



Tratamientos de inmunoterapia para el linfoma no hodgkiniano de células B: Células CAR-T

Dr. Joshua Brody - Hematología/Oncología, Profesor Asociado de Medicina, Hematología y Oncología Médica, y Ciencias Oncológicas, Mount Sinai, Director del Programa de Inmunoterapia del Linfoma, Instituto Oncológico Tisch

Me llamo Joshua Brody. Soy el Director del Programa de Inmunoterapia para Linfomas en la Facultad de Medicina Icahn de Mount Sinai, en el Instituto Oncológico Tisch de Nueva York. Recibimos un montón de preguntas de nuestros pacientes con todo tipo de linfomas sobre el progreso muy emocionante que hemos sido capaces de hacer. Y el progreso a través de los linfomas (linfomas de Hodgkins y linfomas no Hodgkins) hemos sido muy afortunados (nosotros, nuestros pacientes y sus familias), que el progreso ha sido realmente sin precedentes. A veces incluso nos sentimos un poco culpables y desearíamos que los avances en otros tipos de cáncer, como el de páncreas y el de pulmón, hubieran seguido el mismo ritmo. Pero hemos tenido la gran suerte de que, en el caso de los linfomas, los avances de la última década han sido fantásticos. Literalmente, tenemos enfermedades que antes llamábamos incurables, y ahora las llamamos parcialmente curables. Por lo tanto, es gratificante para nosotros y muy gratificante para nuestros pacientes tratar algunas de estas nuevas terapias que pueden hacer que la gente viva más tiempo y (lo que es igual de importante) hacer que la gente tenga una buena calidad de vida y, como digo, para algunas de estas enfermedades, curar a los pacientes de su enfermedad. Así que, con un poco de suerte, puede que sigan teniendo que ver a su médico a intervalos determinados, pero nunca más tendrán que volver a enfrentarse a estas cosas tan espantosas. En la última década se han producido todo tipo de avances, pero algunos de los más emocionantes se han producido en las inmunoterapias. Y específicamente, en los últimos cinco años, hay ciertos tipos de inmunoterapias para los linfomas no Hodgkin que han sido incomparables, diría yo, en eficacia, y todavía algunos de ellos extremadamente bien tolerados en estas cosas y frecuentemente queridos por nuestros pacientes porque no vienen con algunas de las toxicidades de las terapias estándar, como la quimioterapia o la radioterapia. Por lo tanto, otros los últimos cinco años, sólo para centrarse en los linfomas no Hodgkin y el subtipo que llamamos linfomas no Hodgkin de células B. Las discusiones sobre linfomas son siempre complicadas porque hay muchos tipos de linfomas. Hay más de 70 tipos de linfomas, y a veces nuestros pacientes y sus familias buscan en Google sobre linfomas, pero en realidad no están aprendiendo sobre el tipo que es relevante para ellos. Así que vamos a centrarnos, sólo por el momento, en los linfomas no Hodgkin de células B, y esto todavía incluye muchos tipos, y

algunos de los subtipos más comunes son el linfoma difuso de células B grandes, que llamamos linfoma agresivo intermedio, y algunos de los linfomas menos agresivos que llamamos linfomas de bajo grado o indolentes; algunos ejemplos comunes son el linfoma folicular, el linfoma de células marginales y la LLC SLL. Todos ellos son de bajo grado, es decir, que no crecen muy rápidamente. En algunos de los pacientes con esos linfomas de bajo grado ni siquiera requieren ninguna terapia en el momento en que se diagnostican. Para todos estos linfomas de células B, no Hodgkin, el progreso en los últimos cinco años con respecto a la inmunoterapia ha sido fantástico en el sentido de que hemos conseguido un par de nuevas terapias específicas que han sido aprobadas por la FDA, y algunas que serán aprobadas por la FDA durante el próximo año más o menos, que serán muy transformadoras en la forma en que atendemos a los pacientes. Un par de ejemplos, y tal vez uno de los que ha recibido más prensa y con razón, es este tipo de inmunoterapia llamada células T CAR. Cuando se lo describo a mis pacientes y a sus familias, piensan que es ciencia ficción, que parece sacado de Star Trek, pero es una terapia estándar que administramos todos los días. El concepto de las células T CAR es que extraemos las células inmunitarias de una persona, algunas de ellas, de su cuerpo. Es básicamente como una larga extracción de sangre, la mayoría de las extracciones de sangre son para una prueba, es una extracción de sangre de cinco minutos. Pero esta es una larga extracción de sangre. En realidad tienes que sentarte allí durante una hora donando sangre. Pero piensas "necesito mi sangre". Bueno, te devolvemos toda la sangre roja y las partes que necesitas momento a momento, pero guardamos algunas de las células inmunes para la extracción de sangre. El nombre de esta larga extracción de sangre es Leucocitofenesis. Tomamos algunas de sus células inmunes utilizando esta técnica de leucocitofenesis, y literalmente las enviamos a una fábrica. La fábrica solía estar en Santa Mónica, ahora hay unas cuantas. Toman esas células inmunitarias y les insertan un nuevo gen. Ese gen se llama CAR, que significa receptor de antígeno químico. Los detalles no son demasiado importantes, pero ese gen CAR enseña a esa célula inmunitaria a reconocer las células del linfoma. Así que ahora tenemos la célula inmune, el nombre específico con el que llamamos a esa célula inmune es célula T, así que tenemos una célula T, tenemos un gen CAR, ponemos ese CAR en la célula T, ahora la llamamos célula T CAR. Tomamos esas células T CAR, que están literalmente en una bolsa, y las enviamos de vuelta al hospital donde el paciente está esperando. Todo ese proceso lleva algún tiempo, puede tardar hasta tres semanas más o menos, así que no es algo instantáneo ni muy sencillo de llevar a cabo. Es un poco complicado, como puede oír: la leucocitofenesis, el envío, la fabricación de la célula T CAR y el envío de vuelta. A continuación, las células T CAR se reinfunden en el paciente. A decir verdad, no es tan sencillo. Se administra un poco de quimioterapia antes de la reinfusión de células T de CAR, pero esas quimioterapias son bastante suaves en comparación con algunas de las otras quimioterapias que reciben nuestros pacientes. Así pues, administramos a los pacientes un poco de esta quimioterapia suave, reinfundimos las células CAR-T, y suena increíblemente elegante, y lo es, pero sigue habiendo algunos riesgos posibles tras la reinfusión de las células CAR T. El mayor riesgo es que, a medida que esas células inmunitarias se vuelven más resistentes a la quimioterapia, las células CAR T se vuelven más resistentes a la quimioterapia. El mayor riesgo es que, a medida que las células inmunitarias se van excitando para matar a las células del linfoma, pueden excitarse demasiado y empezar a escupir sustancias químicas como si estuvieran luchando contra una infección; no hay infección, simplemente las células inmunitarias se excitan porque han sido programadas para odiar a estas células del linfoma. Y,

