

## CASO

# 1

## Pancitopenia posterior al autotrasplante de progenitores hematopoyéticos en paciente con mieloma múltiple

Alberto Marín Sánchez

Servicio de Hematología. Hospital General Universitario de Albacete.

### Resumen

Nuestro caso clínico trata de un paciente de 64 años con mieloma múltiple (MM) de cadenas ligeras lambda, activo, ISS-II con afectación ósea extensa, en progresión clínica y biológica precoz durante el tratamiento de mantenimiento con lenalidomida posterior al autotrasplante de progenitores hematopoyéticos (auto-TPH).

Esta situación de refractariedad a lenalidomida es cada vez más frecuente, y plantea un reto a la hora de elegir el mejor esquema de rescate en 2ª línea, debido al amplio arsenal terapéutico disponible en la actualidad. Sin embargo, el triplete que combina isatuximab-carfilzomib-dexametasona (Isa-Kd) ha demostrado unos resultados de eficacia muy superiores a otros tripletes<sup>1</sup>, siendo la primera vez que se observan SLP de 3 años. con un excelente perfil de tolerancia y seguridad<sup>2</sup>, además de estar financiado en nuestro país<sup>3</sup>.

### Palabras clave

mieloma,  
refractariedad,  
isatuximab.

### Caso clínico

Se trata de un varón de 64 años, sin antecedentes de interés, que presenta dolores óseos generalizados de varios meses de evolución, que progresivamente son más intensos, llegando a limitarle la deambulación, por lo que ingresa para su estudio.

Pruebas complementarias en el momento del diagnóstico (enero de 2022):

- » Analítica: hemoglobina (Hb): 9,5; ferritina: 1.572; transaminasa glutámico oxalacética (GOT): 42; gammaglutamiltranspeptidasa (GGT): 72; FA: 199; lactato-deshidrogenasa (LDH): 385; inmunoglobulina (Ig) G: 391; IgA: 44,4; IgM: 36,2; beta-2 microglobulina (B2-MG): 5,47; paraproteína monoclonal de cadenas ligeras lambda (componente monoclonal [CM]: 1,3 g/dL); cadenas ligeras libres (CLL) kappa (K) en suero: 97,6; CLL lambda (L) en suero: 512; cociente K/L en suero 0,19; CM: 81%; Bence Jones en orina de 24 horas con proteinuria: 2,28 g/dL.
- » Punción aspirativa con aguja fina de grasa abdominal: tinción con rojo Congo negativo (amiloides negativo).
- » Serie ósea, tomografía axial computarizada y resonancia magnética nuclear: fracturas vertebrales en cuerpos dorsales D9, D12, y cuerpos lumbares L2, L3, L4, L5, y lesión lítica de 7 mm en la región frontal.
- » Aspirado de médula ósea: citología que muestra infiltración por un 75% de células plasmáticas, 34% con fenotipo patológico por citometría de flujo, con citogenética e hibridación *in situ* fluorescente (FISH) sin alteraciones.

Por tanto, en febrero de 2022, se diagnostica de MM de cadenas ligeras lambda, activo, ISS-II, con afectación ósea extensa, y se inicia tratamiento anti-MM según el esquema bortezomib-lenalidomida-dexametasona por cinco ciclos, alcanzando una respuesta completa estricta.

En mayo de 2022, se coloca un catéter Hickman de 12 unidades French, para movilización con

factor de crecimiento estimulante de colonias de granulocitos y plerixafor, y aféresis de *stem-cell* (células madre), obteniendo suficientes CD34 para la realización del auto-TPH y mantener progenitores hematopoyéticos de sangre periférica (PHSP) criopreservados como *back-up* (respaldo).

El 16 de julio de 2022, se inicia tratamiento de acondicionamiento con melfalán 200 mg/m<sup>2</sup>, y el 20 de julio de 2022, se infunden dos bolsas de PHSP con un total de 3,9 x 10<sup>6</sup> CD34/kg, todo ello con excelente tolerancia. Como complicaciones, presentó mucositis de grado 1, sin fiebre.

