

# Tratamiento secuencial de mieloma de alto riesgo en un paciente adulto mayor. A propósito de un caso

Sequential treatment of high-risk myeloma in an elderly patient. Case report

Conte Lanza G<sup>ORCID</sup>, Samaniego Errázuriz F<sup>ORCID</sup>.

*Hematología. Hospital Clínico Universidad de Chile. Santiago de Chile.*

fsamaniego@hcuch.cl

Fecha recepción: 13/5/2024  
Fecha aprobación: 20/8/2024



CASO CLÍNICO

HEMATOLOGÍA  
Volumen 28 n° 2: 67-70  
Mayo - Agosto 2024

**Palabras claves:** mieloma múltiple, genética, anciano.

**Keywords:** multiple myeloma, genetics, elderly patients.

## Resumen

El mieloma múltiple es una neoplasia del paciente mayor con una edad media de diagnóstico de 70 años. Los pacientes de edad avanzada con mieloma de alto riesgo genético están poco representados en los estudios clínicos y son un grupo difícil de tratar, con una sobrevida menor a dos años. La edad trae consigo comorbilidades y fragilidad que determinan tolerancia pobre a terapias y mayor mortalidad, obligando a usar tratamientos no intensivos, con el objetivo de controlar la enfermedad y mantener la calidad de vida. En pacientes con mielomas de alto riesgo genético, en cambio, se busca lograr respuestas profundas con el uso de tripletes para superar el efecto adverso de la citogenética. Es así como el tratamiento del mieloma de alto riesgo a edades avanzadas implica requerir tratamientos efectivos en pacientes frágiles y con mala tolerancia a éstos. Se presenta el caso de una paciente de 84 años con mieloma de alto riesgo genético, determinado por la amplificación de 1q21, que recibe tratamientos sucesivos basados en lenalidomida, bortezomib, daratumumab y carfilzomib, lográndose mantener la

enfermedad controlada por más de seis años. Este caso documenta que, en pacientes añosos con enfermedad de alto riesgo genético, un tratamiento continuado con drogas efectivas, un ajuste adecuado de dosis y tratamiento de soporte pueden mantener la enfermedad controlada con mínima toxicidad y prolongar la sobrevida del paciente adulto mayor.

## Abstract

Multiple myeloma is a neoplasm that primarily affects elderly patients, with an average age of diagnosis of 70 years. Elderly patients with high-risk genetic myeloma are underrepresented in clinical studies and pose a challenging group to treat, with a median survival of less than two years. Advanced age brings comorbidities and frailty, which result in poor tolerance to therapies and increased mortality, necessitating the use of less intensive treatments aimed at disease control and maintaining quality of life. In contrast, for high-risk myeloma, deep responses are sought through the use of triplets to overcome the adverse effects of cytogenetics. Thus, treating high-risk myeloma in elderly

patients presents the challenge of requiring effective treatments in frail individuals with poor tolerance. We present the case of an 84-year-old patient with high-risk genetic myeloma determined by the amplification of 1q21, who received successive treatments based on lenalidomide, bortezomib, daratumumab, and carfilzomib, successfully maintaining disease control for over six years. This case documents that in elderly patients with high-risk disease, continuous treatment with effective drugs, appropriate dosage adjustments and supportive care can keep the disease under control with minimal toxicity and prolong the survival of the elderly patient.

