

Diagnóstico y tratamiento de la leucemia de células plasmáticas

III

Cuadernos de Hematología

*Dra. Beatriz Aguado Bueno
Dra. Natalia Acedo Domínguez
Dr. Adrián Alegre Amor*

*Servicio de Hematología
y Hemoterapia
Hospital Universitario de la Princesa
Madrid*

Resumen

- La LCP es una neoplasia de células plasmáticas poco frecuente y muy agresiva.
- Es frecuente la enfermedad extramedular, citopenias por fallo medular y visceromegalias.
- Se observa una mayor incidencia de alteraciones citogenéticas en LCP comparado con el mieloma múltiple.
- El pronóstico es muy adverso, siendo la supervivencia global mayor en las formas primarias que en las secundarias.
- La incorporación al tratamiento de nuevos agentes parece obtener mejores resultados, estando más establecidos los resultados con combinaciones con bortezomib.

Diagnóstico y tratamiento de la leucemia de células plasmáticas

Dra. Beatriz Aguado Bueno, Dra. Natalia Acedo Domínguez y Dr. Adrián Alegre Amor.

Introducción

La leucemia de células plasmáticas (LCP) constituye la forma más agresiva de las neoplasias de células plasmáticas. Es una entidad poco frecuente que representa aproximadamente el 2-4% de todos los diagnósticos de mieloma múltiple y el 0,2% de los casos de leucemia¹.

Los criterios diagnósticos para LCP son: células plasmáticas circulantes $>2 \times 10^9/l$ en sangre periférica o una plasmocitosis $>20\%$ en sangre periférica².

Características clínicas

Según su presentación clínica, se distinguen dos formas²:

- LCP primaria (pLCP) (60%): *de novo* en pacientes sin evidencia previa de MM.
- LCP secundaria (sLCP) (40%): como transformación leucémica de un mieloma previamente diagnosticado, probablemente por evolución clonal de la célula plasmática. La mediana de tiempo hasta progresión de MM a *slip* se estima que es de unos 20,8 meses.

Es una entidad extremadamente agresiva y de muy mal pronóstico, con una mediana de supervivencia menor a 6 meses¹, que tiende a presentarse clínicamente con más enfermedad extramedular, citopenias por fallo medular y visceromegalias. Otros parámetros de laboratorio de enfermedad agresiva como LDH elevada o aumento de beta2microglobulina son frecuentes en la LCP.

Los pacientes con pLCP:

- Carecen de síntomas de MM al diagnóstico.
- Son, en general, más jóvenes que en las formas secundarias: pLCP 54,7 años vs. sLCP 65,3 años.
- Los niveles de creatinina y $\beta 2$ -microglobulina son superiores a la sLCP.
- Tienen mayor incidencia de enfermedad extramedular al diagnóstico que la sLCP.
- Presentan con mayor frecuencia hepatomegalia, esplenomegalia y adenopatías.
- Mayor frecuencia de anemia severa, trombocitopenia.

Los pacientes con sLCP:

- Presentan la sintomatología del MM al diagnóstico.

- Es más común la enfermedad ósea.
- Tienen mayor prevalencia de lesiones osteolíticas: sLCP 53% vs. pLCP 18%.

La proteína monoclonal implicada con más frecuencia en LCP es IgG (33%), seguida de IgA (20%), IgD (3%) e IgE (1%). Se detecta una elevada frecuencia de pacientes con enfermedad sólo de cadenas ligeras, hasta en un 35% (sólo el 15% de los mielomas son de cadenas ligeras), y menos del 10% son no secretoras². (tabla I).

El patrón de infiltración es principalmente difuso en la mayoría de los casos, y la infiltración puede desplazar la hematopoyesis normal². Se observa un amplio espectro en el grado de diferenciación celular: desde células plasmáticas pequeñas diferenciadas hasta células de aspecto blástico indiferenciado de gran tamaño (tabla II).

Inmunofenotipo

El fenotipo de superficie de la célula plasmática en LCP es algo distinto al de la célula plasmática en MO⁶⁻¹⁰.

El CD38 y CD138 son marcadores de célula plasmática y su expresión no difiere entre MM y LCP5.

Se postula que cambios fenotípicos en la expresión de antígenos de superficie podrían permitir a la célula plasmática abandonar el nicho en MO y diseminarse a la circulación¹.

