

REAL ACADEMIA DE MEDICINA DE SALAMANCA

**INVESTIGACIÓN EN HEMATOLOGÍA**  
**El Mieloma Múltiple como modelo**

DISCURSO

para la recepción de la Académica Electa  
ILMA. DRA. DÑA. MARÍA-VICTORIA MATEOS

y contestación de la  
Ilma. Dra. Dña. M<sup>a</sup> Consuelo del Cañizo  
Fernández-Roldán  
Académica de número de la Real Academia  
de Medicina de Salamanca



**SALAMANCA, 2023**

*Printed in Spain.* Impreso en España  
Depósito legal: S. 000-2023

NUEVA GRAFICESA  
Avda. de la Aldehuela, 80  
37003 Salamanca

*Lema o dedicatoria*



## ÍNDICE

Preámbulo y Agradecimientos .....	11
Introducción .....	17
Mieloma múltiple: Conceptos generales .....	21
Biología de la enfermedad .....	25
Desarrollo de nuevas opciones de tratamiento ..	29
Evaluación de la respuesta al tratamiento.....	45
¿Cómo se refleja toda la investigación en el MM en el momento actual? .....	51
Epílogo .....	61
Bibliografía .....	65
Discurso de contestación de la Ilma. Dra. Dña. M <sup>a</sup> Consuelo del Cañizo Fernández-Roldán	71



## PREÁMBULO Y AGRADECIMIENTOS

Excmo. Sr. Presidente;  
Excmas. e Ilmas. Autoridades;  
Muy Ilmas. e Ilmos. Sras. y Sres. Académicos;  
Queridos compañeros, amigos.  
Señoras y Señores.

Es costumbre empezar el discurso de entrada en la Real Academia de Medicina de Salamanca con un preámbulo y agradecimientos.

Es para mí un gran honor estar hoy aquí para pronunciar el discurso de entrada a una institución de tal prestigio como es la Real Academia de Medicina de Salamanca, pero, al mismo tiempo, me produce una gran responsabilidad cuando veo el nivel de todos los académicos que forman parte de esta institución.

Empiezo, por tanto, agradeciendo a la Real Academia de Medicina de Salamanca el aceptarme como Académico de Número tras la propuesta que me hicieron y que vino derivada de la Dra. del Cañizo Fernández-Roldán junto con los Dres. González Sarmiento y

Lozano Sánchez, a los que aprecio y respeto profundamente.

Ni que decir tiene el orgullo que me produce el formar parte de esta institución, pero es justo reconocer que tras esta propuesta para ser Académico de Número hay muchas personas detrás que hacen que esto sea posible, con su ayuda y apoyo, pero también con consejos personales enriquecedores que han contribuido a mi desarrollo.

Tengo que empezar por mi primera familia, mis padres, puesto que ellos son el origen y, sin venir de la rama de la Medicina, me educaron a mí y a mis hermanos en la libertad para elegir lo que quisiéramos estudiar, siempre con el principio del compromiso y el respeto. Cuánto me hubiera gustado que ambos hubieran vivido unos años más para que pudieran haber participado de éste y otros reconocimientos. Estoy segura de que están muy orgullosos de lo que hicieron por mí y mis hermanos y, por eso, esto se lo debo a ellos en primer lugar. Tengo que mencionar a mis hermanos porque me han ayudado también. Ellos cuidaron más, en muchas ocasiones, de mis padres, cuando lo necesitaron y me permitieron que tuviera más libertad para dedicarme a mi trabajo. Mis padres estarán también bien orgullosos de la piña que formamos como familia, cómo intentamos mantener todo lo que ellos hicieron y cómo cada vez que tenemos oportunidad, y Santander es un punto fijo anual de reunión

cada mes de agosto, nos reunimos y pasamos unos ratos estupendos.

Cuando acabé, en mi época la E.G.B., B.U.P. y C.O.U, tenía claro que quería estudiar Medicina y elegí la Universidad de Valladolid, aun cuando me correspondía venir a estudiar a Salamanca y, de hecho, fui la quinta mejor nota de todo el distrito para elegir plaza. Fueron motivos familiares puesto que mi hermana estudiaba allí y tengo que reconocer que fueron seis años de carrera estupendos, de estudio, esfuerzo, dónde ya recibí educación en la excelencia. Cuando acabé la carrera y aprobé el MIR tenía varias especialidades como opción, pero cada una de ellas en centros de excelencia. La elección de Hematología en Salamanca, que era mi primera opción, fue, probablemente, la mejor decisión que tomé y cada vez que tengo oportunidad, se lo transmito a los estudiantes.

Es por eso por lo que llegué a Salamanca, al Servicio de Hematología del Hospital Universitario de Salamanca que ya lideraba el Prof. San Miguel en enero del año 1994.

Y a partir de ese momento, comienza mi carrera profesional, primero de formación en la especialidad y posteriormente ya como facultativo y... hasta el momento actual. La formación fue de excelencia y cuando no sabía nada de Hematología, ya tenía un tema asignado para hacer la tesis doctoral que estaba dedicado al Mieloma. Fui educada en mi formación por profesionales excelentes, siempre poniendo al paciente en

el centro de la actividad, pero sin olvidar que debíamos combinarlo con investigación y docencia que ya impartíamos de manera “informal” a los estudiantes, a los rotantes de fuera y a los alumnos internos.

Tuve la oportunidad de hacer asistencia clínica en la Unidad de Hospitalización con la Dra del Cañizo y siempre me llamó la atención de ella su buen hacer, su manera de tratar a los pacientes pero sobre todo.... Que cada decisión que tomaba estaba perfectamente razonada, con lógica, basada en la evidencia y con mucho sentido común. Dra del Cañizo, todavía recuerdo aquel 4 de octubre de 1995 cuando hicimos el primer trasplante alogénico a un paciente con ~~una~~ Leucemia Mieloide Crónica...

La Dra del Cañizo sucedió en la Jefatura del Servicio de Hematología al Prof San Miguel, tarea no fácil, y he de agradecerle personalmente la libertad que me dio para poder seguir trabajando en el Mieloma, desarrollar la Unidad dedicada a esta enfermedad, referencia para ensayos clínicos. La unidad que ahora tenemos en el nuevo hospital es estupenda y mucho le debemos a ella. Gracias también por haber aceptado responder a este discurso de entrada en la Academia.

El Prof San Miguel ha sido clave en mi desarrollo profesional, al cual estoy muy agradecida, por todo lo que aprendí de él, por enseñarme como compaginar la asistencia con la investigación y por haber delegado en mí en muchas ocasiones, lo que me ha dado la oportunidad de crecer y desarrollarme profesionalmente.

Pero también por el entusiasmo que transmitía con cada idea que desarrollábamos o ensayo clínico que diseñábamos.

He de agradecer también a todo el Servicio de Hematología, globalmente y en mayúsculas, por el apoyo que siempre me han ofrecido en todos los momentos de mi vida, tanto los buenos como los no tan buenos, y por su generosidad. Cada uno de los éxitos y reconocimientos pertenecen también a todo el personal del Servicio porque sin su soporte y colaboración, no hubiera sido posible. Agradecer también a todo el personal que trabaja en la Unidad de Ensayos Clínicos, donde desarrollo mi actividad, porque todos ellos son "mis manos" sin los cuales nada sería igual y por mantener ese ambiente de trabajo cordial y agradable donde nunca falta una sobrecarga de glucosa...

Y agradecer a toda la gente de Salamanca y fuera del Servicio de Hematología, de España o del mundo, con la que haya tenido oportunidad de interactuar y de la que siempre he aprendido algo.

Si empecé agradeciendo a mi familia original, tengo que terminar agradeciendo a mi otra familia, la que he formado con mi marido, Rafa, y mis tres hijos, Rafa, Marta y Juan. Si mis padres me dieron la libertad para hacer lo que yo quisiera y mis maestros me educaron en la excelencia, hubiera sido imposible desarrollar todo lo que he aprendido si mi familia actual no me hubiera apoyado y permitido que, en muchas ocasiones, pusiera el trabajo en un primer plano. Este reconocimiento

les pertenece a ellos también y ojalá que, a pesar de todas las ausencias, podáis haber aprendido, al menos, que el esfuerzo es la clave del éxito y que hay que buscar la excelencia en todo lo que uno se proponga en la vida.

Termino con una frase que refleja todo lo que he aprendido de todos mis maestros y que intentaré llevar siempre como máxima para seguir creciendo y hacer crecer a los que me rodean: “Claridad y consistencia no son suficientes: la búsqueda de la verdad requiere humildad y esfuerzo”.

A todos los que han contribuido a ser lo que soy actualmente, Muchas Gracias.

## INTRODUCCIÓN

La especialidad de Hematología y Hemoterapia es la parte de la medicina que se ocupa de: i) la fisiología de la sangre y órganos hematopoyéticos; ii) el estudio clínico-biológico de las enfermedades de la sangre y de los órganos hematopoyéticos, y todos los aspectos relacionados con su tratamiento; iii) estudio de los factores que intervienen en la hemostasia y coagulación así como el tratamiento de pacientes con alteraciones de estos sistemas; iv) la realización e interpretación de las pruebas analíticas derivadas de dichas enfermedades o de procesos de otro tipo que, por diferentes mecanismos, provocan alteraciones sanguíneas, así como de aquellas pruebas analíticas de tipo hematológico que sean necesarias para el estudio, diagnóstico y valoración de procesos que afecten a cualquier órgano o sistema; v) todos los aspectos relacionados con la medicina transfusional, como la obtención y control de la sangre y hemoderivados –incluyendo los progenitores hematopoyéticos– y su uso terapéutico.

