

Puntos clave

- La inmunoterapia se basa en el concepto de que las células inmunitarias o los anticuerpos que pueden reconocer y destruir las células del cáncer se pueden producir en el laboratorio y luego administrar a los pacientes para tratar el cáncer. Varios tipos de inmunoterapia están aprobados para su uso o están en fase de estudio en ensayos clínicos para determinar su eficacia en el tratamiento de distintos tipos de cáncer.
- Cuando la inmunoterapia se usa en el tratamiento del cáncer, suele administrarse en combinación con quimioterapia u otros tratamientos para el cáncer. Se puede usar como terapia de mantenimiento luego de la quimioterapia de combinación y, en algunas circunstancias, se usa como monoterapia (un solo medicamento) para tratar el cáncer.
- Por lo general, la inmunoterapia causa menos efectos secundarios a corto plazo que la quimioterapia. Sin embargo, hay ciertos efectos secundarios asociados con los distintos tipos de inmunoterapia.
- Los tipos de inmunoterapia incluyen los anticuerpos monoclonales, las vacunas para el cáncer, la radioinmunoterapia, la infusión de linfocitos del donante, el alotrasplante de intensidad reducida y la terapia con receptores de antígenos quiméricos (CAR-T, por sus siglas en inglés).
- Aunque se han dado grandes pasos hacia el entendimiento del papel del sistema inmunitario en el cáncer, la base científica es aún nueva en comparación con los adelantos logrados con otros tratamientos para el cáncer. La investigación médica en ensayos clínicos sigue en marcha para desarrollar formas de usar la inmunoterapia en la terapia para el cáncer.

Introducción

Los investigadores han hecho numerosos intentos, a lo largo de décadas, para emplear el sistema inmunitario con el fin de destruir las células del cáncer. Los avances en el campo de la inmunología han llevado a un mayor entendimiento de las maneras en que se pueden manipular las propias defensas del cuerpo para mejorar los resultados de tratamiento en los pacientes con diferentes tipos de cáncer de la sangre. La terapia con anticuerpos monoclonales, la radioinmunoterapia, las vacunas para el cáncer y la infusión de linfocitos del donante (DLI, por sus siglas en inglés) son tipos de inmunoterapia. Por lo general, estas terapias causan efectos secundarios a corto plazo menos intensos que la quimioterapia.

La inmunoterapia es un tipo de “terapia biológica”.

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

El sistema inmunitario natural

El sistema inmunitario natural del cuerpo comprende una red de células y órganos que ayudan al cuerpo a defenderse de los “antígenos”. Los antígenos son sustancias extrañas en el cuerpo; estimulan la producción de proteínas llamadas “anticuerpos” que se dirigen a antígenos específicos. Algunos ejemplos de antígenos son las bacterias, los virus, los hongos y los alérgenos invasores. La producción de anticuerpos para atacar antígenos específicos forma parte de la respuesta inmunitaria natural del cuerpo. Las enfermedades autoinmunitarias, como el lupus y la artritis reumatoide, surgen de una respuesta inmunitaria hiperactiva a sustancias en el cuerpo.

Un antígeno estimula la respuesta inmunitaria del cuerpo (la producción de anticuerpos) cuando se ingiere, se inhala o entra en contacto con la piel o las membranas mucosas. Los anticuerpos cubren, marcan para su destrucción o inactivan las bacterias, los virus, las toxinas nocivas u otras partículas extrañas. Las terapias con anticuerpos monoclonales, descritas en la página 3, emplean proteínas producidas en el laboratorio que tienen como objetivo imitar los anticuerpos naturales producidos durante una respuesta inmunitaria.

Las células inmunitarias que desempeñan un papel en la respuesta inmunitaria del cuerpo son:

- Los linfocitos B (también llamados “células B”), que 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 (también llamados “células T”), que tienen varias funciones, entre ellas, ayudar a los linfocitos B a producir anticuerpos contra los microbios invasores.
- Las células citolíticas naturales (también llamadas “células NK”, por sus siglas en inglés), que atacan a las células infectadas por microorganismos y destruyen las células del cáncer. Estas células se llaman “células citolíticas naturales” porque no necesitan reconocer un antígeno específico para atacar y destruirlo.
- Los fagocitos, que ingieren y digieren partículas extrañas microscópicas, bacterias y células muertas o en proceso de morir. Los neutrófilos, los macrófagos y las células dendríticas son tipos de fagocitos.

El cáncer y el sistema inmunitario

En la mayoría de las circunstancias, el sistema inmunitario natural del cuerpo no identifica al cáncer como extraño al cuerpo. Una razón para explicar esto es que las células del cáncer no son invasores externos, como es el caso de los virus y las bacterias. En cambio, las células del cáncer son versiones alteradas (mutadas) de las células normales del cuerpo. Como tal, es posible que una célula cancerosa no presente una característica única (un antígeno, por ejemplo) que provocaría una respuesta inmunitaria.

Las células del cáncer parecen tener casi la misma estructura que las células normales. Uno de los desafíos que los investigadores enfrentan en el desarrollo de nuevas y mejores terapias para el cáncer es aprender más sobre las diferencias entre las células del cáncer y las células normales. Cualquier diferencia en la estructura que pueda identificarse como exclusiva de la célula del cáncer les servirá a los investigadores para desarrollar tratamientos que destruyan las células del cáncer sin ser tóxicos para las células normales.

