

tiene previsto activar antes de finales de año otras cuatro investigaciones clínicas contra estos mismos tumores hematológicos, además de contra la leucemia linfoblástica aguda (LLA). Estos cánceres de la sangre son los más frecuentes y suponen el 10% de todos los tumores diagnosticados en España.

En el caso de la leucemia linfoblástica aguda, es el tumor más frecuente en niños. En general, es una enfermedad que, en población pediátrica, tiene muy buenos resultados con unas tasas de remisión completa de entorno al 90% y tasas de curación en torno al 70-80%. Sin embargo, los resultados en aquellos pacientes que no responden o recaen, son mucho peores con supervivencias a largo plazo no superiores al 20%. Son estos pacientes (el 10%) los que se benefician del tratamiento con CAR-T.

Por otro lado, el linfoma no Hodgkin difuso de célula grande es el tipo de linfoma más común en adultos con una incidencia anual de 7-8 casos por cada 100.000 personas/año. El tratamiento de elección para estos pacientes es la inmunoterapia (habitualmente Rituximab+CHOP) con buenos resultados: supervivencia libre de progresión a 3 años del 75% y supervivencia global a 3 años del 80% aproximadamente. Sin embargo, los pacientes en recaída o refractarios tienen un pronóstico peor, con tasas de respuesta completa del 8% y una mediana de supervivencia que no llega a los 5 meses en pacientes más allá de la segunda línea de tratamiento.

PRODUCTOS COMERCIALES En la actualidad, existen dos productos comerciales basados en la utilización de células CAR-T aprobados para este tipo de pacientes. El ensayo clínico ZUMA-1 dio la aprobación de Axicabtagene ciloleucel un CAR-T frente a CD19, en adultos con linfoma difuso de células grandes B o linfomas primarios de mediastino de célula grande B tras dos o más líneas de tratamiento. La última actualización de este ensayo publicada este año en *Lancet Oncology* mostró respuestas globales del 74% (respuestas completas del 54%) y una mediana de supervivencia hasta la fecha no alcanzada de 24 meses en el 51% de los pacientes. Por otro lado, el ensayo clínico Juliet ha llevado a la aprobación de Tisagenlecleucel para el tratamiento de linfoma no Hodgkin de células grandes B después de dos

líneas de tratamiento. Los resultados de este trabajo publicados este año en *New England Journal of Medicine* mostraron unas respuestas globales del 52% (40% de respuestas completas) con una media de supervivencia de 11 meses.

La terapia con CAR-T está irrumpiendo con fuerza además en otras neoplasias hematológicas. El uso de CAR-T frente al receptor de antígeno de maduración de célula B (BCMA) en el contexto del mieloma múltiple ha mostrado resultados muy prometedores para estos pacientes, aunque por el momento no hay ningún producto aprobado para su aplicación clínica. Por último, otras neoplasias hematológicas como el linfoma de Hodgkin o la leucemia mieloblástica aguda y algunas neoplasias sólidas también están iniciando ensayos clínicos con células CAR-T, aunque a día de hoy, los resultados clínicos son muy escasos.

EFFECTOS SECUNDARIOS Pero a pesar de su enorme eficacia, el tratamiento con células CAR-T también se asocia con posibles efectos secundarios que en algunas ocasiones debido a su severidad pueden incluso llevar a la muerte de los pacientes.

Uno de los más frecuentes es el síndrome de liberación de citocinas que aparece en la mayoría de pacientes. La terapia CAR-T es un tratamiento vivo y en su mecanismo de acción se incluye que al detectar el antígeno frente al que van dirigidos (CD19, BCMA...) estas células CAR-T se activan y expanden de manera exponencial para atacar el tumor. Esta expansión produce la liberación de múltiples citocinas al torrente sanguíneo que son la causa de este efecto adverso. La forma de presentación del síndrome de liberación de citocinas es muy variada y puede ir desde una fiebre alta hasta un fallo multiorgánico. Sin embargo, a día de hoy, tenemos fármacos para controlar este efecto secundario y en la mayoría de pacientes desaparece a los 3-4 días sin generar grandes problemas.

Otro efecto secundario importante asociado a estos fármacos es la toxicidad neurológica. La presentación de la toxicidad neurológica es muy variada y puede ir desde una simple cefalea hasta el edema cerebral. En la mayoría de pacientes, la neurotoxicidad va asociada al síndrome de liberación de citocinas y el tratamiento de éste lleva a la resolución de la toxicidad neurológica. ●

El especialista

Nuevo tratamiento para el cáncer



POR José Antonio Márquez Navarro

EN las últimas semanas hemos asistido a un bombardeo de noticias sobre un nuevo tratamiento para el cáncer: la terapia CAR-T, acrónimo en inglés de Receptor de Antígeno Quimérico de células T. La inmunoterapia frente al cáncer no es nueva. Se utiliza desde mediados de la década de los años 90 del siglo pasado y se vale de un tipo de proteína fabricada comercialmente (llamada anticuerpo monoclonal) frente a una proteína más o menos específica de la célula tumoral (llamada antígeno). CAR-T es una modalidad de terapia celular (basada no ya en sustancias inertes sino en células vivas) en la que nuestro propio sistema inmune es el que destruye las células tumorales.

