

N.º 27S de una serie que ofrece la información más reciente para pacientes, sus cuidadores y los profesionales médicos

Puntos clave

- La terapia autóloga de células T con receptor de antígeno quimérico (CAR-T, en inglés) utiliza el propio sistema inmunitario de la persona para identificar y atacar las células cancerosas.
- En la terapia de células CAR-T, se extraen células T de la sangre del paciente y se envían a un laboratorio. Allí se emplean procedimientos técnicos para modificar por ingeniería genética las células T de manera que expresen un determinado receptor de antígeno quimérico, lo cual les permite identificar, atacar y matar las células cancerosas. En el laboratorio, se cultivan estas células modificadas (las “células CAR-T”) para que se multipliquen, y luego se congelan y envían al centro de tratamiento. Allí, se infunden al torrente sanguíneo del paciente, donde pueden buscar las células cancerosas y matarlas.
- La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, en inglés) ha aprobado los siguientes tratamientos CAR-T: axicabtagén ciloleucl (Yescarta®), brexucabtagén autoleucl (Tecartus®), ciltacabtagén autoleucl (Carvykti™), idecabtagén vicleucl (Abecma®), lisocabtagén maraleucl (Breyanzi®), obecabtagén autoleucl (Aucatzyl®) y tisagenlecleucl (Kymriah®).
- La terapia de células CAR-T está asociada a efectos secundarios serios, algunos de los cuales pueden ser potencialmente mortales. Tras la infusión intravenosa de células CAR-T, es crucial realizar un seguimiento continuo del estado del paciente para reducir el riesgo de que se presenten. La mayoría de los efectos secundarios asociados a esta terapia pueden manejarse con atención de apoyo (paliativa) y medicamentos.
- Los factores asociados a una remisión duradera tras la terapia de células CAR-T incluyen una respuesta inicial profunda, una menor extensión de la enfermedad, la persistencia de las células CAR-T y un nivel mayor de células CAR-T circulantes luego de la infusión.

Introducción

La cirugía, la quimioterapia y la radioterapia son los tratamientos tradicionales contra el cáncer. No obstante, durante los últimos 30 años se ha desarrollado un nuevo método de tratamiento denominado inmunoterapia. Existen varios tipos de inmunoterapias, pero la idea básica es utilizar el sistema inmunitario para identificar y destruir las células cancerosas.

La inmunología es la rama de la ciencia que estudia todos los aspectos del sistema inmunitario del cuerpo. Los avances en este campo han llevado a un mayor entendimiento de las maneras en que pueden utilizarse las defensas inmunitarias del propio cuerpo para

combatir diversas enfermedades, incluyendo cánceres de la sangre. Los investigadores del cáncer han estudiado el sistema inmunitario a fondo para saber cómo puede emplearse para destruir las células cancerosas. La terapia de células T con receptor de antígeno quimérico (CAR-T, en inglés) se designa como “inmunoterapia” porque en ella se emplean las células T (una parte del sistema inmunitario) del propio paciente de modo que reconozcan y ataquen las células cancerosas.

Esta publicación ofrece un breve resumen del sistema inmunitario y de la inmunoterapia, así como información sobre la forma en que funciona la terapia de células CAR-T y su función en el tratamiento de algunos tipos de cáncer de la sangre. También incluye información importante sobre sus posibles efectos secundarios.

El sistema inmunitario natural y la inmunoterapia

El sistema inmunitario es una red de células y órganos que defienden al cuerpo contra las infecciones y el cáncer. Un antígeno es un marcador, por lo general una proteína o un azúcar, que le indica al sistema inmunitario si algo es nocivo (extraño) o no. Los antígenos se hallan en los virus, las bacterias, los tumores y las células normales del cuerpo. Estimulan al sistema inmunitario para que produzca anticuerpos que se dirijan a los agentes nocivos (extraños) y los destruyan. Es lo que se denomina “respuesta inmunitaria” del cuerpo.

Los linfocitos son un tipo de glóbulo blanco. Al igual que otros tipos de glóbulos blancos, ayudan al cuerpo a combatir infecciones. Los linfocitos se hallan principalmente en los ganglios linfáticos, el bazo, la médula ósea, el timo y otras partes del sistema linfático. Algunos linfocitos entran al torrente sanguíneo. Hay tres tipos principales de linfocitos: linfocitos T (células T), linfocitos B (células B) y células asesinas naturales. Los linfocitos B producen anticuerpos que reconocen y se dirigen a los antígenos. Este tipo de linfocitos 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 ayudan a los linfocitos B a producir anticuerpos contra microorganismos invasores y matan las células infectadas que están en el cuerpo. Las células asesinas naturales también pueden atacar las células cancerosas y eliminar los virus.

Los linfomas y las leucemias de células B se originan cuando las células B normales mutan (cambian) y se vuelven cancerosas. El cambio hace que se multipliquen sin control. Las células B también pueden convertirse en células plasmáticas. Cuando las células plasmáticas normales mutan, pueden volverse cancerosas. Así es como se origina el mieloma.

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 para su uso en personas con ciertos tipos de cáncer. Muchas formas de inmunoterapia ya están aprobadas para su uso, o están en

Terapia de células T con receptor de antígeno quimérico (CAR-T)

fase de estudio en ensayos clínicos para determinar su eficacia en el tratamiento de distintos tipos de cáncer. Entre los otros tipos de inmunoterapia, además de la terapia de células CAR-T, se incluyen terapia con anticuerpos monoclonales, radioinmunoterapia, conjugados anticuerpo-fármaco y vacunas terapéuticas contra el cáncer.

Visite www.LLS.org/materiales para consultar la publicación gratuita de LLS titulada *Inmunoterapia a fin de obtener más información sobre estos tratamientos*.

Terapia de células T con receptor de antígeno quimérico (CAR-T)

La terapia autóloga de células CAR-T consiste en la modificación por ingeniería genética de las células T del propio paciente de modo que reconozcan y ataquen las células cancerosas. La palabra “autóloga” se refiere al uso de células o tejidos del propio paciente en esta terapia.

El objetivo más frecuente de esta inmunoterapia en casos de leucemia y linfoma es el antígeno denominado CD19 (CD es la sigla de “cúmulo de diferenciación”). El antígeno CD19 se expresa en la superficie de casi todas las células B cancerosas. También está presente en las células B sanas (que no son cancerosas), pero no se halla en otros tipos de células. Ya que el cuerpo humano puede tolerar períodos prolongados con una menor cantidad (agotamiento) de células B, se considera que CD19 es un antígeno objetivo ideal para la inmunoterapia de células CAR-T (vea la sección sobre aplasia de

