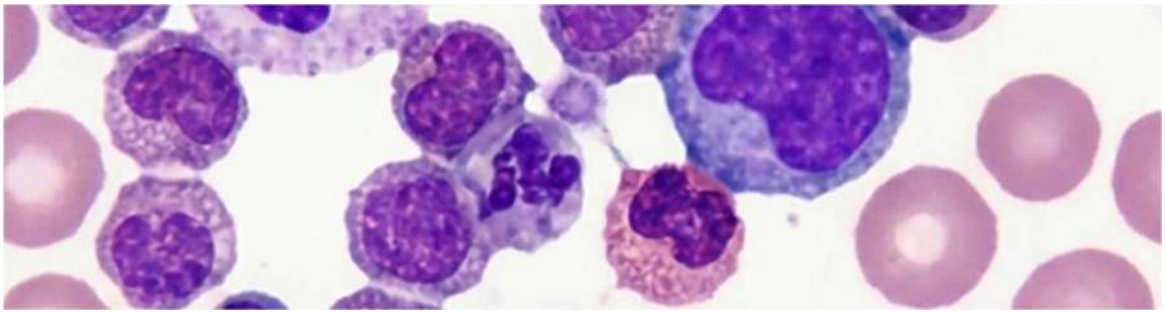




CLAVES HEMATOLÓGICAS

Boletín Andaluz de Perspectivas
en Hematología



Número 1. Año 1
Enero, 2026





La razón de ser del Boletín

Claves Hematológicas es una iniciativa del Grupo Andaluz para el Estudio de las Neoplasias Hematológicas (GRANEL) y la Asociación Andaluza de Hematología y Hemoterapia (AAHH) y su finalidad es ofrecer una lectura seleccionada y contextualizada de los avances más relevantes en Hematología, facilitando al clínico una comprensión rápida y práctica de la información científica que surge de forma continua.

Misión

La misión de **Claves Hematológicas** es apoyar al especialista en la interpretación de los avances en Hematología, presentando la evidencia más relevante de forma clara y útil para la práctica asistencial. El boletín busca combinar rigor científico con un enfoque orientado a la toma de decisiones.

Visión

La visión de **Claves Hematológicas** es servir como herramienta de apoyo para los profesionales de la Hematología en Andalucía. No pretende sustituir otras fuentes ni competir con publicaciones internacionales, sino ofrecer una selección razonada de la información que puede ser de utilidad en el trabajo diario. Su alcance y evolución dependerán del interés de la comunidad a la que va dirigido.

Objetivos fundamentales

Los objetivos de **Claves Hematológicas** son presentar comentarios breves y fundamentados sobre estudios de interés, destacar su relevancia clínica y ofrecer un recurso de actualización ágil, digital e independiente que faciliten decisiones informadas en la práctica diaria.

A quién va dirigido

Claves Hematológicas se dirige a hematólogos, médicos residentes, profesionales de farmacia hospitalaria y de enfermería especializada, es decir, a todos aquellos que participan en el cuidado integral del paciente hematológico.

Política de independencia

Claves Hematológicas es una iniciativa sostenida íntegramente por la participación altruista de quienes la elaboran. Editores, revisores, autores y colaboradores contribuyen de forma voluntaria, sin recibir compensación económica ni incentivos externos. Esta estructura garantiza una absoluta independencia editorial y asegura que los contenidos respondan exclusivamente a criterios de rigor científico, utilidad clínica y compromiso con la mejora asistencial.



Créditos editoriales

Claves Hematológicas Número 1 Año 1

Boletín Andaluz de Perspectivas en Hematología

AAHH · GRANEL

Editor

Dr. Eduardo Ríos Herranz

Hospital Universitario Virgen de Valme, Sevilla

Revisores

Dr. Manuel Espeso de Haro – Hospital Regional Universitario de Málaga

Dra. Fátima de la Cruz Vicente – Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla

Dr. Joaquín Sánchez García – Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba

Dra. Francisca Hernández Mohedo – Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada

Autores Invitados

Dra. Fátima de la Cruz Vicente

Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla

Dra. Ángeles Medina Pérez

Hospital Universitario Costa del Sol, Marbella

Dr. Javier Delgado Serrano

Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla

Dr. Guillermo Rodríguez García

Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla

Dra. María Sánchez de Castro

Complejo Hospitalario de Jaén

Dra. Margarita Fernández de la Mata

Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba

Política de Independencia

Todos los contenidos de *Claves Hematológicas* se desarrollan sin financiación externa, sin patrocinio comercial y sin intervención de la industria farmacéutica.

Contacto editorial

claveshematologicas@gmail.com

Desarrollado bajo la coordinación de GRANEL y la AAHH · Andalucía, 2026



Presentación del Número: Quiénes somos y por qué nace Claves Hematológicas

La Hematología es, por naturaleza, una especialidad dinámica y de muy alta complejidad. Cada mes, casi cada día, aparecen nuevos datos, se actualizan guías, se comunican resultados preliminares y se publican estudios que aspiran a modificar la práctica clínica. Sin embargo, este aumento constante de información no siempre se traduce en una mayor claridad; en ocasiones, dificulta la capacidad del clínico para identificar lo realmente relevante y aplicable a su entorno asistencial.

Con esta idea nace **Claves Hematológicas**: un boletín concebido para ayudar a interpretar la literatura reciente desde una perspectiva clínica, sencilla y útil. No pretendemos sustituir el estudio directo de los trabajos originales ni competir con las grandes publicaciones internacionales, sino ofrecer una herramienta complementaria que facilite la actualización continua del hematólogo en Andalucía.

Este proyecto surge del compromiso de un grupo de colegas que compartimos la misma necesidad: disponer de un espacio donde se seleccionen y expliquen, con criterio, algunos de los avances que pueden tener un impacto real en la práctica diaria. Todos los que participamos en su elaboración lo hacemos de forma completamente generosa, con la intención de apoyar a la comunidad hematológica andaluza y contribuir, modestamente, a su labor asistencial.

Este **Número 1** es una edición piloto. Su objetivo es mostrar la estructura que queremos desarrollar, valorar su utilidad y recibir sugerencias que nos permitan mejorar. Con el paso del tiempo, será la propia comunidad hematológica la que determine la continuidad y dirección del proyecto.

Ojalá este boletín resulte una ayuda práctica para nuestro día a día. Si es así, habrá cumplido plenamente su propósito.

Eduardo Ríos Herranz

Editor

Claves Hematológicas – Boletín Andaluz de Perspectivas en Hematología



Sumario

Tabla de contenido

La razón de ser del Boletín	1
Créditos editoriales	3
Presentación del Número: Quiénes somos y por qué nace Claves Hematológicas	4
EL ÍNDICE CLUPI: MÁS ALLÁ DE LA ESTRATIFICACIÓN POR ESTADIOS	6
ACALABRUTINIB EN PRIMERA LÍNEA: CUANDO AÑADIR ANTI-CD20 DEJA DE SER COSMÉTICO	7
LISO-CEL EN 2ª LÍNEA EN LINFOMA DE CÉLULAS GRANDES. ¿POR QUÉ VAMOS A DISPONER DE ESTA ALTERNATIVA CAR-T EN PACIENTES EN SITUACIÓN DE RECAÍDA PRECOZ O REFRACTARIEDAD?	10
IBRUTINIB CON RITUXIMAB EN PRIMERA LÍNEA EN LINFOMA DE CÉLULAS DEL MANTO	12
ÉPCORITAMAB POTENCIA R ² EN LINFOMA FOLICULAR: ¿NUEVO ESTÁNDAR EN LA RECAÍDA?....	14
LA EMR NEGATIVA COMO OBJETIVO TERAPÉUTICO EN LA LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA ¿ES EL FUTURO?	16
Perspectivas clínicas breves	18
Instrucciones para autores invitados	21



EL ÍNDICE CLIPI: MÁS ALLÁ DE LA ESTRATIFICACIÓN POR ESTADIOS

Fátima de la Cruz Vicente.

Unidad de Síndromes linfoproliferativos.
Hospital Universitario Virgen del Rocío.
Sevilla.

La micosis fungoide/síndrome de Sezary (MF/SS) es el linfoma cutáneo más frecuente. Hoy en día continúa siendo una enfermedad incurable, con un curso crónico de la enfermedad y tendencia a la recidiva. Si bien algunos pacientes tienen una supervivencia similar a la esperada en la población general, otros pacientes tienen una esperanza de vida pobre^{1,2}. Hasta ahora el estadiaje TNMB era la forma de conocer cuál sería el pronóstico de los pacientes con MF/SS³.

