

Terapia de Células CAR T: Lo Bueno, lo Malo y el Largo Plazo

Sábado 30 de abril de 2022

Presentador: Michael Tees, MD, MPH, Instituto de Cáncer de Sangre de Colorado, parte del Instituto de Cáncer Sarah Cannon en el Centro Médico Presbyterian St. Luke's

La presentación dura 39 minutos con 20 minutos de preguntas y respuestas.

Esta presentación fue posible, en parte, gracias a Kite, una empresa de Gilead.

Resumen: La terapia de células CAR T es una nueva opción de tratamiento para pacientes con leucemia linfoblástica aguda, algunos linfomas y mieloma múltiple que no han respondido a terapias anteriores. Esta presentación describe cómo funciona la terapia de células CAR T, sus riesgos y efectos secundarios, y cómo estos pueden manejarse de manera efectiva.

Puntos Destacados:

- La terapia de células CAR T consiste en remover algunas de las células T de un paciente y modificarlas para que reconozcan células cancerosas particulares. Estas células T mejoradas luego se devuelven al cuerpo del paciente donde pueden atacar las células cancerosas.
- La terapia CAR T puede causar el síndrome de liberación de citoquinas que provoca fiebre, presión arterial más baja y dificultad para respirar. La probabilidad de este efecto secundario es alta, pero su gravedad varía mucho. Existen varios tratamientos para este problema.
- La terapia de células CAR T también puede causar neurotoxicidad o ICANS. La probabilidad, la gravedad y los síntomas de los problemas neurológicos varían según la enfermedad subyacente. La neurotoxicidad es casi siempre reversible.

Puntos Clave:

(07:50): La terapia con células CAR-T está actualmente aprobada para la leucemia linfoblástica aguda de células B, algunos linfomas y el mieloma múltiple si otros tratamientos han fallado.

(09:46): La leucemia mieloide aguda, la mielofibrosis y algunos tumores sólidos aún no son buenos candidatos para la terapia CAR T.

(13:23): Se deben seleccionar las células T correctas para convertirlas en células CAR T para que sean efectivas.

(13:42): Los virus se utilizan para insertar material genético en las células T y convertirlas en células CAR T.

(15:38): Los pacientes con enfermedad agresiva pueden necesitar una terapia puente para controlar su enfermedad mientras se crean las células CAR T.

(17:41): Los principales efectos secundarios entre el día 0 y el 28 son infección, síndrome de liberación de citoquinas y neurotoxicidad.

(27:46): Después de la terapia de células CAR T, la "quimocerebro" o la "niebla cerebral" pueden afectar la concentración y la memoria a corto plazo.

(29:45): Los recuentos sanguíneos bajos y el riesgo continuo de infección son posibles efectos tardíos de la terapia de células CAR T.

(32:33): Los pacientes no responden bien a la vacuna contra el COVID después de la terapia con células CAR T, por lo que es importante tomar precauciones contra el COVID, como usar una máscara durante un año.

(33:39): Se recomienda la terapia antiviral después de la terapia de células CAR T para reducir el riesgo de herpes zóster.

Transcripción de la Presentación:

(00:01): [Michelle] **Introducción.** Bienvenido al taller, Terapia de Células CAR T: Lo Bueno, lo Malo y el Largo Plazo. Quisiera agradecer a Kite, una empresa de Gilead, cuyo apoyo ayudó a que este taller fuera posible.

(00:12): Es un gran placer para mí presentar a nuestro orador, el Dr. Michael Tees. El Dr. Tees es miembro asociado del Instituto de Cáncer de Sangre de Colorado y líder en su Programa de Linfoma y Autoinmunidad. Se enfoca en el tratamiento y manejo de trastornos linfocíticos agresivos y neoplasias malignas. El Dr. Tees trata a los pacientes con terapia de células CAR T de enfoque estándar, así como con terapias basadas en CAR en ensayos clínicos. Está a favor de que la próxima fase de la atención del linfoma se base en un enfoque individualizado y específico y está entusiasmado con el rápido ritmo de desarrollo en el área. Demos la bienvenida al Dr. Tees.

(00:58): [Dr. Tees] **Resumen de la Charla.** Bueno, gracias. Hola. Mi nombre es Mike Tees. Como dijo Michelle, soy director de linfoma en el Instituto de Cáncer de Sangre de Colorado en Denver, Colorado. Gracias a todos por asistir hoy y aprender sobre la terapia de células CAR T. Hoy solo quiero hablar sobre tres objetivos principales: compartir qué es la terapia de células CAR T y por qué se usa; explicar los efectos secundarios a corto plazo y las toxicidades de la terapia de células CAR T.

(01:39): **La médula ósea dentro de los huesos alberga células madre hematopoyéticas que producen las células sanguíneas del cuerpo.** Para tener una mejor idea de la terapia de células CAR T, quiero comenzar desde el principio. Dibujo esta imagen en papel para casi todos los pacientes que conozco. Si alguno de mis pacientes está en la audiencia, tal vez tenga un poco más de conocimiento que todos los demás y esto es un poco de educación biológica. Todo en el sistema sanguíneo comienza con el hueso. Los huesos sostienen el cuerpo, pero también contienen un entorno en el que crecen las células madre. Las células madre que viven en la médula ósea se llaman células madre hematopoyéticas. En latín *hema* es sangre y *poyético* es crecer; entonces, células madre productoras de sangre. Hematopoyesis significa crecimiento de células sanguíneas.

(02:23): Ellas se convierten en dos tipos principales de células: células mieloides y células linfoides. Muchos de ustedes en la audiencia probablemente estén algo familiarizados con muchas de las células mieloides. Las plaquetas ayudan a formar coágulos de sangre. Las células rojas de la sangre, los glóbulos rojos transportan hemoglobina y la hemoglobina transporta oxígeno al cuerpo. Luego los neutrófilos. Los neutrófilos son muy importantes para combatir las infecciones bacterianas. Neutrófilos.

(02:56): **Las tres células linfoides principales del sistema inmunitario son las células T, las células B y las células NK.** Hay tres tipos principales de células. Solía decir solo dos

tipos principales de células, pero las células NK se están volviendo un poco más frecuentes o prominentes, supongo que se podría decir, y hablaremos de eso en un momento. Pero la forma en que describo las células linfoides es como un ejército, para bien o para mal. Las células T son la primera línea de las fuerzas armadas. Luchan contra los malos reconociendo lo que se parece y lo que no. Si se parece, es un amigo. Si no se parece, es un enemigo y puede matarlo.

(03:29): Las células B se describen como los generales del ejército. Tienen la memoria y la estrategia, y la comprensión de lo que básicamente debe ocurrir. Un buen ejemplo en B es si tienes una infección como la gripe, por ejemplo. Si se enfermó y luego volvió a mejorar, es porque las células B eventualmente lo entienden. Luego le dicen a las células T: "Oh, ya sé lo que es esto", cuando vuelves a exponerte y luego no te enfermas porque el cuerpo se encarga de eso, debido a esa memoria inherente que se ha formado. Parte de cómo lo hacen es convertirse en células plasmáticas. Para aquellos de ustedes que pueden estar alertas con antecedentes de mieloma múltiple, son las células plasmáticas las que derivan de su enfermedad. Eso en realidad tiene mucha más relevancia a medida que avanzamos porque la terapia de células CAR T se usa en el mieloma múltiple.

