

España, liderando avances en onco-hematología

La Hematología y Hemoterapia es una de las disciplinas médicas que más ha progresado en conocimiento y tecnología en las últimas décadas. Los continuos avances en investigación están favoreciendo la aparición de innovaciones, capaces de transformar el tratamiento de muchas enfermedades onco-hematológicas.

Los progresos se deben, por una parte, a los avances en los conocimientos clínicos y biológicos, que han permitido una mejor comprensión de los mecanismos fisiopatológicos de las 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. Estos avances han contribuido a que la Hematología y Hemoterapia haya alcanzado un grado notable de madurez, y justifica su permanencia en el futuro como una especialidad integrada, siendo

éste el marco idóneo para la formación global de los futuros especialistas. Desarrollaremos en este monográfico los principales avances que han tenido lugar en los últimos tiempos en el tratamiento de las distintas enfermedades.

Inmunoterapia

El Grupo Español de Linfomas y Trasplante Autólogo de Médula Ósea (GELTAMO), de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH), celebró el pasado mes de mayo su Reunión Anual, en la que se debatieron las nuevas propuestas de ensayos clínicos, estudios observacionales y guías clínicas, y se repasó el estado actual de los diferentes estudios puestos en marcha desde este grupo cooperativo. Asimismo, se celebró una reunión educacional en la que expertos revisaron varios temas de máxima actualidad en el área de los linfomas: la importancia de los estudios volumétricos de PET, las nuevas estrategias terapéuticas en linfomas T periféricos y el tratamiento del linfoma difuso de células B grandes refractario o en recaída. Durante la reunión se abordaron los avances en el tratamiento de los linfomas agresivos, como el linfoma difuso de células B grandes (LDCBG) o el linfoma de células del manto. En el primer caso, se subrayó el rápido desarrollo de la inmunoterapia, que está suponiendo una verdadera revolución en el tratamiento del LDCBG refractario o en recaída, por los excelentes resultados que se están obteniendo con las células CAR-T anti-CD19. En este campo de la inmunoterapia, también se mencionaron otros fármacos que están demostrando muy buenos resultados, como los anticuerpos monoclonales anti-CD19 o anti-CD47, los anticuerpos biespecíficos anti-CD19 o anti-CD20 y anti-CD3, y los inmunoconjugados, especialmente polatuzumab vedotin. En cuanto al linfoma de células del manto, destaca la incorporación de fármacos dirigidos a dianas terapéuticas, concretamente, los inhibidores de tirosina quinasa, encabezados por ibrutinib, que está consiguiendo mejorar el pronóstico de los pacientes refractarios o en recaída y cuyo papel como posible primera línea de tratamiento se está investigando actualmente. Entre los proyectos de GELTAMO en linfomas agresivos, destacan los ensayos clínicos propios del grupo en los que se investiga la incorporación de ibrutinib al tratamiento de rescate del LDCBG o al tratamiento inicial del linfoma del manto indolente, así como sus colaboraciones en ensayos clínicos internacionales, como los promovidos por la Red Europea de Linfoma del Manto o el ensayo ROBUST. También se revisaron diferentes proyectos biológicos en marcha, como la determinación de la célula de origen en el LDCBG mediante Nanostring.

INCIDENCIA ESTIMADA. ESPAÑA 2019

Ambos sexos	Número de casos
Linfoma no Hodgkin	9.082
Leucemia	6.405
Mieloma	3.171
Linfoma Hodgkin	1.486

HOMBRES	Número de casos
Linfoma no Hodgkin	4.836
Leucemia	3.668
Mieloma	1.842
Linfoma Hodgkin	845

MUJERES	Número de casos
Linfoma no Hodgkin	4.246
Leucemia	2.737
Mieloma	1.329
Linfoma Hodgkin	641

Fuente: SEOM.

