

CASO

2

## Eficacia del esquema isatuximab-carfilzomib-dexametasona en un paciente con recaída precoz tras la primera línea

Isabel García Cabrera

Hospital Universitario Clínico San Cecilio. Granada.

### Palabras clave

infiltración masiva de médula ósea, progresión precoz, recaída temprana, respuesta rápida y profunda a segunda línea en paciente refractario a lenalidomida.

### Resumen

Se trata de un varón de 72 años diagnosticado de mieloma múltiple inmunoglobulina (Ig) A lambda sin alteraciones citogenéticas. Se programa una inducción con bortezomib-lenalidomida-dexametasona, con lo que alcanza respuesta completa (RC) tras el 2º ciclo, según los criterios del *International Myeloma Working Group* (IMWG) 2016<sup>1</sup>. Completa un total de seis ciclos, y cuando se reevalúa, presenta una RCs, también por prueba de imagen. Inicia tratamiento con lenalidomida de mantenimiento. Tras el 3º ciclo, positiviza inmunofijación sin criterios de cambio a 2ª línea, dada la ausencia de progresión clínica y sin criterios de progresión significativa de la paraproteína. Se mantiene el tratamiento hasta el 11º ciclo, tras el cual el paciente ya cumple criterios de cambio de línea de tratamiento, iniciando entonces tratamiento con isatuximab-carfilzomib-dexametasona (Isa-Kd). Alcanza RC tras el tercer ciclo, y consigue una respuesta profunda con enfermedad mínima residual (EMR) en la médula y en tomografía de emisión de positrones (PET).

## Desarrollo

Se trata de un varón de 72 años de edad, con antecedentes personales de hipertensión arterial controlada con tratamiento y artroplastia de rodilla derecha en 2021.

El paciente puede catalogarse de *fit* según la puntuación en la escala del Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG) de 1 y la escala de valoración funcional de Karnofsky (KPS, *Karnofsky Performance Status Scale*) de 90.

En septiembre de 2021, ingresa en medicina interna para el estudio de síndrome constitucional y anemia. Tras la realización de las pruebas complementarias, el paciente es diagnosticado de mieloma múltiple IgA lambda ISS-R-2. Como eventos definitorios de mieloma, el paciente presenta anemia y afectación ósea, con la presencia de algunas lesiones líticas en el esqueleto axial, siendo la más destacable una a nivel del cuerpo vertebral dorsal en D1.

En la médula ósea, llama la atención la infiltración masiva por el 86% de células plasmáticas. Dicha infiltración también fue valorable en las imágenes del PET-tomografía axial computarizada (TAC) (Figura 1).

## Características en el diagnóstico

Las características del paciente cuando se realiza el diagnóstico son:

- » Hemograma: hemoglobina: 7,8 g/dL; hematocrito: 24%; volumen corpuscular medio: 98 fL.
- » Bioquímica: urea: 42 mg/dL; creatinina: 0,92 mg/dL; albúmina: 2 g/dL; lactato deshidrogenasa: 109 U/L; calcio (corregido; albúmina): 11,4 mg/dL; beta-2-microglobulina: 21,83 mg/L.
- » Proteinograma en suero: componente monoclonal: 5,44 g/dL IgA lambda.
- » Cadenas kappa libres 25,12 mg/L; cadenas lambda libres 1.259,01 mg/L; cadenas kappa libres/cadenas lambda libres con ratio 0,02.
- » Proteinograma en orina de 24 de horas: componente M 61,8 mg/dL. Proteína de Bence-Jones positiva. Tras realizar inmunofijación en orina de 24 horas, se observa una

banda monoclonal de cadena ligera lambda libre.

