

N.º FS9-S de una serie que ofrece la información más reciente para pacientes, sus cuidadores y los profesionales médicos

Puntos clave

- La inmunoterapia es un tipo de tratamiento del cáncer que mejora la capacidad del sistema inmunitario para combatir el cáncer.
- La inmunoterapia comprende tratamientos que funcionan de distintas maneras. Algunos refuerzan el sistema inmunitario del cuerpo. Otros ayudan a entrenar al sistema inmunitario para que ataque de manera selectiva a las células cancerosas.
- La inmunoterapia generalmente se tolera mejor que la quimioterapia. Los efectos secundarios de la inmunoterapia son diferentes a los que se observan con las quimioterapias tradicionales, y algunos efectos secundarios son serios.
- Aunque se han dado grandes pasos hacia el entendimiento de la función del sistema inmunitario en el cáncer, la base científica es aún nueva en comparación con otros tratamientos contra el cáncer, tales como la quimioterapia. Hay investigaciones en curso en ensayos clínicos para desarrollar formas de usar y mejorar la inmunoterapia.

Introducción

La inmunoterapia es un tipo de tratamiento que mejora la capacidad del sistema inmunitario del propio cuerpo para detectar y atacar células cancerosas. La inmunología es una rama de la ciencia que estudia todos los aspectos del sistema inmunitario. Los avances en este campo han llevado a un mayor entendimiento de las maneras en que se pueden aprovechar las defensas inmunitarias del cuerpo para el tratamiento de muchos tipos de cáncer, entre ellos, los tipos de cáncer de la sangre. Los médicos e investigadores están estudiando los mecanismos que permiten manejar el sistema inmunitario con el fin de que ataque y destruya las células cancerosas. Estos procesos pueden emplearse para crear tratamientos eficaces para distintos tipos de cáncer de la sangre.

Esta hoja informativa ofrece un resumen de varios tipos de inmunoterapia y la función de cada uno de ellos en el tratamiento de los tipos de cáncer de la sangre. Se incluye una breve introducción acerca del sistema inmunitario natural y del cáncer para ayudar a los pacientes a entender la información sobre la inmunoterapia que se encuentra en esta publicación.

El sistema inmunitario natural

El sistema inmunitario es la principal defensa del cuerpo contra las infecciones y las enfermedades, incluyendo el cáncer. Está formado por una red compleja de células, moléculas, órganos y tejidos linfoides que trabajan conjuntamente para defender al cuerpo contra los microorganismos, tales como bacterias, virus y hongos, así como también contra las células cancerosas. Para poder hacerlo, el sistema inmunitario debe ser capaz de distinguir las células que naturalmente pertenecen al cuerpo (propias) de las que son extrañas (ajenas). Los antígenos son sustancias que el sistema inmunitario reconoce como tóxicas y que estimulan una respuesta inmunitaria; en otras palabras, son organismos que no son propios del cuerpo. Un antígeno puede ser una sustancia del medio ambiente (por ejemplo, una bacteria, un virus o el polen) o que se forma dentro del cuerpo (tal como una célula cancerosa).

Una vez que el sistema inmunitario determina que una célula presente en el cuerpo es extraña (que no le pertenece), inicia una serie de reacciones para identificar a la célula extraña, dirigirse a ella y eliminarla. Las células del sistema inmunitario que combaten las infecciones y enfermedades son los glóbulos blancos, que también se denominan linfocitos. Existen tres tipos principales de linfocitos: linfocitos B (células B), linfocitos T (células T) y células asesinas naturales (NK, por sus siglas 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 cumplen varias funciones: ayudan a los linfocitos B a producir anticuerpos, que reconocen y luchan contra los microbios invasores, y matan las células invasoras o infectadas que están en el cuerpo. En el sistema inmunitario, las principales combatientes del cáncer son las células T. Las células asesinas naturales (células NK) también atacan las células cancerosas y eliminan los virus.

Cuando el sistema inmunitario está funcionando normalmente, los linfocitos se desplazan por el cuerpo buscando y eliminando toda cosa que no sea propia del cuerpo, incluyendo bacterias, virus e incluso células cancerosas. Estas células inmunitarias buscan células extrañas empleando sus receptores para buscar antígenos en la superficie de las células. Una vez que el sistema inmunitario descubre un antígeno, produce anticuerpos para atacar las células extrañas, o bien activa a las células T para destruirlas.

El cáncer y el sistema inmunitario

La capacidad del sistema inmunitario de reconocer y destruir células anormales antes de que se conviertan en células cancerosas probablemente previene el desarrollo del cáncer en muchos casos. El término inmunovigilancia se emplea para describir las maneras en que el sistema inmunitario vigila el cuerpo para detectar afecciones precancerosas, tales como la presencia de proteínas causantes del cáncer en la superficie de las células. La inmunovigilancia elimina estas células antes de que puedan acumularse hasta llegar a un nivel en el que formarán un cáncer.

Pero a veces, ni siquiera un sistema inmunitario sano puede evitar que se forme un cáncer. Algunas células cancerosas pueden desarrollarse y proliferar incluso en presencia de un sistema inmunitario sano. La inmunoedición es el proceso por el cual las células cancerosas pueden evadir al sistema inmunitario y multiplicarse. Las tres fases de la inmunoedición son:

eliminación, equilibrio y escape.

