. **Udredning for knoglesygdom foretages ved hjælp af lav dosis CT scanning som ved myelomatose (A)**
3. **Ved mistanke om medullær kompression foretages MR af columna som ved myelomatose (A)**
4. **Grundet høj forekomst af ekstramedulær sygdom anbefales baseline PET-CT scanning; alternativt MR. (B)**
5. **Når diagnosen er stillet laves standard myelomatose FISH eller array-CGH inkl. 1p/1q, 17p, t(11;14) og t(14;16). (A)**

Litteratur og evidensgennemgang

Denne vejledning er dels bygget op over den tidligere retningslinje i DMSG regi "Diagnostik og behandling af plasmacelle leukæmi" af 2015, samt en nylig publiceret review artikel fra 2019 om samme emne skrevet af forfatteren af denne retningslinje (6). Desuden er der foretaget en søgning på pubmed fra 1 maj 2022 tilbage til 1 januar 2018 med emneordet "plasma cell leukemia" limits "english", hvor alle artikler er sorteret for relevans via abstract gennemlæsning, og alle relevante er gennemlæst i fuldtækt. Studierne er kvalitetsvurderet ud fra Oxfordskalaen: http://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/oxford-levels-of-evidence-2009_dansk.pdf hvor det gav mening.

Diagnose

De diagnostiske krav for diagnosen PCL har længe været kunnet stilles ved påvisning af >20 % plasmaceller i perifer blod og/eller et absolut antal plasmaceller i blodet på $>2 \times 10^9/l$. Det har længe været kendt at et mindre antal cirkulerende plasmaceller hos patienter med myelomatose var en advers risiko faktor. I 2017 og i 2018 udkom to retrospektive opgørelser som undersøgte overlevelsen hos patienter med plasmacelle dyskrasi

afhængigt af om de havde 0, 1-4, 5-20, eller >20 % plasmaceller i perifert blod (7, 8) [4]. Begge studier fandt at prognosen var uændret dårlig hvad enten patienterne havde 5-20, eller >20 % plasmaceller i perifert blod. På baggrund af dette har The International Myeloma Working Group anbefalet, at det diagnostiske krav ændres fra påvisning af >20 % plasmaceller i perifert blod og/eller et absolut antal klonale plasmaceller i blodet på $>2 \times 10^9/l$ til påvisning af ≥ 5 % klonale plasmaceller i perifer blod, forudsat man i øvrigt opfylder kriterierne for symptomatisk myelomatose (9). En senere retrospektiv analyse der undersøgte effekten af daratumumab hos patienter med cirkulerende plasmaceller underbyggede den samme adverse prognose for patienter med hhv. 5-20%, og >20% plasmaceller i perifert blod (10) [4].

Klinisk præsentation

1. Patienter med PCL er generelt yngre end patienter med myelomatose (median age 61.5 vs. 69). De har hyppigere let kæde eller non sekretorisk sygdom (30% vs. 15%; 10% vs. 4%) i forhold til myelomatose. Patienterne har hyppig høj ISS status, høj LDH, hypercalcæmi, høj forekomst ekstramedulær sygdom samt mere udtalt cytopeni. Modsat myelomatose har de dog lavere forekomst af osteolytisk knoglesygdom (6) [2C]. FISH forandringer ved PCL og myelomatose er de samme, men flere af dem er til stede med ændret hyppighed, især findes t(11;14), t(14;16), trisomi/amplifikation 1q og del(17p) i øget hyppighed ved pPCL sammenlignet med nydiagnosticeret myelomatose.

Primær udredning

Patienter med mistænkt PCL bør udredes med samme undersøgelser som patienter mistænkt for behandlingskrævende myelomatose. Grundet den høje forekomst af ekstramedulær sygdom bør der foretages PET-CT eller MR frem for normal lavdosis CT. (B). PET-CT/MR skal ligeledes benyttes når der foretages efterfølgende evaluering af respons. Der bør altid sendes perifert blod til flowcytometri for at sikre at der er tale om en klonal øgning af plasmaceller i blodet og ikke blot en reaktiv tilstand, inden eventuel behandling opstart [MS]. Ligeledes bør der laves myelomatose FISH, der som minimum skal inkludere 1p/1q, 17p, t(11;14) og t(14;16). Ved mistanke om medullær kompression bør der foretages MR af columna, og ved mistanke om CNS involvering bør der foretages lumbalpunktur som sendes til morfologisk og flowcytometrisk vurdering.

