

ΑΡΘΡΟ

Μονοκλωνικά αντισώματα βελτιώνουν τη θεραπεία

Εξελίξεις στη θεραπεία του πολλαπλού μυελώματος

Πώς αντιμετωπίζονται η AL Αμυλοείδωση και η Μακροσφαιριναιμία του Waldenström

Από τους:

Ευστάθιο Καστρίτη,
καθηγητή Θεραπευτικής-
Παθολογίας-Ογκολογίας της
Ιατρικής Σχολής του ΕΚΠΑ

Ευάγγελο Τέρπο,
καθηγητή Θεραπευτικής-
Αιματολογίας της Ιατρικής
Σχολής του ΕΚΠΑ

Μελέτιο Α. Δημόπουλο,
πρύτανη του ΕΚΠΑ, καθηγητή
Θεραπευτικής-Αιματολογίας-
Ογκολογίας της Ιατρικής
Σχολής του ΕΚΠΑ

Οι εξελίξεις στη θεραπευτική αντιμετώπιση του πολλαπλού μυελώματος (ΠΜ) και άλλων πλασματοκυταρικών δυσκρασιών, τα τελευταία χρόνια, είναι καταγιστικές. Το πολλαπλούν μυελωμα είναι μια κακοήγης αιματολογική νόσος, που συνοδεύεται από καταστροφικές επιπλοκές, όπως βλάβες στα οστά, νεφρική ανεπάρκεια, αναιμία και λοιμώξεις λόγω ανοσοκαταστολής. Πολλαπλές αναλύσεις έχουν δείξει μια σημαντική βελτίωση στην έκβαση των ασθενών με τη νόσο στις ΗΠΑ, την Ευρώπη και την Ελλάδα. Αυτή η βελτίωση είναι αποτέλεσμα της εισαγωγής πολλαπλών νέων θεραπειών και συνδυασμών τους σε όλα τα στάδια της νόσου. Η προσθήκη νέων παραγόντων όπως είναι τα μονοκλωνικά αντισώματα έναντι του αντιγόνου CD38 των πλασματοκυττάρων σε ήδη πολύ αποτελεσματικούς συνδυασμούς (όπως ο συνδυασμός αναστολέα πρωτεασώματος, ανοσοτροποποιητικών και κορτιζόνης) βελτιώνουν την αποτελεσματικότητα της εισαγωγικής θεραπείας, που προηγείται της αυτόλογης μεταμόσχευσης. Η θέση της αυτόλογης μεταμόσχευσης στη θεραπεία του ΠΜ σε ασθενείς που είναι νεότεροι σε ηλικία παραμένει σημαντική, καθώς βελτώνει σημαντικά την έκβαση της νόσου. Σήμερα, ένα σημαντικό ποσοστό των ασθενών με ΠΜ μπορεί να πετύχει πολύ υψηλά ποσοστά πλήρων ανταποκρίσεων με μη ανιχνεύσιμη ελάχιστη

υπολειμματική νόσο, ειδικά μεταξύ αυτών που λαμβάνουν τα νεότερα σχήματα, κατόπιν αυτόλογη μεταμόσχευση και θεραπεία συντήρησης.

Αυτή η βαθιά ανταπόκριση της νόσου μεταφράζεται σε μακροχρόνιες υφέσεις και σημαντική αύξηση στην ολική επιβίωση με πολύ καλή ποιότητα ζωής. Επιπλέον, η αξιολόγηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία με νεότερες ευαίσθητες τεχνικές για την ανίχνευση της ελάχιστης υπολειμματικής νόσου σε ασθενείς με ευνοϊκά προγνωστικά χαρακτηριστικά της νόσου πιθανόν να επιτρέψει την προσαρμογή της έντασης της θεραπείας και της διάρκειάς της, όπως π.χ. τη διακοπή της μακροχρόνιας θεραπείας συντήρησης σε επιλεγμένους ασθενείς.

