

Artur JURCZYSZYN<sup>1</sup>  
Magdalena OLSZEWSKA-SZOPA<sup>2</sup>

## Rola immunoterapii w leczeniu szpiczaka plazmocytoowego

### The place of immunotherapy in plasma cell myeloma treatment

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Hematologii Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków, Polska  
Kierownik:  
Prof. dr hab. med. *Aleksander B. Skotnicki*

<sup>2</sup>Oddział Kliniczny Hematologii, Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny, Wrocław, Polska  
Kierownik:  
Prof. dr hab. *Kazimierz Kulickowski*

#### Dodatkowe słowa kluczowe:

szpiczak  
immunoterapia  
szczepionki  
antygeny nowotworowe  
przeciwciała  
CAR T  
adoptywna terapia komórkowa limfocytami T

#### Additional key words:

myeloma  
immunotherapy  
vaccines  
neoplastic antigens  
immunoglobulins  
CAR T  
T-cell adoptive therapy

**Szpiczak plazmocytoowy jest drugim najczęstszym nowotworem układu krwiotwórczego. Leczenie tej choroby zmieniło się znacząco w ciągu ostatnich dwudziestu lat dzięki zastosowaniu w praktyce klinicznej nowych leków, takich jak inhibitory proteasomu oraz leki immunomodulujące. Wysiłki naukowców zmierzające ku lepszemu poznaniu prawidłowych mechanizmów nadzoru immunologicznego w szpiczaku doprowadziły do opracowania nowych strategii leczenia wymagających zaangażowania układu immunologicznego. Wiele z tych terapii ocenianych jest w badaniach klinicznych, które już zaczynają przynosić obiecujące wyniki. Prawdopodobnie po raz kolejny w ciągu ostatnich lat mamy zostać świadkami zmiany paradygmatu leczenia w tej chorobie. W artykule poglądowym przedstawiono w skrócie główne metody immunoterapii szpiczaka.**

#### 1. Wstęp

Szpiczak plazmocytoowy (szpiczak mnogiej, MM) jest schorzeniem wywodzącym się z komórek plazmatycznych odpowiadających za około 1% nowych zachorowań na nowotwory złośliwe i 10% wszystkich nowotworów układu krwiotwórczego. Występuje najczęściej u pacjentów w 6 i 7 dekadzie życia, mediana wieku w momencie zgłoszenia się do lekarza wynosi 67 lat [1]. Wprowadzenie nowych leków i terapii celowanych przyczyniło się istotnie do poprawy wyników leczenia. Nadal u nielicznych udaje się utrzymać długotrwałą remisję, jednak u większości pacjentów choroba nawraca i doprowadza do zgonu, zazwyczaj w wyniku pojawienia się klonu komórek opornych na leczenie. Od wielu lat immunoterapia w połączeniu z przeszczepieniem allogenicznym komórek macierzystych uważana jest za jedyną skuteczną metodę leczenia tej choroby. Niestety, przeszczepienia allogeniczne wiążą się z dużą śmiertelnością i pogorszeniem jakości życia ze względu na ryzyko rozwoju choroby „przeszczep przeciwko gospodarzowi” (ang. graft versus host disease, GVHD)[1]. Podjęto kilka prób powstrzymania rozwoju szpiczaka z wykorzystaniem różnych czynników immunomodulujących. W pracy poglądowej przedstawiamy obecny stan wiedzy na temat zaburzeń funkcji układu immunologicznego w szpiczaku plazmocytoowym i rozwoju różnych immunologicznych metod zwalczania tej choroby. Omawiamy kwestię aktualnych

**Plasma cell myeloma is the second most common haematological malignancy. The therapy in this disease has changed dramatically in recent twenty years due to new drugs implementation such as proteasome inhibitors and immunomodulatory drugs. Scientists' efforts made to better cognition of normal immune surveillance in myeloma led to the formulation of new treatment strategy including immune system involvement. Many of these therapies are being evaluated in clinical trials and the preliminary results are promising. Probably another time in the last year's we may witness paradigm revision in the plasma cell myeloma therapy. In the article we present essential, in our opinion, immunotherapy methods in myeloma.**

zastosowań leków immunomodulujących, przeciwciał monoklonalnych, autologicznych aktywowanych komórek NK i limfocytów T oraz zmodyfikowanych limfocytów T, różne strategie szczepień, a także zmieniającą się rolę inhibitorów punktu kontrolnego.

#### 2. Zaburzenia regulacji immunologicznej w szpiczaku plazmocytoowym

Obecnie powszechnie wiadomo, że u wszystkich pacjentów ze szpiczakiem plazmocytoowym chorobę poprzedza stadium znane jako gammapatia monoklonalna o niezidentyfikowanym znaczeniu (ang. monoclonal gammopathy of unknown significance, MGUS) [2]. Mechanizm progresji zmian nie ogranicza się wyłącznie do mutacji genetycznych w komórkach plazmatycznych, ale obejmuje również zmiany mikrośrodowiska szpiku kostnego, a co ważniejsze zanik nadzoru immunologicznego.

Szpiczak jest chorobą linii limfocytów B, ale zaburzenia jakościowe lub/i ilościowe dotyczyć mogą również limfocytów T [3]. W takich sytuacjach dochodzi do istotnego zmniejszenia bezwzględnej liczby komórek CD4, podczas gdy liczba limfocytów CD8 pozostaje prawidłowa, co prowadzi do zmniejszenia stosunku komórek CD4/CD8 [3]. Tak naprawdę, ubytek nowotworowo-swoistych limfocytów T należących do podzbiorów komórek CD4, CD8 i NK jest oznaką przekształcenia się MGUS w szpiczaka plazmocytoowego [4]. Równowaga między

Adres do korespondencji:

Artur Jurczyszyn  
Katedra i Klinika Hematologii CM UJ  
ul. Kopernika 17, 31-501 Kraków  
Tel. 12 424-76-00  
Tel./fax. 12 424-74-26  
e-mail: mmjrczy@cyf-kr.edu.pl

limfocytami T regulatorowymi (Treg) a limfocytami pomocniczymi T (Th17) jest niezbędna dla utrzymania odporności przeciwnowotworowej w szpiczaku plazmocytowym [5]. Limfocyty Treg odgrywają ważną rolę w zachowaniu tolerancji immunologicznej na własne antygeny i modulowaniu ogólnej odpowiedzi immunologicznej na czynniki zakaźne i komórki nowotworowe. Wydaje się, że u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym limfocyty Treg przyczyniają się do związanych ze szpiczakiem zaburzeń funkcji układu immunologicznego. Limfocyty Th17 chronią przed zakażeniami grzybiczymi i pasożytniczymi oraz uczestniczą w rozwoju reakcji zapalnej i procesie autoimmunizacji. Wzajemne oddziaływanie TGF- $\beta$  i IL-6, bardzo wyraźne w szpiczaku kostnym pacjentów ze szpiczakiem, może niekorzystnie wpływać na wytwarzanie limfocytów Th17 zarówno w sposób bezpośredni, jak i poprzez aktywację innych cytokin prozapalnych, i w ten sposób modulować przeciwnowotworową odpowiedź immunologiczną. Równowaga między limfocytami Treg a limfocytami Th17 wydaje się przechylać na korzyść limfocytów Th17 [6]. Czynnikiem zakłócającym jest IL-6, która indukuje rozwój linii Th17 a hamuje różnicowanie Treg [7]. Skutkiem tych procesów jest istotny niedobór odporności w szpiczaku plazmocytowym.

