

CASO

2

▼ **Isatuximab-carfilzomib-dexametasona en paciente en recaída con plasmocitoma extramedular**

Carmen Herrero Carrasco

Hospital Universitario Severo Ochoa. Leganés. Madrid.

Palabras clave

Isa-Kd, mieloma, plasmocitoma extramedular, recaída.

Resumen

Una mujer de 55 años es diagnosticada de mieloma múltiple (MM) de tipo inmunoglobulina G (IgG) lambda y una puntuación de 1 en el Sistema Internacional de Estadificación Revisado (ISS-R), sin citogenética adversa tras plasmocitoma lumbosacro. Es tratada en primera línea con bortezomib, adriamicina, dexametasona y posterior trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TASPE). Dada la progresión clínica, seis años después, con nuevos plasmocitomas medulares, en el acromion y el esternón, y un nuevo plasmocitoma extramedular en el hígado, se decide la segunda línea de tratamiento con isatuximab, carfilzomib y dexametasona (Isa-Kd), con buena tolerancia, y posterior consolidación con el segundo TASPE.

▼Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, es prioritaria la notificación de sospechas de reacciones adversas asociadas a este medicamento.

Caso clínico real de la experiencia clínica de la Dra. Carmen Herrero Carrasco

Caso clínico

Se trata de una mujer de 55 años, diagnosticada en abril del 2017 de mieloma múltiple IgG lambda ISS-R 1 con citogenética estándar, tras plasmocitoma lumbosacro en el platillo vertebral inferior lumbar de L5 (11,9 x 14,3 mm), y L2 (15 x 16 mm). Se decide comenzar tratamiento de primera línea, siendo la lesión ósea el síntoma CRAB (acrónimo inglés de hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia y lesiones óseas).

Antecedentes personales

En sus antecedentes personales, cabe destacar:

- » No hay alergias medicamentosas conocidas.
- » Obesidad, sin otros factores de riesgo cardiovascular.
- » No tiene hábitos tóxicos.
- » **Carcinoma intraductal de mama** izquierda tratada con cirugía conservadora en 2010 y tamoxifeno hasta 2016.
- » Valorada en consulta de **enfermedades hereditarias por cánceres múltiples** (hermana con **cáncer de ovario y tiroides; madre con cáncer de endometrio**) sin mutaciones patológicas en *BRCA1* y *BRCA2*.

Tratamiento en primera línea

En abril de 2017, se inicia la primera línea con **bortezomib, adriamicina, dexametasona en seis ciclos**, con **radioterapia**, y posterior **TASPE** en febrero de 2018. En el estudio de medula ósea, después de tres meses post-TASPE, presenta enfermedad mínima residual (EMR) negativa con respuesta completa (RC) estricta, y dudosa RC ósea, por mínima persistencia de lesiones óseas. Se inició mantenimiento con lenalidomida 15 mg al día (agosto de 2018) (Tabla 1).

Primera recaída

En junio de 2023, presenta una nueva **progresión ósea** (lesión ósea en el acromion, la clavícula izquierda y el tercio superior del cuerpo esternal) (Figuras 1 y 2). Además, en la resonancia magnética nuclear, se detecta una masa de origen tumoral hepática en el lóbulo izquierdo de 41 x 43 x 53 mm con diagnóstico tras la biopsia de plasmocitoma (Figura 3). En ese momento, presentaba un componente monoclonal en suero de 1,3 g/dL. Sin datos de infiltración en la médula ósea.

Figura 1. Topografía e imágenes de tomografía axial computarizada en ventana del hueso, donde se observan lesiones óseas en el acromion izquierdo y el tercio superior del cuerpo esternal con infiltración en partes blandas.