Otro problema es que las células del cáncer pueden inhibir la actividad inmunitaria. Es posible que este factor contribuya a la incapacidad del sistema inmunitario de reconocer a las células del cáncer como extrañas. Puede que ciertos tipos de cáncer, como el linfoma, se presenten en pacientes cuyo sistema inmunitario esté inhibido por enfermedades o farmacoterapias (tratamientos con medicamentos).

La inmunoterapia, también llamada “terapia biológica”, es un tratamiento prometedor y constituye un área activa de investigación para ciertos tipos de cáncer. El desarrollo de las inmunoterapias se basa en el concepto de que las células inmunitarias o sus productos (tales como los anticuerpos), que pueden reconocer y destruir las células del cáncer, se pueden producir en el laboratorio y administrar a los pacientes para tratar el cáncer. Varios tipos de inmunoterapia han sido aprobados como tratamientos o están actualmente en fase de estudio en ensayos clínicos para determinar su eficacia en el tratamiento de distintos tipos de cáncer de la sangre.

Por lo general, las inmunoterapias causan efectos secundarios a corto plazo menos intensos que la mayoría de las quimioterapias o radioterapias, las que no solamente destruyen las células del cáncer sino que también afectan las células normales que se dividen rápidamente. Los efectos de la quimioterapia sobre las células normales provocan la caída del cabello, las úlceras bucales, las náuseas, una disminución de la resistencia a las infecciones y otros efectos secundarios.

Tipos de inmunoterapia

Algunas de las inmunoterapias para el cáncer de la sangre que se usan actualmente o están en fase de estudio son:

- Terapia con anticuerpos monoclonales
- Radioinmunoterapia
- Interferones e interleucinas
- Infusión de linfocitos del donante
- Alotrasplante de células madre de intensidad reducida
- Terapia con receptores de antígenos quiméricos (CAR-T, por sus siglas en inglés)
- Vacunas terapéuticas para el cáncer

Cuando la inmunoterapia se usa para tratar el cáncer:

- Se administra con más frecuencia en combinación con otros tipos de tratamiento para el cáncer
- Tal vez se use como terapia de mantenimiento luego de la quimioterapia de combinación
- Se usa como monoterapia en algunos casos en el tratamiento de personas con cáncer de la sangre

Terapia con anticuerpos monoclonales

Los anticuerpos monoclonales (mAbs, por sus siglas en inglés) son inmunoglobulinas (proteínas que ayudan al cuerpo a combatir las infecciones) producidas en el laboratorio. Se usan para:

- Dirigirse a las células del cáncer y atacarlas
- Distribuir toxinas (medicamentos anticancerosos o radiación) directamente a las células del cáncer, causando menos daño a las células sanas

La terapia con anticuerpos monoclonales a veces se llama “inmunoterapia pasiva”, lo que significa que no estimula directamente al sistema inmunitario de un paciente para que responda a una enfermedad. En cambio, un anticuerpo monoclonal imita a los anticuerpos naturales producidos por el cuerpo. El medicamento usado en la terapia con anticuerpos monoclonales ataca un objetivo o un marcador específico en la superficie de una célula del cáncer. La terapia con anticuerpos monoclonales también se llama “terapia dirigida” porque se dirige a un solo objetivo en la célula del cáncer.

El anticuerpo monoclonal se une al objetivo en la célula y, al hacerlo, bloquea o interfiere con la actividad de la célula del cáncer. Se usan las letras CD (“cúmulo de diferenciación”) y un número para referirse al objetivo del anticuerpo en la superficie celular. Por ejemplo, el anticuerpo monoclonal rituximab (Rituxan®) se dirige al CD20 en los linfocitos B. El anticuerpo monoclonal alemtuzumab (Campath®) se dirige al CD52, que se encuentra en los linfocitos T y B, las células citolíticas naturales y los monocitos.

Es necesario demostrar que los medicamentos nuevos son seguros y eficaces antes de obtener la aprobación de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) de los Estados Unidos. El Rituxan, aprobado inicialmente por la FDA en 1997, está indicado para el linfoma no Hodgkin. También se usa para tratar a pacientes con leucemia linfocítica crónica, macroglobulinemia de Waldenström y enfermedades autoinmunitarias. La FDA aprobó el Campath por primera vez en 2001 para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica de células B. Dos anticuerpos monoclonales anti-CD20 más nuevos, el ofatumumab (Arzerra®) y el obinutuzumab (Gazyva®), que están aprobados por la FDA para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica (CLL, por sus siglas en inglés), parecen ser más eficaces que el Rituxan en ciertas situaciones.

Las terapias con anticuerpos monoclonales suelen administrarse a las personas en centros para pacientes ambulatorios. El medicamento se infunde mediante una aguja colocada en una vena (“infusión intravenosa” o “IV”) del brazo del paciente. Puede que el médico recete

medicamentos antes de cada infusión para reducir ciertos efectos secundarios. Además, el médico hará pruebas de sangre periódicas para determinar si hay otros efectos secundarios.

Efectos secundarios tales como fiebre y escalofríos, cansancio, dolor de cabeza y náuseas son las reacciones a Rituxan y Campath que se informan con más frecuencia. Otros efectos secundarios que son menos comunes, pero más graves, incluyen falta de aliento, disminución de la presión arterial, ritmo cardíaco irregular, dolor en el pecho y conteos bajos de células sanguíneas.

