

المرضى الذين تم تشخيصهم حديثاً يسألون: ما هو المايلوما؟ ماذا يمكنني أن أتوقع؟ هل يمكن علاجه؟ كم من الوقت سأعيش؟ بينما نكافح للخروج من جائحة COVID-19 ، على الرغم من أننا نشهد نتائج مشجعة للغاية مع العديد من العلاجات المناعية الجديدة ، فقد حان الوقت لتقييم مستقبل مرضى المايلوما. المستقبل مشرق ، أكثر إشراقاً مما كان عليه في الماضي. ولكن كيف يُرجح أن يتطور العلاج ، ويمضي قدماً؟

تاريخ علاجات المايلوما

العلاج الكيميائي

لقد شاهدت الانتقال - من العلاج الكيميائي القديم إلى العلاجات البيولوجية المستهدفة الجديدة ، والآن ، إلى التأثير المحتمل للعلاجات المناعية الجديدة.

حتى أواخر التسعينيات ، كان العلاج الكيميائي - مثل العوامل المولكدة (ملفالان / سيكلوفوسفاميد) وأنتراسيكلين (vincalkaloids) و (Adriamycin®) (فينكريستين) - يستخدمان لعلاج المايلوما. كانت الاستجابات العميقة جداً نادرة وكانت هناك مخاوف بشأن كل من الآثار الجانبية العلاجية النموذجية وتطور سرطانات ثانية إضافية.

IMiDs ومثبطات البروتوزوم

كان إدخال الأدوية المعدلة للمناعة (IMiDs) ، بدءاً من الثاليدومايد في أواخر التسعينيات ومثبطات البروتوزوم بدءاً من VELCADE® (بورتيزوميب) خطوات رئيسية إلى الأمام. فجأة ، كان من الممكن تحقيق استجابات أعمق بكثير ، وكانت السميات مختلفة جداً ، على الرغم من أنها لا تزال تمثل تحدياً في كثير من الأحيان مثل الاعتلال العصبي.

لقد تعلمنا أن الستيريود ديكساميثازون - وخاصة باستخدام نظام جرعة منخفضة (مع جدول زمني مرة واحدة في الأسبوع) - عزز النتائج الإجمالية وكان جيد التحمل.

تعلمنا أيضاً أن مجموعات الأدوية الثلاثة مثل: Velcade (bortezomib) + REVLIMID® (lenalidomide) + dexamethasone (VRd) ، الجيل الثاني من (iMiD / dexamethasone) والتوليفة الدوائية من bortezomib و thalidomide (VTD و dexamethasone) (الذي يستخدم ثاليدومايد بدلاً من lenalidomide) حقق نتائج جيدة بشكل ملحوظ وأصبح المعايير الجديدة للرعاية ، مع تحسن متوسط البقاء على قيد الحياة بشكل مضاعف تقريباً - من 4 سنوات إلى أكثر من 7 سنوات ، خاصة إذا تم دمجه مع زرع الخلايا الجذعية الذاتية (ASCT).

كانت الجرعات العالية من الميلفالان (المستخدمة كجزء من ASCT) أول علاج ينتج عنه استجابات عميقة ، كما لاحظ البروفيسور تيموثي جون ماكلوين من مستشفى رويال مارسدن بجوار لندن في المملكة المتحدة خلال أواخر الثمانينيات وأوائل التسعينيات. كانت خيبة الأمل الكبيرة للبروفيسور ماكلوين ومرضاه هي حدوث الانتكاسات ، والحاجة إلى علاجات جديدة.

بالإضافة إلى ذلك ، علمنا أن العلاج الوقائي (الذي كان مصدر قلق للمفالان بسبب السرطانات الثانية) قد حسن النتائج حقاً ، خاصة مع العلاج المستمر Revlimid مع مخاطر أقل بكثير للإصابة بالسرطان الثاني. يستخدم Velcade (غالباً ما يستخدم جنباً إلى جنب مع Revlimid) أيضاً كنهج صيانة ، خاصةً للمرضى الذين يعانون من نتائج وراثية خلوية عالية الخطورة على عينات نخاع العظام من خلال التشوهات الموجودة في اختبار (Flourescent in Situ Hybridization (FiSH) لتحسين مدة الهدأة في إعداد الصيانة. يمكن أيضاً استخدام مثبطات البروتوزوم الأخرى بهذه الطريقة.

إدخال علاجات مناعية جديدة

بدأ إدخال العلاجات المناعية باختبار الجسم المضاد أحادي النسيلة المضاد لـ (Dara-38 daratumumab) (CD-38). بعد تحقيق نتائج ملحوظة في مرضى المايلوما المنكسرة / المقاومة للعلاج ، تم تقييم Dara بسرعة في جميع حالات العلاج - بما في ذلك كجزء من العلاج الأول.

أربعة أنظمة دوائية كانت الخطوة التالية هي تقييم القيمة المضافة لـ **dara** مع أنظمة **VRd** أو **VTd** أو أنظمة أخرى. أظهرت النتائج فوائد واضحة مع المجموعات المكونة من أربعة وكلاء ، وتنتظر نتائج التجارب العشوائية لتحديد ما إذا كان من الممكن إنشاء نظامي **Dara VRd** و **Dara VTd** كمعايير جديدة للرعاية.

الخبر السار الملحوظ بالنسبة للمرضى الذين تم تشخيصهم حديثاً هو أن الغالبية العظمى من المرضى يستجيبون جيداً لهذه الأنظمة الجديدة ويمكن أن يتوقعوا (مع توقع نتائج طويلة المدى باستخدام **D-Rd** و **VTd**) فترات مغفرة أولى طويلة في المتوسط في نطاق 10-7 سنوات أو ربما أكبر.