Tabla I

Diferencias clínicas entre pLCP y sLCP

LCP primaria	LCP secundaria
Sin síntomas de MM al diagnóstico. Edad: Más jóvenes: 54,7 años. Niveles de creatinina y β 2-microglobulina superiores. Mayor incidencia de: <ul style="list-style-type: none">• enfermedad extramedular al diagnóstico.• hepatomegalia, esplenomegalia y adenopatías.• anemia severa y trombocitopenia.	Con síntomas de MM al diagnóstico. Edad: 65,3 años Más común la enfermedad ósea: <ul style="list-style-type: none">• Mayor prevalencia de lesiones osteolíticas: sLCP 53% vs. pLCP 18%.

Diagnóstico y tratamiento de la leucemia de células plasmáticas

Dra. Beatriz Aguado Bueno, Dra. Natalia Acedo Domínguez y Dr. Adrián Alegre Amor.

Tabla II

Diferencias clínico-biológicas entre LCP y MM^{4,5}

Parámetro	LCP	MM	p
Mediana edad, años	66	68	0,12
ECOG>2	58%	33%	0,01
Lesiones óseas	48%	67%	0,17
Anemia severa	54%	31%	0,01
Trombocitopenia	48%	9%	0,0001
Células plasmáticas en MO >40%	92%	43%	0,0001
LDH >460 U/l	48%	9%	0,0001
Isotipo IgA	4%	30%	<0,05
Isotipo IgD	8%	1%	<0,05
Proteinuria monoclonal	68%	40%	0,0006
Creatinina >2 mg/dl	44%	21%	0,0063
Calcio >11 mg/dl	48%	20%	0,00071
β2-microglobulina >6 mg/dl	65%	27%	0,00012
CPs en fase S >3%	71%	32%	0,000001
Tasa de respuesta global	38%	63%	0,01

Como marcadores inmunofenotípicos, suelen carecer de expresión de CD56 y con mayor frecuencia expresan CD20 y CD27.

La expresión de CD28 se ha observado con mayor frecuencia en formas de LCP secundarias (se ha observado en MM que la adquisición del Ag CD28 parece correlacionarse con incremento de la tasa proliferativa y progresión de la enfermedad)⁹.

Se ha comunicado también un aumento de los niveles de CD95 soluble.

Los marcadores CD9, CD117 y HLA-DR se expresan menos en LCP que en MM.

Genética

Se observa una mayor incidencia de alteraciones citogenéticas en LCP comparado con MM. En la LCP el 63-67% de los cariotipos son hipodiploides (en contraste con el MM en que el 60% son hiperdiploides) y son frecuentes los cariotipos complejos⁵.

Por FISH se encuentran con mayor frecuencia traslocaciones, implicando al cromosoma 14: t(11;14), t(14;16), t(4;14); inactivación de p53, del(13q), del(17p), del(1p) y amplificación 1q⁸.

A nivel molecular son frecuentes las anomalías en los oncogenes MYC, NRAS y KRAS, que parecen asociarse con una menor supervivencia en pacientes con pLCP.

Recientemente, el grupo francés ha publicado un análisis retrospectivo de caracterización citogenética de pLCP, extraído de una base de datos con 8.142 pacientes analizados a nivel cromosómico. De ellos encuentran 70 pacientes con LCP. No encuentran diferencias en los datos de FISH según la fuente de células plasmáticas (de sangre periférica y de médula ósea)⁴. Resultados en [tabla III](#).

Tabla III

Alteraciones genéticas ⁴		
Alteración	LCP	No LCP
del(13)	65%	45%
t(4;14)	21%	15%
t(11;14)	25%	20%
t(14;16)	17%	3%
del(17p) (al menos 60% de CP)	20%	7%

Pronóstico

Se trata de una entidad extremadamente agresiva, con una supervivencia muy acortada; con tratamiento se sitúa en 7-11 meses, o incluso menor si ocurre en el contexto de MM en recidiva o refractario (LCP secundaria)¹⁻⁵.

La supervivencia global es mayor en pacientes con pLCP 11,2 meses vs. sLCP (1,3 meses)⁶.

En algunas publicaciones, hasta el 28% de los pacientes fallecen en el primer mes tras el diagnóstico. Al ser la LCP tan poco frecuente, los estudios tienen la limitación de analizar un bajo número de casos y ser casi todos retrospectivos.