La Hematología y Hemoterapia como especialidad colabora con todas las especialidades de la Medicina en la solución de los problemas clínicos que puedan

surgir y participa, tanto del área clínica como del laboratorio y de la hemoterapia, constituyendo la integración de estos tres aspectos la razón de ser de la especialidad.

Es una de las especialidades médicas que más ha progresado en conocimiento y tecnología en las últimas décadas debido a, por una parte, los avances en los conocimientos clínicos y biológicos, que han permitido una mejor comprensión de los mecanismos fisiopatológicos de las diferentes enfermedades, facilitando el desarrollo de pautas más adecuadas de actuación clínica; y por otra, a los continuos avances que han generado la incorporación de conocimientos, tanto de conceptos básicos como de técnicas de laboratorio. Esto ha incrementado de manera sustancial el cuerpo de doctrina de la especialidad, incorporando nuevas áreas, como la citometría, la citogenética y la biología molecular. Asimismo, se han desarrollado técnicas terapéuticas muy complejas, como el trasplante de médula ósea, en todas sus variedades y más recientemente, la posibilidad de usar productos medicinales de terapia avanzada (ATMP) dentro de los cuales se encuentran estrategias de inmunoterapia celular adoptiva, fundamentalmente células CAR-T y CAR-NK para el tratamiento de neoplasias hematológicas, y se empieza a utilizar para tumores sólidos, enfermedades autoinmunes,.. entre otras.

Estos avances han contribuido a que la Hematología y Hemoterapia haya alcanzado un grado notable de

madurez y, lo que es más importante, toda esta investigación hace que en Hematología se haya desarrollado a lo largo de los años una medicina personalizada de precisión que ha conseguido la curación en algunas enfermedades hematológicas a través de tratamientos dirigidos y remisiones muy duraderas en otras.

Sin embargo, y aún y a pesar de todos estos avances, quedaban algunas neoplasias hematológicas como es el MM, segunda enfermedad hematológica en orden de frecuencia tras los Linfomas no Hodgkin, en la cual la supervivencia hasta finales de los años 90 no era superior a los 3 años. Esta situación era un gran reto para la Hematología y, de nuevo, la investigación básica y traslacional condicionó el mejor conocimiento de la biología de la enfermedad, su complejidad y el desarrollo de nuevas opciones de tratamiento, así como herramientas de alta sensibilidad para evaluar la respuesta que los pacientes alcanzaban.

Sobre los avances en esta enfermedad versará mi discurso para la entrada en la Real Academia de Medicina de Salamanca como Académico de Número.



## **MIELOMA MÚLTIPLE: CONCEPTOS GENERALES**

El Mieloma Múltiple (MM) es 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. Afecta fundamentalmente a gente de edad avanzada y es más frecuente en varones que en mujeres.

El MM es una enfermedad neoplásica hematológica caracterizada por la proliferación de células plasmáticas clonales 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. Estas células migran a los órganos linfoides secundarios para su activación y posterior maduración. Este 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 produce tanto células plasmáticas como linfocitos B de memoria. Los linfocitos B activados 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. Sólo los linfocitos B con receptores de alta afinidad avanzan posteriormente hacia la diferenciación terminal. Posteriormente, los linfocitos B pasan por un cambio de clase (de IgM a otra clase de Ig) bajo la influencia de las citoquinas. Tras el 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 MM.

La célula plasmática maligna del MM es una célula clonal 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 **sufren** 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 MM. Además, tenemos herramientas muy sensibles para poder monitorizar la respuesta al tratamiento y hay técnicas que detectan una célula plasmática maligna entre más de un millón de células normales, lo que se conoce como enfermedad mínima residual o enfermedad residual medible.



## BIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD

La célula origen del MM está todavía en discusión, pero parece que la célula plasmática clonal responsable de la carcinogénesis del MM es post-germinal, como se ha descrito anteriormente y, por tanto, células plasmáticas de vida media larga.

Se sabe que hay dos eventos primarios en el desarrollo del MM y que son excluyentes entre sí: adquisición de hiperdiploidía, que significa copias adicionales de cromosomas fundamentalmente impares, o bien traslocaciones que afectan al gen que codifica para las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas (IgH). Posteriormente, se producen eventos secundarios que incluyen otras traslocaciones cromosómicas, mutaciones,...y que habitualmente involucran a vías de señalización donde está involucrado c-myc, vía del NF-kB, MAP kinasas, reparación del ADN,... que condicionan la evolución de la enfermedad.

La célula plasmática tumoral no evoluciona en un modelo lineal sino en un modelo en ramas lo cual origina una gran heterogeneidad subclonal que puede ir cambiando a lo largo de las diferentes fases de la enfermedad y, además, el propio tratamiento puede

mantener bajo control o eliminar algunos clones y permitir que otros, más agresivos, proliferen y ocasionen recaídas muy agresivas donde el clon dominante no era evidente en el momento del diagnóstico.

Además de la célula plasmática tumoral, en el MM es muy importante el microambiente medular, formado por elementos celulares como linfocitos B y T, células natural killer (NK), células mieloides supresoras de la médula ósea, células estromales, osteoblastos y osteoclastos, y por elementos no celulares como la matriz extracelular. Se han descrito diferencias cuantitativas y cualitativas en el sistema inmune del paciente con MM en comparación con personas sanas, como la expansión de células mieloides supresoras y de células T reguladoras o la inactivación de las células T efectoras. La interacción bidireccional de las células plasmáticas clonales con los elementos del microambiente a través de citocinas y factores de crecimiento y, el entorno inmunosupresor favorecerá la supervivencia y expansión de la célula plasmática clonal y el eventual desarrollo de la enfermedad. La ventaja evolutiva de las células plasmáticas mielomatosas en detrimento de las células plasmáticas normales originará una disminución de la producción de inmunoglobulinas normales, lo que conllevará a la inmunoparesia y un riesgo aumentado de infecciones.

La disregulación del microambiente también se encuentra estrechamente relacionado con la producción de las lesiones osteolíticas características del MM, e in-

cluso se han descrito mecanismos de resistencia a fármacos mediados por la adhesión de las células mielomatosas a células del estroma.

La investigación sobre la célula plasmática en el MM ha permitido conocer determinadas alteraciones genéticas que son útiles en la práctica clínica por su implicación pronóstica y porque nos permiten distinguir pacientes de riesgo estándar de pacientes de alto riesgo.

La detección de alteraciones citogenéticas por Hibridación in situ Fluorescente es clave pues los pacientes se pueden clasificar en riesgo estándar o alto riesgo. Las  $t(4;14)$ ,  $t(14;16)$  y  $del(17p)$  son las alteraciones citogenéticas consideradas de alto riesgo, a las cuales se asocian las alteraciones en el cromosoma 1q (fundamentalmente la amplificación de 1q), así como la presencia de delección de 1p.

Si hay una translocación que ha suscitado debate en cuanto a su implicación pronóstica, esa es la  $t(11;14)$  y ha sido motivo de una de las hipótesis de trabajo que se ha desarrollado con motivo de una tesis doctoral reciente en nuestro Departamento. Inicialmente, la detección de esta alteración cromosómica se asoció con un pronóstico desfavorable. Posteriormente el efecto de la  $t(11;14)$  en la supervivencia ha ido evolucionado junto con el desarrollo de los nuevos tratamientos, y actualmente su significación pronóstica es controvertida y, en nuestra experiencia, su pronóstico es intermedio con respecto a los pacientes de riesgo estándar

y alto riesgo pero, lo más importante, es que los nuevos tratamientos no han aportado tanto beneficio en los pacientes con la t(11;14) y la investigación traslacional y clínica está desarrollando tratamientos dirigidos frente a esta traslocación.

## DESARROLLO DE NUEVAS OPCIONES DE TRATAMIENTO

Los primeros casos documentados de pacientes con MM fueron Sara Newbury y Alexander McBean y datan de mitad del siglo XIX. Los tratamientos que recibieron consistían en flebotomías y exposición a sanguijuelas, además de infusiones de cáscara de naranja o quinina para el paliar el dolor óseo. En 1947 se introdujo el primer tratamiento específico para esta enfermedad, el uretano, tras conseguir una reducción superior al 50% del componente monoclonal y la desaparición de la proteinuria y de la infiltración medular por células plasmáticas en un paciente con MM. Este fármaco fue el estándar de tratamiento durante más de 15 años hasta que se demostró su ineficacia en un estudio aleatorizado que comparaba uretano y placebo. Con este tipo de tratamientos, el 50% de los pacientes fallecían en el primer año tras el diagnóstico. A partir de los años 60, comienza una carrera científica con el objetivo último de alcanzar la curación de los pacientes con MM, objetivo que todavía en el año 2023 está en vías de ser alcanzado.

El melfalán es una mostaza nitrogenada desarrollada a principio de la década de los 50. La introducción del melfalán es considerado como el primer gran hito de la historia del tratamiento del MM. Bergsagel y colaboradores, en 1962, reportaron que alrededor del 60% de los pacientes que recibieron este quimioterápico presentaban algún tipo de respuesta. Este hallazgo fue confirmado en un estudio posterior que incluyó a 64 pacientes con MM de nuevo diagnóstico o en recaída, y en el que el 78% de los pacientes respondían a melfalán tras una dosis de carga y un posterior tratamiento de mantenimiento. Además, los pacientes respondedores alcanzaron una supervivencia global de 23 meses.

A finales de los años 60, la combinación melfalán-prednisona se convirtió en el estándar de tratamiento del MM gracias a los resultados de un estudio que demostró que la asociación de ambos fármacos aportaba 6 meses más de supervivencia que el melfalán en monoterapia.

