

Nieves Carretero Borrás
Helena Sánchez Mengíbar

TRATAMIENTO CON CÉLULAS CAR-T DEL LINFOMA B DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES.

TRABAJO DE FIN DE GRADO

Dirigido por el Dr. Josep Gumà Padró

Grado de Medicina



UNIVERSITAT
ROVIRA i VIRGILI

Reus
2022

ÍNDICE

RESUMEN	3
INTRODUCCIÓN	6
1. Linfoma B difuso de células grandes.	6
1.1. Histología y biología	6
1.3. Historia natural y clínica	7
1.4. Diagnóstico	7
1.5. Estadaje y pronóstico	7
1.6. Tratamiento	7
MATERIAL Y MÉTODOS	10
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	12
2. Células CAR-T	12
2.1. Historia	12
2.2. Biología	12
3. CAR-T como tercera línea	13
3.1. Axi-cel (ZUMA-1)	13
3.2. Tisa-cel (JULIET)	17
3.4. Conclusiones de tercera línea	23
4. CAR-T como segunda línea.	26
4.1. Axi-cel (ZUMA-7)	26
4.2. Tisa-cel (BELINDA)	28
4.3. Liso-cel (TRANSFORM)	31
4.4. Conclusiones de segunda línea.	32
CONCLUSIONES DE LA REVISIÓN	33
BIBLIOGRAFÍA	34
ANEXO	37

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

El linfoma B difuso de células grandes (LBDCG) es el tipo más frecuente de linfoma no Hodgkin. Un porcentaje elevado de pacientes pueden ser curados con quimioterapia estándar. Los pacientes que recaen tras una primera remisión se benefician de un tratamiento de segunda línea con quimioterapia a altas dosis con soporte de precursores hematopoyéticos. Aquellos refractarios o en recaída tras la segunda línea tienen un pronóstico muy pobre. Por este motivo, se necesitan nuevos tratamientos efectivos en estas situaciones. Las células CAR-T (Chimeric Antigen Receptor) son linfocitos T del paciente modificados genéticamente para dirigirse a antígenos tumorales. Actualmente, disponemos de tres productos CAR-T para este tipo de linfoma, dirigidos contra el antígeno CD-19, que se encuentra en la membrana de los linfocitos B: Axicabtagene ciloleucel (Axi-cel), Tisagenlecleucel (Tisa-cel) y Lisocabtagene-maraleucel (Liso-cel).

El primer uso de las células CAR-T fueron como tercera línea. Su elevada efectividad ha provocado que la comunidad científica se haya planteado su utilización como tratamiento de segunda línea. En el presente trabajo hemos realizado una revisión sobre el papel del tratamiento con células CAR-T en el LBDCG en las dos anteriores situaciones: en la recaída tras quimioterapia de intensificación y en segunda línea comparado con esta.

OBJETIVO

Determinar, a partir de los estudios publicados hasta la actualidad, si las células CAR-T suponen una ventaja, en cuanto a eficacia y seguridad, respecto al tratamiento estándar, en LBDCG.

MATERIAL Y MÉTODOS

Realizamos una revisión sistemática de la literatura en busca de estudios originales para responder al objetivo, de acuerdo a los criterios de inclusión y de exclusión predefinidos. Para la búsqueda de artículos se utilizaron las bases de datos PubMed y Cochrane. Los ensayos encontrados se analizaron de forma crítica en esta revisión.

RESULTADOS

En el tratamiento del LBDCG con células CAR-T como tercera línea: Axi-cel presenta una tasa de respuesta global del 83%, con un 58% de respuestas completas. Con un seguimiento mediano de 27,1 meses, la mediana de supervivencia global no se alcanzó y la de supervivencia libre de progresión fue de 5,9 meses. Tisa-cel presenta una respuesta global de 53% y completa de 45% en 40,3 meses de seguimiento. Las medianas de supervivencia global y supervivencia libre de progresión fueron de 11,1 meses y de 2,9 meses, respectivamente. Liso-cel presenta una tasa de respuesta global de 73% y completa de 53% en 18,8 meses de seguimiento. Las medianas de supervivencia global y supervivencia libre de progresión fueron de 21,1 meses y de 6,8 meses, respectivamente.

En segunda línea frente al tratamiento estándar con trasplante: Axi-cel presenta un 83% de respuestas comparado con un 50% del tratamiento estándar. Tisa-cel obtuvo un 46,3% de respuestas, mientras que en el grupo control fue del 45,5%. Por su parte, Liso-cel mostró una tasa de respuestas del 86% frente a un 48% del control.

CONCLUSIONES

Las células CAR-T pueden considerarse un tratamiento estándar en aquellos pacientes con buen estado general que recaen tras quimioterapia a altas dosis o no son tributarios a este tratamiento. Dado que existen resultados discordantes en la efectividad de las células CAR-T en segunda línea comparado con la quimioterapia de intensificación, es necesario un mayor seguimiento de los estudios y, en última instancia, las características de cada individuo pueden determinar qué perfil de paciente puede beneficiarse más de cada estrategia terapéutica.

RESUM

INTRODUCCIÓ

El limfoma B difús de cèl·lules grans (LBDCG) és el tipus més freqüent de limfoma no Hodgkin. Un percentatge elevat de pacients poden ser curats amb quimioteràpia estàndard. Els pacients que recauen després d'una primera remissió es beneficien d'un tractament de segona línia amb quimioteràpia a altes dosis amb suport de precursors hematopoètics. Aquells refractaris o en recaiguda després de la segona línia tenen un pronòstic molt pobre. Per aquest motiu, es necessiten nous tractaments efectius actius en aquestes situacions. Les cèl·lules CAR-T (Chimeric Antigen Receptor) són limfòcits T del pacient modificats genèticament per a dirigir-se a antígens tumorals. Actualment, disposem de 3 productes CAR-T per a aquesta mena de limfoma, dirigits contra l'antigen CD-19, que es troba en la membrana dels limfòcits B: Axicabtagene ciloleucel (Axi-cel), Tisagenlecleucel (Tisa-cel) i Lisocabtegene-maraleucel (Liso-cel).

El primer ús de les cèl·lules CAR-T van ser com tercera línia. La seva elevada efectivitat ha provocat que la comunitat científica s'hagi plantejat la seva utilització com a tractament de segona línia. En el present treball hem realitzat una revisió sobre el paper del tractament amb cèl·lules CAR-T en el LBDCG en les dues anteriors situacions: en la recaiguda després de quimioteràpia d'intensificació i en segona línia comparat amb aquesta.

OBJECTIUS

Determinar, a partir dels estudis publicats fins a l'actualitat, si les cèl·lules CAR-T suposen un avantatge, quant a eficàcia i seguretat, respecte al tractament estàndard, en *LBDCG.

MATERIAL I MÈTODES

Realitzem una revisió sistemàtica de la literatura a la recerca d'estudis originals per a respondre a l'objectiu, d'acord amb els criteris d'inclusió i d'exclusió predefinitos. Per a la cerca d'articles es van fer servir les bases de dades PubMed i Cochrane. Els assajos trobats es van analitzar de manera crítica en aquesta revisió.

RESULTATS

En el tractament del LBDCG amb cèl·lules CAR-T com a tercera línia: Axi-cel presenta una taxa de resposta global del 83%, amb un 58% de respostes completes. Amb un seguiment mitjà de 27,1 mesos, la mitjana de supervivència global no es va aconseguir i la de supervivència lliure de progressió va ser de 5,9 mesos. Tisa-cel presenta una resposta global de 53% i completa de 45% en 40,3 mesos de seguiment. Les mitjanes de supervivència global i supervivència lliure de progressió van ser de 11,1 mesos i de 2,9 mesos, respectivament. Liso-cel presenta una taxa de resposta global de 73% i completa de 53% en 18,8 mesos de seguiment. Les mitjanes de supervivència global i supervivència lliure de progressió van ser de 21,1 mesos i de 6,8 mesos, respectivament.

En segona línia enfront del tractament estàndard amb trasplantament: Axi-cel presenta un 83% de respostes comparat amb un 50% del tractament estàndard. Tisa-cel va obtenir un 46,3% de respostes, mentre que en el grup control va ser del 45,5%. Per part seva, Liso-cel va mostrar una taxa de respostes del 86% enfront d'un 48% del control.

CONCLUSIONS

Les cèl·lules CAR-T poden considerar-se un tractament estàndard en aquells pacients amb bon estat general que recauen després de quimioteràpia a altes dosis o no són tributaris a aquest tractament. Atès que existeixen resultats discordants en l'efectivitat de les cèl·lules CAR-T en segona línia comparat amb la quimioteràpia d'intensificació, és necessari un major seguiment dels estudis i, en última instància, les característiques de cada individu poden determinar quin perfil de pacient pot beneficiar-se més de cada estratègia terapèutica.

ABSTRACT

INTRODUCTION

Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) is the most common type of non-Hodgkin's lymphoma. A high percentage of patients can be cured with standard chemotherapy. Patients who relapse after a first remission benefit from second-line treatment with high-dose chemotherapy and hematopoietic precursor transplant. Those who do not respond to first-line chemotherapy or relapse after intensification chemotherapy have a very poor prognosis. For this reason, new effective treatments are needed in these situations. CAR-T (Chimeric Antigen Receptor) cells are T lymphocytes from the patient that have been genetically modified to target tumor antigens. Currently, we have 3 CAR-T products for this type of lymphoma, directed against the CD-19 antigen, located on the membrane of B-lymphocytes: Axicabtagene ciloleucel (Axi-cel), Tisagenlecleucel (Tisa-cel) and Lisocabtagene -maraleucel (Liso-cel). In the first scenario in which CAR-T cells were used in the treatment of DLBCL was in those patients who had relapsed after intensification chemotherapy, that is, in third line. Its high effectiveness has caused the scientific community to consider its use as a second-line treatment.

In the this essay we have carried out a review on the role of CAR-T cell treatment in DLBCL in the two previous situations: in relapse after intensification chemotherapy and in second line compared to this.

OBJECTIVES:

To determine, from the studies published to date, whether CAR-T cells represent an advantage, in terms of efficacy and safety, over standard treatment, in LBDCG.

MATERIAL AND METHODS

We conducted a systematic review of the literature in search of original studies to answer the objective, according to the predefined inclusion and exclusion criteria. The PubMed and Cochrane databases were used to search for articles. The trials found were critically analyzed in this review.

RESULTS

In the treatment of DLBCL with CAR-T cells as third line: Axi-cel has an overall response rate of 83%, with 58% complete responses. With a median follow-up of 27.1 months, median overall survival was not reached and median progression-free survival was 5.9 months. Tisa-cel had an overall response of 53% and a complete response of 45% at 40.3 months of follow-up. Median overall survival and progression-free survival were 11.1 months and 2.9 months, respectively. Liso-cel has an overall response rate of 73% and a complete response rate of 53% in 18.8 months of follow-up. Median overall survival and progression-free survival were 21.1 months and 6.8 months, respectively.

Second-line versus standard treatment with transplantation: Axi-cel had an 83% response rate compared to 50% for standard treatment. Tisa-cel obtained a 46.3% response rate compared to 45.5% in the control group. Liso-cel showed a response rate of 86% compared to 48% for the control.

CONCLUSIONS

CAR-T cells can be considered a standard treatment in those patients in good general condition who relapse after high-dose chemotherapy or are not tributary to this treatment. Given that there are discordant results on the effectiveness of CAR-T cells in second-line compared to intensification chemotherapy, further follow-up studies are needed and, ultimately, the characteristics of each individual may determine which patient profile may benefit most from each therapeutic strategy.

INTRODUCCIÓN

1. Linfoma B difuso de células grandes.

El linfoma B difuso de células grandes es una neoplasia hematológica maligna de estirpe linfocitaria B. Es el tipo más frecuente de los Linfomas No Hodgkin (LNH).

1.1. Histología y biología

Histológicamente, se muestra una afectación difusa de los ganglios linfáticos mediante células tumorales que presentan un tamaño grande, incluso llegando a cuadruplicar el diámetro de los linfocitos sanos (1, 2). Tienen un patrón de invasión difuso con expresión inmunofenotípica CD19+, CD20+, CD79a+, CD45+, CD5-/+ y CD10-/+ (3). Dentro del LBDCG se engloban multitud de variantes diferentes que pueden ser útiles a la hora de establecer el pronóstico y la evolución de los pacientes. Mediante el estudio de perfiles de expresión genética, se han podido clasificar los LBDCG en dos subtipos moleculares distintos. Se cree que su principal diferencia se encuentra en su célula de origen, es decir, el estadio de diferenciación del linfocito del cual derivan (2). Debido al alto coste de estos estudios, en la práctica clínica diaria se suelen utilizar técnicas de inmunohistoquímica, y algoritmos como el de Hans y el de Tally (4), que se encuentra en anexos figura 1, y son los siguientes:

- Centrogerminales (Germinal Center B-Cell-Like o sus siglas GCB): Se caracteriza por la expresión de CD10 y BCL6. Se correlaciona frecuentemente con la translocación 14;18 y amplificaciones del oncogen REL en el cromosoma 2. Este subtipo suele responder bien a la quimioterapia de primera línea y por tanto tiene un pronóstico más favorable.
- Células B activadas (Activated B-Cell-like o sus siglas ABC): Se caracteriza por la expresión de MUM1/IRF4. Este tipo se correlaciona frecuentemente con la pérdida genética de 6q21, trisomía 3, ganancia de 3q y 18q21-22, y mutaciones de EZH2. Es el subgrupo más agresivo con mala respuesta a tratamiento y pronóstico desfavorable.
- Enfermedad no clasificable: pequeño porcentaje en el que no se puede identificar la célula de origen.

El análisis de aberraciones moleculares ha abierto la posibilidad de utilizar nuevas clasificaciones del LBDCG, que pueden resultar interesantes a la hora de individualizar los esquemas de tratamiento a cada tipo de paciente. Para estos análisis se estudian diferentes genes:

- **c-MYC**: protooncogen situado en el cromosoma 8q24 que codifica un factor de transcripción. Cuando se desregula, desencadena una cascada de efectos de supervivencia celular y proliferación.
- **BCL2**: oncogén en el cromosoma 18q21 con propiedades antiapoptóticas.
- **BCL6**: gen supresor tumoral en el cromosoma 3q27.

Su estudio ha permitido la clasificación de pacientes en los siguientes subgrupos:

- **Linfomas doble hit**: Presentan reordenación del gen BCL2 o BCL6, además de reordenación del gen c-MYC.
- **Linfomas triple hit**: Pacientes con reordenación de los tres genes. En ambos subgrupos, doble y triple hit, la enfermedad tiene una forma agresiva de presentación y se asocia a un mal pronóstico con el tratamiento estándar.
- **Linfomas doble expresores**: Estos linfomas presentan una sobreexpresión de las proteínas c-MYC y BCL 2 detectadas mediante inmunohistoquímica, sin asociar necesariamente el reordenamiento de sus respectivos genes. Presentan un pronóstico intermedio, más favorable que los doble y triple hit (2).

1.3. Historia natural y clínica

Los síntomas y signos pueden ser muy variados según el tipo de linfoma no Hodgkin y de su lugar de afectación. En la mayoría, la clínica se presenta con linfadenopatías, aunque no es un síntoma exclusivo de los linfomas. Estas pueden indicar el subtipo de linfoma que presenta el paciente, si son generalizadas y simétricas, con largo tiempo de evolución, es indicativo de *linfoma indolente*; mientras que, si son únicas y de reciente aparición, apunta a un *linfoma agresivo* (3). Si llegan a ser de gran tamaño, pueden producir síntomas por compresión de las estructuras vecinas.

Pueden aparecer los llamados síntomas B o síntomas sistémicos, que incluyen diaforesis nocturna, pérdida de peso y fiebre, que son más frecuentes en los linfomas de tipo agresivo. También, hay síntomas más inespecíficos como astenia, anorexia, etc (5). Concretamente, el LBDCG se suele expresar como masas tumorales de crecimiento rápido en uno o múltiples lugares nodales o extranodales (6).

1.4. Diagnóstico

El diagnóstico de confirmación se establece mediante biopsia ganglionar. La biopsia excisional permite la identificación del tipo de linfocitos neoplásicos y la distribución de estos en el ganglio (3, 7). El diagnóstico se completará con anamnesis y exploración física completa, análisis de laboratorio y pruebas de imagen. La enfermedad ganglionar y extraganglionar puede estudiarse mediante radiografías torácicas, TAC de cuello, tórax, abdomen y pelvis donde los ganglios mayores a 1cm son sospechosos de infiltrado linfomatoso; RM craneal en caso de sospecha de invasión del sistema nervioso central y biopsia medular ante sospecha clínica de afectación de la médula ósea. El PET-TAC es una prueba muy sensible y, se suele reservar para el estudio de extensión y la estadificación de la enfermedad (5, 8).

