



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**“TERAPIA BIOLÓGICA MEDIANTE EL USO DE
LINFOCITOS T CON RECEPTORES DE ANTÍGENOS
QUIMÉRICOS (CAR-T CELLS) PARA LA LEUCEMIA
LINFOIDE AGUDA REFRACTARIA: REVISIÓN
SISTEMÁTICA”**

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

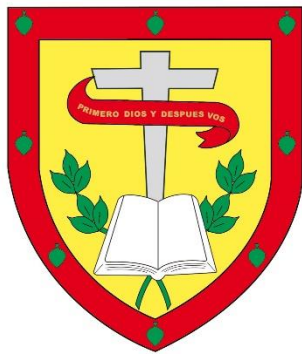
AUTOR: DAYANA LORENA MATUTE FARFÁN

DIRECTOR: ADRIAN ESTEBAN REIBAN ESPINOZA

CUENCA – ECUADOR

2024

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**“TERAPIA BIOLÓGICA MEDIANTE EL USO DE
LINFOCITOS T CON RECEPTORES DE ANTÍGENOS
QUIMÉRICOS (CAR-T CELLS) PARA LA LEUCEMIA
LINFOIDE AGUDA REFRACTARIA: REVISIÓN
SISTEMÁTICA”**

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: DAYANA LORENA MATUTE FARFÁN

DIRECTOR: ADRIÁN ESTEBAN REIBAN ESPINOZA

CUENCA - ECUADOR

2024

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

Yo **DAYANA LORENA MATUTE FARFÁN** portadora de la cédula de ciudadanía N° **0106746233**. Declaro ser el autor de la obra: **“TERAPIA BIOLÓGICA MEDIANTE EL USO DE LINFOCITOS T CON RECEPTORES DE ANTÍGENOS QUIMÉRICOS (CAR-T CELLS) PARA LA LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA REFRACTARIA: REVISIÓN SISTEMÁTICA”**, sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, 14 de octubre de 2024

DAYANA LORENA MATUTE FARFÁN

C.I. 0106746233

CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR

Certifico que el presente trabajo denominado "**TERAPIA BIOLÓGICA MEDIANTE EL USO DE LINFOCITOS T CON RECEPTORES DE ANTÍGENOS QUIMÉRICOS (CAR-T CELLS) PARA LA LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA REFRACTARIA: REVISIÓN SISTEMÁTICA**" realizado por **MATUTE FARFÁN, DAYANA LORENA** con documento de identidad No. **0106746233**, previo a la obtención del título profesional de Médico, ha sido asesorado, supervisado y desarrollado bajo mi tutoría en todo su proceso, cumpliendo con la reglamentación pertinente que exige la Universidad Católica de Cuenca y los requisitos que determina la investigación científica.

Cuenca, 14 de octubre de 2024

Dr. Adrián Esteban Reiban Espinoza

DIRECTOR

DEDICATORIA

El esfuerzo plasmado en este artículo está dedicado a:

Mi amada familia, mis padres Carlos y Estela quienes con arduo trabajo, sudor y lágrimas se han esforzado día a día, permitiéndome llegar a este punto de mi vida, por ser mi ejemplo de perseverancia y valentía, por enseñarme afrontar las adversidades con la cara en alto y no tener miedo en decir la verdad.

Mis hermanas Mayra y Jessica, pues siempre expresan el cariño y orgullo que sienten hacia mi persona, además de nunca permitirme decir “no puedo”.

Mi adorada Petunia por su calurosa compañía durante estos cinco años de mi carrera en todas mis noches de desvelo.

Por último, mis queridos Lorenzos que hicieron de la universidad la mejor etapa de mi vida y me regalaron los recuerdos más hermosos.

AGRADECIMIENTO

Gracias a mi Alma mater Universidad Católica de Cuenca por acogerme, guiarme y convertirme en profesional en la carrera que me apasiona, a cada uno de los docentes que como a niña pequeña supieron brindarme sus enseñanzas.

Gracias a mi mejor amigo y hermano Edwin Ocampos, pues ha sido mi mano derecha en estos cinco años, siempre he contado con su apoyo y amistad incondicional, me ha limpiado las lágrimas y sinceramente no creo que lo hubiera logrado sin él.

Finalmente, pero no menos importante, quiero expresar el más sincero agradecimiento a mi yo de diecisiete años; si las circunstancias de nuestra vida hubiesen sido diferentes no estaríamos aquí, gracias por no estancarte, estoy tan orgullosa de lo que hemos logrado y de lo que lograremos a futuro.

1. RESUMEN

Introducción: La leucemia linfocítica aguda refractaria es un tipo de cáncer hematológico donde existe una sobreproducción de linfocitos B o T a pesar de haber recibido el tratamiento de primera línea. Debido a que los pacientes no suelen sobrevivir a la recaída, se ha indagado tratamientos modernos hacia nuevas dianas, uno de ellos, la terapia biológica mediante el uso de linfocitos T con receptores de antígenos quiméricos.

Objetivo: Analizar la eficacia y describir los efectos adversos del uso de la terapia biológica de células T con receptores de antígenos quiméricos para el tratamiento de la leucemia linfocítica aguda refractaria.