(04:24): Ahora, el otro arriba o al lado aquí mismo son las células NK; estas representan las células asesinas naturales. Son un remanente de un sistema inmunológico arcaico, pero tienen algunas habilidades naturales para combatir infecciones y, de hecho, algunas habilidades naturales para combatir tumores.

(04:45): Para comprender la terapia de células CAR T, solo quiero hacer una breve revisión de cuáles son los dos tipos diferentes de trasplantes de células madre y cómo encajan en la terapia de células CAR T.

(04:58): **En un autotrasplante de células madre, se extraen algunas células madre, se administra quimioterapia y se devuelven las mismas células madre.** Para el trasplante autólogo de células madre, el tratamiento es quimioterapia en dosis altas. Los dos regímenes principales que se usan para la mayoría de las enfermedades son BEAM o melfalán. Como sabrá, en realidad no es el trasplante de células madre lo que está haciendo nada. En realidad, simplemente pasa por alto el principal efecto secundario de la quimioterapia, ya que erradica todas las células madre hematopoyéticas. Por esa razón, tenemos que recolectar sus células madre antes del tratamiento, realizar el tratamiento y luego devolverle sus células madre. El término correcto es en realidad quimioterapia de dosis alta seguida de rescate de células madre. Eso es realmente difícil de decir,

demasiadas palabras. Así que simplemente lo llamamos trasplante autólogo de células madre o trasplante de células madre, que es una palabra mucho más aterradora, pero en realidad es la quimioterapia la que está haciendo el trabajo.

(05:50): **Si la quimioterapia no es eficaz para tratar un cáncer, es posible que un trasplante autólogo de células madre no sea la mejor opción de tratamiento.** ¿Qué pasa si no responde a la quimioterapia para empezar? Por ejemplo, si tuvo un linfoma agresivo como el linfoma difuso de células B grandes. Si recibiera el tratamiento estándar CHOP o R-CHOP, por ejemplo, o RICE, si no respondiera a eso, ¿recibiría un trasplante de células madre? Buena pregunta. Depende de la persona; depende del paciente. Pero el ejemplo es que si no responde a la quimioterapia, es posible que no sea una buena persona para recibir un trasplante de células madre porque la única razón por la que hacemos el tratamiento es para esa dosis más alta de quimioterapia para tratar de erradicar cualquier enfermedad residual o al menos disminuir la carga de la enfermedad.

(06:31): **En un trasplante alogénico, son las células del donante las que combaten cualquier resto de leucemia después de la quimioterapia.** El otro tipo de trasplante de células madre es el trasplante alogénico de células madre. La idea es que primero erradiquemos el sistema inmunológico con lo que llamamos terapia de acondicionamiento. Depende de la intensidad del acondicionamiento, en realidad podría haber algún beneficio anticancerígeno adicional.

(06:47): Depende de muchos factores diferentes sobre cuál sería su régimen y qué tan agresivo sería contra la enfermedad, pero lo que realmente queremos es algo llamado efecto injerto contra malignidad. Eso también se conoce como efecto injerto contra leucemia o efecto injerto contra tumor; muchos nombres diferentes para la misma cosa. Tal vez incluso el efecto de injerto contra linfoma si fuera un paciente que recibió un trasplante de linfoma folicular, por ejemplo. Esencialmente, lo que se desea es que el sistema inmunitario del donante reconozca el cáncer como extraño. Si recuerda un par de diapositivas hacia atrás, eso es exactamente lo que hacen las células T; reconoce lo que se parece y lo que no se parece a usted. Si está recibiendo el sistema inmunitario de otra persona, la idea es que tal vez pueda reconocer su cáncer como extraño y encargarse de la enfermedad.

(07:35): El corolario de eso es la enfermedad de injerto contra huésped. Eso es lo que no queremos y es entonces cuando el sistema inmunológico del donante reconoce otros aspectos de su cuerpo como extraños. Pero la fuente de todo eso son las células T.

(07:50): **La terapia con células CAR-T está actualmente aprobada para varias leucemias linfoblásticas agudas de células B, algunos linfomas y mieloma múltiple si otros tratamientos han fallado.** ¿Quién recibe la terapia de células CAR T? En este momento, hay un par de indicaciones de la FDA. Para aquellos de ustedes que están fuera del país, solo estoy hablando de lo que está aprobado en los Estados Unidos. Bueno, para la leucemia linfoblástica aguda refractaria. Esta es la leucemia linfoblástica aguda de células B. Y es para pacientes que no responden a la terapia. Esa es la enfermedad refractaria. Actualmente se utiliza para lograr el control de enfermedades. Para la mayoría de los pacientes, está avanzando hacia un...

(08:23): Otras aprobaciones son para el linfoma difuso de células B grandes, y esa fue una de las aprobaciones originales, y también para otros linfomas de células B agresivos. Hay algunos [otros linfomas] que están en la misma categoría que esa enfermedad. Es para pacientes que son refractarios a dos o más líneas de terapia: en linfoma folicular después de fallar dos o más líneas de terapia; linfoma de células del manto después de dos o más líneas de terapia. Y luego mieloma múltiple después de cuatro o más líneas de terapia.

(08:49): Todas estas enfermedades, también las estamos viendo en otros entornos. Por ejemplo, lo que comenzamos a investigar hace varios años, el linfoma difuso de células B grandes en el entorno de segunda línea. Se acaba de aprobar hace unas cuatro semanas que la terapia de células CAR T estaría indicada para pacientes que han recaído dentro de un año de su terapia inicial o que son refractarios a su primera línea de terapia.

(09:23): **Es posible que pronto se traten otros linfomas y cánceres de tumores sólidos con la terapia CAR T.** ¿Hacia dónde se dirige la terapia CAR T a continuación? Bueno, estamos muy cerca del tratamiento para la LLC y el linfoma linfocítico pequeño, el linfoma de Hodgkin y también algunos de los tumores "sólidos": esto es, el glioblastoma; carcinoma hepatocelular, que en realidad es cáncer de hígado; y cáncer de próstata.

(09:46): **La leucemia mieloide aguda, la mielofibrosis y algunos tumores sólidos aún no son buenos candidatos para la terapia CAR T.** Ahora, de las que estamos un poco lejos, desafortunadamente, es de las enfermedades mieloides: el síndrome mielodisplásico; leucemia mieloide aguda; mielofibrosis; y algunos de los otros tumores sólidos. Explicaré un poco más por qué no estamos allí todavía para eso, pero estamos trabajando en ello.

(10:06): **¿Qué es [la terapia de células CAR T]?** Les conté un poco sobre las células T. Básicamente reconocen lo que es bueno y lo que es malo. Pero en este momento, para casi

todas las enfermedades, supongo que podría decir que si no tiene una célula T que pueda reconocer el cáncer, entonces está en mal estado. Pero lo más importante, es porque sus enfermedades lo aman. Su enfermedad se parece a usted.

(10:34): **La terapia CAR T rediseña las células T para que reconozcan y eliminen las células cancerosas.** ¿Cómo saben sus células T lo que es bueno y lo que es malo si el cáncer mismo se parece a usted? La idea es que, "Vamos a rediseñar estas células T, para que sepan lo que deben hacer, que es matar el cáncer", y que el proceso actual sea más o menos así.

