

Programa vertical de neoplasias hematológicas Red de Cáncer

Noviembre de 2008

Línea Vertical: Mieloma Múltiple y otras Gammopatías

Coordinador de la Red: Jesús F. San Miguel



28 de noviembre de 2008

Antecedentes: Grupo Español de Mieloma (GEM)

Hospitales

Clínico de Barcelona
 12 Octubre (Madrid)
 Clínico de Salamanca
 Clínico de San Carlos (Madrid)
 Hospital de Badalona
 Clínico de Asturias
 Fr. Peset (Valencia)
 Universitario de Canarias
 Río Ortega (Valladolid)
 Clínico de Zaragoza
 Hospital General de Jerez
 Ramón y Cajal (Madrid)
 Morales Meseguer (Murcia)
 La Fe (Valencia)
 C.U. de Navarra
 Galdakao (Vizcaya)
 Clínico de Valladolid
 Sant Pau (Barcelona)
 Arnau Vilanova (Lérida)
 Universitario de Santiago
 General Universitario de Valencia
 Universitario de Getafe (Madrid)
 Insular de las Palmas
 H. de La Princesa (Madrid)
 Severo Ochoa (Madrid)
 Juan XIII (Tarragona)
 Toledo
 Gandía (Valencia)
 Vall D'Hebrón (Barcelona)
 San Jorge (Huesca)
 Verge de la Cinta (Tortosa)
 Alarcos (Ciudad Real)
 Mataró (Madrid)
 Juan Canalejo (Coruña)
 Ferrol



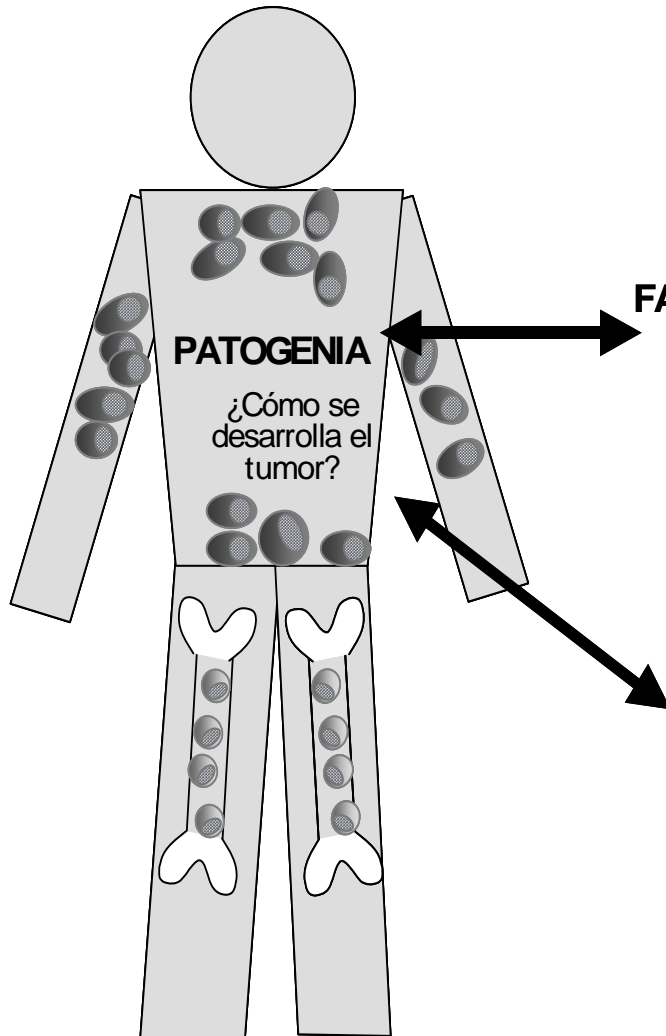
Hospitales

General de Segovia
 Cruces (Bilbao)
 Hospital de Gramanet (Barcelona)
 Hospital Marañón (Madrid)
 Hospital de los Haya (Málaga)
 H. Tauli (Gerona)
 Huesca
 Palencia
 Alcira (Valencia)
 Del Mar (Barcelona)
 Mahón (Baleares)
 Clínico de Málaga
 Xeral Cies (Vigo)
 Plasencia
 Cáceres
 Algeciras
 Ávila
 Jaén
 Hospital de Sta Tecla (Tarragona)
 Hospital General de Guadalajara
 Hospital de Sagunto (Valencia)
 Hospital de Son Dureta (Mallorca)
 Cuenca
 Alicante SUS
 Hospital de Valdecilla (Santander)
 Albacete
 H. Del Bierzo
 Fundación Jiménez Díaz (Madrid)
 Elda (Alicante)
 V. Del Rosel (Cartagena)
 Castellón
 Mutua Tarrasa
 Consorcio Tarrasa
 C. Corachán (Barcelona)

