



Tractament amb cèl·lules CAR-T (Chimeric Antigen Receptor T-cell) CD19: tisagenlecleucel

Elena Gladwin Albaladejo, Melissa Panesso, Luz Uria-Oficialdegui

Servei d'Oncologia i Hematologia Pediàtrica. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

■ Objectiu

Conèixer què és la teràpia CAR-T, incloent les indicacions, les diferents etapes i les possibles toxicitats específiques que té.

■ Exposició

Contextualització

La leucèmia aguda limfoblàstica (LAL) és el càncer més freqüent en l'edat pediàtrica i representa el 85% de les leucèmies agudes, essent la més prevalent la LAL de línia B.

El tractament clàssic es basa en l'administració de citostàtics, i actualment s'assoleix una supervivència entorn al 85-90%. Entre el 2% i el 3% dels casos són refractaris al tractament de primera línia i entre el 15% i el 20% pateixen una recaiguda (reaparició de la malaltia transcorregut un temps variable des del diagnòstic). Propostes més innovadores com la immunoteràpia basada en anticossos específics (monoespecífics, biespecífics, conjugats amb fàrmacs) i en limfòcits autòlegs i al·lògens genèticament modificats són estratègies esperançadores i potencialment curatives per a aquest grup de pacients.

Treball rebut: 00.00.0000 - Treball acceptat: 15.02.2024

*Gladwin-Albaladejo E, Panesso M, Uria-Oficialdegui L.
Tractament amb cèl·lules CAR-T (Chimeric Antigen Receptor T-cell)
CD19: tisagenlecleucel.
Pediatri Catalana. 2024;84(1):37-9.*

Definició

La CAR-T és un tipus d'immunoteràpia en què es modifiquen genèticament ex vivo els limfòcits T del pacient, obtinguts per limfoafèresi, perquè expressin un receptor quimèric capaç de reconèixer un antígen concret. La seva finalitat és la unió dels limfòcits T modificats a l'antigen específic i la destrucció de les cèl·lules malignes que l'expressin. En la teràpia CAR-T de segona i tercera generació, un segon senyal coestimulador augmenta la proliferació i la supervivència a l'organisme d'aquests limfòcits modificats.

La primera teràpia CAR-T aprovada per les agències nord-americana i europea del medicament (FDA i EMA) va ser el tisagenlecleucel (Kymriah®), el 2017 i el 2018, respectivament. L'antigen diana en aquest cas és el CD19, l'expressió del qual està restringida a les cèl·lules B i als seus precursors, present en la majoria de les malalties malignes de cèl·lules B (LAL, limfomes, leucèmia limfàtica crònica). El tisagenlecleucel ha representat una millora important en el tractament de les LAL-B recaigudes o refractàries en infants i adults joves i en el limfoma B de l'adult, i ha aconseguit el rescat de pacients que prèviament presentaven molt mal pronòstic.

La indicació actual en pediatria del tisagenlecleucel és la LAL-B refractària, la LAL-B en segona recaiguda o posteriors i la LAL-B en recaiguda després del trasplantament de progenitors hematopoètics (TPH). Aquest fàrmac s'ha posicionat com una estratègia terapèutica útil en pacients amb LAL-B de mal pronòstic.

Actualment, nombroses teràpies CAR-T es troben en desenvolupament en diverses malalties hematològiques, oncològiques i immunològiques.

Etapes de la teràpia CAR-T (Fig. 1)

- 1) Indicació del tractament i avaluació del pacient.
- 2) Limfoafèresi: obtenció dels limfòcits T circulants del pacient.
- 3) Manufactura (durada de 3-4 setmanes): transducció i expansió *in vitro* de les cèl·lules CAR-T. Durant aquest període el pacient requereix de l'administració d'un tractament pont (corticoesteroides, citostàtics o altres) per tal d'evitar la progressió de la malaltia durant la producció de la CAR-T, ja que la càrrega tumoral és un factor pronòstic tant d'eficàcia com de toxicitat.
- 4) Limfodepleció: administració de quimioteràpia amb efecte limfolític per permetre l'expansió de les cèl·lules CAR-T després de la infusió.
- 5) Infusió: infusió del producte manufacturat per un accés venós segur prèvia descongelació.
- 6) Seguiment del pacient a curt, mitjà i llarg termini: detecció d'efectes adversos i monitoratge de la persistència de la CAR-T.



Fig. 1. Etapes de la teràpia CAR-T.

Toxicitat específica de la CAR-T (Fig. 2)

La síndrome d'alliberament de citocines (*cytokine release syndrome* o *CRS*) és una resposta inflamatòria sistèmica produïda per l'alliberament ràpid i excessiu d'aquests mediadors immunològics per part de les cèl·lules CAR-T. Afecta aproximadament el 77% dels pacients, i és greu en entre el 10% i el 30%. La gravetat es vincula a la càrrega de malaltia preinfusió. La presentació més habitual és a partir del tercer dia