- » Cuantificación de Ig: IgA: 5.940 mg/dL; IgE: 14 UI/mL; IgG: 109 mg/dL; IgM <20 mg/dL.
- » PET-TAC: intenso aumento del metabolismo en el esqueleto axial y periférico de probable carácter infiltrativo mielomatoso (valores máximos de captación estandarizados corregidos para la masa corporal magra [SULmáx]: 9,19), observándose en el estudio de TAC algunas lesiones óseas de carácter lítico. Foco hipermetabólico (SULmáx: 7,61) a nivel del hemicuerpo vertebral torácico izquierdo de T1 que en las imágenes de la TAC asienta sobre una lesión lítica (Figura 1).
- » Estudio medular: infiltración masiva plasmocitaria (86%) del total celular con atipias morfológicas. Hibridación *in situ* fluorescente: negativo para la delección 17p TP53, delección 1p/ganancia 1q, t(4;14), t(14;16) y t(11;14).

## Tratamiento en primera línea

Tras el diagnóstico, el paciente comienza tratamiento según el esquema bortezomib-dexametasona, dados los datos alcanzados en el *Southwest Oncology Study Group* (SWOG) en la cohorte de pacientes que no se trasplantaban<sup>2</sup>.

Tras el 2º ciclo, el paciente alcanza RC con inmunofijación negativa, completando hasta un total de seis ciclos, tras los cuales comienza tratamiento de mantenimiento con esquema de lenalidomida en monoterapia. La única complicación que cabe destacar durante el tratamiento de inducción de este paciente fue un proceso infeccioso de vías respiratorias que precisó el ingreso para antibioterapia y oxigenoterapia, del que se recuperó sin quedar secuela alguna.

Tras el 3º ciclo de mantenimiento, se positiviza la inmunofijación con un ratio de cadenas libres normales y proteinograma negativo. Dado que el paciente no cumplía criterios de cambios de tratamiento, ya que no se constataron los datos de progresión clínica ni de progresión significativa de la paraproteína, continuó con el mismo tratamiento.

**Figura 1. Tomografía de emisión de positrones-tomografía axial computarizada (PET-TAC) inicial. Infiltración ósea masiva.**



Tras 11 ciclos de mantenimiento, se confirma la recaída clínica con la presencia de nuevas lesiones en el PET y un aumento significativo de la paraproteína.

### Características a la recaída

Análiticamente, presenta normalidad en cuanto a función renal, hemoglobina y calcio:

- » Proteinograma en suero: componente monoclonal: 1,03 g/dL IgA lambda.

- » Cadenas kappa libres: 17,55 mg/L; cadenas lambda libres: 110,47 mg/L; cadenas kappa libres/cadenas lambda libres: ratio de 0,16.
- » Proteinograma en orina de 24 horas: componente M 1 mg/dL. Proteína de Bence-Jones positiva. Tras realizar inmunofijación en orina de 24 horas, se observa una muy débil banda monoclonal cadena ligera lambda libre.
- » Cuantificación de Ig: IgA 1.183: mg/dL; IgG: 790 mg/dL; IgM: 31 mg/dL.
- » PET-TAC: respecto al estudio previo, han aparecido lesiones a nivel óseo en la pala iliaca izquierda, por lo que el actual es compatible con recidiva ósea en la pala iliaca izquierda.

### Tratamiento en segunda línea

Con los datos de recaída a los diez meses de inicio de tratamiento de mantenimiento, se decide iniciar la 2ª línea según el esquema Isa-Kd, ya que el paciente seguía presentado buen estado general con ECOG 1 y sin comorbilidades que contraindicasen el tratamiento con carfilzomib.

