



> SALAMANCA

Nuevos dardos contra el linfoma de Hodgkin

Un equipo del Hospital de Salamanca logra un tratamiento prometedor con respuesta completa en el 71% de los pacientes **E. Lera**

Son bofetones de realidad. Diagnósticos que se confirman en el corazón con la primera vía de quimioterapia. El linfoma de Hodgkin es un tumor del sistema linfático, que está constituido por células y tejidos de los ganglios linfáticos, el bazo y algunos otros órganos como las amígdalas. Todo comienza con una alteración de una célula destinada a producir anticuerpos, el linfocito B, que se transforma en maligna y crece de forma desordenada en los lugares que habitualmente vive, los ganglios. No hay relación hereditaria ni factores de riesgo conocidos.

Aparece de repente. Un bulto, casi siempre en el cuello, que crece y va afectando de manera progresiva a otras zonas del cuerpo, como las axilas, el centro del tórax, la parte alta del abdomen, el bazo... Si no se pone remedio, llega a cualquier lugar, incluidos órganos como pulmón, corazón, hígado, riñones y médula ósea. Además, produce fiebre, pérdida de peso, sudoración nocturna y fallo orgánico y del sistema. Sin tratamiento es una enfermedad que conduce lenta pero inexorablemente a la muerte por caquexia -desnutrición, deterioro orgánico y gran debilitamiento físico-, infecciones o fallo de alguno de los órganos afectados.

Es un tumor poco frecuente de la sangre que, afortunadamente,

con el tratamiento adecuado, la mayoría de los pacientes se curan. Aun así, en España fallecen cada año por esta enfermedad alrededor de 150 personas, según datos del Observatorio Europeo del Cáncer. Es el cáncer más frecuente en adolescentes y adultos jóvenes. Así el 60% de los pacientes tiene de 15 a 30 años, el 20%, más de 60 años y el 10% restante se distribuye en las demás edades. Afecta más a los varones y no tiene preferencia racial. Su incidencia anual es de 3-4 pacientes nuevos por cada 100.000 habitantes. En concreto, en Castilla y León, cerca de 100.

El tratamiento varía. Los que son diagnosticados de forma precoz y la enfermedad se encuentra en los primeros estadios necesitan quimioterapia a lo largo de 2 o 3 meses y radioterapia durante dos semanas. Con la dolencia más avanzada la situación y la quimioterapia se alarga hasta los seis meses y a veces hay que añadir dosis altas de radioterapia de un mes. Con este tratamiento, que los médicos llaman de primera línea, se curan el 70-80% de los enfermos. Por desgracia, el 20-30% restante tiene que someterse a más quimioterapia y a un trasplante con su propia médula ósea.

Pese a ello, la curación sólo estará al alcance de aquellos pacientes que respondan muy bien al tras-



Investigadores participantes en el proyecto del tratamiento para el linfoma de Hodgkin. / REPORTAJE GRÁFICO: ENRIQUE CARRASCAL

plante, lo que se conoce como respuesta completa usando tecnologías como el PET TAC -una prueba que a través de una inyección intravenosa permite observar qué zonas tienen actividad tumoral y cuáles no, y dónde están esas áreas para poder abordarlas-. El resto tendrá que sufrir con más tratamiento tras el trasplante, inmunoterapia, trasplantes alogénicos...

Razones sobran para encontrar dardos más potentes que den en la diana de la enfermedad de Hodgkin. Que la combatan. Investigadores del Servicio de Hematología del Hospital Universitario de Salamanca, adscritos al Instituto de Investigación Biomédica de Sa-

lamanca (Ibsal), han liderado un estudio por el que han descubierto un «prometedor» tratamiento para esta dolencia.

Combina por primera vez un fármaco nuevo, la Brentuximab Vedotina, con la quimioterapia pretrasplante que de manera tradicional teníamos en España, la que se llama ESHAP. Con ello, explica Ramón García, médico especialista en Hematología del hospital salmantino, se consiguió subir la frecuencia de las remisiones al 71%. Hasta entonces, la quimioterapia para estos casos descrita en otros países proporcionaba un 25-30% de remisiones y la que se usaba en España del 40 al 50%. «La

combinación aprovecha la sinergia que hay entre el tratamiento citotóxico convencional y la nueva terapia dirigida, la Brentuximab Vedotina», apunta.

La diferencia fundamental con otros tratamientos es que usa un fármaco dirigido, de los que hoy se denominan medicina de precisión o personalizada. «Este fármaco, Brentuximab Vedotina, utiliza un anticuerpo monoclonal anti-CD30, como vehículo de transporte de un tóxico (denominado Mono-Metil-Auristatina) para llevarlo directamente a la célula tumoral responsable del linfoma. Así, el fármaco sólo mata células positivas para CD30 dejando libres a las



demás», explica, antes de añadir que el linfoma de Hodgkin tiene esa característica: está producido por células CD30+. Por este motivo, dice, ese fármaco mata células cancerosas y prácticamente no destruye ninguna otra célula, ya que las sanas no tienen CD30.