Zaburzenia regulacji immunologicznej w szpiczaku wpływają również na inne aspekty układu immunologicznego, zakłócając bezpośrednio prezentację antygenów oraz zwiększając aktywność antygenów hamujących, co przyczynia się do wystąpienia zjawiska „ucieczki immunologicznej” i sprzyja wzrostowi klonów nowotworowych. Jeśli chodzi o prezentację antygenów, szczegółowe badania dotyczące różnych aspektów biologii komórek dendrytycznych (DC) dały rozbieżne wyniki. W niektórych badaniach stwierdzono zaburzenia komórek dendrytycznych krwi obwodowej, takie jak zmniejszenie liczby monocytów, plazmocytoïdowych komórek dendrytycznych (pDC) i mieloidowych komórek dendrytycznych (mDC) krążących we krwi obwodowej, niższą ekspresję cząsteczek kompleksu zgodności tkankowej (MHC) klasy II (HLA-DR) i cząsteczek kostymulujących (CD40, CD80), a także zmniejszenie alloreaktywności w stosunku do limfocytów, zwłaszcza w warunkach zahamowania aktywności IL-6 [8]. W innych badaniach we krwi obwodowej i szpiczaku kostnym pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym wykazano obecność komórek dendrytycznych pozornie prawidłowych zarówno pod względem fenotypowym, jak i czynnościowym, i zasugerowano, że do opisanych wcześniej zaburzeń przyczynia się mikrośrodowisko nowotworu. Wskazuje na to podwyższony poziom IL-6 i VEGF w szpiczaku kostnym u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, który prowadzi do zahamowania procesu indukcji i dojrzewania komórek dendrytycznych [9]. Ciekawy jest również fakt wykrycia przeciwciał swoistych wobec szpiczaka skierowanych przeciwko antygenom nowotworowym (np. SOX2) w wyższych stężeniach u pacjentów z MGUS niż u chorych ze szpiczakiem plazmocytowym [6]. Bezpośrednie skutki zmian w układzie immunologicznym można zaobser-

wować w warunkach klinicznych w postaci zwiększenia ryzyka rozwoju zakażeń u pacjentów ze szpiczakiem. Kristinsson i wsp. w badaniu populacyjnym wykazali, że nawet w stadium przedklinicznym, czyli MGUS, ryzyko rozwoju zakażeń, zarówno bakteryjnych, jak i wirusowych, było dwukrotnie większe w okresie obserwacji wynoszącym 5 i 10 lat [10].

### 3. Immunoterapia w szpiczaku plazmocytowym

W standardowym leczeniu szpiczaka plazmocytoewego stosuje się chemioterapię dawkami typowymi a u młodszych chorych przeszczepienie komórek macierzystych krwi obwodowej. Coraz większą rolę odgrywają tak zwane nowe leki: inhibitory proteasomu oraz leki immunomodulujące (IMiDs), które zwykle podaje się w skojarzeniu z kortykosteroidami lub/i innymi chemioterapeutykami. To leczenie radykalnie zmieniło przebieg choroby oraz czas przeżycia. Jednak choroba wciąż jest nieuleczalna i u większości pacjentów nawrót jest nieunikniony. Przez 30 lat immunoterapia w postaci allogenicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ang. allogeneic stem cell transplantation, allo-SCT) była jedyną metodą leczenia umożliwiającą uzyskanie długotrwałej całkowitej remisji i możliwość wyleczenia w szpiczaku plazmocytowym [11]. Efekt leczniczy przypisywano reakcji „przeszczep przeciwko szpiczakowi” w myśl zasady, że układ immunologiczny może wyeliminować klon nowotworowy. Niestety ograniczona skuteczność kliniczna spowo-

dowana jest głównie brakiem przewidywalnej odpowiedzi na leczenie, a także powikłaniami zabiegu, w tym wysoką śmiertelnością związaną z leczeniem [12,13].

Zbadano kilka nowatorskich sposobów wzmocnienia zwalczania szpiczaka przez układ immunologiczny i pobudzenia reakcji „gospodarz przeciwko szpiczakowi”, które mogą przynieść korzyść u większości chorych z tym nowotworem. Dalsza część artykułu poświęcona jest omówieniu immunoterapii jako obiecującej strategii zwalczania klonów nowotworowych w szpiczaku plazmocytowym, ze szczególnym uwzględnieniem następujących trzech mechanizmów (Ryc. 1):

(1) Odwracalne porażenie funkcji immunologicznej indukowane przez nowotwór a Leki immunomodulujące (np. IMiDs).

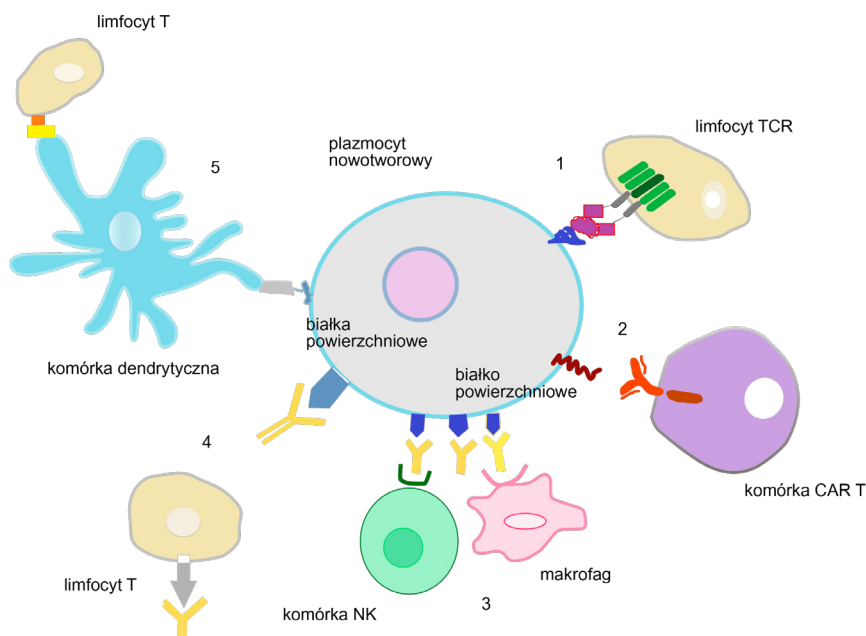
b Blokując cząsteczki hamujące lub przeciwnie, aktywując cząsteczki stymulujące, leki te mają wzmacniać istniejącą przeciwszpiczakową odpowiedź immunologiczną (np. inhibitory immunologicznego punktu kontrolnego).

c Cytokiny (np. interferon i GM-CSF, siltuksymab, przeciwciała anti-IL-6 oraz ALT-803, agonista interleukiny 15).

(2) Pobudzenie swoistej wobec szpiczaka odpowiedzi immunologicznej

a Szczepionki przeciwszpiczakowe (np. oparte na komórkach dendrytycznych, przeciwciała peptydowe).

b Adoptywny transfer własnych limfocytów T (ang. Adoptive T Cell Transfer, ACT)



Rycina 1

Przykładowe mechanizmy immunoterapii w szpiczaku plazmocytowym:

1. Transgeniczne limfocyty T TCR
2. Limfocyty T posiadające chimeryczny receptor antygenowy
3. Przeciwciała lecznicze
4. Inhibitory immunologicznego punktu kontrolnego (oś PD-1/PD-L1)
5. Szczepionki.

Representative immunotherapy mechanisms in plasma cell myeloma:

1. Transgenic T lymphocytes TCR
2. Chimeric antigen receptor T-cell based therapy, CART
3. Therapeutic immunoglobulines
4. Anti-PD-L1 and anti-PD-1 agents
5. Vaccines.

(zmodyfikowane genetycznie limfocyty T, dla których punktem uchwytu są różne antygeny szpiczakowe, np. limfocyty T zawierające chimeryczny receptor antygenowy [CAR] wykorzystujące BCMA i CD-19 lub komórki TCR zmodyfikowane w celu ukierunkowania na antygen NY-ESO-1).

(3) Wybiórcza eliminacja klonu nowotworowego

a Przeciwciała monoklonalne (np. daratumumab, przeciwciało anty-CD38 i elotuzumab, przeciwciało przeciwko SLAMF7).

### 3.1. Leki immunomodulujące (ang. Immunomodulatory Drugs, IMiDs)

IMiDs to klasa leków, które wpływają bezpośrednio na komórki szpiczaka plazmacytowego i mikrośrodowisko szpiku kostnego, modulując aktywność cytokin, hamując proces angiogenezy i zwiększając liczbę komórek efektorowych układu immunologicznego (limfocyty T, komórki NK i NK-T) oraz wzmacniając ich funkcję. Wykazano niedawno, że interakcja IMiDs z cereblonem, elementem ligazy ubikwitynowej odpowiedzialnym za wiązanie z substratem, ma decydujące znaczenie w przypadku bezpośredniej reakcji cytotoksycznej oraz działań związanych z układem immunologicznym [14]. Od cereblonu zależy kostymulacja limfocytów T przez lenalidomid lub pomalidomid, w której uczestniczą dwa czynniki transkrypcyjne znajdujące się za miejscem startu transkrypcji (ang. downstream transcription factors) - Ikaros (IKZF1) i jego paralog Aiolos (IKZF3) [14]. Lenalidomid i pomalidomid hamują również proliferację limfocytów Treg. Wykazano, że poza wpływem na limfocyty T, IMiDs wzmacniają cytotoksyczność komórkową komórek NK zależną od przeciwciał (ang. antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC) poprzez zwiększenie ekspresji FasL i granzymu B w komórkach NK [15]. Dzięki tym właściwościom IMiDs stanowią doskonałe uzupełnienie klinicznego dzia-

łania przeciwciał monoklonalnych (mAb) oraz terapii komórkowych opartych na komórkach układu immunologicznego [16]. Synergistyczny efekt zastosowania takich skojarzeń omówiono dokładniej poniżej.