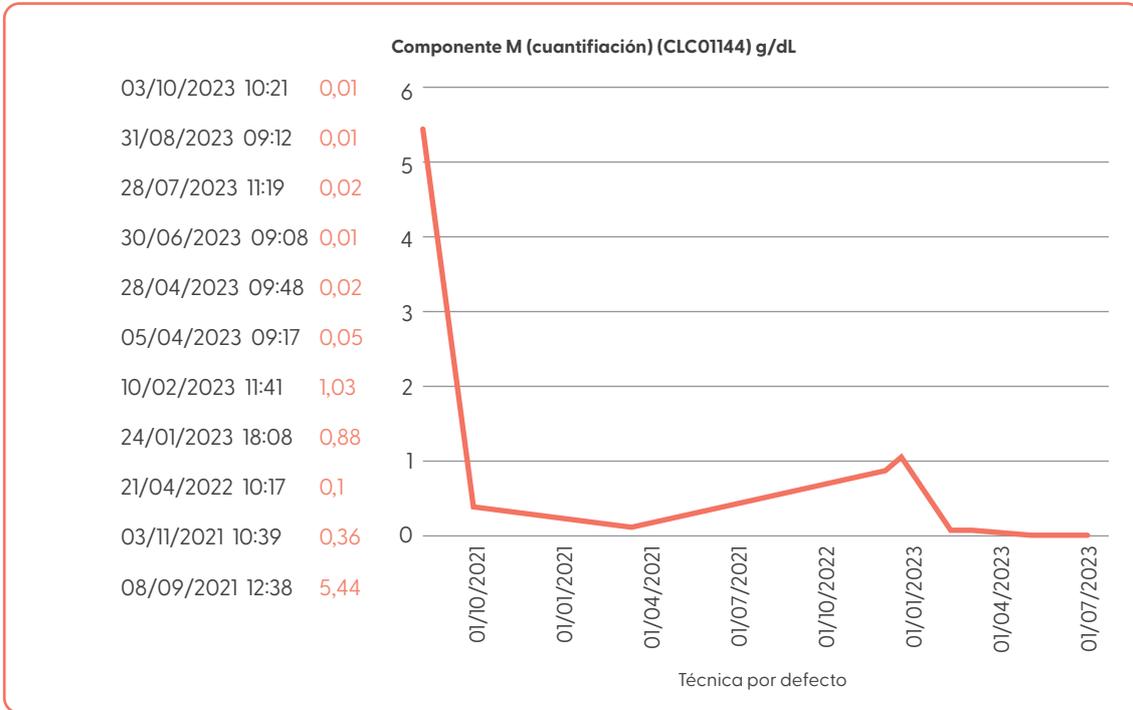
Tras el 3<sup>er</sup> ciclo, el paciente negativiza inmunofijación con una ratio de cadenas ligeras normales. En el proteinograma, sigue presentando un mínimo componente monoclonal, que según el patrón de migración en la inmunofijación, es compatible con isatuximab, sin detectar el patrón del componente endógeno del paciente (Figura 2).

Se programa la reevaluación con estudio medular y por PET, que se realiza tras el 7º ciclo.

En la médula ósea, el resultado es de RCs con EMR negativa por citometría por  $10^{-6}$ . Asimismo, en el PET han desaparecido las lesiones en la pala iliaca y pequeñas captaciones que presentaba a otros niveles en el PET previo (Figura 3).

Clínicamente el paciente presenta una muy buena tolerancia al tratamiento tras nueve ciclos. No ha presentado efectos adversos que hayan obligado a ningún cambio en el protocolo ni la dosis de ningún fármaco.

**Figura 2. Evolución del componente monoclonal.**



**Figura 3. Tomografía por emisión de positrones-tomografía axial computarizada (PET-TAC). Comparación de lesiones, reevaluación frente a recaída.**



## Discusión

Se trata de un caso de un paciente con mieloma múltiple de riesgo estándar no candidato a trasplante, que inicialmente responde al tratamiento de inducción con un triplete. Según el ensayo clínico en el que se apoya el uso de este protocolo, la mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) es de 38,2 meses en el paciente de 2L<sup>2</sup>, y de 24,7 meses para pacientes con recaída precoz a la línea anterior<sup>3</sup>.