En septiembre de 2022, se realiza la evaluación posterior al auto-TPH (+2 meses), con persistencia de respuesta completa estricta, presentando una enfermedad mínima residual negativa (0,03%) en la médula ósea, por lo que se inicia tratamiento de mantenimiento con lenalidomida a la dosis habitual (10 mg/día x 21 días cada 28 días) por seis ciclos, siendo el último en marzo de 2023, ya que en ese momento, se objetiva una progresión biológica (aumento del CM, pancitopenia por infiltración masiva de células plasmáticas en la médula ósea...) y clínica (aumento de dolores óseos).

Pruebas complementarias en la recaída (marzo de 2023):

- » Analítica: Hb: 8,5; plaquetas: 21.000; leucocitos: 1.900 (neutrófilos: 1.100; linfocitos: 270; y monocitos: 100); velocidad de sedimentación globular: 52; ferritina: 2.874 (sin transfusiones); GOT: 55; transaminasa glutámico pirúvica: 77; GGT: 121; FA: 168; LDH: 1.360; proteína C-reactiva: 12,5; IgG: 529; IgA: 51; IgM: 14; B2-MG: 9; vitamina B<sub>12</sub>: 1.417; paraproteína monoclonal de cadenas ligeras lambda (CM: 0,8 g/dL); CLL K en suero: 7,26; CLL L en suero: 910,91; cociente K/L en suero: 0,01.
- » Médula ósea: infiltración masiva por un 99% de celularidad a expensas de células plasmáticas CD38+, CD138+, CD56-, que expresan CD79 de forma parcheada; restricción de la

cadena ligera lambda; aumento de la trama reticulínica (mielofibrosis de grado 2), sin depósito de colágeno.

- » Citogenética convencional con cariotipo complejo (40%: delección intersticial en el brazo p de uno de los cromosomas del par 1; presencia de un cromosoma 1 extra con una adición de un fragmento cromosómico de origen desconocido en el brazo p; adición de un fragmento cromosómico de origen desconocido en el brazo p de uno de los cromosomas del par 7 y en el brazo q de uno de los cromosomas del par 12; monosomía de los cromosomas 8, 13, 15, 17, 18, 19 y 22; presencia de dos cromosomas marcadores de origen desconocido; además de lo descrito anteriormente, se observa la ausencia del cromosoma Y. FISH: 34% con el 17p, 39% con t(4;14) y t(14;16).

Por tanto, se trata de un MM de cadenas ligeras lambda, ISS-III, en situación de recaída precoz posterior a auto-TPH (9 meses), refractario a lenalidomida, por lo que se decide iniciar tratamiento de rescate (2ª línea) con esquema lsa-Kd (1er ciclo: 4 de mayo de 2023).

El paciente ha recibido cuatro ciclos completos (el último a partir del 27 de julio de 2023) y clínicamente ha ido mejorando de forma progresiva hasta encontrarse asintomático en la última revisión (24 de agosto de 2023), alcanzando muy buena respuesta parcial (Figura 1).

### Discusión

Nuestro caso clínico refleja una situación cada vez más frecuente en nuestra práctica clínica habitual, pues el tratamiento de mantenimiento con lenalidomida es el estándar terapéutico para todos los pacientes con MM posterior a auto-TPH<sup>1</sup>, ya que se ha demostrado beneficio de la SLP y la supervivencia global en comparación con placebo u observación<sup>2</sup>.

Por tanto, la mayoría de los pacientes trasplantados estarán con este fármaco hasta la progresión de su enfermedad<sup>3</sup>, y casi todos lo harán<sup>4</sup> considerándose refractarios a este

tratamiento<sup>5</sup>, por lo que se supone que aumentará su número en los próximos años. Además, en la recaída temprana, como es el caso de nuestro paciente, el objetivo es lograr la máxima respuesta y un intervalo duradero libre de enfermedad, preservando al mismo tiempo la calidad de vida del paciente<sup>6</sup>. Por tanto, es fundamental administrar el mejor tratamiento cuanto antes para lograr la mejor respuesta.