Proyectos de GELTAMO

En el marco de la reunión se presentó, además, el estado actual de las nuevas guías de tratamiento (ya prácticamente finalizadas) para los hospitales españoles sobre los dos subtipos más frecuentes de linfomas indolentes: el linfoma folicular y el linfoma de la zona marginal, que incorporarán las nuevas recomendaciones de diagnóstico y tratamiento basadas en la evidencia científica más reciente. También se dieron a conocer varios proyectos de investigación sobre biología y tratamiento de los linfomas indolentes. Este tipo de linfomas siempre se han considerado como no curables. Sin embargo, desde la incorporación de la inmunoterapia con los anticuerpos monoclonales, como rituximab, estos pacientes presentan tasas de respuesta muy elevadas y duraderas. Actualmente, la supervivencia en la mayor parte de ellos excede los 20 años y se estima, incluso, que podría ser similar a la de la población general sin linfoma. Entre los proyectos de GELTAMO en linfoma de Hodgkin, destacan: el inicio de un ensayo clínico liderado por el grupo, y en el que participarán seis países

europeos, que tiene el objetivo de testar el empleo generalizado de brentuximab vedotin en segunda línea y desafiar al trasplante autólogo como tratamiento establecido desde hace más de 25 años; los estudios en pacientes con un seguimiento a largo plazo; y el desarrollo de registros fiables en los que basar las asunciones respecto a esta patología. Este tipo de linfoma ha avanzado mucho hacia su curación en los últimos años. Se ha mejorado la reducción de la toxicidad en los pacientes que ya se curan, y aportado nuevas posibilidades para los pacientes hasta ahora resistentes. También hay que destacar el desarrollo de estrategias basadas en PET, la inmunoterapia pasiva, la inmunoterapia activa y el desarrollo del trasplante haploidéntico, teniendo presente que aún están por desarrollar nuevas estrategias terapéuticas, como la inmunoterapia con células CAR-T anti-CD30.

Aparte de los proyectos específicos de cada grupo de trabajo, destaca el registro de linfomas RELINF, con cerca de 15.000 pacientes registrados hasta la fecha, en el que participan los más

El rápido desarrollo de la inmunoterapia está suponiendo una verdadera revolución

MORTALIDAD POR TUMORES. ESPAÑA 2017

Población general	Número de casos
Tumores malignos del tejido linfático, de los órganos hematopoyéticos y de tejidos afines, excepto leucemia	5.048
Leucemia	3.454

Fuente: Las cifras del cáncer en España 2019. SEOM. Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN).

La mejora de la calidad de vida de los pacientes con hemofilia es enorme si la comparamos con la que tenían veinte años atrás

de 80 hospitales que pertenecen al grupo GELTAMO; la puesta en marcha de un curso avanzado de linfomas, cuya primera edición está dedicado a los linfomas indolentes; y el desarrollo y/o actualización de las Guías GELTAMO de diagnóstico y tratamiento de diferentes tipos de linfoma, como el LDCBG, linfomas T periféricos, linfoma del manto, linfoma folicular o linfomas marginales.

Hemofilia

La hemofilia es una enfermedad congénita ligada al cromosoma X, causada por la deficiencia del factor VIII (hemofilia A) o del factor IX (hemofilia B). Su cuadro clínico se caracteriza por hemorragias que afectan, fundamentalmente, a los músculos y articulaciones y que guardan relación con la gravedad de la enfermedad. Los concentrados y los factores recombinantes de FVIII y FIX y la profilaxis han mejorado sustancialmente la prevención de la artropatía y la calidad de vida de los pacientes.

De hecho, el objetivo de la profilaxis es evitar los sangrados en órganos vitales, impedir la artropatía en niños, mejorarla en adultos y permitir al paciente llevar una vida normal e integrarse en el vida laboral y social. La mejora de la calidad de vida de los pacientes con hemofilia es enorme si la comparamos con la que tenían veinte años atrás. En el caso de los niños y adolescentes,

su adaptación a la vida es muy positiva y en ellos no se aprecian secuelas físicas. Ahora mismo, es imposible reconocer a un niño con hemofilia de otro que no la padezca.

Sin embargo, todavía un 30% de los pacientes con hemofilia A y alrededor del 5% de pacientes con hemofilia B desarrollan anticuerpos frente a los factores infundidos, lo que determina la falta de respuesta al tratamiento. Entre los últimos avances en el tratamiento de la hemofilia destacan el desarrollo de concentrados de FVIII y FIX de vida media extendida y las moléculas con dianas terapéuticas diferentes a la sustitución de los factores recombinantes. Se trata de preparados de administración subcutánea muy eficaces tanto para tratar a pacientes con inhibidores como sin ellos.

