

El futuro de la atención del mieloma

21 de abril de 2022

Los pacientes recién diagnosticados preguntan: ¿Qué es el mieloma? ¿Qué puedo esperar? ¿Es tratable? ¿Cuánto tiempo viviré? Mientras luchamos por salir de la pandemia de COVID-19, aunque vemos resultados muy alentadores con muchas nuevas terapias inmunológicas, es un buen momento para evaluar el futuro de los pacientes con mieloma. El futuro es brillante, mucho más brillante que nunca en el pasado. Pero, ¿cómo es probable que evolucione el tratamiento en el futuro?

La historia de los tratamientos del mieloma

Quimioterapia

He sido testigo de la transición: de la quimioterapia tradicional a las nuevas terapias biológicas dirigidas y, ahora, al impacto potencial de las nuevas terapias inmunitarias. Hasta finales de la década de 1990, la quimioterapia, como los agentes alquilantes (melfalán/ciclofosfamida), las antraciclinas (Adriamycin®) y los vincalcaloides (vincristina), se usaban para tratar el mieloma. Las respuestas muy profundas fueron raras y hubo **preocupaciones sobre los efectos secundarios típicos de la quimioterapia y el desarrollo de segundos cánceres adicionales.**

IMiD e inhibidores del proteasoma

La introducción de **fármacos inmunomoduladores (IMiD)**, comenzando con la talidomida a fines de la década de 1990 y **los inhibidores del proteosoma** comenzando con VELCADE® (bortezomib), fueron grandes avances. De repente, se lograron respuestas mucho más profundas y las toxicidades fueron muy diferentes, aunque a menudo seguían siendo un desafío, como con la neuropatía.

Aprendimos que el esteroide dexametasona, especialmente usando un régimen de dosis baja (con un programa de una vez por semana), mejoró los resultados generales y fue bien tolerado.

También aprendimos que las combinaciones de tres medicamentos como: Velcade (bortezomib) + REVLIMID® (lenalidomida) + dexametasona (VRd, un iMiD/dexametasona de segunda generación) y la combinación de medicamentos de bortezomib, talidomida y dexametasona (VTd) (que usa talidomida en lugar de lenalidomida) produjo resultados notablemente buenos y se convirtió en el nuevo estándar de atención, con una supervivencia general promedio que mejoró casi el doble: de 4 años a más de 7 años, especialmente si se combina con trasplante autólogo de células madre (ASCT).

La dosis alta de melfalán (utilizado como parte del ASCT) fue el primer tratamiento que produjo respuestas profundas, según lo observado por el profesor Timothy John McElwain del Royal Marsden Hospital en las afueras de Londres en el Reino Unido a fines de la década de 1980 y principios de la de 1990. La gran decepción para el Prof. McElwain y sus pacientes fue que ocurrieron recaídas y se requirieron nuevas terapias.

Además, aprendimos que la terapia de mantenimiento (que había sido una preocupación con el melfalán debido a los segundos cánceres) realmente mejoró los resultados, especialmente con el tratamiento continuo con Revlimid con un riesgo mucho menor de segundos cánceres. Velcade (usado a menudo junto con Revlimid) también se usa como enfoque de mantenimiento, especialmente para pacientes con hallazgos citogenéticos de mayor riesgo en muestras de médula ósea a través de anomalías encontradas en una prueba de hibridación in situ fluorescente (FiSH) para mejorar la duración de la remisión en el entorno de mantenimiento. También se pueden usar otros inhibidores del proteasoma de esta manera.

Introducción de nuevas terapias inmunológicas

La introducción de terapias inmunológicas comenzó con la prueba del anticuerpo monoclonal anti-CD-38 daratumumab (dara). Tras el logro de resultados notables en pacientes con mieloma en recaída/resistente al tratamiento, dara se evaluó rápidamente en todas las situaciones de tratamiento, incluso como parte de la primera terapia.

Los resultados del ensayo MAIA representan un hito o punto de referencia porque las primeras remisiones de más de 4 años se lograron en el entorno de primera línea para pacientes no elegibles para ASCT usando la combinación de dara + Revlimid (lenalidomida) y dexametasona (D-Rd). Así, han surgido tres tripletes importantes para los pacientes recién diagnosticados: VRd, VTd y ahora, D-Rd. Isatuximab también está disponible como un anticuerpo monoclonal anti-CD-38 alternativo.

Regímenes de cuatro medicamentos

El siguiente paso ha sido evaluar el valor agregado de dara junto con VRd o VTd u otros regímenes. Los resultados han mostrado beneficios claros con las combinaciones de cuatro agentes y se esperan los resultados de los ensayos aleatorios para determinar si los regímenes Dara VRd y Dara VTd pueden establecerse completamente como **nuevos estándares de atención**.

