

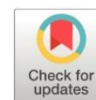


## Expectativas nuevas en la oncología: Inmunoterapia de células T con receptor de antígeno quimérico en neoplasias hematológicas

*New prospects in oncology: chimeric antigen receptor T-cell immunotherapy in hematological malignancies*

- <sup>1</sup> Jayleen Stefanny Jiménez Jara  <https://orcid.org/0000-0002-5500-1911>  
Carrera de Medicina, Universidad Católica de Cuenca, Cuenca, Ecuador.  
[jayleen.jimenez@est.ucacue.edu.ec](mailto:jayleen.jimenez@est.ucacue.edu.ec)
- <sup>2</sup> Rosana Daniela Cordova Serrano  <https://orcid.org/0000-0002-4140-9940>  
Docente de la facultad de Medicina, Universidad Católica de Cuenca, Cuenca, Ecuador.  
[rosana.cordova@ucacue.edu.ec](mailto:rosana.cordova@ucacue.edu.ec)



### Artículo de Investigación Científica y Tecnológica

Enviado: 11/03/2023

Revisado: 14/04/2023

Aceptado: 04/05/2023

Publicado: 08/06/2023

DOI: <https://doi.org/10.33262/ap.v5i2.1.365>

### Cítese:

Jiménez Jara, J. S., & Cordova Serrano, R. D. (2023). Expectativas nuevas en la oncología: Inmunoterapia de células T con receptor de antígeno quimérico en neoplasias hematológicas. AlfaPublicaciones, 5(2.1), 105–126.  
<https://doi.org/10.33262/ap.v5i2.1.365>



ALFA PUBLICACIONES, es una revista multidisciplinar, **trimestral**, que se publicará en soporte electrónico tiene como **misión** contribuir a la formación de profesionales competentes con visión humanística y crítica que sean capaces de exponer sus resultados investigativos y científicos en la misma medida que se promueva mediante su intervención cambios positivos en la sociedad. <https://alfapublicaciones.com>

La revista es editada por la Editorial Ciencia Digital (Editorial de prestigio registrada en la Cámara Ecuatoriana de Libro con No de Afiliación 663) [www.celibro.org.ec](http://www.celibro.org.ec)

Esta revista está protegida bajo una licencia Creative Commons Attribution Non Commercial No Derivatives 4.0 International. Copia de la licencia: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

**Palabras claves:**

Antígenos T,  
Células CAR T,  
Inmunoterapia,  
Neoplasias  
hematológicas

**Resumen**

**Introducción:** El cáncer es una patología muy frecuente a nivel global, entre los tipos más complicados están las neoplasias de origen hematológico. Los tratamientos establecidos para las mismas giran en torno quimioterapia o trasplante de células madre hematopoyéticas, sin embargo, se ha demostrado que estas no son eficaces en todos los pacientes, además de que en un alto porcentaje se han presentado recaídas tras su uso. **Objetivo:** Describir las características de la terapia de células T con receptor de antígeno quimérico como nueva alternativa de tratamiento en neoplasias hematológicas. **Metodología:** Se realizó una revisión bibliográfica acerca de Inmunoterapia de células T con receptor de antígeno quimérico en neoplasias hematológicas. En bases de datos como *PubMed*, *Scopus* y *Dialnet*. Para la extracción de datos se priorizó artículos que expongan las características, utilidad y nuevos avances de la terapia de células CAR T en neoplasias hematológicas. **Resultados:** La inmunoterapia de células T con receptor de antígeno quimérico (CAR) se evidencia como una esperanzadora opción en pacientes con neoplasias hematológicas, debido a su alto índice de efectividad posicionándose como una nueva elección terapéutica brindando una visión más amplia en el campo hematológico. Ha sido aprobada como tratamiento en la leucemia mieloide aguda o en el linfoma de células B. **Conclusión:** La combinación de esta terapia juntamente con otros inhibidores de citoquinas sería una buena elección a futuro. A pesar de que se han obtenido resultados efectivos en distintos estudios también se puede evidenciar que en algunos casos los participantes presentaron efectos adversos ante la inmunoterapia con células CAR T por lo cual se continúan estudiando los mecanismos que intervienen en las complicaciones para así generar estrategias que aumenten la eficacia del tratamiento y disminuyan las complicaciones. **Área de estudio general:** medicina. **Área de estudio específica:** hematología.

**Keywords:**

T antigens,  
CAR T cells,  
Immunotherapy,  
Hematologic  
malignancies.

**Abstract**

**Introduction:** Cancer is a very frequent pathology globally, among the most complicated types are neoplasms of hematological origin. The established treatments for them revolve around chemotherapy or hematopoietic stem cell transplantation, however, it has been shown that these are not effective in all

---

patients, in addition to a high percentage of relapses after their use. **Objective:** To describe the characteristics of chimeric antigen receptor T-cell therapy as a new treatment alternative in hematological malignancies. **Methodology:** A bibliographic review was conducted on chimeric antigen receptor T-cell immunotherapy in hematological malignancies. In databases such as PubMed, Scopus and Dialnet. For the extraction of data, articles that expose the characteristics, usefulness, and new advances of CAR T cell therapy in hematological malignancies were prioritized. **Results:** Chimeric antigen receptor (CAR) T-cell immunotherapy is evidenced as a promising option in patients with hematological malignancies, due to its high rate of effectiveness, positioning itself as a new therapeutic choice, providing a broader vision in the hematological field. It has been approved as a treatment for acute myeloid leukemia or B-cell lymphoma. **Conclusion:** The combination of this therapy together with other cytokine inhibitors would be an excellent choice in the future. Even though effective results have been obtained in different studies, it can also be shown that in some cases the participants presented adverse effects to CAR T cell immunotherapy, for which reason the mechanisms involved in complications continue to be studied in order to generate strategies that increase the effectiveness of treatment and reduce complications

---

## Introducción

En la actualidad el cáncer ha sido reconocido como la primera causa de muerte a nivel mundial. Las neoplasias hematológicas constituyen un porcentaje elevado dentro de las causas de mayor morbilidad y mortalidad en el ámbito oncológico debido a sus altos índices de complicaciones. En las últimas décadas se han estudiado e investigado nuevas formas de terapia, ya que se conoce que existe un alto nivel de refractariedad y recaída en pacientes que han utilizado los tratamientos convencionales (Mohanty et al., 2019).

Las cifras epidemiológicas según el Observatorio Global de Cáncer (GCO) muestran una prevalencia de neoplasias hematológicas del 9% en los que se incluyen leucemia, linfoma y mieloma. En Ecuador se ha reportado a las neoplasias hematológicas como una de las principales causas de morbilidad en el ámbito oncológico, mostrando una prevalencia del 50% de los casos de neoplasias hematológicas a la leucemia linfocítica aguda, con una

mayor incidencia en el sexo masculino del 34% (Caballero & Redondo, 2021; Carrera et al., 2022; Cotto et al., 2021).

