

CASO

3

Paciente candidato a trasplante tratado con VRD + TASP + R mantenimiento. Progresión precoz refractaria a lenalidomida. Segunda línea con IKd

Antonia Sampol Mayol

José María Sánchez Raga

Servicio de Hematología. Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca.

Palabras clave

candidato a trasplante, recaída precoz, refractariedad a lenalidomida.

Resumen

Un varón de 57 años es diagnosticado de mieloma múltiple inmunoglobulina G (IgG) kappa, Bence Jones kappa, estadio III-A, sistema de estadificación internacional (ISS, *International Staging System*)/R-1, con citogenética de riesgo estándar. Se trató con el esquema bortezomib-lenalidomida-dexametasona (VRD) en seis ciclos, seguido de trasplante autólogo y mantenimiento con lenalidomida, obteniendo una remisión completa (RC). Tuvo una recaída precoz a los 11 meses del autotrasplante, fue tratado con el esquema isatuximab-carfilzomib-dexametasona (IKd), y obtuvo una RC rápida y mantenida tras seis meses del inicio del esquema de rescate.

Caso clínico

Se trata de un varón de 57 años diagnosticado en enero de 2021: mieloma múltiple IgG kappa, Bence Jones kappa, estadio III-A, ISS/RISS (citogenética no crecimiento en la hibridación *in situ* fluorescente [FISH], riesgo estándar).

Características al diagnóstico:

- » Puntuación en la escala del Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG): 1.
- » Dolor óseo secundario a fractura vertebral D12 (Figura 1).
- » Múltiples lesiones líticas diseminadas, una en la escápula derecha por tomografía por emisión de positrones-tomografía axial computarizada (PET-TAC) (Figura 2).
- » Hipercalcemia.
- » Comorbilidades:
 - Hipertensión arterial (HTA).
 - Diabetes *mellitus* tipo II en tratamiento con hipoglucemiantes orales.

Tratamiento de primera línea

VRD en seis ciclos (de enero a julio de 2021). Recolección de progenitores autólogos tras el tercer ciclo, en situación de muy buena respuesta parcial. Autotrasplante en agosto de 2021, obteniendo una RC con enfermedad mínima residual (EMR) negativa. Inició mantenimiento con **lenalidomida 15 mg** al día en septiembre de 2021.

Primera recaída

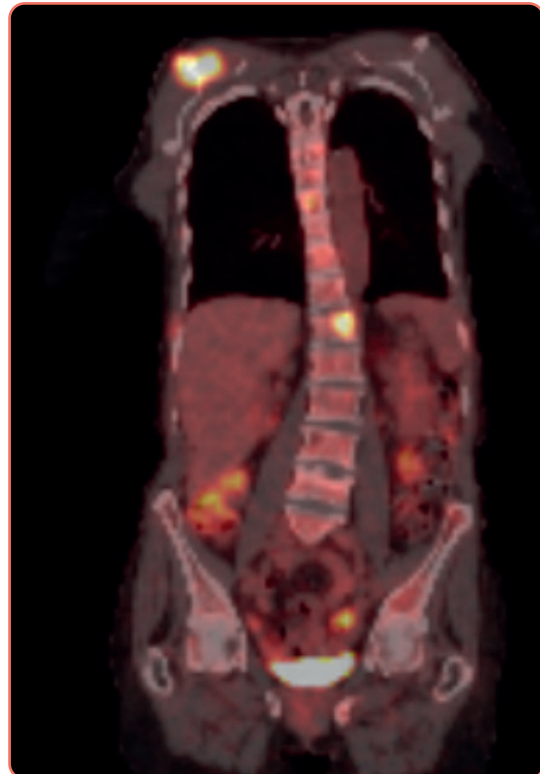
En julio de 2022, se objetiva una progresión biológica del componente monoclonal (CM) en suero (21 g/dL) y orina (cadenas ligeras kappa 715,9 mg/dL), junto con dolor óseo en la columna dorsal. Las pruebas de imagen (PET-TAC) no detectan lesiones líticas.

Se inicia una segunda línea de tratamiento con el esquema **IKd**, siguiendo la pauta del ensayo IKEMA. La tolerancia al tratamiento ha sido muy

Figura 1.



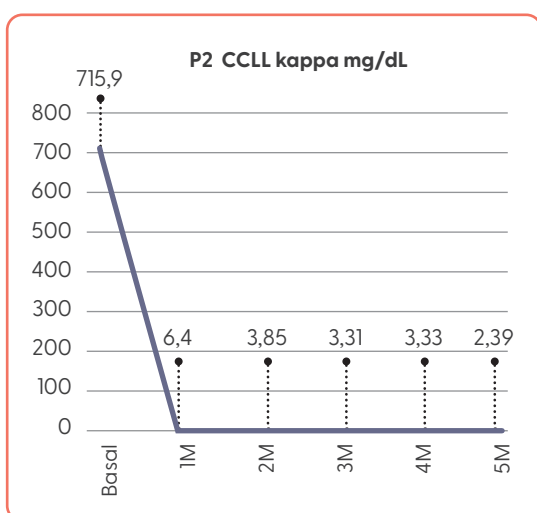
Figura 2.



buena, sin experimentar toxicidad atribuible al tratamiento ni descompensación de su HTA.

