

Paciencia y progreso en la búsqueda de una cura

15 de abril de 2021

Lograr una cura para el mieloma es lo que todo paciente desea y es el objetivo final de todos los investigadores del mieloma. En 2012, el FMI estableció la Iniciativa de Investigación Black Swan (BSRI) con el único propósito de buscar una cura. Se ha logrado un gran progreso, pero se necesita tiempo para saber si se mantendrán remisiones excelentes y profundas a largo plazo.

Papel central de las pruebas de ERM (enfermedad mínima residual)

Un primer paso para el equipo de BSRI fue establecer métodos confiables y sensibles para evaluar los niveles bajos de mieloma después de un tratamiento muy exitoso. El objetivo inicial era lograr "MRD no detectado". Eso significa cero evidencia de mieloma a un nivel de cero de un millón de células contadas en la médula ósea después de que un paciente recibe las mejores terapias actuales. Se dispuso de un método de secuenciación de pruebas (secuenciación de próxima generación), y un equipo de investigadores españoles de la Universidad de Salamanca desarrolló un método de citometría de flujo (flujo de próxima generación). Ambos permitieron la documentación de este profundo nivel de respuesta que se sabe que conduce a remisiones sobresalientes y mejora la supervivencia en pacientes con mieloma.

Realización de ensayos de curación

Al mismo tiempo que se estaban perfeccionando las pruebas, se lanzaron ensayos clínicos para brindar un tratamiento decisivo a los pacientes con enfermedad temprana: aquellos con mieloma múltiple latente de alto riesgo (HR SMM). La Dra. María-Victoria Mateos y sus colegas de la Universidad de Salamanca en España llevaron a cabo el ensayo CESAR en el que 90 pacientes con SMM HR recibieron una combinación de carfilzomib, lenalidomida y dexametasona (KRd) y un trasplante autólogo de células madre (ASCT). Este ensayo fue muy bien y ahora, cuatro años después, la mayoría de los pacientes todavía se encuentran en ese nivel de "ERM no detectada".

Además, se está llevando a cabo un ensayo similar, el ensayo ASCENT, en los EE. UU. con el Dr. Shaji Kumar y yo como investigadores principales. La terapia en este ensayo para pacientes con HR SMM es KRd + daratumumab (+/- ASCT) y la acumulación aún está en curso. Al igual que con el ensayo CESAR, los resultados han sido excelentes.

La necesidad de paciencia

¿Se están curando los pacientes de estos ensayos? El siguiente paso en esta investigación es buscar más de cerca cualquier evidencia de mieloma remanente en cualquier parte del cuerpo. Mediante la exploración por PET / CT de cuerpo entero, se descubrió que una pequeña cantidad de pacientes en estos ensayos lograron niveles bajos de MRD que tenían mieloma en sitios de tejidos blandos fuera de la médula ósea que se utilizó para las evaluaciones de la

MRD. Esto condujo a una intensa investigación para pruebas de MRD aún más sensibles en muestras de sangre que serían positivas sin importar dónde se encuentre el mieloma.

Ahora se están logrando grandes avances y se puede lograr una sensibilidad a un nivel de cero de cada 100 millones con la nueva metodología de análisis de sangre. Además, se han introducido pruebas muy sensibles para los niveles de proteína de mieloma en la sangre utilizando un nuevo enfoque de espectrometría de masas. Una vez más, algunos pacientes con un nivel de "MRD no detectado" en la médula ósea dieron positivo con esta técnica de espectrometría de masas. Dado que estos pacientes permanecen en remisión, solo el tiempo dirá qué sucederá con el seguimiento continuo hasta cinco años y más.

Bu kaynak metin hakkında daha fazla bilgiEk çeviri bilgileri için kaynak metin gerekli

Una nueva investigación explora los mecanismos de resistencia

Hoy, aproximadamente la mitad de los pacientes en ambos ensayos permanecen en remisión, con pruebas negativas utilizando todos los métodos a nuestra disposición. La atención se ha centrado ahora en los pacientes con niveles muy bajos de mieloma remanente. ¿Por qué estas células de mieloma no han sido erradicadas por un tratamiento que de otro modo sería exitoso? ¿Y por qué estos pacientes todavía están en remisión sin progresión de la nueva enfermedad?

Estamos aprendiendo cada vez más sobre los mecanismos genéticos y moleculares de resistencia a las terapias actuales. En algunos casos, los genes se activan (lo que se denomina activación de la cromatina) y permiten que las células de mieloma sobrevivan. Las células de mieloma también desencadenan reacciones inmunes para evitar la limpieza por la respuesta inmunitaria normal. Muchas células están involucradas en este proceso. Incluyen células T, que pueden "agotarse", de ahí el beneficio de la administración de células T activas diseñadas, células CAR T, para ayudar a erradicar las células de mieloma.

Otras células, como los monocitos o macrófagos (normalmente, células depuradoras que limpian las células cancerosas u otros tipos de células o tejidos dañados) están involucradas. ¡Se reprograman para que no puedan matar las células del mieloma, sino que producen sustancias químicas que aumentan el crecimiento del mieloma! Abordar este problema será importante.

Además, las células llamadas "células asesinas naturales" se agotan. También puede ser útil volver a mejorar sus capacidades anti-mieloma. Los miembros del equipo de BSRI y otros investigadores están estudiando todos estos diferentes aspectos del microambiente para evaluar posibles soluciones.

Conclusión

Se ha logrado un gran progreso en el logro de remisiones profundas y duraderas para aproximadamente la mitad de los pacientes en los ensayos de cura. Documentar que no hay ninguna enfermedad residual escondida en algún lugar sigue siendo un desafío. Por lo tanto, se requiere paciencia y un seguimiento más prolongado.

En aquellos pacientes con niveles bajos de mieloma remanente, estamos aprendiendo cómo erradicar potencialmente estas células, ya sea directamente con terapia contra las células de mieloma y / o ajustando la respuesta inmune anti-mieloma para controlar o eliminar la enfermedad residual.

Mientras tanto, a todos los pacientes con mieloma se les puede ofrecer nuevas combinaciones de terapia que pueden lograr respuestas profundas para la mayoría y remisiones verdaderamente duraderas para un número cada vez mayor de pacientes. Incluso los pacientes con enfermedad de mayor riesgo pueden lograr mejores resultados si se logra el nivel de respuesta de “MRD no detectado”.

La buena noticia es que el enfoque Black Swan del FMI está brindando un nivel de optimismo a todos los pacientes.