

Terapia CAR-T y transfusión de plaquetas: un reto para los servicios de transfusión

Rosa Goterris-Viciedo

Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia, España

Introducción

La terapia CAR-T ha mejorado el pronóstico de los pacientes con enfermedades hematológicas y las indicaciones van en aumento. En la actualidad, tanto la Food and Drug Administration como la Agencia Europea de Medicamentos han aprobado distintos CAR-T para el tratamiento del linfoma no Hodgkin B (linfoma difuso de células grandes [LDCG], linfoma folicular, linfoma de células del manto), la leucemia linfoblástica aguda B (LLA-B) y el mieloma múltiple (MM).

Toxicidad específica por CAR-T

Esta inmunoterapia tiene un perfil de toxicidad específico que puede ser potencialmente grave y cuyo tratamiento requiere un abordaje multidisciplinario, como el síndrome de liberación de citocinas (CRS), la neurotoxicidad inmunomediada (ICANS) o la linfohistiocitosis hemofagocítica (IEC-HS).

No obstante, la toxicidad más frecuente asociada a la terapia CAR-T es la hematológica, que incluye tanto las citopenias precoces que siguen al tratamiento linfodepletivo como las no tan esperadas y derivadas de toxicidades específicas, que son las citopenias prolongadas y tardías. También la aplasia de células B, la hipogammaglobulinemia y las alteraciones de la coagulación son toxicidades hematológicas. Todo ello predispone a estos pacientes a las infecciones, que pueden ser graves y son la principal causa de mortalidad no

relacionada con la enfermedad. La hematotoxicidad también prolonga la estancia hospitalaria, aumenta los costes sanitarios en un fármaco con un coste muy elevado ya de por sí y además afecta en gran medida a la calidad de vida de los pacientes. Además de estos factores, también puede comprometer el tratamiento futuro en caso de una recaída tras la terapia CAR-T¹.

Hematotoxicidad

Con el mayor seguimiento de los pacientes que han recibido terapia CAR-T, las citopenias se han convertido en el efecto adverso más frecuente, tanto en los ensayos clínicos como en la vida real, con una alta tasa de toxicidad de grado ≥ 3 y prolongada, tanto en los CAR-T dirigidos frente a CD19 como frente a BCMA (Tabla 1).

Las citopenias se presentan de forma precoz (< 30 días tras la infusión del CAR-T), pero pueden ser prolongadas (30-90 días tras la infusión) y a veces pueden aparecer o persistir de forma tardía (> 90 días tras la infusión)².

Rejeski et al.³ estudiaron la dinámica de las citopenias durante los 4 meses posteriores a la infusión en pacientes con LDCG-B (Fig. 1) y objetivaron los siguientes patrones:

- La neutropenia sigue una curva bifásica con recuperación intermitente, debido al tratamiento con G-CSF, alrededor de la tercera semana, seguido por una segunda bajada en el segundo mes tras la infusión.

Correspondencia:

Rosa Goterris-Viciedo
E-mail: goterris_ros@gva.es

Recibido: 21-08-2024

Aceptado: 28-08-2024

DOI: 10.24875/SANGRE.M24000023

Disponible en internet:

Sangre. 2024;43(Supl 2):41-47
www.revistasangre.com

0036-4355 / © 2024 Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. Publicado por Permanyer. Éste es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Tabla 1. Tasa de toxicidad hematológica de grado ≥ 3 en los distintos ensayos clínicos

	ELIANA (Tisa-cel) LLA-B	ZUMA-1 (Axi-cel) LDCG	JULIET (Tisa-cel) LDCG	TRANSCEND (Liso-cel) LDCG	KarMMA (Ide-cel) MM	CARTITUDE (Cilta-cel) MM
Anemia	40%	43%	39%	37%	60%	68%
Trombocitopenia	40% 27% (> 3 meses)	38% 7% (> 3 meses)	28% 38% (> 3 meses)	27% 38% (3 meses)	52% 48% (> 1 mes)	60% 25% (> 1 mes)
Neutropenia	53% 33% (> 3 meses)	78% 11% (> 3 meses)	33% 0% (> 3 meses)	60% 16% (3 meses)	90% 41% (> 1 mes)	95% 10% (> 1 mes)

LDCG: linfoma difuso de células grandes; LLA: leucemia linfoblástica aguda; MM: mieloma múltiple.

