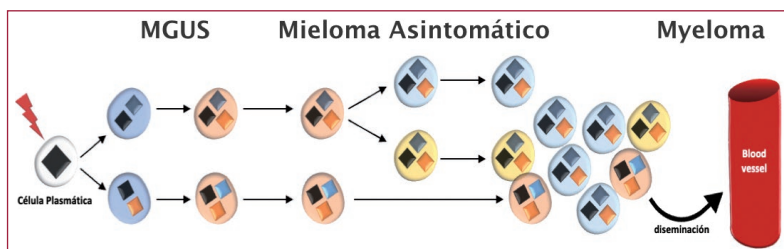


MARÍA VICTORIA MATEOS

Curación del Mieloma Múltiple a través de su detección precoz y tratamiento temprano



VNiVERSiDAD D SALAMANCA

2023 Festividad de Santo Tomás de Aquino

Curación del Mieloma Múltiple
a través de su detección precoz
y tratamiento temprano

Lección pronunciada por D^a. María Victoria Mateos,
profesora del Departamento de Medicina
de la Universidad de Salamanca, con motivo
de la festividad de Santo Tomás de Aquino,
el día 28 de enero de 2023

| MARÍA VICTORIA MATEOS |

Curación del Mieloma Múltiple a través de su detección precoz y tratamiento temprano



VNiVERSIDAD
D SALAMANCA

2023



Universidad de Salamanca
Secretaría General



María Victoria Mateos

Impreso en España - Printed in Spain
Gráficas Lope. Salamanca
www.graficaslope.com

Todos los derechos reservados. Ni la totalidad ni parte de este libro puede reproducirse ni transmitirse sin permiso escrito de la Universidad de Salamanca.

| ÍNDICE |

1. ¿Podemos pensar en curar el Mieloma?

11

2. Hipótesis de trabajo

15

3. Gammapatía Monoclonal
de Significado Incierto
y Mieloma Múltiple asintomático

19

4. Identificación del Mieloma Múltiple
asintomático de alto riesgo
de progresar a Mieloma

23

5. Tratamiento precoz del Mieloma Múltiple
asintomático de alto riesgo
de progresar a Mieloma

27

6. ¿Podemos ahora plantear la curación?

29

7. Mensajes que hemos aprendido

31

8. Consideraciones finales

33

«Del mismo modo que es mejor iluminar que solamente brillar, asimismo es más grande dar a los demás las cosas contempladas que solamente contemplarlas»

Santo Tomás de Aquino

| 1. ¿PODEMOS PENSAR EN CURAR EL MIELOMA? |

EL TÉRMINO CURACIÓN hace referencia, en general, al proceso de restauración de la salud de un organismo desequilibrado, enfermo o dañado.

Cuando nos referimos al cáncer, la definición se ha ido relajando a lo largo de los años y, en algunas de ellas, la ausencia de enfermedad en los dos, tres o cinco años tras el diagnóstico significa curación. Sin embargo, debemos quizás trasladarnos a los años 60, concretamente en 1963, para ver una definición de curación, desde mi punto de vista, mucho más acertada y que consiste en identificar como curados a pacientes que, a lo largo del tiempo, probablemente una o dos décadas tras finalizar el tratamiento, permanecen no sólo libres de enfermedad sino para los cuales la tasa anual de muerte de cualquier causa es

similar a la de un grupo de personas sin enfermedad de la misma edad y sexo.

La enfermedad sobre la que versa esta Lectura con motivo de la festividad de Santo Tomás de Aquino es el Mieloma Múltiple, la segunda enfermedad neoplásica hematológica en orden de frecuencia y que afecta a unos 4-5 casos nuevos por cada 100.000 habitantes y año lo que supone que en España se diagnostican unos 2,500 o 3,000 casos nuevos por año.

