

## Puntos clave

- La terapia de células T con receptores de antígenos quiméricos (CAR, por sus siglas 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 objetivo más frecuente de esta inmunoterapia es CD19, una proteína que se expresa en la superficie de casi todas las células B sanas y cancerosas, incluyendo las células B en personas con leucemia y linfoma. También hay investigaciones en curso sobre el uso de otros antígenos como objetivo de los receptores de antígenos quiméricos en el tratamiento de otros tipos de neoplasias hematológicas, así como de tumores sólidos.
- El tisagenlecleucel (Kymriah™) está aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) de los Estados Unidos para el tratamiento de pacientes de hasta 25 años de edad con leucemia linfoblástica aguda (ALL, por sus siglas en inglés) de precursores de células B que es resistente al tratamiento 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 al tratamiento después de 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 al tratamiento después de dos o más líneas de terapia sistémica, incluyendo linfoma difuso de células B grandes (DLBCL, por sus siglas en inglés) sin otra especificación, linfoma mediastínico primario de

células B grandes, linfoma de células B de alto grado y DLBCL que surge a partir de un linfoma folicular. No está indicado para el tratamiento de pacientes con linfoma primario del sistema nervioso central.

- Los ensayos clínicos sobre el uso de células T con receptores de antígenos quiméricos para el tratamiento de las neoplasias hematológicas han dado resultados prometedores, especialmente en casos de resistencia al tratamiento y recaídas de la leucemia linfoblástica aguda de células B (B-ALL, por sus siglas en inglés) y del linfoma difuso de células B grandes, en los que se ha informado el logro de remisiones duraderas.
- 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 con receptores de antígenos quiméricos, para disminuir el riesgo de efectos secundarios serios. La mayoría de los efectos secundarios asociados con esta terapia se pueden manejar con atención de apoyo y medicación.
- Hay investigaciones en curso para aumentar la eficacia y la seguridad a largo plazo de la terapia de células T con receptores de antígenos quiméricos. Algunas de las estrategias que se están evaluando en ensayos clínicos incluyen esfuerzos para disminuir los efectos secundarios mejorando el diseño de las células T con receptores de antígenos quiméricos, la identificación de otros objetivos y receptores, la combinación de células T con receptores de antígenos quiméricos con otros tipos de inmunoterapia y la identificación de otras vías de administración de la terapia.

## 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. Actualmente, 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, por sus siglas 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 ofrece información sobre la forma en que esta terapia funciona, los posibles efectos secundarios de este enfoque de tratamiento y su potencial 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 contra 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, por sus siglas en inglés). Los linfocitos B producen los anticuerpos que reconocen y se dirigen a los antígenos. Los linfocitos B se encuentran en la médula ósea y en otras partes del sistema linfático. Los linfocitos T cumplen varias funciones, 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 asesinas naturales 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 área activa de investigación clínica, y hay tratamientos de inmunoterapia comprobados que pueden beneficiar muchas personas con ciertos tipos de cáncer. Entre las inmunoterapias que 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 encuentran la terapia con anticuerpos monoclonales, la radioinmunoterapia, las vacunas terapéuticas contra el cáncer y la terapia de células T con receptores de antígenos quiméricos. Las inmunoterapias mejoran la capacidad del cuerpo para detectar y atacar las células cancerosas. La terapia de células T con receptores de antígenos quiméricos es un tipo especial de inmunoterapia que se administra a los pacientes para tratar el cáncer.

Para obtener más información sobre los tratamientos de inmunoterapia, consulte la publicación gratuita de LLS titulada *Información sobre la inmunoterapia*, disponible en [www.LLS.org/materiales](http://www.LLS.org/materiales).

## Terapia de células T con receptores de antígenos quiméricos

La terapia de células T con receptores de antígenos quiméricos 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 permitirá a las células T modificadas encontrar y atacar las células cancerosas. Estos receptores artificiales se denominan “receptores de antígenos quiméricos” (CARs, por sus siglas en inglés). Las células T con receptores de antígenos quiméricos 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. 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 7). Por eso, se considera que 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 dirigidos a otros antígenos que se expresan en varios tipos de neoplasias hematológicas (vea la Tabla 1).