### 3.2. Strategie szczepień

Opracowano dwie odrębne metody szczepień. Pierwsza polega na zastosowaniu szczepionek peptydowych. Wprowadzone jako pierwsze białka idiotypowe (ang. idotype proteins, Id), chociaż same w sobie stanowiły interesującą koncepcję, nie spełniły pokładanych w nich nadziei, prawdopodobnie ze względu na ich słabe właściwości immunogenne, a także niski poziom ekspresji na powierzchni komórek plazmatycznych [17]. Starano się zwiększyć immunogenność tych białek poprzez zastosowanie hemocyjaniny Megathura Crenulata (ang. keyhole limpet hemocyanin, KLH), czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (ang. granulocyte macrophage colony stimulating factor, GM-CSF), fragmentów toksoidu tężcowego i komórek dendrytycznych. W przypadku białek idiotypowych, w badaniach dotyczących oceny korzyści związanych ze stosowaniem komórek dendrytycznych pulsowanych białkiem idiotypowym otrzymywanych z komórek macierzystych CD34 wykazano dobrą tolerancję i bezpieczeństwo u 11 pacjentów, ale u około połowy z nich odpowiedź biologiczna była słaba, przy czym u niektórych obserwowano nasilenie odpowiedzi komórkowej, a u jeszcze mniejszej liczby aktywność limfocytów T [18]. W badaniu fazy II, w którym oceniano stymulację komórek dendrytycznych ex vivo białkami idiotypowymi (Mylovenge) w sposób podobny, jak w przypadku dopuszczonego do obrotu przez Urząd ds. Rejestracji Żywności i Leków (FDA) w Stanach Zjednoczonych leku stosowanego w raku gruczołu krokowego sipuleucel (Provenge), wykazano wydłużenie całkowitego czasu przeżycia niemal o 2 lata, chociaż badanie miało pewne ograniczenia

[19]. Wciąż trwają badania z zastosowaniem aktywnych szczepionek peptydowych z białkiem Id w różnej postaci, na przykład w formie komórek dendrytycznych pulsowanych białkiem idiotypowym i metaloproteiny KLH-Id. (Tab. I).

Z drugiej strony, w badaniach przedklinicznych udało się uzyskać odpowiedź komórkową dzięki identyfikacji antygenów związanych z nowotworem, takich jak MAGE, NY-ESO1, WT-1, RHAMM-R3 i XBP-1 i wykorzystaniu ich indywidualnie lub w skojarzeniu jako punktów uchwytu dla immunoterapii. W warunkach klinicznych wykazano wstępnie możliwość zastosowania szczepionek zawierających pojedynczy peptyd, które wywołują odpowiedź immunologiczną, mają niewiele działań niepożądanych, ale ich wpływ na kontrolę choroby jest niewielki [20]. Szczególne zainteresowanie budzi mieszanka fragmentów peptydów wykazujących silną ekspresję na komórkach szpiczaka. W badaniu przedklinicznym w wyniku zastosowania peptydów XBP-1, CD138 i CS1 jako immunogenów z limfocytów T pochodzących od pacjentów ze szpiczakiem otrzymano peptydowo-swoiste cytotoksyczne limfocyty T [21]. Niedawno udało się to powtórzyć z komórkami pozyskanymi od pacjentów z bezobjawową „tłącą” postacią szpiczaka (ang. smoldering myeloma), u których wykazano także zwiększenie podzbioru efektorowych komórek pamięci CD8 wskazujące na potencjalnie trwałą odpowiedź [22]. Obecnie prowadzone są badania dotyczące zastosowania aktywnych szczepionek peptydowych zawierających antygeny WT1, hTERT, MAGE-A3 z NY-ESO-1, MAGE-A3 z AS15 i MUC1 (Tab. I). Próby wzmocnienia immunogenności tych szczepionek poprzez skojarzenie z terapią limfocytami T nie dały pozytywnych wyników klinicznych, pomimo imponującej odpowiedzi immunologicznej.

W drugiej metodzie szczepień wykorzystano technikę fuzji komórek dendrytycznych z komórkami szpiczaka (DC/MM). Jej

Tabela I

Wybrane antygeny związane z nowotworem oceniane w badaniach klinicznych.

Selected tumor-associated antigens studied in clinical trials.

Warunki	Cel TAA	Platforma/leczenie uzupełniające	Faza	Status	Identyfikator
Szpiczak plazmacytowy (ISS I,II,III)	WT1	ASCT	Nie podano	R	NCT01827137
Szpiczak w stadium zaawansowanym	hTERT	ASCT	I/II	U	NCT00834665
Szpiczak wysokiego ryzyka	MAGE-A3 i NY-ESO-1	DTPACE z ASCT	II/III	C	NCT00090493
Różne nowotwory	NY-ESO-1	Rezykwimod i (lub) Poli-ICLC	I/II	C	NCT00948961
Szpiczak objawowy w stadium zaawansowania I,II,III wg ISS	MAGE-A3 i AS15	Po ASCT	I	ONR	NCT01380145
Szpiczak we wczesnym stadium zaawansowania (stadium I wg ISS)	Id (DC)	n/a	I	C	NCT00988312
Szpiczak w późnym stadium zaawansowania (stadium II, III wg ISS)	DC pulsowane Id	Tandem auto-/allo-SCT	I/II	C	NCT00186316
Szpiczak plazmacytowy leczony przez ponad 12 miesięcy	Id-KLH	ASCT z zast. limf. T aktywowanych CD3/CD28	II	R	NCT01426828
Szpiczak plazmacytowy	MUC1	GM-CSF	II	W	NCT00162500
Różne nowotwory	MUC1	hGM-CSF	I/II	C	NCT01232712

TAA (tumor associated antigen) = antygen związany z nowotworem; ASCT (autologous stem cell transplantation) = autologiczny przeszczep komórek macierzystych; R (recruiting) = rekrutacja pacjentów; U (unknown) = nieznan; C (completed) = zakończone; ONR (ongoing, not recruiting) = w toku, rekrutacja zakończona; W (withdrawn prior to enrollment) = odwołane przed włączeniem pacjentów do badania; n/a (not applicable) = nie dotyczy.



zaletą jest zdolność prezentacji przez DC kilku antygenów w organizmie gospodarza [23]. Zastosowanie komórek hybrydowych uzyskanych w wyniku fuzji DC/MM oceniano w badaniach klinicznych fazy I/II [24,25]. W obydwu badaniach szczepionki zawierające komórkę hybrydową DC/MM były dobrze tolerowane i pobudzały odporność swoistą wobec nowotworu, co wykazano na podstawie ekspansji reaktywnych limfocytów CD4 i CD8 oraz aktywacji wytwarzania przeciwciał nowotworowo-swoistych. W drugim badaniu podanie komórek hybrydowych DC/MM we wlewie 100 dni po przeszczepie spowodowało zmniejszenie liczby limfocytów T regulatorowych. U 1/4 pacjentów z częściową odpowiedzią (ang. partial response, PR) przed szczepieniem po zastosowaniu wyżej wymienionego leczenia stwierdzono odpowiedź całkowitą (ang. complete response, CR), co wskazuje na możliwość eliminacji minimalnej choroby resztkowej (ang. minimal residual disease, MRD) w wyniku pobudzenia przez szczepionkę odpowiedzi immunologicznej [26].

### 3.3. Leczenie przeciwciałami

Opracowanie skutecznych cytotoksycznych przeciwciał monoklonalnych (mAb) przeznaczonych do stosowania w leczeniu szpiczaka plazmocytozy utrudnia brak docelowych cząsteczek wykazujących wyraźną konstytutywną ekspresję na nowotworowych komórkach plazmatycznych. W badaniach prowadzonych na początku XXI wieku stwierdzono zaledwie minimalną aktywność rytyksymabu, przeciwciała anti-CD20 wykazującego ekspresję na 20% komórek plazmatycznych. Następnie zbadano kilka innych przeciwciał monoklonalnych (przeciwko CD40, IGF-1R, CD56, CS1, CD138, CD74, IL-6R, CD38, TRAIL-R1).

