

Revisión

# Visión actual de la terapia con células CAR-T

Carmen Burgaleta Alonso de Ozalla <sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup> Universidad de Alcalá, Catedrático emérito de la Facultad de Medicina, 28871, Alcalá de Henares, España; carmenburgaleta1@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-1272-8213>

\* Autor correspondencia: carmenburgaleta1@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-1272-8213>; Tel.: +34-619867354

DOI: <https://doi.org/10.37536/RIECS.2022.7.1.312>

**Resumen:** La terapia con células T portadoras de antígeno quimérico (CAR), es una forma de inmunoterapia adoptiva para neoplasias. Los resultados obtenidos con formas refractarias de Leucemia Aguda Linfoblástica (LLA) y Linfoma no Hodgkin han permitido confirmar esta modalidad terapéutica en neoplasias hematológicas mediante CAR dirigidas al CD19 y se prevé la ampliación de su uso tanto en onco-hematología como en tumores sólidos con el desarrollo de nuevos CAR. Las limitaciones del tratamiento son la toxicidad asociada a un síndrome de liberación de citoquinas y neurotoxicidad y la limitación de la duración de la respuesta. En la actualidad se está a la búsqueda de estrategias que mejoren los resultados actuales, disminuyendo las complicaciones y prolongando la duración de SLE.

**Palabras Clave:** Terapia CAR, Receptor antígeno quimérico, Síndrome liberación citoquinas

**Abstract:** Chimeric antigen-carrying T-cell (CAR) therapy is a form of adoptive immunotherapy for neoplasms. Results obtained with refractory forms of acute lymphoblastic leukaemia (ALL) and non-Hodgkin's lymphoma have confirmed this therapeutic modality in haematological malignancies using CD19-targeted CARs, and its use is expected to be extended to onco-haematology and solid tumours with the development of new CARs. Limitations of the treatment are toxicity associated with a cytokine release syndrome and neurotoxicity and limited duration of response. Strategies are currently being sought to improve the current results by reducing complications and prolonging the duration of SLE.

**Key words:** CAR-T cells, Chimeric antigen receptor, Citoquin release syndrome.

## 1. Introducción a la terapia celular CAR-T

La terapia CAR-T es una forma de inmunoterapia adoptiva consistente en que las propias células del paciente se procesan y adaptan externamente y se le infunden de nuevo. La posibilidad de adaptar las células T del paciente para que reconozcan antígenos de las células tumorales y las destruyan, permite a estas ejercer un efecto antitumoral. Un Receptor de Antígeno Quimérico (Chimeric Antigen Receptor o CAR) es una proteína de fusión compuesta por una fracción de reconocimiento de antígeno y dominios de señalización de células T. Una vez infundidas estas células modificadas, proliferan y reconocen los antígenos de las células tumorales, provocando su destrucción. La investigación en este campo ha evolucionado rápidamente desde los CAR-T de primera generación, que mostraban actividad únicamente "in vitro" y en ratones [1] a los de segunda y tercera generación que muestran actividad terapéutica. Los resultados obtenidos en ensayos clínicos con CAR-T han abierto nuevas posibilidades de tratamientos en neoplasias hematológicas de células B con el antígeno del clúster de la diferenciación 19 (CD19). El CAR consta de un fragmento variable de cadena única como ecto dominio, una bisagra corta, un dominio transmembrana y un endo dominio con dominios de señalización derivados de CD3 $\zeta$  y moléculas costimuladoras [2,3]. Los resultados

obtenidos con formas refractarias de Leucemia Aguda Linfoblástica (LLA) y Linfoma no Hodgkin han permitido confirmar esta nueva forma de terapia y promover la investigación de nuevas aplicaciones clínicas de la terapia con células CAR-T [4-6].

