

CARTAS CIENTÍFICAS

Resultados preliminares tras la instauración del programa con medicamentos CAR-T en leucemia aguda linfoblástica en un centro pediátrico



Building a CAR-T cell therapy program in a pediatric hemato-oncology department. Preliminary data

Sra. Editora:

Actualmente el escenario terapéutico del cáncer contempla la irrupción de nuevas herramientas procedentes del campo de la inmunoterapia celular. Su máximo exponente es la terapia celular CAR-T (del inglés *Chimeric Antigen Receptor T Cell*), un medicamento perteneciente a las terapias avanzadas de tipo terapia génica, designado por la Sociedad Americana de Oncología Clínica como el principal avance clínico en el 2017¹. Esta terapia consiste en la modificación genética *ex vivo* de linfocitos T autólogos a partir de una aféresis, para permitir la expresión en su superficie de un receptor quimérico específico de membrana capaz de reconocer un antígeno diana en las células tumorales².

En noviembre del 2018 se aprobó el Plan Nacional de abordaje de las Terapias Avanzadas en el Sistema Nacional de Salud: medicamentos CAR-T³, cuyo objetivo fundamental es organizar la utilización de los medicamentos CAR-T, dirigida a 2 patologías: la leucemia aguda linfoblástica B (LLA-B) en pacientes hasta 25 años y el linfoma B difuso de células grandes en adultos, ambas en situación de recaída o refractariedad.

A través de esta carta presentamos la experiencia de nuestro centro desde diciembre del 2017 hasta septiembre del 2021. Se realizaron un total de 21 infusiones en 14 pacientes. Un total de 7 infusiones fueron con tisagenlecleucel (Kymriah®, Novartis) bajo indicación aprobada (LLA-B) CD19*, 3 pacientes recibieron tisagenlecleucel en ensayo clínico y se realizaron 11 infusiones con terapia CAR-T académica de fabricación *in house*. De ellos, 2 pacientes recibieron 6 infusiones de CART_{45RA}-NKG2D alogénico, 2 pacientes recibieron 5 infusiones del CAR-T dual biespecífico CD19/CD22 autógeno, ambos bajo uso compasivo y previa aprobación por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, al no ser candidatos a tisagenlecleucel o haber recaído tras su administración (tabla 1) (fig. 1).

Todas las aféresis se realizaron sin incidencias y sin fallos en la producción del medicamento. Tras la infusión,

se observaron 8 episodios de síndrome de liberación de citocinas, 1 síndrome de neurotoxicidad inmunomediada y 2 síndromes hemofagocíticos. Todo ello condicionó en 4 pacientes su ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos. Sin embargo, no se registró ningún fallecimiento relacionado con toxicidad asociada a la terapia CAR-T.

La tasa de remisión obtenida con tisagenlecleucel y con el CAR-T dual CD19/CD22 fue del 100 y el 50%, respectivamente. Se observó en 3 de los pacientes tratados con tisagenlecleucel, pérdida de aplasia de linfocitos B en sangre periférica. Esto sucedió durante los primeros 6 meses en 2 pacientes, motivo por el que fueron tratados mediante trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) temprano como estrategia de consolidación, sin reaparición de la enfermedad documentada. En el otro paciente, con pérdida de aplasia de células B, en este caso tras los 6 primeros meses, se adoptó conducta expectante, diagnosticándose finalmente de recaída medular CD19*. Esto pone de manifiesto que la pérdida de aplasia de células B es marcador pronóstico de recaída, sobre todo durante el primer año.

De los pacientes con LLA-B en remisión completa tratados con tisagenlecleucel, observamos 4 recaídas, 3 medulares y una extramedular (ganglionar). La actitud de los pacientes que recaen tras terapia CAR-T es controvertida. En nuestra serie, 2 pacientes pudieron ser rescatados con un segundo TPH y otro paciente con un CAR-T dual 19/22. Sin embargo, creemos necesario identificar qué pacientes precisarían recibir TPH como consolidación posttisagenlecleucel, incluso en presencia de aplasia de linfocitos B para evitar una futura recaída. Adicionalmente, la monitorización del quimerismo de poblaciones linfocitarias en los pacientes que recibieron tisagenlecleucel tras recibir TPH, frente a la monitorización de la aplasia de células B, podría ser una herramienta diagnóstica temprana para identificar el riesgo de recaída y realizar estrategias preventivas como la inmunoterapia adoptiva⁴.

A pesar de que se ha descrito un buen perfil de seguridad en hemopatías y en tumores sólidos *in vitro* con el CART-NKG2D⁵, los resultados clínicos aún son limitados, y en nuestra experiencia poco alentadores.