- **Eliminación.** Esto también se conoce como inmunovigilancia (vea los párrafos anteriores). En esta fase el sistema inmunitario encuentra y destruye las células cancerosas, eliminándolas así del cuerpo. Pero, a pesar de que la mayoría de las células cancerosas son destruidas en esta fase, algunas de ellas sobreviven y pueden alcanzar un equilibrio con el sistema inmunitario.
- **Equilibrio.** En esta fase el sistema inmunitario es incapaz de eliminar completamente todas las células cancerosas, y estas permanecen en el cuerpo sin progresar ni multiplicarse. Durante el equilibrio, el sistema inmunitario puede mantener las células cancerosas bajo control, pero no puede eliminarlas por completo. La interacción entre las células cancerosas y el sistema inmunitario puede hacer que estas células adquieran la capacidad de producir cambios genéticos que les permitan evitar que el sistema inmunitario las detecte y destruya.
- **Escape.** Las células cancerosas en la fase de escape han adquirido la capacidad de evitar el reconocimiento y la destrucción por parte del sistema inmunitario. Esto les permite proliferar y progresar hasta formar un cáncer. En la fase de escape, las células cancerosas emplean varios métodos para cambiar la respuesta inmunitaria del cuerpo de manera que permita la proliferación de las células cancerosas.

Las inmunoterapias buscan maneras de activar o reactivar el sistema inmunitario para que ataque y destruya las células cancerosas que han eludido la detección inmunitaria. Hay varios tipos de inmunoterapia que han sido aprobados por la FDA, o que están en fase de estudio (en ensayos clínicos) para determinar su eficacia en el tratamiento de diversos tipos de cáncer de la sangre.

Tipos de inmunoterapia

Entre las inmunoterapias para el cáncer de la sangre que están aprobadas actualmente para su uso o están en fase de estudio se incluyen:

- Inhibidores de puntos de control inmunitario
- Transferencia adoptiva de células/terapia de células T con receptores de antígenos quiméricos (lo que se denomina “CAR T-cell therapy”, en inglés)
- Anticuerpos monoclonales
- Vacunas terapéuticas

Inhibidores de puntos de control inmunitario. Los “puntos de control” son proteínas que se encuentran en las células T, las que regulan su respuesta ante células extrañas. Las células T circulan por el cuerpo buscando signos de infección y enfermedades, entre ellas, el cáncer. Cuando una célula T se acerca a otra célula, detecta y examina ciertas proteínas en la superficie de dicha célula empleando un receptor de célula T. Si las proteínas de la célula examinada indican que es una célula extraña, la célula T monta un ataque contra ella. Los puntos de control envían señales a las células T para que se multipliquen a fin de combatir al invasor. Una vez que el invasor es destruido, los puntos de control señalan a las células T que deben desactivarse y suspender la respuesta que provoca la multiplicación de células T. Si las células T permanecen activas por demasiado tiempo, o si reaccionan ante algo que no deberían, empezarán a destruir las células y los tejidos sanos, lo que podría ocasionar trastornos autoinmunitarios, tales como la enfermedad de Crohn o la artritis reumatoide. Para prevenir que el sistema inmunitario ataque a las células sanas, este produce solo la cantidad suficiente de glóbulos blancos para combatir las células extrañas y disminuye dicha cantidad una vez finalizado el ataque.

La proteína de muerte celular programada 1 y el ligando de muerte celular programada 1 (PD-1 y PD-L1 respectivamente, por sus siglas en inglés) son dos proteínas de puntos de control que funcionan en conjunto para desactivar (detener) a las células T después de la respuesta de multiplicación. PD-1 es una proteína de punto de control presente en las células T que ayuda a evitar que dichas células ataquen a otras que no son objetivo del ataque. Cuando PD-1 se une a PD-L1, una proteína presente en las células normales, envía un mensaje al sistema inmunitario para que no ataque a dichas células. Esto resulta en la disminución de la producción de células T y permite que más de ellas mueran. PD-1 solo puede indicarle al sistema inmunitario que enlentezca su respuesta si se une a PD-L1. Es de esperar que solo las células normales produzcan PD-L1, pero a veces las células cancerosas pueden evadir el ataque del sistema inmunitario produciendo dicho ligando en su superficie. Cuando las células T examinan la superficie de estas células cancerosas, perciben que están detectando células normales sanas y por eso no inician un ataque, lo que a su vez permite la multiplicación de las células cancerosas.

Hay dos inhibidores de puntos de control inmunitario que tratan el cáncer de la sangre uniéndose al receptor de PD-1

en las células T y bloqueando la interacción entre PD-1 y PD-L1. De este modo impiden que el sistema inmunitario se enlentezca y permiten que las células T permanezcan activas y continúen atacando a las células cancerosas. Estos inhibidores de puntos de control incluyen:

- El **pembrolizumab (Keytruda®)**, que está aprobado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con linfoma de Hodgkin que es refractario (resistente a tratamiento), o aquellos que han sufrido una recaída después de recibir tres o más líneas de terapia previas. También ha sido aprobado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con linfoma mediastínico primario de células B grandes que es refractario, o aquellos que han sufrido una recaída después de recibir dos o más líneas de terapia previas.
- El **nivolumab (Opdivo®)** está aprobado para el tratamiento de adultos con linfoma de Hodgkin en recaída o que ha progresado después de recibir un autotrasplante de células madre hematopoyéticas (auto-HSCT, en inglés) y brentuximab vedotina (Adcetris®), o después de recibir tres o más líneas de terapia sistémica que incluye un autotrasplante de células madre hematopoyéticas.

Los inhibidores de puntos de control inmunitario se administran por vía intravenosa. El período de administración del tratamiento generalmente dura de 30 a 60 minutos, y la cantidad de sesiones de tratamiento puede variar según el tipo de cáncer y el medicamento que se administra.

