

FACULTAD DE MEDICINA
GRADO EN MEDICINA



VNiVERSIDAD
DE SALAMANCA

TRABAJO DE FIN DE GRADO
CURSO ACADÉMICO 2024-2025

**TERAPIA CAR-T EN LINFOMA FOLICULAR:
EXPERIENCIA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO
DE SALAMANCA**

**CAR-T THERAPY IN FOLLICULAR LYMPHOMA:
EXPERIENCE OF THE UNIVERSITY HOSPITAL OF
SALAMANCA**

ALUMNA: NATALIA NEVADO REYES

TUTOR: ALEJANDRO MARTÍN GARCÍA - SANCHO

COTUTOR: MIGUEL ALCOCEBA SÁNCHEZ

AGRADECIMIENTOS

A mi tutor, Alejandro, y a Almudena, quienes me abrieron las puertas de este proyecto con una sonrisa. Gracias por vuestra dedicación, paciencia y sabiduría.

A mi madre, por ser el Pilar fundamental de mi vida y mi ejemplo a seguir. Gracias por tu amor y apoyo incondicional. Sin ti nada de esto habría sido posible. Este logro es tan mío como tuyo.

A mi hermana, por tu cariño y admiración constante.

A mis tíos, por creer en mí, especialmente desde que os empecé a ganar al ajedrez.

A Abel, por quererme y cuidarme tanto y tan bien. La vida es mucho más bonita y sencilla contigo al lado.

Y a mí misma, por mi resiliencia.

“El cáncer es una palabra, no una sentencia”

John Diamond

ÍNDICE

1. RESUMEN	5
2. ABSTRACT	7
3. INTRODUCCIÓN	9
3.1 Generalidades sobre linfoma folicular	9
3.1.1 Definición	9
3.1.2 Epidemiología	9
3.1.3 Clínica y diagnóstico.....	10
3.1.4 Tratamiento y pronóstico	11
3.2 Generalidades sobre terapia CAR-T	12
3.2.1 Definición y mecanismo de acción	12
3.2.2 Aplicaciones clínicas	13
3.2.3 Proceso de fabricación y tratamiento	14
3.2.4 Efectos adversos y toxicidades	15
4. OBJETIVOS	18
5. JUSTIFICACIÓN	19
6. MATERIAL Y MÉTODOS	20
7. RESULTADOS	22
7.1 Características de los pacientes incluidos en el estudio.....	22
7.2 Respuesta a la terapia CAR-T.....	23
7.3 Supervivencia libre de progresión y supervivencia global	24
7.4 Potenciales factores pronósticos relacionados con la respuesta y supervivencia a la terapia CAR-T	25
7.4.1 Potenciales factores pronósticos relacionados con la respuesta.....	25
7.4.2 Potenciales factores pronósticos relacionados con la supervivencia	26
7.5 Complicaciones asociadas a la terapia CAR-T.....	28
7.5.1 Síndrome de liberación de citocinas, toxicidad neurológica y síndrome de activación macrofágica	28
7.5.2 Infecciones	28
8. DISCUSIÓN	31
9. CONCLUSIONES	36
10. BIBLIOGRAFÍA	37
11. ANEXOS	40

ABREVIATURAS

ASTCT: Sociedad Americana de Trasplante y Terapia Celular

Axi-cel: Axicabtagene ciloleucel

BHE: Barrera hematoencefálica

CAR: Chimeric Antigen Receptor

CAR-T: Chimeric Antigen Receptor T-cell therapy

CHMP: Committee for Medicinal Products for Human Use

CRS: Síndrome de liberación de citocinas (Cytokine Release Syndrome)

EMA: Agencia Europea de Medicamentos

FISH: Hibridación *in situ* fluorescente

FLIPI: Índice Pronóstico Internacional del Linfoma Folicular

GELF: Grupo francés (criterios basados en carga tumoral)

Gy: Gray

Hb: Hemoglobina

HUSA: Hospital Universitario de Salamanca

ICANS: Síndrome de neurotoxicidad asociado a la inmunoactivación

LBDCG: Linfoma B difuso de células grandes

LDH: Lactato deshidrogenasa

LF: Linfoma folicular

Liso-cel: Lisocabtagene maraleucel

LNH: Linfoma no Hodgkin

LNH-B: Linfoma no Hodgkin de células B

LSN: Límite superior de la normalidad

MBRP: Muy buena respuesta parcial

ORR: Tasa de respuestas globales (Overall Response Rate)

OS: Supervivencia global (Overall Survival)

PET-CT: Tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada

PFS: Supervivencia libre de progresión (Progression Free Survival)

POD24: Progresión de la enfermedad dentro de los 24 meses

RC: Respuesta completa

REDECAN: Red Española de Registros de Cáncer

RG: Respuesta global

R/R: Recaída/refractario

SAM: Síndrome de activación macrofágica

SLC: Síndrome de liberación de citocinas

SLP: Supervivencia libre de progresión

SG: Supervivencia global

SNS: Sistema Nacional de Salud

Tisa-cel: Tisagenlecleucel

1. RESUMEN

INTRODUCCIÓN: El linfoma folicular (LF) es el subtipo de linfoma indolente de células B más frecuente, 20-30% de los linfomas no Hodgkin en nuestro medio. Presenta una incidencia creciente. Aunque su pronóstico es favorable, con una mediana de supervivencia superior a 15 años, continúa siendo incurable, con un 20% de pacientes que recaen en los 24 primeros meses desde el inicio del tratamiento (POD24), los cuales tienen un pronóstico desfavorable. La terapia CAR-T, basada en linfocitos T autólogos modificados genéticamente, ha revolucionado el manejo de los linfomas B. En el LF, está aprobada a partir de 3ª línea de tratamiento, aunque presenta toxicidades características como el síndrome de liberación de citocinas (SLC) y neurotoxicidad (ICANS).

OBJETIVOS: Evaluar la eficacia y la seguridad de la terapia CAR-T en los pacientes con LF tratados en el Hospital Universitario de Salamanca (HUSA).

MATERIAL Y MÉTODOS: Se realizó un estudio retrospectivo unicéntrico en el que se incluyeron todos los pacientes adultos con LF confirmado histológicamente, tratados con terapia CAR-T en el HUSA. Todos los datos se obtuvieron de las historias clínicas. Se analizaron las tasas de respuesta global (RG), respuesta completa (RC), supervivencia libre de progresión (SLP), supervivencia global (SG) y toxicidades (precoz y tardía). También se estudiaron variables clínicas y analíticas como posibles factores pronósticos.

RESULTADOS: Se incluyeron un total de 20 pacientes con LF tratados con terapia CAR-T entre octubre de 2020 y marzo de 2025, predominantemente en el contexto de 4 ensayos clínicos. La mediana de edad fue 56 años (rango 23-72), con distribución similar por sexos y predominio de características de alto riesgo. La RG fue del 100% en el día +30 (85% RC), subiendo la tasa de RC al 95% en el día +100. Con mediana de seguimiento de 34 meses, la SLP y SG a los 36 meses fueron del 76% y 93%, respectivamente, con medianas no alcanzadas. Cuatro pacientes (20%) han recaído, con solo un fallecimiento no atribuible directamente a la terapia CAR-T. El 80% permanece en remisión. El 85% de pacientes presentó SLC grado 1-2, sin casos de ICANS. Se observó una elevada incidencia de infecciones precoces (10%, todas bacterianas) y tardías (65%, bacterianas y víricas). Aunque sin alcanzar la significación estadística, factores como el índice pronóstico internacional para el linfoma folicular (FLIPI) elevado, afectación de médula ósea, estadio avanzado, LDH elevada > 2 veces el límite superior

de la normalidad, hipogammaglobulinemia pre-CART y administración de terapia puente, mostraron un impacto numéricamente negativo sobre la SLP y la SG.

CONCLUSIONES: Pese a sus limitaciones, principalmente el pequeño tamaño muestral, este estudio muestra una eficacia muy elevada de la terapia CAR-T en pacientes con linfoma folicular en recaída o refractario (R/R), en línea con las series publicadas. El perfil de seguridad fue favorable, con predominio de toxicidades grado 1-2. Los resultados apoyan el empleo de esta terapia en el LF R/R, aunque es preciso confirmar los hallazgos en series de pacientes más amplias y tratados fuera del contexto de ensayos clínicos.

Palabras clave: linfoma folicular, terapia CAR-T, remisión completa, supervivencia global, supervivencia libre de progresión, pronóstico, toxicidad, síndrome de liberación de citoquinas, tocilizumab, ICANS, infecciones.

2. ABSTRACT

INTRODUCTION: Follicular lymphoma (FL) is the most common indolent B-cell lymphoma subtype, accounting for 20–30% of non-Hodgkin lymphomas in our setting. Its incidence is increasing. Although its prognosis is favorable, with a median overall survival (OS) of over 15 years, it remains incurable, with 20% of patients relapsed within the first 24 months of starting treatment (POD24), resulting in a poor prognosis. CAR-T therapy, based on genetically modified autologous T cells, has revolutionized the management of B-cell lymphomas. In FL, it is approved for use as a third-line treatment, although it presents relevant toxicities such as cytokine release syndrome (CRS) and Immune Effector Cell Associated Neurotoxicity Syndrome (ICANS).

OBJECTIVES: To evaluate the efficacy and safety of CAR-T therapy in patients with FL treated at the University Hospital of Salamanca (HUSA).

MATERIALS AND METHODS: A single-center, retrospective study was conducted including all adult patients with histologically confirmed FL treated with CAR-T therapy at the HUSA. All data were obtained from medical records. Overall response rate (ORR), complete response (CR) rate, progression-free survival (PFS), overall survival (OS), and toxicities (early and late) were analyzed. Clinical and laboratory variables were also studied as potential prognostic factors.

RESULTS: A total of 20 patients with FL treated with CAR-T therapy between October 2020 and March 2025 were included, predominantly in the context of four clinical trials. The median age was 56 years (range 23–72), with a similar gender distribution and a predominance of high-risk features. The ORR and CR rate at day +30 were 100% and 85%, respectively, rising CR rate to 95% at day +100. With a median follow-up of 34 months, PFS and OS at 36 months were 76% and 93%, respectively, with medians not reached. Four patients (20%) relapsed, with only one death not directly attributable to CAR-T therapy; 85% of patients remain in remission. Eighty-five percent of patients presented grade 1-2 CRS, with no cases of ICANS. A high incidence of early (10%, all bacterial) and late (65%, bacterial and viral) infections was observed. Although not reaching statistical significance, factors such as an elevated International Prognostic Index for Follicular Lymphoma (FLIPI), bone marrow involvement, advanced stage, elevated LDH >2 times the upper limit of normal, pre-CART hypogammaglobulinemia,

and the administration of bridging therapy showed a numerically negative impact on PFS and OS.

