

Με αφορμή την Παγκόσμια Ημέρα Αιματολογικών Κακοηθειών (28 Μαΐου) ανθρώπων μέσης ηλικίας.

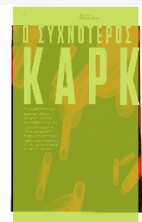
Media: YGEIA MOU

Page: 74-77

Published at: 31-05-2022

Author: Surface: 2271.08 cm² Circulation: 0

Subjects:



74

Υγεία μου/
Πολλαπλό Μυέλωμα

Ο ΣΥΧΝΟΤΕΡΟΣ ΚΑΡΚ

Με αφορμή την Παγκόσμια Ημέρα Αιματολογικών Κακοηθειών (28 Μαΐου) παρουσιάζουμε τον πιο συχνό αιματολογικό καρκίνο των ανθρώπων μέσης ηλικίας. Ενημερωθείτε για το παρόν και το μέλλον στην πρόληψη και τη θεραπευτική αντιμετώπιση του πολλαπλού μυελώματος.



76

Υγεία μου/
Πολλαπλό Μυέλωμα

Το πολλαπλό μυέλωμα αποτελεί το 1ο% του συνόλου των αιματολογικών κακοηθειών. Το πολλαπλό μυέλωμα είναι μια πλασματοκυτταρική δυσκρασία στην οποία μια ομάδα πλασματοκυττάρων πολλαπλασιάζεται αυτόνομα και παράγει μεγάλες ποσότητες μιας συγκεκριμένης ανοσοσφαιρίνης (ενός αντισώματος). Αυτή η κυτταρική δραστηριότητα έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση συμπτωμάτων (αναιμία, οστική νόσος, νεφρική ανεπάρκεια, υπερασβεστιαμία). Ενδείξεις θεραπείας, επίσης, αποτελούν η υψηλή διήθηση του μυελού των οστών από κακοήθη πλασματοκύτταρα, ο υψηλός λόγος των ελεύθερων ελαφρών αλυσίδων στον ορό και η ανάδειξη οστικών βλαβών σχετιζόμενων με το μυέλωμα κατά την απεικόνιση με μαγνητική τομογραφία. Παραμένει μια ανίατη νόσος, καθώς τα κακοήθη κύτταρα του μυελώματος αποκτούν ανθεκτικότητα στη θεραπεία με τον χρόνο και η νόσος υποτροπιάζει.

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

Στις πλασματοκυτταρικές δυσκρασίες ανήκουν επίσης η μονοκλωνική γαμμαπάθεια αδιευκρίνιστης σημασίας και το ασυμπτωματικό πολλαπλό μυέλωμα. Υπολογίζεται ότι κάθε χρόνο περίπου 1% των ασθενών με μονοκλωνική γαμμαπάθεια αδιευκρίνιστης σημασίας και 10% των ασθενών με ασυμπτωματικό πολλαπλό μυέλωμα εμφανίζουν εξέλιξη σε συμπτωματική νόσο που χρήζει έναρξης θεραπείας. Γι' αυτό έχει ιδιαίτερη αξία η συστηματική παρακολούθηση των ασθενών. Παράλληλα, αξιολογείται η αξία της πρώιμης έναρξης θεραπείας με αντι-μυελωματικούς παράγοντες με στόχο την πρόληψη εμφάνισης συμπτωμάτων εκ της νόσου. Σε αυτό το πλαίσιο, ο ανοσοτροποποιητικός παράγοντας λεναλιδομίδη και το μονοκλωνικό αντίσωμα ελτουζουμάμπη έχουν δείξει ενθαρρυντικά αποτελέσματα, ενώ και το μονοκλωνικό αντίσωμα δαρατουμουάμπη βρίσκεται υπό κλινική αξιολόγηση. Αναφορικά με τη θεραπευτική προσέγγιση των ασθενών με συμπτωματικό πολλαπλό μυέλωμα, καίριο ρόλο κατέχει η δυνατότητα να υποβληθούν σε megaθεραπεία και αυτόλογη μεταμόσχευση. Για τους νέους ασθενείς χωρίς συνοδά προβλήματα υγείας η αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων του μυελού των οστών αποτελεί θεραπεία εκλογής. Ως θεραπεία εφόδου χρησιμοποιούνται τριπλέτες αντι-μυελωματικών παραγόντων (με τον αναστολέα πρωτεασώματος μπορτεζομίμη, τη δεξαμεθαζόνη και κυκλοφωσφαμίδη ή θαλιδομίδη ή λεναλιδομίδη). Στόχος της θεραπείας εφόδου είναι ο έλεγχος των συμπτωμάτων και η επίτευξη βαθιάς ύφεσης του νοσήματος πριν από την αυτόλογη μεταμόσχευση.