Efectos secundarios. En general, las terapias con inhibidores de puntos de control inmunitario se toleran mejor que las quimioterapias. La mayoría de los efectos secundarios son de leves a moderados y reversibles, si es que se detectan pronto y se tratan sin demora. Es importante que los pacientes informen los efectos secundarios que padecen al equipo de profesionales encargados de su tratamiento. Los efectos secundarios del tratamiento con inhibidores de puntos de control pueden presentarse en cualquier momento durante el tratamiento, y a veces meses después del mismo. Los pacientes deberían estar atentos e informar cualquiera de los siguientes síntomas al médico a cargo de su atención:

- Fatiga
- Sarpullido
- Diarrea
- Dolor abdominal

- Náuseas/vómitos
- Tos
- Falta de aliento
- Dolor de cabeza
- Confusión
- Debilidad muscular o dolor muscular

Transferencia adoptiva de células. Este término se refiere a un tipo de inmunoterapia que emplea las células T del propio paciente con el fin de combatir el cáncer. Las células T se extraen de la sangre del paciente, o del tumor mismo, y en el laboratorio son sometidas a un tratamiento con sustancias que mejoran su capacidad de dirigirse a las células cancerosas presentes en el cuerpo y matarlas. Se han desarrollado varios tipos de terapia de transferencia adoptiva de células. No obstante, hasta la fecha, el tipo que más ha avanzado en el proceso de desarrollo clínico es el denominado terapia de células T con receptores de antígenos quiméricos (CAR, por sus siglas en inglés).

En este tipo de terapia (que se denomina “CAR T-cell therapy”, en inglés), se extraen las propias células T del paciente mediante un procedimiento denominado aféresis. Durante este procedimiento, se toma sangre de una de las venas grandes del paciente, la cual se hace circular a través de una máquina de aféresis que la separa en distintos componentes. Solo se extraen las células T de la sangre; el resto de los componentes se devuelven al torrente sanguíneo del paciente.

Las células T se envían a un laboratorio en donde se modifican por ingeniería genética para producir receptores de antígenos quiméricos en su superficie. Estos receptores especiales permiten que las células T reconozcan y ataquen a un determinado antígeno en las células tumorales. (Las terapias de células T con receptores de antígenos quiméricos que han avanzado más en el proceso de desarrollo clínico se dirigen a un antígeno, denominado CD19, que se encuentra en las células B). Una vez que las células T han sido modificadas, se “expanden” (amplían) en el laboratorio para producir cientos de millones de células. Estas nuevas células T modificadas se denominan células “atacantes”. Cuando se cuenta con una cantidad suficiente, las células se congelan y se envían al hospital en el cual el paciente recibe tratamiento.

Antes de que el paciente reciba las células T con receptores de antígenos quiméricos, se le administra quimioterapia con el fin de preparar al cuerpo para

recibir las. Una vez que se han infundido las células en el torrente sanguíneo del paciente, estas se multiplican y empiezan a reconocer y atacar las células cancerosas que tienen el antígeno objetivo en su superficie. Las células T con receptores de antígenos quiméricos pueden permanecer en el cuerpo por meses después de completada la infusión intravenosa, y esta terapia puede dar lugar a remisiones a largo plazo en algunos pacientes con cáncer de la sangre. Actualmente, el uso de células T con receptores de antígenos quiméricos está aprobado en pacientes jóvenes (menores de 26 años de edad) con leucemias agudas de células B en recaída, así como en casos de linfomas en recaída.

Hay dos terapias de células T con receptores de antígenos quiméricos que están aprobadas por la FDA:

- El **tisagenlecleucel (Kymriah™)** está aprobado para el tratamiento de pacientes de 25 años de edad o menores con leucemia linfoblástica aguda de células B precursoras que es refractaria o bien se encuentra en una segunda o posterior recaída. También está aprobado para el tratamiento de pacientes adultos con linfomas de células B grandes, en recaída o refractarios, tras dos o más líneas de terapia sistémica.
- El **axicabtagene ciloleucel (Yescarta®)** está aprobado para el tratamiento de pacientes adultos con linfomas de células B grandes, en recaída o refractarios, tras dos o más líneas de terapia sistémica. Entre estos 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 (DLBCL, por sus siglas en inglés) que surge a partir de un linfoma folicular.

Efectos secundarios. Aunque muchos pacientes han informado que solo tuvieron efectos secundarios de leves a moderados, la terapia de células T con receptores de antígenos quiméricos ha estado asociada en algunos casos con efectos secundarios serios que deben tenerse en cuenta antes de empezar la terapia. Los efectos secundarios serios incluyen:

- **Síndrome de liberación de citocinas.** El efecto secundario más común de esta terapia es el síndrome de liberación de citocinas, también conocido como “tormenta de citocinas”. Se produce por la liberación rápida de grandes cantidades de citocinas (moléculas inmunoestimulantes) en la sangre por parte de las células inmunitarias afectadas por la inmunoterapia. Generalmente empieza de

24 a 48 horas después de la infusión, pero puede presentarse hasta una semana después. Suele durar una semana.

