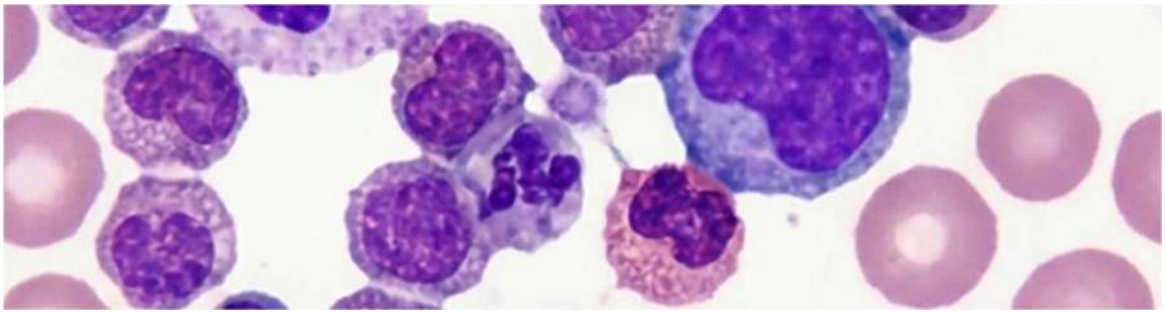




CLAVES HEMATOLÓGICAS

Boletín Andaluz de Perspectivas
en Hematología



Número 2. Año 1
Abril, 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.

Las opiniones expresadas en cada comentario son propias de quien las escribe y no reflejan necesariamente la postura o posición ni de la AAHH ni del grupo GRANEL.



Sumario

Tabla de contenido

La razón de ser del Boletín	2
¿TENDRÁ PIROBRUTINIB PAPEL COMO TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA EN LA LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA EN UN FUTURO CERCANO?	4
CAR-T Y ANTICUERPOS BIESPECÍFICOS. ¿CUÁL ES LA SECUENCIA ÓPTIMA DE USO EN LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES B EN RECAÍDA/REFRACTARIEDAD?	6
NUEVOS HORIZONTES TERAPÉUTICOS EN EL LINFOMA B DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES EN RECAÍDA O REFRACTARIEDAD NO CANDIDATO A TRASPLANTE: MOSUNETUZUMAB MÁS POLATUZUMAB VEDOTINA, UN NUEVO PARADIGMA TERAPÉUTICO LIBRE DE QUIMIOTERAPIA.....	7
EPCORITAMAB + R2 COMO POSIBLE ESTÁNDAR DE TRATAMIENTO DE 2º LÍNEA EN LINFOMA FOLICULAR	10
TRATAMIENTO DE DURACIÓN FIJA EN LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA: ¿NUEVO ESTÁNDAR O UNA ALTERNATIVA SELECTIVA?	12
PIROBRUTINIB EN LINFOMA FOLICULAR EN RECAÍDA ¿NUEVA OPCIÓN TERAPÉUTICA?	14
Perspectivas clínicas breves	16
Créditos editoriales	20
Instrucciones para autores invitados	21



¿TENDRÁ PIRTOBUTINIB PAPEL COMO TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA EN LA LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA EN UN FUTURO CERCANO?

Lucía Mezquita Romero

Hospital Universitario Virgen del Rocío
Sevilla.

La leucemia linfocítica crónica (LLC) es la leucemia más frecuente en adultos occidentales¹. Hasta hace unos años, la inmunoterapia Fludarabina-Ciclofosfamida-Rituximab (o como alternativa Rituximab-Bendamustina en pacientes mayores o con comorbilidades) constituía el tratamiento estándar en primera línea. Sin embargo, en los últimos años las terapias dirigidas emergentes (los inhibidores de BTK covalentes y el inhibidor de BCL2, Venetoclax) han demostrado superioridad frente a la inmunoterapia en múltiples ensayos como CLL-13², ECOG-E1912³, AMPLIFY⁴ o SEQUOIA⁵, desplazándola como opción preferente. Pirtobrutinib, un inhibidor no covalente de BTK, ha mostrado eficacia en pacientes previamente tratados con inhibidores covalentes⁶, pero no se había estudiado hasta ahora su papel en primera línea frente a inmunoterapia. BRUIN CLL-313 aborda esta incertidumbre en un momento en que se buscan alternativas con mejor perfil de toxicidad que los inhibidores covalentes, particularmente en toxicidad cardiovascular.

BRUIN CLL-313 es un ensayo fase III, aleatorizado, abierto y multicéntrico que comparó Pirtobrutinib en monoterapia continua versus Bendamustina más Rituximab (BendaR) en pacientes con LLC y linfoma linfocítico difuso de células pequeñas (SLL) no tratados previamente sin del(17p). Se aleatorizaron 282 pacientes (1:1) estratificados por estado mutacional de IGHV y estadio de Rai. La población incluía pacientes mayores o con comorbilidades, con mediana de edad de 68-70 años. El objetivo primario fue la supervivencia libre de progresión (SLP) evaluada por comité independiente. Los objetivos

secundarios incluyeron SLP evaluada por investigador, supervivencia global (SG), tasa de respuestas globales (TRG) y perfil de seguridad.

Los resultados mostraron superioridad significativa de Pirtobrutinib sobre BendaR. El HR para SLP fue 0.199 (IC 95%: 0.107-0.367; $p < 0.0001$), con tasas de SLP a 24 meses de 93.4% en el brazo de Pirtobrutinib versus 70.7% en el brazo BendaR. La SLP evaluada por investigador confirmó estos hallazgos (HR=0.186). El análisis de SG también fue favorable para Pirtobrutinib (HR=0.257, IC95%: 0.070-0.934) de forma estadísticamente significativa ($p=0.0261$) a pesar de una tasa de cruce del 52.9%. En cuanto a la seguridad, Pirtobrutinib demostró un perfil más favorable: eventos adversos grado ≥ 3 ocurrieron en un 40.0% versus a un 67.4% de pacientes tratados con BendaR; reducciones de dosis por toxicidad en 3.6% versus 31.1% y discontinuación por eventos adversos en 4.3% versus 15.2% respectivamente. La fibrilación auricular y la hipertensión arterial fueron efectos secundarios poco frecuentes en ambas ramas.

BRUIN CLL-313 es por tanto el primer ensayo fase III que compara un inhibidor no covalente de BTK con inmunoterapia en primera línea de LLC/SLL y demuestra que Pirtobrutinib no solo es superior a BendaR en eficacia (reducción del 80% en riesgo de progresión), sino que presenta un perfil de seguridad significativamente mejor, con menos toxicidad hematológica y menor necesidad de ajustes de dosis.