La investigación, publicada en la revista *Annals of Oncology*, corresponde a un estudio en el que participaron 66 pacientes procedentes de 14 hospitales de toda España coordinados desde Salamanca. Así, se atendieron a 66 enfermos con este cáncer linfático resistente o en recaída entre noviembre de 2014 y abril de 2016. Recibieron tres ciclos de

quimioterapia BRESHAP, correspondiente al nuevo tratamiento, en varias dosis, tras los que 60 pacientes respondieron bien y recibieron un trasplante autólogo de células madre, con la meta de evaluar dosis de máxima tolerable y respuesta completa antes del trasplante.

García señala que la mejoría global fue impresionante, ya que mejoraron el 94% de los participantes, y llegaron a alcanzar la remisión completa el 71% de los tratados antes del trasplante. «Se pudieron trasplantar 60 pacientes –el 90%– y hasta el 74% del total estuvieron libres de fallo del tratamiento a los dos años y medio del

inicio. Eso equivale a una curación en el 71% de los casos».

Respecto a las ventajas, el médico especialista en Hematología del Hospital Universitario de Salamanca tiene que claro que mejora la eficacia de lo que había hasta ahora y los efectos secundarios son «similares» a los que produce la quimioterapia convencional que ya se utilizaba; tal vez «un poco más de bajada de leucocitos, es decir, reducción de defensas, pero sin consecuencias reales», puntualiza.

La idea surgió en el año 2011 pero el primer paciente reclutado no llegó hasta el 17 de noviembre de 2014. El último en completar el estudio fue un sevillano el 4 de abril de 2016, «tiempo récord» para este tipo de trabajos donde el periodo de reclutamiento suele extenderse a los dos años y medio. En esta ocasión, fueron 18 meses. En la actualidad continúan evaluando a los pacientes cada cierto tiempo para asegurar los resultados a largo plazo.

La idea, según cuenta Ramón García, también en cogido «mucha fuerza» en otros países, como Taiwan. No obstante, asegura que la combinación no está aprobada y sólo se debería utilizar en el seno de un nuevo ensayo clínico, cuyo objetivo es lograr la aprobación formal del tratamiento. En cualquier caso, con el permiso de las autoridades sanitarias ya se puede usar, apostilla.

De cara al futuro, el especialista salmantino avanza que hay que hacer una comparación directa (ensayo fase III) entre el tratamiento convencional (ESHAP) con el tratamiento nuevo (BRESHAP). Para tratar de contestar a más preguntas, afirma, intentarán evitar el trasplante en los pacientes de buen pronóstico, «algo muy deseable» desde el punto de vista de la toxicidad. «Se trata de un ensayo cuyo diseño ya se ha hecho y ahora esperamos ponerlo en marcha en más países europeos. Ahora mismo estamos en fase de discusión y mejora con la compañía farmacéutica propietaria del fármaco», concluye.

RAMÓN GARCÍA, MÉDICO ESPECIALISTA EN HEMATOLOGÍA DEL HOSPITAL SALMANTINO

«Las instituciones deben seguir potenciando los centros de desarrollo de innovación»

Ramón García, médico especialista en Hematología del Hospital Universitario de Salamanca, demanda más laboratorios básicos en Castilla y León y más centros hospitalarios participando en más ensayos clínicos. Por este motivo, considera que «las instituciones de la Comunidad deben seguir potenciando los centros de desarrollo e innovación y favorecer la aplicación directa a los pacientes en todos los hospitales». Eso sí, dice, esta tarea implica invertir más capital humano y financiero. «La inversión en I+D nunca es suficiente y siempre pediremos más, pero ello significa que los beneficios siempre serán mayores».

Asegura que no existen estructuras que permitan a los jóvenes pensar en una estabilidad para el futuro. «No hay posiciones reales de investigadores. Los salarios son bajos, no se potencia la meritocracia y los sindicatos tienen ideas anquilosadas que al final perjudican», lamenta García para, a continuación, añadir que por ejemplo las estancias en el extranjero de alto nivel sirven para «muy poco» en el currículo; publicar en revistas de alto impacto está «poco reconocido»; la vejez es más importante que los méritos o el sistema de oposición no se ha actualizado.

En este sentido, exponen que los jóvenes se enfrenten a muchos problemas pero son capaces de seguir adelante y generar «una enorme cantidad de conocimiento» que hace que los centros de investigación figuren entre los mejor reconocidos.



El especialista Ramón García.

dos. «Espero que con ello podamos poner las piezas para mejorar todo lo que hace falta», apunta y agrega que un «buen apoyo» son los programas de la Gerencia Regional de Salud. El problema de estos es, a su juicio, la falta de personal. Por ello, el médico salmantino aboga por buscar soluciones que aumenten la financiación, proyectos de mayor calidad y exigir el retorno a través de publicaciones, aplicaciones, etc.

Ramón García afirma que la sociedad «no premia lo suficiente» los avances. Avances que, según cuenta, se han conseguido con investigación básica y clínica en salud y gestión y con la innovación, el talento y el trabajo de muchas personas. «Es algo que la sociedad se tiene que replantear».