La primera pregunta es si el concepto de curación antes definido puede ser o no aplicable a esta enfermedad. Para ello, nos tenemos que referir a un trabajo realizado por el grupo de la Clínica Mayo en Estados Unidos donde compararon la supervivencia esperada en el caso de curación para diferentes enfermedades hematológicas y la supervivencia real de pacientes con esas enfermedades hematológicas. La conclusión fue que, así como hay enfermedades hematológicas como el Linfoma B difuso

de células grandes o el Linfoma de Hodgkin o incluso el Linfoma folicular que son claramente curables, en el Mieloma Múltiple se observaba en el momento de esa publicación una gran diferencia entre la supervivencia esperada para la curación y la observada en pacientes con Mieloma.

El esfuerzo que habría que hacer para conseguir que el Mieloma fuera una enfermedad curable parecía grande, pero... aquí empieza o empezó el gran reto que nos planteamos los hematólogos que nos dedicamos a esta enfermedad que es el Mieloma.

| 2. HIPÓTESIS DE TRABAJO |

CÓMO ANTE CUALQUIER RETO al que nos encontremos, el punto de partida debe ser tener un conocimiento exhaustivo de la situación y, en este caso, de la enfermedad como es el Mieloma.

El Mieloma es una enfermedad neoplásica hematológica caracterizada por la proliferación de células plasmáticas en la médula ósea. La célula plasmática es un linfocito B maduro en sus últimos estadios de maduración. Los linfocitos B, también conocidos como células B, son componentes importantes del sistema inmunitario adaptativo. En la médula ósea, las células madre hematopoyéticas pasan por una serie de pasos para convertirse en linfocitos B maduros vírgenes. Las células migran a los órganos linfoides secundarios para su activación y posterior maduración. El proceso implica la estimulación con antígenos, con o sin la ayuda de los linfocitos T.

La activación independiente de los linfocitos T genera una respuesta inmunitaria de corta duración (a través de las células plasmáticas), y esto se observa con antígenos como los lipopolisacáridos bacterianos. La activación dependiente de linfocitos T, por otro lado, produce tanto células plasmáticas como linfocitos B de memoria. Los linfocitos B activados luego proliferan en los centros germinales de los ganglios linfáticos, pero no todas se convierten en linfocitos B efectores. A través de la hipermutación somática, los linfocitos B se someten a mecanismos adicionales para aumentar la afinidad del anticuerpo por el antígeno. Solo aquellos con receptores de linfocito B de alta afinidad avanzan posteriormente hacia la diferenciación terminal. Luego, los linfocitos B pasan por un cambio de clase (de IgM a otra clase de Ig) bajo la influencia de las citoquinas. Después del cambio de clase, los linfocitos B se convierten en células plasmáticas (que producen anticuerpos) o linfocitos B de memoria.

(que establecen una respuesta inmunitaria secundaria robusta). Son estas células plasmáticas de vida media larga las responsables de producir el Mieloma.

La célula plasmática maligna del Mieloma prolifera en la médula ósea y está, además, comprometida a producir el mismo tipo de inmunoglobulina que llamamos componente monoclonal o pico monoclonal o paraproteína monoclonal. Como consecuencia de la proliferación clonal de células plasmáticas en la médula ósea y la liberación de la paraproteína monoclonal, se presentan las manifestaciones clínicas que vemos en los pacientes que presentan esta enfermedad que son, por orden de frecuencia, anemia, lesiones en los huesos que pueden llegar a producir fracturas espontáneas o aplastamientos vertebrales, insuficiencia renal o hipercalcemia. Además, estos pacientes presentan una susceptibilidad mayor a desarrollar infecciones.

En el momento actual y, fundamentalmente en lo que llevamos del presente siglo

XXI se han producido avances importantes en el conocimiento de la biología de la enfermedad y se han incorporado nuevas opciones terapéuticas que han condicionado una prolongación muy significativa de la supervivencia de los pacientes con Mieloma. Además, tenemos herramientas muy sensibles para poder monitorizar la respuesta al tratamiento lo que significa que hay técnicas que detectan una célula plasmática maligna entre más de un millón de células normales y esto es lo que se conoce como enfermedad mínima residual o enfermedad residual medible.

