



Θάνος Δημόπουλος:
Αξιοσημείωτη
η διαθεσιμότητα
θεραπευτικών επιλογών
στο πολλαπλό μυέλωμα

Η περίπτωση του πολλαπλού μυελώματος είναι πραγματικά αξιοσημείωτη όσον αφορά στη διαθεσιμότητα των θεραπευτικών επιλογών και τη συνεχή βελτίωση τους προσδόκιμου αλλά και της ποιότητας ζωής των ασθενών, τονίζει ο Θάνος Δημόπουλος, Καθηγητής Αιματολογίας-Ογκολογίας-Θεραπευτικής, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ και Πρύτανης του ΕΚΠΑ, μιλώντας στο Hellenic Medical Review. Ωστόσο, σημαντικές είναι και οι εξελίξεις αναφορικά με σπάνιες πλασματοκυτταρικές δυσκρασίες, όπως η μακροσφαιριναιμία Waldenström και η AL αμυλοείδωση. Στην Ελλάδα, όπως τονίζει, κάθε έτος πραγματοποιούνται περίπου 600 νέες διαγνώσεις πολλαπλού μυελώματος, 60 νέες διαγνώσεις μακροσφαιριναιμίας Waldenström και 80 νέες διαγνώσεις AL αμυλοείδωσης.

Ποια είναι τα στατιστικά στοιχεία για το πολλαπλούν μυέλωμα αλλά και για τις σπάνιες πλασματοκυτταρικές δυσκρασίες, όπως η AL αμυλοείδωση και η μακροσφαιριναιμία του Waldenström (WM), σε ευρωπαϊκό και εθνικό επίπεδο; Πόσες νέες διαγνώσεις γίνονται κάθε χρόνο στην Ελλάδα;

Οι πλασματοκυτταρικές δυσκρασίες χαρακτηρίζονται από τον παθολογικό πολλαπλασιασμό ενός κλώνου, μιας ομάδας πλασματοκυττάρων, και ανήκουν στην κατηγορία των αιματολογικών κακοηθειών. Το πολλαπλούν μυέλωμα αποτελεί τη δεύτερη συχνότερη αιματολογική κακοήθεια, ενώ η μακροσφαιριναιμία Waldenström και η AL αμυλοείδωση ανήκουν στις πιο σπάνιες πλασματοκυτταρικές δυσκρασίες. Στην Ευρώπη, η περίπτωση του πολλαπλού μυελώματος είναι 7,5 περιπτώσεις ανά 100.000 άτομα ανά έτος, της μακροσφαιριναιμίας Waldenström είναι 5 περιπτώσεις ανά 1.000.000 άτομα ανά έτος και της AL αμυλοείδωσης είναι περίπου 12 περιπτώσεις ανά 1.000.000 άτομα ανά έτος. Στην Ελλάδα, κάθε έτος πραγματοποιούνται περίπου 600 νέες διαγνώσεις πολλαπλού μυελώματος, 60 νέες διαγνώσεις μακροσφαιριναιμίας Waldenström και 80 νέες διαγνώσεις AL αμυλοείδωσης.

Λόγω της σημαντικής προόδου που έχει πραγματοποιηθεί τα τελευταία 20 χρόνια, οι περισσότεροι ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα ανταποκρίνονται στην αρχική θεραπεία. Δυστυχώς όμως, αρκετοί ασθενείς κάποια στιγμή υποτροπιάζουν ή γίνονται ανθεκτικοί στις υπάρχουσες θεραπευτικές επιλογές. Στο σημείο αυτό, ποιες θεραπευτικές επιλογές υπάρχουν;

