

No. 27-S de una serie que ofrece la información más reciente para pacientes, sus cuidadores y los profesionales médicos

Puntos clave

- La inmunoterapia autóloga de células T con receptores de antígenos quiméricos (CAR, por sus siglas en inglés) emplea las propias células inmunitarias (células T) del paciente de modo que identifiquen y ataquen las células cancerosas.
- En dicha terapia, que se denomina más comúnmente terapia de células T con receptores de antígenos quiméricos (CAR T-cell therapy, en inglés), se extraen células T de la sangre del paciente y estas se envían a un laboratorio. Allí, se emplean procedimientos técnicos para cambiar la composición genética de las células. Estas células T modificadas por ingeniería genética expresarán un receptor específico (el receptor de antígenos quiméricos) que les permitirá identificar y atacar las células que tienen el antígeno objetivo. En el laboratorio, se cultivan estas células T modificadas para que se multipliquen y, finalmente, se las vuelve a infundir al torrente sanguíneo del paciente.
- El **tisagenlecleucel (Kymriah™)** está aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, en inglés) de los Estados Unidos para el tratamiento de pacientes de hasta 25 años de edad con leucemia linfoblástica aguda de precursores de células B que es refractaria o se encuentra en una segunda o posterior recaída. También está aprobado para el tratamiento de pacientes adultos con linfomas de células B grandes, en casos de recaída o refractarios, tras dos o más líneas de terapia sistémica. Entre ellos se incluyen el linfoma difuso de células B grandes sin otra especificación (DLBCL-NOS, por sus siglas en inglés), linfomas de células B de alto grado y el linfoma difuso de células B grandes que surge de un linfoma folicular.
- El **axicabtagene ciloleucel (Yescarta®)** está aprobado por la FDA para el tratamiento de pacientes adultos con linfomas de células B grandes, en casos de recaída o refractarios, tras dos o más líneas de terapia sistémica. Entre ellos

se incluyen el linfoma difuso de células B grandes sin otra especificación, el linfoma mediastínico primario de células B grandes, linfomas de células B de alto grado y el linfoma difuso de células B grandes que surge de un linfoma folicular.

El axicabtagene ciloleucel también está aprobado para su uso en pacientes adultos con linfoma folicular (FL, por sus siglas en inglés) en recaída o refractario tras dos o más líneas de terapia sistémica.

- El **brexucabtagene autoleucel (Tecartus™)** está aprobado por la FDA para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de células del manto (MCL, por sus siglas en inglés), en casos de recaída o refractarios.
- El **idecabtagén vicleucel (Abecma®)** está aprobado por la FDA para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída o refractario tras cuatro o más líneas previas de terapia, entre ellas, un agente inmunomodulador, un inhibidor del proteasoma y un anticuerpo monoclonal anti-CD38.
- La terapia de células T con receptores de antígenos quiméricos está asociada a efectos secundarios serios, algunos de los cuales pueden ser potencialmente mortales. Después de la infusión intravenosa de las células T modificadas, es crucial realizar un seguimiento minucioso del estado del paciente para reducir al mínimo el riesgo de que se presenten efectos secundarios serios. La mayoría de los efectos secundarios asociados a esta terapia pueden manejarse con atención de apoyo (paliativa) y medicamentos.

Introducción

La cirugía, la quimioterapia y la radioterapia han sido la base del tratamiento del cáncer. Los avances en el campo de la inmunología (una rama de la ciencia que estudia todos los aspectos del sistema inmunitario) han conducido a un mayor entendimiento de las maneras en que pueden utilizarse las defensas del propio cuerpo

para el tratamiento de distintos tipos de cáncer de la sangre. Los investigadores del cáncer están estudiando la forma en que el sistema inmunitario puede ayudar a destruir las células cancerosas. La inmunoterapia de células T con receptores de antígenos quiméricos (CAR, por sus siglas en inglés) emplea las propias células T del paciente de modo que reconozcan y ataquen las células cancerosas.

Este librito ofrece un breve resumen del sistema inmunitario y la inmunoterapia, así como información sobre la forma en que la terapia de células T con receptores de antígenos quiméricos (CAR T-cell therapy, en inglés) puede funcionar, sus posibles efectos secundarios y su función en el tratamiento del cáncer de la sangre.

El sistema inmunitario natural y la inmunoterapia

El sistema inmunitario es la defensa del cuerpo contra las infecciones y enfermedades, incluyendo el cáncer. Es una red de órganos y células que defienden al cuerpo de sustancias extrañas denominadas “antígenos”. Los antígenos estimulan la activación del sistema inmunitario de modo que ataque cualquier material extraño y mate las células infectadas.

Los linfocitos forman parte de este complejo sistema inmunitario. Estas células responden a la presencia de organismos extraños y ayudan a combatir el cáncer. La mayoría de los linfocitos se encuentran en los ganglios linfáticos, el bazo, algunos otros órganos linfáticos (p. ej., la médula ósea y el timo) y los conductos linfáticos, pero algunos entran en el torrente sanguíneo. Existen tres tipos principales de linfocitos: linfocitos T (células T), linfocitos B (células B) y células asesinas naturales (NK, en inglés). Los linfocitos B producen los anticuerpos que reconocen y se dirigen a los antígenos. Los linfocitos B se encuentran en la médula ósea y en otras partes del sistema linfático. Los linfocitos T maduran en el timo y cumplen varias funciones. Entre ellas se incluyen las de ayudar a los linfocitos B a producir anticuerpos contra microbios invasores y matar directamente las células invasoras o infectadas que están presentes en el cuerpo. Las células asesinas naturales también atacan las células cancerosas y eliminan los virus.

Los linfomas y las leucemias de células B se presentan cuando las células B normales mutan (cambian) y se vuelven cancerosas. Luego, estas células B cancerosas se multiplican y desplazan a las células B normales.

Las inmunoterapias mejoran la capacidad del cuerpo para detectar y atacar las células cancerosas. Esta es un área activa de investigación clínica, y hay tratamientos de inmunoterapia comprobados que pueden beneficiar a muchas personas con ciertos tipos de cáncer. Entre las inmunoterapias que están aprobadas para su uso, o que están en fase de estudio en ensayos clínicos para determinar su eficacia en el tratamiento de varios tipos de cáncer, se encuentran la terapia con anticuerpos monoclonales, la radioinmunoterapia, las vacunas terapéuticas contra el cáncer y la terapia de células T con receptores de antígenos quiméricos.

Visite www.LLS.org/materiales para consultar la publicación gratuita de LLS titulada *Inmunoterapia si desea obtener más información al respecto*.

Terapia de células T con receptores de antígenos quiméricos

La terapia autóloga de células T con receptores de antígenos quiméricos (CAR, por sus siglas en inglés) consiste en la modificación por ingeniería genética de las propias células T del paciente de modo que reconozcan y ataquen las células cancerosas. Se extraen glóbulos blancos del paciente mediante un procedimiento denominado “aféresis” y estos se envían a un laboratorio o centro de producción. Allí, se separan y modifican las células T de modo que expresen un receptor artificial en su superficie, el cual dirige a las células T modificadas para que encuentren y ataquen las células cancerosas. Estos receptores se denominan “receptores de antígenos quiméricos”. Las células T modificadas se cultivan en el laboratorio o centro de producción a fin de que se multipliquen. Cuando hay suficiente cantidad, las células se congelan y se envían al centro de tratamiento del paciente, donde se descongelan y se devuelven al torrente sanguíneo del paciente por medio de una infusión intravenosa.

