

CASO

2

Isatuximab-carfilzomib-dexametasona como estrategia de profundización de respuesta en una paciente anciana con mieloma múltiple con buen perfil de tolerabilidad

Xabier Gutiérrez López de Ocáriz

Hospital Universitario de Álava, sede de Txagorritxu.
Vitoria.

Palabras clave

mieloma múltiple,
recaída, fragilidad,
isatuximab,
profundidad.

Resumen

Se trata de una mujer de 77 años pluripatológica con una fragilidad “intermedia” según la escala de fragilidad basada en el estudio FIRST y utilizada en diferentes ensayos clínicos (MAIA, ALCYONE...)¹ que combina una insuficiencia renal leve y una cardiopatía isquémica, que es diagnosticada de mieloma múltiple e inicia tratamiento con diferentes esquemas (bortezomib-talidomida-dexametasona [VTD] y bortezomib-lenalidomida-dexametasona [VRD]), obteniendo una respuesta insuficiente. Ante esta situación, se inició isatuximab-carfilzomib-dexametasona (Isa-Kd), con una respuesta de calidad que permitió lograr la mayor profundidad de respuesta de forma sostenida y con un perfil de tolerabilidad adecuado a pesar de las comorbilidades previamente referidas.

Caso clínico

Una mujer de 77 años es derivada a consultas de hematología por el hallazgo de un componente monoclonal.

Antecedentes personales

- » No tiene alergias medicamentosas conocidas.
- » Sufre hipertensión arterial y diabetes *mellitus*.
- » Padece una enfermedad renal crónica en relación con probable nefroangioesclerosis.
- » Tiene una cardiopatía isquémica revascularizada en 2019, con necesidad de colocación de *stent* en la arteria circunfleja, con fracción de eyección ventricular izquierda preservada en último ecocardiograma del 56%.

Enfermedad actual

Fue derivada a hematología en abril de 2016, con diagnóstico de gammapatía monoclonal de significado incierto tipo inmunoglobulina G (IgG) kappa, que ha mantenido seguimiento clínico-analítico.

En septiembre de 2021, comienza con anemia y dolores óseos, objetivándose una progresión a mieloma múltiple IgG kappa sintomático.

Pruebas complementarias

Se le realiza una serie de pruebas complementarias:

» Control analítico:

- **Bioquímica:** creatinina 1,43 mg/dL; tasa de filtración glomerular (CKD-EPI): 38 mL/min/1,73 m²; calcio: 9,6 mg/dL; proteínas totales: 8,4 g/dL; albúmina 4,1 g/dL; lactato-deshidrogenasa: 297 U/L; beta-2-microglobulina: 5,8 mg/dL.
- **Proteinograma:** IgG: 3.533 mg/dL; estudio electroforético en suero: IgG kappa: 3,27 g/dL; cadena ligera kappa: 1.316,43 mg/L; cadena ligera lambda: 4,32 mg/L; ratio kappa/lambda: 304,72. No se detecta proteinuria de Bence Jones en orina.

- **Hemograma:** hemoglobina 8,8 g/dL; plaquetas 123 x 10³/μL; leucocitos: 6,7 x 10³/μL (neutrófilos 3,2 x 10³/μL).

» Aspirado de médula ósea (AMO):

- **Citología e inmunofenotipo:** normocelular, relación mieloides/eritroides incrementada, observándose un 28% de infiltración morfológica por células plasmáticas de aspecto citológico aberrante clonales kappa con inmunofenotipo aberrante.
- **Citogenética:**
 - Cariotipo: 42,XX,add(1)(q?),+del(1)(p21),-del(2)(q32).
 - FISH: ganancia de 1q (tres copias) positivo (68%). El resto son negativas.

- » **Tomografía por emisión de positrones-tomografía axial computarizada:** presencia de foco patológico con aumento del metabolismo de la 18F-fluorodexosiglucosa en el hueso iliaco izquierdo (valor estandarizado de captación máximo [SUVmáx]: 12,4), compatible con afectación por mieloma múltiple.

Ante estos resultados, nos encontramos ante una paciente con mieloma múltiple IgG kappa, con una puntuación de 3 en el Sistema Internacional de Estadificación revisado (ISS-R).

Se inicia tratamiento con **VTD**, alcanzando una respuesta parcial después de tres ciclos, al lograr disminuir el componente monoclonal (CM) un 58% respecto al momento del diagnóstico.

Ante esta situación de estabilidad e incapacidad para profundizar la respuesta, y con el objetivo de lograr esta última, **se modifica la talidomida por lenalidomida**, iniciando el primer ciclo de **VRD** con descenso progresivo del CM, aunque muy discreto, a pesar de varios ciclos, lográndose un CM mínimo de 1,49 g/dL.

