



CENTRO DE INVESTIGACIÓN
DEL CÁNCER

Universidad de Salamanca-CSIC



Campus Miguel de Unamuno
37007 Salamanca, España
Tel. +34 923 29 47 20
Fax +34 923 29 47 43
www.cicancer.org

El 27 de mayo de 2003 se clausura el Ixth Workshop on Multiple Myeloma que se ha celebrado en Salamanca desde el 23 de mayo.

A continuación se indican los puntos clave del evento:

CARACTERÍSTICAS DEL WORKSHOP:

En cuanto a las expectativas del congreso, el sábado aún seguía inscribiéndose gente. La asistencia ha superado las mil personas, lo cual es muy reconfortante. Cuando hace veinte años los codirectores del workshop (los profesores San Miguel y Bladé) realizaron la tesis doctoral sobre mieloma eran prácticamente los únicos que tenían interés por esta enfermedad. El primer workshop internacional sobre mieloma múltiple, que se celebró en Oxford en 1988, asistieron 30 personas. El workshop anterior, que se celebró en Canadá, hubo alrededor de 600 asistentes y el número de comunicaciones no superaron las 300, mientras que este año se han sobrepasado las 500 ponencias. Este hecho es especialmente gratificante para los investigadores porque significa que el interés general hacia esta enfermedad está aumentando. Cuando se habla de cáncer de sangre, la gente piensa sobre todo en leucemias, pero el mieloma y los linfomas cada vez están cobrando mayor atención.

El congreso comenzó oficialmente el viernes a las 20 horas, pero esto es una verdad a medias porque desde las 8 de la mañana se han celebrado sesiones científicas centradas principalmente en simposium científicos hasta las 19 horas. En todas las convocatorias se otorga un premio de investigación a aquel científico que ha desarrollado una labor más importante en los últimos años y en esta ocasión el premio ha recaído en el doctor Kenneth Anderson. Este médico trabaja en Boston, en la Universidad de Harvard.

Los dos primeros días se ha hablado de los mecanismos de acción y de las causas de la enfermedad y también sobre los factores pronósticos.

Los siguientes días estarán dedicados a los tratamientos, un poco al tratamiento clásico, que es el más conocido, y mucho más al papel del trasplante. El último día (hoy) se abordarán los nuevos tratamientos que están saliendo.

DOS MENSAJES CLAVES:

- 1) En el tratamiento del mieloma múltiple están apareciendo conocimientos sobre nuevos fármacos gracias a las nuevas aportaciones de la biología. La estrategia consiste en unir la investigación biológica (investigación básica) con el desarrollo clínico. Los nuevos fármacos y las nuevas modalidades de trasplante están cambiando la perspectiva. En los últimos diez años el punto de vista ha sufrido una revolución tanto en la comprensión de los mecanismos y causas de la enfermedad como del tratamiento de la enfermedad. Este cambio ha sido a nivel nacional e internacional.



El trasplante alogénico tenía una mortalidad tremenda y ahora cabe la posibilidad de hacer minitrasplantes, trasplantes que tienen mucha menos toxicidad y que están en fase de investigación, lo cual es una posibilidad muy atractiva.

El jueves, 22 de mayo, se celebró una reunión a puerta cerrada entre 20 investigadores europeos y norteamericanos con los directivos de las empresas más importantes que están desarrollando alguno de estos fármacos y la sesión se alargó todo el día porque había que discutir sobre muchos fármacos.

Otro de los temas que se han tratado en este workshop son las vacunas, la presentación de los últimos avances se hará el último día del workshop (el 27 de mayo).

- 2) En España tenemos una situación privilegiada con esta enfermedad, porque a nivel clínico existe un grupo español de mieloma que implica a prácticamente la totalidad de hospitales de nuestro país. Gracias a esta asociación los enfermos están muy bien controlados y con un gran acceso al tratamiento. Otro segundo aspecto de gran relevancia para la investigación aunque ésta y la clínica están muy unidos, es que recientemente el grupo español he obtenido financiación para crear una red de investigación de mieloma. Es una situación idónea para el avance contra esta enfermedad en los próximos años no sólo en España sino en el mundo entero. En EE.UU. se han dado votos políticos de gran peso para el apoyo de la investigación de mieloma múltiple y en España también se está dando un impulso muy claro en la última convocatoria de redes en la cual se ha apostado por una red de mieloma.