El siguiente gran hito en el tratamiento del MM fue la introducción de las altas dosis de melfalán que se observó cómo se acompañaban de periodos largos de aplasia por lo que se introdujo el rescate con progenitores hematopoyéticos que, inicialmente se extraían de la médula ósea y posteriormente de la sangre periférica, estimulando su salida a la misma a través del uso de factores estimuladores. Tras el desarrollo de varios estudios demostrando que el uso de altas dosis de mel-

falan seguido de trasplante era efectivo en pacientes con MM en recaída, se investigó su uso como parte de la primera línea de tratamiento. En los años 60 se realizaron cuatro grandes ensayos randomizados para comparar el trasplante con la quimioterapia convencional y, aunque sólo dos de los cuatro estudios demostraron beneficio en supervivencia global para el trasplante, se aceptó como estándar para pacientes que, por su edad y comorbilidades lo pudieran recibir y, a fecha de hoy, sigue formando parte de la primera línea de tratamiento si el paciente es candidato para recibirlo. Uno de estos cuatro ensayos randomizados fue realizado por el Grupo Español de Mieloma.

El siguiente paso fue evaluar el trasplante en tándem, que fue efectivo en duración de la respuesta y supervivencia global y ha seguido evolucionando a lo largo de los años. Su uso, actualmente, está en debate pero se sigue usando como tratamiento para pacientes con alteraciones citogenéticas de alto riesgo si el primer trasplante ha sido efectivo.

En cuanto al trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, los primeros reportes de casos datan de 1986. En 1991, el EBMT publicó los resultados de 90 pacientes con MM con trasplante alogénico de donante emparentado, en el que la supervivencia global a los 6 años era del 40%, pero con una mortalidad relacionada con el trasplante cercana al 50%. Aunque se ha demostrado que el efecto injerto contra MM aporta un beneficio en la supervivencia, y la mortalidad relacionada

con el trasplante ha disminuido significativamente, el trasplante alogénico se utiliza en un número muy limitado de pacientes en el momento actual, debido a la mayor eficacia, pero sobre todo seguridad de los nuevos fármacos.

Durante los siguientes años se investigaron diferentes combinaciones de agentes alquilantes, como VBMCP (vincristina, carmustina, ciclofosfamida, melfalán y prednisona), VBMCP alterando con VBAP (vincristina, carmustina, adriamicina y prednisona), ABCM (adriamicina, carmustina, ciclofosfamida y melfalán) o VAD (vincristina, adriamicina y dexametasona) en multitud de estudios. En un metaanálisis que incluía veintisiete ensayos clínicos con más de 6.000 pacientes, se demostró que con la combinación de agentes quimioterápicos se conseguían mejores tasas de respuesta que con el clásico melfalan-prednisona (60,0% vs. 53,0%;  $P < 0,001$ ), pero sin objetivarse un beneficio en términos de supervivencia.

Desde finales del siglo XX y, sobre todo, a lo largo de los años que llevamos del siglo XXI, se ha producido una revolución en el tratamiento del MM, siendo probablemente una de las neoplasias en las que el tratamiento más ha cambiado y de forma más rápida. Así, desde el año 2000 se han aprobado más de 10 nuevos fármacos para los pacientes con MM. Sin embargo, el desarrollo de los fármacos inmunomoduladores (IMiDs), los inhibidores de proteasoma (IPs) y más recientemente, los anticuerpos monoclonales (AcMo) di-

rigidos contra CD38 supuso un cambio en el paradigma del MM.

Los IMiDs son fármacos que se unen a una ubiquitina ligasa denominada cereblón, e inhiben de forma indirecta la proliferación celular debido a la menor secreción de factores de transcripción esenciales para la supervivencia de la célula plasmática clonal, como el factor 4 de interferón. También actúan inhibiendo la angiogénesis a través de la regulación de factores crecimiento tumoral como el factor de necrosis tumoral y el factor de crecimiento endotelial, o interleucinas como IL-6. Además, presenta una acción estimuladora del sistema inmune a través a los linfocitos T y células NK.

En 1999, el grupo de Arkansas publicó un estudio en el que se reportaba por primera vez la eficacia de un IMiD de primera generación en esta enfermedad, la talidomida y fue uno de los hitos en el tratamiento de esta enfermedad.

En este estudio se incluyeron 169 pacientes con MM en recaída, de los cuales, el 32% respondieron a talidomida, lo que se tradujo en una supervivencia libre de progresión a los dos años del 20% y de SG del 48%. De esta forma la talidomida se convirtió en el primer fármaco eficaz en monoterapia desde la introducción del melfalán. Tras este hallazgo, se desarrollaron diferentes estudios que demostraron el beneficio que aportaba tanto en primera línea como en líneas posteriores. Su

uso fue aprobado por la EMA (European Medicines Agency) en 2008.

Posteriormente, se desarrolló la lenalidomida, un IMiD de segunda generación, más potente y sobre todo, más seguro que la talidomida. Diferentes estudios fase II habían mostrado la efectividad de este tratamiento en MM de nuevo diagnóstico y en recaída y fueron dos ensayos clínicos de fase III desarrollados en América y Europa los que condicionaron la aprobación de este medicamento en el año 2007 en el paciente con MM en recaída tras al menos una línea de tratamiento. En el estudio europeo de Dimopolous et al, el 60,2% de los pacientes que recibieron el tratamiento experimental (lenalidomida-dexametasona) alcanzaron al menos respuesta parcial en comparación con el 24,0% de aquellos que recibieron el tratamiento control (placebo-dexametasona) ( $P < 0,001$ ). Además, los pacientes del grupo lenalidomida-dexametasona presentaron un tiempo hasta la progresión (8,4 vs. 4,6 meses;  $P < 0,001$ ) y supervivencia global significativamente más prolongada (no alcanzada vs. mediana de 20,6 meses, HR 0,7 [IC 95%, 0,5-0,9];  $P = 0,030$ ).

El último IMiD aprobado ha sido la pomalidomida, en el año 2013. La eficacia y seguridad de este fármaco de tercera generación fueron testadas en un ensayo clínico fase III multicéntrico que incluyó pacientes con MM en recaída tras  $\geq 2$  líneas previas de tratamiento y tenían que haber estado previamente expuestos a IP, a IMiDs y a un agente alquilante. Los pacientes alea-

torizados a pomalidomida y dosis bajas de dexametasona (Pd) presentaron una mediana de supervivencia libre de progresión de 10 meses, significativamente superior a la alcanzada por los pacientes asignados a la rama altas dosis de dexametasona (1 mes; HR 0,5 [IC 95%, 0,4-0,6];  $P < 0,001$ ).

Posteriormente, estos IMiDs se han ido aprobando en combinación con otros fármacos tanto en recaída como en primera línea y en el momento actual, la lenalidomida forma parte de la primera línea del tratamiento del MM.

En cuanto a los inhibidores de proteasoma (IP), las células plasmáticas mielomatosas producen de manera aberrante una mayor cantidad de inmunoglobulinas, y la homeostasis de esta célula tumoral está regulada por el retículo endoplasmático. La base biológica del uso de los IP en esta enfermedad radica, en que al bloquear el proteasoma, se exacerba la acumulación de proteínas defectuosas, y el retículo endoplasmático no va a ser capaz de degradarlas, lo que conlleva a la apoptosis de la célula plasmática tumoral. Además, los IPs promueven el bloqueo de la ruta de NF- $\kappa$ B, que se encuentra constitutivamente activada en las CPs tumorales. Los IP desarrollados en fase clínica son: bortezomib, carfilzomib e ixazomib.

El primer IP aprobado para el tratamiento del MM fue el bortezomib, en el año 2004. El ensayo clínico fase III APEX fue el que condicionó la aprobación de este IP de primera generación en pacientes con MM en

recaída tras 1-3 líneas. En este estudio se comparó bortezomib en monoterapia frente a altas dosis de dexametasona. Los pacientes tratados dentro del grupo experimental obtuvieron mayor porcentaje de al menos una respuesta parcial (43% vs. 18%;  $P < 0,001$ ), y un beneficio en supervivencia global (mediana de 29,8 vs. 23,7 meses, HR 0,8;  $P = 0,027$ ). En 2008 la EMA aprobó la adición de doxorubicina liposomal a bortezomib y dexametasona en base a los resultados de un estudio fase III en MM en recaída, que mostraban la superioridad de esta combinación frente a bortezomib y dexametasona. Su desarrollo continuó y de nuevo, en el momento actual, bortezomib es otro de los fármacos que se usa en la gran mayoría de pacientes con MM en el momento del diagnóstico. Su uso se ha optimizado a lo largo de los años y pasó de usarse vía intravenosa a vía subcutánea y de administrarse dos veces por semana a una vez por semana pues se mantiene la eficacia y se mejora la seguridad.