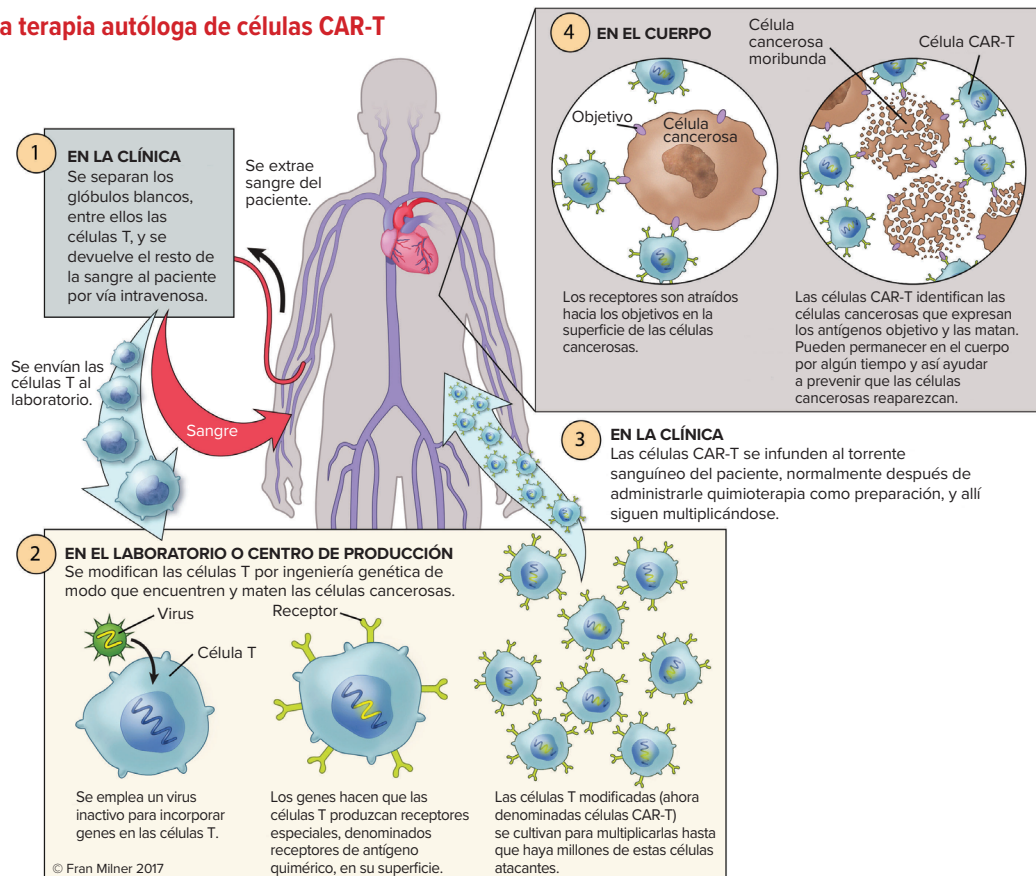
células B en la página 7). También hay ensayos clínicos en curso para evaluar tratamientos con células CAR-T dirigidas a otros antígenos que se expresan en varios tipos de cáncer relacionados con la sangre (vea la **Tabla 1** en la página 3). Desde el 2017, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, en inglés) de los Estados Unidos ha aprobado siete terapias de células CAR-T. Están aprobadas para el tratamiento de varios cánceres de la sangre, entre ellos algunos tipos de linfoma, leucemia linfoblástica aguda de células B y mieloma múltiple.

Muchos pacientes responden bien a la terapia de células CAR-T, pero en algunos pacientes este tratamiento no surte efecto. La enfermedad del paciente aún puede reaparecer o progresar después de la terapia de células CAR-T. Hable con el médico para entender mejor la tasa de éxito. Actualmente, los investigadores están realizando estudios para determinar cuáles son los mejores tratamientos para usar si la terapia de células CAR-T no tiene éxito.

Proceso de la terapia de células CAR-T

Se extraen células T del paciente. Mediante un procedimiento denominado “aféresis”, se extrae temporalmente sangre de las venas del paciente, la cual pasa por una máquina de aféresis que la separa en cuatro componentes: glóbulos rojos, glóbulos blancos, plaquetas y plasma. Se separan y extraen los glóbulos blancos, entre ellos las células T, y el resto de la sangre se vuelve a infundir en el cuerpo del paciente. Vea la **Figura 1**.

Figura 1. Proceso de la terapia autóloga de células CAR-T



Terapia de células T con receptor de antígeno quimérico (CAR-T)

Las células T son modificadas por ingeniería genética en un laboratorio de modo que reconozcan ciertos antígenos en la superficie de las células tumorales. Las células T del paciente se envían a un laboratorio o a un centro de producción de medicamentos para su modificación por ingeniería genética. Se introduce ácido desoxirribonucleico (ADN) en las células para producir receptores de antígenos quiméricos (CAR, en inglés) en la superficie de las mismas. Estos son receptores artificiales que permiten que las células T reconozcan antígenos en las células objetivo (cancerosas). **Las células T modificadas se conocen como “células T con receptor de antígeno quimérico” (CAR-T, en inglés).**

Se cultivan las células CAR-T para que se multipliquen. Se “amplía” la cantidad de células T genéticamente modificadas del paciente cultivándolas en el laboratorio. Cuando se cuenta con una cantidad suficiente de ellas, las células CAR-T se congelan y se envían al hospital o al centro de tratamiento donde se atiende al paciente. El método empleado para extraer las células y completar este “proceso de producción” toma de 2 a 4 semanas.

En el hospital o centro de tratamiento, las células CAR-T 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 en el cuerpo. Esto se denomina “linfodepleción”. Este proceso es importante porque crea el espacio necesario para las células CAR-T en el sistema del paciente. Luego se infunden las células CAR-T en el torrente sanguíneo del paciente por vía intravenosa (IV) o mediante una vía central previamente colocada. Este proceso suele tomar menos de 30 minutos. En el cuerpo, las células CAR-T buscan las células cancerosas, que expresan el antígeno objetivo al cual han sido “adiestradas” para dirigirse. Estas células “atacantes” reconocen y destruyen las células con el antígeno objetivo en su superficie. Cuando encuentran el antígeno, las células CAR-T se activan y así atacan y matan las células cancerosas. Estas células T empiezan a copiarse y su cantidad aumenta por todo el cuerpo.

Las células CAR-T podrían ayudar a proteger contra la recurrencia del cáncer. Puede que las células CAR-T no solo eliminen todas las células cancerosas que hay en el cuerpo, sino que permanezcan en él durante meses una vez finalizada la infusión intravenosa. Esta terapia ha dado lugar a remisiones a largo plazo en algunos pacientes con ciertos tipos de cáncer de la sangre.

Actualmente, hay **siete** terapias CAR-T que han sido aprobadas. El prospecto del envase o la información completa de prescripción de cada medicamento está disponible en Internet. Vea la **Tabla 2** en la página 10 para obtener más información.

En la **Tabla 1** se enumeran algunos de los antígenos objetivo de las terapias de células CAR-T ya aprobadas por la FDA o en fase de estudio en ensayos clínicos para el tratamiento de las neoplasias hematológicas, y sus posibles objetivos no tumorales.

Tabla 1. Algunos antígenos objetivo en ensayos clínicos de la terapia CAR-T para neoplasias hematológicas y posibles objetivos no tumorales

Antígeno	Neoplasia hematológica	Tejido normal que posiblemente esté afectado (objetivo no tumoral)
CD5	T-ALL, linfoma de células T	Células T normales
CD7	T-ALL, linfoma de células T	Células T normales
CD19	ALL, CLL, NHL	Células B normales
CD20	ALL, CLL, NHL	Células B normales
CD22	Leucemias y linfomas de células B	Células B normales
Igκ	CLL, NHL, mieloma	Células B normales
ROR1	CLL, NHL	Páncreas, glándula paratiroidea, tejido adiposo (graso)
CD30	NHL, HL	Células T CD8 ⁺ en reposo
CD33	AML	Células precursoras mieloides multipotentes, células unipotentes formadoras de colonias y granulocitos y monocitos en proceso de maduración
CD117	AML	Leucocitos en la sangre periférica y el bazo
CD138	Mieloma	Células B precursoras y plasmáticas, epitelios
CD123	AML	Células progenitoras mieloides de la médula ósea, células B, mastocitos, monocitos, macrófagos, células endoteliales
BCMA	Mieloma	Células B

Siglas: ALL = leucemia linfoblástica aguda; AML = leucemia mieloide aguda; BCMA = antígeno de maduración de células B (también denominado “receptor del factor de necrosis tumoral”); CD = cúmulo de diferenciación; CLL = leucemia linfocítica crónica; CLL-1 = molécula 1 similar a lectina de tipo C; HL = linfoma de Hodgkin; Igκ = cadena ligera kappa de las inmunoglobulinas; NHL = linfoma no Hodgkin; ROR = receptor huérfano de tipo tirosina quinasa; T-ALL = leucemia linfoblástica aguda de células T.

Fuente: Zhang X, Zhu L, Zhang H, Chen S, Xiao Y. CAR-T Cell Therapy in Hematological Malignancies: Current Opportunities and Challenges. *Front Immunol.* 2022;13:927153. Publicado el 10 jun. 2022. doi:10.3389/fimmu.2022.927153

Ensayos clínicos para pacientes con cáncer de la sangre

Cada nuevo medicamento para el cáncer pasa por una serie de estudios de investigación cuidadosamente controlados antes de llegar a formar parte del tratamiento estándar. Estos estudios de investigación, denominados “ensayos clínicos”, sirven para buscar mejores maneras de atender y tratar a las personas que tienen cáncer. En los Estados Unidos, la FDA exige que todos los medicamentos y demás tratamientos nuevos sean probados en ensayos clínicos antes de que se aprueben para su uso. En cualquier momento dado, hay miles de ensayos clínicos en curso sobre el cáncer. Los médicos e investigadores siempre están buscando nuevas y mejores formas de tratar el cáncer.

