

CASO

2

Tratamiento con isatuximab-carfilzomib-dexametasona en paciente refractario a lenalidomida

Juan Alfonso Soler Campos

Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitari Parc Taulí. Sabadell (Barcelona).

Palabras clave

lenalidomida,
refractoriedad,
isatuximab.

Resumen

El tratamiento de segunda línea en los pacientes con mieloma múltiple refractarios a lenalidomida en primera plantea un reto cada vez más frecuente. Disponemos de diversos esquemas de tratamiento en segunda línea en esta situación. La combinación isatuximab-carfilzomib-dexametasona (Isa-Kd) es, en este grupo de pacientes, una opción que proporciona una prolongada PFS, con muy buena tolerancia.

A continuación, se presenta el caso de un paciente refractario a **lenalidomida**, que recibe como tratamiento de segunda línea **Isa-Kd**.

Caso clínico

Se trata de una mujer de 64 años, sin alergias conocidas. No tiene hábitos tóxicos. Trabaja en una tienda de alimentación.

Antecedentes patológicos de hipertensión arterial en tratamiento con **losartán** y dislipemia en tratamiento con dieta.

En noviembre de 2020, acude a su médico de atención primaria por astenia. En el estudio analítico, se le detecta anemia severa, por lo que se remite a urgencias de nuestro hospital que, tras su valoración, decide su ingreso en nuestro servicio.

Los estudios practicados mostraron: Hb de 78 g/L, con el resto de hemograma sin alteraciones. En la bioquímica destacaba una creatinina de 3,2 mg/dL con un eGFR de 11 mL/min/1,73 m². El estudio en orina de 24 horas mostró una proteinuria de 10,2 g, con un componente monoclonal compuesto de cadena ligera kappa de 8,1 g. El aspirado medular mostró un 71% de células plasmáticas atípicas, y el estudio genético, 46 XX, con una clona del 36%, que presentaba la delección 17p. Beta-2-microglobulina de 7,2 mcg/mL. En la PET-TAC, no se observaron lesiones líticas ni infiltrativas. Se realizó el diagnóstico de mieloma múltiple Bence-Jones kappa estadio IIIB ISS/R-III/III con citogenética de alto riesgo.

La paciente inicia tratamiento de inducción con **bortezomib-lenalidomida-dexametasona (VRd)**, del que realiza seis ciclos. Tras el tercero, se realiza una aféresis para la obtención de progenitores hematopoyéticos. La tolerancia al tratamiento es buena y la respuesta obtenida es una VGPR (Figura 1).

En mayo y julio de 2021, se somete a un doble autotrasplante con **melfalán** 200 mg/m². En la evaluación de la respuesta, persiste una VGPR. En médula ósea, se observó un 4% de células plasmáticas, y la citogenética fue normal.

En octubre de 2021, inicia mantenimiento con **lenalidomida** 10 mg/24 h, durante 21 días cada

Figura 1. Evolución del componente monoclonal (CM) en inducción.

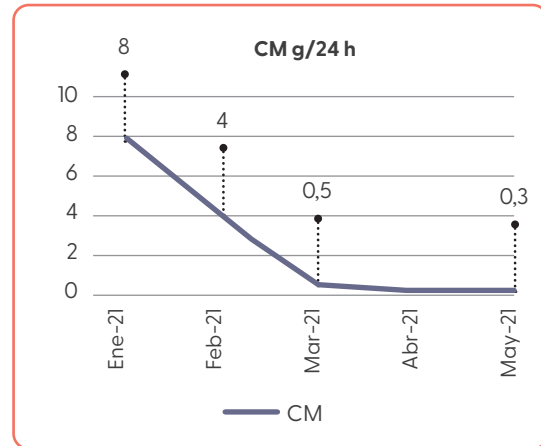
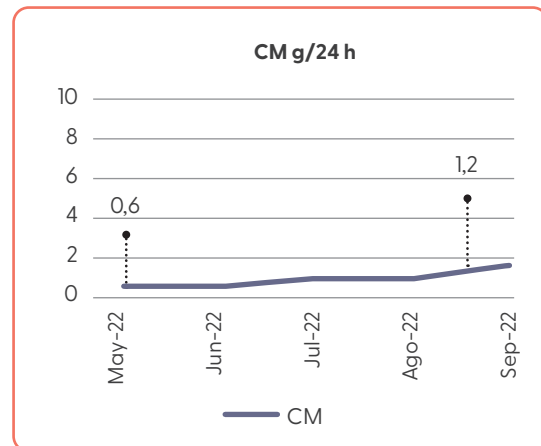


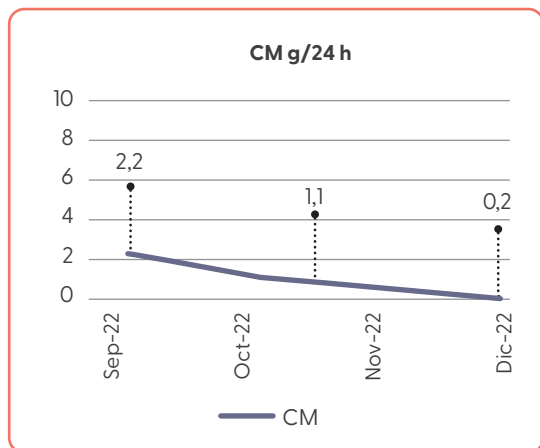
Figura 2. Componente monoclonal (CM) en la progresión.