1.5. Estadaje y pronóstico

Los LNH se estadían tradicionalmente mediante la clasificación de Ann Arbor, que valora la extensión y localización de la enfermedad. Se dividen en cuatro estadios, pudiendo añadirse sufijos que especifican diferentes aspectos (3). El estadaje de Ann Arbor modificado se encuentra en la tabla 1 en el anexo. Esta clasificación suele acompañarse de escalas pronósticas que varían según el tipo histológico del linfoma. El más utilizado es el Índice Pronóstico Internacional (IPI), que intenta predecir la supervivencia y respuesta al tratamiento de los pacientes (5,8). Sus tablas se encuentran en los anexos, tablas 2 y 3.

1.6. Tratamiento

Durante más de 40 años, el tratamiento de primera línea ha sido el régimen CHOP (combinación de ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona). En los últimos años la aparición de un nuevo fármaco, el rituximab, un anticuerpo monoclonal anti-CD20, demostró aumentar la efectividad del régimen clásico. Por lo tanto, actualmente el esquema R-CHOP es el tratamiento de elección en pacientes recientemente diagnosticados de LBDCG (9-11).

Posteriormente, se han probado en ensayos clínicos aleatorizados nuevos agentes añadidos a R-CHOP con el objetivo de aumentar la supervivencia de estos pacientes. Entre este se encuentra el estudio CALGB 50303 (12) en fase III, que comparó la terapia estándar con el régimen DA-EPOCH-R (dosis ajustadas de etopósido, prednisona, vincristina, ciclofosfamida, y doxorubicina), y no demostró mejoría en las tasas de supervivencia, así como otros estudios en los que se añadió, bortezomib, lenalidomida o ibrutinib al régimen clásico de R-CHOP.

El tratamiento estándar cura aproximadamente a un 50-60% de los enfermos (13), sin embargo, los pacientes que recaen después de una remisión completa y, especialmente aquellos que nunca llegan a conseguirla, presentan un pronóstico muy pobre. De todos los pacientes tratados con este esquema

aproximadamente un 15% son recaídas antes de los tres meses y un 35% sufren recaídas más allá de los tres meses (14).

Los esquemas de tratamiento según los estadios son:

→ **Estadios I-II**

- ◆ R-CHOP: 6-8 ciclos
- ◆ R-CHOP: 3 ciclos + RT (30-35 Gy) de campo afecto.

→ **Estadios III-IV:**

- ◆ R-CHOP: 6-8 ciclos.

Se considera **recaída** la respuesta inicial a tratamiento de primera línea de un mínimo de 6 meses, pero posteriormente, progresión de la enfermedad. En cambio, los pacientes **refractarios** son aquellos que no presentan respuesta inicial, o bien, su respuesta dura menos de 6 meses tras la administración de la quimioterapia.

TRATAMIENTO SEGUNDA LÍNEA (11)

En estos pacientes, se debe evaluar si son posibles candidatos a QT a altas dosis y trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH). El mal estado general, la edad avanzada, las comorbilidades y la falta de respuesta al tratamiento con QT de segunda línea, hace que estos pacientes no se consideren candidatos a quimioterapia a altas dosis.

En los tributarios a QT a altas dosis y TAPH se les realiza el siguiente esquema:

- Quimioterapia de segunda línea a dosis estándar asociadas a rituximab, durante tres ciclos, aunque no hay un protocolo establecido. Se dispone actualmente de múltiples esquemas de QT, siendo el más destacado el R-GPD (rituximab-gemcitabina-dexametasona-cisplatino), por su menor toxicidad. Otros esquemas que también pueden emplearse con eficacia similar son:
 - R-ESHAP (rituximab-cisplatino-etopósido-citarabina-metilprednisolona).
 - R-DHAP (rituximab-cisplatino-citarabina-dexametasona)
 - R-ICE (rituximab-ifosfamida-carboplatino-etopósido)

Simultáneamente, se les administran factores estimuladores de colonias granulocíticas con el objetivo de aumentar la cantidad de células madre hematopoyéticas en la sangre periférica (15).

En los pacientes que presentan respuesta a la quimioterapia de segunda línea, se les administra **QT a dosis altas**, el esquema más utilizado en Europa es el BEAM (BCNU/carmustina, etopósido, citarabina, melfalán), seguido del **trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas** (16). Se han comparado distintos regímenes de QT linfodeplectivas, sin embargo, no hay estudios aleatorizados que confirmen la superioridad de un esquema frente a otro.

Históricamente, la no respuesta a la quimioterapia anteriormente explicada o el no ser candidatos al trasplante, sugería un pronóstico desfavorable. Son estos casos los que actualmente se benefician del uso de terapias novedosas, entre estas, las células CAR-T. Si a pesar de todas estas líneas de tratamiento, no hay resultados, las opciones terapéuticas restantes tienen poca efectividad y se administran con intención paliativa. Algunas de ellas son: polatuzumab, lenalidomida, pixantrona, bendamustina-rituximab, ...

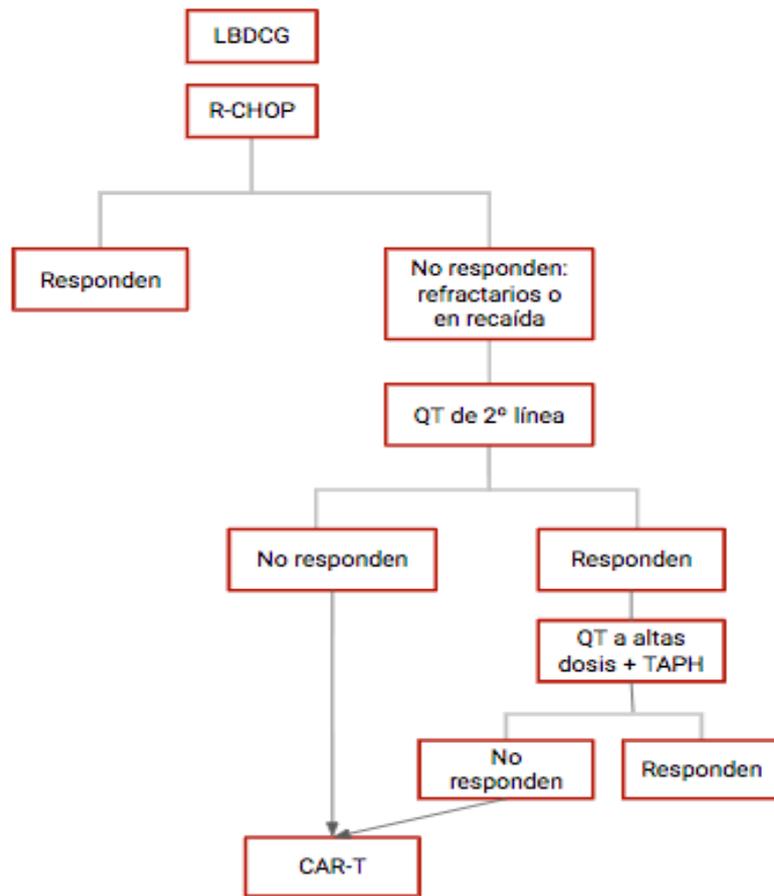


Figura 2: Algoritmo de tratamiento LBDCG

MATERIAL Y MÉTODOS

Revisamos la literatura disponible más actualizada en diferentes bases de datos y realizamos dos búsquedas inicialmente, la primera centrada en las propiedades de las células CAR-T, y la segunda las células CAR-T como tratamiento del linfoma B difuso de células grandes. Para esta revisión nos basamos en los criterios PRISMA (17).

Los **criterios de inclusión** utilizados en la primera búsqueda fueron los siguientes:

- Tipos de publicaciones: revisión sistemática y metaanálisis.
- Idioma de publicación: inglés y castellano.
- Estudios publicados en los últimos cinco años (2017-2022).
- Tipo de intervención: tratamiento con células CAR-T.

Los **criterios de exclusión** fueron:

- Publicaciones que no cumplen los criterios de inclusión.
- Objetivos definidos diferentes a los objetivos de nuestra revisión.

La principal herramienta de búsqueda utilizada fue la base de datos Pubmed, utilizamos las palabras “CAR-T cell therapy” en el buscador, con unos 18592 resultados sin filtrar. Al aplicar los criterios de inclusión como método de filtrado, obtuvimos 96 artículos. Gracias a la lectura de los títulos de estos últimos, finalmente escogimos 34 artículos que se ajustaban a nuestros objetivos. Entonces, se procedió a la lectura de los resúmenes de cada una de las publicaciones, dejando 9 que concordaban con la información necesaria sobre las células CAR-T, su producción, biología y uso. Ampliamos la búsqueda usando la base de datos Cochrane, donde utilizamos las mismas palabras de búsqueda que en PubMed, con un resultado de 154 artículos filtrando solo por el año de publicación. De todas estas publicaciones, solo había una revisión sistemática, la cual ya había sido descartada anteriormente en la búsqueda de PubMed. Tras leer los artículos elegidos, se decidió añadir dos artículos que no cumplían el criterio del año de publicación, ya que los consideramos importantes para tratar la evolución histórica de las células CAR-T (artículos con referencia 19 y 20).

Los **criterios de inclusión** utilizados en la segunda búsqueda fueron los siguientes:

- Tipos de publicaciones: ensayos clínicos aleatorizados.
- Idioma de publicación: inglés y castellano.
- Estudios publicados en los últimos cinco años (2017-2022).
- Tipos de pacientes: pacientes diagnosticados con linfoma B difuso de células grandes.
- Tipo de intervención: tratamiento con células CAR-T (Axi-cel, Liso-cel, Tisa-cel).

Los **criterios de exclusión** fueron:

- Publicaciones que no cumplen los criterios de inclusión.
- Pacientes que no cumplan los criterios de inclusión.
- Objetivos definidos diferentes a los objetivos de nuestra revisión.

En la segunda búsqueda que realizamos, nos centramos en ensayos clínicos con células CAR-T en el LBDCG, para ello, utilizamos los términos “CAR-T cell therapy diffuse large B-Cell lymphoma” en PubMed. El resultado obtenido fue 494 artículos sin filtrar, tras el filtrado conseguimos 35 resultados, de los cuales, descartamos 25 artículos por no ajustarse a los objetivos de la revisión. De los 10 artículos restantes, 8 artículos trataban de las CAR-T como tratamiento de tercera línea, y 2 como tratamiento de segunda línea.

Se añadieron posteriormente dos publicaciones recientes con las que no contábamos al comienzo de la realización de la revisión. Una se obtuvo mediante la búsqueda en Cochrane del término “liso-cel” con 4 resultados iniciales y, la otra del periódico de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (The ASCO Post), donde se utilizó la palabra “lisocabtagene maraleucel” con 42 resultados (referencias 38 y 39).

El algoritmo de selección de los artículos se encuentra a continuación en la figura 3.

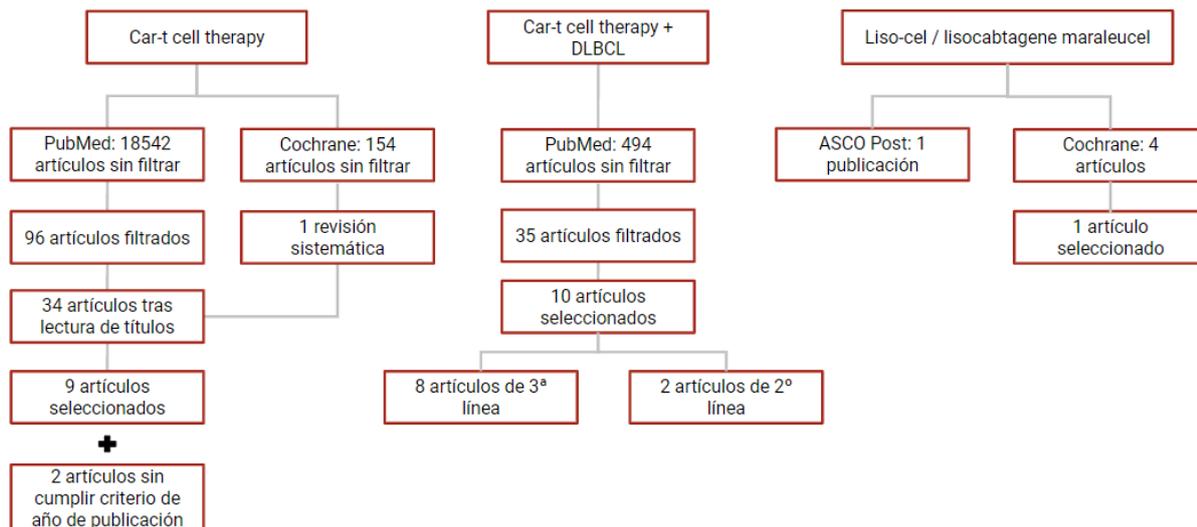


Figura 3: Algoritmo de selección de artículos.

Estas doce publicaciones han sido la base de nuestra revisión. Se pueden encontrar las características de la publicación principal de cada ensayo en la tabla 4 del anexo.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

2. Células CAR-T

2.1. Historia (18)

La idea de utilizar las propias células inmunes del enfermo para combatir la enfermedad fue introducida por Rosenberg et al (19) en una publicación del año 1986. En los años posteriores, se comenzaron a utilizar técnicas de ingeniería genética para fabricar linfocitos específicos que se dirijan contra antígenos tumorales. Fue entonces cuando, Eshhar et al (20) desarrollaron la primera generación de linfocitos T con receptor de antígenos quiméricos o células CAR-T por sus siglas en inglés. Generaciones sucesivas se desarrollaron, siendo la segunda la más utilizada por su elevada eficacia y mejor perfil de seguridad.

2.2. Biología (21,22)

La estructura de las células CAR (Chimeric Antigen Receptor) está formada por tres dominios: el dominio extracelular, el transmembrana y el intracelular. Cada dominio tiene una función y estructura específica:

- **Dominio extracelular:** formado por una porción de un anticuerpo monoclonal purificado dirigido a antígenos. Estas porciones consisten en un fragmento variable de cadena única (proteína de fusión de las regiones variables de cadenas ligeras y pesadas, llamada scFv o single-chain variable fragment). El dominio extracelular se une con antígenos de células tumorales, activando así a las células T lo que estimula su proliferación, la liberación de citoquinas y la degranulación citolítica.
 - **Dominio espaciador/separador:** este dominio conecta el scFv con el dominio transmembrana permitiendo mejorar la eficacia.
- **Dominio transmembrana:** une los dominios extra e intracelulares. Cementa la fuerte unión de las células genéticamente modificadas y las malignas que determinará la respuesta al tratamiento.
- **Dominio intracelular:** este dominio mejora la eficacia de las terapias de células CAR-T. Según su estructura, se han desarrollado cinco generaciones de células CAR-T, cada una de ellas mejorando la eficacia de la anterior.
 - 1º Generación: está formada por una cadena monocatenaria de CD3- ζ o Fc ϵ R1 γ que produce una proliferación de células T insuficiente, de corta vida y con una secreción de citoquinas escasa.
 - 2º Generación: contiene un dominio coestimulador que puede ser CD28 o 4-1BB que mejora la proliferación de células T y la respuesta a los antígenos tumorales.
 - 3º Generación: utiliza los dos dominios de la segunda generación de manera conjunta.
 - 4º Generación: añade a la estructura de la segunda generación genes que codifican citoquinas, de esta manera utiliza la inmunidad innata además de la adaptativa en el ataque contra las células neoplásicas.
 - 5º Generación: se añade una cadena β receptora de IL-2, con un lugar de unión para la transcripción del factor STAT3. Esto conlleva un aumento en la señalización de citoquinas (JAK-STAT3/5) dirigida a células tumorales, disminuyendo los efectos adversos sistémicos.

Una representación gráfica de las diferentes generaciones se encuentra en la figura 4 del anexo.

El procedimiento de obtención de las células CAR-T es el siguiente: se extrae una muestra de linfocitos T del paciente mediante aféresis, se purifican y se activan con anticuerpos. A continuación, se introduce

en las células el material genético que codificará los receptores CAR de membrana mediante tres métodos: transfección transitoria con lentivirus, transducción con retrovirus o electroporación (dependiendo del tipo de célula CAR-T que se genere). Se amplifican in vitro para después reinfusionarse al paciente. Antes de ello, el paciente debe de recibir una QT de depleción linfocítica, que se realiza con distintos fármacos dependiendo del paciente y su patología (23). Una representación gráfica del protocolo de infusión de las CAR-T se encuentra en la figura 5 del anexo.

3. CAR-T como tercera línea

El tratamiento con células CAR-T del LBDCG tiene como diana el antígeno CD19 presente en las células B neoplásicas. Las únicas células CAR-T empleadas hasta el momento para esta patología son: Axicabtagene ciloleucel, Tisagenlecleucel y Lisocabtegene-maraleucel. Para poder llegar a la utilización de cada una de ellas, se realizaron tres grandes estudios multicéntricos:

- **ZUMA-1:** Axicabtagene ciloleucel (Axi-cel), cuyo dominio intracelular está formado por una cadena monocatenaria CD3- ζ , también llamada CD247, y un coestimulador CD28.
- **JULIET:** Tisagenlecleucel (Tisa-cel). Presenta en su dominio intracelular, una cadena monocatenaria CD3- ζ , junto a un dominio transmembrana CD8 y un coestimulador 4-1BB.
- **TRASCEND:** Lisocabtegene-maraleucel (Liso-cel). Consta de un dominio intracelular con una cadena monocatenaria CD3- ζ y un dominio transmembrana CD28 con coestimulador 4-1BB.