Los investigadores utilizan los ensayos clínicos sobre el cáncer con el fin de estudiar nuevas formas de:

- Tratar un cáncer con
 - Un medicamento nuevo
 - Un medicamento que ya ha sido aprobado, pero para tratar un tipo distinto de cáncer
 - Una nueva combinación de medicamentos
 - Una nueva manera de administrar un medicamento (por vía oral, por vía intravenosa, etc.)
- Prevenir o manejar las complicaciones del tratamiento
- Manejar los signos o síntomas del cáncer y aliviar los efectos secundarios del tratamiento
- Detectar y diagnosticar el cáncer
- Evitar que el cáncer reaparezca (recurra) después del tratamiento
- Manejar los efectos secundarios a largo plazo

Al participar en un ensayo clínico, los pacientes pueden acudir a médicos expertos en la enfermedad que padecen, tener acceso a terapias nuevas de vanguardia, así como brindar información que sea de ayuda para futuros pacientes. Los tratamientos y la información con que contamos hoy en día se deben, en gran medida, a los pacientes que están dispuestos a participar en ensayos clínicos. Toda persona con cáncer de la sangre que esté interesada en participar en un ensayo clínico debería consultar con su hematólogo-oncólogo para averiguar si esta sería una opción adecuada. Durante esta conversación podría ser útil:

- Tener una lista de preguntas que puede hacer sobre los riesgos y beneficios de cada ensayo clínico que le corresponda (visite www.LLS.org/preguntas para obtener guías con listas de preguntas sugeridas)
- Pedir a un familiar o amigo que lo acompañe a su consulta con el médico para brindarle apoyo y tomar notas

Puede ser difícil entender los ensayos clínicos y orientarse en ellos, pero la Sociedad de Lucha contra la Leucemia y el Linfoma está aquí para ayudarlo. Los pacientes pediátricos y adultos y sus cuidadores pueden consultar con enfermeros orientadores especializados que los ayudarán a buscar posibles opciones de

ensayos clínicos, superar las barreras a la inscripción y brindarles asistencia durante todo el proceso de ellos. Nuestros **enfermeros orientadores para ensayos clínicos** son enfermeros titulados que son expertos en los cánceres de la sangre en pacientes adultos y pediátricos, así como en los ensayos clínicos. El enfermero orientador con quien consulta:

- Hablará con usted sobre sus metas de tratamiento
- Lo ayudará a entender el proceso de los ensayos clínicos, incluyendo sus derechos como paciente
- Le pedirá que ofrezca detalles correspondientes a su diagnóstico (tales como sus tratamientos previos, las respuestas que presentó a ellos y el perfil genético del cáncer en su caso), su estado de salud actual y sus antecedentes médicos, ya que estos factores podrían afectar si le es posible participar en ciertos ensayos clínicos
- Lo ayudará a entender cómo ciertos factores podrían afectar sus opciones de ensayos clínicos (por ejemplo, su situación económica, la cobertura de su seguro médico, su red de apoyo y sus posibilidades y predisposición para viajar largas distancias)
- Lo guiará y ayudará en cuanto a sus esfuerzos por buscar e inscribirse en un ensayo clínico, lo que incluye facilitarle la comunicación con los centros de estudio
- Lo ayudará a enfrentar cualquier problema que pudiera surgir cuando se inscriba en un ensayo clínico
- Le brindará apoyo durante todo el proceso del ensayo clínico

Llame a un especialista en información de LLS al (800) 955- 4572 o visite www.LLS.org/ensayos para obtener más información sobre los ensayos clínicos y el Centro de Apoyo para Ensayos Clínicos de LLS.

Además, visite www.LLS.org/materiales para consultar la publicación titulada *Los ensayos clínicos para el cáncer de la sangre*.

La relación entre el trasplante de células madre hematopoyéticas y la terapia de células CAR-T.

Ambos de estos enfoques de tratamiento tienen el potencial de inducir remisiones profundas a largo plazo en muchos pacientes con cáncer de la sangre. Cada uno presenta sus propias ventajas y posibles desventajas.

El autotrasplante permite el rescate de células madre tras la administración de quimioterapia de dosis altas a personas con mieloma múltiple, linfoma recurrente y otras afecciones. En cambio, en el alotrasplante de células madre se emplea el efecto injerto contra tumor (resultado de la transferencia de células inmunitarias del donante) además de quimioterapia en dosis altas. Este enfoque ha tenido éxito en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda, algunos tipos de linfoma no Hodgkin y otros tipos de cáncer de la sangre, como la leucemia mieloide aguda y el síndrome mielodisplásico. El desarrollo y el éxito de la terapia CAR-T en estudios clínicos han cuestionado el uso del estándar de atención, basado en trasplantes, en casos de recaída y refractarios de linfoma no Hodgkin de células B y mieloma múltiple.

Terapia de células T con receptor de antígeno quimérico (CAR-T)

En ensayos clínicos recientes y en curso se ha estado examinando la relación entre el trasplante de células madre hematopoyéticas y la terapia de células CAR-T. La determinación de si estos enfoques se complementan o compiten entre sí depende de las características de la enfermedad y del paciente, y requiere un enfoque individualizado por parte del equipo encargado del tratamiento.

Hay ensayos clínicos en curso para investigar cómo se puede emplear la terapia de células CAR-T en una o más de estas opciones de tratamiento:

- Como punto de llegada o “puente” para el alotrasplante de células madre, a fin de inducir una remisión profunda en los pacientes y posiblemente aumentar la probabilidad de éxito del trasplante (por ejemplo, en pacientes con leucemia linfoblástica aguda de células B en recaída o refractaria)
- Como posible alternativa de tratamiento al alotrasplante de células madre en pacientes con enfermedad activa, progresiva o refractaria (por ejemplo, mieloma múltiple en recaída o refractario)
- Como enfoque de tratamiento para casos de cáncer de células B en recaída cuando el alotrasplante de células madre no da resultado (por ejemplo, en pacientes con leucemia linfoblástica aguda de células B en recaída)

Si desea obtener más información, visite

www.LLS.org/materiales para consultar la publicación de LLS titulada *Trasplantes de células madre sanguíneas y de la médula ósea*.

Posibles efectos secundarios de la terapia CAR-T

Si bien muchos pacientes han informado que solo presentaron efectos secundarios de leves a moderados con el uso de esta terapia, en algunos casos la misma está asociada a efectos secundarios serios. Antes de empezar cualquier tipo de tratamiento, es importante que hable con su médico sobre sus posibles efectos secundarios.

La mayoría de los efectos secundarios ocasionados por esta terapia se resuelven solos o pueden manejarse con tratamiento adecuado. Todos los centros de tratamiento con certificación para administrar células CAR-T emplean estrategias basadas en la evidencia para reducir al mínimo y tratar estos efectos secundarios. En las siguientes secciones se describe en detalle cada uno de ellos.

Síndrome de liberación de citocinas (CRS, en inglés). Este efecto secundario posiblemente serio se asocia frecuentemente a la terapia de células CAR-T. Las citocinas (mensajeros proteicos que ayudan a las células T a llevar a cabo sus funciones) se producen cuando las células CAR-T se multiplican y matan las células cancerosas. Las células CAR-T se activan rápidamente cuando encuentran el antígeno objetivo. 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. Es lo que se conoce como “síndrome de liberación de citocinas”.