### Introducción

El mieloma múltiple (MM) es una neoplasia de células plasmáticas caracterizada por enfermedad ósea, anemia, insuficiencia renal e hipercalcemia. Representa el 1% de los cánceres y la segunda neoplasia hematológica más frecuente. La edad media al diagnóstico es de 70 años, y un 40% de los pacientes son mayores de 75 años. La introducción de inhibidores del proteosoma (PIs) e inmunomoduladores (ImiDs) ha aumentado la sobrevida, pero el beneficio es menos marcado en pacientes ancianos debido a las comorbilidades y fragilidad<sup>(1)</sup>. Es fundamental una evaluación cuidadosa del adulto mayor para estratificar el grado de fragilidad, establecer el objetivo terapéutico y tratamiento más apropiados. El principal factor pronóstico está determinado por las características genéticas de la enfermedad. La incidencia de alteraciones citogenéticas de mal pronóstico en la edad avanzada es similar a la de pacientes menores, pero supone dificultades adicionales en el tratamiento<sup>(2)</sup>. Recomendaciones de tratamiento en MM de nuevo diagnóstico (MMND) de alto riesgo genético incluyen tripletes con PIs e ImiDs, como bortezomib, lenalidomida y dexametasona (VRd), seguido de trasplante autólogo precoz y mantenimiento con bortezomib. Incluso puede considerarse agregar daratumumab a VRd y el trasplante en tándem con objetivo de lograr enfermedad mínima residual (EMR) negativa<sup>(3)</sup>. En pacientes de edad avanzada se recomiendan regímenes como VRd a dosis reducidas o daratumumab asociado a lenalidomida y dexametasona (Rd). Sin embargo, podrían ser intensos para pacientes frágiles<sup>(4)</sup>. En MM recaído/refractario (MMRR) de alto riesgo genético también

se recomiendan esquemas de tres o incluso cuatro drogas y trasplante autólogo en quienes no lo han recibido. No existen ensayos clínicos que evalúen específicamente pacientes de edad avanzada con MM de alto riesgo genético<sup>(4)</sup>. El pronóstico es pobre y plantea el dilema de necesidad de tratamientos intensivos en pacientes frágiles e incapaces de tolerarlo. Se presenta el caso de una paciente de 84 años con mieloma de alto riesgo genético en la cual un tratamiento basado en ImiDs, PIs y anticuerpos monoclonales a dosis reducidas y de forma secuencial logra una sobrevida prolongada con buena calidad de vida.

### Presentación del caso

Mujer de 84 años, caucásica, antecedentes de hipertensión arterial y mieloma indolente IgG lambda diagnosticado el 2010 (a sus 72 años). En diciembre 2016 presenta anemia sintomática (hemoglobina 9.5 g/dl), sin hipercalcemia ni insuficiencia renal. El proteinograma electroforético sérico demuestra un componente monoclonal de 3.5 g/dl e hipogammaglobulinemia. La inmunofijación en suero es positiva para IgG lambda y las cadenas livianas en sangre son: kappa 6 mg/L (VN: 3.3 a 19.4 mg/L) y lambda 709 mg/L (5.7 a 26.3 mg/L). La biopsia de médula ósea muestra una infiltración de 80% de células plasmáticas con restricción por lambda y el estudio de FISH de médula ósea con técnica de purificación de plasmocitos demuestra la amplificación 1q21 en el 86% de las células. Albumina 4.4 g/dl, beta 2 microglobulina 4.2 mg/dl, lactato deshidrogenasa elevada, PET CT con 6-FDG sin lesiones líticas ni focos hipermetabólicos. Se interpreta como MM IgG lambda R-ISS 2 e inicia Rd (lenalidomida 15 mg/día, dexametasona 20 mg/semana) con profilaxis de infecciones y trombosis (inmunización contra influenza y neumococo, aciclovir 400 mg cada 12 horas, cotrimoxazol *forte* trisemanal y aspirina 100 mg/día). A los 13 ciclos logra respuesta parcial (RP) según criterios del *International Myeloma Working Group* (IMWG) (componente monoclonal de 1.6 g/dl, kappa 4.3 mg/l, lambda 143 mg/l). Presenta RASH y TVP, por lo que se suspende tratamiento. Recibe dalteparina 5.000 U cada 12 y luego apixabán 2.5 mg cada 12 h. En mayo 2018 progresión bioquímica. Estudio de médula ósea con 50% de células plasmáticas lambda sin nuevas alteraciones citogenéticas. Inicia esquema CyBord (ciclofosfami-