**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 ADN en ellas, para producir receptores de antígenos quiméricos 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”.**

**En la siguiente fase, se cultivan las células T modificadas con receptores de antígenos quiméricos para que se multipliquen.** Mediante el cultivo de las células en el laboratorio, se “expande” la cantidad de células T genéticamente modificadas del paciente. Cuando se cuenta con una cantidad suficiente, estas células T con receptores de antígenos quiméricos se congelan y se envían al hospital o al centro en el cual el paciente recibe tratamiento.

**En el hospital o centro de tratamiento, las células T con receptores de antígenos quiméricos se descongelan y luego se infunden al paciente.**

Muchos pacientes reciben un ciclo breve de uno o más agentes quimioterapéuticos, con el fin de inducir la destrucción de linfocitos (lo que se denomina “lymphodepletion” en inglés), antes de recibir la infusión de células T con receptores de antígenos quiméricos. 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 que tienen el antígeno objetivo en su superficie.

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

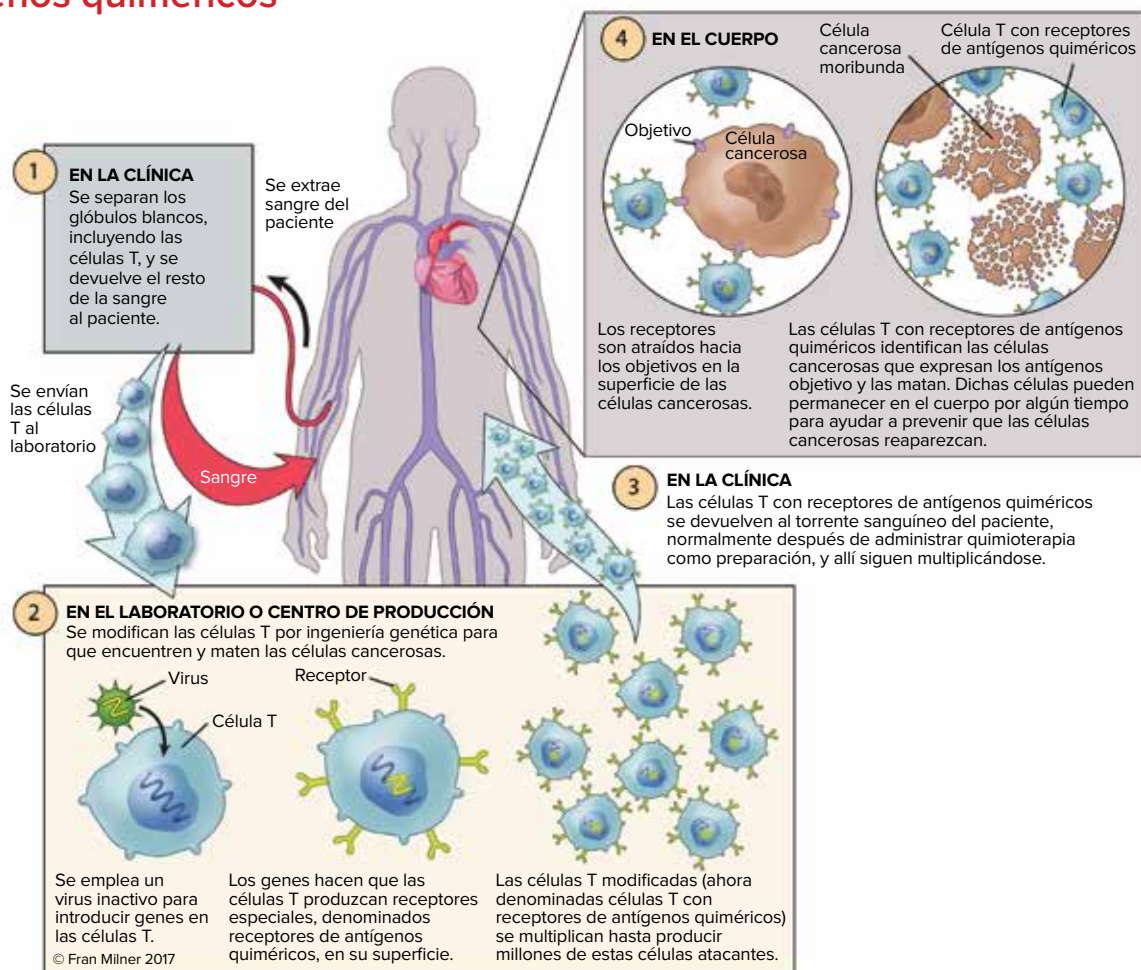
**Tabla 1. Antígenos objetivo de los receptores de antígenos quiméricos en las neoplasias hematológicas y sus posibles objetivos no tumorales**