(10:52): **El primer paso en la terapia de células CAR T es conseguir que el seguro apruebe el tratamiento.** El paso 1 es obtener la aprobación del seguro. Ese es un aspecto muy importante porque es una terapia muy costosa. Yo di algunos números aproximados allí mismo. Pero cada programa, cada, desafortunadamente, compañía de seguros es un poco diferente en esto. Además, mucho depende de si también está participando en un ensayo clínico. A veces, en realidad es un poco más rápido; a veces un poco no tan rápido. Pero toma algún tiempo juntar todas las piezas para permitirle proceder a este tipo de tratamiento.

(11:27): Parte de eso ahora también es la rapidez con la que se pueden crear estas células T. Para la mayoría de los receptores de la terapia de células CAR T, esto será lo que llamamos un producto "comercial". "Comercial" significa que se trata de productos farmacéuticos. Estos se hacen en una institución o programa, o compañía farmacéutica y ese proceso sobre cómo manipular estas células T es un proceso que ha creado la industria farmacéutica. Permite que estas células se hagan bajo un ambiente controlado. Para que eso ocurra, debe haber una serie de procesos para garantizar que cuando enviemos estas células, su producción se realice en el momento adecuado y se reciba en el momento adecuado. ¿Hay demasiadas células que van a llegar todas a la vez y cómo pueden realmente manejar eso? Hay muchas piezas en movimiento para, en realidad, ese primer paso.

(12:31): El siguiente paso es en realidad la recolección de las células T y el crecimiento. El tercer paso es la administración de quimioterapia de baja intensidad seguida de la infusión de células CAR T. El cuarto paso es monitorear los efectos secundarios y las toxicidades.

(12:51): Esto está superando el proceso exacto de la fase de recopilación, el paso 2, supongo que se podría decir, de la diapositiva anterior. Esta mujer se ve muy feliz, pero

supongo que está feliz por la posibilidad de obtener estas células T. Pero el primer paso es que le sacarán las células T y luego las enviarán. Para muchos programas, tal vez se haga internamente si se trata de un ensayo clínico. Tal vez digamos que se envía internamente, pero a veces también se envía internacionalmente. Eso depende.

(13:23): **Se deben seleccionar las células T correctas para convertirlas en células CAR T que sean efectivas.** Luego, el siguiente paso es seleccionar las células T correctas.

Ofrecí una imagen muy amplia de lo que son las células T, pero hay muchos tipos diferentes de ellas. Queremos asegurarnos de que se seleccionen las correctas porque si no se seleccionan las correctas, es posible que en realidad no hagan el trabajo.

(13:42): **Los virus se utilizan para insertar material genético en las células T y convertirlas en células CAR T.** El tercer paso es transferir el material genético para convertir el CAR en las células T. Dice transferencia de vector viral. Hay muchos virus diferentes en el mundo. Obviamente, estamos muy familiarizados con eso, pero estos son virus que en realidad no infectan de mala manera. Sólo están transfiriendo el ADN. Ese ADN le dirá a las células T que desarrollen un determinado receptor en el exterior de la célula. Eso es lo que significa CAR, receptor de antígeno quimérico. Quimérico simplemente significa que es una combinación de moléculas que físicamente no se harían si el código no estuviera allí. El siguiente paso, entonces, es expandir estas células T y luego regresar a la institución, para luego asegurarse de que está tratando al paciente.

(14:39) **Puede llevar aproximadamente tres semanas crear y devolver células CAR T al paciente.** Mientras espera que ocurra ese proceso, hay un par de cosas que deben suceder. El estándar en este momento, son alrededor de 14 a 22 días, digamos, para que se fabriquen esas células CAR T. Dependiendo de ciertos ensayos clínicos, en realidad pueden ser de cinco a seis semanas. Porque con los tipos más nuevos de, digamos, productos, los productos CAR T o CAR NK, a los que llegaremos en un momento, es posible que se deban llevar a cabo procesos más largos. Es posible que se necesiten más controles y contrapesos para garantizar que, nuevamente, sean las células correctas las que se manipulen, las células correctas las que se expandan. Están sucediendo cosas muy, muy complejas y las simplifiqué mucho aquí en la última diapositiva. Pero en su mayor parte, pasan aproximadamente tres semanas desde el momento en que se extraen las células T hasta el momento en que regresa al programa en el que puede recibir el tratamiento.

(15:38): **Los pacientes con enfermedad agresiva pueden necesitar una terapia puente para controlar su enfermedad mientras se crean las células CAR T.** Muchos pacientes, especialmente aquellos con linfomas agresivos, por ejemplo, podrían necesitar alguna terapia puente para mantener esa enfermedad bajo control. Todos son un poco diferentes en este caso porque es posible que aún tenga un linfoma agresivo, por ejemplo, o mieloma múltiple que tal vez no necesite una terapia puente, pero esa es una conversación entre usted y su médico tratante.

(16:08) **Unos días antes de la infusión de células CAR T, los pacientes reciben quimioterapia en dosis bajas para suprimir el sistema inmunitario.** Aproximadamente cinco días antes de la infusión de células CAR T, comenzará una quimioterapia de dosis más baja. La razón de esto es que, aunque estas células son usted, no son exactamente usted y su sistema inmunitario podría reconocerlas como extrañas. La idea es que damos dos... Por lo general, son dos agentes quimioterapéuticos de dosis más baja y están diseñados sólo para derribar un poco el sistema inmunológico para que usted acepte estas células de nuevo. Lo llamamos quimioterapia que reduce los linfocitos.

(16:43): **Las células CAR T se pueden volver a infundir en el hospital o en un entorno ambulatorio.** En el día 0, se le infunden los CAR. Algunos programas están haciendo todo esto en el entorno de pacientes hospitalizados; algunos también están haciendo esto en el ámbito ambulatorio. Estamos haciendo una combinación de los dos y depende de un par de factores diferentes. Bueno, en realidad, es el siguiente tema, que son los efectos secundarios y las toxicidades. Pero obtiene las células infundidas y luego está observando y esperando. No es exactamente como un trasplante de células madre, en el que está esperando que esas células madre encuentren su hogar, que vuelve a la médula ósea, comienza a crecer y reproducirse. La reproducción de estas células T en realidad ocurre con relativa rapidez. Comienza a expandirse e idealmente comienza a hacer su trabajo, que es comenzar a matar el cáncer. Con ese proceso vienen algunos efectos secundarios. Para ser honesto con usted, algunos de estos efectos secundarios aún pueden ocurrir incluso si estas células CAR T no hacen lo que usted quiere que haga, que es matar el cáncer.

(17:41): **Los principales efectos secundarios entre el día 0 y el 28 son infección, síndrome de liberación de citoquinas y neurotoxicidad.** Por estas razones, si no se encuentra en un entorno hospitalario, si no está ingresado en el hospital, definitivamente necesitará estar cerca de ese centro de tratamiento.

(18:03): En los días 0 a 28, infección; Acabo de mencionar eso. Es principalmente por un par de razones diferentes. El primero es la quimioterapia que reduce los linfocitos. Son dos quimioterapias de dosis más bajas que derriban el sistema inmunitario a un nivel en el que sería, lo que llamamos, neutropenia, que probablemente sea una terminología familiar para muchos de ustedes. Estará tomando algunos antimicrobianos de prevención. Esto generalmente ocurre entre el día 0 y el día 14. Después de que los neutrófilos se recuperen, también continuará con un medicamento antiviral para ayudar a controlar el riesgo, principalmente, de herpes zóster.