CONCLUSIONS: Despite its limitations, primarily the small sample size, this study shows very high efficacy of CAR-T therapy in patients with relapsed or refractory (R/R) follicular lymphoma, in line with published series. The safety profile was favorable, with a predominance of grade 1-2 toxicities. The results support the use of this therapy in R/R FL, although the findings need to be confirmed in larger series of patients treated outside the context of clinical trials.

Keywords: follicular lymphoma, CAR-T therapy, complete remission, overall survival, progression-free survival, prognosis, toxicity, cytokine release syndrome, tocilizumab, ICANS, infections.

3. INTRODUCCIÓN

3.1 Generalidades sobre linfoma folicular

3.1.1 Definición

El linfoma folicular (LF) es una neoplasia linfoproliferativa de células B maduras clonales procedentes del centro del folículo linfoide del ganglio linfático (1). Se trata de una entidad relativamente homogénea y bien caracterizada, tanto desde el punto de vista clínico como biológico y constituye el paradigma de linfoma indolente o de bajo grado de malignidad.

Aproximadamente en un 85% de los casos se puede encontrar la traslocación (14;18) (q32; q21) mediante estudio de hidridación *in situ* fluorescente (FISH) (1,2).

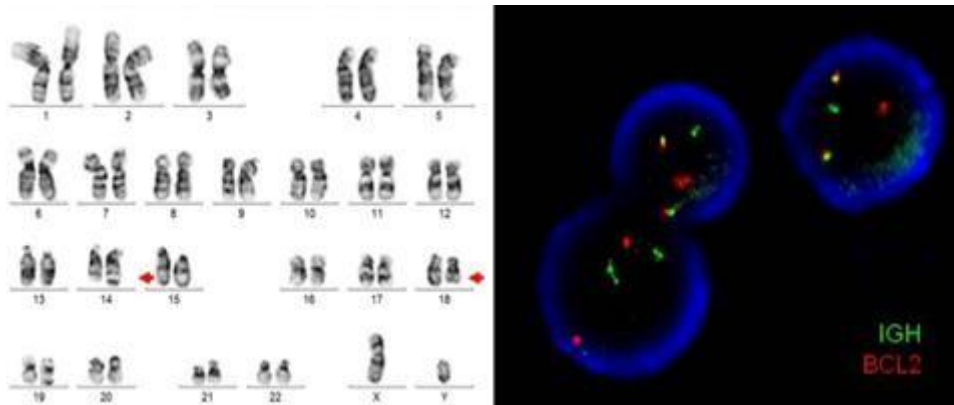


Figura 1. Traslocación (14;18) (q32; q21) identificada mediante cariotipo y técnica FISH. Imagen cedida por la Unidad de Linfomas del Servicio de Hematología del HUSA.

3.1.2 Epidemiología

El LF es el segundo Linfoma No Hodgkin de células B (LNH-B) con mayor incidencia, tras el linfoma B difuso de células grandes (LBDCG). Representa aproximadamente el 20-30% de todos los casos de LNH en poblaciones occidentales (2), con una incidencia anual estimada de 5 casos por 100.000 habitantes / año (3), que parece ir en aumento. Según el registro de la Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN), la tasa de incidencia ajustada por edad se estima para el año 2025 en 4,93 para el LF (4).

Aunque puede aparecer en cualquier momento de la vida, el LF es propio de adultos mayores con una mediana de edad al diagnóstico de 65 años (1).

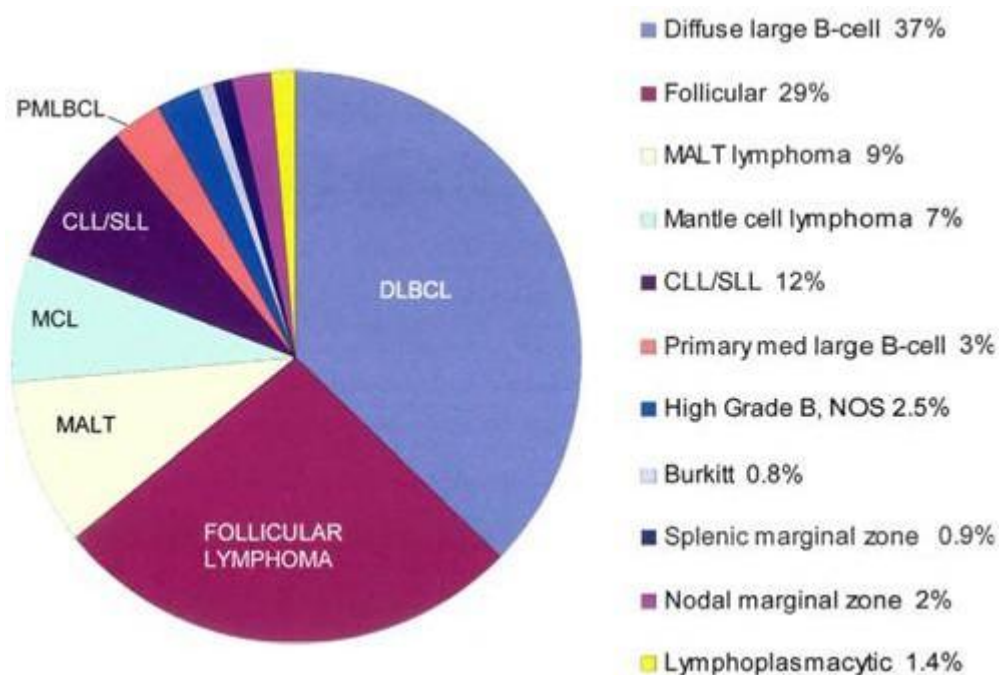


Figura 2. Distribución de la prevalencia de los diferentes LNH (5).

3.1.3 Clínica y diagnóstico

El crecimiento larvado característico del LF es el responsable de la frecuente ausencia de síntomas en etapas iniciales de la enfermedad. Aproximadamente un 80-85% de los pacientes se diagnostican en estadios avanzados, mientras que el 15-20% restante presentan enfermedad localizada (1).

Las adenopatías generalizadas e indoloras constituyen la manifestación más característica al comprometer principalmente a los ganglios linfáticos, con frecuente afectación de bazo y médula ósea (1,2).

El diagnóstico se realiza mediante biopsia de la adenopatía más representativa y accesible. El estudio de extensión incluye una biopsia de médula ósea y un PET-TC, prueba de imagen de elección, tanto en el estudio de extensión como en la evaluación de la respuesta (6).

La herramienta fundamental para el estadiaje de linfomas es el sistema de estadificación de Ann Arbor, modificado en Lugano 2014 (6). Clasifica los linfomas en 4 estadios (I – IV) teniendo en cuenta la localización y extensión de los ganglios afectados, la presencia de afectación extranodal por contigüidad o a distancia, la afectación esplénica y la presencia de masas voluminosas o *bulky* (6).

3.1.4 Tratamiento y pronóstico

Los pacientes asintomáticos y con baja carga tumoral (criterios del grupo francés denominados GELF, basados en la carga tumoral, la presencia de síntomas y la afectación de órganos), pueden mantenerse en observación sin precisar tratamiento (1,7).

En estos casos, se ha demostrado que la abstención terapéutica es una actitud válida, que no modifica la supervivencia global (SG) al compararlos con pacientes de forma precoz (7).

En los estadios localizados (I y II), que constituyen menos del 10% de los casos (1), los pacientes se tratan con radioterapia en campos afectados (40 Gy) (1,3).

El tratamiento convencional de primera línea de los estadios avanzados, en los pacientes con síntomas relacionados con el linfoma o criterios de alta masa tumoral, consiste en rituximab, en un anticuerpo monoclonal anti-CD20 financiado en España, asociado con quimioterapia (3). Además, el rituximab de mantenimiento prolonga de forma muy significativa la supervivencia libre de progresión, según los resultados del ensayo PRIMA (8).

El pronóstico del LF es generalmente favorable, con medianas de supervivencia que pueden superar los 10 años (9).

Sin embargo, se considera una entidad incurable (9), si bien con la aparición progresiva de tratamientos dirigidos, se plantea que podamos optar a su curación en los próximos años o a su control a muy largo plazo.

En las sucesivas recaídas se observan respuestas con períodos libres de enfermedad progresivamente más reducidos y mayor tasa de refractariedad al tratamiento. En estos casos se debe sospechar una posible transformación neoplásica hacia un LNH agresivo, generalmente un LBDCG, cuyo riesgo se encuentra en torno a un 10% (10). Por ello, resulta de vital importancia rebiopsiar en las recaídas, especialmente en aquellos casos con evolución desfavorable.

Existen diversos modelos pronósticos que ayudan a estratificar a los pacientes en grupos de riesgo. El Índice Pronóstico Internacional del Linfoma Folicular (FLIPI) constituye el marcador pronóstico de referencia, que engloba edad > 60 años, estadios III-IV, afectación > 4 áreas ganglionares, LDH elevada y Hb < 12 g /dL, estableciendo tres

grupos de riesgo estrechamente relacionados con la supervivencia global: riesgo bajo (0 y 1), intermedio (2) y alto (3, 4 o 5) (1, 11).

Otro marcador pronóstico esencial es la respuesta al tratamiento de primera línea. Existe un subgrupo de pronóstico desfavorable, aquellos que recaen dentro de los 24 meses siguientes tras el inicio de inmunoterapia convencional (POD24), que engloba en torno a un 20% de los pacientes (12).

