



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO
NUEVAS TÉCNICAS DE DIAGNÓSTICO Y
TRATAMIENTO EN NEOPLASIAS
HEMATOLÓGICAS

Autor: Gemma González Hernández

Fecha: Convocatoria Junio 2020

Tutor: Dra. Rafaela Raposo González

ÍNDICE GENERAL

	Página
1. Resumen y abstract	1
2. Introducción y antecedentes	2
2.1. Técnicas convencionales de diagnóstico y tratamiento	2
2.2. Técnicas emergentes de diagnóstico y tratamiento	3
3. Objetivos	4
4. Materiales y métodos	4
5. Resultados y discusión	5
5.1. Nuevas técnicas de diagnóstico: Biopsia líquida y análisis moleculares	5
5.2. Nuevas terapias antineoplásicas	8
5.2.1. Anticuerpos monoclonales	8
5.2.2. Terapia de células T con receptor de antígeno quimérico	13
5.2.3. Otras terapias antineoplásicas	15
6. Conclusiones	18
7. Bibliografía	19

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Descripción gráfica del proceso de biopsia líquida.

Figura 2: Mecanismos de acción de la terapia con anticuerpos monoclonales.

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

- ✓ Ac: Anticuerpo
- ✓ AcMo: Anticuerpos Monoclonales
- ✓ ADCC: citotoxicidad celular mediada por Ac
- ✓ cfADN: "Cell free DNA" (ADN circulante total)
- ✓ ctADN: ADN tumoral circulante
- ✓ ATP: Adenosín trifosfato
- ✓ BEAMing: Beads, Emulsions, Amplification and Magnetics
- ✓ CAR: Receptor antigénico quimérico
- ✓ CD: Cúmulos de diferenciación
- ✓ Células NK: "Natural killer"
- ✓ CHOP: ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona
- ✓ CMC: citotoxicidad mediada por activación del complemento.
- ✓ CPH: Células progenitoras hematopoyéticas
- ✓ CTCs: Célula tumorales circulantes
- ✓ CTLA-4: Antígeno citotóxico de linfocitos T
- ✓ EMR: Enfermedad mínima residual
- ✓ FDA: Food and drug administration
- ✓ FISH: Hibridación in situ con fluorescencia
- ✓ HDAC: Histonas desacetilasa
- ✓ HLA: Antígeno leucocitario humano
- ✓ HMA: Agentes hipometilantes
- ✓ IDH: Isocitrato deshidrogenasa
- ✓ IMiDs: Drogas inmunomoduladoras imidas
- ✓ ITQ: Inhibidores de la Tirosina-Quinasa
- ✓ LACG: Linfoma anaplásico de células grandes
- ✓ LBDCG: Linfoma B difuso de células grandes
- ✓ LCT: Linfoma cutáneo T
- ✓ LF: Linfoma folicular
- ✓ LH: Linfoma de Hodgkin
- ✓ LLA: Leucemia linfoblástica aguda
- ✓ LLC: Leucemia linfoide crónica
- ✓ LMA: Leucemia mieloblástica aguda
- ✓ LMC: Leucemia mieloide crónica
- ✓ LNH: Linfoma no Hodgkin
- ✓ MM: Mieloma múltiple
- ✓ MMAE: Monometil auristatina E
- ✓ NGS: Secuenciación de nueva generación
- ✓ PCR: Reacción en cadena de la polimerasa
- ✓ PD-1: Proteína muerte celular programada
- ✓ PDL-1 y PDL-2: Ligando de la PD-1
- ✓ PET: Tomografía por emisión de positrones
- ✓ Ph+: Filadelfia positivo
- ✓ RI: Respuesta inmunitaria
- ✓ R/R: En recaída o refractario
- ✓ SMD: Síndromes mielodisplásicos
- ✓ TAA: Antígenos asociados a tumores
- ✓ TCR: Receptores de células T
- ✓ TPH: Trasplante de progenitores hematopoyéticos
- ✓ TSA: Antígenos tumorales específico

1. RESUMEN

Las neoplasias hematológicas se caracterizan por una proliferación clonal descontrolada de células hematopoyéticas de diferente grado de maduración. En las últimas décadas ha habido importantes avances en el tratamiento de estas discrasias, derivados del mejor conocimiento de la biología de la enfermedad y de los mecanismos moleculares que las producen. Las técnicas actuales de diagnóstico y tratamiento ofrecen una comprobada posibilidad de curación en muchas de las neoplasias, sin embargo, se están desarrollando novedosas técnicas diagnósticas más sensibles y específicas, tales como la biopsia líquida, con el objetivo de poder realizar diagnósticos precoces que permitan dirigir el tratamiento, de manera que se puedan conseguir terapias personalizadas y específicas en fases tempranas de la enfermedad. Asimismo, la inmunoterapia dirigida está suponiendo una auténtica revolución y existen prometedoras líneas de investigación basadas en este concepto. Destacan los anticuerpos monoclonales, que se dirigen específicamente contra antígenos asociados a tumores y pueden estar conjugados a otras sustancias citotóxicas o tener una doble especificidad, los inhibidores de los puntos de control inmunológicos, que están dirigidos a reguladores negativos de los linfocitos T y refuerzan la respuesta inmunitaria y la terapia de células T con receptor de antígeno quimérico, que es un tipo de inmunoterapia celular adoptiva que permite cambiar la especificidad del receptor T. Además, existen otras terapias antineoplásicas con diversos mecanismos de acción como los inhibidores de la tirosina-quinasa, los moduladores epigenéticos o las vacunas terapéuticas.

Palabras clave: neoplasias hematológicas, biopsia líquida, inmunoterapia, inhibidores de los puntos de control, anticuerpos monoclonales, terapia CAR-T, inhibidores tirosina-quinasa.

ABSTRACT

Hematological malignancies are caused by uncontrolled proliferation of hematopoietic stem cells. In the last few decades, important improvements have been achieved due to the better understanding of the biology and molecular mechanism of these diseases. The current diagnostic and treatment techniques offer a proven possibility of cure, however, more sensitive and specific diagnostic techniques are being developed, such as liquid biopsy, in order to make early diagnoses that allow the development of targeted therapies and personalized treatments. Targeted immunotherapy is a turning point in the therapeutic approach, consequently many research lines are focusing on the development of this type of drugs. It is important to highlight some of this novel therapies such as: monoclonal antibodies, that recognize cell surface antigens and can be conjugated to cytotoxic substances or be bispecific, immune checkpoints inhibitors, that target key regulators of the immune system and the adoptive cell therapy based on chimeric antigen receptor T cells, which are T cells genetically engineered to produce new receptors targeted against tumor antigens. There are other antineoplastic agents with different antitumoral mechanism such as tyrosine-kinase inhibitors, epigenetic modulators or therapeutic vaccines.

Key words: hematological malignancies, liquid biopsy, immunotherapy, immune checkpoints inhibitors, monoclonal antibodies, T-CAR cells, tyrosine-kinase inhibitors.

2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

Las hemopatías malignas ocupan el tercer puesto en la clasificación general del cáncer, por detrás de los procesos malignos de pulmón y mama. Aunque hay identificadas más de una decena de neoplasias sanguíneas; los linfomas, las leucemias y los mielomas son las más frecuentes,¹ es por ello que en esta revisión bibliográfica nos centraremos principalmente en estas patologías. Las neoplasias hematológicas las conforman un grupo heterogéneo de enfermedades, que se caracterizan por una proliferación clonal descontrolada de células hematopoyéticas de diferente grado de maduración. Suelen localizarse inicialmente en médula ósea y en órganos linfoides (principales órganos hematopoyéticos), y posteriormente pueden infiltrarse en sangre periférica y otros tejidos. No suelen tener una causa única, sino que son el resultado de un conjunto de acciones mutagénicas, por lo que no hay medidas que prevengan la aparición de estas enfermedades.

Las neoplasias hematológicas pueden afectar tanto a la estirpe mieloide como a la linfoide, y pueden producirse en diferentes estadios de la diferenciación celular, de manera que existe un gran número de síndromes neoplásicos con características propias. Las discrasias oncohematológicas más frecuentes son las siguientes:²

- Las leucemias son proliferaciones incontroladas de una población anómala de células sanguíneas, que infiltran la médula ósea y provocan un déficit en la producción de las células hematopoyéticas normales. Pueden ser leucemias agudas, si las células implicadas son muy inmaduras e indiferenciadas, o leucemias crónicas, si las células son maduras y la enfermedad tiene una evolución más lenta. Así, podemos distinguir la leucemia linfoblástica aguda (LLA), la leucemia mieloblástica aguda (LMA), la leucemia linfocítica crónica (LLC) y la leucemia mieloide crónica (LMC).
- Los linfomas se producen por la proliferación y acúmulo de linfocitos neoplásicos en los órganos linfoides, principalmente en los ganglios linfáticos, comprendiendo los linfomas de Hodgkin (LH) y linfomas no Hodgkin (LNH), más agresivo.
- El mieloma múltiple (MM) es una proliferación de células plasmáticas clonales de la médula ósea y provoca la aparición de un componente monoclonal en suero u orina.