Η περίπτωση του πολλαπλού μυελώματος είναι πραγματικά αξιοσημείωτη όσον αφορά στη διαθεσιμότητα των θεραπευτικών επιλογών και τη συνεχή βελτίωση τους προσδόκιμου αλλά και της ποιότητας ζωής των ασθενών. Τα τελευταία είκοσι χρόνια, και ιδιαίτερα τα τελευταία επτά έτη, έχουν ενταχθεί πολλοί νεότεροι παράγοντες στη θεραπευτική φαρέτρα. Πριν από το 2000, η αντιμετώπιση των ασθενών με πολλαπλό μυέλωμα βασιζόταν σε αλκυλιόντες παράγοντες και στη διενέργεια αυτόλογης μεταμόσχευσης μυελού των οστών για τους ασθενείς που ήταν σε θέση να υποβληθούν σε αυτήν τη διαδικασία. Οι νεότεροι παράγοντες που είναι πλέον διαθέσιμοι, περιλαμβάνουν αναστολείς πρωτεασώματος (μπορτεζομίμη, καρφιλζομίμη, ιξαζομίμη), ανοσοτροποποιητικούς παράγοντες (λενιλιδομίδη, πομαλιδομίδη), μονοκλωνικά αντισώματα έναντι του CD38 (δαρατουμουμάμη, ισατουξιμάμη) και έναντι του SLAMF7 (ελοτουζουμάμη), μονοκλωνικά αντισώματα συζευγμένα με τοξίνη (μαφοντοτική μπελανταμάμη) και αναστολείς της εξπορτίνης 1 (σελινεξόρη). Τα φάρμακα αυτά συνδυάζονται μεταξύ τους και με δεξαμεθαζόνη και έτσι προκύπτουν πολλαπλοί πιθανοί θεραπευτικοί συνδυασμοί. Η επιλογή της θεραπείας εξαρτάται από τα χαρακτηριστικά του ασθενούς αλλά και της νόσου, όπως η γενική φυσική κατάσταση, η ηλικία και η ανθεκτικότητα σε θεραπευτικούς παράγοντες.

Ιδιαίτερα ελπιδοφόρα είναι τα αποτελέσματα της ανοσοθεραπείας στη θεραπεία του πολλαπλού μυελώματος, είτε με CAR-T cells είτε με τη χορήγηση bispecific μονοκλωνικών αντισωμάτων.

**ΣΥΝΕΝΤΕΥΞΗ
ΣΤΗ ΝΕΛΛΗ ΚΑΨΗ**

Μπορείτε να μας δώσετε περισσότερα στοιχεία επ’ αυτού;