Por otra parte, las alteraciones citogenéticas de alto riesgo implican un mal pronóstico a largo plazo, a causa de la mayor resistencia del clon patológico tumoral a los distintos esquemas terapéuticos<sup>7</sup>. Por tanto, la principal duda en la situación de recaída del MM consiste en la elección del mejor esquema terapéutico disponible. De hecho, la secuencia óptima de fármacos no está establecida, y la elección del tratamiento depende de múltiples factores (relacionados con la enfermedad, con el paciente, la historia de tratamientos anteriores y su disponibilidad)<sup>8</sup>.

A pesar de todo lo anterior, las actuales combinaciones de fármacos basados en tripletes están consiguiendo mejores respuestas respecto a los protocolos anteriores<sup>9</sup>. La mayoría de estos tripletes asocian un anticuerpo monoclonal anti-CD38 con un inhibidor de proteosoma y/o un agente inmunomodulador, junto con corticoides. Así, el esquema lsa-Kd combina tres fármacos con diferentes mecanismos de acción, actuando como una auténtica terapia dirigida a nivel molecular<sup>10</sup>. Por consiguiente, el objetivo es lograr la máxima respuesta y un intervalo libre de enfermedad duradero, preservando al mismo tiempo la calidad de vida del paciente<sup>6</sup>.

Finalmente, las actuales opciones terapéuticas disponibles para rescatar a este tipo de pacientes muestran resultados subóptimos, por lo que su mejor tratamiento sigue siendo un desafío<sup>11</sup>. Sin embargo, el nuevo anticuerpo monoclonal anti-CD38 (isatuximab) y el inhibidor de proteosoma de nueva generación (carfilzomib)

tienen mecanismos de acción distintos y complementarios a los de otros agentes anti-MM<sup>3</sup>, junto con un perfil de seguridad general favorable<sup>4</sup>. Tanto es así que su combinación ha demostrado un beneficio significativo de SLP a largo plazo en el ensayo clínico de fase 3 IKEMA, por lo que debe considerarse una excelente alternativa terapéutica en situación de refractariedad<sup>12-14</sup>.

Este beneficio se mantiene en las diferentes subpoblaciones de riesgo, incluyendo el paciente de ultra alto riesgo citogenético, que presenta más de una alteración de este tipo [del(17p), t(4;14) y gain1q+]. Según los últimos datos presentados en EHA 2023, la combinación de Isa-Kd ofrece una mSLP de 17 meses y 28% de tasa de EMR- en estos pacientes<sup>12</sup> frente al 34% del paciente de riesgo estándar<sup>3</sup>.