28 días. Tras ocho ciclos, con una PFS de 18 meses, se objetiva un progresivo aumento del componente monoclonal en orina, por lo que se suspende el mantenimiento (Figura 2). La evaluación de la enfermedad mostró un 43% de células plasmáticas en la médula ósea, y en la citogenética, se detecta de nuevo la delección de 17p en un 53%.

En julio de 2022, se decide iniciar el tratamiento de segunda línea, que debe posponerse por síndrome respiratorio agudo grave secundario a infección por Sars-CoV-2, y se complica con una trombosis de catéter central que obliga a iniciar tratamiento anticoagulante con **heparina**.

Figura 3. Componente monoclonal (CM) tras el inicio de isatuximab-carfilzomib-dexametasona.



Tras comentarlo con la paciente, una vez valorado el riesgo-beneficio, en septiembre de 2022 inicia tratamiento de segunda línea con el esquema **Isa-Kd**, del que ha recibido cinco ciclos. Actualmente, la paciente se encuentra de nuevo en VGPR, mejorando su respuesta en cada ciclo (Figura 3).

Discusión

El caso presentado muestra una paciente de alto riesgo refractaria a **lenalidomida** en primera línea. Este es un escenario que cada vez nos encontraremos más en la práctica clínica, ya que la mayoría de pacientes, tanto candidatos como no candidatos, reciben **lenalidomida** hasta progresión en primera línea, ya sea en inducción o mantenimiento. Las guías del IMWG¹ y la EHA-ESMO² en este perfil de paciente, y que estén financiados en nuestro país, proponen

como esquemas preferentes **pomalidomida-bortezomib-dexametasona (PVd)** e **Isa-Kd**.

En el estudio OPTIMISMM (**PVd** vs **Vd**), **PVd** nos da una PFS de 17,8 meses en la primera recaída en paciente refractario a **lenalidomida**³. En el estudio IKEMA un 32% de los pacientes era refractario a **lenalidomida**, y a los 18 meses, un 53% de los pacientes no habían progresado con **Isa-Kd** frente al 31% con **Kd**⁴. Nuestro paciente, además, tiene una citogenética de alto riesgo. En un subanálisis de este estudio, **Isa-Kd** mantiene la superioridad respecto a **Kd** (HR 0.724; 95% CI: 0.361–1.451)⁵. SLP mediana no alcanzada [NR; 95% CI: 13.076–NR] con **Isa-Kd** versus 18,2 meses [95% CI: 8.674–NR] con **Kd**⁵. Con **PVd**, en pacientes de alto riesgo, se obtuvo una SLP de 14,7 en pacientes de 2L en el estudio OPTIMISMM⁶. El antecedente de trombosis, la respuesta tras la inducción con **VRd**, la corta duración de la respuesta tras el trasplante, y la citogenética de alto riesgo hizo que consideráramos **Isa-Kd** como tratamiento más adecuado en segunda línea para nuestra paciente.

Puntos clave

- » El esquema **Isa-Kd** es una alternativa eficaz, avalada por las guías, para pacientes refractarios a **lenalidomida** en segunda línea.
- » La respuesta y duración de la misma al tratamiento de primera línea es un factor a tener en cuenta a la hora de decidir el tratamiento de segunda línea.
- » **Isa-Kd** también es una opción eficaz en pacientes con citogenética de alto riesgo que progresan tras tratamiento con **lenalidomida**.

Bibliografía

1. 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.
2. Dimopoulos MA, *et al.* Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology.* 2021 Mar 1;32(3):309-22.
3. Dimopoulos M, Weisel K, Moreau P, Anderson LD, White D, San-Miguel J, *et al.* Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISMM): outcomes by prior treatment at first relapse. *Leukemia.* 2021;35(6):1722-31.
4. 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.
5. Spicka I, Moreau P, Martin TG, Facon T, Martinez G, Oriol A, *et al.* Isatuximab plus carfilzomib and dexamethasone in relapsed multiple myeloma patients with high-risk cytogenetics: IKEMA subgroup analysis. *Eur J Haematol.* 2022;109(5):504-12.
6. Richardson PG, Schjesvold F, Weisel K, Moreau P, Anderson LD Jr, White D, *et al.* Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone at first relapse in lenalidomide-pretreated myeloma: A subanalysis of OPTIMISMM by clinical characteristics *Eur J Haematol.* 2022;108(1):73-83.