Los profesores Jesús San Miguel y Joan Bladé empezaron a investigar el mieloma múltiple en los años 80 en un protocolo nacional de la asociación de hematología y hemoterapia e hicieron un estudio inicial con casi 500 casos y en el 90 hicieron otro ensayo con el que contaron con los datos provenientes de más de 400 pacientes y en el 94 continuaron estudiando la aplicación de la quimioterapia convencional frente al trasplante y los datos definitivos se han presentando hoy en este workshop. Todos los grupos que estaban estudiando el mieloma múltiple hace cuatro años, se agruparon en el Grupo Español de Mieloma. Gracias a este grupo se está aunando el esfuerzo de más de 90 hospitales de España para hallar el tratamiento mejor para estos enfermos.

No es frecuente encontrar en España esta situación. Mediante esta unión, de prácticamente la totalidad de los hospitales de España, se trata de una manera uniforme a sus pacientes y pueden disponer de lo mejor que exista en la actualidad, gracias a los esfuerzos y la representatividad de los grupos. Muestra de esta calidad es que se esté celebrando el IX Workshop en España cuando muchos países europeos lo habían solicitado (Grecia, Inglaterra, Bélgica, Holanda y Alemania y Suiza juntos). No es casual que se haya otorgado a España esta oportunidad.

Y es una tranquilidad tremenda saber que todo paciente de mieloma múltiple pueda recibir la última y la mejor medicación disponible en la actualidad.

FUNDACIONES QUE APOYAN EL WORKSHOP:

Entorno a esta enfermedad han surgido dos grandes fundaciones internacionales, la International Myeloma Foundation (IMF) y la Multiple Myeloma Research Foundation (MMRF). Estas fundaciones han tenido un papel clave en la atención que se está prestando a esta enfermedad. En un primer momento movilizó a los enfermos, en un segundo momento a los investigadores y por último a los políticos, hasta el punto de que en EE.UU. el mieloma múltiple ha sido reconocido por el Senado una de las enfermedades prioritarias en cuanto a



dedicar atención. Una de las fundaciones tiene un proyecto de genómica a través del cual se recogerán muestras de los pacientes para hacer estudios. Estas dos fundaciones juegan un papel clave y esto es una llamada de atención a los medios y a la gente de nuestro país porque realmente el asociacionismo y el mecenazgo en España cuesta mucho ponerlo en marcha. Mientras que esta estrategia en EE.UU. ha sido clave hasta el punto de que han forzado a la FDA, organismo responsable de autorizar fármacos para su uso clínico, ha aprobar en tiempo record uno de estos medicamentos indicados para el mieloma múltiple. Las Fundaciones han puesto todas sus fuerzas para que cuando se ha comprobado que un fármaco funciona los pacientes puedan disponer cuanto antes de él.

Existe el proyecto de banco de DNA (http://www.myeloma.org/myeloma/imf_news.jsp?type=detail&id=670) iniciado por una de la IMF que pretende recoger muestras de DNA de pacientes y de sus familiares, para hallar un modelo para la clasificación de los pacientes. De los 11500 pacientes en que se ha basado esta clasificación, cerca de 2000 pacientes eran aportados por dos grupos cooperativos de España (procedentes de Barcelona y Salamanca).

ENFERMEDAD Y NUEVOS FÁRMACOS

En el tratamiento del mieloma en general en los últimos 20 años se ha ido intentando mejorar los resultados con la quimioterapia clásica y también ir introduciendo diferentes modalidades de trasplante. Se ha trabajado mucho tanto en España como a nivel internacional. Se tiene la impresión de que por mucho que se esfuercen los clínicos con los tratamientos como la quimioterapia clásica se está llegando al tope y la suerte ha sido que desde hace cinco años apareció la talidomida que abrió nuevas perspectivas para la investigación. Están surgiendo a través de la talidomida nuevos mecanismos de acción y nuevos fármacos. Hace poco la FDA ha aprobado alguno de ellos para aplicarlos a enfermos resistentes y se espera que pronto se aprueben en Europa. Estos fármacos se están aplicando en las etapas más avanzadas de la enfermedad y se pretenden combinar con todos los medios de los que se disponía previamente, como la quimioterapia convencional y las modalidades de trasplante y se pretende de esta manera aumentar la tasa de respuesta de los enfermos.