Πρόσφατα εγκρίθηκε ο συνδυασμός δαρατουμουάμπης-μπορτεζομίμης-θαλιδομίδης-δεξαμεθαζόνης ως



Τα τελευταία χρόνια, η διεθνής επιστημονική κοινότητα προσπαθεί να ορίσει με βάση συγκεκριμένους βιοδείκτες τους ασθενείς που βρίσκονται σε ιδιαίτερα υψηλό κίνδυνο εξέλιξης σε συμπτωματικό πολλαπλό μυέλωμα.

θεραπεία εφόδου σε ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα που κρίνονται υποψήφιοι για αυτόλογη μεταμόσχευση. Η έγκριση βασίστηκε στα αποτελέσματα της μελέτης CASSIOPEIA, η οποία ανέδειξε ότι η προσθήκη της δαρατουμουάμπης στην κλασική τριπλέτα μείωσε κατά 53% τον κίνδυνο πρόδου νόσου ή θανάτου σε σχέση με τον κλασικό συνδυασμό μπορτεζομίμης-θαλιδομίδης-δεξαμεθαζόνης. Οι ασθενείς που έλαβαν τον νεότερο συνδυασμό τεσσάρων φαρμάκων εμφάνισαν πιο συχνά αιματολογική τοξικότητα, η οποία ήταν αναστρέψιμη. Ο συνδυασμός ενός νεότερου αναστολέα πρωτεασώματος, της καρφιλζομίμης, σε συνδυασμό με λεναλι-

Ανθεκτικό πολλαπλό μυέλωμα

Με την εισαγωγή νεότερων θεραπευτικών παραγόντων την τελευταία δεκαετία, το πολλαπλό μυέλωμα αποτελεί πλέον μια χρόνια νόσο, καθώς μπορεί να τεθεί σε ύφεση για μεγάλα χρονικά διαστήματα. Ωστόσο, το υποτροπιάζουν ή/και ανθεκτικό πολλαπλό μυέλωμα μετά από πολλαπλές γραμμές θεραπείας αποτελεί πραγματική πρόκληση για τους κλινικούς ιατρούς. Οι νεότερες ανοσοθεραπείες όπως τα T-λεμφοκύτταρα που φέρουν χιμαϊρικό αντιγονικό υποδοχέα (chimeric antigen receptor – CAR) και τα δι-ειδικά (bispecific) αντισώματα βρίσκονται υπό αξιολόγηση για ασθενείς με υποτροπιάζουν ή/και ανθεκτικό πολλαπλό μυέλωμα τα τελευταία χρόνια. Το 2021 έλαβε έγκριση η πρώτη θεραπεία CAR T-cell στο πολλαπλό μυέλωμα. 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 και οι κυριότερες παρενέργειές της 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.