Entre los signos y síntomas comunes de este síndrome pueden incluirse:

- Fiebre
- Fatiga
- Dolor de cabeza
- Hipotensión (presión arterial baja), que puede causar visión borrosa, sensación de mareos o vahídos, y desmayos
- Hipoxia (falta de oxígeno en los tejidos), que puede causar síntomas como confusión, inquietud, dificultad para respirar, frecuencia cardíaca rápida y piel azulada
- Taquicardia (frecuencia cardíaca anormalmente rápida), que puede causar falta de aliento, dolor en el pecho, palpitaciones cardíacas, mareos, vahídos y desmayos
- Escalofríos

Entre los síntomas más serios del síndrome de liberación de citocinas se incluyen:

- Extravasación capilar (cuando líquido y proteínas se escapan de los vasos sanguíneos pequeños y fluyen a los tejidos circundantes, lo que ocasiona una presión arterial peligrosamente baja y dificultad para respirar)
- Paro cardíaco (cuando el corazón deja de funcionar)
- Arritmia cardíaca (latido anormal del corazón)
- Insuficiencia cardíaca
- Encefalopatía (presencia de daño o enfermedad que altera el funcionamiento o la estructura del cerebro)
- Linfohistiocitosis hemofagocítica con síndrome de activación macrofágica (HLH/MAS, en inglés), que es un trastorno inmunitario potencialmente mortal. La linfohistiocitosis hemofagocítica es una afección que ocurre cuando las células T y las células asesinas naturales se sobreactivan y causan un exceso de inflamación. El síndrome de activación macrofágica es una enfermedad en la que el sistema inmunitario funciona en exceso, lo que provoca inflamación.
- Insuficiencia renal (funcionamiento deficiente de los riñones)
- Escasa oxigenación de los pulmones
- Insuficiencia multiorgánica

Los profesionales médicos que atienden a los pacientes que reciben terapia de células CAR-T han sido capacitados para reconocer y tratar los signos y síntomas del síndrome de liberación de citocinas.

Terapia de células T con receptor de antígeno quimérico (CAR-T)

Los pacientes con casos graves del síndrome de liberación de citocinas podrían necesitar tratamiento intensivo. Aunque la mayoría de los signos y síntomas son reversibles, este síndrome puede poner en peligro la vida.

Los médicos utilizan un sistema de clasificación para asignar a los casos del síndrome de liberación de citocinas un nivel de 1 (leve) a 4 (grave), lo que ayuda a tomar decisiones sobre el tratamiento. Según el nivel del síndrome, es posible que el paciente solo necesite recibir atención de apoyo (paliativa), con medicamentos para disminuir la fiebre y líquidos intravenosos (IV). En ciertos casos, se podría necesitar una intervención inmediata con una terapia inmunodepresora dirigida a citocinas, sola o combinada con corticoesteroides, para reducir los síntomas del síndrome.

Los investigadores han descubierto que se expresan niveles elevados de IL-6 (y otras citocinas) en los pacientes que presentan las reacciones más intensas. Estas sustancias son segregadas por las células T y otras células inmunitarias que son 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. En investigaciones recientes se ha demostrado que los efectos del síndrome de liberación de citocinas pueden aliviarse por medio de la infusión intravenosa del anticuerpo monoclonal tocilizumab (Actemra®), que inhibe al receptor de IL-6 y reduce la inflamación sin afectar la eficacia de los productos de células CAR-T aprobados por la FDA.

Si los signos o síntomas de un caso grave del síndrome de liberación de citocinas no mejoran con el tocilizumab solo, o si empeoran, generalmente se emplean corticoesteroides intravenosos (como dexametasona y metilprednisolona) junto con el tocilizumab para contrarrestarlo. No se sabe si las dosis altas de corticoesteroides afectan la capacidad de las células CAR-T para destruir las células cancerosas, pero se han logrado remisiones duraderas en pacientes que han recibido corticoesteroides. Cuando este síndrome amenaza la vida, el uso de corticoesteroides podría ser la única manera de evitar que empeoren los síntomas.

El síndrome de liberación de citocinas puede presentarse en un plazo de 1 a 21 días después de la infusión de las células CAR-T, según el estado del paciente y el producto empleado. La duración de este síndrome varía y depende de varios factores, entre ellos el tipo de intervención que se emplea para manejarlo.

Síndrome de neurotoxicidad asociado a células inmunoefectoras (ICANS, en inglés). No se entiende plenamente la relación entre el síndrome de liberación de citocinas y los síntomas neurológicos. La frecuencia, gravedad y naturaleza de la toxicidad neurológica varían entre los productos de células CAR-T. Esto podría deberse a diferencias en los productos o a la cantidad relativamente pequeña de pacientes evaluados, o bien a ambos factores. Los efectos de este síndrome neurológico se han observado en pacientes sometidos a tratamiento con células CAR-T para los siguientes tipos de cáncer de la sangre: leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, linfoma difuso de células B grandes, linfoma no Hodgkin de células B y mieloma múltiple. Entre los signos y síntomas comunes de este síndrome

se incluyen trastornos del lenguaje (afasia), confusión, delirio, fasciculaciones musculares involuntarias, alucinaciones o estupor. También se han registrado casos de convulsiones. Estos signos y síntomas a veces pueden ser sutiles. Por consiguiente, con frecuencia se les pide a los pacientes que completen una serie de evaluaciones durante su tratamiento para comprobar que no presentan ninguna toxicidad neurológica. Esto podría consistir en pedir que escriban una oración, que digan la fecha o que realicen otras tareas simples para demostrar la ausencia de síntomas neurológicos.

No queda claro cuál es la causa subyacente del síndrome de neurotoxicidad asociado a células inmunoefectoras. Tampoco se sabe si la presencia de células CAR-T en el sistema nervioso central guarda relación ya sea con la aparición o la gravedad de la neurotoxicidad. La causa de la neurotoxicidad es objeto de intensa investigación.

La neurotoxicidad es reversible en la mayoría de los casos, y los signos y síntomas suelen resolverse en el transcurso de varios días sin intervención alguna ni efectos evidentes a largo plazo. No obstante, las complicaciones neurológicas de la terapia de células CAR-T pueden ser potencialmente mortales. Se han registrado eventos neurológicos nocivos. El más común es el edema cerebral (hinchazón del cerebro); sin embargo, también son posibles otras complicaciones neurológicas. Además, han ocurrido muertes.

Algunos síntomas de toxicidad neurológica pueden tratarse con medicamentos antiepilépticos, corticoesteroides o ambos. Algunos pacientes pueden recibir medicamentos antiepilépticos, tal como el levetiracetam (Keppra®, Keppra® XR, Spritam®), como medida profiláctica (preventiva) antes de la terapia de células CAR-T. A veces se puede hacer una punción lumbar (un procedimiento que suele emplearse para extraer una muestra de líquido cefalorraquídeo para pruebas) a fin de aliviar la presión de la hinchazón cerebral causada por el síndrome de neurotoxicidad asociado a células inmunoefectoras. La terapia de células CAR-T es nueva, y se necesitan muchas más investigaciones para comprender los mecanismos de acción, el manejo de los síntomas y los factores de riesgo correspondientes al síndrome.

En el caso de pacientes con síndrome de liberación de citocinas y síndrome de neurotoxicidad asociado a células inmunoefectoras cuyo estado sigue empeorando durante el tratamiento con tocilizumab y corticosteroides, se puede emplear siltuximab (otro anticuerpo monoclonal que se une a IL-6). Una segunda alternativa es la anakinra, un medicamento que bloquea los receptores de interleucina-1 (IL-1) que se emplea en el tratamiento de muchas afecciones inflamatorias. Este medicamento ha demostrado resultados prometedores en estudios para el tratamiento de estos síndromes cuando no responden a los corticoesteroides ni al tocilizumab.

Síndrome de lisis tumoral (TLS, en inglés). Este síndrome es un conjunto de complicaciones metabólicas que pueden presentarse debido a la descomposición de las células cancerosas que mueren. Generalmente ocurre al inicio de algunos tipos de tratamiento contra el cáncer. Sin embargo, puede aparecer en

Terapia de células T con receptor de antígeno quimérico (CAR-T)

cualquier momento, hasta un mes o más después de iniciar la terapia de células CAR-T. El síndrome de lisis tumoral puede causar daño a ciertos órganos, tales como los riñones, y puede ser una complicación potencialmente mortal de cualquier tratamiento que conlleve la descomposición de las células cancerosas. La terapia de apoyo estándar que sirve para manejarlo incluye la hidratación (con agua y otros líquidos) y el uso de los medicamentos alopurinol (Zyloprim®, Aloprim®) y rasburicasa (Elitek®). Estos dos medicamentos controlan los niveles de ácido úrico en el cuerpo.