Patientværdier og – præferencer

Der er patientrepræsentanter med når vi diskutere retningslinjerne. Ud fra dette vurderes interventionerne ikke at være patientfølsomme.

Behandling, respons evaluering og understøttende behandling

6. Primær behandling til patienter der er kandidater til autolog stamcelle transplantation: (C)

4 x Carfilzomib Lenalidomid Dexamethason hver 28 dag
(Carfilzomib 36 mg/m² i.v. dag 1,2, 8, 9, 15, 16; dog 20 mg/m² i.v. dag 1, 2 C 1)

(Lenalidomid 25 mg dag 1-21)
(Dexamethason 20 mg dag 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23)

2 x HD melfalan med stamcellestøtte

4 x Carfilzomib Lenalidomid Dexamethason hver 28 dag
(Carfilzomib 36 mg/m² i.v. dag 1,2, 8, 9, 15, 16; dog 20 mg/m² i.v. dag 1, 2 C 1)
(Lenalidomid 25 mg dag 1-21)
(Dexamethason 20 mg dag 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23)

Carfilzomib Lenalidomid hver 28 dag til progression
(Carfilzomib 56 mg/m² i.v. dag 1, 15)
(Lenalidomid 10 mg dag 1-21)

7. Primær beh andling til patienter der ikke er kandidater til autolog stamcelle transplantation: (C)

8x Carfilzomib Lenalidomid Dexamethason hver 28 dag
(Carfilzomib 36 mg/m² i.v. dag 1,2, 8, 9, 15, 16; dog 20 mg/m² i.v dag 1, 2 C 1)
(Lenalidomid 25 mg dag 1-21)
(Dexamethason 20 mg dag 1, 8, 15, 22)

Carfilzomib Lenalidomid hver 28 dag til progression
(Carfilzomib 56 mg/m² i.v. dag 1, 15)
(Lenalidomid 10 mg dag 1-21)

Patienter der ikke responderer på primær behandling anbefales behandling med ACVD eller VDT-Pace lignede regime til sygdom er bragt i ro efterfulgt af vedligeholdelses behandling inkluderende en proteazomhæmmer og en IMiD eller overgang til ren lindrende behandling, set i lyset af sygdommens aggressive natur og prognose, dette selvfølgelig i dialog med patienten og evt. pårørende. (D)

8. Patienter der vurderes ikke at kunne tåle Carfilzomib eller ACVD/VDT-Pace kan evt behandles med VRD x 8 som ved myelomatose efterfulgt af vedligeholdelses behandling inkluderende en proteazomhæmmer og en IMiD. (C)

9. Palliation: Grundet sygdommens aggressive natur og yderst dårlige prognose bør palliation med ren palliativ tilgang diskuteres ned patienten og evt. pårørende allerede fra diagnose tidspunktet. (D)

10. Understøttende behandling:

Tumorlyse: Da høj risiko for tumorlyse ved behandlingsopstart anbefales iv

rasburicase 3 mg dag 1+8+15 i første behandlingsserie, efterfølgende bruges allopurinol. (C)

Knoglesygdom: Ved knoglesygdom anbefales opstart i knoglestyrkende behandling som ved myelomatose. (A)

Tromboseprofylakse: Tromboprofylakse anbefales under IMiD behandling som ved myelomatose. Antibiotikaprofylakse: Ved brug af proteasomhæmmere anbefales herpesprofylakse. (A)

Litteratur og evidensgennemgang

Denne vejledning er dels bygget op over den tidligere retningslinje i DMSG regi "Diagnostik og behandling af plasmacelle leukæmi" af 2015, samt en nylig publiceret review artikel fra 2019 om samme emne skrevet af forfatteren af denne retningslinje (6). Desuden er der foretaget en søgning på pubmed fra 1 maj 2022 tilbage til 1 januar 2018 med emneordet "plasma cell leukemia" limits "english", hvor alle artikler er sorteret for relevans via abstract gennemlæsning, og alle relevante er gennemlæst i fuldtæst. Studierne er kvalitetsvurderet ud fra Oxfordskalaen: http://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/oxford-levels-of-evidence-2009_dansk.pdf hvor det gav mening.

