

Terapia de células T con receptores de antígenos quiméricos

N.º FS27-S de una serie que ofrece la información más reciente para pacientes, sus cuidadores y los profesionales médicos

Puntos clave

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

- La terapia de células T con receptores de antígenos quiméricos está asociada con efectos secundarios serios, algunos de los cuales pueden ser potencialmente mortales. Es crucial realizar un seguimiento minucioso del estado del paciente, después de la infusión de las células T modificadas, para disminuir el riesgo de efectos secundarios serios. La mayoría de los efectos secundarios asociados con esta terapia pueden manejarse con atención paliativa y medicación.

Introducción

La cirugía, la quimioterapia y la radioterapia han sido la base del tratamiento del cáncer. Los avances en el campo de la inmunología (una rama de la ciencia que estudia todos los aspectos del sistema inmunitario) han conducido a un mayor entendimiento de cómo se pueden utilizar las propias defensas del cuerpo para el tratamiento de los distintos tipos de cáncer de la sangre. Los investigadores del cáncer están estudiando la forma en que puede utilizarse el sistema inmunitario con el fin de destruir las células cancerosas. La terapia de células T con receptores de antígenos quiméricos (CAR T-cell therapy, en inglés) es un tipo de inmunoterapia en la cual se emplean las propias células T del paciente de modo que reconozcan y ataquen las células cancerosas.

Esta hoja informativa explica la forma en que esta terapia puede funcionar, los posibles efectos secundarios de este enfoque de tratamiento y su posible función en el tratamiento del cáncer de la sangre. Se incluye un breve resumen del sistema inmunitario y de la inmunoterapia para ayudar a los pacientes a entender la información que se ofrece en esta publicación.

El sistema inmunitario natural y la inmunoterapia

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



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

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

La inmunoterapia es un tipo de tratamiento que mejora la capacidad del cuerpo para detectar y atacar las células cancerosas. Es un área activa de investigación clínica, y hay inmunoterapias comprobadas que pueden beneficiar a muchas personas con ciertos tipos de cáncer. Entre las inmunoterapias que ya están aprobadas para su uso, o bien que están en fase de estudio en ensayos clínicos para determinar su eficacia en el tratamiento de varios tipos de cáncer, se incluyen la terapia con anticuerpos monoclonales, la radioinmunoterapia, las vacunas terapéuticas contra el cáncer y la terapia de células T con receptores de antígenos quiméricos (CAR T-cell therapy, en inglés).

Para acceder a la publicación gratuita de LLS titulada *Información sobre la inmunoterapia* y obtener más información sobre estos tratamientos, visite www.LLS.org/materiales.

Terapia de células T con receptores de antígenos quiméricos

La terapia de células T con receptores de antígenos quiméricos (CAR T-cell therapy, en inglés) es un tipo de inmunoterapia que consiste en la modificación por ingeniería genética de las propias células T del paciente de modo que reconozcan y ataquen las células cancerosas. Se extraen los glóbulos blancos del paciente por medio de un procedimiento denominado “aféresis” y estos se envían a un laboratorio o centro de producción. Allí, se separan y modifican las células T para que expresen un receptor artificial en su superficie, un receptor que dirige las células T modificadas para que encuentren y ataquen las células cancerosas. Estos receptores se denominan “receptores de antígenos quiméricos” (“chimeric antigen

receptors” o CAR, en inglés). Las células T modificadas se cultivan en el laboratorio o centro de producción a fin de que se multipliquen. Cuando hay suficiente cantidad, estas células se congelan y se envían al centro de tratamiento del paciente, donde se descongelan y se vuelven a administrar al paciente por medio de una infusión intravenosa.

El objetivo más frecuente de esta inmunoterapia, en el caso de la leucemia y el linfoma, se denomina CD19 (CD es la abreviatura de “cúmulo de diferenciación”). El antígeno CD19 se expresa en la superficie de casi todas las células B sanas y cancerosas, incluyendo las células B en personas con linfoma y leucemia. El antígeno CD19 se expresa solamente en las células B y no en otros tipos de células y, además, los pacientes pueden tolerar períodos prolongados con cantidades disminuidas de células B (vea la sección titulada *Aplasia de células B* en la página 6). Por eso, se considera que el CD19 es un objetivo ideal para la inmunoterapia de células T con receptores de antígenos quiméricos. También hay ensayos en curso en los que las células T con receptores de antígenos quiméricos están dirigidas a otros antígenos que se expresan en varios tipos de neoplasias hematológicas (vea la **Tabla 1** en la página 3).

