

TERAPIA T-CART. ACTUALIZACION EN EL MANEJO DEL SINDROME DE LIBERACION DE CITOQUINAS (SRC)

María José García Jesús (R4 UCI Pediátrica)

Idoia Jiménez Martin (R4 UCI Pediátrica)

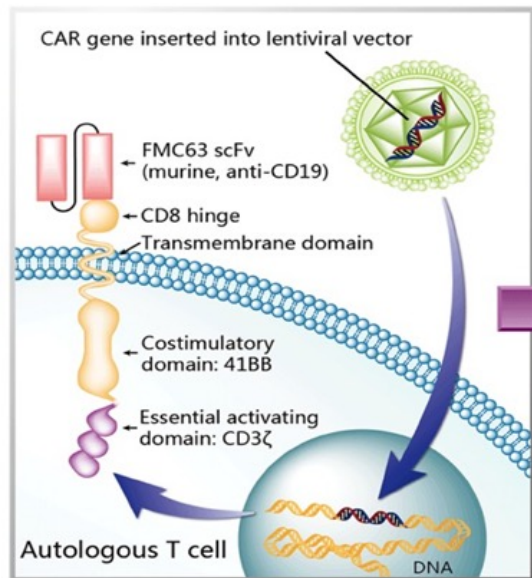
Elía Sánchez Valderrábanos (FEA UCI Pediátrica)

Águeda Molinos (FEA Hematología Infantil)



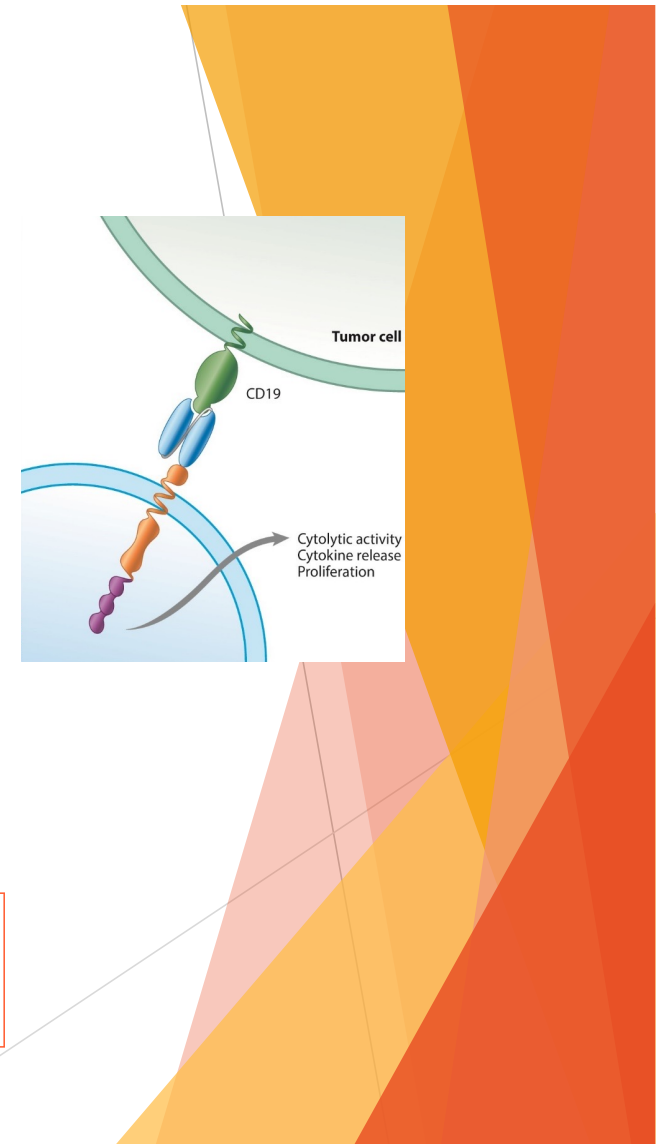
¿ Qué es la terapia CAR-T?

- ▶ Inmunoterapia
- ▶ Mejora la capacidad natural antitumoral de las células T mediante su modificación ex vivo y posterior infusión al paciente



CAR = receptor
antigénico quimérico

Molécula sintética diseñada para
reconocer un antígeno de superficie
expresado en las células tumorales



Indicaciones actuales

- Actualmente comercializados los dirigidos contra CD19 (CART-19)

1. Kymriah® (tisagenlecleucel) de Novartis
2. Yescarta® (axicabtagene ciloleucel) de Gilead/KitePharma

- **INDICADOS** en neoplasias malignas de células B → **Leucemia linfoblástica aguda, linfoma B de células grandes y linfoma de células del manto** (tras fracaso de dos líneas de tratamiento)

- En estudio también CART-CD-22, CART-HER...