Metodología: Se realizó una revisión sistemática en el idioma inglés, en bases de datos como Scopus, PubMed, Web of Science y Cochrane, de ensayos clínicos publicados en los últimos 5 años, que involucraba pacientes con leucemia linfocítica aguda refractaria. La estrategia de búsqueda se dio utilizando términos MeSH mediante la ecuación “Biological therapy” AND “T-Lymphocytes” AND “Receptors Chimeric antigen” AND “Refractory” NOT “Multiple mieloma” NOT “Lymphoma” y se evaluó la calidad de la información con la herramienta Newcastle Ottawa Scale.

Resultados: Se incluyeron 6 ensayos clínicos, dando un total de 127 pacientes estudiados. De los 6 estudios ejecutados, 3 de ellos dieron resultados negativos para enfermedad mínima residual, mientras que en los estudios restantes los pacientes se encontraron en remisión completa con recuperación hematológica incompleta. El efecto adverso más común fue el síndrome de liberación de citoquinas en un rango del 55-100%, seguido por el síndrome de neurotoxicidad asociado a células efectoras inmunitarias en un 4.3-40%.

Conclusiones y relevancia: La remisión completa de esta enfermedad en promedio fue superior al 80% con el uso de la terapia biológica con CAR-T cells. Sin embargo, los efectos secundarios que causa, pueden llegar a poner en riesgo la vida del paciente. Hace falta realizar estudios de CAR-T cells para pacientes con leucemia linfocítica aguda refractaria de estirpe T pues no se ha reflejado información en las bases de datos sobre este tema.

Palabras clave: Leucemia; Linfocitos T; Neoplasias; Receptores Quiméricos de Antígenos; Terapia Biológica.

2. ABSTRACT

Introduction: Acute Lymphoid Leukemia Refractory is a type of hematological cancer with an overproduction of B or T lymphocytes despite first-line treatment. Patients often do not survive relapse; modern treatments have been investigated for new targets, including Biological Therapy using chimeric antigen receptor T-lymphocytes.

Objective: To analyze the efficacy and describe the adverse effects of using chimeric antigen receptor T-cell biologic therapy for treating refractory acute lymphoid leukemia.

Methodology: A systematic review was performed in English, in databases such as Scopus, PubMed, Web of Science, and Cochrane, of clinical trials published in the last five years involving patients with refractory acute lymphoid leukemia. The search strategy used MeSH terms through the equation "Biological therapy" AND "T-Lymphocytes" AND "Receptors Chimeric antigen" AND "Refractory" NOT "Multiple myeloma" NOT "Lymphoma" and the quality of the information was evaluated with the New-Castle Ottawa Scale tool.

Results: Six clinical trials were included, totaling 127 patients studied. Of the six studies performed, three were negative for minimal residual disease, while in the remaining studies, patients were found to be in complete remission with incomplete hematologic recovery. The most common adverse effect was cytokine release syndrome in 55-100%, followed by immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome in 4.3-40%.

Conclusions: The complete remission of this disease averaged more than 80% biological therapy with CAR-T cells. However, the side effects caused by CAR-T cells can be life-threatening. Research of CAR-T cells for patients with refractory T-cell acute lymphoid leukemia is needed, as the databases have not provided information on this subject.

Keywords: Biological Therapy; Chimeric Antigen Receptors; Leukemia; Neoplasms; T lymphocytes.

TABLA DE CONTENIDO

1. RESUMEN.....	7
2. ABSTRACT.....	8
3. INTRODUCCIÓN	10
4. MÉTODOLÓGÍA	12
5. RESULTADOS.....	13
5.1. Efectos secundarios que causan los CAR-T cells	13
5.2. Efectividad de los CAR-T cells	14
Fig 1 Flujograma prisma.....	15
Tabla 1 Evaluación New-Castle Ottawa scale.....	16
Tabla 2 Impacto de los artículos empleados según SCIMAGO JOURNAL RANK..	17
Tabla 3 Efectos adversos y efectividad de la terapia biológica con CAR-T cells para la rALL	18
Tabla 4 Supervivencia de los pacientes posterior al tratamiento con CAR-T cells....	19
6. DISCUSIÓN	19
7. CONCLUSIONES	20
8. BIBLIOGRAFÍA.....	21

3. INTRODUCCIÓN

La leucemia linfocítica aguda (ALL) es un tipo de cáncer hematológico, donde la serie sanguínea afectada son los leucocitos, específicamente los linfocitos B o T, incrementando su producción (1). La aparición de esta patología es frecuente en la niñez u adolescencia, afectando principalmente a menores de 15 años (2). El tratamiento de elección son los quimioterapéuticos, estos a altas dosis suelen tener una respuesta duradera, con un 15% a 20% de recaídas en los pacientes (3), en caso de encontrarse en remisión, esta patología puede presentarse nuevamente en la adolescencia o etapa adulta (15-45 años) (4), siendo el tratamiento en este grupo etario complejo y dificultoso, pues el 55% de los pacientes sobreviven 5 años posterior a su diagnóstico (5), a esto se lo denomina leucemia linfocítica aguda refractaria (rALL).

Debido a que los pacientes no suelen sobrevivir a la recaída, se han implementado diferentes tratamientos terapéuticos hacia nuevas dianas en esta patología (3). Entre ellos la reinducción de quimioterapia seguido de trasplante alogénico de médula ósea (alloBMT) donde se administra quimioterapéuticos a dosis altas, es considerada como el único tratamiento con gran potencial curativo, su propósito es erradicar la médula endógena para realizar el injerto de médula alogénica, no obstante causa alta toxicidad, por lo que los pacientes suelen fallecer por las complicaciones del mismo (5). En cuanto al alloBMT, en una investigación realizada con 243 pacientes, el 37% de ellos fallecieron debido al tratamiento, mientras que el 30% tuvo una recaída (6).