El grupo PROCLIPI, del que forman parte 46 centros con experiencia en el tratamiento de la MF/SS procedentes de 16 países, ha analizado prospectivamente desde el año 2015 un total de 552 pacientes diagnosticados de MF/SS en estadio avanzado⁴. Al igual que ya hizo con pacientes con MF en estadios localizados, este estudio pretende identificar qué factores tienen un papel en el pronóstico de los pacientes con MF/SS en estadios avanzados que ayude en la toma de decisiones clínicas. Con un seguimiento de 48 meses en el momento del análisis de los datos, la supervivencia global (SG) a los 5 años fue del 48% para el total de la cohorte y ésta fue diferente según el estadiaje del paciente siendo ésta, por tanto, un predictor de supervivencia (los pacientes con estadios IV-A2 y IV-B tenían una SG significativamente inferior y aquellos en estadio III-A una SG significativamente superior). En el análisis multivariado en el que se incluyeron 320 pacientes con todos los parámetros clínicos y analíticos necesarios, se identificaron 4 factores de riesgo independientes: el estadio ganglionar N3, la edad superior a 60 años, tener la LDH elevada y la transformación a células grandes. En base a estos resultados, proponen un índice

pronóstico, el índice CLIPI, en el que se distinguen 3 grupos de pacientes con diferencias en supervivencia: pacientes de bajo riesgo (0 ó 1 factor adverso), riesgo intermedio (2 factores de riesgo) o alto riesgo (3 ó 4 factores de riesgos). Estos resultados, fueron posteriormente validados en una cohorte retrospectiva de 1 275 pacientes. En el total de las dos cohortes, la SG a 5 años fue de 63, 45 y 18% en los grupos de bajo, intermedio y alto riesgo, respectivamente.

El presente estudio confirma el valor del estadiaje como marcador pronóstico en los pacientes diagnosticados de MF/SS. Sin embargo, el hallazgo realmente relevante, es que este índice puede discriminar mejor la supervivencia de los pacientes en estadios avanzados, no teniendo en cuenta únicamente el estadio TNMB sino la presencia de algunas características de especial mal pronóstico. Los autores concluyen que esta mejor estratificación de los pacientes puede ayudar a diseñar estrategias terapéuticas más o menos intensivas. Esto sin embargo puede ser complicado en la práctica diaria, dado que estas estrategias más intensivas, pueden incluir procedimientos de elevada morbimortalidad como es el trasplante alogénico de progenitores hematopoyético, del que solo algunos de nuestros pacientes terminan beneficiándose.

Aunque este estudio ha sido validado con una cohorte retrospectiva, la principal limitación es el número de pacientes incluidos, reducido a su vez por la ausencia de datos clínicos disponibles en un porcentaje no desdeñable de casos. Concretamente, 143 pacientes del total de la cohorte no disponían de histología ganglionar y eran catalogados como NX; esto puede influir en el verdadero impacto de tener una infiltración ganglionar de tipo N3 en estos pacientes, principal factor adverso definido en el índice CLIPI.

La incorporación del índice CLIPI a la práctica clínica es sencilla y puede ser aplicado para orientar el pronóstico del paciente. Además, podría tener un



papel, aunque no de forma exclusiva, en la toma de decisiones en cuanto al tratamiento. El hecho de identificar que la afectación ganglionar de tipo N3 es el principal factor adverso en los pacientes con MF/SS en estadios avanzados, debe animarnos a realizar biopsia de las adenopatías aumentadas de tamaño en estos pacientes, ya que, según los datos de este estudio, arroja información pronóstica relevante.

Referencias:

1. Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, et al. *Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC)*. Blood. 2007 Sep 15;110(6):1713-22.
2. Olsen EA, Whittaker S, Willemze R, et al. *Primary cutaneous lymphoma: recommendations for clinical trial design and staging update from the ISCL, USCLC, and EORTC*. Blood. 2022 Aug 4;140(5):419-437.
3. Scarisbrick JJ, Prince HM, Vermeer MH, et al. *Cutaneous Lymphoma International Consortium Study of Outcome in Advanced Stages of Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome: Effect of Specific Prognostic Markers on Survival and Development of a Prognostic Model*. J Clin Oncol. 2015 Nov 10;33(32):3766-73.
4. Scarisbrick JJ, Quaglino P, Whittaker S, et al. *A new prognostic index (CLIPi) for advanced cutaneous lymphoma enables precise patient risk stratification*. Blood. 2025 Oct 2;146(14):1687-1692.

El autor declara haber recibido honorarios por conferencias de Johnson and Johnson, Abbvie, Astrazeneca, Lilly, BeOne, Roche y Kite (Gilead), y participación como investigador en estudios patrocinados por Astrazeneca, Lilly, BeOne, Roche y Kite (Gilead)]. No existen otros conflictos de interés relevantes para el contenido de este comentario.



ACALABRUTINIB EN PRIMERA LÍNEA: CUANDO AÑADIR ANTI-CD20 DEJA DE SER COSMÉTICO

Ángeles Medina Pérez.

Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital Universitario Costa del Sol.
Marbella

El tratamiento de primera línea de la leucemia linfocítica crónica (LLC) ha experimentado un cambio profundo en la última década con la incorporación de terapias dirigidas, desplazando a la quimioinmunoterapia en la mayoría de los pacientes¹. Los inhibidores de BTK (iBTK), especialmente los de nueva generación, se han consolidado como opciones eficaces y bien toleradas en esquemas de tratamiento continuo². Sin embargo, persiste una cuestión clínica relevante: el valor añadido real de combinar un iBTK selectivo con un anticuerpo anti-CD20. Aunque esta estrategia incrementa la complejidad terapéutica, no está claro si se traduce en un beneficio clínico sostenido o si su impacto se limitaba a respuestas más profundas sin repercusión en supervivencia. En este contexto, el seguimiento prolongado del ensayo ELEVATE-TN³ resulta especialmente relevante, al aportar datos maduros que permiten evaluar si intensificar la respuesta inicial se asocia a una mejora clínicamente significativa a largo plazo.

ELEVATE-TN es un ensayo fase III, abierto y aleatorizado, diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de acalabrutinib con o sin obinutuzumab frente a quimioinmunoterapia en pacientes con LLC sin tratamiento previo⁴. Un total de 535 pacientes fueron asignados 1:1:1 a los brazos acalabrutinib–obinutuzumab, acalabrutinib en monoterapia o clorambucilo–obinutuzumab. La población incluía pacientes de edad avanzada y pacientes más jóvenes con comorbilidades, representativa de la práctica clínica habitual, con una proporción relevante de factores de alto riesgo biológico, como IGHV no mutado y alteraciones de TP53. Acalabrutinib se administró de forma continua hasta



progresión o toxicidad inaceptable, mientras que obinutuzumab y clorambucilo se pautaron durante seis ciclos. El objetivo primario fue la supervivencia libre de progresión (SLP) evaluada por un comité independiente. Tras una mediana de seguimiento cercana a seis años, la mediana de SLP no se alcanzó en ninguno de los brazos con acalabrutinib, frente a 27.8 meses con clorambucilo–obinutuzumab. La SLP fue significativamente superior con acalabrutinib–obinutuzumab frente a quimioinmunoterapia (HR = 0.14) y, en un análisis *post hoc*, también frente a acalabrutinib en monoterapia (HR = 0.58).

En pacientes con alto riesgo genómico, ambos regímenes con acalabrutinib superaron claramente a la quimioinmunoterapia, sin que el estudio tuviera potencia suficiente para demostrar una superioridad concluyente de la combinación frente a la monoterapia. Aunque la supervivencia global no se alcanzó en ningún brazo, fue significativamente superior con acalabrutinib–obinutuzumab respecto al comparador, probablemente influida por el *crossover* permitido desde el brazo control.

Un hallazgo relevante fue la relación entre profundidad de respuesta y SLP: la combinación alcanzó mayores tasas de respuesta completa y de enfermedad mínima residual indetectable, y los pacientes que lograron respuestas profundas presentaron una SLP más prolongada.