Las terapias con anticuerpos monoclonales a veces se llaman “desnudas” o “conjugadas”. Una terapia con anticuerpos monoclonales “desnuda” no conlleva otra sustancia química ni material radiactivo adherido. El Rituxan y el Campath son ejemplos de terapias con anticuerpos monoclonales desnudas.

Anticuerpos que inhiben los “puntos de control” del sistema inmunitario. El cuerpo tiene una serie compleja de “puntos de control” en el sistema inmunitario cuya función es controlarlo. Algunos de estos puntos de control provocan una respuesta inmunitaria y otros la inhiben. Esto regula el sistema inmunitario y previene respuestas inmunitarias descontroladas. Una analogía útil para comprender el sistema inmunitario es compararlo con un automóvil, que se controla con un “acelerador” y un “freno”. Para hacer que el sistema inmunitario sea más eficaz para reconocer las células del cáncer, uno puede “acelerar” proporcionando linfocinas y citocinas que estimulan los linfocitos T y las células citolíticas naturales o, en vez de eso, uno puede “desacelerar”, eliminando así los factores de inhibición que restringen la actividad de dichas células. Si el sistema inmunitario no tuviera un “freno”, podría llegar a estar fuera de control y causar daño serio a los tejidos normales, tal como ocurre en la artritis reumatoide, la enfermedad de Crohn y otras “enfermedades autoinmunitarias”. Se han descubierto varios “reguladores negativos” del sistema inmunitario, entre ellos, las moléculas conocidas como PD1, PDL1 y CTLA4. Se ha demostrado recientemente que los medicamentos de las terapias con anticuerpos monoclonales que bloquean estas moléculas (p. ej., pidilizumab, nivolumab, ipilimumab) producen respuestas tumorales considerables en varios tipos de cáncer, entre ellos, el cáncer de pulmón, el melanoma y, más recientemente, tanto en el linfoma de Hodgkin como en el linfoma no Hodgkin en recaída. Una de las vías más prometedoras de la investigación actual en el campo de la inmunoterapia es la combinación de anticuerpos que inhiben los puntos de control con anticuerpos antitumorales (p. ej., Rituxan).

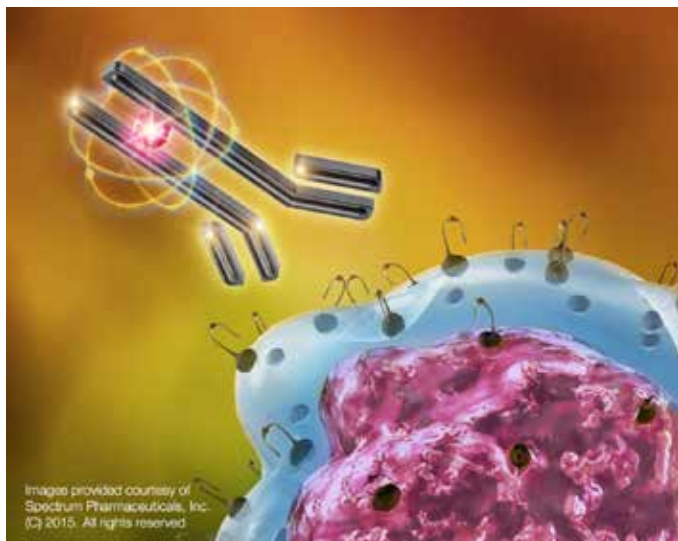


Figura 1. El ibritumomab tiuxetán radiomarcado con itrio-90 (Zevalin) se une a las moléculas de CD20 que están en la superficie de las células del linfoma.

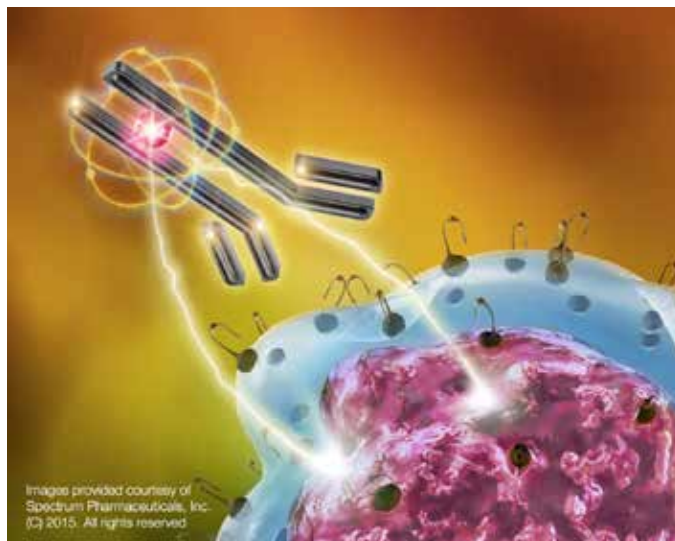


Figura 2. Las partículas beta emitidas por el itrio-90 irradian y matan las células del linfoma.