El uso de anticuerpos monoclonales como el Blinatumomab, provoca lisis a aquellas células que expresen el cúmulo de diferenciación (CD) 19 mediante el reclutamiento de células T citotóxicas que presenten CD-3 (1,7,8). Se puede administrar si tuvo una recaída a los 12 meses o posterior al tratamiento con quimioterapéuticos con trasplante alloBMT (Odds Ratio: 2.40; IC 95% 1.51-3.80) (1).

Por otro lado, tenemos al inmunocóncugado Inotuzumab Ozogamicina el cual es un anticuerpo monoclonal ligado al agente citotóxico caliqueamicina que ataca a las células que expresen CD-22 (1,5,9), mediante el complejo antígeno/anticuerpo, se internaliza el agente citotóxico para causar lisis celular (5), el porcentaje de remisión completa es del 80.7% (1), a pesar de ello, el paciente podría presentar efectos adversos no hematológicos como la enfermedad hepática veno-oclusiva o el síndrome de obstrucción sinusoidal (9).

También se ha usado el inhibidor de la tirosina quinasa de segunda generación Dasatinib, su uso se limita a aquellos pacientes que padecen de leucemia linfocítica aguda refractaria positivos para el cromosoma Philadelphia (Ph+) (10,11). En un ensayo clínico en fase 2, el 58% de los pacientes lograron una remisión completa, lamentablemente, estos resultados fueron de corta duración pues los pacientes reincidían a los 3 o 6 meses del tratamiento (10,11), además, los efectos secundarios hematológicos y no hematológicos que presentaron este grupo de estudio fueron; mielosupresión reversible, trombocitopenia, anemia, cefaleas, derrame pleural y derrame del pericardio (1,11).

La nueva terapia celular que se encuentra bajo investigación son los linfocitos T con receptores de antígenos quiméricos (CAR-T cells), esta inmunoterapia es empleada únicamente a los pacientes en estadios avanzados de cáncer que son resistentes a las terapias convencionales (12). La historia natural de los linfocitos T es el “asesinato” de entidades extrañas, en este caso, células cancerígenas, sin embargo, al no encontrarse en grandes cantidades, no pueden cumplir su función eficazmente, por lo que la proliferación celular tumoral es inevitable (13).

Por ello, se ha optado por la ingeniería genética, el cual ha brindado un enfoque prometedor para el tratamiento de la rALL (13,14), este modifica el receptor de célula T para que identifique a diversas proteínas transmembrana, también conocidos como antígenos asociados al tumor; entre ellas el CD-19 y el CD-22, combinado con el dominio de afinidad alta de los anticuerpos monoclonales, dando resultado al receptor de antígeno quimérico (CAR) (13). A su vez, podemos decir que son receptores recombinantes que contienen un fragmento de cadena simple variable de un anticuerpo monoclonal para formar un dominio extracelular y reconocer al antígeno (15), activada la señalización, se liberan citoquinas antitumorales (IL-12, IL-18) que provoca la lisis celular y recluta células inmunitarias adicionales (16).

Las células T se obtienen mediante leucoféresis, ya sea autónoma o de un donador (allogénico), a través de una construcción lentiviral, se transducen y una vez que expresen el CAR, se administra al paciente (17). La fabricación de las CAR-T cells puede beneficiar a múltiples individuos, pues con un solo lote de fabricación se puede almacenar, congelar o enviar donde sean necesarios (14).

Los primeros CAR-T cells aprobados por la FDA a mediados del 2017 han demostrado una remisión continua en pacientes con últimos estadios de la enfermedad (13,14,18,19). El 90% de los pacientes tratados, tuvieron una remisión completa a los 3 meses, además de ser negativos para enfermedad mínima residual (MRD-) (19,20). Es por eso que las preguntas que se respondieron con el análisis y síntesis de la literatura son; ¿Qué efectividad tiene la terapia biológica mediante el uso de linfocitos T con receptores de antígenos quiméricos para tratar la leucemia linfocítica aguda refractaria? ¿Cuáles son los efectos adversos que podría causar?

4. MÉTODOLÓGÍA

La presente investigación se realizó de acuerdo con los criterios Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) (21) con el objetivo de analizar la efectividad que tiene la terapia con CAR-T cells para tratar la rALL, además de describir los efectos adversos que podría causar.

La recopilación del arte se lo realizó en bases de datos y buscadores como Scopus, PubMed, Cochrane y Web of Science, se llegó a ella mediante el uso de términos MeSH “Biological therapy, T-Lymphocytes, Receptors Chimeric antigen, Multiple mieloma, Lymphoma”. El término “Refractory” se lo incluyó como texto libre pues no se encuentra en DeCs o MeSH, además del uso de los diferentes operadores booleanos <<AND>> y <<NOT>>. Una vez creada la ecuación de búsqueda “Biological therapy” AND “T-Lymphocytes” AND “Receptors Chimeric antigen” AND “Refractory” NOT “Multiple mieloma” NOT “Lymphoma”, se llevó a cabo la investigación con los siguientes criterios:

- **Criterios de inclusión:** se incluyeron ensayos clínicos que involucraban a pacientes con leucemia linfocítica aguda refractaria de los últimos 5 años y que se encuentren en el idioma inglés.
- **Criterios de exclusión:** se excluyeron revisiones sistemáticas, meta-análisis, artículos originales o artículos traten sobre pacientes que padezcan de cualesquier otra enfermedad.