En este caso, el paciente, a pesar de haber respondido muy bien a dicho tratamiento, ha presentado una recaída precoz, ya que esta ha ocurrido a los diez meses de inicio del tratamiento de mantenimiento. Este dato confiere mal pronóstico. Sin embargo, tras el inicio de un esquema en segunda línea basado en isatuximab, el paciente alcanza una rápida respuesta, como así se recoge en el ensayo clínico<sup>4</sup>. Constatándose una respuesta profunda en la médula y en el PET tras siete ciclos de tratamiento.

En el momento de la recaída, nos planteamos el tratamiento con esquemas basados en tripletes como el daratumumab-bortezomib-dexametasona y pomalidomida-bortezomib-dexametasona. En el estudio CASTOR<sup>5</sup>, la proporción de pacientes refractarios a lenalidomida es ligeramente inferior a la del estudio IKEMA, y la SLP es significativamente más baja. Por el contrario, en el estudio OPTIMISM<sup>6</sup> la proporción de pacientes refractarios a lenalidomida están mejor representados, sin embargo, los datos de SLP son mucho más pobres que los del estudio IKEMA, siendo estas de 35,7 meses de mediana, frente a los 11,2 meses del OPTIMISM. Estos motivos nos hicieron optar por Isa-Kd frente a los otros y reservar el uso de pomalidomida y sus combinaciones en caso de una segunda recaída.

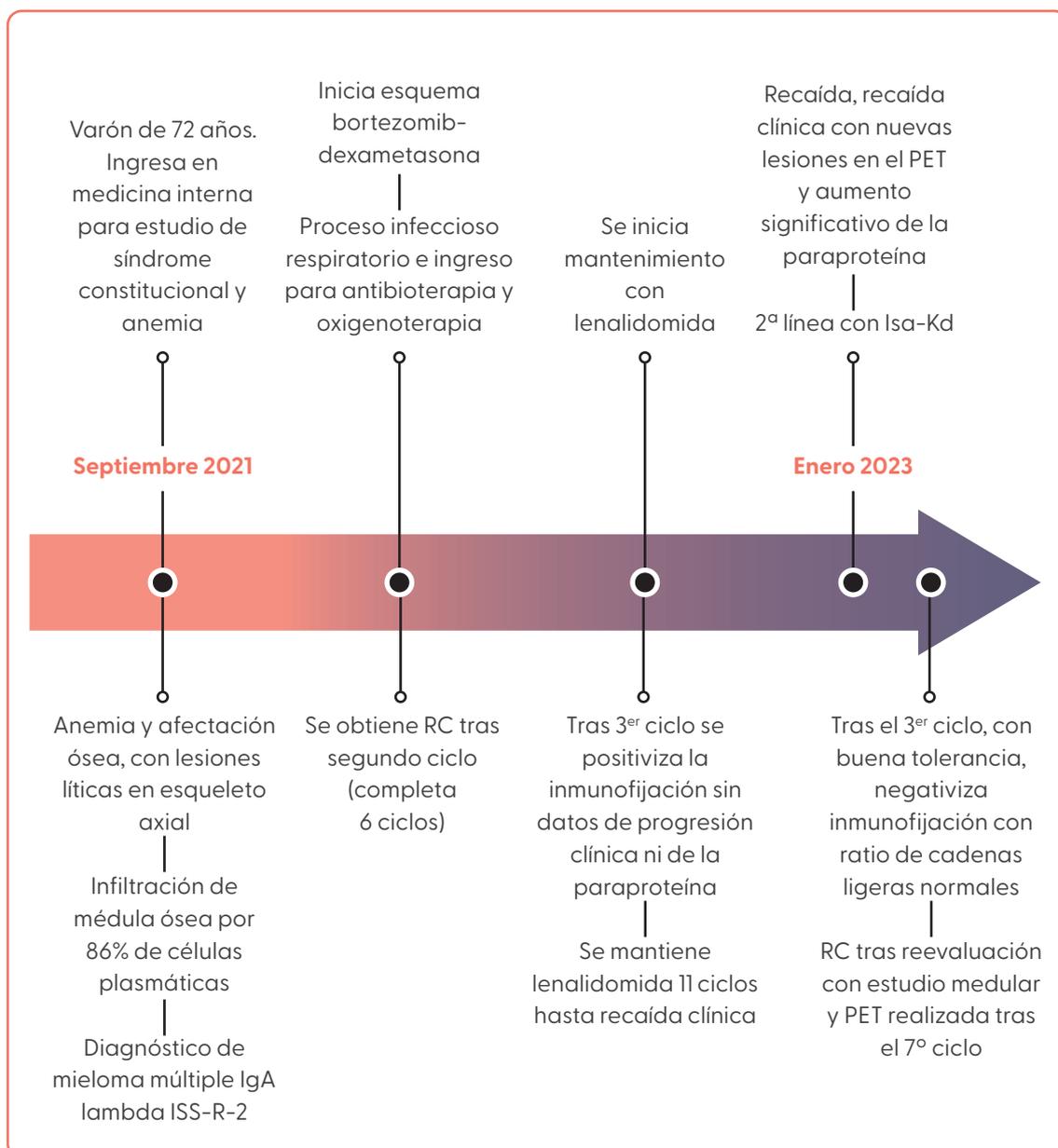
El paciente ha tolerado perfectamente el tratamiento con mejoría de la calidad de vida al desaparecer el dolor tras el inicio del mismo. No ha presentado efectos adversos que hayan obligado a modificar el protocolo (Figura 4).