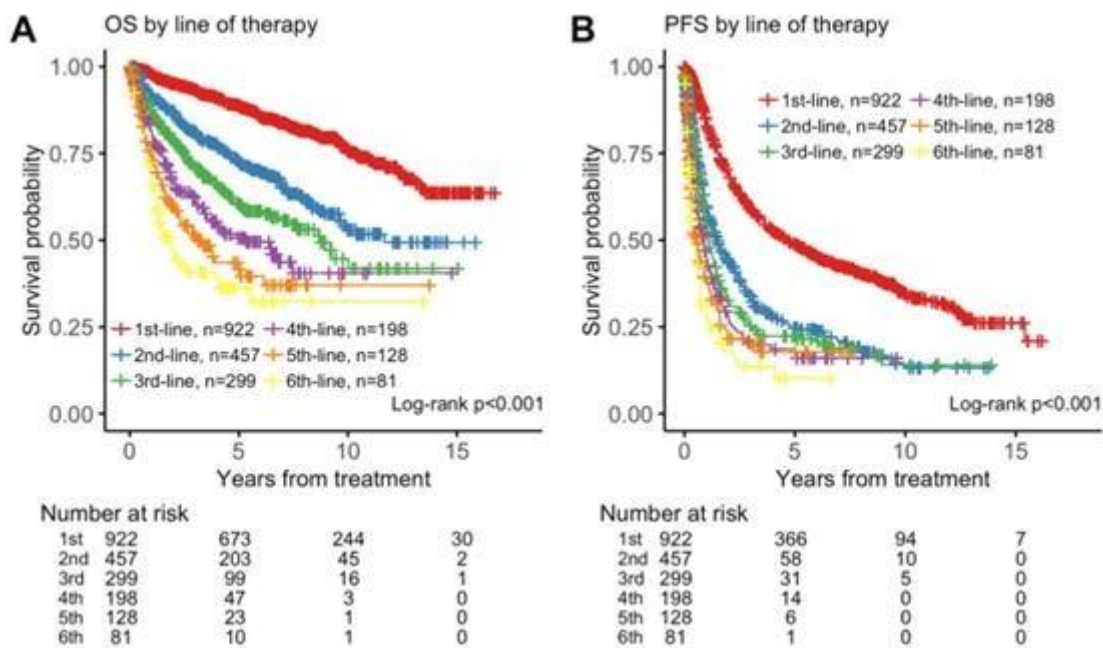


Figura 3. Supervivencia global (SG), correspondiente a imagen A, y supervivencia libre de progresión (SLP), correspondiente a imagen B, según el número de líneas de tratamiento (13).

3.2 Generalidades sobre terapia CAR-T

3.2.1 Definición y mecanismo de acción

La terapia CAR-T (Chimeric Antigen Receptor T-cell therapy) ha supuesto un cambio de paradigma en el tratamiento de las neoplasias linfoides derivadas de células B. Se trata de una modalidad de inmunoterapia que consiste en la modificación genética ex vivo de linfocitos T autólogos con la finalidad de promover la expresión de un receptor quimérico de antígenos (CAR) (14,15). Dicho receptor artificial dota a los linfocitos T de la capacidad de identificación de antígenos específicos presentes en la superficie de las células tumorales (15). En otras palabras, los linfocitos T modificados presentan

especificidad y están programados para dirigirse selectivamente hacia las células tumorales, sobre las que ejercen una respuesta citotóxica.

En la mayoría de los estudios clínicos, el dominio variable de la inmunoglobulina del CAR-T está diseñado para reconocer el antígeno de superficie CD19, una glucoproteína expresada en las células de estirpe linfocito B (14,15). De hecho, los CAR-T comerciales aprobados en LNH-B se dirigen todos contra CD19 (15).

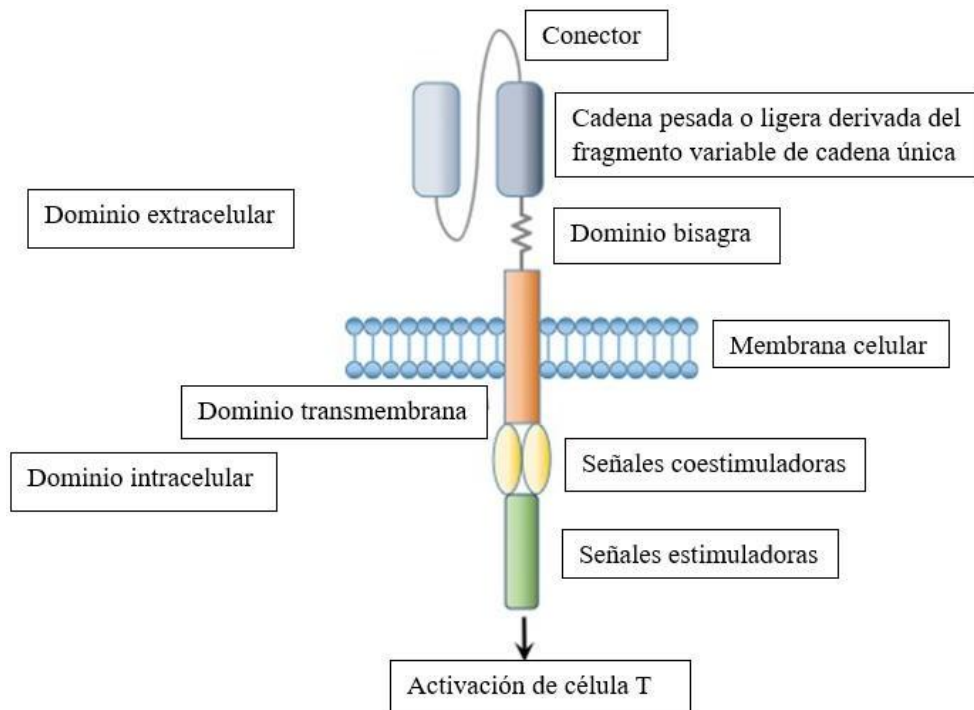


Figura 4. Estructura básica de un CAR-T típico (16). Traducción al español realizada por Nevado Reyes, N (original en inglés).

3.2.2 Aplicaciones clínicas

Actualmente, el Sistema Nacional de Salud (SNS) ofrece cobertura de la terapia CAR-T ante refractariedad en casos de leucemia aguda linfoblástica, LBDCG, LF, linfoma mediastínico primario, linfoma del manto y mieloma múltiple (17).

En el caso del LF, en el momento actual, existe aprobación en Europa para el uso de Tisagenlecleucel (Tisa-cel) y Axicabtagene ciloleucel (Axi-cel) en adultos con LF refractario o en recaída tras 2 y 3 líneas de tratamiento, respectivamente, mientras que el tercer CAR-T comercial, Lisocabtagene maraleucel (Liso-cel), cuenta con la

recomendación de aprobación por parte del CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), por lo que se espera la aprobación en Europa en fechas muy próximas. En España está financiado el tratamiento con Axi-cel (Yescarta®) en pacientes en recaída o refractarios tras al menos 3 líneas previas de tratamiento y POD24 (17).

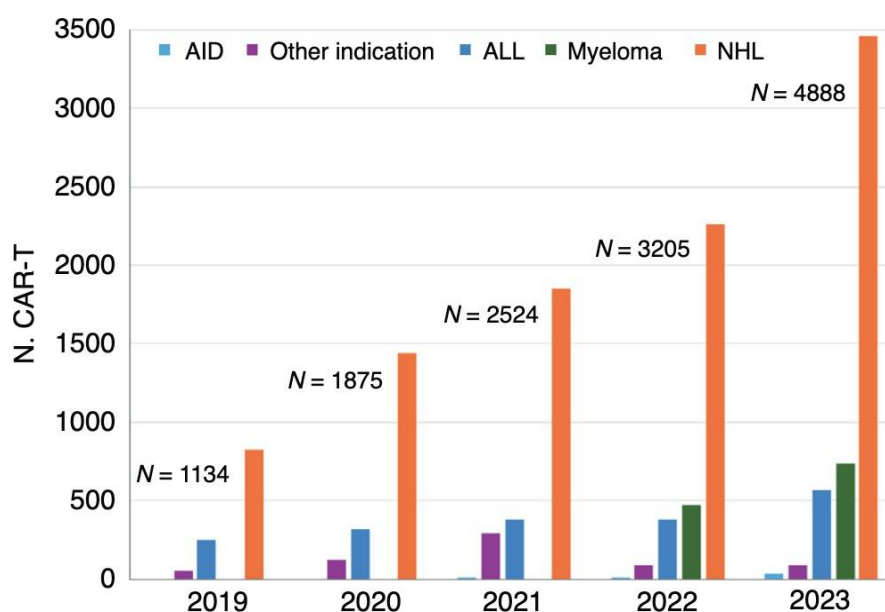


Figura 5. Aumento del número de pacientes que recibieron terapia CAR-T por indicación principal entre 2019 a 2023 (EBMT 2023) (18).

3.2.3 Proceso de fabricación y tratamiento

El desarrollo de la terapia CAR-T individualizada es un proceso logístico complejo que requiere una selección meticulosa de pacientes candidatos y una coordinación exquisita entre centros hospitalarios, fabricantes y autoridades sanitarias, esencial para garantizar la calidad y seguridad del tratamiento.

El primer paso es la recolección de células mononucleadas mediante aféresis, centrada en obtener linfocitos T CD3+. Posteriormente, tiene lugar la fabricación del CAR-T en un laboratorio donde se realiza la introducción del CAR en los linfocitos T autólogos mediante vectores virales, como lentivirus o gamma-retrovirus (15).

Durante este proceso, determinados pacientes pueden recibir algún tipo de terapia antitumoral para evitar la progresión rápida del linfoma, denominada terapia puente, aunque no siempre es necesaria (15).

Una vez fabricado el producto y recibido en el hospital, se administra quimioterapia de linfodepleción previa a la infusión de células CAR-T, generalmente con fludarabina y ciclofosfamida, para optimizar el rendimiento de la terapia y servir como medida profiláctica para disminuir el riesgo de síndrome de liberación de citoquinas (SLC) (15). El tiempo estimado desde la aféresis hasta la infusión es variable según el tipo de CAR-T, siendo de 30 días aproximadamente (15).