Estructura de la RED: 8 nodos en 6 CCAA

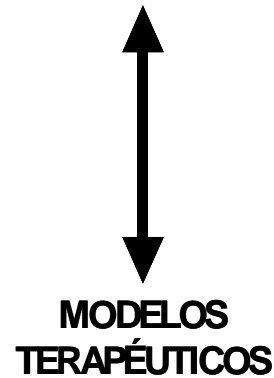


ÁREA I: Mecanismos de desarrollo de las gammapatías monoclonales



ÁREA II: Factores pronósticos y grupos de riesgo

FACTORES PRONÓSTICO y DE MONITORIZACIÓN



ÁREA III: Nuevas estrategias terapéuticas

Área I: Mecanismos de desarrollo de las gammopatías

- **Vías y genes implicados en la supervivencia/apoptosis de la célula tumoral** (*A Pandiella, J Naval, A Lopez-Rivas, JF San Miguel*)
- **Diferencias en mecanismos de proliferación apoptosis de la célula normal y tumoral** (*A Pandiella, J Naval, A Lopez-Rivas, J Teixidó*)
- **Interacciones micromedioambiente-célula tumoral** (*J Teixido, A Orfao, A Pandiella, JF San Miguel*)
- **Perfiles de expresión génica en las diferentes formas de gammopatías** (*JF San Miguel, J Bladé*)
- **Gammopatías familiares: Identificar genes predisponentes** (Grupo GEM, *JF San Miguel*)
- **Mecanismos de transformación de MGUS/Smoldering en MM/MW activas** (*J Bladé, A Pandiella, A Orfao, JF San Miguel*)
- **Macroglobulinemia Waldenstrom: Mecanismos moleculares** (*A Pandiella, JF San Miguel*)

Área II: Factores pronósticos y grupos de riesgo

- **Establecer el significado clínico de patrones inmunofenotípicos** (*JJ Lahuerta, J Bladé, A Orfao, JF San Miguel, grupo GEM*)
- **Definir el valor pronóstico de nuevas alteraciones genéticas** (*JJ Lahuerta, J Bladé, A Orfao, MA Sanz, JF San Miguel, grupo GEM*)
- **Diseñar tarjeta microfluídica con genes de valor pronóstico** (*JF San Miguel*)
- **Valor de las “cadenas ligeras libres” en monitorización** (*JJ Lahuerta, J Bladé, JF San Miguel, grupo GEM*)
- **Factores de riesgo de transformación de MGUS y MM Smoldering** (*J Bladé, A Orfao, JF San Miguel, grupo GEM*)
- **Enfermedad mínima residual por inmunofenotipo: Valor en los nuevos esquemas terapéuticos. Correlación de alteraciones genéticas/fenotípicas** (*JJ Lahuerta, JF San Miguel, grupo GEM*)

Área III: Nuevas estrategias terapéuticas

- **Puesta en marcha del Proyecto Terapéutico GEM 2006-2009 que incluye la combinación de nuevos fármacos (Velcade/Talidomida) en 1ª línea y mantenimiento junto a trasplante** (*GEM coordinado por J Blade, JJ Lahuerta y JF San Miguel*)

- **Ensayos clínicos fase I/II: IL6+Velcade, Lenalidomida+quimioterapia, Inhibidor histonas deacetilasas, Inhibidor Hsp 90** (*J Blade, JJ Lahuerta, JF San Miguel, grupo GEM*)

- **Ensayos preclínicos** (*A Pandiella, J Naval, y JF San Miguel*)
 - Se están investigando 8 nuevos fármacos
 - Se explorará la eficacia y mecanismo de acción de combinaciones dobles y triples
 - Puesta en marcha de los modelos animales y modelos de bioluminiscencia

Resumen científico anual (oct 2007- sept 2008)