En la actualidad se dispone de diversos CAR aprobados para indicaciones específicas como terapia de células CAR-T, dirigidas a CD19: El tisagenlecleucel (Tisa-cel; nombre comercial: Kymriah®) y axicabtagene ciloleucel (Axi-cel; nombre comercial: Yescarta®), aprobadas por la FDA para uso comercial en 2017 [7-10], el brexucabtagene autoleucel (Brexu-cel; nombre de marca: Tecartus®) aprobado en 2020 y el lisocabtagene maraleucel (Liso-cel; nombre comercial: Breyanzi®) aprobado en 2021. Además, la primera terapia de células CAR de maduración de células B (BCMA), idecabtagene vicleucel (Ide-cel; nombre de marca: Abecma®), fue aprobada por la FDA en 2021,[11-13] este año se ha aprobado su uso en Linfoma folicular r/r grado 3 y se prevé la ampliación de su uso y la aprobación de nuevas indicaciones de CAR-T. El tratamiento con células CAR-T origina un síndrome de liberación de citoquinas (SLC) generalizado y complicaciones neurológicas y de otros órganos, ello obliga a una cuidadosa selección de los pacientes e incluirlos en estudios y registros que permitan analizar posteriormente el efecto de la terapia en una amplia cohorte de pacientes.

El objetivo de esta revisión es dar una visión general del procedimiento, resultados obtenidos en las indicaciones aprobadas, los efectos secundarios y perspectivas futuras de esta prometedora terapia oncológica.

## 2. Evolución y requisitos de la Terapia con Células CAR-T

De la experiencia obtenida con células CAR-T nos informa el número de ensayos clínicos registrados en ClinicalTrials.gov, el mayor registro de estudios clínicos realizados en Estados Unidos y en todo el mundo y que pasa de 52 estudios recogidos entre 2010 y 2014 a 480 entre 2018 y 2020. Previéndose que seguirá en aumento. [14]. En la actualidad el 63% de los estudios clínicos se han realizado en neoplasias hematológicas gracias al éxito de la terapia con células CAR-T dirigidas al CD19 en leucemia linfoblástica aguda (LLA) y linfoma no Hodgkin. La FDA (EEUU), la EMA en Europa y la AEMPS en España tienen aprobado su uso para LLA de células B refractaria, en recaída post trasplante y tras 2 o más recaídas en pacientes pediátricos y adultos jóvenes hasta 25 años y en Linfomas B difuso de células grandes (LDCB), refractario o recidivante después de 2 o más líneas de tratamiento, en pacientes adultos con distintos CAR-T comerciales [15-18] y está a punto de aprobarse terapia CAR-T para otras aplicaciones fundamentalmente Mieloma [19,20] y otros tipos de linfoma. La investigación en tumores sólidos representa el 35% de los ensayos registrados en Clinical Trials, conociéndose dianas comunes para neoplasias hematológicas y los tumores sólidos incluyéndose varios antígenos en desarrollo, entre ellos CD19, BCMA, MUC1, GPC3, ROR1 y CD20 [20].

El proceso de tratamiento consta de tres fases: extracción mediante leuco aféresis de linfocitos T, manipulación genética de los linfocitos en el laboratorio para dotarlos de un CAR específico e infusión de los linfocitos T modificados al paciente. Todo el proceso requiere un control y seguimiento estricto por equipos especializados y realizarse en centros que estén acreditados para terapia celular por organismos reguladores. En Europa se requiere estar acreditado por la FACT-Jacie (Joint Accreditation Committee ISCT Europa y EMBT) [21,22]. Tras el procedimiento de aféresis para extraer linfocitos al paciente es crucial el proceso de manipulación y preparación de las células T que en la mayoría de los casos se efectúa con los preparados comerciales autorizados. El paciente debe recibir previamente un tratamiento o terapia puente y ser seguido por un grupo multidisciplinario que incluya especialistas en hematología, cuidados intensivos, neurología y enfermedades infecciosas, entre otros [23].

En nuestro país se acreditaron inicialmente 9 centros entre adultos y niños, lo que requiere el traslado a dichos centros de los pacientes que pueden beneficiarse de esta forma de terapia, por lo que se prevé su ampliación, a otros centros con experiencia y acreditación para trasplante de médula.