La notable buena noticia para los pacientes recién diagnosticados es que la gran mayoría de los pacientes responden muy bien a estos nuevos regímenes y pueden esperar (mientras anticipan resultados a más largo plazo con D-Rd y VTd) largas primeras remisiones en promedio en el rango de 7 a 10 años. o quizás mayor.

Es importante tener en cuenta los resultados sobresalientes en dos ensayos de cura de Black Swan Research Initiative® (BSRI) en los que KYPROLIS® (carfilzomib) + Revlimid (lenalidomida) + dexametasona (KRd, usando Kyprolis en lugar de Velcade) más Dara (ensayo ASCENT) como así como KRd + ASCT (ensayo CESAR) han producido excelentes resultados en pacientes con mieloma múltiple latente de alto riesgo (HR SMM), incluidos niveles altos (60-70 % o mejores) de negatividad de MRD (en el nivel de 10 a menos 6: cero de un millón de células de la médula ósea contadas).

Estos son pasos importantes en la búsqueda continua para lograr la cura de los pacientes con mieloma. Claramente, estamos a punto de lograr este elevado objetivo con estos enfoques combinados intensivos. Las toxicidades, así como los costos incurridos por el uso de un número cada vez mayor de medicamentos, son obviamente motivos de preocupación.

El próximo papel de las nuevas terapias inmunológicas

Además del CD 38 (un antígeno en la superficie de las células de mieloma), hay otros antígenos importantes presentes y fuertemente expresados selectivamente en las células de mieloma, incluido el antígeno de maduración de células B (BCMA). Los tratamientos dirigidos contra BCMA han demostrado ser muy efectivos, incluidos los conjugados de anticuerpos y fármacos (belantamab); Células T receptoras de antígenos quiméricos (CAR) (donde las propias células T inmunitarias del paciente se modifican para atacar BCMA en el mieloma) y anticuerpos monoclonales biespecíficos que unen BCMA con CD 3 en las células T del paciente para mejorar el ataque contra el mieloma.

Los primeros resultados en pacientes con mieloma en recaída/resistente al tratamiento han sido muy positivos, especialmente para las células T con CAR, con tasas de respuesta generales en el rango del 70 a más del 90 %, consiguiendo una respuesta muy profunda. Los resultados del ensayo CARTITUDE-1 (CAR T) fueron especialmente alentadores, con una tasa de respuesta general a los 2 años del 98 %.

Uso de terapias inmunes en enfermedades más tempranas

El próximo paso natural es evaluar estas terapias muy prometedoras en pacientes en entornos de diagnóstico temprano o incluso recién diagnosticados. Como siempre, existe un equilibrio entre el beneficio esperado de alto nivel y las posibles toxicidades o efectos secundarios a corto o largo plazo.

Desde la historia de las terapias para el mieloma, estas ventajas y desventajas han tenido el mayor impacto sobre si un nuevo enfoque producirá mejores resultados duraderos. No obstante, existe una gran anticipación de que las nuevas terapias inmunológicas tendrán un gran impacto y tal vez transformen el tratamiento del mieloma.

Según los resultados de los regímenes de ensayo CESAR y ASCENT mencionados anteriormente, en el tratamiento de pacientes con HR SMM, es muy razonable esperar un impacto importante con CAR T y otras terapias inmunitarias más nuevas en este entorno, así como en pacientes con diagnóstico reciente. mieloma múltiple (MMND).

Es especialmente atractivo considerar el impacto de una sola infusión de células CAR T con o sin otras terapias. ¿Nos acercará esto a respuestas profundas sostenidas en el nivel negativo de MRD que pueden traducirse en una eliminación del mieloma a más largo plazo o en una cura? **Es demasiado pronto para saberlo, pero ya se están realizando en China ensayos que utilizan células CAR T para pacientes con mieloma recién diagnosticados (con resultados muy prometedores) y se están planificando muchos otros ensayos.**

La Conclusión

Es probable que la terapia del mieloma esté a punto de dar un gran paso adelante con la introducción de nuevas terapias inmunitarias en pacientes con una enfermedad anterior. **Si una sola infusión de células CAR T genéticamente o el uso continuo de otras terapias inmunitarias pueden producir un beneficio duradero, esto realmente será un gran avance en la producción de una remisión duradera, potencialmente, sin la necesidad de una terapia de mantenimiento adicional o continua.** La evolución desde la introducción de las terapias de quimioterapia tradicionales hace más de 50 años puede ser un logro notable que todos esperamos con ansiosa anticipación.

Esta es definitivamente una buena noticia durante estos tiempos difíciles.