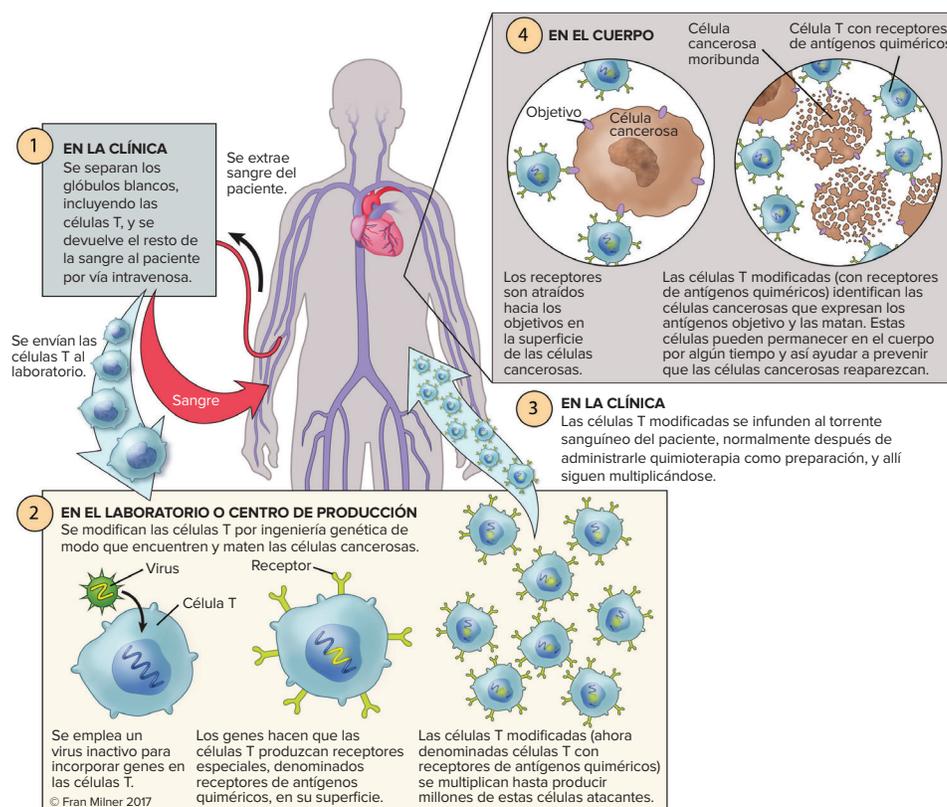
Los signos y síntomas del síndrome de liberación de citocinas incluyen fiebre, náuseas, dolor de cabeza, ritmo cardíaco rápido, presión arterial baja y dificultad para respirar. La mayoría de los pacientes tienen una reacción leve, pero en casos graves el síndrome de liberación de citocinas puede ser potencialmente mortal. Una reacción intensa requiere atención médica intensiva, incluyendo el uso de un respirador, medicamentos para aumentar la presión arterial y medicamentos anticonvulsivos.

- Toxicidad neurológica, también denominada síndrome de encefalopatía relacionada con la infusión de células con receptores de antígenos quiméricos (CRES, por sus siglas en inglés).** La terapia de células T con receptores de antígenos quiméricos también puede causar problemas neurológicos que afectan el cerebro o el sistema nervioso periférico (nervios raquídeos, pares craneales/nervios periféricos, etc.). Los posibles síntomas incluyen problemas para recordar palabras, cambios en la caligrafía, dificultad para hablar, dificultad para leer la hora en el reloj, alucinaciones,

disminución del estado de alerta, confusión y cambios de los patrones de sueño. La neurotoxicidad ha sido reversible en la mayoría de los casos, y los síntomas se han resuelto en el curso de varios días sin intervención alguna y sin efectos evidentes a largo plazo. Los síntomas pueden ser preocupantes para los pacientes y sus familias, pero los pacientes recuperarán por completo la funcionalidad neurológica con el tiempo.

Para obtener más información, vea el diagrama abajo y visite www.LLS.org/materiales para consultar la publicación gratuita de LLS titulada *Terapia de células T con receptores de antígenos quiméricos*.

Anticuerpos monoclonales. Una de las formas en que el sistema inmunitario ataca a los invasores externos es produciendo miles de millones de distintos tipos de anticuerpos. Un anticuerpo es una proteína que se une a un antígeno (una sustancia del medio ambiente, como una bacteria o un virus, o del interior del cuerpo, como las células cancerosas). Los anticuerpos circulan por el cuerpo hasta que encuentran y se unen a un antígeno determinado para el cual el anticuerpo tiene receptores. Una vez unido, el anticuerpo puede reclutar a otros componentes del sistema inmunitario para destruir las células extrañas que contienen el antígeno objetivo.



Para el tratamiento del cáncer, los investigadores pueden elaborar anticuerpos en el laboratorio que se dirigen específicamente a determinados antígenos, tales como los que suelen encontrarse en las células cancerosas. La capacidad de identificar a dichos antígenos y dirigirse a ellos disminuye el daño a las células normales.

Los anticuerpos monoclonales “marcan” a las células cancerosas para facilitar que el sistema inmunitario las encuentre y las destruya. Los anticuerpos monoclonales funcionan como misiles dirigidos, con el objetivo de encontrar antígenos tumorales específicos, unirse a ellos y luego liberar la sustancia tóxica dentro de las células cancerosas.

Existen tres tipos diferentes de anticuerpos monoclonales:

Anticuerpos monoclonales desnudos. Estos tratamientos funcionan por sí mismos. O sea, no tienen ningún medicamento ni material radiactivo unido a ellos. La mayoría de los anticuerpos monoclonales desnudos se unen a antígenos que están en las células cancerosas, pero algunos funcionan uniéndose a antígenos que se encuentran en otras células no cancerosas. Los siguientes son ejemplos de anticuerpos monoclonales desnudos:

- El **rituximab (Rituxan®)** es un anticuerpo anti-CD20. Se emplea para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda, la leucemia linfocítica crónica, el linfoma de Hodgkin, algunos tipos de linfoma no Hodgkin y la macroglobulinemia de Waldenström.
- El **obinutuzumab (Gazyva®)** es un anticuerpo anti-CD20 empleado para el tratamiento del linfoma folicular y de la leucemia linfocítica crónica (CLL, por sus siglas en inglés).
- El **ofatumumab (Arzerra®)** es un anticuerpo anti-CD20 empleado para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica.
- El **alemtuzumab (Campath®)** es un anticuerpo anti-CD52 empleado para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica de células B.
- El **daratumumab (Darzalex®)** es un anticuerpo anti-CD38 aprobado para el tratamiento del mieloma.
- El **elotuzumab (Empliciti®)** es un anticuerpo anti-SLAMF7 aprobado para el tratamiento del mieloma en recaída o refractario.