A continuación, se presentarán las características de cada ensayo, comenzando con el ZUMA-1.

3.1. Axi-cel (ZUMA-1)

En 2017, el ZUMA-1, fue el primer ensayo multicéntrico realizado sobre las células CAR-T.

El grupo de investigación americano de Neelapu et al, se basó en los descubrimientos del National Cancer Institute (NCI) en un estudio unicéntrico con células anti-CD19 en pacientes con linfomas B refractarios o con recaídas tras varias líneas de tratamiento. Estos pacientes previamente tenían un pronóstico muy desfavorable con una mediana de supervivencia de 6,6 meses según el estudio retrospectivo SCHOLAR-1 (24).

En la **fase 1** (25), se seleccionaron inicialmente a 9 pacientes, de entre 29 y 69 años, siendo excluidos dos por progresión de la enfermedad antes de la administración de Axi-cel. Estos pacientes presentaban LNH de células B confirmado histológicamente (LBDCG no especificado, linfoma folicular transformado y linfoma B de células grandes primario de mediastino, según la clasificación de la OMS de 2008), con buen estado general (ECOG 0-1) y funcionalidad correcta a nivel renal, cardíaco y hepático. Además de un recuento de neutrófilos $\geq 1000/\mu\text{L}$, de plaquetas $\geq 50.000/\mu\text{L}$; y haber recibido regímenes de tratamiento con anti-CD20 y antraciclinas.

Se excluyeron a aquellos con historia previa de otras neoplasias, evidencia de linfoma a nivel del SNC, TAPH en las seis semanas previas, trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas y terapias previas anti-CD19.

De los 7 pacientes restantes, 4 tenían subtipo no germinal y 3 subtipo germinal (GCB); así mismo, 4 de los pacientes habían tenido recaída tras el TAPH, y el resto eran refractarios a tratamientos de segunda línea o líneas posteriores.

El tratamiento administrado a estos pacientes fue: QT de acondicionamiento con 500 mg/m^2 de ciclofosfamida y 30 mg/m^2 de fludarabina durante tres días consecutivos, seguido de una dosis de 2×10^6

células CAR-T/kg dos días después. No se utilizó terapia puente entre la leucoféresis y la infusión de Axi-cel.

Los objetivos principales de esta fase fueron conocer la incidencia de toxicidad relacionada con la dosis, su seguridad y su efectividad.

La limitación principal del ensayo fueron los **efectos secundarios**, que aparecieron en todos los participantes los primeros 30 días tras la administración de las CAR-T. Solo uno de los pacientes (paciente 7) presentó toxicidad limitante de dosis, que los investigadores no atribuyeron al tratamiento en sí mismo, sino a que en el momento de la infusión de Axi-cel ya presentaba un aumento significativo de reactantes de fase aguda (PCR=655 mg/L) evidenciando un estado inflamatorio basal.

Los principales efectos adversos observados en estos pacientes fueron:

- **Síndrome de liberación de citoquinas (SLC)** (21, 26, 27). Se trata de una liberación masiva de citoquinas proinflamatorias producto de la lisis de las células tumorales al interactuar con las CAR-T. Los síntomas incluyen desde fiebre, hipotensión, mialgias y fatiga; hasta afectaciones severas como insuficiencia renal aguda, fallo cardíaco o coagulopatías que resulten en fallo multiorgánico y fallecimiento del paciente. La expansión de células CAR-T es el principal factor de riesgo de aparición del SLC, sin embargo, también es un marcador de la actividad antineoplásica del tratamiento. Para la clasificación de la severidad de estos síntomas se utilizó la escala propuesta por Lee et al (28).

Seis (86%) de los pacientes experimentaron SLC, siendo en un paciente (14%), grado 4 (paciente 7). En la mayoría, los síntomas aparecieron tras el primer día de tratamiento, con una mediana de duración de 7 días, exceptuando al paciente 7.

- **Neurotoxicidad.** Se caracteriza por afectación a nivel neurológico, pudiendo causar desde un déficit cognitivo leve hasta edema cerebral, o incluso, la muerte. Su etiología no está definida, pero existen dos posibles hipótesis que podrían justificarla. La primera explica que puede ser debida a la difusión pasiva de las citoquinas (21) liberadas por el Axi-cel a nivel sistémico al SNC (tras el SLC) y la segunda hipótesis que puede deberse a la migración de células CAR-T a través de la barrera hematoencefálica, generando citoquinas a nivel local.
- Los síntomas que presentaron eran diversos, como encefalopatía, temblor, somnolencia, agitación, afasia, delirium, mareo, nerviosismo, discinesia y alucinaciones. Todos padecieron algunas de estas manifestaciones, teniendo tres pacientes (43%) grado máximo 3, y uno (14%), grado máximo 4 (en el paciente 7).

Los enfermos mayores de 65 años presentan mayor tendencia a desarrollar neurotoxicidad con delirium grado ≥ 3 y encefalopatía (29).

Los efectos adversos aparecieron principalmente en los primeros 4 días, con una mediana de duración de unos 8 días (excepto el paciente 7).

El manejo de estos efectos secundarios en la actualidad se lleva a cabo mediante la utilización de tocilizumab (anti-IL6) y de glucocorticoides, si el primero no es efectivo.

Dado que las células sanas también expresan CD19, el antígeno diana de las CAR-T, la aplasia de células B y la hipogammaglobulinemia son efectos esperados del tratamiento, pudiendo ser prolongados. En ocasiones, si los niveles son excesivamente bajos (IgG <400 mg/dL), se pueden administrar inmunoglobulinas endovenosas en ausencia de infección (30).

La tasa de **respuesta** global al tratamiento fue de un 71% (n=5/7), siendo la respuesta completa de un 57% (n=4/7). De los siete pacientes que comenzaron el estudio, tres continuaron con respuesta completa un año después y los otros cuatro fallecieron, todos a causa de la progresión de la enfermedad, excepto

el paciente 7, cuya muerte no se relacionó con el tratamiento. Los resultados obtenidos fueron prometedores, demostrando la seguridad y eficacia del nuevo tratamiento, por lo que se prosiguió con la fase 2.

Ese mismo año se llevó a cabo la **segunda fase** (31) del estudio. En esta fase participaron 111 pacientes, siendo administrado Axi-cel a 101, de los cuales 77 fueron diagnosticados de LBDCG, y el resto, de linfoma mediastínico primario o linfoma folicular transformado. Tanto los criterios de inclusión como el régimen de QT, no se modificaron con respecto a la fase 1, exceptuando el recuento plaquetario que aumentó su valor límite a $\geq 75.000/\mu\text{L}$.

La mediana de edad de la muestra fue de 58 años, con un 85% de los pacientes en estadios III o IV. Todos los pacientes presentaban enfermedad refractaria y fueron clasificados según la tabla 5 que se encuentra en los anexos.

Resultados:

- Tras seis meses de la infusión de Axi-cel, un 82% de los pacientes tuvieron respuesta, siendo completa en un 54%. La respuesta fue rápida, en aproximadamente un mes, con una mediana de duración de 8,1 meses. Estos resultados no se vieron afectados por las diferentes características de los pacientes.

Durante el seguimiento, todos los pacientes desarrollaron efectos adversos, el 95% de grado 3 o superior, presentando neutropenia, anemia y trombocitopenia con más frecuencia. El SLC apareció en un 93% de los pacientes a los 2 días de la infusión, un 13% con afectación severa; y una mediana de resolución en 8 días, excepto un paciente que presentó grado 5 con linfocitosis hemofagocítica.

La neurotoxicidad apareció en un 64% de los enfermos, con un 28% de grado 3 o superior. El comienzo de los síntomas ocurrió a los 5 días del tratamiento con Axi-cel, resolviéndose en una mediana de 17 días, excepto 4 pacientes que fallecieron.

Ambos efectos no dejaron secuelas en la mayoría de los enfermos. Para su manejo, se utilizó tocilizumab y glucocorticoides, al igual que en la fase 1.

La representación gráfica de respuestas según el tipo de linfoma se encuentra en la figura 6.

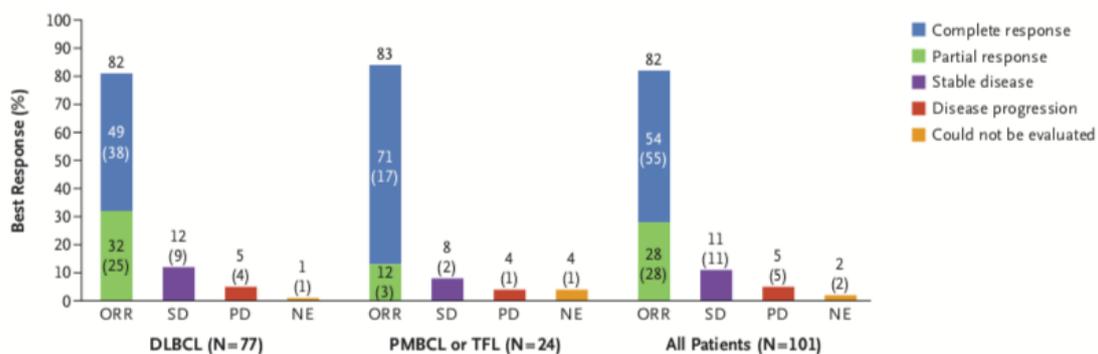


Figura 6: Respuestas según tipo de linfoma en fase 2 (30).

- A los 15.4 meses de seguimiento, el 42% de los pacientes mantuvieron la respuesta, con un 40% de respuesta completa. La mediana de la duración de la respuesta fue de 11,1 meses, y de la supervivencia libre de progresión fue de 5,8 meses.

Solo 10 pacientes desarrollaron efectos adversos tras el análisis de los seis meses, sin estar relacionado con SLC ni neurotoxicidad.

En total, 44 pacientes fallecieron, 41 por progresión de la enfermedad y 3 por efectos adversos.

A nivel analítico, las CAR-T se han detectado incluso 180 días tras su infusión, con un pico de concentración máxima a los 14 días. Los pacientes con mayor expansión desarrollaron mejores respuestas al tratamiento. Se observó que ciertos biomarcadores (IL-6, IL-10, IL-15, IL-2R α y granzima B) estaban asociados a neurotoxicidad y SLC de grado 3 o superior; y la IL-2, GM-CSF y ferritina se relacionan únicamente a neurotoxicidad de grado 3 o superior.

Una de las limitaciones de este ensayo fue la falta de un análisis detallado de los patrones moleculares y citogenéticos de las células neoplásicas que pueden influir en el éxito de la terapia con células CAR-T.

Durante el seguimiento, pacientes que inicialmente mostraron respuestas parciales llegaron a desarrollar respuestas completas tardías.

Posteriormente, en agosto de 2018, el grupo de investigación americano publicó una **actualización** (32) de los resultados de la fase 2, con una mediana de seguimiento de 27,1 meses.

De los 101 pacientes participantes en la fase 2 de ZUMA (fase 1 no incluida), 84 (83%) mostraron respuesta global, 59 (58%) de ellos respuesta completa y 25 (25%) parcial. La mediana de duración de la respuesta se estimó de 11,1 meses y la mediana de supervivencia libre de progresión fue de 5,9 meses. Las curvas de Kaplan-Meier de la duración de respuesta, supervivencia libre de progresión y supervivencia global se encuentran en la figura 7:

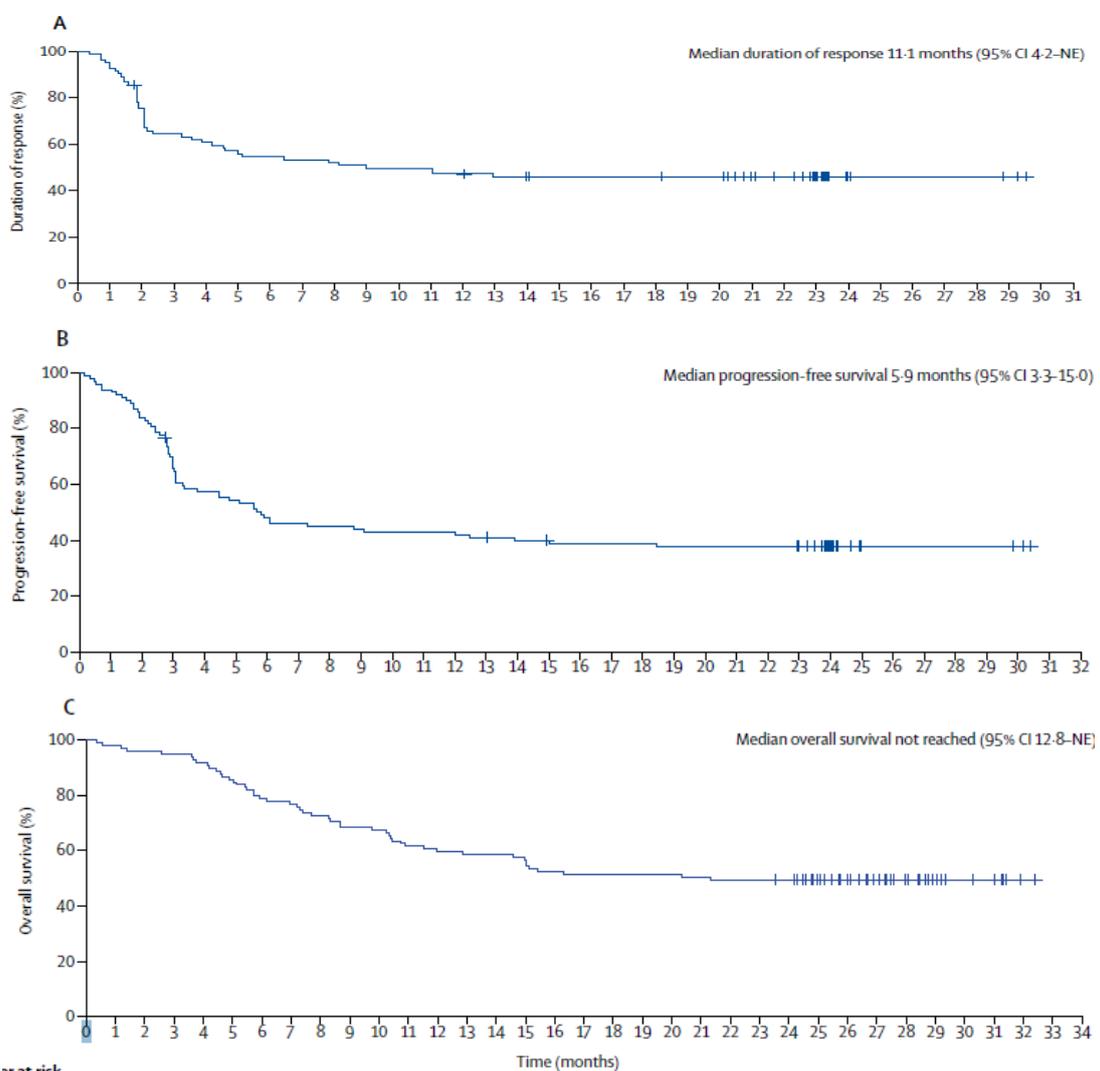


Figura 7: Estimación Kaplan-Meier de la duración de respuesta (A), supervivencia libre de progresión (B) y supervivencia global (C) de ZUMA-1 (32).

A partir de los 12 meses tras la infusión de Axi-cel, ningún paciente presentó eventos relacionados con SLC o neurotoxicidad. Cuatro presentaron efectos adversos graves, que no fueron atribuibles al tratamiento (uno de ellos padeció un síndrome mielodisplásico grado 4 que fue relacionado a la QT previa).

Desde el inicio del estudio (ambas fases), 54 (50%) enfermos han fallecido, siendo la causa principal de la muerte la progresión de la enfermedad, exceptuando 4 casos relacionados con los efectos adversos del tratamiento (y únicamente dos de ellas con Axi-cel).

3.2. Tisa-cel (JULIET)

El estudio multicéntrico internacional de fase 2 JULIET (33), se llevó a cabo entre julio de 2015 y diciembre de 2017, que consistió en la utilización de una nueva CAR-T llamada Tisagenlecleucel (Tisa-cel) en LBDCG refractarios al tratamiento o en recaídas. Tisa-cel ya había sido usado en pacientes pediátricos y adultos jóvenes con Leucemia Linfoblástica Aguda con altos niveles de efectividad y un perfil de seguridad aceptable. Un estudio unicéntrico de fase 2a observó que Tisa-cel conseguía resultados prometedores en adultos con LBDCG tratados previamente con varias líneas.

Inicialmente se seleccionaron 165 enfermos, de ellos, solo 111 llegaron a recibir la infusión. Las causas de retirada de los enfermos fueron la imposibilidad de manufacturar Tisa-cel en 12 pacientes y el resto por progresión del linfoma.