Los resultados son consistentes con estudios previos que demostraron superioridad de inhibidores de BTK sobre inmunoterapia (E1912, ALLIANCE, SEQUOIA). Sin embargo, BRUIN CLL-313 aporta datos específicos sobre un inhibidor no covalente, que teóricamente ofrece ventajas en toxicidad cardiovascular comparado con inhibidores covalentes. Además, la población del estudio es representativa de la práctica clínica real, incluyendo pacientes mayores y con comorbilidades, y está



estratificado por factores pronósticos relevantes (IGHV y estadio Rai).

Una de las mayores limitaciones de este estudio es que no se incluyeron pacientes con del(17p), limitando la generalización a este subgrupo de alto riesgo. Además, la mediana de seguimiento (32 meses) es relativamente corta para valorar resultados a largo plazo. Quizás la mayor limitación, al menos en nuestro medio, es que la comparativa de Pirtobrutinib en este estudio se realiza con BendaR, pero las guías actuales, como la de GELLC 2024¹ o NCCN 2025⁷, posicionan como 1ª opción de tratamiento a inhibidores covalentes de BTK de segunda generación o combinaciones con Venetoclax, dejando la opción de BendaR únicamente como una opción alternativa para pacientes mayores que no puedan recibir por sus comorbilidades las opciones preferidas.

El estudio BRUIN CLL-314 mostró no inferioridad de Pirtobrutinib versus Ibrutinib con mejor perfil cardiovascular, pero no hay estudios comparativos entre Pirtobrutinib y Acalabrutinib o Zanubrutinib y está más que demostrado que Ibrutinib tiene un perfil de seguridad, sobre todo cardiovascular, desfavorable frente a los inhibidores de segunda generación, lo que ha llevado que en estas mismas guías se posicione por delante a los inhibidores de segunda generación.

Pirtobrutinib actualmente es una opción de tratamiento que ha demostrado eficacia en pacientes previamente tratados con 2 líneas previas incluyendo un inhibidor covalente de BTK y un inhibidor de BCL2. Por lo tanto, para poder posicionar a Pirtobrutinib como una opción de tratamiento de primera línea de la LLC, es fundamental que se desarrollen estudios que comparen directamente a éste con los inhibidores covalentes de segunda generación y las combinaciones con Venetoclax, tanto en eficacia como en toxicidad. En mi opinión, creo que para ello Pirtobrutinib debe ser suficientemente superior a los

inhibidores covalentes de BTK o combinaciones de Venetoclax fundamentalmente en SLP, tiempo hasta el siguiente tratamiento y toxicidad, ya que actualmente es una opción valiosa para pacientes que hayan fracasado a terapias continuas con inhibidores covalentes, al menos hasta que terapias aún en ensayos clínicos como los degradadores de BTK, CART o anticuerpos biespecíficos sean opciones en líneas posteriores de tratamiento para esta patología.

Referencias:

1. Medina Á, Muntañola A, Crespo M, et al. *Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma from Chronic Lymphocytic Leukemia Spanish Group (GELLC)*. Med Clin (Barc). 2025 Mar 28;164(6):305-305.e17.
2. Fürstenau M, Kater AP, Robrecht S, et al. *First-line venetoclax combinations versus chemoimmunotherapy in fit patients with chronic lymphocytic leukaemia (GAIA/CLL13): 4-year follow-up from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial*. Lancet Oncol. 2024 Jun;25(6):744-759.
3. 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.
4. Brown JR, Seymour JF, Jurczak W, et al. *Fixed-Duration Acalabrutinib Combinations in Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia*. N Engl J Med. 2025 Feb 20;392(8):748-762.
5. Tam C, Munir T, Robak T, et al. *Sustained efficacy of zanubrutinib (zanu) vs bendamustine + rituximab (BR) in treatment (tx)-naive chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (TN SLL/CLL) and continued favorable survival in non-randomized patients (pts) with del(17p): 6-year follow-up in the phase 3 SEQUOIA study*. Blood. 2025. 146 Supplement 1: 2129.
6. Mato AR, Woyach JA, Brown JR, et al. *Pirtobrutinib after a Covalent BTK Inhibitor in Chronic Lymphocytic Leukemia*. N Engl J Med. 2023 Jul 6;389(1):33-44.
7. National Comprehensive Cancer Network. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. Version 1.2026* [Internet].



Plymouth Meeting (PA): National Comprehensive Cancer Network.

El autor declara haber recibido honorarios como ponente/consultor de BeOne, Abbvie y Janssen/Johnson & Johnson. No existen otros conflictos de interés relevantes para el contenido de este comentario.



CAR-T Y ANTICUERPOS BIESPECÍFICOS. ¿CUÁL ES LA SECUENCIA ÓPTIMA DE USO EN LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES B EN RECAÍDA/REFRACTARIEDAD?

Francisco José Cabrera Ruiz

Hospital Regional Universitario
Málaga

El linfoma difuso de células grandes B (LDCGB) en recaída o refractariedad (R/R) sigue siendo un reto terapéutico importante ya que sabemos que entre un 30-40% de los pacientes no alcanzarán la curación tras la primera línea de tratamiento¹. Actualmente el manejo de este tipo de pacientes ha cambiado radicalmente con la incorporación de la terapia CAR-T (anti-CD19) y de los anticuerpos biespecíficos (AcBi) CD20 x CD3. La eficacia demostrada de ambas estrategias nos hace plantearnos cual sería la secuencia óptima de uso de estos tratamientos. A día de hoy, en España, la terapia CAR-T puede utilizarse desde segunda línea (en refractarios o recaídas menores a un año tras el primer tratamiento) y los AcBi desde tercera línea, pero esto obedece a criterios regulatorios y de financiación más que a una evidencia comparativa real. Además, también existe una teoría no demostrada, pero biológicamente comprensible, que planteaba que el uso previo de AcBi, mediante la activación sostenida de linfocitos T, podía derivar en un agotamiento funcional de los mismos, una modificación del microambiente tumoral y la selección de clonas tumorales más resistentes dificultando tanto la producción como la actividad de un futuro CAR-T^{2,3}.

Sorin M. et al⁴ han publicado una revisión sistemática y metaanálisis que incluye a 2122 pacientes con LDCGB R/R de 15 ensayos clínicos y 15 estudios retrospectivos, realizando una comparación indirecta entre pacientes expuestos a diferentes secuencias terapéuticas. El objetivo principal fue evaluar la tasa de respuesta completa (RC) según el orden del tratamiento. De forma resumida, la administración de CAR-T después de AcBi se asoció con una tasa de RC del 53.7%, frente al 29.4% en pacientes que recibieron AcBi tras CAR-T ($p=0,0008$), mostrando también una mayor tasa de respuestas globales (RRG), 85.1% vs 46.8%). Por otro lado, también se comparó el uso de AcBi previo a CAR-T, como terapia puente o como línea independiente, con mejores resultados usado como puente (RC 63.6% vs 43.1% respectivamente). Además, los AcBi en combinación con otras estrategias (generalmente con quimioterapia) tras CAR-T mostraron mayores tasas de RC (46.4%) que en monoterapia (29.4%). Un análisis comparativo indirecto sugirió que CAR-T tras AcBi podría ser más eficaz que CAR-T sin exposición previa (RR aproximado de 1.62).