2.1 TÉCNICAS CONVENCIONALES DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

En la práctica clínica puede sospecharse de un diagnóstico de hemopatía maligna basándose en la anamnesis y en la exploración física, pero siempre se ha de confirmar el diagnóstico mediante biopsia tisular y examen histopatológico.³ En las neoplasias hematológicas, es necesario someter al paciente a un análisis de sangre y a un análisis de médula ósea, obteniendo la muestra del tejido mediante un aspirado de médula y una biopsia tisular. Posteriormente, se procesa la muestra en el laboratorio y se llevan a cabo estudios citoquímicos, inmunocitológicos, citogenéticos y moleculares con el fin de detectar alteraciones morfológicas y funcionales o características específicas de las células tumorales.^{3,4}

En algunos casos es útil realizar pruebas complementarias como estudios de imagen: radiografía, ecografía o tomografía computarizada, para ver el alcance que tienen las infiltraciones de células en otros tejidos y órganos. Una técnica novedosa que se emplea en ciertas discrasias hematológicas es la tomografía por emisión de positrones (PET); consiste en la introducción de un isótopo que es captado con mayor avidéz por las células malignas que

por las células normales, de forma, que las zonas con mayor actividad tumoral aparecen marcadas de forma más intensa. Así, se detectan lesiones no visibles por otros medios.⁴

El tratamiento convencional se basa en la radioterapia y la quimioterapia, siendo esta última la terapia más consolidada y empleada en la práctica clínica. La quimioterapia ha permitido que las hemopatías malignas consideradas irremediablemente fatales hace unas décadas, tengan una comprobada posibilidad de curación. Aunque los mecanismos de acción son diversos, los principios generales del tratamiento se basan en el descontrolado crecimiento y diferenciación que presentan las células tumorales, de manera que los agentes antineoplásicos ejercen su acción principalmente interfiriendo en la división celular a diferentes niveles del ciclo celular. Los principales agentes quimioterápicos pueden clasificarse en las siguiente categorías: agentes alquilantes, antimetabolitos, derivados de plantas (alcaloides de la vinca), antibióticos antitumorales (antraciclinas), hormonas y antagonistas hormonales. Para incrementar las posibilidades de éxito terapéutico se administran combinaciones de agentes citotóxicos, de forma que ejerzan una acción sinérgica. La quimioterapia se aplica de forma cíclica para dejar intervalos libres de tratamiento y permitir la recuperación de los tejidos sanos. Los tejidos que sufren mayor toxicidad son aquellos que se encuentran en constante renovación (médula ósea, piel, mucosas y células germinales). La terapéutica de soporte, por tanto, tiene un papel fundamental en el manejo de estas enfermedades, ya que permite la óptima administración de los agentes antineoplásicos al contrarrestar los efectos tóxicos sobre los tejidos normales.⁵

Otra opción terapéutica consolidada en el tratamiento de neoplasias hematológicas es el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH). Se trata de una terapia celular que consiste en la infusión de células progenitoras hematopoyéticas (CPH) para restablecer la función medular. El objetivo es sustituir la hematopoyesis defectuosa del paciente y facilitar la utilización de altas dosis de quimioterapia para eliminar la enfermedad mínima residual. Los TPH pueden ser de diferentes tipos según el donante, la fuente de obtención de las CPH y la intensidad del tratamiento de acondicionamiento que se efectúe. El trasplante más frecuente es el TPH-alogénico (otra persona es donante). La indicación del TPH en un determinado paciente es una decisión crítica y personalizada que depende de diferentes factores relacionados con el paciente, la enfermedad y los donantes disponibles. Siempre se ha de valorar el balance beneficio-riesgo.⁵

2.2 TÉCNICAS EMERGENTES DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

En oncología, es fundamental para el éxito terapéutico realizar diagnósticos precoces y rápidos que permitan dirigir el tratamiento, de manera que se puedan conseguir terapias personalizadas y específicas en fases tempranas de la enfermedad. Por ello, en la actualidad se están desarrollando novedosas técnicas diagnósticas más sensibles y específicas, así como nuevos fármacos antineoplásicos que presentan mayor eficacia y menor toxicidad.

Desde el punto de vista diagnóstico las técnicas más prometedoras son la biopsia líquida y los estudios moleculares que permiten realizar un análisis del perfil molecular del tumor. Es decir, cada cáncer presenta un grupo único de cambios moleculares en las células cancerosas y las pruebas moleculares permiten la identificación de estas diferencias moleculares entre las células cancerosas y las células sanas. De esta manera, localizamos biomarcadores del cáncer que permiten identificar nuevas dianas específicas contra las que poder dirigir el tratamiento.

En los últimos años se han desarrollado y perfeccionado diferentes métodos para realizar la determinación del perfil tumoral. Las técnicas más relevantes son la hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH), la reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa (qPCR), que detecta cantidades mínimas de células sanguíneas indetectables al microscopio y la secuenciación de nueva generación (NGS).⁶

La biopsia líquida es una técnica no invasiva que permite identificar la presencia de células cancerosas y moléculas procedentes del tumor en los fluidos corporales.⁷

En el ámbito terapéutico todos los estudios van encaminados a la inmunoterapia o terapia celular; esto es emplear los componentes propios del sistema inmunitario para establecer, reparar o aumentar la respuesta inmunitaria frente a las neoplasias hematológicas. Podemos diferenciar entre inmunoterapia pasiva o activa. Se considera pasiva, cuando se lleva a cabo una transferencia de células o anticuerpos previamente generados *in vitro*, que se dirigen selectivamente contra el tumor. Este es el caso de los anticuerpos monoclonales o la terapia CAR-T. Por otro lado, la inmunoterapia activa pretende inducir *in vivo* una respuesta inmune y constituye la base de las vacunas terapéuticas contra el cáncer.⁸

Las nuevas técnicas en su conjunto, tanto diagnósticas como terapéuticas, nos conducen al desarrollo de lo que se conoce como medicina de precisión o medicina personalizada. Se trata de una forma de medicina que emplea información sobre genes, proteínas y el medio ambiente de una persona, para prevenir, diagnosticar y tratar una enfermedad. Surgió como resultado del desarrollo de técnicas de análisis molecular y emplea tratamientos dirigidos para controlar el funcionamiento de objetivos moleculares específicos implicados en la señalización, proliferación, metabolismo y muerte celular.⁵

3. OBJETIVOS

- 1) Revisar los avances en el abordaje de las neoplasias hematológicas, desde el punto de vista diagnóstico y terapéutico.
- 2) Estudiar las ventajas que presentan los métodos más novedosos frente a los utilizados convencionalmente.
- 3) Analizar los aspectos que siguen imposibilitando la incorporación de dichas técnicas a la práctica clínica.
- 4) Poner de manifiesto las estrategias más prometedoras con vistas al futuro.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

Para la elaboración de este trabajo se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica pormenorizada de diferentes estudios y artículos disponibles en bases de datos de rigor científico como *PubMed*, *sciELO*, *Google Scholar* o *Scopus (Elsevier)* entre otras. Asimismo, se han consultado documentos y libros oficiales de la página web de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH), así como del Instituto Nacional del Cáncer (NCI). También se han consultado las ponencias y comunicaciones orales presentadas en el LXI Congreso Nacional de la SEHH. Se ha procurado que la información consultada fuera reciente para poder aportar datos actualizados y reflejar mejor la situación actual en lo que respecta a las nuevas técnicas de diagnóstico y tratamiento de las neoplasias hematológicas.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1 NUEVAS TÉCNICAS DE DIAGNÓSTICO: BIOPSIA LÍQUIDA

La biopsia tumoral ha sido la técnica de referencia para el correcto diagnóstico durante mucho tiempo, sin embargo, presenta inconvenientes ineludibles. Se trata de un procedimiento quirúrgico complejo e invasivo y en ciertos tumores la accesibilidad a la muestra es limitada. Además, la muestra procede del tumor primario y pasa por alto las subpoblaciones cancerosas que se han podido desarrollar. Asimismo, esta técnica no permite llevar a cabo una adecuada monitorización de la enfermedad, ya que realizar biopsias repetidas es arriesgado.⁹

La biopsia líquida permite salvar estos inconvenientes, gracias a la sencillez y rapidez de obtención de muestra y la aplicabilidad a lo largo de las diferentes etapas de la enfermedad. Esta técnica consiste en el análisis de ADN tumoral circulante (ctADN), células tumorales circulantes (CTCs), exosomas asociados al tumor, ARN plaquetario y ARN tumoral circulante.¹⁰ La muestra de elección es el plasma sanguíneo por su fácil obtención y manejo.¹¹ Es decir, que a partir de una muestra de sangre periférica se extrae y analiza el material genético procedente del tumor y así obtenemos una visión global del perfil molecular que presenta la enfermedad.

El ctADN es la fuente de material genético tumoral más analizada, ya que es la más abundante y la más fácil de obtener y evaluar. Forma parte de la totalidad del ADN circulante (cfADN), que consiste en fragmentos extracelulares de pequeño tamaño que liberan las células y que pueden encontrarse en sangre periférica y otros fluidos.¹⁰ En determinadas situaciones patológicas, los niveles de cfADN se incrementan como consecuencia de los procesos de muerte celular; sin embargo su presencia en sangre es especialmente acusada en neoplasias. Así, se ha podido establecer una correlación cuantitativa entre los niveles de cfADN y la carga tumoral en pacientes oncohematológicos.⁹ El ctADN tiene una vida media corta, ya que se elimina en unas 2 horas aproximadamente. Esto significa que la información que se obtiene a partir de estos fragmentos de ADN, nos proporcionan una imagen a tiempo real del estado de la enfermedad.¹⁰

Las CTCs son células tumorales intactas que migran desde el tumor primario o sus metástasis al sistema circulatorio. Pueden instaurarse en nuevas localizaciones y generar metástasis. La presencia de CTCs se ha relacionado con una menor tasa de supervivencia. Se trata de una población muy dinámica con una gran heterogeneidad genética, proteómica y metabólica.⁹

Los exosomas son pequeñas vesículas liberadas por las células, que contienen proteínas, ARN y ADN monocatenario y bicatenario. El ADN de doble cadena y el ARN aportan información del estado mutacional de las células originarias del tumor. Este material genético contenido en los exosomas, presenta la ventaja de haber estado protegido frente a las ARNasas. Todavía hay pocos ensayos clínicos que incluyan el análisis de exosomas.^{9,10}

La biopsia líquida sigue un procedimiento complejo, que todavía requiere estandarización y validación clínica. En primer lugar, se lleva a cabo la recogida de muestra de sangre periférica y a continuación, se procesa para obtener el plasma sanguíneo por centrifugación. Resulta de vital importancia optimizar y cuidar las condiciones preanalíticas para evitar falsos negativos.¹¹ Finalmente, se extrae el material genético de las diferentes fuentes (CTCs, ADN, ARN exosomas) y se procede al análisis del ADN tumoral.