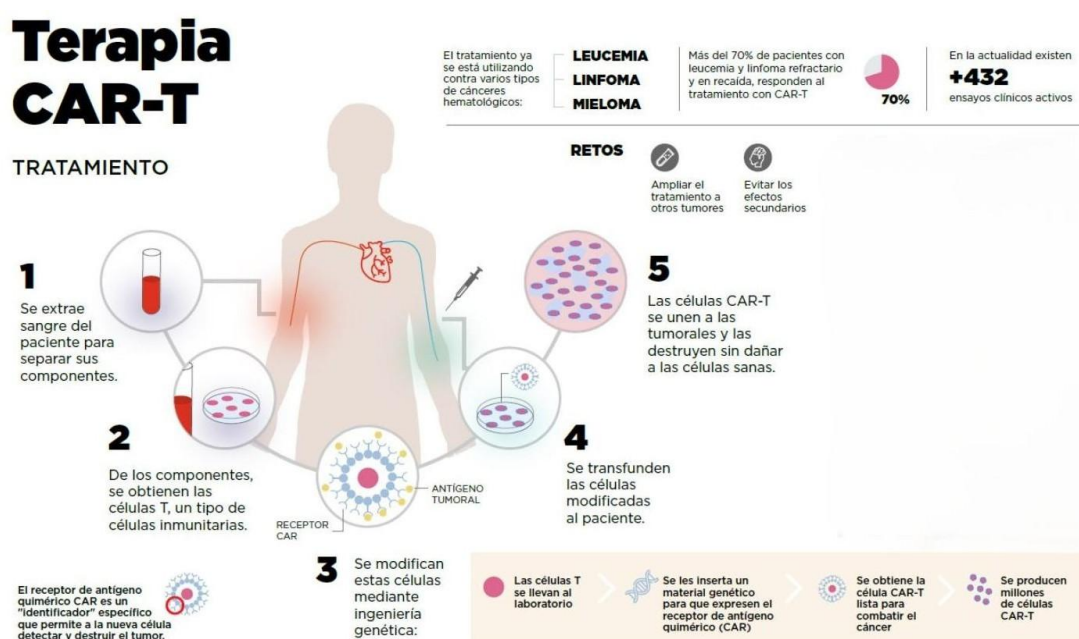


Figura 6. Diagrama básico de elaboración de la terapia CAR-T. Extraída de Clínica Universidad de Navarra (19).

3.2.4 Efectos adversos y toxicidades

La terapia CAR-T no está exenta de riesgos potenciales para el paciente. Las toxicidades más destacadas se describen a continuación.

El **síndrome de liberación de citoquinas (SLC)** constituye la toxicidad más prevalente y significativa asociada a la terapia. Entre el 50-100% de los pacientes lo presentan, dependiendo del tipo de CAR-T y la enfermedad subyacente (20).

Desde el punto de vista fisiopatológico, surge como consecuencia de una respuesta inflamatoria sistémica desencadenada por la activación y expansión de las células CAR-

T tras su interacción con el antígeno diana en las células tumorales (21). Provoca efectos sistémicos como fiebre, hipotensión y disfunción endotelial (20, 21).

Las manifestaciones clínicas suelen aparecer en las primeras dos semanas post-infusión, su duración media varía entre de 3-5 días, con resolución completa en 1-2 semanas (20).

En cuanto al abordaje terapéutico, el tocilizumab, un anticuerpo monoclonal que inhibe el receptor de IL-6, ha reducido la morbimortalidad y se ha consolidado como un tratamiento fundamental en los casos más graves (20).

Con el objetivo de homogeneizar su manejo, se dispone de las directrices consensuadas de la Sociedad Americana de Trasplante y Terapia Celular (ASTCT) que clasifica el SLC en grados, 1- 4, en función de la sintomatología.

Tabla 1. Gradación del SLC según el protocolo del Servicio de Hematología del HUSA, traducido de las directrices de la ASTCT (22).

		Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Signos	T ^a > ó = 38°C	SI	SI	SI	SI
	TAS <90mmHG	NO	Responde a fluidos. No requiere vasopresores.	Requiere 1 vasopresor.	Requiere múltiples vasopresores.
	SaO ₂ < 90%	NO	Responde a FIO ₂ < 40% (<6lpm)	FIO ₂ ≥ 40% (>6lpm) (gafas o VMK)	Ventilación con presión positiva (CPAP, BiPAP, intubación mecánica)

El **síndrome de neurotoxicidad asociado a la inmunoactivación (ICANS)** es una complicación neurológica potencialmente grave. Las manifestaciones clínicas varían desde encefalopatía leve hasta convulsiones, obnubilación e, incluso, coma (21).

En su fisiopatología, la activación endotelial parece ser fundamental al promover un aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica (BHE) con infiltración de citocinas proinflamatorias, provocando inflamación y daño neuronal (21). La estrategia terapéutica se basa en soporte sintomático, corticoides y manejo de complicaciones asociadas.

Tabla 2: Criterios ASBMT sobre gradación del ICANS según el protocolo del Servicio de Hematología del HUSA, traducido de las directrices de la ASTCT (22).

	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Escala ICE	7-9	3-6	0-2	0 (estuporoso, no se puede realizar score)
Nivel de conciencia	Alerta	Responde a estímulo verbal	Responde a estímulo táctil	Estupor (estímulo vigoroso) ó coma,
Crisis	NA	NA	-Focal ó generalizada que cede rápidamente -no convulsivas en EEG que ceden con tratamiento	-Crisis prolongada (>5 min) -Status convulsivo ó eléctrico
Clínica motora¹	NA	NA	NA	-Debilidad grave (hemiparesia ó paraparesia)
HTIC/ edema cerebral	NA	NA	Edema focal en neuroimagen ²	-Edema difuso en neuroimagen -Postura de descerebración ó decorticación -Parálisis del VI -Papiledema -Tríada de Cushing ³

Otros efectos adversos relevantes son el síndrome de lisis tumoral, síndrome de activación macrofágica (similar al síndrome hemofagocítico), citopenias, infecciones, hipogammaglobulinemia, coagulopatías y segundas neoplasias hematológicas (leucemias agudas, síndromes mielodisplásicos, linfomas T) (23).

4. OBJETIVOS

El objetivo principal será analizar la eficacia de la terapia CAR-T en pacientes con linfoma folicular tratados en el Hospital Universitario de Salamanca. Para ello, se analizará la tasa de respuesta global (RG) y respuesta completa (RC), así como la supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) con dicha terapia.

En este sentido, se valorará la influencia de diferentes variables clínicas, analíticas y biológicas en la eficacia de la terapia CAR-T (respuesta y supervivencia), tratando de identificar potenciales factores pronósticos pre CAR-T.

Como objetivos secundarios, se estudiará la toxicidad precoz y tardía, así como se mencionarán algunas terapias de rescate utilizadas en pacientes refractarios o en recaída tras la terapia CAR-T.

5. JUSTIFICACIÓN

La terapia CAR-T constituye un hito en la medicina de precisión. Supone una revolución científica al integrar la ingeniería genética y la inmunoterapia.

Su relevancia clínica inicialmente radicó en ofrecer una opción terapéutica efectiva para pacientes hematológicos que habían agotado las líneas de tratamiento convencionales, logrando elevadas tasas de respuestas completas duraderas. Como consecuencia de ello, ha redefinido el manejo de enfermedades hematológicas refractarias y, dada su elevada eficacia, su uso se está implementando en múltiples neoplasias hematológicas y en líneas anteriores de tratamiento.

En el caso del linfoma folicular, su aprobación en España ha tenido lugar en fechas muy recientes, por lo que la experiencia de la mayoría de los centros se limita a pacientes tratados en ensayos clínicos. En este contexto, resulta de interés analizar la experiencia del Hospital Universitario de Salamanca, uno de los centros españoles con mayor experiencia en el uso de este tipo de terapias.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio observacional retrospectivo unicéntrico, en el que se han incluido todos los pacientes adultos con diagnóstico histológico de LF grado 1-3A que han recibido terapia CAR-T en el Hospital Universitario de Salamanca. Todos los datos se obtuvieron de las historias clínicas de los pacientes. El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Salamanca (se adjunta en *Anexos*).

Se ha realizado un análisis descriptivo para conocer las medidas de desviación central de variables cuantitativas, como la edad, y mediante frecuencias para las variables cualitativas, como el sexo o las características del linfoma.

Para la evaluación de la respuesta, se tuvieron en cuenta los criterios de respuesta de Lugano, correspondientes a los criterios de Cheson, basados en los criterios de Ann-Arbor (6).

Respuesta y localización	Basada en PET/TAC	Basada en TAC
Completa	Respuesta metabólica completa (RMC)	Respuesta radiológica completa (todo lo siguiente)
Ganglios	*Score 1, 2 ó 3 con o sin masa residual	Disminución a $\leq 1,5$ cm de diámetro mayor
Localizaciones extraganglionares	Se considerará RMC en las localizaciones con captación fisiológica alta (anillo de Waldeyer, médula ósea, bazo) si la captación en los sitios de afectación inicial no es mayor que en el tejido normal adyacente.	No localizaciones extraganglionares visibles
Lesiones no medibles	NA.	Ausentes
Aumento de tamaño de órganos	NA.	Normalización del tamaño
Lesiones nuevas	No	No
Médula ósea	Sin datos de captación	Normal por morfología; si dudas inmunohistoquímica negativa
Parcial	Respuesta metabólica parcial	Respuesta parcial (todo lo siguiente)
Ganglios y localizaciones extraganglionares	*Score 4 ó 5 con captación disminuida	$\geq 50\%$ de disminución en la SPD de hasta 6 localizaciones ganglionares o extraganglionares medibles. Cuando una lesión sea muy pequeña para medirse por defecto asignar 5x5 mm Si no es visible 0x0 mm Para nódulos > 5 mm usar sus medidas reales Normalización o disminución
Lesiones no medibles	NA.	Reducción de bazo $>50\%$ del incremento sobre la longitud normal
Aumento de tamaño de órganos	NA.	No
Lesiones nuevas	No	NA.
Médula ósea	Captación residual mayor de la normal pero disminuida respecto a la basal. Si persisten captaciones focales en el seno de respuesta ganglionar considerar RMN, biopsia o nuevo PET posterior.	

CRITERIOS DE RESPUESTA DE CHESON (2014)

Figura 7. Criterios de respuesta de Cheson de 2014 (6). Extraída de la *Guía de Linfomas de Castilla y León* (24).

Con el objetivo de conocer la posible implicación pronóstica de algunas variables cualitativas sobre la respuesta obtenida con el tratamiento, se ha utilizado la prueba de chi cuadrado (análisis univariante).

El análisis de supervivencia (SG y SLP) se ha calculado a 24 y 36 meses, en función de la mediana de seguimiento obtenida en nuestra cohorte de pacientes. Para el análisis se realizó el método de Kaplan-Meier, Log-Rank y la regresión de Cox.

Como posibles factores pronósticos, se analizaron las variables recogidas en la **tabla 3** y, además, la presencia de masas *bulky*, enfermedad refractaria, niveles de $\beta 2$ -microglobulina, hipogammaglobulinemia previa a CAR-T y estadio pre-aféresis, entre otros.

Se utilizó el programa IBM SPSS Statistics versión 26. Se consideraron diferencias estadísticamente significativas cuando el valor de P era inferior a 0,05.