En este sentido, además de representar una protección real frente a las hemorragias, el hecho de que su administración sea subcutánea y con carácter semanal o quincenal, supone una importantísima ventaja para los pacientes. De hecho, acaban de publicarse en *The Lancet Haematology* los resultados del primer estudio sobre la administración de emicizumab una vez el mes. Por su parte, los estudios con terapia génica son muy prometedores. Estos tratamientos están diseñados para que el factor desarrollado por el gen vehiculado por adenovirus modificado

CASOS REGISTRADOS POR GRUPO DIAGNÓSTICO, SEXO Y EDAD

0-14 años, 1980-2017. Excluidos no clasificables en la ICC-3

Grupos diagnósticos		0		1-4 años		5-9 años		10-14 años	
Leucemias y enf. mieloproliferativas y mielodisplásicas	Total	407	5,6	3.285	45,0	2.173	29,7	1.441	19,7
	Niños	195	4,7	1.825	44,2	1.268	30,7	840	20,3
	Niñas	212	6,7	1.460	46,0	905	28,5	600	18,9
Linfomas y neoreticuloendoteliales	Total	54	1,5	674	18,9	1.347	37,7	1.495	41,9
	Niños	23	0,9	487	19,6	1.027	41,4	943	38,0
	Niñas	31	2,8	187	17,2	320	29,4	551	50,6
Todos los tumores	Total	3.059	11,2	9.714	35,5	7.775	28,4	6.826	24,9
	Niños	1.667	10,8	5.396	34,8	4.623	29,8	3.811	24,6
	Niñas	1.392	11,7	4.318	36,4	3.150	26,5	3.011	25,4

Fuente: Informe estadístico RETI-SEHOP, 1980-2017

CASOS REGISTRADOS POR GRUPO DIAGNÓSTICO, COHORTES DE AÑO DE INCIDENCIA Y VERIFICACIÓN MICROSCÓPICA

(VM) 0-14 años, 1980-2017. Excluidos no clasificables en la ICC-3

Grupos diagnósticos	Cohorte de años de incidencia								Total	%VM
	80-89	90-94	95-99	00-04	05-09	10-14	2015	2016		
Leucemias y enf. mieloproliferativas y mielodisplásicas	1.229	1.600	906	1.297	1.519	307	329	319	7.506	99,5
Linfomas y neo reticuloendoteliales	745	874	513	621	673	141	166	146	3.879	99,5
Otros tipos de cáncer	3.217	3.965	2.137	2.908	3.207	682	681	634	17.431	
Todos	5.191	6.439	3.556	4.826	5.399	1.130	1.176	1.099	28.816	90,6

Fuente: Informe estadístico RETI-SEHOP, 1980-2017

tenga un nivel suficiente y perdurable en el tiempo, que evite las hemorragias y no sea necesario el reemplazo exógeno de los factores deficitarios. En estos momentos, existen diferentes niveles de investigación, con ensayos clínicos en fases más iniciales (en búsqueda de dosis), pero también con estudios en fase III. De hecho, durante 2019 y 2020 se llevará a cabo en España un reclutamiento muy importante de pacientes para formar parte de ensayos clínicos fase III de terapia génica. +

Trasplantes de médula ósea

Según la última memoria de actividad de la Organización Nacional de Trasplantes (ONT), España alcanzó en 2017 un máximo histórico de trasplantes de progenitores hematopoyéticos (TPH) -denominados genéricamente como trasplantes de médula ósea-, con 3.321 TPH, frente a los 3.216 TPH de 2016. Estos datos reafirman el aumento progresivo que se viene observando desde 2006. De estos, el 63% (2.090) fueron autólogos y el 37% (1.231) restante, alogénico. Dentro de los TPH alogénicos, los trasplantes haploidénticos se han incrementado notablemente en los últimos años, realizándose un total de 350 en 2017, cinco veces más que en 2012. En esta modalidad de trasplante de médula ósea, el donante es compatible con el receptor en un 50%.

Las comunidades autónomas que más TPH realizan son: Madrid (598), Cataluña (573) y Andalucía (510). En esta última autonomía se realizaron 310 TPH autólogos y 200 TPH alogénicos. Dentro de los TPH alogénicos, se realizaron un total de 53 TPH haploidénticos, seis más que en toda Cataluña. En este contexto, el Hospital Regional de Málaga "Carlos Haya" se posiciona como el centro andaluz que más TPH hizo en 2017, con un total de 136 (50 autólogos y 86 alogénicos, 22 de ellos haploidénticos), frente a los 127 de 2016. Por detrás están el Virgen del Rocío, con 129; el Virgen de las Nieves, con 70; el Reina Sofía, con 67; el Jerez de la Frontera, con 52; el Puerta del Mar, con 21; el Ciudad de Jaén, con 20; y el Juan Ramón Jiménez, con 15.