En términos de seguridad, no hubo hallazgos relevantes describiendo una incidencia de síndrome de liberación de citoquinas y neurotoxicidad similar a lo publicado para ambos tratamientos, aunque con heterogeneidad significativa entre estudios.

Lo resultados de este metaanálisis aportan una hipótesis interesante sobre el uso de la inmunoterapia en LDCGB R/R ya que, sabiendo que ambas estrategias son eficaces, quizás la secuencia de uso podría influir en sus resultados. También sugiere que la administración previa de AcBi no parece influir negativamente en el uso posterior de CAR-T e, incluso, plantea que podría potenciar su efecto. Sin embargo, existe una limitación metodológica que nos impide sacar conclusiones precipitadas. Se trata de comparaciones indirectas entre estudios heterogéneos con diferencias en líneas previas, carga tumoral, estado funcional y tipo de producto CAR-T. Además, es probable que pueda existir cierto sesgo de selección ya que los pacientes que acceden a CAR-T tras AcBi podrían representar una población biológicamente más favorable o con mejor control inicial de la



enfermedad. Por tanto, todo esto nos impide extraer conclusiones definitivas sobre causalidad.

Los datos obtenidos podrían servir como punto de partida para la configuración de ensayos clínicos prospectivos aleatorizados que exploren la secuencia óptima de administración de tratamiento. En la práctica clínica habitual, el posible uso de AcBi como puente o línea previa a CART, sin comprometer su beneficio posterior, podría aportar una ventaja llamativa, sobre todo en pacientes en progresión con una enfermedad agresiva en los que el tiempo de espera necesario hasta la administración de la terapia CAR-T supone un gran reto terapéutico con las estrategias actuales. En otras hemopatías primarias, como el mieloma múltiple, ya se está utilizando AcBi como terapia puente a CAR-T con altas ratios de respuesta, comparados con otros tratamientos, asociándose a una importante reducción de la carga tumoral y a indicios de una expansión favorable del CAR-T posterior⁵.

Los resultados del metaanálisis derivan en una pregunta muy interesante en la era actual, planteando si la secuencia utilizada (primero terapia CAR-T, posteriormente AcBi) realmente es la más óptima en términos de eficacia e intenta rechazar esa teoría, no contrastada pero ampliamente difundida, que planteaba que el uso de AcBi previo a CAR-T podía comprometer la actividad posterior del mismo. Obviamente, estos datos no implican un cambio en la práctica clínica habitual a día de hoy pero sí que pueden favorecer el desarrollo de ensayos clínicos que estudien esta hipótesis.

Referencias

1. Fabbri N, Mussetti A & Sureda A. *Second-line treatment of diffuse large B-cell lymphoma: evolution of options. Semin Hematol.* 2023 Nov;60(5):305-312.
2. Philipp N, Kazerani M, Nicholls A, et al. *T-cell exhaustion induced by continuous bispecific molecule exposure is ameliorated by treatment-free intervals. Blood.* 2022 Sep 8;140(10):1104-1118.
3. Crochet G & Houot R. *Chimeric antigen receptor T-cell therapy remains effective after exposure to bispecific antibodies. Comment to "Sequencing of cellular therapy and bispecific antibodies for the management of diffuse large B-cell lymphoma". Haematologica.* 2025 Mar 1;110(3):808.
4. Sorin M, Okde R, Goulet M, et al. *Chimeric antigen receptor T-cell therapy and bispecific antibody sequence for large B-cell lymphoma: a systematic review and meta-analysis. Lancet Haematol.* 2026 Feb;13(2):e86-e97.
5. Fandrei D, Seiffert S, Rade M, et al. *Bispecific Antibodies as Bridging to BCMA CAR-T Cell Therapy for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. Blood Cancer Discov.* 2025 Jan 8;6(1):38-54.

El autor declara haber recibido honorarios por conferencias de Johnson and Johnson, Astrazeneca, Takeda, Abbvie, Kite (Gilead) y Roche. No existen otros conflictos de interés relevantes para el contenido de este comentario.



NUEVOS HORIZONTES TERAPÉUTICOS EN EL LINFOMA B DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES EN RECAÍDA O REFRACTARIEDAD NO CANDIDATO A TRASPLANTE: MOSUNETUZUMAB MÁS POLATUZUMAB VEDOTINA, UN NUEVO PARADIGMA TERAPÉUTICO LIBRE DE QUIMIOTERAPIA.

Virgilio Calama Ruiz-Mateos

Hospital Universitario Virgen de Valme.
Sevilla

El linfoma B difuso de células grandes (DLBCL) representa el subtipo más frecuente de linfoma no Hodgkin y pese a los avances terapéuticos de las últimas dos décadas continúa siendo una entidad de mal pronóstico en un porcentaje significativo de pacientes. Aproximadamente un 40% de los enfermos recaen o presentan enfermedad



refractaria tras la primera línea basada en inmunoterapia con rituximab¹. En este escenario las estrategias con intención curativa incluyen el trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (ASCT) y más recientemente la terapia con linfocitos T con receptor quimérico de antígeno (CAR-T). Sin embargo, los datos de práctica clínica real muestran que más de dos tercios de los pacientes no son candidatos a estas opciones por edad avanzada, comorbilidades, estado funcional, progresión rápida de la enfermedad o barreras logísticas^{2,3}.

Para este amplio grupo de pacientes no candidatos a terapias intensivas las alternativas terapéuticas históricas han sido fundamentalmente paliativas con esquemas basados en combinaciones de quimioterapia de rescate como R-GemOx, presentando tasas de respuesta modestas, supervivencias cortas y una toxicidad clínicamente relevante⁴. En este contexto de necesidad médica no cubierta el desarrollo de anticuerpos biespecíficos dirigidos frente a CD20 y CD3 ha supuesto un avance relevante al permitir la activación del sistema inmune del propio paciente mediante terapias inmunológicas⁵.

El ensayo fase III SUNMO refleja esta evolución terapéutica y evalúa una estrategia novedosa: la combinación de mosunetuzumab, un anticuerpo biespecífico CD20×CD3 con polatuzumab vedotina, un anticuerpo conjugado dirigido frente a CD79b en pacientes con DLBCL en recaída o refractariedad no candidatos a ASCT⁶. La base biológica de esta combinación es consistente ya que polatuzumab ejerce un efecto citotóxico directo sobre la célula B maligna y además puede potenciar la citotoxicidad mediada por linfocitos T inducida por mosunetuzumab.

