

Будущие методы борьбы с множественной миеломы

21 апреля 2022 г.

Пациенты с недавно диагностированным заболеванием спрашивают: что такое множественная миелома? Чего следует ожидать? Лечится ли заболевание? Сколько он или она сможет прожить с этим заболеванием? Сейчас, это самое подходящее время обсудить будущие методы лечения множественной миеломы, особенно в то время, когда мы боремся с пандемией коронавируса и получаем весьма обнадеживающие новости о новых иммунных методах терапий. Нас ждёт светлое будущее. Как же будут развиваться эти методы борьбы с заболеванием?

История лечения множественной миеломы

Химиотерапия

Я был свидетелем перехода лечения от старой химиотерапии к новым направленным биологическим методам лечения. Сегодня я наблюдаю за потенциалом новых иммунных терапий. Вплоть до конца 1990-х годов для лечения миеломы применялись различные виды противоопухолевых средств при химиотерапии, такие как алкилирующие агенты (мелфалан/циклофосфамид), антрациклины (адриамицин®) и винкалкалоиды (винкристин). Очень редко удавалось избавиться от заболевания полностью. Были опасения по поводу типичных побочных эффектов от химиотерапии и развития вторичных злокачественных новообразований.

Противоопухолевые иммуномодуляторы (IMiDs) и ингибиторы протеасом

Внедрение иммуномодулирующих препаратов (IMiDs) с талидомида в конце 1990-х годов и ингибиторов протеасом, начиная с велкейд (бортезомиб), стало важным шагом продвижения вперёд. Внезапно после их внедрения удалось достичь полную ремиссию. Токсичность отличалась от химиотерапии, но были и отрицательные явления терапии, например, невропатия.

Мы узнали, что стероид дексаметазон, особенно при низкой дозе применения (один раз в неделю), улучшал общие результаты лечения и хорошо переносился пациентами.

Мы также узнали, что комбинации из трех препаратов, такие как: велкейд (бортезомиб) + ревлимид (леналидомид) + дексаметазон (iMiD/дексаметазон второго поколения) и комбинация бортезомиба, талидомида и дексаметазона (которая использует талидомид вместо леналидомида) оказались весьма эффективными в лечении заболевания и их стали использовать очень часто. При этом средняя общая выживаемость увеличилась почти вдвое, с 4 до более 7 лет, особенно в сочетании с трансплантацией аутологичных стволовых клеток (далее ауто-ТСК).

Высокая доза мелфалана (используемая в рамках ауто-ТСК) стала первой терапией с помощью, которой удалось излечить заболевание. Это заметил проф. Тимоти Джон МакЭлвейн из Королевской больницы Марсден в Великобритании в конце 1980-х - начале 1990-х годов. Большим разочарованием для проф. Макэлвейна и его пациентов стало то, что появились рецидивы и потребовались новые методы лечения.

Кроме того, мы узнали, что поддерживающая терапия (при использовании мелфалана вызывало беспокойство из-за повторного ракового новообразования) действительно улучшала результаты лечения. Улучшалось оно особенно при продолжающемся лечении Ревлимидом с гораздо более низким риском появления повторного рака. Велкейд (часто используемый вместе с ревлимидом) также используется в качестве поддерживающего лечения. Этот препарат используют для увеличения продолжительности ремиссии в условиях поддерживающей терапии для пациентов с цитогенетическими аномалиями высокого риска в образцах костного мозга по флуоресцентной гибридизации *in situ* (FiSH). Таким же образом можно использовать и другие ингибиторы протеасом.

Внедрение новых иммунных методов лечения

Внедрение иммунотерапии началось с тестирования даратумумаба моноклонального антитела к CD-38. После достижения замечательных результатов тестирования у пациентов с рецидивирующей/рефрактерной миеломы, данный препарат стали быстро внедрять в программу лечения. В том числе его стали применять на первой стадии терапии.

Результаты исследования MAIA являются образцово-показательными, поскольку продолжительность первых достигнутых ремиссий превышает 4 года. Исследование проводилось в рамках первой линии терапии на пациентах, не подходящих для ауто-ТСК, с использованием комбинации даратумумаб + ревлимид (леналидомид) и дексаметазон (далее D-Rd). Таким образом комбинации из трех препаратов: бортезомиба + леналидомида + дексаметазона (далее VRd), бортезомиб + талидомид + дексаметазон (далее VTd) и теперь D-Rd стали эффективными схемами лечения пациентов с недавно диагностированной болезнью. Изатуксимаб также доступен в качестве альтернативного моноклонального антитела к CD-38.