#### 3.3.1. Elotuzumab; przeciwciała anti-CS1 (SLAMF7)

CS-1 jest glikoproteiną przezbłonową wykazującą ekspresję na błonie komórkowej prawidłowych i nowotworowych komórek plazmatycznych, a także na komórkach NK [26]. Elotuzumab, przeciwciała należące do klasy IgG1 skierowane przeciwko CS1, cechuje się w warunkach *in vitro* znaczną aktywnością wobec komórek szpiczaka, powodując ich śmierć w mechanizmie cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ang. antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC), przy czym ten sam receptor wykorzystuje do aktywacji komórek NK [26,27]. To przeciwciała nie działa w mechanizmie cytotoksyczności zależnej od dopełniacza (ang. complement dependent cytotoxicity, CDC) [28]. We wstępnym badaniu fazy I prowadzonym z zastosowaniem jednego związku nie stwierdzono aktywności klinicznej u leczonych wcześniej intensywnie pacjentów [29], aczkolwiek w przypadku podawania elotuzumabu w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem uzyskano obiektywną odpowiedź kliniczną u 82% pacjentów z nawrotem choroby, u których wcześniej stosowano średnio trzy programy leczenia; po upływie 16,4 miesiąca obserwacji kontrolnej wciąż nie osiągnięto mediany czasu do progresji choroby [30]. Ostatnio, w zakrojonym na

dużą skalę badaniu fazy III (ELOQUENT-2), w którym wzięło udział 600 pacjentów z nawrotnym szpiczakiem plazmocytozy, potwierdzono skuteczność skojarzonej terapii elotuzumabem i lenalidomidem podawanym w połączeniu z deksametazonem w porównaniu z leczeniem samym lenalidomidem z deksametazonem; czas przeżycia wolny od progresji choroby wyniósł 1 rok i 2 lata odpowiednio u 68% i 41% chorych (w porównaniu z 57% i 27% w grupie kontrolnej) [31]. Wykazano również działanie elotuzumabu u pacjentów z cechami wysokiego ryzyka cytogenetycznego, takimi jak t(4;14) i del(17p), a także, w mniejszym zakresie, +1q21 [31]. Należy też zauważyć, że nawet jeśli w tym badaniu dopuszczalne było wcześniejsze leczenie lenalidomidem, stosowano je tylko u 10% pacjentów włączonych do badania. Także w badaniach z zastosowaniem terapii skojarzonej z inhibitorami proteasomu odnotowano obiecujące wyniki, chociaż w mniejszym stopniu. Wciąż trwa kilka badań fazy I dotyczących oceny działania elotuzumabu podawanego łącznie z przeciwciałami anti-KIR (lirilumab—BMS-986015) lub anti-CD137 (urelumab—BMS 663513).

#### 3.3.2. Przeciwciała anti-CD38

##### 3.3.2.a. Daratumumab

CD38 jest glikoproteiną przezbłonową typu II pełniącą przypuszczalnie wiele funkcji w procesach związanych z adhezją komórkową, sygnalizacją oraz aktywnością enzymatyczną (komórkowy metabolizm kwasów nukleinowych), która wykazuje ekspresję na wielu komórkach układu krwiotwórczego. Wśród licznych komórek posiadających ten antygen znajdują się tymocyty rdzeniowe, subpopulacje aktywowanych limfocytów B i T, komórki NK i komórki dendrytyczne [32]. Daratumumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1k skierowanym przeciwko CD38. W modelach przedklinicznych wykazano jego skuteczność w zwalczaniu komórek szpiczaka. Do proponowanych mechanizmów działania daratumumabu, oprócz dobrze scharakteryzowanych funkcji CDC i ADCC, zalicza się fagocytozę zależną od przeciwciała (ang. antibody-dependent phagocytosis, ADPC), indukcję autofagocytozy/apoptozy oraz zanik aktywności enzymatycznej.

W badaniu fazy I/II opublikowanym przez Lokhorsta i wsp. wykazano znaczącą odpowiedź kliniczną u leczonych wcześniej intensywnie pacjentów. 64% osób w tej populacji pacjentów było opornych zarówno na leczenie PI, jak i IMiDs, a u 76% wykonano wcześniej ASCT [33]. W grupie stosującej daratumumab w monoterapii w dawce wynoszącej 16 mg/kg całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie wyniósł 36%, przy czym godne uwagi jest to, że po upływie 12 miesięcy u 65% chorych nadal nie stwierdzono progresji choroby.

##### 3.3.2.b. Inne przeciwciała anti-CD38

W klinicznej fazie badań oceniane są dwa dodatkowe przeciwciała skierowane przeciwko CD38 - SAR650984 (isatuksymab) i MOR03087 (MOR202; MOR) stosowane w monoterapii lub w skojarzeniach.

Kilka nowych przeciwciał monoklonalnych badanych jest w fazie prac rozwojowych

pod kątem działania w różnych docelowych punktach uchwytu w komórkach. Badania innych są na wczesnym etapie, ale o niektórych spośród nich warto wspomnieć. Pierwszym jest antygen dojrzewania limfocytów (ang. B cell maturation antigen, BCMA), białko należące do nadrodziny receptora TNF, które ma decydujące znaczenie dla długotrwałego przeżycia komórek plazmatycznych dzięki zdolności wiązania z czynnikami proliferacji (APRIL) i aktywacji (BAFF) limfocytów B [34]. Wciąż trwa kilka badań dotyczących oceny przeciwciał monoklonalnych skierowanych przeciwko BCMA oraz koniugatów przeciwciała-lek. Wydaje się, że skuteczność przeciwciał przeciwko CD138 (syndekan) jest ograniczona przez obecność we krwi rozpuszczalnej formy CD138, jednak w badaniach przedklinicznych i klinicznych fazy I wykazano istotne działanie mAb stosowanego w połączeniu z inhibitorem polimerizacji tubuliny majtanzynoidem [35]. Trwa wczesny etap oceny działania przeciwciał skierowanych przeciwko CD56 i CD74 w badaniach klinicznych.

Zwraca uwagę heterogenność odpowiedzi oraz oporność na przeciwciała terapeutyczne, nie tylko te skierowane przeciw anti-CD38, która pojawia się u części chorych podczas leczenia. Wśród potencjalnych mechanizmów oporności wymienia się zmniejszenie na komórkach nowotworowych ekspresji antygenów będących celem terapii oraz wytwarzanie przez organizm pacjenta immunoglobulin skierowanych przeciw przeciwciałom terapeutycznym [36].

#### 3.3.3. Bispecyficzne przeciwciała aktywujące limfocyty T (ang. Bispecific T Cell Engagers, BiTEs)

Nowym przedmiotem badań stały się ostatnio bispecyficzne przeciwciała aktywujące limfocyty T (ang. bispecific T cell engagers, BiTEs) łączące w sobie właściwości dwóch przeciwciał, które mogą wiązać się jednocześnie z wieloma epitopami, przy czym jedna z nich polega na pobudzeniu i aktywacji limfocytów T za pośrednictwem cząsteczki CD3 [37]. Pierwsze przeciwciała bispecyficzne specjalnie przeznaczone do stosowania w leczeniu szpiczaka stworzono poprzez połączenie jednołańcuchowych fragmentów o zmiennych regionach (ScFv) mAb wiążącego prawidłowe i nowotworowe komórki plazmatyczne (Wue-1) oraz mAb skierowanego przeciwko CD3, otrzymując w ten sposób produkt BiTE (bscWue-1 x CD3) [38–40]. Doprowadziło to do zaprojektowania i opracowania innych BiTE. Rokujące nadzieje przeciwciała bispecyficzne oceniane obecnie w badaniach klinicznych wiąże się z BCMA przy udziale przeciwciała defukozylowanego (w celu zwiększenia powinowactwa wiązania z receptorami Fc) sprzężonego z aurystatyną F jednometylowaną (MMAF, GSK2857916). Trwa badanie fazy I z dawką wzrastającą, prowadzone metodą otwartej próby z zastosowaniem tego przeciwciała u osób z nowotworem nawrotnym/opornym na leczenie, zaś wyniki oczekiwane są z niecierpliwością. (NCT02064387) [41].