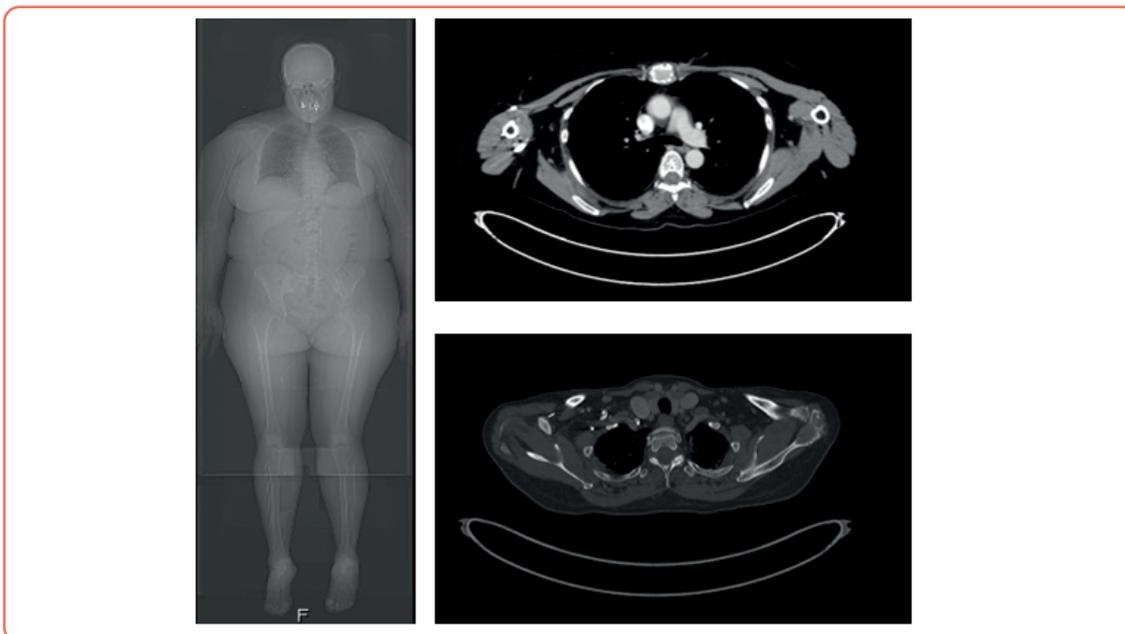


Tabla 1. Evolución bioquímica del mieloma múltiple desde su diagnóstico hasta el cuarto ciclo de Isa-Kd.

Criterios	Pre-V x6	Post-TASPE	Recaída	Isa-Kd x4
Hemograma:				
Hemoglobina (g/dL)	12,7	11,8	12,3	12,2
Plaquetas (mcL)	274.000	329.000	443.000	299.000
Leucocitos (mcL)	6.530	7.660	6.250	5.400
Bioquímica:				
Calcio (mg/dL)	10,3	9,5	9,6	9,2
Creatinina (mg/dL)	0,73	0,76	0,81	0,74
Inmunoglobulinas (Ig):				
IgG (mg/dL)	1.150	611	23.858	324
IgA (mg/dL)	141	34,6	242	8
IgM (mg/dL)	131	25,2	65	5
Estudio de proteínas en suero:				
EFF	Negativo	No cuantificable	1,13	Negativo
IF	Negativo	Negativo	Positivo	Positivo
Cuantificación de cadenas:				
CLL lambda (mg/dL)	22,10	2,98	41,53	1,59
CLL kappa (κ) (mg/dL)	12,7	7,06	83,87	1,69
Ratio CLLλ/CLLκ (mg/dL)	1,74	0,42	0,49	2,68
Estudio de proteínas en orina:				
Proteinuria (g/dL)	0,13	0,06	0,02	0,02
EF CM en orina	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
IF CM en orina	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
AMO	16% de CP CD45+ CD138+ CD19+, CD56-	<1% CD45+ CD138+ CD19+, CD56- EMR neg 10 x 10 ⁶	No hay datos de infiltrado en MO	

AMO: aspirado de médula ósea; CLL: cadenas ligeras libres; CM: componente monoclonal; EFF: electroforesis; EMR: enfermedad mínima residual; HB: hemoglobina; IF: inmunofijación; Isa-Kd: isatuximab, carfilzomib y dexametasona; MO: médula ósea; TASPE: trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos; V: bortezomib, adriamicina, dexametasona.

