

Predikce léčebné odpovědi na moderní imunoterapie

Definice predikčních modelů pro racionalizaci terapie při mimořádně ceně je z dlouhodobého hlediska nevyhnutelná. Aktuálně se opíráme o obecně platná pravidla, jako je nepříznivá cytogenetika, extramedulární postižení či známky zánětlivého mikroprostředí (vysoký ferritin, CRP, LDH) (41–42). Více specifické markery pro predikci úspěšnosti léčby ale chybí. Imunoterapie a její moderní formy zejména jsou závislé na funkčním stavu a fenotypu aktivovaných T-lymfocytů i non-T-lymfocytů a dalších buněk imunitního systému. Prvotní práce již dokazují, že exhaustované T-lymfocyty jsou jednou z příčin selhání léčby či vzniku rezistence (43–44). Vysoká hladina solubilního BCMA antigenu (> 400 ng/ml) je předpokladem pro nedostatečný efekt anti-BCMA TCE či dokonce jejich primární rezistenci (45).

Minimální reziduální nemoc (MRD – minimal residual disease) – nový primární cíl pro klinické studie

Definice léčebné odpovědi u mnohočetného myelomu, resp. dosažení hluboké kompletní remise se vyvíjí v souladu s vysoce efektivní imunoterapií. Mezinárodní myelomová pracovní skupina (IMWG) v roce 2006 definovala jako kompletní remisi splnění negativní imunofixace séra a moče a současně méně než 5 % plazmocytů v kostní dřeni spolu s vymizením měkkotkáňové nádorové složky. Od roku 2016 bylo do mezinárodních kritérií zařazeno hodnocení minimální reziduální nemoci (MRD). Minimální reziduální nemoc charakterizuje velmi nízkou hladinu maligních buněk perzistujících i po dosažení kompletní remise konvenčními metodami. Zlatým standardem pro vyšetření MRD je kostní dřeň, analyzovaná senzitivními metodami s citlivostí zachytu jedné nádorové buňky z milionu. Nejpoužívanějšími technikami je průtoková cytometrie

(next-generation flowcytometry; NGF), která diferencuje normální a klonální patologické plazmatické buňky. Druhou metodou je sekvenování nové generace (next-generation sequencing; NGS), která detekuje a kvantifikuje přítomnost nádorového klonu ve vzorku kostní dřene (46).

Kompletní zhodnocení léčebné odpovědi kromě kostní dřene doplňují celotělové zobrazovací metody (PET/CT nebo DW-MRI – diffusion-weighted MRI). Hojně využívaným standardem je PET/CT vyšetření, které poskytuje cennou informaci o metabolické kompletní remisi především u rizikových pacientů s extramedulárními a paramedulárními ložisky. Slibnou minimálně invazivní metodou z periferní krve, která má potenciál v budoucnu sledování MRD z kostní dřene, je hmotnostní spektrometrie (mass spectrometry; MS) (47).

Je MRD jako primární cíl skutečně to, co potřebujeme k urychlení schvalování léčiv u mnohočetného myelomu?

Současná dostupná léčba prodlužuje pacientům s nově diagnostickým mnohočetným myelomem dobu do progresu nemoci na medián delší než 7 let. Délka remise onemocnění se prodlužuje i u pacientů léčených v relapsu, kdy medián očekávané další potřeby léčby přesahuje více než 3,5 roku. Je zjevné, že potřebujeme dřívější prognostický ukazatel, který je asociován s dobou do progresu nemoci a celkovým přežitím.

Dosažení negativní minimální reziduální nemoci jako příznivého nezávislého prognostického ukazatele bylo ověřeno ve více než 100 publikacích a třech metaanalýzách (48–51).

Stěžejní metaanalýza zahrnovala 93 publikací s 8098 pacienty. Ukázala, že při dosažení negativní MRD je relativní riziko progresu onemocnění nebo smrti sníženo o 67–68 % u pacientů, kteří jsou léčeni v první linii, u pacientů s relapsem o 66 %. Dosažení MRD negativity

Tab. 3. Léčebná odpověď u vybraných klinických studií s CAR T a bispecifickou protilátkou u RRMM a NDMM

	fáze	N	ORR %	≥ CR %	MRD negat. %	CAR T/ bsAb	RR/ ND
CART klinické studie							
Cartitude-1	1–2	97	97,9 %	82,5 %	93 %	cilta-cel	RR
Cartitude-4	3	208	84,6 %	73,1 %	60,6 %	cilta-cel	RR
KarMMa	2	128	73 %	33 %	26 %	ide-cel	RR
KarMMa-3	3	254	71 %	39 %	20 %	ide-cel	RR
bsAb klinické studie							
MajesTEC-1	1–2	165	63 %	39,4 %	26,7 %	teclistamab	RR
MajesTEC-2	1–2	17	94,1	64,7 %	NA	TecDP	RR
TRIMM-2	1–2	10	70 %	50 %	NA	TecDP	RR
MajesTEC-4	3	94	100 %	95 %	100 %	TecDR/TecDVR	ND
MajesTEC-5	1–2	49	100 %	100 %	100 %	Tec/TecR UL	ND
MagnetisMM-3	2	123	61 %	35 %	21 %	elranatamab	RR
MagnetisMM-20	1–2	12	100 %	75 %	NA	ElaKd	RR
MonumenTAL-1	1	232	73 %	53 %	69 %	talquetamab	RR
MonumenTAL-2	1	35	84 %	> 40 %	NA	TalP	RR
MonumenTAL-2	1		> 77 %	NA	NA	TalTec	RR
GO39775	1	167	44,3 %	25,7 %	61 %	cevostamab	RR
CAMMA 2	1–2	21	67 %	38 %	NA	cevostamab	RR
CAMMA 1	1	8	100 %	25 %	NA	CevoPd	RR

bsAb – bispecifická protilátka; Tec – teclistamab; D – daratumumab; P – pomalidomid; R – lenalidomid; Ela – elranatamab; Tal – talquetamab; Cevo – cevostamab; K – karfilzomib, d – dexametazon; RR – relaps/refrakterní; ND – nová diagnóza; UL – udržovací léčba; NA – neuvedeno