Anafilaxia (reacción alérgica potencialmente mortal). Existe la posibilidad de que la terapia de células CAR-T provoque en el paciente una intensa respuesta inmunitaria, denominada reacción anafiláctica, contra el receptor de antígeno quimérico (CAR) en sí. Entre los signos y síntomas asociados a la anafilaxia se incluyen urticaria, hinchazón facial, presión arterial baja y disnea (dificultad respiratoria). Se han registrado casos de anafilaxia aguda relacionados con la administración de células CAR-T. Es crucial que los pacientes que presentan este efecto secundario potencialmente mortal reciban tratamiento inmediato y seguimiento minucioso.

Aplasia de células B. Las terapias de células CAR-T que se dirigen a los antígenos localizados en la superficie de las células B destruyen no solo las células B cancerosas, sino también las normales. Por eso, la aplasia de células B (una deficiencia o ausencia de células B sanas) es un resultado previsto del tratamiento exitoso con células CAR-T dirigidas a CD19 y ha servido como indicador útil de su actividad continua. Este efecto también disminuye la capacidad del cuerpo de producir anticuerpos que lo protejan contra las infecciones. Se puede dar una terapia de reemplazo de inmunoglobulinas por vía intravenosa o subcutánea para prevenir las infecciones, especialmente en pacientes que presentan infecciones repetidas o graves. Se ha observado el agotamiento (reducción de la cantidad) de las células B en casi todos los pacientes tratados con células CAR-T dirigidas a CD19. Según la configuración de las células CAR-T, este efecto secundario puede durar de meses a años. Es necesario realizar un análisis de los datos de seguimiento a largo plazo de los pacientes para evaluar los efectos tardíos de la aplasia de células B.

Infecciones. Además de la deficiencia (aplasia) de células B sanas, puede haber citopenias durante períodos prolongados en algunos pacientes que reciben una terapia de células CAR-T (se observan en del 20% al 40% de los casos). Esta afección se produce cuando el paciente tiene un nivel bajo de glóbulos blancos, glóbulos rojos o plaquetas. Una citopenia puede ocasionar infecciones graves por bacterias, virus u hongos. Además, pueden presentarse infecciones oportunistas (infecciones que suceden debido a una circunstancia única, tal como el debilitamiento del sistema inmunitario). Las infecciones más comunes que se presentan en los tres meses posteriores a la infusión de células CAR-T son las de las vías respiratorias superiores e inferiores.

Como medida de precaución tras la terapia de células CAR-T, en función de si se ve una recuperación en cuanto a los niveles de células sanguíneas, la mayoría de los pacientes seguirán recibiendo una terapia antimicrobiana profiláctica (tratamiento que tiene el objetivo de prevenir las infecciones).

Aparición de un segundo cáncer. La FDA ha emitido una advertencia de que las terapias de células CAR-T pueden conllevar un riesgo de que aparezca un segundo cáncer (de la sangre en la mayoría de los casos), lo que exige a los fabricantes de medicamentos que incluyan un recuadro de advertencia en la información de prescripción de su producto. En estudios de investigación en curso se ha hallado que el riesgo de un segundo cáncer parece ser bajo, pero es necesario continuar investigando. Su plan de tratamiento debe incluir el seguimiento de por vida para buscar signos de un segundo cáncer. Pida más información a su médico.

Inmunizaciones

Ya que la terapia de células CAR-T es un enfoque de tratamiento relativamente nuevo, todavía queda mucho por aprender sobre el uso de vacunas en los pacientes que la reciben. Los expertos consideran que la vacunación tras la terapia de células CAR-T es una parte importante del plan de seguimiento a largo plazo.

En general, se debe vacunar a los pacientes que están en remisión y que no requieren más quimioterapia ni un trasplante de células madre. Se debe considerar la posibilidad de aplicarles vacunas “muertas” (inactivadas) a los seis meses después de la infusión de células CAR-T, y las “vivas”, a un año. También se recomienda la aplicación de las vacunas actuales contra la COVID-19 y la gripe. Los pacientes deben consultar con sus médicos y seguir el esquema de vacunación que les recomienden.

Terapia de células CAR-T en pacientes pediátricos y adolescentes

El tisagenlecleucel (Kymriah®) está aprobado para el tratamiento de pacientes pediátricos y adolescentes con leucemia linfoblástica aguda de precursores de células B. El paciente, su familia y el equipo de profesionales médicos deben conversar sobre cuál es el mejor enfoque de tratamiento según el caso. El tratamiento con la terapia de células CAR-T puede ser diferente en el caso de los niños que en el de los adultos. Algunos pacientes podrían someterse a seguimiento tras la terapia de células CAR-T, mientras que otros podrían continuar con tratamiento como preparación para un trasplante de células madre.

En el caso de los pacientes pediátricos y adultos jóvenes que cumplen los criterios de un ensayo clínico, el proceso de inscripción suele ser mucho más lento que en el de los adultos. Esto se debe a la necesidad de demostrar que el medicamento es seguro y tolerable en adultos antes de que pueda evaluarse en pacientes más jóvenes.

Asuntos financieros

La terapia de células CAR-T es un tratamiento costoso que tal vez no esté totalmente cubierto por el seguro médico. Medicare la cubre en pacientes que reúnen los requisitos, y Medicaid también (pero solo en ciertos estados). Aun cuando los planes de salud cubran el tratamiento, los pacientes podrían tener gastos considerables de su bolsillo por ausentarse del trabajo, transporte, alojamiento, cuidadores, comidas y cuidado infantil. Los pacientes pueden hablar con el equipo de profesionales médicos si tienen alguna inquietud acerca de su capacidad para costear la terapia de células CAR-T. Algún miembro del equipo podría brindar información y sugerir recursos que sean de ayuda. Algunos centros también ofrecen los servicios de un coordinador financiero. Esta persona puede ayudar a los pacientes a entender qué beneficios cubre su seguro médico y a comunicarse con la compañía de seguros si es necesario. Los pacientes también pueden pedir remisiones a organizaciones que puedan ayudarlos a buscar asistencia.

Según el plan de tratamiento o el protocolo del ensayo clínico, la atención podría brindarse en un hospital o bien en un centro de tratamiento ambulatorio que cuente con profesionales médicos con experiencia en la administración de inmunoterapias celulares.

Podría exigirse que los pacientes se internen en el centro o que planeen alojarse cerca de él antes, durante o después del tratamiento. A veces se les exige que confirmen que cuentan con un cuidador. Si al paciente le preocupa que tal vez no pueda conseguir un cuidador, los profesionales médicos encargados de su atención pueden ayudarlo a identificar cuidadores adecuados en su red de apoyo.

Además de las facturas médicas, tanto los pacientes como sus cuidadores tal vez deban tener planeado tomarse licencia del trabajo. Conforme a la Ley de Ausencia Familiar y Médica, tanto los pacientes como los cuidadores podrían reunir los requisitos para tomarse licencia sin sueldo, pero con protección del empleo y la continuación de la cobertura de su seguro médico grupal. Los pacientes y cuidadores deberían comunicarse con el departamento de recursos humanos de su empleador para averiguar si reúnen los requisitos correspondientes a esta ley.

Puede llamar a un especialista en información de LLS al (800) 955-4572 para obtener información sobre programas de asistencia económica. Si desea obtener más información y recursos para afrontar los aspectos económicos de la atención médica para el cáncer, visite www.LLS.org/materiales para consultar la publicación gratuita de LLS titulada *El cáncer y sus finanzas*.

Atención de seguimiento

Algunos pacientes reciben la terapia de células CAR-T en un centro distinto de aquel en el que reciben su tratamiento inicial contra el cáncer. En este caso, es importante que el oncólogo encargado de la terapia de células CAR-T se comunique

y se mantenga en contacto con el hematólogo-oncólogo principal del paciente, a fin de que haya una coordinación adecuada de su atención. Las citas de seguimiento tras la terapia CAR-T incluyen análisis de laboratorio, atención de apoyo y posiblemente pruebas de imagenología, tales como radiografías, estudios de tomografía computarizada y resonancias magnéticas (CT y MRI, en inglés), etc. El hematólogo-oncólogo local que atiende al paciente debería seguir realizándole chequeos oncológicos. Conviene que los pacientes pidan a sus cuidadores que los acompañen a estas citas médicas, ya que son quienes han estado a su lado a lo largo del proceso del tratamiento y así podrían ser los primeros en notar cualquier cambio o efecto secundario que pudiera presentarse.