Contraindicaciones

Infección activa

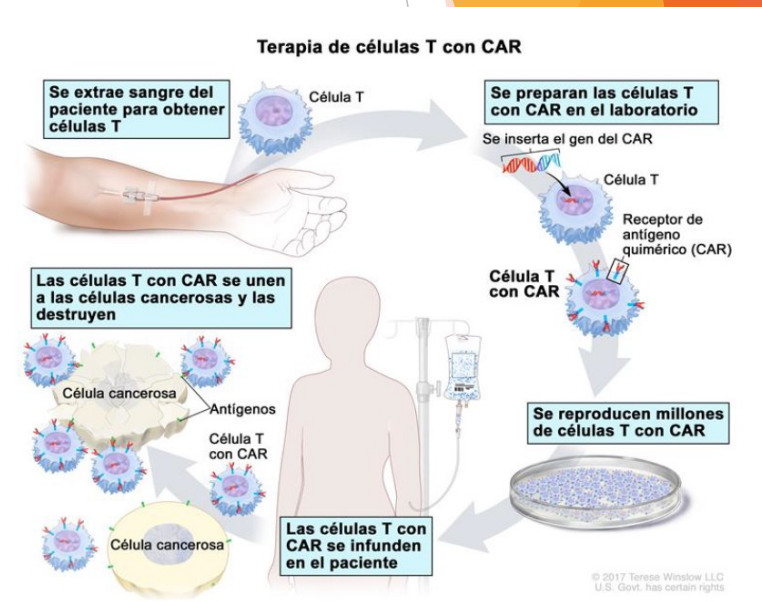
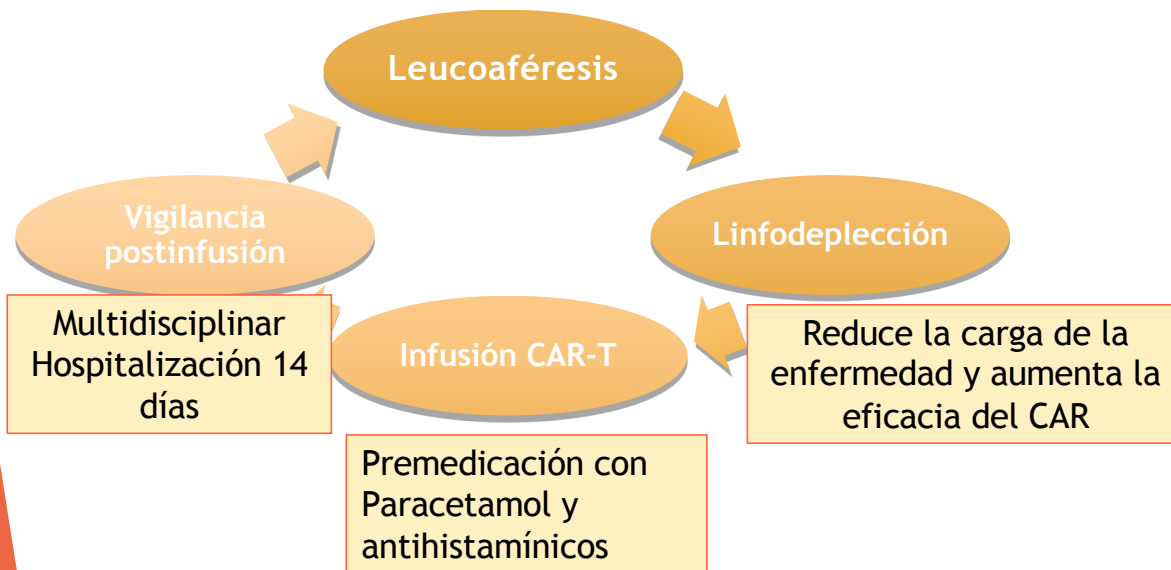
Insuficiencia
cardiaca
congestiva

Arritmia cardiaca
no controlada

Hipotensión que
requiera soporte
vasoactivo
(Descartar causa)

Disfunción
orgánica no
hematológica

Proceso a seguir tras aprobación terapia CAR-T



Complicaciones

Síndrome de lisis tumoral

Neutropenia febril
→ infecciones

CRS

Evento adverso agudo mas común

ICANS

Encefalopatía tóxica con dificultad para encontrar palabras, afasia y confusión que puede progresar a casos más severos

SAM

Citopenias prolongadas +
Hipogammaglobulinemia

Mas riesgo de enfermedades sinopulmonares (gérmenes encapsulados y virus). Valorar tratamiento con Inmunoglobulinas, aciclovir/valganciclovir, TMP/SMX
Profilaxis antifúngica con fluconazol si $N < 500$