Todos estos elementos hacen que nuestra hipótesis pareciera factible, pero había un elemento adicional a tener en cuenta desde el punto de vista de la biología de la enfermedad que es clave para desarrollar nuestra hipótesis y que viene ligada al estudio profundo de la enfermedad.

| 3. GAMMAPATÍA MONOCLONAL DE SIGNIFICADO INCIERTO Y MIELOMA MÚLTIPLE ASINTOMÁTICO |

EN EL AÑO 2022 está bien establecido que todos los Mielomas están precedidos por estadios precoces de la enfermedad donde existen ya células plasmáticas clonales en la médula ósea pero que los pacientes no presentan ninguna clínica y son, por tanto, asintomáticos.

Dentro de esta condición hay dos enfermedades diferentes bien reconocidas: i) gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI) caracterizada por presentar un clon de células plasmáticas en médula ósea de pequeño tamaño (no superior al 10%) y un componente monoclonal en suero también de pequeño tamaño (inferior a 3g/dL) y ii) mieloma múltiple asintomático o quiescente (MMA) caracterizado por presentar un clon de células plasmáticas en médula ósea también pequeño pero mayor

que la GMSI (entre 10 y 59%) y un componente monoclonal también de pequeño tamaño pero habitualmente mayor de 3g/dL. La característica común es la ausencia de sintomatología desde el punto de vista clínico, pero hay más diferencias que son relevantes para el desarrollo de la hipótesis de trabajo: i) la GMSI es una enfermedad muy frecuente y se puede presentar hasta en un 5% de la población mayor de 70 años; es asintomática, su detección es casual y el riesgo que tiene de desarrollar un Mieloma activo con sintomatología es bajo, 1% por año y además constante a lo largo del tiempo; ii) el MMA es también frecuente, asintomático, detección casual pero el riesgo para desarrollar un Mieloma activo no es constante y varía a lo largo del tiempo pero globalmente es de un 10%: hay pacientes con un riesgo de un 10% por año, 3% por año o 1% año.

Tras esta introducción, se puede deducir que la GMSI es una enfermedad prevalente pero que, con seguimiento, la

mayoría de pacientes nunca evolucionarán a Mieloma mientras que el MMA es muy heterogéneo y hay un grupo de pacientes que evolucionarán a Mieloma en un corto periodo de tiempo.

Es tremendamente importante y relevante, tanto para los profesionales sanitarios como para los pacientes con MMA conocer el riesgo que tienen de poder desarrollar un Mieloma activo. Ello condujo a la definición de MMA de alto riesgo de progresar a Mieloma que está basada en la identificación de aquellos pacientes con un 50% de riesgo de progresar a Mieloma en los 2 años siguientes al diagnóstico de la enfermedad.

| 4. IDENTIFICACIÓN DEL MIELOMA MÚLTIPLE ASINTOMÁTICO DE ALTO RIESGO DE PROGRESAR A MIELOMA |

ESTE ASPECTO FUE CLAVE para poder desarrollar la hipótesis de trabajo. Hay numerosos estudios en el momento actual encaminados a identificar estos pacientes con MMA que presentan un riesgo de 50% de progresar a Mieloma en los dos años siguientes al diagnóstico basados en parámetros clínicos, genómicos, de imagen... estáticos o dinámicos... pero voy a presentar los dos iniciales que fueron el punto de partida para desarrollar nuestro objetivo: i) el grupo de la Clínica Mayo desarrolló un modelo y aquellos pacientes con más de 10% de células plasmáticas en la médula ósea y un componente monoclonal mayor de 3 g/dL sin ninguna clínica tenían un riesgo de desarrollar síntomas a 2 años del 50% y ii) el grupo de Salamanca desarrolló otro modelo basado en

la presencia de células plasmáticas en la médula ósea con un fenotipo clonal o patológico en su gran mayoría (>95%) junto con la presencia de reducción de las inmunoglobulinas (inmunoparesia) y cuando estos dos factores están presentes el riesgo de progresar a MM es del 50% a dos años.

Ambos modelos son independientes y cuando un paciente con MMA cumple cualquiera de estos dos modelos, sabemos que es un MMA de alto riesgo de progresar a Mieloma.

Tras la identificación de estos pacientes, el siguiente paso para el desarrollo de la hipótesis fue ver si era realista plantear un tratamiento precoz para prevenir o retrasar el desarrollo de síntomas y, por tanto, de Mieloma Múltiple activo.