### 3. Indicaciones del Tratamiento con células CAR-T: Experiencia clínica

Los estudios pivotaes de eficacia y seguridad con células CAR-T han facilitado la aprobación de 3 productos anti CD 19 distintos. Inicialmente se aprobó el uso de Axi-cel en adultos para linfoma difuso de células grandes (LDCGB), resistente o en recaída (r/r) y linfoma B primario de mediastino (LPCBM), en 2017 en EEUU y EU y en 2021 en Japón. Además, la FDA aprobó su uso para linfoma folicular (LF)r/r en 2019. Tisa-cell, se aprobó en EEUU para leucemia aguda linfoblástica B (LLA-B) r/r en niños y adultos jóvenes en 2017 y para (LDCB)en 2018. La aprobación para uso en B (LLA-B) r/r en niños y adultos jóvenes en Europa fue un año más tarde y en Japón en 2021. El tercer producto aprobado Liso- cell fue aprobado en 2021 en EEUU,EU y Japón en LDCG r/r adultos en LPMCB y LF grado 3B. Además, esta próxima la aprobación de células CAR-T contra BCMA para pacientes con mieloma múltiple, con tasas de respuesta global superior al 74% en pacientes multitratados [19.20] y están en estudio su utilidad en leucemia linfática crónica y linfoma de Hodgkin.

En los LDCG los resultados obtenidos con Axi-cel en LDCG muestran respuesta global (RG) en el 50 a 82% de los casos y respuesta completa (RC) en el 40-64%, siendo la supervivencia libre de enfermedad (SLE) a los 12 meses del 37 a 47%. Los resultados con Tisa-cel presentan una RC ligeramente inferior oscilando entre 32 y 40 % y una SLE de 26 a 32% a los 12 meses. Los resultados obtenidos con CAR-T 19 en LNH-B r/r en 3ª línea han llevado a comparar esta terapia con los obtenidos con terapia tradicional y auto trasplante en 2ª línea, en estudios randomizados (TRANSFORM, BELINDA y ZUMA-7) [16,24-31], lo que podría llevar al uso de CAR-T en 1ª recaída. Los resultados deben analizarse en base a las características de los pacientes incluidos en los distintos estudios. Lo que obliga a comparar los criterios de inclusión de los pacientes, desde la situación de la enfermedad previa a la aféresis, la terapia puente recibida, la edad, nivel de LDH. En la Leucemia aguda Linfoblástica B (LLA-B) la terapia CAR-T Anti CD19 ha revolucionado el tratamiento de esta enfermedad en los casos de recaída tras trasplante alogénico o refractariedad terapéutica. Todos los estudios realizados hasta la actualidad superan el 80% de respuestas, hasta el 93% [32-35]. Sin embargo, aparte de la toxicidad intrínseca al tratamiento, el mayor reto en esta enfermedad es mantener la respuesta terapéutica a largo plazo, ya que se produce una recaída en el 50% de los pacientes debida a la reaparición de células leucémicas residuales, por agotarse las células CAR-T, o a la pérdida del antígeno CD19 en las células leucémicas [36].

### 4. Complicaciones clínicas secundarias a la terapia con células CAR-T

Esta forma de terapia puede ocasionar complicaciones severas que hay que conocer bien porque pueden poner en riesgo la vida del paciente. La infusión de células CAR-T origina un síndrome de liberación de citoquinas (SLC) que se suele manifestar a entre el día 1 y 9 de la infusión, aunque puede aparecer a las 2 semanas o incluso más tarde. La primera manifestación es la aparición de fiebre, que puede seguirse de taquicardia sinusal e hipotensión, pudiendo precisar tratamiento vasopresor. Además de ello, los pacientes pueden presentar disnea e hipoxia, causada por edema pulmonar, en el contexto de un síndrome de extravasación capilar (SEC), que originan las citoquinas circulantes [11,37-38]; pudiendo asociarse otros síntomas constitucionales como cefaleas, fatiga y mialgias, que en general son controlables. El SLC es una respuesta inflamatoria causada por las citoquinas (IL1, IL2, IL4, IL6, IL8, IL10, TN alfa, GM-CSF) y marcadores inflamatorios como la Proteína C reactiva, ferritina, interferón (INF), secundaria a la infusión de las células CAR-T[11]