Antígeno	Neoplasia hematológica	Tejido normal posiblemente afectado
CD19	ALL, CLL, NHL, HL	Células B normales
CD20	CLL, NHL	Células B normales
CD22	ALL, NHL	Células B normales
Igκ	CLL, NHL, mieloma múltiple	Células B normales
ROR1	CLL, NHL	Páncreas, glándula paratiroides, células adiposas
CD30	NHL, HL	Células T CD8 <sup>+</sup> inactivas
CD138	Mieloma múltiple	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 múltiple	Mucosa gastrointestinal, células endoteliales
BCMA	Mieloma múltiple	Células B
Antígeno carbohidrato Lewis Y (CD174)	AML, mieloma múltiple	Células progenitoras mieloides en fase inicial de desarrollo

**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; Igκ: cadena ligera de la inmunoglobulina kappa; NHL: linfoma no Hodgkin; NKG2D-L: ligandos del grupo 2D de las células asesinas naturales; ROR 1: receptor huérfano 1 similar a tirosina quinasa.

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



El tisagenlecleucel (Kymriah™) está aprobado por la FDA para el tratamiento de pacientes de hasta 25 años de edad con leucemia linfoblástica aguda (ALL, por sus siglas en inglés) de precursores de células B que es resistente al tratamiento o se encuentra en una segunda o posterior recaída. Kymriah también está aprobado para el tratamiento de pacientes adultos con linfomas de células B grandes en casos de recaída o resistencia al tratamiento después de dos o más líneas de terapia sistémica, incluyendo linfoma difuso de células B grandes (DLBCL) sin otra especificación, linfoma de células B de alto grado y DLBCL que surge a partir de un linfoma folicular. Kymriah 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 cuyo objetivo es 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 al tratamiento después de dos o más líneas de terapia sistémica, incluyendo linfoma difuso de células B grandes (DLBCL)

sin otra especificación, linfoma mediastínico primario de células B grandes, linfoma de células B de alto grado y DLBCL que surge a partir de un linfoma folicular. Yescarta no está indicado para el tratamiento de pacientes con linfoma primario del sistema nervioso central. Es una inmunoterapia de células T autólogas genéticamente modificadas cuyo objetivo es CD19.

La terapia de células T con receptores de antígenos quiméricos sigue estando disponible para los pacientes que están participando en un ensayo clínico. Los protocolos de los ensayos clínicos varían. Dependiendo del ensayo clínico, es posible que la atención se brinde en un hospital o en un centro de tratamiento ambulatorio intensivo que cuenta con 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. Algunos protocolos 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 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 resolverán solos o se podrán manejar con tratamiento adecuado. Algunos de los posibles efectos secundarios más comunes, causados por la terapia misma y por las estrategias empleadas para disminuir o contrarrestarlos, incluyen el síndrome de liberación de citocinas, las toxicidades neurológicas, el síndrome de lisis tumoral, la anafilaxia 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 con receptores de antígenos quiméricos se multiplican en el cuerpo y matan las células cancerosas. En la terapia de células T con receptores de antígenos quiméricos, dichas células T 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 $\alpha$ , por sus siglas en inglés) y el interferón gamma (IFN $\gamma$ ). Las grandes cantidades de citocinas que produce y libera el sistema inmunitario activado provocan síntomas que varían de leves a potencialmente mortales. Este cuadro se denomina “síndrome de liberación de citocinas”.