Además, debido a los ocho ciclos totales recibidos (VTD/VRD), la paciente presenta una neuropatía de grado 2, motivo por el que consulta

en reiteradas ocasiones, que precisa altas dosis de gabapentina para su control sintomático.

Dado que la respuesta lograda es insuficiente y con el objetivo de intentar profundizarla, se decidió añadir un **anti-CD38** al esquema combinado con un inhibidor de proteosoma de segunda generación con el esquema **Isa-Kd**.

Se inicia el primer ciclo de **Isa-Kd** en julio de 2022, con buen perfil de tolerabilidad y logrando una respuesta completa estricta (RCe) tras dos ciclos, con la posibilidad de **disminuir la dosis de carfilzomib a semanal** en lugar de dos dosis por semana, manteniendo la respuesta serológica.

En la **Figura 1**, se puede observar la evolución serológica del CM en función de las diferentes alternativas terapéuticas a lo largo del tiempo.

Tras seis ciclos (cuatro de ellos en RCe), se realiza un AMO, donde se constata una enfermedad mínima residual (EMR) negativa. A partir de ese momento y por petición expresa de la pa-

ciente, se reajusta el esquema terapéutico de tal forma que recibe el tratamiento cada 15 días, manteniendo la respuesta y gozando de una mayor aceptación por su parte, con una clara mejoría de su calidad de vida.

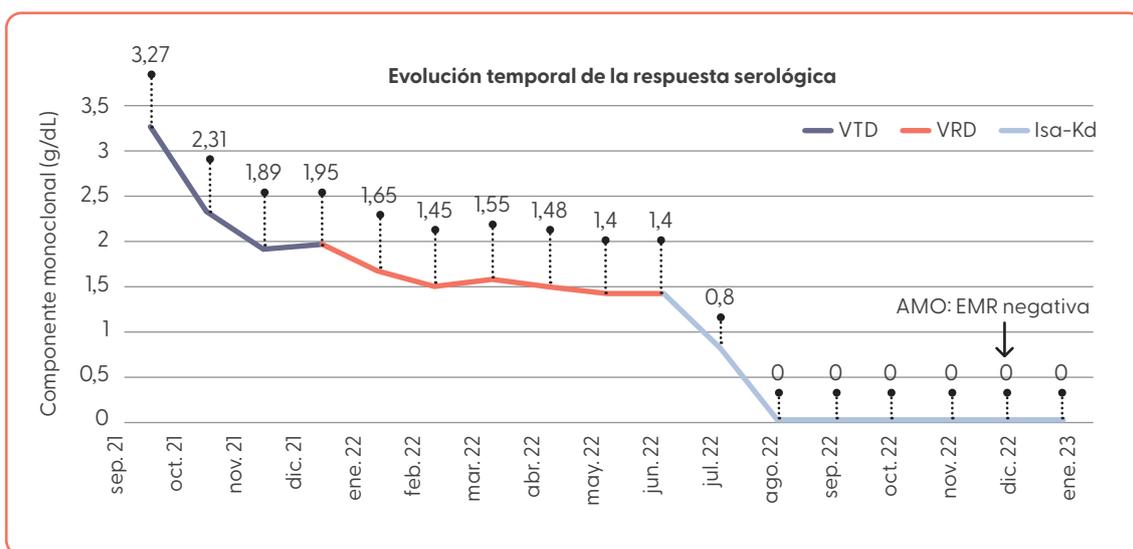
Actualmente (enero de 2023) mantiene una RCe, con buena tolerabilidad y sin incidencias tras el ajuste de la dosis.

En el **Figura 2**, aparece representada la cronología temporal que resume la evolución clínico-analítica de la paciente.

