

Comunicación breve

Análisis descriptivo del perfil de toxicidad del carfilzomib en pacientes con mieloma múltiple. Experiencia en un centro español de tercer nivel



Descriptive analysis of carfilzomib toxicity in patients with multiple myeloma. Experience in a Spanish center

Xabier Gutiérrez López de Ocáriz*, Clara Cuéllar Pérez-Ávila y Joaquín Martínez López

Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

El mieloma múltiple (MM) es una discrasia hematológica caracterizada por una proliferación neoplásica de células plasmáticas con la consiguiente producción de componente monoclonal en suero y/u orina.

Hasta finales del siglo xx las alternativas terapéuticas disponibles para enfrentarse a esta enfermedad eran limitadas, basándose fundamentalmente en el uso de alquilantes (melfalán), poliquimioterapias intensivas, corticoterapia y la aparición a finales de siglo del trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos¹.

Desde comienzos del siglo xxi se ha producido un desarrollo constante de nuevas alternativas terapéuticas, tales como: inmunomoduladores (lenalidomida, pomalidomida...), inhibidores del proteosoma (carfilzomib, bortezomib, ixazomib), anticuerpos monoclonales (daratumumab, elotuzumab...), células CAR-T, anticuerpos biespecíficos...

Todo este desarrollo farmacológico unido al diagnóstico precoz ha contribuido a una franca mejoría en la supervivencia global de estos pacientes; no obstante, la mayoría de los pacientes presentan una enfermedad refractaria-recurrente que obliga al uso constante de diferentes combinaciones terapéuticas y a un seguimiento clínico-analítico estricto².

Entre las nuevas alternativas terapéuticas mencionadas se incluye el carfilzomib, un inhibidor de proteosoma (IP) de segunda generación aprobado en pacientes con MM recidivante y/o refractario en monoterapia o asociado a lenalidomida y dexametasona (Kd)³.

El objetivo de este estudio es determinar el perfil de toxicidad del carfilzomib en pacientes con MM, para ello se han empleado datos extraídos de la historia clínica de 69 pacientes con diagnóstico de MM sintomático o *smoldering* de ultra alto riesgo, tratados en nuestro centro.

Todos los pacientes fueron tratados con carfilzomib en diferentes esquemas terapéuticos entre los años 2013 y 2019.

De los 69 pacientes tratados con carfilzomib, 42 de ellos (61%) lo recibieron dentro del esquema KRd (carfilzomib, lenalidomida y Kd), de estos 30 pacientes (43%) lo recibieron como 1.ª línea de tratamiento; mientras que los 12 restantes (18%) lo recibieron en 2.ª o posteriores líneas.

Otros 18 pacientes (26%) recibieron el carfilzomib en combinación con Kd, recibiendo todos ellos en 1.ª línea.

Mientras que los 9 pacientes restantes (13%) recibieron carfilzomib dentro del esquema KCd (carfilzomib, ciclofosfamida y Kd), siendo 7 de ellos (10%) en 1.ª línea y tan solo 2 (3%) en 2.ª o posteriores líneas de tratamiento.

Ningún paciente recibió carfilzomib dentro de un esquema terapéutico constituido por 4 fármacos.

La dosis de carfilzomib fue de 20 mg/m² los días 1 y 2 del 1.º ciclo seguido de 36 mg/m² en los ciclos posteriores en los esquemas KRd y KCd; mientras que la dosis utilizada dentro del esquema Kd fue de 20 mg/m² los días 1 y 2 del 1.º ciclo seguido de 56 mg/m² en los ciclos posteriores.

La toxicidad se evaluó según los Criterios de Terminología de Eventos Adversos (CTCAE versión 5.0) publicada en noviembre de 2017.

La edad media de nuestros pacientes fue de 71,5 años (46-92), con predominio del sexo femenino (55%).

El 46,4% de los pacientes tenía diagnóstico de MM de alto riesgo según el índice pronóstico de ISS-R y el 11% eran MM *smoldering* de ultra alto riesgo.

El 78,3% habían estado expuestos previamente a otro IP (bortezomib) y un 71% a un inmunomodulador (IMD), mayoritariamente a lenalidomida.