La mayoría de los pacientes que recibieron tratamiento con células CAR-T han sido seguidos por un período relativamente corto. Sin embargo, los datos sobre las respuestas a la terapia (incluyendo la duración de la respuesta) se están informando a un ritmo rápido. Los investigadores podrán predecir mejor la duración de las respuestas al tratamiento después de que a los pacientes se les haya hecho un seguimiento durante períodos más largos. Los pacientes que han recibido tratamiento con células CAR-T se enfrentan a la posibilidad de padecer efectos a largo plazo y tardíos parecidos a los de las terapias tradicionales para el cáncer. Es de especial importancia que reciban seguimiento ante los posibles efectos tardíos relacionados con la fertilidad y el sistema endocrino.

Es crucial que los pacientes pediátricos, adultos jóvenes y adultos estén inscritos en ensayos clínicos de la terapia CAR-T. Realizar estudios de mayor tamaño, evaluados durante períodos más largos, ayudará a que los investigadores entiendan mejor los resultados de este tipo de terapia. También les servirá para mejorar los tratamientos y aprender cómo prevenir y manejar mejor los efectos secundarios.

Visite www.LLS.org/manual-del-sobreviviente para consultar la publicación titulada *Cómo orientarse en la vida durante y después de un diagnóstico de cáncer de la sangre* (hay versiones distintas para los niños y adolescentes, los adultos jóvenes y los adultos).

Resultados, limitaciones y futuro de la terapia de células CAR-T

Resultados y evaluación a largo plazo. Los ensayos clínicos de la terapia CAR-T han dado resultados impresionantes en cuanto a los desenlaces clínicos iniciales de los pacientes con cáncer de la sangre. En algunos estudios, hasta el 90 por ciento de los niños y adultos con leucemia linfoblástica aguda de células B, que había reaparecido varias veces o que no había respondido a las terapias estándar, lograron una remisión después de recibir la terapia de células CAR-T. Si bien hace poco desde que la FDA aprobó algunas de estas terapias, se estudiaron durante muchos años en ensayos clínicos antes de su aprobación.

Terapia de células T con receptor de antígeno quimérico (CAR-T)

Los datos provenientes de investigaciones de resultados a largo plazo tras la terapia de células CAR-T indican que las dirigidas al CD19 pueden inducir remisiones prolongadas en pacientes con neoplasias malignas de células B, a diferencia de las remisiones que inducen las dirigidas al antígeno de maduración de células B (BCMA, en inglés), que suelen ser más breves. Además, ciertos factores de los pacientes y de las enfermedades están asociados al logro de remisiones duraderas luego de recibir la terapia. Estos factores se enumeran en el recuadro que se incluye a continuación.

Limitaciones de la terapia de células CAR-T. Si bien se han logrado excelentes resultados clínicos, existen algunas desventajas de este tipo de terapia. Los productos se generan a partir de las células T del propio paciente (autólogas), lo que exige un amplio y costoso proceso de extracción y producción. El tiempo transcurrido entre la aféresis (cuando se extraen las células T del paciente) y la infusión intravenosa de las células modificadas al paciente es lo que se denomina “vein-to-vein time”, en inglés. En la actualidad, el plazo necesario para la producción y el control de calidad de todo producto CAR-T aprobado por la FDA es de tres a cinco semanas antes de ponerlo a disponibilidad de los pacientes. Esta demora puede ser problemática en el caso de pacientes con ciertas enfermedades, como leucemia aguda, que pueden progresar antes de que el tratamiento autólogo de células CAR-T esté listo para su uso.

Factores asociados a remisiones duraderas tras la terapia de células CAR-T

• Profundidad de la respuesta

- Los pacientes con remisiones iniciales más profundas tienen más probabilidades de lograr respuestas a largo plazo; sin embargo, puede haber una recaída de la enfermedad incluso después de una remisión profunda con estado negativo de enfermedad residual medible (MRD, en inglés).

• Tipo de cáncer de la sangre

- Los pacientes con linfoma de células B tienen menos probabilidades de lograr una respuesta completa, pero más probabilidades de lograr una remisión sostenida una vez alcanzada dicha respuesta.
- Los pacientes con leucemia linfoblástica aguda de células B o mieloma tienen más probabilidades de lograr una respuesta completa, si bien tienen menos probabilidades de lograr una remisión sostenida.

• Carga tumoral/extensión de la enfermedad y su ubicación

- Los pacientes con una menor extensión de la enfermedad o carga tumoral tienen más probabilidades de lograr una respuesta profunda.
- La afectación extramedular (fuera de la médula ósea) está asociada a una menor tasa de respuesta.

• Quimioterapia de linfodepleción*

- Los pacientes que reciben una quimioterapia de linfodepleción tienen mejores respuestas.
- Hay estudios en curso para determinar el régimen quimioterapéutico y la estrategia de dosificación más efectivos, pero el régimen de mayor uso es la combinación de fludarabina y ciclofosfamida.

• Niveles de células CAR-T tras la infusión intravenosa

- Los mayores niveles de células CAR-T suelen estar asociados a una mejor respuesta inicial y remisiones duraderas.

*La quimioterapia de linfodepleción sirve para reducir el número de linfocitos circulantes del paciente a fin de crear espacio para las células CAR-T.

Fuente: adaptada de Cappell KM, Kochenderfer JN. Long-term outcomes following CAR T cell therapy: what we know so far. *Nat Rev Clin Oncol.* 2023;20(6):359-371 doi:10.1038/s41571-023-00754-1

El futuro de la terapia de células CAR-T. Los investigadores han empezado a considerar el uso de células inmunitarias de otras fuentes para producir las terapias de células CAR-T, a fin de posiblemente resolver algunas de las limitaciones actuales de este tipo de terapia. Pueden emplearse células T extraídas de donantes sanos o de unidades de sangre de cordón umbilical para producir células CAR-T alogénicas “listas para su uso”.

El enfoque alogénico tiene muchas posibles ventajas, entre ellas menores costos. La reducción de costos se debe a la implementación de procesos industriales. Una gran cantidad de células CAR-T producidas a partir de un mismo donante puede estar inmediatamente disponible para el tratamiento de pacientes con cáncer.

Este enfoque lo procuran varias empresas productoras y está en fase de estudio en ensayos clínicos para el tratamiento de neoplasias hematológicas, entre ellas la leucemia linfoblástica aguda de células B, la leucemia mieloide aguda, el linfoma no Hodgkin y el mieloma.

Los pacientes y sus cuidadores pueden consultar con **enfermeros orientadores para ensayos clínicos** quienes los ayudarán a buscar ensayos clínicos y los asistirán personalmente durante todo el proceso de ellos.

Llame a un especialista en información de LLS al (800) 955-4572 o visite www.LLS.org/ensayos para obtener más información sobre los ensayos clínicos y el Centro de Apoyo para Ensayos Clínicos de LLS.

Terapia de células T con receptor de antígeno quimérico (CAR-T)

Tabla 2. Tratamientos con la terapia de células T-CAR

El prospecto del envase o la información completa de prescripción de cada medicamento está disponible en Internet.