Σε ασθενείς που δεν είναι υποψήφιοι να λάβουν αυτόλογη μεταμόσχευση, λόγω ηλικίας ή συννοσηροτήτων, η προσθήκη των μονοκλωνικών αντισωμάτων έναντι του CD38 στη βασική θεραπεία με ανοσοτροποποιητικά φάρμακα και κορτικοειδή (λενβалиδομίδη και δεξαμεθαζόνη) οδηγεί σε σημαντική βελτίωση της έκβασης της νόσου και αύξηση της συνολικής επιβίωσης. Σήμερα, ασθενείς με ΠΜ που λαμβάνουν αυτές τις σύγχρονες θεραπείες έχουν πιθανότητα που ξεπερνά το 50% να μην εμφανίσουν υποτροπή της νόσου ακόμη και 5 χρόνια μετά την έναρξη της θεραπείας. Σημαντικές πρόοδοι έχουν γίνει στην αντιμετώπιση των υποτροπών της νόσου με την

ΕΛΕΓΧΟΣ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΑ



έγκριση νέων συνδυασμών αποτελεσματικών φαρμάκων, με διαφορετικούς μηχανισμούς δράσης. Οι συνδυασμοί αυτοί περιλαμβάνουν μονοκλωνικά αντισώματα (έναντι του CD38 ή του SLAMF7), δεύτερης γενιάς αναστολείς της πρωτεάσας και δεύτερης γενιάς ανοσοτροποποιητικά φάρμακα. Μονοκλωνικά αντισώματα συζευγμένα με τοξίνη που συνδέονται σε κύτταρα του ΠΜ που φέρουν το αντιγόνο BCMA στην επιφάνειά τους αποτελούν, πλέον, μια διαθέσιμη επιλογή για ασθενείς με ΠΜ σε υποτροπή μετά από πολλαπλές γραμμές θεραπείας.

Επιπλέον, φάρμακα με νέους μηχανισμούς δράσης (αναστολείς της εξορτίνης) που χορηγούνται με τη μορφή καπού δίνουν μία ακόμη επιλογή σε ασθενείς στους οποίους έχουν αποτύχει άλλες θεραπείες. Για μια σχετικά περιορισμένη ομάδα ασθενών με ΠΜ, με παρουσία της κυτταρογενετικής βλάβης t(11;14) στα κύτταρα της νόσου, μια επιπλέον επιλογή αποτελούν οι αναστολείς της πρωτεΐνης BCL2.

Οι σημαντικότερες εξελίξεις στη θεραπεία του ΠΜ, την τελευταία χρονιά, αφορούν στην εισαγωγή νεότερων ανοσοθεραπειών. Αυτές περιλαμβάνουν τις κυτταρικές θεραπείες με τροποποιημένα αυτόλογα T-λεμφοκύτταρα (CAR T-cells) και τα αμφιειδικά αντισώματα (bi-specific).

Τα CAR-T κύτταρα παρασκευάζονται από T-λεμφοκύτταρα του ασθενούς και τροποποιούνται ώστε να αναγνωρίζουν έναν στόχο που υπάρχει στην επιφάνεια των κακοήθων κυττάρων του μυελώματος (συνήθως είναι το αντιγόνο BCMA). Η χορήγηση των

αυτόλογων γενετικά τροποποιημένων T-λεμφοκυττάρων οδηγεί σε πολύ υψηλά ποσοστά ανταπόκρισης σε ασθενείς στους οποίους έχουν αποτύχει πολλαπλές προηγούμενες θεραπείες.