Anticuerpos conjugados. Una terapia de anticuerpos monoclonales conjugada consta de un anticuerpo monoclonal al que se le adhiere una sustancia radiactiva, una toxina u otra sustancia terapéutica. La porción del conjugado correspondiente al anticuerpo dirige el isótopo radiactivo, la toxina o el medicamento específicamente a las células del cáncer y evita las células normales que no expresan el antígeno objetivo del tratamiento.

Conjugados anticuerpo-medicamento: Un ejemplo de un anticuerpo monoclonal conjugado es la ozogamicina gemtuzumab (Mylotarg®), aprobada por la FDA en 2000 para el tratamiento de adultos de 60 años de edad en adelante en la primera recaída de la leucemia mieloide aguda (AML, por sus siglas en inglés) CD33 positiva. Este medicamento fue retirado del mercado en 2010. La ozogamicina gemtuzumab combina una potente toxina química llamada “caliqueamicina” con un anticuerpo monoclonal que se dirige al antígeno CD33 en las células blásticas mieloides.

El anticuerpo monoclonal distribuye la caliqueamicina a las células leucémicas con el antígeno CD33; entonces, la caliqueamicina funciona como un medicamento quimioterapéutico. La caliqueamicina está clasificada como “antibiótico antitumoral”. Otros medicamentos de la misma clase usados para tratar a las personas con leucemia mieloide aguda incluyen daunorrubicina (Cerubidine®), doxorubicina (Adriamycin®), idarrubicina (Idamycin®) y mitoxantrona (Novantrone®).

Otro ejemplo de un conjugado anticuerpo-medicamento es el brentuximab vedotina (Adcetris™), que consta de un anticuerpo monoclonal que se dirige al antígeno CD30

adherido a un potente medicamento quimioterapéutico, la monometil auristatina E. Hay una alta expresión del antígeno CD30 en la superficie de las células del linfoma de Hodgkin y del linfoma de células T. Por esa razón, no es sorprendente que los resultados más impresionantes del uso de Adcetris se han observado en pacientes con linfoma de Hodgkin y linfoma de células T anaplásico de células grandes. En el caso de estas enfermedades, se puede esperar una disminución del tamaño del tumor en más del 80% de los pacientes.

Radioinmunoterapia

La radioinmunoterapia es otro tipo de terapia con anticuerpos monoclonales en la cual se usa un anticuerpo monoclonal unido a un isótopo radiactivo para administrar radioterapia directamente a las células del cáncer. El anticuerpo monoclonal conjugado, itrio-90-ibritumomab tiuxetán (Zevalin®), es un ejemplo de este tratamiento. El itrio-90 es el isótopo radiactivo, el ibritumomab es un anticuerpo contra el antígeno CD20 que dirige el conjugado hacia las células B malignas del linfoma y el tiuxetán es el conector que adhiere el isótopo radiactivo al anticuerpo (vea la Figura 1 y la Figura 2 en la parte superior de esta página).

El Zevalin fue aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA por sus siglas en inglés) en 2002 y está indicado para pacientes con linfoma no Hodgkin (NHL por sus siglas en inglés) de células B, de bajo grado o folicular en recaída o resistente al tratamiento y para pacientes con linfoma no Hodgkin folicular que no han sido tratados previamente y que logran una respuesta parcial o total a la quimioterapia de primera línea. No se ha establecido su seguridad ni su eficacia en niños.

En la mayoría de los casos, los pacientes se tratan con Zevalin en un centro para pacientes ambulatorios. El transcurso del tratamiento generalmente puede completarse en un período de una a tres semanas. Cada tratamiento puede tomar varias horas. La radioinmunoterapia no causa caída del cabello, por lo general no causa náuseas y solamente causa leves grados de fatiga y conteos de células sanguíneas disminuidos. El período de recuperación suele ser bastante breve a excepción de la recuperación del conteo de células sanguíneas, que generalmente sucede de cuatro a ocho semanas después del tratamiento.

Una semana antes de recibir la dosis de tratamiento de la radioinmunoterapia, el paciente recibirá una infusión de Rituxan. Luego, el día del tratamiento, el paciente vuelve a recibir una dosis de Rituxan seguida de una infusión por vía intravenosa del anticuerpo ibritumomab radiomarcado con una dosis terapéutica del isótopo radiactivo itrio-90 (Zevalin).

De vez en cuando los pacientes pueden tener una reacción alérgica grave a la infusión. Deberían hablar sobre este y otros riesgos con el médico. Luego de recibir el tratamiento, pueden presentar fiebre, escalofríos y dolores en el cuerpo. Es posible administrarles medicamentos a los pacientes para reducir estos efectos.

Los pacientes deberán someterse a análisis de sangre de rutina durante varios meses luego de recibir el tratamiento, para asegurar la recuperación total del conteo de células sanguíneas. En la mayoría de los pacientes, la producción de células sanguíneas disminuye durante un tiempo. Esto suele ser una reducción de leve a moderada que no dura mucho tiempo. Los pacientes que recibieron quimioterapia y/o radioterapia externa antes de recibir la radioinmunoterapia tal vez tengan un mayor grado de citopenia (conteos bajos de células sanguíneas) luego de la radioinmunoterapia.

Otras reacciones pueden incluir presión arterial baja, diarrea o sarpullido. Algunos pacientes tienen sarpullido o hinchazón en el lugar de la inyección. Estas reacciones también tienden a ser de leves a moderadas y de corta duración. Algunos pacientes tratados con radioinmunoterapia tal vez presenten náuseas y vómitos. Sin embargo, se administran medicamentos contra las náuseas que ayudan a evitar esta reacción.