Del total de los pacientes, 51 (73,9%) presentaron algún tipo de toxicidad, de los cuales 23 (33,3%) fue grado 3 o mayor; mientras que la suspensión del mismo tuvo lugar en 18 casos (26,1%).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: xabi.vg@hotmail.es (X. Gutiérrez López de Ocáriz).

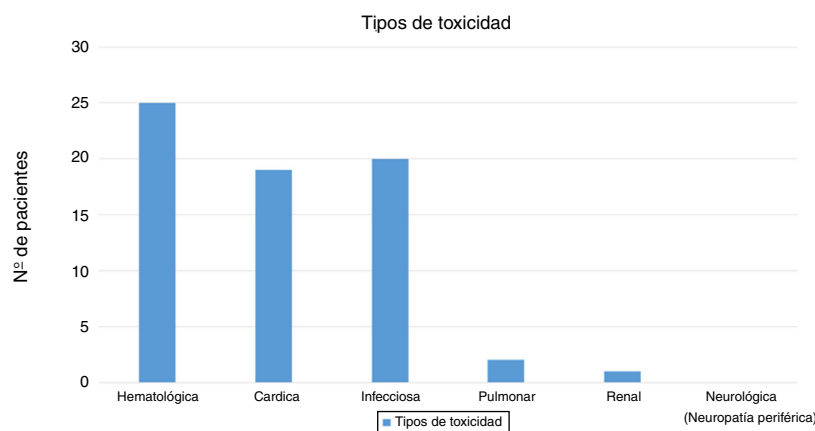


Figura 1. En el gráfico aparecen representadas las principales toxicidades relacionadas con el uso de carfilzomib.

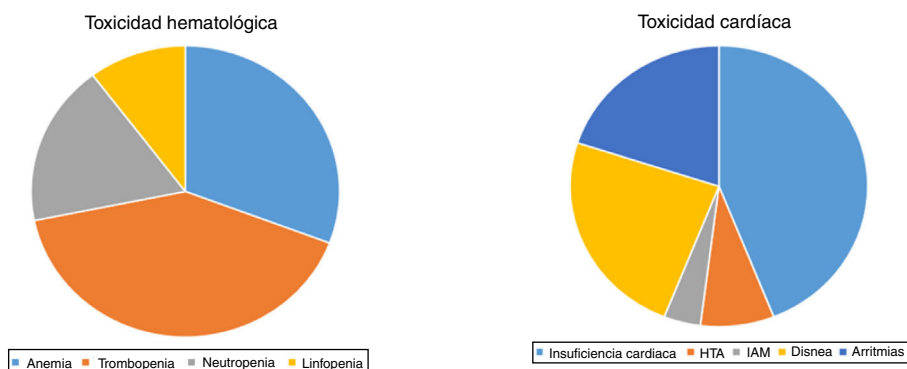


Figura 2. En ambos gráficos aparecen representadas las toxicidades hematológicas y cardíacas más frecuentes asociadas al uso de carfilzomib.

Si analizamos la toxicidad de carfilzomib según los diferentes esquemas terapéuticos se observa que el número de eventos adversos fue mayor en los esquemas KRd y KCd que en el esquema Kd, de tal forma que 31 pacientes presentaron algún tipo de toxicidad con el esquema KRd (60%), 15 (29%) con KCd y 5 (11%) con Kd.

Si nos centramos en la gravedad de los mismos cabe destacar que el número de eventos adversos grado 3 o mayor tuvieron lugar mayoritariamente en los esquemas KRd (17 pacientes) y KCd (5 pacientes); constituyendo un 74 y 22%, respectivamente, mientras que en el caso del Kd fue anecdótico, afectando solo a un paciente (4%).

Los efectos adversos asociados a la administración del carfilzomib más frecuentes fueron: hematológicos (50%), seguidos de complicaciones infecciosas (40%) y cardíacos (38%) (fig. 1).

Dentro de los efectos adversos hematológicos la más frecuente fue la trombocitopenia afectando a 16 pacientes (23), posteriormente la anemia en 12 pacientes (17%) y menos frecuente la neutropenia en 7 pacientes (10%).

En cuanto a los eventos cardíacos, predominó la descompensación de insuficiencia cardíaca que se registró en 11 pacientes (15,9%) e hipertensión arterial (HTA) en tan solo 4 (5,75%) pacientes (fig. 2).