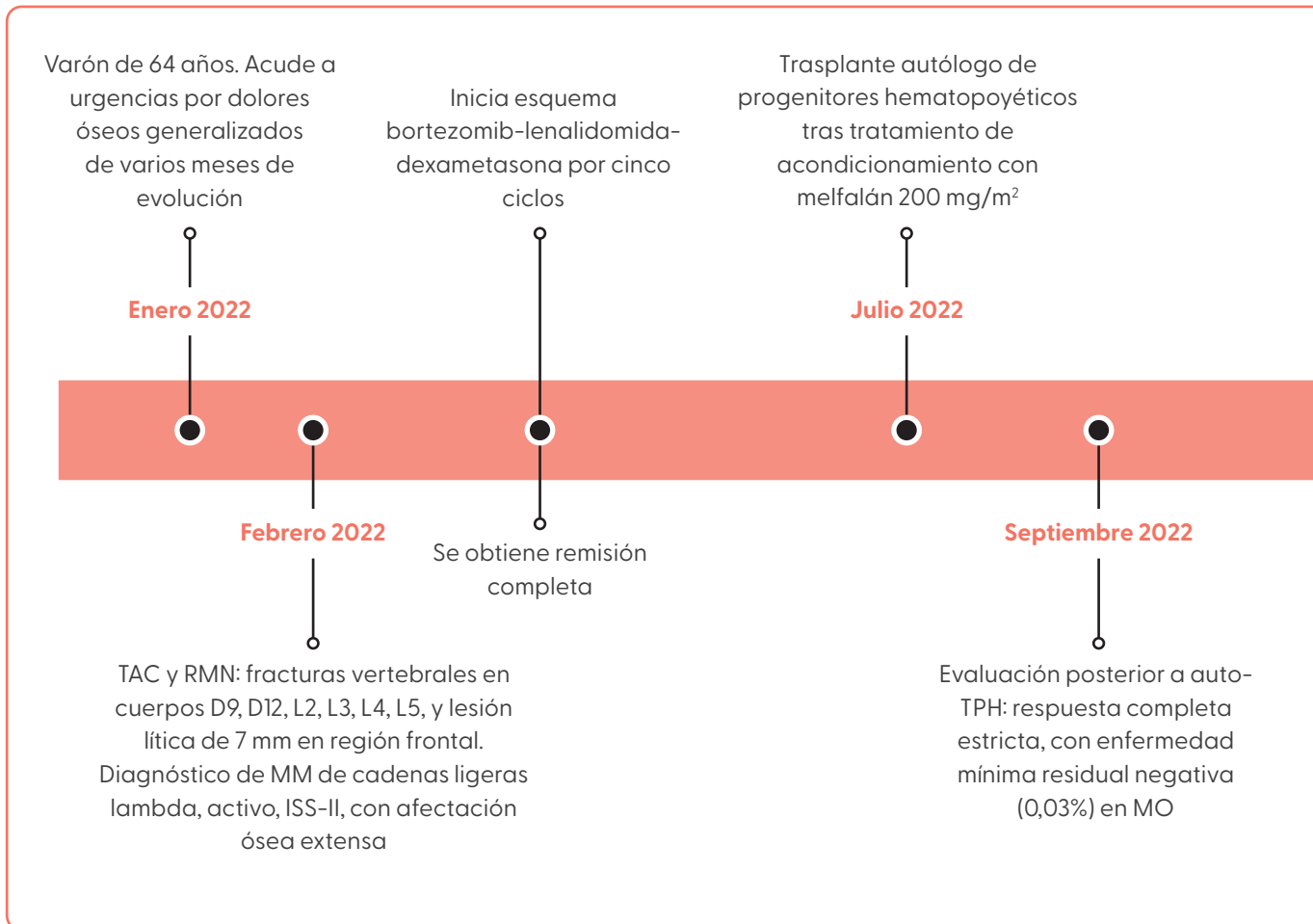
Por lo tanto, la asociación de Isa-Kd tiene el potencial de convertirse en el mejor tratamiento disponible para pacientes refractarios a lenalidomida<sup>1</sup>. Tanto es así, que el esquema Isa-Kd se ha convertido en la actualidad en el tratamien-

to de elección para este tipo de pacientes, según las guías de la European Society for Medical Oncology (ESMO) de 2021<sup>1</sup>.