En términos de seguridad, los acontecimientos adversos fueron mayoritariamente de bajo grado; la neutropenia fue más frecuente con la combinación, sin un aumento clínicamente relevante de infecciones, confirmando un perfil de tolerabilidad consistente con el uso prolongado de acalabrutinib.

Este estudio aporta una visión madura y clínicamente relevante sobre el papel de la combinación de un iBTK con un anticuerpo anti-CD20 en el tratamiento de primera línea de la LLC. Más allá de confirmar la superioridad sostenida de acalabrutinib frente a la quimioinmunoterapia, el

seguimiento prolongado permite observar que la adición de obinutuzumab se asocia a una mejora adicional de la SLP y, de forma especialmente relevante, de la supervivencia global, un hallazgo de notable interés en un escenario terapéutico donde demostrar beneficio en supervivencia global en primera línea resulta cada vez más complejo.

Un elemento distintivo del estudio es la relación consistente entre profundidad de respuesta y resultados a largo plazo. La combinación acalabrutinib–obinutuzumab alcanza mayores tasas de respuesta completa y de enfermedad mínima residual indetectable, y los pacientes que logran respuestas profundas presentan una SLP claramente más prolongada, incluso en el contexto de tratamiento continuo con BTKi. Estos datos refuerzan que la profundidad de respuesta mantiene valor pronóstico también en la era de los iBTK de nueva generación.

La comparación entre acalabrutinib–obinutuzumab y acalabrutinib en monoterapia debe interpretarse con cautela. El análisis *post hoc* muestra una reducción significativa en la tasa de progresión o muerte con la combinación, lo que refleja una menor velocidad de aparición de eventos a lo largo del seguimiento. Sin embargo, al no tratarse de un objetivo preespecificado ni de una comparación para la que el estudio estuviera diseñado, este hallazgo debe considerarse exploratorio y generador de hipótesis, más que una demostración definitiva de superioridad.

Aunque no se identifican subgrupos con un beneficio diferencial formalmente demostrado, existen perfiles clínicos en los que la combinación puede resultar especialmente atractiva. En particular, los pacientes con IGHV no mutado, con peor pronóstico histórico con quimioinmunoterapia, podrían beneficiarse de estrategias orientadas a maximizar la profundidad de respuesta. En pacientes con alteraciones de TP53 o cariotipo complejo, los regímenes con acalabrutinib mantienen una clara



superioridad frente a la quimioinmunoterapia, aunque el beneficio incremental del anti-CD20 es menos evidente, probablemente reflejando una biología tumoral más agresiva y menos dependiente de mecanismos inmunomediados.

Entre las principales limitaciones del estudio destacan el carácter *post hoc* de algunas comparaciones, el diseño abierto, el impacto del *crossover* desde el brazo control y la ausencia de comparación directa con estrategias de duración fija basadas en venetoclax⁵⁻⁷.

ELEVATE-TN consolida acalabrutinib–obinutuzumab como una opción con valor añadido en escenarios seleccionados, sin cerrar el debate actual sobre la estrategia óptima de primera línea en la LLC. Los resultados del estudio ELEVATE-TN tienen una aplicabilidad clara en la práctica clínica real, también en nuestro entorno. El estudio refuerza el papel de los regímenes basados en iBTK como uno de los estándares terapéuticos frente a la quimioinmunoterapia y aporta argumentos para considerar la combinación con obinutuzumab en pacientes seleccionados.

En la práctica clínica, estos datos apoyan una selección más ajustada del tratamiento inicial. La monoterapia con acalabrutinib sigue siendo una opción válida y eficaz para muchos pacientes, especialmente aquellos de edad avanzada o con comorbilidades. En pacientes con buen estado funcional e IGHV no mutado, la adición de obinutuzumab puede considerarse cuando el objetivo clínico es maximizar la profundidad y durabilidad de la respuesta, siempre que sea factible. No obstante, es importante señalar que en nuestro medio la combinación acalabrutinib–obinutuzumab no está actualmente financiada, lo que limita su aplicación, junto con barreras logísticas como la administración intravenosa, el riesgo de reacciones infusionales, el aumento de neutropenia y el impacto en costes y recursos hospitalarios.

Referencias

1. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, et al; ESMO Guidelines Committee. *Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Ann Oncol. 2021 Jan;32(1):23-33.
2. Byrd JC, Hillmen P, O'Brien S, et al. *Long-term follow-up of the RESONATE phase 3 trial of ibrutinib vs ofatumumab*. Blood. 2019 May 9;133(19):2031-2042.
3. Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, et al. *Acalabrutinib–obinutuzumab improves survival vs chemoimmunotherapy in treatment-naïve CLL in the 6-year follow-up of ELEVATE-TN*. Blood. 2025 Sep 11;146(11):1276-1285.
4. Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, et al. *Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naïve chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial*. Lancet. 2020 Apr 18;395(10232):1278-1291.
5. Al-Sawaf O, Zhang C, Tandon M, et al. *Venetoclax plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL14): follow-up results from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial*. Lancet Oncol. 2020 Sep;21(9):1188-1200.
6. Fischer K, Al-Sawaf O, Bahlo J, et al. *Venetoclax and Obinutuzumab in Patients with CLL and Coexisting Conditions*. N Engl J Med. 2019 Jun 6;380(23):2225-2236.
7. Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J, et al. *Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicentre, open-label, phase 2 study*. Lancet Oncol. 2016 Jun;17(6):768-778.

El autor declara haber recibido honorarios por conferencias, apoyo a la investigación y/o participación como investigador en estudios patrocinados por Abbvie, Johnson & Johnson, AstraZeneca y BeOne. No existen otros conflictos de interés relevantes para el contenido de este comentario.





LISO-CEL EN 2ª LÍNEA EN LINFOMA DE CÉLULAS GRANDES. ¿POR QUÉ VAMOS A DISPONER DE ESTA ALTERNATIVA CAR-T EN PACIENTES EN SITUACIÓN DE RECAÍDA PRECOZ O REFRACTARIEDAD?

Javier Delgado Serrano

Hospital Universitario Virgen del Rocío
Sevilla.

El tratamiento convencional de los pacientes con linfoma B difuso de célula grande (LBDCG) en situación de recaída precoz o refractariedad tras primera línea de tratamiento ha sido la administración de esquemas de quimioterapia basados en platinos seguido de consolidación con trasplante autólogo. El estudio ZUMA-7¹, comparó la administración de terapia CAR-T (axicabtagene-ciloleucel) en los pacientes refractarios o en recaída precoz mostrando una mayor eficacia respecto a la estrategia convencional. Los resultados de eficacia y seguridad de lisocabtagene-maraleucel (liso-cel) en pacientes en recaída tras dos o más líneas publicadas en el estudio TRANSCEND NHL 001² sugería que este producto podría ser una opción terapéutica en los pacientes refractarios o en situación de primera recaída precoz. El estudio TRANSFORM³ analiza esta hipótesis.

El ensayo fase 3 TRANSFORM compara liso-cel con la estrategia convencional (SoC) como terapia de segunda línea en pacientes adultos con LBDCG primariamente refractario o en recaída temprana (≤ 12 meses tras primera línea) en pacientes candidatos a trasplante autólogo (ASCT): 184 pacientes fueron aleatorizados 1:1 a liso-cel (100×10^6 células CART) o a SoC, que consistió en la administración de tres ciclos de quimio-inmunoterapia con un régimen basado en platino (R-DHAP, R-ICE o R-GDP) seguido de altas dosis de quimioterapia y ASCT en aquellos pacientes que presentasen respuesta. El objetivo primario fue la supervivencia libre de evento (SLE) definiendo el evento como progresión, no respuesta al tratamiento o muerte.

La mediana de SLE fue significativamente mejor con liso-cel (29.5 meses) frente al SoC (2.4 meses). Además, las tasas de respuesta completa fueron 74% con liso-cel frente a 43% con SoC ($p < 0.0001$) y la supervivencia libre de progresión (SLP) también favoreció a liso-cel (no alcanzada *versus* 6.2 meses). En términos de supervivencia global (SG) a 36 meses la administración de liso-cel mostró beneficio estadísticamente significativo (63 versus 52%).

En cuanto a seguridad, liso-cel mostró un perfil manejable con bajas tasas de síndrome de liberación de citoquinas (CRS) grado ≥ 3 (~1 %) y eventos neurológicos graves (~4 %), sin eventos de grado 4/5 atribuibles a CRS o neurotoxicidad (ICANS). No se identificaron nuevas señales de seguridad en segunda línea.