7. RESULTADOS

7.1 Características de los pacientes incluidos en el estudio

Se incluyeron 20 pacientes con diagnóstico de linfoma folicular tratados con terapia CAR-T entre octubre de 2020 y marzo de 2025, en el contexto de ensayos clínicos, uso compasivo o terapia comercial.

La mediana de edad fue de 56 años (23-72) y en la mayoría de los pacientes se objetivaron características clínicas de alto riesgo. En la **tabla 3** se detallan las características basales de la serie.

Tabla 3: Características basales de los pacientes.

CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES		N=20 (%)
Mediana de edad (rango)		56 (23-72)
Sexo:		
▪ Masculino		▪ 13 (65%)
▪ Femenino		▪ 7 (35%)
Estadio III-IV:		
▪ Al diagnóstico		▪ 19 (95%)
▪ Pre - aféresis		▪ 15 (75%)
FLIPI:		
▪ Al diagnóstico:		
○ 0-1		▪ 2 (10%)
○ 2		▪ 9 (45%)
○ ≥3		▪ 9 (45%)
▪ Pre - aféresis:		
○ 0-1		▪ 4 (20%)
○ 2		▪ 8 (40%)
○ ≥3		▪ 8 (40%)
Terapia puente¹ y tipos:		5 (25%)
▪ CVP		▪ 2 (10%)
▪ GEMOX-Dexametasona		▪ 1 (5%)
▪ Benda-Metilprednisolona		▪ 1 (5%)
▪ R-CVP		▪ 1 (5%)
Estado de la enfermedad pre-CAR-T:		
▪ Progresión		▪ 19 (95%)
▪ Respuesta parcial (RP)		▪ 1 (5%)

Mediana de líneas previas de tratamiento (rango)	2 (1-5)
POD24 tras 1ª línea de tratamiento	12 (60%)
Trasplante autólogo previo	7 (35%)
Tipos de CAR-T:	
▪ LISO-CEL	▪ 14 (70%)
▪ TISA-CEL	▪ 2 (10%)
▪ AXI-CEL	▪ 2 (10%)
▪ ARI-0001	▪ 1 (5%)
▪ TRANSPO-CART	▪ 1 (5%)
Linfodepleción: Flu-Cy	20 (100%)

¹Terapia puente: tratamiento entre la aféresis y la linfodepleción.

Abreviaturas: [ARI-0001: Ciltacabtagene autoleucel; AXI-CEL: Axicabtagene ciloleucel; Benda-Metilprednisolona: Bendamustina-Metilprednisolona; CVP: Ciclofosfamida, Vincristina y Prednisona; FLIPI: Índice Pronóstico Internacional del Linfoma Folicular; Flu-Cy: Fludarabina-Ciclofosfamida; GEMOX: Dexametasona – Gemcitabina, Oxaliplatino y Dexametasona; LISO-CEL: Lisocabtagene maraleucel; POD24: Progresión de la enfermedad en los primeros 24 meses tras el inicio del tratamiento; R-CVP: Rituximab, Ciclofosfamida, Vincristina y Prednisona; TISA-CEL: Tisagenlecleucel; TRANSPO-CART: Transgenic Antigen Receptor NK/ Progenitor Optimized CAR-T].

7.2 Respuesta a la terapia CAR-T

Se registró una tasa de respuestas globales (RG) del 100% en el día +30 post CAR-T. En concreto, 17 pacientes alcanzaron respuesta completa (85% RC), mientras que los 3 pacientes restantes mostraron muy buena respuesta parcial (15% MBRP).

En el control del día +100, 19 pacientes fueron evaluables (1 aún no ha alcanzado dicho momento del seguimiento). Entre ellos, 18 pacientes mantenían RC (95%), de modo que 2 de los pacientes que habían alcanzado MBRP en el día +30 profundizaron dicha respuesta. Un paciente (5%) mantuvo MBRP y ningún paciente presentó progresión o recaída en este momento de la evolución.

En la evaluación realizada a los 6 meses post CAR-T, 2 pacientes (10,5%) se encontraban en recaída.

Al año post CAR-T, de los 15 pacientes evaluables (5 aún no han alcanzado dicho tiempo de seguimiento), 13 pacientes (87% de los evaluados) mantuvieron la RC.

7.3 Supervivencia libre de progresión y supervivencia global

Tras una mediana de seguimiento de 34 meses, la mediana de SLP no se había alcanzado. La SLP estimada a los 24 y a los 36 meses fue del 76% en ambos casos (**Figura 8**).

En el momento actual, 16 pacientes (80%) continúan vivos y en remisión tras terapia CAR-T. De los 4 pacientes que experimentaron recaída, 1 falleció por neumonía COVID-19 y 3 se encuentran en RC tras tratamiento de rescate dentro de diferentes ensayos clínicos. Además, un paciente persiste con MBRP desde el primer control.

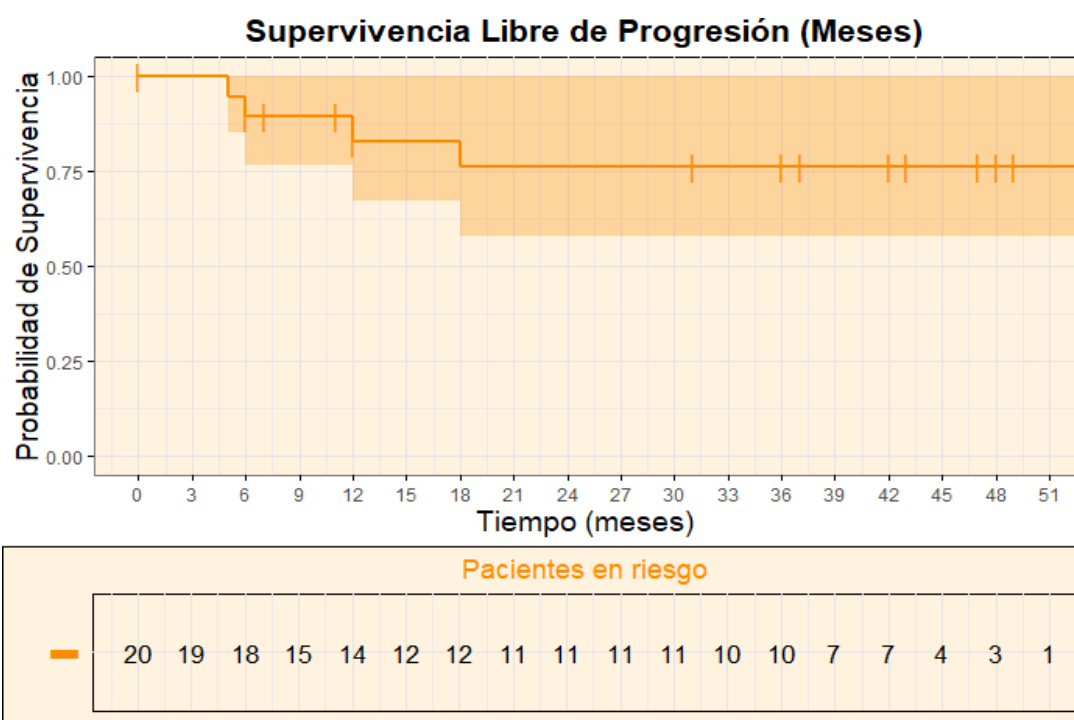


Figura 8. Análisis de supervivencia libre de progresión (SLP) mediante curva de Kaplan-Meier.

Con una mediana de seguimiento de 37 meses, la supervivencia global (SG) a los 24 y 36 meses fue del 93% (**Figura 9**). En el momento de realización de este estudio, 19 pacientes (95%) continúan vivos.

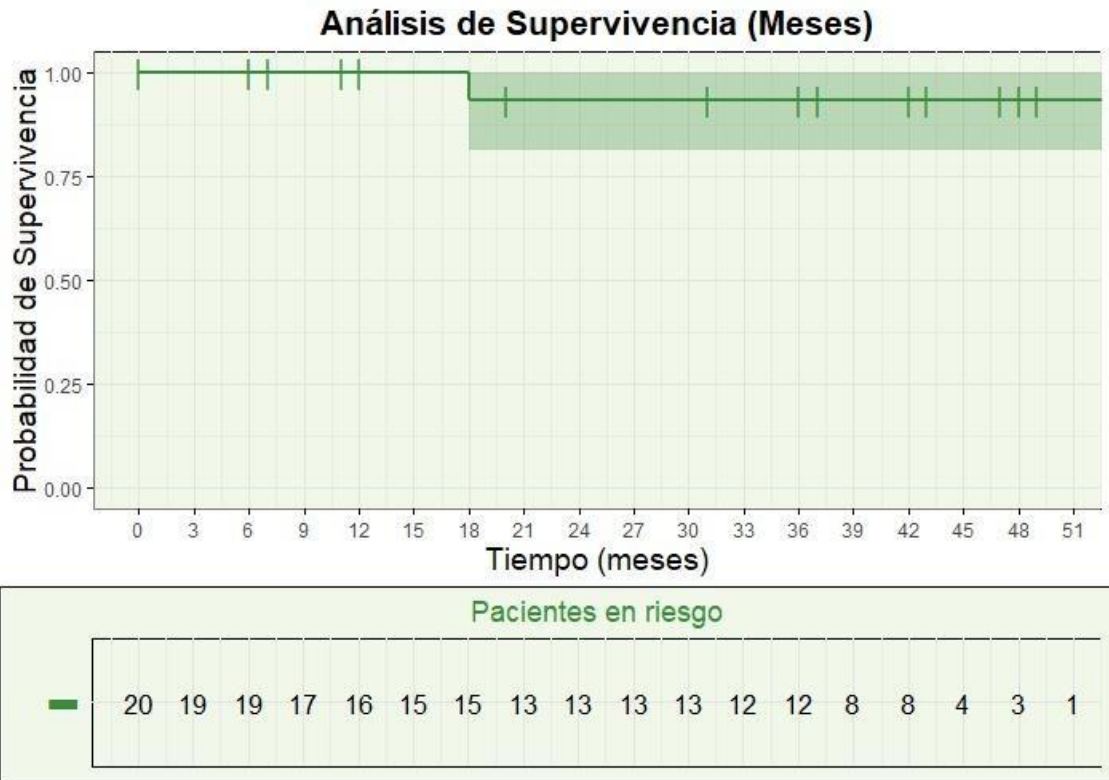


Figura 9. Análisis de supervivencia global (SG) mediante curva de Kaplan- Meier.