Figura 2. Tomografía con emisión de positrones/tomografía axial computarizada en 2023 con lesión ósea en el acromion izquierdo con componente de partes blandas asociado, e infiltración en el tercio superior del cuerpo esternal, ambas lesiones óseas captantes.

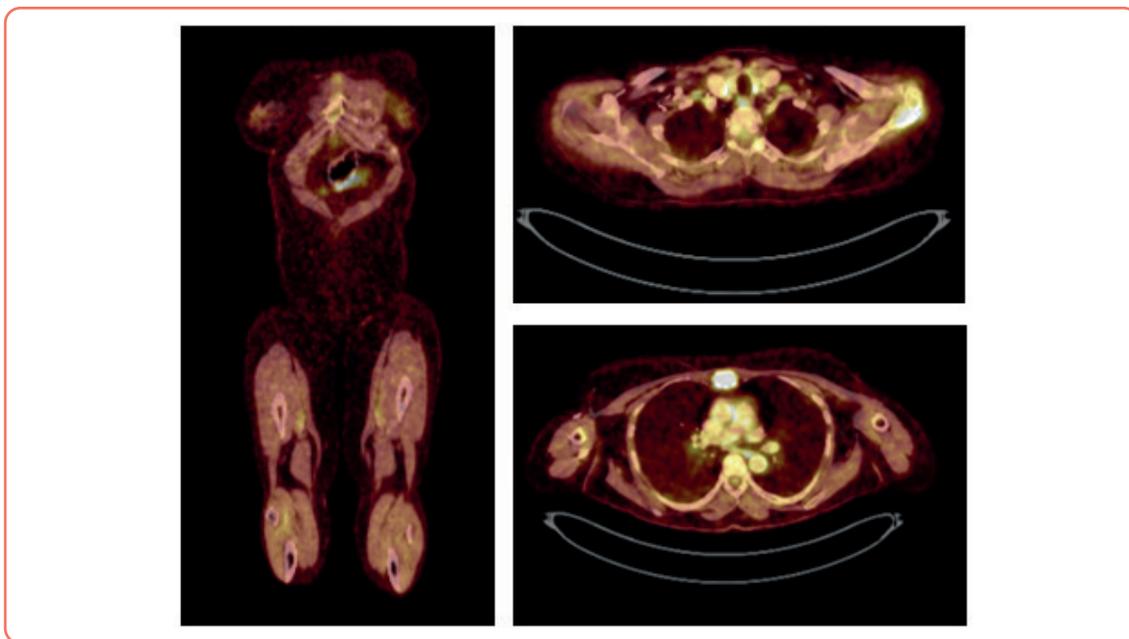
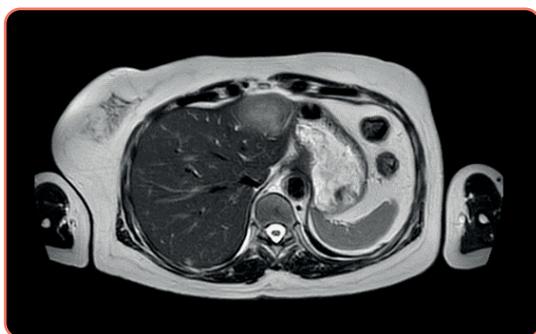


Figura 3. Imagen de resonancia magnética nuclear que muestra una lesión sólida de contorno lobulado de aproximadamente 41 x 43 x 53 mm, localizada en el lóbulo hepático izquierdo. Es levemente hipertenso en T2 e hipotenso en p T1. Finalmente, se diagnosticó de plasmocitoma hepático extramedular.