Este estudio confirma a liso-cel como una estrategia más efectiva que la estrategia convencional de quimioterapia seguida de ASTC, con un beneficio en términos de tasas de respuesta, SLP y SG. Pese a tratarse de un estudio robusto y bien diseñado, existen ciertos aspectos criticables:

- La selección de SLE como objetivo primario: pese a ser aceptado por las agencias reguladoras es un objetivo compuesto que incluye eventos heterogéneos.
- El *crossover* estuvo permitido en los pacientes que progresaron tras quimioterapia facilitando que la mayor parte de ellos recibieran liso-cel en tercera línea. Esto podría haber dificultado identificar impacto en SG. Sin embargo, la SG fue superior en aquellos que recibieron liso-cel en segunda línea, apoyando la recomendación de utilizarlo precozmente y no posponer su uso a líneas posteriores.
- Las características de los pacientes (jóvenes y sin comorbilidades) hace que los datos no sean fácilmente extrapolables a una población de



pacientes mayores o con comorbilidades en similar situación de enfermedad.

En definitiva, la actualización de estos datos con 3 años de seguimiento confirma la superioridad mostrada en los análisis iniciales de liso-cel respecto al rescate con inmuno-quimioterapia seguida de ASCT. Es incorrecto realizar comparaciones directas entre ensayos clínicos. No obstante, respecto a ZUMA-7 (axi-cel en segunda línea) podemos destacar algunas diferencias en diseño y resultados. En TRANSFORM se permitió el uso de terapia puente a diferencia de ZUMA-7 e incluyó una población algo más anciana. Es destacable el perfil de toxicidad favorable con liso-cel con una incidencia menor de CRS e ICANS, especialmente en sus formas graves, respecto a lo descrito en ensayos con axi-cel.

Los datos en vida real que provienen de su uso en otros países sustentan los resultados mostrados en este ensayo clínico.⁴ En España, liso-cel no es actualmente una opción financiada, aunque se espera próximamente. Su eficacia y perfil de seguridad lo convierten en una opción de especial interés en segunda línea.

En la comparativa respecto a otros productos CAR-T financiados en esta indicación (axi-cel) es difícil establecer conclusiones. Diversos estudios en vida real publicados recientemente en el congreso ASH 2025 muestran resultados de eficacia equiparables, con un perfil de toxicidad favorable a liso-cel⁵. Sin embargo, el tiempo de producción y el porcentaje de productos fuera de especificación ha sido hasta ahora mayor con este producto. Las cohortes tratadas con axi-cel estén enriquecidas de pacientes con enfermedades más agresivas, más refractarias y con más situación inflamatoria, lo cual supone un sesgo al asociar estos pacientes mayor riesgo de toxicidad y peores expectativas de respuesta.

Esta publicación contribuye a la incorporación de una nueva herramienta para los pacientes con LBDCG en situación de recaída precoz o

refratariedad. Pacientes que hace poco tiempo tenían un pronóstico pobre y que está cambiando radicalmente gracia a la llegada de la terapia CAR-T y próximamente con las combinaciones que incluirán anticuerpos biespecíficos desde la segunda línea.

Referencias

1. Westin JR, Oluwole OO, Kersten MJ, et al. *Survival with Axicabtagene Ciloleucel in Large B-Cell Lymphoma*. N Engl J Med. 2023 Jul 13;389(2):148-157.
2. Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, et al. *Two-year follow-up of lisocabtagene maraleucel in relapsed or refractory large B-cell lymphoma in TRANSCEND NHL 001*. Blood. 2024 Feb 1;143(5):404-416.
3. Kamdar M, Solomon SR, Arnason J, et al. *Lisocabtagene Maraleucel Versus Standard of Care for Second-Line Relapsed/Refractory Large B-Cell Lymphoma: 3-Year Follow-Up From the Randomized, Phase III TRANSFORM Study*. J Clin Oncol. 2025 Aug 20;43(24):2671-2678.
4. Crombie JL, Nastoupil LJ, Andreadis C et al. *Multicenter, real-world study in patients with relapsed/refractory large B-cell lymphoma (LBCL) who received lisocabtagene maraleucel (liso-cel) in the United States*. Blood. 2023;142(Suppl 1):104.
5. Brisou G, Bachy E, Gat E et al. *Comparison of axi-cel versus liso-cel as 2nd line therapy for relapsed/refractory large B-cell lymphoma in real-life: A lisa study from the Descar-T registry*. Blood. 2025;146 (Suppl 1): 127.

El autor declara haber recibido honorarios por conferencias o financiación para congresos de Kite-Gilead, BeOne, Abbvie, Roche y AstraZeneca. No existen otros conflictos de interés relevantes para el contenido de este comentario.





IBRUTINIB CON RITUXIMAB EN PRIMERA LÍNEA EN LINFOMA DE CÉLULAS DEL MANTO

Guillermo Rodríguez García

Hospital Universitario Virgen del Rocío.
Sevilla

El linfoma de células del manto es un síndrome linfoproliferativo infrecuente (alrededor de un 5% según el registro RELINF) e incurable que, a pesar de una adecuada respuesta a los tratamientos disponibles presenta un patrón de sucesivas recidivas, siendo habitual que cada nueva línea de tratamiento consiga una supervivencia libre de progresión (SLP) inferior a la previa; por tanto es relevante administrar el tratamiento de primera línea disponible que sea más eficaz. Sin embargo, debemos considerar que la edad media de diagnóstico es de alrededor de 65-70 años¹, por lo que al menos la mitad de los pacientes no van a ser candidatos a terapias intensivas, siendo las comorbilidades/fragilidad de nuestros pacientes un factor clave en la elección del mejor tratamiento de primera línea.

El tratamiento de elección en primera línea para pacientes candidatos a terapia intensiva actualmente es el esquema TRIANGLE², que combina ciclos de CHOP-Rituximab combinado con Ibrutinib, alternando con DHAP-Rituximab, que se continúa, tras alcanzar 6 ciclos de inmunoterapia, con mantenimiento de Ibrutinib durante 2 años y rituximab bimensual durante 3 años. Los resultados, actualizados muestran una supervivencia libre de fallo del 81% a los 4 años de seguimiento, muy superior a cualquier esquema de tratamiento previo.

Los pacientes que por edad, comorbilidades o fragilidad no son candidatos a terapia con DHAP-Rituximab son tratados habitualmente con bendamustina-rituximab o con CHOP-Rituximab, esquemas de tratamiento que alcanzan una SLP mediana de 35 meses y 22 meses respectivamente³,

aunque ninguno de ellos se acompañó en los ensayos de mantenimiento con rituximab, práctica habitual actualmente en ambos esquemas.

El rescate de elección en los pacientes que recaen a la primera línea de inmunoterapia es la monoterapia con ibrutinib⁴, cuyos resultados, aunque no han sido comparados directamente con otras opciones de tratamiento disponibles, parecen superarlos con creces (y normalmente con menor toxicidad): en pacientes con una mediana de 3 líneas de tratamiento previas presenta una tasa de respuestas globales del 68% (21% completas) con una SLP mediana de 13 meses. Poco después se publicó una serie de 50 pacientes que también habían recibido una media de 3 líneas previas y fueron tratados con ibrutinib-rituximab⁵ en un ensayo fase 2 que obtuvo una tasa de respuestas globales del 88% (44% de respuestas completas).

En este contexto era razonable intentar comparar en primera línea el tratamiento de inmunoterapia convencional con un esquema que incluya ibrutinib ± rituximab, publicándose recientemente los resultados del estudio ENRICH⁶, ensayo clínico fase 2/3, aleatorizado, abierto y de superioridad que incluyó pacientes de edad ≥ 60 años, en estadio II-IV, y fueron aleatorizados 1:1 a recibir ibrutinib-rituximab o la inmunoterapia elegida por cada centro: bendamustina-rituximab y CHOP-Rituximab, en ambos casos, seguidos de mantenimiento con rituximab bimensual durante 2 años. Ibrutinib se administró a una dosis de 560 mg. al día hasta progresión (o toxicidad inaceptable), junto a rituximab en los primeros 6-8 ciclos. 397 pacientes fueron incluidos en este ensayo clínico entre 2016 y 2021, siendo aleatorizados la mitad de ellos a la rama experimental de ibrutinib-rituximab y la mitad a la rama control de inmunoterapia convencional. Los centros que eligieron bendamustina-rituximab administraron la mayoría de los tratamientos (73% vs. 27% de CHOP-Rituximab). La mediana de edad fue de 74 años (un



75% hombres, como es habitual en este linfoma). El seguimiento mediano fue de 47.9 meses y el tiempo de tratamiento con ibrutinib alcanzó una mediana de 33 meses.