Concluida la búsqueda, se seleccionó los artículos a utilizar, se eliminó los duplicados y se descartó aquellos que no eran relevantes con el tema a tratar previo a la lectura del título y resumen, posterior a la selección de los artículos, se analizó la calidad de los mismos con la herramienta New-Castle Ottawa scale (NOS) (22).

Para la síntesis y presentación de los datos se realizaron tablas, escogiendo diversas variables de importancia para su edificación, entre ellas; el número de pacientes que participaron y su rango de edad, el tipo de leucemia que padecían y el fenotipo al que pertenecían, el CAR-T cell usado, los efectos adversos y la efectividad del tratamiento administrado. Dentro de la evaluación de la efectividad, se tomó en cuenta las siguientes variables; la mediana de seguimiento, la supervivencia libre de enfermedad, la supervivencia libre de leucemia y la supervivencia global.

5. RESULTADOS

Se identificaron 315 artículos, de los cuales 309 pertenecían a PubMed y 6 a Scopus, la búsqueda realizada en Cochrane y Web of Science no dio resultados. No se encontraron artículos duplicados en las bases de datos y una vez aplicados los filtros mencionados anteriormente, se eliminaron 273 artículos. Se cribaron y leyeron 42 artículos de los cuales se excluyeron 31 de ellos pues no respondían a los criterios de inclusión de la investigación. Se recuperaron 11 artículos para su respectivo análisis, sin embargo, se excluyeron 4 de ellos por no ser estudios en la población con rALL. Razón por la cual se incluyeron únicamente 7 artículos para la revisión sistemática (Fig 1), de los cuales 5 estudios se desarrollaron en pacientes asiáticos y 2 en pacientes europeos.

En la evaluación de sesgo New-Castle Ottawa emplea 9 parámetros categorizados en tres grupos; selección, comparabilidad y resultados, proporcionando un puntaje total de 9 puntos. De los 7 estudios revisados, 6 de ellos tuvieron un puntaje de 6, esto se traduce a un riesgo de sesgo medio, mientras que el estudio de Ottaviano, G. et al (23), obtuvo un resultado de 4 puntos lo que se traduce a un alto riesgo de sesgo, por lo cual se procedió a excluir el estudio (Tabla 1). Finalmente se trabajó con 6 estudios primarios para el análisis y síntesis de datos (Tabla 2).

5.1. Efectos secundarios que causan los CAR-T cells

El efecto adverso más común fue el síndrome de liberación de citoquinas (CRS) con un rango del 55% al 100%, el cual presentaron todos los pacientes que se sometieron al tratamiento con CAR-T cells (24–29) (Tabla 3). El síndrome de neurotoxicidad asociado a células efectoras inmunitarias (ICANS) se pudo observar en 5 de los 6 estudios realizados (25–29), sin embargo, en los estudios realizados por Hu, Y et al (24) y Roddie,

C et al (25) los pacientes debutaron con infecciones y citopenia en un rango del 50% al 100%.

En el estudio llevado a cabo por Pan, J et al (26) 4 de 34 pacientes fallecieron; dos relacionados al tratamiento con CAR-T cells, los otros dos no se los atribuye al tratamiento, pues tenían antecedentes de infección pulmonar por *Klebsiella* y *Aspergillus*, Hu, Y et al (24) y Ma, F et al (29) reportaron el fallecimiento de un paciente por paro cardíaco y otro por progresión rápida de la enfermedad, sin embargo, estos no se los atribuyó como efecto secundario al tratamiento. En los otros estudios no se reportaron muertes asociadas al tratamiento.

5.2. Efectividad de los CAR-T cells

En cuanto a la efectividad de los tratamientos suministrados, los pacientes que intervinieron en el estudio efectuado por Heng, G et al (28) el 100% de ellos tuvieron una remisión completa de la enfermedad (CR), mientras que, en el estudio realizado por Pan, J et al (26) el 70.5% de los pacientes lograron una CR (Tabla 3). Alrededor del 80% al 100% de los pacientes de 4 de los 6 estudios ejecutados fueron negativos para enfermedad mínima residual (MRD-) (24,25,28,29), mientras que aproximadamente el 80% de los pacientes incluidos en los estudios de Hu, Y et al (24) y An, F et al (27) se encontraron en una remisión completa con recuperación hematológica incompleta (CR/CRi), por último, el 40% de los pacientes del estudio llevado a cabo por Ma, F et al (29) recayeron en la rALL.

Los estudios realizados por Hu, Y et al (24), Pan, J et al (26) y Ma, F et al (29) no brindaron información o seguimiento a largo plazo con respecto a la supervivencia libre de enfermedad, supervivencia libre de leucemia y supervivencia global de los 50 pacientes en total (Tabla 4). En contraste con los estudios ejecutados por Roddie, C et al (25) y An, F et al (27) se da seguimiento por 12 meses, resultando en una supervivencia libre de enfermedad de 48.3% y 45% respectivamente, mientras que la supervivencia global fue de 63.8% y 53%, de los 67 pacientes que colaboraron con la investigación.