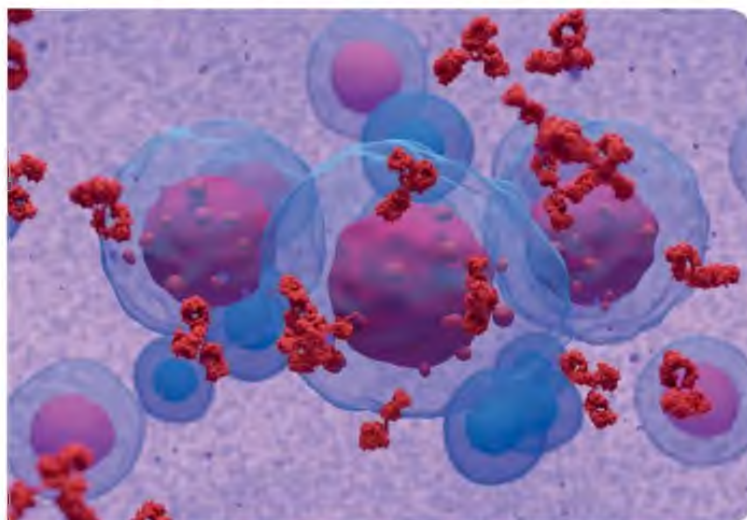
Όμως, αυτές οι θεραπείες συνοδεύονται και με ειδική τοξικότητα, που σχετίζεται με την ανεξέλεγκτη ενεργοποίηση των T-λεμφοκυττάρων, προκαλώντας συχνά σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών και, σπανιότερα, νευρολογικές επιπλοκές. Η χορήγηση των κυτταρικών θεραπειών απαιτεί σημαντικούς πόρους και εξειδικευμένα κέντρα για την παρασκευή και τη χορήγησή τους, καθώς και ειδικά μέριμνα για τη διαχείριση των επιπλοκών.

Τα αμφι-ειδικά αντισώματα (bi-specifics) συνδέουν και ενεργοποιούν τα T-λεμφοκύτταρα με τα κύτταρα του ΠΜ που φέρουν ένα συγκεκριμένο αντιγόνο στην επιφάνειά τους: αναγνωρίζουν δηλαδή ένα αντιγόνο (μία πρωτεΐνη) στην επιφάνεια των κυττάρων του ΠΜ και λειτουργούν σαν γέφυρα με τα T-λεμφοκύτταρα.

Τα αμφι-ειδικά αντισώματα αποτελούν μια σημαντική εξέλιξη, με υψηλά ποσοστά ανταπόκρισης. Υπό κλινική ανάπτυξη βρίσκεται ένας σημαντικός αριθμός τέτοιων αντισωμάτων, που συνήθως αναγνωρίζουν το αντιγόνο BCMA, αλλά επίσης και ένας αυξανόμενος αριθμός αμφι-ειδικών αντισωμάτων που αναγνωρίζουν διαφορετικά αντιγόνα (GPRC5D, FcRH5). Αυτό σημαίνει ότι αυξάνουν οι επιλογές σε περίπτωση αποτυχίας μιας θεραπείας.

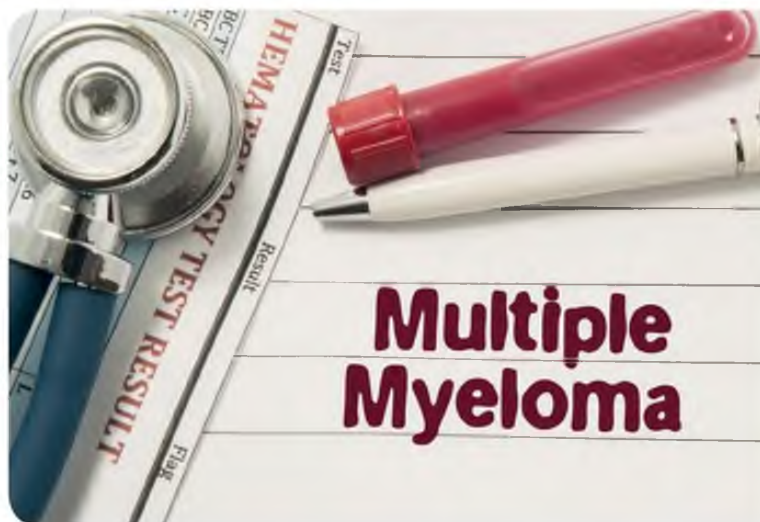
Όμως, και τα αμφι-ειδικά αντισώματα συνδέονται με ειδική τοξικότητα (όπως και στα

**Σύγχρονες
θεραπίες δίνουν
πιθανότητα που
ξεπερνά το 50% να
μην εμφανίσουν
υποτροπή της
νόσου ακόμη και
5 χρόνια μετά
την έναρξη της
θεραπείας.**





ΑΡΘΡΟ



Τα αμφι-ειδικά
αντισώματα
αποτελούν μια
σημαντική εξέλιξη,
με υψηλά ποσοστά
ανταπόκρισης.

