الصبر والتقدم في البحث عن علاج

15 نيسان 2021

إن تحقيق علاج للمايلوما هو ما يريده كل مريض ، وهو الهدف النهائي لجميع الباحثين في المايلوما. في عام 2012 ، أنشأ صندوق النقد الدولي مبادرة أبحاث البجعة السوداء (BSRI) بهدف وحيد هو البحث عن علاج. لقد تم إحراز تقدم كبير ، ولكن الأمر يستغرق وقتًا لمعرفة ما إذا كانت الغفوات الممتازة والعميقة ستستمر على المدى الطويل.

الدور المركزي لاختبار MRD (الحد الأدنى من المرض المتبقي)

كانت الخطوة الأولى لفريق BSRI هي إنشاء طرق موثوقة وحساسة لتقييم المستويات المنخفضة من المايلوما بعد علاج ناجح للغاية. كان الهدف الأولي هو تحقيق "MRD غير مكتشفة". وهذا يعني عدم وجود دليل على وجود الورم النقوي عند مستوى صفر من أصل مليون خلية يتم عدها في نخاع العظام بعد أن يتلقى المريض أفضل العلاجات الحالية. أصبحت طريقة التسلسل للاختبار (تسلسل الجيل التالي) متاحة ، وتم تطوير طريقة قياس التدفق الخلوي (تدفق الجيل التالي) من قبل فريق من الباحثين الإسبان في جامعة سالامانكا. كلاهما سمح بتوثيق هذا المستوى العميق من الاستجابة المعروف أنه يؤدي إلى حالات تعافي بارزة وتحسين البقاء على قيد الحياة لدى مرضى المايلوما.

إجراء تجارب العلاج

في نفس الوقت الذي كان يتم فيه تحسين الاختبار ، تم إطلاق التجارب السريرية لتقديم علاج حاسم للمرضى الذين يعانون من مرض مبكر: أولئك الذين يعانون من المايلوما المتعددة المشتعلة عالية الخطورة (HR SMM). أجرت الدكتورة ماريا فيكتوريا ماتيوس وزملاؤها في جامعة سالامانكا بإسبانيا تجربة CESAR حيث تلقى 90 مريضًا من مرضى HR SMM مزيجًا من carfilzomib و lenalidomide و dexamethasone (KRd) وزرع الخلايا الجذعية الذاتية (ASCT). سارت هذه التجربة بشكل جيد للغاية والآن بعد أربع سنوات ، لا يزال غالبية المرضى في مستوى "MRD غير المكتشف".

بالإضافة إلى ذلك ، تجري محاكمة مماثلة ، محاكمة ASCENT ، في الولايات المتحدة مع الدكتور شاجي كومار وأنا كمحققين رئيسيين. العلاج في هذه التجربة لمرضى HR SMM هو KRd + daratumumab (+/- ASCT) ولا يزال الاستحقاق مستمرًا. كما هو الحال مع تجربة CESAR ، كانت النتائج ممتازة.

الحاجة للصبر

هل يتم علاج المرضى في هذه التجارب؟ الخطوة التالية في هذا البحث هي البحث عن كثب عن أي دليل على وجود المايلوما في أي مكان في الجسم. باستخدام مسح PET / CT لكامل الجسم ، حقق عدد صغير من المرضى في هذه التجارب مستويات منخفضة من MRD وقد وُجد أنهم مصابون بالورم النخاعي في مواقع الأنسجة الرخوة خارج نخاع العظام الذي تم استخدامه في تقييمات اختبار MRD. أدى ذلك إلى إجراء بحث مكثف لإجراء اختبارات MRD الأكثر حساسية في عينات الدم والتي ستكون إيجابية بغض النظر عن مكان وجود المايلوما.

