



Unidad CRIS de Tumores Hematológicos

Investigador: Dr. Joaquín Martínez

Centro: Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid - Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO), Madrid.



Introducción

Los tumores hematológicos, o de las células de la sangre, representan cánceres en gran medida incurables hoy en día. Según datos de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia, se estima que anualmente en España se detectan alrededor de 30.000 casos anuales. Entre ellos, los más frecuentes son los linfomas (10.000 casos anuales según datos de la Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN)), las leucemias (6.000 casos anuales) y los mielomas (3.000 casos anuales). Más información sobre estos tumores [aquí](#).

Estos tumores se pueden controlar en gran parte, pero en muchos casos se producen recaídas de manera bastante impredecible. Esto hace que la supervivencia a estas patologías siga rondando el 50%. Por ello la investigación en este campo es absolutamente fundamental.



El proyecto

La Unidad CRIS de Tumores Hematológicos consiste en un servicio multidisciplinar que combina la investigación clínica (con pacientes) y la investigación de laboratorio dentro del servicio asistencial de tumores hematológicos del hospital H12O. En el servicio se presta tratamiento a pacientes ingresados, a pacientes asistenciales-ambulatorios, y por otro tienen lugar ensayos clínicos. El funcionamiento de esta unidad permite que los resultados de la investigación lleguen rápidamente a los pacientes a través de ensayos clínicos para tratar estos tumores, que en gran medida son incurables hoy en día.

La *Unidad HUNET-CRIS* ha sido acreditada por la Comunidad de Madrid para ensayos de Fase I. Desde 2013, cuando se inauguró, más de **1480 pacientes** han sido tratados en esta unidad, en más de **360 ensayos clínicos**. Los innovadores tratamientos utilizados han mostrado ser seguros, ya que el porcentaje de toxicidades derivadas de ellos ha sido muy bajo, y no ha habido ninguna muerte derivada de los tratamientos.

Algunos Avances desde su Inicio

La Unidad CRIS es un fantástico ejemplo de cómo el apoyo firme a la investigación tiene un impacto directo en la calidad de vida de los pacientes. Desde el inicio de sus actividades en 2013 la Unidad ha desarrollado al menos 15 tratamientos diferentes, basados en las tecnologías más punteras. Algunos ejemplos son los siguientes:

Anticuerpos Monoclonales:

Los anticuerpos monoclonales son uno de los mayores avances de la biotecnología de la historia. Son como terapias teledirigidas, que buscan una diana concreta (generalmente en el tumor o alguna célula de su entorno), se pegan a ella, y producen toda una serie de efectos. Pueden hacer que la célula tumoral muera, que no pueda alimentarse ni crecer y acabe muriendo (por ejemplo, los que se dirigen contra **moléculas importantes del tumor**, como SLAMF7, CD38, BCMA o CD79), que **deje de manipular a su entorno y al sistema inmunitario** (como los que se dirigen contra PD-L1), etc. La Unidad ha puesto en práctica varios de estos tratamientos, algunos de los cuales mejoran la supervivencia en más de un 30% de los pacientes, y prolongan el tiempo hasta una recaída hasta un 50%.

Anticuerpos Biespecíficos:

Se trata de dar una vuelta de tuerca a los anticuerpos monoclonales. Son unos anticuerpos modificados por ingeniería genética que se unen a la célula tumoral y a una célula del sistema inmunitario (linfocitos T) simultáneamente. Esto hace que el linfocito T pueda detectar y destruir a la célula tumoral fácilmente. Se administran en inyecciones, y en algunos casos pueden tener un efecto tan potente como el de las células CAR-T. Uno de ellos, el **blinatumomab**, se ha utilizado para tratar diferentes tipos de leucemias y linfomas.



Inmunomoduladores (o IMiDs):

Son unos fármacos que se suelen tomar como pastillas que tienen un efecto doble: por un lado, eliminan a las células de mieloma que van apareciendo, y por otro favorecen una respuesta inmunitaria contra el tumor. Son fáciles de producir y administrar. En la Unidad han trabajado con éxito, por ejemplo, con un fármaco denominado **pomalidomida**. El hecho de que se puedan utilizar en pastillas supone una enorme ventaja en cuanto a la calidad de vida de los pacientes.

Terapias celulares:

El Dr. Joaquín Martínez se ha especializado en terapias celulares a lo largo de su formación. Con su iniciativa, la unidad ha sido pionera en España en utilizar células **CAR-T** para el tratamiento de linfomas, leucemias y mielomas (más información [aquí](#)). Se trata de linfocitos T a los que se les añade un detector que les ayuda a buscar, identificar y eliminar a las células tumorales (ver ilustración). Según el tipo de tumor pueden llegar a un 80% de eficacia. También son pioneros en el uso de terapias con células **Natural Killer** (unas células especializadas en detectar y destruir células alteradas o dañadas) en enfermedades de la sangre.