Primær behandling

Der foreligger ingen randomiserede studier inden for behandling af PCL, og kun ganske få prospektive studier. Franskændene publicerede prospektive data fra 23 konsekutive patienter med ny diagnosticeret sygdom (11) [4]. Patienterne blev behandlet med lenalidomid og dexamethason, samt autolog stamcelle transplantation hvis de blev fundet egnede til dette. Patienterne havde en ORR på 73.9% og en \geq VGPR på 39 %, samt en median PSF og OS på hhv. 14 og 21 måneder. Ligeledes fandt de at det gik signifikant dårligere for patienter der ikke gennemførte transplantation. 2 år senere publicerede den franske gruppe et nyt prospektivt fase 2 studie inkluderende 40 patienter (12). Patienterne blev behandlet med bortezomib, doxyrubicin, cyclofosfamid og dexamethason 4 serier. Patienter der havde respons gennemgik derefter autolog stamcelle transplantation. Hvis de opnåede mere end VGPR gennemgik de derefter allogen transplantation om muligt, hvis de maksimalt opnåede VGPR gennemgik de tandem autolog stamcelle transplantation [4]. Den overordnede responsrate på induktionsbehandlingen var 69%. PFS og OS var hhv. 15 og 36 måneder. PSF og OS målt fra tidspunktet for 2 transplantation var hhv. 11 og 29 måneder for patienter der gennemgik allogen transplantation modsat "not reached" for patienter der gennemgik tandem autolog transplantation. Dette var på trods af at patienter med bedst respons efter 1 transplantation primært gik til allogen. Et nyligt europæisk studie hvor Danmark også deltager er udkommet med de første data (13). Patienter behandles med carfilzomib lenalidomid dexamethason induktion. Ældre patienter fortsætter med carfilzomib lenalidomid i reduceret dosis. Yngre gennemgik enten tandem autolog transplantation eller auto + allo transplantation, afhængigt af donor status og patient ønske. Der er nu publiceret data på responsraten på induktionsbehandlingen på 93%, hvoraf 80% opnåede mindst VGPR [4].

Der foreligger en del retrospektive opgørelser på primærbehandling af PCL. For en systematisk gennemgang henvises til følgende review (6) [3a]. Det generelle indtryk er, at stamcelle transplantation øger overlevelsen.

Ligeledes er brug af proteasomhæmmer (PI) vigtigt; bortezomib er bedst undersøgt, ligeledes er indtrykket at patienter hyppigt får tidligt relaps, hvilket taler for vedligeholdelsesbehandling. En opgørelse fra 2021 af 68 patienter fandt at det bedste respons blev opnået ved brug af PI + IMiD + Allogen transplantation efterfulgt af PI + IMiD + Autolog transplantation > PI eller IMiD + Autolog transplantation > PI og IMiD > PI eller IMiD (14) [4]. En stor hollandsk opgørelse over 226 patienter fandt ligeledes, at stamcelle transplantation og bortezomib var vigtigt for et godt respons (1) [4]. I en amerikansk opgørelse over 38 patienter blev flertallet behandlet med PI + IMiD samt mere cytotoxisk kemoterapi så som PACE eller CEP regimer. 2/3 gennemgik autolog transplantation og ca. 1/2 modtog vedligeholdelsesbehandling med en PI + IMiD(15) [4]. Et andet studie rapporterer på effekten af cytotoxisk kemoterapi med cyclofosamid, doxyrubicin bortezomib og dexamethason hos 11 patienter (16) [4]. Der var en ganske høj responsrate på 100% men desværre en PFS på kun 7,6 måneder tydende på at stamcelle transplantation og vedligeholdelses behandling er vigtig.

Relaps behandling

Patienter der er primært refraktære på en induktionsbehandling bestående af en PI og en IMiD anbefales skiftet til et mere cytotoxisk regime enten i form af ACVD eller evt. VDT-PACE hvis almentilstanden tillader dette (D); se bilag 2. Om muligt udskiftes PI og IMiD med et andet lægemiddel fra samme klasse (D). Disse regimer har høj initial responsrate, det er dog vigtigt at indtænke evt. transplantation og vedligeholdelses behandling (15, 16).

