

Pazienza E Progresso Nella Ricerca Di Una Cura

15 Aprile 2021

Raggiungere una cura per il mieloma è ciò che ogni paziente desidera ed è l'obiettivo finale di tutti i ricercatori sul mieloma. Nel 2012 la IMF ha istituito la Black Swan Research Initiative (BSRI) con l'unico scopo di cercare una cura. Sono stati compiuti grandi progressi, ma ci vuole tempo per sapere se a lungo termine saranno sostenute remissioni eccellenti e profonde.

Il Ruolo centrale del test per la MRD (malattia residua minima)

Il primo passo per il team BSRI è stato quello di stabilire metodi affidabili e sensibili per valutare bassi livelli di mieloma dopo un trattamento di grande successo. L'obiettivo iniziale era quello di ottenere "MRD undetected". Questo significa che non c'è nessuna prova di mieloma ad un livello di zero su un milione di cellule contate nel midollo osseo dopo che un paziente ha ricevuto le migliori terapie attuali. È diventato disponibile un metodo di sequenziamento di test (sequenziamento di nuova generazione) e un metodo citometria di flusso (flusso di nuova generazione) è stato sviluppato da un team di ricercatori spagnoli presso l'Università di Salamanca. Entrambi hanno consentito della documentazione di questo livello profondo di risposta noto per portare alle remissioni eccezionali e una migliore sopravvivenza nei pazienti affetti da mieloma.

Condurre Gli Studi Clinici

Allo stesso tempo, mentre i test erano in fase di perfezionamento, gli studi clinici sono stati lanciati per dare un trattamento risolutivo ai pazienti con malattia precoce: quelli con alto rischio smoldering mieloma multiplo (HR SMM). La dott.ssa María-Victoria Mateos e i suoi colleghi presso l'Università di Salamanca in Spagna hanno condotto lo [studio CESAR](#) in cui 90 pazienti con SMM HR hanno ricevuto una combinazione di carfilzomib, lenalidomide e desametasone (KRd) e un trapianto autologo di cellule staminali (ASCT). Questo studio è andato molto bene e ora, quattro anni dopo, la maggior parte dei pazienti sono ancora a quel livello di "MRD undetected".

Inoltre, uno studio simile, lo studio ASCENT, è stato condotto negli Stati Uniti con il Dr. Shaji Kumar e me stesso come ricercatori principali. La terapia in questo studio per i pazienti con HR SMM è KRd + daratumumab (+/- ASCT) e l'accumulo è ancora in corso. Come per lo studio CESAR, i risultati sono stati eccellenti.

La necessità di pazienza

I pazienti in questi studi stanno guarendo? Il prossimo passo in questa ricerca è esaminare più da vicino qualsiasi evidenza di mieloma che rimane in qualsiasi parte del corpo. Utilizzando la PET / CT, un piccolo numero di pazienti in questi studi raggiunto bassi livelli di MRD sono stati trovati per avere mieloma nei siti tessuti molli extramidollari che è stato utilizzato per le valutazioni MRD-test. Questo ha portato a un'intensa ricerca per test MRD ancora più sensibili in campioni di sangue che sarebbero risultati positivi non importa dove si trova il mieloma.

Si sta facendo grande progresso e la sensibilità a un livello di zero su 100 milioni può essere raggiunta con la nuova metodologia di analisi del sangue. Inoltre, il test molto sensibile ai livelli di proteine di mieloma nel sangue è stato introdotto utilizzando un nuovo [approccio di spettrometria di massa](#). Ancora una volta, alcuni pazienti a un livello di "MRD undetected" nel midollo osseo sono risultati positivi con questa tecnica di spettrometria di massa. Poiché questi pazienti rimangono in remissione, solo il tempo dirà cosa accadrà con un follow-up continuo fino a cinque anni e oltre.

La Nuova Ricerca Esplora I Meccanismi di Resistenza

Oggi, circa la metà dei pazienti in entrambi gli studi rimane in remissione, con test negativi utilizzando tutti i metodi a nostra disposizione. L'attenzione si è ora rivolta su quei pazienti con i livelli molto bassi di mieloma rimanenti. Perché queste cellule di mieloma non sono state eradicare da un trattamento altrimenti efficace? E perché questi pazienti sono ancora in remissione senza una nuova progressione della malattia?

Stiamo imparando sempre di più sui meccanismi genetici e molecolari di resistenza alle terapie attuali. In alcuni casi, i geni vengono attivati (chiamata attivazione della cromatina) e consentono alle cellule del mieloma di sopravvivere. Le cellule del mieloma attivano anche reazioni immunitarie per prevenire la pulizia dalla normale risposta immunitaria. Molte cellule sono coinvolte in questo processo. Includono le cellule T, che possono diventare "esaurite", beneficiano della somministrazione di cellule T attive e ingegnerizzate, cellule CAR T, per aiutare ad eradicare le cellule del mieloma.

Sono coinvolte altre cellule, come [monociti](#) o [macrofagi](#) (normalmente, cellule scavenger che puliscono le cellule tumorali o altri tipi di cellule o tessuti danneggiati). Vengono riprogrammati in modo che non siano in grado di uccidere le cellule del mieloma, ma producono invece sostanze chimiche che aumentano la crescita del mieloma! Affrontare questo problema sarà importante.

Inoltre, le cellule chiamate "cellule natural killer" si esauriscono. Può anche essere utile migliorare le loro capacità anti-mieloma. I membri del team BSRI e altri ricercatori stanno studiando tutti questi diversi aspetti del microambiente per valutare le possibili soluzioni.

Conclusione

Sono stati compiuti grandi progressi nel raggiungimento di remissioni profonde e durevoli per circa la metà dei pazienti nelle prove di cura. Documentano che non ci sono malattie residue che si nascondono da qualche parte rimane una sfida. Pertanto, sono necessari pazienza e follow-up più lungo.

In quei pazienti con bassi livelli di mieloma rimanenti, stiamo imparando come sradicare potenzialmente queste cellule - direttamente con la terapia contro le cellule del mieloma e / o sintonizzando la risposta immunitaria anti-mieloma per controllare o eliminare la malattia residua.

Nel frattempo, a tutti i pazienti affetti da mieloma possono essere offerte nuove combinazioni di terapia che possono ottenere risposte profonde per una maggior parte e remissioni veramente

durature per un numero sempre crescente di pazienti. Anche i pazienti con malattia ad alto rischio possono ottenere risultati migliori se viene raggiunto il livello di risposta "MRD undetected".

La buona notizia è che l'approccio del IMF Black Swan sta portando un livello di ottimismo per tutti i pazienti.