Los pacientes tratados con radioinmunoterapia deben tomar ciertas precauciones, fáciles de entender, para proteger a las personas que los rodean de la exposición a la radiación. El médico y el personal de enfermería explicarán las precauciones. Es importante que los pacientes hagan todas las preguntas que puedan tener a los miembros de su equipo de profesionales de la oncología.

La radioinmunoterapia funciona gradualmente, y puede tomar varios meses para que las células del cáncer mueran y los tumores se encojan. Los efectos del tratamiento se observan con reconocimientos físicos y pruebas de imagenología, como las tomografías computarizadas (“CT scans” en inglés) y las tomografías por emisión de positrones (“PET scans” en inglés).

Se está estudiando el Zevalin en ensayos clínicos:

- Para su uso junto con la quimioterapia como una posible terapia para pacientes con un diagnóstico reciente de linfoma folicular
- Como terapia para los tipos agresivos de linfoma no Hodgkin, en combinación con otros regímenes de medicamentos o después de ellos
- Como parte de programas de quimioterapia en dosis altas, junto con el apoyo del autotrasplante de células madre

En general, la radioinmunoterapia es bien tolerada.

Interferones e interleucinas

Los interferones y las interleucinas son sustancias químicas naturales llamadas “citocinas”. Estas sustancias químicas son secretadas por varios tipos de células y actúan sobre otras células para estimular o inhibir ciertas acciones celulares. Las citocinas que aumentan la producción de células inmunitarias se pueden producir en el laboratorio y administrar a los pacientes como parte de un tratamiento para las infecciones y el cáncer. Los interferones y las interleucinas a veces se llaman “inmunoterapias no específicas”.

Los interferones (tales como el interferón alfa) son proteínas producidas por los linfocitos que ayudan al cuerpo a resistir las infecciones y el cáncer. El interferón alfa es el interferón usado con mayor frecuencia en el tratamiento del cáncer. En dosis altas, el interferón alfa funciona como un medicamento quimioterapéutico al bloquear la proliferación de las células del cáncer. Es posible usar el interferón alfa para tratar a algunas personas con leucemia de células peludas (tricoleucemia), leucemia mieloide crónica, linfoma no Hodgkin o linfoma cutáneo de células T.

El interferón alfa suele administrarse todos los días o varios días a la semana. Se inyecta en forma subcutánea (por debajo de la piel). Actualmente hay nuevas formulaciones de interferón (llamadas “interferón pegilado”) disponibles con una dosificación de una vez a la semana. Como los interferones estimulan las propias defensas del cuerpo, los investigadores están estudiando combinaciones de interferón alfa con otros modificadores inmunitarios o la quimioterapia.

Las interleucinas son proteínas producidas por los linfocitos que activan el crecimiento y la actividad de muchas células inmunitarias, tales como los linfocitos, que pueden destruir las células del cáncer. Una de las interleucinas, la IL-2, se está estudiando para su uso en el tratamiento de pacientes con leucemia, linfoma o mieloma.

Los efectos secundarios de la terapia con interferones o interleucinas pueden incluir fiebre alta, escalofríos, dolores en el cuerpo y fatiga. La IL-2, particularmente en dosis altas, puede causar una acumulación de líquido en el cuerpo, de modo que la persona se hincha y puede sentirse muy enferma. Algunos pacientes tal vez requieran hospitalización debido a este problema.

Infusión de linfocitos del donante

La infusión de linfocitos del donante es otro tipo de inmunoterapia. Se extraen los linfocitos de la sangre de un donante y luego se infunden a un paciente que ya recibió un alotrasplante de células madre del mismo donante. El donante y el receptor tienen un tipo de tejido muy similar (pero no idéntico). Como resultado, es posible que los linfocitos del donante identifiquen a las células del receptor como objetivos de ataque. La infusión de linfocitos T del donante original de células madre puede inducir otra remisión. Se está estudiando intensamente este tipo de tratamiento para obtener más información sobre la base de este efecto de las células inmunitarias y determinar si la infusión automática de los linfocitos del donante sería beneficioso para prevenir la recaída en algunos pacientes con un riesgo muy alto de recaída después del trasplante.

La infusión de linfocitos del donante suele hacerse de forma ambulatoria. Se ha usado principalmente para tratar a los pacientes que han tenido una recaída de leucemia mieloide crónica, aunque también es posible administrar este tratamiento a pacientes que tienen leucemia aguda en recaída, leucemia linfocítica crónica, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin o mieloma.

Un posible riesgo de la infusión de linfocitos del donante es una reacción grave llamada enfermedad injerto contra huésped (GVHD, por sus siglas en inglés), en la cual los tejidos del receptor (como la piel, el hígado o el tubo gastrointestinal) son atacados por las células inmunitarias del donante.