Uno de los efectos secundarios a la terapia CAR-T que más preocupa es la toxicidad neurológica. Sus manifestaciones son muy variadas, pudiendo aparecer: Alucinaciones, delirio, trastornos cognitivos, temblores, ataxia, disfasia, convulsión, parálisis, defectos motores o de sensibilidad, mioclonía o somnolencia. Las formas más severas pueden ser letales y sus causas son motivo de investigación, aunque no se conocen con exactitud. La toxicidad neurológica severa se ha asociado con el pico de proliferación de las células T in vivo, y los niveles de citoquinas. Los regímenes de quimioterapia puente basados en ciclofosfamida sola, ciclofosfamida y pentostatina o la asociación de fludarabina pueden influir en el número y persistencia de las células CAR y en la toxicidad neurológica, aunque ningún regimen confirma una clara diferencia [41]. Es necesario estar en remisión de la enfermedad dado que la persistencia de la neoplasia influye negativamente. El SLC

severo, y la elevación de marcadores de activación endotelial (factor von Willebrand o angiopoyetina 2), o parámetros de coagulopatía de consumo (Dímero-D), hipofibrinogenemia, e hipoprotrombinemia, se presentan en pacientes con neuropatía severa. En cuanto a la relación de la toxicidad neurológica con la estructura del CAR, se ha observado con CAR dirigidos a distintos antígenos, tanto anti-CD19, como anti-BCMA; así mismo la experiencia en modelos animales es limitada y no aclara el problema. La toxicidad neurológica, no es la única manifestación de toxicidad secundaria a la infusión de células CAR-T. A nivel cardiovascular se ha descrito arritmia, prolongación del Qt, elevación de la troponina y descenso de la fracción de eyección ventricular, aparte de la taquicardia sinusal. Alteración pruebas función hepática o renal, desequilibrio electrolítico (hiponatremia, hipocalemia o hipofosfatemia), o síndrome de lisis tumoral. También hay que desatacar las citopenias secundarias a quimioterapia y alteraciones de la coagulación que ocasionan diátesis hemorrágica. Por último, puede dar lugar a un síndrome hemofagocítico, manifestado por la presencia de hemofagocitosis en medula ósea, y afectación hepática, renal, o edema pulmonar y una ferritina >10.000 ng/ml [11].

## 5. Recomendaciones de control y tratamiento de la toxicidad a la terapia con células CAR-T

Los centros que realizan terapia CAR-T deben disponer de Guías de tratamiento y medidas de soporte tras la infusión de células CAR-T. Previo al tratamiento se debe comprobar previamente que el paciente tiene buena función pulmonar, renal y hepática y una fracción de eyección cardiaca normal. Tampoco se deben incluir pacientes con afectación del sistema nervioso central ni antecedentes de epilepsia.

Una vez efectuada la infusión de células CAR el paciente debe estar monitorizado varios días y hacerse un seguimiento de los signos vitales, controlando temperatura, saturación de oxígeno y exploración neurológica, así como de los parámetros hematológicos, electrolitos, pruebas de coagulación y marcadores inflamatorios. Ante la presencia de fiebre debe descartarse una infección. Si aparece taquicardia se debe hacer un ECG, seguido de Eco cardio, si presenta hipotensión o taquicardia persistente y si el paciente presenta convulsiones o signos severos de toxicidad neurológica debe realizarse un TAC, seguido de RNM.

En cuanto al tratamiento, se aplicarán las medidas de soporte que requiere el paciente según la complicación o signos de toxicidad que presente. En el tratamiento del SLC severo se utiliza Tucilizumab, un inhibidor de la IL6, desde su aprobación por la FDA [42], que puede controlar el trastorno hemodinámico, aunque puede favorecer el aumento de citopenias y el desarrollo de infecciones. Frente a la toxicidad neurológica se requiere el uso de corticosteroides en primera línea, dado que tucilizumab, no atraviesa la barrera hemato encefálica. Sin embargo el uso combinado de corticoides y tucilizumab ha demostrado ser útil en el tratamiento de la toxicidad CAR-T, y se recomienda en el tratamiento del SLC grave [43], aunque la investigación permanece abierta en este campo con el objeto de controlar la toxicidad sin agravar la inmunodepresión y entender mejor como prevenirla y tratarla [11,44-45].