Todos estos estudios no aportaron información sobre la supervivencia libre de leucemia, sin embargo, esta información se evidenció en los 10 pacientes del estudio de Heng, G et al (28) que tuvieron un seguimiento por 6 meses, este grupo de pacientes se vieron

beneficiados con el tratamiento con CAR-T cells pues se logró una supervivencia libre de leucemia del 90% y una supervivencia global del 100%.

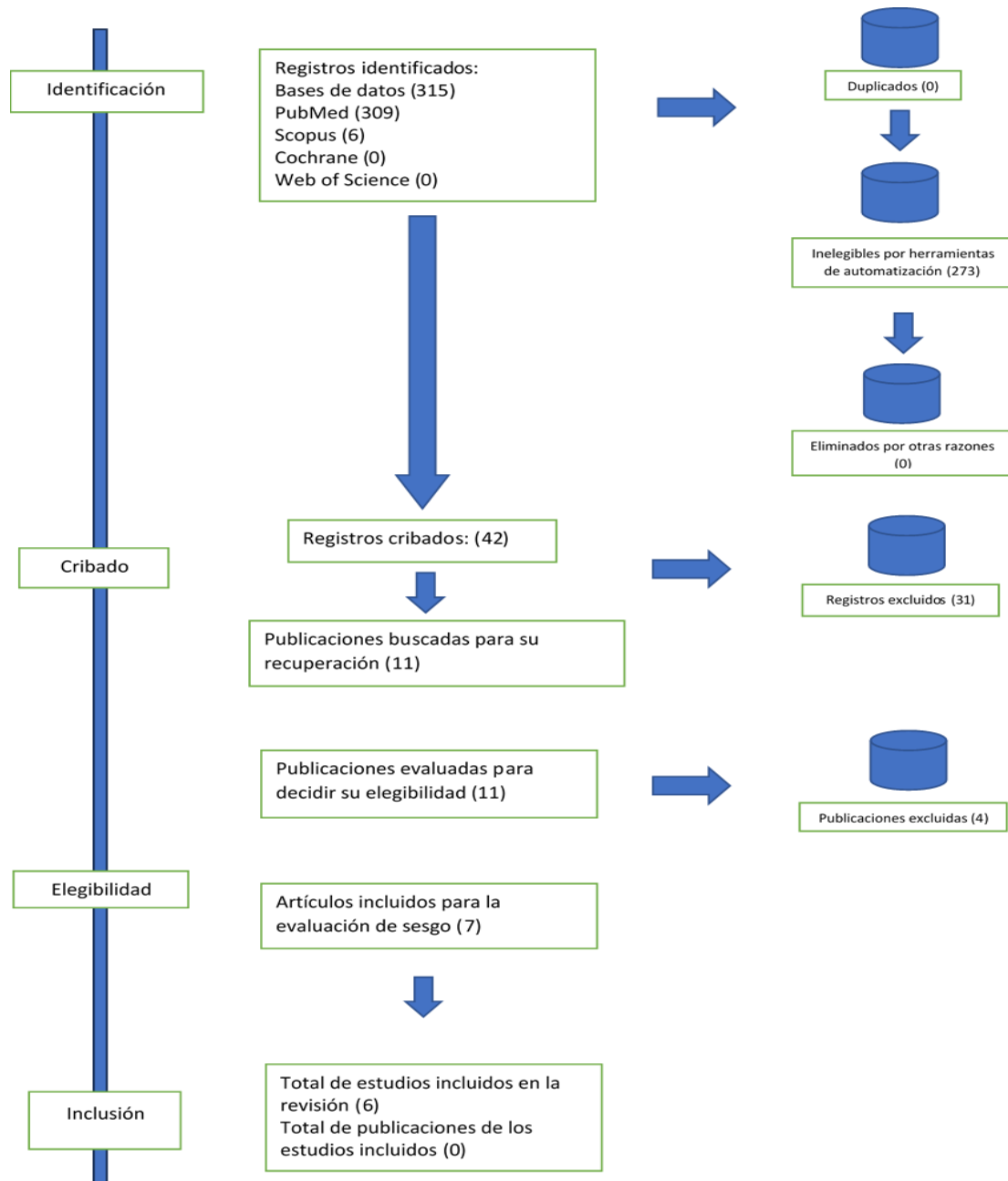


Fig 1 Flujograma prisma

Tabla 1 Evaluación New-Castle Ottawa scale

Referencia	SELECCIÓN			COMPARABILIDAD		RESULTADOS			RIESGO DE SESGO	
	RESPRES ENTATIVIDAD	GRUPO CONTROL	DETERMI NACIÓN DE EXPOSICI ÓN	RESULTA DO DE INTERÉS NO ESTUVO AL INICIO	FACTOR PRINCIPA L	FACTOR ADICIONA L	EVALUACI ÓN RESULTA DO	SEGUIMIE NTO/PRO DUCIR RESULTA DOS		ADECUAC IÓN DE SEGUIMIE NTO
Ma, Futian. et, al. 2019			★	★	★		★	★	★	Bajo
Pan, Jing. et, al. 2019	★		★	★	★		★	★		Bajo
Heng, Gang. et, al. 2020			★	★	★		★	★	★	Bajo
An, Furun. et, al. 2020	★		★		★		★	★	★	Bajo
Roddie, Claire. et, al. 2021			★	★	★		★	★	★	Bajo
Hu, Yongxian. et, al. 2021			★	★	★		★	★	★	Bajo
Ottaviano, Giorgio. et,al. 2022			★		★		★	★		Alto

