

Avances en el tratamiento de las hemopatías malignas

Advances in the treatment of malignant haemopathies

Joan Besalduch Vidal

Académico numerario de la Real Academia de Medicina de les Illes Balears

Las enfermedades neoplásicas hematológicas han sido, de forma histórica, las primeras en las que se han obtenido curaciones, incluso en estadios clínicos avanzados de la enfermedad, en comparación con el tratamiento de los tumores sólidos avanzados, no curables con radioterapia o cirugía. Son paradigmáticos los casos del Linfoma de Hodgkin, como la primera patología en estadios avanzados curada con quimioterapia, la de la Leucemia Mieloide Crónica como la primera enfermedad neoplásica tratada con éxito con un inhibidor de la tirosin-quinasa específica BCR/ABL, o la de la Leucemia Promielocítica Aguda tratada sin quimioterapia con un derivado de la vitamina A y de una sal de Arsénico.

En estos últimos años, ha habido avances importantísimos en el tratamiento de prácticamente todas las neoplasias hematológicas. Estos avances se han derivado de los conocimientos acumulados sobre la biología de estos tumores. Se han desarrollado nuevos agentes inmunológicos, como los anticuerpos monoclonales específicos y biespecíficos, con o sin toxinas asociadas o isótopos radiactivos. Otra estrategia ha sido la de fabricar inhibidores de las quinasas del receptor de la célula B, para el tratamiento de tumores derivados de estas células. También se han desarrollado fármacos de inhibición de un check-point celular para bloquear los reguladores inmunológicos de la célula, como los del gen de la muerte programada. Se han diseñado fármacos de segunda generación selectivos de dianas moleculares neoplásicas, de inhibición del proteasoma, de inhibición de la angiogénesis e inmunomoduladores. Otra línea terapéutica, ha sido la utilización de fármacos que actúan sobre la epigenética como los hipometilantes, o los de neutralización del gen bcl-2 causante de la apoptosis.

Un área en la que ha habido también avances significativos, es en el Trasplante Hematopoyético, fundamentalmente por refinamiento de las técnicas, como la manipulación del injerto y la incorporación de donantes no emparentados o haploidenticos, que hacen posible la disponibilidad de un donante casi en el 100% de los casos.

De la misma manera, la investigación de la enfermedad mínima residual por técnicas de Biología Molecular, o bien la utilización del PET/TAC en la evaluación de la respuesta en algunas patologías, han supuesto un avance considerable para decidir la intensidad del tratamiento a que deben someterse los pacientes.

También fundamental en el manejo de estos pacientes, es la estratificación del riesgo en cada patología, mediante marcadores clínicos, citogenéticos, inmunofenotípicos y

moleculares, mediante los cuales se han desarrollado programas pronósticos para cada enfermedad, que ha hecho posible individualizar el tipo de tratamiento y la intensidad del mismo, para cada paciente.

Pero lo que se espera que sea una revolución en un futuro próximo en el tratamiento de estos tumores, es la utilización de la inmunoterapia dirigida de forma específica contra las células tumorales. Conocemos el efecto del injerto contra tumor en los trasplantes alogénicos de médula ósea, en que las células del donante no reconocen como propias las células tumorales y las destruyen. Sin embargo, estas mismas células pueden originar el efecto injerto contra huésped, al no reconocer como propias las células del receptor y producir daños en el organismo del receptor. Basados en este efecto citotóxico de los linfocitos T, se ha desarrollado un tratamiento denominado CART'S (Chimeric Antigen Receptor T cells, en inglés), que consiste en la manipulación genética de los linfocitos T del paciente, para insertarles un receptor específico para un antígeno de la célula tumoral. Al ponerse en contacto con la célula neoplásica la destruye y se amplifica el clon, que destruye más células neoplásicas hasta hacerlas desaparecer. Se trata de una tecnología ya aprobada por la FDA y la EMA, para el tratamiento de Leucemia Aguda Linfoblástica y Linfoma No Hodgkin, que presenten el antígeno CD 19 en la membrana celular. Esta tecnología, se está desarrollando en diversos centros de Estados Unidos, China y CE, para hacerla extensible a otras neoplasias tanto hematológicas como de tumores sólidos.

Uno de los problemas más importantes que se derivan de la introducción de estos nuevos tratamientos es el coste de los mismos, y uno de los objetivos para que todos los enfermos puedan beneficiarse de ellos, es lograr precios asequibles mediante la colaboración de la Academia, la Industria Farmacéutica y las Autoridades Sanitarias.

Al existir tantos tratamientos novedosos, eficaces en pacientes con recidiva de su enfermedad o refractarios del tratamiento estándar, otro de los problemas es el de desarrollar la mejor combinación entre ellos para lograr los máximos objetivos de curación y alargamiento de la vida saludable y utilizarlos en periodos iniciales de la enfermedad. Por ello, existen multitud de ensayos clínicos en desarrollo para contestar estas preguntas.

En un futuro próximo, muchas enfermedades hematológicas malignas incurables se añadirán a las que actualmente pueden curarse y lo harán probablemente sin necesidad de utilizar la quimioterapia convencional.