#### 3.4. Inhibitory immunologicznego punktu kontrolnego (oś PD-1/PD-L1)

Działanie inhibitorów immunologicznego

punktu kontrolnego, dla których punktem uchwytu jest PD-1 (pidilizumab, pembrolizumab i niwolumab) na limfocytach T lub jego spokrewniony ligand PD-L1 na komórkach nowotworowych, zostało potwierdzone w wielu różnych rodzajach nowotworów [42]. Chociaż zakładany pierwotnie mechanizm działania inhibitorów punktu kontrolnego miał polegać głównie na pobudzeniu limfocytów T regulowanych przez tolerancję obwodową, coraz więcej dowodów wskazuje na istotną rolę komórek prezentujących antygen i aktywacji komórek NK [43]. Wstępne wyniki badania fazy I prowadzonego z zastosowaniem niwolumabu u osób z różnymi nowotworami układu krwiotwórczego były rozczarowujące, a u 27 pacjentów ze szpiczakiem nie uzyskano obiektywnej odpowiedzi zgodnej z kryteriami IMWG, jednak w przypadku 67% osób utrzymano stan stabilizacji choroby, przy czym dwie trzecie pacjentów z tej grupy chorych było wcześniej intensywnie leczonych z zastosowaniem więcej niż 3 programów leczenia [44]. Inne przeciwciała anti-PD-1, pidilizumab (CT-011), oceniano w badaniu fazy I, w którym wzięło udział 17 pacjentów z różnymi nowotworami układu krwiotwórczego. W tej grupie stabilizację choroby uzyskano tylko u jednego pacjenta, ale trwała odpowiedź utrzymywała się u niego przez ponad 13 miesięcy [45]. Prowadzono również badania kliniczne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania pembrolizumabu, głównie w skojarzeniu z IMiDs. Niedawno przedstawiono wstępne wyniki badania fazy II z zastosowaniem terapii skojarzonej pembrolizumabu z pomalidomidem. Odsetek odpowiedzi obiektywnych wyniósł 50%, przy czym u pacjentów z RRMM opornym na dwa leki udało się uzyskać odpowiedź prawie całkowitą i bardzo dobrą odpowiedź na leczenie [46]. Obecnie prowadzonych jest kilka badań klinicznych oceniających skuteczność inhibitorów immunologicznego punktu kontrolnego w różnych skojarzeniach u chorych ze szpiczakiem plazmocytozym. Większość z nich dotyczy PD-1. (Tab. II)

Ponadto, coraz większe zainteresowanie wzbudza cząsteczka pokrewna, PD-L1, jako że stanowi ona element szlaku sygnałowego w samej tkance nowotworowej i przynajmniej teoretycznie, może dodatkowo działać w mechanizmie cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciała (ADCC). Ten ligand wykazuje ekspresję na nowotworowych komórkach plazmatycznych [47]. Poza tym, ekspresję PD-L1 stwierdzono również na innych komórkach, takich jak plazmocytydowe komórki dendrytyczne (pDC) i mieloidalne komórki supresorowe (ang. myeloid derived suppressor cells, MDSC), które uczestniczą w utrzymaniu stanu immunosupresji w szpiczaku. Prowadzone są również badania dotyczące stosowania antagonistów PD-L1 w monoterapii lub w skojarzeniu z IMiDs (Tab. II).

### 3.5. Adoptywne terapie komórkowe limfocytami T (ACT)

Wyniki badań wczesnej fazy wskazują na to, że szybki powrót liczby limfocytów do stanu prawidłowego po auto-SCT koreluje z lepszą kontrolą choroby [48,49]. W kilku badaniach oceniano kostymulację ex vivo autologicznych limfocytów T przy użyciu sensorów immunomagnetycznych (anty-CD3/CD28) i wykazano istotną aktywację i ekspansję limfocytów T w obecności interleukiny-2. Podanie tych komórek w infuzji po przygotowaniu mieloablacyjnym szpiku kostnego i autologicznym przeszczepie komórek macierzystych prowadziło do szybkiej limfocytozy. W badaniach z wykorzystaniem krwi obwodowej nie stwierdzono wyraźnego zwiększenia populacji nowotworowo-swoistych limfocytów T ani wpływu na wynik leczenia. Prawdopodobnie wiązało się to z nieswoistą stymulacją całej puli limfocytów T, włącznie z limfocytami T regulatorowymi. Jednak w badaniach wczesnej fazy zauważono wzmocnienie odpowiedzi poszczepiennej u pacjentów otrzymujących ekspandowane ex vivo limfocyty T. Dało to impuls do przeprowadzenia serii badań z

zastosowaniem różnych przeciwciał (idiotypowe, MAGE, hTERT, surwiwina), przy czym we wszystkich przypadkach wykazano wzmocnienie komórkowej i związanej z wytwarzaniem przeciwciał immunologicznej odpowiedzi na szczepionkę. W badaniu, w którym stosowano przeciwciała MAGE, swoiste dla szczepionki limfocyty T wytwarzające cytokiny wykryto u 19 spośród 25 pacjentów (76%). Jednak wyniki kliniczne nie korelowały z wytworzeniem odporności [50]. Może to mieć związek z heterogennością nowotworu i (lub) mechanizmami ucieczki immunologicznej.

Borrello i wsp. wykazali po raz pierwszy, że ekspandowanie podzbioru limfocytów T naciekających szpicz może przyczynić się do rozwoju klinicznej oporności przeciwnowotworowej [51]. Wyniki są zachęcające, ale doświadczenia oczekują na potwierdzenie w badaniach zakrojonych na większą skalę.

### 3.6. Limfocyty T posiadające chimeryczny receptor antygenowy (CAR)

Terapia limfocytami T posiadającymi chimeryczny receptor antygenowy (ang. chimeric antigen receptor T-cell based therapy, CART) stanowi wielki krok naprzód w immunoterapii. W kilku nowotworach dotyczących komórek CD19+ wykazano aktywność komórek CART powstałych w wyniku fuzji pojedynczego fragmentu łańcucha o zmiennych regionach (scFv) przeciwciała monoklonalnego (mAb) swoistego wobec antygeny powierzchniowego z wewnątrzkomórkową domeną sygnalizacyjną. Mechanizm rozpoznawania nowotworu niezależny od MHC, ekspansja w warunkach in vivo oraz wytwarzanie komórek pamięci daje tym komórkom wyraźną przewagę nad nagimi przeciwciałami lub przeniesionymi adoptywnie limfocytami T reaktywnymi wobec nowotworu. Niedawno opublikowano przykład skutecznej terapii CART skierowanej przeciwko antygenowi CD19 wskazujący na aktywność tej metody leczenia [52]. Mimo, że komórki plazmatyczne nie wykazują

Tabela II

Wybrane inhibitory immunologicznego punktu kontrolnego oceniane w badaniach klinicznych.

Selected check-point inhibitors studied in clinical trials.

Warunki	Przeciwciała anti-PD1	ImiD	Dodatkowe leczenie	Faza	Status	Identyfikator
NDMM	Pembrolizumab	Lenalidomid	n/a	III	R	NCT02579863
RRMM	Pembrolizumab	Lenalidomid	n/a	I	R	NCT02036502
RRMM	Pembrolizumab	Pomalidomid	n/a	I/II	R	NCT02289222
RRMM	Pembrolizumab	Pomalidomid	n/a	III	R	NCT02576977
RRMM	Pidilizumab	Lenalidomid	n/a	I/II	R	NCT02077959
Po ASCT	Pembrolizumab	Lenalidomid	n/a	II	R	NCT02331368
RRMM	Niwolumab	n/a	Ipilimumab Lirilumab	I	R	NCT01592370
Po ASCT	Pidilizumab	n/a	DC/MM	II	ONR	NCT01067287
Miejscowo zaawansowane/przerzutowe guzy lite lub nowotwory układu krwiotwórczego	MPDL3280A	n/a	n/a	I	R	NCT01375842
Szpiczak plazmocytozy	MPDL3280A	Lenalidomid	n/a	Ib	R	NCT02431208

NDMM (newly diagnosed multiple myeloma) = świeżo rozpoznany szpiczak plazmocytozy; RRMM (relapsed refractory multiple myeloma) = nawrotowy oporny na leczenie szpiczak plazmocytozy; ASCT

(autologous stem cell transplantation) = autologiczny przeszczep komórek macierzystych; R (recruiting) = rekrutacja pacjentów; U (unknown) = niezany; C (completed) = zakończone; ONR (ongoing, not recruiting) = w toku, rekrutacja zakończona; W (withdrawn prior to enrollment) = odwołane przed włączeniem pacjentów do badania; n/a (not applicable) = nie dotyczy.