Tabla 2 Impacto de los artículos empleados según SCIMAGO JOURNAL RANK

Referencia	Año	Título	Revista	Cuartil
<i>Hu, Y. et al (24).</i>	2021	CRISPR/Cas9-engineered universal CD19/CD22 dual-targeted CAR-T cell therapy for relapsed/refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia	Clinic Cancer Research	Q1
<i>Roddie, C. et al (25).</i>	2021	Durable responses and low toxicity after fast off-rate cd19 chimeric antigen receptor-t therapy in adults with relapsed or refractory b-cell acute lymphoblastic	Journal of Clinical Oncology	Q1
<i>Pan, J. et al (26).</i>	2019	CD22 CAR T-cell therapy in refractory or relapsed B acute lymphoblastic leukemia	Leukemia	Q1
<i>An, F. et al (27).</i>	2020	Influence of patient characteristics on chimeric antigen receptor T cell therapy in B-cell acute lymphoblastic leukemia	Nature Communications	Q1
<i>Heng, G. et al (28).</i>	2020	Sustained therapeutic efficacy of humanized anti-CD19 chimeric antigen receptor T cells in relapsed/ refractory acute lymphoblastic leukemia	Clinic Cancer Research	Q1
<i>Ma, F. et al (29).</i>	2019	Evidence of long-lasting anti-CD19 activity of engrafted CD19 chimeric antigen receptor–modified T cells in a phase I study targeting pediatrics with acute lymphoblastic leukemia	Hematological Oncology	Q1

#	Autor/Año/Lugar	Tipo de estudio	Muestra (n=)	Tipo de leucemia	Rango de edad (años)	Fenotipo de la célula tumoral	CAR-T cell usado	Efectos adversos (%)	Efectividad (%)
1	Hu, Y. et al (24)/2021/China	Ensayo clínico	6	rBALL ¹	26-56	CD19+/CD22+	CTA101	CRS ⁴ 100 Infecciones 50 Citopenia 50	CR/CRi 83.3 MRD- 100
2	Roddie, C. et al (25)/2021/Reino Unido	Ensayo clínico	20	rBALL	18-62	Enfermedad de cariotipo anormal, Ph ⁺ 2	ALLCAR19	CRS 55 ICANS ⁵ 20 Citopenias 100 Infecciones 100	MRD- 85
3	Pan, J. et al (26)/2019/China	Ensayo clínico	34	rBALL	1-55	CD22+	CART22	CRS 91.2 ICANS 14.7 Muerte* 13.3	CR 70.5
4	An, F, et al (27)/2020/China	Ensayo clínico	47	rBALL	3-72	Enfermedad de cariotipo anormal, Ph+	Sino 19	CRS 83 ICANS 4.3	CR/CRi 80.9
5	Heng, G et al (28)/2020/China	Ensayo clínico	10	rALL	5-40	CD19+	hCART	CRS 100 ICANS 40	CR 100 MRD- CR 100
6	Ma, F. et al (29)/2019/China	Ensayo clínico	10	rBALL	3-13	Ph- ³	CD19 CART	CRS 100 ICANS 30	MRD - 80 Recaída 40

¹ **rBALL:** Leucemia linfocítica aguda refractaria de estirpe B
² **Ph+:** Cromosoma Filadelfia positivo
³ **Ph-:** Cromosoma Filadelfia negativo
⁴ **CRS:** Síndrome de liberación de citoquinas
⁵ **ICANS:** Síndrome de neurotoxicidad asociado a células efectoras inmunitarias
⁶ **CR:** Remisión completa
⁷ **CRi:** Remisión completa con recuperación hematológica incompleta
⁸ **MRD -:** Negativo para enfermedad mínima residual
*Fallecen 2 pacientes, se los atribuyen al tratamiento

Tabla 3 Efectos adversos y efectividad de la terapia biológica con CAR-T cells para la rALL

Referencia	Muestra (n=)	Tipo de leucemia	Rango de edad (años)	CAR-T cell usado	Mediana de seguimiento (meses)	SLE ¹ (%)	SLL ² (%)	SG ³ (%)
Hu, Y. et al (24)	6	rBALL	26-56	CTA101	N/A			
Roddie, C. et al (25)	20	rBALL	18-62	ALLCAR19	12	48.3	N/A	63.8
Pan, J. et al (26)	34	rBALL	1-55	CART22	N/A			
An, F, et al (27)	47	rBALL	3-72	Sino 19	12	45	N/A	53
Heng, G et al (28)	10	rALL	5-40	hCART	6	N/A	90	100
Ma, F. et al (29)	10	rBALL	3-13	CD19 CART	N/A			
¹ SLE: Supervivencia libre de enfermedad ² SLL: Supervivencia libre de leucemia ³ SG: Supervivencia global								

Tabla 4 Supervivencia de los pacientes posterior al tratamiento con CAR-T cells

6. DISCUSIÓN

Los resultados encontrados en la recopilación de ensayos clínicos se lo contrastó con la revisión sistemática realizada por Elsallab, M et al (30) que involucraron a 2134 pacientes que colaboraron en 38 reportes, ambas recopilaciones tuvieron resultados similares en cuanto a los efectos secundarios, siendo los dos más frecuentes el síndrome de liberación de citoquinas (CRS), cual se presentó en un rango del 55% al 100% de los 6 estudios analizados (24–29), en contraste con la recopilación de información realizada por Elsallab, M et al (30) donde se presentó en un 83%. El síndrome de neurotoxicidad asociado a células efectoras inmunitarias (ICANS) se pudo observar en 5 de los 6 estudios en un rango del 4% al 40% (25–29), mientras que en el estudio de Elsallab, M et al (30) se reportó un 30%.