Publicaciones en colaboración entre grupos RTICC: 11

REVISTA	NUMERO DE PUBLICACIONES	FACTOR DE IMPACTO
J Clin Oncol	1	15.484
Blood	3	10.896
Leukemia	1	6.924
Haematologica	3	5.516
Oncologist	1	4.876
Br J Haematol	1	4.49
Tissue Antigens	1	2.245

Factor de impacto total: 83.25

Media de factor de impacto: 7.6

Resumen científico anual (oct 2007- sept 2008)

Ensayos en colaboración con otros grupos RTICC: 17

Fase I: 3

Fase II: 6

Fase III: 8

Línea de neoplasias mieloides de la Red de Cáncer

Coordinador: Jordi Sierra, Barcelona
Noviembre de 2008

LÍNEA VERTICAL DE NEOPLASIAS MIELOIDES DE LA RED DE CANCER. OBJETIVOS:

1. Investigar en la fisiopatología celular y molecular de las neoplasias mieloides. Identificar dianas terapéuticas.
2. Llevar a cabo estudios sobre resultados y factores pronósticos en estas enfermedades, de forma retrospectiva y prospectiva. Definir grupos de riesgo.
3. Servir como plataforma para la realización, en el menor tiempo posible, de ensayos con nuevas modalidades de tratamiento.
4. Dar información y formación a los integrantes de la línea vertical. Elaborar o participar en documentos y guías.
5. Colaborar con los grupos cooperativos ya existentes (Pethema, CETLAM, GETH, Grupo español de SMD, RETE).

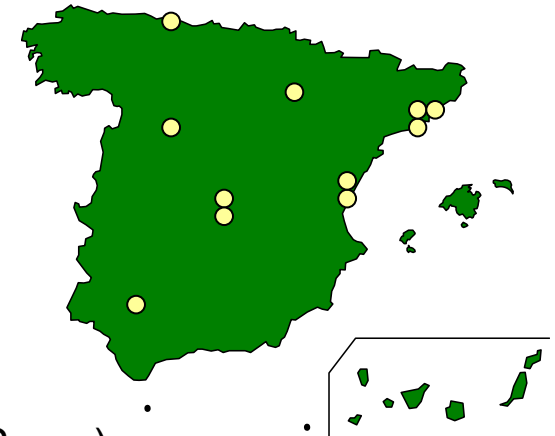
Línea mieloide: Centros participantes (Nov 08)

Grupos regulares (8)

1. Clínic-IDIBAPS, Barcelona (F. Cervantes, J. Esteve)
2. Clínica Universitaria, Navarra (F. Prósper, MD Odero, MJ Calasanz)
3. Clínic Universitario, Salamanca (C. Cañizo, B, Vidriales)
4. Clínic Universitario, Valencia (M. Tormo, JC Hernández Boluda)
5. La Fe, Valencia (MA Sanz, G. Sanz, F. Moscardó, J. Cervera)
6. Sant Pau, Barcelona (J. Sierra, S. Brunet)
7. Germans Trias i Pujol, Badalona (JM Ribera, A. Oriol)
8. CNIO, Madrid (J. Cruz Cigudosa)

Grupos asociados (3)

1. Marqués de Valdecilla, Santander (E. Conde)
2. Doce de Octubre Madrid (F. Gilsanz, JJ Lahuerta, J de la Serna)
3. Virgen del Rocío (I. Espigado, A. Urbano-Ispizua, J. Falante)



Línea mieloide: Sublíneas

1. Leucemia mieloide aguda (J. Sierra, MA Sanz)
 - LMA no promielocítica
 - Leucemia promielocítica aguda
2. Síndromes mielodisplásicos (G. Sanz, C. Cañizo)
3. Síndromes mieloproliferativos crónicos (F. Cervantes)
 - Leucemia mieloide crónica
 - Mielofibrosis, policitemia, trombocitemia

Publicaciones sobre neoplasias mieloides de los nodos de la RTICC (oct 07-nov 08)

- Revisiones: 10
- Documentos consenso: 6
- Originales: 41

} n= 57
FI: 456
FI med: 8

LMA (n= 37)

R: 5

DC: 1

O: 31

FI: 229

FI med: 6

SMD (n= 7)

R: 1

DC: 3

O: 3

FI: 28

FI med: 4

SMPC (n= 23)

R: 4

DC: 2

O: 17

FI: 199

FI med: 9

Línea mieloide; Publicaciones de colaboración entre nodos (oct 07-nov 08)