En el caso de la leucemia y el linfoma, el objetivo más frecuente de esta inmunoterapia es el antígeno denominado “cúmulo de diferenciación 19” (CD19). El antígeno CD19 se expresa en la superficie de casi todas las células B sanas y cancerosas, incluyendo las células B linfomatosas y leucémicas. El antígeno CD19 se expresa solamente en las células B y no en otros tipos de células; además, los pacientes pueden tolerar períodos prolongados con cantidades disminuidas de células B (vea la sección titulada *Aplasia de células B* en las páginas 7 y 8). Por eso, se considera que CD19

es un antígeno objetivo ideal para la inmunoterapia de células T con receptores de antígenos quiméricos. También hay ensayos clínicos en curso en los que las células T modificadas se dirigen a otros antígenos que se expresan en las células cancerosas de varios tipos de neoplasias hematológicas (vea la **Tabla 1** en la página 4).

Proceso de la terapia de células T con receptores de antígenos quiméricos

Se extraen células T del paciente. Las células T se obtienen mediante la aféresis, un procedimiento en el cual se extrae sangre del cuerpo y se separa uno o más de sus componentes (tal como el plasma, las plaquetas o los glóbulos blancos). El resto de la sangre se vuelve a infundir en el cuerpo del paciente.

Las células T se modifican por ingeniería genética en un laboratorio de modo que puedan reconocer proteínas de la superficie de las células tumorales. En el proceso de elaboración de la terapia, se envían las células T a un laboratorio o a un centro de producción de medicamentos con fines de ingeniería genética. Se introduce ácido desoxirribonucleico (ADN) en las células para producir receptores de antígenos quiméricos (CAR, por sus siglas en inglés) en su superficie. Los receptores de antígenos quiméricos son proteínas que permiten a las células T reconocer un determinado antígeno en las células objetivo.

Las células T terapéuticas se conocen como “células T con receptores de antígenos quiméricos” (CAR T cells, en inglés).

Luego, se cultivan las células T modificadas para que se multipliquen. Mediante la multiplicación de las células en el laboratorio, se “amplía” la cantidad de células T genéticamente modificadas del paciente. Cuando se cuenta con una cantidad suficiente de ellas, las células T con receptores de antígenos quiméricos se congelan y se envían al hospital o al centro en el cual el paciente recibe tratamiento.

En el hospital o centro de tratamiento, las células T con receptores de antígenos quiméricos se descongelan y luego se infunden al paciente. Muchos pacientes reciben un ciclo breve de quimioterapia con uno o más fármacos a fin de reducir la cantidad de células T normales presentes en el cuerpo (lo que se denomina linfodepleción). Este proceso crea espacio para las células T modificadas antes de que el paciente reciba la infusión intravenosa. Una vez que se infunden en el torrente sanguíneo del paciente, las

células T modificadas se multiplicarán. Estas son células “atacantes” que reconocerán y atacarán las células que tienen el antígeno objetivo en su superficie.

Las células T con receptores de antígenos quiméricos podrían ayudar a proteger contra una recidiva. Las células T modificadas tienen el potencial de eliminar todas las células cancerosas y permanecer en el cuerpo durante meses después de haberse realizado la infusión. La terapia ha producido remisiones a largo plazo en pacientes con algunos tipos de cáncer de la sangre.

Hay tres tratamientos que están aprobados para su uso como terapia de células T con receptores de antígenos quiméricos.

El **tisagenlecleucel (Kymriah™)** está aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) de los Estados Unidos para el tratamiento de pacientes de hasta 25 años de edad con leucemia linfoblástica aguda de precursores de células B (B-ALL, por sus siglas en inglés) que es refractaria o se encuentra en una segunda o posterior recaída. También está aprobado para el tratamiento de pacientes adultos con linfomas de células B grandes, en casos de recaída o refractarios, tras dos o más líneas de terapia sistémica. Entre ellos se incluyen el linfoma difuso de células B grandes sin otra especificación (DLBCL-NOS, por sus siglas en inglés), linfomas de células B de alto grado y el linfoma difuso de células B grandes que surge de un linfoma folicular. El tisagenlecleucel no está indicado para el tratamiento de pacientes con linfoma primario del sistema nervioso central. Es una inmunoterapia autóloga de células T genéticamente modificadas que se dirige a CD19.

El **axicabtagene ciloleucel (Yescarta®)** está aprobado por la FDA para el tratamiento de pacientes adultos con linfomas de células B grandes, en casos de recaída o refractarios, tras dos o más líneas de terapia sistémica. Entre ellos se incluyen el linfoma difuso de células B grandes sin otra especificación, el linfoma mediastínico primario de células B grandes, linfomas de células B de alto grado y el linfoma difuso de células B grandes que surge de un linfoma folicular. Este medicamento también está aprobado por la FDA para su uso en pacientes adultos con linfoma folicular (FL, por sus siglas en inglés) en recaída o refractario tras dos o más líneas de terapia sistémica. El axicabtagene ciloleucel no está indicado para el tratamiento de pacientes con linfoma primario del sistema nervioso central. Es una inmunoterapia autóloga de células T genéticamente modificadas que se dirige a CD19.

El **idecabtagén vicleucel (Abecma®)** está aprobado por la FDA para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída o refractario tras cuatro o más líneas previas de terapia, entre ellas, un agente inmunomodulador, un inhibidor del proteasoma y un anticuerpo monoclonal anti-CD38.

El **brexucabtagene autoleucel (Tecartus™)** está aprobado por la FDA para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de células del manto (MCL, por sus siglas en inglés), en casos de recaída o refractarios. Es una inmunoterapia autóloga de células T genéticamente modificadas que se dirige a CD19.

La **Tabla 1**, en la siguiente columna, enumera algunos de los antígenos objetivo de la terapia de células T con receptores de antígenos quiméricos que están aprobados actualmente por la FDA para su uso, o que están en fase de estudio en ensayos clínicos para el tratamiento de neoplasias hematológicas, y sus posibles objetivos no tumorales (células que no son cancerosas).

Ensayos clínicos. Aunque la terapia de células T con receptores de antígenos quiméricos está aprobada por la FDA para algunas indicaciones, este tratamiento se sigue ofreciendo en ensayos clínicos. Los protocolos de los ensayos clínicos varían. Según el ensayo clínico, la atención podría brindarse en un hospital, o bien en un centro de tratamiento ambulatorio intensivo que cuente con profesionales médicos que tengan experiencia en la administración de inmunoterapia celular. Es posible que los pacientes tengan que permanecer internados en el centro de tratamiento o que deban planear alojarse cerca del centro antes, durante o después del tratamiento. Los protocolos de algunos ensayos exigen que los pacientes confirmen la disponibilidad de un cuidador (una persona encargada de cuidarlos en casa) antes de que puedan inscribirse en el ensayo.