Tras cinco ciclos, en enero de 2023, la evaluación de la respuesta muestra una desaparición del CM en suero y de las cadenas ligeras en la orina de 24 horas (Figura 3). Está pendiente de evaluación de la EMR en la médula ósea, el paciente ha alcanzado la RC.

Figura 3.



M: mes.

Discusión

Se trata de una recaída precoz, tras diez meses de iniciado el mantenimiento con **lenalidomida**, en un paciente con citogenética de riesgo estándar tratado con el esquema VRD, cuya mediana de supervivencia libre de progresión (SLPm) es de 41 meses en el estudio SWOG S0777¹ y la tasa de RC del 44% en el estudio GEM2012².

Las posibilidades terapéuticas que nos planteamos, dada la refractariedad a **lenalidomida**, son: el esquema **daratumumab-bortezomib-dexametasona (DVd)** que, según el ensayo CASTOR³⁻⁵, mostró una SLPm de 16,7 meses; el esquema Kd, cuya SLPm en el ensayo ENDEAVOR⁶ fue de 17,6 meses; y el esquema **IKd**, según

el ensayo IKEMA, con reciente aprobación en el momento de la recaída.

La elección de **IKd** como esquema de rescate se fundamentó en varios aspectos. En primer lugar, tanto los estudios de CASTOR, que da 7,8 meses de SLP media en pacientes refractarios a lenalidomida, como el ENDEAVOR, que da 8,6 meses, solo incluyeron el 24% de pacientes refractarios a lenalidomida, mientras que en IKEMA^{7,8}, el 32% de los pacientes era refractario a lenalidomida.

Por otra parte, según datos comunicados en la Sociedad Americana de Hematología (ASH) en 2022, en el análisis de subgrupos, el estudio IKEMA^{7,8} mostró una SLPm en pacientes con recaída precoz de 24 meses (42,7 meses en recaída tardía) y de 38 meses en los pacientes que solo han recibido una línea de tratamiento previa (29,2 meses si hay más de una línea previa)^{9,10}.

Estos resultados, junto con la posibilidad de utilizar un anticuerpo monoclonal anti-CD38 en combinación con **carfilzomib**, son claramente favorables a la elección del tratamiento con el esquema **IKd** en primera recaída. Cabe destacar que el paciente ha tolerado muy bien el tratamiento, no ha experimentado descompensaciones de su HTA ni su diabetes y ha obtenido una respuesta completa muy rápida y estable a seis meses del inicio desde el tratamiento.

Conclusiones

El tratamiento con **IKd** es muy eficaz y bien tolerado en pacientes en primera recaída precoz. En nuestro centro, es el tratamiento estándar para los pacientes tratados en primera línea con el esquema VRD y **lenalidomida** de mantenimiento.

Bibliografía

1. Durie BGM, Hoering A, Abidi MH, Rajkumar SV, Epstein J, Kahanic SP, *et al.* Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2017;389(10068):519-27.
2. Rosiñol L, Oriol A, Ríos R, Sureda A, Blanchard MJ, Hernández MT, *et al.* Bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone as induction therapy prior to autologous transplant in multiple myeloma. *Blood.* 2019;134(16):1337-45.
3. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, Nooka AK, Masszi T, Beksac M, *et al.* Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2016;375(8):754-66.
4. Spencer A, Lentzsch S, Weisel K, Avet-Loiseau H, Mark TM, Spicka I, *et al.* Daratumumab plus bortezomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated analysis of CASTOR. *Haematologica.* 2018;103(12):2079-87.
5. Usmani S, Mateos MV, Lentzsch S, Quach H, Capra M, Ovilla R, *et al.* Efficacy of Daratumumab in Combination with Standard of Care Regimens in Lenalidomide-Exposed or -Refractory Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM): Analysis of the Castor, Pollux, and MMY1001 Studies. *Blood.* 2018;132(Supl 1):3288.
6. Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, Joshua D, Pour L, Hájek R, *et al.* Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol.* 2016;17(1):27-38.
7. 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.
8. Moreau P, *et al.* Presented at 8th COMy World Congress, 2022.
9. Facon T, *et al.* ASH 2022 abstract 753. [Presentacion oral]. En: 64th ASH Annual Meeting and Exposition. Washington, 20 Dic 2022. American Society of Hematology.
10. Capra M, *et al.* ASH 2022 abstract 3176. Poster 3176.