SUNMO es un estudio multicéntrico, aleatorizado (2:1) que compara mosunetuzumab más polatuzumab frente al estándar R-GemOx en este subgrupo de pacientes. La población incluida refleja

fielmente la práctica clínica real con una elevada proporción de pacientes de edad avanzada, enfermedad primaria refractaria o en recaída precoz y puntuaciones altas del International Prognostic Index (IPI)⁶. En este contexto clínico adverso los resultados del estudio son particularmente relevantes.

Desde el punto de vista de la eficacia la combinación demostró una superioridad clara y consistente frente a R-GemOx. La tasa de respuesta global fue del 70% frente al 40% en el brazo control, mientras que la tasa de respuesta completa (RC) se duplicó (51% frente a 24%). Este incremento en la profundidad de la respuesta se tradujo en una mejora clínicamente significativa de la supervivencia libre de progresión (PFS), con una mediana de 11.5 meses frente a 3.8 meses y una reducción del riesgo de progresión o muerte del 59% (HR=0.41 (IC 95% 0,3 – 0,6))⁶. Es de especial interés el beneficio en subgrupos tradicionalmente asociados a mal pronóstico como pacientes mayores de 65 años, con enfermedad refractaria a la última línea o con IPI elevado.

Aunque el análisis intermedio de la supervivencia global no mostró diferencias estadísticamente significativas entre ambos brazos este hallazgo debe interpretarse con cautela ya que el seguimiento aún es relativamente corto y el uso de terapias posteriores puede atenuar un posible beneficio en la OS. En cualquier caso, en un escenario de enfermedad incurable para la mayoría de estos pacientes, la magnitud del beneficio en PFS y la elevada tasa de RC mantenidas constituyen resultados clínicamente muy relevantes.

El perfil de seguridad de mosunetuzumab más polatuzumab representa uno de los aspectos más relevantes de este ensayo. El síndrome de liberación de citocinas (CRS), principal preocupación asociada a las terapias basadas en activación de linfocitos T, se observó en su gran mayoría como eventos de bajo grado con CRS superior al grado 2 en menos del 5% de los pacientes y sin necesidad de



hospitalización⁶. No se describieron casos relevantes de neurotoxicidad asociada a células efectoras inmunes. Asimismo, en comparación con R-GemOx, se observó una menor incidencia de trombocitopenia grave, anemia y neuropatía periférica, toxicidades especialmente limitantes en pacientes frágiles o de edad avanzada.

Los resultados de este estudio deben interpretarse en el contexto de otros estudios recientes, en particular el ensayo fase III STARGLO que evaluó glofitamab en combinación con GemOx frente a R-GemOx en una población similar de pacientes con DLBCL no candidatos a trasplante⁷. Ambos estudios coinciden en un mensaje fundamental: R-GemOx ha dejado de ser un estándar terapéutico adecuado en este escenario clínico. Sin embargo, existen diferencias conceptuales relevantes. STARGLO demostró un beneficio significativo en OS pero mantiene el uso de quimioterapia citotóxica, con la toxicidad y complejidad asistencial asociadas. Por el contrario, SUNMO demuestra que es posible obtener un control de la enfermedad clínicamente relevante mediante una estrategia completamente libre de quimioterapia, con un perfil de tolerabilidad más favorable y una administración más sencilla.

Estas diferencias reflejan una evolución significativa de los objetivos terapéuticos del DLBCL no candidato a trasplante. Más allá de la prolongación de la supervivencia, cobra una importancia creciente la calidad de vida, la posibilidad de realizar el tratamiento en régimen ambulatorio y la accesibilidad real para pacientes frágiles.

En este contexto, mosunetuzumab más polatuzumab representa una opción especialmente atractiva: tratamiento de duración fija, disponible de forma inmediata, sin necesidad de quimioterapia ni infraestructuras complejas (régimen ambulatorio).

En conclusión, el ensayo SUNMO consolida a la combinación de mosunetuzumab más polatuzumab como una estrategia altamente eficaz y bien

tolerada en pacientes con DLBCL en recaída o refractario no candidatos a terapias con intención curativa. Junto con los resultados de STARGLO definen un nuevo estándar terapéutico en este escenario clínico y refuerza el papel de las estrategias inmunológicas avanzadas como alternativa real a la quimioterapia convencional.

Referencias

1. Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, et al. *Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL*. J Clin Oncol. 2010;28(27):4527-4533.
2. Crump M, Neelapu SS, Farooq U, et al. *Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study*. Blood. 2017;130(16):1800-1808.
3. Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, et al. *Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1)*. Lancet Oncol. 2019;20(1):31-42.
4. Mounier N, El Gnaoui T, Tilly H, et al. *Rituximab plus gemcitabine and oxaliplatin in patients with refractory/relapsed diffuse large B-cell lymphoma not candidates for high-dose therapy*. Haematologica. 2013;98(11):1726-1731.
5. Budde LE, Assouline S, Sehn LH, et al. *Single-agent mosunetuzumab shows durable complete responses in patients with relapsed or refractory B-cell lymphomas*. J Clin Oncol. 2022;40(5):481-491.
6. Budde LE, Zhang H, Kim WS, et al. *Mosunetuzumab Plus Polatuzumab Vedotin in Transplant-Ineligible Refractory/Relapsed Large B-Cell Lymphoma: Primary Results of the Phase III SUNMO Trial*. J Clin Oncol. 2025 Dec 20;43(36):3799-3811.
7. Abramson JS, Ku M, Hertzberg M, et al. *Glofitamab plus gemcitabine and oxaliplatin (GemOx) versus rituximab-GemOx for relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (STARGLO): a global phase 3, randomised, open-label trial*. Lancet. 2024 Nov 16;404(10466):1940-1954.

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



EPCORITAMAB + R2 COMO POSIBLE ESTÁNDAR DE TRATAMIENTO DE 2º LÍNEA EN LINFOMA FOLICULAR

Nazaret Domínguez Velasco

Hospital Universitario Virgen Macarena
Sevilla.

El linfoma folicular (LF) es un linfoma no Hodgkin (LNH) de células B incurable y actualmente es el segundo más frecuente de todos los linfomas¹. Se caracteriza por un curso clínico indolente, con múltiples recaídas, lo que conlleva a necesitar frecuentes líneas de tratamiento que ofrecen una menor supervivencia libre de progresión (SLP) en cada recaída². Es por ello por lo que el objetivo es ofrecer los mejores tratamientos en líneas precoces.