Los datos obtenidos hasta el momento con la terapia CAR-T ofrecen un buen perfil de seguridad y eficacia en enfermos de edad pediátrica con LLA-B en recidiva o refractaria¹. Sin embargo, tanto la pérdida del CAR-T como las recidivas tras la terapia CAR-T siguen siendo frecuentes y desfavorables. Es necesario profundizar en el conocimiento de los resultados derivados de la aplicación de la terapia en la práctica clínica habitual, así como optimizar los mismos y proponer estrategias de consolidación tras la terapia CAR-

Tabla 1 Tabla resumen de las características de los pacientes CAR-T

Paciente	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
CAR-T	NKG2D	NKG2D	Dual CD19/CD22	Tisagenle- cleucel	Tisagenle- cleucel	Tisagenle- cleucel	Tisagenle- cleucel	Tisagenle- cleucel	Tisagenle- cleucel	Tisagenle- cleucel	Dual CD19/CD22
Patología de base e indicación CAR-T	LFM recaída postsegundo haplo-TPH	LLA-B recaída postse- gundo haplo-TPH	LLA-B recaída combinada post-CAR-T CD19	LLA-B recaída combinada tras 2 líneas de tratamiento	LLA-B recaída post-TPH DNE	LLA-B recaída post-TPH DNE	LLA-B refractaria	LLA-B lactante recaída post-TPH	LLA-B <i>Ph-like</i> recaída post-TPH	LLA-B en segunda recaída medular tras recibir segunda línea de tratamiento	LLA-B en recaída tras CAR-T CD19 y haplo-TPH
Tratamiento puente	No	No	TIT	PRED + VCR + TIT	PRED + ARA-C + PEG-ASP + VCR + VBL + TIT	DEX + VCR + PEG ASP + TIT	DEX + VCR + ARA-C + CFM	DEX + VCR + PEG-ASP + TIT	PRED + VCR + PEG-ASP + CFM + ARAC + TIT	TIT	PRED
% blastos en médula ósea pre CAR-T	50	87	0,01	0,01	30	60	5,5	84	0,01	1,3	4,56
Régimen linfodepleción	No	FluCy	FluCy600	FluCy	FluCy	FluCy	FluCy	FluCy	FluCy	FluCy	FluCy
Tiempo (días) desde solicitud a la infusión	21	20	112	43	42	48	49	41	55	54	20
Dosis CAR-T/kg infundida	5×10^7 (5 alícuotas)	1×10^7 (1 alícuota)	3×10^6 (2 alícuotas)	$2,8 \times 10^6$	$1,7 \times 10^6$	$2,3 \times 10^6$	$2,6 \times 10^6$	$2,7 \times 10^6$	$3,28 \times 10^6$	$2,5 \times 10^6$	$4,2 \times 10^7$ (3 alícuotas)
CRS (grado ASBMT)	No	Grado 2	Grado 1	Grado 1	Grado 1	Grado 3	Grado 3	Grado 1	No	Grado 1	No
ICANS (grado ASBMT)	No	No	No	No	No	No	Grado 3	No	No	No	No
HLH	No	No	No	No	No	Sí	Sí	No	No	No	No
Infecciones	No	IFI	No	No	No	No	TBC, adenovirus	No	No	No	No

Tabla 1 (continuación)

Paciente	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Respuesta día + 30	Progresión	Progresión	RC	RC	RC	RC	RCi	RC	RC	RC	Progresión
Pérdida de aplasia B	N/A	N/A	Sí	No	No	No	No	No	Sí	Sí	No
Recaída (lugar y fenotipo)	Progresión	Progresión	Combinada (medular y SNC CD19+)	Combinada (medular y SNC) CD19+	No	Medular CD19-	Medular CD19-	Ganglionar CD19+	No	No	Medular CD19-
Tiempo desde infusión del CAR-T hasta recaída/pérdida de aplasia células B (meses)	N/A	N/A	1,4	7	N/A	7,3	3,3	9,4	1,9	2,33	N/A
Tratamiento tras recaída	Paliativo	Paliativo	Haplo-TPH	CAR-T dual CD19/22	No	Haplo-TPH y ribociclib	Paliativo	Haplo-TPH	Haplo-TPH	Haplo-TPH	Paliativo
Seguimiento (meses)	2,2	2,4	12,6	23,26	22,13	15,36	4,3	15,3	12,53	4,86	1,96
Estado actual	Fallecimiento	Fallecimiento	Vivo en RC	Vivo en RC	Vivo en RC	Vivo en recaída	Fallecimiento	Vivo en RC	Vivo en RC	Vivo en RC	Fallecimiento

Se excluye a los 3 pacientes tratados en el ensayo clínico CCTL019C2202.

ARA-C: citarabina; CAR-T: receptor antigénico quimérico en linfocitos T; CFM: ciclofosfamida; CRS: síndrome de liberación de citocinas; DEX: dexametasona; DNE: donante no emparentado; FluCy = fludarabina (30 mg/m² × 4 dosis), ciclofosfamida (500 mg/m² × 2 dosis); FluCy600: fludarabina (30 mg/m² × 4 dosis), ciclofosfamida (600 mg/m² × 2 dosis); HLH: linfocitosis hemofagocítica; ICANS: síndrome de neurotoxicidad inmunomediada; IFI: infección fúngica invasiva; LFM: leucemia de fenotipo mixto; LLA-B: leucemia linfoblástica aguda de precursores B; N/A: no aplicable; PEG-ASP: asparraginas pegilada; PRED: prednisona; RC: remisión completa; RCi: remisión completa con recuperación hematológica incompleta; SNC: sistema nervioso central; TBC: infección tuberculosa; TIT: triple terapia intratecal; TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos; VBL: vinblastina; VCR: vincristina.