La tasa de TPH por millón de población sigue aumentando (71,3 en 2017), lo que hace que estemos en el grupo de países de la Unión Europea con una mayor actividad en TPH. Esto es posible gracias a la actividad coordinada de ONT -con su Plan Nacional de TPH y trasplante de sangre de cordón umbilical (TSCU)-, REDMO (Registro de Donantes de Médula Ósea) y sociedades científicas, alineadas en conseguir la realización de los TPH necesarios para el tratamiento de los pacientes, con el menor riesgo posible.

Destacan también las últimas novedades en torno al TPH, como el gran número de nuevos fármacos en fase de investigación para la profilaxis o el tratamiento de la enfermedad injerto contra huésped (EICH), la mejor utilización de fármacos inmunoterápicos (IMiDs, inhibidores de inmunocheckpoints, IL-2, etc.) en el contexto del TPH o la confirmación de la eficacia de fármacos que reducen la incidencia o mejoran el tratamiento de algunas complicaciones graves del TPH, como la enfermedad veno-oclusiva hepática (EVOH), la infección por citomegalovirus o la microangiopatía trombótica. Sin embargo, la novedad con mayor impacto ha sido la introducción de las terapias CAR-T tras la publicación de ensayos clínicos pivotaes, con las comunicaciones de su uso en vida real y la aprobación de las dos primeras terapias CAR-T por parte de FDA y EMA

TOTAL	
7.306	26,7
4.128	56,5
3.177	43,5
3.570	13,0
2.480	69,5
1.089	30,5
27.374	100,0
15.497	56,6
11.871	43,4

Terapia CAR-T

El uso clínico de las células CAR-T (*Chimeric Antigen Receptor-Modified T-Cells*) representa uno de los mayores avances de las últimas décadas en el tratamiento del cáncer de la sangre. Este tipo de inmunoterapia modifica genéticamente los linfocitos T del propio paciente para que expresen receptores que se unan a las células tumorales, proliferen y las destruyan. Los principales expertos nacionales pertenecen al Grupo Español CAR, integrado a su vez en el Grupo Español de Terapia Celular y Criobiología, de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH).

Los expertos defienden que España es un referente en el desarrollo de CAR académicos para su posterior introducción en el Sistema Nacional de Salud (SNS). Precisamente, el Hospital Clínic ha sido pionero en este campo, al poner en marcha un ensayo clínico público (o académico) con terapia CAR-T. Se trata del proyecto ARI, en el que han participado 26 pacientes con leucemia aguda linfoblástica (LAL), obteniendo excelentes resultados. De hecho, este ensayo se ha ampliado a otros centros españoles con el fin de consolidar los resultados obtenidos en la fase I. Asimismo, están a punto de ponerse en marcha tres ensayos clínicos públicos más: un estudio multicéntrico en el Hospital Clínic sobre mieloma múltiple; uno sobre linfoma Hodgkin y no Hodgkin en el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, y otro en el Hospital Universitario de La Paz para diferentes cánceres hematológicos y sarcoma.

Por otra parte, actualmente, están abiertos 19 ensayos clínicos comerciales con terapia CAR, en los que participan doce centros españoles distribuidos entre Madrid, Barcelona, Salamanca y Sevilla, en los que se investiga la eficacia de este tipo de inmunoterapia en diferentes patologías (LAL, linfomas no Hodgkin, mieloma múltiple, glioblastoma y cáncer de pulmón). Si sumamos los ensayos clínicos públicos y los promovidos por la industria farmacéutica, el número total de pacientes tratados en España con este tipo de terapia, hasta el momento, es de 84.

Asimismo, varios centros españoles han puesto en marcha investigaciones en fase preclínica con terapia CAR. Concretamente, se trata del Hospital Clínic; el Instituto de Investigación contra la Leucemia Josep Carreras; el Centro Vasco de Transfusión y Tejidos Humanos; el Hospital Universitario La Paz; el Centro Pfizer - Universidad de Granada - Junta de Andalucía de Genómica e Investigación Oncológica (GENYO); el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau; el Hospital Virgen del Rocío, y la Clínica Universidad de Navarra.

El linfoma de Hodgkin ha avanzado mucho hacia su curación en los últimos años

Están abiertos 19 ensayos clínicos comerciales con terapia CAR, en los que participan doce centros españoles