Posibles efectos secundarios de la terapia de células T con receptores de antígenos quiméricos

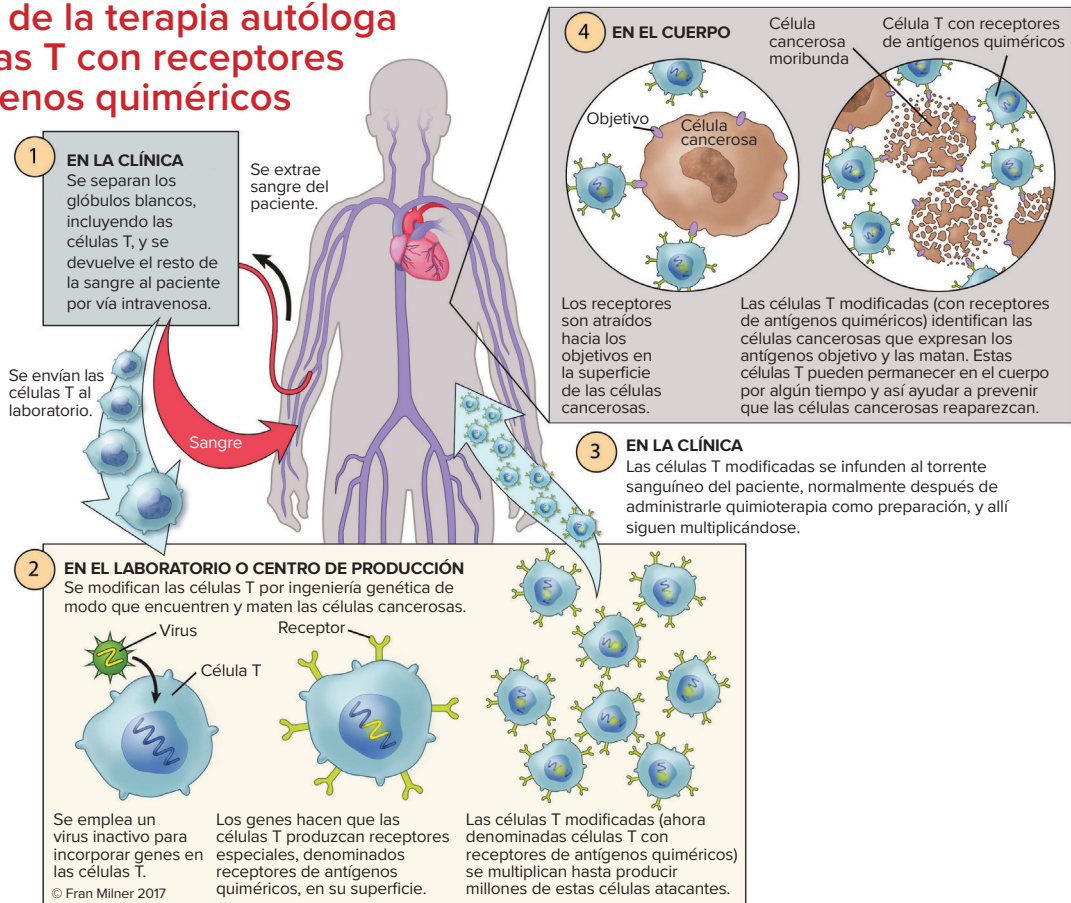
La terapia de células T con receptores de antígenos quiméricos (CAR T-cell therapy, en inglés) ha mostrado diversos grados de eficacia en el tratamiento de la leucemia, el linfoma y el mieloma en ensayos clínicos. A pesar de que muchos pacientes solo han informado la presencia de efectos secundarios de leves a moderados, este tratamiento ha estado asociado, en algunos casos, a efectos secundarios considerables y serios. Antes de empezar

Tabla 1. Antígenos objetivo de los receptores de antígenos quiméricos en las neoplasias hematológicas y sus posibles objetivos no tumorales

Antígeno	Neoplasia hematológica	Tejido normal posiblemente afectado
CD19	ALL, CLL, NHL, HL	Células B normales
CD20	CLL, NHL	Células B normales
CD22	ALL, NHL	Células B normales
Igκ	CLL, NHL, mieloma	Células B normales
ROR1	CLL, NHL	Páncreas, glándula paratiroidea, células adiposas
CD30	NHL, HL	Células T CD8 ⁺ inactivas
CD138	Mieloma	Células B precursoras y plasmáticas, epitelios
CD123	AML	Células progenitoras mieloides de la médula ósea, células B, mastocitos, monocitos, macrófagos, células endoteliales
NKG2D-L	AML, mieloma	Mucosa gastrointestinal, células endoteliales
BCMA	Mieloma	Células B
Antígeno carbohidrato Lewis Y (CD174)	AML, mieloma	Células progenitoras mieloides inmaduras

Siglas en inglés y su significado en español: ALL: leucemia linfoblástica aguda; AML: leucemia mieloide aguda; BCMA: antígeno de maduración de células B (también denominado “receptor del factor de necrosis tumoral”); CAR: receptor de antígenos quiméricos; CD: cúmulo de diferenciación; CLL: leucemia linfocítica crónica; HL: linfoma de Hodgkin; Igκ: cadena ligera kappa de las inmunoglobulinas; NHL: linfoma no Hodgkin; NKG2D-L: ligandos del grupo 2D de las células asesinas naturales; ROR 1: receptor huérfano 1 similar a tirosina quinasa.

Proceso de la terapia autóloga de células T con receptores de antígenos quiméricos



cualquier tratamiento, es importante que hable con su médico sobre los posibles efectos secundarios del mismo.

La mayoría de los efectos secundarios ocasionados por esta terapia se resolverán solos o pueden manejarse con un tratamiento adecuado. Entre los posibles efectos secundarios más comunes de la terapia se incluyen los siguientes: síndrome de liberación de citocinas, síndrome de activación macrófagica, toxicidades neurológicas (síndrome de neurotoxicidad asociado a células inmunoefectoras), síndrome de lisis tumoral, anafilaxia, toxicidad colateral en tejidos no tumorales y aplasia de células B. Estos efectos secundarios, así como las estrategias empleadas para disminuirlos o contrarrestarlos, se describen a continuación.

Síndrome de liberación de citocinas (CRS, por sus siglas en inglés). Este efecto secundario potencialmente serio se asocia frecuentemente a la terapia de células T con receptores de antígenos quiméricos. Las citocinas (mensajeros químicos que ayudan a las células T a llevar a cabo sus funciones) se producen cuando las células T modificadas se multiplican y matan las

células cancerosas. Cuando las células T modificadas encuentran al antígeno objetivo, se activan rápidamente. En ese momento, se liberan varias citocinas inflamatorias, entre ellas, la interleucina-6 (IL-6), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) y el interferón gamma (IFN γ). La presencia de grandes cantidades de citocinas, que el sistema inmunitario activado produce y luego libera en el cuerpo, provoca un grupo de signos y síntomas de leves a potencialmente mortales que se conocen como “síndrome de liberación de citocinas.”