Cuando revisamos la perspectiva oncológica, la detección y el tratamiento precoz es algo clave para curar algunos cánceres o controlar la enfermedad y resultaría inconcebible esperar a que un cáncer

desarrollara metástasis a distancia para tratarlo. Esto es lo que los especialistas en Mieloma veníamos haciendo, y cuando detectábamos un MMA esperábamos a que el paciente desarrollara anemia o lesiones en los huesos, o incluso hipercalcemia o insuficiencia renal para tratarlo.

Este planteamiento tenía varios motivos como eran la falta de tratamientos efectivos para el Mieloma Múltiple unido al hecho que varios estudios realizados en los años 80-90 en MMA con fármacos clásicos como melfalán o talidomida no habían reportado ningún beneficio significativo.

El problema de la disponibilidad de fármacos efectivos para el Mieloma se ha ido solucionando con la llegada de fármacos con mecanismos de acción nuevos y con alta eficacia en el Mieloma Múltiple y el problema de la falta de eficacia con los fármacos clásicos podía estar basado en el hecho que se incluyeron pacientes con MMA sin ninguna estratificación en

función del riesgo de progresar a Mieloma por lo que cabía la posibilidad que el beneficio en los pacientes con MMA con un riesgo alto de progresar a Mieloma quedara enmascarado por aquéllos con un riesgo bajo o intermedio que no obtenían ningún beneficio.

| 5. TRATAMIENTO PRECOZ
DEL MIELOMA MÚLTIPLE
ASINTOMÁTICO DE ALTO RIESGO
DE PROGRESAR A MIELOMA |

TENIENDO EN CUENTA los antecedentes anteriores, el plan de trabajo para desarrollar la hipótesis de trabajo fue plantear un ensayo clínico fase 3 en MMA de alto riesgo de progresar a Mieloma Múltiple donde el brazo control fuera no tratamiento y el brazo experimental fuera un tratamiento eficaz en el Mieloma Múltiple, seguro y con poco impacto en la calidad de vida de los pacientes para evaluar el tiempo que tardaban ambos grupos en desarrollar el Mieloma. Este ensayo clínico fue el primero en evaluar esta hipótesis y se realizó en España bajo el paraguas del Grupo Español de Mieloma, utilizando lenalidomida y dexametasona como la combinación para el brazo experimental. Se inició el reclutamiento de pacientes en

el año 2007 y, de acuerdo a nuestra hipótesis y definición de MMA de alto riesgo de progresión a Mieloma, en dos años, el 50% de los pacientes asignados a la rama control habían desarrollado un Mieloma y hemos tenido que esperar hasta el año 2022 para ver como en el grupo experimental, tratado con lenalidomida y dexametasona durante 2 años, el 50% de los pacientes ha tardado en progresar a Mieloma 9.5 años, con un beneficio adicional en supervivencia global.

Estos resultados fueron confirmados posteriormente por otro grupo en Estados Unidos por lo que, al menos la combinación de lenalidomida y dexametasona resulta una opción eficaz y segura para prevenir o retrasar la progresión a Mieloma.

Este estudio fue el punto de partida para el desarrollo y puesta en marcha de más de 70 ensayos clínicos en esta población de pacientes que están actualmente en desarrollo.

| 6. ¿PODEMOS AHORA PLANTEAR LA CURACIÓN? |

ESTE FUE EL SIGUIENTE CAPÍTULO de esta apasionante historia en que decidimos seleccionar 90 pacientes con MMA de alto riesgo de progresar a Mieloma y ofrecerles un esquema de tratamiento como si se trataran de Mielomas activos utilizando los mejores fármacos que existían en el año 2013 cuando se diseñó este ensayo.