En julio de 2023, se realiza radioterapia a la lesión ósea, y se inicia la segunda línea de tratamiento con **Isa-Kd con seis ciclos y posterior consolidación con segundo TASPE**. La tolerancia al tratamiento ha sido muy buena, solamente presentó una reacción infusional al

isatuximab en el día +1, con buena evolución y sin otra complicación.

Tras el cuarto ciclo de Isa-Kd, en noviembre del 2023, se reevalúa a la paciente, con muy buena respuesta parcial bioquímica (Figura 4) y respuesta metabólica completa en prueba de imagen (tomografía con emisión de positrones/tomografía axial computarizada). Está pendiente de TASPE tras el sexto ciclo (Figura 5).

Discusión

El plasmocitoma solitario es una neoplasia de células plasmáticas clonales, sin evidencia de MM. La incidencia global es del 7 al 13% en el momento del diagnóstico del MM y del 6 al 20% en el momento de la recaída¹. Existen dos entidades: plasmocitoma óseo solitario y plasmocitoma extramedular (PEM). La mediana de edad al diagnóstico es de 50-60 años aproximadamente, siendo más frecuente en hombres. Algunos pacientes presentan componente monoclonal >1 g/dL al diagnóstico, y un 52% progresa a MM^{2,3}. Los PEM presentan una

Figura 4. Evolución de las cadenas ligeras lambda libres en suero.

incidencia de 3,7%, aparecen frecuentemente en la cabeza y el cuello⁴. El pronóstico es significativamente peor, con una supervivencia global más baja en pacientes con MM, particularmente en aquellos con enfermedad recidivante, presentando una mayor resistencia a los tratamientos convencionales^{3,4}.

En este caso, estamos ante una paciente que había recaído tras un primer trasplante, seis años después, con nuevos plasmocitomas en el acromion, la clavícula y el hígado. Se decide el inicio de una nueva línea de tratamiento con isatuximab, anticuerpo IgG1 CD38, ya que había progresado.

En los estudios de fase III IKEMA (NCT03275285) e ICARIA (NCT02990338), demostraron que isatuximab era capaz de mejorar la supervivencia libre de progresión frente a pomalidomida o carfilzomib y dexametasona en pacientes con mieloma múltiple en recaída y/o refractario^{5,6}. Se estudiaron pacientes con diagnóstico de plasmocitoma extramedular, mostrando ser eficaces, con una tasa de respuesta general del 50%⁷.

IKEMA demostró una supervivencia libre de progresión de 35,7 frente a 19,2 meses frente a

Kd⁵. Además, la calidad de la respuesta fue mejor en el grupo de Isa-Kd frente al grupo de Kd, con una mejora clínicamente significativa [72,6% MBRP (Muy Buena Respuesta Parcial) o mejor frente a 56,1%] y la tasa de RC del 44,1% frente a 28,5%⁵. En este estudio, se informó una tasa de EMR negativa en pacientes con MM recidivante tratados con Isa-Kd del 33,5% frente a Kd del 15,4%⁵. Además, el doble de pacientes con RC alcanzó un estado de negatividad de EMR (26,3% frente a 12,2%) en el grupo de Isa-Kd frente al grupo de Kd⁵.

Siendo una paciente de 55 años, que ya había recibido un primer trasplante con una supervivencia libre de progresión de seis años, y teniendo en cuenta la eficacia en los resultados obtenidos en la población con intención de tratamiento de IKEMA, beneficio que se mantiene en los pacientes de alto riesgo, incluido en pacientes con plasmocitoma extramedular, se decide una segunda línea con Isa-Kd y la consolidación posterior con un segundo TASPE.