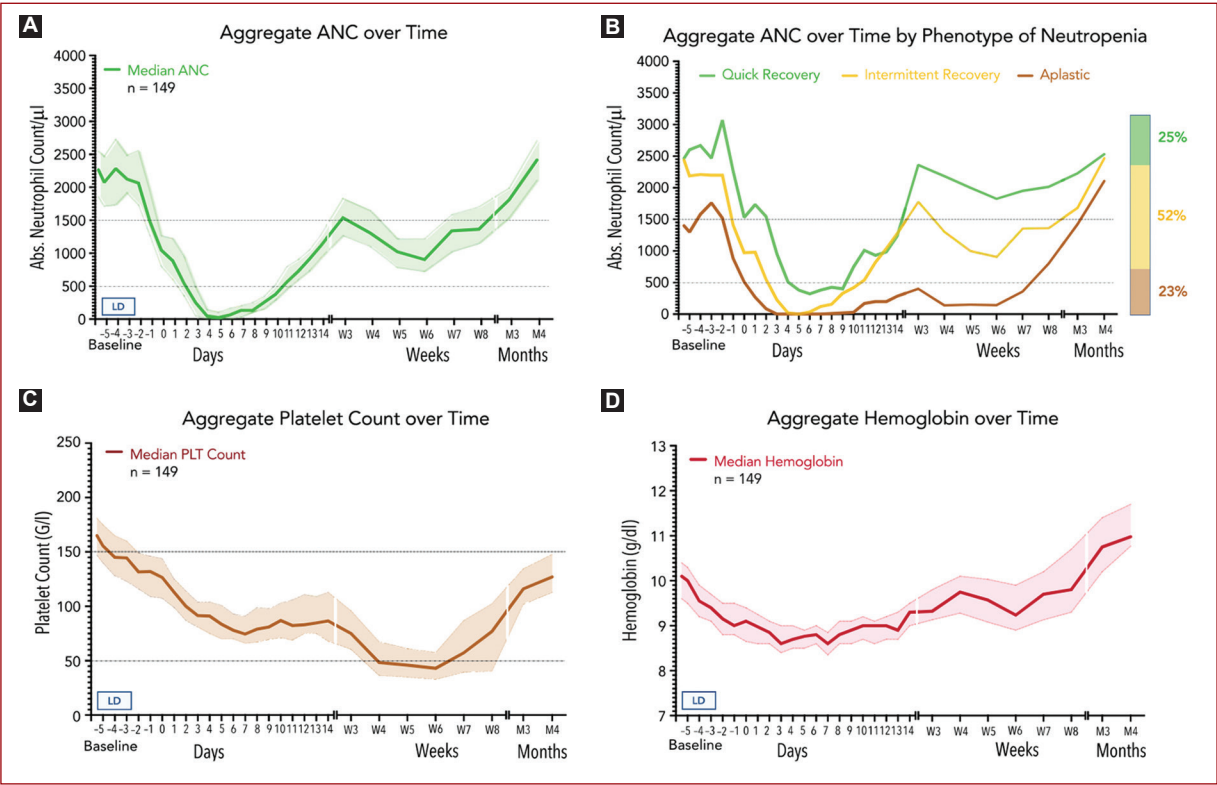


Figura 1. Dinámica de las citopenias. **A:** recuperación de neutrófilos. **B:** fenotipos de recuperación de neutrófilos. **C:** recuperación de plaquetas. **D:** recuperación de la anemia (*reproducida de ref. 3*).

La mayoría de los pacientes alcanzan la recuperación de neutrófilos alrededor del tercer mes. Se observaron tres fenotipos de recuperación de neutrófilos: un fenotipo de recuperación rápida en el 25% de los pacientes, un patrón de recuperación intermitente en la mayoría de los pacientes (50%) y un fenotipo aplásico en el 25% restante.

- La trombocitopenia se caracteriza por una caída inicial, tras el tratamiento linfodepletivo, seguida de otro nadir en el segundo mes.