Los síntomas del síndrome de liberación de citocinas varían desde aquellos similares a los de la gripe, que incluyen náuseas, fatiga, dolor de cabeza, escalofríos y fiebre, hasta problemas 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 cual produce una presión arterial peligrosamente baja), paro cardíaco, arritmias, insuficiencia cardíaca, HLH/MAS (la sigla en inglés de la combinación de linfocitosis hemofagocítica, una inmunodeficiencia

potencialmente mortal, con el síndrome de activación macrófaga, una complicación potencialmente mortal de la enfermedad reumática), hipoxia (disminución de la cantidad de oxígeno que llega a los tejidos), insuficiencia renal (funcionamiento deficiente de los riñones), escasa oxigenación de los pulmones e insuficiencia multiorgánica. Los casos graves del síndrome de liberación de citocinas exigen un tratamiento intensivo. Algunos pacientes también pueden presentar síntomas neurológicos (vea la sección titulada *Toxicidades neurológicas*). Aunque la mayoría de los síntomas son reversibles, no se deben subestimar los riesgos potencialmente mortales de la terapia de células T con receptores de antígenos quiméricos. Se han registrado muertes en 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 de apoyo con medicamentos para disminuir la fiebre y líquidos intravenosos), o puede ser necesario realizar una intervención rápida con una terapia inmunosupresora anticitocina y/o corticoesteroides. Los investigadores descubrieron que los pacientes que presentaban las reacciones más fuertes tenían niveles elevados de IL-6 y otras citocinas secretadas por las células T 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 por ingeniería genética. Afortunadamente, las investigaciones han demostrado que se puede atenuar el síndrome de liberación de citocinas por medio de la infusión del tocilizumab (Actemra<sup>®</sup>), un anticuerpo monoclonal que bloquea la actuación 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 potencialmente mortal inducido por células T con receptores de antígenos quiméricos.

Si los síntomas graves del síndrome de liberación de citocinas no mejoran con el tocilizumab, o si los síntomas empeoran rápidamente, se emplean corticosteroides para contrarrestar dicho síndrome. No se sabe si las dosis altas de corticosteroides afectan la capacidad de las células T con receptores de antígenos quiméricos de destruir por completo las células cancerosas, pero los pacientes que han recibido corticosteroides 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. Otro medicamento aprobado para el tratamiento de las afecciones inflamatorias que se ha empleado en el manejo del síndrome de liberación de citocinas es el etanercept (Enbrel<sup>®</sup>), que bloquea al factor de necrosis tumoral (TNF, por sus siglas en inglés). También

es posible que el médico recete siltuximab (Sylvant®) para tratar el síndrome de liberación de citocinas.

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

- Emplear 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)
- Realizar las infusiones a los pacientes en una etapa más temprana del curso de su enfermedad (leucemia, linfoma o mieloma)
- Disminuir la gravedad de su enfermedad por medio de quimioterapia intensiva antes de la infusión de las células T con receptores de antígenos quiméricos
- 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, dependiendo de factores particulares del paciente y de las células infundidas. La duración del síndrome varía y depende del tipo de intervención que se emplea para manejarlo. Generalmente se resuelve en un período de 1 a 2 semanas después de la infusión.

El síndrome de activación macrófaga (MAS, por sus siglas en inglés) está estrechamente asociado con el síndrome de liberación de citocinas grave. El síndrome de activación macrófaga 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. Afortunadamente, las investigaciones han demostrado que dicho síndrome (igual que el síndrome de liberación de citocinas) puede atenuarse por medio de la infusión del anticuerpo monoclonal llamado tocilizumab (Actemra®). Si el síndrome de activación macrófaga es grave y no mejora, se pueden 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, el síndrome de activación macrófaga y los eventos adversos neurológicos. Parece que la frecuencia,