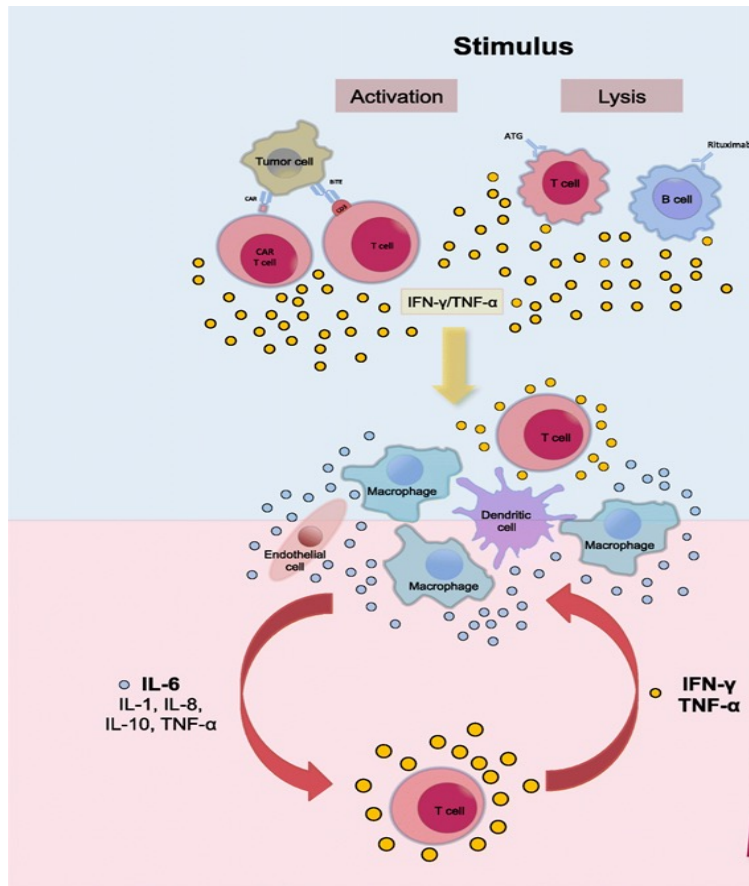
Toxicidad cardiovascular

Mas riesgo si alta carga de enfermedad o disfunción cardiaca previa
→ Recomendable tener un estudio cardiológico previo a la infusión

SÍNDROME DE LIBERACION DE CITOQUINAS (CRS)