En el desarrollo del bortezomib el Grupo Español de Mieloma ha tenido un gran liderazgo por los siguientes motivos: i) el primer ensayo que combinó bortezomib con la combinación clásica melfalán y prednisona se realizó en 60 pacientes españoles con Mieloma de nuevo diagnóstico mayores de 65 años y los resultados fueron reproducidos por un ensayo randomizado fase 3 que condicionó la aprobación de este triplete como primera línea de tratamiento; ii) el grupo español siguió investigando para optimizar el manejo de bortezomib y realizamos otro ensayo donde el bor-

tezomib se administraba una vez por semana en lugar de dos veces por semana y se observó como la eficacia se mantuvo y el perfil de seguridad mejoró, especialmente la neuropatía periférica cuya incidencia se redujo significativamente. Bortezomib una vez por semana es usado actualmente en todo el mundo, fundamentalmente en los pacientes no candidatos a trasplante; iii) siguiendo con el objetivo de mejorar la supervivencia de los pacientes con Mieloma no candidatos a trasplante, mayores de 65 años, el siguiente paso fue combinarlo con otro estándar de tratamiento para estos pacientes, lenalidomida y dexametasona, y los resultados de este esquema, basado en VMP y Rd, fueron muy prometedores sobre todo para pacientes con un buen estado general puesto que la toxicidad fue mayor en los pacientes frágiles. Ello hizo que el esquema VMP-Rd fuera el estándar del grupo español para pacientes en buen estado general con MM de nuevo diagnóstico; iv) en pacientes jóvenes, candidatos a trasplante, el grupo realizó un ensayo randomizado fase 3 donde se combinó bortezomib con talidomida y dexametasona, antes y después del trasplante, y se comparó con dos esquemas convencionales. Los resultados positivos de la combinación VTd sirvieron de soporte para la aprobación por parte de las autoridades sanitarias de este esquema para pacientes jóvenes; v) el siguiente paso en esta población de pacientes jóvenes candidatos a trasplante fue sustituir la talidomida por la lenalidomida, inmunomodulador más potente y con mejor perfil de seguridad. El

ensayo que evaluó esta combinación en más de 450 pacientes ha reportado una mediana de supervivencia libre de progresión de 80 meses que es una de las más largas reportadas en pacientes con MM de nuevo diagnóstico jóvenes y candidatos a trasplante. Basado en estos hallazgos, el grupo está desarrollando otro estudio donde se intenta optimizar aún más este esquema combinándolo con anticuerpos monoclonales anti-CD38 y reemplazando la lenalidomida por un inmunomodulador de nueva generación más potente y llamado iberdomida.

En 2009 se inició el desarrollo de carfilzomib, un IP de segunda generación. Inhibe de forma irreversible y dosis-dependiente la actividad quimiotripsina-like del proteasoma y del inmunoproteasoma. Estudios preclínicos han demostrado que carfilzomib es más potente y selectivo que bortezomib. Además, al igual que otros IP, carfilzomib tiene un efecto anabólico óseo, suprimiendo la actividad osteoclástica y estimulando la osteoblástica, lo que podría potencialmente reducir las lesiones líticas del MM.

En 2012, un EC fase II (PX-171-003-A1) evaluó la infusión en 10 minutos de carfilzomib intravenoso 27 mg/m<sup>2</sup> dos veces por semana (1, 2, 8, 9, 15 y 16 del ciclo, en ciclos de 28 días) en pacientes con MM en recaída con una mediana de cinco líneas previas y 100% expuestos a bortezomib y a lenalidomida. Con un porcentaje de respuestas parciales o mejores del 24% y un perfil de seguridad aceptable, carfilzomib

fue aprobado en monoterapia en pacientes con MM en recaída, previamente expuestos a bortezomib y lenalidomida. En otro ensayo clínico fase Ib/II (PX-171-007) con una población similar a la anterior, se demostró que aumentar la dosis de carfilzomib a 56 mg/m<sup>2</sup> prolongando la infusión a 30 minutos y añadiendo dexametasona (40 mg), era bien tolerado, seguro y los pacientes lograban profundizar la respuesta, alcanzando un 50% RP o mejor. La pauta de administración de carfilzomib 27 mg/m<sup>2</sup> bisemanal en combinación con lenalidomida y dexametasona fue la utilizada en el ensayo clínico fase III ASPIRE. Los pacientes tratados con este triplete alcanzaron una mediana de supervivencia libre de progresión de 26,3 meses y una mediana de supervivencia global de 48,3 meses, significativamente más prolongada respecto a los pacientes tratados dentro de la rama control con lenalidomida y dexametasona (mediana de supervivencia libre de progresión: 17,6 meses, HR 0,7 [0,6-0,8], P<0,001; y mediana de supervivencia global: 40,4 meses, HR 0,8 [IC 95%, 0,7-0,9], P=0,005). Carfilzomib y dexametasona, 56 mg/m<sup>2</sup> infundido en 30 minutos dos veces por semana fue la rama experimental del ensayo clínico fase III ENDEAVOR, y resultó en una mejor supervivencia libre de progresión (mediana de 18,7 vs. 9,4 meses, HR 0,5 [IC 95%, 0,4-0,7], P<0,001)<sup>124</sup> y supervivencia global (mediana de 47,6 vs. 40,0 meses, HR 0,8 [IC 95%, 0,6-0,9], P<0,001) tras compararlo con bortezomib-dexametasona. Ambos estudios aportaron la base científica necesaria para la aprobación por la EMA de estas

dos combinaciones basadas en carfilzomib en pacientes con MM en recaída tras 1-3 líneas, en el año 2015.

La administración bisemanal de un fármaco hasta la progresión de la enfermedad puede ser extenuante para los pacientes y podría comprometer la adherencia terapéutica. Se desarrollaron varios ensayos clínicos para intentar evaluar su uso una vez por semana incrementando la dosis a 70 mg/m<sup>2</sup> y fue el estudio fase III A.R.R.O.W comparando este esquema con la administración dos veces por semana el que demostró no inferioridad y, además, un mejor perfil de toxicidad.

En el momento actual, ambos bortezomib y carfilzomib son IPs que se usan en la práctica clínica, bortezomib en la primera línea y carfilzomib en pacientes con MM en recaída y siempre en combinación con otros fármacos. El grupo español de Mieloma ha contribuido a su desarrollo y lo continúa haciendo, posicionando con sus estudios el potencial uso de carfilzomib como parte de la primera línea de tratamiento.

El grupo español de Mieloma ha contribuido también al desarrollo clínico de este otro inhibidor de proteasoma de segunda generación a través de un ensayo clínico actualmente en marcha donde carfilzomib en combinación con lenalidomida y dexametasona (KRd) o la misma combinación, KRd mas un anticuerpo monoclonal anti CD38 se está comparando con nuestro estándar en pacientes con MM de nuevo diagnóstico no candidatos a trasplante y antes mencionado, VMP-

Rd. Los resultados preliminares indican que las dos ramas experimentales son superiores a nuestro control.

Por lo que respecta a los anticuerpos monoclonales (AcMo) dirigidos contra CD38, tanto las células plasmáticas normales como patológicas expresan en su superficie el antígeno CD38, constituyendo una diana a la que poder atacar de forma más selectiva. Los AcMo anti-CD38 son IgG que al unirse a la célula diana pueden producir la citotoxicidad directa de las células plasmáticas. Además, la unión de la fracción constante de las inmunoglobulinas del AcMo con células inmunitarias induce citotoxicidad mediana por el complemento, células NK o macrófagos, e incluso favorece indirectamente la actividad antitumoral con la expansión y activación de linfocitos T. Los AcMo anti-CD38 aprobados en el MM son daratumumab e isatuximab.

Daratumumab fue el primer AcMo anti-CD38 aprobado como fármaco único para el tratamiento del MM en 2016. Los datos para la aprobación de este fármaco en monoterapia se obtuvieron en el EC multicéntrico fase II SIRIUS. Los pacientes incluidos eran pacientes con MM en recaída con una mediana de líneas previas de cinco (2-14) que habían recibido previamente IPs e IMiDs. El 29% alcanzó RP o mejor con una mediana hasta la respuesta de un mes, una mediana de supervivencia libre de progresión de 7,4 meses y de supervivencia global de 17,5 meses. Su tolerabilidad y eficacia han supuesto un cambio en el paradigma del tratamiento de primera línea y de rescate en esta enfermedad, tanto

en los pacientes candidatos como no candidatos a trasplante y hoy forma parte del tratamiento de primera línea de los pacientes con MM.

Isatuximab es el segundo AcMo anti-CD38 aprobado por la EMA, y solo está disponible en combinación con carfilzomib-dexametasona y pomalidomida-dexametasona, como se explicará en el apartado del tratamiento de los pacientes en recaída.

Como he mencionado antes, el grupo español de Mieloma desarrolló Daratumumab en combinación con el estándar VMP teniendo un papel protagonista en el ensayo clínico fase 3 que condicionó su aprobación y ahora realiza estudios para su optimización. Además, como se ha mencionado anteriormente, Daratumumab forma parte de la primera línea de tratamiento del ensayo randomizado fase 3 en pacientes mayores no candidatos a trasplante y otro anticuerpo antiCD38, isatuximab está bajo investigación también en un ensayo randomizado fase 3 del grupo español en pacientes jóvenes candidatos a trasplante.

En los últimos años se están investigando antígenos que se expresen de forma selectiva en las células plasmáticas, con el objetivo de convertirlos en dianas terapéuticas y así desarrollar tratamientos con la máxima eficacia y con un mejor perfil de toxicidad. La diana con mayor desarrollo clínico y que está revolucionando el tratamiento del paciente con MM es el antígeno BCMA (del inglés B cell maturation antigen). Actualmente disponemos de anticuerpos conjugados,

anticuerpos biespecíficos y linfocitos T con CAR para atacar a la célula plasmática a través de BCMA. También se han desarrollado tratamientos dirigidos contra otros antígenos como GPRC5D o FcRH5, en investigación en el momento actual. Y el grupo español también está participando en el desarrollo de estas nuevas estrategias de tratamiento con un ensayo pionero con un CAR-T frente a BCMA en pacientes con Mieloma asintomático para retrasar o evitar el desarrollo de la enfermedad activa u otro combinando dos anticuerpos monoclonales biespecíficos en pacientes con MM de nuevo diagnóstico con características de alto riesgo. También se están haciendo ensayos con anticuerpos biespecíficos en pacientes en recaída con la posibilidad de suspender el tratamiento basado en la calidad de la respuesta lo que es innovador y puede contribuir a mejorar de una manera significativa su perfil de seguridad.