Nombre genérico (nombre de marca) Fecha de aprobación Administración Descripción	Tipos de cáncer y casos para los cuales el medicamento está aprobado *Al final de la tabla se incluyen las traducciones completas de las siglas en inglés
Axicabtagén ciloleucel (Yescarta®) 2017 Intravenosa Es una inmunoterapia autóloga de células T modificadas genéticamente dirigida a CD19.	<ul style="list-style-type: none"> • Casos de recaída y refractarios de LBCL en adultos, incluyendo DLBCL NOS; PMLBCL; BCL de alto grado; DLBCL que surge de un FL • Casos de recaída y refractarios de FL en adultos
Brexucabtagén autoleucel (Tecartus®) 2020 Intravenosa Es una inmunoterapia autóloga de células T modificadas genéticamente dirigida a CD19.	<ul style="list-style-type: none"> • Casos de recaída y refractarios de MCL en adultos • Casos de recaída y refractarios de B-ALL en adultos
Ciltacabtagén autoleucel (Carvykti®) 2022 Intravenosa Es una inmunoterapia autóloga de células T modificadas genéticamente dirigida a BCMA.	Casos de recaída y refractarios de MM en adultos
Idecabtagén vicleucel (Abecma®) 2021 Intravenosa Es una inmunoterapia autóloga de células T modificadas genéticamente dirigida a BCMA.	Casos de recaída y refractarios de MM en adultos
Lisocabtagén maraleucel (Breyanzi®) 2021 Intravenosa Es una inmunoterapia autóloga de células T modificadas genéticamente dirigida a CD19.	<ul style="list-style-type: none"> • Casos de recaída y refractarios de LBCL en adultos, incluyendo DLBCL NOS (lo que incluye DLBCL que surge de un linfoma indolente), BCL de alto grado, PMLBCL y FL de grado 3B • Casos de recaída y refractarios de CLL o SLL en adultos • Casos de recaída y refractarios de FL en adultos • Casos de recaída y refractarios de MCL en adultos
Obecabtagén autoleucel (Aucatzyl®) 2024 Intravenosa Es una inmunoterapia autóloga de células T modificadas genéticamente dirigida a CD19.	Casos de recaída y refractarios de B-ALL en adultos
Tisagenlecleucel (Kymriah®) 2017 Intravenosa Es una inmunoterapia autóloga de células T modificadas genéticamente dirigida a CD19. Los pacientes tratados con tisagenlecleucel que necesitan recibir más tratamiento tras la terapia de células CAR-T deberán someterse a una prueba de detección del VIH (virus de inmunodeficiencia humana). Estos pacientes podrían dar un resultado positivo falso a dicha prueba debido al virus que se emplea en la producción de las células CAR-T. Conviene que hablen con el equipo de profesionales médicos encargados de su atención sobre cualquier inquietud o pregunta que tengan.	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes de hasta 25 años de edad con casos de recaída y refractarios de B-ALL • Casos de recaída y refractarios de LBCL en adultos, incluyendo aquellos con DLBCL NOS, BCL de alto grado y DLBCL que surge de un FL • Casos de recaída y refractarios de FL en adultos

*Siglas: B-ALL = leucemia linfoblástica aguda de precursores de células B; BCL = linfoma de células B; BCMA = antígeno de maduración de células B; CD19 = cúmulo de diferenciación 19; CLL = leucemia linfocítica crónica; DLBCL NOS = linfoma difuso de células B grandes, sin otra especificación; FL = linfoma folicular; LBCL = linfoma de células B grandes; MCL = linfoma de células del manto; MM = mieloma múltiple; PMLBCL = linfoma mediastínico primario de células B grandes; SLL = linfoma linfocítico de células pequeñas.

Terapia de células T con receptor de antígeno quimérico (CAR-T)

OBTENGA INFORMACIÓN Y APOYO

Ofrecemos una amplia variedad de información y servicios gratuitos para pacientes y familias afectados por los cánceres de la sangre.



Apoyo mutuo entre pares



Comunidad de LLS para pacientes



Sesiones de chat por Internet



Podcast



Webcasts y videos



Apoyo para cuidadores



Niños y adultos jóvenes



Publicaciones informativas



Programas locales



Defensa



Visite www.LLS.org/espanol o llame al **800-955-4572** para informarse sobre todo lo que ofrecemos.



Visite www.LLS.org para consultar información en inglés.

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

Agradecimientos

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

Marco Davila, MD, PhD

Vicepresidente principal y director adjunto de Investigación Traslacional
Departamento de Medicina
Centro Oncológico Integral Roswell Park
(Roswell Park Comprehensive Cancer Center)
Buffalo, NY



Se puede solicitar servicios de interpretación telefónica.

APOYO INDIVIDUAL

Especialistas en información

Nuestros especialistas en información sobre el cáncer de la sangre son trabajadores sociales y enfermeros altamente capacitados y especializados en oncología que brindan asistencia personalizada de forma gratuita a los pacientes, sus familias y los profesionales médicos. Ofrecen orientación durante el tratamiento del cáncer y los desafíos financieros y sociales correspondientes, y asimismo brindan información precisa y actualizada sobre las enfermedades, las opciones de tratamiento y los servicios de apoyo. Visite www.LLS.org/especialistas para usar el servicio de chat por Internet (en inglés) o llame al **800-955-4572**.

Enfermeros especializados en ensayos clínicos

Nuestros enfermeros orientadores para ensayos clínicos son enfermeros titulados especializados en los cánceres de la sangre que realizan búsquedas extensas de ensayos clínicos y asisten personalmente a los pacientes y sus familiares y cuidadores durante todo el proceso de los ensayos clínicos. Visite www.LLS.org/ensayos para informarse y llenar un formulario de derivación (remisión).

Dietistas registrados

Nuestros dietistas registrados se especializan en nutrición oncológica y ofrecen consultas gratuitas sobre la nutrición a los pacientes y sus familiares y cuidadores por teléfono. Visite www.LLSnutrition.org/consulta o llame al **877-467-1936** para programar una consulta.

¿Necesita asistencia económica? Llame al **877-557-2672** o visite www.LLS.org/asuntos-financieros para informarse sobre programas de apoyo económico.

APLICACIONES MÓVILES GRATUITAS



LLS Health Manager™

Lo ayuda a llevar un registro de los efectos secundarios, medicamentos, alimentos, hidratación, preguntas para el médico y más. La versión en español se llama Aplicación de Salud de LLS. Visite www.LLS.org/AplicacionSalud para descargarla.



LLS Coloring for Kids™

Permite que los niños (y adultos) expresen su creatividad y ofrece actividades que los ayudan a aprender acerca del cáncer de la sangre y su tratamiento. Visite www.LLS.org/ColoringApp (en inglés) para descargarla.

Ambas están disponibles en el App Store y Google Play.



Visite www.LLS.org/espanol o llame al **800-955-4572** para informarse sobre todo lo que ofrecemos.



Recursos adicionales

Servicios lingüísticos. Informe a los miembros del equipo médico si necesita servicios de interpretación o traducción porque el inglés no es su idioma principal, o si necesita otro tipo de asistencia, tal como un intérprete del lenguaje de señas. Estos servicios suelen estar disponibles sin costo.

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 para consultar el directorio (en inglés).

Información para los veteranos. Los veteranos que estuvieron expuestos a las siguientes sustancias químicas, en las situaciones mencionadas, podrían obtener ayuda del Departamento de Asuntos de los Veteranos de los Estados Unidos: el agente naranja durante un período de servicio en Vietnam; contaminantes aéreos e incineradores abiertos durante un período de servicio en Iraq, Afganistán y otras áreas del suroeste de Asia; agua contaminada en el campamento militar Lejeune entre el 1953 y el 1987; o radiación ionizante durante su servicio. Para obtener más información:

- Llame al (800) 749-8387
- Visite www.va.gov/disability/eligibility/hazardous-materials-exposure (en inglés)

Información para los bomberos. Los bomberos corren un riesgo mayor de presentar cáncer. Hay medidas que pueden tomar para reducir este riesgo. Visite www.LLS.org/FireFighters para obtener información y recursos (en inglés).

Programa de Salud 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 —o que vivían, trabajaban o estaban asistiendo a una escuela— en el área del desastre en la ciudad de Nueva York
- El personal de emergencia en el Pentágono y en Shanksville, PA

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 en www.cdc.gov/wtc/apply_es.html)

Salud mental. El cuidado de la salud mental tiene beneficios para los pacientes con cáncer. Busque asesoramiento médico si tiene dificultades para afrontar la situación. Para obtener más información, comuníquese con el Instituto Nacional de la Salud Mental (NIMH, en inglés):

- Llame al (866) 615-6464
- Visite www.nimh.nih.gov/health/topics/espanol

Si usted o su ser querido atraviesa una crisis de salud mental, llame al 988 para hablar con un profesional de la salud mental capacitado. El servicio de la Línea 988 de Prevención del Suicidio y Crisis es gratuito, confidencial y está disponible todo el tiempo. Para usar el servicio por mensaje de texto, envía la palabra AYUDA al 988.

