

CASO

2

Paciente frágil con mieloma múltiple en recaída precoz tras primera línea de tratamiento. Experiencia con isatuximab-carfilzomib-dexametasona

Dunia de Miguel Llorente

Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario de Guadalajara.

Resumen

La recaída precoz en los pacientes con mieloma múltiple condiciona un peor pronóstico. La incorporación de nuevas combinaciones de fármacos, más eficaces y en líneas más tempranas constituye una oportunidad para este grupo de pacientes. En segunda línea, la combinación de un anti-CD38 (isatuximab) con un inhibidor de proteosoma (carfilzomib) y dexametasona, aporta grandes beneficios en supervivencia libre de progresión (SLP)¹, garantizando un perfil de seguridad bueno, incluso en pacientes ancianos.

En esta revisión, presentamos el caso clínico de un paciente frágil, con una recaída precoz, intolerante a lenalidomida, en menos de seis meses desde el último esquema terapéutico. Destacamos la rápida eficacia del triplete isatuximab-carfilzomib-dexametasona (Isa-Kd) en un caso de mal pronóstico, con un perfil de seguridad excelente. No ha presentado complicaciones hematológicas o no hematológicas. Como conclusión, hay que destacar que la opción de esta segunda línea es eficaz y segura, de especial interés en casos difíciles, como es la recaída precoz, intolerante a lenalidomida y en un anciano frágil.

Palabras clave

fragilidad,
mieloma
recaída precoz,
Isa-Kd.

Caso clínico

Se trata de un paciente de 83 años en seguimiento de manera ambulatoria por una gammopatía monoclonal de significado incierto desde hace cinco años. Como otros antecedentes, destaca una urticaria crónica sin tratamiento.

En diciembre de 2021, comienza con dolores óseos generalizados, astenia y pérdida de 5 kg de peso. El paciente presentaba una puntuación de 3 en la escala del *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), con una puntuación de 14 en la escala geriátrica de ocho ítems (G-8)².

Se evidencia un incremento de proteinuria de cadenas ligeras kappa, sin modificación en el

componente monoclonal en suero (Tabla 1). En ese momento, se realiza un aspirado de médula ósea, que demuestra un 30% de células plasmáticas. El estudio por citometría de flujo evidencia un porcentaje de plasmáticas patológicas con fenotipo aberrante. El estudio citogenético y de biología molecular por hibridación *in situ* fluorescente (FISH, *fluorescent in situ hybridation*) fue normal, es decir, estamos ante un riesgo estándar.

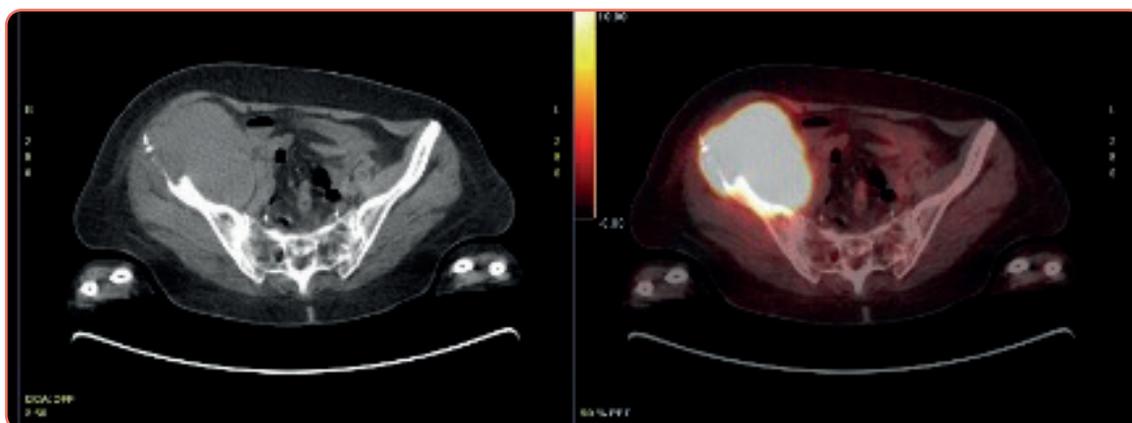
Se realiza un estudio de imagen mediante tomografía de emisión de positrones-tomografía computarizada, con incremento del metabolismo patológico en la región pélvica derecha (Figura 1).