La SLP mediana fue superior en la rama de ibrutinib-rituximab (65.3 meses) que en la de inmuoquimioterapia (42.3 meses), con una hazard ratio (HR) ajustada de 0.69 (IC 0.52-0.90; $p=0.0034$). Sin embargo, al evaluar de forma independiente los resultados de CHOP-Rituximab y bendamustina-rituximab con los de ibrutinib-rituximab encontramos diferencias evidentes en la SLP a los 5 años según el esquema de inmuoquimioterapia elegida en cada centro: CHOP-Rituximab alcanzó una SLP a los 5 años del 19%, frente al 52% de los pacientes que recibieron ibrutinib en estos centros (HR 0.37: 0.22-0.62); bendamustina-rituximab alcanzó una SLP a los 5 años del 47% frente al 51% de los pacientes que recibieron ibrutinib en estos centros (HR 0.91: 0.66-1.25). A pesar de la limitación asociada a los estudios de subgrupos, los pacientes con Ki67 > 30% o morfología blastoide parecen obtener un menor beneficio en SLP con ibrutinib-rituximab, sugiriendo que podría ser un esquema inadecuado para estos pacientes. Sin embargo, en pacientes con mutación de TP53, ibrutinib-rituximab parece presentar mejores resultados (SLP mediana de 18.5 meses vs 8.9 meses de la inmuoquimioterapia).

La supervivencia global a los 5 años no fue superior de forma estadísticamente significativa entre los grupos de tratamiento (58% con ibrutinib-Rituximab vs 55% con inmuoquimioterapia).

En cuanto a la seguridad del tratamiento, durante el periodo de inducción y el mantenimiento, el 67% de los pacientes asignados a ibrutinib-rituximab y el 70% de los pacientes que recibieron inmuoquimioterapia sufrieron eventos adversos grado 3 o superior, siendo similar la mortalidad de causa cardíaca en ambos grupos (5%). Al igual que en otros ensayos clínicos que incluyeron un

inhibidor de BTK, rituximab y bendamustina (ECHO y SHINE) y reclutaron pacientes durante la pandemia de covid, la mortalidad de esta infección fue mayor en el grupo de pacientes del grupo experimental que en el de control, impactando en los resultados. Los autores afirman que los resultados de ibrutinib-rituximab en el ensayo ENRICH fueron similares a los de la rama bendamustina-rituximab-ibrutinib del ensayo SHINE una vez censurada la mortalidad por covid. La calidad de vida del tratamiento fue mejor durante la inducción con ibrutinib-rituximab que con la inmuoquimioterapia, aunque el score se igualó al finalizar el mantenimiento.

Podemos concluir que el tratamiento con ibrutinib-rituximab, un esquema libre de quimioterapia, tiene mejores resultados que CHOP-Rituximab seguido de mantenimiento, aunque son equivalentes a los obtenidos con bendamustina-rituximab y mantenimiento. Estos resultados previsiblemente serán más relevantes a medida que los tratamientos que involucran a los linfocitos T (CAR-T y anticuerpos biespecíficos) se administren en líneas más precoces para el linfoma de células del manto, al poder evitar el uso de bendamustina, que puede disminuir su eficacia (o incluso su uso, como ocurre en la terapia CAR-T). Sin embargo, es posible que el esquema bendamustina-rituximab (especialmente si está asociado a acalabrutinib, que mejora los resultados del esquema incluso en pacientes con factores de riesgo, según los resultados obtenidos en el ensayo ECHO⁷) se deba anteponer a ibrutinib-rituximab en pacientes con Ki67 > 30% y/o variante blastoide.

Referencias

1. Jerkeman M, Aurer I, Campo E, et al. *EHA-EU MCL network guidelines for diagnosis and treatment of mantle cell lymphoma*. Hemasphere. 2025 Oct 22;9(10):e70233.
2. Dreyling M, Doorduijn J, Giné E, et al. *Ibrutinib combined with immunochemotherapy with or without autologous stem-cell transplantation versus immunochemotherapy and autologous stem-cell*



transplantation in previously untreated patients with mantle cell lymphoma (TRIANGLE): a three-arm, randomised, open-label, phase 3 superiority trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network. Lancet. 2024 May 25;403(10441):2293-2306.

3. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, et al. *Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial.* Lancet. 2013 Apr 6;381(9873):1203-10.
4. Wang ML, Rule S, Martin P, et al. *Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma.* N Engl J Med. 2013 Aug 8;369(6):507-16.
5. Wang ML, Lee H, Chuang H, et al. *Ibrutinib in combination with rituximab in relapsed or refractory mantle cell lymphoma: a single-centre, open-label, phase 2 trial.* Lancet Oncol. 2016 Jan;17(1):48-56.
6. Lewis DJ, Jerkeman M, Sorrell Let al. *Ibrutinib and rituximab versus immunochemotherapy in patients with previously untreated mantle cell lymphoma (ENRICH): a randomised, open-label, phase 2/3 superiority trial.* Lancet. 2025 Oct 25;406(10514):1953-1968.
7. Wang M, Salek D, Belada D, et al. *Acalabrutinib Plus Bendamustine-Rituximab in Untreated Mantle Cell Lymphoma.* J Clin Oncol. 2025 Jul 10;43(20):2276-2284.

El autor declara haber recibido honorarios como ponente/consultor de Roche, Takeda, Janssen/J&J, Celgene/Bristol, Servier, Beigene, Kite/Gilead, AstraZeneca, Sanofi, Abbvie, Eusa Farma/Sobi, Amgen, Ideogen, Incyte, Novartis, Beigene y Lilly.



EPCORITAMAB POTENCIA R² EN LINFOMA FOLICULAR: ¿NUEVO ESTÁNDAR EN LA RECAÍDA?

María Sánchez de Castro.

Servicio de Hematología y Hemoterapia
Complejo Hospitalario de Jaén.

El linfoma folicular (LF) es una neoplasia indolente e incurable en la mayoría de los pacientes, caracterizada por recaídas sucesivas y remisiones cada vez más breves¹. En la primera recaída no existe un estándar terapéutico definido; las opciones incluyen inmuno/quimioterapia, trasplante autólogo o rituximab más lenalidomida (R²)^{1,2}. Sin embargo, los pacientes de alto riesgo, como los que tuvieron progresión de enfermedad dentro de los 24 meses tras la primera línea (POD24) presentan mal pronóstico³. La incorporación de anticuerpos biespecíficos anti-CD20xCD3 ha ampliado las opciones terapéuticas, y la combinación de epcoritamab con R² busca maximizar la profundidad y duración de las respuestas⁴⁻⁶.

Falchi *et al.* han presentado EPCORE NHL-2, un estudio fase 1b/2, multicéntrico y de un solo brazo que evalúa epcoritamab subcutáneo en combinación con R² en pacientes con LF en recaída o refractario (LF r/r), previamente tratados con al menos una línea que incluía anti-CD20. El tratamiento consistió en epcoritamab subcutáneo con escalado de dosis hasta 48 mg durante un máximo de 2 años, combinado con R² durante 12 ciclos. El objetivo primario fue la tasa de respuesta global (RG) según criterios de Lugano. Tras una mediana de seguimiento de aproximadamente 28 meses, la tasa de RG fue del 96%, con una respuesta completa (RC) del 88%. Las respuestas fueron profundas incluso en subgrupos de alto riesgo, con tasas de RC del 90% en pacientes primariamente refractarios y del 83% en aquellos pacientes POD24. A los dos años, el 82% mantenía la RC, con una supervivencia libre de progresión (SLP) del 76% y una supervivencia global (SG) del 90%. Además, el 86% alcanzó negatividad de enfermedad mínima residual (EMR). El perfil de seguridad fue manejable, destacando neutropenia, infecciones y síndrome de liberación de citocinas (SLC), mayoritariamente de bajo grado. Según los autores, epcoritamab más R² muestra una actividad



antitumoral elevada y sostenida, posicionándose como una opción altamente prometedora⁶.