Por último, el único estudio que reportó fallecimientos en relación con el tratamiento fue llevado a cabo por Pan, J et al (26) donde el 13% falleció debido a la administración de los CAR-T cells. Elsallab, M et al (30) reporta un 4% de fallecimientos relacionados con el tratamiento. En cuanto a la efectividad del tratamiento, alrededor del 80% al 100% de los pacientes de 4 de los 6 estudios ejecutados fueron negativos para enfermedad mínima residual (MRD-) (24,25,28,29), en comparación con la investigación realizada por Elsallab, M et al (30) donde el 98% de los pacientes lograron una MRD-.

De los estudios analizados, 3 de los 6 (24,26,29) no brindaron información o seguimiento a largo plazo. Por lo contrario, 2 de los 6 estudios analizados brindaron seguimiento por 12 meses, reportando una supervivencia libre de enfermedad de 48.3% y 45% respectivamente y una supervivencia global de 63.8% y 53% (25,27). Elsallab, M et al

(30) reporta a los 12 meses de seguimiento una supervivencia global del 70% y una supervivencia libre de enfermedad del 53.2%, no obstante, informa que, a los 5 años de seguimiento, la supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad se encontraban en 44.1% y 35% respectivamente.

En relación con la rALL de estirpe B, los CAR-T cells usados en los estudios analizados fueron; CTA101 (24), ALLCAR19 (25), CART22 (26), Sino 19 (27), hCART (28) y CD19 CART (29) para abordar a los fenotipos CD19+/CD22+, Ph+, Ph-, CD52+ de célula tumoral. El rango etario de los pacientes que intervinieron en estos estudios se encontraban entre el año de edad hasta los 72 años (24–29).

7. CONCLUSIONES

La terapia biológica con CAR-T cells para la rALL, es un gran avance para superar dicha patología en pacientes entre el año de edad hasta los 72 años de vida. La remisión completa de esta enfermedad en promedio fue superior al 80% con el uso de la terapia biológica con CAR-T cells. Sin embargo, los efectos secundarios que causa, pueden llegar a poner en riesgo la vida del paciente. Hace falta realizar estudios de CAR-T cells para pacientes con rALL de estirpe T pues no se ha reflejado información en las bases de datos sobre este tema, además de realizar estudios con muestras significativas pues en la mayoría de los ensayos clínicos incluidos las muestras de las poblaciones fueron pequeñas y el porcentaje de supervivencia no se consideró en todos los estudios, no obstante los beneficios de esta terapia son superiores a los riesgos, es por ello que se debe seguir estudiándola, con el fin de desarrollar un protocolo e implementarla a nivel mundial.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. National Cancer Institute. Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment (PDQ®)–Health Professional Version.
2. Tran TH, Langlois S, Meloche C, Caron M, Saint-Onge P, Rouette A, et al. Whole-transcriptome analysis in acute lymphoblastic leukemia: a report from the DFCI ALL Consortium Protocol 16-001. *Blood Adv.* 2022;6(4):1329–41.
3. Anagnostou T, Riaz IB, Hashmi SK, Murad MH, Kenderian SS. Anti-CD19 chimeric antigen receptor T-cell therapy in acute lymphocytic leukaemia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Haematol.* 2020;7(11):e816–26.
4. Malard F, Mohty M. Acute lymphoblastic leukaemia. *The Lancet.* 2020;395(10230):1146–62.
5. Hrabovský Š, Folber F, Doubek M. Therapy of relapsed/ refractory acute lymphoblastic leukemia today and tomorrow. *Klinicka Onkologie.* 2019;32(2):90–6.
6. Greer JP, Rodgers GM. *Wintrobe’s Clinical Hematology.* 14th ed. Greer JP, Rodgers GM, Glader B, Arber DA, Means RT, List AF, et al., editors. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2018. 1580–1595 p.
7. Topp M, Goebeler M, Einsele H, Bargou R, Uni W, Goekbuget N, et al. ANTI-CD19 BITE ® Blinatumomab induces high complete remission rate and long overall survival in adult patients with relapsed/refractory B-precursor ALL. *Ann Hematol.* 2013;92(S1):1–60.
8. Künz T, Hauswirth AW, Hetzenauer G, Rudzki J, Nachbaur D, Steiner N. Changing Landscape in the Treatment of Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). Vol. 14, *Cancers.* 2022.
9. Kayser S, Sartor C, Luskin MR, Webster J, Giglio F, Panitz N, et al. Outcome of relapsed or refractory acute B-lymphoblastic leukemia patients and BCR-ABL-positive blast cell crisis of B-lymphoid lineage with extramedullary disease receiving inotuzumab ozogamicin. *Haematologica.* 2022;107(9):2064–71.
10. Abou Dalle I, Jabbour E, Short NJ, Ravandi F. Treatment of Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia. *Curr Treat Options Oncol.* 2019;20(1).
11. Keating GM. Dasatinib: A Review in Chronic Myeloid Leukaemia and Ph+ Acute Lymphoblastic Leukaemia. *Adis Drugs Evaluation.* 2017;77(1):85–96.
12. Asmamaw Dejenie T, Tiruneh G/Medhin M, Dessie Terefe G, Tadele Admasu F, Wale Tesega W, Chekol Abebe E. Current updates on generations, approvals, and clinical trials of CAR T-cell therapy. *Hum Vaccin Immunother.* 2022;18(6).