Patienter med relaps behandles generelt på samme måde som myelomatose hvorfor der henvises til denne retningslinje. Det anbefales dog i videst muligt omfang at beholde patienterne i aktiv behandling frem for watch and wait da man ellers vanligt observerer hurtigt nyt relaps (D). Daratumumab har, ligesom ved myelomatose, også vist sig effektivt til behandling af PCL[4] (10). Hos pPCL ses translokation t(11;14) hyppigere end ved myelomatose. En nylig undersøgelse af 90 patienter fandt t(11;14) hos 51% af patienterne (17). Det er værd at have en mente, at venetoclax kan benyttes til behandling af andre typer hæmatologiske cancer med denne translocation eller overekspression af Bcl-2. Kasuistiske meddelelser inden for PCL er begyndt at fremkomme (18) [4].

Respons evaluering

Respons evaluering anbefales at følge konsensus skrivelsen fra 2013 af IMWG (9). Til evaluering af ekstramedulær sygdom anbefales primært PET-CT, alternativt MR (B). Se tabel 1

I øvrigt henvises til guideline for myelomatose for yderligere detaljer om disse emner/guidelines.

Patientværdier og –præferencer

Der er patientrepræsentanter med når vi diskutere retningslinjerne. Ud fra dette vurderes interventionerne ikke at være patientfølsomme.

4. Referencer

1. Brink M, Visser O, Zweegman S, Sonneveld P, Broyl A, van de Donk N, et al. First-line treatment and survival of newly diagnosed primary plasma cell leukemia patients in the Netherlands: a population-based study, 1989-2018. *Blood Cancer J.* 2021;11(2):22.
2. Sant M, Allemani C, Tereanu C, De Angelis R, Capocaccia R, Visser O, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood.* 2010;116(19):3724-34.
3. Gimsing P, Holmstrom MO, Klausen TW, Andersen NF, Gregersen H, Pedersen RS, et al. The Danish National Multiple Myeloma Registry. *Clin Epidemiol.* 2016;8:583-7.
4. Tiedemann RE, Gonzalez-Paz N, Kyle RA, Santana-Davila R, Price-Troska T, Van Wier SA, et al. Genetic aberrations and survival in plasma cell leukemia. *Leukemia.* 2008;22(5):1044-52.
5. Turesson I, Bjorkholm M, Blimark CH, Kristinsson S, Velez R, Landgren O. Rapidly changing myeloma epidemiology in the general population: Increased incidence, older patients, and longer survival. *Eur J Haematol.* 2018.
6. Gundesen MT, Lund T, Moeller HEH, Abildgaard N. Plasma Cell Leukemia: Definition, Presentation, and Treatment. *Curr Oncol Rep.* 2019;21(1):8.
7. Granell M, Calvo X, Garcia-Guinon A, Escoda L, Abella E, Martinez CM, et al. Prognostic impact of circulating plasma cells in patients with multiple myeloma: implications for plasma cell leukemia definition. *Haematologica.* 2017;102(6):1099-104.
8. Ravi P, Kumar SK, Roeker L, Gonsalves W, Buadi F, Lacy MQ, et al. Revised diagnostic criteria for plasma cell leukemia: results of a Mayo Clinic study with comparison of outcomes to multiple myeloma. *Blood Cancer J.* 2018;8(12):116.
9. Fernandez de Larrea C, Kyle R, Rosinol L, Paiva B, Engelhardt M, Usmani S, et al. Primary plasma cell leukemia: consensus definition by the International Myeloma Working Group according to peripheral blood plasma cell percentage. *Blood Cancer J.* 2021;11(12):192.
10. Parrondo RD, Moustafa MA, Reeder C, Sher T, Roy V, Muchtar E, et al. Efficacy of Daratumumab-Based Regimens for the Treatment of Plasma Cell Leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2021;21(5):355-60.
11. Musto P, Simeon V, Martorelli MC, Petrucci MT, Cascavilla N, Di Raimondo F, et al. Lenalidomide and low-dose dexamethasone for newly diagnosed primary plasma cell leukemia. *Leukemia.* 2014;28(1):222-5.
12. Royer B, Minvielle S, Diouf M, Roussel M, Karlin L, Hulin C, 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):2125-32.
13. Van De Donk NWCJ, van der Holt B, Schjesvold FH, Wu KL, Spada S, Broyl A, et al. Treatment of Primary Plasma Cell Leukemia with Carfilzomib and Lenalidomide-Based Therapy: Results of the First Interim Analysis of the Phase 2 EMN12/HOVON129 Study. *Blood.* 2019;134(Supplement_1):693-.
14. Nandakumar B, Kumar SK, Dispenzieri A, Buadi FK, Dingli D, Lacy MQ, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Patients With Primary Plasma Cell Leukemia in the Era of Novel Agent Therapy. *Mayo Clin Proc.* 2021;96(3):677-87.
15. Mina R, Joseph NS, Kaufman JL, Gupta VA, Heffner LT, Hofmeister CC, et al. Survival outcomes of patients with primary plasma cell leukemia (pPCL) treated with novel agents. *Cancer.* 2019;125(3):416-23.