Conclusión

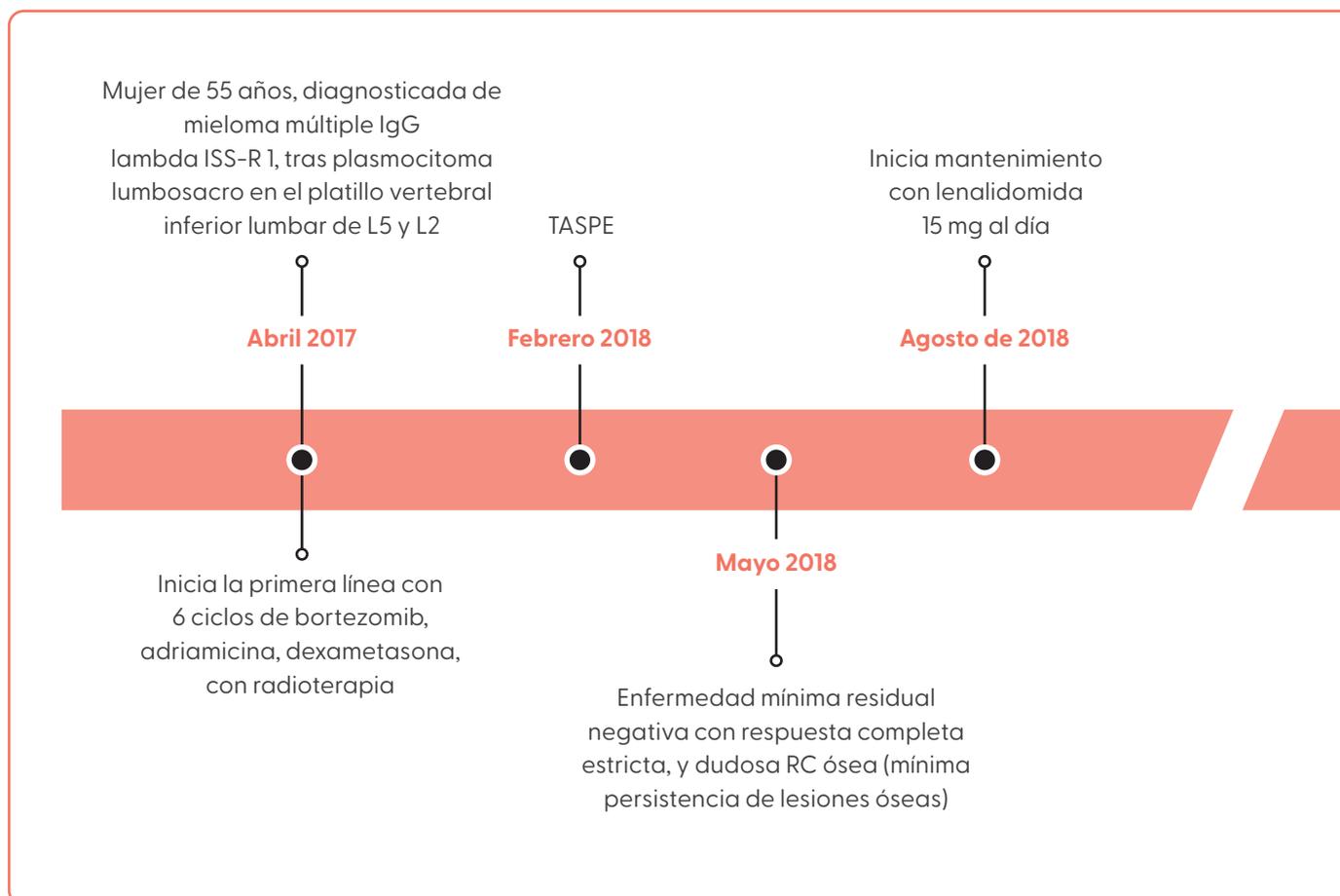
La PEM sin afectación de la médula ósea es una presentación poco frecuente en el MM. Aunque las nuevas terapias combinadas han mejorado

los resultados de SLP, el pronóstico para pacientes con plasmocitomas extramedulares en el escenario de la recaída sigue siendo desfavorable. Los anticuerpos monoclonales anti CD38, como isatuximab, que han demostrado eficacia en el tratamiento de PEM, podrían tener un papel importante como opciones de tratamiento efectivas en estos, con importantes implicaciones en la práctica clínica^{2,4,8}.