Discusión

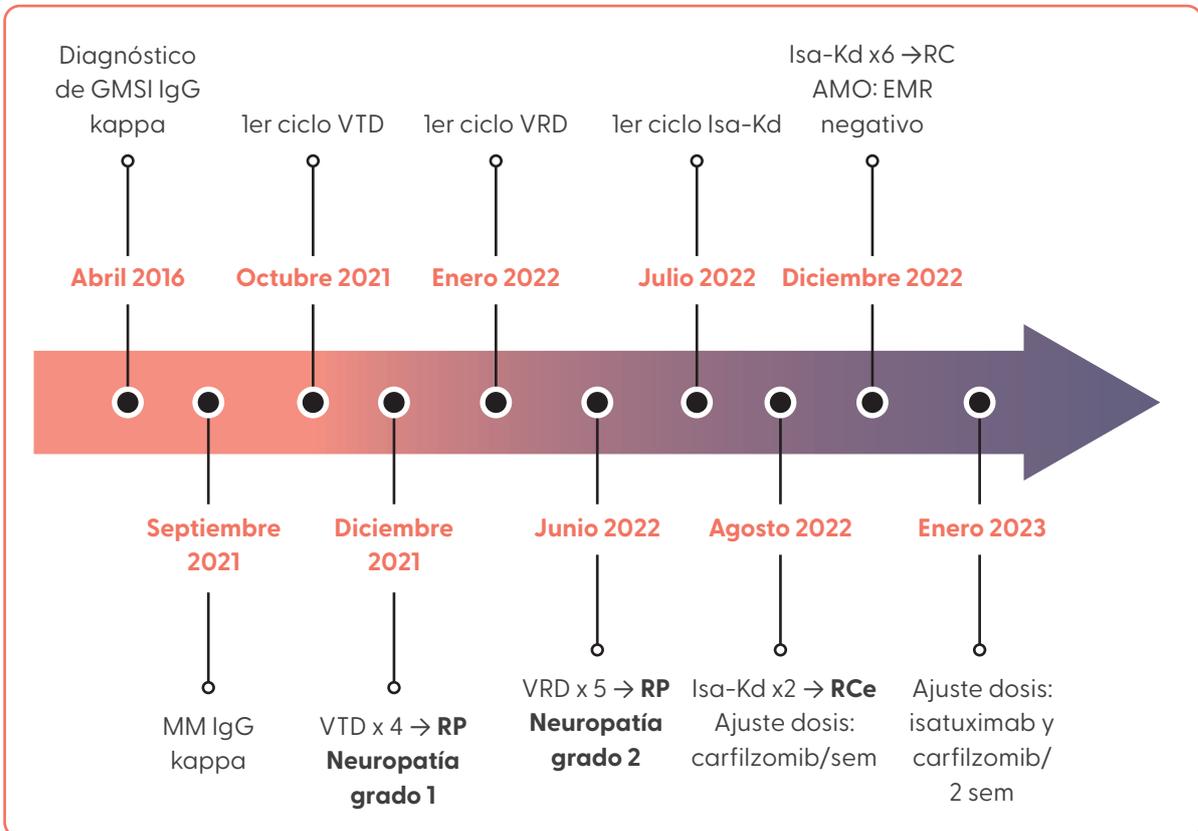
Este es un caso clínico donde se observa cómo la combinación de un anticuerpo monoclonal anti-CD38 (**isatuximab**) con un inhibidor del proteosoma de segunda generación permite obtener una respuesta profunda y de calidad (logrando una EMR negativa), lo que a la postre se traducirá en una mejor supervivencia libre de progresión, de forma similar a los datos publicados en el estudio pivotal IKEMA que dio su aprobación².

Figura 1. Evolución temporal de la respuesta serológica de la paciente a las diferentes estrategias terapéuticas.



AMO: aspirado de médula ósea; EMR: enfermedad mínima residual; Isa-Kd: isatuximab-carfilzomib-dexametasona; VRD: bortezomib-lenalidomida-dexametasona; VTD: bortezomib-talidomida-dexametasona.

Figura 2. Cronología temporal que resume la evolución clínico-analítica de la paciente.



EMR: enfermedad mínima residual; GMSI: gammapatía monoclonal de significado incierto; IgG: inmunoglobulina G; Isa-Kd: isatuximab-carfilzomib-dexametasona; MM: mieloma múltiple; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial; sem: semana; VRD: bortezomib-lenalidomida-dexametasona; VTD: bortezomib-talidomida-dexametasona.

Si bien, en pacientes de mayor edad y pluripatológicos, la EMR negativa ha de ser un objetivo relativo, donde se debe priorizar la tolerabilidad del fármaco y la calidad de vida de los pacientes, en este caso se demuestra cómo estos objetivos no son incompatibles y que existen

esquemas como el Isa-Kd, con buen perfil de tolerabilidad, que permiten obtener respuestas de gran calidad y, además, se puede ajustar su dosificación con el objetivo de asegurar una mayor aceptación por parte de los pacientes, logrando una mayor adherencia terapéutica³.

Bibliografía

1. Facon T, et al. A simplified frailty scale predicts outcomes in transplant-ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma treated in the FIRST (MM-020) trial. *Leukemia*. 2020 Jan;34(1):224-233.
2. Moreau P, Dimopoulos MA, Mikhael J, Yong K, Capra M, Facon T, et al. Isatuximab, carfilzomib, and dexamethasone in relapsed multiple myeloma (IKEMA): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2021;397(10292):2361-71.
3. Moreau P, Mateos MV, Berenson JR, Weisel K, Lazzaro A, Song K, et al. Once weekly versus twice weekly carfilzomib dosing in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (A.R.R.O.W.): interim analysis results of a randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2018;19(7):953-64.