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

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

Las células T se modifican por ingeniería genética en un laboratorio. Las células T se envían a un laboratorio o a un centro de producción de medicamentos donde se las modifica por ingeniería genética, introduciendo ácido desoxirribonucleico (ADN) en ellas, para producir receptores de antígenos quiméricos (CAR, pos sus siglas en inglés) en su superficie. Los receptores de antígenos quiméricos son proteínas que permiten a las células T reconocer un antígeno en las células objetivo.

Tras esta modificación, las células T se denominan “células T con receptores de antígenos quiméricos” (CAR T cells, en inglés).

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

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

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

Tabla 1. Esta tabla enumera algunos de los antígenos objetivo de la terapia de células T con receptores de antígenos quiméricos, ya sea aprobados actualmente para su uso o en fase de estudio en ensayos clínicos para el tratamiento de neoplasias hematológicas, y sus posibles objetivos no tumorales.

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

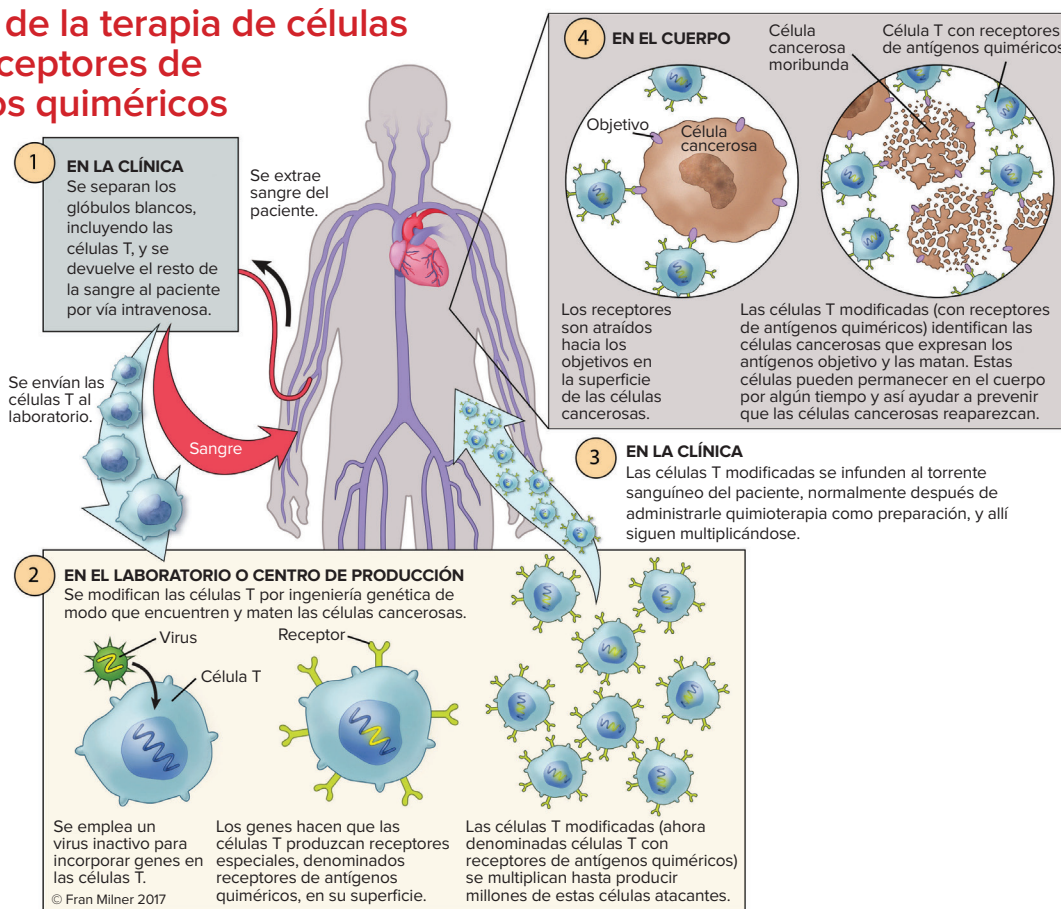
En el hospital o centro de tratamiento, las células T con receptores de antígenos quiméricos se descongelan y luego se infunden al paciente. Muchos pacientes reciben un ciclo breve de uno o más agentes quimioterapéuticos con el fin de reducir la cantidad de células T normales en el cuerpo (lo que se denomina linfodepleción). Este proceso crea espacio para las células T modificadas antes de que el paciente reciba la infusión intravenosa. Las células T modificadas, que se han infundido en el torrente sanguíneo del paciente, se multiplicarán. Estas son las células “atacantes” que reconocerán y atacarán las células con el antígeno objetivo en su superficie.