El impacto en la supervivencia de los nuevos agentes como bortezomib o lenalidomida en conjunción con tratamientos más intensivos, como trasplante

Diagnóstico y tratamiento de la leucemia de células plasmáticas

Dra. Beatriz Aguado Bueno, Dra. Natalia Acedo Domínguez y Dr. Adrián Alegre Amor.

autólogo o alogénico, está aún por establecerse, aunque se han comunicado resultados prometedores que deben ser confirmados¹¹⁻²⁰.

Tratamiento

El tratamiento de la LCP no está del todo establecido. Al igual que en el mieloma, va dirigido principalmente a prolongar la supervivencia de los pacientes y a maximizar su calidad de vida. No disponemos de regímenes curativos. Se desconoce cuál es el mejor esquema de inducción, existiendo una gran variabilidad en la práctica clínica¹¹⁻²⁰.

Tratamiento convencional

La respuesta al tratamiento convencional es muy pobre: con alquilantes +/- esteroides la tasa de respuesta global está en torno al 40%, con medianas de supervivencia global inferiores al año^{1, 5, 13}.

Con regímenes de poliquimioterapia (VAD, VCMP, VBAD) son superiores pero se consigue sólo un leve incremento en la tasa de respuesta y en la supervivencia global, quizá en relación con una disminución de la mortalidad precoz asociado a una reducción más rápida de la masa tumoral^{1, 5, 13}.

Nuevos agentes

El papel de nuevos agentes en el tratamiento de la LCP células plasmáticas aún no está definido. Las publicaciones incluyen sólo informes de casos aislados o con número muy bajos de pacientes¹⁴⁻²⁰.

Respecto a la talidomida los datos son muy limitados y los resultados controvertidos.

La lenalidomida parece tener mayor eficacia, su papel está aún por establecer, aunque en general las respuestas son de corta duración. Se ha publicado el posible efecto de inducir efecto injerto contra mieloma en contexto de trasplante alogénico¹⁴. Mayor utilidad probable en combinación con quimioterapia como MPR, VRD¹⁵ etc.

El fármaco que se postula más prometedor es el bortezomib¹⁶⁻¹⁸. El grupo italiano publicó en 2007, un reporte retrospectivo de 12 casos de LCP tratados con bortezomib en monoterapia o en combinación, con una tasa de respuesta global del 92%, 2 respuestas completas, pero con una mediana de supervivencia libre de progresión y de supervivencia global cortas, de 8 y 12 meses

respectivamente¹⁷. Las combinaciones potenciales con bortezomib adquieren especial interés como VTD, PAD, MVP etc.

La combinación PAD (bortezomib, doxorubicina y dexametasona) es con la que se han reportado los resultados más prometedores en algunas series de casos, con respuestas de calidad y mantenidas en el tiempo¹⁸.

Trasplante autólogo

En un análisis retrospectivo del EBMT de 272 pacientes con LCP y 20.844 con MM desde 1980 a 2006, encuentran que la probabilidad RC a los 100 días es del 41,2% para LCP vs. 28,2% en MM ($p < 0,01$), pero que la respuesta post-trasplante en LCP es típicamente de corta duración con una mediana de SLP de 14,3 meses para LCP vs. 27,4 meses para mieloma ($p < 0,01$). La mediana de supervivencia global fue de 25,7 meses para LCP vs. 62,3 meses en el grupo de mieloma ($p < 0,01$)¹¹. La SG alentadora después del trasplante autólogo, establece la seguridad y la viabilidad de esta opción de tratamiento de consolidación después de la terapia de inducción inicial de pLCP. El autotrasplante puede, por tanto, mejorar los resultados en LCP, aunque con un impacto marcadamente inferior que en MM¹¹⁻¹⁹.

Trasplante alogénico

En un análisis retrospectivo del CIBMTR 1995-2006 se analizaron 147 pacientes con pLCP, se objetiva que el trasplante alogénico, aunque asociado con una tasa de recaída significativamente menor, conlleva un riesgo mucho más alto de mortalidad no relacionada y no se objetivó ningún beneficio en la SG en este análisis¹⁹.

Es un procedimiento a valorar individualmente en casos seleccionados de pacientes jóvenes, con alteraciones citogenéticas y donante disponible.

Resumen del tratamiento

Los nuevos agentes han permitido mejorar los resultados del tratamiento de este proceso, aunque se precisa más experiencia y no está definido el esquema más óptimo.

La aproximación al tratamiento actualmente podría ser:

- Pacientes jóvenes, candidatos a TPH: esquema de inducción agresivo (que contenga bortezomib) seguido de TPH (autólogo o alogénico según edad y disponibilidad de donante).