Definición



Respuesta inflamatoria sistémica asociada a niveles elevados de citocinas e hiperactivación del sistema inmune

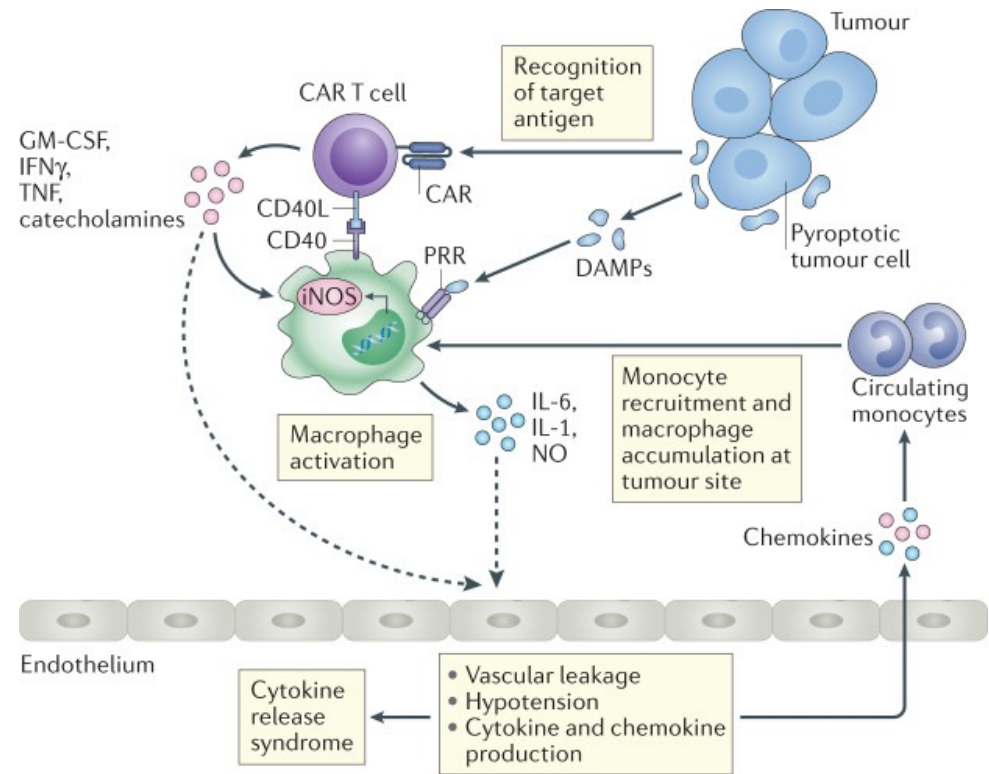
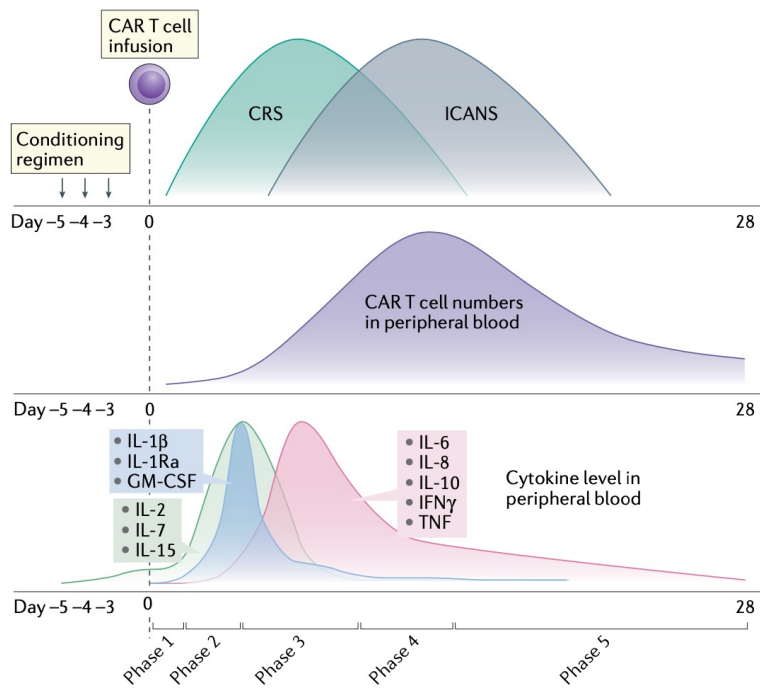