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

El **tisagenlecleucel (Kymriah™)** está aprobado por la FDA para el tratamiento de pacientes de hasta 25 años de edad con leucemia linfoblástica aguda de células B precursoras (B-ALL, por sus siglas en inglés) que es resistente a un tratamiento previo o se encuentra en una segunda o posterior recaída. También está aprobado para el tratamiento de pacientes adultos con linfomas de células B grandes, en casos de recaída o resistencia farmacológica, tras dos o más líneas de terapia sistémica. Entre estos se incluyen el linfoma difuso de células B grandes (DLBCL, por sus siglas en inglés) sin otra especificación, linfomas de células B de alto grado y el linfoma difuso de células B grandes que surge a partir de un linfoma folicular. Este medicamento no está indicado para el tratamiento de pacientes con linfoma primario del sistema nervioso central. El tisagenlecleucel es una inmunoterapia de células T autólogas genéticamente modificadas dirigida a CD19.

El **axicabtagene ciloleucel (Yescarta™)** está aprobado por la FDA para el tratamiento de pacientes adultos con linfomas de células B grandes, en casos de recaída o resistencia farmacológica, 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 que surge a partir de un linfoma folicular. Este medicamento no está indicado para el tratamiento de pacientes con linfoma primario del sistema nervioso central. El axicabtagene ciloleucel es una inmunoterapia de células T autólogas genéticamente modificadas dirigida a CD19.

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



Ensayos clínicos. La terapia de células T con receptores de antígenos quiméricos sigue estando disponible para los pacientes que participan en ensayos clínicos de dicha terapia. Los protocolos de los ensayos clínicos varían. Según el ensayo clínico, la atención podría brindarse en un hospital, o bien en un centro de tratamiento ambulatorio intensivo que cuenta con profesionales médicos que tienen experiencia en la administración de inmunoterapia celular. Es posible que los pacientes tengan que permanecer internados en el centro de tratamiento y que deban planear alojarse cerca del centro antes, durante o después del tratamiento. Los protocolos de algunos ensayos requieren que los pacientes confirmen la disponibilidad de un cuidador, una persona encargada de cuidarle en casa, antes de que puedan inscribirse en el ensayo.

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

La terapia de células T con receptores de antígenos quiméricos (CAR T cell therapy, en inglés) ha mostrado

diversos grados de eficacia en el tratamiento de la leucemia, el linfoma y el mieloma en ensayos clínicos. A pesar de que muchos pacientes solo han informado la presencia de efectos secundarios de leves a moderados, este tratamiento ha estado asociado en algunos casos con efectos secundarios serios y de importancia clínica. Antes de empezar cualquier tratamiento, es importante hablar con el médico sobre los posibles efectos secundarios del mismo.

La mayoría de los efectos secundarios ocasionados por esta terapia se resuelven solos, o bien pueden manejarse con tratamiento adecuado. Algunos de los posibles efectos secundarios más comunes, causados por la terapia misma y por las estrategias empleadas para disminuir o contrarrestar estos efectos, incluyen el síndrome de liberación de citocinas, el síndrome de activación macrófagica, las toxicidades neurológicas, el síndrome de lisis tumoral, la anafilaxia, la toxicidad colateral y la aplasia de células B.

Síndrome de liberación de citocinas (CRS, por sus siglas en inglés). Este efecto secundario potencialmente grave se asocia frecuentemente con la terapia de células T con receptores de antígenos quiméricos. Las citocinas (mensajeros químicos que ayudan a las células T a llevar

a cabo sus funciones) se producen cuando las células T modificadas se multiplican en el cuerpo y matan las células cancerosas. En la terapia de células T con receptores de antígenos quiméricos, las células T modificadas se activan rápidamente al encontrar su 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). Las grandes cantidades de citocinas que produce y libera el sistema inmunitario activado provocan síntomas que varían de leves a potencialmente mortales. Este grupo de síntomas se denomina “síndrome de liberación de citocinas”.