Anticuerpos monoclonales biespecíficos. Estos tratamientos están compuestos de dos anticuerpos monoclonales distintos y pueden unirse a dos proteínas diferentes al mismo tiempo.

El **blinatumomab (Blincyto®)** es un anticuerpo acoplador biespecífico de células T (BiTE®) que funciona uniéndose a la proteína CD19, que se encuentra en algunas células leucémicas (especialmente en la leucemia linfoblástica aguda de células B) y en las células del linfoma. Otro componente del blinatumomab se une a CD3, una proteína que se encuentra en las células inmunitarias denominadas células T. Al unirse a ambas proteínas, este medicamento junta a las células cancerosas con las células inmunitarias, un proceso que, según se cree, causa la activación de las células T y las impulsa a atacar a las células cancerosas. El blinatumomab está aprobado por la FDA para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (ALL, por sus siglas en inglés) de células B precursoras en su primera o segunda remisión completa, con un nivel de enfermedad residual mínima (MRD, por sus siglas en inglés) mayor o igual que 0.1%, y para la leucemia linfoblástica aguda de células B precursoras en recaída o refractaria.

Anticuerpos monoclonales conjugados. Estos anticuerpos tienen un medicamento quimioterapéutico o material radiactivo unido a ellos. Se emplean para llevar el tratamiento hasta las células cancerosas. Los siguientes son ejemplos de anticuerpos monoclonales conjugados:

La **brentuximab vedotina (Adcetris™)** es un conjugado de anticuerpo y medicamento que se dirige al antígeno CD30; este anticuerpo está unido a un medicamento quimioterapéutico potente denominado monometil auristatina E. Hay una alta expresión del antígeno CD30 en la superficie de las células del linfoma de Hodgkin y de los linfomas de células T. La brentuximab vedotina está aprobada para las siguientes indicaciones:

- Linfoma de Hodgkin clásico (cHL, por sus siglas en inglés) en etapa III o IV sin tratamiento previo, en combinación con doxorubicina, vinblastina y dacarbazina
- Linfoma de Hodgkin clásico con alto riesgo de recaída o progresión, tras la consolidación con un autotrasplante de células madre hematopoyéticas (auto-HSCT, en inglés)
- Linfoma de Hodgkin clásico, después del fracaso de un autotrasplante de células madre hematopoyéticas o el fracaso de al menos dos regímenes previos de quimioterapia con múltiples fármacos, en pacientes que no son candidatos a un autotrasplante de células madre hematopoyéticas

- Linfoma anaplásico de células grandes sistémico (sALCL, por sus siglas en inglés) sin tratamiento previo u otros linfomas periféricos de células T (PTCL, por sus siglas en inglés) con expresión de CD30, entre ellos, el linfoma angioinmunoblástico de células T y el linfoma periférico de células T sin otra especificación, en combinación con ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona
- Linfoma anaplásico de células grandes sistémico, después del fracaso de al menos un régimen anterior de quimioterapia con múltiples fármacos
- Linfoma anaplásico cutáneo primario de células grandes (pcALCL, por sus siglas en inglés), o micosis fungoide (MF) con expresión de CD-30, en pacientes que han recibido un tratamiento sistémico anterior

La **gemtuzumab ozogamicina (GO, por sus siglas en inglés; Mylotarg™)** es un anticuerpo monoclonal unido a la toxina caliqueamicina. Funciona uniéndose a CD33 e ingresando entonces a la célula objetivo. Una vez dentro de la célula, libera la toxina. La gemtuzumab ozogamicina está aprobada por la FDA para el tratamiento de adultos con diagnóstico reciente de leucemia mieloide aguda (AML, por sus siglas en inglés) y para casos de leucemia mieloide aguda en recaída o refractaria en los que las células leucémicas expresan el antígeno CD33 (CD33+ AML). Este medicamento se inyecta lentamente en una vena por medio de una aguja. Se administra en ciclos que constan de cierta cantidad de días de tratamiento seguidos de varios días de descanso.

El **ibritumomab tiuxetán marcado con itrio-90 (Zevalin®)** es un ejemplo de radioinmunoterapia, un tipo de terapia con anticuerpos monoclonales conjugados en la cual se usa un anticuerpo monoclonal unido a un isótopo radiactivo para administrar radioterapia directamente a las células cancerosas. El itrio-90 es el isótopo radiactivo, el ibritumomab es un anticuerpo anti-CD20 que se dirige a las células B malignas del linfoma y el tiuxetán es el conector que adhiere el isótopo radiactivo al anticuerpo. El Zevalin está aprobado por la FDA para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma no Hodgkin (NHL, por sus siglas en inglés) de células B de bajo grado o folicular, en recaída o refractario, o para pacientes con linfoma no Hodgkin folicular sin tratamiento previo que logran una respuesta parcial o total a la quimioterapia de primera línea.