## 6. Direcciones Futuras

La terapia con células CAR-T anti CD-19 se ha demostrado efectiva en LLA B resistente o en recaída con 80% de respuestas y han proporcionado respuesta mantenida en el LBDCG resistente, viéndose muy próxima su aplicación como tratamiento de primera línea en LBCGD, así como su aplicación no solo en mieloma y otras neoplasias hematológicas, sino también en muchos tumores sólidos, donde se buscan dianas específicas contra el tumor. Para el futuro desarrollo de la terapia CAR-T se requiere mejorar la eficacia, impidiendo la recaída, y controlar u obviar la toxicidad de la terapia CAR-T. La investigación actual se dirige hacia distintos campos: La edición génica, la terapia alogénica y la selección de distintas subpoblaciones celulares. Para disminuir la toxicidad se ensayan modificaciones génicas que produzcan menor liberación de INF-gamma, TNF alfa e IL2 o que silencien la IL6 o el GM-CSF [46]. El avance en el tratamiento de los linfoproliferativos lleva a desarrollar estrategias para superar los mecanismos de resistencia a las células CAR-T CD19. Enfoques como la combinación de productos de células T CAR con fármacos inmunomoduladores,

o inhibidores de la tirosina quinasa. Otro avance lo supondrá el desarrollo de las CAR de tercera generación, que mejoran enormemente la actividad de las células T actuando contra varios antígenos cancerígenos simultáneamente, como el CD19 y el CD22 o el uso de células CAR-T alogénicas, [45,47,48]. En la LAL la recaída tras la CAR-T 19 se puede explicar por la pérdida de persistencia de las células CAR-T, con reaparición de la leucemia residual, o bien por la pérdida del antígeno CD19 en los blastos, lo que impide la acción de las células CAR-T. Para obviarlo se investigan estrategias que mejoren la efectividad del tratamiento, como el desarrollo de CAR.T anti CD22 o los CAR de tercera generación entre otras [49,50].

## 7. Conclusiones

La terapia CAR-T se ha desarrollado rápidamente en los últimos años, En la actualidad esta implantada para el tratamiento de procesos linfoproliferativos de células B y representa una esperanza para tumores solidos. Las limitaciones de la selección de pacientes, la toxicidad y mejora de la respuesta son objetivos a resolver en los que se trabaja actualmente.

## Abreviaturas

Las siguientes abreviaturas son usadas en este manuscrito:

CAR: Receptor antígeno celular

SLC: Síndrome liberación citoquinas

IL: Interleuquinas

GM-CSF: Factor estimulador de granulocitos y monocitos

LLA: Leucemia aguda linfoblástica

LBCGD: Linfoma B de células grandes difuso

## Referencias Bibliográficas

1. Eshhar Z, Waks T, Gross G, Schindler DG. Specific activation and targeting of cytotoxic lymphocytes through chimeric single chains consisting of antibody-binding domains and the gamma or zeta subunits of the immunoglobulin and T-cell receptors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90:720–4.
2. Kochenderfer JN, Rosenberg SA. Treating B-cell cancer with T cells expressing anti-CD19 chimeric antigen receptors. *Nat Rev Clin Oncol* 2013;10:267–76.
3. Sadelain M, Brentjens R, Riviere I. The basic principles of chimeric antigen receptor design. *Cancer Discov* 2013;3:388–98.
4. June CH, Sadelain M. Chimeric antigen receptor therapy. *N Engl J Med* 2018;379:64–73.
5. Rouce RH, Sharma S, Huynh M, Heslop HE. Recent advances in T-cell immunotherapy for haematological malignancies. *Br J Haematol* 2017;176:688–704.
6. Schuster, S.J.; Svoboda, J.; Chong, E.A.; Nasta, S.D.; Mato, A.R.; Anak, Ö.; Brogdon, J.L.; Pruteanu-Malinici, I.; Bhoj, V.; Landsburg, D.; et al. Chimeric Antigen Receptor T Cells in Refractory B-Cell Lymphomas. *N. Engl. J. Med.* 2017, 377, 2545–2554.
7. Sattva S Neelapu, Frederick L Locke, Nancy L Bartlett, Lazaros J Lekakis, David B Miklos, Caron A Jacobson, et al. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2017 Dec 28;377(26):2531- 2544.
8. FDA approval brings first gene therapy to the United States: CAR T-cell therapy approved to treat certain children and young adults with B-cell acute lymphoblastic leukemia. <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm574058.htm>. United States Food and Drug Administration Press Release August 30, 2017. [39].
9. FDA approves CAR-T cell therapy to treat adults with certain types of large B-cell lymphoma: Yescarta is the second gene therapy product approved in the U.S <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm581216.htm>. United States Food and Drug Administration Press Release October 18, 2017.
10. FDA approves tisagenlecleucel for adults with relapsed or refractory large B-cell lymphoma. <https://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm606540.htm>. United States Food