Los síntomas de este síndrome pueden ser similares a los de la gripe, entre ellos:

- Náuseas
- Fatiga
- Dolor de cabeza
- Escalofríos
- Fiebre

Los síntomas también pueden ser más serios, tales como:

- Presión arterial baja
- Taquicardia (ritmo cardíaco anormalmente rápido)
- Extravasación capilar (cuando los líquidos y las proteínas escapan de los vasos sanguíneos pequeños y fluyen a los tejidos circundantes, lo que ocasiona una presión arterial peligrosamente baja)
- Paro cardíaco
- Arritmias
- Insuficiencia cardíaca
- Linfocitosis hemofagocítica (una activación potencialmente mortal del sistema inmunitario) y el síndrome de activación macrófaga (una activación potencialmente mortal de los macrófagos), lo que se denomina HLH/MAS, por sus siglas en inglés
- Hipoxia (disminución de la cantidad de oxígeno que llega a los tejidos)
- Insuficiencia renal (funcionamiento deficiente de los riñones)
- Oxigenación deficiente de los pulmones
- Insuficiencia multiorgánica
- Síntomas neurológicos (vea la sección titulada *Toxicidades neurológicas* en la página 6)

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

Según su gravedad, el síndrome de liberación de citocinas puede ser autolimitado (en este caso el paciente solo necesita atención paliativa, con medicamentos para disminuir la fiebre, y la administración de líquidos intravenosos) o puede ser necesario realizar una intervención rápida con una terapia inmunosupresora anticitocina y/o corticoesteroides. Los investigadores han descubierto que los pacientes que presentaron las reacciones más intensas tenían niveles elevados de IL-6 y otras citocinas que son secretadas por las células T y otras células inmunitarias vecinas 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 genéticamente modificadas. Afortunadamente, las investigaciones han demostrado que el síndrome de liberación de citocinas puede atenuarse por medio de la infusión del anticuerpo monoclonal **tocilizumab (Actemra®)**, que inhibe al receptor de la IL-6 y disminuye la inflamación sin afectar la eficacia de las células T. El tocilizumab está aprobado por la FDA para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos mayores de 2 años de edad con síndrome de liberación de citocinas grave o potencialmente mortal inducido por las células T con receptores de antígenos quiméricos.

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

Debido a que la proteína C reactiva ha estado asociada con casos graves del síndrome de liberación de citocinas en algunos estudios, los investigadores han propuesto la idea de que esta proteína es un indicador de la gravedad de dicho síndrome. Sin embargo, aún se está estudiando su utilidad como biomarcador pronóstico. Hay ensayos clínicos en curso para evaluar otros métodos, los que tienen como objetivo reducir el riesgo de casos graves del síndrome. Entre ellos se incluyen:

- Administrar varias infusiones de dosis bajas de la terapia de células T con receptores de antígenos quiméricos, en lugar de una sola infusión de dosis alta
- Tratar a los pacientes en una etapa más temprana del curso de la enfermedad
- Disminuir la carga de la enfermedad, antes de la infusión de las células T modificadas, por medio de un

tratamiento preparatorio (p.ej., quimioterapia, una terapia dirigida o radioterapia)

- Administrar tocilizumab como tratamiento profiláctico (preventivo)

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

Síndrome de activación macrofágica (MAS, por sus siglas en inglés).

Este efecto secundario está estrechamente asociado con casos graves del síndrome de liberación de citocinas (CRS). Es una afección provocada por la excesiva activación y multiplicación de las células T y de los macrófagos, y generalmente se observa en pacientes con enfermedades autoinmunitarias y reumáticas crónicas. Afortunadamente, las investigaciones han demostrado que este síndrome (igual que el síndrome de liberación de citocinas) puede atenuarse por medio de la infusión del anticuerpo monoclonal **tocilizumab (Actemra®)**. Si el síndrome de activación macrofágica es grave y los síntomas continúan o empeoran, se puede considerar como opciones de tratamiento la administración de corticoesteroides y una terapia anticitocina.

Toxicidades neurológicas. Aún no se comprende plenamente la relación entre el síndrome de liberación de citocinas (CRS), el síndrome de activación macrofágica (MAS) y los eventos adversos neurológicos. Parece ser que la frecuencia, gravedad y naturaleza de los efectos neurológicos varían según el tipo de producto de células T con receptores de antígenos quiméricos empleado. Esto podría deberse a las diferencias entre los productos (p. ej., si el dominio coestimulador utilizado es CD28 o 4-1BB [CD137]), a la cantidad reducida de pacientes evaluados, o a ambos factores. Estos efectos secundarios se han observado en pacientes que recibieron la terapia de células T con receptores de antígenos quiméricos para la leucemia linfoblástica aguda, la leucemia linfocítica crónica, el linfoma difuso de células B grandes (ALL, CLL y DLBCL respectivamente, por sus siglas en inglés) y el mieloma múltiple. Entre los síntomas comunes se incluyen trastornos del lenguaje (afasia), confusión, delirio, fasciculaciones musculares involuntarias, alucinaciones o estupor. También se han registrado casos de convulsiones. La causa subyacente no está clara y no se sabe si la presencia de las células T modificadas en el sistema nervioso central está relacionada con la aparición de neurotoxicidad o con la gravedad de la misma. La causa de la neurotoxicidad es objeto de intensa investigación.