Los 111 fueron clasificados en dos cohortes según el lugar de fabricación de Tisa-cel: 95 en la cohorte principal (realizado en Estados Unidos) y 16 en la cohorte A (realizado en la Unión Europea). Los análisis de eficacia fueron llevados a cabo en la cohorte americana, dejando los resultados del grupo europeo para la futura valoración de la influencia geográfica, mientras que los de seguridad se realizaron para ambas.

Los criterios de **inclusión** establecidos eran similares a los de ZUMA-1. No obstante, se aceptó a pacientes con lesiones nodales de >20 mm en su eje mayor y lesiones extranodales de ≥ 10 mm en ambos ejes, y se excluyó a pacientes con linfoma primario de mediastino.

La secuencia de tratamiento es la misma en todas las CAR-T. Para realizar la linfodeplección se utilizaron dos esquemas: 25mg/m² de fludarabina y 250 mg/m² de ciclofosfamida cada 24h durante tres días; o bien, 90mg/m² de bendamustina cada 24h durante dos días. Sin embargo, solo 103 pacientes fueron tributarios a linfodeplección (93% en total, 73% con el primer esquema y 20% con el segundo), dejando excluidos a aquellos con un recuento de leucocitos ≤ 1000 células/mm³ la semana previa a la infusión de Tisa-cel.

Tras la QT linfodeplectiva y antes del tratamiento con CAR-T, se permitió el uso de terapias puente si se consideraba necesario por el estado general del enfermo, lo que representó el 92% de los participantes. Las diferentes alternativas terapéuticas se encuentran recogidas en la tabla 6 de los anexos.

Los 111 pacientes de ambas cohortes recibieron la infusión de Tisa-cel, tras una mediana de 54 días de espera desde su inclusión en el estudio (90% lo recibieron en los primeros 30-92 días). La dosis mediana administrada de CAR-T fue de 3×10^8 células viables en sangre, con un rango de entre 0.1×10^8 - 6×10^8 .

En el momento de recogida de datos sobre eficacia y seguridad del tratamiento hubo 5 pacientes, 2 de la cohorte principal y 3 de la cohorte A, los cuales no habían sobrepasado el seguimiento mínimo establecido por los investigadores de 3 meses, por lo que no se pudieron incluir en el análisis de los resultados.

La mediana de seguimiento fue de 14 meses. En cuanto a los **resultados** de los 93 pacientes estudiados, la mejor tasa de respuesta global obtenida fue del 52%, 40% en respuesta completa y 12% en respuesta parcial.

- A los 3 meses, la tasa de respuesta fue de 38% (32% completa), con una probabilidad de continuar en remisión al año del 81%.
- A los 6 meses, de 33% (29% completa).

Diversos casos de respuesta parcial y enfermedad estable al mes de la infusión pasaron a ser respuestas completas en una mediana de 2 meses. Algunos de los que no presentaron respuesta (6 pacientes), recibieron trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos.

La tasa de respuesta de los pacientes con **intención de tratar** (165 integrantes), que incorpora a aquellos que no llegaron a recibir las CAR-T, disminuye a un 34%. La mediana de supervivencia en ellos fue de 8,3 meses, con una probabilidad de supervivencia al año del 40%.

La persistencia de CAR-T en sangre más allá de 2 años se relacionó con remisiones duraderas, independientemente de la dosis administrada.

El perfil de seguridad de Tisa-cel es similar al de Axi-cel. Los efectos adversos graves (grado 3-4) en las ocho primeras semanas tras la infusión fueron: 22% SLC, 32% citopenias persistentes, 20% infecciones, 12% neurotoxicidad y 15% neutropenia febril.

El SLC apareció en un 58% de los pacientes, presentando síntomas en una mediana de 3 días desde la infusión, con una mediana de resolución de 7 días. Ciertos casos graves precisaron de tocilizumab y glucocorticoides además de tratamiento de soporte, solventándose en un 97%.

La neurotoxicidad, por su parte, ocurrió en un 26% de los pacientes. La mediana de inicio de los síntomas y de su resolución fue de 6 y 14 días, respectivamente.

La decisión de prescribir inmunoglobulinas endovenosas se dejó a criterio del investigador local, administrándose en un 30% de los pacientes.

La progresión del linfoma en 3 pacientes provocó su fallecimiento en menos de un mes tras la infusión de Tisa-cel. El tratamiento no se identificó como causa de la muerte de ningún paciente, al igual que tampoco el SLC y el edema cerebral.

Ciertos biomarcadores, fueron utilizados para caracterizar las diferentes neoplasias de los pacientes previamente al tratamiento y así poder ver su influencia en los resultados. En cuanto a la expresión de CD19, su presencia o ausencia no supuso diferencias significativas en las tasas de respuesta, lo que puede sugerir que incluso niveles mínimos pueden ser suficientes como diana terapéutica efectiva. A su vez, una alta interacción PD-1-PD-L1 y elevadas concentraciones de LAG3+ en algunos pacientes, se relacionaron con falta de respuesta o recaídas tempranas.

En 2020 (34), tras una mediana de 40,3 meses de seguimiento, se analizaron 115 pacientes infundidos con Tisa-cel (incluyendo esta vez a los de la cohorte A, cohorte principal y algunos añadidos posteriormente) y se observaron los siguientes resultados:

- Respuesta global: 53% (61 pacientes).
- Respuesta completa: 39% (45 pacientes).
- Proporción estimada de pacientes con persistencia de la respuesta a los 36 meses: 60,4%.

Estas respuestas fueron consistentes en los diferentes subgrupos demográficos y por características de la neoplasia. Las curvas de Kaplan-Meier de la duración de respuesta, la supervivencia libre de progresión y supervivencia global, se encuentran en la figura 8.

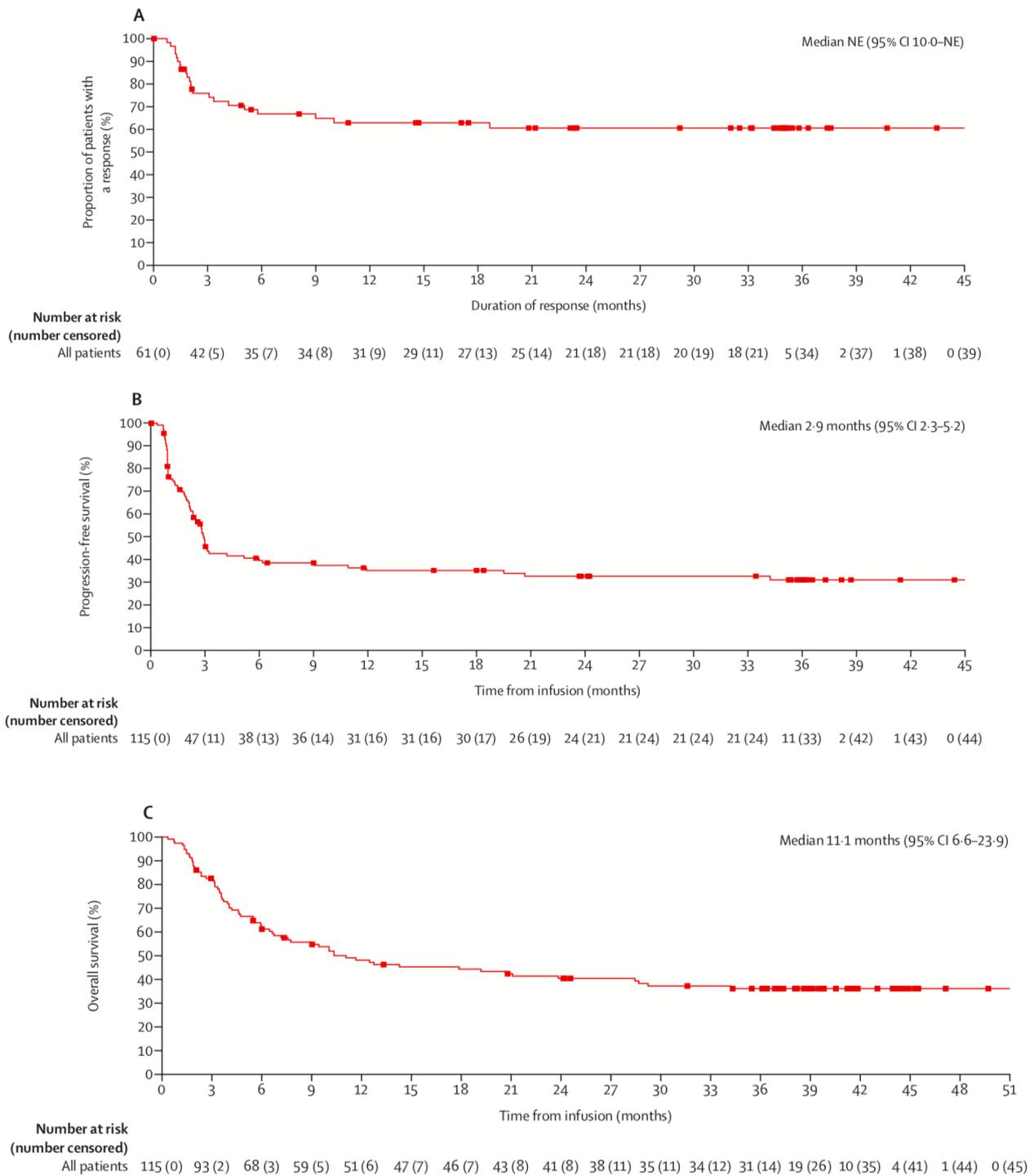


Figura 8: Estimación Kaplan-Meier de la duración de respuesta (A), supervivencia libre de progresión (B) y supervivencia global (C) de JULIET (33).

En este período, fallecieron 70 pacientes en total, no siendo ninguna muerte atribuida al tratamiento con Tisa-cel. Su mediana de supervivencia libre de progresión fue de 2,9 meses.

A pesar del número reducido de participantes, se pudieron relacionar diversos factores al pronóstico y respuesta de la patología, todos deberían ser corroborados en estudios futuros. Entre ellos, cabe destacar la relación de los niveles altos de LDH, al igual que presentar trombocitopenia previa a la infusión, a un peor pronóstico.

El perfil de seguridad no mostró muchas diferencias con el ya establecido en el análisis preliminar. Los efectos adversos severos (grado 3-4) relacionados con tratamiento fueron SLC 27%, neutropenia febril 6%, pirexia 5%, pancitopenia 3% y neumonía 3%. La neurotoxicidad severa se detectó en un 11% de los pacientes durante las primeras ocho semanas. Para su manejo, como se ha expuesto anteriormente, se utilizaron glucocorticoides y tocilizumab, más el empleo de terapia anti-citoquina sistémica en algunos.

Este estudio propuso ideas novedosas con respecto a ZUMA-1:

- Posible asociación de algunos biomarcadores serológicos con efectos secundarios graves. La Proteína C Reactiva y la ferritina fueron relacionados con neurotoxicidad y SLC de grado 3 o mayor.
- Observación de una mejoría de la calidad de vida de los pacientes que obtuvieron respuesta con respecto a los no respondedores.
- Persistencia de CAR-T en sangre más notable en respondedores (1370 días) que en no respondedores (1000 días), aun teniendo una concentración máxima en sangre similar entre los dos grupos.

El fin del seguimiento de estos pacientes tendrá lugar a los cinco años de control del último paciente infundido con Tisa-cel.

3.3. Liso-cel (TRANSCEND)

El tercer y último producto CAR-T creado fue el Lisocabtegene-maraleucel (Liso-cel). Su estudio principal, denominado TRANSCEND (35), se llevó a cabo en 14 centros oncológicos de los EEUU desde enero del 2016 hasta julio del 2019. En él, se incluyeron un total de 344 pacientes, administrándose liso-cel en 269 debido tanto a la imposibilidad de manufacturación en dos pacientes como a la progresión del linfoma en el resto. El seguimiento del estudio fue de una mediana de 18,8 meses, pero en la actualidad se siguen recogiendo datos para futuras actualizaciones de los resultados.

Los criterios de inclusión fueron menos restrictivos que los ensayos anteriores. Los pacientes admitidos debían haber sido diagnosticados de LBDCG refractario o en recaída, incluyendo patrones moleculares de alto grado (doble y triple hit), linfoma B primario de mediastino, o linfoma folicular grado 3B. Se permitieron comorbilidades como una función renal alterada (aclaramiento de creatinina 30-60 mL/min), linfopenia, fracción de eyección del ventrículo izquierdo de entre 40-50% e invasión del sistema nervioso central.

Al igual que ZUMA-1 y JULIET, el protocolo de tratamiento comienza con la leucoféresis de los 344 pacientes incluidos inicialmente. Sin embargo, un factor diferenciador de este ensayo es que se separan y tratan las células CD8+ y CD4+ para su posterior inyección individualmente.

La terapia puente fue permitida durante el tiempo de espera a la administración de Liso-cel de una mediana de 37 días, pudiendo consistir en QT, RT o ambas. El 59% de los pacientes recibió terapia puente a criterio de sus facultativos responsables.

A continuación, se administró QT linfodeplectiva con dosis de 30 mg/m² de fludarabina y 300 mg/m² de ciclofosfamida una vez al día, durante tres días.

La administración de los preparados de células CD8+ y CD4+ se realizó de 2-7 días tras la linfodeplección. Se clasificaron a los participantes en cuatro grupos según las dosis totales deseadas:

- Nivel 1: 50 x 10⁶ células CAR-T a 45 pacientes.
- Nivel 1D: 50 x 10⁶ células CAR-T en dos infusiones a 6 pacientes.
- Nivel 2: 100 x 10⁶ células CAR-T a 177 pacientes.
- Nivel 3: 150 x 10⁶ células CAR-T a 41 pacientes.

El objetivo de separar a los enfermos por grupos fue valorar si había diferencias significativas en la toxicidad y efectividad del tratamiento según la dosis.

Los análisis estadísticos de eficacia valoraron a todos los pacientes que habían recibido al menos una dosis de Liso-cel (Efficacy-evaluable set); sólo a aquellos con dosis nivel 2 (Primary analysis set); y a todos los que se les realizó leucoféresis (Intention-to-treat set).

Se observó toxicidad limitante de dosis en 9 pacientes (falleciendo uno de ellos por daño alveolar difuso). A pesar de esto, ningún nivel de dosis se relacionó con una mayor seguridad o actividad, pero sí se asoció el nivel 3 a un aumento del riesgo de desarrollar SLC leve; y una mayor tasa de respuesta objetivo en los niveles 2 y 3. Teniendo en cuenta estos datos, el nivel 2 (100 x 10⁶ células CAR-T) se tomó como dosis recomendada, realizando cálculos de eficacia adicionales en este grupo (Primary analysis set).

Los efectos adversos severos más frecuentes fueron: neutropenia (60%), anemia (37%) y trombocitopenia (27%).

El SLC apareció en un 42% de los pacientes, siendo de grado 3 o superior solo en un 2%. La sintomatología tardó una mediana de 5 días en manifestarse. Su manejo se llevó a cabo mediante corticoides, tocilizumab o ambos en los casos leves.

Un 30% de los pacientes desarrollaron neurotoxicidad, con un grado 3 o superior en un 10%. El comienzo de los síntomas se dio a los 9 días de mediana desde la infusión.

Cabe destacar un mayor número de casos de SLC y neurotoxicidad en aquellos enfermos con mayor carga tumoral, reactantes de fase aguda elevados y los tratados con terapia puente.

Ninguno de los fallecimientos durante el estudio se atribuyó al SLC o a la neurotoxicidad. La causa de muerte de 7 pacientes con efectos adversos emergentes se relacionó a Liso-cel y a la quimioterapia linfodeplectiva.