- La anemia está muy relacionada con la linfodepleción, alcanzando su cifra más baja en las primeras 2 semanas tras la infusión, con una progresiva recuperación posterior. Unos pocos pacientes permanecen con necesidades transfusionales a partir de los 30 días posteriores a la infusión.

En este estudio identificaron la trombocitopenia y la hiperferritinemia como factores predictivos de hematoxicidad, definida como una neutropenia < 500/ μ l hasta el día +60. Basándose en esto, crearon un modelo

Baseline Features	0 Point	1 Point	2 Points
Platelet Count	> 175,000/ μ l	75,000 – 175,000/ μ l	< 75,000/ μ l
Absolute Neutrophil Count (ANC)	> 1200/ μ l	< 1200/ μ l	-
Hemoglobin	> 9.0 g/dl	< 9.0 g/dl	-
C-reactive protein (CRP)	< 3.0 mg/dl	> 3.0 mg/dl	-
Ferritin	< 650 ng/ml	650 – 2000 ng/ml	> 2000 ng/ml
Low: 0-1 High: ≥ 2			

Figura 2. Puntuación CAR-HEMATOTOX. Una puntuación alta (≥ 2) significa un alto riesgo de presentar hematotoxicidad (reproducida de ref. 3).

Grading	1	2	3	4
Early ICAHT (day 0-30)				
ANC $\leq 500/\mu$ L	<7 d	7-13 d	≥ 14 d	Never above 500/ μ L
ANC $\leq 100/\mu$ L	—	—	≥ 7 d	≥ 14 d
Late ICAHT (after day +30)*				
ANC	$\leq 1500/\mu$ L	$\leq 1000/\mu$ L	$\leq 500/\mu$ L	$\leq 100/\mu$ L

Figura 3. Gradación ICATH. Puntuación de 1 a 4 en función de la gravedad y la duración de la neutropenia (reproducida de ref. 4).

predictivo de toxicidad hematológica (CAR-HEMATOTOX) que fue validado en dos cohortes independientes de pacientes, que incluye marcadores asociados a la reserva medular (cifra basal de plaquetas, hemoglobina y neutrófilos) y marcadores basales de inflamación (proteína C reactiva y ferritina). Esta escala pronóstica discrimina a los pacientes con alto riesgo de tener neutropenia prolongada, trombocitopenia y anemia grave (Fig. 2). El modelo ha sido validado para el linfoma de células del manto y el MM.

Posteriormente, las citopenias han sido renombradas como ICATH (*Immune effector Cell-Associated Hematological Toxicity*) por iniciativa de la European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) y la European Hematology Association (EHA), con el objetivo de consensuar la gradación y el manejo⁴. Hasta la fecha, el sistema de gradación de toxicidad CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) únicamente tenía en cuenta las citopenias en términos cuantitativos, siendo mayor el grado según la profundidad de las citopenias, sin tener en cuenta la duración. Este sistema se desarrolló para las

citopenias derivadas del tratamiento quimioterápico clásico, pero no para las inmunoterapias actuales. Así pues, el sistema de gradación ICATH clasifica las citopenias como precoces, si ocurren en los primeros 30 días tras la infusión del CAR-T, o tardías, si ocurren después del día 30. La gradación es del 1 al 4, teniendo en cuenta tanto la profundidad como la duración de la neutropenia (Fig. 3).

Muchos son los factores de riesgo asociados al desarrollo de las citopenias tras la terapia CAR-T. Entre ellos se han identificado características relacionadas con la propia enfermedad hematológica (mayor en LLA), en situación de alta carga tumoral e infiltración medular. En cuanto a los tratamientos recibidos, un mayor número de líneas de tratamiento previo, haber recibido un trasplante y recibir terapia puente son factores de riesgo asociados a deterioro de la función hematopoyética de base. Está en estudio si tener una hematopoyesis clonal de significado incierto (CHIP) previa puede ser un factor de riesgo. En cuanto al tipo de producto CAR-T y los factores de riesgo posteriores a la infusión, se ha descrito que el dominio coestimulador CD28, el constructo tipo tándem, tener un CRS grave, presentar

marcadores de inflamación muy elevados, tener expansión de linfocitos T oligoclonales y presentar una infección activa o IEC-HS aumentan el riesgo de desarrollar citopenias tardías y prolongadas.