Casos como este hacen necesarios estudios adicionales para el manejo a largo plazo del paciente. Presentando la respuesta tan profunda surgen dudas en cuanto a la intensidad del tratamiento, sobre todo para limitar la toxicidad sin restar efectividad.

## Puntos clave

- » En pacientes con recaídas precoces en mantenimiento con lenalidomida, el pronóstico empeora. A pesar de presentar un riesgo estándar en el diagnóstico, hay pacientes que progresan en los primeros 18 meses. En el momento de la recaída, estos además son refractarios a lenalidomida.
- » En el estudio IKEMA, el que dio aprobación al triplete, estos pacientes estaban representados, ya que hasta un 40% de ellos había estado expuesto a lenalidomida y el 32% era refractario a la misma.
- » Pese a que el mayor beneficio se observa en pacientes de riesgo estándar y recaída tardía a la línea anterior, los datos de IKEMA apoyan su eficacia también en pacientes con recaída temprana<sup>3</sup>.
- » Nuestro caso corrobora los datos del ensayo en el que se observaron respuestas rápidas y profundas, con tasas de EMR del 30%<sup>4</sup>.
- » La asociación de isatuximab al esquema carfilzomib-dexametasona no aporta toxicidad, como está descrito en el ensayo clínico. Se trata de un esquema muy bien tolerado por los pacientes.

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



IgA: Inmunoglobulina A; Isa-Kd: isatuximab-carfilzomib-dexametasona; PET-TAC: tomografía de emisión de positrones; RC: remisión completa.

---

## Bibliografía

1. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, Durie B, Landgren O, Moreau P, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2016;17(8):e328-46.
2. Capra M, et al. ASH Annual Meeting Abstracts 2022. Abstract 3176. Poster 3176.
3. Facon T, et al. ASH Annual Meeting Abstracts 2022. Abstract 753. Oral presentation.
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. Sonneveld P, Chanan-Khan A, Weisel K, Nooka AK, Masszi T, Beksac M, et al. Overall Survival with Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone in Previously Treated Multiple Myeloma (CASTOR): A Randomized, Open-Label, Phase III Trial. *J Clin Oncol.* 2023;41(8):1600-9.
6. Richardson PG, Oriol A, Beksac M, Liberati AM, Galli M, Schjesvold F, et al. Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISMM): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(6):781-94.

[Ver ficha técnica Sarclisa](#)