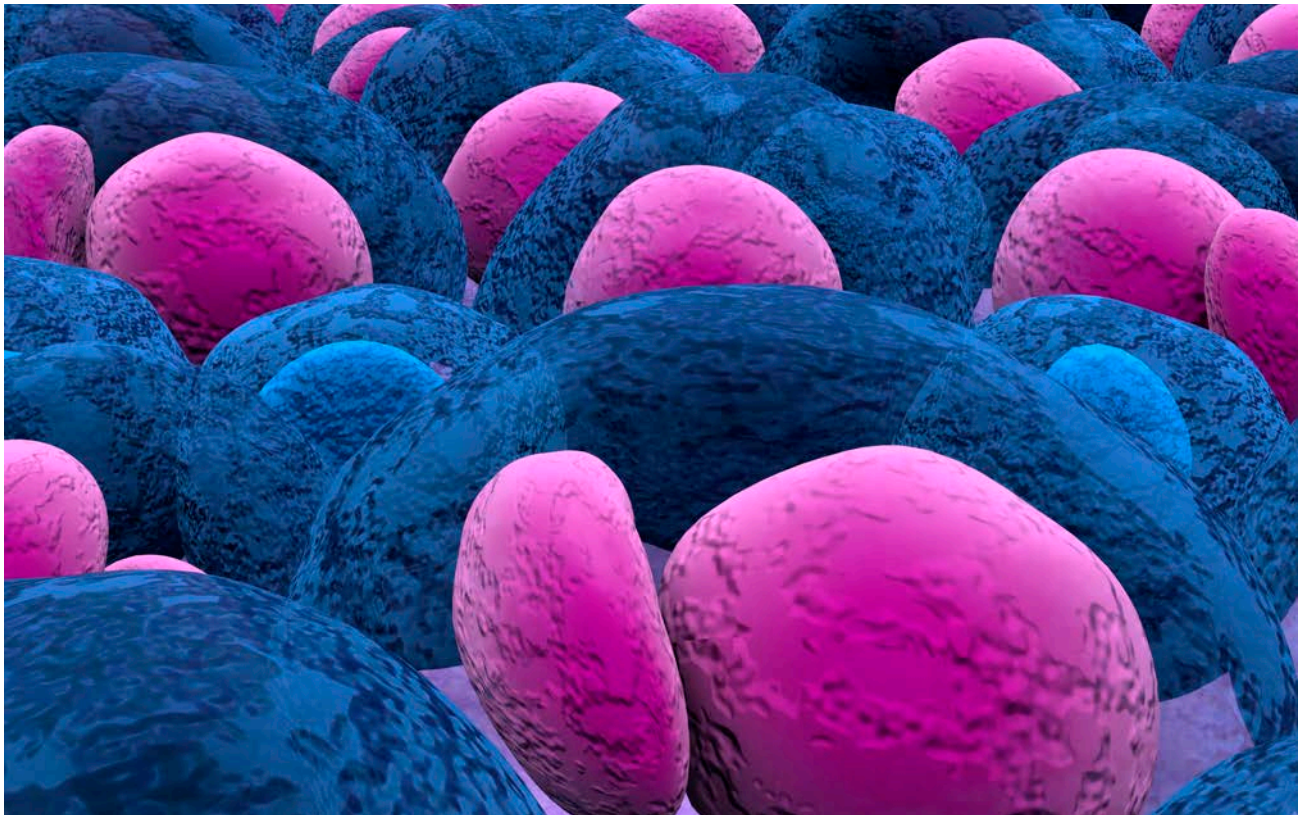
Οι νεότερες ανοσοθεραπείες όπως τα T-λεμφοκύτταρα που φέρουν χιμαιρικό αντιγονικό υποδοχέα (Chimeric Antigen Receptor – CAR) και τα δι-ειδικά (bispecific) αντισώματα, βρίσκονται υπό αξιολόγηση για ασθενείς με υποτροπιάζον ή/και ανθεκτικό πολλαπλό μυέλωμα τα τελευταία χρόνια. Το 2021, έλαβε έγκριση η πρώτη θεραπεία CAR T-cell στο πολλαπλό μυέλωμα. Το idecabtagene vicleucel εγκρίθηκε για τη θεραπεία ασθενών με υποτροπιάζον και ανθεκτικό πολλαπλό μυέλωμα που έχουν λάβει τουλάχιστον τρεις προηγούμενες γραμμές θεραπείας, συμπεριλαμβανομένων ενός ανοσοτροποποιητικού παράγοντα, ενός αναστολέα πρωτεασώματος και ενός αντι-CD38 μονοκλωνικού αντισώματος, και οι οποίοι έχουν εμφανίσει επιδείνωση της νόσου στην πιο πρόσφατη γραμμή θεραπείας. Η έγκριση βασίστηκε στα αποτελέσματα κλινικής μελέτης φάσης 2, στην οποία οι βαριά προθεραπευμένοι ασθενείς που εντάχθηκαν, εμφάνισαν ποσοστό ανταπόκρισης 67% και παρέμειναν σε ύφεση για 11 μήνες κατά μέσο όρο. Η θεραπεία απαιτεί νοσηλεία σε εξειδικευμένα κέντρα με αντίστοιχες υποδομές, ενώ οι κυριότερες παρενέργειες της θεραπείας είναι το σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών, νευρολογική τοξικότητα, αιματολογική τοξικότητα και λοιμώξεις που μπορεί να είναι απειλητικές για τη ζωή. Τα δι-ειδικά αντισώματα δεν έχουν λάβει ακόμα έγκριση από τις ρυθμιστικές αρχές, αλλά βρίσκονται σε εξέλιξη πολλές κλινικές μελέτες που τα προκαταρκτικά τους αποτελέσματα είναι ιδιαίτερα ενθαρρυντικά. Ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα που εμφανίζουν ανθεκτικότητα σε τρεις τάξεις φαρμάκων (αναστολείς πρωτεασώματος, ανοσοτροποποιητικοί παράγοντες, μονοκλωνικά αντισώματα έναντι του CD38), παρουσιάζουν ποσοστά ανταπόκρισης άνω του 60%. Επιπλέον, το προφίλ ασφαλείας φαίνεται να είναι ευκολότερα διαχειρίσιμο συγκριτικά με τα CAR T-λεμφοκύτταρα και να μην απαιτούν ειδικές εγκαταστάσεις για τη χορήγησή τους.

Θα θέλαμε να μας μιλήσετε για τις μελέτες που διενεργεί η Ελληνική Ομάδα Μελέτης του Πολλαπλού Μυελώματος, μια ομάδα που έχει διακριθεί διεθνώς για το υψηλό επίπεδό της στην κλινική έρευνα.