da 300 mg/m<sup>2</sup>, bortezomib 1.3 mg/m<sup>2</sup> subcutáneo y dexametasona 20 mg semanales). Completa 6 ciclos logrando RP (componente monoclonal de 0.6 g/dl, kappa 1.36 mg/l, lambda 80, k/l 0.02, 8% de plasmocitos en médula) asociado a reacciones adversas (diarrea y herpes zoster), por lo que se suspende terapia. En enero 2020 presenta progresión bioquímica (kappa 0.82 mg/L, lambda 727 mg/L, relación 886), PET-CT sin focos hiper metabólicos. Inicia tercera línea con daratumumab (dosis 16 mg/k semanal en ciclos 1 y 2, cada 2 semanas en ciclos 3 a 6 y luego cada 4 semanas) asociado a talidomida 100 mg día. Buena tolerancia sin reacciones infusionales. Logra RP posterior a 6 ciclos (kappa 0.42 mg/L y lambda 223 mg/L). Sin embargo, al noveno (septiembre 2020) presenta anemia leve y progresión bioquímica. Biopsia de medula ósea con 53% de plasmocitos con restricción lambda. Se decide cuarta línea de tratamiento con carfilzomib y dexametasona (Kd). Previamente se optimiza terapia antihipertensiva y se realiza ecocardiograma que documenta hipertrofia concéntrica de ventrículo izquierdo, FEVI 65%, aurícula izquierda dilatada severa. Considerando edad, hipertensión arterial y cardiopatía se inicia dosis bajas de carfilzomib (20 mg/m<sup>2</sup> en días 1, 8 y 15) asociado a dexametasona 20 mg en días 1, 8, 15 y 22. Sin complicaciones luego de 2 ciclos, se aumenta dosis de carfilzomib a 27 mg/m<sup>2</sup> a partir del tercer ciclo y a 36 mg/m<sup>2</sup> desde el cuarto ciclo. Evaluación posterior a 6 ciclos de Kd (mayo 2021): medula ósea con células plasmáticas 1%, relación κ/λ normal, cadenas livianas kappa 0.46 mg/L, lambda 33 mg/L y relación 0.01. Se concluye muy buena RP (MBRP) según criterios IMGW. Luego de 12 ciclos se cambia a pauta quincenal (36 mg/m<sup>2</sup> cada 14 días) con objetivo de mantenimiento. En septiembre 2023, luego de 35 ciclos de Kd mantiene MBRP (mielograma con 2% plasmocitos, componente monoclonal de 0.2 g/dl, cadenas kappa 4.33 mg/L y lambda 31.65 mg/L), asintomática y excelente calidad de vida.

### Discusión

El pronóstico del MM ha mejorado en los últimos 20 años. Sin embargo, continúa siendo incurable y con resultados especialmente malos en pacientes muy añosos y de alto riesgo genético. Los mayores de 75 años, especialmente mayores de 80, presentan comorbilidades, polifarmacia, deterioro funcional, cognitivo y nutricional traducándose en

fragilidad, toxicidad, discontinuación de terapia y mortalidad<sup>(4)</sup>. El alto riesgo genético en este grupo etario es un desafío terapéutico adicional por la dificultad de administrar tratamientos efectivos para lograr respuestas profundas.

Se presenta una paciente de 84 años con amplificación 1q21. Esta alteración está presente en el 30 a 35% de los pacientes con MMND y está involucrada en la progresión y resistencia a terapias<sup>(2,5)</sup>. Recibe Rd en dosis reducidas y posteriormente CyBord logrando RP con ambos esquemas. Rd es apropiado para pacientes mayores y bortezomib es efectivo posterior a Rd y en pacientes con la t(4;14) y del(17p). Sin embargo, Rd no ha demostrado efectividad en MM de alto riesgo, y bortezomib podría no ser suficiente frente la amplificación del 1q21<sup>(5)</sup>. Pese a lo anterior, se mantiene en RP y asintomática por más de 2 años. Como tercera línea se opta por daratumumab, talidomida y dexametasona. No hay estudios que evalúen específicamente daratumumab en MM de alto riesgo. Un meta-análisis de 6 estudios randomizados comparó regímenes estándares asociados o no a daratumumab en pacientes con MMND y MMRR, demostrando que la adición de daratumumab aumenta la supervivencia libre de progresión (SLP) en aquéllos con t(4;14), t(14;16) o del(17p), y que el beneficio se mantiene en pacientes no candidatos a trasplante. Específicamente en pacientes con MMRR con ganancia o amplificación de 1q21, daratumumab no ha demostrado resultados promisorios<sup>(5-7)</sup>. En el caso, la paciente logra RP sostenida por 9 meses. Como cuarta línea se inicia carfilzomib, dexametasona (Kd) en dosis reducidas. Si bien carfilzomib es efectivo en MM de reciente diagnóstico y recaído, podría no ser suficiente en casos de alto riesgo genético<sup>(8)</sup>. En MMND, carfilzomib en combinación a melfalán y prednisona no fue superior a bortezomib, melfalán prednisona en 121 pacientes de alto riesgo del estudio CLARION. Tampoco fue superior a bortezomib en 80 pacientes con la t(4;14) del estudio ENDURANCE al comparar carfilzomib lenalidomida dexametasona (KRd) con VRd. En el estudio FORTE, KRd fue muy efectivo en pacientes de alto riesgo genético, incluso doble *hit*, pero no logró igualar a los de riesgo estándar, y en aquéllos con amplificación de 1q21 el pronóstico fue muy pobre<sup>(5)</sup>. En MMRR, Kd fue superior a bortezomib dexametasona y KRd superior a Rd en pacientes de alto riesgo de los estudios ENDEAVOR