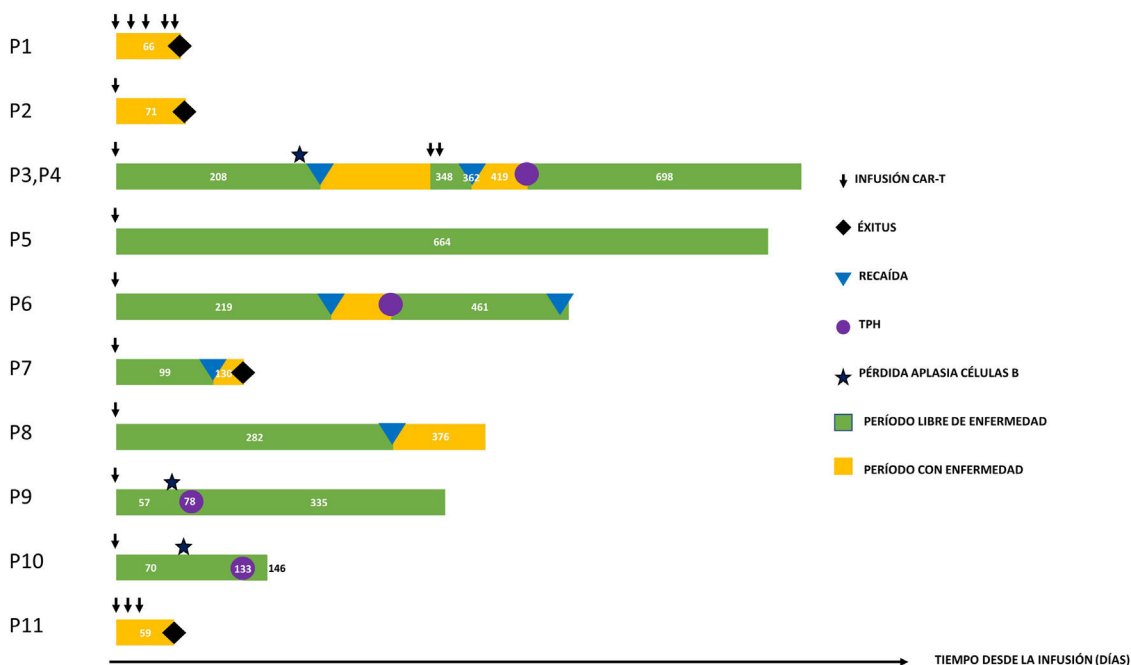


Figura 1 Representación gráfica de la cohorte CAR-T infundida.

T. Todo ello permitiría la aumentar la supervivencia en este grupo de pacientes y ampliar su indicación a otros tumores pediátricos⁶.

Financiación

Los autores muestran su agradecimiento a los Fondos FEDER (FIS) P118/01301, así como al Instituto de Salud Carlos III y a la Fundación Cris contra el Cáncer (<http://criscancer.org>) por su apoyo.

Bibliografía

- Heymach J, Krilov L, Alberg A, Baxter N, Chang SM, Corcoran RB, et al. Clinical Cancer Advances 2018: Annual report on progress against cancer from the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol.* 2018;36:1020–44.
- Lim WA, June CH. The principles of engineering immune cells to treat cancer. *Cell.* 2017;168:724–40.
- Mirones I, Moreno L, Patiño-García A, Lizeaga G, Moraleda JM, Toribio ML, et al. [Immunotherapy with CAR-T cells in paediatric haematology-oncology]. *An Pediatr (Engl Ed).* 2020;93:59, e1-59.e10.
- Li Q, Mu J, Yuan J, Yang Z, Wang J, Deng Q. Low level donor chimerism of CD19 CAR-T cells returned to complete donor chimerism in patients with relapse after allo-hematopoietic stem cell transplant. *Onco Targets Ther.* 2020;13:11471–84.

- Baumeister SH, Murad J, Werner L, Daley H, Trebeden-Negre H, Gicobi JK, et al. Phase I trial of autologous CAR T cells targeting NKG2D ligands in patients with AML/MDS and multiple myeloma. *Cancer Immunol Res.* 2019;7:100–12.
- Juan M, Rives S. [CAR-T immunotherapy in pediatric hematology-oncology... present and future]. *An Pediatr (Engl Ed).* 2020;93:1–3.

Víctor Galán Gómez^a, Berta González^a, Ignacio Vasserot^b, Isabel Mirones^c y Antonio Pérez-Martínez^{a,*}, en representación del resto de integrantes del comité CAR-T infantil del Hospital Universitario La Paz

^a Servicio de Hemato-Oncología Pediátrica, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España
^b Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España
^c Unidad de Producción de Medicamentos de Terapia Avanzada, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

* Autor para correspondencia.
 Correo electrónico: aperezmartinez@salud.madrid.org (A. Pérez-Martínez).

<https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2021.11.001>
 1695-4033/ © 2021 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).