La neurotoxicidad ha sido reversible en la mayoría de los casos, y los síntomas se han resuelto en el curso de varios días sin intervención alguna y sin efectos evidentes

a largo plazo. Sin embargo, pueden presentarse eventos adversos neurológicos potencialmente mortales, y ha habido muertes a consecuencia de las complicaciones neurológicas de la terapia de células T con receptores de antígenos quiméricos, especialmente debido al edema cerebral (hinchazón del cerebro). A pesar de que la IL-6 está asociada con la presencia del síndrome de liberación de citocinas en algunos casos, por lo general los medicamentos inhibidores de IL-6 no previenen ni atenúan sus síntomas. Algunos síntomas de toxicidad neurológica pueden tratarse con medicamentos antiepilépticos y/o corticoesteroides. Algunos pacientes podrían recibir medicamentos profilácticos (preventivos), tales como el **levetiracetam (Keppra®, Keppra® XR, Spritam®)**. Será necesario realizar más estudios para entender el mecanismo de acción, los factores de riesgo asociados y la mejor manera de manejar este posible efecto secundario.

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

Otro efecto secundario conocido de la terapia de células T con receptores de antígenos quiméricos es el síndrome de lisis tumoral, un conjunto de complicaciones metabólicas que pueden presentarse debido a la descomposición de las células muertas, generalmente al inicio de tratamientos tóxicos contra el cáncer. Sin embargo, este síndrome puede presentarse más adelante, un mes o más después de recibir la terapia. El síndrome de lisis tumoral puede dañar los órganos, tales como los riñones, y puede ser una complicación potencialmente mortal de cualquier tratamiento que ocasione la descomposición de células cancerosas. Esta complicación se ha manejado mediante terapias paliativas estándares, incluyendo la hidratación y el uso de los medicamentos denominados **alopurinol (Zyloprim, Aloprim)** y **rasburicasa (Elitek®)**.

Anafilaxia (reacción alérgica potencialmente mortal).

En los pacientes que reciben una terapia de células T con receptores de antígenos quiméricos existe la posibilidad de que se presente una intensa respuesta inmunitaria, denominada "anafilaxia", contra dichas células. Los síntomas asociados con la anafilaxia incluyen urticaria, hinchazón facial, presión arterial baja y disnea (dificultad respiratoria). Ha habido algunos informes de anafilaxia aguda. El seguimiento minucioso y el tratamiento inmediato de este efecto secundario potencialmente mortal son cruciales en el caso de los pacientes que reciben esta terapia.

Toxicidad colateral. Un factor importante en cuanto al uso seguro y efectivo de células T con receptores de antígenos quiméricos es la elección del antígeno adecuado, producido por las células tumorales, que será objetivo de la terapia. El antígeno ideal para esta terapia tiene las siguientes características clave:

- Se expresa en todas las células tumorales
- Se expresa en la superficie de las células tumorales

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

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

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

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

Los ensayos clínicos de la terapia de células T con receptores de antígenos quiméricos han producido resultados impresionantes en cuanto a los desenlaces clínicos iniciales de los pacientes con cáncer de la sangre. Con la aprobación del **tisagenlecleucel (Kymriah™)**, por parte de la FDA, esta terapia constituye una opción para los pacientes con leucemia linfoblástica aguda de células B (B-ALL, por sus siglas en inglés) que han sufrido una recaída después de una quimioterapia intensiva o un trasplante de células madre. El **tisagenlecleucel** también está aprobado

para el tratamiento de pacientes adultos con linfomas de células B grandes, en casos de recaída o resistencia farmacológica, tras dos o más líneas de terapia sistémica.

El **axicabtagene ciloleucel (Yescarta™)** está aprobado por la FDA para el tratamiento de pacientes adultos con linfomas de células B grandes, en casos de recaída o resistencia farmacológica, tras dos o más líneas de terapia sistémica. Entre estos se incluyen el linfoma difuso de células B grandes (DLBCL, por sus siglas en inglés) sin otra especificación, el linfoma mediastínico primario de células B grandes, linfomas de células B de alto grado y el linfoma difuso de células B grandes que surge a partir de un linfoma folicular.