Hoy en día, el tratamiento de primera línea se basa en inmunoterapia a base de un anticuerpo monoclonal antiCD20, habitualmente Rituximab, y quimioterapia tipo CHOP o Bendamustina, seguido posteriormente de un mantenimiento con inmunoterapia, obteniéndose unas tasas de remisión duraderas³. Sin embargo, el tratamiento de segunda línea no está definido, especialmente en aquellos pacientes de alto riesgo, como los que recaen en los primeros 24 meses (POD24)⁴. Entre las opciones disponibles tenemos R2 (Rituximab-lenalidomida), una opción libre de quimioterapia, pero hay que destacar que en el ensayo AUGMENT⁵ sólo se obtuvo una SLP mediana de 39 meses, lo que obliga a seguir buscando tratamientos que ofrezcan respuestas más duraderas.

El ensayo EPCORE FL-1⁶ es un estudio fase III, multicéntrico, abierto, aleatorizado y de superioridad, que compara Epcoritamab-R2 frente a estándar de tratamiento R2 en pacientes adultos con LF en recaída o refractario, tras al menos, una línea de tratamiento.

Se incluyeron un total de 488 pacientes, que fueron aleatorizados 1:1, 243 pacientes a la terapia experimental de Epcoritamab + R2 y 245 al brazo control con el estándar de tratamiento R2, con una duración fija de 12 ciclos. Se incluyeron pacientes de alto riesgo: un 44% presentaban un FLIPI ≥ 3 , un 22% masas voluminosas de ≥ 7 cm y un 41% eran POD24.

El tratamiento experimental se basaba en Epcoritamab 48 mg por vía subcutánea semanalmente (con dosis de escalada en el primer ciclo) durante los ciclos 1-3 y posteriormente cada 4 semanas en los ciclos 4 al 12. R2, tanto en el brazo experimental como control, es a razón de lenalidomida 20 mg diarios vía oral, los días 1-21 del ciclo 1 al 12 y Rituximab a 375 mg/m² intravenoso semanalmente en el ciclo 1 y posteriormente cada 4 semanas del ciclo 2 al 5.

El objetivo primario fue dual: la tasa de respuesta global (TRG) y la supervivencia libre de progresión (SLP) evaluadas por un comité independiente según los criterios de Lugano.

La TRG fue mayor de forma significativa en los pacientes tratados con Epcoritamab+R2 frente a los tratados solo con R2 (95% vs 79%). Igualmente, la SLP estimada a los 16 meses, fue del 85.5% en el brazo experimental frente a 40.2% del brazo control con R2, también de forma significativa, con una reducción del 79 % en el riesgo de progresión o muerte (HR=0.21).

Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en supervivencia global (SG) entre los dos grupos en el momento de publicación de los datos.

En términos de seguridad, el 90% de los pacientes tratado con Epcoritamab + R2 presentaron efectos adversos grado 3 o superior frente al 68% de la población tratada con R2. De ellos, cabe destacar la neutropenia grado 3 o superior, que fue del 69% en el brazo experimental frente al 42% en el brazo



control. También hay que mencionar que la incidencia del síndrome de liberación de citoquinas (CRS) fue del 35% en el grupo Epcoritamab + R2 pero de bajo grado, y ningún caso de grado 3 o superior. Sin embargo, este aumento de toxicidad de brazo experimental no se tradujo en aumento de mortalidad, ya que se registraron un 4% de muertes en el grupo Epcoritamab + R2 frente a un 10% en el grupo de R2, y esta mortalidad fue principalmente por progresión de la enfermedad linfomatosa.

Las principales fortalezas metodológicas de este estudio son el diseño del mismo, al ser fase III, y que el comparador sea un tratamiento estándar utilizado en práctica habitual en vez de un placebo le da mayor validez clínica, permitiendo que sea un estudio de superioridad que nos permite concluir de forma adecuada que añadir Epcoritamab a R2 aumenta la SLP del tratamiento. Otro punto fuerte, es su tamaño muestral y la inclusión de pacientes de mal pronóstico como aquellos con FLIPI ≥ 3 o POD24.

Como limitación principal, podemos nombrar que el diseño es abierto, lo que puede favorecer sesgos, y en segundo lugar que el seguimiento aun es relativamente corto, lo que no nos permite sacar conclusiones válidas en cuanto SG, ya que actualmente no hay diferencias entre ambos grupos y no sabemos si las habrá en el futuro, hecho muy frecuente en los linfomas indolentes como el LF, ya que los aumentos de SLP no siempre se traducen en aumento de SG.

En definitiva, este estudio nos permite concluir que el tratamiento en pacientes con LF en recaída o refractarios con Epcoritamab + R2 aumenta la TRG y la SLP de forma significativa por lo que probablemente influirá en establecer cual es el tratamiento de elección en este tipo de pacientes. Por contra, hay un aumento de los efectos secundarios, especialmente neutropenia, infecciones y CRS, pero no conlleva un aumento de la mortalidad. Los datos en SG aun son inmaduros,

por lo que no podemos concluir que haya un aumento de la misma al añadir Epcoritamab.

Referencias

1. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. *Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification*. J Clin Oncol. 2014 Sep 20;32(27):3059-68.
2. 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.
3. Eyre TA, Cwynarski K, d'Amore F, et al. *Lymphomas: Lymphomas: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up*. Ann Oncol. 2025 Nov;36(11):1263-1284.
4. 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.
5. 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.
6. Falchi L, Nijland M, Huang H, et al. *Epcoritamab, lenalidomide, and rituximab versus lenalidomide and rituximab for relapsed or refractory follicular lymphoma (EPCORE FL-1): a global, open-label, randomised, phase 3 trial*. Lancet. 2026 Jan 10;407(10524):161-173.

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





TRATAMIENTO DE DURACIÓN FIJA EN LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA: ¿NUEVO ESTÁNDAR O UNA ALTERNATIVA SELECTIVA?

Alicia Rodríguez Fernández

Hospital Universitario Virgen Macarena
Sevilla

El tratamiento de la Leucemia Linfocítica Crónica (LLC) ha evolucionado en los últimos años hacia terapias dirigidas debido a un mejor conocimiento biológico de la enfermedad. Inicialmente estos tratamientos se administraban de manera continua¹ pero en base a la observación de que los tratamientos combinados inducían respuestas más profundas que la monoterapia se ha introducido el concepto de tratamiento dirigido de duración fija. La terapia de duración fija ofrece intervalos libres de tratamiento y a largo plazo menor toxicidad relacionada con el mismo pero puede que a costa de una reducción en la eficacia respecto al tratamiento continuo. Hasta ahora todos los tratamientos con terapias dirigidas se habían comparado con la quimioterapia o con la inmunquimioterapia, desconociendo si la terapia de duración fija es tan efectiva como la continua.