16. Tabchi S, Nair R, Kunacheewa C, Patel KK, Lee HC, Thomas SK, et al. Retrospective Review of the Use of High-Dose Cyclophosphamide, Bortezomib, Doxorubicin, and Dexamethasone for the Treatment of Multiple Myeloma and Plasma Cell Leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2019;19(9):560-9.
17. Cazaubiel T, Leleu X, Perrot A, Manier S, Buisson L, Maheo S, et al. Primary plasma cell leukemias displaying t(11;14) have specific genomic, transcriptional, and clinical features. *Blood*. 2022;139(17):2666-72.
18. Roy T, An JB, Doucette K, Chappell AM, Vesole DH. Venetoclax in upfront induction therapy for primary plasma cell leukemia with t(11;14) or BCL2 expression. *Leuk Lymphoma*. 2022;63(3):759-61.

5. Metode

Dette er først retningslinje om Plasmacelle leukemi i RKKP regi.

Denne retningslinje bygger på den tidligere retningslinje i DMSG regi ”Diagnostik og behandling af plasmacelle leukæmi” af 2015.

Litteratursøgning

Denne vejledning er dels bygget op over den tidligere retningslinje i DMSG regi ”Diagnostik og behandling af plasmacelle leukemi” af 2015, samt en nylig publiceret review artikel fra 2019 om samme emne skrevet af forfatteren af denne retningslinje. Desuden er der foretaget en søgning på pubmed fra 1 maj 2022 tilbage til 1 januar 2018 med emneordet ”plasma cell leukemia” limits ”english”, hvor alle artikler er sorteret for relevans via abstract gennemlæsning, og alle relevante er gennemlæst i fuldttekst. Studierne er kvalitetsvurderet ud fra Oxfordskalaen: http://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/oxford-levels-of-evidence-2009_dansk.pdf hvor det gav mening.

Litteraturgennemgang

Litteraturen er primært gennemgået af overlæge Thomas Lund og overlæge Trine Silkjær. Litteraturen vedrørende patologi, flowcytometri og cytogenetik er primært gennemgået af overlæge Hanne Møller. Data er blevet fremlagt og diskuteret på Dansk Myelomatose Studiegruppens årsmøde foråret 2022, og den endelige anbefaling er efterfølgende blevet godkendt af Dansk Myelomatose Studiegruppens bestyrelse.

Formulering af anbefalinger

Data er blevet fremlagt og diskuteret på Dansk Myelomatose Studiegruppens årsmøde foråret 2022, og den endelige anbefaling er efterfølgende blevet godkendt af Dansk Myelomatose Studiegruppens bestyrelse.

Interessentinvolvering

Der er patientrepræsentanter med når retningslinjerne diskuteres.

Høring og godkendelse

Ikke angivet

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Ikke angivet

Forfattere og habilitet

- Thomas Lund. Hæmatolog. Overlæge. Odense Universitetshospital
- Trine Silkjær. Hæmatolog. Overlæge. Aarhus Universitetshospital
- Hanne E Møller. Hæmatopatolog. Overlæge. Odense Universitetshospital

For detaljerede samarbejdsrelationer henvises til deklARATION via Lægemiddelstyrelsens hjemmeside:

<https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/godkendelse/sundhedspersoners-tilknytning-til-virksomheder/lister-over-tilknytning-til-virksomheder/apotekere,-laeger,-sygeplejersker-og-tandlaeger>

Samlet vurdering af habilitet for forfattergruppen: Dele af forfatterne til denne retningslinje har haft samarbejde med medicinalfirmaer i 2021. Samarbejdet omfatter forsøgsprotokoller, undervisning, rejser og deltagelse i ekspertmøder i forskellige sammenhænge og med forskellige medicinalfirmaer. Det er DMSG's bestyrelses opfattelse og vurdering, at ovenstående samarbejdsrelationer ikke har indflydelse på retningslinjearbejdet.

Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 9.2.1 af skabelonen.

6. Monitorering

Ikke angivet

7. Bilag

Bilag 1 – Response evaluering

Table 1

Response criteria for plasma cell leukemia

Category	Bone marrow criteria ¹	Peripheral blood criteria ¹	Serologic criteria ²	Other criteria
Stringent Complete Remission (sCR)	-Bone marrow plasma cells <5% and -No malignant plasma cell by flow cytometry	-No plasma cells in peripheral blood by flow cytometry	-Negative serum and urine immunofixation -Normal serum FLC ratio	-Absence of extramedullary disease
Complete remission (CR)	-Bone marrow plasma cells <5%	- No plasma cells in peripheral blood	-Negative serum and urine immunofixation ³	-Absence of extramedullary disease.
Very Good Partial response (VGPR)	-Bone marrow plasma cells <5%	-No plasma cells in peripheral blood	-≥90% reduction of serum M-protein, and -24-h urinary M-protein <100 mg per 24 h ⁴	-Absence of extramedullary disease.
Partial response (PR)	-Bone marrow plasma cells to 5% to 25%	-Peripheral plasma cell from 1% to 5%	-≥50% reduction of serum M-protein and -Reduction in 24-h urinary M-protein by ≥90%	-≥50% reduction in the size of extramedullary disease

Category	Bone marrow criteria ¹	Peripheral blood criteria ¹	Serologic criteria ²	Other criteria
			and <200 mg per 24 h ⁴	
Stable disease (SD)	Not meeting the criteria of either partial response or progressive disease			
Progressive disease (PD)	>25% increase in plasma cells in a bone marrow aspirate or absolute increase ≥10%	-Plasma cells >5% absolute increase in peripheral blood	->25% increase in the level of the serum monoclonal paraprotein with an absolute increase ≥5 g/L ->25% increase in the 24h urinary light chain excretion with and absolute increase ≥200 mg/24 hours	-Hypercalcemia -Definite increase in lytic bone lesions -Definite increase in the size or number of extramedullary disease
Relapse from CR	-More than 10% increase in bone marrow plasma cells	Reappearance of peripheral blood plasma cells at any level	-Reappearance of original M-protein in serum and/or urine immunofixation	-Any extramedullary disease

¹It is recommended that at least 200 leukocytes on blood smears and 500 nucleated cells on marrow smears be counted.

²It should be maintained for a minimum of 6 weeks. In case of discrepancy or undetectable serological parameter, the patient must be classified according to bone marrow criteria.

³If the serum and urine M-protein are unmeasurable, a normal serum kappa/lambda FLC ratio is also required.

⁴If the serum and urine M-protein are unmeasurable, a $\geq 90\%$ decrease in the difference between involved and uninvolved FLC levels is required instead of the M-protein.

⁵If the serum and urine M-protein are unmeasurable, a $\geq 50\%$ decrease in the difference between involved and uninvolved FLC levels is required instead of the M-protein.

Bilag 2 – Forslag til VDT-PACE behandling

VTD-PACE

DOSIS

I.v. Cisplatin 10mg/m²/dag indløb over 24 timer dag 1-4

I.v. Doxorubicin (Adriamycin) 10mg/m²/dag indløb over 24 timer dag 1-4

I.v. Cyclofosfamid 400mg/m²/dag indløb over 24 timer dag 1-4

I.v. Etoposid 40mg/m²/dag indløb over 24 timer dag 1-4

S.c. Bortezomib (velcade) 1.0 mg/m² d 1, 4, 8, 11

Tbl. Thalidomid 50 mg dagligt (kan øges til 100 mg)

Tbl. Dexamethason 40 mg dag 1-4

Kuren gentages med 4 – 6 uger mellemrum afhængig af bivirkninger og knoglemarvsregeneration

Kur nr,													
Dato + år													
Uge nr.	1							2					
Dag nr.	1	2	3	4	5	6	8	9	10	11	12	13	
Vægt													
Cisplatin i.v.													
Adriamycin i.v.													
Cyclofosfamid i.v.													
Etoposid i.v.													
Bortezomib s.c. mg													
Tbl. Dexametason mg													
Tbl. Thalidomid mg													
Supplerende behandling ordineres i COSMIC													