Este estudio aporta evidencia contundente de que intensificar el tratamiento en LF r/r con un “tripleto” libre de quimioterapia puede traducirse en resultados sin precedentes. La combinación de epcoritamab con R² logró una RC muy por encima de la obtenida históricamente con R² solo (34% en el ensayo clínico *AUGMENT*)² e incluso superior a lo reportado con epcoritamab o mosunetuzumab en monoterapia (RC en torno a 60%)^{4,5}. De hecho, las tasas de respuesta rivalizan con las de la terapia CAR-T anti-CD19: en estudios de axicabtagén ciloleucel en LF refractario se observaron tasas de respuesta en torno al 94% y RC en torno al 79%.⁷ Aunque las comparaciones indirectas tienen limitaciones en la interpretación, estos datos sugieren que epcoritamab y R² podría acercarse a la eficacia curativa de CAR-T, pero con la ventaja de mayor disponibilidad y menor complejidad logística^{6,7}.

Un punto fuerte del estudio es su tamaño muestral considerable y seguimiento de más de 2 años, lo que permite valorar la durabilidad de las remisiones. Además, la actividad consistente en subgrupos tradicionalmente de mal pronóstico (POD24, refractarios) es especialmente alentadora. La alta negatividad de EMR refuerza la profundidad de respuesta alcanzada. Como limitación principal, al ser un ensayo de brazo único no podemos atribuir cuantitativamente cuánto aporta epcoritamab sobre R². Sin embargo, estos resultados junto con el ensayo fase 3 aleatorizado *EPCORE FL1* que reporta beneficio significativo del tripleto frente a R², respaldan el valor añadido de epcoritamab. Otra limitación es que más de la mitad de los pacientes tenían solo 1 línea previa y faltan datos específicos en recaídas más tardías o tras varias terapias, si bien parece que hay eficacia también en esos casos.⁶ En comparación con otros anticuerpos biespecíficos, epcoritamab es subcutáneo, lo que puede reducir el

riesgo de SLC grave y simplificar su administración ambulatoria^{4,5}.

Los hallazgos de Falchi *et al.* son altamente relevantes para la práctica clínica. En pacientes con LF r/r, un esquema de epcoritamab + R² podría convertirse en el tratamiento de elección dada su clara superioridad en eficacia frente a R² estándar. En España, epcoritamab está aprobado actualmente para linfoma B agresivo refractario. Una vez disponible en esta indicación, la implementación requerirá coordinación para el manejo del SLC (habitualmente leve, precisando monitorización especialmente durante las primeras dosis) y la profilaxis anti-infecciosa (dada la frecuencia de neutropenia e infecciones observada). A diferencia de la terapia CAR-T, este régimen no precisa derivación a centros terciarios ni recolección celular, por lo que podría administrarse en hospitales con experiencia en manejo de inmunoterapia, ampliando el acceso de pacientes a un tratamiento altamente eficaz. El coste combinado de este anticuerpo biespecífico con lenalidomida y rituximab será significativo, pero podría justificarse por la eficacia.⁶

Referencias

1. Ghione P, Palomba ML, Ghesquieres H, et al. *Treatment patterns and outcomes in relapsed refractory follicular lymphoma: results from the international SCHOLAR-5 study.* Haematologica. 2023 Mar 1;108(3):822-832.
2. Leonard JP, Trneny M, Izutsu K, et al. *AUGMENT: A Phase III Study of Lenalidomide Plus Rituximab Versus Placebo Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Indolent Lymphoma.* J Clin Oncol. 2019 May 10;37(14):1188-1199.
3. Casulo C, Byrtek M, Dawson KL, et al. *Early Relapse of Follicular Lymphoma After Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone Defines Patients at High Risk for Death: An Analysis From the National LymphoCare Study.* J Clin Oncol. 2015 Aug 10;33(23):2516-22.
4. Budde LE, Sehn LH, Matasar M, et al. *Safety and efficacy of mosunetuzumab, a bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory follicular*



lymphoma: a single-arm, multicentre, phase 2 study. Lancet Oncol. 2022 Aug;23(8):1055-1065.

5. Linton KM, Vitolo U, Jurczak W, et al. *Epcoritamab monotherapy in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma (EPCORE NHL-1): a phase 2 cohort of a single-arm, multicentre study.* Lancet Haematol. 2024 Aug;11(8):e593-e605.
6. Falchi L, Sureda A, Leppä S, et al. *Fixed-duration epcoritamab plus R2 drives favorable outcomes in relapsed or refractory follicular lymphoma.* Blood. 2025 Nov 27;146(22):2629-2640.
7. Jacobson CA, Chavez JC, Sehgal AR, et al. *Axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5): a single-arm, multicentre, phase 2 trial.* Lancet Oncol. 2022 Jan;23(1):91-103.

El autor declara haber recibido honorarios por conferencias y actividades de consultoría de AbbVie, BeOne, Roche, Incyte, Gilead y Johnson & Johnson, así como apoyo para desplazamientos y asistencia a congresos científicos por parte de estas compañías. No existen otros conflictos de interés relevantes para el contenido de este comentario.



LA EMR NEGATIVA COMO OBJETIVO TERAPÉUTICO EN LA LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA ¿ES EL FUTURO?

Margarita Fernández de la Mata.

Hospital Universitario Reina Sofía.
Córdoba

El tratamiento de la leucemia linfática crónica (LLC) con inmunoterapia con fludarabina, ciclofosfamida y rituximab (FCR) puede conseguir en algunos pacientes enfermedad mínima residual negativa (EMR) negativa¹. Las terapias continuas con inhibidores de la tirosin-quinasa de Bruton (iBTK) consiguen en la mayoría de los pacientes respuestas parciales, pero porcentajes muy bajos de EMR negativa²⁻⁵. Las terapias finitas basadas en

venetoclax han mejorado estos resultados de EMR negativa, pero sigue habiendo muchos pacientes que no la alcanzan y además el seguimiento tras la parada del tratamiento evidencia positividad progresiva de la misma^{6,7}. Parece lógico pensar que, si administramos tratamientos cuya duración esté guiada por los resultados de la EMR, podremos incrementar el porcentaje de pacientes que alcanzan EMR negativa y por tanto mejorar la supervivencia.

El estudio FLAIR es un ensayo fase 3 abierto y aleatorizado (1:1:1) con 3 brazos: ibrutinib + venetoclax (I+V), ibrutinib en monoterapia (I) y FCR. Incluye 786 pacientes adultos diagnosticados de LLC o linfoma linfocítico con criterios de tratamiento, *fit* para recibir FCR, sin del(17p) y sin cardiopatía grave⁸. Los pacientes tratados con FCR recibieron 6 ciclos administrados cada 28 días. Los tratados con I recibieron 420 mg/día vía oral y los tratados con I+V, 8 semanas de ibrutinib en monoterapia asociando después venetoclax, con una escalada de dosis de 5 semanas hasta 400 mg/día. En estos dos brazos, el tratamiento se mantuvo durante un máximo de 6 años salvo toxicidad inaceptable, progresión o que se alcanzara la EMR negativa, en cuyo caso el paciente mantenía el tratamiento durante el doble del tiempo transcurrido desde el inicio hasta conseguirla (es decir, si alcanzaba la EMR negativa a los 2 años se suspendía el tratamiento a los 4 años).

El estudio tiene dos objetivos primarios: comparar la EMR negativa en médula ósea a los 2 años de I+V frente a I (demuestra superioridad de I+V: 66.2% versus 0%; $p < 0.001$) y comparar la supervivencia libre de progresión (SLP) de I+V frente a FCR (demuestra superioridad de I+V: 93.9% versus 58.1% estimada a 5 años; $p < 0.001$). Tiene también un objetivo secundario jerarquizado que es comparar la SLP de I+V frente a I (demuestra superioridad de I+V: 93.9% versus 79% estimada a 5 años; $p < 0.001$). Los pacientes IGHV no mutados tuvieron mejor SLP con I+V que con ibrutinib y con FCR. Sin embargo, en los pacientes mutados los resultados de SLP entre I+V e I fueron similares, aunque mejores que FCR. Se observó una tendencia a resultados similares en cuanto a supervivencia global (SG). Los eventos adversos grado 3 más frecuentes fueron la



neutropenia y las infecciones. La fibrilación auricular y la hipertensión fueron similares en los brazos de I+V y de I, y superiores a FCR.