La principal complicación infecciosa fueron las infecciones respiratorias de vías altas. Tan solo un paciente desarrollo afectación renal y no se identificó ningún caso de neuropatía periférica asociada al tratamiento.

Si analizamos exclusivamente los efectos adversos grado 3 o mayor cabe destacar que los más frecuentes fueron los hematológicos (70%), seguidos de los infecciosos (32%) y de los cardíacos (31%).

Dentro de los hematológicos el más frecuente fue la trombocitopenia (47%), seguido de neutropenia (16%) y anemia (7%); mientras que en el caso de los cardíacos el más frecuente fue la descompensación de insuficiencia cardíaca (26%).

Por otro lado, destacamos una paciente que presentó una neumonitis intersticial bilateral que precisó de ingreso en la UCI con ventilación mecánica no invasiva y altas dosis de corticoides con buena evolución clínica, y otro caso de microangiopatía trombótica asociada al tratamiento que se resolvió tras la suspensión del mismo, siendo estos 2 eventos altamente infrecuentes tras revisar la literatura médica⁴.

Como se ha comentado la suspensión del tratamiento motivada por la toxicidad tuvo lugar en 18 casos (26,1%), siendo la trombocitopenia (14%) el motivo más habitual, seguido de la insuficiencia cardíaca (10%) y la neutropenia (2%).

No hubo mortalidad relacionada con el uso de carfilzomib.

Para finalizar podemos concluir que carfilzomib presenta un perfil de seguridad y tolerancia aceptable e incluso en aquellos pacientes pre-tratados con otros inhibidores de proteasoma, lo que puede suponer una alternativa terapéutica en estos pacientes.

No obstante, su uso no está exento de efectos adversos, siendo la mayoría de ellos leves (grados 1 o 2) que no obligan a la discontinuación del mismo.

Como cabía esperar, al igual que ocurre con otros inhibidores del proteosoma (bortezomib), la toxicidad hematológica (trombocitopenia) es la más frecuente, aunque la mayoría son cíclicas y reversibles.

Por otro lado, la neuropatía periférica es un evento adverso anecdótico en comparación con el uso del bortezomib.

Dado que la afectación renal es muy infrecuente en comparación con la cardíaca se debe ajustar la hidratación pre/postinfusional

de forma individualizada para evitar favorecer descompensaciones cardíacas e HTA de difícil control⁵.

También cabe destacar que el número de eventos adversos es más frecuente cuando se usa carfilzomib dentro de esquemas triples de tratamiento (KRd y KCd) que cuando se hace únicamente de forma combinada con Kd probablemente esto esté en relación con la toxicidad propia de la lenalidomida y la ciclofosfamida fundamentalmente toxicidad tipo hematológica y/o infecciosa; aunque no tanto cardiológica lo que hace que en el caso del carfilzomib se deban extremar las precauciones y la vigilancia clínica en pacientes con antecedentes médicos cardíacos, ya que parece que sí que presenta toxicidad a este nivel.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Ribatti D. A historical perspective on milestones in multiple myeloma research. *Eur J Haematol* 2018;**100**:221–8.
2. Jagannath S, Abonour R, Durie BGM, Gasparetto C, Hardin JW, Narang M, et al. Heterogeneity of Second-Line Treatment for Patients With Multiple Myeloma in the Connect MM Registry (2010-2016). *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2018;**18**:480–5.
3. Groen K, van de Donk NWCJ, Stege CAM, Zweegman S, Nijhof IS. Carfilzomib for relapsed and refractory multiple myeloma. *Cancer Manag Res* 2019;**11**:2663–75.
4. Mushtaq A, Kapoor V, Latif A, Iftikhar A, Zahid U, McBride A, et al. Efficacy and toxicity profile of carfilzomib based regimens for treatment of multiple myeloma: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2018;**125**:1–11.
5. Bringhen S, Milan A, Ferri C, Wäsch R, Gay F, Larocca A, et al., European Hematology Association, the European Myeloma Network and the Italian Society of Arterial Hypertension. Cardiovascular adverse events in modern myeloma therapy - Incidence and risks. A review from the European Myeloma Network (EMN) and Italian Society of Arterial Hypertension (SIIA). *Haematologica* 2018;**103**:1422–32.