7.4 Potenciales factores pronósticos relacionados con la respuesta y supervivencia a la terapia CAR-T

Se evaluaron múltiples variables clínicas y analíticas al diagnóstico, en el momento previo a la aféresis, linfodepleción e infusión, con el objetivo de identificar potenciales factores que influyeran en el pronóstico tras la infusión.

Debido posiblemente al modesto número de pacientes incluidos y a las elevadas tasas de respuesta, SLP y SG, no se observaron diferencias estadísticamente significativas para ninguna variable. A continuación, se describen aquellos factores que en nuestro estudio han mostrado una cierta tendencia a alcanzar una diferencia significativa.

7.4.1 Potenciales factores pronósticos relacionados con la respuesta

Solamente un paciente no alcanzó RC como mejor respuesta a la terapia CAR-T, de forma que no se pueden identificar variables que influyan en la respuesta en nuestro estudio.

7.4.2 Potenciales factores pronósticos relacionados con la supervivencia

Las siguientes tablas recogen aquellas variables con cierta tendencia a mostrar diferencias en la SLP o SG, aunque, como se comentó anteriormente, ninguna alcanzó la significación estadística y sería preciso un mayor número de pacientes para poder obtener resultados fiables.

a. Características de los pacientes al diagnóstico:

- FLIPI elevado.
- Presencia de masa *bulky* (>7 cm).
- Afectación de médula ósea/sangre periférica.
- Refractariedad primaria.

Tabla 4. Relación entre las características al diagnóstico de los pacientes y la SLP / SG a 2 años.

Variables al diagnóstico	SLP (2 años)	p	SG (2 años)	p
FLIPI:				
▪ Riesgo bajo	100%	0,48	100%	0,54
▪ Riesgo intermedio- alto	74%		86%	
Masa <i>bulky</i> (> 7 cm):				
▪ Sí	67%	0,70	100%	0,70
▪ No	79%		83%	
Afectación de médula ósea:				
▪ Sí	64%	0,21	80%	0,27
▪ No	100%		100%	
Refractariedad primaria:				
▪ Sí	67%	0,55	83%	0,96
▪ No	77%		100%	

Abreviaturas: [FLIPI: Índice Pronóstico Internacional del Linfoma Folicular; “p”: significación estadística utilizando el método chi-cuadrado].

b. Características pre-aféresis

- Estadio Ann Arbor III/ IV.
- $\beta 2$ - microglobulina elevada.

Tabla 5. Relación entre las características pre-aféresis de los pacientes y la SLP / SG a 2 años.

Variables pre-aféresis	SLP (2 años)	p	SG (2 años)	p
Estadio:				
▪ I-II	100%	0,25	100%	0,23
▪ III-IV	70%		83%	
$\beta 2$ - microglobulina:				
▪ Elevada	51%	0,15	86%	0,18
▪ Normal	90%		83%	

Abreviaturas: [“p”: significación estadística mediante “Log-Rank”].

c. Características pre-linfodepleción

- $\beta 2$ -microglobulina elevada.
- LDH aumentada > 2 veces LSN (límite superior de la normalidad).
- Hipogammaglobulinemia previa a terapia CAR-T.

Tabla 6. Relación entre las características pre-linfodepleción de los pacientes y la SLP / SG a 2 años.

Variables pre-linfodepleción	SLP (2 años)	p	SG (2 años)	p
$\beta 2$ - microglobulina:				
▪ Elevada	51%	0,15	83%	0,18
▪ Normal	90%		86%	
LDH:				
▪ Normal-elevada < 2 veces LSN	79%	0,28	92%	0,33
▪ LDH aumentada > 2 veces LSN	50%		50%	
Hipogammaglobulinemia previa a CAR-T:				
▪ Sí	66%	0,16	82%	0,21
▪ No	100%		100%	

Abreviaturas: [LDH: lactato deshidrogenasa; LSN: límite superior de la normalidad; “p”: significación estadística utilizando el método “chi-cuadrado”].

d. Terapia puente

La SLP y la SG a 2 años de los 5 pacientes que recibieron terapia puente fue del 60% y 80%, respectivamente. Sin embargo, en los 15 pacientes restantes, la SLP y SG correspondiente fue del 86% y 90%.

7.5 Complicaciones asociadas a la terapia CAR-T

7.5.1 Síndrome de liberación de citocinas, toxicidad neurológica y síndrome de activación macrofágica

17 pacientes (85%) presentaron síndrome de liberación de citocinas (SLC), siendo leve en todos ellos (grados 1-2). 10 pacientes (50%) requirieron tratamiento con tocilizumab (anti-IL-6) para la resolución del SLC. En 6 casos (30%) fue necesaria la administración de dos dosis de dicho fármaco. 5 pacientes (25%) precisaron dexametasona para un adecuado control de dicha complicación.

No se registró ningún caso de síndrome de neurotoxicidad (ICANS) ni síndrome de activación macrofágica (SAM).

7.5.2 Infecciones

○ Fase precoz: primer mes post terapia CAR-T

Solamente 2 pacientes (10%) presentaron infecciones bacterianas, correspondiente a una bacteriemia asociada a catéter por *P. Aeruginosa* (grado 3) y a una infección del tracto urinario por *E.coli* (grado 2).

○ Fase tardía: > 30 días post terapia CAR-T

Globalmente, 13 pacientes (65%) de los 20 evaluados desarrollaron algún tipo de evento infeccioso, de los cuales 5 pacientes (25%) presentaron varios tipos de infecciones en diferentes momentos del seguimiento. En cambio, los 7 pacientes restantes (35%) permanecieron libres de infecciones.

Según la etiología, se pueden clasificar en dos tipos de infecciones, bacterianas y víricas. No se objetivaron infecciones fúngicas ni parasitarias.

- **Infecciones bacterianas:** 10 pacientes (50%) presentaron infecciones bacterianas durante el seguimiento. 3 pacientes (15%) registraron infecciones grado 3 (ingreso hospitalario). Específicamente, consistieron en una neumonía por *S.pneumoniae* y dos gastroenteritis agudas, una con aislamiento de *C. jejuni* y la otra sin documentación microbiológica. Las infecciones restantes fueron grado 2 (tratamiento ambulatorio).

- **Infecciones víricas:** 8 pacientes presentaron infecciones víricas. 6 casos fueron leves (grado 2) y 2 (10%) corresponden a neumonías por SARS-Cov2 grado 3 (ingresos hospitalarios).

Un paciente presentó una infección grado 5 (**éxitus**) debido a una neumonía grave, secundaria a la infección por SARS-Cov2. Ocurrió tras el fracaso de la terapia CAR-T, en concreto, un año después de la recaída de su linfoma folicular, en la que se evidenció transformación a LBDCG. En el momento del éxitus, el paciente se encontraba en tratamiento activo con epcoritamab (anticuerpo biespecífico) en el contexto de un ensayo clínico como nueva línea de tratamiento. Como antecedente consta enfermedad por COVID persistente, diagnosticado posteriormente a la recaída. Aunque la inmunodepresión provocada por la terapia CAR-T podría haber influido en el desenlace fatal de esta infección, no puede demostrarse una causalidad directa.

Los pacientes con hipogammaglobulinemia previa a la terapia CAR-T tuvieron mayor incidencia de infecciones (76,9%), sobre todo víricas (87,5%), aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas ($P = 0,6$ y $0,3$, respectivamente).

PACIENTES CON INFECCIONES DURANTE LA FASE
TARDÍA DE LA TERAPIA CAR-T

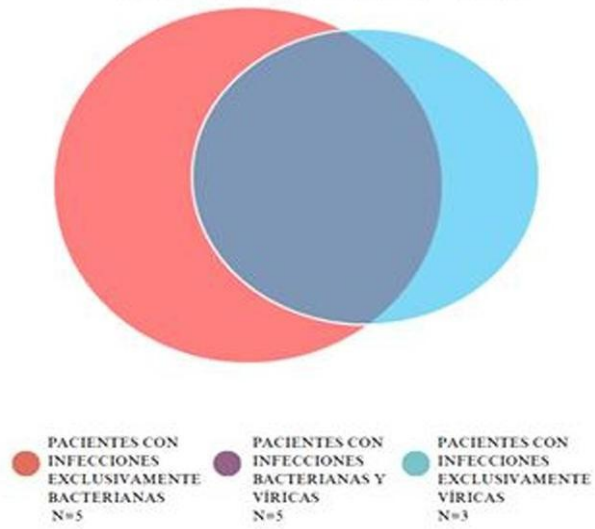


Figura 10. Diagrama de Venn sobre los pacientes con infecciones durante la fase tardía de la terapia CAR-T.

8. DISCUSIÓN

El presente estudio evaluó la eficacia y toxicidad de la terapia CAR-T en 20 pacientes diagnosticados de linfoma folicular refractario o en recaída (R/R), tratados en el Hospital Universitario de Salamanca entre octubre de 2020 y marzo de 2025, bajo el contexto de ensayos clínicos, uso compasivo o terapia comercial. La relevancia de nuestro trabajo radica en que la terapia CAR-T es de muy reciente aplicación y ha revolucionado el tratamiento de los linfomas B.

Actualmente, se dispone de aprobación de terapia CAR-T a partir de 3ª línea de tratamiento en el LF debido a los resultados favorables obtenidos en los ensayos clínicos ZUMA-5 (Axi-cel) (25, 26), TRANSCEND (Liso-cel) (27) y ELARA (Tisa-cel) (28), resumidos en la [tabla 7](#), aunque en España solo está financiado Axi-cel en 4ª línea, por lo que la mayoría de pacientes en nuestra serie fueron tratados en el contexto de ensayos clínicos o uso compasivo.

En nuestra serie, la eficacia de la terapia CAR-T fue excelente, con unas tasas sobresalientes de respuesta global (RG) y RC, del 100% y 95%, respectivamente en el primer mes tras el tratamiento. Igualmente, los resultados de SLP y SG fueron muy favorables, con una estimación a los 2 años del 76% y 93%, respectivamente. Solamente se registró un *éxitus*, no atribuible de forma directa a la terapia CAR-T, y el 95% de los pacientes siguen vivos. Estos resultados son comparables o incluso más favorables que los obtenidos en los estudios ZUMA-5 (Axi-cel) (25, 26), TRANSCEND (Liso-cel) (27) y ELARA (Tisa-cel) (28) ([tabla 7](#)). Esta comparación se debe interpretar con prudencia, debido al pequeño tamaño muestral de nuestra serie, a las diferencias en las características de los pacientes y a la variedad de constructos CAR-T.