silnej ekspresji CD19, Garfall i wsp. stwierdzili słabą, jednak występującą częściej niż wcześniej sądzono ekspresję CD19 na nowotworowych komórkach plazmatycznych, a dzięki podaniu komórek CTL019 (transdukowanych z użyciem wektora lentiwirusowego autologicznych limfocytów T posiadających chimeryczny receptor CD3-zeta/CD137 dla antygeny CD19) uzyskali remisję u 43-letniego pacjenta, u którego zastosowano wcześniej 9 linii leczenia [52]. W tym doniesieniu terapia była dobrze tolerowana i nie stwierdzono zespołu uwalniania cytokin, który jest najistotniejszym działaniem niepożądanym związanym z tym leczeniem. Autorzy przytoczyli przykłady zastosowania takiego leczenia u 9 innych pacjentów, przy czym u ponad połowy z nich uzyskano remisję choroby [51]. Wyniki innych badań klinicznych, w których wykorzystano transdukiowane z użyciem wektora lentiwirusowego limfocyty posiadające ontogenetycznie późniejszy chimeryczny receptor antygenowy dla BCMA z ograniczonym i stałym schematem ekspresji docelowego antygeny, są zachęcające [53]. Próby wykorzystania innych punktów uchwytu w szpiczaku plazmocytowym były mniej udane, co przypisywano brakowi ekspresji docelowego antygeny na odpowiednich klonach. Są jeszcze inne potencjalne punkty docelowe, których nie próbowano oceniać ze względu na ich słabą ekspresję. Jednak, tak jak w przypadku CAR dla CD19, strategia ta może być użyteczna nawet w odniesieniu do antygenów o słabej ekspresji lub przy uwzględnieniu ich dynamicznego charakteru ekspresji. Wydaje się możliwe, że do eliminacji klonu nowotworowego konieczna będzie terapia ukierunkowana jednocześnie na wiele różnych antygenów (takich CD38, CS1, BCMA, CD138, itp.). Oddziaływanie jednocześnie na więcej niż jeden antygen pozostaje jak do tej pory przedmiotem badań przedklinicznych. Rozważa się różne sposoby wzmocnienia skuteczności leczenia tą metodą, na przykład przez jednoczesne podawanie cytokin wzmacniających ich działanie [54]. Inną opcją jest skojarzenie działania na mikrośrodowisko otaczające komórki nowotwo-

rowe, jak komórki macierzy, z terapią CAR T [55]. Zniesienie stanu immunosupresji w otoczeniu komórek nowotworowych może zwiększyć skuteczność terapii CAR T [56].

### 3.7. Transgeniczne limfocyty T TCR

Niedawno opublikowano doniesienie dotyczące podania w infuzji zmodyfikowanych autologicznych limfocytów T z receptorem TCR o wzmocnionym powinowactwie wiązania swoistym wobec peptydu wspólnego dla dwóch antygenów nowotworowych (NY-ESO-1 i LAGE-1) w szpiczaku plazmocytowym [57]. Pacjenci musieli wykazywać się ekspresją antygeny HLA-A2, a komórki ich szpiczaka plazmocytoowego powinny być mieć obecne NY-ESO-1 i (lub) LAGE-1. Ogółem, leczono i przynajmniej poddano obserwacji kontrolnej 24 pacjentów. U ośmiu uzyskano remisję choroby, przy czym mediana PFS wyniosła 19,1 miesiąca, a mediana OS - 32 miesiące. Czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie jest zadowalający i wydaje się dłuższy niż można byłoby oczekiwać w tej populacji pacjentów. Wstępne dane laboratoryjne wskazują na zachowanie czynności podanych w infuzji komórek przy braku IL-2 i bez cech wyczerpania w okresie do jednego roku. Wśród pacjentów z nawrotem choroby były zarówno osoby niewykazujące ekspresji antygeny (co świadczy o mutacji docelowego punktu uchwytu), jak i osoby wykazujące jego ekspresję (co przypuszczalnie oznacza wyczerpanie limfocytów T). Ponieważ jednak te komórki są zależne od HLA, terapia taka ma ograniczoną użyteczność w porównaniu z komórkami CAR T.

### 3.8. Cytokiny

#### 3.8.1. Interleukina 6 (IL-6)

Interleukina 6 (IL-6) jest cytokiną, która przez długi czas od końca lat 80. ubiegłego wieku wzbudzała zainteresowanie jako czynnik odgrywający istotną rolę w patogenezie szpiczaka, co nasunęło pytanie dotyczące ewentualnych korzyści związanych z wykorzystaniem jej w celach terapeutycznych [58]. W badaniu fazy I/II z wzrastającą dawką, w którym zastosowano

chimeryczne przeciwciała monoklonalne anti-IL-6 (CLB IL6/8), wykazano zmniejszenie endogennego wytwarzania cytokiny, które przypisywano zablokowaniu pętli pozytywnego sprzężenia zwrotnego [59]. W badaniu fazy II z randomizacją, podwójnie ślepa próba i grupą kontrolną placebo inne przeciwciała anti-IL-6, siltuksymab (CNTO 328), podawane w skojarzeniu z bortezomibem porównywano z bortezomibem stosowanym w skojarzeniu z placebo. W tym badaniu dodanie siltuksymabu do bortezomibu u pacjentów z RRMM nie spowodowało wydłużenia PFS ani OS [60]. Przeprowadzono wiele innych badań dotyczących oceny różnych kombinacji inhibitorów IL-6 stosowanych łącznie ze standardowymi schematami leczenia, w tym z bortezomibem, VD, VRD i VMP (Tab. III).

#### 3.8.2. Interleukina 15 (IL-15)

Interleukina 15 (IL-15) jest cytokiną odgrywającą decydującą rolę w procesach rozwoju, proliferacji i aktywacji komórek pamięci CD8 oraz komórek NK, co czyni ją atrakcyjnym celem terapeutycznym. Niedawno stworzono kompleks ALT-803 o super-agonistycznej aktywności wobec tej cytokiny, który w modelach przedklinicznych swoiście pobudzał komórki pamięci CD8 [61]. Chociaż wykazano również aktywację komórek NK, działanie przeciwszpiczakowe było od niej niezależne. Obecnie trwa badanie fazy I/II dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ALT-803 u pacjentów z RRMM, natomiast w innym oceniana jest rola tego kompleksu w występowaniu nawrotów po allogenicznym przeszczepie komórek macierzystych w nowotworach układu krwiotwórczego (Tab. III).

## 4. Przyszłość

Szpiczak plazmocytoowy jest chorobą, w której od wielu lat stosowano terapię lekami alkilującymi i steroidami, jednak leczenie to nie dało znaczącej poprawy w długości przeżycia chorych. Wprowadzenie nowych leków, a zwłaszcza terapii skojarzonych, w wyniku postępów w badaniach podstawowych i translacyjnych spowodowało istotną

**Tabela III**

**Wybrane inhibitory cytokin oceniane w badaniach klinicznych.**

Selected cytokine inhibitors studied in clinical trials.

Warunki	Cytokina	Inhibitor	Dodatkowe leczenie	Faza	Status	Identyfikator
NDMM	IL-6	CNTO 328	Skojarzony schemat VMP	II	C	NCT00911859
MGUS, SMM, szpiczak plazmocytoowy o powolnym przebiegu	IL-6	CNTO 328	Monitorowanie czynności serca	I	C	NCT01219010
„Tłący się” szpiczak wysokiego ryzyka	IL-6	CNTO 328	n/a	II	ONR	NCT01484275
RRMM	IL-6	CNTO 328	VD	III	W	NCT01266811
NDMM	IL-6	CNTO 328	VRD	Ib/II	C	NCT01531998
MM, NHL, choroba Castlemana	IL-6	CNTO 328	n/a	I	C	NCT00412321
RRMM	IL-6	CNTO 328	Deksametazon	II	C	NCT00402181
RRMM	IL-6	CNTO 328	Bortezomib	II	ONR	NCT00401843
RRMM	IL-15	ALT-803	n/a	I/II	R	NCT02099539
Po allogenicznym przeszczepie komórek macierzystych	IL-15	ALT-803	n/a	I/II	R	NCT01885897

NDMM (newly diagnosed multiple myeloma) = świeżo rozpoznany szpiczak plazmocytoowy; RRMM (relapsed refractory multiple myeloma) = nawrotowy oporny na leczenie szpiczak plazmocytoowy; NHL (Non-Hodgkin lymphoma) = chłoniak niezajrzniczy; VMP: Bortezomib, Melfalan, Prednizon; VR: Bortezomib, Lenalidomid, Deksametazon; R (recruiting) = rekrutacja pacjentów; U (unknown) = nieznan; C (completed) = zakończone; ONR (ongoing, not recruiting) = w toku, rekrutacja zakończona; W (withdrawn prior to enrollment) = odwołane przed włączeniem pacjentów do badania; n/a (not applicable) = nie dotyczy.