Los signos y síntomas de dicho síndrome pueden ser leves y similares a los de la gripe, entre ellos:

- Fiebre
- Fatiga
- Dolor de cabeza
- Escalofríos

Entre los signos y síntomas más serios se incluyen:

- Presión arterial baja (hipotensión)
- Taquicardia (ritmo cardíaco anormalmente rápido)
- Extravasación capilar (cuando los líquidos y las proteínas escapan de los vasos sanguíneos pequeños y fluyen a los tejidos circundantes, lo que ocasiona una presión arterial peligrosamente baja)
- Paro cardíaco
- Arritmias
- Insuficiencia cardíaca
- Linfocitosis hemofagocítica (una activación potencialmente mortal del sistema inmunitario) y síndrome de activación macrófaga (una activación potencialmente mortal de los macrófagos); estas afecciones se denominan HLH y MAS, por sus siglas en inglés
- Hipoxia (disminución de la cantidad de oxígeno que llega a los tejidos)
- Insuficiencia renal (funcionamiento deficiente de los riñones)
- Oxigenación inadecuada de los pulmones
- Insuficiencia multiorgánica

Los casos graves del síndrome de liberación de citocinas exigen un tratamiento intensivo. Aunque la mayoría de los síntomas son reversibles, los riesgos potencialmente mortales de la terapia de células T con receptores de antígenos quiméricos no deberían subestimarse. Se han registrado muertes en los ensayos clínicos de dicha terapia.

Según su gravedad, el síndrome de liberación de citocinas puede ser autolimitado (que solo exige atención de apoyo, compuesta por medicamentos para disminuir la fiebre y la administración intravenosa de líquidos bajo la orientación del médico), o puede exigir una intervención rápida con una terapia inmunosupresora anticitocina y/o corticoesteroides. Los investigadores han descubierto que, en los casos de reacciones más intensas, los pacientes tenían niveles elevados de IL-6 y otras citocinas que son secretadas por las células T y otras células inmunitarias vecinas activadas en respuesta a la inflamación. El desafío para los investigadores ha sido encontrar una terapia adecuada que alivie los síntomas de la inflamación descontrolada sin disminuir la eficacia antitumoral de las células T modificadas. Afortunadamente, las investigaciones han demostrado que el síndrome de liberación de citocinas puede aliviarse por medio

de la infusión intravenosa del anticuerpo monoclonal **tocilizumab (Actemra®)**, que inhibe al receptor de la IL-6 y disminuye la inflamación sin afectar la eficacia de las células T. El tocilizumab está aprobado por la FDA para el tratamiento de adultos y de pacientes pediátricos de 2 años de edad en adelante con síndrome de liberación de citocinas grave o potencialmente mortal inducido por las células T con receptores de antígenos quiméricos.

Si los signos y síntomas graves del síndrome no mejoran con el tocilizumab, o si empeoran, se emplean corticoesteroides para contrarrestarlo. No se sabe si las dosis altas de corticoesteroides afectan la capacidad de las células T modificadas de destruir por completo las células cancerosas, pero los pacientes que han recibido corticoesteroides han logrado remisiones duraderas. Cuando el síndrome de liberación de citocinas amenaza la vida, estos medicamentos pueden ser la única manera de evitar el empeoramiento de los síntomas. Es posible que el médico también recete **siltuximab (Sylvant®)**, otro anticuerpo monoclonal que inhibe a la IL-6, como tratamiento para este síndrome.

Hay ensayos clínicos en curso para evaluar otros métodos que tienen como objetivo reducir el riesgo de que se presenten casos graves de este síndrome. Entre ellos se incluyen:

- Administrar varias infusiones de dosis bajas de las células T terapéuticas, en lugar de una sola infusión de dosis alta
- Administrar el tratamiento a los pacientes en una etapa más temprana del curso de la enfermedad
- Disminuir la carga tumoral de la enfermedad antes de la infusión de las células T modificadas administrando terapias “puente”, tales como quimioterapia, terapia dirigida o radioterapia

El síndrome de liberación de citocinas puede presentarse en un plazo de 1 a 21 días después de la infusión de las células T terapéuticas, en función de los factores particulares del paciente y de las células infundidas. La duración de este síndrome varía y depende del tipo de intervención que se emplea para manejarlo.

Síndrome de activación macrófaga (MAS, por sus siglas en inglés). Este efecto secundario está estrechamente asociado a casos graves del síndrome de liberación de citocinas. Es una afección provocada por la excesiva activación y multiplicación de las células T y de los macrófagos, y generalmente se observa en pacientes con enfermedades autoinmunitarias y reumáticas crónicas.

Afortunadamente, las investigaciones han demostrado que el síndrome de activación macrofágica, igual que el síndrome de liberación de citocinas, puede aliviarse por medio de la infusión intravenosa del anticuerpo monoclonal **tocilizumab (Actemra®)**. Si el síndrome es grave y los síntomas persisten o empeoran, se puede considerar como opciones de tratamiento la administración de corticoesteroides y una terapia anticitocina.

Síndrome de neurotoxicidad asociado a células inmunoefectoras (ICANS, por sus siglas en inglés).

Aún no se comprende plenamente la relación entre el síndrome de liberación de citocinas, el síndrome de activación macrofágica y los eventos adversos neurológicos. La frecuencia, gravedad y naturaleza de la toxicidad neurológica parecen variar entre los distintos productos de células T con receptores de antígenos quiméricos. Esto podría deberse a diferencias en los productos, a la cantidad limitada de pacientes evaluados o a ambos factores. Estos efectos secundarios se han observado en pacientes que recibieron una terapia de células T con receptores de antígenos quiméricos para la leucemia linfoblástica aguda, la leucemia linfocítica crónica, el linfoma difuso de células B grandes (ALL, CLL y DLBCL, por sus siglas en inglés) y el mieloma múltiple. Entre los signos y síntomas comunes se incluyen trastornos del lenguaje (afasia), confusión, delirio, fasciculaciones musculares involuntarias, alucinaciones o estupor. También se han registrado casos de convulsiones. La causa subyacente de este síndrome no está clara y no se sabe si la presencia de las células T modificadas en el sistema nervioso central está relacionada con la aparición de neurotoxicidad o con la gravedad de la misma. La causa de la neurotoxicidad es objeto de intensa investigación.

La neurotoxicidad ha sido reversible en la mayoría de los casos, y los síntomas se han resuelto en el transcurso de varios días sin intervención alguna ni efectos evidentes a largo plazo. Sin embargo, pueden presentarse eventos adversos neurológicos potencialmente mortales, y se han registrado muertes a consecuencia de las complicaciones neurológicas de la terapia de células T con receptores de antígenos quiméricos, especialmente debido al edema cerebral (hinchazón del cerebro). A pesar de que este síndrome se ha asociado en algunos casos a la presencia del síndrome de liberación de citocinas, los medicamentos inhibidores de la IL-6 no previenen ni atenúan sus síntomas. Algunos síntomas de toxicidad neurológica se han tratado con medicamentos antiepilépticos y/o corticoesteroides. Es posible que algunos pacientes reciban medicamentos profilácticos (preventivos), tales

como el levetiracetam (Keppra®, Keppra® XR, Spritam®). Será necesario realizar más estudios para entender mejor este posible efecto secundario, incluyendo su mecanismo de acción, los factores de riesgo asociados a ello y la mejor manera de manejarlo.

Síndrome de lisis tumoral (TLS, por sus siglas en inglés).