Tbl. Pantoprazol 40 mg x 1														
Kaps. Aprepitant 125 mg x 1														
Kaps. Aprepitant 80 mg x 1														
S.c. Filgrastim 30 MIE														
Tbl. Ondansetron 8 mg x 2														
Tbl. Allopurinol 300 mg x1														
Tbl.Sulfametoxazol m.trim 400/80 mg x 1 dgl														
Tbl. Fluconazole 100 mg x 1														
Tbl. Aciclovir 400 mg x 2														
I.v. Fragmin* 5000 I.e														
Læge														
Sygepleje med kl.														

Administration

Alle patienter skal have anlagt 1 stk 5-lumen CVK

Kur gives ikke hvis: GFR < 50ml/min målt ved EDTA clearance, ALAT > 2 x UNL, bilirubin > 1.5 x UNL

Doxorubicin 10 mg/m²/dag fortyndes i 250 ml NaCl

Cisplatin 10 mg/m²/dag fortyndes i 250 ml NaCl

Patienten skal markeres CAVE gentamycin p.g.a. tidligere cisplatin

OBS reduktion af cisplatin dosis ved nyreinsufficiens. Der foretages EDTA clearance før hver kur.

Hvis GFR 50-59ml/min, cisplatin dosis 75%

Cyclophosphamid 400mg/m²/dag fortyndes i 100 ml NaCl

Etoposid 40 mg/m²/dag fortyndes i 250 ml NaCl

Der anlægges 2 stk tre lumen CVK i samme side, 1 i v. jugularis og 1 i v. subclavis

Cisplatin + etoposid + cyklofosamid gives i det ene CVK over 24 timer i 4 dage.

Adriamycin gives separat i det andet CVK over 24 timer i 4 dage.

Bortezomib gives subcutant. Bortezomib leveres fra cytostatikablandecentralen opblandet i sprøjte klar til injektion.

Bortezomib injektion gives alternerende i følgende anatomiske regioner: venstre side af abdomen, forsiden af venstre lår, højre side af abdomen, forsiden af højre lår

Der skal være minimum 72 timer mellem hver injektion af bortezomib

Trombocytter skal som udgangspunkt være over 25 mia før bortezomib indgives

Dexametason gives om morgenen

Thalidomid gives til natten

Der gives 1 L isoton NaCl tilsat 4 mmol Mg²⁺ dagligt dag 1 til 4 med indløb over 24 timer

Samlet væskeindtag pr dag bør være mindst 3 L

Lumen i CVK er relativt lille. Blodkomponenter kan gives i grå lumen underforudsætning af grundig efterskyllning

Tromboseprofylakse med lavmolekylært heparin gives indtil trombocytter er under 30. Lavmolekylært heparin

Genstartes når trombocytter er over 50

Filgrastim 30 MIE opstartes på dag 8 og fortsætter til neutrofile $\geq 0,5 \times 10^9/l$ i 2 på hinanden følgende dage.

Neuropati:

- **Bortezomib**

Grad 1 med smerter eller grad 2 (moderate symptomer, som begrænser daglige gøremål, der kræver hjælpemidler). Reduceres til 0,7 mg/m² eller skift til dosering x 1/uge.

Grad 2 med smerter eller grad 3 (svære symptomer, der begrænser personlig pleje)

Behandlingspause til symptomophør. Genopstarte med dosis 0,7 mg/m² og kun dosering x 1/uge.

Grad 4 og/eller autonom svær neuropati. Seponere behandling.

- **Thalidomid**

Grad 1 med smerter eller grad 2 (moderate symptomer, som begrænser daglige gøremål, der kræver hjælpemidler). Dosisreduktion 50% eller pause. Hvis symptomophør genstartes i 50% dosis. Hvis ikke bedring seponeres behandlingen.

Grad 2 med smerter eller grad 3 (svære symptomer, der begrænser personlig pleje) Pause til grad ≤ 1. genopstart i lavere dosis.

Grad 4 og/eller autonom svær neuropati. Seponere behandling.