Más en detalle, los linfocitos T (un tipo de glóbulos blancos) se activan tras reconocer un antígeno de la superficie de la célula tumoral y unirse a él, poniendo en marcha una serie de complejos mecanismos que llevan a su destrucción. Dado que nuestros linfocitos T de forma natural no son capaces de identificar a las células malignas, deben ser modificados para que expresen en su superficie un receptor frente al antígeno tumoral (receptor de antígeno quimérico). El proceso es muy laborioso: deben extraerse los linfocitos del paciente mediante un procedimiento llamado aféresis, insertar en ellos mediante un virus los genes que darán la orden de fabricar el nuevo receptor del linfocito, añadir otras moléculas necesarias para que sean más activos y perdurables en el tiempo, cultivar las células para conseguir la cantidad suficiente y finalmente infundirlas al paciente, previa administración de fármacos que eliminen otras células del sistema inmune innecesarias o responsables de efectos no deseados (tratamiento de acon-

dicionamiento).

Aunque fue en 2016 cuando se trató por primera vez en España a un paciente con terapia CAR-T, no ha sido hasta 2019 cuando ha comenzado su uso comercial.

El primer CAR-T aprobado en España ha sido tisagenlecleucel (Kymriah) para el tratamiento de pacientes pediátricos y adultos hasta 25 años con leucemia linfoblástica aguda de células B refractaria, en recaída post-trasplante, o en segunda recaída o posterior; y de pacientes adultos con linfoma difuso de células grandes B recaído/refractario tras dos o más líneas de tratamiento sistémico. Están en marcha numerosos ensayos en muchos otros tumores tanto hematológicos (mieloma, leucemia linfocítica crónica, leucemia mieloide aguda) como sólidos (melanoma, neuroblastoma y otros).

Es importante conocer que, aunque no se trate de quimio-

terapia, los efectos secundarios pueden ser importantes e incluso fatales. Los más frecuentes son los neurológicos (dolor de cabeza, temblor, alteración de la memoria, convulsiones, somnolencia), el llamado "síndrome de liberación de citoquinas" (fiebre, taquicardia, hipotensión, síntomas digestivos, disminución del oxígeno en sangre), citopenias (disminución de glóbulos blancos y plaquetas) y las infecciones.

Por todo ello es imprescindible la colaboración y coordinación entre muchos profesionales de varios servicios como Farmacia, Neurología, Radiodiagnóstico, la UCI y Hematología. Debe ser administrada en centros especializados y debidamente acreditados por las autoridades sanitarias.

Esta terapia puede lograr respuestas e incluso curaciones en casos de muy mal pronóstico, pero los resultados no siempre son buenos. La dificultad de encontrar una "diana" adecuada en el tumor para desarrollar un CAR-T efectivo, la rápida desaparición del CAR-T en sangre en algunos pacientes, la necesidad de un tratamiento previo que reduzca la "carga tumoral" al máximo previo a la infusión del CAR-T y la existencia de recaídas de la enfermedad a pesar de una buena respuesta inicial son algunos hechos que deben tenerse en cuenta.

La terapia CAR-T, de altísimo coste (superior a 300.000 euros por paciente), es considerada como un fármaco y está sujeta a una estricta regulación. Con el objetivo de organizar de forma planificada, equitativa, segura y eficiente la utilización de estos medicamentos en unas condiciones que garanticen los estándares de calidad, seguridad y eficacia se creó en 2018 el Plan de Abordaje de las Terapias Avanzadas del Sistema Nacional de Salud. Los retos que plantea la terapia CAR-T son de primer nivel: organizativos, de selección de los pacientes, de coordinación sanitaria y financieros. Solamente enfrentándonos en su conjunto conseguiremos que sea no solo eficaz sino sostenible y todos los pacientes que la necesiten puedan recibirla.

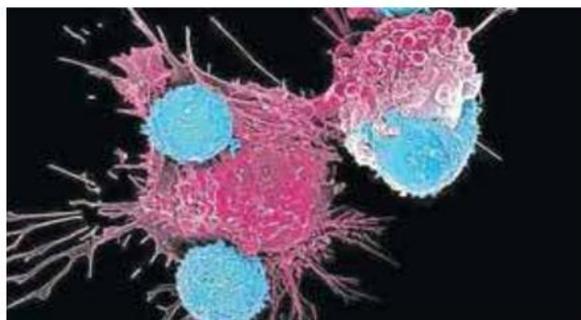
●Hematólogo de IMQ.

Presidente de Sección de Hematología de la Academia de Ciencias Médicas de Bilbao.

CAR-T es una modalidad de terapia celular (basada no ya en sustancias inertes sino en células vivas) en la que nuestro propio sistema inmune es el que destruye las células tumorales

La terapia CAR-T tiene un altísimo coste, superior a 300.000 euros por paciente, y al ser considerada como un fármaco está sujeta a una estricta regulación

Los retos que plantea la nueva terapia CAR-T son de primer nivel, desde organizativos, de selección de los pacientes, de coordinación sanitaria y financieros



La terapia está irrumpiendo con fuerza en algunos tipos de cáncer.