Puntos Clave

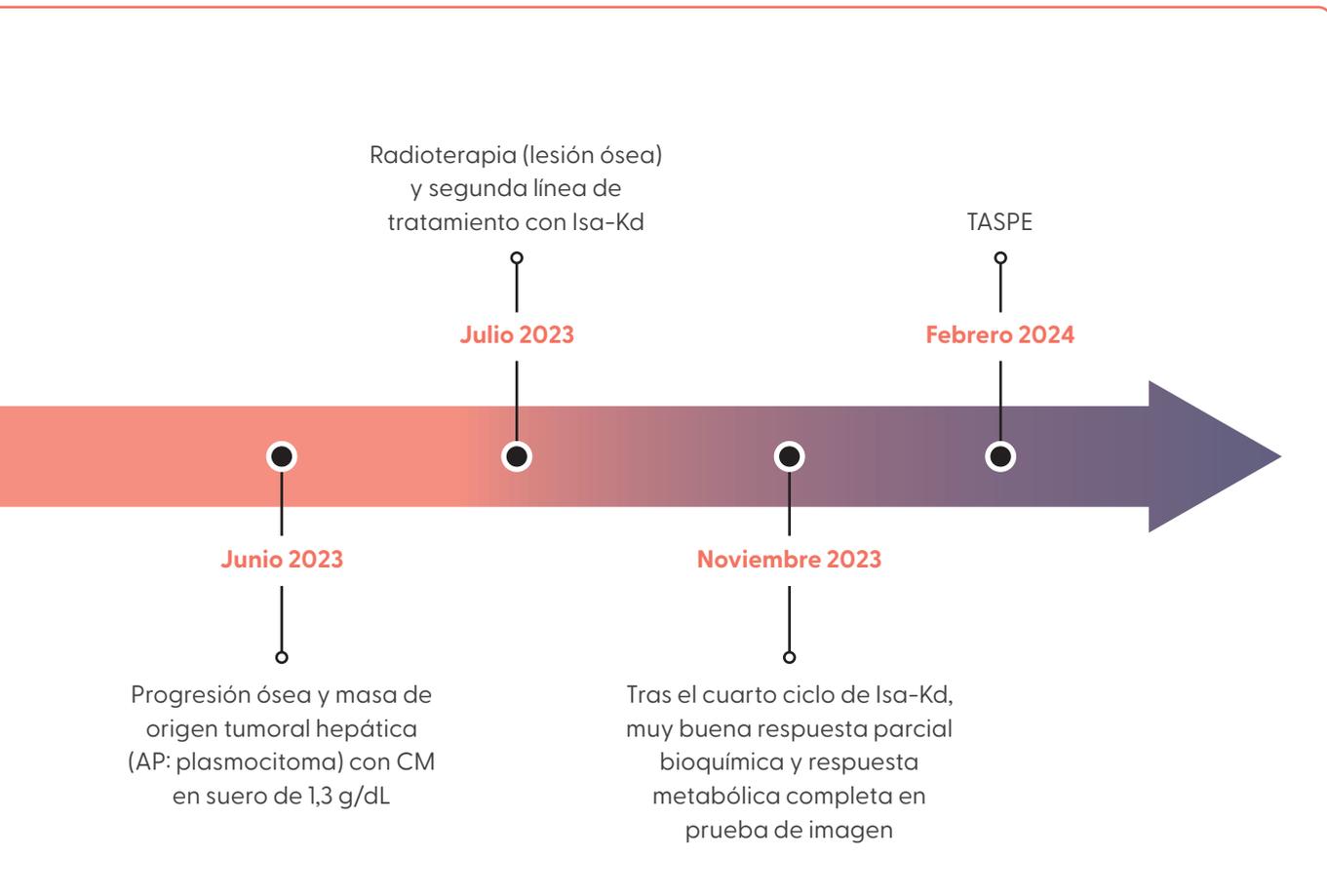
- » La incidencia global del plasmocitoma es del 7 al 13% en el momento del diagnóstico del MM y del 6 al 20% en el momento de la recaída.
- » La presencia de plasmocitoma extramedular confiere un pronóstico significativamente peor en pacientes con MM, particularmente en aquellos con enfermedad recidivante.