Tabla 1. Características del mieloma múltiple en la primera línea de tratamiento y en la recaída.

	PRIMERA LÍNEA	RECAÍDA
CM en suero (g/dL)	0,22	0,3
CM en orina de 24 horas (g)	0,991	1.250
CLKLS	108,7	65,72
Hb (g/dL)	11,5	13,5
ISS	1	3
ECOG	3	3
FG (mL/min)	51	47
PET-TC	Positivo	No procede
Cariotipo/FISH	Normal	Normal

CLKLS: cadenas ligeras kappa libres en suero; CM: componente monoclonal; ECOG: (escala del) Grupo Oncológico Cooperativo del Este; FG: filtración glomerular según la enfermedad renal crónica-epidemiología; FISH: hibridación *in situ* fluorescente (*fluorescent in situ hybridation*); Hb: hemoglobina; ISS: puntuación del sistema internacional (*International System Score*); PET-TC: tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada.

Figura 1. Tomografía de emisión de positrones (PET-TC) con incremento del metabolismo patológico en región pélvica derecha.



Con el diagnóstico de mieloma múltiple de Bence Jones kappa, con índice pronóstico de 1 en la puntuación del sistema internacional (ISS, *International System Score*), se decide iniciar en marzo de 2022 tratamiento de primera línea con el esquema bortezomib (1,3 mg/m² subcutáneo los días 1, 4, 8 y 11/28 días), lenalidomida (15 mg/día vía oral los días 1-21), dexametasona (20 mg los días 1-4, 9-12/28 días). Como profilaxis antitrombótica, se utilizó heparina de bajo peso molecular, y aciclovir como antiviral. La paciente alcanzó una muy buena respuesta parcial tras seis ciclos, que finalizó en agosto de 2022. De manera concomitante, se administra radioterapia de 30 grays sobre la masa pléfica derecha.

Como complicaciones, presentó una reacción cutánea generalizada, más marcada en la espalda, que tras la biopsia fue compatible con toxicodermia, y las pruebas de provocación cutáneas en el servicio de alergología no resul-

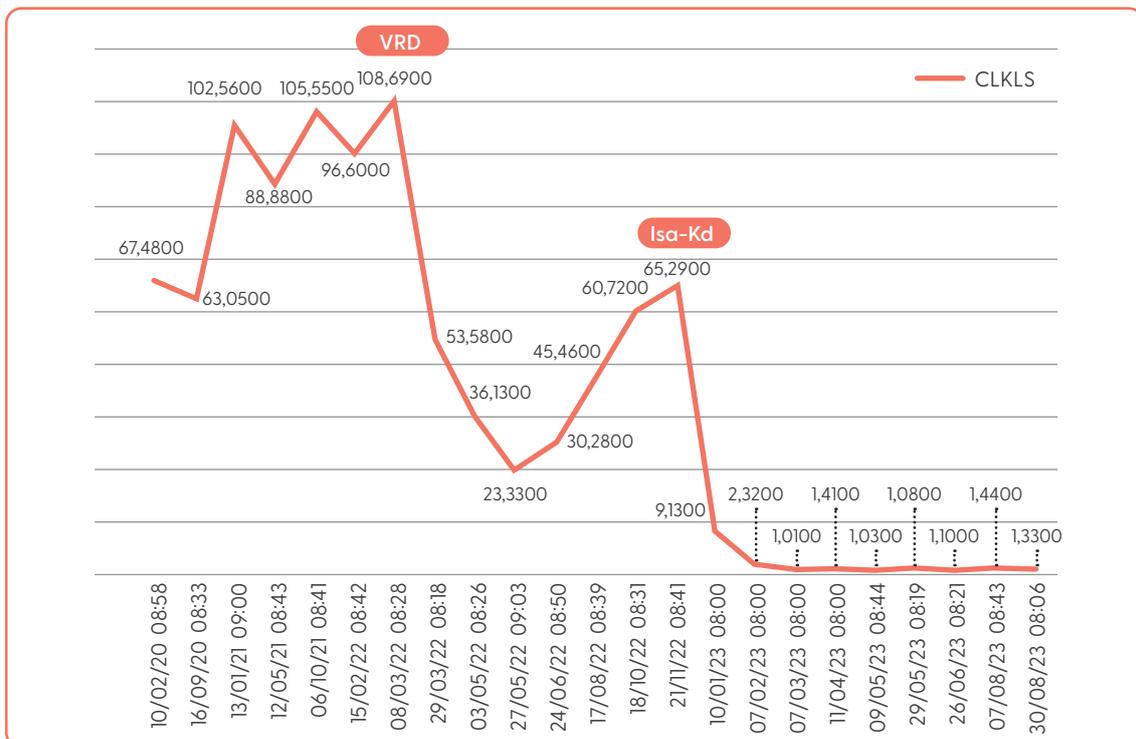
taron concluyentes ni frente a bortezomib ni a lenalidomida. Debido a este efecto adverso, no recibió tratamiento de mantenimiento con ninguno de los dos fármacos.