Fiebre + Inestabilidad hemodinámica + Hipoxemia



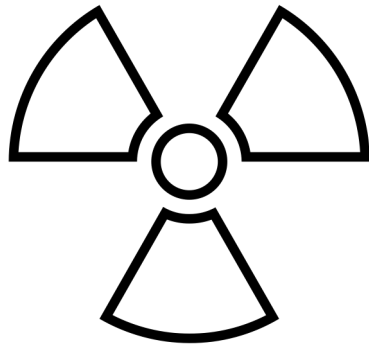
Shimabukuro-Vornhagen et al. Journal for ImmunoTherapy of Cancer (2018)

Fisiopatología



Tomado de Morris EC et al. Cytokine release syndrome and associated neurotoxicity in cancer immunotherapy. Nat Rev Immunol. 2022

Factores de riesgo CRS



Carga tumoral no controlada tras la quimioterapia de linfodepleción

Diseño molecular CART

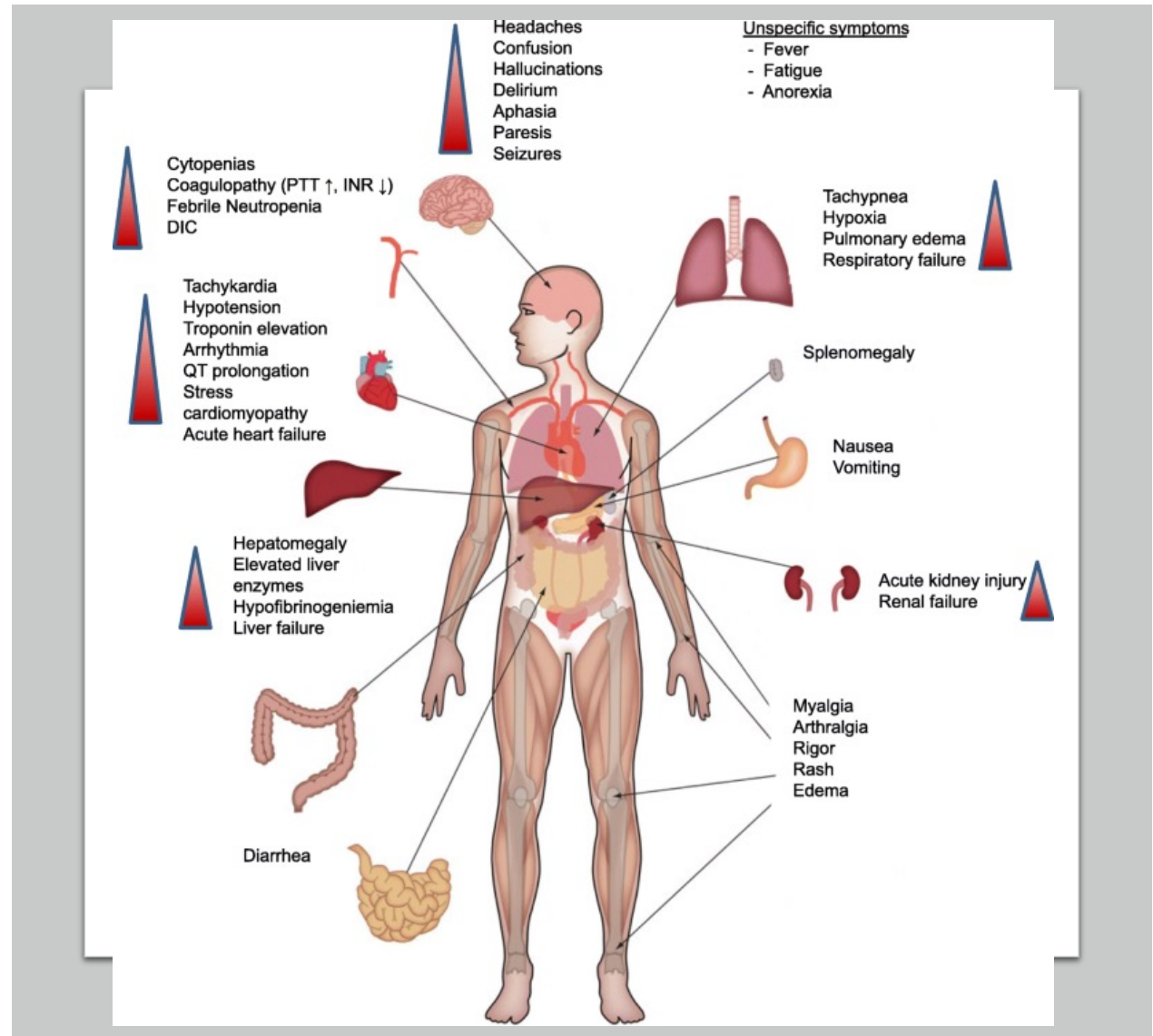
Intensidad linfodepleción previo a infusión