Este síndrome es otro efecto secundario conocido de la terapia de células T con receptores de antígenos quiméricos. Se trata de un conjunto de complicaciones metabólicas que pueden presentarse debido a la descomposición de las células muertas, generalmente al inicio de tratamientos tóxicos contra el cáncer. Sin embargo, este síndrome puede aparecer más adelante, un mes o más después de la terapia. El síndrome de lisis tumoral puede dañar ciertos órganos, tales como los riñones, y puede ser una complicación potencialmente mortal de cualquier tratamiento que ocasione la descomposición de células cancerosas. La complicación se maneja con terapia de apoyo (paliativa) estándar, que incluye la hidratación y el uso de los medicamentos **alopurinol (Zyloprim®, Alopurin®)** y **rasburicasa (Elitek®)** con el objetivo de controlar los niveles elevados de ácido úrico.

Anafilaxia (reacción alérgica potencialmente mortal).

Existe la posibilidad de que la terapia de células T con receptores de antígenos quiméricos provoque en el paciente una reacción anafiláctica (o sea, una enorme respuesta inmunitaria) contra dichas células. Entre los signos y síntomas asociados a la anafilaxia se incluyen urticaria, hinchazón facial, presión arterial baja y disnea (dificultad respiratoria). Ha habido algunos informes de anafilaxia aguda. El seguimiento minucioso y el tratamiento inmediato de este efecto secundario potencialmente mortal son cruciales en el caso de los pacientes que reciben esta terapia.

Toxicidad colateral en tejidos no tumorales. Un factor importante en cuanto al uso seguro y exitoso de células T con receptores de antígenos quiméricos es la elección del antígeno adecuado, producido por las células tumorales, que será objetivo de la terapia. El antígeno ideal para esta terapia tiene las siguientes características clave:

- Se expresa en todas las células tumorales.
- Se expresa en la superficie de las células tumorales.
- Cumple una función decisiva en la supervivencia de las células tumorales.
- No se expresa en los tejidos sanos.

Desafortunadamente, es infrecuente encontrar un objetivo así de ideal. Muchos antígenos tumorales también se expresan en las células sanas de los tejidos. El daño que producen las células T modificadas a dichos tejidos normales (no cancerosos) puede plantear riesgos de efectos potencialmente mortales, especialmente cuando las células de tejidos imprescindibles, tales como los del corazón, los pulmones o el hígado, expresan el antígeno objetivo. Un ejemplo de este problema es la aplasia de células B que se presenta luego de la terapia de células T con receptores de antígenos quiméricos dirigida a CD19.

Aplasia de células B. La terapia de células T con receptores de antígenos quiméricos que se dirige a los antígenos de la superficie de las células B no solo destruye las células B cancerosas, sino también las normales. Por lo tanto, cuando la terapia se dirige específicamente a CD19, la aplasia de células B (deficiencia o ausencia de células B sanas) es un resultado previsto y, por eso, ha servido como un indicador útil de la actividad continua de las células T con receptores de antígenos quiméricos. Este efecto adverso también ocasiona una disminución de la capacidad del organismo de generar anticuerpos que lo protejan contra las infecciones. Puede administrarse una terapia de reemplazo de inmunoglobulinas por vía intravenosa o subcutánea para prevenir infecciones, especialmente en el caso de los pacientes que presentan infecciones recurrentes o graves. Se ha informado una reducción de la cantidad de células B en casi todos los pacientes que recibieron una terapia de células T con receptores de antígenos quiméricos dirigida a CD19. Según la configuración de las células T modificadas, este efecto secundario puede tener una duración de meses a años. Será necesario hacer un seguimiento a largo plazo de los pacientes para evaluar los efectos tardíos de la aplasia de células B.

Infecciones. Entre el 20 y el 40 por ciento de los pacientes pueden presentar citopenias (deficiencias de glóbulos blancos, glóbulos rojos y plaquetas) durante períodos prolongados, además de aplasia de células B, lo cual puede ocasionar infecciones bacterianas o virales graves. Además, pueden presentarse “infecciones oportunistas” (infecciones que suceden debido a una circunstancia única, tal como el debilitamiento del sistema inmunitario). Por consiguiente, la mayoría de los pacientes continuará con una terapia profiláctica (tratamiento que tiene el objetivo de prevenir enfermedades) durante 1 a 2 años, según la recuperación de niveles normales de células sanguíneas.

Resultados, limitaciones y futuro de la terapia de células T con receptores de antígenos quiméricos

Los ensayos clínicos de la terapia de células T con receptores de antígenos quiméricos han producido resultados impresionantes en cuanto a los desenlaces clínicos iniciales de los pacientes con cáncer de la sangre. Tras la aprobación del **tisagenlecleucel (Kymriah™)**, **axicabtagene ciloleucel (Yescarta™)**, **idecabtagene vicleucel (Abecma®)** y **brexucabtagene autoleucel (Tecartus™)** por parte de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) de los Estados Unidos, la terapia de células T con receptores de antígenos quiméricos es una opción para los pacientes con leucemia linfoblástica aguda de células B (B-ALL, por sus siglas en inglés), linfoma difuso de células B grandes, linfoma folicular (FL, por sus siglas en inglés), mieloma, y linfoma de células del manto que han sufrido una recaída de su enfermedad.

Los pacientes tratados con tisagenlecleucel, que necesitan recibir más tratamiento tras esta terapia de células T con receptores de antígenos quiméricos, tendrán que someterse a una prueba de detección del VIH (virus de inmunodeficiencia humana). Esto se debe a que la presencia en la sangre de tisagenlecleucel puede producir un resultado falso positivo de esta prueba. Hable con el equipo de profesionales médicos sobre cualquier inquietud y pregunta que pudiera tener.

En algunos estudios, hasta el 90 por ciento de los niños y adultos con leucemia linfoblástica aguda de células B que habían sufrido varias recaídas, o que no presentaron una respuesta a los tratamientos estándar, lograron una remisión después de recibir una terapia de células T con receptores de antígenos quiméricos. Las recaídas que ocurren después de recibir la terapia de células T tal vez se deban a uno de los siguientes problemas: las células tumorales dejan de expresar el antígeno CD19; la persistencia del efecto de las células T modificadas es limitada; o hay una inhibición de la actividad de las células T modificadas.

Los estudios del uso de la terapia de células T con receptores de antígenos quiméricos en otros tipos de cáncer de la sangre, entre ellos, la leucemia linfocítica crónica (CLL, por sus siglas en inglés) y el mieloma múltiple, también son prometedores. Además, hay investigaciones en curso para evaluar la utilidad de esta terapia en el tratamiento de los tumores sólidos.

En el caso de la mayoría de los pacientes que participan en ensayos clínicos de las terapias de células T con receptores de antígenos quiméricos, el período de seguimiento es relativamente corto a la fecha. Sin embargo, los datos sobre las respuestas iniciales de los pacientes a la terapia están emergiendo rápidamente. Una vez que se cuenten con datos de un seguimiento a largo plazo de los participantes de los ensayos clínicos, los investigadores podrán predecir la duración de las respuestas al tratamiento. Es importante que más pacientes pediátricos y adultos se inscriban en los ensayos clínicos. La disponibilidad de muestras más grandes de estudio, evaluadas durante períodos más largos, ayudará a los investigadores a comprender mejor las repercusiones de esta clase de terapia, así como las maneras de reducir su toxicidad y mejorar el manejo de los efectos secundarios adversos.