La patogénesis de la ICATH es multifactorial:

- La reserva medular afectada por las líneas de tratamiento quimioterápico previas, por la edad y por la posibilidad de que existan clones de CHIP, aumenta la susceptibilidad medular a un estrés inflamatorio.
- La médula ósea sufre procesos inflamatorios locales debido a la transmigración de la célula CAR-T, a la lisis de las células tumorales y a la liberación local de mediadores inflamatorios.
- Existe un aumento de mediadores de la inflamación sistémica, unos asociados a la toxicidad del CRS y otros derivados de la disregulación inmunitaria y la activación macrofágica, que condicionan un ambiente supresor del linfocito T.
- Existe un desbalance en la expansión clonal de los linfocitos T/B, con una disminución de precursores B, una expansión de linfocitos T oligoclonales (CAR) y una expansión clonal de linfocitos T CXCR1^{hi}.

Estos factores patogénicos se confirman en el trabajo de Rejeski et al.⁵, en el que se observó una mayor supervivencia en el fenotipo de recuperación de neutrófilos intermitente con respecto al fenotipo de recuperación rápido y aplásico. Los pacientes con este fenotipo tenían mayor expansión del CAR-T, mientras que en el fenotipo aplásico se detectaron cifras más elevadas de marcadores de disfunción endotelial, de citocinas inflamatorias, de activación macrofágica y de supresión de linfocitos T.

Manejo de las citopenias

Las recomendaciones para el manejo de las citopenias, tanto precoces como tardías, coinciden en los trabajos publicados y pueden resumirse en las siguientes⁶:

- Transfusión de hematíes y plaquetas según los estándares institucionales.
- G-CSF profiláctico precoz (día +2) en pacientes con puntuación CAR-HEMATOTOX alta o G-CSF terapéutico en situación de neutropenia grave con o sin complicaciones infecciosas. En casos de neutropenia prolongada y grave ($< 500/\mu\text{l}$) puede ayudar al diagnóstico del fenotipo aplásico, que con frecuencia no responde al G-CSF. Los pacientes que presentan un curso bifásico pueden necesitar tratamientos intermitentes.

- Profilaxis antiinfecciosa precoz recomendada en las guías EHA/EBMT⁴ (antibacteriana en pacientes con alto riesgo de ICATH y considerar en neutropenia grave, antivírica en todos los pacientes desde el inicio del tratamiento linfodepletivo hasta que la cifra de CD4 sea mayor de $0,2 \times 10^9/\text{l}$, frente a *Pneumocystis* en todos los pacientes desde el inicio de la linfodepleción hasta que la cifra de CD4 sea mayor de $0,2 \times 10^9/\text{l}$, y antifúngica primaria en caso de neutropenia grave y alto riesgo de ICATH, neutropenia prolongada y uso de corticosteroides). Además, se recomienda el tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas en caso de hipogammaglobulinemia con infecciones recurrentes por microorganismos encapsulados.
- Los agonistas de TPO se consideran en caso de trombopenia prolongada y tardía con un nadir que ocurre típicamente en el segundo mes tras la terapia CAR-T. Los datos son limitados, con series de pocos casos en centros aislados, pero se describe una mejoría de las plaquetas e incluso de la hemoglobina y de los neutrófilos, consiguiendo la independencia transfusional en algunos pacientes y una mejoría de la hematopoyesis parecida a la respuesta observada en la aplasia medular adquirida. La recomendación de algunos expertos es su utilización de la misma forma que en el periodo posterior al trasplante. Puede utilizarse también en casos de ICATH refractarios al G-CSF.
- En caso de haber presentado un factor de estrés inflamatorio importante, como CRS/ICANS grave o IEC-HS, se puede administrar tratamiento antiinflamatorio con pulsos de corticosteroides o tratamientos anticitocinas, como tocilizumab o anakinra.
- Retirar tratamientos mielotóxicos.
- Descartar infecciones activas que puedan ser causa de citopenias (víricas), déficits carenciales y una recaída de la enfermedad con infiltración medular o haber desarrollado un síndrome mielodisplásico.
- Valorar la infusión de progenitores hematopoyéticos criopreservados en pacientes con productos almacenados para la realización de un trasplante autólogo, sin acondicionamiento previo, en caso de ICATH ≥ 3 más allá del día 14 tras la infusión, si son refractarios al G-CSF. Se ha descrito una mejoría significativa de las citopenias en pacientes tanto con LDCG-B⁷ como con MM⁸. En pacientes que reciben la terapia CAR-T después de un trasplante alogénico también se ha descrito mejoría de las citopenias tras la infusión de un *boost* de células CD34 seleccionadas⁹.