Dosis y forma de administración

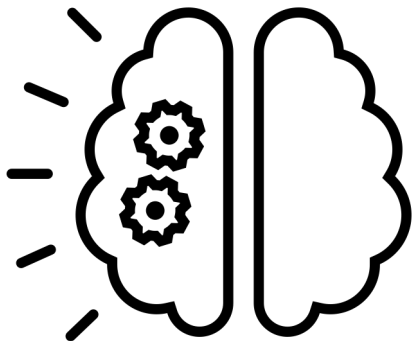
Presentación clínica y analítica:

Laboratorio:

- Leucocitosis/linfocitosis o citopenias
- Anormalidades electrolíticas
- Síndrome de lisis tumoral
- Aumento de marcadores inflamatorios



Diagnóstico



▶ **FUNDAMENTALMENTE CLÍNICO**

▶ **DIFERENCIAL CON:**

Sepsis

Progresión tumoral

Fallo cardiaco

TEP

Reacción alérgica

HLH/SAM → Pueden estar solapados

Manejo CRS

Hayden PJ et al.

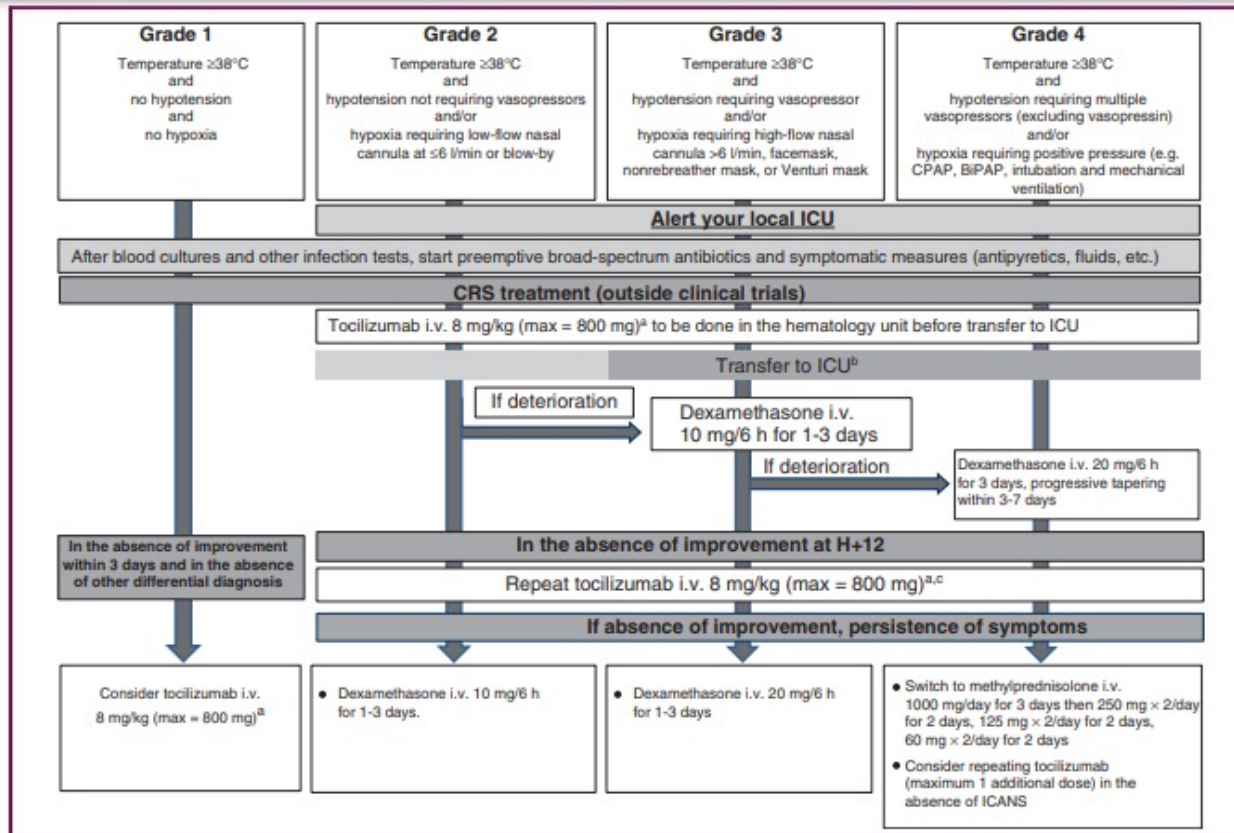


Figure 1. Algorithm outlining the grading and management of cytokine release syndrome (CRS).

BiPAP, bi-level positive airway pressure; CPAP, continuous positive airway pressure; i.v., intravenous; ICANS, immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome; ICU, intensive care unit.

^aIn children < 30 kg, tocilizumab is given at the dose of 12 mg/kg.

^bIn centres with little experience, it is recommended to transfer the patients from grade 2.

^cIn grade 2 CRS, dexamethasone can be concurrently administered with the second dose of tocilizumab if needed.

Dosis:

Tocilizumab:

- < 30 Kg: 12 mg/kg
 - ≥ 30 kg: 8 mg/kg
- (máximo 800 mg por dosis)
Repetir cada 8 horas hasta 3 dosis en 24 horas

Corticoides

CRS G 2-3: Dexametasona 0,5 mg/kg cada 6 h (máximo 10 mg/dosis)

CRS G 4: Metilprednisolona 1 g/día durante 3 días. Reducción progresiva según respuesta.