(18:43): Pero esto es lo importante. Esta es la mayor preocupación y la mayor posibilidad de por qué necesita ser tratado en un programa que realmente sabe lo que está haciendo. Si un proveedor le habla sobre la terapia de células CAR T, probablemente se encuentre en un programa que sabe lo que está haciendo porque en realidad está bien controlado, los programas que pueden realizar este tipo de tratamiento.

(19:10): **El síndrome de liberación de citoquinas puede causar fiebre, presión arterial baja y dificultad para respirar.** Pero a medida que las células T se expanden en su cuerpo, liberan sustancias químicas naturales. Estas se llaman citoquinas y estos son los químicos naturales que el sistema inmunológico usa para comunicarse entre sí. Si tiene fiebre, cuando se enferma, en realidad está siendo impulsada por las citocinas. Le está diciendo al cuerpo que básicamente cocine estas bacterias que tal vez le están enfermando. Es un fenómeno inmunológico natural que ocurre y que proviene de las células T.

(19:43): Si le dan células T para ayudar a combatir el cáncer y comienzan a hacer su trabajo, comienzan a crecer y reproducirse, comenzará a desechar estos químicos naturales. Le va a parecer como si estuviera muy enfermo. Hay un espectro muy amplio de qué tanto podría enfermarse. Lo llamamos síndrome de liberación de citoquinas. No podría obtener absolutamente nada, lo cual sería genial, además de ser muy grave. Los tres más grandes son fiebre, presión arterial baja y dificultad para respirar. La dificultad para respirar proviene de tener líquido, básicamente, en los pulmones en esta reacción que se produce. Su nivel de oxígeno podría bajar; es posible que necesite soporte de oxígeno.

(20:25): **El riesgo de desarrollar el síndrome de liberación de citoquinas varía según la cantidad de enfermedad que uno tenga antes de la terapia con células CAR T y el tipo de producto con CAR T que reciba.** Aquellos con una mayor carga de enfermedad antes de la terapia con células CAR T tienen un mayor riesgo de SLC. El riesgo también depende del producto exacto que obtenga. Hay un par de razones para eso, pero principalmente se

debe a cómo se "construyen" las células CAR T. A veces, hay una composición genética diferente que, básicamente, enciende las células de una manera diferente. Pueden encenderse muy rápido o pueden encenderse un poco más tarde pero expandirse de una manera diferente. A corto plazo es básicamente que el riesgo de todos no puede definirse claramente. Por esa razón, tenemos que vigilarlo muy de cerca pase lo que pase.

(21:12): **La mayoría de los pacientes desarrollan el síndrome de liberación de citoquinas.** Oh, supongo que esa es la siguiente diapositiva. Lo siento. ¿Pero lo obtendrá? Depende, pero la respuesta corta sería probablemente sí. Para TODOS los pacientes, es alrededor del 80 al 90%. Para el linfoma difuso de células B grandes, el linfoma folicular, puede oscilar entre el 40 y el 80 %. El linfoma de células del manto es en realidad hasta un 80%. En mieloma múltiple, bastante alto. Pero la gravedad podría ser diferente. Si dijera: "Oh, sí. Tiene un 80 % de posibilidades de contraerla, pero es posible que tenga una fiebre diferente a la del 80 % de los pacientes que la contraen y luego necesita medicamentos para la presión arterial y soporte cardíaco avanzado, por ejemplo". Pero es algo a lo que hay que estar atento, ya que tiende a comenzar entre los días 3 y 5 y dura entre cinco y 10 días. Es una amplia variabilidad si se presenta y cuándo, qué tan grave es y cuánto tiempo dura.

(22:07): **Existen varios tratamientos para el síndrome de liberación de citoquinas pero tienen sus propios efectos secundarios.** El tratamiento es un medicamento llamado tocilizumab o medicamentos similares como uno llamado siltuximab y esteroides. Es completamente reversible, pero puede haber efectos secundarios. Ahí es donde pueden ocurrir algunas lesiones a largo plazo. Por ejemplo, si su presión arterial baja demasiado y no puede obtener la sangre y el oxígeno para apoyar a sus riñones, por ejemplo, eso podría causar una lesión renal. Los esteroides pueden aumentar el riesgo de infección. Si está muy enfermo y no puede moverse de la cama del hospital, podría perder su condición física y perder mucha masa muscular.

(22:49): **La neurotoxicidad, también llamada ICANS (síndrome de neurotoxicidad asociado a células efectoras inmunitarias) puede ocurrir después de la terapia con células CAR T. El tercer efecto secundario importante es la neurotoxicidad.** Probablemente pueda adivinar lo que eso significa, pero en realidad el término correcto es síndrome de neurotoxicidad asociado con células efectoras inmunitarias; de ahí viene ICANS. Pero en realidad es un proceso similar. Es impulsado por citocinas. Esos químicos naturales que son liberados por esas células T pueden cruzar la barrera hematoencefálica y básicamente enredar el cable. Por eso se lo describo a los pacientes, es que todas las

neuronas en su cerebro que les permiten recordar qué día es, cuáles son los nombres de sus hijos, les permiten conectar su cerebro, su sistema informático principal a su cuerpo para decirles que respire, esos pueden enredarse, todos esos cables por las citoquinas. Eso le puede poner muy, muy enfermo. Puede ser algo simple... Suena simple, pero solo un olvido hasta el hecho de no poder comprender. Severo es algo así como convulsiones; que realmente puede ocurrir.

(23:54): Para monitorear esto, obtendrá evaluaciones estandarizadas muy frecuentes. Es repetitivo. Los pacientes no se ofenden. Le van a hacer las mismas preguntas. ¿Qué día es? ¿Puede escribir una oración? Porque si empezamos a notar algún cambio en su escritura, por ejemplo, eso podría ser una señal de lo que vendrá. La idea es que lo estemos identificando más temprano que tarde.

(24:25): **La probabilidad, la gravedad y los síntomas de la neurotoxicidad dependen de la enfermedad subyacente.** ¿Lo conseguirás? Eso depende. No es fácil de predecir, pero hay ciertas enfermedades y ciertos tratamientos para esas enfermedades que tienen un mayor riesgo. TODO es otro. Una vez más, el linfoma de células del manto también ocupa un lugar destacado en la lista. Ahora, para el mieloma múltiple, en realidad es... Me disculpo. Probablemente esta no sea la forma correcta de poner esto en esta diapositiva, pero hay una menor incidencia de la neurotoxicidad estándar que tendemos a ver para otros tipos de terapias de células CAR T. Pero vemos un tipo único de neurotoxicidad que está relacionado con el CAR T del mieloma múltiple. Puede haber estos síntomas parecidos a los de la enfermedad de Parkinson. Hay otros temblores inusuales y problemas de tipo neurona motora. En realidad, tiende a ser quizás un poco más tarde del día 0 al 28. Vamos a entender un poco más sobre eso con el tiempo, pero es algo de lo que su médico CAR T probablemente hablará con usted.

(25:34): **La neurotoxicidad se puede tratar con esteroides y casi siempre es reversible.** Ahora, la neurotoxicidad tiende a comenzar alrededor de los días 6 a 9 y tiende a durar alrededor de 11 a 20 días. Es un poco más corto para las personas con mieloma múltiple. Existe una amplia variabilidad de si se presenta y cuándo, qué tan grave es y cuánto tiempo dura. El tratamiento es con esteroides. La neurotoxicidad casi siempre es reversible, pero puede haber efectos secundarios. Si toma esteroides para tratar cualquier cosa, a menudo puede perder su forma física. Siempre es importante mantenerse lo más activo posible si es seguro.