Los resultados de los diferentes grupos fueron los siguientes:

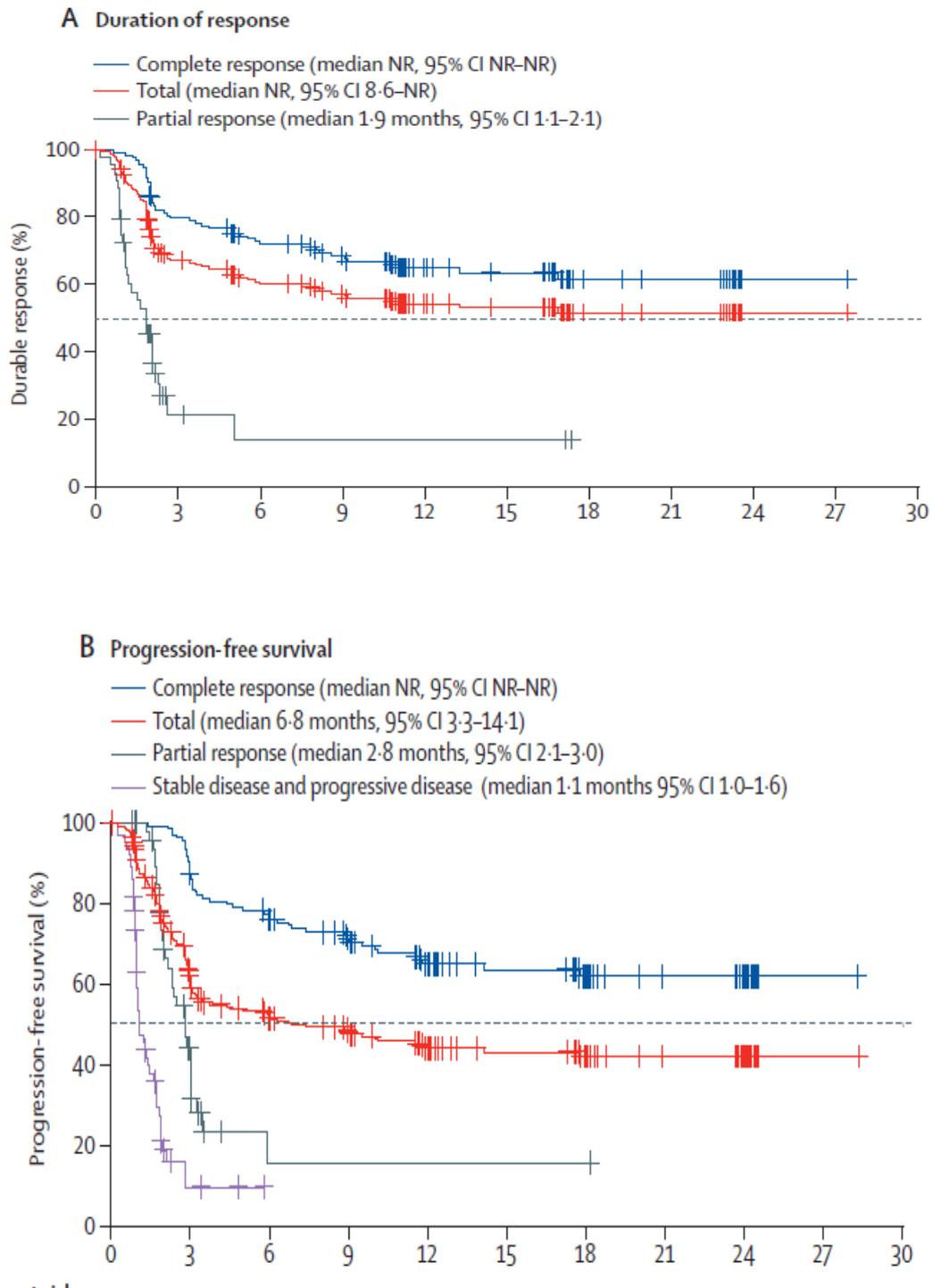
- Efficacy-evaluable set (256 pacientes): tasa de respuesta global del 73%, y de respuesta completa del 53%.
- Primary analysis set (133 pacientes): tasa de respuesta global del 74%, y de respuesta completa del 54%.
- Intention-to-treat set (344 pacientes): tasa de respuesta global del 61%, y de respuesta completa del 44%.

La respuesta apareció en una mediana de un mes desde el tratamiento. Algunos pacientes que inicialmente presentaron respuestas parciales o enfermedad estable desarrollaron una respuesta completa en una mediana de tres meses.

El 44% de los pacientes totales no presentaron progresión un año después del tratamiento, con una mediana de supervivencia libre de progresión de 6,8 meses. En los pacientes con respuesta completa un 65% seguían sin enfermedad al año, sin poder calcular en ese momento la duración mediana de la supervivencia por poco tiempo de seguimiento.

Los investigadores calcularon también una mediana de supervivencia global de unos 21,1 meses.

Subgrupos de pacientes con distintas características como el patrón molecular del linfoma, la edad o las comorbilidades, no tuvieron diferencias significativas respecto a la supervivencia mediana, la supervivencia libre de progresión y la duración de respuesta. Las estimaciones de Kaplan-Meier de la duración de respuesta, supervivencia libre de progresión y supervivencia global se encuentran en la figura 9.



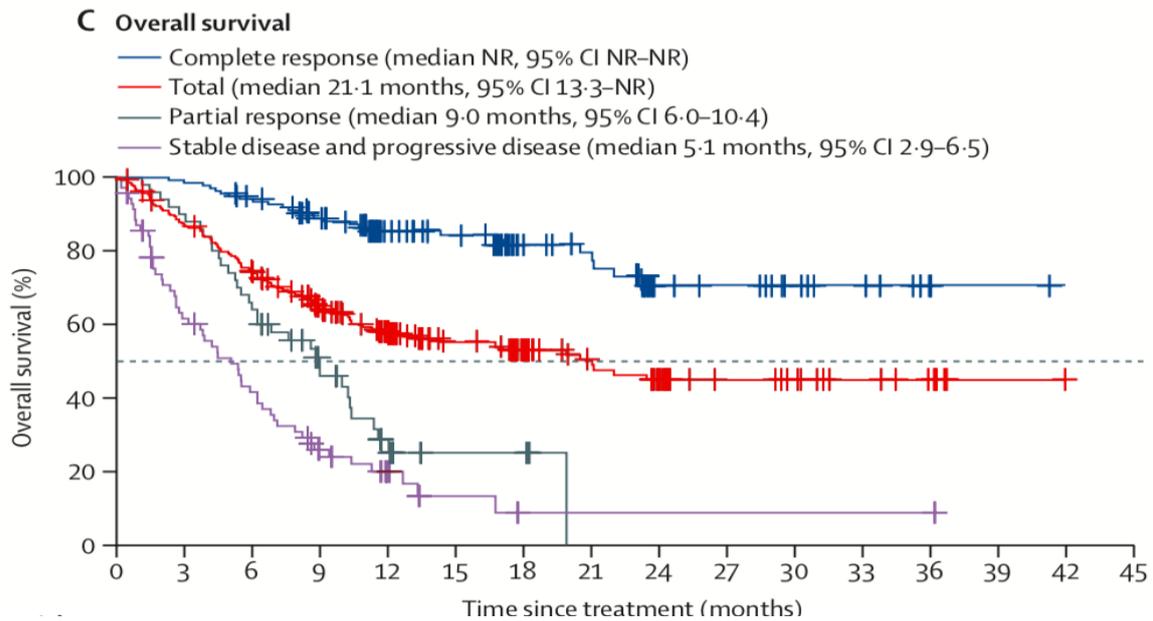


Figura 9: Análisis Kaplan-Meier de la duración de respuesta (A), supervivencia libre de progresión (B) y supervivencia global (C) de TRASCEND (35).

Este es el ensayo de CAR-T como tercera línea con mayor número de pacientes hasta el momento, aunque al tratarse del más reciente la experiencia con el fármaco es más limitada y se esperan actualizaciones de los resultados en los próximos años.

3.4. Conclusiones de tercera línea (25, 31-35)

Los 3 productos CAR-T disponibles actualmente cuentan con ensayos que han demostrado capacidad de conseguir respuestas completas, aunque es difícil su comparación, ya que cada uno de ellos tiene características distintas.

Según su **biología**, Axi-cel tiene como dominio coestimulador CD28, mientras que tanto Tisa-cel como Liso-cel tienen 4-1BB. En cambio, el dominio transmembrana CD-28 es compartido entre Axi-cel y Liso-cel, y el de Tisa-cel es el CD-8. El 4-1BB, según los datos obtenidos en Liso-cel podría suponer una ventaja en el perfil de seguridad, ya que se ha observado relación con una menor probabilidad de padecer SLC y neurotoxicidad. El mecanismo de transferencia génica en el Axi-cel se realiza mediante transducción con retrovirus, mientras que en Tisa-cel y Liso-cel es mediante transfección con lentivirus.

Los **pacientes incluidos** en cada estudio y sus características basales también son un factor importante a la hora de comparar sus resultados. ZUMA-1 (Axi-cel) tiene los criterios de inclusión más restrictivos incluyendo a individuos con mejor estado general y menos comorbilidades, lo que dificulta la aplicación de estos resultados a la práctica diaria con pacientes de características menos ideales y da sentido a la aparente superior efectividad de Axi-cel. Tisa-cel, por su parte, sigue en aspectos generales las directrices del Axi-cel, dejando a Liso-cel como el único de ellos que permite la entrada de pacientes que presenten marcadores de insuficiencia orgánica. En la tabla 7 se exponen los diferentes criterios utilizados:

	ZUMA-1 (Axi-cel)	JULIET (Tisa-cel)	TRASCEND (Liso-cel)
Número de pacientes	111	165	344
Mediana de edad (años)	58	56	63
Tipo de linfoma	LBDCG, linfoma B primario mediastínico, linfoma folicular transformado, linfomas doble o triple hit	LBDCG, linfoma folicular transformado, linfomas doble o triple hit	LBDCG, linfoma folicular transformado, linfoma doble o triple hit, linfoma B primario mediastínico, linfoma folicular grado 3B
Patrón molecular (%)	74% GCB 26% ABC	57% GCB 41% ABC	-
ECOG	0-1	0-1	0-2
Valores analíticos	Neutrófilos \geq 1.000/ μ L Plaquetas \geq 50.000/ μ L Creatinina \leq 1,5 mg/dL GPT y GOT \leq 2,5 veces superior al límite de normalidad Bilirrubina total \leq 1,5 mg/dL (excepto síndrome de Gilbert) FEVE \geq 50%	Creatinina \leq 1,5 veces el límite superior de normalidad FG \geq 60 mL/min por 1,73 m ² GPT \leq 5 veces el límite superior de normalidad Bilirrubina total \leq 2 mg/dL FEVE \geq 45%	Aclaramiento de Creatinina >30 a <60 mL/min FEVE $\geq 40\%$ a $<50\%$ No valor mínimo de recuento linfocitario linfoma con infiltración al SNC

Tabla 7: Características de los pacientes incluidos en los tres estudios.

El tiempo de manufacturación distó mucho entre las tres CAR-T, con el mayor periodo en Tisa-cel, 54 días.

Dado lo comentado anteriormente, se utilizó terapia puente para los ensayos Tisa-cel y Liso-cel, debido al mayor tiempo de manufactura y a las peores condiciones basales de los pacientes que no permitían un largo período sin tratamiento oncológico.

	Terapia puente	
	Tipo	% pacientes
ZUMA-1 (Axi-cel)	No permitida	0
JULIET (Tisa-cel)	QT	92
TRASCEND (Liso-cel)	QT y/o RT	59

Tabla 8: Terapia puente

La linfodeplección mediante ciclofosfamida y fludarabina es común a los tres ensayos, a dosis diferentes, con una mayor cantidad en Axi-cel.

En Tisa-cel, adicionalmente, se permitió el uso de bendamustina como tratamiento alternativo, que se administró en un 20% de sus participantes. La elección del esquema linfodeplectivo fludarabina+ciclofosfamida supuso una mayor supervivencia libre de progresión a los 2 años que el basado en bendamustina, aunque esto puede estar sesgado por las características de los pacientes.

La dosis mediana infundada de CAR-T es menor en los pacientes de Axi-cel (2×10^6 células CAR-T/kg) que en Tisa-cel (3×10^8 células CAR-T/kg), aunque con una variabilidad mayor en el último. Únicamente, Liso-cel formó tres grupos con diferentes dosificaciones. Esta clasificación no supuso ningún beneficio claro en efectividad, pero sí conllevó una mayor toxicidad en aquellos pacientes con dosis superiores. Finalmente, cabe destacar que todas las dosis utilizadas en los ensayos fueron capaces de producir respuestas duraderas sin aparecer toxicidad limitante de dosis.

Al ser ZUMA-1 el primer ensayo realizado, disponemos de más datos de sus resultados a largo plazo que en los demás.

	ZUMA-1 (Axi-cel)	JULIET (Tisa-cel)	TRASCEND(Liso-cel)
Pacientes SLC, grado ≥ 3 (%)	11	22	2
Pacientes neurotoxicidad, grado ≥ 3 (%)	32	12	10

Tabla 9: Proporción de pacientes con efectos adversos severos.

En cuanto al perfil de seguridad, Tisa-cel y Liso-cel conllevaron menos neurotoxicidad severa en sus pacientes que Axi-cel. Una de las principales relaciones que se le atribuyó fue poseer dominio transmembrana 4-1BB como agente protector. Sin embargo, es una relación que no ha sido demostrada. A su vez, el ensayo con Tisa-cel fue el que más SLC severo produjo, aunque cabe destacar que el criterio de Penn utilizado en Tisa-cel tiende a clasificar en grados superiores al mismo tipo de paciente que el criterio de Lee utilizado en los otros dos estudios.

En conclusión, pueden ser muchas las causas por las cuales los resultados de los estudios difieren entre sí cuando los productos son muy similares. Tanto Axi-cel como Liso-cel muestran mejores tasas de respuesta global que Tisa-cel, como se muestra en la tabla siguiente.

	Respuesta global en pacientes tratados (%)	Respuesta global en población en intención de tratar (%)
ZUMA-1 (Axi-cel)	82	75
JULIET (Tisa-cel)	52	34
TRASCEND (Liso-cel)	73	61

Tabla 10: Proporción del tipo de respuesta.

Esto se podría atribuir al mayor tiempo de manufacturación de Tisa-cel con respecto a las otras. En cambio, Liso-cel, que tiene pacientes con peor estado basal de las tres CAR-T, obtiene resultados más

similares a Axi-cel. A pesar de todo, los resultados obtenidos son muy precoces, y habría que valorarlos a largo plazo para ver si realmente hay diferencias significativas entre ellas.

Estos resultados prometedores, han favorecido su estudio en segunda línea de tratamiento comparado con el tratamiento estándar que consiste en quimioterapia a altas dosis seguido de trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (QAD + TAPH).

4. CAR-T como segunda línea.

4.1. Axi-cel (ZUMA-7) (36)

El ensayo realizado con Axi-cel como tratamiento de segunda línea se llamó ZUMA-7. En él se incluyeron a 359 pacientes, 180 en el grupo Axi-cel y 179 en el grupo estándar (QAD + TAPH). Todos ellos con LBDCG refractario a primera línea o con recaída temprana tras ella (menos de 12 meses), asignados aleatoriamente en los grupos y de forma equitativa con respecto a factores de riesgo de la enfermedad, como la refractariedad, IPI >1 o linfomas de alto grado.

Al igual que en el protocolo del ensayo Axi-cel como tercera línea, el grupo Axi-cel realizó leucoféresis, y QT linfodeplectiva con 30 mg/m² de fludarabina y 500 mg/m² de ciclofosfamida durante tres días consecutivos y tras dos días de descanso, se procedió a la infusión de las CAR-T a dosis de 2 x10⁶ CAR-T/Kg. De la misma manera, la única terapia puente permitida fue el uso de glucocorticoides en el 36% del grupo Axi-cel. De los 180 del grupo, 178 realizaron leucoféresis y 170 recibieron la infusión con Axi-cel. La mayoría de los restantes no llegaron a recibirla debido a efectos secundarios.

El grupo estándar, por su parte, recibió entre dos y tres ciclos de quimioterapia basada en platino (R-ICE, R-GDP, R-DHAP o R-DHAX, R-ESHAP). Si los pacientes presentaban respuesta a estos esquemas, se les administraba QT a altas dosis (QAD) y TAPH. De los 179 pacientes del grupo, 168 recibieron la QT basada en platino, y solamente 62 la QAD y TAPH, la principal razón de la retirada fue por progresión de la enfermedad o la no respuesta tras los distintos ciclos de quimioterapia. El paso del grupo estándar al grupo experimental se permitió, aunque no figuró en el protocolo inicial del estudio.

El objetivo principal del estudio fue la supervivencia libre de eventos, que se definió como el tiempo desde la aleatorización hasta la progresión de la enfermedad, la administración de una nueva terapia antineoplásica, el fallecimiento del paciente, o la enfermedad estable en la evaluación del día 150 tras la aleatorización. También, se evaluaron otros parámetros como la supervivencia global, la supervivencia libre de progresión y la tasa de efectos adversos. La mediana de seguimiento de los pacientes fue de 24,9 meses.