Η Ελληνική Ομάδα Μελέτης του Πολλαπλού Μυελώματος δραστηριοποιείται στο πλαίσιο του Τμήματος Πλασματοκυτταρικών Δυσκρασιών της Ελληνικής Αιματολογικής Εταιρείας. Διεξάγει δύο ειδών μελέτες: παρατήρησης και παρεμβατικές. Αφενός, οι επιδημιολογικές μελέτες παρατήρησης αποσκοπούν στην αποτύπωση των χαρακτηριστικών των ασθενών και της θεραπευτικής προσέγγισης των ασθενών με πολλαπλούν μυέλωμα στην Ελλάδα και πώς αυτά βελτιώνονται με το πέρασμα του χρόνου. Αυτά τα «real world data» είναι ιδιαίτερα σημαντικά ώστε να αποτυπώνονται με ακρίβεια η καθημερινή κλινική πρακτική και η έκβαση των ασθενών. Αφετέρου, πραγματοποιούνται παρεμβατικές μελέτες με τη χορήγηση θεραπειών σε ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα με βάση συγκεκριμένα κλινικά πρωτόκολλα. Με αυτό τον τρόπο, οι ασθενείς αποκτούν πρόσβαση σε καινοτόμους θεραπευτικές αγωγές χωρίς κόστος για τους ίδιους και τους δημόσιους φορείς.

Πόσο ενημερωμένοι είναι οι καρδιολόγοι για την AL αμυλοείδωση στη χώρα μας αλλά και στην Ευρώπη;

Η AL αμυλοείδωση αποτελεί μια ιδιαίτερη πάθηση που συχνά υπο-διαγιγνώσκεται. Η έγκαιρη διάγνωση και η έναρξη της θεραπείας έχουν ιδιαίτερη σημασία, καθώς με τα σημερινά δεδομένα, έως και το 25% των ασθενών με νέα διάγνωση AL αμυλοείδωσης χάνουν τη ζωή τους το πρώτο εξάμηνο από τη διάγνωση. Πλέον υπάρχουν θεραπευτικές επιλογές, αλλά η αποτελεσματικότητά τους είναι περιορισμένη όταν υπάρχουν σοβαρές βλάβες σε όργανα-στόχους, όπως η καρδιά και τα νεφρά. Η AL αμυλοείδωση καρδιάς εμφανίζει συγκεκριμένα υπερηχοτομογραφικά χαρακτηριστικά και σε συνδυασμό με το ιστορικό και την κλινική εξέταση, ο καρδιολόγος μπορεί να θέσει την υποψία και να



παραπέμψει τον ασθενή σε εξειδικευμένο αιματολόγο για περαιτέρω διερεύνηση. Για να αναγνωρίσει κανείς μια νοσολογική οντότητα, είναι απαραίτητο να τη γνωρίζει. Τα τελευταία χρόνια, έχουν ενισχυθεί οι προσπάθειες ενημέρωσης και εκπαίδευσης της ιατρικής κοινότητας, τόσο σε ευρωπαϊκό όσο και σε εθνικό επίπεδο, και πλέον η AL αμυλοείδωση εντάσσεται συχνότερα στη διαφορική διάγνωση.

Θα μπορούσε να υπάρξει προσαρμογή και βελτιστοποίηση της θεραπευτικής προσέγγισης σε σπάνιες πλασματοκυτταρικές δυσκρασίες, όπως η AL αμυλοείδωση και η μακροσφαιριναιμία του Waldenström (WM) με βάση τη μελέτη των βιοδεικτών; Εάν ναι, ποιοι είναι οι βιοδείκτες που μπορούν να μελετηθούν; Το ενδιαφέρον για τη μελέτη των βιοδεικτών είναι έντονο στις σπάνιες πλασματοκυτταρικές δυσκρασίες τόσο για την αποσαφήνιση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών των νοσημάτων όσο και για την εξατομίκευση της θεραπευτικής προσέγγισης. Σε ασθενείς με

μακροσφαιριναιμία του Waldenström είναι σημαντικό να γνωρίζουμε την παρουσία ή όχι μεταλλάξεων στα γονίδια MYD88 και CXCR4, καθώς σχετίζονται με την πιθανότητα ανταπόκρισης στη θεραπεία με στοχευμένους παράγοντες όπως οι αναστολείς της τυροσινικής κινάσης του Bruton. Στην AL αμυλοείδωση μελετώνται βιοδείκτες που είναι ενδεικτικοί της λειτουργίας οργάνων-στόχων όπως η καρδιά, τα νεφρά και το ήπαρ και αντικατοπτρίζουν την ανταπόκριση στη θεραπεία.