Superposición MAS y CRS

P. J. Hayden et al.

Annals of Oncology

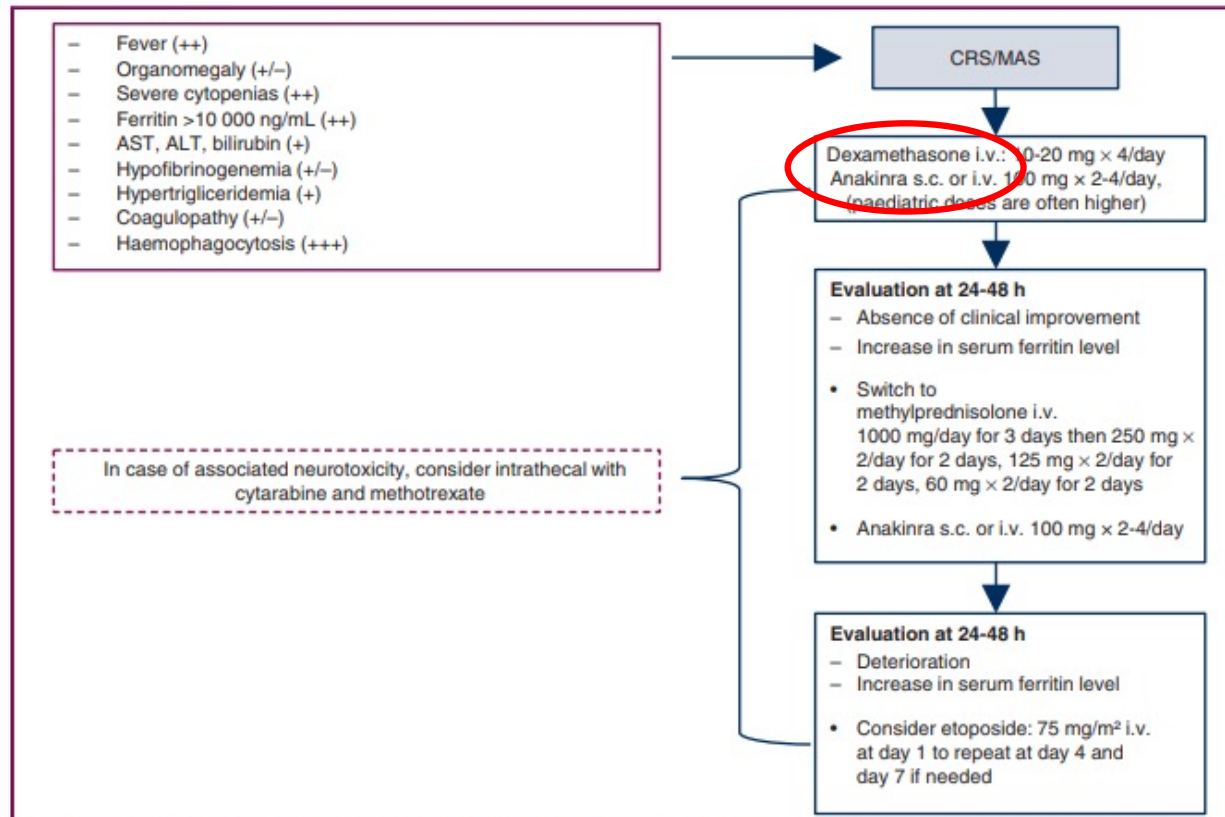


Figure 2. Management of cytokine release syndrome (CRS)/macrophage activation syndrome (MAS) (expert opinion based on literature review).³⁶⁻⁴⁰
ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase.

CRS resistente/refractario

Dosis alta de corticosteroides: metilprednisolona 1 gramo al día durante tres días
¡ puede eliminar las células CAR-T en el contexto de una toxicidad inaceptable !

SILTUXIMAB CLAZAKIZUMAB

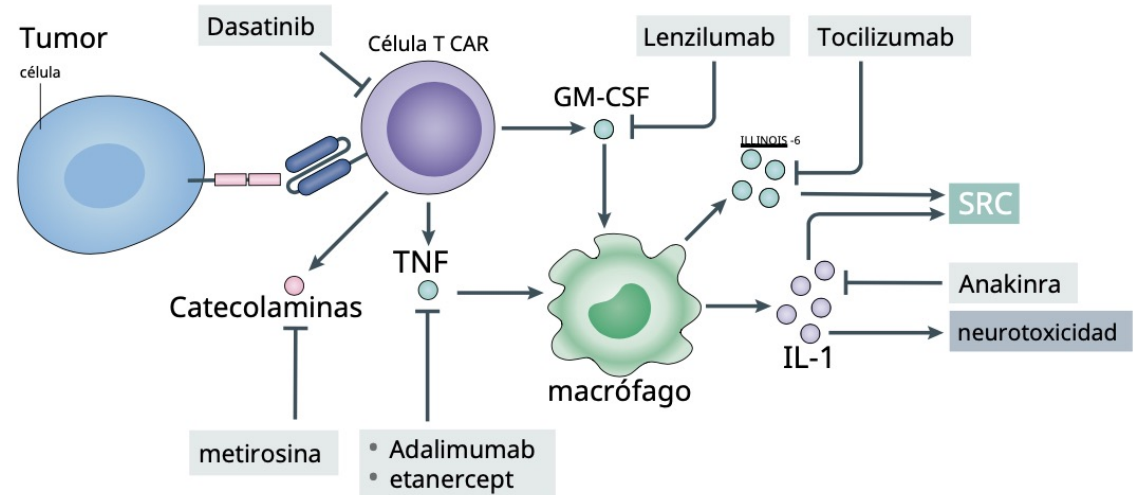
ANAKINRA

ETANERCEPT

EMAPALUMAB ALEMTUZUMAB,

globulina antitimocítica (ATG)
CICLOFOSFAMIDA

RUSOLITINIB IBRUTINIB



¿Terapia preventiva CRS?