El paciente permanece asintomático, sin embargo, en noviembre de 2022, presenta de nuevo proteinuria específica de 1g al día, por lo que se procede a reevaluar la enfermedad. Se repite el aspirado de médula con un estudio citogenético y FISH, y se confirma la recaída. El riesgo citogenético es estándar. En este momento, se decide iniciar una segunda línea que incorpore un anticuerpo anti-CD38 (isatuximab), y basándonos en los resultados y el perfil de toxicidad del estudio IKEMA¹, inicia este esquema.

Evolución

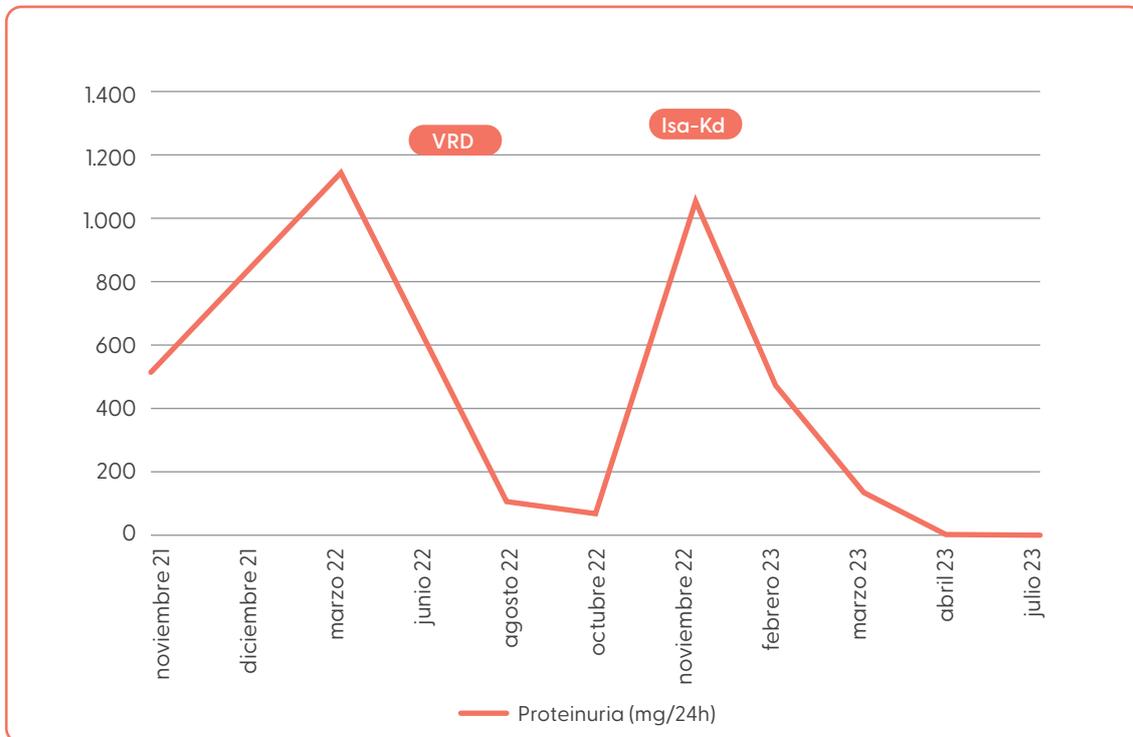
Después de tres ciclos, alcanza una remisión completa, sin complicaciones relevantes (Figuras 2 y 3). No ha precisado soporte con factor de crecimiento estimulante de colonias de granu-

Figura 2. Evolución de la cadena ligera kappa libre en suero.



CLKLS: cadenas ligeras kappa libres en suero; Isa-Kd: isatuximab-carfilzomib-dexametasona; VRD: bortezomib, lenalidomida, dexametasona.