Alotrasplante de células madre de intensidad reducida

El alotrasplante de células madre de intensidad reducida es otro enfoque de la inmunoterapia. Los pacientes que se preparan para un alotrasplante de células madre de intensidad reducida (también llamado “trasplante no mieloablativo”) reciben un tratamiento de acondicionamiento menos intenso que en el caso de

un alotrasplante estándar. Mientras que un trasplante estándar usa el tratamiento preparatorio del trasplante para destruir la mayoría de las células enfermas del paciente, un trasplante de intensidad reducida depende casi exclusivamente de las células inmunitarias del donante para combatir la enfermedad. La eficacia de los trasplantes de intensidad reducida depende del efecto injerto contra tumor (GVT, por sus siglas en inglés), en el cual el nuevo sistema inmunitario del receptor (originado a partir de las células madre donadas) puede destruir la mayoría de las células cancerosas restantes. Esta dosificación de intensidad reducida es también más tolerable para los pacientes mayores, quienes de otro modo no tolerarían bien las dosis altas de quimioterapia.

El procedimiento emplea dosis bajas en vez de dosis muy altas, ya sea de radioterapia o de quimioterapia, a fin de acondicionar al paciente. Se administra una potente terapia inmunitaria para inhibir los linfocitos T del receptor, a fin de evitar el rechazo de las células madre del donante. La meta es que las células madre del donante se establezcan en la médula ósea del receptor y produzcan linfocitos (células inmunitarias) que ataquen las células cancerosas en la sangre del paciente. Si la terapia es exitosa, las células inmunitarias producidas a partir de las células madre del donante atacan e inhiben las células cancerosas restantes del receptor.

Además de los pacientes mayores, el trasplante de intensidad reducida tal vez tenga ventajas para:

- Los pacientes con tipos de cáncer en la sangre que progresan más lentamente
- Los pacientes con ciertas infecciones en las que sería perjudicial si hubiera una inhibición prolongada de la médula ósea
- Los pacientes con otras afecciones médicas serias

Como el trasplante de intensidad reducida es un tratamiento relativamente nuevo, aún no se han establecido claramente sus riesgos y beneficios. Como en el caso del alotrasplante de células madre, la enfermedad injerto contra huésped es un posible problema. Los pacientes interesados en saber más sobre las posibilidades de un trasplante no mieloablativo deberían hablar con sus médicos para determinar si participar en un ensayo clínico sería una buena opción en su caso.

Terapia con receptores de antígenos quiméricos

La terapia con receptores de antígenos quiméricos (CAR-T, por sus siglas en inglés) es un tipo de terapia personalizada para el cáncer que se está estudiando actualmente en ensayos clínicos para pacientes con leucemia y linfoma. Los médicos extraen células T (células del sistema inmunitario) de la sangre del paciente y

las modifican genéticamente introduciendo ADN en ellas, lo que da como resultado la expresión de “receptores de antígenos quiméricos” (CAR, por sus siglas en inglés) en la superficie de dichas células. Los receptores de antígenos quiméricos son proteínas que permiten a las células T reconocer una proteína específica (antígeno) en las células tumorales y atacar las células del cáncer de manera más eficaz. El número de células T genéticamente modificadas se “expande” haciéndolas proliferar en el laboratorio hasta disponer de cientos de millones de células T modificadas. Estas células se vuelven a infundir al paciente. Una vez que las células empleadas en esta terapia están en el cuerpo, se multiplican y proceden a buscar las células del cáncer, ayudando así a proteger contra la recidiva.

Los investigadores han reportado que la terapia de receptores de antígenos quiméricos ha inducido la remisión completa en el 90 por ciento de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda (ALL, por sus siglas en inglés) y el 50 por ciento de los pacientes con leucemia linfocítica crónica, en los que múltiples terapias anteriores habían fallado. También se han observado remisiones espectaculares en algunos pacientes con linfoma de células B tanto de bajo grado de malignidad como agresivos. Aunque la duración de la respuesta todavía se desconoce, algunos pacientes han permanecido en remisión por más de dos años después de la terapia.

Vacunas terapéuticas para el cáncer

Se están estudiando vacunas experimentales para el tratamiento de ciertos tipos de cáncer de la sangre. Las vacunas para el tratamiento del cáncer que están en fase de estudio tienen el objetivo de inducir una respuesta inmunitaria contra las células del cáncer presentes en las personas.

Una vacuna que previene una enfermedad, como el sarampión, las paperas o el tétanos, contiene el mismo antígeno (o parte del antígeno) que causa la enfermedad, pero el antígeno de la vacuna está muerto o es muy débil. El antígeno de la vacuna no es lo suficientemente fuerte para producir los síntomas y signos de la enfermedad, pero es suficientemente fuerte para que el cuerpo reaccione produciendo anticuerpos. Los anticuerpos previenen la infección si una persona se expone al antígeno en el futuro.

A diferencia de las vacunas convencionales, que se usan para prevenir las enfermedades infecciosas, las vacunas para el cáncer tienen como objetivo tratar el cáncer. Las vacunas para la leucemia, el linfoma y el mieloma aún están en proceso de desarrollo, y solamente están disponibles en ensayos clínicos. La mayoría de los estudios sobre las vacunas para el cáncer suponen administrarle al paciente quimioterapia u otra terapia estándar para el cáncer, a fin de reducir la cantidad de enfermedad en el cuerpo antes de administrar la vacuna.

Idealmente, las vacunas terapéuticas para el cáncer destruirán todas las células que queden después de otros tipos de tratamiento para el cáncer y ayudarán a evitar que la enfermedad regrese. También se están estudiando algunas vacunas terapéuticas para el cáncer en pacientes a quienes se les hace seguimiento mediante el enfoque de “observar y esperar”. El objetivo de dichos estudios es determinar si un tratamiento con vacunas en las primeras etapas de la enfermedad es más beneficioso que esperar hasta que la enfermedad muestre indicios de progresión antes de empezar el tratamiento.