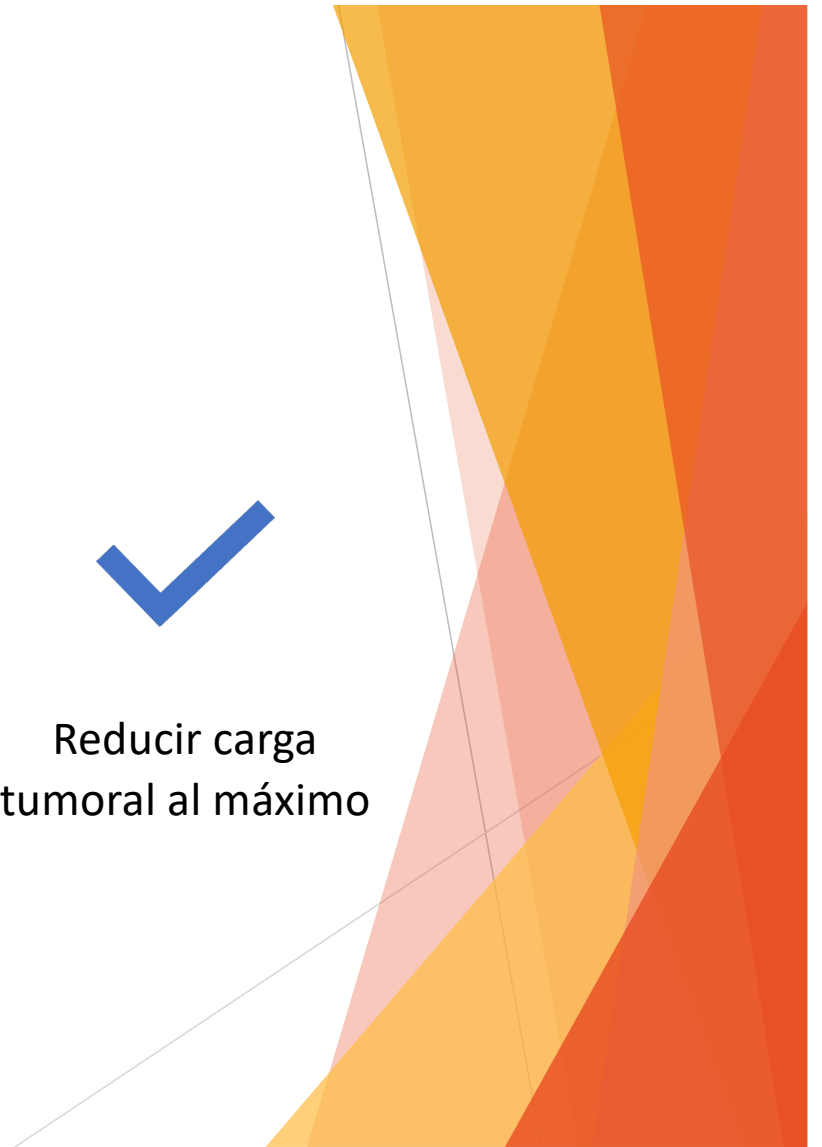
Tocilizumab precoz



Diseño CAR-T



Reducir carga tumoral al máximo



Situación en España



Manejo actual

- H. Saint Joan de Deu
- H. Vall d'Hebrón
- H. La Paz
- H. Niño Jesús
- H. Virgen del Rocío

CART en números



	Nº CART	CRS 2-4	%
H. Saint Joan de Deu	65	24 UCIP	36%
H. Vall d'Hebrón	10	3	30%
H. La Paz	23	9	40%
H. Niño Jesús	14	4 1 Éxitus	35%
H. Virgen del Rocío	14	8	57%

¿Qué hay de nuevo?

- > Hospital Universitario Reina Sofía en LLA 
- > Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca
- > Hospital Regional Universitario de Málaga e
- > Hospital Universitario Son Espases en LLA 

Nuevos centros PED autorizados para infusión CART
CART Académicos

Nuevos tratamientos para control de la Respuesta Inflamatoria

- 
- ▶ Terapia con células CAR T limitada--- > solo en centros que manejen toxicidades (CRS e ICANS)
 - ▶ Necesaria mayor comprensión de la fisiopatología molecular y celular de CRS e ICANS--- > terapias dirigidas eficaces que no comprometan la actividad antitumoral.
 - ▶ Uso de tecnologías basadas en CAR para administrar inmunosupresión específica--- > en los campos de la autoinmunidad y el trasplante de órganos sólidos
 - ▶ Gran carga financiera
- 

Muchas gracias por su atención



Bibliografía:

- Mahadeo KM et al. Management guidelines for paediatric patients receiving chimeric antigen receptor T cell therapy. *Nat Rev Clin Oncol*. 2019 Jan;16(1):45-63.
- Santomaso BD et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy: ASCO Guideline. *J Clin Oncol*. 2021 Dec 10;39(35):3978-3992. doi: 10.1200/JCO.21.01992. Epub 2021 Nov 1. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2022 Mar 10;40(8):919. PMID: 34724386.
- Morris EC, Neelapu SS, Giavridis T, Sadelain M. Cytokine release syndrome and associated neurotoxicity in cancer immunotherapy. *Nat Rev Immunol*. 2022 Feb;22(2):85-96.
- Hayden PJ et al. Management of adults and children receiving CAR T-cell therapy: 2021 best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE) and the European Haematology Association (EHA). *Ann Oncol*. 2022 Mar;33(3):259-275. doi: 10.1016/j.annonc.2021.12.003. Epub 2021 Dec 16. PMID: 34923107.
- Porter D et al. Citokine reléase síndrome. *UpToDate*. Recuperado el 7/10/2022 de: <https://www.uptodate.com/contents/cytokine-release-syndrome-crs/print?search=crs>
- Mirones I et al. Inmunoterapia con células CAR- T en hematooncología pediátrica. *An Pediatr (Barc)*. 2020;93(1):59.e1-59.e10