من المهم ملاحظة النتائج البارزة في تجربتين من تجارب علاج **Black Swan Research Initiative® (BSRI)** التي تم فيها استخدام **KYPROLIS (carfilzomib) + Revlimid (lenalidomide)** + ديكساميثازون (**KRd** ، باستخدام **Kyprolis** بدلاً من **Velcade**) بالإضافة إلى **Dara (ASCENT Trial)** وكذلك **(KRd + ASCT (CESAR Trial** وحقق نتائج ممتازة في المرضى الذين يعانون من الورم النقوي المتعدد المحترق عالي الخطورة (**HR SMM**) بما في ذلك المستويات العالية (60-70٪ أو أفضل) من سلبية **MRD** (عند مستوى 10 إلى 6 ناقص: صفر من أصل مليون خلية نخاع عظام محسوبة) .

هذه خطوات مهمة في البحث المستمر لتحقيق الشفاء لمرضى المايلوما. من الواضح أننا على وشك تحقيق هذا الهدف النبيل من خلال هذه الأساليب المركزة المكثفة. من الواضح أن المواد السمية والتكاليف التي يتكبدها استخدام عدد متزايد من الأدوية من أسباب القلق.

الدور القادم للعلاجات المناعية الجديدة بالإضافة إلى **CD 38** (مستضد على سطح خلايا المايلوما) ، توجد مستضدات مهمة أخرى موجودة ويتم التعبير عنها بقوة بشكل انتقائي على خلايا المايلوما ، بما في ذلك مستضد نضج الخلايا البائية (**BCMA**). أثبتت العلاجات الموجهة ضد **BCMA** أنها فعالة جداً ، بما في ذلك الأدوية المقترنة للأجسام المضادة (بيبلانتاماب) ؛ مستقبلات المستضد الكيميري (**CAR**) الخلايا التائية (حيث يتم تصميم الخلايا التائية المناعية للمريض لاستهداف **BCMA** على الورم النخاعي) والأجسام المضادة أحادية النسيلة ثنائية النوعية التي تربط **BCMA** مع **CD 3** على الخلايا التائية للمريض لتعزيز الهجوم ضد الورم النقوي.

كانت النتائج المبكرة في مرضى الورم النقوي المقاوم / الانتكاس إيجابية للغاية خاصة بالنسبة لخلايا **CAR T** ذات معدلات الاستجابة الإجمالية في نطاق 70 إلى أكثر من 90٪ مع الاستجابة العميقة جداً التي تم تحقيقها. كانت نتائج تجربة **CAR T (CAR T-1 (CARTITUDE-1** مشجعة بشكل خاص مع معدل استجابة إجمالي في عامين بنسبة 98٪.

استخدام العلاجات المناعية في المرض المبكر تتمثل الخطوة الطبيعية التالية في تقييم هذه العلاجات الواعدة جداً لدى المرضى في الأماكن التي تم تشخيصها مبكراً أو حتى حديثاً. كما هو الحال دائماً ، هناك توازن بين الفوائد عالية المستوى المتوقعة والسميات المحتملة أو الآثار الجانبية قصيرة أو طويلة المدى.

من تاريخ علاجات المايلوما ، كان لهذه المقايضات التأثير الأكبر على ما إذا كان النهج الجديد سيؤدي إلى نتائج محسنة دائمة. ومع ذلك ، هناك توقع كبير بأن العلاجات المناعية الجديدة سيكون لها تأثير كبير وربما تغير علاج المايلوما.

استنادًا إلى نتائج أنظمة التجارب CESAR و ASCENT المذكورة أعلاه ، في علاج المرضى الذين يعانون من HR SMM ، من المعقول جدًا توقع تأثير مهم مع CAR T وغيره من العلاجات المناعية الأحدث في هذا الإعداد ، وكذلك في المرضى الذين تم تشخيصهم حديثًا المايلوما المتعددة (NDMM).

من الجذاب بشكل خاص النظر في تأثير حقنة واحدة من خلايا CAR T مع أو بدون علاجات أخرى. هل سيقربنا هذا من الاستجابات العميقة المستمرة على مستوى MRD السلبي الذي قد يترجم إلى القضاء على الورم النقوي أو العلاج على المدى الطويل؟ من السابق لأوانه معرفة ذلك ، إلا أن التجارب التي تستخدم الخلايا CAR T لمرضى المايلوما الذين تم تشخيصهم حديثًا (بنتائج واعدة جدًا) جارية بالفعل في الصين ويتم التخطيط للعديد من التجارب الأخرى.

خلاصة القول

من المحتمل أن يأخذ علاج المايلوما قفزة كبيرة إلى الأمام مع إدخال علاجات مناعية جديدة في المرضى الذين يعانون من أمراض سابقة. إذا كان التسريب الفردي لخلايا CAR T المهندسة أو الاستخدام المستمر للعلاجات المناعية الأخرى يمكن أن ينتج فائدة دائمة ، فسيكون هذا حقًا قفزة نوعية إلى الأمام في إنتاج تقليص دائم - على الأرجح ، دون الحاجة إلى علاج صيانة إضافي أو مستمر. يمكن أن يكون التطور من إدخال العلاجات الكيميائية التقليدية منذ أكثر من 50 عامًا إنجازًا رائعًا ننتظره جميعًا بترقب بشغف. هذه بالتأكيد أخبار جيدة خلال هذه الأوقات الصعبة.