Figura 5. Cronología temporal que resume la evolución clínico-analítica del paciente.



AP: anatomía patológica; CM: componente monoclonal; Isa-Kd: isatuximab-carfilzomib-dexametasona; ISS-R: Sistema Internacional de Estadificación Revisado; TASPE: trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

- » Los estudios de fase III IKEMA e ICARIA, demostraron la eficacia de isatuximab en pacientes con MM en recaída y/o refractario, incluyendo pacientes con diagnóstico de plasmocitoma extramedular.
- » Los anticuerpos monoclonales anti CD38, como isatuximab podrían tener un papel importante como opciones de tratamiento efectivas en el plasmocitoma extramedular, con importantes implicaciones en la práctica clínica.



Bibliografía

1. Bladé J, Beksac M, Caers J, Jurczyszyn A, Von Lilienfeld-Toal M, Moreau P, et al. P. Extramedullary disease in multiple myeloma: a systematic literature review. *Blood Cancer J.* 2022;12(3):45.
2. Cinli TA, Yokuş O, Göze H, Erdem Huq G, Serin İ. A Huge Mass in the Liver: Plasmacytoma. *Turk J Haematol.* 2022;39(1):78-9.
3. Bansal R, Rakshit S, Kumar S. Extramedullary disease in multiple myeloma. *Blood Cancer J.* 2021;11(9):161.
4. Kumar K, Singh S, Nayak J, Dhingra G, Nath UK. Hepatic Plasmacytoma with DEL13q14 Positive on Fluorescent in situ Hybridization (FISH) on Tissue Biopsy. *Cureus.* 2022;14(12): e33197.
5. Martin T, Dimopoulos MA, Mikhael J, Yong K, Capra M, Facon T, et al. Correction: Isatuximab, carfilzomib, and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma: updated results from IKEMA, a randomized Phase 3 study. *Blood Cancer J.* 2023;13(1):152. Erratum for: *Blood Cancer J.* 2023;13(1):72.
6. Attal M, Richardson PG, Rajkumar SV, San-Miguel J, Beksac M, Spicka I, et al. Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multi-centre, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2019;394(10214):2096-2107.
7. Beksac M, Spicka I, Hajek R, Bringham S, Jelínek T, Martin T, et al. Evaluation of isatuximab in patients with soft-tissue plasmacytomas: An analysis from ICARIA-MM and IKEMA. *Leuk Res.* 2022;122:106948.
8. Martin T, Mikhael J, Hajek R, Kim K, Suzuki K, Hulin C, et al. Depth of response and response kinetics of isatuximab plus carfilzomib and dexamethasone in relapsed multiple myeloma. *Blood Adv.* 2022;6(15):4506-15.

PRECIO Y CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN

SARCLISA 20 mg/ml concentrado para solución para perfusión – 1 vial de 5 ml (CN: 728802.2). PVP notificado: 894,02€. PVP IVA notificado: 929,78€. SARCLISA 20 mg/ml concentrado para solución para perfusión – 1 vial de 25 ml (CN: 728803.9). PVP notificado: 4.246,47€. PVP IVA notificado: 4.416,33€. Financiado por SNS. En el caso de la indicación en combinación con carfilzomib y dexametasona, para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido al menos un tratamiento previo, tratados previamente con bortezomib y refractarios a lenalidomida. En el resto de pacientes no tratados previamente con bortezomib y no refractarios a lenalidomida se restringe el uso de la combinación a pacientes que hayan recibido al menos dos regímenes de tratamiento previo. Medicamento sujeto a prescripción médica. Uso hospitalario.

Puede acceder a información detallada y actualizada sobre este medicamento:



[Ver ficha técnica Sarclisa](#)