Efectos secundarios. Los anticuerpos monoclonales se administran por infusión en una vena (lo que se denomina infusión “intravenosa” y se abrevia IV). Los anticuerpos son proteínas que a veces pueden causar reacciones alérgicas. Es más probable que estas reacciones ocurran durante el tratamiento o poco después del mismo. Los síntomas de una reacción alérgica pueden incluir fiebre, escalofríos, sarpullido, mareos, dolores musculares, dolor de espalda, dolor de cabeza y falta de aliento. Los anticuerpos monoclonales desnudos suelen producir menos efectos secundarios serios que los medicamentos quimioterapéuticos. Sin embargo, pueden presentarse efectos secundarios según el tipo de medicamento que se administra. Aparte de las reacciones alérgicas, otros

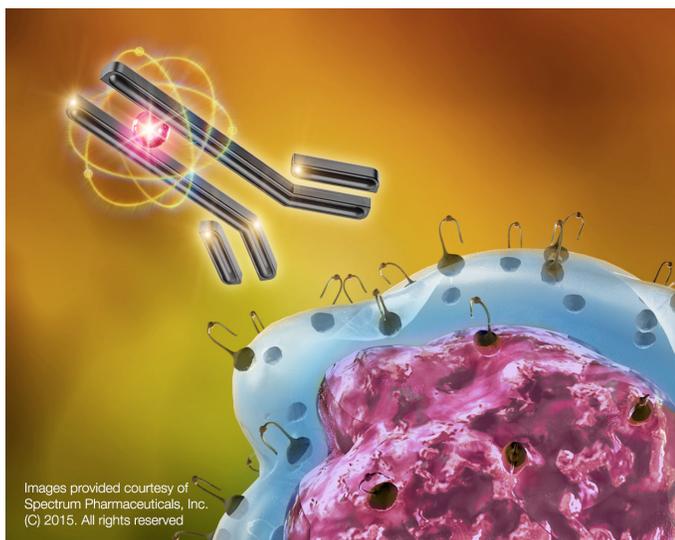


Figura 1. El ibritumomab tiuxetán radiomarcado con itrio-90 (Zevalin) se une a las moléculas de CD20 que están en la superficie de las células del linfoma.

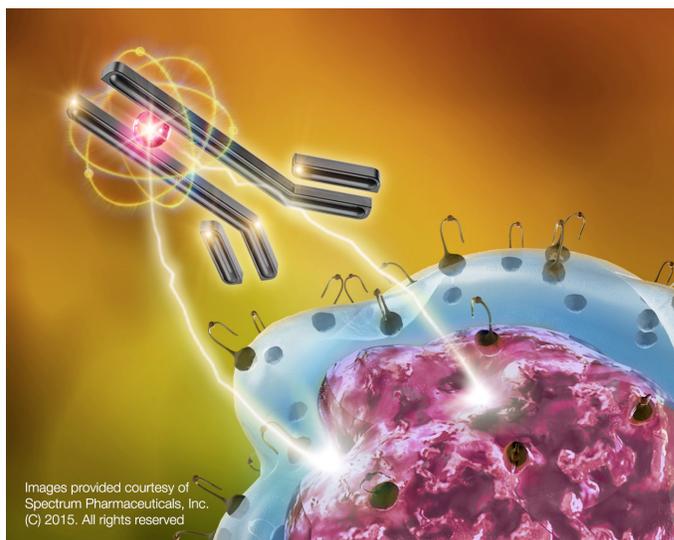


Figura 2. Las partículas beta emitidas por el itrio-90 irradian y matan a las células del linfoma.

efectos secundarios más generales de los anticuerpos monoclonales pueden incluir:

- Fatiga
- Debilidad
- Síntomas parecidos a los de la gripe
- Dolor de cabeza
- Diarrea
- Sarpullido
- Mareos
- Náuseas/vómitos

Vacunas terapéuticas contra el cáncer

Se están estudiando vacunas experimentales para el tratamiento de ciertos tipos de cáncer de la sangre. Estas vacunas “entrenan” al sistema inmunitario para que reconozca las células cancerosas y se proteja contra ellas. Tienen como objetivo enlentecer o detener la proliferación de las células cancerosas, prevenir la reaparición de un cáncer que ha sido tratado, y, después del tratamiento, eliminar las células cancerosas que no hayan sido destruidas por el tratamiento. Las vacunas contra el cáncer exponen a las moléculas asociadas al cáncer al sistema inmunitario del cuerpo, facilitando así que dicho sistema las destruya. Los investigadores siguen concentrados en el desarrollo de vacunas contra los tipos de cáncer de la sangre.

Efectos secundarios de las inmunoterapias

A pesar de que muchas inmunoterapias emplean sustancias que naturalmente están presentes en el cuerpo, podrían presentarse efectos secundarios como resultado de una hiperactivación del sistema inmunitario. Cada tratamiento puede producir efectos secundarios que son específicos de las células que han sido afectadas por la terapia. El médico debería evaluar todos los posibles efectos secundarios de cada uno de los tratamientos que el paciente recibe.

Los efectos secundarios a veces pueden presentarse semanas o incluso meses después de terminado el tratamiento. Algunos pacientes corren un riesgo de por vida de presentar efectos secundarios tardíos causados por la inmunoterapia. Es importante que los pacientes estén atentos a los posibles efectos secundarios.

Los órganos más susceptibles a la hiperactivación del sistema inmunitario debido a las inmunoterapias son el hígado, la piel, los pulmones, los riñones, el tubo gastrointestinal y los órganos del sistema endocrino. Si esta respuesta autoinmunitaria no se diagnostica ni se trata de forma precoz, podría ser irreversible o mortal. Muchas reacciones pueden revertirse con esteroides o suspendiendo temporalmente el tratamiento.

Si un paciente se enferma en casa y necesita acudir a un médico que no forma parte del equipo de especialistas en cáncer, es importante que el paciente o su cuidador avise, a todo médico a quien acuda, que él o ella está recibiendo inmunoterapia. La Sociedad de Enfermería Oncológica (ONS, por sus siglas en inglés) ofrece una tarjeta de bolsillo para pacientes que reciben inmunoterapia, disponible por Internet (en inglés) en https://www.ons.org/sites/default/files/2019-01/IO%20Card%201-sided_Vertical.pdf. Los pacientes pueden imprimir, llenar y portar esta tarjeta en su billetera o bolso en todo momento. El objetivo de la tarjeta (que la llena el paciente, con la ayuda de su oncólogo-hematólogo primario, si la necesita) es comunicar, a los profesionales médicos que no están involucrados en el tratamiento del cáncer del paciente, información acerca de la inmunoterapia que recibe. Para obtener más información, vea la sección titulada *Otros recursos* en la página 11.