En la elección del tratamiento en 1ª línea de la LLC se puede optar por una terapia continua con un inhibidor de BTK (iBTK) o por una terapia de duración fija basada en la combinación de un inhibidor de BCL2 (iBCL2) con anticuerpos anti CD20 o con un iBTK. Hasta la publicación del ensayo CLL17² no disponíamos de ningún estudio que comparase directamente estas dos opciones de tratamiento (continuo frente a duración fija), no pudiendo asumir mayor efectividad de una frente a otra, este estudio plantea que la terapia de duración fija no es inferior en términos de eficacia respecto a la de duración continua.

El ensayo CLL17 es un estudio internacional, aleatorizado, fase 3 para pacientes adultos con LLC que no han recibido tratamiento previo. Un total de 909 pacientes se asignaron de forma aleatoria 1:1:1 a estos tres brazos terapéuticos: venetoclax-obinutuzumab (VO), 303 pacientes, venetoclax-

ibrutinib (VI), 305 pacientes, e ibrutinib en monoterapia (I), 301pacientes. En el grupo de VO se administró obinutuzumab intravenoso durante 6 ciclos y venetoclax oral a 400 mg diarios durante 12 meses con fase de escalada previa. En el grupo de VI se inició tratamiento con ibrutinib oral a dosis de 420 mg diarios durante 3 meses, añadiendo posteriormente venetoclax 400 mg oral diarios con fase inicial de escalada hasta completar 15 meses desde el inicio de ibrutinib. Ibrutinib se administró de forma continua a dosis de 420 mg diarios. La población incluía pacientes con edad avanzada, con comorbilidades y con una proporción elevada de factores biológicos de alto riesgo (IGHV no mutado, mutación de TP53 y cariotipo complejo) representando adecuadamente la población en vida real. Los pacientes se estratificaron como *fit* o no *fit* valorando la escala CIRS y/o el aclaramiento de creatinina, según el estado mutacional de IGHV y la presencia o ausencia de mutación TP53.

El objetivo primario del estudio fue la supervivencia libre de progresión (SLP) evaluada por los investigadores; también fueron evaluados la enfermedad mínima residual (EMR) no detectable (<1 célula por 10.000 leucocitos) en sangre periférica y médula ósea, la tasa de respuesta completa, de respuesta global, tiempo hasta el siguiente tratamiento o muerte, supervivencia global (SG) y seguridad de los tratamientos. También han sido analizados la duración de respuesta, supervivencia libre de evento y SLP tras 2ª línea de tratamiento.

Con una mediana de seguimiento de 34.2 meses, la SLP ha sido muy similar en los 3 grupos 81.1% con VO, 79.4% con VI y 81% con I: HR para VO vs I 0.87, (CI 0.54 a 1.41), HR para VI vs I 0.84 (CI 0.53 a 1.42). Las comparaciones entre cada régimen de duración fija frente a ibrutinib cumplieron los criterios de no inferioridad. Estos resultados son reproducibles en los distintos subgrupos (*fit*/no *fit*, IGHV mutado/ no mutado, TP53 mutado/no mutado) siendo el efecto pronóstico negativo del cariotipo complejo más pronunciado con el esquema VO.

En cuanto a la EMR no detectable después del tratamiento, ha habido una diferencia marcada entre los 3 grupos. No la alcanza ningún paciente en la



rama de tratamiento continuo con I, y los resultados entre VI (47.2%) y VO (73.3%) no son aún relevantes por el corto seguimiento del estudio.

La SG a 3 años fue alta en todos los grupos: 91.5% en VO, 96% en VI y 95.7% con I continuo.

En términos de seguridad, los acontecimientos adversos de cualquier grado más frecuentes en los tres grupos fueron las infecciones, los trastornos gastrointestinales y las citopenias. La toxicidad cardiovascular fue mayor en el grupo que recibió ibrutinib continuo, siendo este grupo el que más discontinuó por efectos adversos. Las infecciones graves fueron más frecuentes en el grupo VO.

Este estudio aporta evidencia robusta de que los tratamientos combinados de duración fija con venetoclax son no inferiores frente a la terapia continua con ibrutinib en términos de SLP. Los resultados de VI en SLP a los 3 años y EMR son similares a los obtenidos en estudios previos como CAPTIVATE^{3,4} y parecen mejores que los obtenidos con GLOW⁵ y FLAIR⁶ (estos últimos excluyeron a la población TP53 mutada). Con VO los resultados son similares a los estudios CLL13⁷ y CLL14⁸.

Los datos de SLP con VO a 3 años del 88% en el subgrupo IGHV mutado apuntan a que este grupo podría beneficiarse especialmente de este régimen. Del mismo modo la población *unfit* parece tener mejores resultados con los regímenes de duración fija. Con respecto a los pacientes de alto riesgo con TP53 mutada y/o cariotipo complejo los resultados son favorables a regímenes de tratamientos que incluyan iBTK pero son pocos pacientes y hay poco seguimiento aún.

La EMR negativa al final del tratamiento se asocia a remisiones más profundas y potencialmente más duraderas, pero no se ha demostrado con ibrutinib en monoterapia y con VI los resultados son limitados. Se desconoce asimismo si la EMR negativa se traduce en mejoría en la supervivencia y si las diferencias entre las EMR de los grupos conducirán a diferentes resultados, pero las combinaciones de duración fija pueden generar remisiones moleculares más profundas en una proporción

significativa de pacientes, lo que podría traducirse en beneficios a largo plazo aún por confirmarse.

Este estudio muestra una alta incidencia de infecciones en las tres ramas, poniendo de manifiesto la vulnerabilidad de los pacientes con LLC a las mismas. Es también destacable que las infecciones grado 3 y fatales han sido más frecuentes en el grupo tratado con VO.

En la práctica clínica los datos de CLL17 podrían tener implicaciones importantes promoviendo una consideración más amplia de estrategias de duración fija en tratamiento de primera línea en LLC.

La principal limitación del estudio es el seguimiento corto. Es necesario un seguimiento más prolongado, ya que las diferencias potenciales en supervivencia global y en subgrupos con riesgo biológico alto (TP53 aberrante y cariotipo complejo) aún no están completamente definidas. La medición de la EMR cada 3-6 meses permitirá conocer la profundidad y duración de las remisiones y su valor en el control de la enfermedad

La evidencia generada por CLL17 respalda que los regímenes de duración limitada con venetoclax combinados con anticuerpos o con ibrutinib no son inferiores en cuanto a eficacia respecto al tratamiento continuo, con la ventaja potencial de permitir períodos libres de tratamiento, reducir la exposición a fármacos a largo plazo y disminuir costos y toxicidad acumulada para muchos pacientes por lo que debería ser considerado en la mayoría de los pacientes con LLC.