La alta tasa de recaída y refractariedad que se genera en el cáncer ha llevado a indagar nuevas formas terapéuticas dado que gran parte de tratamientos como quimioterapia o el trasplante de células madre no generan efectividad en el 100% de los casos al no ser específicos a cada antígeno, por lo cual el desarrollo de nuevos agentes sigue siendo uno de los principales temas de interés en el área de la investigación médica (Holstein & Lunning, 2020).

En los últimos años, ha existido un cambio en el tratamiento de neoplasias hematológicas dada la introducción de fármacos diana y de inmunoterapia para redirigir las células T para atacar a las células tumorales. Una ventaja de esta es que los linfocitos T son totalmente independientes del antígeno leucocitario humano por lo que se permite identificar de forma efectiva el antígeno de las células tumorales, además de generar memoria celular. Aún se continúan investigando estos desafíos y sus mecanismos, en los cuales se involucraría el microambiente tumoral o las mismas células cancerígenas (Huang et al., 2020), y se está tratando de implementar nuevas terapias de células CAR como lo es la terapia con las células asesinas Natural Killer (NK) debido a la capacidad inmunitaria que poseen (Xie et al., 2020).

Las terapias para combatir neoplasias hematológicas se encuentran en constante cambio y estudio, es importante identificar la utilidad de nuevos métodos para combatir el cáncer por ello el conocer más sobre la inmunoterapia con células CAR T no permitirá poder implementar estos nuevos tratamientos a futuro en nuestro medio dado que ya están siendo utilizados a nivel internacional con buenos resultados. En Ecuador, el acceso a fármacos innovadores aún es difícil y se debería considerar su implementación dado el cambio en la supervivencia de procesos neoplásicos cuya morbi - mortalidad en tiempos anteriores ha sido alta.

### Metodología

Revisión bibliográfica de tipo descriptivo que abarca artículos en idioma español e inglés, dentro del periodo del año 2017 al año 2022. Se excluyó información de libros y artículos provenientes de revistas que no contienen información verificada, también artículos con un periodo superior a los años descritos. Las palabras clave que se establecieron para esta revisión se basaron en torno al tema a investigar y fueron seleccionadas mediante las páginas MeSH y DeCS, son antígenos T, células CAR T, Inmunoterapia, neoplasias hematológicas. Para la estrategia de búsqueda se realizó una búsqueda avanzada en la que se utilizara los operadores booleanos (AND) y (OR) en conjunto con las palabras clave antes mencionadas, los criterios de inclusión y exclusión.

Para esta investigación se emplearon bases de datos como *PubMed*, *Scopus* y *Dialnet*. Para la extracción de datos se priorizará ciertos objetivos teniendo en cuenta artículos que expongan las características, utilidad y nuevos avances de la terapia de células CAR T en neoplasias hematológicas. Finalmente se analizó las conclusiones obtenidas de diversos estudios y artículos sobre la eficacia de las células CAR T como terapia en distintos tipos de neoplasias hematológicas.

Este artículo no requiere pasar por un comité de ética.

## Resultados

### *Neoplasias hematológicas*

El cáncer es una de las primeras causas de mortalidad en el mundo, teniendo así una prevalencia estimada de 11 millones de personas que padecen la enfermedad, además se prevé que en los próximos años esta cifra aumentara llegando a alcanzar una tasa de 16 millones de individuos con cáncer. Es fundamental en esta patología que se obtenga un diagnóstico y tratamiento temprano, así como también oportuno para mejorar pronóstico (Wang et al., 2018).

La alteración o desregulación del proceso hematopoyético puede conllevar a la aparición de procesos neoplásicos, constituyendo la fisiopatología para el desarrollo de leucemia, linfoma, mieloma múltiple.

Todavía y a pesar de los avances en la actualidad en cuanto al tratamiento de estas entidades con quimioterapia, y terapias blanco, la supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad siguen siendo relativamente bajas en ciertos tipos de procesos oncohematológicos con tasas de recaída altas, por lo que esto ha llevado al estudio de nuevas terapias, como es el tratamiento con células modificadas genéticamente con el objetivo de mejorar estas tasas (Martínez-Sánchez et al., 2018).

### *Inmunoterapia con células CAR-T*

Generalmente las células tumorales manifiestan diversos tipos de neoantígenos resultantes de mutaciones específicas de cada tumor, el sistema inmune puede llegar a reconocer algunos de ellos. En esto radica la importancia del antígeno específico del tumor (TSA), particularmente demostrando la importancia de las células T específicas en los tumores (Daniyan & Brentjens, 2016).

Normalmente, las células T específicas de malignidad tienen como función exterminar a las células tumorales por medio de una estimulación previa por la célula presentadora de antígeno (APC), generalmente las células dendríticas. La interfase que se genera entre linfocito T-APC es complicada e involucra la interacción de distintos receptores en las células juntamente con sus ligandos. Se ha determinado que para la correcta activación

de células T, es crucial que se generen al por lo menos dos tipos específicos de interacciones receptor-ligando, por lo que se optó por un modelo en el cual se obtengan estas dos señales de activación de células T (Daniyan & Brentjens, 2016).

La señal número 1 se transmite mediante una interacción del complejo de receptor de células T clonal (TCR) y la molécula accesoria como CD4, CD8 con un complejo mayor e histocompatibilidad (MCH) propio de TCR en una APC. De esta forma en la primera señal no se puede activar de manera aislada, debido a que se produce anergia o muerte celular. Para que se de esta activación optima de las células T y posteriormente su proliferación, las APC deberá mandar una segunda señal para coestimular a las células T, estas se efectúan mediante: las CD28 con su ligando CD80/CD86 y B7-H2 y de igual manera TNFRSF, incluye a 4-1BB, CD27 y OX40, que interactúa con 4-1BB, CD70 y OX40L, correlativamente. Por otro lado, la interacción de TCR/pMHC garantiza la activación de la célula T específica de péptido de una APC. Tan pronto como la célula T ha recibido ambas señales, se activa, sin embargo, en el caso de la célula T específica de un tumor, cuando el TCR se liga al péptido, esta célula da a inicio una cascada de citolítica provocando la muerte de la célula diana (Daniyan & Brentjens, 2016; Wang et al., 2017).

La inmunogenicidad de los TSA depende de la capacidad que poseen para ser procesados por la maquinaria de la presentación de antígeno tumoral, para que esta sea receptada y muestre en un MHC y este sea reconocido por el TCR adecuado (Wang et al., 2017).

#### *Generalidades de la inmunoterapia con células CAR-T*

En las respuestas de defensa por parte nuestro organismo participa los linfocitos T, mismos que ejercen un papel relevante en la vigilancia y eliminación de células tumorales u oncogenes, por ende, si se bloquea su actividad podría generarse el cáncer. Dado a estas situaciones diversos profesionales han investigado nuevos métodos basados en inmunoterapia, así se busca estimular al mismo sistema inmune para contraatacar a células cancerígenas (Haslauer et al., 2021).