Existen otros tratamientos que se encuentran disponibles en el arsenal terapéutico del MM y que, por motivos diferentes, no se utilizan tan asiduamente como los anteriormente descritos. Entre ellos, se encuentra un inhibidor de la enzima histona deacetilasa, panobinostat, el AcMo dirigido contra SLAMF7, elotuzumab, y el inhibidor de la exportina, selinexor. Es importante destacar también el rol de venetoclax en el campo del MM, un inhibidor de BCL-2, que es eficaz en los pacientes con t(11;14) y que es muy relevante, ya que venetoclax podría ser el primer tratamiento dirigido y específico para un subtipo de MM.



## EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO

Al igual que en otras neoplasias, la profundidad de la respuesta alcanzada está directamente relacionada con la supervivencia en los pacientes con MM. Durante los 30 años en los que el tratamiento con melfalán-prednisona fue el estándar de tratamiento, alcanzar respuesta completa era una situación excepcional. La introducción de las altas dosis de quimioterapia seguida de trasplante autólogo consiguió aumentar significativamente la tasa de respuestas globales y completas en los pacientes candidatos. No obstante, la llegada de los nuevos fármacos fue lo que ha permitido una mejoría significativa en la respuesta a los tratamientos, alcanzando casi un 80%  $\geq$ MBRP independientemente de la edad al diagnóstico.

El impacto en la profundidad de la respuesta ha sido evaluado en diferentes estudios tanto en candidatos como no candidatos a trasplante. En un metaanálisis que incluyó veintiún estudios de pacientes candidatos a trasplante en la era de la terapia convencional, se demostró que cuanto mejor fuera la respuesta, más

prolongada era tanto la supervivencia libre de progresión como la supervivencia global.

Estos resultados se reprodujeron en un segundo metaanálisis que incluyó estudios de pacientes candidatos a trasplante que habían recibido inducción con nuevos fármacos.

El grupo italiano reportó el valor pronóstico de la obtención de respuesta completa en los pacientes no candidatos a trasplante, en un estudio que agrupó casi 1.200 pacientes tratados en los ensayos clínicos fase III del grupo italiano GIMEMA (Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto) y del grupo neerlandés HOVON (Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland). Los pacientes que alcanzaron respuesta completa presentaron una estimación de la supervivencia libre de progresión a los tres años del 67% comparado con el 27% de aquellos que obtuvieron sólo respuesta parcial o incluso muy buena respuesta parcial, con una reducción del riesgo de presentar un evento de un 84% ( $P < 0,001$ ) y 93% ( $P < 0,001$ ), respectivamente. Además, el 91% de los pacientes que alcanzaron respuesta completa estaban vivos a los 3 años, en comparación con el 70% de los que obtuvieron muy buena respuesta parcial (HR 0,2 [IC 95%, 0,1-0,3];  $P < 0,001$ ) o el 67% de los que consiguieron respuesta parcial (HR 0,1 [IC 95%, 0,0-0,2];  $P < 0,001$ )<sup>170</sup>. El Grupo Español de MM actualizó los datos de supervivencia tras 6 años de seguimiento de los pacientes candidatos

a trasplante incluidos en el ensayo clínico fase III GEM2005 menos 65. Independientemente del tratamiento recibido, la obtención de respuesta completa se correlacionó con una mayor supervivencia libre de progresión (55 vs. 24 meses; HR 2,8 [IC 95%, 2,0-4,0];  $P < 0,001$ ) y supervivencia global (80 vs. 50 meses; HR 2,3 [IC 95%, 1,5-3,5];  $P < 0,001$ ) respecto a los pacientes que no la alcanzaron.

Aunque la combinación de nuevos fármacos ha incrementado la proporción de pacientes que obtienen respuesta completa, así como la supervivencia, la recaída de la enfermedad ocurre en la mayoría de los pacientes con MM. Esto refleja la persistencia de una enfermedad residual que ahora es detectable con técnicas de alta sensibilidad, y consiste en la detección de la enfermedad residual medible que es otro de los grandes avances en la investigación en MM.

El Grupo Español de MM reportó inicialmente que el beneficio de alcanzar respuesta completa en términos de supervivencia global se limitaba a aquellos pacientes que profundizaban la respuesta hasta ausencia de enfermedad residual medible por técnicas de citometría de flujo y una sensibilidad relativamente baja, de en torno a  $10^{-4}$ . El pronóstico de los pacientes que obtuvieron respuesta completa, respuesta parcial o muy buena respuesta parcial fue similar en candidatos y en no candidatos a trasplante. La supervivencia de los pacientes que obtuvieron ausencia de enfermedad residual medible fue significativamente más prolongada

en comparación con aquellos que sólo obtuvieron remisión completa (mediana de supervivencia libre de progresión: 63 vs. 27 meses;  $P < 0,001$ ; y mediana de supervivencia global: no alcanzada vs. 59 meses;  $P < 0,001$ ).

La obtención de la ausencia de enfermedad residual medible se ha convertido en uno de los objetivos en el diseño de los ensayos clínicos, ya que es el factor pronóstico más importante de supervivencia a lo que el Grupo Español de Mieloma ha contribuido de una manera muy relevante. En un metaanálisis que incluyó noventa y tres estudios se demostró que la ausencia de enfermedad residual medible tenía un valor pronóstico en los pacientes candidatos y no candidatos a trasplante de nuevo diagnóstico, y en los pacientes con MM en recaída/refractario, tanto en supervivencia libre de progresión como en supervivencia global. El grado de beneficio se correlacionó directamente con el nivel de sensibilidad de la técnica y en el momento actual se considera el estándar al menos  $10^{-5}$ . Además, los resultados del valor pronóstico de la ausencia de enfermedad residual medible fueron comparables entre las distintas técnicas de alta sensibilidad.

La reevaluación de la enfermedad fuera de la médula ósea también es relevante, incorporando técnicas de imagen funcional como el PET/TC. Una puntuación en la escala de Deauville menor de cuatro en las lesiones focales y en la médula ósea, comparado con la captación hepática, se ha propuesto como el mejor

punto de corte para definir la negatividad postratamiento de la ausencia de enfermedad residual medible por esta técnica. Se ha evaluado la importancia pronóstica del PET/TC en los pacientes tratados dentro del EC fase III CASSIOPEIA que incorpora ya anticuerpos monoclonales anti-CD38 junto con IMiDs e IPs y los pacientes que presentaban un PET/TC negativo tras la consolidación tuvieron una probabilidad de estar vivos y sin progresión a los 18 meses del 100%, comparado con el 87,5% de los pacientes con PET/TC positivo. La correlación de la negatividad de PET/TC y ausencia de enfermedad residual medible por citometría de flujo de nueva generación fue mayor en la rama de Daratumumab-VTd que en la de VTd (66,7% vs. 47,5%,  $P=0,010$ ). Esta concordancia ha sido respaldada en un subanálisis de otro ensayo clínico fase II FORTE, en el que la correlación entre la negatividad de ambas técnicas fue del 63%.

En el momento actual, el objetivo fundamental es alcanzar ausencia de enfermedad residual medible, evaluada por técnicas de alta sensibilidad, y mantenida en el tiempo y se está posicionando como un objetivo para definir la curación del MM.



## **¿CÓMO SE REFLEJA TODA LA INVESTIGACIÓN EN EL MM EN EL MOMENTO ACTUAL?**

La investigación que se ha producido en MM en los últimos 20-30 años ha generado y está generando un cambio en el paradigma de esta enfermedad que me gustaría resumir a continuación en forma de conclusiones y haciendo referencia, con humildad, al Grupo Español de Mieloma como grupo cooperativo que ha contribuido a este cambio que estamos observando:

El primer resultado clave de toda esta investigación es que, en el año 2023, hablemos de posibilidad de curar a pacientes con MM, algo que era impensable hace pocos años. No podemos olvidar que 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 investigación en el MM, como se ha descrito en las secciones anteriores, nos ayuda a ser optimistas con este objetivo porque: i) tras el conocimiento más profundo de la biología de la enfermedad, incorporando la evaluación de la célula plasmática así como del microambiente medular, somos capaces de diferenciar pacientes con características de alto riesgo que probablemente no entren dentro del grupo de pacientes curables (por el momento) y seleccionar a pacientes de riesgo estándar, sin comorbilidades importantes que sean candidatos a recibir opciones innovadoras de tratamientos; ii) disponemos de opciones de tratamientos basada en combinación de fármacos como son los IMiD's, los IPs y los anticuerpos monoclonales anti-CD38 que, con un buena tolerancia, hacen que la mayoría de los pacientes alcancen una respuesta óptima que puede ser complementada hoy con el trasplante autólogo y en el futuro cercano con nuevas opciones de inmunoterapia como son la terapia CAR-T o los an-

ticuerpos biespecíficos, o ambas posibilidades en esquemas alternantes para conseguir que iii) alcancen ausencia de enfermedad residual medible por técnicas de alta sensibilidad y además que la mantengan en el tiempo y sin ningún tratamiento.

Con respecto a las nuevas estrategias de inmunoterapia, la terapia CAR-T en MM ha demostrado resultados muy positivos en pacientes con MM en recaída, tras una mediana de 6-7 líneas previas y siendo más del 80% de ellos refractarios a las tres clases de fármacos antes mencionadas, IMiD's, IPs y anticuerpos anti-CD38. Ide-cel y Cilta-cel son linfocitos T con receptor quimérico antigénico frente a BCMA actualmente aprobados por la EMA para esta población de pacientes porque ambos han reportado tasas de respuestas entre el 70 y 80%, respectivamente con tasa de remisiones completas que oscilan entre el 40% para ide-cel y el 83% para cilta-cel. Pero lo más relevante es que ide-cel ha demostrado una supervivencia libre de progresión de 9 meses pero cilta-cel de casi 3 años para esta población de pacientes. Con estos resultados, ya existen dos ensayos randomizados fase 3 en que ambas terapias CAR-T han demostrado ser superiores a los estándares de tratamiento en pacientes con MM en recaída tras al menos 1 o 2 líneas previas de tratamiento.