poprawę wskaźników jakości życia i czasu przeżycia. Gdy udało się wydłużyć medianę czasu przeżycia do ponad 5 lat, uwaga naukowców została skierowana na różne strategie umożliwiające uzyskanie głębszej i trwalszej remisji dzięki rozpoczęciu leczenia w stadiach bezobjawowych i włączeniu minimalnej choroby resztkowej (MRD) do kryteriów odpowiedzi IMWG. Należy jednak uświadomić sobie, że nawet w negatywnym stadium MRD masa nowotworowych komórek plazmatycznych wynosi około  $10^5$  i często nie udaje się uzyskać dalszej jej redukcji [62]. Możliwe, że opisane wyżej metody immunoterapii mogą być długo poszukiwanym elementem układanki. Wprowadzenie przeciwciała anty-CD20, rytuksymabu, utworowało drogę dla wielu różnych przeciwciał monoklonalnych, które już zaczęły zmieniać paradygmat leczenia nowotworów. Dotyczy to zwłaszcza leczenia szpiczaka, ze względu na interesujące wyniki badań nad różnymi metodami immunoterapii w tej chorobie. Przeciwciała monoklonalne, szczerpionki, IMiDs, inhibitory punktu kontrolnego, CART i TCR mają olbrzymi terapeutyczny potencjał zwalczania skutków działania cytokin immunosupresyjnych i komórek dodatkowych w mikrośrodowisku szpiku kostnego, przywracania u gospodarza odporności przeciwnowotworowej związanej z komórkami CD4, CD8 i NK oraz poprawy wyników leczenia szpiczaka plazmocytozy, a dzięki zadowalającemu profilowi toksyczności są głównymi kandydatami do stosowania nie tylko w leczeniu pacjentów z nowotworem nawrotnym i opornym na leczenie, ale także z chorobą świeżo rozpoznaną, a nawet w stadium przedklinicznym. Mogą też odegrać kluczową rolę w eradykacji choroby resztkowej na etapie konsolidacji lub leczenia podtrzymującego.

#### Piśmiennictwo

- Dmoszyńska A, Walter-Croneck A, Pięnkowska-Grela B, Usnarska-Zubkiewicz L, Walewski J. et al: Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytozy oraz innych dyskracji plazmocytozy na rok 2016. *Acta Haematol Polonica* 2016; 47: 39-85.
- Korde N, Kristinsson SY, Landgren O: Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering multiple myeloma (SMM): novel biological insights and development of early treatment strategies. *Blood* 2011; 117: 5573-5581.
- Raitakari M, Brown RD, Gibson J, Joshua DE: T cells in myeloma. *Hematol Oncol*. 2003; 21: 33-42.
- Dhodapkar MV, Krasovsky J, Osman K, Geller MD: Vigorous premalignancy-specific effector T cell response in the bone marrow of patients with monoclonal gammopathy. *J Exp Med*. 2003; 198: 1753-1757.
- Prabhala RH, Pelluru D, Fulciniti M, Prabhala HK, Nanjappa P. et al: Elevated IL-17 produced by TH17 cells promotes myeloma cell growth and inhibits immune function in multiple myeloma. *Blood* 2010; 115: 5385-5392.
- Noonan K, Borrello I: The immune microenvironment of myeloma. *Cancer Microenviron*. 2011; 4: 313-323.
- Korn T, Mitsdoerffer M, Croxford AL, Awasthi A, Dardalhon VA. et al: IL-6 controls Th17 immunity in vivo by inhibiting the conversion of conventional T cells into Foxp3+ regulatory T cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 18460-18465.
- Ratta M, Fagnoni F, Curti A, Vescovini R, Sansoni P. et al: Dendritic cells are functionally defective in multiple myeloma: the role of interleukin-6. *Blood* 2002; 100: 230-237.
- Hayashi T, Hideshima T, Akiyama M, Raje N, Richardson P. et al: Ex vivo induction of multiple myeloma-specific cytotoxic T lymphocytes. *Blood* 2003; 102: 1435-1442.
- Kristinsson SY, Tang M, Pfeiffer RM, Bjorkholm M, Goldin LR. et al: Monoclonal gammopathy of undetermined significance and risk of infections: a population-based study. *Haematologica* 2012; 97: 854-858.
- Huff CA, Fuchs EJ, Noga SJ, O'Donnell PV, Ambinder RF. et al: Long-term follow-up of T cell-depleted allogeneic bone marrow transplantation in refractory multiple myeloma: importance of allogeneic T cells. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2003; 9: 312-319.
- Tricot G, Vesole DH, Jagannath S, Hilton J, Munshi N. et al: Graft-versus-myeloma effect: proof of principle. *Blood* 1996; 87: 1196-1198.
- Verdonck LF, Lokhorst HM, Dekker AW, Nieuwenhuis HK, Petersen EJ: Graft-versus-myeloma effect in two cases. *Lancet* 1996; 347: 800-801.
- Lu G, Middleton RE, Sun H, Naniang M, Ott CJ. et al: The myeloma drug lenalidomide promotes the cereblon-dependent destruction of Ikaros proteins. *Science* 2014; 343: 305-309.
- Quach H, Ritchie D, Stewart AK, Neeson P, Harrison S. et al: Mechanism of action of immunomodulatory drugs (IMiDs) in multiple myeloma. *Leukemia* 2010; 24: 22-32.
- Galustian C, Meyer B, Labarthe MC, Dredge K, Klaschka D. et al: The anti-cancer agents lenalidomide and pomalidomide inhibit the proliferation and function of T regulatory cells. *Cancer Immunol Immunother*. 2009; 58: 1033-1045.
- Yi Q, Szmania S, Freeman J, Qian J, Rosen NA. et al: Optimizing dendritic cell-based immunotherapy in multiple myeloma: Intranasal injections of idiotype-pulsed CD40 ligand-matured vaccines led to induction of type-1 and cytotoxic T-cell immune responses in patients. *Br J Haematol*. 2010; 150: 554-564.
- Titzer S, Christensen O, Manzke O, Tesch H, Wolf J. et al: Vaccination of multiple myeloma patients with idiotype-pulsed dendritic cells: immunological and clinical aspects. *Br J Haematol*. 2000; 108: 805-816.
- Lacy MQ, Mandrekar S, Dispenzieri A, Hayman S, Kumar S. et al: Idiotype-pulsed antigen-presenting cells following autologous transplantation for multiple myeloma may be associated with prolonged survival. *Am J Hematol*. 2009; 84: 799-802.
- Galluzzi L, Vacchelli E, Bravo-San Pedro JM, Buque A, Senovilla L. et al: Classification of current anticancer immunotherapies. *Oncotarget* 2014; 5: 12472-12508.
- Bae J, Smith R, Daley J, Mimura N, Tai YT. et al: Myeloma-specific multiple peptides able to generate cytotoxic T lymphocytes: a potential therapeutic application in multiple myeloma and other plasma cell disorders. *Clin Cancer Res*. 2012; 18: 4850-4860.
- Bae J, Prabhala R, Voskertchian A, Brown A, Maguire C. et al: A multi-epitope of XBP1, CD138 and CS1 peptides induces myeloma-specific cytotoxic T lymphocytes in T cells of smoldering myeloma patients. *Leukemia* 2015; 29: 218-229.
- Vasir B, Borges V, Wu Z, Grosman D, Rosenblatt J. et al: Fusion of dendritic cells with multiple myeloma cells results in maturation and enhanced antigen presentation. *Br J Haematol*. 2005; 129: 687-700.
- Rosenblatt J, Vasir B, Uhl L, Blotta S, Macnamara C. et al: Vaccination with dendritic cell/tumor fusion cells results in cellular and humoral antitumor immune responses in patients with multiple myeloma. *Blood* 2011; 117: 393-402.
- Rosenblatt J, Avivi I, Vasir B, Uhl L, Munshi NC. et al: Vaccination with dendritic cell/tumor fusions following autologous stem cell transplant induces immunologic and clinical responses in multiple myeloma patients. *Clin Cancer Res*. 2013; 19: 3640-3648.
- Hsi ED, Steinle R, Balasa B, Szmania S, Draksharapu A. et al: CS1, a potential new therapeutic antibody target for the treatment of multiple myeloma. *Clin Cancer Res*. 2008; 14: 2775-2784.
- Collins SM, Bakan CE, Swartzel GD, Hofmeister CC, Efebera YA. et al: Elotuzumab directly enhances NK cell cytotoxicity against myeloma via CS1 ligation: evidence for augmented NK cell function complementing ADCC. *Cancer Immunol Immunother*. 2013; 62: 1841-1849.
- Tai YT, Dillon M, Song W, Leiba M, Li XF. et al: Anti-CS1 humanized monoclonal antibody HuLuc63 inhibits myeloma cell adhesion and induces antibody-dependent cellular cytotoxicity in the bone marrow milieu. *Blood* 2008; 112: 1329-1337.
- Zonder JA, Mohrbacher AF, Singhal S, van Rhee F, Bensinger W. et al: A phase 1, multicenter, open-label, dose escalation study of elotuzumab in patients with advanced multiple myeloma. *Blood* 2012; 120: 552-559.
- Lonial S, Vij R, Harousseau JL, Facon T, Moreau P. et al: Elotuzumab in combination with lenalidomide and low-dose dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2012; 30: 1953-1959.
- Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, White D, Grosicki S. et al: ELOQUENT-2 Investigators Elotuzumab Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2015; 373: 621-631.
- De Weers M, Tai YT, van der Veer MS, Bakker JM, Vink T. et al: Daratumumab, a novel therapeutic human CD38 monoclonal antibody, induces killing of multiple myeloma and other hematological tumors. *J Immunol*. 2011; 186: 1840-1848.
- Lokhorst HM, Plesner T, Laubach JP, Nahi H, Gimsing P. et al: Targeting CD38 with daratumumab monotherapy in multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2015; 373: 1207-1219.
- O'Connor BP, Raman VS, Erickson LD, Cook WJ, Weaver LK. et al: BCMA is essential for the survival of long-lived bone marrow plasma cells. *J Exp Med*. 2004; 199: 91-98.
- Tassone P, Goldmacher VS, Neri P, Gozzini A, Shammah MA. et al: Cytotoxic activity of the maytansinoid immunoconjugate B-B4-DM1 against CD138+ multiple myeloma cells. *Blood* 2004; 104: 3688-3696.
- Afifi S, Michael A, Lesokhin A: Immunotherapy: a new approach to treating multiple myeloma. *Ann Pharmacother*. 2016. pii: 1060028016642786. [Epub ahead of print].
- Kontermann RE, Brinkmann U: Bispecific antibodies. *Drug Discov Today* 2015; 20: 838-847.
- Honemann D, Kufer P, Rimpler MM, Chatterjee M, Friedl S. et al: A novel recombinant bispecific single-chain antibody, bscWue-1 \_ CD3, induces T-cell-mediated cytotoxicity towards human multiple myeloma cells. *Leukemia* 2004; 18: 636-644.
- Zou J, Chen D, Zong Y, Ye S, Tang J. et al: Immunotherapy based on bispecific T-cell engager with hlgG1 Fc sequence as a new therapeutic strategy in multiple myeloma. *Cancer Sci*. 2015; 106: 512-521.
- Bhutani D, Lum LG: Activated T cells armed with bispecific antibodies kill tumor targets. *Curr Opin Hematol*. 2015; 22: 476-483.
- Tai YT, Anderson KC: Targeting B-cell maturation antigen in multiple myeloma. *Immunotherapy* 2015; 7: 1187-1199.
- Lawrence MS, Stojanov P, Polak P, Kryukov GV, Cibulskis K. et al: Mutational heterogeneity in cancer and the search for new cancer-associated genes. *Nature* 2013; 499: 214-218.
- Benson DM Jr, Bakan CE, Mishra A, Hofmeister CC, Efebera Y. et al: The PD-1/PD-L1 axis modulates the natural killer cell versus multiple myeloma effect: a therapeutic target for CT-011, a novel monoclonal anti-PD-1 antibody. *Blood* 2010; 116: 286-294.
- Lesokhin A, Ansell S, Armand P, Scott E, Halwani A. et al: Preliminary results of a phase I study of Nivolumab (BMS-936558) in patients with relapsed or refractory lymphoid malignancies. *Blood* 2014; 124: 291.
- Berger R, Rotem-Yehudar R, Slama G, Landes S, Kneller A. et al: Phase I safety and pharmacokinetic study of CT-011, a humanized antibody interacting with PD-1, in patients with advanced hematologic malignancies. *Clin Cancer Res*. 2008; 14: 3044-3051.
- Badros A, Kocoglu M, Ma N, Rapoport A, Lederer E. et al: A phase II study of anti PD-1 antibody pembrolizumab, pomalidomide and dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). *Blood* 2015; 126: 506.
- Yousef S, Marvin J, Steinbach M, Langemo A, Kovacsics T. et al: Immunomodulatory molecule PD-L1 is expressed on malignant plasma cells and myeloma-propagating pre-plasma cells in the bone marrow of multiple myeloma patients. *Blood Cancer J*. 2015; 5: e285.
- Raitakari M, Brown RD, Sze D, Yuen E, Barrow L. et al: T-cell expansions in patients with multiple myeloma have a phenotype of cytotoxic T cells. *Br J Haematol*. 2000; 110: 203-209.
- Porrata LF, Gertz MA, Inwards DJ, Litzow MR,