Referencias

1. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, et al. *Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Ann Oncol. 2021 Jan;32(1):23-33.
2. Al-Sawaf O, Stumpf J, Zhang C, et al. *Fixed-Duration versus Continuous Treatment for Chronic Lymphocytic Leukemia*. N Engl J Med. 2025 Dec 6. Epub ahead of print.
3. 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.
- Ghia P, Barr PM, Allan JN, et al. *Final analysis of fixed-duration ibrutinib + venetoclax for chronic lymphocytic leukemia (CLL)/small lymphocytic lymphoma (SLL) in the phase 2 CAPTIVATE study. J Clin Oncol.* 2025;43(16_suppl):7036.
 - Niemann CU, Munir T, Moreno C, et al. *Fixed-duration ibrutinib-venetoclax versus chlorambucil-obinutuzumab in previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (GLOW): 4-year follow-up from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol.* 2023 Dec;24(12):1423-1433.
 - Hillmen P, Pitchford A, Bloor A, et al. *Ibrutinib and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab for patients with previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (FLAIR): interim analysis of a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol.* 2023 May;24(5):535-552.
 - Fürstenau M, Kater AP, Robrecht S, et al. *First-line venetoclax combinations versus chemoimmunotherapy in fit patients with chronic lymphocytic leukaemia (GAIA/CLL13): 4-year follow-up from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol.* 2024 Jun;25(6):744-759.
 - 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.

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 Lilly. No existen otros conflictos de interés relevantes para el contenido de este comentario.



PIRTOBRUTINIB EN LINFOMA FOLICULAR EN RECAÍDA ¿NUEVA OPCIÓN TERAPÉUTICA?

Rocío Fe Bitaube

Hospital Universitario de Jerez de la Frontera

El linfoma folicular (LF) es el segundo subtipo más frecuente de linfoma no Hodgkin con altas tasas de supervivencia a largo plazo, aunque se caracteriza

por un curso crónico con recaídas sucesivas que requieren múltiples líneas de tratamiento^{1,2}. En los últimos años, los resultados han mejorado gracias a nuevas estrategias terapéuticas como los anticuerpos biespecíficos, terapia CAR-T, que han demostrado tasas de respuestas elevadas, pero limitaciones por toxicidad, elegibilidad o logística³⁻⁵. Por otro lado, los inhibidores covalentes de BTK han mostrado actividad modesta en LF. En este escenario, pirtobrutinib, un inhibidor no covalente, reversible, surge como una estrategia potencial para valorar la eficacia en pacientes en recaídas o refractarios.

El estudio BRUIN⁶ es un ensayo clínico multicéntrico de fase 1/2, de brazo único y abierto, diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de pirtobrutinib (un inhibidor de la tirosina quinasa de Bruton (BTK) altamente selectivo y reversible) en pacientes con linfoma folicular (LF) en recaída o refractario. La población analizada consistió en 48 pacientes con una mediana de tres líneas de tratamiento previas, incluyendo casos refractarios a terapias estándar como anticuerpos anti-CD20, quimioterapia e inhibidores de BTK covalentes previos. Los pacientes recibieron pirtobrutinib por vía oral una vez al día, mayoritariamente a la dosis recomendada para fase 2 de 200 mg.

El objetivo primario fue la tasa de respuesta global (ORR) evaluada por investigadores según los criterios de Lugano 2014. La ORR fue del 52.1%, con un 16.7% de respuestas completas. La mediana de la duración de la respuesta fue de 10.2 meses, con una supervivencia libre de progresión de 5.8 meses, mientras que la supervivencia global no se alcanzó tras un seguimiento aproximado de 35 meses. El fármaco también mostró eficacia en pacientes que habían progresado a inhibidores convencionales de BTK. En cuanto al perfil de seguridad fue favorable, con eventos adversos mayoritariamente leves y bajas tasas de reducción de dosis (8.3%) y discontinuación por toxicidad (4.2%). Cabe destacar



la baja incidencia de eventos cardiovasculares, típicamente asociados a otros inhibidores de BTK.

En este estudio, pirtobrutinib demuestra actividad clínica en pacientes con linfoma folicular en recaída o refractario, con un perfil de seguridad favorable. Las tasas de respuesta observadas parecen superiores a las descritas previamente con inhibidores covalentes de BTK en monoterapia. Sin embargo, estos resultados son inferiores a los observados con estrategias combinadas basadas en BTK, como en el ensayo ROSEWOOD, donde la combinación de zanubrutinib y obinutuzumab alcanzó una tasa de respuesta global del 69%, con un 39% de respuestas completas⁷. Asimismo, combinaciones inmunomoduladoras recientes, como tafasitamab-lenalidomida-rituximab, evaluada en el ensayo inMIND, han demostrado mejoras relevantes en supervivencia libre de progresión, con una mediana de 22.4 meses frente a los esquemas estándar⁸. Por otra parte, las estrategias inmunológicas como los anticuerpos biespecíficos o las terapias CAR-T, ofrecen respuestas más profundas y duraderas en pacientes con enfermedad avanzada, aunque a costa de mayor toxicidad³⁻⁵. En este contexto, el valor clínico de pirtobrutinib probablemente no radica en competir con estas estrategias en términos de eficacia, sino en ofrecer una alternativa terapéutica oral y bien tolerada especialmente relevante en pacientes más frágiles, no candidatos a terapias celulares o inmunoterapias más intensivas.

En cuanto a las limitaciones del estudio, cabe destacar su diseño abierto y de un solo brazo, lo que impide comparaciones directas con otras alternativas terapéuticas disponibles. Además, el tamaño muestral es reducido (48 pacientes) y el número de pacientes previamente tratados con inhibidores de BTK es muy limitado (solo 4), lo que dificulta evaluar con precisión el papel del fármaco en situaciones de resistencia previa a esta clase terapéutica.

Actualmente, estamos asistiendo a una continua evolución en el tratamiento del linfoma folicular, las terapias CAR-T y los anticuerpos biespecíficos han establecido un nuevo estándar en términos de eficacia en pacientes con enfermedad avanzada, aunque con mayores exigencias de selección, toxicidad y logística. En paralelo, la incorporación de nuevas estrategias terapéuticas como son las combinaciones de anticuerpo anti-CD20 con iBTK⁷, la adición de tafasitamab a lenalidomida-rituximab⁸, o combinaciones con biespecíficos (epcoritamab más rituximab y lenalidomida que pueden modificar la 2ª línea de tratamiento)⁹, continúan ampliando el arsenal terapéutico y mejorando los resultados clínicos.

El desafío clínico reside ahora en determinar la secuenciación óptima para maximizar el beneficio a largo plazo. En este sentido, el mayor potencial clínico de pirtobrutinib podría residir en estrategias de combinación o en su integración dentro de secuencias terapéuticas más definidas, hipótesis que deberán explorarse en estudios futuros. Así, su valor práctico podría situarse principalmente como una alternativa oral bien tolerada para pacientes no candidatos a CAR-T, anticuerpos biespecíficos o combinaciones más intensivas. No obstante, se trata de un estudio temprano y serán necesarios ensayos comparativos más robustos para confirmar su eficacia y definir su posicionamiento definitivo en la secuencia terapéutica del linfoma folicular en recaída.