La terapia CAR-T es, por tanto, muy efectiva en el MM en fases avanzadas de la enfermedad, así como en estadios más precoces. Sin embargo, no todos los

pacientes con MM son elegibles para este tipo de terapias que requiere de centros especializados para su administración y de un periodo de tiempo en el que tiene lugar la modificación de los linfocitos T que no todos los pacientes pueden esperar. Existen, además, los anticuerpos monoclonales biespecíficos que tienen un punto de unión a un antígeno presente en la superficie de la célula plasmática, como puede ser BCMA (antes mencionado) pero también existen otras dianas (GPRC5D o FCRH5) y otro punto de unión a la región CD3 de los linfocitos T lo que condiciona la re-dirección de los mismos al nicho tumoral para producirse su activación y consecuente destrucción de la célula tumoral. Existe un anticuerpo monoclonal biespecífico frente a BCMA ya aprobado en MM, teclistamab que produce una tasa global de respuestas del 65% con una supervivencia libre de progresión de aproximadamente 1 año en paciente con MM refractarios a las tres clases de fármacos, IMiD's, PIs y anticuerpos anti-CD38. La principal ventaja de los anticuerpos monoclonales biespecíficos es que no requieren de ningún proceso de modificación genética. Existen ensayos clínicos en marcha en fases más precoces de la enfermedad con ambas modalidades de tratamiento, incluso en combinación y como parte de la primera línea de tratamiento que contribuirán a conseguir la curación de pacientes con MM sin comorbilidades significativas y en ausencia de características de alto riesgo.

El segundo resultado de toda la investigación en MM es la mejoría en la supervivencia global de los pacientes con esta enfermedad. Recientemente en nuestra institución, estudiamos 1.001 pacientes con MM entre 1980 y 2020, agrupando a los pacientes en periodos de diez años por diagnóstico 1980-1990, 1991-2000, 2001-2010 y 2011-2020 y tras una mediana de seguimiento de 65,1, la mediana de supervivencia global de la cohorte fue de 60,3 meses y aumentó significativamente con el tiempo: 22,4 meses en 1980-1990, 37,4 meses en 1991-2000, 61,8 meses en 2001-2010 y 103,6 meses en 2011-2020 ( $p < 0,001$ ). El uso de nuevos agentes como parte de la primera línea de tratamiento impactó de manera significativa y especialmente cuando se usaron combinaciones de al menos dos agentes nuevos. La mediana de supervivencia global de los pacientes tratados con la combinación de al menos dos fármacos nuevos en la inducción fue significativamente más larga en comparación con los tratados con un solo fármaco nuevo o la terapia convencional: 143,3 frente a 61,0 frente a 42,2 meses ( $p < 0,001$ ). La mejoría fue evidente en todos los pacientes, independientemente de la edad en el momento del diagnóstico. Además, detectamos 132 (13,2%) pacientes considerados como largos supervivientes (mediana de SG  $\geq 10$  años). Se identificaron algunos predictores clínicos independientes de supervivencia a largo plazo: ECOG  $< 1$ , edad al diagnóstico  $\leq 65$  años, subtipo no IgA, ISS-1 y citogenética de riesgo estándar. Igualmente, el alcanzar respuesta completa y someterse a trasplante se

asoció positivamente con > 10 años de supervivencia. Este estudio tiene la limitación de que el último periodo de tiempo analizado fue hasta el año 2020 para asegurar un seguimiento óptimo pero pone en contexto como con la introducción de los anticuerpos anti-CD38 que aquí no se han evaluado como parte de la primera línea y las nuevas estrategias de inmunoterapia van a contribuir a conseguir supervivencias comparables a las de la población general, sin MM, y de la misma edad y sexo.

El tercer resultado es poner en contexto que el MM está siempre precedido de 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 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) MM múltiple asintomático o quiescente caracterizado por presentar un clon de células plasmáticas en médula ósea también pequeño pero mayor que la gammapatía monoclonal (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: 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 MM activo con sintomatología es bajo, 1% por año y además constante a lo largo del tiempo; ii) el MM asintomático es también frecuente, asintomático, detección casual pero el riesgo para desarrollar un MM 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.

Se puede deducir, por tanto, que la gammapatía monoclonal es una enfermedad prevalente pero que, con seguimiento, la mayoría de los pacientes nunca evolucionarán a MM mientras que el MM asintomático es muy heterogéneo y hay un grupo de pacientes que evolucionarán a MM en un corto periodo de tiempo. En el momento actual sabemos cómo identificar a los pacientes con MM asintomático de alto riesgo de progresar a MM, y que se definen por ser aquellos pacientes con un 50% de riesgo de progresar a MM en los dos años siguientes al diagnóstico de la enfermedad y el siguiente paso, basado en toda la investigación en MM, fue ver si era realista plantear un tratamiento precoz para prevenir o retrasar el desarrollo de síntomas y, por tanto, de MM activo.

El primer ensayo clínico randomizado en evaluar esta hipótesis se realizó en España bajo el paraguas del

Grupo Español de MM, utilizando lenalidomida y dexametasona como la combinación para el brazo experimental y observación en la rama control. Se inicio el reclutamiento de pacientes en el año 2007 y, de acuerdo a nuestra hipótesis y definición de MMA de alto riesgo de progresión a MM, en dos años, el 50% de los pacientes asignados a la rama control habían desarrollado un MM 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 MM 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 con la combinación de lenalidomida y dexametasona resulta como una opción eficaz y segura para prevenir o retrasar la progresión a MM.

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 y, con toda la investigación que se ha desarrollado, hay estrategias curativas para esta población de pacientes utilizando como objetivo primario para identificar a los pacientes curados como aquéllos que alcanzan ausencia de enfermedad residual medible y la mantienen a lo largo del tiempo una vez han completado el tratamiento. El Grupo Español de MM ha realizado un ensayo con intención curativa, con re-

sultados prometedores y están planeados ahora otros ensayos piloto tanto con anticuerpos monoclonales biespecíficos como con la terapia CAR-T en pacientes con MM asintomático de alto riesgo de progresar a MM.

Por tanto, parece cada vez más realista considerar que el MM se está convirtiendo en una enfermedad curable.



## EPÍLOGO

La investigación en Hematología en general y en el MM en particular ha conducido a que, aunque la incidencia de la enfermedad no haya cambiado drásticamente, sí lo ha hecho la prevalencia, aumentando significativamente debido a la mejoría en la supervivencia global en los pacientes con esta enfermedad.

Los avances en la incorporación de nuevos tratamientos han ido de la mano de avances en nuevas herramientas diagnósticas en el laboratorio que nos permiten caracterizar cada vez con más detalle a cada paciente con MM, así como de técnicas cada vez más sensibles para evaluar la respuesta al tratamiento y queda atrás conformarnos con la desaparición del componente monoclonal, sino que vamos a evaluar su ausencia por técnicas de espectrometría de masas en el suero o por técnicas moleculares que nos permiten asegurar la ausencia de una célula plasmática hasta entre un millón de células normales.

Además, la inmunoterapia en su versión más amplia con anticuerpos monoclonales desnudos y en su versión más vanguardista con la llegada de la terapia

CAR-T y anticuerpos monoclonales biespecíficos también ha llegado al MM, por el momento para pacientes en fases avanzadas, pero en investigación ya en líneas más precoces.

Todo ello hace que caminemos en el MM hacia una medicina personalizada de precisión, adaptada al riesgo genético y molecular que presente cada paciente, pero también adaptada a la respuesta al tratamiento. Esto permitirá tratar a cada paciente de una manera individualizada evitando la posibilidad de sobre o infratratamiento.

Quedan todavía retos importantes como: i) establecer bien los mecanismos de resistencia a las nuevas estrategias de tratamiento, conocerlas e intentar desarrollar estrategias para vencerlas; ii) saber cuál es la secuencia óptima de tratamiento para conseguir los mejores resultados; iii) generar estrategias más eficaces para pacientes con factores de mal pronóstico; y probablemente muchos más...

Pero los retos son necesarios para avanzar y generar la innovación, que siempre viene derivada de investigación básica, traslacional y clínica.

Por tanto, en los últimos 20-30 años se han producido grandes avances en la investigación en el MM y esperemos que los siguientes sean igual de fructíferos para que el esfuerzo suponga un retorno importante a la sociedad, contribuyendo a mejorar el estado de su

salud, en este caso, de los pacientes con MM que tendrá una repercusión en un mayor bienestar para sus familias y todo el ambiente que les rodea.

He dicho.



