

Monodosis

EL ANTÍGENO CD19 CONTINÚA EN LA DIANA DE LAS TERAPIAS CAR-T

Las terapias de células T con receptores de antígenos quiméricos (CAR-T) han revolucionado el tratamiento de neoplasias de células B, especialmente en casos refractarios o en recaída. Desde hace menos de 10 años, varias terapias CAR-T dirigidas al antígeno CD19, como axicabtagén ciloleucel, tisagenlecleucel y lisocabtagén maraleucel, han sido autorizadas por distintas agencias regulatorias –entre ellas la Agencia Europea de Medicamentos, EMA–, ofreciendo tasas de remisión significativas en linfomas B agresivos. Sin embargo, una proporción considerable de pacientes experimenta recaídas, y la experiencia respecto al uso de una segunda terapia CAR-T tras el fracaso inicial ha sido hasta ahora muy limitada.

Un estudio de fase 1, publicado recientemente en *The New England Journal of Medicine*, evaluó la seguridad y eficacia preliminar de una novedosa terapia CAR-T, denominada huCART19-IL18, en 21 pacientes con linfoma B¹ que habían recaído tras una terapia CAR-T anti-CD19 previa. Esta terapia “armada” incorpora la secreción de interleucina-18 (IL-18) para potenciar la actividad antitumoral. El ensayo incluyó a 21 pacientes tratados en el Centro Abramson de la Universidad de Pensilvania entre mayo de 2021 y marzo de 2024. Los participantes recibieron una única infusión de huCART19-IL18 después de un procedimiento de quimioterapia con intención linfodepletor. Los subtipos de linfoma incluyeron linfoma difuso de células B grandes, linfoma folicular y linfoma de células del manto.

Los resultados mostraron una tasa de respuesta global del 81 % a los tres meses, con un 52 % de respuestas completas. La mediana de duración de la respuesta fue de 9,6 meses tras un seguimiento mediano de 17,5 meses. En cuanto a los aspectos de seguridad, el síndrome de liberación de citocinas ocurrió en el 62 % de los pacientes, siendo de grado 3 en tres casos, sin eventos de grado 4 o 5. La neurotoxicidad asociada a células efectoras inmunes se presentó en el 14 % de los pacientes, todos de grado 1 o 2. Estos eventos adversos son también característicos de las terapias CAR-T ya disponibles.

La terapia huCART19-IL18 demuestra, por tanto, un perfil de seguridad manejable y una eficacia prometedora en pacientes con linfoma B que han recaído tras la administración de una terapia CAR-T previa. De acuerdo a resultados, la secreción de IL-18 podría ser clave para superar la resistencia observada en terapias anteriores. Ahora, será esencial comparar esta terapia con otras estrategias emergentes para determinar su lugar en el arsenal terapéutico contra las neoplasias de células B, por lo que se requieren estudios de fase 2 y 3 que confirmen estos hallazgos y evalúen de forma más exhaustiva la duración de las respuestas. Aunque los resultados publicados son preliminares y provienen de un estudio de fase 1 con una cohorte limitada, ofrecen una base sólida para investigaciones futuras.

Svoboda J, Landsburg DJ, Gerson J, Nasta SD, Barta SK, Chong EA et al. Enhanced CAR T-Cell Therapy for Lymphoma after Previous Failure. *N Engl J Med.* 2025; 392(18): 1824-35. DOI: [10.1056/NEJMoa2408771](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2408771).

INMUNOTERAPIA CON DOSTARLIMAB EN TUMORES DMMR: ¿HACIA UNA ONCOLOGÍA SIN BISTURÍ?

Las mutaciones de pérdida de función en los genes relacionados con la reparación de errores de emparejamiento –frecuentemente denominados como deficiencia de MMR o dMMR, del inglés *mismatch repair*– es una alteración que impide la corrección de errores durante la replicación del ADN, lo que conduce a un riesgo incrementado de formación de tumores. Estos tumores, que pueden surgir de forma esporádica o asociados a una variante genética hereditaria, como ocurre en el síndrome de Lynch, presentan una mayor infiltración linfocitaria y expresión del receptor de muerte programada 1 –PD-1–, lo que los hace especialmente sensibles a la inmunoterapia. Dostarlimab es un anticuerpo monoclonal humanizado que bloquea el receptor PD-1, reactivando la respuesta inmunitaria contra las células tumorales. Aprobado inicialmente para el cáncer de endometrio en recaída o avanzado dMMR, actualmente se está investigando su uso en otros tumores sólidos con esta alteración molecular.

Es el caso, por ejemplo, de un estudio reciente, liderado por investigadores del Memorial Sloan Kettering Cancer Center en EE.UU., en el que se evaluó la administración de dostarlimab en pacientes con tumores dMMR localmente avanzados, sin recurrir a cirugía, quimioterapia ni radioterapia. El ensayo, de fase 2,

1 La mayoría de los pacientes contaba con un diagnóstico de distintos subtipos de linfoma de células B grandes (ocho, con linfoma difuso de células B grandes; dos, con linfoma folicular transformado a linfoma de alto grado; uno, con linfoma de células B de alto grado; y uno, con linfoma de células B rico en células T/histiocitos); seis presentaban linfoma folicular y tres, linfoma de células del manto.