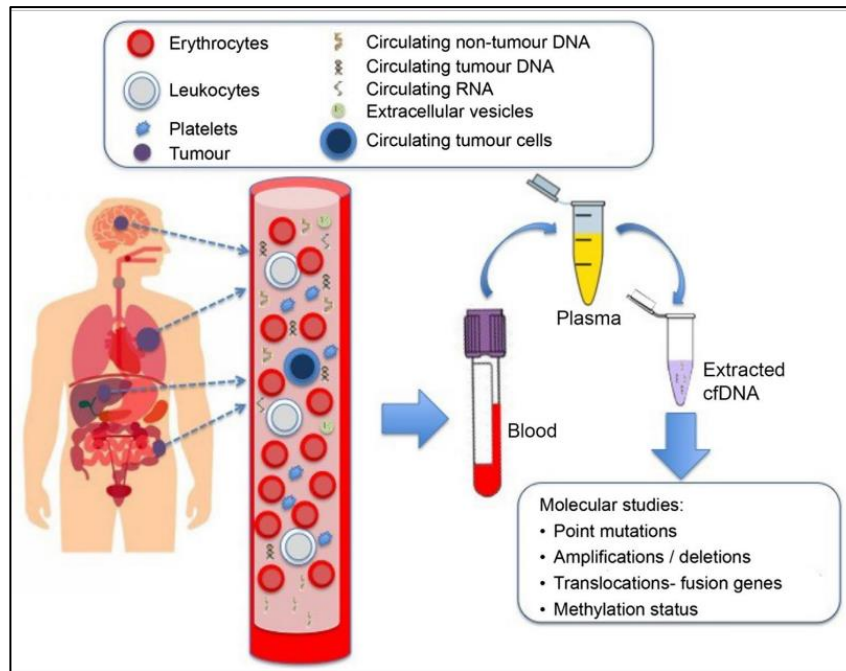


Fig 1: Descripción gráfica del proceso de biopsia líquida.

De: Remon, J., García-Campelo, R., de Álava, E. *et al.* Liquid biopsy in oncology: a consensus statement of the Spanish Society of Pathology and the Spanish Society of Medical Oncology. *Clin Transl Oncol* (2019).

La viabilidad de la biopsia líquida depende de la cantidad de ctADN detectado, por lo que se requieren tecnologías altamente sensibles y precisas para permitir la estratificación molecular.¹¹ Se han desarrollado diversos métodos analíticos que presentan diferentes niveles de rendimiento en biopsia líquida. Los de mayor relevancia son:¹¹

- PCR a tiempo real (rtPCR) o PCR cuantitativa (qPCR): es un método sencillo, rápido y económico para la cuantificación relativa de mutaciones somáticas, cuando se compara con un control. Promueve la amplificación del alelo mutado, pero no es suficientemente sensible ni específico y solo detecta mutaciones conocidas.
- PCR digital en gota pequeña (ddPCR): es un método sencillo, rápido y relativamente económico para la cuantificación absoluta de mutaciones somáticas presentes en el ctADN. Es un técnica más sensible que la qPCR y también presenta alta especificidad. Solamente detecta mutaciones ya conocidas y está limitada a la determinación de un número definido de mutaciones en un grupo reducido de genes.
- BEAMing (Beads, Emulsification, Amplification and Magnetics): es una técnica de alta sensibilidad que permite detectar y cuantificar mutaciones presentes en ctADN. Es un método sencillo, rápido y relativamente económico que combina las técnicas de PCR digital y citometría de flujo. Todavía requiere validación.
- NGS: permite la secuenciación paralela de millones de pequeños fragmentos de ADN. Las secuencias se integran usando herramientas bioinformáticas de manera rápida, precisa y económica. Esta técnica presenta la ventaja de poder detectar mutaciones nuevas además de las ya conocidas, es altamente reproducible y muy precisa y permite discriminar los errores del proceso de secuenciación de las mutaciones reales. Sigue siendo un método caro y complicado, limitado a ciertas regiones de ADN y que requiere análisis bioinformáticos complejos.

Una vez secuenciado el material genético tumoral, podemos determinar el perfil molecular tumoral de la enfermedad mediante el estudio de las aberraciones genéticas que presenta. Estos estudios se basan en el perfil genético de la patología, de forma que es importante conocer las alteraciones genómicas más características de cada hemopatía maligna, para facilitar la búsqueda de mutaciones en secuencias y regiones ya conocidas, inserciones o deleciones, fusión de genes, traslocaciones, reordenamientos de genes...

Numerosos estudios han demostrado que existe una clara correlación entre el perfil mutacional analizado en plasma y en biopsia tumoral, por lo que la biopsia líquida es una alternativa válida a los procedimientos actuales. Esta técnica proporciona información rápida, precisa y dinámica sobre los mecanismos moleculares que median la diseminación y progresión tumoral, sin necesidad de someter al paciente a un procedimiento quirúrgico. Además, la biopsia líquida captura la heterogeneidad tumoral y puede realizarse a lo largo de los diferentes estadios de la enfermedad.^{10,11}

Las numerosas ventajas que presenta esta técnica le confieren validez y utilidad clínica, por lo que son varias las potenciales aplicaciones de la misma. Entre estas aplicaciones, destaca la posibilidad de realizar un diagnóstico precoz de la neoplasia en los estadios iniciales de la enfermedad, así como detectar la enfermedad mínima residual (EMR) tras los primeros ciclos de tratamiento.¹¹ La EMR determina la presencia de células malignas por debajo del límite de detección de los métodos convencionales morfológicos. Para tratar de eliminar la EMR los pacientes son sometidos a tratamientos de consolidación. La biopsia líquida permitiría evaluar la masa residual de manera precisa, de forma que se podría modular la intensidad de los tratamientos de consolidación, así como vigilar el estado de remisión de los pacientes y hacer una detección temprana de pacientes refractarios o con mayor riesgo de recaídas. De esta manera, se podrían hacer toma de decisiones terapéuticas rápidas, antes incluso de que aparezca la recaída clínica.¹² La biopsia líquida también tiene utilidad clínica en las fases más avanzadas de la enfermedad, ya que posibilita analizar la evolución del perfil mutacional, detectar los mecanismos de resistencia que pueden desarrollarse con el paso del tiempo y monitorizar la respuesta al tratamiento dirigido contra estos clones resistentes. Actualmente, las dos únicas aplicaciones aprobadas por las agencias reguladoras son: la determinación del perfil mutacional en el caso de cáncer colorrectal y cáncer de pulmón no microcítico y la detección de mecanismos de resistencia para T790M en el cáncer de pulmón no microcítico.¹¹

La relevancia de la biopsia líquida se ha reportado fundamentalmente en tumores sólidos y linfomas, pero no se ha evidenciado de igual manera en leucemias.⁹ Tampoco se han desarrollado estudios significativos en MM, a pesar de que se cree que la biopsia líquida es una técnica con gran potencial de aplicación en esta patología por la diversidad de alteraciones genómicas que presenta.¹³

La biopsia líquida está sirviendo como base para desarrollar otras técnicas diagnósticas. Este es el caso de un análisis de sangre que combina la detección de ctADN con la identificación de perfiles epigenéticos propios de cada tejido. Esta técnica determina la presencia de marcadores tumorales, además de conseguir identificar la localización original del tumor, a partir del estudio del perfil de metilación del ADN.¹⁴

5.2 NUEVAS TERAPIAS ANTINEOPLÁSICAS

5.2.1 ANTICUERPOS MONOCLONALES

Los anticuerpos monoclonales (AcMo) son proteínas artificiales que actúan como anticuerpos (Ac) humanos en el sistema inmunitario.¹⁵ Se trata de Ac sintetizados mediante tecnología recombinante que se dirigen específicamente contra antígenos asociados a tumores (TAA), presentes en la superficie de las células diana. La función fisiológica de algunas de estas proteínas no se conoce con claridad, pero a menudo se relacionan con el proceso de diferenciación de las células y se les denomina con las siglas CD (Cúmulo de diferenciación) seguidas de un número.¹⁶

Los primeros AcMo desarrollados eran de origen murino y provocaban cierta inmunogenicidad. Este inconveniente se redujo considerablemente con los Ac quiméricos, compuestos por material humano y murino en una proporción 70/30 y con los Ac humanizados, en los que solo la región hipervariable es de ratón. Sin embargo, los Ac que presentan menor inmunogenicidad, mejor tolerancia y permanecen mayor tiempo en circulación son los Ac humanos, ya que se trata de proteínas de origen totalmente humano, producidas en animales transgénicos portadores de genes de inmunoglobulinas humanas.^{5,15} Por tanto, los AcMo presentan un perfil toxicológico más seguro que la quimioterapia convencional, aunque provocan otro tipo de toxicidad que requiere especial entrenamiento para su manejo, como las intensas reacciones inmunoalérgicas o las liberaciones de citocinas.⁵ Los efectos adversos que pueden causar, suelen estar relacionados con el agente diana contra el que están dirigidos o con la perfusión, ya que se administran por esta vía.¹⁵

Los AcMo constituyen una terapia dirigida que presenta elevada eficacia y baja toxicidad. Pueden administrarse en monoterapia o en combinación con otros agentes citotóxicos,¹⁷ presentan diferentes mecanismos de acción y podemos clasificarlos de la siguiente manera:

- A. **AcMo puros o desnudos:** son aquellos que no están unidos a otras sustancias químicas o material radioactivo, sino que actúan por sí solos. Ejercen su función mediante varios mecanismos de acción, entre los que se incluyen la citotoxicidad celular mediada por Ac (ADCC), la citotoxicidad mediada por activación del complemento (CMC), la inhibición del receptor de dimerización, la inducción de la apoptosis y la neutralización de la actividad de células diana mediante el bloqueo de la interacción antígeno-ligando. Estos antígenos están frecuentemente asociados al crecimiento y la propagación tumoral.^{15,18}
- B. **AcMo inhibidores de los puntos de control o “check-points” inmunitarios:** se trata de AcMo puros dirigidos contra proteínas que regulan la respuesta inmune. Es decir, los puntos de control son moléculas de señalización que frenan el ataque de las células inmunitarias y evitan que se produzcan respuestas exacerbadas para mantener la tolerancia a los antígenos propios.^{15,17}
- C. **AcMo conjugados:** son aquellos que están unidos a otros agentes citotóxicos como partículas radiactivas, fármacos quimioterapéuticos, inmunotoxinas o nanopartículas de ARN interferente que regulen negativamente un gen objetivo.¹⁸
- D. **AcMo biespecíficos:** son anticuerpos híbridos compuestos por dominios funcionales de dos AcMo diferentes, de manera que pueden interactuar con dos antígenos diana diferentes a la vez. Así, se adhieren con uno de los brazos a un antígeno de la célula cancerosa y con el otro a un antígeno de una célula inmunológica, frecuentemente CD3.^{15,18}

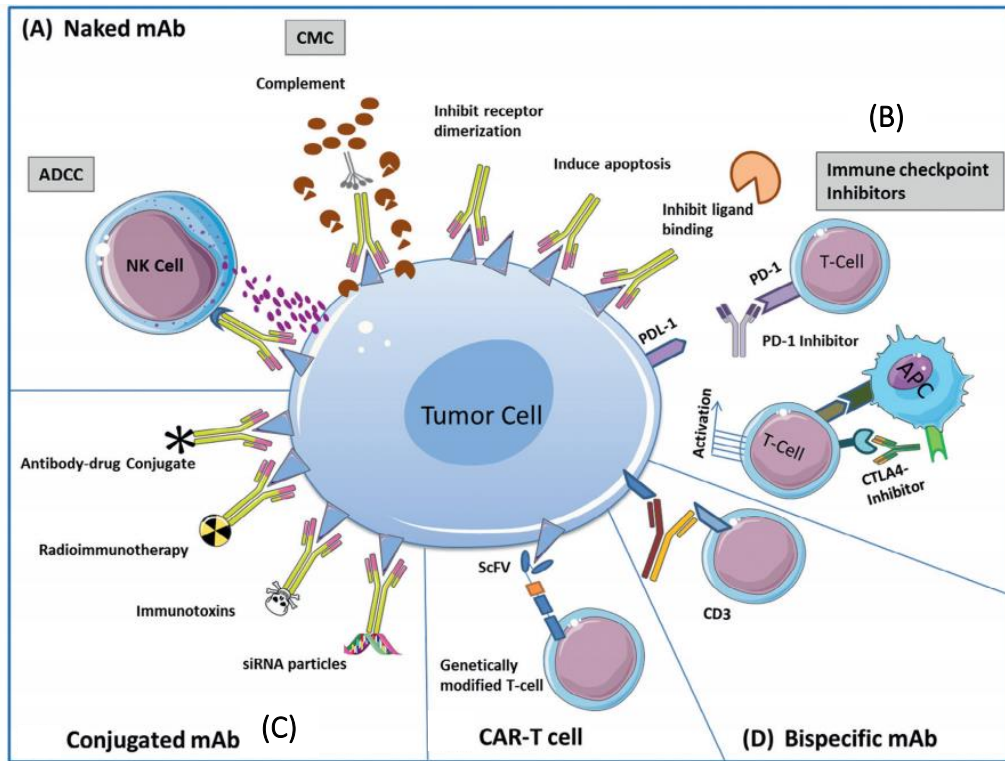


Fig 2: Mecanismos de acción de la terapia con AcMo.

De: Sara Charmsaz, Andrew M. Scott, Andrew W. Boyd. Targeted therapies in hematological malignancies using therapeutic monoclonal antibodies against Eph family receptors. *Experimental Hematology*. 2017; 54:31-39.

A. ANTICUERPOS MONOCLONALES PUROS O DESNUDOS:

Es el tipo de AcMo más común y son los que producen menos efectos adversos.¹⁵

- ✓ **Rituximab (Rixathon®):** AcMo quimérico dirigido contra CD20, un receptor de membrana presente en los linfocitos pre-B y B maduros, que se expresa tanto en células B normales como en las células malignas que se producen en muchos tipos de LNH.¹⁹ El CD20 es un biomarcador validado y las terapias dirigidas contra esta diana molecular han supuesto el mayor avance de los últimos 30 años en el tratamiento de las hemopatías malignas, especialmente de los linfomas tipo B.¹⁶ Este fármaco ha servido como modelo para el desarrollo de nuevos AcMo.

Mecanismo de acción: causa la depleción de subpoblaciones de células B malignas y normales mediante los mecanismos de ADCC, CMC e inducción de la apoptosis.¹⁷

Indicaciones:

- LNH: indicado en monoterapia o en combinación con quimioterapia CHOP, para pacientes adultos que no hayan sido tratados previamente y como esquema de rescate para pacientes en recaída y resistentes, así como tratamiento de mantenimiento del linfoma folicular (LF).¹⁹

- LLC: indicado en combinación con quimioterapia en pacientes que no hayan sido tratados previamente, que estén en recidiva o refractarios a un tratamiento previo.¹⁹

- ✓ **Ofatumumab (Arzerra®):** AcMo humanizado dirigido contra las asas extracelulares del CD20, lo que le confiere mayor afinidad que el rituximab.¹⁷

Indicaciones:

- LLC: indicado en combinación con clorambucilo o bendamustina para el tratamiento de pacientes adultos que no han recibido tratamiento previo y que no son adecuados para un tratamiento basado en fludarabina. También se indica en pacientes

refractarios a fludaramina y alemtuzumab y en el caso de pacientes en recaída se administra en combinación con fludarabina y ciclofosfamida.²⁰

- ✓ **Obinutuzumab (Gazyvaro®):** AcMo humanizado cuya diana son los linfocitos B CD20+. Obinutuzumab tiene gran actividad apoptósica sobre células leucémicas e incrementa los efectos citotóxicos del clorambucilo y la fludarabina.¹⁷

Indicaciones:

- LLC: indicado en combinación con clorambucilo, para el tratamiento de pacientes adultos previamente no tratados y con comorbilidades que impidan el tratamiento a dosis completas de fludarabina.²¹
- LF: se indica en combinación con bendamustina para el tratamiento de pacientes refractarios a rituximab.²¹

- ✓ **Elotuzumab (Empliciti®):** fue el primer AcMo inmunoestimulador humanizado dirigido específicamente al SLAMF7 (miembro 7 de la Familia de Moléculas de Señalización de la Activación de Linfocitos), que se expresa ampliamente en las células de MM y en las células asesinas naturales (NK).²²

Mecanismo de acción:

Presenta un doble mecanismo de acción: activa directamente a las células NK y facilita la interacción de las células de mieloma con las células NK para mediar la destrucción de las células de mieloma a través de ADCC.²²

Indicación:

- MM: está indicado en combinación con lenalidomida y dexametasona para el tratamiento de pacientes adultos que han recibido al menos un tratamiento previo.²²

- ✓ **Daratumumab (Darzalex®):** AcMo humanizado cuya diana son las células CD38+. Esta molécula se expresa en linfocitos B de los centros germinales que posteriormente se diferencian en células plasmáticas, por lo que aparece frecuentemente en la superficie de las células neoplásicas del MM.^{17,23}

Mecanismo de acción:

Diversos estudios sugieren que daratumumab inhibe el crecimiento *in vivo* y puede inducir lisis de células tumorales mediante CMC, ADCC y fagocitosis celular dependiente de anticuerpos en neoplasias malignas que expresan la proteína CD38.²³

Indicaciones:

- MM: indicado para pacientes adultos de nuevo diagnóstico (candidatos o no a un TPH-autólogo) en combinación con otros agentes citotóxicos. En monoterapia se indica para pacientes en recaída y refractarios, tratados previamente con un inhibidor del proteasoma y un agente inmunomodulador y que hayan presentado progresión de la enfermedad en el último tratamiento.²³

- ✓ **Epratuzumab:** anticuerpo humanizado dirigido contra la proteína transmembrana CD22 exclusiva de células B. Es un fármaco que se encuentra en estudio para el tratamiento de ciertos tipos LNH y de LLA. También está en estudio para el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias.²⁴

B. INHIBIDORES DE LOS PUNTOS DE CONTROL O “CHECK-POINTS” INMUNITARIOS

Es una estrategia reciente, que consiste en potenciar la acción del propio sistema inmunitario, por lo que estos fármacos no son útiles por sí solos. Las células neoplásicas usan este mecanismo para evadir la acción del sistema inmunitario, es por ello que los puntos de control son blancos terapéuticos efectivos.^{15,17}

Los inhibidores de los puntos de control pueden estar dirigidos contra diferentes dianas:

- **Inhibidores de la proteína de muerte celular programada (PD-1).**
La PD-1 es un regulador negativo de las células T. Cuando se produce la unión de esta proteína con alguno de sus ligandos (PDL-1 y PDL-2), se frena la RI. Numerosas células neoplásicas presentan elevadas cantidades de PDL-1, de manera que evitan el ataque de las células T. Estos fármacos bloquean esta interacción, ya sea por la inhibición de la PD-1 o por la inhibición de sus ligandos.^{15,18}
 - ✓ **Nivolumab (Opdivo®):** se une a la PD-1. Está indicado en el LH en recaída o refractario, además de en otros muchos tipos de cánceres.²⁵
 - ✓ **Pembrolizumab (Keytruda®):** bloquea la PD-1. En monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con LH clásico en recaída o refractario, que no han respondido a un TPH-autólogo y a brentuximab vedotina, o que no son candidatos a trasplante. Actualmente se están desarrollando estudios para determinar su eficacia en pacientes con LMA. Por su acción estimulante del sistema inmunitario, también se indica en otros muchos tipos de cánceres.²⁶
- **Inhibidores del agente citotóxico de los linfocitos T (CTLA-4).**
Es un regulador clave de los linfocitos T, ya que bloquea las señales inhibitorias inducidas por la vía CTLA-4 y moviliza a las células T efectoras. Actualmente, los fármacos antiCTLA-4 comercializados no están indicados para hemopatías malignas. Este es el caso de **Ipilimumab (Yervoy®)**, indicado para el melanoma y el carcinoma de células renales, a menudo se asocia con nivolumab.^{18,27}
- En la actualidad numerosas moléculas implicadas en la regulación de las células T están siendo evaluadas como dianas de estos fármacos: LAG-3 (Gen-3 de activación de los linfocitos) y TIM-3 (Dominio de inmunoglobulina y mucina de células T).¹⁸

C. ANTICUERPOS MONOCLONALES CONJUGADOS

El objetivo de esta estrategia terapéutica es dirigir los agentes citotóxicos directamente a las células malignas, minimizando así la toxicidad sistémica.