- Lacy MQ, et al:** Early lymphocyte recovery predicts superior survival after autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple myeloma or non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2001; 98: 579–585.
50. **Rapoport AP, Aqui NA, Stadtmauer EA, Vogl DT, Xu YY, et al:** Combination immunotherapy after ASCT for multiple myeloma using MAGE-A3/Poly-ICLC immunizations followed by adoptive transfer of vaccine-primed and costimulated autologous T cells. *Clin. Cancer Res.* 2014; 20: 1355–1365.
51. **Noonan KA, Huff CA, Davis J, Lemas MV, Fiorino S, et al:** Adoptive transfer of activated marrow-infiltrating lymphocytes induces measurable antitumor immunity in the bone marrow in multiple myeloma. *Sci Transl Med.* 2015; 7: 288ra78.
52. **Garfall AL, Maus MV, Hwang WT, Lacey SF, Mahnke YD, et al:** Chimeric antigen receptor T cells against CD19 for multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2015; 373: 1040–1047.
53. **Carpenter RO, Evbuomwan MO, Pittaluga S, Rose JJ, Raffeld M, et al:** B-cell maturation antigen is a promising target for adoptive T-cell therapy of multiple myeloma. *Clin Cancer Res.* 2013; 19: 2048–2060.
54. **Perna SK, Pagliara D, Mahendravada A, Liu H, Brenner MK, et al:** Interleukin-7 mediates selective expansion of tumor-redirection cytotoxic T lymphocytes (CTLs) without enhancement of regulatory T-cell inhibition. *Clinical Cancer Research* 2014; 20: 131–139.
55. **Kerker SP, Restifo NP:** Cellular constituents of immune escape within the tumor microenvironment. *Cancer Research* 2012; 72: 3125–3130.
56. **Atanackovic D, Radhakrishnan SV, Bhardwaj N, Luetkens T:** Chimeric antigen receptor (CAR) therapy for multiple myeloma. *British Journal of Haematology* 2016; 5: 685–698.
57. **Rapoport AP, Stadtmauer EA, Binder-Scholl GK, Golubeva O, Vogl DT, et al:** NY-ESO-1-specific TCR-engineered T cells mediate sustained antigen-specific antitumor effects in myeloma. *Nat Med.* 2015; 21: 914–921.
58. **Van Oers MH, van Zaanen HC, Lokhorst HM:** Interleukin-6, a new target for therapy in multiple myeloma? *Ann Hematol.* 1993; 66: 219–223.
59. **Van Zaanen HC, Koopmans RP, Aarden LA, Rensink HJ, Stouthard JM, et al:** Endogenous interleukin 6 production in multiple myeloma patients treated with chimeric monoclonal anti-IL6 antibodies indicates the existence of a positive feed-back loop. *J Clin Investig.* 1996; 98: 1441–1448.
60. **Orlowski RZ, Gercheva L, Williams C, Sutherland H, Robak T, et al:** A phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled study of siltuximab (anti-IL-6 mAb) and bortezomib versus bortezomib alone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Am J Hematol.* 2015; 90: 42–49.
61. **Wong HC, Jeng EK, Rhode PR:** The IL-15-based superagonist ALT-803 promotes the antigen-independent conversion of memory CD8 T cells into innate-like effector cells with antitumor activity. *Oncoimmunology* 2013; 2: e26442.
62. **Paiva B, van Dongen JJ, Orfao A:** New criteria for response assessment: role of minimal residual disease in multiple myeloma. *Blood* 2015; 125: 3059–3068.