(26:09): **La terapia de células CAR T es muy costosa y lleva tiempo obtener la aprobación del seguro.** Ahora es un buen momento para hablar sobre las toxicidades financieras. Ese es un problema muy real. Necesito mencionar esto porque puede surgir en el momento equivocado. Bueno, nunca es un buen momento para hablar de esto. Lo mencioné antes, pero el costo de esta terapia celular en sí es absurdo. Es absurdo. Solo diré eso. El costo de la atención de apoyo también es algo absurdo. Pero si lo piensa, podría estar muy bien, no tener ninguna complicación en absoluto, o podría enfermarse mucho, y estar en una unidad de cuidados intensivos que necesite medicamentos que ayuden a mantener su corazón o necesite estar en un ventilador por un breve período de tiempo. Debe tomar antibióticos si tiene fiebre. Todo eso se suma al costo de la atención general. Eso hace que sea muy difícil para las compañías de seguros y aquellos que cubren el costo de la atención determinar cuál es el mejor precio a pagar.

(27:14): Por eso sí pasa un tiempo antes de que comience el tratamiento para que su entidad de cobertura, digamos, acuerde con ese programa cómo cubrir el costo de su tratamiento. Más de lo que desea saber, pero a veces causa un retraso innecesario. Tengo la esperanza de que, con el tiempo, a medida que el tratamiento se vuelva cada vez más frecuente y necesario, esto sea un problema menor.

(27:46): **Después de la terapia de células CAR T, la "quimiocerebro" o la "niebla cerebral" pueden afectar la concentración y la memoria a corto plazo.** Ahora, a más largo plazo. Supongo que diremos el término intermedio. Hay un concepto de algo llamado niebla mental. Esto es algo que probablemente voy a poner en el ámbito de tipo anecdótico, pero es algo muy real que mis colegas de todo el país también notan. Está saliendo un poco por ahí. Es un poco de retraso en lo que tal vez sea neurotoxicidad. ¿Está bien? Esencialmente, algunas personas podrían ubicarlo en el ámbito del quimiocerebro. Hay dos cosas importantes en el quimiocerebro. Diría que hay dos cosas importantes que he notado con la niebla mental; es la concentración y la memoria a corto plazo. También es una de las razones por las que no se recomienda conducir unos dos meses después de la infusión de células porque su tiempo de reacción podría disminuir un poco. Es una de las principales razones por las que, aunque la gente dice: "Me siento bien". Digo: "¿Sabe qué? Tal vez solo tome el autobús. En realidad, no tome el autobús. Use una máscara si va a tomar el autobús". Pero tal vez encuentre una manera diferente de llegar al trabajo. Tome algo así como un Uber.

(28:52): En esos pacientes con esta niebla mental, en realidad es un poco difícil volver al trabajo. Sí se resuelve. Lo he visto en cada uno de mis pacientes, pero es algo en lo que

hay que pensar porque no es algo que esté muy bien informado. Si tiene la posibilidad de ausentarse del trabajo por un poco más de tiempo para permitir que su cuerpo sane y se recupere de un tipo de tratamiento muy serio como este, considere eso si está disponible para usted. Ahora hay algo real. Es probable que se deba a las citoquinas que persisten y tal vez a alguna interrupción en la comunicación de las neuronas en todo el cuerpo, pero algo que no debe minimizarse.

(29:45): **Los recuentos sanguíneos bajos y el riesgo continuo de infección son posibles efectos tardíos de la terapia de células CAR T.** Los otros efectos tardíos y algo que no se informó en los estudios iniciales que llevaron a la aprobación de muchas de las células CAR T son los recuentos sanguíneos. De hecho, puede tener una citopenia prolongada; básicamente, hemoglobina baja, recuento bajo de plaquetas y, por supuesto, neutrófilos bajos, neutropenia. En realidad, esto puede durar hasta, diría, unos seis meses para algunos pacientes. Se resuelve con el tiempo. Se podría decir que algo de lo malo viene con lo bueno en este caso porque está asociado con pacientes que tienen persistencia de sus células CAR T. Eso es importante para algunas enfermedades porque si se quedan, probablemente sea porque todavía tienen trabajo por hacer. Siempre que reciba el apoyo adecuado y sepa que eso se resolverá con el tiempo, entonces debería estar bien.

(30:43): En ese sentido, algo relacionado con estos efectos tardíos es el riesgo de infección. Le hablé sobre el riesgo de infección a corto plazo que generalmente está relacionado con la neutropenia; tan bajos los neutrófilos que combaten las infecciones bacterianas. Pero las terapias de células CAR T se enfocan en su mayor parte... En realidad, doy una lección rápida sobre esto, supongo, pero para los linfomas de células B, para el linfoma folicular, para el linfoma de células del manto, para el linfoma difuso de células B grandes, para la leucemia linfoblástica aguda, es GD19. Se llama Grupos de Diferenciación 19. Es algo en el exterior de la célula cancerosa que es exclusivo de eso, en su mayor parte, y así es como la célula T reconoce el cáncer. Para el mieloma, se llama BCMA.

(31:34): Ahora, ambos objetivos están en células sanas del sistema inmunitario, células B sanas. No es una gran preocupación si las células CAR T atacan a las células B sanas durante un breve período de tiempo. Pero si atacan persistente- mente a las células B sanas, tendrá un efecto en ese aspecto de la memoria de su sistema inmunológico. Si recuerdan en una de las primeras diapositivas, dije que las células B eran como los generales del ejército. Si noqueas a los generales del ejército o todos renuncian, entonces las tropas no saben qué hacer. El resto de la tripulación no sabrá cómo luchar contra algo y

eso es exactamente lo que vemos. En realidad, esto podría ser hasta un año más o menos cuando los pacientes que han recibido terapia de células CAR T tienen un sistema inmunitario debilitado hasta el punto de que es muy probable que sea muy similar a los que reciben un trasplante autólogo de células madre.

(32:33): **Los pacientes no responden bien a la vacuna contra el COVID después de la terapia con células CAR T, por lo que es importante tomar precauciones contra el COVID, como usar una máscara durante un año.** Para aquellos que han recibido un autotrasplante de células madre o incluso un alotrasplante, lo más probable es que reciban vacunas posteriores al trasplante. En algunos programas se inicia a los seis meses y en otros se inicia al año. Empezamos el nuestro en un año. Eso es solo para reeducar el sistema inmunológico. Además, en la era del COVID, hemos observado que los pacientes no responden tan bien a la vacuna contra el COVID después de la terapia con células CAR T. Eso es porque estamos derribando, desafortunadamente, el buen aspecto inmunológico del sistema inmunológico. Eventualmente regresará, pero es importante saber que tiene un riesgo prolongado de infección. Si quisiéramos decir que algo bueno tenía el COVID, que no es nada, ya nadie te mira raro si llevas mascarilla. Aconsejaría que los pacientes usen máscaras en público durante al menos un año después de la terapia de células CAR T.