En este estudio los resultados de EMR negativa son superiores a los de otros ensayos de terapias finitas (tanto de I+V^{6,7} como de venetoclax + obinutuzumab⁹), lo cual sugiere que una terapia fija para todos los pacientes puede no ser suficiente para conseguir la mejor respuesta en todos los casos.

Emplear la determinación seriada de la EMR en el curso del tratamiento manteniéndolo en caso de ser positiva o suspendiéndolo tras un periodo de tiempo prefijado desde su negativización, puede ser una modelo que permita mejorar los resultados de eficacia de las terapias finitas ya que alcanzar la EMR negativa se asocia a una mayor SLP. Hay algunos otros ensayos clínicos como la cohorte guiada por EMR del ensayo CAPTIVATE¹⁰ que también abundan en esta hipótesis. El problema es que actualmente no existe un modelo de tratamiento guiado por EMR que haya dado evidencias suficientes para poderlo aplicar y actualmente solo tenemos autorizadas las terapias de duración fija y las terapias continuas. Por otra parte, el empleo de la EMR como guía para determinar la duración del tratamiento, requiere de una estandarización en cuanto a resultados, técnica empleada, lugar de obtención de la muestra, etc, que aún no tenemos.

El subgrupo de pacientes IGHV no mutados alcanzó mayor porcentaje de EMR negativa y tiene mejor SLP y SG que los mutados, en los cuales los resultados son similares a los de la terapia de duración fija, lo cual podría sugerir que el grupo que más se podría beneficiar de esta aproximación son los IGHV no mutados, aunque es preciso un mayor seguimiento para ver si los resultados de los pacientes IGHV mutados se mantienen, dada la cinética más lenta de la recaída en este subgrupo.

En cuanto a la SLP el estudio muestra superioridad de la terapia con I+V guiada por EMR frente a I y también frente a FCR, y también superioridad en SLP de I frente a FCR (aunque esto ya fue demostrado previamente por el estudio ECOG-1912^{2,3}), y sugiere

beneficio también en SG, aunque recalca la necesidad de un estudio prospectivo comparativo entre terapia finita con I+V y terapia continua con iBTK para establecer la superioridad de dicha terapia. No queda muy claro si el beneficio obtenido en SLP y SG en los pacientes que alcanzan EMR negativa viene derivado del hecho de alcanzarla o de la duración más prolongada del tratamiento en sí misma. Se necesita mayor seguimiento para aclarar esto.

La toxicidad general es similar a la de otros estudios, siendo los mayores eventos adversos la neutropenia y las infecciones. En cuanto a los eventos cardiovasculares se observa una mayor incidencia de HTA y de FA en el brazo de I+V que la observada en ensayos con terapia finita con esta combinación, en probable relación con la mayor exposición al fármaco, aunque sin incremento de la incidencia de muerte súbita, pero también es importante recordar que la población del estudio es relativamente joven y recibió un manejo muy cuidadoso de la HTA y de los factores de riesgo cardiovascular, lo cual claramente puede influir en este hecho.

Este estudio nos corrobora la superioridad de las terapias dirigidas frente a la inmunoterapia con FCR. Ya teníamos evidencia de la superioridad de I en monoterapia hasta progresión frente a FCR en el ensayo ECOG-1912^{2,3}, pero no había datos comparativos entre I+V y FCR. El problema es que este ensayo no utiliza la terapia de duración fija con I+V que tenemos aprobada y financiada, sino la terapia guiada por EMR, por lo que la evidencia no es del todo sólida en este sentido. Por otra parte, nos demuestra la superioridad en cuanto a alcanzar EMR negativa de la terapia con I+V sobre I (lo cual es bastante sencillo dado que la monoterapia con I sabemos que alcanza solo respuestas parciales y un bajo porcentaje de EMR negativa).

Lo realmente interesante del estudio es la sugerencia de que realizando una terapia guiada por EMR los resultados de eficacia se pueden mejorar significativamente sin un incremento en la toxicidad, al menos en poblaciones de pacientes seleccionadas, pero esto, a día de hoy no tiene ninguna aplicabilidad clínica en el manejo real de



nuestros pacientes, y deberemos esperar a acumular una mayor cantidad de evidencias en este sentido que nos permitan establecer un protocolo de tratamiento guiado por EMR. Además, como ya he comentado antes, para llegar a esto sería necesario estandarizar los procedimientos de determinación de EMR y tratar de hacerlos accesibles a todos los centros antes de poder implementar terapias guiadas por estos resultados. Así que a día de hoy nuestra práctica clínica no debe cambiar en relación con el empleo de la EMR en la toma de decisiones terapéuticas en la LLC, aunque esperemos que, en un futuro no muy lejano, sí podamos utilizarla.

Los resultados del estudio FLAIR nos indican que hay mucho camino aún por recorrer y que la EMR muy probablemente se posicionará en un futuro como una herramienta muy útil en el seguimiento terapéutico, contribuyendo a conseguir una medicina más personalizada para los pacientes con LLC.

Referencias

1. Eichhorst B, Fink AM, et al. *First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial.* Lancet Oncol. 2016 Jul;17(7):928-942.
2. Shanafelt TD, Wang XV, Hanson CA, et al. *Long-term outcomes for ibrutinib-rituximab and chemoimmunotherapy in CLL: updated results of the E1912 trial.* Blood. 2022 Jul 14;140(2):112-120.
3. Shanafelt TD, Wang XV, Kay NE, et al. *Ibrutinib-Rituximab or Chemoimmunotherapy for Chronic Lymphocytic Leukemia.* N Engl J Med. 2019 Aug 1;381(5):432-443.
4. Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, et al. *Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL.* N Engl J Med. 2018 Dec 27;379(26):2517-2528.
5. Barr PM, Owen C, Robak T, et al. *Up to 8-year follow-up from RESONATE-2: first-line ibrutinib treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia.* Blood Adv. 2022 Jun 14;6(11):3440-3450
6. Kater AP, Owen C, Moreno C, et al. *Fixed-Duration Ibrutinib-Venetoclax in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia and Comorbidities.* NEJM Evid. 2022 Jul;1(7):EVIDoa2200006.
7. Tam CS, Allan JN, Siddiqi T, et al. *Fixed-duration ibrutinib plus venetoclax for first-line treatment of CLL: primary analysis of the CAPTIVATE FD cohort.* Blood. 2022 Jun 2;139(22):3278-3289.
8. Munir T, Girvan S, Cairns DA, et al. *Measurable Residual Disease-Guided Therapy for Chronic Lymphocytic Leukemia.* N Engl J Med. 2025 Sep 25;393(12):1177-1190.
9. Al-Sawaf O, Robrecht S, Zhang C, et al. *Venetoclax-obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukemia: 6-year results of the randomized phase 3 CLL14 study.* Blood. 2024 Oct 31;144(18):1924-1935.
10. Wierda WG, Allan JN, Siddiqi T, et al. *Ibrutinib Plus Venetoclax for First-Line Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia: Primary Analysis Results From the Minimal Residual Disease Cohort of the Randomized Phase II CAPTIVATE Study.* J Clin Oncol. 2021 Dec 1;39(34):3853-3865.

El autor declara haber recibido honorarios por conferencias de Johnson & Johnson, y Abbvie y ha participado como investigador en estudios patrocinados por Johnson & Johnson y Abbvie. No existen otros conflictos de interés relevantes para el contenido de este comentario.



Perspectivas clínicas breves

Eduardo Ríos Herranz

Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital Universitario Virgen de Valme
Sevilla

Pirtobrutinib ofrece seguridad cardiovascular en LLC

Los resultados preliminares del ensayo BRUIN-314 con pirtobrutinib frente a ibrutinib en leucemia linfática crónica en un conjunto de pacientes no expuestos a inhibidores de la tirosina quinasa de Bruton (incluidos tanto tratados como no tratados)



muestran no inferioridad en respuestas globales de pirtobrutinib. La supervivencia libre de progresión podría favorecer a éste, sobre todo en la población de no tratados, aunque no fue el objetivo primario del estudio. La neutropenia fue más frecuente con pirtobrutinib, pero no se tradujo en mayor riesgo de infección. La tasa de fibrilación auricular con pirtobrutinib fue solo 2.4% (13.5% con ibrutinib) y de hipertensión arterial, 10.6% (15.1% con ibrutinib) y las tasas de sangrados no difirieron entre los 2 fármacos, lo que refleja el favorable perfil de seguridad cardiovascular de pirtobrutinib. La necesidad de reducir dosis fue más frecuente con ibrutinib, pero no hubo diferencias entre tasa de discontinuación ni muertes tóxicas en uno y otro brazo.