ΑΠΟ ΤΟΝ
ΘΑΝΟ ΔΗΜΟΠΟΥΛΟ
Καθηγητή Θεραπευτικής -
Αιματολογίας -
Ογκολογίας Ιατρικής
Σχολής ΕΚΠΑ,
Πρώτηνης ΕΚΠΑ

δομίδα και δεξαμεθαζόνη ως εισαγωγική θεραπεία έχει δείξει επίσης ενθαρρυντικά αποτελέσματα και βρίσκεται υπό κλινική αξιολόγηση. Μόλις ολοκληρωθεί η διαδικασία της μεταμόσχευσης, οι ασθενείς λαμβάνουν μονοθεραπεία με λεναλιδομίδα ως θεραπεία συντήρησης, ενώ και ο νεότερος αναστολέας πρωτεασώματος ιξαζομίμητη είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικός ως θεραπεία συντήρησης.

ΟΤΑΝ ΔΕΝ ΓΙΝΕΤΑΙ ΑΥΤΟΛΟΓΗ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ

Ωστόσο, πολλοί ασθενείς δεν είναι υποψήφιοι για αυτόλογη μεταμόσχευση. Οι ασθενείς αυτοί θα λάβουν θεραπευτική αγωγή με συνδυασμούς φαρμάκων (λεναλιδομίδα με δεξαμεθαζόνη, με ή χωρίς μορτεζομίμητη), με στόχο την επίτευξη βαθιάς ανταπόκρισης η οποία θα καθορίσει την εξέλιξη του νοσήματός τους. Τα τελευταία χρόνια οι ρυθμιστικές αρχές ενέκριναν τον συνδυασμό δαρατουμουμάμπης με λεναλιδομίδα και δεξαμεθαζόνη για νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς που δεν είναι υποψήφιοι για αυτόλογη μεταμόσχευση. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της τυχαιοποιημένης, πολυκεντρικής, φάσης 3 μελέτης MAIA, ο συνδυασμός δαρατουμουμάμπης-λεναλιδομίδης-δεξαμεθαζόνης μείωσε τον κίνδυνο για πρόοδο νόσου ή θάνατο κατά 44% σε σύγκριση με τον συνδυασμό λεναλιδομίδης-δεξαμεθαζόνης, που αποτελεί μία από τις θεραπείες εκλογής στον συγκεκριμένο πληθυσμό ασθενών.

Η δαρατουμουμάμπη είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα που στοχεύει επιλεκτικά το αντιγόνο CD38 που βρίσκεται στην επιφάνεια των πλασματοκυττάρων και η λεναλιδομίδα ανήκει στους ανοσοτροποιοπαικτικούς παράγοντες. Άνω του 90% των ασθενών ανταποκρίθηκε στον νέο θεραπευτικό συνδυασμό και μάλιστα το 1/4 αυτών παρουσίασε αρνητική ελάχιστη υπολειπόμενη νόσο. Το προφίλ τοξικότητας του συνδυασμού ήταν καλά ανεκτό με συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες τις αντιδράσεις υπερευαισθησίας κατά την έγχυση της δαρατουμουμάμπης, γαστρεντερικές διαταραχές, οιδήματα άκρων, κόπωση, ευπάθεια σε λοιμώξεις και νευροπάθεια. Η έγκριση αυτού του θεραπευτικού σχήματος έρχεται σε συνέχεια της έγκρισης του συνδυασμού δαρατουμουμάμπης με μορτεζομίμητη, μελφαλάνη και πρεδνιζόνη για νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα που δεν είναι υποψήφιοι για αυτόλογη μεταμόσχευση. Η έγκριση αυτή βασίστηκε στα δεδομένα της πολυκεντρικής, φάσης 3 μελέτης ALCYONE, η οποία έδειξε ότι ο συνδυασμός με δαρατουμουμάμπη μείωσε κατά 50% την πιθανότητα για πρόοδο νόσου ή θάνατο σε σχέση με τη συμβατική αγωγή μορτεζομίμητης, μελφαλάνης και πρεδνιζόνης. Αντίστοιχα με τα αποτελέσματα της προηγούμενης μελέτης, άνω του 90% των ασθενών εμφάνισαν ανταπόκριση, ενώ στο 22% δεν ανιχνεύτηκε ελάχιστη υπολειπόμενη νόσος με τον συνδυασμό των τεσσάρων φαρμάκων.