Preguntas que puede hacerle al médico sobre la inmunoterapia

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

- ¿Por qué recomienda este tipo de terapia?
- ¿Hay algún riesgo asociado con este tipo de terapia?
- ¿Cómo funciona esta terapia para tratar mi enfermedad?
- ¿Cómo me administrarán este tratamiento?
- ¿Con qué frecuencia recibiré este tratamiento?
- ¿Por cuánto tiempo debo recibir este tratamiento?
- ¿Cómo sabrá si esta terapia da los resultados esperados?
- ¿Qué efectos secundarios debo esperar durante y/o después de la terapia?
- ¿El tratamiento me causará dolor?
- ¿Tengo que cambiar mi rutina diaria, de trabajo o de ejercicio?
- ¿Mi plan de seguro médico cubrirá esta terapia?
- ¿Necesitaré recibir otro tratamiento para el cáncer? Si es así, ¿recibiré estas terapias juntas o en distintos momentos?
- ¿Hay algún ensayo clínico relacionado con esta terapia que se recomiende en mi caso?

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

Tratamiento en ensayos clínicos

Los pacientes deberían considerar la opción de participar en un ensayo clínico. Los ensayos clínicos prueban medicamentos y tratamientos nuevos antes de que la FDA los apruebe como tratamientos estándar. Muchos de los ensayos clínicos están apoyados por los programas de investigación de LLS.

Los ensayos clínicos están diseñados para ser precisos y muy seguros. Existen ensayos clínicos para pacientes recién diagnosticados y para pacientes que ya han recibido tratamiento. En algunos casos, un ensayo clínico es la mejor opción de tratamiento para el paciente. Los ensayos clínicos son muy prometedores en cuanto a las posibilidades de mejorar las tasas de remisión y en la búsqueda de curas para los distintos tipos de cáncer de la sangre.

Inmunoterapias emergentes. Entre las áreas de investigación prometedoras y los tratamientos inmunológicos emergentes también existen terapias dirigidas a células T específicas del tumor, tratamientos que se dirigen a los puntos de control del sistema inmunitario y medicamentos inmunomoduladores de pequeñas moléculas.

Los Especialistas en Información de LLS, disponibles por teléfono al (800) 955-4572, ofrecen orientación a los pacientes para ayudarlos a trabajar con sus médicos a fin de determinar si un ensayo clínico específico es una buena opción de tratamiento en su caso. Los Especialistas en Información pueden realizar búsquedas de ensayos clínicos para los pacientes, sus familiares y los profesionales médicos. Este servicio de búsqueda también está disponible en www.LLS.org/clinicaltrials (en inglés).

Agradecimiento

LLS agradece a:

Oliver W. Press MD, PhD

Vicepresidente superior interino del Fred Hutchinson Cancer Research Center
 Director interino y miembro de la División de Investigación Clínica del Fred Hutchinson Cancer Research Center
 Beneficiario de la presidencia conmemorativa de la Dra. Penny E. Peterson para la investigación sobre el linfoma
 Profesor de medicina y bioingeniería
 University of Washington
 Seattle, WA

por su revisión y sus importantes aportes al material presentado en esta publicación, la cual está basada en la versión en inglés, *Immunotherapy Facts*.

Estamos aquí para ayudar

LLS es la organización voluntaria de salud más grande del mundo dedicada a financiar la investigación médica, la educación y los servicios para pacientes con cáncer de la sangre. LLS tiene oficinas comunitarias por todos los Estados Unidos y en Canadá. Para localizar la oficina de LLS en su área, visite nuestro sitio web en www.LLS.org/chapterfind (en inglés) o comuníquese con:

La Sociedad de Lucha contra la Leucemia y el Linfoma (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
 (se habla español)

LLS ofrece información y servicios sin costo a los pacientes y las familias afectados por el cáncer de la sangre. A continuación se enumeran varios recursos. Use esta información para:

- Averiguar más sobre los servicios y recursos que están disponibles para usted y sus familiares y cuidadores
- Hacer preguntas y recibir información importante de los profesionales médicos involucrados en su atención médica y tratamiento
- Aprovechar al máximo el conocimiento y las habilidades de su equipo de profesionales médicos

Consulte con un Especialista en Información. Los Especialistas en Información 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 brindar ayuda en la búsqueda de ensayos clínicos. Hay personal que habla español e inglés. Para obtener más información:

- Llame al: (800) 955-4572 (de lunes a viernes, de 9 a.m. a 9 p.m., hora del Este)
 Puede pedir hablar con un Especialista en Información de LLS en español.
- Correo electrónico: infocenter@LLS.org
 Puede enviar correos electrónicos y recibir respuestas en español.
- Visite: www.LLS.org/especialistas
 Esta página web incluye un resumen de los servicios de los Especialistas en Información de LLS y un enlace para iniciar una sesión de conversación por Internet (chat) en directo. Mediante este enlace, puede conversar con un Especialista en Información por Internet en español.