Se están evaluando en ensayos clínicos algunas estrategias para mejorar la especificidad y disminuir los efectos secundarios tóxicos asociados a la terapia de células T con receptores de antígenos quiméricos. Entre ellas se incluyen:

- **Terapia alogénica de células T con receptores de antígenos quiméricos.** Se están iniciando ensayos clínicos para explorar las posibilidades de uso de un tipo alogénico de la terapia de células T con receptores de antígenos quiméricos, en la cual se emplean las células T de donantes sanos en vez de usar las del propio paciente. En el tipo alogénico de esta terapia, se aíslan las células T de donantes en un centro de producción y dichas células se modifican por ingeniería genética de modo que expresen receptores de antígenos quiméricos que reconozcan y destruyan las células cancerosas. Además, se emplean técnicas de “edición” de genes para disminuir el riesgo de respuestas autoinmunitarias cuando las células T de donantes se administran a los pacientes. Así pues, el uso del tipo alogénico de la terapia tal vez permita abordar algunas de las limitaciones del tipo autólogo, tales como el tiempo de producción, la confiabilidad, el acceso y el costo.
- **MB-102.** Esta es una terapia de células T con receptores de antígenos quiméricos dirigida a CD123 a la cual la FDA le otorgó la designación de medicamento huérfano para su uso como tratamiento de pacientes con leucemia mieloide aguda (AML, por sus siglas en inglés). Esta es la segunda designación de medicamento huérfano en el caso de MB-102; la primera fue para el tratamiento de pacientes con neoplasia de células dendríticas plasmocitoides blásticas (BPDCN, por sus siglas en inglés). Hay un ensayo clínico en curso para evaluar su uso en pacientes con leucemia mieloide aguda, neoplasia de células dendríticas plasmocitoides blásticas y síndromes mielodisplásicos de alto riesgo.
- **Estandarización de la dosificación de células T de cada paciente.** Las terapias de células T con receptores de antígenos quiméricos generalmente empiezan con una mezcla de varios tipos de células T, algunas con funciones muy distintas. Los investigadores creen que podrán controlar mejor la dosis y la toxicidad creando una combinación (o “cóctel”) de células T mejor definida.
- **Desencadenantes de suicidio celular (apoptosis).** Si la respuesta inmunitaria llega a ser excesiva y la toxicidad está fuera de control, los médicos pueden administrar un medicamento que activa un “interruptor” en la célula T con receptores de antígenos quiméricos que desencadena su autodestrucción. Otras células T se modifican con receptores de antígenos quiméricos de tal modo que solo estén activas en presencia de determinado medicamento, y por eso se las podría activar o desactivar según las toxicidades que se produzcan.
- **Varias proteínas objetivo.** Un gran desafío para los investigadores es encontrar proteínas que se expresan en las células cancerosas, pero que están ausentes en los tejidos sanos. Las proteínas que solamente están asociadas a las células cancerosas podrían servir como objetivo de las células T con receptores de antígenos quiméricos. La terapia podría ofrecer una forma más precisa de marcar las células cancerosas para su destrucción si se dirigiera a una serie de proteínas objetivo en conjunto. Como alternativa, las células T modificadas podrían dirigirse a varios objetivos distintos, de manera independiente, para evitar la resistencia al tratamiento que puede presentarse por la pérdida de uno u otro antígeno.
- **Combinación de células T con receptores de antígenos quiméricos con otras inmunoterapias.** En algunos estudios, las células T modificadas se han administrado con otros agentes inmunoterapéuticos, tales como el anticuerpo monoclonal anti PD-1 denominado **pembrolizumab (Keytruda®)** o el anticuerpo anti PD-L1 denominado **atezolizumab (Tecentriq®)**, a fin de mejorar el efecto y/o la persistencia de la terapia.

- **Vías alternativas de administración.** La terapia de células T con receptores de antígenos se administra por vía intravenosa (IV). Con el objetivo de reducir al mínimo la toxicidad colateral de la terapia, en algunos ensayos clínicos se está evaluando el uso de vías alternativas de administración de las células T modificadas, tales como la vía intratumoral (directamente en el tumor), la vía intracerebral (en el cerebro) y otras formas de inyecciones localizadas.
- **Medidas profilácticas.** En algunos estudios se están evaluando formas de disminuir la incidencia de casos graves del síndrome de liberación de citocinas (CRS, por sus siglas en inglés) y las toxicidades neurológicas. Por ejemplo, hay estudios en curso en los que se combina la terapia de células T con receptores de antígenos quiméricos con medidas preventivas. Entre ellas se incluyen la administración de corticoesteroides y una terapia contra la interleucina 1 (una proteína del cuerpo que produce daño de las articulaciones), tal como la **anakinra (Kineret®)**, antes del inicio de la toxicidad.

También hay estudios en curso para evaluar otras maneras de mejorar la terapia mediante el aumento de la producción de las células T modificadas, la identificación de otros objetivos y receptores, la identificación de factores de riesgo de efectos adversos en los pacientes y la disminución de los efectos secundarios de la terapia. A pesar de sus actuales limitaciones, se ha demostrado que la terapia de células T con receptores de antígenos quiméricos tiene el potencial de marcar una nueva era en el tratamiento del cáncer y en el desarrollo de inmunoterapias personalizadas.

Inscripción en un ensayo clínico

Los ensayos clínicos se realizan para evaluar medicamentos y tratamientos nuevos, muchos de los cuales cuentan con el apoyo de los programas de investigación de LLS, antes de que la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) de los Estados Unidos los apruebe como tratamientos estándar. Los ensayos clínicos son estudios de investigación médica cuidadosamente controlados y realizados según rigurosas pautas para ayudar a los investigadores a determinar los efectos beneficiosos y los posibles efectos secundarios adversos de los nuevos tratamientos.

La participación de pacientes en ensayos clínicos es importante para el desarrollo de tratamientos nuevos y más eficaces y puede brindar a los participantes

acceso a más opciones de tratamiento. Los pacientes interesados en participar en un ensayo clínico que ofrezca una terapia de células T con receptores de antígenos quiméricos deberían hablar con sus médicos para determinar si esta sería una opción adecuada de tratamiento en su caso.

Cuando hable con el médico sobre esta posible opción de tratamiento, puede ser útil:

- Tener una lista de preguntas referidas a los riesgos en comparación con los beneficios de esta clase de ensayo clínico (visite www.LLS.org/preguntas para obtener guías imprimibles con preguntas que puede hacer)
- Ir acompañado de un familiar, amigo u otra persona que pueda prestarle apoyo y tomar notas

Para obtener más información sobre los ensayos clínicos, llame a los Especialistas en Información de LLS al (800) 955- 4572. Ellos pueden brindar información y realizar búsquedas personalizadas de ensayos clínicos para los pacientes, sus familiares y los profesionales médicos. En casos apropiados, los Especialistas en Información remiten a los pacientes a enfermeros capacitados que ofrecen orientación personalizada sobre los ensayos clínicos, un servicio disponible a través del Centro de Apoyo para Ensayos Clínicos. Visite www.LLS.org/ensayos para obtener más información.