Woyach JA, Qiu L, Grosicki S, et al. J Clin Oncol. 2025 Dec 7;JCO2502477. Epub ahead of print.

RCHOP no es de elección en linfoma mediastínico primario

El ensayo IELSG-37 fue un estudio controlado que demostró que la radioterapia no aporta beneficio en pacientes con linfoma mediastínico primario en respuesta metabólica completa (Deauville score 1-3) independientemente del esquema de quimioterapia (elegido a criterio de cada investigador). Un subanálisis *post hoc* ha mostrado que el esquema RCHOP21 se asoció con una menor reducción tumoral, mayor tasa de pacientes con Deauville score 5 y mayor necesidad de precisar más tratamiento adicional, de manera que, según sus autores, RCHOP no es de elección en este tipo de linfoma. Recalcan además que el subgrupo con respuesta Deauville score 4 tiene una alta tasa de supervivencia, similar a los pacientes en respuesta metabólica completa, lo que sugiere alta tasa de falsos positivos al PET.

Zucca E, Ceriani L, Ciccone G, et al. Blood. 2025 Dec 4;146(23):2758-2764.

Camidanlumab tesirina no es seguro en Hodgkin clásico muy pretratado

Camidanlumab tesirina, un anticuerpo conjugado contra CD25 cuya carga tóxica (*payload*) es pirrolo-benzodiazepina, ha sido evaluado en pauta indefinida en el estudio de fase 2 ADCT-301-201 en una población de pacientes con linfoma de Hodgkin muy tratados (mediana de 6 líneas de tratamiento), expuestos a brentuximab vedotina y anti-PD-1 y mayoritariamente refractarios a última línea. Aunque las tasas de respuesta fueron relevantes (70% globales y 33% completas) para esta población tan pretratada, la toxicidad se ha considerado limitante y ha llevado a la suspensión del desarrollo de este fármaco. La toxicidad más preocupante fue la cutánea y sobre todo neurológica inmunomediada, incluido fenómeno de Guillain-Barré. El análisis de biomarcadores concluyó que la respuesta no estaba relacionada con la expresión histológica de CD25 en el tumor, pero posiblemente sí con los niveles séricos de CD25 soluble (niveles basales más altos se asociaron con menor probabilidad de respuesta).

Herrera AF, Ansell SM, Zinzani PL, et al. Blood Adv. 2025 Dec 9;9(23):6205-6217.

Cinco años de POLARIX: ¿avance real o necesidad de ajuste fino?

Se ha publicado la actualización a 5 años del estudio POLARIX que comparó Pola-R-CHP (donde se sustituye vincristina por polatuzumab vedotina) frente a RCHOP en primera línea en pacientes con linfoma B de células grandes de riesgo intermedio o alto. Se sostiene el significativo beneficio ya conocido en supervivencia libre de progresión del brazo experimental (65 vs. 59% a 5 años), sin diferencias en supervivencia global (SG). El mensaje práctico es que la ventaja de Pola-R-CHP parece depender más de reducir recaídas que de aumentar respuestas iniciales puesto que las tasas de respuesta no son diferentes en uno y otro brazo. Los pacientes tratados con Pola-R-CHP requirieron



menos terapias subsiguientes en comparación con los del brazo RCHOP. El mayor beneficio de Pola-R-CHP fue en aquellos casos sin enfermedad voluminosa y, sobre todo, en los pacientes con subtipo ABC definido por perfil de expresión génica, donde incluso se observa también beneficio en SG. En un análisis exploratorio se han identificado menos neoplasias secundarias y menos muertes relacionadas con linfoma en el grupo de polatuzumab.

Morschhauser F, Salles G, Sehn LH, et al. J Clin Oncol. 2025 Dec 10;43(35):3698-3705

Rescate con inhibidores de PD-1 tras fracaso a CAR-T en el linfoma B mediastínico primario

Un análisis del registro francés DESCAR-T en pacientes con linfoma B mediastínico primario (LBMP) que fallan a CAR-T anti-CD19 ha reflejado que la progresión es muy precoz, mayoritariamente en los primeros 3 meses (y ningún caso más allá de 6 meses). El pronóstico global sigue siendo desfavorable: mediana de supervivencia global en torno a 12 meses y casi 1 de cada 5 enfermos fallece antes de poder recibir una nueva línea de tratamiento. La eficacia más consistente se observó con los inhibidores de PD-1 (iPD-1) ya que 7 de 11 lograron respuesta completa (RC) y, en esta serie, quienes alcanzaron RC con iPD-1 permanecieron vivos y sin progresión a 2 años. En comparación con esquemas sin PD-1, la supervivencia libre de progresión al año fue claramente inferior (64% vs 18%). Otro mensaje práctico adicional: conviene rebiopsiar siempre, ya que, en 12 biopsias a la recaída, 3 mostraron histologías distintas a LBMP.

Galtier J, Sesques P, Dupont V, et al. Hemasphere. 2025 Dec 8;9(12):e70263.

¿Arruinan los corticoides la biopsia en LDCBG? Un registro sugiere que no

Se ha asumido siempre que el uso de corticoesteroides previos a la biopsia diagnóstica en el linfoma difuso de células grandes podría reducir la precisión diagnóstica debido a la inducción de citolisis y apoptosis de las células malignas. En un estudio retrospectivo unicéntrico se ha evaluado el rendimiento diagnóstico en pacientes con este tipo de linfoma y no hubo diferencias significativas entre el grupo con esteroides y el grupo sin ellos (incluso con administración a dosis altas y de forma prolongada). La técnica de biopsia fue el factor más determinante para el éxito diagnóstico. En comparación con las biopsias excisionales o incisionales, las de aguja gruesa fueron un 12% menos probables de ser diagnósticas y las de aspiración con aguja fina, un 69% menos probables. Sin embargo, hay que resaltar que en este registro no se incluyeron casos de linfoma mediastínico ni cerebral primario. Como sesgo, en este registro están excluidos obviamente aquellos pacientes que podrían haber tenido linfoma pero nunca fueron diagnosticados (y pudiera haber sido por efecto de los esteroides) y que el escaso tamaño de la muestra del grupo con esteroides podría ser insuficiente para detectar diferencias sutiles, por lo que para aceptar estas conclusiones son necesarios estudios de confirmación de otros centros.

Madireddy S, Pou S, Mandi K, et al. JAMA Netw Open. 2025 Dec 1;8(12):e2548617.

El autor declara haber recibido honorarios por conferencias o financiación para congresos de Abbvie, AstraZeneca, Johnson&Johnson, Takeda y Lilly, y consultorías por Abbvie, AstraZeneca, Johnson&Johnson y Takeda.





Instrucciones para autores invitados

Naturaleza de las colaboraciones

Claves Hematológicas invita a expertos en diferentes áreas de la Hematología a elaborar **Comentarios de Experto** sobre estudios recientes considerados de especial relevancia clínica. Las colaboraciones se realizan **únicamente por invitación**, sin remuneración, y con espíritu de servicio a la comunidad hematológica andaluza.

Las aportaciones deben centrarse en:

- análisis crítico del estudio
- interpretación clínica razonada
- lectura práctica aplicable a la vida real
- valoración equilibrada de sus limitaciones
- comparación con la evidencia existente cuando sea pertinente

Declaración de conflictos de interés

Dado el carácter altruista y no financiado del boletín, se solicita una declaración breve del autor indicando si existen o no conflictos de interés relacionados con el contenido comentado.

Revisión editorial

Todos los textos serán revisados por el editor y al menos un revisor científico del comité asesor.

El objetivo de la revisión es garantizar la precisión conceptual, claridad, neutralidad interpretativa, y adecuación al estilo del boletín. Las sugerencias editoriales se enviarán al autor antes de la publicación.

Derechos y usos del contenido

Al participar, el autor acepta que el texto pueda publicarse en formato digital dentro de *Claves Hematológicas*, difundirse a través de los canales informativos de la AAHH y GRANEL, y conservarse en archivo digital permanente para consulta profesional.

Agradecimiento

Claves Hematológicas reconoce públicamente el trabajo altruista de sus colaboradores y su contribución al avance de la Hematología en Andalucía.