Πώς γίνεται η διαστρωμάτωση κινδύνου σε ασθενείς με AL αμυλοείδωση; Γιατί αν και πρόκειται για αιματολογικό νόσημα μετράται και με μυοκαρδιακούς δείκτες; Εν γένει, επιδιώκετε συνεργασία με καρδιολόγους και σε ποιο επίπεδο;

Η διαστρωμάτωση κινδύνου των ασθενών με AL αμυλοείδωση πραγματοποιείται με τη μελέτη ειδικών βιοδεικτών ανάλογα με τα όργανα-στόχους σε κάθε ασθενή. Στους αιματολογικούς δείκτες αξιολογούνται οι ελεύθερες ελαφρές αλυσίδες ορού, ενώ εάν υπάρχει προσβολή της καρδιάς,



αξιολογούνται τα επίπεδα του NTproBNP και της τροπονίνης ορού, εάν υπάρχει προσβολή των νεφρών η κάθαρση της κρεατινίνης και η λευκωματουρία, εάν υπάρχει προσβολή του ήπατος η τιμή της αλκαλικής φωσφατάσης. Η πορεία της καρδιακής λειτουργίας προσδιορίζει την επιβίωση του ασθενούς και γι' αυτό έχει άμεση σχέση με την πρόγνωση. Είναι σαφές λοιπόν ότι η συνεργασία με τους καρδιολόγους είναι απαραίτητη για τη βελτιστοποίηση της υποστηρικτικής αγωγής που λαμβάνουν οι ασθενείς στο πλαίσιο της καρδιακής δυσλειτουργίας.

Ποιοι παράγοντες καθορίζουν την εξέλιξη της μη συμπτωματικής μακροσφαιριναιμίας του Waldenström σε συμπτωματική; Ποιες οι ενδείξεις έναρξης θεραπείας;

Παράγοντες που έχουν συσχετιστεί με αυξημένη πιθανότητα εξέλιξης της ασυμπτωματικής μακροσφαιριναιμίας του Waldenström σε συμπτωματική νόσο, περιλαμβάνουν επίπεδα της ανοσοσφαιρίνης IgM άνω του 4.500 mg/dL, διήθηση στον μυελό των οστών από λεμφοπλασματοκύτταρα τουλάχιστον 70%, επίπεδα

β2 μικροσφαιρίνης του ορού τουλάχιστον 4.0 mg/dL, και επίπεδα αλβουμίνης ορού τουλάχιστον 3,5 g/dL. Η απουσία μεταλλάξεων στο γονίδιο MYD88 σχετίζεται επίσης με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης συμπτωματικής νόσου. Οι ενδείξεις έναρξης θεραπείας περιλαμβάνουν τόσο κλινικές ενδείξεις (εμπύρετο, νυχτερινές εφιδρώσεις, απώλεια βάρους, καταβολή, υπεργλοιότητα, λεμφαδενοπάθεια, ηπατομεγαλία, σπληνομεγαλία, οργανομεγαλία, περιφερική νευροπάθεια) όσο και εργαστηριακές ενδείξεις (αναιμία, θρομβοπενία, νεφροπάθεια, αμυλοείδωση, αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία, συμπτωματική κρυσταλλοσφαιριναιμία, συμπτωματική νόσο εκ ψυχροσυγκολλητινών).

Ποιες οι θεραπευτικές επιλογές πρώτης γραμμής για τη μακροσφαιριναιμία του Waldenström και ποιες οι σύγχρονες επιλογές;

Οι θεραπευτικές επιλογές για νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με μακροσφαιριναιμία Waldenström εξαρτώνται από τα συμπτώματα του ασθενούς και την ανάγκη για άμεση ανταπόκριση της νόσου, καθώς και από την παρουσία ή όχι μεταλλάξεων

στα γονίδια MYD88 και CXCR4. Επί απουσίας μεταλλάξεων και στα δύο γονίδια, οι θεραπευτικές επιλογές περιλαμβάνουν συνδυασμούς όπως η ριτουξιμάμπη σε συνδυασμό με δεξαμεθαζόνη και κυκλοφωσφαμίδη ή σε συνδυασμό με μπενταμουστίνη, καθώς και συνδυασμούς που περιλαμβάνουν αναστολείς πρωτεασώματος. Επί παρουσίας μεταλλάξεων στο γονίδιο MYD88, προτιμώνται αναστολείς της τυροσινικής κινάσης του Bruton ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με ριτουξιμάμπη. Εάν είναι επιθυμητή η ταχεία μείωση της IgM λόγω συμπτωμάτων, τότε μπορεί να είναι αναγκαία η πλασμαφαίρεση και η χορήγηση θεραπευτικών συνδυασμών που περιλαμβάνουν χημειο- και ανοσο-θεραπεία.