Visite www.LLS.org/materiales para consultar la publicación gratuita de LLS titulada *Los ensayos clínicos para el cáncer de la sangre*.

Comentarios. Para ofrecer sugerencias sobre esta publicación, visite www.LLS.org/comentarios.

Agradecimiento

La Sociedad de Lucha contra la Leucemia y el Linfoma agradece la revisión de la versión en inglés de este material realizada por:

Loretta J. Nastoupil, MD

Profesora adjunta
Directora de la base de datos de desenlaces clínicos del linfoma
Jefa de la sección de desarrollo de medicamentos nuevos
Departamento de linfoma/mieloma, Servicio de medicina oncológica
Centro Oncológico MD Anderson
de la Universidad de Texas
Houston, TX

Estamos aquí para ayudar

LLS es la mayor organización voluntaria de salud del mundo dedicada a financiar investigaciones, educación y servicios para pacientes con cáncer de la sangre. LLS tiene oficinas regionales por todo Estados Unidos y en Canadá. Para localizar la oficina más cercana, visite nuestro sitio web en www.LLS.org/ChapterFind (en inglés) o comuníquese con:

The Leukemia & Lymphoma Society
3 International Drive, Suite 200
Rye Brook, NY 10573

Teléfono: (800) 955-4572

Correo electrónico: infocenter@LLS.org

LLS ofrece información y servicios en forma gratuita para los pacientes y familias afectados por el cáncer de la sangre. Las secciones a continuación resumen varios recursos que están a su disposición. Use esta información para informarse, preparar y hacer preguntas y para aprovechar al máximo la atención del equipo de profesionales médicos.

Consulte con un Especialista en Información. Los Especialistas en Información de LLS son trabajadores sociales, enfermeros y educadores en salud altamente capacitados y especializados en oncología. Ellos ofrecen información actualizada sobre las enfermedades de la sangre, las opciones de tratamiento y los servicios de apoyo al paciente. Se disponen de servicios lingüísticos (interpretación y traducción). Comuníquese con nuestros Especialistas en Información o visite nuestro sitio web para obtener más información.

- Llame al: (800) 955-4572 (Lun-Vie, de 9 a.m. a 9 p.m., hora del Este)
- Envíe un correo electrónico a: infocenter@LLS.org
- Visite: www.LLS.org/especialistas

También puede encontrar más información en www.LLS.org/espanol.

Ensayos clínicos (estudios de investigación médica). Hay investigaciones en curso para desarrollar nuevas opciones de tratamiento para los pacientes. LLS ofrece ayuda a los pacientes y cuidadores para que entiendan, identifiquen y accedan a los ensayos clínicos. En casos apropiados, los pacientes y sus cuidadores pueden consultar con enfermeros orientadores que los ayudarán a hallar un ensayo clínico adecuado a sus necesidades y los asistirán personalmente durante todo el proceso del mismo. Visite www.LLS.org/ensayos para obtener más información.

Materiales informativos gratuitos. LLS ofrece publicaciones gratuitas en inglés y en español con fines de educación y apoyo. Puede consultar estas publicaciones por Internet en www.LLS.org/materiales o pedir copias impresas que se envían por correo.

Aplicación administradora de salud de LLS. Esta aplicación móvil gratuita ayuda a las personas a manejar los asuntos relacionados con la salud al llevar un registro de los efectos secundarios, medicamentos, alimentos, hidratación, preguntas que quiere hacerle al médico y más. Puede exportar los datos registrados en formato de calendario que puede compartir con su médico. También puede programar recordatorios para tomar medicamentos, beber líquidos y comer. Visite www.LLS.org/HealthManager (en inglés) para descargarla gratuitamente, o busque "LLS Health Manager™" en las tiendas de aplicaciones (la aplicación está en inglés).

Asistencia económica. LLS ofrece apoyo económico, que incluye asistencia para las primas del seguro médico y los copagos de medicamentos, así como para los gastos de viajes relacionados con el tratamiento y otras necesidades a las personas con cáncer de la sangre que reúnen los requisitos de los programas. Llame o visite nuestro sitio web para obtener más información.

- Llame al: (877) 557-2672
- Visite: www.LLS.org/asuntos-financieros

Programas educativos por teléfono/Internet. LLS ofrece programas educativos en forma gratuita por teléfono/Internet y video para los pacientes, cuidadores y profesionales médicos. Algunos de estos programas están disponibles en español. Visite www.LLS.org/programs (en inglés) para obtener más información.

Comunidad de LLS. Esta ventanilla única virtual es el sitio para comunicarse con otros pacientes y recibir la información y los recursos más recientes en relación con el cáncer de la sangre. Puede compartir sus experiencias con otros pacientes y cuidadores y obtener apoyo personalizado del personal capacitado de LLS. Visite www.LLS.org/community (en inglés) para inscribirse.

Consultas individuales sobre la nutrición. Aproveche el servicio gratuito de consultas individuales brindadas por un dietista registrado que cuenta con experiencia en nutrición oncológica. Los dietistas ofrecen asistencia a las personas que llaman con información sobre las estrategias de alimentación saludable, el manejo de los efectos secundarios y la nutrición para la supervivencia. También ofrecen otros recursos de nutrición. Visite

www.LLS.org/nutricion para programar una consulta u obtener más información.

Sesiones de conversación (chats) semanales por Internet. Estos chats moderados pueden ofrecer oportunidades para obtener apoyo y ayudar a los pacientes con cáncer a conectarse y compartir información. Visite www.LLS.org/chat (en inglés) para obtener más información.

Podcast. La serie de podcasts llamada *The Bloodline with LLS* se ofrece para recordarle que luego del diagnóstico, surge la esperanza. Escuche a pacientes, cuidadores, defensores, médicos y otros profesionales de la salud que hablan sobre los diagnósticos, opciones de tratamiento, asuntos de calidad de vida, efectos secundarios de los tratamientos, comunicación entre pacientes y sus médicos y otros temas importantes relacionados con la supervivencia. Visite www.LLS.org/TheBloodline (en inglés) para obtener más información y suscribirse.

Oficinas regionales de LLS. LLS ofrece apoyo y servicios a través de su red de oficinas regionales en los Estados Unidos y Canadá, entre ellos, el *Programa Primera Conexión de Patti Robinson Kaufmann* (que facilita la comunicación entre pacientes que tienen las mismas enfermedades), grupos de apoyo en persona y otros recursos valiosos. Llame o visite nuestro sitio web para obtener más información sobre estos programas, o si necesita ayuda para localizar la oficina de LLS más cercana.

- Llame al: (800) 955-4572
- Visite: www.LLS.org/ChapterFind (en inglés)

Otras organizaciones útiles. LLS ofrece una lista extensa de recursos para los pacientes y sus familias. Hay recursos relacionados con la asistencia económica, la orientación psicológica, el transporte y la atención del paciente, entre otras necesidades. Visite www.LLS.org/ResourceDirectory (en inglés) para obtener más información.