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

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

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

A continuación se resumen algunas de las estrategias en fase de estudio en ensayos clínicos con el fin de mejorar la especificidad y disminuir los efectos secundarios tóxicos asociados con la terapia de células T con receptores de antígenos quiméricos.

- **Estandarización de la dosificación de células T de cada paciente:** Las terapias de células T con receptores de antígenos quiméricos generalmente empiezan con una mezcla de varios tipos de células T, algunas con funciones muy distintas. Los investigadores creen que podrán controlar mejor la dosis y la toxicidad creando una combinación de células T mejor definida.
- **Desencadenantes de suicidio celular:** Si la respuesta inmunitaria llega a ser excesiva y la toxicidad está fuera de control, los médicos pueden administrar un medicamento activador de un “interruptor de encendido” en la célula que desencadena la autodestrucción de las células T modificadas. Otras células T se modifican con receptores de antígenos quiméricos de tal modo que solo estén activas en presencia de determinado medicamento, y por eso podrían ser activadas o desactivadas según las toxicidades.
- **Identificación de múltiples proteínas objetivo:** Un gran desafío para los investigadores es encontrar proteínas en las células cancerosas que están ausentes en los tejidos sanos. Las proteínas que solamente están asociadas con las células cancerosas podrían servir como objetivo de las células T con receptores de antígenos quiméricos. Al concentrarse en múltiples proteínas que se expresan en las células cancerosas, la terapia podría ofrecer una forma más precisa de marcar las células cancerosas para su destrucción. Como alternativa, las células T modificadas podrían dirigirse a varios objetivos distintos de manera independiente para evitar la resistencia al tratamiento que se presenta por la pérdida de uno u otro antígeno.
- **Combinación de células T con receptores de antígenos quiméricos con otras inmunoterapias:** En algunos estudios, las células T modificadas se han administrado con otros agentes empleados en la inmunoterapia, tales como el **pembrolizumab** (un anticuerpo monoclonal anti PD-1) o el **atezolizumab** (un anticuerpo anti PD-L1), para mejorar el efecto terapéutico y/o la persistencia del efecto de la terapia.
- **Vías alternativas de administración:** La terapia de células T con receptores de antígenos se administra por vía intravenosa (IV). En algunos ensayos se está evaluando el uso de vías alternativas de administración de las células T modificadas, tales como por vía intratumoral (directamente en el tumor), intracerebral (en el cerebro) y otras formas de inyecciones localizadas, con la meta de disminuir la toxicidad en tejidos no tumorales.
- **Medidas profilácticas:** En algunos estudios se están evaluando formas de disminuir la incidencia de casos graves del síndrome de liberación de citocinas (CRS, por sus siglas en inglés) y las toxicidades neurológicas. Por ejemplo, hay estudios en curso para evaluar la combinación de la terapia de células T con receptores de antígenos quiméricos con medidas preventivas, tales como la administración de **tocilizumab** antes de la aparición de los efectos tóxicos.

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

Participación en un ensayo clínico

Los ensayos clínicos se realizan para evaluar medicamentos y tratamientos nuevos, muchos de los cuales están apoyados por los programas de investigación de LLS, antes de que la FDA los apruebe como tratamientos estándares. Los ensayos clínicos son estudios de investigación médica cuidadosamente controlados y realizados según rigurosas pautas a fin de que los investigadores determinen los efectos beneficiosos y los posibles efectos secundarios adversos de los nuevos tratamientos.

La participación de pacientes en ensayos clínicos es importante para el desarrollo de tratamientos nuevos y más eficaces y puede contribuir a que los pacientes tengan más opciones de tratamiento. Los pacientes interesados en participar en un ensayo clínico que ofrece una terapia de células T con receptores de antígenos quiméricos deberían hablar con sus médicos para determinar si esta sería una opción adecuada de tratamiento en su caso.

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

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

Para obtener más información sobre los ensayos clínicos, llame a un Especialista en Información de LLS al (800) 955-4572. Ellos pueden brindar información y realizar búsquedas personalizadas de ensayos clínicos para los pacientes, sus familiares y los profesionales médicos. En casos apropiados, los Especialistas en Información remiten a los pacientes a enfermeros capacitados que ofrecen orientación personalizada sobre los ensayos clínicos, un servicio disponible a través del Centro de Apoyo para Ensayos Clínicos. Para obtener más información, visite www.LLS.org/ensayos. Consulte también la publicación gratuita de LLS titulada *Los ensayos clínicos para el cáncer de la sangre*, disponible en www.LLS.org/materiales.