gravedad y naturaleza de los efectos neurológicos varían según el tipo de células T con receptores de antígenos quiméricos producido. Esto podría deberse a que cada tipo tiene características específicas (p. ej., si la clase de dominio coestimulador utilizado es CD28 o 4-1BB), a la cantidad limitada 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 los siguientes: trastornos del lenguaje (afasia), confusión, delirio, fasciculaciones musculares (contracciones 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 células T con receptores de antígenos quiméricos 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 presencia de IL-6 ha estado asociada con el síndrome de liberación de citocinas en algunos casos, aparentemente, los medicamentos inhibidores de IL-6 no previenen ni atenúan sus síntomas. Algunos síntomas de toxicidad neurológica se pueden tratar con medicamentos antiepilépticos y/o corticoesteroides. Es posible que algunos pacientes reciban medicamentos profilácticos (preventivos), tales como el levetiracetam (Keppra®, Keppra® XR, Spritam®). Será necesario realizar más estudios para entender el mecanismo de acción de este posible efecto secundario, así como para determinar los factores de riesgo asociados y la mejor manera de manejarlo.

**Síndrome de lisis tumoral (TLS, por sus siglas en inglés).** Otro efecto secundario conocido de la terapia de células B 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 la terapia. Este síndrome también puede dañar los órganos, tales como los riñones, y puede ser una complicación potencialmente mortal de cualquier

tratamiento que ocasione la descomposición de las células cancerosas, incluyendo la terapia de células T con receptores de antígenos quiméricos. Esta complicación se ha manejado mediante tratamientos estándares de la atención de apoyo, incluyendo la hidratación y el uso de medicamentos como el alopurinol y la rasburicasa.

**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 enorme 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 en células sanas que expresan el antígeno objetivo.** Un factor importante en cuanto a la seguridad y eficacia del uso de células T con receptores de antígenos quiméricos es la elección del antígeno adecuado, producido por las células tumorales, para ser el objetivo de la terapia. El antígeno ideal para esta terapia tiene las siguientes características:

- 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 con receptores de antígenos quiméricos a dichos tejidos normales no cancerosos puede plantear riesgos potencialmente mortales, especialmente cuando las células que se encuentran en 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 produce luego de la terapia de células T con receptores de antígenos quiméricos dirigida a CD19.

**Aplasia de células B.** La terapia de células T con receptores de antígenos quiméricos dirigida a los antígenos en la superficie de las células B no solo destruye las células B cancerosas, sino también las normales. Por lo tanto, la aplasia de células B (deficiencia o ausencia de células B sanas) es un resultado previsto de la terapia exitosa de células T con receptores de antígenos quiméricos dirigida específicamente a CD19, y ha servido como un indicador útil de la actividad continua de dichas células. Este efecto

adverso también ocasiona una disminución de la capacidad del organismo de generar anticuerpos que lo protejan contra las infecciones. Es posible que los médicos administren una terapia de reemplazo de inmunoglobulinas por vía intravenosa o subcutánea a fin de prevenir las infecciones, especialmente en el caso de los pacientes que presentan infecciones recurrentes o graves. Los médicos han registrado la aparición de aplasia de células B en casi todos los pacientes que recibieron una terapia de células T con receptores de antígenos quiméricos dirigida a CD19, y dependiendo de la configuración de las células T modificadas, este efecto secundario de la terapia puede tener una duración de meses a años. Será necesario realizar estudios de seguimiento a largo plazo 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 resultados iniciales de los ensayos de la terapia de células T con receptores de antígenos quiméricos en pacientes con cáncer de la sangre han sido prometedores. Con la aprobación de la FDA del tisagenlecleucel (Kymriah™), 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, y también está aprobada para el tratamiento de pacientes adultos con linfomas de células B grandes en casos de recaída o resistencia al tratamiento después de dos o más líneas de terapia sistémica. 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 la terapia de células T con receptores de antígenos quiméricos. Las recaídas tras una remisión producida por dicha terapia pueden deberse a los siguientes problemas: las células tumorales dejan de expresar el antígeno CD-19; las células T con receptores de antígenos quiméricos tienen una permanencia limitada; o se produce la inhibición de la actividad de las células T con receptores de antígenos quiméricos.

El axicabtagene ciloleucel (Yescarta™) es una terapia aprobada por la FDA para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de células B grandes en casos de recaída o resistencia al tratamiento después de dos o más líneas de terapia sistémica.