(33:39): **Se recomienda la terapia antiviral después de la terapia de células CAR T para reducir el riesgo de herpes zóster.** Esto es esencialmente decir las mismas cosas. Sólo voy a ser un poco más breve en este caso. Pero esencialmente usted tiene un riesgo de herpes zóster, razón por la cual se recomienda continuar con una terapia antiviral. Existe el riesgo de cierto tipo de infección pulmonar llamada neumonía por neumocistis. Es probable que desee tomar un antibiótico durante aproximadamente 12 meses después de una terapia de células CAR T; tres veces a la semana no está nada mal.

(34:04): Los anticuerpos naturales se llaman inmunoglobulinas. La IgG es la más común y que ayuda a combatir principalmente infecciones sinusales y pulmonares, infecciones respiratorias. En muchos pacientes, es bajo por un período de tiempo. Por esta razón, la inmunoglobulina IV, IVIg, a menudo se administra mensualmente o cada seis semanas para algunos pacientes después de la terapia de células CAR T simplemente para apoyar el sistema inmunológico y reducir el riesgo de infecciones virales, sinusales y pulmonares.

(34:35): Ahora, si tuviera una disminución en el recuento de neutrófilos, también podría obtener un medicamento llamado G-CSF. Los nombres de marca se llaman Neupogen o Zarxio o Granix, pero ayudan a mantener los neutrófilos. Muchos pacientes con células CAR

T responden maravillosamente a ese medicamento. Una vez más, se recomiendan las vacunas.

(34:57): **Se informaron efectos neurológicos tardíos después de la terapia de células CAR T.** Otros efectos tardíos, ha habido algunos efectos neurológicos raros a largo plazo. No estoy del todo seguro de que esto sea tanto como quizás se haya informado. Definitivamente es menos del 1%. No está claro si en realidad están asociados con la terapia o tal vez estuvo asociado con otras terapias en el pasado. O fue algo que tal vez no se diagnosticó y luego se presenta y dice: "Está bien. Bueno, tal vez se asoció con la terapia de células CAR T".

(35:38): **Algunos pacientes han desarrollado cáncer de piel o síndrome mielodisplásico (SMD) después de la terapia con células CAR T, pero no está claro si eso está relacionado con CAR T o con tratamientos anteriores.** Ahora hay algunos riesgos de segunda malignidad. Probablemente pueda decirle que mucho de esto no está necesariamente directamente relacionado con la terapia de células CAR T. Probablemente se deba a que muchos pacientes habían requerido varias líneas de otras terapias antes. Esa suma de todos esos tratamientos hace que los pacientes sean propensos a tener un mayor riesgo de cánceres de piel y un mayor riesgo de algo llamado síndrome mielodisplásico, que es otro tipo de cáncer de la sangre. Hay algunas cosas en preparación que nos permiten disminuir la toxicidad y nos permiten realizar más tratamientos en el ámbito ambulatorio. Un ejemplo es el uso de esteroides en los días 0 a 2 después de la terapia de células CAR T. Se ha demostrado que reduce la gravedad del síndrome de liberación de citoquinas en pacientes con linfoma. Muchos ensayos clínicos están investigando formas de reducir la toxicidad.

(36:39): **Se están realizando muchos estudios para mejorar la terapia de células CAR T y expandir su uso a otros tipos de cáncer.** El futuro, bueno, cuando los automóviles vuelen, hay diferentes maneras de ver hacia dónde nos dirigimos, el futuro. Hay tantos caminos diferentes y el campo está cambiando tan rápidamente, pero es muy emocionante. Una forma es, en realidad, en lugar de tener que esperar tres semanas para que se produzcan las células CAR T, ¿qué hay de simplemente educar a su cuerpo para que produzca las células T por sí mismo? Eso está bajo investigación en este momento en varios programas en todo el país.

(37:10): ¿Qué tal si usamos esas células asesinas naturales, los restos de un sistema inmunológico arcaico que puede reconocerle a usted y no a usted? ¿Qué hay de

simplemente rediseñarlos para reconocer otro aspecto de lo que es el cáncer en el exterior y usar ese efecto de uno-dos golpes? Estamos investigando eso en el CBCI [Instituto de Cáncer de Sangre de Colorado] utilizando diferentes células del sistema inmunitario. Los monocitos son una célula que se convierte en algo llamado macrófago; ese es un ejemplo.

(37:42): ¿Qué pasa con el uso de células T o células NK que están disponibles y listas para usar de donantes? Ese es otro aspecto del futuro. Luego, la reingeniería de los impulsores de la toxicidad, la reingeniería y la eliminación de esos genes se llama knockout. Eliminando esos genes específicos que en realidad podrían impulsar la toxicidad.

(38:11): Una última cosa es que en realidad estamos investigando este tipo de tratamiento para los tumores "sólidos" y esos son los que no son cánceres de la sangre. Si tiene un objetivo que es exclusivo de un cáncer, es posible que pueda crear una célula CAR T para combatirlo. Ahora hay muchos aspectos sobre por qué eso tiene trabajo por hacer y por qué estamos un poco más atrasados en eso. Pero estamos llegando allí y es muy emocionante. Con eso, quiero agradecerles a todos por su tiempo.

Sesión de Preguntas y Respuestas

(38:49): [Michelle] Guau. Gracias, Dr. Tees, por una excelente presentación. Muy, muy informativo. Ahora aceptaremos preguntas. Tenemos muchas preguntas, Dr. Tees. Espero que esté listo. **¿Cuál es mi papel como cuidadora de mi esposo que se someterá a la terapia de células CAR T? ¿Qué puedo esperar y en qué se diferencia mi papel como cuidadora del cuidado de alguien durante o después del trasplante?**

(39:28): [Dr. Michael Tees] Oh, esa es una gran pregunta. Bueno, diría que en un panorama general, su papel sería el mismo que si tuviera un alo o un autotrasplante como lo haría un cuidador de CAR T. Eres el segundo par de ojos y oídos de ese paciente. Eres su salvavidas. No en ese término, supongo que podría decir, pero usted es quien llamará o traerá a su ser querido si él o ella se enferma. Vas a ser educado. Debe ser educado sobre cuáles son los signos a tener en cuenta. Si su ser querido tiene fiebre, llamará al servicio de guardia, a donde lo traerá. Seguirá al pie de la letra lo que está educado [para hacer] porque cada programa es un poco diferente. Pero, lo más importante, estarás atento a la fiebre.

(40:25): Entonces también estaría diciendo que típicamente son los miembros de la familia los que notan los primeros matices, los primeros signos de esos cambios neurológicos.

Hace años, cuando los primeros pacientes estaban siendo tratados con terapia de células CAR T, rápidamente se dio cuenta de que era casi como si esos cables simplemente no se conectaran correctamente. Su ser querido podría decir algo incorrecto o simplemente no actuar como es por breves períodos de tiempo. A menudo, son los seres queridos los que se dan cuenta de eso incluso antes de que lo identifiquemos objetivamente. Eso es algo para compartir cuando está en las citas o compartir con el equipo de atención si su ser querido está en el hospital, pero su función es ser los ojos y los oídos cuando no está en ese entorno de atención médica. Sepa lo que necesita hacer y haga preguntas sobre, si no sabe, cómo comunicarse con su equipo de atención cuando no está en esa oficina o cuando no está en el hospital.

(41:37): [Michelle] Dr. Tees, bueno, **si un paciente mostrara nuevos signos de debilidad, ¿eso sería algo que le gustaría que un cuidador también informara?**

(41:47): [Dr. Michael Tees] Absolutamente. 100%. Absolutamente. Sí. Porque podría ser algo normal si su sistema inmunológico está más débil, pero puede que no sea así. Podría ser una señal de otra cosa. Puede ser que su presión arterial esté un poco más baja o tal vez sea una reacción a uno de los medicamentos, pero absolutamente.