Inscripción en un ensayo clínico

Los ensayos clínicos se realizan para evaluar nuevos medicamentos y tratamientos, muchos de los cuales cuentan con el respaldo de los programas de investigación de LLS.

Ensayos clínicos. Cada medicamento o régimen de tratamiento nuevo pasa por una serie de estudios, denominados “ensayos clínicos”, antes de llegar a formar parte del tratamiento estándar. Los ensayos clínicos son diseñados y evaluados cuidadosamente por profesionales clínicos expertos, investigadores y defensores de pacientes para garantizar su seguridad y exactitud científica. La participación en un ensayo clínico que se realiza con cuidado tal vez constituya la mejor opción de tratamiento disponible y debería considerarse cada vez que el médico y el paciente hablen sobre las opciones de tratamiento. Los resultados de la participación de pacientes en ensayos clínicos previos han permitido el desarrollo de las terapias con las que contamos hoy en día.

Los Especialistas en Información de LLS, disponibles por teléfono al (800) 955-4572, ofrecen orientación a los pacientes para ayudarlos a consultar con sus médicos a fin de determinar si un ensayo clínico específico es una opción adecuada de tratamiento en su caso. La Sociedad de Lucha contra la Leucemia y el Linfoma (LLS, por sus siglas en inglés) ofrece ayuda a los pacientes y sus cuidadores para que entiendan, identifiquen y accedan a los ensayos clínicos. En casos apropiados, los pacientes y sus cuidadores pueden consultar con enfermeros orientadores en LLS que ayudarán a los pacientes a hallar un ensayo clínico adecuado a sus necesidades y luego los asistirán personalmente durante todo el proceso del mismo. Para obtener más información, visite www.LLS.org/ensayos.

Cuando hable con el médico sobre la inmunoterapia como posible opción de tratamiento en su caso, puede ser útil contar con lo siguiente:

- Una lista de preguntas referidas a los riesgos en comparación con los beneficios de esta clase de ensayo clínico (vea la columna derecha y visite www.LLS.org/preguntas para obtener guías con preguntas que puede hacer)
- Un familiar, amigo u otra persona que pueda acompañarlo a la consulta, tanto para prestarle apoyo como para tomar notas

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

Inmunoterapias emergentes

Entre las áreas de investigación y los tratamientos inmunológicos emergentes que son prometedores se incluyen terapias dirigidas de células T contra antígenos tumorales específicos, nuevos objetivos de los inhibidores de puntos de control inmunitario, anticuerpos contra puntos de control en macrófagos y vacunas terapéuticas. Los investigadores están buscando maneras de refinar los tratamientos que ya se han desarrollado para determinar las combinaciones de tratamientos más eficaces y maximizar la eficacia de estos tratamientos, a la vez que mantienen un nivel de seguridad aceptable para el paciente. También están analizando las razones por las que algunos pacientes no responden bien a las inmunoterapias y por qué otros sufren una recaída después del tratamiento.

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

Preguntas que puede hacerle al médico sobre la inmunoterapia

Las personas que viven con cáncer de la sangre pueden usar las siguientes preguntas como guía para hablar sobre la inmunoterapia con los miembros del equipo de profesionales de oncología:

- ¿Por qué recomienda este tipo de terapia?
- ¿Cuáles son los beneficios y riesgos de esta terapia?
- ¿Cómo funciona esta terapia para tratar esta enfermedad?
- ¿Cómo me administrarán este tratamiento y con qué frecuencia?
- ¿Por cuánto tiempo tendré que recibir este tratamiento?
- ¿Cómo sabrá si esta terapia da los resultados esperados?
- ¿Qué efectos secundarios son de esperar durante y después de terminada la terapia?
- ¿Será necesario cambiar mi rutina diaria, de trabajo o de ejercicio?
- ¿Cubrirá mi plan de salud esta terapia?
- ¿Será la inmunoterapia el único tratamiento que recibiré?
 - ¿Necesitaré recibir otros tratamientos para el cáncer?
 - Si es así, ¿se administrarán estas terapias juntas o en distintos momentos?
- ¿Hay algún ensayo clínico relacionado con esta terapia que se recomiende para este diagnóstico?

Hay una lista imprimible de preguntas sobre el tratamiento disponible en www.LLS.org/preguntas.

Agradecimiento

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

Naval G. Daver, MD

Director del programa de alianza para la investigación de la leucemia
Profesor adjunto
Departamento de leucemia
Centro Oncológico MD Anderson
(MD Anderson Cancer Center)
Houston, Texas

Estamos aquí para ayudar

LLS es la mayor organización voluntaria de salud del mundo dedicada a financiar las investigaciones, la educación y los 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

Llame a un Especialista en Información al
(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 el conocimiento y las habilidades 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 titulados a nivel de maestría y especializados en oncología. Ellos ofrecen información actualizada sobre las enfermedades de la sangre, las opciones de tratamiento y los servicios de apoyo. Algunos Especialistas en Información hablan español, y se ofrecen servicios de interpretación. Para obtener más información, comuníquese con este equipo por teléfono, correo electrónico o nuestro sitio web.

- 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

Comuníquese con un Especialista en Información si tiene preguntas sobre los programas y recursos resumidos a continuación. También puede encontrar información en www.LLS.org/espanol.