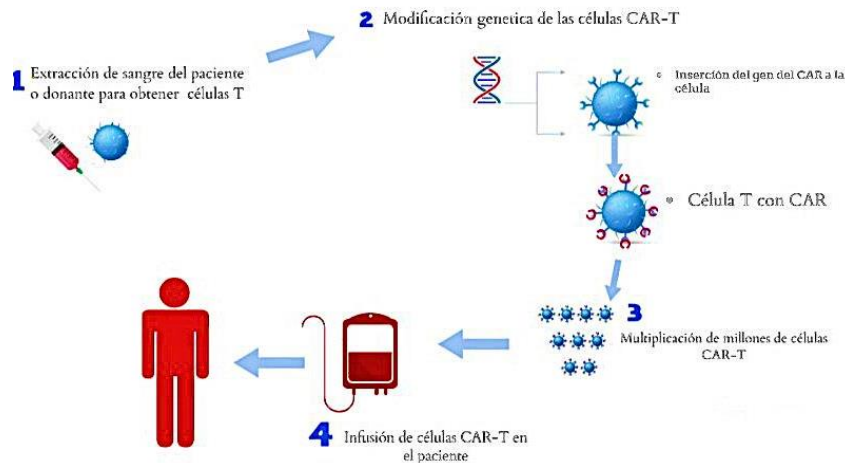
El desarrollo de CAR se inició a raíz de la idea de conceder a las células T la posibilidad de reconocer antígenos de forma dependiente de los anticuerpos e independientes del MHC, por medio de un injerto genético al dominio de reconocimiento de antígenos de una Ig en la célula T (Atsavaprane et al., 2021). Es así como en la inmunoterapia de células CAR-T se utiliza sangre periférica ya sea de los mismos pacientes o de donantes, para así luego modificarla de forma genética in vitro buscando expresar el receptor de antígeno quimérico. Por ende, estas células tienen la capacidad para reconocer antígenos específicos de la superficie en las células tumorales si presentación de antígenos. Tras el procesamiento de transformación genética que se realiza a la sangre y la expansión in vitro, los pacientes reciben quimioterapia produciendo una reducción de linfocitos y permitiendo un paso más amplio a las células CAR-T adaptadas y posteriormente



reinfundir las CAR-T modificadas a los pacientes (Daniyan & Brentjens, 2016; Zhang et al., 2022).

**Figura 1**

*Proceso de creación e infusión de células CAR-T*



En el año 1993 se modificó el diseño de CAR y actualmente existen cinco generaciones de CAR. En la generación inicial únicamente presentaba una molécula de señal intracelular CD3- $\zeta$ , fosforilada por medio de la tirosina quinasa SRC. En la generación posterior la región estimuladora de CD28 o 4-1BB se incorporó con la molécula CD3- $\zeta$ , de igual manera se reclutó diversas proteínas que contenían dominio SH2 mientras se induce la interleuquina 2 (IL-2). Por otra parte, en la tercera generación se aumentó dos dominios coestimuladores distintos como CD28-4-1BB o 1BB/ICOS-4-1BB. En la penúltima generación denominada TRUCK o CAR blindados se aparejo con una quimiocina expresada de manera constitutiva. Con respecto a la quinta generación, se realizó en base a la segunda, pero agregándose dominios intracelulares del receptor de citoquinas como IL-2R $\beta$  y una activación de JAK-STAT derivándose de IL-2R $\beta$  entre CD28/4-1BB y CD3-- $\zeta$ , estimulando así la proliferación celular (Daniyan & Brentjens, 2016; Lu & Jiang, 2022; Wang et al., 2020).

*Estudios clínicos de células CAR-T para neoplasias hematológicas*

*Kymriah (Tisagenlecleucel)*

Este fue el primer producto de las células CAR-T en ser aprobado por la FDA como tratamiento para leucemia linfoblástica aguda de células B en el año 2017. Un estudio evaluó a 75 pacientes con una única infusión de Tisagenlecleucel donde se obtuvo una tasa de remisión del 81% en de 3 meses, además de que absolutamente todos los pacientes

obtuvieron negatividad total en enfermedad residual mínima. Se pudo observar persistencia de tisagenlecleucel en la sangre por un aproximado de 20 meses. Sin embargo, en este estudio se determinó que existió una elevada incidencia de efectos adversos de tercer y cuarto grado, el síndrome de liberación de citocinas al presentarse en el 77% de los pacientes y eventos neurológicos que se encontraron en el 40% (Maude et al., 2018).

Un año después se aprobó este producto como tratamiento para adultos con linfoma de células B grandes en estado de recaída (R/R LDCBG) tras más de dos líneas con terapia sistémica, basados en el estudio EIARA en segunda fase, en el mismo participaron 97 personas con caída refractaria con tratamiento fallido o dos líneas de terapia, en este ensayo se observó que la eficacia fue del 86% y la RC del 66%, demostrando así que esta puede ser una terapia esperanzadora en estos pacientes (Lu & Jiang, 2022) .

#### *Yescarta (Axicabtagene Ciloleucel)*

La segunda generación de CAR-T basadas en CD-28 fue aceptada por la FDA en el 2017 para pacientes adultos con R/R LDCBG. En el estudio ZUMA-1 se incluyeron a 101 pacientes quienes recibieron infusión con Yescarta evidenciando un ORR del 83% y RC de 58% (Neelapu et al., 2017). En el estudio ZUMA-5 se incluyeron a 148 pacientes con linfoma no Hodgkin quienes recibieron infusión con Yescarta, obteniendo una eficacia del 92%. Según los resultados la FDA aprobó en el 2021 el tratamiento para adultos con linfoma folicular en recaída refractario (R/R FL) tras dos o más líneas de tratamiento. Se pudo notar además que en algunos casos se produjeron efectos adversos como síndrome de liberación de citocinas de tercer grado el 7% de los pacientes y eventos de carácter neurológico de tercero y cuarto grado en el 19% de los participantes (Jacobson et al., 2022).

En el ensayo ZUMA-12 participaron 40 pacientes, en el mismo se evaluó la terapia con células CAR-T como tratamiento de primera línea en Linfoma de células B grande de riesgo alto, los resultados del ensayo demostraron una tasa elevada del RC siendo esta del 78%, los mismos fueron comparados con el estudio GELA en el cual se trató a pacientes con LDCBG de alto riesgo con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vindesina, bleomicina y prednisona (Neelapu et al., 2022).

#### *Breyanzi (Lisocabtagene Maraleucel)*

Lisocabtagene es un producto de células CAR dirigido a CD19, a diferencia de otros productos de células CAR-T, este tiene un receptor del factor de crecimiento epidérmico truncado no funcional expresado con CAR específico hacia CD19, durante este procedimiento las células T CD4 y CD8 se eligen del material de leucoféresis para luego activarse y expandirse de manera independiente. La única dosis de transferencia



proporciona un control mayor de posibles toxicidades, ayudando a la eficacia y persistencia en esta terapia (Teoh et al., 2019).