La talidomida se emplea ya como fármaco en España. Este es un fármaco de triste historia. En la década de los 60 las mujeres embarazadas previnieron los síntomas del embarazo tomando talidomida pero no se sabía que era teratógena (un teratógeno es cualquier sustancia química, agente físico, agente infeccioso o estado carencial que actuando durante el periodo embrionario o fetal es capaz de producir una alteración morfológica o funcional en el periodo postnatal) y fue la causante de focomelia (anomalía del desarrollo fetal que se caracteriza por la ausencia de la porción superior de una o más extremidades de forma que los pies, las manos o ambos se hallan unidos al tronco por muñones cortos de forma irregular). En la década de los 90 se ha descubierto que la talidomida tiene unos efectos beneficiosos para el tratamiento del cáncer. Entonces no se conocían los efectos secundarios, pero hoy sí y el uso de la talidomida no tiene riesgos si se emplea en el contexto adecuado. Este fármaco ha tenido un papel muy relevante para el desarrollo de otros fármacos posteriores altamente eficaces. Todos los pacientes con mieloma refractarios están recibiendo talidomida.

Hasta la fecha el tratamiento consistía en dos opciones: la quimioterapia convencional o el trasplante, pero estos nuevos fármacos tienen mecanismos de acción completamente nuevos a los previamente conocidos, pues actúan directamente sobre el micro-medioambiente donde la célula crece. Por lo tanto, esta es una nueva perspectiva muy atractiva para los pacientes.



El viernes acababa la presentación del doctor Anderson con dos mensajes llenos de optimismo que no les falta realismo aunque quizá los plazos sean distintos. Deseaba que en el próximo workshop que la enfermedad pueda convertirse en una enfermedad crónica y en el de 2007 se haya convertido en una enfermedad curable. Como tal es un sueño, pues el desarrollo de un fármaco requiere más tiempo, pero por primera vez estamos empezando a ver que los clínicos pueden disponer de fármacos que junto a los trasplantes y a la quimioterapia pueden alargar la esperanza de vida de los enfermos. Antes cuando un enfermo recaía tras el trasplante no tenía ningún tratamiento, pero ahora con la talidomida se ha abierto una vía de gran esperanza. Dado que junto a la talidomida han surgido sus fármacos análogos que tienen mucha menos toxicidad e incluso mucha más eficacia. Por lo tanto, se está prolongando claramente la vida de los enfermos e intentando que esta enfermedad tenga un curso más crónico, pero aún no se pueden poner plazos, éstos los pone la ciencia.

DATOS DE LA ENFERMEDAD

El mieloma múltiple representa el 1% de todos los cánceres y más de 10 % de todas las enfermedades hematológicas. La frecuencia es de 4 casos nuevos por cada 100.000 habitantes y año. Traduciendo estos datos en España significa que cada año se dan unos 1600 nuevos casos.

La esperanza de vida es muy variable porque depende de factores pronósticos, éstos se analizan en pacientes para estimar cuál puede ser su supervivencia y puedan orientar a los clínicos a decir su tratamiento. Pero se da otro factor que determina muchísimo la supervivencia y que no se conoce en el momento del diagnóstico: la respuesta al tratamiento. Si el paciente responde, tiene un pronóstico y una esperanza de vida mejor. En una población muy general se podría hacer una aproximación de cuánto van a vivir, pero en un enfermo individual hacer un pronóstico es muy difícil si no imposible. Otra variable es que hay enfermos muy graves que necesitan un tratamiento urgente, mientras que otros pacientes tienen la enfermedad estable. Estos enfermos tienen muchas células en la médula ósea que producen una proteína y en cambio no tienen síntomas (no tienen anemia, ni afección en los huesos) incluso estos pacientes pueden vivir muchos años sin tratamiento. Este caso se conoce por mieloma quiescente y no se necesita tratamiento. Como se puede apreciar es difícil hacer un pronóstico.

Por desgracia no existen métodos de detección precoz con el mieloma múltiple (en muy pocas variantes de cáncer se puede hacer detección precoz). El 1% de la población mayor de 60 años tiene en su suero una banda monoclonal: una proteína anómala que es producida por las células plasmáticas. Las personas que tienen esa proteína son personas que tienen un riesgo más alto de desarrollar la enfermedad. Por tanto, sobre este colectivo es sobre el que se tiene que hacer un seguimiento mucho más específico porque el 25% de ellas a lo largo de su vida podría evolucionar a mieloma múltiple. Esta enfermedad tiene una clarísima relación con la edad, la máxima incidencia se da entre los 60 y los 70 años, en personas de 50 años el porcentaje es del 15% y los enfermos con menos de 40 años representan el 2% de los casos. El pronóstico en función de la edad varía, cuanto más joven sea el paciente es mejor. También hay que tener en cuenta que a medida que aumenta la esperanza de vida de la población, aumenta también la posibilidad de que aparezcan más casos de todas las neoplasias.