Defensa de derechos. Con la ayuda de voluntarios, la Oficina de Políticas Públicas de LLS aboga por políticas y leyes que promueven el desarrollo de nuevos tratamientos y mejoran el acceso a una atención médica de calidad. Llame o visite nuestro sitio web para obtener más información.

- Llame al: (800) 955-4572
- Visite: www.LLS.org/advocacy (en inglés)

Personas que sufren de depresión. El tratamiento de la depresión tiene beneficios para los pacientes con cáncer. Busque asesoramiento médico si su estado de ánimo no mejora con el tiempo, por ejemplo, si se siente deprimido todos los días durante un período de dos semanas. Llame al Instituto Nacional de la Salud Mental (NIMH, por sus siglas en inglés) o visite su sitio web para obtener más información.

- Llame al: (866) 615-6464
- Visite: www.nimh.nih.gov (ingrese la palabra “depresión” en la casilla de búsqueda para obtener enlaces a información en español sobre la depresión y su tratamiento)

Sobrevivientes del World Trade Center. Las personas afectadas directamente por los ataques terroristas del 11 de septiembre de 2001, que posteriormente recibieron un diagnóstico de cáncer de la sangre, podrían reunir los requisitos para obtener ayuda del Programa de Salud World Trade Center. Entre las personas que reúnen los requisitos se incluyen:

- El personal de emergencia que acudió al área del World Trade Center
- Los trabajadores y voluntarios que ayudaron con el rescate, la recuperación y la limpieza de los lugares relacionados con el ataque al World Trade Center en la ciudad de Nueva York
- Los sobrevivientes que estuvieron en el área del desastre en la ciudad de Nueva York, o que vivían, trabajaban o estaban asistiendo a una escuela en el área
- El personal de emergencia en el Pentágono y en Shanksville, PA

Llame al Programa de Salud del World Trade Center o visite la página web para obtener más información.

- Llame al: (888) 982-4748
- Visite: www.cdc.gov/wtc/faq.html (en inglés; hay información en español sobre los requisitos del programa y el proceso de solicitud, así como una solicitud por Internet, en www.cdc.gov/wtc/apply_es.html)

Recursos

Instituto Nacional del Cáncer (National Cancer Institute o NCI)

www.cancer.gov/espanol
(800) 422-6237

El Instituto Nacional del Cáncer, que forma parte de los Institutos Nacionales de la Salud, es un centro nacional de recursos para la información y educación sobre todas las formas de cáncer y sus tratamientos, entre ellos la terapia de células T con receptores de antígenos quiméricos.

Red Nacional Integral del Cáncer (National Comprehensive Cancer Network® o NCCN) www.nccn.org

La Red Nacional Integral del Cáncer es una alianza sin fines de lucro de 26 de los principales centros oncológicos del mundo que se concentra en la atención del paciente, la investigación y la educación. Se dedica a mejorar la calidad, eficacia y eficiencia de la atención médica para el cáncer, de manera que los pacientes tengan una mejor calidad de vida. Por medio del liderazgo y los conocimientos especializados de profesionales clínicos en sus instituciones miembro, NCCN desarrolla guías de práctica clínica adecuadas para el uso de pacientes, profesionales clínicos y otras personas que toman decisiones sobre la atención médica. El sitio web está en inglés; se ofrecen versiones de las guías en español y otros idiomas en www.nccn.org/global/international_adaptations.aspx.

Referencias bibliográficas

Brodsky AN. The promise of CAR T cell therapy in 2019 and beyond. *Cancer Research Institute*. <https://www.cancerresearch.org/blog/september-2019/promise-car-t-cell-therapy-2019-beyond>. Consultada el 28 de agosto de 2020.

Brudno JN, Kochenderfer JN. Recent advances in CAR T-cell toxicity: mechanisms, manifestations and management. *Blood Reviews*. 2019;34:45-55. doi:10.1016/j.blre.2018.11.002

Curran KJ, Brentjens RJ. Chimeric antigen receptor T cells for cancer immunotherapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2015; 33(15):1703-1706.

Gill S, Maus MV, Porter DL, et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy: 25 years in the making. *Blood Reviews*. 2016; 30:157-167.

Gross G, Eshar Z. Therapeutic potential of T cell chimeric antigen receptors (CARs) in cancer treatment: counteracting off-tumor toxicities for safe CAR T-cell therapy. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*. 2016; 56:59-83.

Hauser JR, Hong H, Babady NE, et al. False-positive results for human immunodeficiency virus type 1 nucleic acid amplification testing in chimeric antigen receptor T cell therapy. *Journal of Clinical Microbiology*. 2019; 58(1):e01420-19. doi:10.1128/JCM.01420-19

Juno Therapeutics. Chimeric Antigen Receptor Technology. <https://www.junotherapeutics.com/thescience/car-technology>. Consultada el 27 de agosto de 2020.

Laetsch TW, Myers GD, Baruchel A, et al. Patient-reported quality of life after tisagenlecleucel infusion in children and young adults with relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukaemia: a global, single-arm, phase 2 trial. *The Lancet*. 2019 20(12):1710-1718. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30493-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30493-0)

Maus MV, Levine B. Chimeric antigen receptor T-cell therapy for the community oncologist. *The Oncologist*. 2016; 21:608-617.

National Cancer Institute. CAR T cells: engineering patient's immune cells to treat their cancers. www.cancer.gov/about-cancer/treatment/research/car-t-cells. Actualizada: 30 de julio de 2019. Consultada el 27 de agosto de 2020.

Neelapu SS. Managing the toxicities of CAR T-cell therapy. *Hematological Oncology*. 2019; 37(S1):48-52.

Neelapu SS, Tummala S, Kebriaei P, et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy - assessment and management of toxicities. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2018; 15(1):47-62.

Shi H, Sun M, Wang Z. Chimeric antigen receptor for adoptive immunotherapy of cancer: latest research and future prospects. *Molecular Cancer*. 2014; 13:219. www.molecular-cancer.com/content/13/1/219. Consultada el 4 de septiembre de 2020.

The Leukemia & Lymphoma Society. *Immunotherapy Facts*. <https://www.lls.org/resource-center/download-or-order-free-publications?language=English&category=Treatment&sortby=alpha&el-view=card-view> Revisada en diciembre de 2019. Consultada el 27 de agosto de 2020.

US Food and Drug Administration. FDA approval brings first gene therapy to the United States [comunicado de prensa]. 30 de agosto de 2017. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approval-brings-first-gene-therapy-united-states> Consultada el 27 de agosto de 2020.

US Food and Drug Administration. FDA approves CAR-T cell therapy to treat adults with certain types of large B-cell lymphoma [comunicado de prensa]. 18 de octubre de 2017. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-car-t-cell-therapy-treat-adults-certain-types-large-b-cell-lymphoma>. Consultada el 28 de agosto de 2020.

Yanez L, Sanchez-Escamilla M, Perales MA. Car T cell toxicity: current management and future directions. *HemaSphere*. 2019;3(2):1-10.

Esta publicación tiene como objetivo brindar información precisa y confiable con respecto al tema en cuestión. Es distribuida por la Sociedad de Lucha contra la Leucemia y el Linfoma (LLS, por sus siglas en inglés) como un servicio público, entendiéndose que LLS no se dedica a prestar servicios médicos ni otros servicios profesionales.