cuando estas células inmunes se excitan demasiado escupen estas sustancias químicas, las llamamos citoquinas, y la consecuencia de este efecto secundario que llamamos síndrome de liberación de citoquinas suena complicado. Principalmente es que los pacientes tienen fiebre alta, y pueden tener la presión arterial baja. Esto ocurre, en un grado significativo, a uno de cada cinco pacientes. Pero, aun así, puede ser algo peligroso y, por lo tanto, tenemos que mantener a todos los pacientes en el hospital para vigilarlos de cerca durante días y días. Los pacientes de todo este proceso (con la quimio, con la infusión y la observación), pueden estar en el hospital una media de diez u once días. En la mayoría de los pacientes, no tienen ninguno de estos efectos secundarios malos; pero algunos sí, por eso tenemos que tenerlos vigilados. Además de la fiebre alta, el efecto secundario de la presión arterial baja, hay otro efecto secundario que está un poco relacionado. Y es que durante esta "excitación de las células inmunitarias mientras matan el linfoma", pueden escupir otras sustancias químicas que, literalmente, hacen que la persona se confunda. A veces confundimos tanto a los pacientes que pueden alucinar cosas raras o aterradoras. Tuve un paciente que se levantó y empezó a orinar en la pared. Le dije "¿qué estás haciendo?". Él dijo "así es como lo haces". Así que puede ser algo muy confuso y extraño que suena divertido, y a veces puede ser extraño, pero también puede ser peligroso, y lacefalopatía o toxicidad neural asociada a las células T CAR también puede ocurrir en un grado significativo en uno de cada cinco pacientes (no siempre los pacientes que tienen el síndrome de liberación de citoquinas). Así que eso también forma parte de la observación. Así pues, aunque esta terapia es muy elegante en muchos aspectos, sigue presentando algunos riesgos reales; no es perfecta. Y esos riesgos se suman a la complejidad porque necesitamos mantener a las personas en el hospital para vigilarlas de cerca.

Sin embargo, la eficacia de estas células T CAR para todos los tipos de linfomas no Hodgkin de células B, especialmente el linfoma difuso de células B grandes y el linfoma folicular, y uno que no hemos mencionado antes llamado linfoma de células del manto, puede ser, a veces, bien tratado con otros tipos de quimioterapia estándar. Pero cuando esas terapias no funcionan, estas células T CAR se encuentran entre las terapias más eficaces. La inmensa mayoría de los pacientes entran en remisión tras la terapia con células T CAR. No todos los pacientes permanecen en remisión, pero sólo a partir del ejemplo de este linfoma difuso de células B grandes, los pacientes que no habían tenido éxito en terapias anteriores, solíamos llamar a estos pacientes incurables en terapias de tercera línea y más allá. E incluso en esos pacientes "incurables", parece que las células T CAR están curando ahora al 35 o 40%, cuatro de cada diez pacientes, por lo que realmente ha sido una revolución milagrosa en la forma en que atendemos a esos pacientes. Así pues, eficacia notable, seguridad bastante buena en comparación con otros tipos de quimioterapia; pero aún no es perfectamente seguro, por lo que hay que tenerlo en cuenta.