En nuestra serie, no se ha identificado ningún factor pronóstico estadísticamente significativo que influya en la respuesta ni en la supervivencia, debido posiblemente al pequeño tamaño muestral. A pesar de no poder establecer subgrupos pronósticos, hemos objetivado un beneficio de la terapia CAR-T en pacientes con factores pronósticos desfavorables, tales como POD24, estadio III-IV, FLIPI de alto riesgo, sospecha de transformación a linfoma agresivo y enfermedad refractaria (25-28).

El perfil de seguridad observado en nuestra serie fue favorable. La gran mayoría de pacientes (85%) presentaron SLC, pero en todos ellos fue de grados 1-2, sin casos de

SLC severo. Además, no se registró ningún caso compatible con síndrome de neurotoxicidad (ICANS) ni con síndrome de activación macrofágica (SAM).

El predominio de Liso-cel en nuestra serie (70%) podría explicar nuestros favorables resultados de toxicidad, ya que, en el ensayo TRANSCEND, Liso-cel mostró bajas tasas de toxicidad grado ≥ 3 , siendo del 2% en SLC y del 1% en ICANS (27) (*tabla 7*). Por el contrario, el estudio ZUMA-5 apunta a que Axi-cel es el constructo CAR-T con mayor incidencia y gravedad de eventos tóxicos, reportando un 78% de SLC (6% grado ≥ 3) y 56% ICANS (15% grado ≥ 3) (25, 26). En nuestra cohorte, a 2 pacientes (10%) se les administró Axi-cel. Ambos requirieron 2 dosis de tocilizumab y uno de ellos también precisó dexametasona.

Respecto a las infecciones, en nuestro estudio se registraron infecciones grado ≥ 3 en el 35% de los pacientes, tasa superior a la que indican los ensayos clínicos ZUMA-5 (Axi-cel), TRANSCEND (Liso-cel) y ELARA (Tisa-cel), que fueron del 18%, 5% y 9,3%, respectivamente (25-28). La diferencia podría deberse a un mayor periodo de observación de eventos adversos en nuestra serie respecto a la de los ensayos clínicos y al impacto de la pandemia COVID.

En nuestro trabajo, las infecciones ocurrieron con mayor incidencia en los pacientes que presentaban hipogammaglobulinemia pre-CAR-T. El 87,5% de los pacientes con infecciones víricas tenían hipogammaglobulinemia pre-CAR-T. Esta posible asociación se ha reportado en la literatura fuera del contexto de la terapia CAR-T, por lo que nuestros hallazgos parecen concordantes (29). Este hecho puede ser relevante a la hora de plantear tratamiento profiláctico con inmunoglobulinas intravenosas.

En los últimos años, las dos opciones que han mostrado mayor eficacia son la terapia CAR-T y los anticuerpos biespecíficos. Aunque no existen comparaciones directas entre ambas, como ventajas de la terapia CAR-T cabría mencionar una tasa de respuestas más elevada y, aparentemente, de mayor duración, así como el hecho de ser un tratamiento único, a diferencia de los anticuerpos biespecíficos, que precisan múltiples dosis (30). Por el contrario, los anticuerpos biespecíficos muestran un perfil de toxicidad discretamente más favorable, tienen una disponibilidad inmediata y un coste generalmente inferior (30).

Con todo ello, diversas terapias utilizadas en el pasado están quedando relegadas debido a la aparición de estas opciones. Entre ellas, el trasplante hematopoyético (tanto autólogo como alogénico).

Existen múltiples ensayos clínicos activos que utilizan la terapia CAR-T o los anticuerpos biespecíficos en líneas previas de tratamiento (incluida primera línea), crucial para evaluar la mejor secuencia de tratamientos en un futuro en el LF.

Dado el excelente balance entre eficacia y toxicidad de la terapia CAR-T y debido a las múltiples opciones terapéuticas disponibles en Europa para el tratamiento del LF R/R, en el momento actual resulta crucial definir cuál es la mejor secuencia de tratamientos a emplear, individualizando cada caso. En las **tablas 7 y 8**, se recogen los principales resultados de eficacia y toxicidad de las terapias usadas en el LF R/R (25-28, 31-38).

Tabla 7. Comparación de la eficacia y toxicidad, (SLC e ICANS) entre Mosunetuzumab, Epcoritamab, Odronextamab (anticuerpos biespecíficos CD20 x CD3) y la terapia CAR-T (25-28, 31-36).

	N	RC	SLP	SG	SLC	ICANS
Mosunetuzumab	90	60% (54/90)	47% (18 meses) Mediana: 24 meses	89,6% (18 meses) Mediana: NA	44 % Grado ≥3: 2%	3% (grado 1-2)
Epcoritamab	128	63% (80/128)	49.4% (18 meses) Mediana: 15,5 meses	70.2% (18 meses) Mediana: NA	65 % (83/128) Grado ≥3: 2%	6 % (8/128) (grado 1-2)
Odronextamab	128	73 % (93/128)	46,1% (24 meses) Mediana: 20,7 meses	70,1% (24 meses) Mediana: NA	56 % Grado ≥3: 1.7 %	0,8 % (grado 2)
Axi-cel (Estudio ZUMA-5)	86	79% (68/86)	64,8% (18 meses) Mediana: 39,6 meses	87,4% (18 meses) Mediana: NA	78% (97/124) Grado ≥3: 6% (8/124)	56% (70/124) Grado ≥3: 15% (19/124)

Liso-cel (Estudio TRANSCEND)	130	94% (122/130)	2L: 91% ≥3L: 81% (12 meses) Mediana: NA	2L: 96% ≥3L: 92% (12 meses) Mediana: NA	58% (75/130) Grado ≥3: 1% (1/130)	15% (20/130) Grado ≥3: 2% (3/130)
Tisa-cel (Estudio ELARA)	97 ¹	69% (65/94)	57,4% (24 meses) Mediana: 29,5 meses	87,7% (24 meses) Mediana: NA	49% (47/97) (grado 1-2)	4,1% Grado ≥3: 1% (1/97)

Abreviaturas: [NA: no alcanzada; L: líneas previas de tratamiento; 97¹: 3 pacientes se excluyeron pre-infusión por no detectarse enfermedad medible].

Tabla 8: Eficacia y toxicidad general de Rituximab - Lenalidomina (anticuerpo monoclonal-inmunomodulador) y de Zanubritinib - Obinutuzumab (inhibidor de la tirosin-quinasa de Bruton-anticuerpo monoclonal anti-CD-20) (37,38).

	N	RC	SLP	SG	Toxicidad
Rituximab-lenalidomida	178	34% (60/178)	58% (24 meses) Mediana: 39,4 meses	No disponible Mediana: NA	-Infecciones: 63% -Neutropenia grado ≥3: 58% -Reacciones cutáneas: 32%
Zanubrutinib-Obinutuzumab	145	39% (57/145)	No disponible Mediana: 28 meses	77% (24 meses) Mediana: NA	-Trombocitopenia: 15% -Neutropenia – anemia grado ≥3: 24% y 5% -Neumonía: 10% -Diarrea y FA: 3%

Abreviaturas: [NA: no alcanzada; FA: fibrilación auricular].

Las principales limitaciones del estudio incluyen:

- I. Tamaño muestral muy reducido que limita la potencia estadística.
- II. La mayoría de los datos provienen de ensayos clínicos que pueden no reflejar la práctica clínica real.
- III. En necesario un mayor seguimiento para evaluar de forma sólida la duración de las respuestas y su posible potencial curativo.

Los resultados expuestos son preliminares y requieren validación en estudios con cohortes más amplias en contextos fuera de ensayos clínicos, específicamente en pacientes con linfoma folicular tratados con terapia CAR-T en España. La ampliación del tamaño muestral, el seguimiento longitudinal de nuestra cohorte y la inclusión de nuevos casos permitirán verificar nuestros resultados.

Finalmente, teniendo en consideración los datos obtenidos en nuestro trabajo y los revisados en la bibliografía, la terapia CAR-T en el linfoma folicular refractario o en recaída puede considerarse una opción estándar de elevada eficacia. Es probable que en un futuro cercano pueda formar parte de la primera opción de tratamiento en el contexto de la recaída o incluso en primera línea en pacientes seleccionados.

9. CONCLUSIONES

- I. Nuestro estudio muestra una eficacia muy elevada de la terapia CAR-T en pacientes con linfoma folicular en recaída o refractario (R/R), con respuestas en prácticamente todos los pacientes y SLP a los 3 años cercana al 80%, en línea con los resultados previamente publicados, consolidando el papel de la terapia CAR-T en el manejo del LF R/R en nuestro centro.
- II. En nuestra cohorte, se observó un potencial impacto pronóstico sobre la SLP y SG del FLIPI, la afectación de médula ósea, el estadio III-IV pre-áféresis, LDH elevada, la hipogammaglobulinemia pre-CAR-T y la terapia puente, aunque el pequeño tamaño de nuestra serie impide alcanzar conclusiones sólidas.
- III. El perfil de seguridad fue notablemente favorable, caracterizado por una baja incidencia de eventos adversos graves y un predominio de toxicidades grados 1-2, debido posiblemente al elevado número de pacientes tratados con Liso-cel, que ha mostrado un perfil de toxicidad favorable en el ensayo clínico pivotal.
- IV. Teniendo en cuenta las limitaciones comentadas, nuestro estudio podría sentar las bases para futuras investigaciones. La ampliación del tamaño muestral, el seguimiento longitudinal de nuestra serie y la inclusión de nuevos casos permitirán verificar nuestros resultados.
- V. La evidencia acumulada apunta a que, en los próximos años, la terapia CAR-T podría redefinir el algoritmo de tratamiento del LF R/R y suponer una estrategia potencialmente curativa.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Jacobsen E. Follicular lymphoma: 2023 update on diagnosis and management. *Am J Hematol.* 2022;97(12):1638-51. doi:10.1002/ajh.26745.
2. Fratoni S. The broad landscape of follicular lymphoma: Part II. *Pathologica.* 2020;112(1):1-14. doi:10.32074/1591-951X-1-20.
3. Dreyling M, Ghilmini M, Rule S, et al. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2021;32(3):298-308. doi:10.1016/j.annonc.2020.12.003.
4. Instituto Nacional de Estadística. Cáncer sanguíneo: proyecciones de incidencia para 2025. Madrid: INE; 2023.
5. Polyatskin IL, Artemyeva AS, Krivolapov YA. Peresmotrennaia klassifikatsiia VOZ opukholeĩ gemopoéticheskoĩ i limfoidnoĩ tkaneĩ, 2017 (4-e izdanie): opukholi limfoidnoĩ tkani [Revised WHO classification of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues, 2017 (4th edition): lymphoid tumors]. *Arkh Patol.* 2019;81(3):59–65. doi:10.17116/patol20198103159.
6. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Lugano classification for NHL. *J Clin Oncol.* 2014;32(27):3059-67. doi:10.1200/JCO.2013.54.8800.
7. Ardesna KM, Qian W, Smith P, et al. Rituximab vs watch-and-wait in FL. *Lancet Oncol.* 2014;15(4):424-35. doi:10.1016/S1470-2045(14)70027-0.
8. Bachy E, Seymour JF, Feugier P, et al. Rituximab maintenance in FL: PRIMA study. *J Clin Oncol.* 2019;37(31):2815-24. doi:10.1200/JCO.19.01073.
9. Stenner F, Renner C. Cancer immunotherapy in follicular lymphoma. *Front Oncol.* 2018;8:123. doi:10.3389/fonc.2018.00123.
10. Casulo C, Burack WR, Friedberg JW. Transformed FL. *Blood.* 2015;125(1):40-7. doi:10.1182/blood-2014-04-516815.
11. Solal-Céligny P, Roy P, Colombat P, et al. FLIPI index. *Blood.* 2004;104(5):1258-65. doi:10.1182/blood-2003-12-4434.
12. Casulo C, Byrtek M, Dawson KL, et al. Early relapse in FL: LymphoCare Study. *J Clin Oncol.* 2015;33(23):2516-22. doi:10.1200/JCO.2014.59.7534.
13. Batlevi CL, Sha F, Alperovich A, Ni A, Smith K, Ying Z, et al. Follicular lymphoma in the modern era: survival, treatment outcomes, and identification of high-risk subgroups. *Blood Cancer J.* 2020;10(7):1–12.