CAR-T cells), κυρίως με σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών και σπανιότερα με νευρολογικές επιπλοκές. Τα αμφι-ειδικά αντισώματα δεν χρειάζονται ειδική παρασκευή για κάθε άρρωστο (όπως στις CAR-T θεραπείες) και θα μπορούν να χορηγούνται σε περισσότερα κέντρα.

AL Αμυλοείδωση

Στην πρωτοπαθή συστηματική AL Αμυλοείδωση τα πλάσματοκύτταρα δεν είναι τόσο πολλά ή με επιθετική συμπεριφορά όσο στο πολλαπλούν μυέλωμα. Όμως, η ανοσοσφαιρίνη που παράγουν σχηματίζει ινίδια αμυλοειδούς που επικάθονται σε ζωικά όργανα (καρδιά, νεφρούς, ήπαρ, περιφερικά νεύρα κ.λπ.). Η θεραπεία της νόσου βασίζεται σε φάρμακα που στοχεύουν τα κλωνικά πλάσματοκύτταρα που παράγουν τις ελεύθερες ελαφριές αλυσίδες και δημιουργούν το αμυλοειδές. Μέχρι πρόσφατα, δεν υπήρχε εγκεκριμένη θεραπεία για τη νόσο. Πλέον, ο συνδυασμός του μονοκλωνικού αντισώματος έναντι του αντιγόνου CD38 στην επιφάνεια των πλάσματοκυττάρων και αναστολέα πρωτεασώματος με ήπια χημειοθεραπεία σχεδόν τριπλασίασε το ποσοστό πλήρους αιματολογικής ύφεσης, διπλασίασε το ποσοστό των ασθενών που βελτίωσαν τη λειτουργική κατάσταση των προσβεβλημένων οργάνων και οδήγησε στην έγκριση του συνδυασμού από τον Αμερικανικό Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) και τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (EMA), ως την πρώτη εγκεκριμένη θεραπεία για τη νόσο.

Μακροσφαιριναιμία του Waldenström

Η Μακροσφαιριναιμία του Waldenström (MW) είναι μια σπάνια νεοπλασία των Β-λεμφοκυττάρων, που χαρακτηρίζεται από τη διήθηση του μυελού των οστών από κλωνικά λεμφοπλάσματοκύτταρα που παράγουν μονοκλωνική ανοσοσφαιρίνη IgM. Η θεραπευτική στρατηγική στη μακροσφαιριναιμία εξατομικεύεται, αλλά οι βασικές επιλογές είναι συνδυασμοί ανοσοθεραπείας (μονοκλωνικά αντισώματα έναντι του αντιγόνου CD20) με ήπια χημειοθεραπεία ή στοχευμένες θεραπείες με μικρά μόρια που δρουν σαν αναστολείς της τυροσινικής κινάσης του Bruton (BTK), χορηγούμενες καθημερινά και συνεχώς από το στόματος.

Η αποτελεσματικότητα και των δύο προσεγγίσεων είναι υψηλή ενώ νεότερης γενιάς αναστολείς της BTK φαίνεται να εμφανίζουν μικρότερη τοξικότητα. Μια νεότερη γενιά αναστολέων της BTK που συνδέονται με διαφορετικούς δεσμούς με την αντίστοιχη πρωτεΐνη είναι αποτελεσματική σε ασθενείς με μακροσφαιριναιμία που έχουν αντοχή ή κακή ανοχή στη θεραπεία με αναστολείς BTK πρώτης ή δεύτερης γενιάς. Οι αναστολείς της πρωτεΐνης BCL2, που αναστέλλει την απόπτωση των λεμφοκυττάρων της MW, αποτελούν μία επιπλέον νέα επιλογή για ασθενείς με ανθεκτική νόσο. Τέλος, όπως και σε άλλα λεμφώματα, βρίσκονται υπό εξέλιξη κλινικές δοκιμές με γενετικά τροποποιημένα T-λεμφοκύτταρα (CAR-Ts) με ενθαρρυντικά αποτελέσματα. •••