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

Agradecimiento

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

Sattva Neelapu, MD

Profesor del departamento de linfoma/mieloma
División de medicina oncológica
Centro Oncológico MD Anderson de la Universidad de Texas (The University of Texas MD Anderson Cancer Center)
Houston, TX

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 a su comunidad, 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 más, 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 enfermeros, educadores en salud y trabajadores sociales titulados a nivel de maestría y especializados en oncología. Ellos ofrecen información actualizada sobre las enfermedades de la sangre y las opciones de tratamiento. Algunos Especialistas en Información hablan español, y se ofrecen servicios de interpretación. Para obtener más información:

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

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 nuevos tratamientos en curso para los pacientes, los que se están evaluando en ensayos

clínicos (estudios de investigación médica). Los pacientes pueden informarse sobre los ensayos clínicos y cómo acceder a los tratamientos en fase de investigación. Llame al (800) 955-4572 para hablar con un Especialista en Información de LLS, quien puede ayudar a realizar búsquedas de ensayos clínicos según el diagnóstico y las necesidades de tratamiento del paciente. En casos apropiados, también se ofrece orientación personalizada sobre los ensayos clínicos de parte de enfermeros capacitados. 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. Visite www.LLS.org/materiales para accederlas por Internet. También puede pedir copias impresas que se envían por correo.

Asistencia económica. LLS ofrece asistencia económica a las personas con cáncer de la sangre. Para obtener más información, visite www.LLS.org/asuntos-financieros.

Programa de Asistencia para Copagos. A los pacientes que reúnen los requisitos del programa, LLS ofrece asistencia económica para las primas del seguro médico y los copagos de medicamentos. Para obtener más información:

- Llame al (877) 557-2672
- Visite www.LLS.org/copagos

Programas educativos por teléfono/Internet. LLS ofrece programas educativos en forma gratuita por teléfono/Internet 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 las estrategias de alimentación saludable, el manejo de los efectos secundarios y la nutrición para la supervivencia. También ofrecen otros recursos de nutrición. Para 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 ayudan a los pacientes con cáncer a conectarse y compartir información. Para obtener más información, visite www.LLS.org/chat (en inglés).

Terapia de células T con receptores de antígenos quiméricos

Podcast. Escuche a los expertos y los pacientes mientras que ofrecen orientación sobre el diagnóstico y tratamiento de los distintos tipos de cáncer de la sangre y sugerencias de recursos disponibles para los pacientes con estas enfermedades. La serie de podcasts, llamada *The Bloodline with LLS*, se ofrece para recordarle que luego del diagnóstico, surge la esperanza. Para obtener más información y para 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. Para obtener más información sobre estos programas, o si necesita ayuda para localizar la oficina de LLS más cercana a su comunidad:

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

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

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

- El personal de emergencia en el Pentágono y en Shanksville, PA

Para obtener más información:

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

Personas que sufren de depresión. El tratamiento de la depresión tiene beneficios para los pacientes con cáncer. Consulte con un profesional 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, comuníquese con el Instituto Nacional de la Salud Mental (NIMH, por sus siglas en inglés):

- 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.

Recursos

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

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

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

La National Comprehensive Cancer Network® es una alianza sin fines de lucro de 26 de los principales centros oncológicos del mundo que se concentra en la atención del paciente, la investigación y la educación. Se dedica a mejorar la calidad, eficacia y eficiencia de la atención médica para el cáncer, de manera que los pacientes tengan una mejor calidad de vida. Por medio del liderazgo y los conocimientos especializados de profesionales clínicos en sus instituciones miembro, NCCN desarrolla pautas de práctica clínica adecuadas para el uso de pacientes, profesionales clínicos y otras personas que toman decisiones sobre la atención médica.

Referencias bibliográficas

Almasbak H, Aarvak T, Vemuri MC. CAR T cell therapy: a game changer in cancer treatment. *Journal of Immunology Research*. 2016. Article ID 5474602. <https://www.hindawi.com/journals/jir/2016/5474602>. Revisada el 28 de abril de 2016; aceptada el 4 de mayo de 2016. Consultada el 27 de septiembre de 2018.

Bonifant CL, Jackson HJ, Brentjens RJ, et al. Toxicity and management in CAR T-cell therapy. *Molecular Therapy- Oncolytics*. 2016;3:16011. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S23272770516300353>. Consultada el 27 de septiembre de 2018.