- 2 Revisiones y 20 originales
- J Clin Oncol 2, Blood 5, Leukemia 2, Haematologica 4, Leuk Res 2, Br J Haematol 1, Leuk Lymphoma 1, Ann Haematol 1, Otras 4.
- *FI global: 141,9*
- *FI medio: 6,8*

Línea mieloide: Principales áreas de investigación financiadas

<i>Título del proyecto</i>	<i>IP</i>	<i>Subvención</i>	<i>Entidad</i>	<i>Periodo de vigencia</i>
LEUCEMOGÉNESIS, CARACTERIZACIÓN MOLECULAR Y SIGNIFICADO PRONÓSTICO				
Modelo de leucemogénesis y caracterización molecular de la leucemia mieloblástica aguda (LMA) mediante una plataforma diagnóstica global.	M.A. Sanz	36.300 €	ISCIII PI060657	2007-2009
Caracterización molecular de la Leucemia Mielomonocítica Crónica (LMMC): implicaciones pronósticas y terapéuticas.	G.F. Sanz	23.205 €	ISCIII PI030400	2006-2008
Estudio de la relación entre la presencia de los polimorfismos genéticos en los genes MDR1, HOCT1 y AGP1 y la respuesta al tratamiento con imatinib en los pacientes con leucemia mieloide crónica en fase crónica de diagnóstico reciente	F. Cervantes	24.200 €	ISCIII PI060038	2006-2008
DESARROLLO DE NUEVOS FÁRMACOS Y ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS				
Evaluación de nuevos inhibidores de las adhesiones focales en el tratamiento de la leucemia mieloide aguda	J. Sierra	189.210 €	ISCIII PI052312	2005-2008
Desarrollo de nuevos fármacos antitumorales inductores de anoikis en la leucemia mieloide aguda	J. Sierra	60.000 €	F. Mutua Madrileña	2007-2009
Tratamiento de la leucemia mieloide aguda de novo con la combinación de idarrubicina, citarabina y gemtuzumab ozogamicina (Mylotarg®), asociada o no a “priming” con G-CSF. Estudio prospectivo de eficacia y toxicidad.	J. Sierra	281325 €	ISCIII EC07/90065	2007-2008

Linea mieloide: Página web y bases de datos online

Finalizado, con reclutamiento activo:

- Web de la línea mieloide de la RTICC
- Registro SMD (Col. Pethema y CETLAM)
 - 1481 pacientes
- Registro trombocitemia esencial (RETE)
 - 249 pacientes, 58 Centros activos

En preparación:

- Registro LMA (Col. Pethema y CETLAM)
- Registro trasplante por enf. Mieloproliferativas (Col. Grupo español trasplante hemopoyético)

Línea mieloide: Proyectos a corto plazo en LMA

1. Continuar los estudios sobre caracterización molecular de la LMA (Nodos Barcelona, Madrid, Navarra, Salamanca, Valencia)
2. Continuar sobre los estudios in vitro y en modelos animales sobre desarrollo de nuevos fármacos en LMA financiados por el ISCIII (Salamanca y Sant Pau).
3. Reclutamiento activo en el ensayo de tratamiento de la LMA con la combinación de idarubicina, citarabina y gemtuzumab ozogamicina (Mylotarg®), asociada o no a “priming” con G-CSF. Estudio prospectivo de eficacia y toxicidad. EC07/90065
4. Colaboración con Pethema y CETLAM en los protocolos activos de tratamiento de la LMA de novo.
5. Puesta en marcha del protocolo de rescate con combinaciones que incluyen clofarabina en pacientes con LMA (en preparación).
6. Participación en el estudio europeo (EBMT-Intergrupos) sobre trasplante hematopoyético en pacientes con LMA y edad avanzada. Inicio enero de 2009.

Línea mieloide: Proyectos a corto plazo en SMD

1. Identificación mediante tecnología de CGH-arrays de nuevos marcadores genéticos con impacto pronóstico en los pacientes con SMD y pérdida de 5q que reciben lenalidomida. (IPs JM Hernández Rivas, F. Solé, MJ Calasanz, J Cigudosa, J Cervera)
2. Papel del micromedioambiente en la fisiopatología de SMD en pacientes con síndrome 5q-. (IP Consuelo del Cañizo)
3. Análisis del impacto pronóstico de la proteína p53 y otros parámetros clínico-biológicos, en la evolución de los pacientes con SMD. (IP: Fernando Ramos)
4. Análisis multivariante de factores para supervivencia y riesgo de transformación leucémica en pacientes con SMD. (IP: Guillermo Sanz)
5. Estudio multicéntrico de combinación de azacitidina y eritropoyetina beta en pacientes con SMD dependientes de transfusión de hematíes, de riesgo bajo o intermedio – 1. Coordinadores: Guillermo Sanz y Consuelo del Cañizo)