- and Drug Administration Press Release May 1, 2018.19. van de Donk NWCJ, Usmani SZ, Yong K. CAR T-cell therapy for multiple myeloma: state of the art and prospects. *The Lancet Haematology*. 2021 Jun;8(6):e446–61
11. Jennifer N. Brudno and James N. Kochenderfer. Recent advances in CAR T-cell toxicity: Mechanisms, manifestations and management. *Blood review*. 2019 March ; 34: 45–55.
  12. Neelapu SS, Tummala S, Kebriaei P, Wierda W, Gutierrez C, Locke FL, et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy - assessment and management of toxicities. *Nat Rev Clin Oncol* 2018;15:47–62.
  13. Frey N. Cytokine Release Syndrome: Who is at Risk and How to Treat. *Best Pract Res Clin Haematol* (2017) 30(4):336–40.
  14. Moreno-Cortes, E.; Forero-Forero, J.V.; Lengerke-Diaz, P.A.; Castro, J.E. Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy in Oncology -Pipeline at a Glance: Analysis of the ClinicalTrials.gov Database. *Crit. Rev. Oncol. Haematol*. 2021, 159, 103239.
  15. 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;378:439–48.
  16. Nastoupil, L.J.; Jain, M.D.; Spiegel, J.Y.; Ghobadi, A.; Lin, Y.; Dahiya, S.; Lunning, M.A.; Lekakis, L.J.; Reagan, P.M.; Oluwole, O.O.; et al. Axicabtagene Ciloleucel (Axi-Cel) CD19 Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-Cell Therapy for Relapsed/Refractory Large B-Cell Lymphoma: Real World Experience. *Blood* 2018, 132 (Suppl. 1)
  17. Pasquini, M.C.; Locke, F.L.; Herrera, A.F.; Siddiqi, T.; Ghobadi, A.; Komanduri, K.V.; Hu, Z.-H.; Dong, H.; Hematti, P.; Nikiforow, S.; et al. Post-Marketing Use Outcomes of an Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cell Therapy, Axicabtagene Ciloleucel (Axi-Cel), for the Treatment of Large B Cell Lymphoma (LBCL) in the United States (US). *Blood* 2019, 134 (Suppl. 1)
  18. Mian, A.; Wei, W.; Winter, A.M.; Khouri, J.; Jagadeesh, D.; Anwer, F.; Gerds, A.T.; Dean, R.M.; Sobecks, R.; Pohlman, B.; et al. Outcomes and Factors Impacting Use of Axicabtagene Ciloleucel in Patients with Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma: Results from an Intention-to-Treat Analysis. *Leuk. Lymphoma* 2021, 62, 1344–1352
  19. van de Donk NWCJ, Usmani SZ, Yong K. CAR T-cell Therapy for multiple mieloma: states of art and prospects. *The lancet Haematology*. 2021. 8; 6: 446-61
  20. D'Agostino M, Raje N. Anti-BCMA CAR T-cell therapy in multiple myeloma: can we do better? *Leukemia*. 2020 Jan;34(1):21–34. nd Kochenderfer Page 21
  21. Langebrake, C.; Admiraal, R.; van Maarseveen, E.; Bonnin, A.; Bauters, T.; EBMT Working Group. Consensus Recommendations for the Role and Competencies of the EBMT Clinical Pharmacist and Clinical Pharmacologist Involved in Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Bone Marrow Transpl*. 2020, 55, 62–69.
  22. Yakoub-Agha, I.; Chabannon, C.; Bader, P.; Basak, G.W.; Bonig, H.; Ciceri, F.; Corbacioglu, S.; Duarte, R.F.; Einsele, H.; Hudecek, M.; et al. Management of Adults and Children Undergoing Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy: Best Practice Recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE). *Haematologica* 2020, 105, 297–316.
  23. Marzal-Alfaro, M.B.; Escudero-Vilaplana, V.; Revuelta-Herrero, J.L.; Collado-Borrell, R.; Herranz-Alonso, A.; Sanjurjo-Saez, M. Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy Management and Safety: A Practical Tool from a Multidisciplinary Team Perspective. *Front. Oncol*. 2021, 11, 636068.
  24. Jain, M.D.; Chavez, J.C.; Shah, B.D.; Khimani, F.; Lazaryan, A.; Davila, M.L.; Liu, H.D.; Falchook, A.D.; Robinson, T.; Kim, S.; et al. Radiation Therapy as a Bridging Strategy for Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma Patients Awaiting CAR T Manufacturing of Axicabtagene Ciloleucel. *Blood* 2018, 132, 4220.
  25. Mian, A.; Wei, W.; Winter, A.M.; Khouri, J.; Jagadeesh, D.; Anwer, F.; Gerds, A.T.; Dean, R.M.; Sobecks, R.; Pohlman, B.; et al. Outcomes and Factors Impacting Use of Axicabtagene Ciloleucel in Refractory and Relapsed Large B-Cell Lymphoma: An Intent-to-Treat Analysis. *Blood* 2019, 134 (Suppl. 1)
  26. Lin, Y.; Neelapu, S.S.; Locke, F.L.; Miklos, D.B.; Vose, J.M.; Rapoport, A.P.; Munoz, J.; Andreadis, C.; Vu, K.; Hill, B.T.; et al. Experience with Axicabtagene Ciloleucel (Axi-Cel) in Patients with Secondary CNS Involvement: Results from the US Lymphoma CAR T Consortium. *Blood* 2019, 134 (Suppl. 1)
  27. Jacobson, C.A.; Hunter, B.; Armand, P.; Kamihara, Y.; Ritz, J.; Rodig, S.J.; Wright, K.; Lipschitz, M.; Redd, R.A.; Maus, M.V.; et al. Axicabtagene Ciloleucel in the Real World: Outcomes and Predictors of Response, Resistance and Toxicity. *Blood* 2018, 132 (Suppl. 1)