Ποια η αντισωματική απάντηση στον εμβολιασμό για Covid-19 λοίμωξη των ασθενών με πλασματοκυτταρικές δυσκρασίες; Η απάντηση αυτή σχετίζεται με τη θεραπεία που λαμβάνουν; Ποιος είναι ο καλύτερος χρόνος εμβολιασμού των ασθενών αυτών και ποια είναι η λύση για όσους δεν αποκρίνονται;

Η αντισωματική απάντηση μετά τον εμβολιασμό έναντι της Covid-19 είναι υποδεέστερη στους ασθενείς με πλασματοκυτταρικές δυσκρασίες συγκριτικά με τους υγιείς. Οι ασθενείς που έχουν συμπτωματική νόσο και λαμβάνουν ενεργό θεραπεία ειδικά με στοχευμένους παράγοντες έναντι του BCMA, εμφανίζουν τη χαμηλότερη ανταπόκριση στον εμβολιασμό έναντι του SARS-CoV-2. Ιδανικά, ο καλύτερος χρόνος εμβολιασμού είναι όταν ο ασθενής δεν λαμβάνει θεραπεία ή τουλάχιστον δεν λαμβάνει δεξαμεθαζόνη, ωστόσο αυτό μπορεί να μην είναι εφικτό ανάλογα με την πορεία της νόσου. Η τρίτη δόση του εμβολίου έναντι της Covid-19 αυξάνει σημαντικά την αντισωματική απάντηση των ασθενών. Σημαντικό είναι ότι πάνω από τους μισούς ασθενείς που δεν είχαν αναπτύξει εξουδετερωτικά αντισώματα μετά τις δύο πρώτες δόσεις του εμβολίου, εμφάνισαν αντισωματική απάντηση μετά την αναμνηστική δόση. Η χορήγηση επιπρόσθετων αναμνηστικών

δόσεων μπορεί να είναι αναγκαία για τη διατήρηση ικανοποιητικού επιπέδου αντισωματικής απάντησης στη διάρκεια του χρόνου.

Είναι γνωστό ότι η πανδημία καθυστέρησε ή σταμάτησε τις κλινικές μελέτες γενικότερα. Τι συνέβη με τις μελέτες που αφορούν τα παραπάνω αιματολογικά νοσήματα στη διάρκεια της πανδημίας και πού βρίσκονται τα πράγματα σήμερα; Κατά τη διάρκεια των αρχικών κυμάτων της πανδημίας Covid-19 η διενέργεια των κλινικών μελετών παρουσίασε ιδιαίτερες δυσκολίες, κυρίως ως προς την τήρηση των αυστηρών διαδικασιών των κλινικών πρωτοκόλλων που απαιτούν συχνές επισκέψεις στο νοσοκομείο. Ωστόσο, σταδιακά επανήλθε η κανονικότητα στον τομέα των κλινικών μελετών και πλέον οι κλινικές μελέτες στη χώρα μας πραγματοποιούνται κανονικά.

Το ΕΣΥ σήμερα εξυπηρετεί τις ανάγκες των ασθενών με αιματολογικά νοσήματα, και εάν όχι, τι θα έπρεπε να βελτιωθεί κατά τη γνώμη σας; Έχει επισημανθεί από νοσοκομεία η ανάγκη για περισσότερες κλίνες στις αυτόλογες και αλλογενείς μεταμοσχεύσεις. Αυτή η ανάγκη πώς μπορεί να καλυφθεί;

Το ΕΣΥ εξυπηρετεί τις ανάγκες ασθενών με αιματολογικά νοσήματα, τόσο σε επίπεδο ημερήσιας νοσηλείας όσο και σε επίπεδο πολυήμερης νοσηλείας, παρά τη συνεχιζόμενη πανδημία Covid-19. Η δημιουργία κλινών για χορήγηση ειδικών θεραπειών για αιματολογικά νοσήματα που απαιτούν εξειδικευμένο ιατρονοσηλευτικό προσωπικό και υλικοτεχνικές υποδομές όπως οι αυτόλογες, οι αλλογενείς μεταμοσχεύσεις και τα T-λεμφοκύτταρα που φέρουν χιμαιρικό αντιγονικό υποδοχέα (CAR T-cells), είναι μια χρονοβόρος διαδικασία, που χρήζει προσεκτικής αξιολόγησης των πληθυσμιακών αναγκών. Σε κάθε περίπτωση, αποτελεί μια επένδυση στον τομέα της υγείας με μεγάλη αξία, καθώς οι θεραπείες αυτές βελτιώνουν ουσιαστικά την πρόγνωση των ασθενών με αιματολογικές κακοήθειες.