También son prometedores los estudios 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. Además, hay investigaciones en curso para evaluar la utilidad de dicha terapia en el tratamiento de los tumores sólidos.

Si bien los datos relacionados con las respuestas iniciales de los pacientes a esta terapia están apareciendo rápidamente, el período de seguimiento de la mayoría de los pacientes que participan en estos ensayos clínicos es relativamente corto. Un seguimiento a largo plazo de estos participantes en estos ensayos clínicos ofrecerá información en cuanto a la duración de sus respuestas al tratamiento. Es importante que más pacientes pediátricos y adultos se inscriban en ensayos clínicos. Contar con muestras de estudio más grandes y períodos más prolongados de evaluación ayudará a los investigadores a comprender mejor el efecto de esta clase de terapia, así como las maneras de reducir su toxicidad y mejorar el manejo de los efectos secundarios adversos.

Algunas de las estrategias que están en fase de estudio en ensayos para mejorar la especificidad y disminuir los efectos secundarios tóxicos asociados con la terapia de células T con receptores de antígenos quiméricos incluyen:

- **Mejoras en el diseño:** la primera generación de células T con receptores de antígenos quiméricos consistía en un anticuerpo específico dirigido al cáncer, un componente transmembranal y un dominio de señalización intracelular; sin embargo, estas células no eran eficaces. En el diseño de la segunda generación, se incorporó un dominio coestimulador para mejorar la actividad de la célula T después de la unión del receptor del antígeno quimérico a su objetivo. Hay esfuerzos en curso para incorporar dominios de unión al antígeno (ScFv) de origen humano, en vez de los de origen murino (de ratón), con la meta de mejorar la inocuidad y la eficacia de la terapia a largo plazo.
- **Estandarización de la dosis 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 con receptores de antígenos quiméricos. Otros receptores de antígenos quiméricos están diseñados para ser activos solo en presencia de determinado medicamento, de manera que podrían estar activados o desactivados según las toxicidades.
- **Identificación de varias 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 para las células T con receptores de antígenos quiméricos. Al concentrarse en varias proteínas que se expresan en las células cancerosas, la terapia atacaría solamente las células que expresan todas esas proteínas. Eso ofrecería una manera más precisa de marcar las células malignas para su destrucción. Como alternativa, los receptores de antígenos quiméricos 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.

- **Células T con receptores de antígenos quiméricos “armadas”:** este término se refiere a células T con receptores de antígenos quiméricos que han sido modificadas para expresar otros ligandos coestimuladores, citocinas solubles o proteínas secretoras a fin de superar el microambiente tumoral hostil. Dos enfoques incluyen el empleo de la interleucina-12 (IL-12) y el ligando 4-1BB (4-1BBL) para aumentar la eficacia y permanencia de las células T con receptores de antígenos quiméricos.
- **Combinación de células T con receptores de antígenos quiméricos con otras inmunoterapias:** en algunos estudios, las células T modificadas se administraron 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 permanencia de las células T con receptores de antígenos quiméricos.
- **Vías alternativas de administración:** la terapia de células T con receptores de antígenos quiméricos por lo general se administra por vía intravenosa (IV). En algunos ensayos se está evaluando el uso de vías alternativas de administración de las células T, tales como la 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:** hay estudios en los que se están evaluando formas de disminuir la incidencia de casos graves del síndrome de liberación de citocinas 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 de células T con receptores de antígenos quiméricos 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 la terapia de células T con receptores de antígenos quiméricos 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 permitir que los pacientes tengan más opciones de tratamiento. Los pacientes interesados en participar en un ensayo clínico que ofrece la 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 (visite [www.LLS.org/preguntas](http://www.LLS.org/preguntas) para obtener guías con preguntas que puede hacer)
- Llevar a 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. LLS ofrece servicios de búsqueda de ensayos clínicos, altamente personalizados según las necesidades del paciente, a los que se puede acceder por medio de nuestros Especialistas en Información. Consulte también el librito gratuito de LLS titulado *Los ensayos clínicos para el cáncer de la sangre* en [www.LLS.org/materiales](http://www.LLS.org/materiales).