Figura 3. Evolución de la proteinuria en 24 horas.



Isa-Kd: isatuximab-carfilzomib-dexametasona; VRD: bortezomib, lenalidomida, dexametasona.

locitos, ni eritropoyetina, ni profilaxis antibiótica. No ha tenido ingresos hospitalarios, ni se han producido retrasos ni reducciones de dosis de los fármacos del triplete. En el momento actual, ha recibido diez ciclos, manteniendo la respuesta completa y con muy buena tolerancia clínica (Figura 4).

Discusión

En la toma de decisiones, ante una primera recaída en un paciente con mieloma múltiple, hay que tener en cuenta factores relacionados con el tratamiento previo, la calidad y la duración de la respuesta alcanzada, así como las toxicidades pasadas y residuales.

En el caso de pacientes refractarios a lenalidomida, las opciones que se barajan son regímenes que contengan un anti-CD38, como daratumumab-bortezomib-dexametasona, combinaciones con pomalidomida, con carfilzomib, con bortezomib, u otro anti-CD38, com-

binado con un inhibidor de proteasoma carfilzomib (Isa-Kd)³.

Los resultados de SLP en segunda línea de la combinación Isa-Kd son prometedores, superando significativamente a su comparador Kd. Los subanálisis por riesgo citogenético ofrecen al paciente estándar una SLP de 42,38 meses⁴. Hay que destacar que los pacientes en recaída precoz y expuestos a lenalidomida tienen un pronóstico ominoso. En el caso del paciente que se presenta, la recaída fue precoz, convirtiéndose en un paciente de riesgo funcional alto. A pesar de lo cual, la respuesta conseguida en segunda línea fue superior en eficacia a la primera línea recibida.

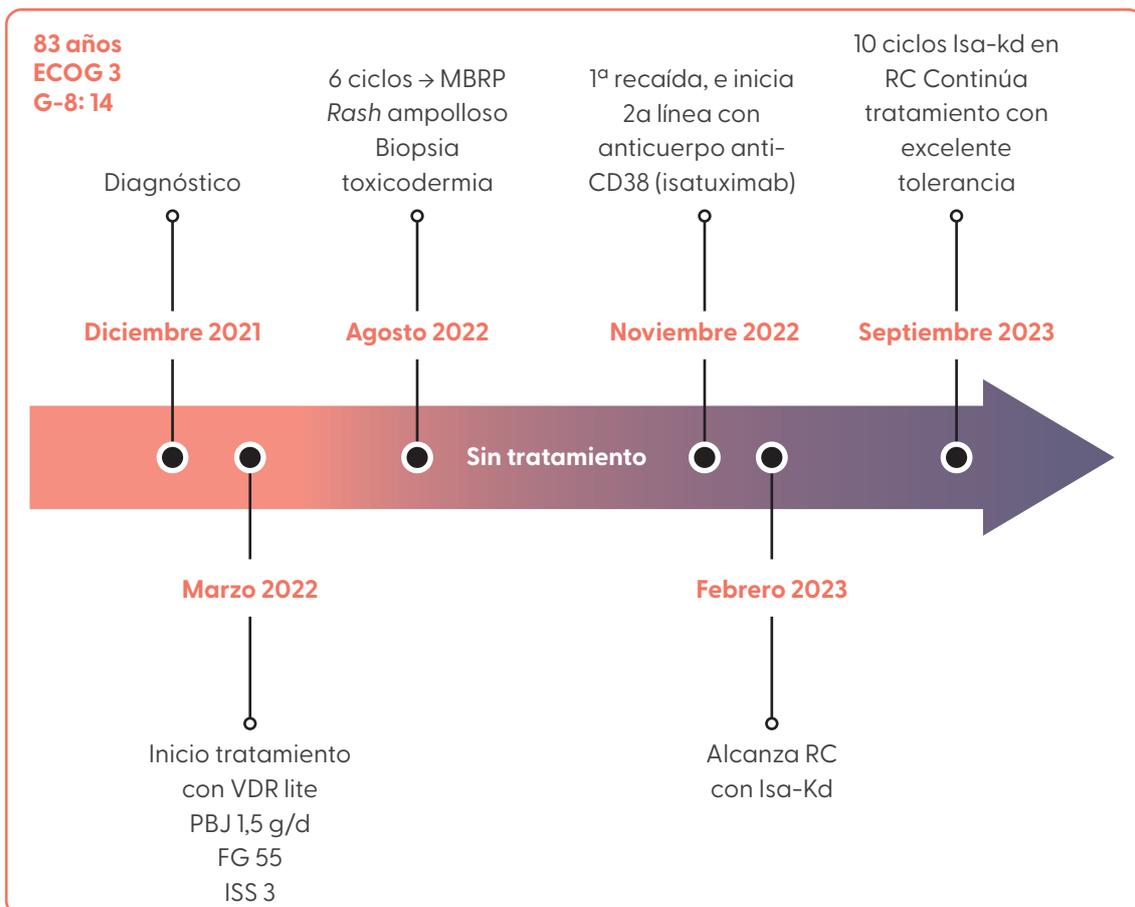
En el caso de nuestro paciente, actualmente se encuentra en remisión completa tras 11 meses de tratamiento, con una tolerancia excelente. El empleo de esta combinación le ha permitido hacer una vida ambulatoria, sin mermar su ca-