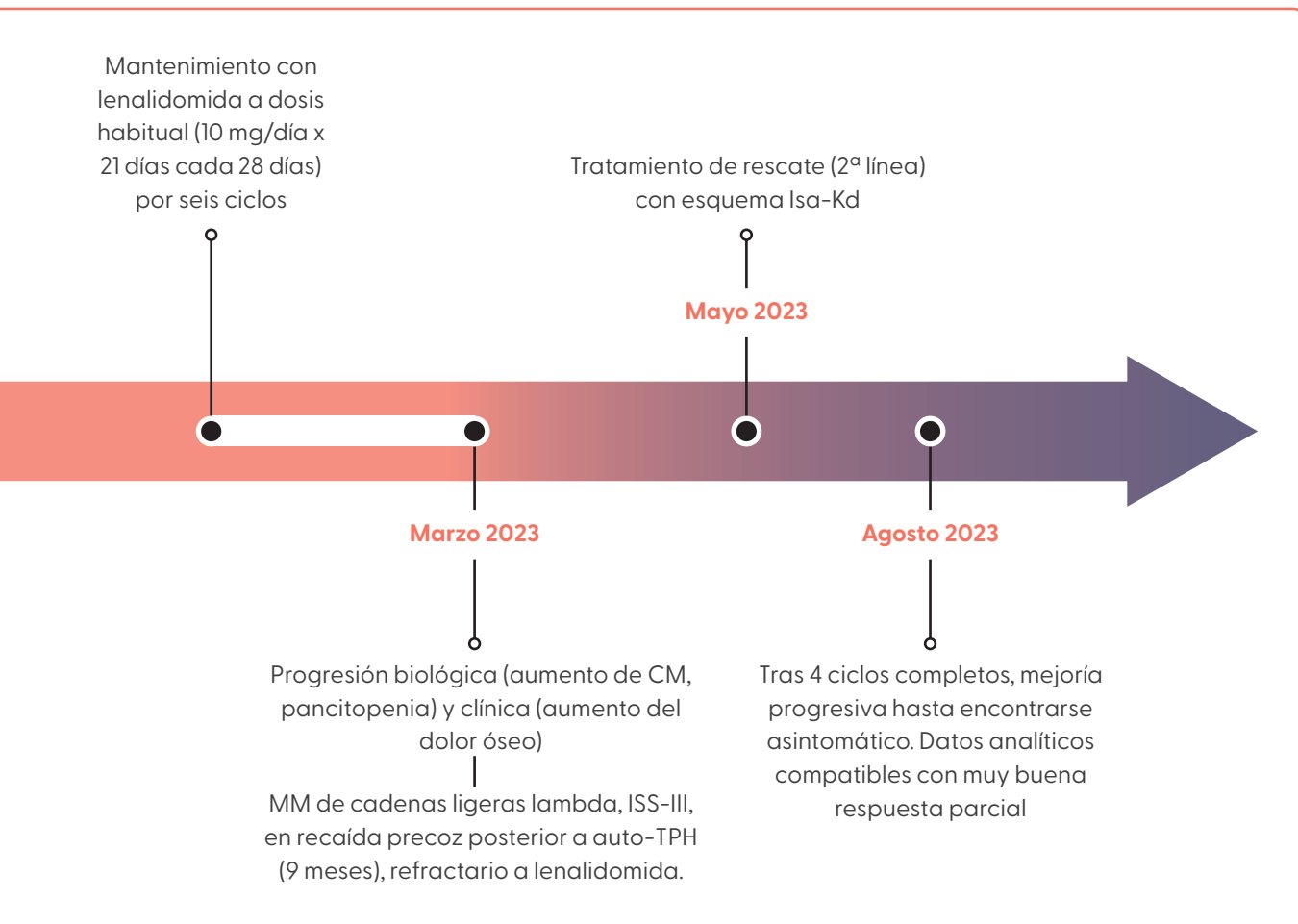
### Puntos clave

- » El deterioro clínico de los pacientes con MM y sus alarmantes alteraciones analíticas se deben a la afectación de diversos órganos por la progresión de la enfermedad, por lo que su tratamiento anticipado mejorará su estado general y se resolverán los distintos parámetros de laboratorio.
- » Las nuevas combinaciones de tripletes de fármacos, como el esquema Isa-Kd, han conseguido mejorar el perfil de eficacia y seguridad respecto a los protocolos que se consideraban el estándar hasta ahora en casos de MM en recaída o refractario.
- » El esquema Isa-Kd es actualmente el tratamiento de elección como rescate en segunda línea para pacientes con MM en recaída posterior al auto-TPH refractarios a lenalidomida.

**Figura 1. Cronología que resume la evolución del paciente.**



Auto-TPH: trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos; CM: componente monoclonal; Isa-Kd: isatuximab-carfilzomib-dexametasona; MM: mieloma múltiple; MO: médula ósea; RMN: resonancia magnética nuclear; TAC: tomografía axial computarizada.