Los resultados del ensayo TRANSCEND NHL 001 realizado en 256 pacientes, determinaron un ORR del 73% y RC de 53%, por lo cual la FDA aprobó este tratamiento para personas adultas con linfoma de células B grandes en recaída/refractario (LBCL R/R) tratados con una sola dosis de Lisocabtagene Maraleucel (Ogasawara et al., 2021). En el año 2022 basándose en el estudio TRANSFORM y en el ensayo PILOT de fase dos, la FDA aprueba en junio esta terapia en LBCL R/R, ya que se obtuvieron resultados de un ORR del 86% (Kamdar et al., 2021).

#### *Abemac (Idecabtagene Vicleucel)*

Abemac es el primer producto de células CAR-T dirigido a linfocitos B aprobado por la FDA como terapia para pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractarios tras la administración de cuatro o más líneas precias de tratamiento. Se demostró el ensayo KARMMA en segunda fase con 140 pacientes quienes recibieron Idecabtagene cicleucel, aproximadamente el 73% de los pacientes obtuvieron ORR (Munshi et al., 2021).

Por otra parte LEGEND-2 es un ensayo exploratorio de las células CAR-T LCAR-B38M cuenta con dos dominios dirigidos al antígeno de maduración de células B, en el mismo se demostró un perfil de seguridad eficaz a largo plazo con una respuesta duradera siendo la media de duración de 23,3 meses en pacientes con mieloma múltiple refractario, sin embargo, se observó que el síndrome de liberación de citoquinas de grado >3 se desarrolló en el 91,9% de los participantes y un en un solo caso se presentó toxicidad en el sistema nervioso central de grado 1 (Zhao et al., 2022).

#### *Carvykti (Ciltacabtagene Autoleucel)*

En 2022 se aprobó la primera inmunoterapia CAR-T dirigido hacia antígeno de maduración de células B en pacientes con MM/RR, el ensayo denominado CARTITUDE-1 se estudiaron a 113 pacientes obteniendo una tasa de respuesta del 97%, así mismo se pudo evidenciar en el 95% de estos pacientes la presencia de síndrome de liberación de citoquinas de grado cinco, mismo que se resolvió en la mayoría de personas exceptuando una, con respecto a la neurotoxicidad esta se vio en el 21% de participantes. Como conclusión del estudio se pudo determinar que una infusión única de Ciltacabtagene autoceucel a dosis de  $0,75 \times 10^6$  células T viables CAR por kilogramo tuvieron respuestas tempranas y duraderas en pacientes con mieloma múltiple tratados previamente con otras terapias (Berdeja et al., 2021).

## *Utilidad de células car de acuerdo con tipo de neoplasia*

### *Células CAR-T en leucemia linfoide aguda*

La leucemia linfoblástica aguda (LLA), es una neoplasia oncológica caracterizada por la proliferación de linfocitos clonales, ya sea B o T. En la actualidad presenta una tasa de supervivencia de aproximadamente el 85% - 90% en niños, sin embargo, en adultos se disminuye la tasa de supervivencia al ser de alrededor del 40%. El reconocimiento y detección de los cambios cromosómicos estructurales y numéricos juegan un papel importante para su caracterización y una elección del tratamiento más adecuado (Lato et al., 2021; Cancer.Net., 2012).

En la actualidad el tratamiento para leucemia linfoide aguda en pacientes pediátricos es bastante eficaz pues tiene un porcentaje alto de curación, sin embargo, se han presentado recaídas tras utilizar quimioterapia o el trasplante de células madre, dependiendo de ciertos factores de riesgo asociados al huésped o a las células leucémicas (Pelcovits & Niroula, 2020). Para la población adulta no se ha podido definir una terapia con alto índice de éxito dada la alta prevalencia de mutaciones de alto riesgo, BCR – ABL like, cromosoma philadelphia, infiltración a SNC y en general un comportamiento más agresivo, sumado a la prevalencia de recaída y refractariedad por lo que el pronóstico en estos pacientes no es muy satisfactorio (Córdova-Serrano et al., 2021; Larson, 2018) .

Los tratamientos con células CAR T con la proteína CD19 que se encuentra en gran parte de tumores malignos de células B, producen unas respuestas tumorales fuertes, un ejemplo de ello son los pacientes con LLA (Zhao et al., 2019a). La inmunoterapia con células CAR T ha mostrado gran aceptación inicial en las neoplasias malignas dirigidas a CD19, siendo estos antígenos los más importantes en las neoplasias hematológicas de células B, la terapia con células CAR T anti CD19 generaron respuestas eficaces e inmediatas. Tisagenlecleucel (tis-cel) es un resultado autólogo de CAR-T hacia CD19 apto como tratamiento de LLA de células R/RB y además en el linfoma no Hodgkin (LNH). Por otra parte, se ha podido demostrar que el axicabatagene ciloleucel un producto de células CAR-T dirigido a CD19 también se ha aprobado para tratar el linfoma difuso de células grandes R/R (Li et al., 2018; Martino et al., 2021; Maude et al., 2018; Zhao et al., 2019b).

El CD20 se expresa en un 90% de linfomas de células B, ensayos demostraron que la terapia CAR T anti CD20 obtuvo resultados positivos del 86%, de igual forma en se investigó la terapia combinada de células CAR T anti CD19 y CD20, mostrando seguridad y eficacia. El CD22 también se expresa en gran parte de los tumores malignos de células B en los que se incluye la LLA, la terapia con esta glicoproteína ha dado mejores resultados para la leucemia linfocítica aguda que la terapia anti CD19 (Martino et al., 2021).

A pesar de los buenos resultados obtenidos en diversos estudios con células CAR-T, se ha evidenciado también el desarrollo del síndrome de liberación de citocinas (SLC) en gran parte de los pacientes, este se caracteriza por fiebre elevada, taquicardia, hipotensión y disfunción de ciertos órganos, además se ha observado que en algunos casos se presentó toxicidad neurológica. Mas se menciona que estas toxicidades suelen ser reversibles y el gran parte de los casos se solucionan por si solas (Brudno & Kochenderfer, 2019).

**Tabla 1**

*Resultados de ensayos clínicos de inmunoterapia con células CAR-T aprobados por la FDA para Leucemia*

Ensayo	Año	Tipo de leucemia	Producto	Fase de estudio	Tasa de respuesta objetiva (%)	de Remisión completa (%)
ELIANA	2018	Leucemia linfoblástica aguda de precursores B	Kymriah (Tisagenlecleucel)	1-2a	79%	83%
ZUMA-3	2021	Leucemia linfoblástica aguda de células B (recaída o refractaria)	Tecartus (Brexucabtagene Autoleuel)	2a	77%	71%

Existen dos tipos de terapias inductivas, la quimioterapia citotóxica y con agentes hipometilantes. La primera radica en una quimioterapia de infusión continua con citarabina durante 7 días, y los primeros 3 días danorrucibina, por lo que se la conoce como terapia 7+3, en algunos casos se incluye Gemtuzamab ozogomycin, anticuerpo contra CD-33. En cuanto a la terapia post- remisión se conocen a la terapia de citarabina en dosis elevadas y trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (Pelcovits & Niroula, 2020). La recaída y resistencia en pacientes con leucemia mieloide aguda es muy frecuente, se presenta en cifras mayores del 40% en pacientes jóvenes y en la mayor parte de las personas de edad avanzada (Thol & Ganser, 2020). Además se mencionan algunos casos con riesgo de muerte tras días de empezar este tratamiento dentro de los 28 a 30 días tras iniciado el tratamiento, que reduce fuertemente pasadas las cuatro semanas de terapia por lo que el pronóstico de recidivas en AML es bastante malo (Estey, 2018).