Схема из четырех препаратов

Следующим шагом была дополнительная оценка препарата даратумумаба (далее dara) в комбинации с VRd или VTd или другими лекарственными средствами. Комбинация из четырех препаратов оказалась успешной. Ожидаются результаты рандомизированного клинического исследования, чтобы окончательно определить можно ли использовать комбинацию Dara VRd и Dara VTd в виде нового стандартного лечения.

Замечательная новость для недавно диагностированных пациентом с миеломой заключается в том, что большинство испытуемых очень хорошо реагируют на эти новые схемы терапии. Можно ожидать (при предварительной оценке долгосрочных

результатов исследования с D-Rd и VTd) первые длительные ремиссии в среднем диапазоне 7, 10 или более лет.

Важно отметить отличные результаты двух исследований в научно-исследовательском проекте «Черный Лебедь». Кипролис (карфилзомиб) + ревлимиб (леналидомид) + дексаметазон (далее KRd, с использованием кипролиса вместо велкейда) плюс Dara (испытание ASCENT), а также KRd + ASCT (исследование CESAR) позволили получить отличные результаты лечения у пациентов с тлеющей миеломой высокого риска, включая негативность МОБ (чувствительность 10⁻⁶: ноль из миллиона подсчитанных клеток костного мозга) у большинства когорты испытуемых (60-70% или выше).

Это важные шаги в продолжающемся поиске средств для лечения пациентов с миеломой. Бесспорно, нам осталось немного для достижения этой цели с помощью вышеперечисленных интенсивных комбинированных подходов лечения. Однако есть беспокойство касательно токсичности и затрат при использовании большого количества лекарств.

Предстоящая роль новых иммунных методов лечения

В дополнение к CD 38 (антиген на поверхности клеток миеломы) существуют и другие важные антигены, присутствующие и селективно экспрессирующийся на клетках миеломы, включая В-клеточный антиген созревания (далее BCMA). BCMA таргетированное лечение множественной миеломы оказалось очень эффективным. В дополнении к ним можно упомянуть конъюгат антитело лекарственное средство (белантамаб); Т-клетки с химерным антигенным рецептором (CAR) (где собственные иммунные Т-клетки пациента сконструированы для борьбы с миеломой) и биспецифические моноклональные антитела, которые связывают BCMA с CD 3 на Т-клетках пациента для атаки клеток миеломы.

Ранние результаты исследования у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной миеломой были очень положительными, особенно для терапии Т-клетки с CAR с суммарной эффективностью лечения от 70 до более чем 90% и негативностью минимальной остаточной болезни. Особенно обнадеживающими были результаты исследования CARTITUDE-1 (Т-клетки с CAR), где спустя 2 года общая эффективность терапии составила 98%.

Использование иммунотерапии на ранних стадиях заболевания

Следующим шагом является оценка иммунотерапии на ранних стадиях терапии или у недавно диагностированных пациентов. Как правило, есть баланс между ожидаемой высокой эффективностью терапии и её краткосрочной или долгосрочной токсичностью/отрицательных эффектов.

Из истории лечения множественной миеломы можно сказать, что этот баланс плюсов и минусов предоставлял конкретный отчёт эффективности испытуемой новой терапии. Тем не менее есть большие надежды на то, что новые иммунные методы терапии станут уникальными и внесут свой незаменимый вклад в лечение заболевания.

Основываясь на результатах ранее упомянутых клинических испытаний CESAR и ASCENT, при лечении пациентов с тлеющей множественной миеломой высокого риска, а также пациентов с недавно диагностированным заболеванием вполне разумно ожидать положительных эффектов от терапии Т-клетки с CAR и других новых иммунных терапий.

Особенно интересно рассмотреть влияние однократной инфузии Т-клетки с CAR с другими видами терапий или без них. Позволит ли это избавиться от заболевания с негативным статусом минимальной остаточной болезни? Слишком рано делать какие-нибудь выводы, но в Китае уже проводятся клинические исследования с использованием Т-клетки с CAR на пациентах с недавно диагностированным заболеванием. Вместе с данным исследованием параллельно проводятся и множество других испытаний. Результаты исследования ожидаются быть многообещающими.

Итог

Вполне вероятно, что терапия миеломы сделает большой шаг вперед с введением новых иммунных методов лечения заболевания на пациентах с ранней стадией заболевания. Если однократная инфузия сконструированных Т-клеток с CAR или соответствующего использования других иммунных методов лечения может дать длительный положительный эффект, то это действительно будет существенным скачком в обеспечении длительной ремиссии. Возможно, данной ремиссии не потребуется дополнительная или постоянная поддерживающая терапия. Более 50 летняя эволюция с момента введения традиционной химиотерапии может стать замечательным достижением, которого мы все с нетерпением ожидаем.

Это определенно хорошая новость в эти трудные времена.