El ensayo tiene el nombre de CESAR (de Curative EStrategy for Asymptomatic high-Risk myeloma) y el objetivo es curar a través de la identificación de aquellos pacientes que consiguen lo que antes he mencionado como ausencia de enfermedad residual medible y mantenida a lo largo del tiempo. El ensayo tiene ahora un seguimiento de 70 meses y hay sólo cuatro pacientes que han progresado a Mieloma por lo que necesitamos un seguimiento

continuo para ver si los pacientes incluidos en este ensayo cumplen su expectativa de vida de una manera similar a personas de su misma edad y sexo y sin desarrollo de síntomas de Mieloma.

Una estrategia similar está siendo desarrollada por investigadores de Estados Unidos y los resultados son similares, aunque su seguimiento es más corto.

En resumen, parece que esta estrategia de selección de pacientes con MMA de alto riesgo y ofrecerles un tratamiento precoz es muy prometedora y podría ayudarnos a curar a pacientes con Mieloma Múltiple antes de su desarrollo.

| 7. MENSAJES QUE HEMOS APRENDIDO |

ESTA ESTRATEGIA construida a lo largo de muchos años de trabajo y esfuerzo nos sirve para ver si hay algún grupo de pacientes con Mieloma, aunque ya no sean solo los asintomáticos a los que pudiéramos curar.

Y el conocimiento de la biología de la enfermedad nos ha hecho ver como la supervivencia de pacientes con Mieloma Múltiple que no presentan características de mal pronóstico y reciben tratamientos óptimos que incorporan estrategias de inmunoterapia como los anticuerpos monoclonales son muy buenas y podríamos, por tanto, curarlos.

Además, la terapia celular más allá del clásico trasplante autólogo y alogénico, ha llegado también al Mieloma y hay ya dos ensayos clínicos con linfocitos T que llevan un receptor quimérico antigénico (CAR)

frente a un antígeno específico de las células plasmáticas que se están realizando en pacientes con Mieloma Múltiple activo, con mucha esperanza en que los resultados sean muy positivos.

Y, en ese empeño por ofrecer lo mejor cuanto antes a nuestros pacientes con MM asintomático de alto riesgo de progresar a Mieloma, en el año 2023 realizaremos un ensayo piloto con 20 pacientes españoles con este tipo de enfermedad en su fase asintomática y recibirán la terapia CAR-T cuya ventaja fundamental, además de la eficacia, es que es una administración única lo que significa que el paciente no precisa de tratamiento posterior de mantenimiento y contribuiría por tanto a cumplir con nuestras expectativas de ofrecer un tratamiento muy efectivo, ojalá curativo, pero sin deterioro de la calidad de vida.

| 8. CONSIDERACIONES FINALES |

DECÍA SANTO TOMÁS DE AQUINO que es «mejor iluminar que solamente brillar» y para iluminar se necesitan muchas luces... Es por ello que todo estos avances que hemos realizado y que estamos realizando para mejorar la salud de nuestros pacientes es el fruto de un trabajo en equipo donde hay mucha gente involucrada perteneciente al Grupo Español de Mieloma del cual uno de los nodos clave está aquí en Salamanca.

Pero, y lo que es más importante, todo esto no sería posible sin la generosidad de los pacientes que participan en todos los ensayos clínicos y proyectos de investigación sin los cuales, la ciencia en general no avanzaría.

Este trabajo pretende, además, transmitir en este día que celebramos la Festividad del Patrón de la Universidad Española algo que considero, personalmente, clave para

el desarrollo del conocimiento y es que la investigación, la docencia y la asistencia clínica deben ir juntas para ofrecer lo mejor a los pacientes, basado en evidencia y contagiar de ese espíritu a los estudiantes que son nuestro relevo en un futuro.

Termino con otra frase de Santo Tomás de Aquino que dice «Educar es promover a la prole el estado perfecto del hombre en cuanto hombre, esto es, al estado de virtud».

Muchas gracias

Esta lección pronunciada por la doctora María Victoria Mateos,
se acabó de imprimir el 20 de enero de 2023,
cumpléndose setecientos años de la canonización
del «Ángel de las Escuelas», el doctor santo
Tomás de Aquino, a cuyo saber
y protección se encomienda
nuestro Estudio.





**Festividad
de Santo Tomás de Aquino**

SECRETARÍA GENERAL
28/01/2023

VNiVERSIDAD D SALAMANCA