La eficacia de la inmunoterapia en LLA que se ha observado en ensayos como ELIANA o ZUMA-3 demuestran una respuesta muy prometedora en estos casos, además de ello utilizar CAR-T en pacientes con remisión/recaída en pacientes quienes fueron sometidos

previamente a quimioterapia o trasplantes de células madre resulto con una tasa de remisión completa al ser del 71%, demostrando una nueva opción de tratamiento en combinación de terapias.

### *Células CAR-T en Linfoma*

El linfoma al ser una afección de carácter maligno que altera a el tejido linfático se puede clasificar en linfoma Hodgkin (LH) y linfoma no Hodgkin (LNH). El linfoma no Hodgkin es la séptima neoplasia maligna más frecuente en EEUU y caracterizado por su agresividad dependiendo del subtipo (Thandra et al., 2021). Las terapias que se emplean en la actualidad para este tipo de linfoma incluyen quimioterapia e inmunoterapia, sin embargo, se ha visto que un porcentaje de los pacientes se genera resistencia ante los tratamientos e incluso alrededor del 40% de los pacientes suelen recaer, necesitando hasta 3 líneas de tratamiento. Hasta el año 2017 el pronóstico en Linfoma era malo, hasta que se implementó la terapia con células CAR-T. A pesar de los buenos resultados en este tratamiento, es importante la implementación de nuevas terapias con CAR-T en combinación para obtener resultados más eficaces para. Los subtipos de LNH más estudiados dada su tasa de recaída y refractariedad son recurrentes de LNH son el linfoma difuso de células B grandes y el linfoma folicular (Marofi et al., 2021).

Los linfocitos CD19 CAR-T al tener alta efectividad fueron aprobadas por la FDA para el LDCBG, por los resultados en estudios ZUMA-1 y JULIET, al mostrar un porcentaje de supervivencia a largo plazo de hasta el 50% de los pacientes. Esta terapia genera un sinnúmero de nuevas preguntas acerca de la eficacia óptima en cuanto a otros tipos de linfomas. Debido a la toxicidad que se presentó en algunos casos a causa de la terapia se ha estudiado las células T combinada a inhibidores de la tirosina quinasa (BTK) de Bruton, mostrando también buenos resultados para algunos linfomas (Jacobson & Maus, 2020).

La inmunoterapia con células CAR-T ha mostrado resultados bastante eficaces contra tumores de las células B, ya que este tipo de tratamiento tiene la ventaja de reconocer células tumorales de forma independiente del sistema del antígeno leucocitario humano para después eliminarlas. La secuencia genética de molécula CAR se transfiere a células T tras cargarse de vectores no virales y virales, después se utiliza la infusión con células modificadas genéticamente para atacar las células tumorales. Por estas razones se ha dado gran importancia a esta inmunoterapia y se han utilizado a gran medida contra el linfoma de células B, siendo así que más del 50% de los pacientes con linfoma no Hodgkin de células B agresivo que se han sometido al tratamiento con células CAR-T han logrado una remisión completa. Esta terapia dirigida a CD19 se ha aprobado para los linfomas no Hodgkin de células b agresivas, observando además una respuesta duradera sin tratamiento antitumoral posterior a la terapia en este tipo de neoplasias hematológicas malignas (Jackson et al., 2020).

**Tabla 2**

*Resultados de ensayos clínicos de inmunoterapia con células CAR-T aprobados por la FDA para Linfoma*

Ensayo	Año	Tipo de leucemia	Producto	Fase de estudio	Tasa de respuesta objetiva (%)	Remisión completa (%)
JULIET	2017	Linfoma B de células grandes	Kymriah (Tisagenlecleucel)	2	52%	40%
EIARA	2022	Linfoma folicular (en caída o refractario)	Kymriah (Tisagenlecleucel)	2	86%	66%
ZUMA-1	2017	Linfoma refractario de células B grandes	Yescarta (Axicabtagene Ciloleucel)	1-2	83%	58%
ZUMA-5	2021	Linfoma no Hodgkin indolente (recaída o refractario)	Yescarta (Axicabtagene Ciloleucel)	2	92%	74%
ZUMA-7	2022	Linfoma de células B grandes de alto riesgo	Yescarta (Axicabtagene Ciloleucel)	2	83%	65%
ZUMA-2	2020	Linfoma de células B grande de alto riesgo	Tecartus (Brexucabtagene Autoleucel)	2	93%	67%
TRANSCEND NHL 001	2021	Linfoma de células B grandes	Breyanzani (Lisocabtagene Maraleucel)	1	73%	54%
TRANSFORM	2022	Linfoma de células B grandes	Breyanzani (Lisocabtagene Maraleucel)	3	86%	66%



Cerca del 40% de pacientes con LDCBG sufren recaídas tras el tratamiento de primera línea que en estos casos es la quimioterapia R-CHOP, además el 10% se muestran refractarios al tratamiento. De los pacientes aceptados para el tratamiento de segunda línea que se basa quimioterapia de rescate y trasplante de células madre el 50% sufren recaídas, con supervivencia media menor a los 12 meses (Ernst et al., 2021). La inmunoterapia CAR-T tras diversos ensayos clínicos demuestra porcentajes prometedores de efectividad en LDCBG con tasas de remisión completa de hasta 74%, incluso en linfoma de células B grande de alto riesgo tiene resultados prometedores del 67%. Este tipo de terapia se ha probado además en pacientes quienes experimentaron recaída tras el uso de primera línea de tratamiento demostrando resultados positivos, es por ello por lo que se ha estudiado este tipo de inmunoterapia en diversos tipos de personas quienes padecen algún tipo de linfoma por mostrarse como una nueva alternativa eficaz de tratamiento incrementando la tasa de supervivencia en estos pacientes.

#### *Células CAR-T en mieloma múltiple*

El mieloma múltiple es una neoplasia incurable en gran parte de estos pacientes, al ser una proliferación incontrolada de células plasmáticas de la médula ósea, produce cantidades significativas de IgG y deterioro del órgano blanco y deterioro franco de la calidad de vida de los pacientes. La visión en cuanto a los tratamientos para el MM se ha expandido fuertemente, sin embargo, en la mayoría de terapias implementadas se han presentado recaídas o resistencia ante los mismos, lo cual hace énfasis en la necesidad de implementación de nuevos tratamientos. Hoy en día se siguen desarrollando estudios de inmunoterapia CAR-T contra el MM, mas esta terapia con BCMA (Antígeno de maduración de célula B) también conocido como CD269 han mostrado resultados con un elevado índice de eficacia en pacientes con mieloma (Rodríguez-Otero et al., 2020).