28. Pinnix, C.C.; Gunther, J.R.; Dabaja, B.S.; Strati, P.; Fang, P.; Hawkins, M.C.; Adkins, S.; Westin, J.; Ahmed, S.; Fayad, L.; et al. Bridging Therapy Prior to Axicabtagene Ciloleucel for Relapsed/Refractory Large B-Cell Lymphoma. *Blood Adv.* 2020, 4, 2871–2883.
29. Nastoupil, L.J.; Jain, M.D.; Feng, L.; Spiegel, J.Y.; Ghobadi, A.; Lin, Y.; Dahiya, S.; Lunning, M.; Lekakis, L.; Reagan, P.; et al. Standard-of-Care Axicabtagene Ciloleucel for Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma: Results from the US Lymphoma CAR T Consortium. *J. Clin. Oncol.* 2020, 38, 3119–3128.
30. Jaglowski, S.; Hu, Z.-H.; Zhang, Y.; Kamdar, M.; Ghosh, M.; Lulla, P.; Sasine, J.; Perales, M.; Hematti, P.; Nikiforow, S.; et al. Tisagenlecleucel Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-Cell Therapy for Adults with Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL): Real World Experience from the Center for International Blood & Marrow Transplant Research (CIBMTR) Cellular Therapy (CT) Registry. *Blood* 2019, 134, 766.
31. Iacoboni, G.; Villacampa, G.; Martinez-Cibrian, N.; Bailén, R.; Lopez Corral, L.; Sanchez, J.M.; Guerreiro, M.; Caballero, A.C.; Mussetti, A.; Sancho, J.M.; et al. Real-World Evidence of Tisagenlecleucel for the Treatment of Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma. *Cancer Med.* 2021, 10, 3214–3223.
32. Locke, F.L.; Ghobadi, A.; Jacobson, C.A.; Miklos, D.B.; Lekakis, L.J.; Oluwole, O.O.; Lin, Y.; Braunschweig, I.; Hill, B.T.; Timmerman, J.M.; et al. Long-Term Safety and Activity of Axicabtagene Ciloleucel in Refractory Large B-Cell Lymphoma (ZUMA-1): A Single-Arm, Multicentre, phase 1–2 Trial. *Lancet Oncol.* 2019, 20, 31–42.
33. 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.; et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2018, 378, 439–448.
34. Pasquini, M.C.; Hu, Z.H.; Curran, K.; Laetsch, T.; Locke, F.; Rouce, R.; Pulsipher, M.A.; Phillips, C.L.; Keating, A.; Frigault, M.J.; et al. Real-World Evidence of Tisagenlecleucel for Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia and Non-Hodgkin Lymphoma. *Blood Adv.* 2020, 4, 5414–5424.
35. Maude, S.L.; Teachey, D.T.; Porter, D.L.; Grupp, S.A. CD19-Targeted Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia. *Blood* 2015, 125, 4017–4023.
36. Yuki Fujiwara, Toshiki Kato, Futoshi Hasegawa, Muha Sunahara and Yoshie Tsurumaki. The Past, Present, and Future of Clinically Applied Chimeric Antigen Receptor-T-Cell Therapy. *Review. Pharmaceuticals* 2022, 15, 207
37. Brudno JN, Kochenderfer JN. Toxicities of chimeric antigen receptor T cells: recognition and management. *Blood* 2016;127: 3321–30.
38. Lee DW, Gardner R, Porter DL, Louis CU, Ahmed N, Jensen M, et al. Current Concepts in the Diagnosis and Management of Cytokine Release Syndrome. *Blood.* 2014; 124:188–95.