(42:13): [Michelle] Gran respuesta. Tengo mieloma múltiple. **¿Qué considera una línea de terapia? Su diapositiva decía que debo tener un mínimo de cuatro líneas de terapia antes de poder calificar para una CAR T.**

(42:27): [Dr. Michael Tees] Sí. Esa es una muy buena pregunta también. En este momento, el tratamiento de atención estándar para el mieloma múltiple en los Estados Unidos es la terapia de inducción. Bueno, digamos solo Rvd [Revlimid], es muy común, seguido de un trasplante de células madre, seguido de una terapia de mantenimiento. Muchos estudios lo ven como una línea de terapia. Luego, si su enfermedad regresa, obtiene otra línea de, digamos, tratamiento basado en daratumumab. Esa es una segunda línea y así sucesivamente, y así sucesivamente.

(43:05): Pero cada estudio en realidad tiene sus propios criterios únicos sobre lo que determinan como una línea de terapia. Por ejemplo, si recibió radiación en una lesión, por ejemplo, algunos estudios podrían considerarlo como una línea de terapia. Termina siendo la institución la que determina si cumple con los criterios internos y luego decide si cumple con la candidatura de prueba o estándar de atención para el mieloma múltiple. Cuando digo

atención estándar, me refiero a los productos "comerciales", los que ya están probados por la FDA.

(43:47): [Michelle] La siguiente pregunta es: **¿Qué se entiende por terapia puente?**

(43:53): [Dr. Michael Tees] Sí. Buena pregunta. Cuando se le extraen las células T y cuando pasan a la producción de esas células, generalmente toma alrededor de tres semanas para que eso ocurra. Para muchas enfermedades, tres semanas es mucho tiempo. No es el caso de todos los cánceres, pero a veces, por ejemplo, un linfoma difuso de células B grandes agresivo, si no responde a todo el tratamiento, tres semanas es un período largo para que el cáncer siga creciendo. Supongamos que está en un área mala de su cuerpo donde, digamos, está ejerciendo presión sobre sus riñones. Bueno, no creo que podamos esperar tres semanas para ver si este medicamento funciona o la terapia de células CAR T funciona.

(44:43): la terapia puente se realiza entre el momento de la leucaféresis o la extracción de las células T y el tiempo que tarda en volver para que pueda recibir el tratamiento de la terapia de células CAR T. Son unas tres semanas aproximadamente. Recibiría tratamiento poco después de que se extraigan las células para tratar de controlar la enfermedad durante un período de tiempo. Ahora, algunos programas en realidad hacen eso incluso si su enfermedad tal vez no esté "despegando" o sea tan agresiva porque alguna evidencia sugiere que comenzar la terapia de células CAR T con la menor enfermedad posible tiene mejores resultados. Su proveedor podría recomendarlo incluso si su enfermedad no es muy agresiva, supongo que podría decir.

(45:33): [Michelle] Estupendo. Nuestra siguiente pregunta es: **¿Cuánto tiempo permanecen las personas en remisión después de CAR T? ¿Es una cura o una remisión temporal?**

(45:44) [Dr. Michael Tees] Sí. Pregunta difícil. Bueno, eso depende. Eso depende. Siempre les digo a los pacientes que no me gusta usar números. A todo el mundo le gustan los números, por supuesto. Pero eres una sola persona, ¿verdad? Tu respuesta es o funciona o no funciona. Idealmente, su médico y su equipo de atención tendrían un plan de acción si no funciona. Si funciona, entonces genial. En general, en términos generales para el linfoma difuso de células B grandes y los linfomas agresivos relacionados, la tasa de respuesta a largo plazo es de aproximadamente 40 a 50 %. Tasa de respuesta, diríamos, tal vez una cura. Para la leucemia linfoblástica aguda, eso podría estar más cerca del 40%. Para el

linfoma de células del manto, eso podría ser alrededor del 60%. Para el linfoma folicular, parece que es alrededor del 50 al 60%. Es difícil de decir.

(46:56): Si piensas en dónde estábamos, no sé, digamos hace apenas 10 años, donde estamos ahora es que estamos usando esto para muchos pacientes que no tienen una opción, que no tenía una opción en el pasado. Sin embargo, a dónde vamos más rápido es, bueno, si este es un tratamiento que realmente funciona a largo plazo para muchos pacientes, ¿qué pasaría si lo hiciéramos antes en su tratamiento? Eso es algo que mostré en una diapositiva, por ejemplo, para linfomas agresivos, linfoma difuso de células B grandes. Fue aprobado el 1 de abril para pacientes en el entorno de segunda línea si han tenido una recaída dentro de un año de su terapia de primera línea o no respondieron a su terapia de primera línea.

(47:43): En muchos pacientes, en realidad estaría reemplazando un trasplante de células madre. De hecho, está eliminando una de las terapias que hemos estado usando durante mucho tiempo y que ha mostrado beneficios porque quizás la terapia de células CAR T en realidad tiene un beneficio adicional además de eso. Todavía tenemos mucho que saber para entender qué significa realmente una respuesta completa, si en realidad es una cura. Estamos empezando a ver eso más con, lo que llamamos, datos del mundo real siguiendo a los pacientes a largo plazo.

(48:26): [Michelle] La siguiente pregunta realmente se alinea con lo que acaba de decir. Están haciendo más preguntas sobre la cantidad de líneas de terapia y voy a asumir que esta es sobre el linfoma. Dice: **"Cuando dice que el tratamiento ha sido aprobado después de dos líneas de terapia, ¿puede dar ejemplos de las líneas de terapia que se consideran?"**

(48:48): [Dr. Michael Tees] Sí. Para el linfoma, si un paciente recibió su primera línea de terapia, diremos que es R-CHOP y obtuvo una respuesta completa, esa es una línea de terapia. Si su enfermedad regresa, entonces recibirían otra línea de tratamiento; eso sería una segunda línea de terapia. Si eso no funciona, serían candidatos para la terapia de células CAR T. Si funcionó, entonces pasaron a un trasplante de células madre, que se considera una línea de terapia en sí misma. Luego, si su enfermedad regresa nuevamente, entonces son candidatos para la terapia de células CAR T. Ese es el ejemplo, supongo, del linfoma agresivo.

(49:38): Para otros tipos de linfoma, como el linfoma folicular, por ejemplo, la terapia de mantenimiento no se consideraría una línea de tratamiento. Un tratamiento de inducción

estándar para el linfoma folicular será bendamustina/obinutuzumab o bendamustina/rituximab seguido de una terapia de mantenimiento a partir de entonces. La terapia de mantenimiento no se consideraría otra línea de tratamiento porque básicamente se aprovecha el éxito de la primera línea de tratamiento. Depende de cada paciente y de su historial de tratamiento real. Le animo a que hable con su hematólogo sobre esto porque podrá decirle más claramente qué significan las líneas de tratamiento y cómo se aplica a su historial de tratamiento.