Los resultados de ZUMA-7 mostraron una mejoría notable en la supervivencia libre de eventos del grupo Axi-cel con respecto al estándar, de 8,3 y 2 meses, respectivamente. La supervivencia libre de evento esperable a los dos años muestra también superioridad del tratamiento con Axi-cel, 41% versus 16%. Sin embargo, la supervivencia global a los dos años es similar entre ambos grupos, 61% y 52%, sin una diferencia estadísticamente significativa, lo que los investigadores atribuyen al paso de pacientes del grupo estándar al tratamiento con CAR-T (cross-over) que ocurrió en un 56% de sus integrantes. Las estimaciones de Kaplan-Meier de la duración de respuesta, supervivencia libre de progresión y supervivencia global se encuentran en la figura 10:

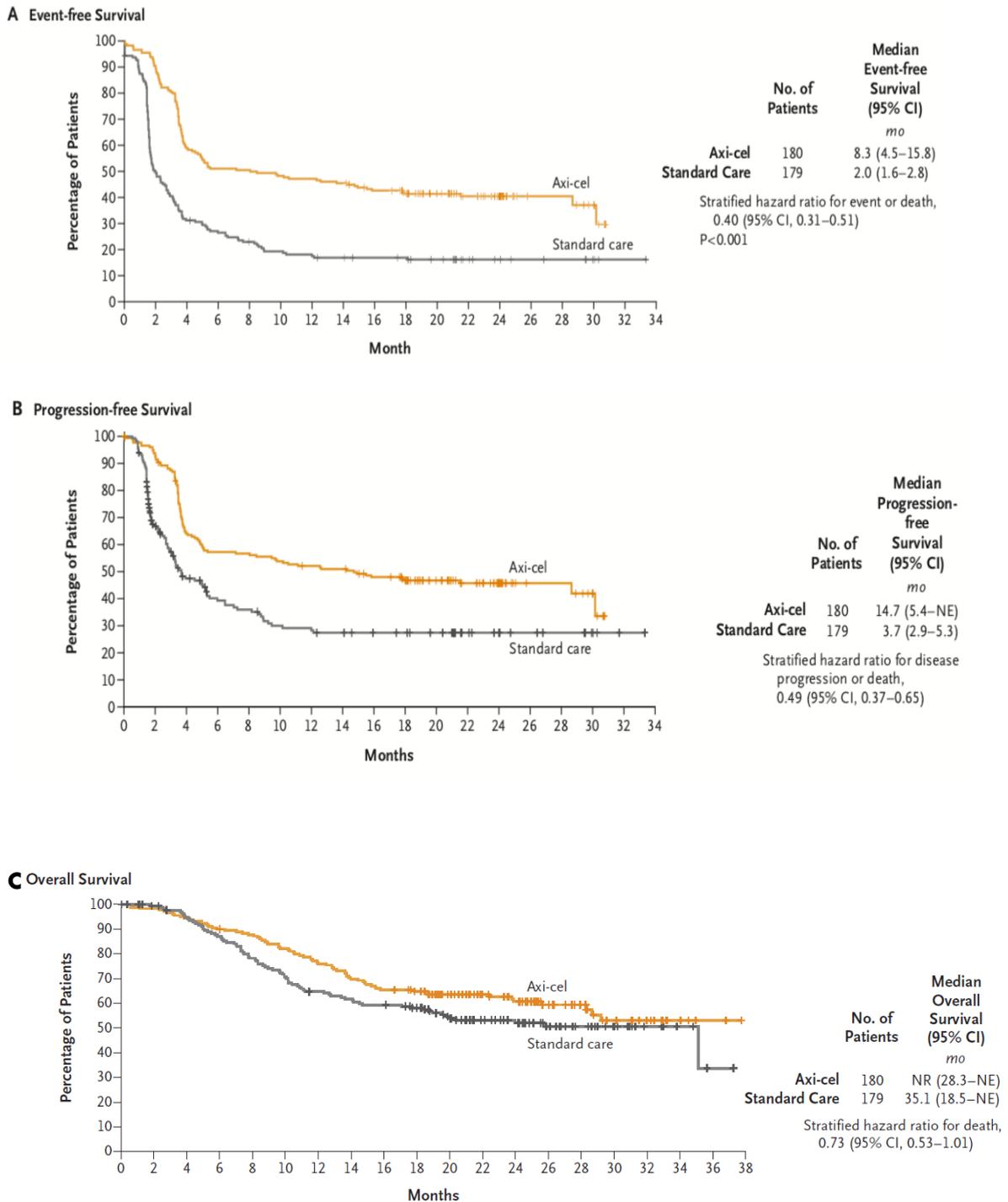


Figura 10: Estimación Kaplan-Meier de la duración de respuesta (A), supervivencia libre de progresión (B) y supervivencia global de ZUMA-7 (36).

La respuesta global del grupo Axi-cel fue del 83%, mientras que la del grupo estándar fue del 50%. Un 65% del grupo Axi-cel y un 32% del grupo estándar presentaron respuesta completa.

Un total de 72 pacientes del grupo Axi-cel fallecieron, siendo la causa de la muerte la progresión de la enfermedad en 52. Por su parte, en el grupo estándar fallecieron 81 personas, de los cuales 65 fueron debidas a la progresión.

	OR (%)	CR (%)	EFS m	EFS 24 m (%)	OS 2y (%)	OS m	PFS (m)	PFS 2y (%)
Axi-cel	83	65	8,3	41	61	NR	14,7	46
Estándar	50	32	2	16	52	35,1	3,7	27

OR: Overall Response (respuesta global)

CR: Complete Response (respuesta parcial)

EFS m: Months of Event-free Survival (supervivencia libre de eventos en meses)

EFS 24m: Event-Free Survival at 24 months (supervivencia libre de eventos a los 24 meses)

OS 2y: Overall Survival at 2 years (supervivencia global a los dos años)

OS m: Months Overall Survival (supervivencia global en meses)

PFS: Progression-Free Survival (mediana de supervivencia libre de progresión en meses)

PFS 2y: Progression-Free Survival at 2 years (supervivencia libre de progresión a los dos años).

Tabla 11: Resultados de los dos grupos de actuación.

En relación con los efectos secundarios, todos los pacientes presentaron al menos uno, siendo severos (grado 3 o superior) en un 91% de los integrantes del grupo Axi-cel y un 83% del grupo estándar. La neutropenia fue el efecto adverso severo más frecuente en ambos grupos.

Siete pacientes del grupo Axi-cel fallecieron a causa de los efectos adversos, aunque solo uno de estos casos, se relacionó con el tratamiento CAR-T. Efectos adversos fatales en el grupo estándar aparecieron en dos pacientes, relacionados en este caso con la quimioterapia a altas dosis.

En cuanto al SLC, ocurrió en un 92% del grupo Axi-cel, con grado severo en un 6%. El tratamiento de este efecto adverso fue el mismo que en el ZUMA-1. El SLC apareció de mediana a los tres días de la infusión de Axi-cel y tuvo una duración de siete días.

Por otro lado, la neurotoxicidad apareció en un 60% del grupo Axi-cel y un 20% del estándar, con alto grado en el 21% y 1%, respectivamente. La aparición de este efecto fue más temprana en el grupo Axi-cel (7 vs 23 días de mediana), mientras que su duración fue superior en el grupo estándar (23 vs 9 días de mediana). Ninguna de las muertes fue relacionada a estos dos efectos adversos.

Una serie de limitaciones se observaron en la realización de este estudio, como la falta de:

- Evaluación en la expresión de CD19 en pacientes con progresión.
- Determinación de niveles de CAR-T en sangre en caso de progresión neoplásica.
- Estudio de posibles mecanismos de resistencia que tengan que ver con el tamaño de la masa neoplásica o la inflamación.
- Evaluación funcional ex vivo de las CAR-T en la progresión de la enfermedad.

Según los resultados de este ensayo podríamos concluir que en pacientes con buen estado general y buena reserva orgánica la mejor opción de tratamiento podría ser las CAR-T, ya que aumentan la supervivencia con toxicidad significativa, mientras que los pacientes más afectados por la enfermedad podrían beneficiarse más del tratamiento estándar.

4.2. Tisa-cel (BELINDA) (37)

En 2020, se realizó un nuevo estudio de fase 3 sobre Tisa-cel, BELINDA, con el objetivo de comparar la eficacia de esta CAR-T con el tratamiento estándar de segunda línea. Fueron incluidos 322 pacientes en total según criterios de inclusión compartidos con JULIET, sumando la premisa de que todos ellos

debían poder ser candidatos a trasplante. Este estudio se ha llevado a cabo en estos tres últimos años, siendo obstaculizado en varios aspectos por la pandemia de SARS-CoV-2.

Se admitieron un total de 322 pacientes, 162 en el grupo Tisa-cel y 160 en el grupo de tratamiento estándar. La separación de los pacientes en ambos grupos fue aleatorizada de forma estratificada por escala IPI (<2 o ≥ 2), lugar de intervención (EE.UU. o resto de países) y tiempo hasta recaída (<6 meses tras primera línea o de 6-12 meses después). La mediana de seguimiento fue de 10 meses.

La variable principal del estudio fue la supervivencia libre de eventos, definido como el periodo de tiempo desde la formación de los grupos hasta la progresión de la enfermedad o la enfermedad estable a partir de las 12 semanas de seguimiento. Los investigadores establecieron este momento para comenzar a valorar la progresión, considerándolo tiempo suficiente para evidenciar si el tratamiento era efectivo. No obstante, esta decisión probaría más tarde no ser acertada, ya que retrasos tanto en la infusión como en la aparición de respuesta producían sesgos.

La leucoféresis se realizó en todos los participantes, independientemente de a qué grupo de tratamiento pertenecieran. Esto se debe a que los investigadores permitieron el cambio de grupo tras la confirmación de progresión o enfermedad estable en el grupo estándar a las 12 semanas. La mediana de tiempo desde la leucoféresis hasta la infusión de Tisa-cel fue de 52 días, siendo la espera menor en los pacientes de EE.UU.

El protocolo seguido por el grupo Tisa-cel fue el siguiente:

- Terapia puente opcional (en un 83,3% de los pacientes), con 4 opciones preestablecidas de esquemas QT basados en platino.
- Terapia linfodeplectiva con dos opciones posibles:
 - Fludarabina 25 mg/m²/24h + Ciclofosfamida 250 mg/m²/24h (durante 3 días).
 - Bendamustina 90 mg/m²/24h (durante 2 días, si contraindicación del anterior).
- Infusión de Tisa-cel endovenoso con una dosis de entre 0,6 a 6x10⁸ células CAR-T viables.

Finalmente, 155 pacientes recibieron linfodeplección e infusión CAR-T en este grupo, la mayoría de los pacientes que no llegaron a recibir Tisa-cel descontinuaron el estudio por progresión o mal estado general. Fueron añadidos posteriormente 81 pacientes procedentes del grupo estándar (cross-over 50,6%).

El protocolo seguido por el grupo estándar fue el siguiente:

- Administración de un ciclo QT basada en platino, igual a la terapia puente del otro grupo.
- Únicamente en los pacientes que mostraban respuesta, se procedía a administrar QT a altas dosis y TAPH.
- Si no se mostraba respuesta por PET a la quimioterapia inicial en 6 semanas, estos pacientes podían recibir un segundo ciclo de QT para reducir al máximo el tamaño tumoral antes del TAPH.
- Aquellos que dejaron de ser candidatos a TAPH, se administró ibrutinib o lenalidomida como tratamiento paliativo.

De los 158 pacientes incluidos en el grupo estándar, solamente 52 recibieron TAPH (32,5%). Los 102 pacientes restantes no llegaron a recibir el trasplante por diversas causas, principalmente por la progresión.

A pesar de la aleatorización, los grupos presentaban ciertas diferencias entre ellos, como el mayor número de pacientes con linfoma B difuso de células grandes de alto grado y escala IPI de ≥ 2 en el grupo Tisa-cel.

Los controles a los pacientes se planificaron en la semana 6 y 12. Durante el primer año, cada 3 meses; cada 6 meses hasta el segundo año; y posteriormente, de forma anual.

Los **resultados** más relevantes de este estudio fueron:

- La no diferencia significativa entre el grupo Tisa-cel y el control en cuanto a la supervivencia libre de eventos, con una mediana de 3 meses en ambos grupos.
- El peor pronóstico de aquellos participantes con linfomas de alto grado.
- A las 6 semanas, se observó una mayor progresión pre-infusional de la enfermedad (25,9% Tisa-cel vs. 13,8% control) en el grupo Tisa-cel.
- A partir de la semana 12, los pacientes del grupo control presentaron menor respuesta que el grupo Tisa-cel, 42,5% vs. 46,3% respectivamente.
- Casi la totalidad de los participantes desarrollaron **efectos adversos**, siendo de grado 3 o mayor en un 84% del grupo Tisa-cel y 90% del grupo control.
- El SLC se presentó en un 61,3% de los enfermos del grupo Tisa-cel (5,2% con grado severo). Su duración mediana fue de 5 días, con un comienzo del SLC tras 4 días de mediana postinfusión.
- La neurotoxicidad ocurrió en un 10,3% del grupo Tisa-cel, con 1,9% de grado 3 o superior. Su duración y aparición mediana fueron de 9 y 5 días, respectivamente.
- Noventa y siete pacientes fallecieron en el transcurso del estudio, 52 del grupo Tisa-cel y 45 del grupo estándar, la mayoría causado por la progresión de la enfermedad. Los efectos adversos se identificaron como causa de muerte en 10 y 13 pacientes de los grupos Tisa-cel y estándar, respectivamente. Las complicaciones del SARS-CoV-2 fueron la causa de muerte de 2 de estos pacientes en cada grupo.

La estimación de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de eventos se encuentra en la figura 11.

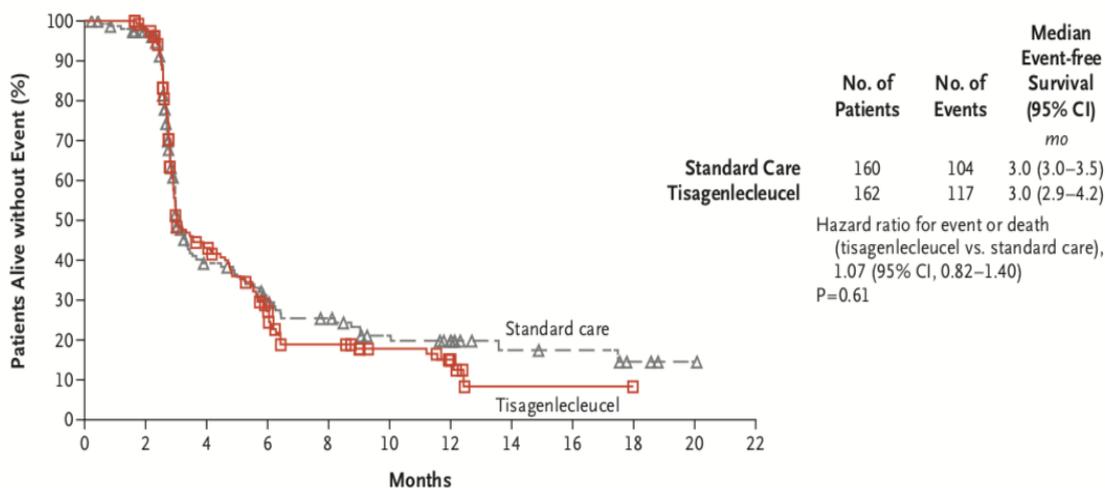


Figura 11: Estimación Kaplan-Meier de la supervivencia libre de eventos de BELINDA (37).

El estudio BELINDA, no permitió establecer una diferencia significativa entre el efecto del tratamiento estándar y la terapia CAR-T, pero permitió obtener conclusiones como la necesidad de un estudio exhaustivo de las características de las neoplasias (información con la cual se podría realizar un mayor ajuste de las dosis administradas para potenciar la efectividad del tratamiento), de mejorar el tratamiento puente y de reducir el tiempo de espera entre la identificación de los pacientes tributarios y la infusión de las CAR-T.

	OR (%)	CR (%)	EFS m
Tisa-cel	46,3	28,4	3
Estándar	42,5	27,5	3

OR: Overall Response (respuesta global)

CR: Complete Response (respuesta parcial)

EFS m: Months of Event-free Survival (supervivencia libre de eventos en meses)

Tabla 12: Resultados de los dos grupos de actuación.

4.3. Liso-cel (TRANSFORM) (38,39)

El ensayo TRANSFORM se llevó a cabo en 2021. Se trata de un estudio en fase 3 multicéntrico, en el que se admitieron un total de 184 pacientes. Se agruparon en dos grupos de 92 pacientes para comparar la eficacia de Liso-cel con respecto a la terapia estándar de segunda línea.

Los criterios de inclusión destacables en TRANSFORM son la necesidad de que todos los pacientes pudieran ser candidatos a trasplante, con un buen estado general y menores de 75 años. Además, se permitió la entrada de pacientes con linfoma secundario en el sistema nervioso central.

- Grupo A: tratamiento estándar, que consistió en la administración de quimioterapia de segunda línea (a elegir entre tres esquemas R-DHAP, R-ICE, o R-GDP), y a continuación, QT a altas dosis BEAM y trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH). De los 92 pacientes del grupo, 43 recibieron BEAM + TAPH y 50 pacientes se cambiaron de grupo por fallo del tratamiento estándar y acabaron recibiendo Liso-cel (54% de los pacientes).
- Grupo B: tratamiento con Liso-cel con una dosis objetivo de 100×10^6 CAR-T/Kg, precedido de linfodeplección con fludarabina y ciclofosfamida. Del total de pacientes del grupo, a 90 se le administró la infusión.

La terapia puente fue empleada en pacientes de ambos grupos (63% en el grupo B), si precisaban, y se permitió el cambio de grupo, de A a B, en los pacientes que no presentaban respuesta tras tres ciclos de QT, no presentaban respuesta completa después del TAPH, o bien, tenían progresión de la enfermedad.