Terapias Dirigidas:

Si en lugar de un tratamiento genérico a los pacientes se les proporciona un tratamiento que ataque específicamente los puntos débiles de su tumor tenemos muchas más opciones de controlar o curar su enfermedad. En esto se basan las terapias dirigidas, unos tratamientos altamente personalizados, que en muchas ocasiones, como el **ibrutinib**, se pueden administrar como pastillas, y están contribuyendo a la curación de algunas leucemias y linfomas (leucemia linfocítica crónica, leucemia de células del manto, macroglobulinemia de Waldenström...)

Esta Unidad refleja a la perfección la importancia de la investigación para salvar vidas. En un estudio que han publicado en la revista Journal of Hematology & Oncology, utilizando análisis por inteligencia artificial han demostrado que **la supervivencia al mieloma prácticamente se ha duplicado desde 1999**. Ha pasado **desde un 28% de pacientes supervivientes a los 5 años tras el diagnóstico hasta un 48%**. Este incremento es especialmente impresionante en los **pacientes relativamente jóvenes** (menores de 65 años), que pasó **de un 42% en 1999 a un 94% en 2020**. Estos resultados han sido constatados con el análisis de datos de más de 60.000 pacientes de bases de datos anonimizadas de Europa y Estados Unidos. Las razones de este incremento en la supervivencia están relacionadas con la **aparición de nuevos tratamientos y herramientas de seguimiento**, desarrollados gracias a la **investigación**. La **innovación terapéutica** tiene un beneficio directo sobre el tratamiento de los pacientes y su supervivencia. Este estudio constata de una manera cuantitativa y rotunda, que **la investigación salva vidas**, y que con suficiente apoyo, podemos avanzar de manera firme y decidida hacia tratamientos eficaces contra el cáncer.

Participación en Ensayos Clínicos Internacionales clave en la Aprobación de Terapias Celulares y nuevos protocolos:

La Unidad se caracteriza por una gran capacidad **de colaboración internacional** con equipos líderes de todo el mundo, en estudios que son fundamentales para cambiar la práctica clínica y aprobar nuevos tratamientos.

Uno de los ejemplos más claros, participaron en un trabajo extraordinario publicado en el [New England Journal of Medicine](#), una de las 3 revistas científicas más importantes del mundo. Se trata de un **ensayo clínico** internacional en el que tomaron parte **165 pacientes** con mieloma avanzado. Estos pacientes recibieron un anticuerpo creado por **ingeniería genética denominado teclistamab**. Este tipo de tecnología es similar a la que ya se usa en la [Unidad CRIS de Inmuno-Oncología](#), por un lado se une a una molécula del mieloma (BCMA) y por el otro a los linfocitos T. De esta manera los linfocitos encuentran y destruyen a las células tumorales fácilmente. Lo relevante del ensayo **es que más del 70% de los pacientes mejoraron**, y cerca de un 30% de los pacientes tuvo una respuesta completa, es decir, su enfermedad se volvió indetectable. Además, a diferencia de las terapias CAR-T, esta terapia no requiere gran infraestructura y se administra por vía subcutánea, muchísimo más sencillo. Estos grandes resultados han sido clave para la aprobación de esta terapia, que **ya está disponible en España para los pacientes con mieloma múltiple resistente a otros tratamientos**.

Otra gran aportación de la Unidad CRIS tiene que ver con el seguimiento de los pacientes, **por ejemplo de mieloma múltiple**. En los ensayos clínicos de mieloma múltiple, para **decidir si un tratamiento es eficaz** o no, tradicionalmente se usa como criterio simplemente la **cuánto sobreviven** los pacientes. Pero muchos pacientes



de mieloma viven (afortunadamente) muchos años; esto significa que desde que se inicia un ensayo clínico hasta que se pueden extraer conclusiones pueden pasar hasta 10 años. Eso **ralentiza mucho la aparición de nuevas terapias en mieloma múltiple**. Recientemente, [la FDA, asesorada por un equipo multidisciplinar compuesto por expertos en mieloma múltiple de todo el mundo](#) (incluido el Dr. Joaquín Martínez) ha demostrado con datos irrefutables acumulados durante años, que hay una manera más rápida de saber la eficacia de los tratamientos: **La enfermedad Mínima Residual**.

Este concepto se refiere a las células tumorales que a veces quedan tras recibir un tratamiento y pueden desencadenar una recaída. Los datos obtenidos a lo largo de años (a los que ha **contribuido de manera muy relevante la Unidad CRIS de Tumores Hematológicos, con más de 50 publicaciones científicas sobre el tema**) muestran de manera abrumadora que cuando se detecta esta enfermedad mínima residual, las posibilidades de que el paciente recaiga o tenga mal pronóstico son muy altas. Eso significa que **detectar la enfermedad mínima residual es un buen indicativo de que una terapia está funcionando o no, porque además se suele poder detectar bastante pronto** (a partir de los 9 meses del tratamiento). Por eso la FDA ha aprobado que se observe la enfermedad mínima residual en los ensayos clínicos para decidir sobre si un tratamiento está siendo eficaz o no. **Esto es un avance enorme, porque va a acelerar muchísimo el desarrollo de terapias en mieloma múltiple y su llegada a los pacientes.**

En resumen, la Unidad CRIS está realizando grandes avances para desentrañar las complejidades del mieloma múltiple y lograr tratamientos más eficaces.