(50:27): [Michelle] Excelente respuesta. Nuestra próxima pregunta es: **¿Se ha aprobado la terapia de células CAR T para el linfoma de células del manto? Si es así, ¿cuál es la eficacia de la terapia en LCM?**

(50:41): [Dr. Michael Tees] Sí. Está aprobado para el linfoma de células del manto. Fue aprobado, quiero decir, en 2020, tal vez 2021 para pacientes que han fallado en dos líneas de terapia. Lo que eso significa es que el tratamiento estándar para el linfoma de células del manto sería un tratamiento de primera línea seguido de un trasplante de células madre y luego de mantenimiento. Eso es todo un tratamiento. Luego, si recibió otra línea de tratamiento como ibrutinib, por ejemplo, o acalabrutinib y luego falla, entonces cumple con la candidatura para una terapia de células CAR T. También se ha investigado en la configuración de la segunda línea. Tal vez ni siquiera reciba esa segunda línea de tratamiento y tal vez reciba terapia de células CAR T, pero la tasa de respuesta es bastante buena. Sin embargo, es una tasa de respuesta de aproximadamente el 60 por ciento y se reduce un poco para esa respuesta a largo plazo. En algún lugar entre el 50 y el 60% de los pacientes obtienen una respuesta a largo plazo.

(51:44): [Michelle] Si está bien, voy a responder la siguiente pregunta. Uno de los espectadores preguntó si podíamos enumerar algunas instalaciones que ofrecen terapia de células CAR T. **Si visita el sitio bmtinfonet.org, podrá hacer clic en una pestaña de encontrar tratamiento y aparecerá una lista de varios centros que tienen terapia de células CAR T disponible en su área.**

(52:16): La siguiente pregunta es: **¿Qué tan lejos está el tratamiento CAR T para la mielofibrosis? ¿Uno a dos años? ¿Cinco a 10 años? ¿Vale la pena esperar para evitar la quimioterapia masiva o el trasplante?**

(52:31): [Dr. Michael Tees] Sí. La mielofibrosis, les puedo decir, está muy lejos. En este momento, no tenemos un objetivo muy bueno que sea específico para la mielofibrosis. Parte

de la razón es que para todo lo que es una enfermedad mieloide, mielofibrosis, SMD, síndrome mielodisplásico, leucemia mieloide aguda, el problema tiende a estar mucho más arriba hacia esa célula madre. Cuando llegas más alto, cuando los problemas comienzan más arriba, si te diriges a esas células, en realidad podrías estar dañando las células madre sanas. Tenemos mucho trabajo por hacer en lo que podemos abordar que es exclusivo de algunos de estos tipos de cáncer. Mientras que para los linfomas y los mielomas múltiples, ya tenemos una comprensión porque es un mecanismo un poco diferente sobre cómo evolucionó esa enfermedad hasta ese punto.

(53:39): Desafortunadamente, para la mielofibrosis, estamos un poco atrasados y tenemos la esperanza de que nos estamos moviendo en esa dirección. Pero les diré que el tiempo para identificar eso hasta el momento en que este tratamiento estaría disponible para los pacientes, estamos hablando de años. Muchas veces, las enfermedades no pueden esperar tanto. Es por eso que si está considerando no seguir el tratamiento que se recomienda, por ejemplo, primero investigue antes de tomar esa determinación. Consiga esa información que necesita. Vaya a [Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov). Use otros recursos como la Sociedad de Leucemia y Linfoma. Tienen un centro de apoyo de ensayos clínicos donde puede preguntar qué otros ensayos clínicos podrían estar disponibles y ver si hay algo que le gustaría considerar. Pero diré, lamentablemente, mielofibrosis, todavía no tenemos un buen objetivo.

(54:37): [Michelle] La siguiente pregunta es: **¿Hay algún grupo de edad que tenga la tasa de éxito más alta con la terapia de células CAR T?**

(54:51): [Dr. Michael Tees] Sí. Buena pregunta. Esa es una pregunta difícil de responder porque, a menudo, con la edad, a medida que los pacientes envejecen, a menudo presentan otras afecciones que se han desarrollado con el tiempo, como enfermedades cardíacas o renales crónicas, ese tipo de cosas. Eso aún agrega algunos riesgos adicionales al tratamiento general en sí. Pero en su mayor parte, diré que no hay un grupo de edad al que le vaya mejor o peor que a otros. De hecho, volviendo a los datos del mundo real, no hemos visto eso. Ahora, algunos lugares podrían no querer tratar a pacientes quizás un poco mayores debido al riesgo del síndrome de liberación de citoquinas, por ejemplo. Si el cuerpo no es lo suficientemente fuerte como para poder superar eso, nuestro objetivo es que el tratamiento no lo comprometa. Es específico de la persona. Es específico del paciente en la recomendación a veces si la terapia de células CAR T es la mejor estrategia de tratamiento.

(56:06): [Michelle] Estupendo. Llegamos a nuestras últimas dos preguntas. El tiempo de nuestra sesión está casi terminado. **¿Qué sugiere, un trasplante alogénico o CAR T? ¿Cuál es mejor para los pacientes con linfoma de células del manto en recaída?**

(56:23): [Dr. Michael Tees] Sí. Vaya. Oh. Otra pregunta difícil de responder. El linfoma de células del manto, como todos los demás cánceres... Siempre les digo a los pacientes que no hay nadie en el mundo que tenga su cáncer, aunque se llame igual. Porque su cáncer vino de usted, y todavía sigue evolucionando con el tiempo. Por ejemplo, los pacientes con linfoma de células del manto, a veces hay ciertas mutaciones que confieren un riesgo pobre, un riesgo mayor. Sin embargo, diré que, en términos generales, recomendaría que la mayoría de los pacientes prueben primero la terapia de células CAR T. Si eso no funciona, intente controlar la enfermedad y luego proceda a un alotrasplante de células madre. Ahora, aquí hay un problema, sin embargo, es que la terapia de células CAR T se estudió y se usa para pacientes que son refractarios a los tratamientos. Lo que significa que los tratamientos no están funcionando; es por eso que estás recibiendo ese tratamiento.

(57:28): Ahora trasplante alogénico, tienes que proceder cuando tengas la menor enfermedad posible. Tienes que estar en una respuesta casi completa para conseguir eso. Cuando dice: "Está bien. Haremos CAR T. Lo intentaremos primero y luego haremos algo en el futuro", podría haber un problema con eso porque es posible que no responda a los tratamientos después de la terapia de células CAR T para llevarlo a un punto en el que un alotrasplante brinde el beneficio. En los datos históricos de un alotrasplante, se muestra que es tan bueno como quizás la terapia de células CAR T, pero se está comparando con diferentes poblaciones de pacientes. Esa es una pregunta muy difícil de responder, pero yo diría que es un escenario diferente para diferentes pacientes.

(58:17): Pero en general, todos pensamos que probaríamos CAR primero y luego tal vez un trasplante alogénico en el futuro si no funciona. Con ese entendimiento, eso podría ser un riesgo. Porque si no podemos controlar esa enfermedad, entonces no podemos hacer ese alotrasplante porque el sistema inmunológico del donante no podrá reconocer lo que es bueno y lo que es malo si la enfermedad no está bajo control primero. Eso se llama efecto de injerto contra malignidad.

(58:47): [Michelle] **Cierre.** Guau. Esta ha sido una sesión de preguntas y respuestas increíble y una gran presentación, Dr. Tees. Gracias por compartir su experiencia y gracias a nuestra audiencia por sus excelentes preguntas. Comuníquese con BMT InfoNet si podemos ayudarlo de alguna manera. Disfrute el resto del simposio.