## Agradecimiento

Por su revisión de la versión en inglés de esta hoja informativa, titulada *Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-Cell Therapy*, y sus importantes aportes al material presentado en esta publicación, LLS agradece a:

### Frederick L. Locke, MD

Miembro Asociado y Vicepresidente  
Departamento de Trasplantes de Sangre y  
Médula Ósea y de Inmunoterapia Celular  
Centro Oncológico Moffit (Moffitt Cancer Center)  
Tampa, FL

y

### Erin Mullane, DNP, ARNP

Alianza de Seattle para la Atención del Cáncer  
(Seattle Cancer Care Alliance)  
Seattle, WA

## Estamos aquí para ayudar

LLS es la organización voluntaria de salud más grande del mundo dedicada a financiar las investigaciones, la educación y los servicios al paciente relacionados con el 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](http://www.LLS.org/chapterfind) (en inglés) o comuníquese con:

### The Leukemia & Lymphoma Society

3 International Drive, Suite 200  
Rye Brook, NY 10573  
Comuníquese con un Especialista en Información  
al (800) 955-4572  
Correo electrónico: [infocenter@LLS.org](mailto:infocenter@LLS.org)

LLS ofrece información y servicios en forma gratuita a los pacientes y las familias afectadas por el cáncer de la sangre. Las secciones a continuación resumen varios recursos que están a su disposición. Use esta información para:

- Informarse sobre las enfermedades y los tratamientos, así como los recursos que están disponibles para usted y sus familiares y cuidadores
- Hacer preguntas y obtener la información que necesita de los profesionales médicos encargados de su atención o de la de su ser querido
- 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. Pueden responder a preguntas generales sobre el diagnóstico y las opciones de tratamiento, ofrecer orientación y apoyo y ayudar con las búsquedas de ensayos clínicos. Algunos Especialistas en Información hablan español y se ofrecen servicios de interpretación a pedido. 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](mailto:infocenter@LLS.org)
- Visite [www.LLS.org/especialistas](http://www.LLS.org/especialistas)  
Esta página web incluye un resumen de los servicios que ofrecen los Especialistas en Información y un enlace para iniciar una sesión de conversación (chat) con un miembro de este equipo.

También puede acceder a información y recursos en el sitio web de LLS en [www.LLS.org/espanol](http://www.LLS.org/espanol).

**Materiales informativos gratuitos.** LLS ofrece publicaciones gratuitas en inglés y en español con fines de educación y apoyo. Puede acceder a estas publicaciones por Internet en [www.LLS.org/materiales](http://www.LLS.org/materiales), o llame al (800) 955-4572 para hablar con un Especialista en Información. Se le pueden enviar copias impresas por correo sin costo.

#### **Programas educativos por teléfono/Internet.**

LLS ofrece programas educativos en forma gratuita por teléfono/Internet para los pacientes, cuidadores y profesionales médicos. Para obtener más información, llame al (800) 955-4572 para hablar con un Especialista en Información.

**Comunidad de LLS.** Esta ventanilla única virtual es el sitio para comunicarse con otros pacientes y mantenerse al día sobre la información y los recursos más recientes relacionados 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](http://www.LLS.org/community) (en inglés).

**Sesiones de conversación (chats) semanales por Internet.** Estos chats moderados pueden ofrecer oportunidades para obtener apoyo y ayudar a los pacientes con cáncer a conectarse y compartir información por Internet. Para obtener más información, llame al (800) 955-4572 para hablar con un Especialista en Información, o visite [www.LLS.org/chat](http://www.LLS.org/chat) (en inglés).

**Oficinas regionales de LLS.** LLS ofrece apoyo y servicios comunitarios a través de su red de oficinas regionales en los Estados Unidos y Canadá. Entre los servicios se incluyen:

- El *Programa Primera Conexión de Patti Robinson Kaufmann*  
Este programa ayuda a los pacientes a conectarse con otros pacientes que tienen las mismas enfermedades. Muchas personas se benefician de la oportunidad única de compartir sus experiencias y conocimientos.
- Grupos de apoyo en persona  
Los grupos de apoyo ofrecen oportunidades a los pacientes y cuidadores de reunirse en persona y compartir experiencias e información sobre las enfermedades y los tratamientos.