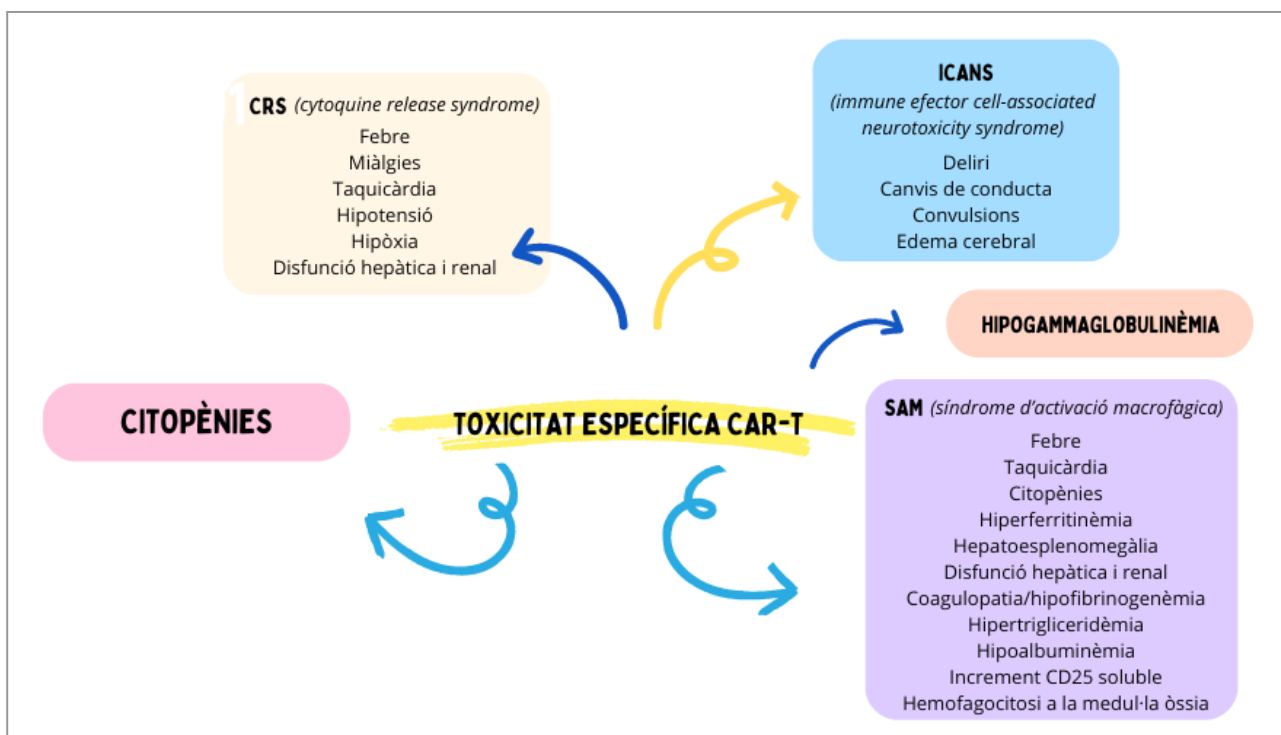


Fig. 2. Toxicitat específica de la CAR-T.

postinfusió amb febre, taquicàrdia, miàlgies, hipòxia, hipotensió, disfunció renal i/o hepàtica. L'expressió més greu és la síndrome d'activació macrofàgica (SAM). S'ha d'establir el diagnòstic diferencial amb el xoc sèptic. A més del tractament de suport necessari, està indicat, segons el grau de CRS, el tractament amb tocilizumab (inhibidor d'interleucina 6, IL-6), així com la corticoteràpia (en els casos més greus). En la SAM pot estar indicat l'ús d'anakinra (antagonista del receptor d'interleucina 1).

La síndrome de neurotoxicitat (*immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome* o ICANS) suposa una encefalopatia tòxica de fisiopatologia desconeguda i de caràcter reversible. Afecta aproximadament el 40% dels pacients, i es presenta habitualment a la setmana postinfusió (durant o després de la CRS) en forma de deliri, canvis de conducta, convulsions i/o edema cerebral, i no és convulsiva. En el 10% dels pacients es pot presentar més tardanament (3-8 setmanes postinfusió). El tractament és la corticoteràpia (dexametasona) i, en casos greus, el siltuximab (anticòs monoclonal quimèric humà-murí que forma complexos estables amb les formes solubles de IL-6 humana).

La hipogammaglobulinèmia és secundària a l'aplàsia de cèl·lules B. Pot ser necessari el tractament perllongat amb immunoglobulines substitutives. D'altra banda, les citopènies són la complicació més freqüent i perllongada, d'origen multifactorial.

■ Missatges clau

1. El tractament amb tisagenlecleucel té indicació en pediatria en LAL-B refractària, en segona recaiguda o posteriors i en la recaiguda post-TPH.
2. Representa una eina prometedora en el tractament de les neoplàsies de cèl·lules B, i emergeix com un tractament potencialment curatiu en pacients amb mal pronòstic.
3. Les toxicitats específiques més habituals són la hipogammaglobulinèmia i les citopènies. La CRS també és freqüent i precoç i pot ser greu.
4. El coneixement i el maneig adequats de les toxicitats específiques és essencial i requereix d'un abordatge multidisciplinari.

■ BIBLIOGRAFIA

1. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, Rives S, Boyer M, Bittencourt H et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 2018;378(5):439-48.
2. Mahadeo KM, Khazal SJ, Abdel-Azim H, Fitzgerald JC, Taraseviciute A, Bollard CM et al. Management guidelines for paediatric patients receiving chimeric antigen receptor T cell therapy. *Nat Rev Clin Oncol*. 2019;16(1):45-63.
3. Kröger N, Gribben J, Chabannon C, Yakoub-Agha I, Einsele H (editors). *The EBMT/EHA CAR-T Cell Handbook*. New York: Springer, 2022.