VDT-PACE arbejdschema side 1

Dag nr.	Tid		Vægt	Signatur
Dag 1	-1 time	Pt vejes		
Dag 1	-1 time	Væske skema påbegyndes		
Dag 1	0 time	Cisplatin opsættes		
Dag 1	0 time	Adriamycin opsættes		
Dag 1	0 time	Cyclofosfamid opsættes		
Dag 1	0 time	Etoposid opsættes		
Dag 1	0 time	1 L isoton NaCl tilsat 4 mmol Mg ²⁺		
Dag 1	0 time	Bortezomib injeceres (angiv lokalisation i cosmic)		
Dag 1	0 time	Dexamethason udleveres		
Dag 1	nocte	Thalidomid udleveres		
Dag 2	-1 time	Væskeskema ajourføres		
Dag 2	-1 time	Pt vejes		
Dag 2	0 time	Cisplatin opsættes		
Dag 2	0 time	Adriamycin opsættes		
Dag 2	0 time	Cyclofosfamid opsættes		

Dag 2	0 time	Etoposid opsættes		
Dag 2	0 time	1 L isoton NaCl tilsat 4 mmol Mg ²⁺		
Dag 2	0 time	Dexamethason udledes		
Dag 2	nocte	Thalidomid udleveres		
Dag 3	-1 time	Væskeskema ajourføres		
Dag 3	-1 time	Pt vejes		
Dag 3	0 time	Cisplatin opsættes		
Dag 3	0 time	Adriamycin opsættes		
Dag 3	0 time	Cyclofosfamid opsættes		
Dag 3	0 time	Etoposid opsættes		
Dag 3	0 time	1 L isoton NaCl tilsat 4 mmol Mg ²⁺		
Dag 3	0 time	Dexamethason udledes		
Dag 3	nocte	Thalidomid udleveres		

Dag nr.	Tid		Vægt	Signatur
Dag 4	-1 time	Væskeskema ajourføres		
Dag 4	-1 time	Pt vejes		
Dag 4	0 time	Cisplatin opsættes		
Dag 4	0 time	Adriamycin opsættes		
Dag 4	0 time	Cyclofosfamid opsættes		
Dag 4	0 time	Etoposid opsættes		
Dag 4	0 time	1 L isoton NaCl tilsat 4 mmol Mg ²⁺		
Dag 4	0 time	Bortezomib injeceres (angiv lokalisation i cosmic)		
Dag 4	0 time	Dexamethason udledes		
Dag 4	nocte	Thalidomid udleveres		

8. Om denne kliniske retningslinje

Denne kliniske retningslinje er udarbejdet i et samarbejde mellem Danske Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG.dk) og Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP). Indsatsen med retningslinjer er forstærket i forbindelse med Kræftplan IV og har til formål at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet i Danmark. Det faglige indhold er udformet og godkendt af den for sygdommen relevante DMCG. Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet har foretaget en administrativ godkendelse af indholdet. Yderligere information om kliniske retningslinjer på kræftområdet kan findes på:

www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer

Retningslinjen er målrettet klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen og indeholder systematisk udarbejdede udsagn, der kan bruges som beslutningsstøtte af fagpersoner og patienter, når de skal træffe beslutning om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse i specifikke kliniske situationer.

De kliniske retningslinjer på kræftområdet har karakter af faglig rådgivning. Retningslinjerne er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for beslutningen om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse. Der er ingen garanti for et succesfuldt behandlingsresultat, selvom sundhedspersoner følger anbefalingerne. I visse tilfælde kan en behandlingsmetode med lavere evidensstyrke være at foretrække, fordi den passer bedre til patientens situation.

Retningslinjen indeholder, ud over de centrale anbefalinger (kapitel 1), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3+4). Anbefalinger mærket A er stærkest, Anbefalinger mærket D er svagest. Yderligere information om styrke- og evidensvurderingen, der er udarbejdet efter "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations", findes her: http://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/oxford-levels-of-evidence-2009_dansk.pdf

Generelle oplysninger om bl.a. patientpopulationen (kapitel 2) og retningslinjens tilblivelse (kapitel 5) er også beskrevet i retningslinjen. Se indholdsfortegnelsen for sidehenvielse til de ønskede kapitler.

For information om Sundhedsstyrelsens kræftpakker – beskrivelse af hele standardpatientforløbet med angivelse af krav til tidspunkter og indhold – se for det relevante sygdomsområde: <https://www.sst.dk/>

Denne retningslinje er udarbejdet med økonomisk støtte fra Sundhedsstyrelsen (Kræftplan IV) og RKKP.