y ASPIRE. Sin embargo, la SLP tampoco igualó a los de riesgo estándar. En nuestro caso clínico, Kd fue muy efectivo, logrando por primera vez MBRP, pese a su combinación sólo con corticoides, dosis reducidas y al alto riesgo genético.

En pacientes con MM de edad avanzada es fundamental el ajuste de dosis y tratamiento de soporte adecuado para prevenir complicaciones y toxicidad. La prevención de infecciones, enfermedad tromboembólica y eventos esqueléticos debe realizarse en todo paciente, así como la prevención de reacciones infusionales por daratumumab y de toxicidad cardíaca por carfilzomib.

El caso presentado muestra el tratamiento de una

paciente añosa con mieloma de alto riesgo. Estos pacientes están poco representados en los estudios clínicos y la información derivada de experiencia clínica y reportes de casos es relevante.

### Conclusión

El manejo de pacientes de edad avanzada con MM de alto riesgo genético es un desafío. El tratamiento secuencial, un ajuste adecuado de dosis y tratamientos de soporte podrían mantener la enfermedad controlada con mínima toxicidad y, de tal forma, prolongar la sobrevida conservando la calidad de vida del adulto mayor.

### References

1. Mina R, Bringhen S, Wildes TM y col. Approach to the Older Adult With Multiple Myeloma. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2019;39:500-518.
2. Goldman-Mazur S, Kumar SK. Current approaches to management of high-risk multiple myeloma. *Am J Hematol*. 2021;96(7):854-871.
3. Caro J, Al Hadidi S, Usmani S y col. How to Treat High-Risk Myeloma at Diagnosis and Relapse. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2021;41:291-309.
4. Kaweme NM, Changwe GJ, Zhou F. Approaches and Challenges in the Management of Multiple Myeloma in the Very Old: Future Treatment Prospects. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:612696.
5. Liu N, Xie Z, Li H y col. The numerous facets of 1q21+ in multiple myeloma: Pathogenesis, clinicopathological features, prognosis and clinical progress (Review). *Oncol Lett*. 2024;27(6):258. Published 2024 Apr 9. doi:10.3892/ol.2024.14391
6. Giri S, Grimshaw A, Bal S y col. Evaluation of Daratumumab for the Treatment of Multiple Myeloma in Patients With High-risk Cytogenetic Factors: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2020;6(11):1759-1765.
7. Jakubowiak AJ, Kumar S, Medhekar R y col. Daratumumab Improves Depth of Response and Progression-free Survival in Transplant-ineligible, High-risk, Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *Oncologist*. 2022;27(7):e589-e596. doi:10.1093/oncolo/oyac067.
8. Suzuki K, Yano S. Treatment Strategy for Ultra-High-Risk Multiple Myelomas with Chromosomal Aberrations Considering Minimal Residual Disease Status and Bone Marrow Microenvironment. *Cancers (Basel)*. 2023;15(9):2418. doi:10.3390/cancers15092418.



**Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa):** No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.