39. Park JH, Romero FA, Taur Y, Sadelain M, Brentjens RJ, Hohl TM, et al. Cytokine release syndrome grade is a predictive marker for infections in relapsed or refractory B-cell all patients treated with CAR T cells. *Clin Infect Dis.* 2018; 67:533–40
40. Gardner R Decreased rates of severe CRS seen with early intervention strategies for CD19 CART cell toxicity management. *Blood* 2016;128 :586.
41. Gust J, Taraseviciute A, Turtle CJ. Neurotoxicity Associated With CD19-targeted CAR-T Cell Therapies. *CNS Drugs* 2018; 32 :1091–101.
42. Le RQ, Li L, Yuan W, Shord SS, Nie L, Habtemariam BA, et al. FDA approval summary: Tocilizumab for treatment of chimeric antigen receptor T cell-induced severe or life-threatening cytokine release syndrome. *Oncologist* Aug 2018;23 :943–7
43. Le RQ, Li L, Yuan W, Shord SS, Nie L, Habtemariam BA, et al. FDA Approval Summary: Tocilizumab for Treatment of Chimeric Antigen Receptor T Cell-Induced Severe or Life-Threatening Cytokine Release Syndrome. *Oncol.* 2018; 23 :943.
44. Davila ML, Riviere I, Wang X, Bartido S, Park J, Curran K, et al. Efficacy and Toxicity Management of 19-28z Car T Cell Therapy in B Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Sci Trans Med.* 2014; 6: 224-25.
45. Rice J, Nagel S, Randall J, Hinson HE. Chimeric Antigen Receptor T Cell-Related Neurotoxicity: Mechanisms, Clinical Presentation, and Approach to Treatment. *Curr Treat Options Neurol.* 2019; 21:40.
46. Brudno JN, Kochenderfer JN. Recent Advances in CAR T-Cell Toxicity: Mechanisms, Manifestations and Management. *Blood Rev.* 2019; 34:45–55.
47. Cherkassky L, Morello A, Villena-Vargas J, Feng Y, Dimitrov DS, Jones DR, et al. Human CAR T Cells With Cell-Intrinsic PD-1 Checkpoint Blockade Resist Tumor-Mediated Inhibition. *J. Clin. Invest.* 2016; 126 :3130–44.

48. Zheng W, Carol E, Alli R, Basham JH, Abdelsamed HA, Palmer LE, et al. PI3K Orchestration of the In Vivo Persistence of Chimeric Antigen Receptor-Modified T Cells. *Leukemia*. 2018. 32:1157–67.
49. Fry TJ, Shah NN, Orentas RJ, Stetler-Stevenson M, Yuan CM, Ramakrishna S, et al. CD22-Targeted CAR T Cells Induce Remission in B-ALL That is Naive or Resistant to CD19-targeted CAR Immunotherapy. *Nat Med* 2018; 24: 20
50. Farough Marofi, 1 , 2 Heshu Sulaiman Rahman, 3 , 4 Muhammad Harun Achmad, 5 Klunko Nataliya Sergeevna, 6 , 7 Wanich Suksatan et all, A Deep Insight Into CAR-T Cell Therapy in Non-Hodgkin Lymphoma: Application, Opportunities, and Future Directions. *Front Immunol*. 2021; 12: 681984.



© 2022 por los autores; Esta obra está sujeta a la licencia de Reconocimiento 4.0 Internacional de Creative Commons. Para ver una copia de esta licencia, visite <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>.