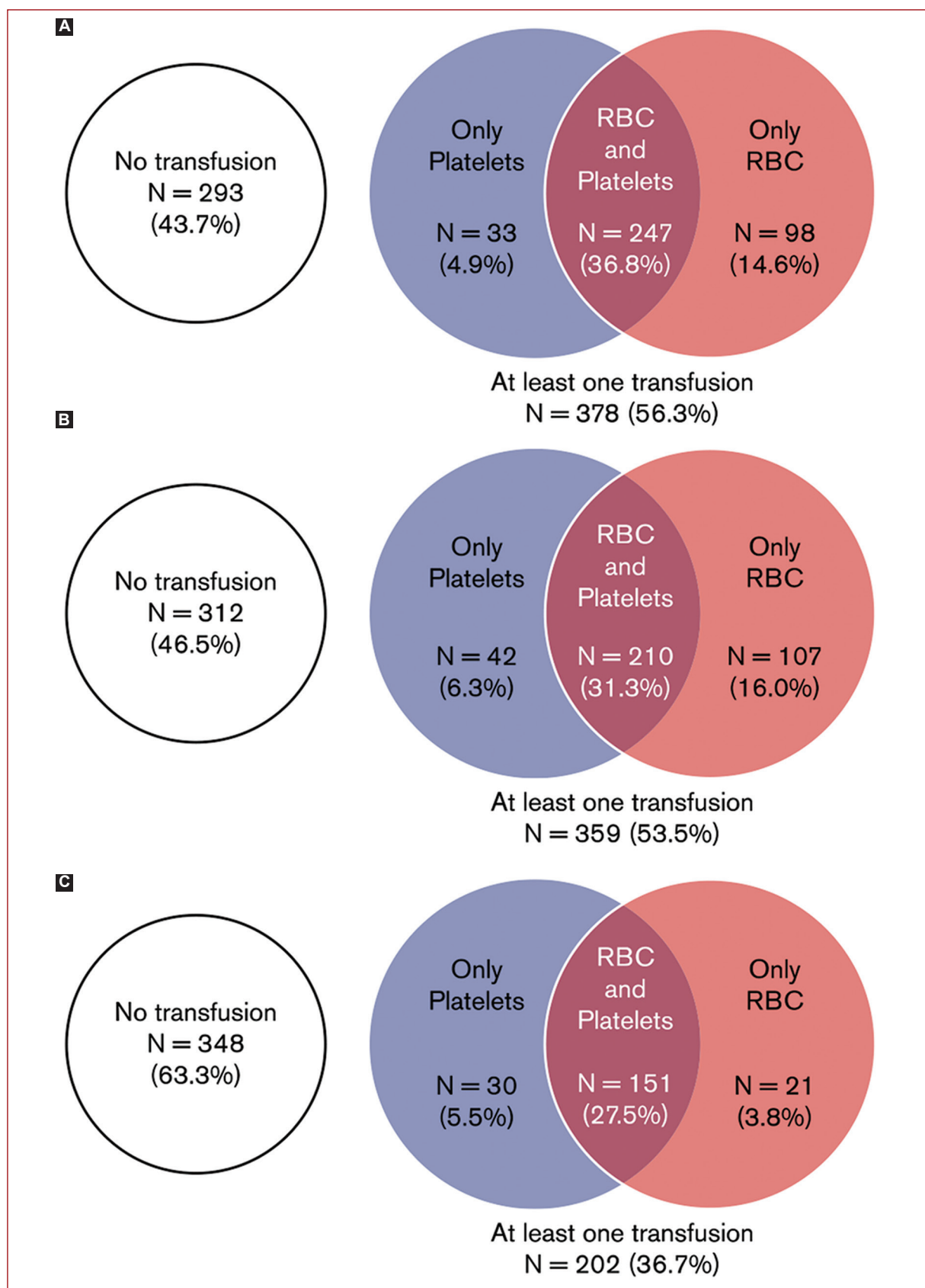


Figura 4. Necesidades transfusionales de concentrado de hematíes y plaquetas tras la infusión de CAR-T, a los 6 meses **(A)**, < 1 mes **(B)** y ≥ 1 a 6 meses **(C)** (reproducida de ref. 11).

- Si después de todas las estrategias hasta ahora mencionadas no existe ninguna mejoría, se debe considerar un trasplante alogénico entre los meses 3 y 6 posteriores a la CAR-T, si la situación del paciente lo permite.

Transfusión en CAR-T

Los estudios de transfusión en CAR-T son muy escasos, y en la mayoría de los trabajos únicamente se recomienda la transfusión según los estándares institucionales. En el consenso EHA/EBMT⁴ añaden la consideración de transfundir un concentrado de hematíes cada vez para evitar la sobrecarga férrica, así como la irradiación de componentes sanguíneos desde 7 días antes de la linfoaféresis hasta al menos 90 días tras la infusión de CAR-T, a menos que el tratamiento linfodepletivo, la enfermedad o el tratamiento previo determinen que sea indefinido, tal como se establece en las guías británicas de irradiación de componentes sanguíneos¹⁰. La fludarabina en el tratamiento linfodepletivo puede afectar las políticas locales de irradiación.

El reciente trabajo de Vic et al.¹¹ pone de manifiesto la alta tasa de transfusión en los pacientes con LDCG que reciben una terapia CAR-T y el potencial impacto de las transfusiones en la eficacia y la toxicidad de la CAR-T. Analizaron las transfusiones en 671 pacientes incluidos en el registro nacional francés DESCART, que incluye los datos de los pacientes tratados con CAR-T comerciales, y los cruzaron con la base de datos que coordina todo el proceso de la transfusión. Los pacientes se compararon según recibieran al menos una transfusión (n = 378) o no recibieran ninguna (n = 293). Se consideró el momento en que se realizó