- ✓ **Ibritumomab tiuxetan (Zevalin®):** AcMo murino antiCD20+ unido covalentemente a tiuxetan, que es una partícula radiactiva. Presenta una tasa de respuesta global de 76%, mayor que la de rituximab.¹⁷

Mecanismo de acción:

Este AcMo se une específicamente a los linfocitos B CD20+ y emite la radiación directamente sobre las células B neoplásicas, destruyendo así las células diana y las células vecinas. El tratamiento previo con rituximab es necesario para eliminar las células B circulantes y facilitar la acción de este fármaco.²⁸

Indicaciones:

- LNH tipo B: indicado para el tratamiento de pacientes adultos con LNH folicular CD20+ en recaída o refractarios a rituximab y como tratamiento de consolidación tras la inducción de la remisión en pacientes no tratados anteriormente.²⁸

- ✓ **Brentuximab vedotina (Adcetris®):** es un AcMo quimérico unido covalentemente con la molécula antimetabólica monometil auristatina E (MMAE) que provoca la muerte celular selectiva de las células tumorales que expresan CD30. El marcador tumoral CD30 pertenece a la superfamilia del receptor del TNF. Se identificó inicialmente en células Reed-sternberg del LH, pero también se expresa en subtipos del LNH como el linfoma anaplásico de células grandes (LACG) o el linfoma cutáneo T (LCT).^{17,29}

Indicaciones:

- LH: autorizado en monoterapia para pacientes adultos con LH CD30+ en recaída o refractario (R/R) tras TPH-autólogo o tras al menos dos líneas de quimioterapia previa o para pacientes con un riesgo elevado de recaída tras TPH-autólogo.²⁹
- LNH: tratamiento de LACG CD30+ sistémico R/R y LCT CD30+ tras, al menos, un tratamiento sistémico.²⁹
- ✓ **Inotuzimab ozogamicina (Besponsa®)**: es un conjugado de anticuerpo-fármaco compuesto por un AcMo humanizado antiCD22 unido covalentemente al antibiótico antitumoral calicheamicina. La proteína CD22 es exclusiva de las células B.³⁰
Mecanismo de acción:
Internalización del complejo inotuzimab ozogamicina-CD22 y toxicidad por calicheamicina, que provoca la interrupción del ciclo celular y la apoptosis.³⁰
Indicaciones:
- LLA: indicado en monoterapia para el tratamiento en adultos con LLA recidivante o refractaria. Los pacientes con cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) R/R deben tener fracaso terapéutico con al menos un inhibidor de la tirosina-quinasa.³⁰
- ✓ **Polatuzumab vedotina (Polivy®)**: conjugado de Ac-fármaco, compuesto por el AcMo unido de forma covalente a MMAE. El AcMo tiene gran afinidad y selectividad por CD79b, un componente de la superficie celular del receptor de linfocitos B que se expresa en más del 95% de los linfomas B difusos de células grandes (LBDCG).³¹
Mecanismo de acción:
Este fármaco suministra un potente agente antimetabólico de forma preferente a los linfocitos B. Tras la unión a CD79b, polatuzumab vedotina se internaliza rápidamente y se libera el MMAE, inhibiendo la división celular e induciendo la apoptosis.³¹
Indicaciones:
LNH tipo B: está indicado en combinación con bendamustina y rituximab para el tratamiento de pacientes adultos con LBDCG R/R que no sean candidatos a un TPH.³¹
- ✓ **Gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg®)**: es un conjugado anticuerpo-fármaco compuesto por un AcMo humanizado antiCD33 unido covalentemente al antibiótico antitumoral calicheamicina. El marcador CD33 se expresa en células mieloides normales y leucémicas y está presente en el 80% de las células leucémicas de LMA.³²
Mecanismo de acción:
El AcMo no es citotóxico por sí mismo, sino que el fármaco actúa como quimioterapia inmunodirigida a la célula diana leucémica. Se internaliza el complejo y la calicheamicina media su acción tóxica.³²
Indicaciones:
- LMA: autorizado en combinación con daunorubicina y citarabina para el tratamiento de pacientes a partir de los 15 años de edad con LMA CD-33+ *de novo* no tratada previamente, excepto la leucemia promielocítica aguda.³²

D. ANTICUERPOS MONOCLONALES BIESPECÍFICOS

Esta estrategia alcanza un efecto terapéutico mejorado, ya que pone en contacto a las células neoplásicas con las células inmunológicas.

- ✓ **Blinatumumab (Blinicyto®)**: AcMo con doble especificidad diseñado para unirse específicamente a CD19, que es un marcador común en las neoplasias de estirpe B, y a CD3, que forma parte del receptor de células T (TCR). Este fármaco es capaz de negativizar la EMR hasta el 80% de pacientes en primera o segunda recaída y es un excelente tratamiento puente previo al trasplante.^{17,33}

Mecanismo de acción:

Este fármaco actúa como mediador en la formación de una sinapsis citolítica entre las células T y las células tumorales, liberando enzimas proteolíticas para destruir tanto a las células diana proliferantes como en reposo. Blinatumomab se asocia con la liberación de proteínas citolíticas y citoquinas inflamatorias, y la proliferación de células T, y tiene como resultado final la eliminación de las células CD19+.³³

Indicaciones:

- LLA: está indicado en adultos en monoterapia para el tratamiento de LLA de precursores B con cromosoma Filadelfia negativo, CD19+ y en situación refractaria o en recaída o en 1ª o 2ª remisión completa y con EMR igual o superior al 0,1%. También está indicado en monoterapia en pacientes pediátricos que presentan la misma enfermedad en situación refractaria o en recaída tras haber recibido al menos dos tratamientos anteriores o en recaída tras haber recibido un TPH-alogénico.³³

En definitiva, los AcMo han supuesto una revolución terapéutica en el campo de las hemopatías malignas, ya que han incrementado el tiempo libre de progresión, la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes.¹⁷ Es por ello que se trata de una de las terapias oncohematológicas con mayor número de fármacos autorizados para estas indicaciones en la última década.³⁴ Sin embargo, aún es necesario probar estos fármacos en fases más iniciales de las neoplasias, para poder incorporarlos a los esquemas de tratamiento de los estadios más precoces.

5.2.2 TERAPIA DE CÉLULAS T CON RECEPTOR DE ANTÍGENO QUIMÉRICO

La terapia de células T con receptor de antígeno quimérico o terapia CAR-T, es el producto resultante de la combinación de terapia génica e inmunoterapia celular adoptiva.³⁵

La inmunoterapia celular adoptiva pretende potenciar la acción del sistema inmunitario mediante la extracción de células T de la sangre o tejido tumoral del paciente, su posterior modificación y replicación en el laboratorio y final administración al paciente.³⁶

La terapia CAR-T es una técnica de ingeniería genética en la que la modificación génica tiene como objetivo la expresión de receptores antigénicos quiméricos (CAR) por parte de los linfocitos T. Para ello se lleva a cabo la adición de material genético mediante un vector viral. Esta técnica no solo dirige la actividad del linfocito T a un antígeno concreto, sino que asegura su activación, ya que incluye en su construcción las señales de activación y coestimulación.³⁷ Es decir, la estructura del CAR consiste en un dominio extracelular que está formado por un fragmento variable de cadena simple proveniente de un AcMo y que reconoce específicamente a un antígeno tumoral y un dominio intracitoplasmático que transmite la señal de reconocimiento y activa la respuesta de las células T.³⁸

La investigación e innovación de las estructuras de los linfocitos CAR-T se centra en el diseño del dominio intracelular, se han desarrollado tres generaciones de linfocitos T-CAR, que se distinguen entre sí por la estructura de este dominio. La primera generación solo comprendía la subunidad de transducción de señales ζ del complejo CD3 del receptor de células T. La segunda generación incorpora un dominio coestimulador (CD28 o CD137) además del CD3 ζ y la tercera generación incorpora dos señales coestimuladoras. Los CAR-T de segunda y tercera generación proporcionan una mejor proliferación, citotoxicidad y persistencia *in vivo* que los linfocitos CAR-T de primera generación.^{38,39}

Actualmente, los CAR están dirigidos a TAA con expresión en la membrana celular. Este es el caso de los dos únicos fármacos que poseen autorización de comercialización: *Tisagenlecleucel* y *Axicabtagén ciloleucel*. Se trata de fármacos CAR-T de segunda generación anti CD19, por lo que identifican y eliminan las células de la estirpe B.³⁵

✓ ***Tisagenlecleucel (Kymriah®)***:

Mecanismo de acción:

El CAR reconoce al CD19 y al CD3, crítico para iniciar la actividad antitumoral. Tras la unión a las células objetivo, el CAR transmite una señal que favorece la expansión de las células T y la persistencia de *tisagenlecleucel*.⁴⁰

Indicaciones:

- LLA juvenil: indicado en pacientes pediátricos y adultos jóvenes de hasta 25 años de edad con LLA de células B refractaria, en recaída post-trasplante o en segunda o posterior recaída.⁴⁰
- LBDCG: indicado en pacientes adultos en recaída o refractario tras dos o más líneas de tratamiento sistémico.⁴⁰