Brower V. The CAR T-cell race. *The Scientist*. Abril de 2015. www.the-scientist.com/?articles.view/articleNo/42462/title/The-CAR-T-Cell-Race. Consultada el 27 de septiembre de 2018.

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

Dai H, Wang Y, Lu X, et al. Chimeric antigen receptors modified T-cells for cancer therapy. *Journal of the National Cancer Institute*. 2016;108(7):djv439. <https://academic.oup.com/jnci/article-lookup/doi/10.1093/jnci/djv439>. Consultada el 27 de septiembre de 2018.

Frey NV, Porter DL. The promise of chimeric antigen receptor T-cell therapy. *Cancer Network*. 2016;30(10):880-888, 890. www.cancernetwork.com/oncology-journal/promise-chimeric-antigen-receptor-t-cell-therapy. Consultada el 27 de septiembre de 2018.

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

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

Holzinger A, Barden M, Abken H, et al. The growing world of CAR T-cell trials: a systematic review. *Cancer Immunology and Immunotherapy*. 2016;65:1433-1450.

Juno Therapeutics. Chimeric Antigen Receptor Technology. <https://www.junotherapeutics.com/the-science/car-technology>. Consultada el 27 de septiembre de 2018.

Ledford H. Safety concerns blight promising cancer therapy. *Nature*. 13 de octubre de 2016. www.nature.com/news/safety-concerns-blight-promising-cancer-therapy-1.20763. Consultada el 27 de septiembre de 2018.

Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, et al. Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2018; 378(5):439-448.

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

McDonald C. Pharm Exec's 2017 Pipeline Report. On the edge of greatness? 7 de diciembre de 2016. <http://www.pharmexec.com/pharm-execs-2017-pipeline-report>. Consultada el 27 de septiembre de 2018.

National Cancer Institute. CAR T cells: engineering patient's immune cells to treat their cancers. www.cancer.gov/about-cancer/treatment/research/car-t-cells. Actualizada: 7 de agosto de 2017. Consultada el 27 de septiembre de 2018.

Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, et al. Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. *New England Journal of Medicine*. 2017; 377(26):2531-2544.

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

Roth AJ. Gaining a fuller understanding of neurotoxicity from CAR T cell therapy. *Cure Today*. 23 de noviembre de 2015. www.curetoday.com/articles/gaining-a-fuller-understand-of-neurotoxicity-from-car-t-cell-therapy. Consultada el 27 de septiembre de 2018.

Sadelein M, Brentjens R, Rivière I. The basic principles of chimeric antigen receptor design. *Cancer Discovery*. 2013;3(4):388-398. <http://cancerdiscovery.aacrjournals.org/content/3/4/388.long>. Consultada el 27 de septiembre de 2018.

Shi H, Sun M, Wang Z. Chimeric antigen receptor for adoptive immunotherapy of cancer: latest research and future prospects. *Molecular Cancer*. 2014;13:219. www.molecular-cancer.com/content/13/1/219. Consultada el 27 de septiembre de 2018.

Smith AJ, Oertle J, Warren D, et al. Chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy for malignant cancers: summary and perspective. *Journal of Cellular Immunotherapy*. 2016;2:59-68. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352177516300127>. Consultada el 27 de septiembre de 2018.

Stadtmauer E, Mangan. PA. "Understanding the mechanism of action for chimeric antigen receptor (CAR) therapy." Video Podcast. JADPRO Live at APSHO. *Journal of the Advanced Practitioner in Oncology*. 3 de noviembre de 2016. www.advancedpractitioner.com/sessions/2016/understanding-the-mechanism-of-action-for-chimeric-antigen-receptor-therapy.aspx. Consultada el 27 de septiembre de 2018.

The Leukemia & Lymphoma Society. *Immunotherapy Facts*. https://www.lls.org/sites/default/files/file_assets/FS9_Immunotherapy_2015FINAL.pdf. Revisada en febrero de 2015. Consultada el 7 de octubre de 2018.

US Food and Drug Administration. FDA approves brings first gene therapy to the United States [comunicado de prensa]. 30 de agosto de 2017. <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm574058.htm>. Consultada el 7 de octubre de 2018.

US Food and Drug Administration. FDA approves CAR-T cell therapy to treat adults with certain types of large B-cell lymphoma [comunicado de prensa]. 18 de octubre de 2017. <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm581216.htm>. Consultada el 18 de octubre de 2018.

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