la transfusión: la etapa previa a la infusión (6 meses antes), una fase precoz (30 días tras la infusión) y una fase tardía (1-6 meses después de la infusión) (Fig. 4). En la fase previa, el pico de mayor transfusión (un tercio de los pacientes) fue el último mes antes de la infusión. La mitad de los pacientes recibieron la transfusión en la fase precoz y un tercio en la fase tardía, principalmente en el segundo y el tercer mes posteriores a la infusión. En el análisis multivariado se identificaron como factores predictivos de transfusión precoz haber recibido transfusiones en los 6 meses previos, la edad > 60 años, un ECOG ≥ 2 , una puntuación CAR-HEMATOTOX ≥ 2 y el dominio coestimulador CD28z de CAR-T; sin embargo, no se identificó una asociación entre el CRS y las necesidades transfusionales. Los factores que se mostraron como predictivos de transfusión tardía fueron haber recibido al menos una transfusión en los 6 meses previos a la CAR-T, una puntuación

CAR-HEMATOTOX ≥ 2 , un ICANS ≥ 3 (para transfusión de hematíes) y haber recibido tocilizumab (para transfusión de plaquetas). Un hallazgo significativo en este trabajo es que la transfusión de plaquetas, tanto en la fase precoz como en la tardía, se asoció a una menor supervivencia libre de progresión y una menor supervivencia global. Asimismo, el grupo que recibió transfusión presentó una mayor tasa de mortalidad relacionada con el linfoma y una mayor mortalidad no relacionada con la recaída.

Otro hallazgo en un trabajo anterior en pacientes con LLA realizado por Liu et al.¹² fue que en los pacientes tratados con CAR-T existía una asociación entre desarrollar una refractariedad a la transfusión de plaquetas y presentar un CRS ≥ 3 y unos niveles más altos de interleucina 6 y de interferón gamma, a diferencia de los pacientes con LLA tratados con quimioterapia.

