

# Geduld en vooruitgang in de zoektocht naar genezing

15 april 2021

Een genezing van myeloom bereiken is wat elke patiënt wil, en het is het uiteindelijke doel van alle myeloomonderzoekers. In 2012 heeft het IMF het [Black Swan Research Initiative](#) (BSRI) opgericht met als enig doel een remedie te zoeken. Er is grote vooruitgang geboekt, maar het kost tijd om te weten of uitstekende, diepe remissies op de lange termijn zullen aanhouden.

## Centrale rol van het testen op MRD (minimale restziekte)

Een eerste stap voor het BSRI-team was het ontwikkelen van betrouwbare, gevoelige methoden om lage niveaus van myeloom vast te stellen na een zeer succesvolle behandeling. Het oorspronkelijke doel was om "MRD onopgemerkt" te bereiken. Dat betekent nul bewijs van myeloom op een niveau van nul op een miljoen cellen die in het beenmerg worden geteld nadat een patiënt de huidige beste therapieën heeft gekregen. Een testmethode (next-generation sequencing) kwam beschikbaar, en een flowcytometrische methode (next-generation flow) werd ontwikkeld door een team van Spaanse onderzoekers aan de Universiteit van Salamanca. Beide maakten [documentatie mogelijk van dit diepe responsniveau](#) waarvan bekend is dat het leidt tot uitstekende remissies en verbeterde overleving bij myeloompatiënten.

## Genezingsproeven uitvoeren

Tegelijk met het verfijnen van het testen, werden klinische onderzoeken gestart om een beslissende behandeling te geven aan patiënten met een vroege ziekte: degenen met een hoog risico op smeulend multipel myeloom (HR SMM). Dr. María-Victoria Mateos en haar collega's aan de Universiteit van Salamanca in Spanje voerden de [CESAR-studie](#) uit waarbij 90 HR SMM-patiënten een combinatie van carfilzomib, lenalidomide en dexamethason (KRd) en een autologe stamceltransplantatie (ASCT) kregen. Deze proef verliep erg goed en nu vier jaar later bevindt de meerderheid van de patiënten zich nog steeds op dat "niet-gedeteteerde MRD" -niveau.

Bovendien wordt een soortgelijk proces, het [ASCENT-proces](#), uitgevoerd in de VS met Dr. Shaji Kumar en ikzelf als hoofdonderzoekers. De therapie in dit onderzoek voor HR SMM-patiënten is KRd + daratumumab (+/- ASCT) en [de opbouw is nog aan de gang](#). Net als bij de CESAR-studie waren de resultaten uitstekend.

## De behoefte aan geduld

Worden patiënten in deze onderzoeken genezen? De volgende stap in dit onderzoek is om nauwkeuriger te kijken naar enig bewijs van myeloom dat ergens in het lichaam achterblijft. Door gebruik te maken van PET / CT-scans van het hele lichaam, werd bij een klein aantal patiënten in deze onderzoeken lage MRD-waarden gevonden met myeloom in weke delen buiten het beenmerg dat werd gebruikt voor MRD-testevaluaties. Dit leidde tot intensief onderzoek naar nog meer zeer gevoelige MRD-testen in bloedmonsters die positief zouden zijn, ongeacht waar het myeloom zich bevindt.

Er wordt nu grote vooruitgang geboekt en een gevoeligheid van een niveau van nul op 100 miljoen kan mogelijk worden bereikt met een nieuwe bloedtestmethodologie. Bovendien zijn zeer gevoelige tests voor de myeloma-eiwitniveaus in het bloed geïntroduceerd met behulp van een nieuwe [massaspectrometrie benadering](#). Nogmaals, sommige patiënten op een "MRD niet-gedetecteerd" niveau in het beenmerg testten positief met deze massaspectrometrische techniek. Aangezien deze patiënten in remissie blijven, zal alleen de tijd uitwijzen wat er zal gebeuren met een voortdurende follow-up tot vijf jaar en daarna.

## Nieuw onderzoek verkent mechanismen van resistentie

Tegenwoordig blijft ongeveer de helft van de patiënten in beide onderzoeken in remissie, waarbij elke methode die we tot onze beschikking hebben, negatief wordt getest. De focus is nu gericht op die patiënten met nog zeer lage niveaus van myeloom. Waarom zijn deze myeloomcellen niet uitgeroeid door een anderszins succesvolle behandeling? En waarom zijn deze patiënten nog steeds in remissie zonder nieuwe ziekteprogressie?

We leren steeds meer over de genetische en moleculaire mechanismen van resistentie tegen huidige therapieën. In sommige gevallen worden genen geactiveerd ([chromatine-activering](#) genoemd) waardoor myeloomcellen kunnen overleven. Myeloomcellen veroorzaken ook [immunoreacties](#) om opruiming door de normale immuunrespons te voorkomen. Bij dit proces zijn veel cellen betrokken. Ze omvatten T-cellen, die "uitgeput" kunnen raken, vandaar het voordeel van het toedienen van gemanipuleerde, actieve T-cellen, CAR T-cellen, om myeloomcellen uit te roeien.

Andere cellen, zoals [monocyten of macrofagen](#) (normaal gesproken zijn dit cellen die kankercellen of andere soorten beschadigde cellen of weefsels opruimen) zijn hierbij betrokken. Ze worden opnieuw geprogrammeerd zodat ze geen myeloomcellen kunnen doden, maar in plaats daarvan chemicaliën produceren die de groei van myeloom verhogen! Het aanpakken van dit probleem zal belangrijk zijn.

Bovendien raken cellen die "natural killer-cellen" worden genoemd, uitgeput. Het kan ook nuttig zijn om hun antimyeloomcapaciteiten opnieuw te verbeteren. Leden van het BSRI-team en andere onderzoekers bestuderen al deze verschillende aspecten van de micro-omgeving om mogelijke oplossingen te beoordelen.

## Waar het op neerkomt

Er is grote vooruitgang geboekt bij het bereiken van langdurige, diepe remissies bij ongeveer de helft van de patiënten in de genezingsproeven. Het blijft een uitdaging om te documenteren dat er geen restziekte is die zich ergens verstopt. Daarom zijn geduld en een langere follow-up vereist.

Bij die patiënten met nog een laag myeloomgehalte, leren we hoe we deze cellen mogelijk kunnen uitroeien - ofwel rechtstreeks met therapie tegen de myeloomcellen en / of het afstemmen van de immuunrespons tegen myeloom om de resterende ziekte te beheersen of te elimineren.

In de tussentijd kunnen alle myeloompatiënten nieuwe combinaties van therapie worden aangeboden die diepe reacties kunnen bereiken voor een meerderheid en echt langdurige

remissies voor een steeds toenemend aantal patiënten. Zelfs patiënten met een ziekte met een hoger risico kunnen betere resultaten behalen als de respons op het "niet-gedetecteerde MRD"-niveau wordt bereikt.

Het goede nieuws is dat de Black Swan-aanpak van het IMF voor alle patiënten een niveau van optimisme teweegbrengt.