Para obtener más información sobre estos programas, o si necesita ayuda para localizar la oficina de LLS más cercana a su comunidad, llame a un Especialista en Información al (800) 955-4572, o visite [www.LLS.org/chapterfind](http://www.LLS.org/chapterfind) (en inglés).

**Ensayos clínicos (estudios de investigación médica).** Hay nuevos tratamientos en curso para los pacientes. LLS ayuda a los pacientes a obtener información sobre los ensayos clínicos y cómo acceder a los tratamientos ofrecidos en estos estudios de investigación médica. Para obtener más información, llame al (800) 955-4572 para hablar con un Especialista en Información de LLS que 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 personal sobre los ensayos clínicos de parte de enfermeros capacitados.

**Defensa de los derechos del paciente.** 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 para hablar con un Especialista en Información, o visite [www.LLS.org/advocacy](http://www.LLS.org/advocacy) (en inglés).

## Recursos

**Instituto Nacional del Cáncer  
(The 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 para la información y educación sobre todos los tipos de cáncer y sus tratamientos, incluyendo la terapia de células T con receptores de antígenos quiméricos. El NCI también ofrece una herramienta de búsqueda de ensayos clínicos, el Registro PDQ® de Ensayos Clínicos sobre el Cáncer, en [www.cancer.gov/clinicaltrials](http://www.cancer.gov/clinicaltrials) (en inglés), que se puede usar para realizar búsquedas de ensayos clínicos.

**Red Nacional Integral del Cáncer  
(National Comprehensive Cancer Network®  
o NCCN)**  
**www.nccn.org** (en inglés)  
(888) 909-6226

La NCCN 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 puedan disfrutar de una mejor calidad de vida. Por medio del liderazgo y los conocimientos especializados de profesionales clínicos en sus instituciones miembro, la NCCN desarrolla pautas de práctica adecuadas para el uso de pacientes, profesionales clínicos y otras personas que toman decisiones sobre la atención del paciente. Algunas publicaciones de las pautas de la NCCN están disponibles en español en [www.nccn.org/global/international\\_adaptations.aspx](http://www.nccn.org/global/international_adaptations.aspx).

## 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 2017.

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/S2372770516300353>. Consultada el 27 de septiembre de 2017.

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](http://www.the-scientist.com/?articles.view/articleNo/42462/title/The-CAR-T-Cell-Race). Consultada el 27 de septiembre de 2017.

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 2017.

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](http://www.cancernetwork.com/oncology-journal/promise-chimeric-antigen-receptor-t-cell-therapy). Consultada el 27 de septiembre de 2017.

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 2017.

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](http://www.nature.com/news/safety-concerns-blight-promising-cancer-therapy-1.20763). Consultada el 27 de septiembre de 2017.

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 2017.

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](http://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/research/car-t-cells). Actualizada: 7 de agosto de 2017. Consultada el 27 de septiembre de 2017.

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](http://www.curetoday.com/articles/gaining-a-fuller-understand-of-neurotoxicity-from-car-t-cell-therapy). Consultada el 27 de septiembre de 2017.

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 2017.

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](http://www.molecular-cancer.com/content/13/1/219). Consultada el 27 de septiembre de 2017.

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 AM-68. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352177516300127>. Consultada el 27 de septiembre de 2017.

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](http://www.advancedpractitioner.com/sessions/2016/understanding-the-mechanism-of-action-for-chimeric-antigen-receptor-therapy.aspx). Consultada el 27 de septiembre de 2017.

The Leukemia & Lymphoma Society. *Immunotherapy Facts*. [https://www.lls.org/sites/default/files/file\\_assets/FS9\\_Immunotherapy\\_2015FINAL.pdf](https://www.lls.org/sites/default/files/file_assets/FS9_Immunotherapy_2015FINAL.pdf). Revisada en febrero de 2015 Consultada el 27 de septiembre de 2017.

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 30 de agosto de 2017.

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 2017.

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.