14. Mitra A, Barua A, Huang L, et al. CAR T cell therapy history. *Front Immunol.* 2023;14:1-15. doi:10.3389/fimmu.2023.1188049.
15. Sánchez-Escamilla M, Yáñez L, Urbano-Ispizua Á, et al. CAR T cells present and future. *Med Clin (Barc).* 2019;152(7):281-6. doi:10.1016/j.medcli.2018.12.012.
16. Han S, Latchoumanin O, Wu G, Zhou G, Hebbard L, George J, Qiao L. Recent clinical trials utilizing chimeric antigen receptor T cells therapies against solid tumors. *Cancer Lett.* 2017;390:188–200. doi:10.1016/j.canlet.2016.12.037.
17. Ministerio de Sanidad. Terapias avanzadas: medicamentos CAR-T. Madrid: Ministerio de Sanidad; 2024.
18. Passweg JR, Baldomero H, Atlija M, Kleovoulou I, Witaszek A, Alexander T, et al. The 2023 EBMT report on hematopoietic cell transplantation and cellular therapies. Increased use of allogeneic HCT for myeloid malignancies and of CAR-T at the expense of autologous HCT. *Bone Marrow Transplant.* 2025;60(4):519–28. doi:10.1038/s41409-025-02524-2
19. Clínica Universidad de Navarra. Terapia con células CAR-T. 2025
20. Le RQ, Li L, Yuan W, Shord SS, Nie L, Habtemariam BA, et al. FDA approval summary: Tocilizumab for treatment of chimeric antigen receptor T cell-induced severe or life-threatening cytokine release syndrome. *Oncologist.* 2018;23(8):943–7. doi:10.1634/theoncologist.2018-0028.
21. Chohan KL, Siegler EL, Kenderian SS. CAR-T efficacy/toxicity balance. *Curr Hematol Malig Rep.* 2023;18(1):9-18. doi:10.1007/s11899-023-00687-7.
22. Lee DW, Santomasso BD, Locke FL, Ghobadi A, Turtle CJ, Brudno JN, et al. ASTCT consensus grading for cytokine release syndrome and neurologic toxicity associated with immune effector cells. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019;25(4):625–38. doi:10.1016/j.bbmt.2018.12.758.
23. Brudno JN, Maus MV, Hinrichs CS. CAR T-cell therapies: a review. *JAMA.* 2024;332(22):1-12. doi:10.1001/jama.2024.12345.
24. Asociación Castellano-Leonesa de Hematología y Hemoterapia. GUÍA DE LINFOMAS. 2017. ISBN: 978-84-940139-6-6.
25. Jacobson CA. Axicabtagene ciloleucel in iNHL (ZUMA-5). *Lancet Oncol.* 2022;23(1):91-103. doi:10.1016/S1470-2045(21)00591-X.
26. Mohty R, Kharfan-Dabaja MA, Chavez JC. Axicabtagene in FL. *Cancer Manag Res.* 2023;15:367-75. doi:10.2147/CMAR.S389876.

27. Morschhauser F. Lisocabtagene maraleucel in FL (TRANSCEND FL). *Nat Med.* 2024;30(1):1-10. doi:10.1038/s41591-023-02776-9.
28. Fowler NH, Dickinson M, Dreyling M, et al. Tisagenlecleucel in FL (ELARA). *Nat Med.* 2022;28(2):325-32. doi:10.1038/s41591-021-01685-z.
29. Angarola E, Peuchot VA, Warley F, et al. Secondary hypogammaglobulinemia. *Med Clin (Barc).* 2024;162(4):170-8. doi:10.1016/j.medcli.2023.12.012.
30. Morabito F, Martino EA, Nizzoli ME, et al. Bispecifics vs CAR T in FL. *Eur J Haematol.* 2024;112(3):123-35. doi:10.1111/ejh.14123.
31. Budde LE, Sehn LH, Matasar M, et al. Mosunetuzumab in FL. *Lancet Oncol.* 2022;23(8):1055-65. doi:10.1016/S1470-2045(22)00335-7.
32. Budde LE, Assouline S, Sehn LH, et al. Mosunetuzumab long-term follow-up. *J Clin Oncol.* 2024;42(19):2250-6. doi:10.1200/JCO.23.02567.
33. Linton KM, Vitolo U, Jurczak W, et al. Epcoritamab in FL (EPCORE NHL-1). *Lancet Haematol.* 2024;11(8):e593-605. doi:10.1016/S2352-3026(24)00166-2.
34. Linton KM, Vitolo U, Jurczak W, et al. Epcoritamab SC in FL. *Blood.* 2023;142(Suppl 1):3041. doi:10.1182/blood-2023-179887.
35. Kim TM, Taszner M, Novelli S, et al. Odronextamab in R/R FL. *Ann Oncol.* 2024;35(11):1-12. doi:10.1016/j.annonc.2024.08.012.
36. Villasboas JC, Kim TM, Taszner M, et al. Odronextamab follow-up in FL. *Blood.* 2023;142(Suppl 1):3041. doi:10.1182/blood-2023-181650.
37. Leonard JP, Trneny M, Izutsu K, et al. AUGMENT: Lenalidomide + Rituximab in iNHL. *J Clin Oncol.* 2019;37(25):1-12. doi:10.1200/JCO.19.01910.
38. Zinzani PL, Mayer J, Flowers CR, et al. ROSEWOOD: Zanubrutinib + Obinutuzumab in FL. *J Clin Oncol.* 2023;41(28):5107-17. doi:10.1200/JCO.23.00789.

11. ANEXOS

Anexo 1.- Informe del Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos.

**COMPLEJO
ASISTENCIAL
UNIVERSITARIO
DE SALAMANCA**

Paseo de San Vicente, 58-182
37007 Salamanca
Comité Ético de Investigación con
Medicamentos
Teléfono: 923 29 11 00 – Ext. 55 515



E-mail: comite.etico.husa@saludcastillayleon.es



DICTAMEN DEL COMITE DE ETICA DE LA INVESTIGACION CON MEDICAMENTOS

Dña CONCEPCIÓN TURRIÓN GÓMEZ, Secretaria Técnica del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del Área de Salud de Salamanca,

CERTIFICA

Que este Comité, en su reunión del 28/04/2025 CEIm Ref. 2025/05
ha evaluado el Proyecto de Investigación titulado

Terapia CAR-T en linfoma folicular: experiencia del Hospital Universitario de Salamanca

Código CEIm: PI 2025 04 1889 - TFG

del que es Investigador Principal Dña Natalia Nevado Reyes
del Servicio de Hematología

valorado de acuerdo con la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica, Principios éticos de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial sobre principios éticos para investigaciones médicas con seres humanos, así como el resto de principios éticos y normativa legal aplicable en función de las características del estudio,
y resueltas las aclaraciones

Considera que dicho estudio cumple los requisitos necesarios y es viable para su realización en este centro,
por lo que **INFORMA FAVORABLEMENTE** para la realización de dicho estudio

Y para que conste, lo firma en Salamanca con fecha 13 de mayo de 2025

LA SECRETARIA

Fdo.: Dña. Concepción Turrión Gómez

Composición del CEIm del Área de Salud de Salamanca

Presidente: D. Enrique Nieto Manibardo (Jefe de Servicio de Asesoría Jurídica y responsable de seguridad y protección de datos)

Vicepresidente: Dña. Teresa Martín Gómez (Especialista en Oncología)

Secretaria: Dña. Concepción Turrión Gómez (Farmacéutica y Bioquímica - Representante Comité Científico - IBSAL).

Vocales: D. Ricardo Tostado Menéndez (Farmacólogo Clínico); Dña. Silvia Jiménez Cabrera (Farmacia Hospitalaria); Dña. Ascensión Hernández Encinas (Presidenta ASCOL, representante de los pacientes); Dña. M^a Teresa Arias Martín (Enfermera de Salud Mental. Miembro del Comité de Ética Asistencial); Dña. M^a del Carmen Arias de la Fuente (Técnico Gestor de Ensayos Clínicos); Dña. Berta Bote Bonaecha (Especialista en Psiquiatría); Dña. Ángela Rodríguez Rodríguez (Jefa Unidad de Enfermería. S. de Hematología); D. Guzmán Franch Arcas (Especialista en Cirugía General y Aparato Digestivo); D. Antonio Márquez Vera (Fisioterapeuta); Dña. Ana Martín García (Especialista en Cardiología); Dña. Concepción Rodríguez Barrueco (Farmacéutica de Atención Primaria); D. Manuel Ángel Gómez Marcos (Médico de Atención Primaria. Responsable de la Unidad de Investigación de Atención Primaria de Salamanca), Dña. Belén Vidriales Vicente (Jefa de Sección.Hematología)