lidad de vida al no sufrir complicaciones infecciosas ni eventos cardiovasculares. De igual modo, destacaría la rapidez (tres meses) en alcanzar la mejor respuesta posible remisión completa.

Los avances en las nuevas terapias han cambiado los objetivos de tratamiento, destacando la mejora en las respuestas profundas, tales como la enfermedad mínima residual negativa, ya que esto se traduce en un aumento de la SLP y de la supervivencia global.

La valoración de la edad funcional y la edad biológica debe ser tomada en cuenta para seleccionar el esquema terapéutico de un paciente en recaída. También las comorbilidades previas, como hipertensión, diabetes, neuropatía periférica, enfermedad renal crónica o problemas cardiovasculares, juegan un papel importante en la potencial toxicidad del tratamiento. En pacientes ancianos frágiles, es importante encontrar el equilibrio entre eficacia y seguridad, y desde luego, con este esquema se logra.

Figura 4. Cronología temporal que resume la evolución clínico-analítica del paciente.



d: día; G-8: escala geriátrica de ocho ítems; ECOG: (escala del) Grupo Oncológico Cooperativo del Este; FG: filtración glomerular; Isa-Kd: isatuximab-carfilzomib-dexametasona; ISS: puntuación del sistema internacional (*International System Score*); MBRP: muy buena respuesta parcial; PBJ: proteína de Bence Jones; RC: remisión completa; VRD: bortezomib, lenalidomida, dexametasona.

Este grupo de enfermos, requieren una estrecha monitorización de signos y síntomas de toxicidad para realizar una intervención precoz, lo que permitirá garantizar la continuidad y el éxito del tratamiento.

Queda por optimizar la vía de administración buscando combinaciones orales o sub-

cutáneas que mejoren la autonomía del paciente, formulaciones que permitan esquemas mensuales en fases de mantenimiento y explorar la opción de un tratamiento finito frente al continuo. Para ello, es necesario seguir incluyendo pacientes en ensayos clínicos, y contribuir a la cronificación del mieloma múltiple.

Bibliografía

1. Moreau P, Dimopoulos MA, Mikhael J, Yong K, Capra M, Facon T, et al. IKEMA study Group. Isatuximab, carfilzomib, and dexamethasone in relapsed multiple myeloma (IKEMA): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2021;397(10292):2361-71.
2. Van Walree IC, Scheepers E, Van Huis-Tanja L, Emmelot-Vonk MH, Bellera C, Soubeyran P, et al. A systematic review on the association of the G8 with geriatric assessment, prognosis and course of treatment in older patients with cancer. *J Geriatr Oncol*. 2019;10(6):847-58.
3. Moreau P, Kumar SK, San Miguel J, Davies F, Zamagni E, Bahlis N, et al. Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma: recommendations from the International Myeloma Working Group. *Lancet Oncol*. 2021;22(3):e105-18.
4. Moreau P, Perrot A, Dimopoulos MA, Martin T, Facon T, Capra ME, et al. Isatuximab in relapsed multiple myeloma Patients with high-risk cytogenetics: ICARIA-MM and IKEMA subgroup analysis. [Abstract P931]. European Hematology Association (EHA)/Open Acces Library; 2023. p. 931.

[Ver ficha técnica Sarclisa](#)