يتم الآن إحراز تقدم كبير ويمكن تحقيق الحساسية عند مستوى صفر من 100 مليون باستخدام منهجية جديدة لاختبار الدم. بالإضافة إلى ذلك ، تم إجراء اختبار حساس للغاية لمستويات بروتين المايلوما في الدم باستخدام نهج جديد لقياس الطيف الكتلي. مرة أخرى ، بعض المرضى في مستوى "MRD غير المكتشف" في نخاع العظام أثبتت نتائج إيجابية باستخدام تقنية قياس الطيف الكتلي. نظرًا لأن هؤلاء المرضى يظلون في حالة مغفرة ، فإن الوقت فقط هو الذي سيحدد ما سيحدث مع المتابعة المستمرة لمدة خمس سنوات وما بعدها.

بحث جديد يستكشف آليات المقاومة

اليوم ، ما زال حوالي نصف المرضى في كلا التجربتين في حالة تعافي ، مع إجراء اختبار سلبي باستخدام كل طريقة تحت تصرفنا. تحول التركيز الآن إلى المرضى الذين تبقى لديهم مستويات منخفضة جدًا من المايلوما. لماذا لم يتم استئصال خلايا الورم النقوي من خلال العلاج الناجح؟ ولماذا لا يزال هؤلاء المرضى في حالة هدوء دون تطور مرض جديد؟

نحن نتعلم المزيد والمزيد عن الآليات الجينية والجزيئية لمقاومة العلاجات الحالية. في بعض الحالات ، يتم تنشيط الجينات (تسمى تنشيط الكروماتين) وتسمح لخلايا الورم النقوي بالبقاء على قيد الحياة. تؤدي خلايا الورم النقوي أيضًا إلى ردود فعل مناعية لمنع التنظيف من خلال الاستجابة المناعية الطبيعية. تشارك العديد من الخلايا في هذه العملية. وهي تشمل الخلايا التائية ، التي يمكن أن تصبح "منهكة" ، ومن ثم الاستفادة من إدارة الخلايا التائية النشطة المهندسة والخلايا التائية CAR T ، للمساعدة في القضاء على خلايا الورم النقوي.

وتشارك خلايا أخرى ، مثل الخلايا الوحيدة أو الضامة (عادةً ، الخلايا الكاسحة التي تنظف الخلايا السرطانية أو أنواع أخرى من الخلايا أو الأنسجة التالفة). تتم إعادة برمجتها بحيث تصبح غير قادرة على قتل خلايا الورم النقوي ، ولكن بدلاً من ذلك تنتج مواد كيميائية تزيد من نمو المايلوما! معالجة هذه المشكلة ستكون مهمة.

بالإضافة إلى ذلك ، يتم استنفاد الخلايا التي تسمى "الخلايا القاتلة الطبيعية". يمكن أن تكون إعادة تعزيز قدراتهم المضادة للورم النقوي مفيدًا أيضًا. يدرس أعضاء فريق BSRI وغيرهم من الباحثين كل هذه الجوانب المختلفة للبيئة الدقيقة لتقييم الحلول الممكنة.

الحد الأدنى

تم إحراز تقدم كبير في تحقيق حالات تعافي طويلة الأمد وعميقة لنحو نصف المرضى في تجارب العلاج. لا يزال توثيق عدم وجود مرض متبقي يختبئ في مكان ما يمثل تحديًا. وبالتالي ، يلزم الصبر والمتابعة الأطول.

في المرضى الذين تبقى لديهم مستويات منخفضة من المايلوما ، نتعلم كيفية استئصال هذه الخلايا بشكل محتمل - إما مباشرة مع العلاج ضد خلايا الورم النقوي و / أو ضبط الاستجابة المناعية المضادة للورم النخاعي للتحكم أو القضاء على المرض المتبقي.

في غضون ذلك ، يمكن تقديم مجموعات جديدة من العلاج لجميع مرضى المايلوما يمكنها تحقيق استجابات عميقة للغالبية ومغفرات طويلة الأمد لعدد متزايد من المرضى. حتى المرضى الذين يعانون من مرض شديد الخطورة يمكنهم تحقيق نتائج أفضل إذا تم تحقيق مستوى الاستجابة "غير المكتشف MRD".

والخبر السار هو أن نهج Black Swan الذي يتبعه صندوق النقد الدولي يجلب مستوى من التفاؤل لجميع المرضى.