Línea mieloide: Proyectos a corto plazo en SMPC

1. Participación en los ensayos fase I/II y III de los nuevos inhibidores de tirosin-kinasa en LMC.
2. Participación en ensayos clínicos internacionales fase I/II con nuevos fármacos para los pacientes con mielofibrosis.
3. Valoración de la eficacia del tratamiento citorreductor mediante cuantificación del estado mutacional de JAK2 V617F en pacientes con trombocitemia esencial IP: C. Besses 2007-2010. FIS ECO7/90791

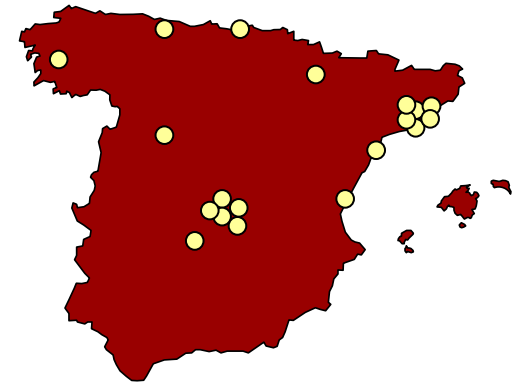
Línea de linfomas/leucemias linfoides de la Red de Cáncer

Coordinador: MA Piris
Noviembre de 2008

linfomas/leucemias linfoides en la red de cáncer. Grupos:

Grupos regulares

1. Clínic-IDIBAPS, Barcelona (E Campo, E Monserrat, D Colomer)
2. Clínic Universitario, Salamanca (A Orfao, J Hernandez Rivas/L Caballero)
3. CNIO, Madrid (M Piris)
4. Doce de Octubre (P Ortiz, JL Rodriguez Peralto)
5. H del Mar, Barcelona (F. Soler/S Serrano)
6. Clínic Universitario, Valencia (M. Tormo)
7. Sant Pau, Barcelona (J Briones)
8. Germans Trias i Pujol, Badalona (JM Ribera)
9. IDIBELL (Joan Gil)
10. JA Martinez-Climent (Pamplona)
11. Marqués de Valdecilla, Santander (E. Conde)
12. Universidad del Pais Vasco (A Garcia-Orad)
13. Hospital Duran i Reynals, Badalona (E Gonzalez-Barca)
14. Hospital Camon y Cajal (C Montalban, M)
15. Hospital Puerta de Hierro (C Bellas)
16. Hospital de Tortosa (T Alvaro)
17. Hospital MD Anderson (JF Garcia, JF Tomas)
18. Hospital Virgen de la Salud (M Mollejo, MA Cruz)



linfomas/leucemias linfoides en la red de cáncer. Objetivos:

Trasladar el conocimiento del laboratorio a la asistencia clínica:

- Identificación de factores predictivos
- Desarrollo de ensayos clínicos guiados por investigadores
- Ensayos farmacogenómicos y farmacodinámicos para nuevas drogas

linfomas/leucemias linfoides en la red de cáncer. Objetivos:

Nov 2007- Nov 2008:

33 publicaciones en linfomas con autores de más de
un grupo

Impacto total: 156 puntos

Reunion científica anual 2008: 125 asistentes

linfomas/leucemias linfoides en la red de cáncer. Objetivos:

- Identificación de factores predictivos

Proyectos cooperativos multi-institucionales

- Linfoma de Hodgkin-QT-PCR
- DLBCL: MiRNAs QT-PCR

- El genoma de los linfomas B
 - LLC-B
 - Linfomas B agresivos

linfomas/leucemias linfoides en la red de cáncer. Objetivos:

- Desarrollo de ensayos clínicos guiados por investigadores

7 ensayos clínicos, dirigidos por:

Geltamo

Grupo de linfomas de la SEOM

Grupo de dermatología madrileño

linfomas/leucemias linfoides en la red de cáncer. Objetivos:

- Ensayos farmacogenómicos y farmacodinámicos para nuevas drogas

24 drogas dirigidas contra dianas moleculares en neoplasias linfoides