Diagnóstico y tratamiento de la leucemia de células plasmáticas

Dra. Beatriz Aguado Bueno, Dra. Natalia Acedo Domínguez y Dr. Adrián Alegre Amor.

- Pacientes mayores (>65-70 años), no candidatos a TPH: esquema de inducción, si es posible con bortezomib o si no con lenalidomida.
- A valorar la opción posterior de tratamiento de mantenimiento.

Es importante recalcar la importancia de las medidas de soporte y vigilar la aparición de síndrome de lisis tumoral en estos pacientes.

Bibliografía

1. Jiménez-Zepeda et al. Plasma cell leukemia: a highly aggressive monoclonal gammopathy with a very poor prognosis. *Int J Hematol* 2009;89:259-68.
2. Albarracín F, Fonseca R. Plasma cell leukemia. *Blood Rev* 2011 May;25(3):107-12.
3. Mahindra A et al. Hematopoietic cell transplantation for primary plasma cell leukemia: results from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. *Leukemia* 2011 Nov 1. doi: 10.1038/leu.2011.312.
4. Avet-Loiseau H et al. Cytogenetic and therapeutic characterization of primary plasma cell leukemia: the IFM experience. *Leukemia* 2012;26:158-9.
5. Jiménez-Zepeda et al. Plasma cell leukemia: a highly aggressive monoclonal gammopathy with a very poor prognosis. *Int J Hematol* 2009;89:259-68.
6. García-Sanz R et al. Primary plasma cell leukemia: clinical, immunophenotypic, DNA ploidy, and cyto-genetic characteristics. *Blood* 1999;93:1032-7.
7. Tiedemann et al. Genetic aberrations and survival in plasma cell leukemia. *Leukemia* 2008; 22:1044-52.
8. Avet-Loiseau et al. Cytogenetic, interphase, and multicolor fluorescence in situ hybridization analyses in primary plasma cell leukemia: a study of 40 patients at diagnosis, on behalf of the Intergroupe Francophone du Myélome and the Groupe Français de Cytogénétique Hématologique. *Blood* 2001;97:822-5.
9. Chang et al. Genetic aberrations including chromosome 1 abnormalities and clinical features of plasma cell leukemia. *Leukemia Res* 2009;33:259-62.
10. Pellat-Deceunynck et al. CD28, a marker associated with tumoral expansion in multiple myeloma. *Cancer* 1998;4:1521-6.
11. Kraj M, Kopeć-Szłęzak J, Poglód R, Kruk B. Flow cytometric immunophenotypic characteristics of 36 cases of plasma cell leukemia. *Leuk Res* 2011 Feb;35(2):169-76.
12. Drake MB et al. Primary plasma cell leukemia and autologous stem cell transplantation. *Haematologica* 2010;95:804-9.
13. Bladé J, Kyle RA. Nonsecretory myeloma, immunoglobulin D myeloma, and plasma cell leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 1999 Dec;13(6):1259-72.
14. Rivell GL et al. Effectiveness and safety of high-dose cyclophosphamide as salvage therapy for high-risk multiple myeloma and plasma cell leukemia refractory to new biological agents. *Am J Hematol* 2011;86:699-701.
15. Olivier A, Attolico I, Cimminiello M et al. Lenalidomide can induce graft versus leukemia effect in primary plasma cell leukemia: a case report. *Leuk Res* 2009 Nov;33(11):e191-3.
16. Gozzetti A et al. Efficacy of bortezomib, lenalidomide and dexamethasone (VRD) in secondary plasma cell leukaemia. *Br J Haematol* 2012;157:497-8.

17. Esparis-Ogando A et al. Bortezomib is an efficient agent in plasma cell leukemia. *Int J Cancer* 2005 Apr 20;114(4):665-7.
18. Musto P et al. GISMM Cooperative Group; GISL Cooperative Group; GIMEMA Cooperative Group. Efficacy and safety of bortezomib in patients with plasma cell leukemia. *Cancer* 2007 Jun 1;109(11):2285-90.
19. Al-Nawakil C et al. Bortezomib, doxorubicin and dexamethasone association is an effective option for plasma cell leukemia induction therapy. *Leuk & Lymph* 2008;49:2012-14.
20. Mahindra A et al. Hematopoietic cell transplantation for primary plasma cell leukemia: results from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. *Leukemia* 2012; May;26(5):1091-7.