Materiales gratuitos. LLS ofrece publicaciones educativas y de apoyo gratuitas en inglés y en español que se pueden leer por Internet o descargar en su computadora. Puede pedir versiones impresas y recibirlas por correo, sin costo para usted. Para obtener más información, visite www.LLS.org/materiales.

Programas educativos por teléfono o por Internet. LLS ofrece programas educativos gratuitos por teléfono o por Internet para los pacientes, cuidadores y profesionales médicos. Para obtener más información, llame al (800) 955-4572 o visite www.LLS.org/programas.

Programa de Asistencia para Copagos. LLS ofrece asistencia a ciertos pacientes que reúnen los requisitos para ayudarlos a cubrir los costos de las primas de seguros médicos y los copagos de medicamentos. Para obtener más información, llame al (877) 557-2672 o visite www.LLS.org/copagos.

Foros y sesiones de conversación (chats) por Internet sobre el cáncer de la sangre. Los foros de comunicación y las sesiones de conversación con moderadores por Internet pueden ayudar a los pacientes con cáncer a comunicarse, compartir información y ofrecerse apoyo mutuo (en inglés). Para obtener más información, llame al (800) 955-4572 o visite www.LLS.org/apoyo.

Oficinas comunitarias de LLS. LLS ofrece apoyo y servicios en los Estados Unidos y Canadá, que incluye:

- El *Programa Primera Conexión de Patti Robinson Kaufmann*
Mediante este programa, LLS puede ponerlo en contacto con otro paciente que tenga su enfermedad. Muchas personas se benefician del apoyo mutuo y de la oportunidad única de compartir experiencias y conocimientos.
- Grupos de apoyo en persona
Los grupos de apoyo les ofrecen oportunidades a los pacientes y cuidadores de reunirse personalmente y compartir experiencias e información sobre las enfermedades y los tratamientos, así como beneficiarse del apoyo mutuo.

Para obtener más información sobre estos programas, llame al (800) 955-4572 o visite www.LLS.org/servicios. También puede comunicarse directamente con una oficina comunitaria de LLS para enterarse de las opciones en su comunidad. Si necesita asistencia para encontrar la oficina de LLS en su área, llame al (800) 955-4572 o visite www.LLS.org/chapterfind (en inglés).

Ensayos clínicos (estudios de investigación médica). Hay nuevos tratamientos en fase de estudio para pacientes con los distintos tipos de cáncer de la sangre. Los pacientes pueden informarse más sobre los ensayos clínicos y cómo acceder a ellos. Para obtener más información:

- Llame al: (800) 955-4572
Un Especialista en Información de LLS puede ayudarlo a realizar búsquedas de ensayos clínicos según su diagnóstico y necesidades de tratamiento.
- Visite: www.LLS.org/clinicaltrials (en inglés)

Defensa del paciente. LLS utiliza los servicios de voluntarios para abogar por políticas y leyes que aceleren la aprobación de tratamientos y mejoren el acceso a una atención médica de calidad. Para obtener más información, llame al (800) 955-4572 o visite www.LLS.org/abogar

Otros recursos

Instituto Nacional del Cáncer (National Cancer Institute o NCI)

(800) 422-6237 (se habla español)
www.cancer.gov/espanol

El Instituto Nacional del Cáncer forma parte de los Institutos Nacionales de la Salud. Es un centro nacional de recursos informativos y educativos sobre todos los tipos de cáncer. El Instituto Nacional del Cáncer también ofrece un sistema de búsqueda de ensayos clínicos por Internet, el Registro PDQ® de Ensayos Clínicos sobre el Cáncer, en www.cancer.gov/clinicaltrials (en inglés). En este sitio web, los pacientes pueden buscar ensayos clínicos según sus diagnósticos específicos.

Referencias

- Anderson MH. The targeting of immunosuppressive mechanisms in hematological malignancies. *Leukemia*. 2014;28(9):1784-1792.
- Dolan DE and Gupta S. PD-1 pathway inhibitors: changing the landscape of cancer immunotherapy. *Cancer Control*. 2014;21(3): 231-237.
- Gyurkocza B, Sandmaier BM. Conditioning regimens for hematopoietic cell transplantation: one size does not fit all. *Blood*. 2014;124(3):344-353.
- Jena B, Moyes JS, Huls H, et al. Driving CAR-based T-cell therapy to success. *Current Hematologic Malignancy Reports*. 2017;9(1):50-56.
- Palanca-Wessels MC, Press OW. Advances in the treatment of hematologic malignancies using immunoconjugates. *Blood*. 2014;123(15):2293-2301.
- Schmeel FC, Schmeel LC, Gast SM, et al. Adoptive immunotherapy strategies with cytokine-induced killer (CIK) cells in the treatment of hematological malignancies. *International Journal of Molecular Science*. 2014;15:14632-14648.
- Tsirigotis P, Shimoni A, Nagler A. The expanding horizon of immunotherapy in the treatment of malignant disorders: allogeneic hematopoietic stem cell transplantation and beyond. *Annals of Medicine*. 2014;46(6): 384-396.

Esta publicación tiene como objetivo brindar información precisa y confiable relacionada con el tema en cuestión. La Sociedad de Lucha contra la Leucemia y el Linfoma la distribuye como un servicio público, entendiéndose que la Sociedad de Lucha contra la Leucemia y el Linfoma no se dedica a prestar servicios médicos ni otros servicios profesionales.