Conclusiones

Las indicaciones de la terapia CAR-T van en aumento y el efecto secundario más frecuente es la hematotoxicidad, tanto precoz como tardía, con una tasa de transfusión más alta que la descrita con el tratamiento quimioterápico convencional y probablemente con el trasplante autólogo. Esto es un reto para los servicios de transfusión, que deben adaptarse y hacer una estimación de las necesidades de este nuevo tratamiento, calculando el CAR-HEMATOTOX al ingreso y vigilando las complicaciones específicas en la evolución de los pacientes durante el ingreso, así como las citopenias prolongadas y tardías. Las opciones actuales para evitar la sobretransfusión y sus efectos deletéreos (sobrecarga férrica, aloinmunización y refractariedad plaquetaria, estancia hospitalaria prolongada, disminución en la calidad de vida, etc.) pueden pasar por implantar estrategias restrictivas en los umbrales de transfusión, transfundir un concentrado de hematíes cada vez, el tratamiento precoz con agentes estimulantes de la hematopoyesis (G-CSF, TPO), restaurar la hematopoyesis con un *boost* de PH y, en última instancia, incluso realizar un trasplante alogénico.

Bibliografía

1. Hernani R, Benzaquén A, Solano C. Toxicities following CAR-T therapy for hematological malignancies. *Cancer Treat Rev.* 2022;111:102479.
2. Jain T, Olson TS, Locke FL. How I treat cytopenias after CAR T-cell therapy. *Blood.* 2023;141:2460-9.
3. Rejeski K, Perez A, Sesques P, Hoster E, Berger C, Jentzsch L, et al. CAR-HEMATOTOX: a model for CAR T-cell-related hematologic toxicity in relapsed/refractory large B-cell lymphoma. *Blood.* 2021;138:2499-513.
4. Rejeski K, Subklewe M, Aljurj M, Bachy E, Balduzzi A, Barba P, et al. Immune effector cell-associated hematotoxicity: EHA/EBMT consensus grading and best practice recommendations. *Blood.* 2023;142:865-77.

5. Rejeski K, Perez A, Iacoboni G, Blumenberg V, Bücklein VL, Völkl S, et al. Severe hematotoxicity after CD19 CAR-T therapy is associated with suppressive immune dysregulation and limited CAR-T expansion. *Sci Adv.* 2023;9:eadg3919.
6. Rejeski K, Subklewe M, Locke FL. Recognizing, defining, and managing CAR-T hematologic toxicities. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2023;2023:198-208.
7. Rejeski K, Burchert A, Iacoboni G, Sesques P, Fransecky L, Bücklein V, et al. Safety and feasibility of stem cell boost as a salvage therapy for severe hematotoxicity after CD19 CAR T-cell therapy. *Blood Adv.* 2022;6:4719-25.
8. Mohan M, Szabo A, Patwari A, Esselmann J, Patel T, Bachu R, et al. Autologous stem cell boost improves persistent immune effector cell associated hematotoxicity following BCMA directed chimeric antigen receptor T (CAR T) cell therapy in multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant.* 2024;59:647-52.
9. Mullanfiroze K, Lazareva A, Chu J, Williams L, BurrIDGE S, Silva J, et al. CD34+-selected stem cell boost can safely improve cytopenias following CAR T-cell therapy. *Blood Adv.* 2022;6:4715-8.
10. Foukaneli T, Kerr P, Bolton-Maggs PHB, Cardigan R, Coles A, Gennery A, et al. Guidelines on the use of irradiated blood components. *Br J Haematol.* 2020;191:704-24.
11. Vic S, Thibert J-B, Bachy E, Cartron G, Gastinne T, Morschhauser F, et al. Transfusion needs after CAR T-cell therapy for large B-cell lymphoma: predictive factors and outcome (a DESCAR-T study). *Blood Adv.* 2024;8:1573-85.
12. Liu Y, Liang B, Liu Y, Wei G, Wu W, Yang L, et al. Cytokine release syndrome is an independent risk factor associated with platelet transfusion refractoriness after CAR-T therapy for relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Front Pharmacol.* 2021;12:702152.