La expresión de BCMA está presente en pacientes con MM mostrando un papel importante en el desarrollo de las células del mieloma, a pesar de que la expresión del BCMA es universal su densidad es diferente, además de que su presencia en la membrana podría variar debido a desprendimiento tras la escisión por una enzima y-secretasa, generando incertidumbre en la efectividad de los tratamientos orientados hacia BCMA. Como distintos objetivos para el tratamiento con células CAR-T en mieloma múltiple se ha establecido la dirección hacia CD38 Y CD138 que, si bien se encuentran en células plasmáticas normales, también se expresan en el MM. A pesar de ser terapias prometedoras aún se ha podido ver un efecto de recaídas en estos pacientes, por lo que se siguen investigando diversas estrategias con el fin de obtener mejores resultados. Se ha determinado que para este tratamiento se debe tomar en consideración una selección adecuada de pacientes y la implementación de la terapia de forma más temprana.

**Tabla 3**

*Resultados de ensayos clínicos de inmunoterapia con células CAR-T aprobados por la FDA para Mieloma*

Ensayo	Año	Tipo de leucemia	Producto	Fase de estudio	Tasa de respuesta objetiva (%)	Remisión completa (%)
KARMMA	2021	Mieloma Múltiple (recaída o refractario)	Abecma (Idecabtagene Vicleucel)	2	73%	33%
CRB-401	2020	Mieloma Múltiple (recaída o refractario)	Abecma (Idecabtagene Vicleucel)	1	76%	39%
CARTITUDE-1	2022	Mieloma Múltiple avanzado (recaída o refractario)	Carvykti (Citacabtagene Autoleucel)	1b/2	97,9%	82,5%

En la actualidad el MM aún se considera incurable debido a la elevada incidencia de recaídas y refractariedad tras tratamientos como quimioterapia, trasplante autólogo de células madre, inminomodores o incluso anticuerpos monoclonales (Feng & Sun, 2020). La inmunoterapia CAR-T ha demostrado buena respuesta pues tras estudios clínicos se ha observado que en pacientes con MM que han recibido una línea de tratamiento previa se evidencia una remisión completa de casi el 83% demostrando una alta respuesta y oportunidad para personas con mieloma múltiple.

### Conclusiones

- La inmunoterapia con células CAR T se ha posicionado como una prometedora opción para los pacientes con ciertos tipos de cáncer hematológicos, al presentar altos índices de eficacia ha sido aprobada como un eficaz tratamiento que poco a poco se sigue investigando. La combinación de esta terapia juntamente con otros inhibidores de citoquinas sería una elección a futuro que pueda implementarse por lo cual las nuevas actualizaciones de esta inmunoterapia se están enfocando en estos objetivos, con el fin de evitar las recaídas en estos pacientes.
- A pesar de que se han obtenido resultados efectivos en distintos estudios también se pueden evidenciar que en algunos casos los participantes presentaron efectos adversos ante la inmunoterapia con células CAR T por lo cual se continúan estudiando los mecanismos que intervienen en las complicaciones para así generar

estrategias que aumenten la eficacia del tratamiento y disminuyan las complicaciones. Esta inmunoterapia ha sido presentada como una alternativa altamente esperanzadora en la oncología, sin embargo, aún se requieren más estudios para contrarrestar las desventajas de esta, teniendo en cuenta que los beneficios superen a las complicaciones en los pacientes.

### Conflicto de intereses

Los autores deben declarar si existe o no conflicto de intereses en relación con el artículo presentado.

### Referencias Bibliográficas

- Atsavaprane, E. S., Billingsley, M. M., & Mitchell, M. J. (2021). Delivery technologies for T cell gene editing: Applications in cancer immunotherapy. *EBioMedicine*, 67, 103354. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103354>
- Berdeja, J. G., Madduri, D., Usmani, S. Z., Jakubowiak, A., Agha, M., Cohen, A. D., Stewart, A. K., Hari, P., Htut, M., Lesokhin, A., Deol, A., Munshi, N. C., O'Donnell, E., Avigan, D., Singh, I., Zudaire, E., Yeh, T.-M., Allred, A. J., Olyslager, Y., & Jagannath, S. (2021). Ciltacabtagene autoleucel, a B-cell maturation antigen-directed chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CARTITUDE-1): A phase 1b/2 open-label study. *Lancet (London, England)*, 398(10297), 314-324. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00933-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00933-8)
- Brudno, J. N., & Kochenderfer, J. N. (2019). Recent advances in CAR T-cell toxicity: Mechanisms, manifestations, and management. *Blood Reviews*, 34, 45-55. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2018.11.002>
- Caballero, C. A. V., & Redondo, D. L. E. (2021). Mortalidad en pacientes con neoplasias hematológicas que reciben quimioterapia en la unidad de cuidados intensivos: Una revisión de alcance. *Revista Colombiana de Hematología y Oncología*, 8(2), Article 2. <https://doi.org/10.51643/22562915.380>
- Cancer.Net. (2012, agosto 1). *Leucemia—Linfocítica aguda—ALL - en adultos—Estadísticas*. <https://www.cancer.net/es/tipos-de-cancer/leucemia-linfocitica-aguda-all-en-adultos/estadisticas>
- Carrera, C., Mero, M., Navarro, V., & Reina, J. (2022). Prevalencia de los subtipos de leucemia aguda en pacientes atendidos en el área de hematología del Hospital de especialidades Eugenio Espejo desde agosto del 2015 a agosto del 2018. *Reflexiones. Revista científica del Hospital Eugenio Espejo*, 19(1), Article 1. <https://doi.org/10.23936/reflexiones.v19i1.4>