✓ ***Axicabtagén ciloleucel (Yescarta®)***:

Mecanismo de acción:

Activación de las células T y secreción de citoquinas y quimioquinas inflamatorias, que provocan la apoptosis y necrosis de las células diana que expresan CD19.⁴¹

Indicaciones:

- LBDCG: está indicado para pacientes adultos refractarios o en recaída.
- Linfoma B primario mediastínico de células grandes (LBPM): indicado para el tratamiento de LBPM después de dos o más líneas de tratamiento sistémico.⁴¹

El procedimiento de la terapia CAR-T es complejo, ya que en primer lugar se extraen las células T del paciente por leucoféresis y a continuación se lleva a cabo un laborioso trabajo de laboratorio: selección del fragmento variable de un AcMo que determinará la especificidad del CAR, síntesis de las secuencias genéticas que deben incorporar las células T, expansión en un cultivo celular de los linfocitos T que hayan expresado el CAR, etc. Asimismo, es importante llevar a cabo una linfodepleción del huésped previa a la infusión de los linfocitos T-CAR, ya que se ha comprobado que la liberación de citoquinas y estimulación de la proliferación que se consigue mediante quimioterapia de acondicionamiento potencian la supervivencia de los linfocitos T-CAR en el organismo.³⁸

Esta terapia permite cambiar la especificidad del receptor T y ampliar el repertorio de TAA con expresión en la membrana celular que pueden reconocer los linfocitos,³⁸ aunque los antígenos tumorales específicos (TSA) siguen siendo un desafío, ya que no se ha conseguido dirigir los CAR contra ellos debido a su carácter intracelular y su variabilidad interindividual.³⁵ El tratamiento con linfocitos CAR-T, también presenta la ventaja de que el reconocimiento del antígeno no depende de la presentación por medio del HLA (antígeno leucocitario humano), por lo que se evita que las células neoplásicas escapen de la inmunodetección al disminuir la expresión de HLA y desaparecen los problemas de incompatibilidad de HLA.³⁸ Sin embargo, este tratamiento puede presentar algunos efectos secundarios graves como consecuencia de la fuerte y rápida activación de los linfocitos CAR-T y la liberación masiva de citocinas. El síndrome de liberación de citocinas (CRS) es el efecto no deseado más frecuente de todos, seguido de la aplasia de células B y del síndrome de lisis tumoral. Todos estos efectos adversos son clínicamente manejables mediante la administración de inmunosupresores, la infusión de

gammaglobulinas y soporte hemodinámico respectivamente. Otros efectos secundarios incluyen neurotoxicidad y anafilaxia.^{39,42}

En definitiva, a pesar de los resultados alentadores que se están consiguiendo con la terapia CAR-T, es necesario seguir investigando para mejorar su eficacia y especificidad. Es por ello que se ha planteado la búsqueda de nuevas dianas o la combinación de la terapia CAR-T con agentes inmunomoduladores que incrementen su actividad citotóxica.³⁵ Algunas de las líneas de investigación actuales buscan implementar blancos múltiples, que permitan diferenciar mejor entre células normales y neoplásicas. Esto consistiría en el desarrollo de CAR-T duales o biespecíficos que contengan dos CAR de diferente especificidad, uno que reconozca a CD3 ζ y otro que incorpore las señales coestimuladoras, de manera que la respuesta total solamente se de cuando se reconocen ambos antígenos en las células malignas. Alternativamente, se puede emplear un CAR que incluya las señales coestimuladoras y que induzca la respuesta completa junto con otro CAR represor que únicamente se active en presencia de antígenos expresados en células normales, de tal manera que si se produce el doble reconocimiento se inhiba la respuesta del linfocito T-CAR. Otro enfoque consiste en introducir genes “suicidas” en los linfocitos T-CAR para poder destruirlos en caso de reacciones adversas graves.³⁸

La terapia CAR-T ya cuenta con una base consolidada, dado el éxito obtenido en neoplasias hematológicas de la estirpe B; los estudios clínicos han mostrado resultados excelentes en pacientes con LLA B y LNH B en situación de refractariedad o tras múltiples líneas de tratamiento. Estos resultados han promovido el desarrollo de CAR para otras neoplasias hematológicas como el MM en el que diversos estudios han demostrado que el antígeno de maduración de las células B (BCMA) es una excelente diana terapéutica, obteniéndose una elevada tasa de respuesta en pacientes en recidiva tras múltiples líneas de tratamiento.⁴³ Sin embargo, los resultados obtenidos en neoplasias mieloides, de estirpe T y tumores sólidos son todavía muy limitados.³⁵ Para el tratamiento de leucemias y linfomas de linfocitos T se está investigando la utilización de células NK para la construcción de un CAR dirigido contra CD5; antígeno altamente expresado en células T neoplásicas, pero no en células NK. Este descubrimiento podría llegar a ser una nueva forma de tratamiento viable para este tipo de neoplasias.³⁹ Actualmente hay muchos ensayos en fase preclínica en marcha que aportarán más información sobre toxicidad y eficacia de la técnica CAR-T en diferentes tipos de hemopatías malignas.

5.2.3 OTRAS TERAPIAS ANTINEOPLÁSICAS

La complejidad propia de las neoplasias hematológicas hace que cada vez más, se use un amplio repertorio de fármacos que presentan mecanismos de acción muy diversos, para abordar las patologías de forma más global.

INHIBIDORES DE LA TIROSINA-QUINASA

Las tirosinas quinasas son enzimas que llevan a cabo la fosforilación de diversos sustratos. Suelen formar parte del dominio intracelular de muchos receptores de membrana, de manera que participan en la activación de importantes vías de señalización celular. Determinadas neoplasias poseen una intensa actividad tirosina-quinasa, por lo que impedir su acción ayuda a evitar la multiplicación de las células malignas.^{44,45}

Los inhibidores de la tirosina-quinasa (ITQ) son una serie de moléculas dirigidas a bloquear este tipo de receptores que han supuesto una revolución en el tratamiento de la LMC. Esta enfermedad está asociada a la translocación recíproca t(9,22), que da lugar a un cromosoma 22 anormalmente corto conocido como cromosoma filadelfia (Ph+). Así, se genera un gen quimérico (bcr-abl) que se traduce en una proteína BCR-ABL que posee actividad tirosina-quinasa de forma constitutiva. El conocimiento estructural y funcional de esta proteína permitió el desarrollo de moléculas capaces de inhibir selectivamente su actividad quinasa.

Imatinib fue el primer fármaco capaz de inhibir competitivamente el sitio de unión del ATP y bloquear selectivamente la proteína BCR-ABL. Sin embargo, con el tiempo se detectaron resistencias a imatinib causadas por la presencia de mutaciones que afectan a los puntos de contacto del fármaco y el dominio quinasa, así como por la sobreexpresión de BCR-ABL y de transportadores de la familia ABC que disminuyen los niveles intracelulares de fármaco. Los inconvenientes asociados a la resistencia a imatinib, aceleraron el desarrollo de ITQ de segunda generación como **dasatinib**, **nilotinib** o **bosutinib** que son fármacos más potentes y capaces de actuar sobre muchas de las mutaciones causantes de las resistencias. **Ponatinib** fue el primer ITQ efectivo contra la mutación T315I, que es una de las que confiere mayores niveles de resistencia a imatinib. Estos cinco ITQ son, por tanto, fármacos capaces de inducir respuesta hematológica, citogenética y molecular que constituyen el tratamiento de primera línea en pacientes con LMC Ph+ que se encuentran en diferentes fases de la enfermedad. También están indicados en combinación en pacientes con LLA Ph+. Sin embargo, todos ellos comparten el sitio de unión a la proteína, por lo que las resistencias provocadas por las complejas mutaciones del dominio quinasa siguen siendo un problema sin resolver. **Asciminib** ha surgido como un novedoso inhibidor alostérico específico de la proteína BCR-ABL, dirigido contra el grupo miristoilo de ABL1, por lo que, al unirse a un sitio de acción diferente, es efectivo frente a las clonas resistentes a los ITQ competitivos del ATP. La combinación de asciminib con los ITQ ya existentes, permitiría llevar a cabo una inhibición dual de la quinasa ABL. Se trata, por tanto, de un fármaco prometedor que ha demostrado eficacia en estudios de fase I, tanto en monoterapia como en combinación, en pacientes multirresistentes o intolerantes a estos ITQ. Asimismo, están en desarrollo una serie de inhibidores competitivos del ATP que serían activos incluso en presencia de mutaciones resistentes, por lo que están destinados a convertirse en la tercera generación de ITQ.^{45,46}

AGENTES INMUNOMODULADORES

Los fármacos inmunomoduladores se han propuesto como fármacos potencialmente activos, ya que en muchas neoplasias se ha observado un microambiente de citoquinas que prolonga la supervivencia de las células malignas y que favorece la resistencia a los tratamientos. Los mecanismos de acción por los que actúan no se conocen con claridad.⁴⁷

Tras el cese de su uso por los graves efectos teratogénicos, la **talidomida** se reincorporó a la clínica como fármaco eficaz para el tratamiento del MM, basándose en su potencial efecto antiangiogénico e inmunomodulador y supuso una mejora en los resultados de supervivencia y progresión de la enfermedad. Sobre esta base, se desarrollaron análogos estructurales y funcionales, denominados inmunomoduladores (IMiDs), con el fin de obtener moléculas más efectivas y con un perfil de toxicidad más favorable. La **lenalidomida** presenta propiedades antineoplásicas, antiangiogénicas e inmunomoduladoras y hay evidencias de su uso en diferentes patologías hematológicas como la LLC, el MM, la mielofibrosis primaria o los SMD. La actividad antitumoral de estos fármacos responde a varios mecanismos, incluyendo la disminución de la producción de citoquinas y de factores de crecimiento, la inducción de genes

supresores de tumores y la inducción de apoptosis. Además, poseen sinergismos con otros agentes, por lo que se usan en combinación. Sin embargo, pueden causar efectos secundarios graves: recuento bajo de células sanguíneas, neuropatía y riesgo aumentado de coágulos sanguíneos.^{47,48}