## Bibliografía

1. de Arriba de la Fuente F, Montes Gaisán C, de la Rubia Comos J. How to Manage Patients with Lenalidomide-Refractory Multiple Myeloma. *Cancers (Basel)*. 2022;15(1):155.
2. Moreau P, et al. Presented at The 8th World Congress on CONTROVERSIES IN MULTIPLE MYELOMA (COMy). Hybrid Edition May 12-15, 2022, Paris, France.
3. CIMA - Centro de información online de medicamentos de la AEMPS. Sarclisa® (isatuximab). Ficha Técnica [en línea] [consulta: 21 dec 2023]. Sanofi-Aventis Groupe. Disponible en: HYPERLINK "https://protect-de.mimecast.com/s/5IPwC36zDVF97g9JIFgx\_gX?domain=cima.aemps.es" https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1201435001/FT\_1201435001.pdf.
4. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, Mateos MV, Zweegman S, Cook G, et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up\*. *Ann Oncol*. 2021;32(3):309-32.
5. McCarthy PL, Holstein SA, Petrucci MT, Richardson PG, Hulin C, Tosi P, et al. Lenalidomide Maintenance After Autologous Stem-Cell Transplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Meta-Analysis. *J Clin Oncol*. 2017;35(29):3279-89.
6. Van de Donk NWCJ. Sequencing multiple myeloma therapies with and after antibody therapies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2020;2020(1):248-58.
7. Moreau P, Zamagni E, Mateos MV. Treatment of patients with multiple myeloma progressing on frontline-therapy with lenalidomide. *Blood Cancer J*. 2019;9(4):38.
8. Kastritis E, Roussou M, Gavriatopoulou M, Kanellias N, Migkou M, Eleutherakis-Papaiakovou E, et al. Impact of last lenalidomide dose, duration, and IMiD-free interval in patients with myeloma treated with pomalidomide/dexamethasone. *Blood Adv*. 2019;3(23):4095-103.
9. Sonneveld P. Management of multiple myeloma in the relapsed/refractory patient. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2017;2017(1):508-17.
10. Keats JJ, Chesi M, Egan JB, Garbitt VM, Palmer SE, Braggio E, et al. Clonal competition with alternating dominance in multiple myeloma. *Blood*. 2012;120(5):1067-76.
11. Chim CS, Kumar SK, Orlowski RZ, Cook G, Richardson PG, Gertz MA, et al. Management of relapsed and refractory multiple myeloma: novel agents, antibodies, immunotherapies and beyond. *Leukemia*. 2018;32(2):252-62.
12. Egan JB, Shi CX, Tembe W, Christoforides A, Kurdoglu A, Sinari S, et al. Whole-genome sequencing of multiple myeloma from diagnosis to plasma cell leukemia reveals genomic initiating events, evolution, and clonal tides. *Blood*. 2012;120(5):1060-6.
13. Lahuerta JJ, Paiva B, Vidriales MB, Cerdán L, Cedena MT, Puig N, et al. Depth of Response in Multiple Myeloma: A Pooled Analysis of Three PETHEMA/GEM Clinical Trials. *J Clin Oncol*. 2017;35(25):2900-10.
14. Cavo M. Facing lenalidomide-refractory myeloma. *Blood*. 2019;134(2):99-101.
15. Moreau P, Dimopoulos MA, Yong K, Mikhael J, Risse ML, Asset G, et al. Isatuximab plus carfilzomib/dexamethasone versus carfilzomib/dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: IKEMA Phase III study design. *Future Oncol*. 2020;16(2):4347-58.
16. 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.
17. Maiolino A, Moreau P, Dimopoulos M, Mikhael J, Yong K, Capra M, et al. Isatuximab plus carfilzomib and dexamethasone vs carfilzomib and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma (IKEMA): interim analysis of a phase 3, randomized, open-label study. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2020;42(S2):S262-3.

Ver ficha técnica Sarclisa