- Córdova-Serrano, R. D., Almanza-Huante, E., Fernández-Sánchez, E., Hernández-Alcántara, A., & Espinosa-Bautista, K. (2021). Central nervous system (CNS) involvement has an adverse impact on survival in newly diagnosed adult acute lymphoblastic leukemia (ALL) assessed by flow cytometry. *Leukemia & Lymphoma*, 62(13), 3264-3270. <https://doi.org/10.1080/10428194.2021.1957872>
- Cotto, J. J. R., Campozano, J. P. T., Feijoo, L. E. J., Peña, G. R. P., & Briones, R. M. Q. (2021). Caracterización epidemiológica de las Neoplasias del Sistema Hematopoyético atendidos en el Instituto Oncológico Nacional-SOLCA Guayaquil: Artículo Original. *Oncología (Ecuador)*, 31(1), Article 1. <https://doi.org/10.33821/544>
- Daniyan, A. F. O., & Brentjens, R. J. (2016). At the Bench: Chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy for the treatment of B cell malignancies. *Journal of Leukocyte Biology*, 100(6), 1255-1264. <https://doi.org/10.1189/jlb.5BT1215-556RR>
- Ernst, M., Oeser, A., Besiroglu, B., Caro-Valenzuela, J., Abd El Aziz, M., Monsef, I., Borchmann, P., Estcourt, L. J., Skoetz, N., & Goldkuhle, M. (2021). Chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy for people with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2021(9), CD013365. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013365.pub2>
- Estey, E. H. (2018). Acute myeloid leukemia: 2019 update on risk-stratification and management. *American Journal of Hematology*, 93(10), 1267-1291. <https://doi.org/10.1002/ajh.25214>
- Feng, D., & Sun, J. (2020). Overview of anti-BCMA CAR-T immunotherapy for multiple myeloma and relapsed/refractory multiple myeloma. *Scandinavian Journal of Immunology*, 92(2), e12910. <https://doi.org/10.1111/sji.12910>
- Haslauer, T., Greil, R., Zaborsky, N., & Geisberger, R. (2021). CAR T-Cell Therapy in Hematological Malignancies. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(16), 8996. <https://doi.org/10.3390/ijms22168996>
- Holstein, S. A., & Lunning, M. A. (2020). CAR T-Cell Therapy in Hematologic Malignancies: A Voyage in Progress. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 107(1), 112-122. <https://doi.org/10.1002/cpt.1674>
- Huang, R., Li, X., He, Y., Zhu, W., Gao, L., Liu, Y., Gao, L., Wen, Q., Zhong, J. F., Zhang, C., & Zhang, X. (2020). Recent advances in CAR-T cell engineering. *Journal of Hematology & Oncology*, 13, 86. <https://doi.org/10.1186/s13045-020-00910-5>

- Jackson, Z., Roe, A., Sharma, A. A., Lopes, F. B. T. P., Talla, A., Kleinsorge-Block, S., Zamborsky, K., Schiavone, J., Manjappa, S., Schauner, R., Lee, G., Liu, R., Caimi, P. F., Xiong, Y., Krueger, W., Worden, A., Kadan, M., Schneider, D., Orentas, R., & Reese, J. S. (2020). Automated Manufacture of Autologous CD19 CAR-T Cells for Treatment of Non-hodgkin Lymphoma. *Frontiers in Immunology*, 11, 1941. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01941>
- Jacobson, C. A., Chavez, J. C., Sehgal, A. R., William, B. M., Munoz, J., Salles, G., Munshi, P. N., Casulo, C., Maloney, D. G., de Vos, S., Reshef, R., Leslie, L. A., Yakoub-Agha, I., Oluwole, O. O., Fung, H. C. H., Rosenblatt, J., Rossi, J. M., Goyal, L., Plaks, V., & Neelapu, S. S. (2022). Axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5): A single-arm, multicenter, phase 2 trial. *The Lancet. Oncology*, 23(1), 91-103. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00591-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00591-X)
- Jacobson, C. A., & Maus, M. V. (2020). C(h)AR-ting a new course in incurable lymphomas: CAR T cells for mantle cell and follicular lymphomas. *Blood Advances*, 4(22), 5858-5862. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003391>
- Kamdar, M., Solomon, S. R., Arnason, J. E., Johnston, P. B., Glass, B., Bachanova, V., Ibrahimi, S., Mielke, S., Mutsaers, P. G. N. J., Hernandez-Ilizaliturri, F. J., Izutsu, K., Morschhauser, F., Lunning, M. A., Maloney, D. G., Crotta, A., Montheard, S., Previtali, A., Stepan, L., Ogasawara, K., & Abramson, J. S. (2021). Lisocabtagene Maraleucel (liso-cel), a CD19-Directed Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cell Therapy, Versus Standard of Care (SOC) with Salvage Chemotherapy (CT) Followed By Autologous Stem Cell Transplantation (ASCT) As Second-Line (2L) Treatment in Patients (Pts) with Relapsed or Refractory (R/R) Large B-Cell Lymphoma (LBCL): Results from the Randomized Phase 3 Transform Study. *Blood*, 138, 91. <https://doi.org/10.1182/blood-2021-147913>
- Larson, R. A. (2018). Managing CNS disease in adults with acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia & Lymphoma*, 59(1), 3-13. <https://doi.org/10.1080/10428194.2017.1326597>
- Lato, M. W., Przystucha, A., Grosman, S., Zawitkowska, J., & Lejman, M. (2021). The New Therapeutic Strategies in Pediatric T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(9), 4502. <https://doi.org/10.3390/ijms22094502>



- Li, Z., Song, W., Rubinstein, M., & Liu, D. (2018). Recent updates in cancer immunotherapy: A comprehensive review and perspective of the 2018 China Cancer Immunotherapy Workshop in Beijing. *Journal of Hematology & Oncology*, *11*, 142. <https://doi.org/10.1186/s13045-018-0684-3>
- Lu, J., & Jiang, G. (2022). The journey of CAR-T therapy in hematological malignancies. *Molecular Cancer*, *21*, 194. <https://doi.org/10.1186/s12943-022-01663-0>
- Marofi, F., Rahman, H. S., Achmad, M. H., Sergeevna, K. N., Suksatan, W., Abdelbasset, W. K., Mikhailova, M. V., Shomali, N., Yazdanifar, M., Hassanzadeh, A., Ahmadi, M., Motavalli, R., Pathak, Y., Izadi, S., & Jarahian, M. (2021). A Deep Insight Into CAR-T Cell Therapy in Non-Hodgkin Lymphoma: Application, Opportunities, and Future Directions. *Frontiers in Immunology*, *12*, 681984. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.681984>
- Martínez-Sánchez, L. M., Álvarez-Hernández, L. F., & Roldán-Isaza, M. (2018). Células T CAR: Proeza que traspasa los avances en el tratamiento de las hemopatías malignas. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*, *34*(4), 1-10.
- Martino, M., Alati, C., Canale, F. A., Musuraca, G., Martinelli, G., & Cerchione, C. (2021). A Review of Clinical Outcomes of CAR T-Cell Therapies for B-Acute Lymphoblastic Leukemia. *International Journal of Molecular Sciences*, *22*(4), 2150. <https://doi.org/10.3390/ijms22042150>
- Maude, S. L., Laetsch, T. W., Buechner, J., Rives, S., Boyer, M., Bittencourt, H., Bader, P., Verneris, M. R., Stefanski, H. E., Myers, G. D., Qayed, M., De Moerloose, B., Hiramatsu, H., Schlis, K., Davis, K. L., Martin, P. L., Nemecek, E. R., Yanik, G. A., Peters, C., & Grupp, S. A. (2018). Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *The New England journal of medicine*, *378*(5), 439-448. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709866>
- Mohanty, R., Chowdhury, C. R., Arega, S., Sen, P., Ganguly, P., & Ganguly, N. (2019). CAR T cell therapy: A new era for cancer treatment (Review). *Oncology Reports*, *42*(6), 2183-2195. <https://doi.org/10.3892/or.2019.7335>
- Munshi, N. C., Anderson, L. D., Shah, N., Madduri, D., Berdeja, J., Lonial, S., Raje, N., Lin, Y., Siegel, D., Oriol, A., Moreau, P., Yakoub-Agha, I., Delforge, M., Cavo, M., Einsele, H., Goldschmidt, H., Weisel, K., Rambaldi, A., Reece, D., & San-Miguel, J. (2021). Idecabtagene Vicleucel in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine*, *384*(8), 705-716. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2024850>