MODULADORES EPIGENÉTICOS

La epigenética es un sistema de regulación que controla la expresión de los genes, sin afectar a la secuencia del ADN. Las variaciones epigenéticas desempeñan un papel patogénico importante en muchas enfermedades y, a diferencia de los cambios genéticos, son frecuentemente reversibles. Es por ello que la mejor comprensión de los procesos epigenéticos subyacentes a las neoplasias hematológicas permiten desarrollar tratamientos dirigidos mediante inhibidores específicos de las enzimas que interaccionan con las histonas y son las responsables de las modificaciones epigenéticas. Este es el caso de los agentes hipometilantes (HMA) como la **azacitidina**, la **decitabina** o la **guadecitabina** que invierten la hipermetilación aberrante del ADN y restauran la expresión de genes supresores de tumores y tienen utilidad clínica en la LMA y los SMD. Los inhibidores de las histonas desacetilasas (HDAC) incrementan la acetilación de las histonas promoviendo la transcripción de genes que median la diferenciación celular, la regulación del ciclo celular y la apoptosis. Aunque **vorinostat** y **entinostat** obtuvieron resultados decepcionantes en monoterapia para el tratamiento de la LMA, queda por demostrar si los nuevos fármacos de este tipo como **pracinostat** o **belinostat** brindan algún beneficio terapéutico en combinación con los HMA. Asimismo, los inhibidores de isocitrato deshidrogenasa (IDH) como **enasidenib** o **ivosidenib** restablecen un perfil adecuado de metilación e inducen la diferenciación de los mieloblastos, por lo que han demostrado eficacia clínica en el tratamiento de la LMA. La combinación de inhibidores de IDH y HMA parece ser una estrategia terapéutica prometedora.⁴⁹

VACUNAS TERAPÉUTICAS

Las vacunas terapéuticas son un tipo de inmunoterapia celular activa específica que pretenden estimular o potenciar en el huésped una respuesta inmunitaria contra los antígenos tumorales para poder destruir así las células neoplásicas. El concepto de estas vacunas difiere mucho del de las vacunas preventivas contra agentes infecciosos, en las que se desencadena una sencilla respuesta de anticuerpos. Este tipo de respuesta es insuficiente para destruir las células cancerosas, por lo que para lograr el objetivo propuesto es necesario estimular, a la vez, la respuesta de los linfocitos T CD4+ y CD8+.^{8,50} Existen tres estrategias diferentes para obtener vacunas terapéuticas:⁵⁰

- Vacuna de células enteras: consiste en extraer células tumorales de un paciente y dañarlas irreversiblemente (irradiación) para posteriormente reinyectarlas en el enfermo, ofreciendo numerosos objetivos a los que atacar y activando al sistema inmunitario.

- Vacuna peptídica: se administran antígenos tumorales que incitan la respuesta inmunitaria. La manipulación y síntesis de estos péptidos es más fácil, por lo que esta estrategia resultaría más barata que las basadas en el uso de células.

- Vacunas con células dendríticas: se extraen células dendríticas del paciente y se incuban con antígeno procedentes de la neoplasia para activarlas. Estas células se replican *ex vivo* y se reinyectan en el paciente, desencadenando una potente respuesta de los linfocitos T. Actualmente, ya existe una vacuna aprobada por la FDA para el tratamiento del cáncer de próstata diseñada mediante esta estrategia.

6. CONCLUSIONES

1ª.- En las últimas décadas se ha conseguido incrementar la supervivencia global de las neoplasias hematológicas, gracias al mejor conocimiento y entendimiento de la biología de la enfermedad. En lo que respecta a las técnicas diagnósticas, los estudios moleculares han obtenido una importancia espectacular puesto que permiten conocer el perfil molecular de la enfermedad y han permitido el desarrollo de estrategias como la biopsia líquida, que puede realizar diagnósticos precoces y precisos y es un prometedor método en la búsqueda de alteraciones genéticas potencialmente tratables o dirigibles. Las técnicas terapéuticas se basan fundamentalmente en la inmunoterapia, es decir en el uso de agentes biológicos como fármacos dirigidos específicamente contra alteraciones patogénicas o vías de señalización propias de la enfermedad, reforzando así al sistema inmunitario.

2ª.- La biopsia líquida es una alternativa diagnóstica eficaz para la estratificación molecular de las neoplasias, que refleja la heterogeneidad genómica intrapaciente y permite llevar a cabo la monitorización de la enfermedad.

Los tratamientos inmunoterapéuticos presentan la ventaja de ser terapias más específicas y menos tóxicas. La disminución de aparición de efectos adversos supone un importante incremento en la calidad de vida de los pacientes.

3ª.- Los factores que limitan la implantación de la biopsia líquida en la rutina clínica son la complejidad técnica, así como la falta de estandarización y validación técnica y clínica de la metodología. Es decir, es necesario estandarizar los procedimientos preanalíticos y analíticos para garantizar la reproducibilidad de la técnica e implementar comités multidisciplinares de evaluación de las alteraciones moleculares para favorecer las decisiones terapéuticas. Además, esta técnica requiere métodos analíticos extremadamente sensibles, personal especializado y laboratorios equipados con una tecnología muy costosa.

En lo referente a la terapéutica, la mayoría de los fármacos aún requieren de ensayos clínicos que aporten más datos de seguridad y eficacia, especialmente en fases tempranas de la enfermedad, para poder incluir estas terapias en los esquemas de tratamiento de las neoplasias. Además, se trata de fármacos con un elevado coste, por lo que, es necesaria la colaboración entre la industria farmacéutica y las autoridades sanitarias para que todos los pacientes se puedan beneficiar de ellos.

4ª.- El futuro de la oncohematología pasa por la medicina personalizada, es decir, persigue estratificar el riesgo en cada paciente mediante marcadores clínicos, inmunofenotípicos y moleculares y desarrollar programas pronósticos de cada enfermedad, individualizando así el tipo de tratamiento y la intensidad del mismo.

Entre las terapias más prometedoras podemos destacar el tratamiento con inhibidores de los puntos de control inmunitarios y anticuerpos monoclonales biespecíficos, la terapia CAR-T y la nueva generación de inhibidores de la tirosina-quinasa.

Es fundamental desarrollar combinaciones de tratamientos efectivas y complementarias que incrementen la supervivencia global de los pacientes, a la vez que les permitan tener una calidad de vida aceptable.

7. BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Documentos Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. Informe Avances en Cáncer Hematológico. Actualización 2020. [Internet] [cited 2020 Mar 26]. Disponible en: https://www.sehh.es/images/stories/recursos/2020/01/publicaciones/docs/02/pdf/AVANCES-EN-CANCER-HEMATOLOGICO_2020.pdf
- ² Recursos para pacientes de la SEHH [Internet]. [cited 2020 Mar 31]. Disponible en: <http://www.sehh.es/images/stories/recursos/2016/pacientes/CANCER-HEMATOLOGICO-SEHH.PDF>
- ³ Diagnóstico de cáncer - Hematología y oncología - Manual MSD versión para profesionales [Internet]. [cited 2020 Apr 1]. Disponible en: <https://www.msmanuals.com/es/professional/hematología-y-oncología/generalidades-sobre-el-cáncer/diagnóstico-de-cáncer>
- ⁴ Cómo Detectar la Leucemia: Todas las Pruebas de Diagnóstico | AECC [Internet]. [cited 2020 Mar 31]. Disponible en: <https://www.aecc.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/leucemias/diagnostico>
- ⁵ J.M. Moraleda Jiménez. Pregrado de Hematología. 4ª edición. Madrid: Luzán 5; 2017. Libros Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia [Internet]. [cited 2020 Apr 1]. Disponible en: <https://www.sehh.es/publicaciones/libros-sehh>
- ⁶ FS31S Pruebas moleculares y el tratamiento del cáncer | página 1. Leukemia & Lymphoma Society. [Internet]. 2018 [cited 2020 Mar 31]. Disponible en: https://www.lls.org/sites/default/files/National/USA/Pdf/Publications/FS31S_Cancer_Molecular_Profiling_Spanish.pdf
- ⁷ Definición de biopsia líquida - Diccionario de cáncer - National Cancer Institute [Internet]. [cited 2020 Apr 3]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario/def/biopsia-liquida>
- ⁸ Inogés S., Rodríguez Calvillo M., López Díaz de Cerio A., Zabalegui N., Melero I., Sánchez Ibarrola A. et al. Inmunoterapia activa en el tratamiento de neoplasias hematológicas. Anales Sis San Navarra [Internet]. 2004 Abr. 27(1): 45-62.
- ⁹ Rosa Ayala. ADN tumoral libre circulante en leucemia. LXI Congreso Nacional SEHH-XXXV Congreso Nacional SETH. Ponencias. Valencia 2019. [Internet]. [cited 2020 Apr 14]. Disponible en: <https://www.sehh.es/images/stories/recursos/2020/01/17/libro-de-ponencias-sehh-valencia-2019.pdf>
- ¹⁰ Beatriz Bellosillo. Importancia del estudio del ADN libre circulante en el diagnóstico de los tumores hematológicos. LXI Congreso Nacional SEHH-XXXV Congreso Nacional SETH. Ponencias. Valencia 2019. [Internet]. [cited 2020 Apr 14]. Disponible en: <https://www.sehh.es/images/stories/recursos/2020/01/17/libro-de-ponencias-sehh-valencia-2019.pdf>
- ¹¹ Remon, J., García-Campelo, R., de Álava, E. et al. Liquid biopsy in oncology: a consensus statement of the Spanish Society of Pathology and the Spanish Society of Medical Oncology. *Clin Transl Oncol* (2019).
- ¹² Marcos González Díaz. Estudio de la enfermedad mínima residual en hemopatías malignas. Métodos y aplicaciones. LXI Congreso Nacional SEHH. XXXII Lección Conmemorativa Antonio Raichs. Valencia 2019. [Internet]. [cited 2020 Apr 14]. Disponible en: <https://www.sehh.es/images/stories/recursos/2020/01/17/libro-de-ponencias-sehh-valencia-2019.pdf>
- ¹³ Suzanne Trudel, Trevor J. Pugh. Circulating tumor DNA in diagnostic hematology: "case study" of multiple mieloma. LXI Congreso Nacional SEHH-XXXV Congreso Nacional SETH. Ponencias. Valencia 2019. [Internet]. [cited 2020 Apr 14]. Disponible en: <https://www.sehh.es/images/stories/recursos/2020/01/17/libro-de-ponencias-sehh-valencia-2019.pdf>
- ¹⁴ Liu MC, Oxnard GR et al. Sensitive and specific multi-cancer detection and localization using methylation signatures in cell-free DNA. *Ann Oncol*. 2020. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.02.011>
- ¹⁵ Anticuerpos monoclonales y sus efectos secundarios. American Cancer Society [Internet]. [cited 2020 May 3]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/tratamiento/tratamientos-y-efectos-secundarios/tipos-de-tratamiento/inmunoterapia/anticuerpos-monoclonales.html>
- ¹⁶ Mariano Provencio. Grupo clínico de biomarcadores en oncología. Biomarcadores moleculares y genómica en los linfomas. Oncobyg. Instituto Roche [Internet]. [cited 2020 May 7]. Disponible en: https://www.institutoroche.es/static/oncobyg/files/info_linfomas.pdf
- ¹⁷ Colunga-Pedraza PR, Colunga-Pedraza JE, Lozano-Morales RE, et al. Anticuerpos monoclonales en neoplasias hematológicas. *Rev Hematol Mex*. 2017;18(1):16-25. <https://doi.org/10.1016/j.exphem.2017.07.003>
- ¹⁸ Sara Charmsaz, Andrew M. Scott, Andrew W. Boyd. Targeted therapies in hematological malignancies using therapeutic monoclonal antibodies against Eph family receptors. *Experimental Hematology*. 2017; 54:31-39.
- ¹⁹ FICHA TÉCNICA RIXATHON 500 MG CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION [Internet]. [cited 2020 May 9]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171185003/FT_1171185003.html#5-propiedades-farmacol-gicas
- ²⁰ FICHA TÉCNICA ARZERRA 1.000 mg CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION [Internet]. [cited 2020 May 9]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/10625003/FT_10625003.html
- ²¹ Informe de Posicionamiento Terapéutico de obinutuzumab (Gazyvaro®) en segunda línea de linfoma folicular. [Internet]. [cited 2020 May 9]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-obinutuzumab-Gazyvaro-LF-2L.pdf>
- ²² FICHA TÉCNICA Eplciti 400mg polvo para concentrado para solución para perfusión [Internet]. [cited 2020 May 18]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1161088002/FT_1161088002.html#5-propiedades-farmacol-gicas
- ²³ ANEXO I FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO (DARZALEX®). [Internet]. [cited 2020 May 9]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1161101001/FT_1161101001.pdf
- ²⁴ Definición de epratuzumab - Diccionario de cáncer - National Cancer Institute [Internet]. [cited 2020 May 9]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario/def/epratuzumab>

- ²⁵ Definición de nivolumab - Diccionario de cáncer - National Cancer Institute [Internet]. [cited 2020 May 9]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario/def/nivolumab>
- ²⁶ FICHA TECNICA KEYTRUDA 50mg polvo para concentrado para solucion para perfusion [Internet]. [cited 2020 May 9]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151024001/FT_1151024001.html
- ²⁷ ANEXO I FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO (YERVOY®). [Internet]. [cited 2020 May 9]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yervoy-epar-product-information_es.pdf
- ²⁸ ANEXO I FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO (ZEVALIN®). [Internet]. [cited 2020 May 9]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/03264001/FT_03264001.pdf
- ²⁹ Informe de Posicionamiento Terapéutico de Brentuximab Vedotina (Adcetris®) en el tratamiento de pacientes adultos con linfoma T cutáneo CD30+ que requiere tratamiento sistémico. [Internet]. [cited 2020 May 9]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-brentuximab-vedotina-Adcetris-linfoma-T-cutaneo.pdf?x17133>
- ³⁰ FICHA TECNICA BESPONSA POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION [Internet]. [cited 2020 May 13] Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171200001/FT_1171200001.html#1-nombre-del-medicamento
- ³¹ ANEXO I RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO (POLIVY®) [Internet]. [cited 2020 May 13]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/p/1191388001/P_1191388001.pdf
- ³² Informe de Posicionamiento Terapéutico de gemtuzumab ozogamicina (Mylotarg®) en el tratamiento de pacientes con leucemia mieloide aguda de novo que exprese CD33 previamente no tratados. [Internet]. [cited 2020 May 13]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-gemtuzumab-ozogamicina-Mylotarg-LMA.pdf?x17133>
- ³³ ANEXO I FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO (BLYNCITO®). [Internet]. [cited 2020 May 13]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/p/1151047001/P_1151047001.pdf
- ³⁴ Umbreen Hafeez, Hui K Gan and Andrew M Scott. Monoclonal antibodies as immunomodulatory therapy against cancer and autoimmune diseases. Current Opinion in Pharmacology 2018, 41:114–121.
- ³⁵ Manel Juan Otero. Mejora continua en la construcción de un CAR. LXI Congreso Nacional SEHH-XXXV Congreso Nacional SETH. Programa Educativa. Valencia 2019. [Internet] [cited 2020 Apr 8]. Disponible en: <https://www.sehh.es/images/stories/recursos/2020/01/17/programa-educacional-congreso-sehh-seth-2019.pdf>
- ³⁶ Definición de inmunoterapia celular adoptiva - Diccionario de cáncer - National Cancer Institute [Internet]. [cited 2020 Apr 8]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario/def/inmunoterapia-celular-adoptiva>
- ³⁷ Miguel Blanquer, José M. Moraleda. La célula como agente terapéutico: más allá del trasplante hematopoyético. LXI Congreso Nacional SEHH-XXXV. Programa Educativa. Valencia 2019. [Internet] [cited 2020 Apr 8]. Disponible en: <https://www.sehh.es/images/stories/recursos/2020/01/17/programa-educacional-congreso-sehh-seth-2019.pdf>
- ³⁸ Diego Molina-Leiva, Mariana Amador-Araya. Linfocitos T con receptor de antígeno quimérico. Rev. Colegio de Microb. Quim. Clin. de Costa Rica, Vol 25, N.º 1, enero – abril 2019.
- ³⁹ Lina María Martínez-Sánchez, Luis Felipe Álvarez-Hernández, Mariana Roldán-Isaza. Células T CAR: proeza que traspasa los avances en el tratamiento de las hemopatías malignas. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter vol.34 no.4
- ⁴⁰ FICHA TECNICA KYMRIAH 1,2 x 10e6 - 6,0 x 10e8 celulas dispersion para perfusion [Internet]. [cited 2020 May 19]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1181297001/FT_1181297001.html#5-propiedades-farmacol-gicas
- ⁴¹ ANEXO I FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO (YESCARTA) [Internet]. [cited 2020 May 19]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1181299001/FT_1181299001.pdf
- ⁴² Terapia de células CAR-T y sus efectos secundarios [Internet]. [cited 2020 May 19]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/tratamiento/tratamientos-y-efectos-secundarios/tipos-de-tratamiento/inmunoterapia/terapia-de-celulas-t.html>
- ⁴³ Javier Briones. CAR-T en mieloma múltiple. LXI Congreso Nacional SEHH-XXXV Congreso Nacional SETH. Ponencias. Valencia 2019. [Internet]. [cited 2020 Apr 14]. Disponible en: <https://www.sehh.es/images/stories/recursos/2020/01/17/libro-de-ponencias-sehh-valencia-2019.pdf>
- ⁴⁴ Definición de inhibidor de la tirosina cinasa - Diccionario de cáncer - National Cancer Institute [Internet]. [cited 2020 May 21]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario/def/inhibidor-de-la-tirosina-cinasa>
- ⁴⁵ Sócrates Avilés-Vázquez, Antonieta Chávez-González y Héctor Mayani. Inhibidores de cinasas de tirosina (ICT): la nueva revolución en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica (LMC). Gaceta Médica de México: 149:646-54. 2013.
- ⁴⁶ Michael J. Mauro. Novel tyrosine kinase inhibitors for patients with inadequate response in chronic myeloid leukemia. Curr Opin Hematol 2019, 26:119–123. Marzo 2019.
- ⁴⁷ Jiménez Lozano I., Juárez Jiménez J. C. Revisión de la evidencia de talidomida y lenalidomida en diferentes enfermedades hematológicas: leucemia linfocítica crónica, amiloidosis primaria, mielofibrosis y síndrome mielodisplásico. Farm Hosp. [Internet]. 2013 Ago [citado 2020 Mayo 24]; 37(4): 322-334. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-63432013000400008&lng=es
- ⁴⁸ Diego Fernández-Lázaro, César Ignacio Fernández-Lázaro, Alberto Caballero García, Alfredo Córdova Martínez. Agentes inmunomoduladores (IMiDs): herramientas para el tratamiento del mieloma múltiple. Rev Med Chile 2018; 146: 1444-1451.
- ⁴⁹ Rivas MM. Terapia epigenética y más allá en leucemia mieloblástica aguda. HEMATOLOGÍA, Volumen 23. Número Extraordinario XXIV Congreso Argentino de Hematología: 330-336, Octubre 2019.
- ⁵⁰ Eric von Hofe. Vacunas contra el cáncer. Investigación y ciencia; especial 36: Inmunoterapia contra el cáncer. 2018; 28-33.