A pesar de que este estudio se encuentra todavía en desarrollo y no se han publicado los resultados finales, disponemos de resultados preliminares de 6,2 meses de seguimiento, que se presentaron en la reunión anual de la Sociedad Americana de Hematología.

El objetivo principal del estudio fue evaluar la supervivencia libre de eventos en cada grupo. Los resultados fueron muy favorables al tratamiento CAR-T con una supervivencia mediana de 10,1 meses con respecto a los 2,3 meses del tratamiento estándar. También, resultó superior Liso-cel en supervivencia libre de progresión, con una mediana de 14.8 meses en comparación a los 5,7 meses del grupo A, y en respuesta completa, siendo del 66% en el grupo B y de 39% en el A.

El perfil de seguridad permaneció consistente con el obtenido en TRANSCEND. El síndrome de liberación de citoquinas apareció en el 49% de los pacientes del grupo Liso-cel, presentando solo un paciente grado 3. El 12% de los pacientes del grupo B sufrieron neurotoxicidad, un 4% de grado 3. Los efectos secundarios más comunes en ambos grupos fueron las citopenias.

	OR (%)	CR (%)	EFS m	OS m	PFS (m)
Liso-cel	86	66	10,1	No alcanzada	14,8
Estándar	48	39	2,3	16,4	5,7

OR: Overall Response (respuesta global)

CR: Complete Response (respuesta parcial)

EFS m: Months of Event-free Survival (supervivencia libre de eventos en meses)

OS m: Months Overall Survival (supervivencia global en meses)

PFS: Progression-Free Survival (mediana de supervivencia libre de progresión en meses)

Tabla 13: Resultados de los dos grupos de actuación.

4.4. Conclusiones de segunda línea (36-39).

El tratamiento establecido de segunda línea en pacientes refractarios o en recaídas tempranas no siempre produce respuesta, y además, muchos de ellos no son candidatos al trasplante, por lo que es necesaria la investigación de nuevas opciones terapéuticas efectivas. Estos tres ensayos son los últimos realizados sobre las CAR-T, todos publicados en los últimos dos años.

El número de pacientes de las muestras escogidas son similares, menos en el caso del Liso-cel, que cuenta con una cantidad inferior de participantes. Aunque también cabe destacar que en los grupos control de todos ellos, los pacientes que finalmente reciben trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) es significativamente inferior al de pacientes que reciben CAR-T, ya que solamente se procede con el trasplante en los individuos quimiosensibles. Así mismo, muchos de los pacientes de los grupos estándar acabaron recibiendo infusión con CAR-T.

La terapia puente es un factor diferenciador entre estudios, con ZUMA-7 (Axi-cel en segunda línea) siguiendo la tendencia de su antecesor ZUMA-1 (Axi-cel en tercera línea) y no permitiendo la utilización de terapia puente más allá del uso de corticoides. Este criterio podría considerarse en teoría un mecanismo para evitar la confusión de los resultados con el efecto de la terapia puente, sin embargo, también condiciona el perfil de paciente que se incluye en el estudio dejando fuera a aquellos que necesitan tratamiento urgente por presentar linfomas de peor pronóstico.

Los grupos se realizaron mediante aleatorización estratificada de los pacientes para formar grupos equitativos con respecto a factores de riesgo, pero, en Tisa-cel a pesar de ello, se vieron diferencias significativas entre los grupos. Además, se observa un mayor número de pacientes con patrón molecular GCB en Axi-cel y con patrón molecular ABC en Tisa-cel. Todos estos aspectos podrían ayudar a entender la diferencia entre los resultados de los dos estudios.

En cuanto al perfil de seguridad, Axi-cel es el producto que ocasiona más efectos adversos severos, destacando sobre todo su neurotoxicidad. En cambio, Liso-cel es el que menos se ha relacionado con SLC.

Según los resultados del Liso-cel, las células CAR-T plantean un esperanzador futuro para los pacientes con LBDCG, demostrando tasas de supervivencia que superan ampliamente a la terapia de segunda línea establecida. En contraposición, Tisa-cel no halló diferencias en la supervivencia libre de eventos, y sus resultados de respuesta global no mostraron grandes diferencias entre grupos. Por otra parte, Axi-

cel supondría un punto intermedio entre los hallazgos de los estudios anteriores, con resultados moderadamente optimistas.

	ZUMA-7		BELINDA		TRANSFORM	
	Axi-cel	Estándar	Tisa-cel	Estándar	Liso-cel	Estándar
Terapia puente	NO	NO	SI	NO	SI	SI
Mediana Seguimiento (meses)	24,9		10		6,2	
Supervivencia libre de eventos (meses)	8,3	2	3	3	10,1	2,3
Supervivencia global (%)	61	52	-	-	NR	16,4
Respuesta global (%)	83	50	46,3	42,5	86	48
Respuesta completa (%)	65	32	46	44	66	39

Tabla 14: Resultados de los tres ensayos de CAR-T como segunda línea.

En futuros estudios, debería individualizarse más el tratamiento, siendo más dirigido, a la vez que estudiar más las características tumorales que presentan cada paciente.

CONCLUSIONES DE LA REVISIÓN

Las células CAR-T, como se ha ido analizando en esta revisión sistemática, podrían responder a la necesidad de un tratamiento efectivo en aquellos pacientes refractarios o en recaída tras la primera línea de tratamiento. Estos productos demostraron su superioridad frente a los tratamientos con perfil más paliativo de tercera línea. En contraposición, los efectos adversos demostraron ser un obstáculo importante en su utilización, sobre todo en pacientes que ya habían recibido diversas líneas de tratamiento y con peor estado general. Por ello, se planteó la teoría de que, si se utilizaban en etapas más precoces, sus resultados podrían ser mejores que los obtenidos con el trasplante, al que no todos los pacientes son tributarios. En los últimos dos años se han llevado a cabo ensayos de fase III aleatorizados con CAR-T en segunda línea comparados con el tratamiento estándar.

A pesar de la concordancia observada en los resultados entre los tres constructos CAR-T en los ensayos en tercera línea, en segunda línea se obtuvieron resultados muy dispares.

Axi-cel presenta mejores resultados al tratamiento estándar sobre todo en aquellos pacientes con buen estado basal, que puedan soportar su aparente mayor toxicidad. En cambio, Tisa-cel no encontró diferencias significativas en la respuesta global y supervivencia de los pacientes de ambos grupos. Liso-cel por el momento, parece ser el más prometedor por sus buenos resultados y la baja tasa de toxicidad. No obstante, es un estudio muy precoz, con falta de resultados a largo plazo.

Aunque los avances que suponen son esperanzadores, se necesita más investigación que optimice los métodos de selección de pacientes que más se podrían beneficiar de las CAR-T según las características de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kumar V., Abbas A, Aster J. Capítulo 13: Enfermedades de los leucocitos, ganglios linfáticos, bazo y timo. En Robbins y Cotran. Patología estructural y funcional.: Elsevier; 2015. p. 579-637.
2. DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA. Capitulo 98: Non-Hodgkin Lymphoma. En DeVita, Hellman and Rosenberg's Cancer. Principles and Practice of Oncology.: Wolters Kluwer; 2019. p. 2948-2995.
3. Rozman C. Capítulo 206: Linfomas y otras enfermedades ganglionares. En Farreras: Medicina Interna.: Elsevier; 2016. p. 1600-1619.
4. Menon, M., Pittaluga, S. and Jaffe, E. The Histological and Biological Spectrum of Diffuse Large B-Cell Lymphoma in the World Health Organization Classification. [online] 2012 [citado el 24 de Septiembre de 2021] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3458515/>.
5. SEOM. Sociedad Española de Oncología Médica [sede web]. Madrid; 2020 [actualizado año 2020; citado el 26 de Septiembre de 2021]. Linfomas no Hodgkin. Disponible en: <<https://seom.org/info-sobre-el-cancer/linfoma-hodgkin>>.
6. Li, Shaoying et al. Diffuse large B-cell lymphoma. Pathology [online]. 2018 [citado el 13 de Octubre de 2021]. 50,1: 74-87. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29167021/>.
7. Gumà J. Epidemiología de les neoplàsies limfoides a les comarques de Tarragona, 1980-2004. ISBN: 978-84-695-3924-8. Col·lecció Cum Laude, 6, 1ª edició. Ed. Universitat Rovira i Virgili. Tarragona, 2012.
8. Vera, Silvia Rivas, et al. Capítulo 82: Linfoma no de Hodgkin. Manual de Oncología. McGraw Hill, [online] 2018 [citado el 20 de Octubre de 2021]. Disponible en: <https://accessmedicina-mhmedical-com.sabidi.urv.cat/content.aspx?bookid=2306§ionid=180366034>
9. Liu Y., Klaus S. Diffuse large B-cell lymphoma: 2019 update on diagnosis, risk stratification, and treatment. American Journal of Hematology. [online]. 2019 [citado el 9 de Noviembre de 2021]; 94: 604-616. Disponible en: <https://onlinelibrary-wiley-com.sabidi.urv.cat/doi/10.1002/ajh.25460>.
10. Wang L., Li L., Young KH. New agents and regimens for diffuse large B cell lymphoma. J Hematol Oncol [online]. 2020 [citado el 9 de Noviembre de 2021]; 13:175. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7734862/>.
11. ICO. Institut Català d'Oncologia. ICO-ICS PRAXIS Para el tratamiento médico y con irradiación del linfoma B difuso de célula grande. Institut Català de la Salut [online], 2019 [citado el 9 de Noviembre de 2021]; 3. Disponible en: https://ico.gencat.cat/web/.content/minisite/ico/professionals/documents/arxius/ICOPraxi_Linfoma_castellano_def_2019.pdf.
12. Bartlett, Nancy L et al. Dose-Adjusted EPOCH-R Compared With R-CHOP as Frontline Therapy for Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Clinical Outcomes of the Phase III Intergroup Trial Alliance/CALGB 50303. J Clin Oncol [online]. 2019 [citado el 9 de Noviembre de 2021]; 37,21: 1790-1799. Disponible en: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.sabidi.urv.cat/30939090/>.
13. Coiffier, B. et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. Blood [online]. 2010 [citado el 11 de Noviembre de 2021]; 116: 2040-5. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20548096/>.
14. Sehn, LH, Gascoyne RD. Diffuse large B-cell lymphoma: optimizing outcome in the context of clinical and biologic heterogeneity. Blood. [online]. 2015 [citado el 11 de Noviembre de 2021]; 125,1 : 22-32. Disponible en: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.sabidi.urv.cat/25499448/>.
15. Gisselbrecht C., Van Den Neste E. How I manage patients with relapse/refractory diffuse large B cell lymphoma. Br J Haematol [online]. 2018 [citado el 11 de Noviembre de 2021]; 182,5: 633-643. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29808921/>.
16. Gunes, Ahmet Kursad et al. Conditioning Regimens for Relapsed/Refractory Lymphoma Patients Undergoing Autologous Stem Cell Transplantation: BEAM Versus High Dose ICE. Indian J Hematol Blood Transfus [online]. 2021 [citado el 11 de Noviembre de 2021]; 37,1: Disponible en: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.sabidi.urv.cat/33707839/>.

17. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med [online]. 2009 [citado el 20 de Noviembre de 2021]; 6(6): e1000097. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1000097>.
18. Mengfei Qin V., D'Souza C., Neeson PJ., Jiang Zhu J. Chimeric Antigen Receptor beyond CAR-T Cells. Cancers [online]. 2021 [citado el 20 de Noviembre de 2021]; 13: 404. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6694/13/3/404#cite>.
19. Rosenberg, S A et al. A new approach to the adoptive immunotherapy of cancer with tumor-infiltrating lymphocytes. Science [online]. 1986 [citado el 20 de Noviembre de 2021]; 233,4770: 1318-21. Disponible en: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.sabidi.urv.cat/3489291/>.
20. Eshhar, Z et al. Specific activation and targeting of cytotoxic lymphocytes through chimeric single chains consisting of antibody-binding domains and the gamma or zeta subunits of the immunoglobulin and T-cell receptors. Proc Natl Acad Sci U S A [online].1993 [citado el 20 de Noviembre de 2021]; 90,2: 720-4. Disponible en: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.sabidi.urv.cat/8421711/>.
21. Lin W., Wang H., Chen Y., Lin C., Fan H., Lee Y. Gene Modified CAR-T Cellular Therapy for Hematologic Malignancies. Int J Mol [online]. 2020 [citado el 20 de Noviembre de 2021]; 21, 22: 8655. Disponible en: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.sabidi.urv.cat/33212810/>.
22. Jayaraman J., Mellody MP., Hou AJ., Desai RP., Fung AW., Thuy Pham AH., et al. CAR-T design: Elements and their synergistic function. THE LANCET [online]. 2020 [citado el 24 de Noviembre de 2021]; 58: 102931. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32739874/>.
23. Abramson, Jeremy S et al. Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapies for Aggressive B-Cell Lymphomas: Current and Future State of the Art. Am Soc Clin Oncol Educ Book [online] 2019 [citado el 24 de Noviembre de 2021]; 39: 446-453. Disponible en: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.sabidi.urv.cat/31099671/>.
24. Neelapu, S.S., Farooq, U., Van Den Neste, E., Kuruvilla, J., Ahmed, M.A., Link, B.K., et al. Outcomes in refractory aggressive diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): results from the international SCHOLAR-1 study. J Clin Oncol [online]. 2016 [citado el 30 de Noviembre de 2021]; 15:7516-7516. Disponible en: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.7516.
25. Locke FL., Neelapu SS., Barlett NL., Siddiqi T., Chavez JC., Hosing CM., et al. Phase 1 Results of ZUMA-1: A Multicenter Study of KTE-C19 Anti-CD19 CAR T Cell Therapy in Refractory Aggressive Lymphoma. Molecular Therapy [online]. 2017 [citado el 30 de Noviembre de 2021]; 25: 285-295. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28129122/>.
26. June CH., Sadelain M. Chimeric Antigen Receptor Therapy. N Engl J Med [online]. 2018 [citado el 13 de Diciembre de 2021]; 379:64-73. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29972754/>.
27. Gill S., Brudno JN. CAR T-Cell Therapy in Hematologic Malignancies: Clinical Role, Toxicity, and Unanswered Questions. American Society of Clinical Oncology educational book. Am Soc Clin Oncol Educ Book [online]. 2021 [citado el 21 de Diciembre de 2021]; 41:1-20. Disponible en: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.sabidi.urv.cat/33989023/>.
28. Lee DW, Gardner R, Porter DL, et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. Blood [online]. 2017 [citado el 3 de Enero de 2022]; 124: 188-95. Disponible en: <https://ashpublications.org/blood/article/124/2/188/32896/Current-concepts-in-the-diagnosis-and-management>.
29. Neelapu SS., Jacobson CA., Oluwole OO., Munoz J., Deol A., Miklos DB., et al. Outcomes of older patients in ZUMA-1, a pivotal study of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma. Blood [online]. 2020 [citado el 15 de Enero de 2022]; 135:2106-2109. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32181801/>.
30. Jacobson CA., Farooq U., Ghobadi A. et al. Axicabtagene Ciloleucel, an Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy for Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma: Practical Implications for the Community Oncologist. The Oncologist [online]. 2020 [citado el 30 de Enero de 2022]; 25,1: e138-e146. Disponible en: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.sabidi.urv.cat/31585984/>.
31. Neelapu SS., Locke FL., Bartlett NL., Lekakis LJ., Miklos DB., Jacobson CA., et al. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med [online]. 2017 [citado el 10 de Febrero de 2022]; 377:2531-2544. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29226797/>.