## BIBLIOGRAFÍA

- Palumbo A, Anderson K. Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2011;364(11):1046-1060. doi:10.1056/NEJMra1011442
- Kumar SK, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients. *Leukemia*. 2014;28(5):1122-1128. doi:10.1038/leu.2013.313
- Mateos MV, Nooka AK, Larson SM. Moving Toward a Cure for Myeloma. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2022;(42):643-654. doi:10.1200/EDBK\_349603
- Rajkumar SV, Kumar S, Lonial S, Mateos MV. Smoldering multiple myeloma current treatment algorithms. *Blood Cancer J*. 2022;12(9):129. doi:10.1038/s41408-022-00719-0
- Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2014;15(12):e538-e548. doi:10.1016/S1470-2045(14)70442-5

- Kumar S, Paiva B, Anderson KC, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2016;17(8):e328-e346. doi:10.1016/S1470-2045(16)30206-6
- González D, van der Burg M, García-Sanz R, et al. Immunoglobulin gene rearrangements and the pathogenesis of multiple myeloma. *Blood.* 2007;110(9):3112-3121. doi:10.1182/blood-2007-02-069625
- Gutiérrez NC, García JL, Hernández JM, et al. Prognostic and biologic significance of chromosomal imbalances assessed by comparative genomic hybridization in multiple myeloma. *Blood.* 2004;104(9):2661-2666. doi:10.1182/blood-2004-04-1319
- Mateos MV, Hernández JM, Hernández MT, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone in elderly untreated patients with multiple myeloma: results of a multicenter phase 1/2 study. *Blood.* 2006 Oct 1;108(7):2165-72. doi: 10.1182/Blood-2006-04-019778. Epub 2006 Jun 13. PMID: 16772605.
- Mateos MV, Oriol A, Martínez-López J, et al. Bortezomib, melphalan, and prednisone versus bortezomib, thalidomide, and prednisone as induction therapy followed by maintenance treatment with bortezomib and thalidomide versus bortezomib and prednisone in elderly patients with untreated multiple myeloma: a randomised trial. *Lancet Oncol.*

2010 Oct;11(10):934-41. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70187-X. Epub 2010 Aug 23. PMID: 20739218.

Mateos MV, Martínez-López J, Hernández MT, Ocio EM, Rosiñol L, Martínez R, Teruel AI, Gutiérrez NC, Martín Ramos ML, Oriol A, Bargay J, Bengoechea E, González Y, Pérez de Oteyza J, Gironella M, Encinas C, Martín J, Cabrera C, Paiva B, Cedena MT, Puig N, Bladé J, Lahuerta JJ, San-Miguel J. Sequential vs alternating administration of VMP and Rd in elderly patients with newly diagnosed MM. *Blood*. 2016 Jan 28;127(4):420-5. doi: 10.1182/blood-2015-08-666537. Epub 2015 Oct 23. PMID: 26500339.

Mateos MV, Oriol A, Martínez-López J, et al. GEM2005 trial update comparing VMP/VTP as induction in elderly multiple myeloma patients: do we still need alkylators? *Blood*. 2014;124(12):1887-1893. doi: 10.1182/blood-2014-05-573733

Mateos MV, Dimopoulos MA, Cavo M, et al. Daratumumab plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone for Untreated Myeloma. *N Engl J Med*. 2018;378(6):518-528. doi:10.1056/NEJMoa1714678

Mateos MV, Cavo M, Blade J, et al. Overall survival with daratumumab, bortezomib, melphalan, and prednisone in newly diagnosed multiple myeloma (ALCYONE): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*. 2020;395(10218):132-141. doi:10.1016/S0140-6736(19)32956-3

- Mateos MV, Weisel K, De Stefano V, et al. LocoMMotion: a prospective, non-interventional, multinational study of real-life current standards of care in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Leukemia*. 2022;36(5):1371-1376. doi: 10.1038/s41375-022-01531-2
- Mateos MV, Hernández MT, Giraldo P, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for high-risk smoldering multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2013 Aug 1;369(5):438-47. doi: 10.1056/NEJMoa1300439. PMID: 23902483.
- Rajkumar SV, Kumar S, Lonial S, Mateos MV. Smoldering multiple myeloma current treatment algorithms. *Blood Cancer J*. 2022;12(9):129. doi:10.1038/s41408-022-00719-0
- Martinez-Lopez J, Lahuerta JJ, Pepin F, et al. Prognostic value of deep sequencing method for minimal residual disease detection in multiple myeloma. *Blood*. 2014 May 15;123(20):3073-9. doi: 10.1182/blood-2014-01-550020. Epub 2014 Mar 19. PMID: 24646471; PMCID: PMC4023416.
- Paiva B, Puig N, Cedena MT, Rosiñol L, et al. GEM (Grupo Español de Mieloma)/PETHEMA (Programa Para el Estudio de la Terapéutica en Hemopatías Malignas) Cooperative Study Group. Measurable Residual Disease by Next-Generation Flow Cytometry in Multiple Myeloma. *J Clin Oncol*.

2020 Mar 10;38(8):784-792. doi: 10.1200/JCO.19.01231.  
Epub 2019 Nov 26. PMID: 31770060.

Moreau P, Garfall AL, van de Donk NWCJ, et al..  
Teclistamab in Relapsed or Refractory Multiple  
Myeloma. *N Engl J Med*. 2022 Aug 11;387(6):495-505.  
doi: 10.1056/NEJMoa2203478. Epub 2022 Jun 5.  
PMID: 35661166.

Puertas B, Mateos MV, González-Calle V. Anti-BCMA  
CAR T-cell Therapy: Changing the Natural History  
of Multiple Myeloma. *HemaSphere*. 2022;6(3):e691.  
doi:10.1097/HS9.0000000000000691

Chari A, Minnema MC, Berdeja JG, Oriol A, et al. Tal-  
quetamab, a T-Cell-Redirecting GPRC5D Bispecific  
Antibody for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*.  
2022 Dec 15;387(24):2232-2244. doi: 10.1056/NEJ-  
Moa2204591. Epub 2022 Dec 10. PMID: 36507686.

San-Miguel J, Dhakal B, Yong K, Spencer A, Anguille  
S, Mateos MV, et al. Cilta-cel or Standard Care in  
Lenalidomide-Refractory Multiple Myeloma. *N Engl  
J Med*. 2023 Jun 5. doi: 10.1056/NEJMoa2303379.  
Epub ahead of print. PMID: 37272512.

Oliver-Caldés A, González-Calle V, Cabañas V, et al.  
Fractionated initial infusion and booster dose of  
ARI0002h, a humanised, BCMA-directed CAR T-  
cell therapy, for patients with relapsed or refrac-  
tory multiple myeloma (CARTBCMA-HCB-01): a  
single-arm, multicentre, academic pilot study.

*Lancet Oncol.* 2023 Jul 3:S1470-2045(23)00222-X. doi:  
10.1016/S1470-2045(23)00222-X. Epub ahead of print.  
PMID: 37414060.

DISCURSO DE CONTESTACIÓN  
DE LA  
ILMA. DRA. DÑA. M<sup>a</sup> CONSUELO DEL CAÑIZO  
FERNÁNDEZ-ROLDÁN



Excmo. Sr. Presidente,  
Excmas. e Ilmas. Autoridades,  
Excmos. e Ilmos. Sras. y Sres. Académicos  
Señoras y Señores

En primer lugar debo agradecer a la Real Academia de Medicina de Salamanca el permitirme que hoy de la contestación al discurso de ingreso de la nueva académica, lo que considero un honor y un privilegio.

Antes de comentar su discurso expondré las razones que han justificado su incorporación a esta Academia de Medicina de Salamanca.

Hoy recibimos en esta Academia a la Profesora M<sup>a</sup> Victoria Mateos, Jefe de Sección del Servicio de Hematología del Hospital Universitario de Salamanca y Profesora Titular de Hematología. En estas instituciones continúa realizando su labor investigadora, docente y asistencial en la actualidad.

La Profesora Mateos nace en Zamora en 1969 dónde realiza sus primeros estudios, decidiendo enseguida que su vocación era la Medicina. Realiza sus estudios de grado en la Universidad de Valladolid alcanzando la titulación en 1993.

En 1994 y tras aprobar el examen MIR decide recibir formación como especialista en el Servicio de Hematología y Hemoterapia del Hospital Universitario de Salamanca siendo en aquel momento jefe de Servicio el Prof. Jesús San Miguel académico honorífico de esta Academia de Medicina. La Profesora Mateos, desde el principio, destacó por su clara inteligencia, su gran capacidad de trabajo y su dedicación sin fisuras al aprendizaje y desempeño de la que sería su futura actividad como gran profesional.

Desde un principio, como he comentado, desarrolló los cometidos obligatorios de un profesional en un Hospital Universitario: Asistencia, Docencia e Investigación alcanzando el título de Dra. en Medicina y Cirugía en el año 2001.

Desde ese momento la Profesora Mateos ha sido ejemplo de dedicación continua a sus pacientes así como a su labor docente y a su impresionante labor investigadora. Esto ha derivado en un Curriculum Vitae que impresiona a cualquier persona que se interese en el mismo.

Con relación a la docencia, además de la labor realizada como Profesora de Hematología ha impartido más de 60 cursos orientados a la formación tanto de grado como especializada.

Su labor asistencial la ha realizado de forma continuada en el Servicio de Hematología y Hemoterapia desde su incorporación como residente hasta la actua-

lidad, siendo su campo de actividad preferente el Mieloma Múltiple al que se dedica casi en exclusiva durante sus últimos años. Sin embargo, durante muchos años de ejercicio ha realizado su labor asistencial en la planta de Hematología atendiendo a cualquier tipo de paciente allí ingresado, incluyendo como ella misma ha comentado pacientes sometidos a trasplante alogénico o afectos de leucemias agudas, etc. En todo momento, la Profesora Mateos llevó a cabo su labor asistencial de forma ejemplar, con gran profesionalidad y mostrando en todo momento un trato exquisito tanto a los pacientes como a sus acompañantes.

Su labor investigadora es apabullante. Ha participado en 19 proyectos competitivos de I+D+i como investigadora, siendo investigadora principal en muchos de ellos. Su labor clínica e investigadora ha propiciado que sea autora de más de 400 artículos publicados en revistas indexadas, muchas de ellas de gran impacto como *New England Journal of Medicine* o *The Lancet*. Su gran prestigio ha hecho que sea revisora de revistas de alto impacto, invitada como ponente en numerosas ocasiones a los foros científicos de mayor relevancia como ASH (Sociedad Americana de Hematología), EHA (Sociedad Europea de Hematología) y ASCO (Sociedad Americana de Oncología).