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

El NCI, que forma parte de los Institutos Nacionales de la Salud, es un centro nacional de recursos informativos y educativos sobre todos los tipos de cáncer y sus tratamientos, entre ellos la terapia de células CAR-T.

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

La NCCN es una alianza sin fines de lucro de 33 centros oncológicos destacados del mundo que se dedica a la atención de pacientes, a la investigación y a la educación. Se esfuerza por mejorar la calidad, eficacia y eficiencia de la atención del

cáncer, de manera que los pacientes tengan la mejor calidad de vida posible. Por medio del liderazgo y los conocimientos de profesionales clínicos en sus instituciones miembro, NCCN desarrolla guías de práctica clínica adecuadas para el uso de pacientes, profesionales clínicos y otras personas encargadas de tomar decisiones en el ámbito de 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

- Aparicio C, Acebal C, González-Vallinas M. Current approaches to develop “off-the-shelf” chimeric antigen receptor (CAR)-T cells for cancer treatment: a systematic review. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2023;12:73. doi:10.1186/s40164-023-00435-w
- Cappell KM, Kochenderfer JN. Long-term outcomes following CAR T cell therapy: what we know so far. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2023;20(6):359-371. doi:10.1038/s41571-023-00754-1
- Dana Farber Editorial Team. Stem cell transplant and CAR T-cell therapy: when are they used for lymphoma and multiple myeloma? Dana Farber Cancer Institute. 10 jul. 2018. Actualizada el 8 dic. 2022. Consultada el 15 ago. 2023. <https://blog.dana-farber.org/insight/2023/03/stem-cell-transplant-and-car-t-cell-therapy-when-are-they-used-for-lymphoma-and-multiple-myeloma/>
- Depil S, Duchateau P, Grupp SA, Mufti G, Poirot L. ‘Off-the-shelf’ allogeneic CAR T cells: development and challenges. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2020;19(3):185-199. doi:10.1038/s41573-019-0051-2
- Gajra A, Zalenski A, Sannareddy A, et al. Barriers to chimeric antigen receptor T-Cell (CAR-T) therapies in clinical practice. *Pharmaceutical Medicine*. 2022;36(3):163-171. doi:10.1007/s40290-022-00428-w
- Geethakumari PR, Ramasamy DP, Dholaria B, et al. Balancing quality, cost, and access during delivery of newer cellular and immunotherapy treatments. *Current Hematologic Malignancy Reports*. 2021;16(4):345-356. doi:10.1007/s11899-021-00635-3
- Goldsmith SR, Ghobadi A, DiPersio JF. Hematopoietic cell transplantation and CAR T-cell therapy: complements or competitors? *Frontiers in Oncol*. 2020;10:608916. doi:10.3389/fonc.2020.608916
- Goldsmith SR, Ghobadi A, Dipersio JF, Hill B, Shadman M, Jain T. Chimeric antigen receptor T-cell therapy versus hematopoietic stem cell transplantation: an evolving perspective. *Transplantation and Cellular Therapy*. 2022;28(11):727-736. doi:10.1016/j.jtct.2022.07.015
- Hamilton MP, Sugio T, Noordenbos T, et al. Risk of second tumors and t-cell lymphoma after car t-cell therapy. *The New England Journal of Medicine*. 2024;390(22):2047-2060. doi:10.1056/NEJMoa2401361
- 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
- Hill JA, Seo SK. How I prevent infections in patients receiving CD19-targeted chimeric antigen receptor T cells for B-cell malignancies. *Blood*. 2020;136(8):925-935. doi:10.1182/blood.2019004000
- Kanate AS, Majhail N, DeFilipp Z, et al. Updated indications for immune effector cell therapy: 2023 guidelines from the American Society for Transplantation and Cellular Therapy [publicación en Internet previa a la imprea, 6 jul. 2023]. *Transplantation and Cellular Therapy*. 2023;29(10):594-597. doi:10.1016/j.jtct.2023.07.002
- Kenderian SS, Porter DL, Gill S. Chimeric antigen receptor T cells and hematopoietic cell transplantation: how not to put the CART before the horse. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2017 feb;23(2):235-246. doi: 10.1016/j.bbmt.2016.09.002
- Lamprecht M, Dansereau C. CAR T-cell therapy: update on the state of the science. *Clinical Journal of Oncology Nursing*. 2019;23(2):6-12. doi:10.1188/19.CJON.S1.6-12
- Martino M, Canale FA, Naso V, Porto G, Gerace D, Allegra A. Do CAR-T and allogeneic stem cell transplant both have a place in lymphoid neoplasms? *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(2):1045. Publicada el 5 ene. 2023. doi:10.3390/ijms24021045
- Robinson KM. Navigating the financial aspects of CAR T-cell therapy. WebMD. Revisión realizada el 26 jun. 2024. Consultada el 20 ago. 2023. <https://www.webmd.com/cancer/lymphoma/features/navigate-finances-car-t-cell-therapy>
- Morgan KK. Taking stock of CAR T-cell therapy. *Cancer Today*. 14 sep. 2022. Consultada el 13 ago. 2023 en <https://www.cancertodaymag.org/fall-2022/taking-stock-of-car-t-cell-therapy/>
- CAR T Cells: Engineering Patient’s Immune Cells to Treat Their Cancers*. National Cancer Institute. Actualizada el 10 may. 2022. Consultada el 13 ago. 2023. <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/research/car-t-cells>

Terapia de células T con receptor de antígeno quimérico (CAR-T)

NCCN Guidelines for Patients. 2022. Immunotherapy side effects: CAR T cell therapy. National Comprehensive Cancer Network. Consultada el 20 ago. 2023. <https://www.nccn.org/patients/guidelines/content/PDF/immunotherapy-se-car-tcell-patient.pdf>

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). 9 may. 2023. Management of immunotherapy-related toxicities. Versión 2.2023. National Comprehensive Cancer Network. Consultada el 20 ago. 2023. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/immunotherapy.pdf

Perez C, Gruber I, Arber C. Off-the-shelf allogeneic T cell therapies for cancer: opportunities and challenges using naturally occurring “universal” donor T cells. *Frontiers in Immunology*. 2020; 11:583716. Publicado el 11 nov. 2020. doi:10.3389/fimmu.2020.583716

Rubin R. Medicare to cover CAR T-cell therapies. *Journal of the American Medical Association*. 2019;322(12):1133. doi:10.1001/jama.2019.14752.

Sterner RC, Sterner RM. CAR-T cell therapy: current limitations and potential strategies. *Blood Cancer Journal*. 2021;11(4):69. Publicada el 6 abr. 2021. doi:10.1038/s41408-021-00459-7

Yáñez L, Alarcón A, Sánchez-Escamilla M, Perales MA. How I treat adverse effects of CAR-T cell therapy. *ESMO Open*. 2020;4(Suppl 4):e000746. doi:10.1136/esmoopen-2020-000746.

Zhang X, Zhu L, Zhang H, Chen S, Xiao Y. CAR-T cell therapy in hematological malignancies: current opportunities and challenges. *Frontiers in Immunology*. 2022;13:927153. Publicado el 10 jun. 2022. doi:10.3389/fimmu.2022.927153

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, en inglés) como un servicio público, entendiéndose que LLS no se dedica a prestar servicios médicos ni otros servicios profesionales. El personal de LLS revisa cuidadosamente el contenido para comprobar su exactitud y confirma que todas las opciones diagnósticas y terapéuticas se presentan de una manera razonable y balanceada, sin tendencia particular a favor de cualquier opción.

Esta publicación fue apoyada por: Autolus Therapeutics plc; Bristol Myers Squibb; Johnson & Johnson y Legend Biotech; Kite, una empresa de Gilead.



Especialistas en información: **800.955.4572**

La misión de la Sociedad de Lucha contra la Leucemia y el Linfoma (LLS, en inglés) es curar el cáncer de la sangre y mejorar la calidad de vida de todos los pacientes y sus familias. Infórmese en www.LLS.org/espanol.