32. Locke FL., et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol* [online]. 2019 [citado el 20 de Febrero de 2022]; 20,131-42. Disponible en: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.sabidi.urv.cat/30518502/>.
33. Schuster SJ., Bishop MR, Tam CS et al. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* [online]. 2019 [citado el 3 de Abril de 2022] 380,1: 45-56. Disponible en: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.sabidi.urv.cat/30501490/>.
34. Schuster SJ., Tam CS., Borchmann P., Worel N., McGuirk JP., Holte H., et al. Long-term clinical outcomes of tisagenlecleucel in patients with relapsed or refractory aggressive B-cell lymphomas (JULIET): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* [online]. 2021 [citado el 12 de Abril de 2022]; 22,10:1403-1415. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34516954/>.
35. Abramson JS., Palomba ML., Gordon LI., Lunning MA., Wang M., Arnason, J. Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. *Lancet* [online]. 2020 [citado el 20 de Abril de 2022]; 396(10254), 839–852. Disponible en: [https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736\(20\)31366-0.pdf](https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736(20)31366-0.pdf).
36. Locke F. L., Miklos, DB., Jacobson CA., Perales M. A., Kersten MJ., Oluwole OO. et al. Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* [online]. 2021 [citado el 1 de Mayo de 2022]; 386(7): 640–654. Disponible en: <https://www.nejm.org.sabidi.urv.cat/doi/full/10.1056/NEJMoa2116133>.
37. Bishop MR., Dickinson M., Purtil D., Barba P., Santoro A., Hamad N., et al. Second-Line Tisagenlecleucel or Standard Care in Aggressive B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* [online]. 2022 [citado el 10 de Mayo de 2022]; 386,7: 629-639. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34904798/>.
38. Kamdar M., et al. TRANSFORM Trial: Lisocabtagene Maraleucel vs Standard of Care for Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma. *The ASCO Post* [online]. 2021 [citado el 13 de Mayo de 2022]. Disponible en: <https://ascopost.com/news/december-2021/transform-trial-lisocabtagene-maraleucel-vs-standard-of-care-for-relapsed-or-refractory-large-b-cell-lymphoma/>.
39. Kamdar M., Solomon R., Arnason JE., Johnston PB., Glass B., Bachanova V. Lisocabtagene Maraleucel (liso-cel), a CD19-Directed Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cell Therapy, Versus Standard of Care (SOC) with Salvage Chemotherapy (CT) Followed By Autologous Stem Cell Transplantation (ASCT) As Second-Line (2L) Treatment in Patients (Pts) with Relapsed or Refractory (R/R) Large B-Cell Lymphoma (LBCL): Results from the Randomized Phase 3 Transform Study. *ASH Annual Meeting and Exposition* [online]. 2021 [citado el 13 de Mayo de 2022]. Disponible en: <https://ash.confex.com/ash/2021/webprogram/Paper147913.html>.
40. NIH. Instituto Nacional del Cáncer [sede web]. EEUU; 2022 [actualizado año 2022; citado el 26 de Septiembre de 2021]. Terapia de transferencia de células T. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos/inmunoterapia/terapia-transferencia-de-celulas-t>.
41. Burns, Patricia B et al. The levels of evidence and their role in evidence-based medicine. *Plast Reconstr Surg* [online]. 2011 [citado el 30 de Mayo de 2022]; 128,1: 305-310. Disponible en: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.sabidi.urv.cat/21701348/>.

ANEXO

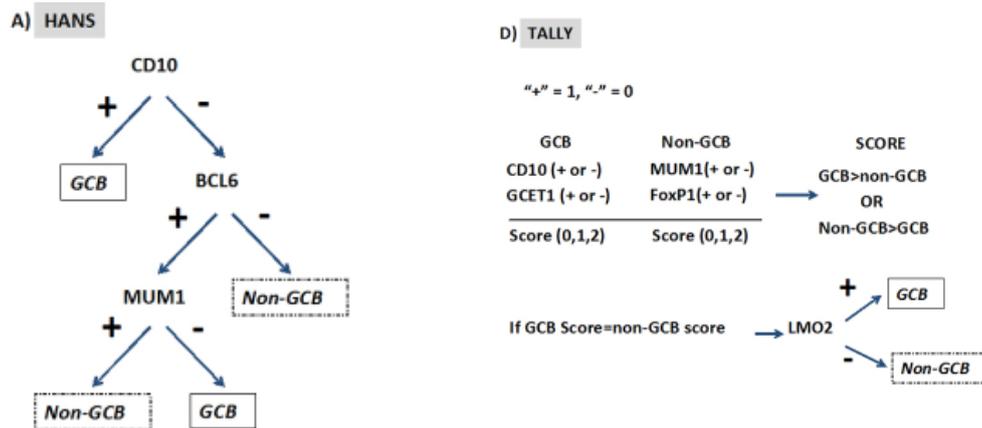


Figura 1. Algoritmo de Hans y Tally (4).

ESTADIOS	ÁREAS INVOLUCRADAS
I	Única región ganglionar afectada.
II	Dos o más regiones afectadas en el mismo lado del diafragma.
III	Dos o más regiones afectadas a ambos lados del diafragma.
IV	Afectación extraganglionar en una o más localizaciones con o sin afectación ganglionar.
X	Masa Bulky mediastínica de más de 1/3 del volumen torácico o; de 10 o más centímetros de diámetro.
E	Origen en órganos extralinfáticos.
A/B	Ausencia o presencia de síntomas B, respectivamente.

Tabla 1: Estadiaje Ann Arbor modificado (3).

Factores de Riesgo	0 puntos	1 punto
Edad	≤60 años	> 60 años
Estadios iniciales o avanzados (Ann-Arbor)	I o II	III o IV
Nivel de LDH en sérum	Normal	Aumentado
Número de regiones extraganglionares afectadas	≤1	>1
Estado general, valorado con escalas como el ECOG	0-1	≥2

Tabla 2: Índice Pronóstico Internacional (8).

Grupo de riesgo	Número de factores de IPI	Supervivencia libre de enfermedad a los 5 años (%)	Supervivencia global a los 5 años (%)
Muy bueno	0	87	93
Bueno	1 o 2	74	81
Malo	3 - 5	53	61

Tabla 3: Índice Pronóstico Internacional revisado (8).

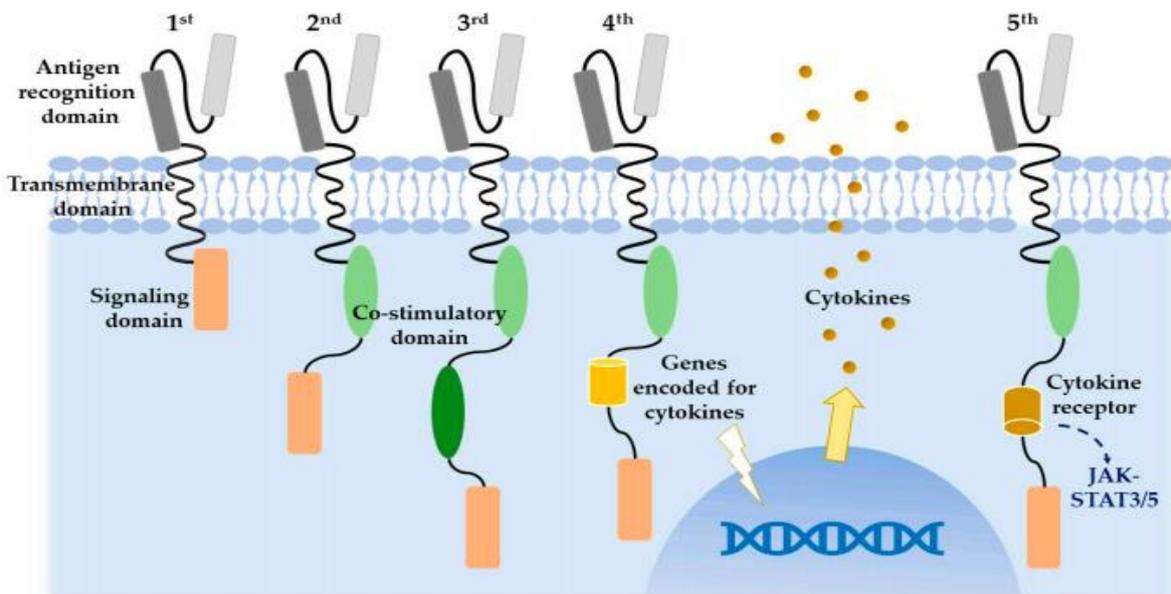


Figura 4: Generaciones de células CAR-T (21).

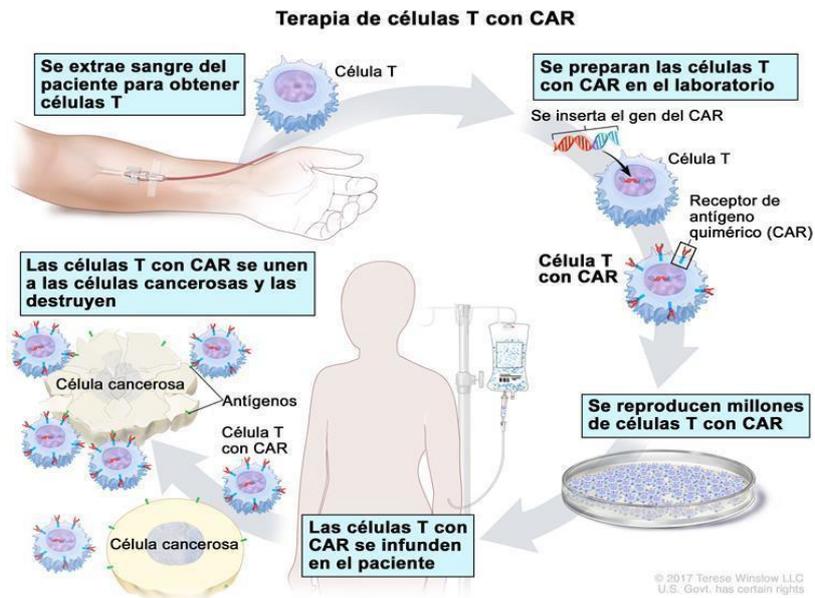


Figura 5: Protocolo de la terapia CAR-T (40).

Subgrupos de Refractoriedad	n (%)
Refractarios primarios	2 (2)
Refractario a 2º línea o a terapias posteriores	78 (77)
Recaídas tras TAPH	21(21)

Tabla 5: Enfermedad refractoria en los participantes de ZUMA-1 (31).

Terapia puente	%
Rituximab	54%
Gemcitabina	40%
Etopósido	26%
Dexametasona	25%
Cisplatino	19%
Citarabina	19%
Ibrutinib	9%
Lenalidomida	7%

Tabla 6: Terapia puente utilizada en JULIET (33).

REFERENCIA	TIPO DE ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN Y COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES	CALIDAD DE LA EVIDENCIA (40)
(32) Locke FL., et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial. Lancet Oncol [online].	Ensayo clínico fase I-II. Objetivo: Valorar efectividad y seguridad a largo plazo.	119 pacientes con LBDCG, linfoma primario de mediastino, folicular transformado, doble y triple hit, confirmado histológicamente. ECOG 0-1 y funcionalidad orgánica correcta. Patrón molecular: 74% GCB y 26% ABC.	Tratamiento con Axi-cel: QT linfodeplectiva y transfusión de 2×10^6 células CAR-T/Kg. Periodo de seguimiento de 27,1 meses. No hay grupo control.	Efectividad: Respuesta global (ORR) 83% Respuesta completa (CR) 58%. Seguridad: 48% de efectos adversos severos. SLC severo 11%. Neurotoxicidad severa 32%.	Alta respuesta y supervivencia con Axi-cel a largo plazo. Elevada toxicidad con afectación de todos los participantes en diferentes grados de intensidad.	2B
(34) Schuster SJ., Tam CS., Borchmann P., et al. Long-term clinical outcomes of tisagenlecleucel in patients with relapsed or refractory aggressive B-cell lymphomas (JULIET): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol [online].	Ensayo clínico fase II. Objetivo: Valorar efectividad y seguridad a largo plazo.	165 pacientes con LBDCG, linfoma folicular transformado, doble y triple hit, confirmado histológicamente. ECOG 0-1 y funcionalidad orgánica ligeramente alterada. Patrón molecular: 57% GCB y 41% ABC.	Tratamiento con Tisa-cel: QT linfodeplectiva (ciclofosfamida/fludarabina o bendamustina) y transfusión de células 3×10^8 CAR-T/Kg. Se permite terapia puente. Periodo de seguimiento de 40,3 meses. No hay grupo control.	Efectividad: ORR 53% CR 39% Seguridad: SLC severo 27% Neurotoxicidad 11%	Resultados favorables en tercera línea pero con peores tasa de respuesta que Tisa-cel. Estudio con mayor periodo de manufacturación del producto. Posible asociación de biomarcadores serológicos a peor pronóstico y efectos adversos graves (pe: ferritina y PCR)	2B
(35) Abramson JS., Palomba ML., Gordon LI., Lunning MA., Wang M., Arason, J. Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. Lancet [online].	Ensayo clínico fase II. Objetivo: Valorar efectividad y seguridad a largo plazo.	344 pacientes con LBDCG, linfoma folicular transformado, doble y triple hit, primario de mediastino y folicular grado 3B, confirmado histológicamente. ECOG 0-2 y funcionalidad orgánica alterada.	Tratamiento con Liso-cel: QT linfodeplectiva ciclofosfamida/fludarabina e infusión de células $50 \times 10^6 / 100 \times 10^6 / 150 \times 10^6$ CAR-T/Kg. Se permite terapia puente. Periodo de seguimiento de 18,8 meses. No hay grupo control.	Efectividad: ORR 73% CR 53% Seguridad: SLC severo 2% Neurotoxicidad 10%	Estudio con mayor número de pacientes y permitiendo peor estado general que los anteriores. Único estudio que separa CAR-T en CD4+ y CD8+; además de agrupación en niveles de dosificación diferentes. Producto con menor toxicidad de los tres, y efectividad similar a Axi-cel.	2B

REFERENCIA	TIPO DE ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN Y COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES	CALIDAD DE LA EVIDENCIA (40)
(36) Locke F. L., Miklos, DB., Jacobson CA., Perales M. A., Kersten MJ., Oluwole OO. et al. Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma. (ZUMA-7) . N Engl J Med [online].	Ensayo clínico fase III. Objetivo: Valorar supervivencia libre de eventos (EFS) con Axi-cel frente al tratamiento estándar de segunda línea.	359 pacientes, 180 en el grupo Axi-cel y 179 en el grupo estándar. Agrupados de forma aleatoria estratificada según factores de riesgo. ECOG 0-1 y funcionalidad orgánica correcta.	Tratamiento con Axi-cel: QT linfodeplectiva y transfusión de 2×10^6 células CAR-T/Kg. Grupo control con QT a altas dosis y TAPH. Periodo de seguimiento de 24,9 meses.	Efectividad del grupo Axi-cel versus control: ORR 83% vs 50% CR 65% vs 32% EFS 8,3 vs 2 meses Seguridad del grupo Axi-cel versus grupo control: SLC severo 6% Neurotoxicidad 21% vs 1%	Alta respuesta y supervivencia libre de eventos en Axi-cel comparado con el grupo de tratamiento estándar de segunda línea. No diferencia estadísticamente significativa de supervivencia global entre ambos grupos por el crossover del grupo control al grupo Axi-cel.	1B
(37) Bishop MR., Dickinson M., Purtill D., Barba P., Santoro A., Hamad N., et al. Second-Line Tisagenlecleucel or Standard Care in Aggressive B-Cell Lymphoma. (BELINDA) . N Engl J Med [online].	Ensayo clínico fase III. Objetivo: Valorar supervivencia libre de eventos (EFS) con Tisa-cel frente al tratamiento estándar de segunda línea.	322 pacientes, 162 en el grupo Tisa-cel y 160 en el grupo estándar. Agrupados de forma aleatoria estratificada según factores de riesgo. ECOG 0-1 y funcionalidad orgánica levemente alterada.	Tratamiento con Tisa-cel: QT linfodeplectiva (ciclofosfamida/fludarabina o bendamustina) y transfusión de células $0,6-6 \times 10^6$ CAR-T/Kg. Se permite terapia puente. Grupo control con QT a altas dosis y TAPH. Periodo de seguimiento de 10 meses.	Efectividad del grupo Tisa-cel versus control: ORR 46,3% vs 42,5% CR 28,4% vs 27,5% EFS 3 vs 3 meses Seguridad del grupo Tisa-cel: SLC severo 5,2% Neurotoxicidad 1,9%	No permite establecer diferencias significativas entre el efecto del tratamiento estándar y la terapia CAR-T. Estudio con mayor periodo de manufacturación del producto.	1B
(39) Kamdar M. et al. Lisocabtagene Maraleucel (liso-cel), a CD19-Directed Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cell Therapy, Versus Standard of Care (SOC) with Salvage Chemotherapy (CT) Followed By Autologous Stem Cell Transplantation (ASCT) As Second-Line (2L) Treatment in Patients (Pts) with Relapsed or Refractory (R/R) Large B-Cell Lymphoma (LBCL): Results from the Randomized Phase 3 Transform Study. (TRANSFORM) . ASH Annual Meeting and Exposition [online].	Ensayo clínico fase III. Objetivo: Valorar supervivencia libre de eventos (EFS) con Liso-cel frente al tratamiento estándar de segunda línea.	184 pacientes, 92 en el grupo Liso-cel y 92 en el grupo estándar. Agrupados de forma aleatoria estratificada según factores de riesgo. ECOG 0-2 y menor de 75 años.	Tratamiento con Liso-cel: QT linfodeplectiva y transfusión de células 100×10^6 CAR-T/Kg. Se permite terapia puente en ambos grupos. Grupo control con QT a altas dosis y TAPH. Periodo de seguimiento de 10 meses.	Efectividad del grupo Tisa-cel versus control: ORR 46,3% vs 42,5% CR 28,4% vs 27,5% EFS 3 vs 3 meses Seguridad del grupo Tisa-cel: SLC severo 5,2% Neurotoxicidad 1,9%	No permite establecer diferencias significativas entre el efecto del tratamiento estándar y la terapia CAR-T. Estudio con mayor periodo de manufacturación del producto.	1B

Tabla 4: Artículos seleccionados.