Forma parte o ha formado parte de comités asesores y juntas directivas de las principales sociedades científicas de su campo y actualmente es miembro del IMWG (Grupo Internacional de trabajo en Mieloma),

pertenece al Comité Ejecutivo del IMS (Sociedad Internacional de Mieloma) y es co-coordinadora del Grupo Español de Mieloma.

Antes de finalizar la exposición de las razones por las cuales esta Academia decidió sumar a sus Académicos de Número a la Profa. Mateos quiero comentar una aportación que ha hecho al Hospital de Salamanca, a sus pacientes y a la sociedad en general y que creo de gran relevancia: es la creación de una de las mejores unidades de ensayos clínicos, si no la mejor, existente en el país. Ella la ha nombrado en su discurso. Creo que debe conocerse que ella junto al Dr. Enrique Ocio fueron los que iniciaron en el antiguo hospital hoy derruido una pequeña unidad. Esto permitió que a partir de ese momento la administración tomara mayor conciencia de la importancia que los Ensayos Clínicos tienen en el desarrollo y avance de la Medicina. En el nuevo hospital la Profa. Mateos es la coordinadora de dicha Unidad y creo que debemos mostrar nuestro agradecimiento y admiración a la persona que más ha trabajado para conseguir dicha infraestructura.

El médico y escritor Martin Henry Fisher dijo en una ocasión "Un doctor debe trabajar 18 horas al día, siete días a la semana. Si esto no te gusta, deja la profesión". Evidentemente es una propuesta exagerada pues nadie podría aguantar esta propuesta. Lo que este Dr realmente quería poner de manifiesto es la importancia de la vocación y la dedicación, necesarias

para el desempeño de la profesión médica. Sin embargo, los logros alcanzados por la Dra Mateos nos hacen pensar que tal vez, ella con su gran dedicación ha seguido literalmente la recomendación del Dr. Fischer.

Refiriéndome a partir de ahora al discurso al que la Académica electa ha dado lectura para su ingreso en esta Real Academia de Medicina lo primero que he de decir es que considero su título "Investigación en Hematología: el Mieloma Múltiple como modelo" y su contenido tremendamente relevante para el concepto que, según mi criterio, en la actualidad debe ser la práctica médica: combinar la asistencia con la investigación para propiciar el progreso.

Durante los últimos años del pasado siglo y los años transcurridos del presente los avances experimentados por la Medicina han sido impresionantes y como ha dicho la Profesora Mateos en su discurso "La Hematología es una de las especialidades médicas que más ha progresado en conocimiento y tecnología en las últimas décadas debido a, por una parte, los avances en los conocimientos clínicos y biológicos, que han permitido una mejor comprensión de los mecanismos fisiopatológicos de las diferentes enfermedades, facilitando el desarrollo de pautas más adecuadas de actuación clínica; y por otra, a los continuos avances que han generado la incorporación de conocimientos, tanto de conceptos básicos como de técnicas de laboratorio". Pues bien, creo no exagerar al decir que en dicho

discurso se pone de manifiesto que este avance ha sido desde luego espectacular en el campo del Mieloma Múltiple.

La Profesora Mateos ha estructurado su discurso en cinco apartados. En el primero y el segundo hace una introducción para explicar que es el Mieloma Múltiple desde el punto de vista clínico y biológico. En ellos, de forma resumida pero didáctica explica claramente como ha sido la evolución en el conocimiento de dicha enfermedad. El gran desarrollo que ha experimentado la ciencia biomédica ha permitido que, como bien se muestra en el discurso, los avances en el conocimiento de la biología de esta enfermedad están permitiendo diseñar nuevos tratamientos dirigidos a dianas específicas. Los que como yo conocimos el Mieloma Múltiple en los años 70-80 del pasado siglo nos asombramos del gran cambio que ha experimentado el conocimiento de esta enfermedad y lo que se ha avanzado en su tratamiento y, algo fundamental en nuestra profesión, la gran mejoría que se ha logrado en la calidad de vida para estos pacientes.

En el tercer apartado se comenta la evolución que han experimentado los diversos tratamientos en esta enfermedad. Nos sorprende comprobar que el primer tratamiento específico para el MM se instauró hace menos de 100 años y su uso se generalizó por los resultados aportados en un solo paciente. Esto en la actualidad sería impensable. Pero permitió que, 15 años después, investigadores de entonces llevaran a cabo

ya un estudio aleatorizado que permitió demostrar su ineficacia. La Dra. Mateos hace una revisión exhaustiva de como ha ido evolucionando el conocimiento del mieloma mostrando su profundo conocimiento de la historia de la enfermedad. Glosando a D. Miguel de Unamuno rector que fue de esta Universidad quien dijo "El presente es el pasado en sus ansias por hacerse por venir y lo que al mañana no tienda en el olvido del ayer debe quedar". Esta frase sugiere lo importante que es conocer el pasado para poder proyectar lo bueno que nos enseñó en mejorar el futuro, y que la Académica electa parece sugerir en su discurso haciendo una minuciosa revisión del pasado y como ha influido en las decisiones posteriormente tomadas.

En los siguientes párrafos se van comentando los diferentes fármacos que se han ido desarrollando a lo largo de los años hasta llegar a la actualidad, empezando por los fármacos únicos, las combinaciones de varios, el trasplante hematopoyético, los fármacos específicos para diferentes dianas y finalmente la inmunoterapia incrementándose progresivamente el tiempo hasta la supervivencia y/o la progresión de la enfermedad. Pero todo esto se consigue gracias a los ensayos clínicos en sus diferentes fases, lo que pone de manifiesto la relevancia de su realización. Quiero destacar que la Profesora Mateos ha participado en un buen número de dichos ensayos. Esto ha permitido, como he comentado previamente, que gran número de pacientes de nuestra comunidad, del resto del país, (nuestro hospital recibe pacientes de las otras

comunidades autónomas e incluso de otros países para ser tratados de mieloma), se hayan beneficiado de los nuevos fármacos. Pero estos hechos redundan además en el incremento en el prestigio del Hospital Universitario de Salamanca tanto a nivel nacional como internacional.

Un campo relevante es el que aborda en el siguiente capítulo, “La evaluación de la respuesta al tratamiento”. El tener un conocimiento lo más concreto posible de dicha respuesta es fundamental en cualquier proceso oncológico tanto para pronosticar la evolución de la enfermedad como para decidir los esquemas terapéuticos que se deben adoptar. En su discurso ella muestra claramente la importancia de alcanzar una respuesta de la enfermedad lo mas profunda posible para incrementar la supervivencia de los pacientes. Estos hechos llevaron a los investigadores de procesos malignos hematológicos a definir lo que es la enfermedad residual, alcanzando la detección de una sola célula maligna entre las sanas a niveles tan bajos como nunca antes hubiéramos podido pensar, y esto gracias a la citometría de flujo. Debemos constatar que en el desarrollo de esta tecnología han contribuido de forma notable el Centro de Investigación del Cáncer de Salamanca, el Servicio de Hematología del Hospital Universitario de Salamanca y el Grupo Español de Mieloma Cuya co-coordinadora es la Dra. Mateos. Como bien comenta ella en su discurso “La obtención de la ausencia de enfermedad residual medible se ha convertido en uno de los objetivos en el diseño de los

ensayos clínicos, ya que es el factor pronóstico más importante de supervivencia” lo que demuestra el importante impacto que han tenido las investigaciones sobre enfermedad residual en el manejo de los pacientes con mieloma.

En el último apartado de su disertación se refiere a como se está planteando la investigación actual, con tres puntos de partida: 1. Se ha mejorado notablemente la supervivencia global de los pacientes con mieloma, 2. existe una fase precoz de la enfermedad sobre la cual podría actuarse precozmente y así obtener mejores resultados y 3. todo esto unido podría derivar en conseguir finalmente la curación de una enfermedad la cual, hasta hace muy poco tiempo se consideraba incurable. Estos logros se han alcanzado gracias a un gran esfuerzo investigador internacional al cual han contribuido de forma significativa el Grupo Español de Mieloma y la propia candidata. Pero como ella misma dice “Quedan todavía retos importantes como: i) establecer bien los mecanismos de resistencia a las nuevas estrategias de tratamiento, conocerlas e intentar desarrollar estrategias para vencerlas; ii) saber cuál es la secuencia óptima de tratamiento para conseguir los mejores resultados; iii) generar estrategias más eficaces para pacientes con factores de mal pronóstico; y probablemente muchos más”. No nos cabe duda de que afortunadamente siguen en activo investigadores clínicos como la Profesora Mateos que siempre apoyada por Rafa y sus hijos y con los colaboradores a los que ella enseña, sin duda alguna, seguirán trabajando y

aportando nuevo conocimiento para beneficio de los pacientes afectos de Mieloma Múltiple y por tanto a la sociedad.

Con todo lo anteriormente expuesto creo que queda claramente justificada la propuesta de la Profesora M<sup>a</sup> Victoria Mateos como académica de número de la Real Academia de Medicina de Salamanca a la que sin duda realizará importantes aportaciones.

Quiero finalmente felicitar a la Nueva Académica y reiterar mi agradecimiento a ella y a la Academia por haberme elegido para contestar a su discurso lo cual ha sido un verdadero honor.

Como decía Platón “Donde quiera que se ama el arte de la medicina se ama también a la humanidad” y la Dra. Mateos ha demostrado, sin duda alguna, su amor por la Medicina.

He dicho.