13. Labanieh L, Majzner RG, Mackall CL. Programming CAR-T cells to kill cancer. *Nat Biomed Eng.* 2018;2(6):377–91.
14. Depil S, Duchateau P, Grupp SA, Mufti G, Poirot L. ‘Off-the-shelf’ allogeneic CAR T cells: development and challenges. *Nat Rev Drug Discov.* 2020;19(3):185–99.
15. Xu Q, Harto H, Berahovich R, Xu S, Zhou H, Golubovskaya V, et al. Generation of CAR-T cells for cancer immunotherapy. *Methods in Molecular Biology.* 2019; 1884:15–42.
16. Morgan MA, Büning H, Sauer M, Schambach A. Use of Cell and Genome Modification Technologies to Generate Improved “Off-the-Shelf” CAR T and CAR NK Cells. *Front Immunol.* 2020;11:1–15.
17. Hucks G, Rheingold SR. The journey to CAR T cell therapy: the pediatric and young adult experience with relapsed or refractory B-ALL. *Blood Cancer J.* 2019;9(2).
18. Grigor EJM, Fergusson D, Kekre N, Montroy J, Atkins H, Seftel MD, et al. Risks and Benefits of Chimeric Antigen Receptor T-Cell (CAR-T) Therapy in Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Transfus Med Rev.* 2019;33(2):98–110.
19. Huang R, Li X, He Y, Zhu W, Gao L, Liu Y, et al. Recent advances in CAR-T cell engineering. *J Hematol Oncol.* 2020;13(1):1–19.
20. Srivastava S, Riddell SR. Engineering CAR-T cells: Design concepts. *Trends Immunol.* 2015;36(8):494–502.
21. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *The BMJ.* 2021: 29;372.
22. Wells G, Shea B, O’Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses.
23. Ottaviano G, Georgiadis C, Gkazi SA, Syed F, Zhan H, Rao K, et al. Phase 1 clinical trial of CRISPR engineered CAR19 universal T cells for treatment of children with refractory B-cell leukemia. *Sci Transl Med.* 2022;14(668).
24. Hu Y, Zhou Y, Zhang M, Ge W, Li Y, Yang L, et al. CRISPR/Cas9-engineered universal CD19/CD22 dual-targeted CAR-T cell therapy for relapsed/refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Clinical Cancer Research.* 2021;27(10):2764–72.
25. Roddie C, Dias J, O’Reilly MA, Abbasian M, Cadinanos-Garai A, Vispute K, et al. Durable responses and low toxicity after fast off-rate cd19 chimeric antigen

- receptor-t therapy in adults with relapsed or refractory b-cell acute lymphoblastic leukemia. *Journal of Clinical Oncology*. 2021;39(30):3352–64.
26. Pan J, Niu Q, Deng B, Liu S, Wu T, Gao Z, et al. CD22 CAR T-cell therapy in refractory or relapsed B acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2019;33(12):2854–66.
 27. An F, Wang H, Liu Z, Wu F, Zhang J, Tao Q, et al. Influence of patient characteristics on chimeric antigen receptor T cell therapy in B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Nat Commun*. 2020;11(1).
 28. Heng G, Jia J, Li S, Fu G, Wang M, Qin D, et al. Sustained therapeutic efficacy of humanized anti-CD19 chimeric antigen receptor T cells in relapsed/ refractory acute lymphoblastic leukemia. *Clinical Cancer Research*. 2020;26(7):1606–15.
 29. Ma F, Ho JY, Du H, Xuan F, Wu X, Wang Q, et al. Evidence of long-lasting anti-CD19 activity of engrafted CD19 chimeric antigen receptor–modified T cells in a phase I study targeting pediatrics with acute lymphoblastic leukemia. *Hematol Oncol*. 2019;37(5):601–8.
 30. Elsallab M, Ellithi M, Hempel S, Abdel-Azim H, Abou-el-Enein M. Long-term response to autologous anti-CD19 chimeric antigen receptor T cells in relapsed or refractory B cell acute lymphoblastic leukemia: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Gene Ther*. 2023:1–10.

**AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL
REPOSITORIO INSTITUCIONAL**

Yo **Dayana Lorena Matute Farfán** portadora de la cédula de ciudadanía N° **0106746233**. En calidad de autora y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación **“TERAPIA BIOLÓGICA MEDIANTE EL USO DE LINFOCITOS T CON RECEPTORES DE ANTÍGENOS QUIMÉRICOS (CAR-T CELLS) PARA LA LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA REFRACTARIA: REVISIÓN SISTEMÁTICA”** de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 14 de octubre de 2024

DAYANA LORENA MATUTE FARFÁN

C.I. 0106746233