- Neelapu, S. S., Dickinson, M., Munoz, J., Ulrickson, M. L., Thieblemont, C., Oluwole, O. O., Herrera, A. F., Ujjani, C. S., Lin, Y., Riedell, P. A., Kekre, N., de Vos, S., Lui, C., Milletti, F., Dong, J., Xu, H., & Chavez, J. C. (2022). Axicabtagene ciloleucel as first-line therapy in high-risk large B-cell lymphoma: The phase 2 ZUMA-12 trial. *Nature Medicine*, 28(4), 735-742.  
<https://doi.org/10.1038/s41591-022-01731-4>
- Neelapu, S. S., Locke, F. L., Bartlett, N. L., Lekakis, L. J., Miklos, D. B., Jacobson, C. A., Braunschweig, I., Oluwole, O. O., Siddiqi, T., Lin, Y., Timmerman, J. M., Stiff, P. J., Friedberg, J. W., Flinn, I. W., Goy, A., Hill, B. T., Smith, M. R., Deol, A., Farooq, U., ... Go, W. Y. (2017). Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *The New England journal of medicine*, 377(26), 2531-2544. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1707447>
- Ogasawara, K., Dodds, M., Mack, T., Lymp, J., Dell'Aringa, J., & Smith, J. (2021). Population Cellular Kinetics of Lisocabtagene Maraleucel, an Autologous CD19-Directed Chimeric Antigen Receptor T-Cell Product, in Patients with Relapsed/Refractory Large B-Cell Lymphoma. *Clinical Pharmacokinetics*, 60(12), 1621-1633. <https://doi.org/10.1007/s40262-021-01039-5>
- Pelcovits, A., & Niroula, R. (2020). Acute Myeloid Leukemia: A Review. *Rhode Island Medical Journal* (2013), 103(3), 38-40.
- Rodríguez-Otero, P., Prósper, F., Alfonso, A., Paiva, B., & Miguel, J. F. S. (2020). CAR T-Cells in Multiple Myeloma Are Ready for Prime Time. *Journal of Clinical Medicine*, 9(11), 3577. <https://doi.org/10.3390/jcm9113577>
- Teoh, J., Johnstone, T. G., Christin, B., Yost, R., Haig, N. A., Mallaney, M., Radhakrishnan, A., Gillenwater, H. H., Albertson, T., Guptill, P., Brown, L. F., Ramsborg, C. G., Hause, R. J., & Larson, R. P. (2019). Lisocabtagene Maraleucel (liso-cel) Manufacturing Process Control and Robustness across CD19+ Hematological Malignancies. *Blood*, 134, 593.  
<https://doi.org/10.1182/blood-2019-127150>
- Thandra, K. C., Barsouk, A., Saginala, K., Padala, S. A., Barsouk, A., & Rawla, P. (2021). Epidemiology of Non-Hodgkin's Lymphoma. *Medical Sciences (Basel, Switzerland)*, 9(1), 5. <https://doi.org/10.3390/medsci9010005>
- Thol, F., & Ganser, A. (2020). Treatment of Relapsed Acute Myeloid Leukemia. *Current Treatment Options in Oncology*, 21(8), 66.  
<https://doi.org/10.1007/s11864-020-00765-5>

- Wang, J.-J., Lei, K.-F., & Han, F. (2018). Tumor microenvironment: Recent advances in various cancer treatments. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 22(12), 3855-3864. [https://doi.org/10.26355/eurrev\\_201806\\_15270](https://doi.org/10.26355/eurrev_201806_15270)
- Wang, N., Hu, X., Cao, W., Li, C., Xiao, Y., Cao, Y., Gu, C., Zhang, S., Chen, L., Cheng, J., Wang, G., Zhou, X., Zheng, M., Mao, X., Jiang, L., Wang, D., Wang, Q., Lou, Y., Cai, H., & Huang, L. (2020). Efficacy and safety of CAR19/22 T-cell cocktail therapy in patients with refractory/relapsed B-cell malignancies. *Blood*, 135(1), 17-27. <https://doi.org/10.1182/blood.2019000017>
- Wang, Z., Wu, Z., Liu, Y., & Han, W. (2017). New development in CAR-T cell therapy. *Journal of Hematology & Oncology*, 10, 53. <https://doi.org/10.1186/s13045-017-0423-1>
- Xie, G., Dong, H., Liang, Y., Ham, J. D., Rizwan, R., & Chen, J. (2020). CAR-NK cells: A promising cellular immunotherapy for cancer. *EBioMedicine*, 59, 102975. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102975>
- Zhang, X., Zhu, L., Zhang, H., Chen, S., & Xiao, Y. (2022). CAR-T Cell Therapy in Hematological Malignancies: Current Opportunities and Challenges. *Frontiers in Immunology*, 13, 927153. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.927153>
- Zhao, J., Song, Y., & Liu, D. (2019a). Clinical trials of dual-target CAR T cells, donor-derived CAR T cells, and universal CAR T cells for acute lymphoid leukemia. *Journal of Hematology & Oncology*, 12, 17. <https://doi.org/10.1186/s13045-019-0705-x>
- Zhao, J., Song, Y., & Liu, D. (2019b). Clinical trials of dual-target CAR T cells, donor-derived CAR T cells, and universal CAR T cells for acute lymphoid leukemia. *Journal of Hematology & Oncology*, 12, 17. <https://doi.org/10.1186/s13045-019-0705-x>
- Zhao, W.-H., Wang, B.-Y., Chen, L.-J., Fu, W.-J., Xu, J., Liu, J., Jin, S.-W., Chen, Y.-X., Cao, X.-M., Yang, Y., Zhang, Y.-L., Wang, F.-X., Zhang, P.-Y., Lei, B., Gu, L.-F., Wang, J.-L., Zhang, H., Bai, J., Xu, Y., ... He, A.-L. (2022). Four-year follow-up of LCAR-B38M in relapsed or refractory multiple myeloma: A phase 1, single-arm, open-label, multicenter study in China (LEGEND-2). *Journal of Hematology & Oncology*, 15, 86. <https://doi.org/10.1186/s13045-022-01301-8>

El artículo que se publica es de exclusiva responsabilidad de los autores y no necesariamente reflejan el pensamiento de la **Revista Alfa Publicaciones**.



El artículo queda en propiedad de la revista y, por tanto, su publicación parcial y/o total en otro medio tiene que ser autorizado por el director de la **Revista Alfa Publicaciones**.



#### Indexaciones