Ensayos clínicos. Hay ensayos clínicos 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 (estudios de investigación médica). En casos apropiados, los pacientes y sus cuidadores pueden consultar con enfermeros orientadores que

los ayudarán a hallar un ensayo clínico según sus necesidades y los asistirán personalmente durante todo el proceso del mismo. Para obtener más información, visite www.LLS.org/ensayos.

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.

Asistencia económica. LLS ofrece apoyo económico, que incluye asistencia económica para las primas del seguro médico y los copagos de medicamentos, a las personas con cáncer de la sangre que reúnen los requisitos de los programas. Para obtener más información, llame o visite nuestro sitio web.

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

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).

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 los materiales de estos programas están disponibles en español. Para obtener más información, visite www.LLS.org/programs (en inglés).

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. Para inscribirse, visite www.LLS.org/community (en inglés).

Consultas personalizadas sobre la nutrición. Aproveche el servicio gratuito de consultas personalizadas con 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. Para programar una consulta u obtener más información, visite www.LLS.org/nutricion.

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. Para obtener más información, visite www.LLS.org/chat (en inglés).

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. Para obtener más información y suscribirse, visite www.LLS.org/TheBloodline (en inglés).

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. Para obtener más información sobre estos programas, o si necesita ayuda para localizar la oficina de LLS más cercana, llame o visite nuestro sitio web.

- 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. Para obtener más información, visite www.LLS.org/ResourceDirectory (en inglés).

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. Para obtener más información, llame o visite nuestro sitio web.

- 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. Para obtener más información, llame al Instituto Nacional de la Salud Mental (NIMH, por sus siglas en inglés) o visite su sitio web.

- Llame al: (866) 615-6464
- Visite: www.nimh.nih.gov

Escriba “depresión” en la casilla de búsqueda para obtener enlaces a información en español sobre la depresión y su tratamiento.

Otros recursos

**Instituto Nacional del Cáncer
(National Cancer Institute o NCI)
(800) 422-6237
www.cancer.gov/espanol**

El Instituto Nacional del Cáncer (NCI, por sus siglas en inglés) forma parte de los Institutos Nacionales de la Salud. Es un centro nacional de recursos informativos y educativos sobre todas las formas de cáncer. El NCI también ofrece un servicio de búsqueda de ensayos clínicos por Internet, el Registro PDQ® de Ensayos Clínicos sobre el Cáncer, en el sitio web cancer.gov/clinicaltrials/search-form-help (en inglés). En este sitio, los pacientes pueden buscar ensayos clínicos según su diagnóstico específico.

**Sociedad de Enfermería Oncológica
(Oncology Nursing Society u ONS)
www.ONS.org (en inglés)**

La Sociedad de Enfermería Oncológica (ONS, por sus siglas en inglés) creó una tarjeta de bolsillo que los pacientes pueden portar a fin de comunicar a los médicos y personal de enfermería que están recibiendo tratamiento con inmunoterapia. Se puede acceder a la tarjeta de bolsillo por Internet (en inglés) en https://www.ons.org/sites/default/files/2019-01/IO%20Card%201-sided_Vertical.pdf, e imprimir y completarla para portarla en una billetera o bolso.

Referencias bibliográficas

Anderson MH. The targeting of immunosuppressive mechanisms in hematological malignancies. *Leukemia*. 2014;28(9):1784-1792.

Avigan D, Rosenblatt J. Vaccine therapy in hematologic malignancies. *Blood*. 2018;131(24):2640-2650.

Dolan DE, Gupta S. PD-1 pathway inhibitors: changing the landscape of cancer immunotherapy. *Cancer Control*. 2014;21(3): 231-237.

Heymach J, Krilov L, Alberg A, et al. Clinical Cancer Advances 2018: Annual Report on Progress Against Cancer from the American Society of Clinical Oncology. *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36(10):1020-1044.

Im A, Pavletic SZ. Immunotherapy in hematologic malignancies: past, present, and future. *Journal of Hematology & Oncology*. 2017;10(1):94.

Jena B, Moyes JS, Huls H, et al. Driving CAR-based T-cell therapy to success. *Current Hematologic Malignancy Reports*. 2017;9(1):50-56.

Kamta J, Chaar M, Ande A, et al. Advancing cancer therapy with present and emerging immuno-oncology approaches. *Frontiers in Oncology*. 2017;7:64.

Marin-Acevedo JA, Soyano AE, Dholaria B, et al. Cancer immunotherapy beyond immune checkpoint inhibitors. *Journal of Hematology & Oncology*. 2018;11(1):8.

National Comprehensive Cancer Network®. Management of immunotherapy-related toxicities. En: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Versión 1.2019. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/immunotherapy.pdf. Consultada el 27 de noviembre de 2018.

Ogba N, Arwood NM, Bartlett NL, et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy. *Journal of the National Comprehensive Care Network: JNCCN*. 2018;16(9):1092-1106.

Palanca-Wessels MC, Press OW. Advances in the treatment of hematologic malignancies using immunoconjugates. *Blood*. 2014;123(15):2293-2301.

Tsirigotis P, Shimoni A, Nagler A. The expanding horizon of immunotherapy in the treatment of malignant disorders: allogeneic hematopoietic stem cell transplantation and beyond. *Annals of Medicine*. 2014;46(6): 384-396.

Velasquez MP, Bonifant CL, Gottschalk S. Redirecting T cells to hematological malignancies with bispecific antibodies. *Blood*. 2018;131(1):30-38.

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 como un servicio público, entendiéndose que la Sociedad de Lucha contra la Leucemia y el Linfoma no se dedica a prestar servicios médicos ni otros servicios profesionales.