Referencias

1. Ghione P, Palomba ML, Ghesquières H, et al. *Treatment patterns and outcomes in relapsed-refractory follicular lymphoma: results from the international SCHOLAR-5 study*. *Haematologica*. 2023;108(3):822-832.
2. Eyre TA, Cwynarski K, d'Amore F, et al. *Lymphomas: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up*. *Ann Oncol*. 2025;36(11):1263-1284.
3. Neelapu SS, Chavez JC, Sehgal AR, et al. *Three-year follow-up analysis of axicabtagene ciloleucel in*



relapsed/refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5). Blood. 2024;143(6):496-508.

4. Sehn LH, Bartlett NL, Matasar MJ, et al. *Long-term 3-year follow-up of mosunetuzumab in relapsed or refractory follicular lymphoma after ≥ 2 prior therapies*. Blood. 2025;145(7):708-720.
5. Budde LE, Sehn LH, Matasar MJ, et al. *Mosunetuzumab monotherapy in relapsed or refractory follicular lymphoma: a multicentre, open-label, phase 1/2 study*. Lancet Oncol. 2022;23(8):1055-1065.
6. Shah NN, Zinzani PL, Wang M, et al. *Pirtobrutinib, a highly selective, noncovalent (reversible) BTK inhibitor in relapsed/refractory follicular lymphoma: phase 1/2 BRUIN study*. Blood Adv. 2025;9(23):5954-5964
7. Zinzani PL, Mayer J, Flowers CR, et al. *ROSEWOOD: a phase II randomized study of zanubrutinib plus obinutuzumab versus obinutuzumab monotherapy in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma*. J Clin Oncol. 2023;41(33):5107-5117.
8. Sehn LH, Nastoupil LJ, Feugier P, et al. *Tafasitamab, lenalidomide, and rituximab in relapsed or refractory follicular lymphoma (inMIND): a global, phase 3, randomised controlled trial*. Lancet. 2026.
9. Falchi L, Nijland M, Huang H, et al. *Epcoritamab, lenalidomide, and rituximab versus lenalidomide and rituximab for relapsed or refractory follicular lymphoma (EPCORE FL-1): a global, open-label, randomised, phase 3 trial*. Lancet. 2026;407(10524):161-173.

El autor declara haber recibido honorarios por conferencias y apoyo a la investigación de AbbVie, AstraZeneca, Johnson & Johnson, Roche, Amgen, Lilly, Sanofi, GSK y participación como investigador en estudios patrocinados por Johnson & Johnson. 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

Eficacia aumentada y toxicidad aumentada: el doble filo de ibrutinib previo al CAR-T en linfoma de células del manto

Un subanálisis de la cohorte 1 del ensayo ZUMA-2 de brexu-cel en pacientes con linfoma de células del manto ha evaluado el impacto de la exposición previa de ibrutinib frente a acalabrutinib y propone que la supervivencia libre de progresión fue superior significativamente con ibrutinib (medianas de 26.5 vs 6.5 meses) aunque sin impacto en la supervivencia global. Los autores identifican que el pico de expansión del CAR-T en sangre periférica fue mayor en el grupo de ibrutinib y este grupo además mostró niveles más elevados de IL-6 y un producto más enriquecido en linfocitos Th17 que explicaría un mejor control tumoral a largo plazo. Los pacientes con exposición previa a ibrutinib respecto a los tratados con acalabrutinib mostraron mayor incidencia y severidad de síndrome de liberación de citoquinas y de neurotoxicidad.

Ambos grupos estaban bien equilibrados para todas las variables basales salvo que los pacientes previamente tratados con ibrutinib mostraban mayor infiltración de médula ósea y afectación extranodal. Asimismo, los grupos fueron numéricamente muy desproporcionados ya que se incluyeron en este análisis 52 enfermos expuestos a ibrutinib frente a sólo 10 a acalabrutinib.

Se trata de un estudio exploratorio y además sus conclusiones no son extrapolables a otros CAR-T ni otras patologías linfoides.

Darnell EP, Gallagher KME, Kanska J, et al. *Ibrutinib exposure correlates with improved efficacy of CAR T cells in patients with mantle cell lymphoma*. Blood Adv. 2026 Feb 24;10(4):1023-1034.



Ibrutinib-venetoclax frente a acalabrutinib-venetoclax en LLC en primera línea: lectura cauta de una victoria

El Dr. Sephano Molica ha publicado una comparación indirecta transversal a 3 años usando el tiempo medio de supervivencia restringido con datos individuales entre un brazo del ensayo AMPLIFY y la cohorte FD del estudio CAPTIVATE para comparar la eficacia de 2 terapias finitas de primera línea en leucemia linfática crónica (LLC), acalabrutinib con venetoclax (A+V) e ibrutinib con venetoclax (I+V), en donde no disponemos de estudios directos *cara a cara*. Para homogeneizar los grupos se excluyeron los casos TP53 mutados del CAPTIVATE (excluidos en AMPLIFY) y censuraron las muertes por covid de este último por su impacto visto en la supervivencia registrada en el ensayo con A+V. Todas las variables basales fueron comparables salvo una mayor proporción de casos con Rai III-IV en AMPLIFY.

El análisis mostró ventaja significativa de I+V sobre A+V en conjunto, que solo se mantuvo en el subgrupo IGHV no mutado (no diferencias en cambio entre los enfermos con IGHV mutada). Dado que las tasas de erradicación de enfermedad mínima residual al final del tratamiento son diferentes entre I+V y A+V (77 vs. 45%), el autor considera que el beneficio en supervivencia de I+V puede estar basado en esta mayor probabilidad de erradicar EMR. Este estudio en cambio no entra en análisis comparativo de toxicidad entre A+V e I+V.

Como limitación de estos resultados es de destacar que esta metodología tiene más riesgo de sesgo que un estudio MAIC, que el beneficio clínico, aunque significativo, es modesto, que el horizonte de 3 años es relativamente corto para una enfermedad como la LLC y que censurar por muertes por COVID en AMPLIFY es controvertido porque, dado que el evento muerte es un evento que cuenta para supervivencia libre de progresión, se introduce

incertidumbre potencial dado que el riesgo de morir por covid puede estar relacionado con diversos factores pero entre ellos también el tratamiento administrado.

Molica S, Shanafelt TD, Giannarelli D & Allsup D. *Ibrutinib versus acalabrutinib in fixed-duration chronic lymphocytic leukemia therapy: a comparative analysis of efficacy*. *Haematologica*. 2026 Jan 1;111(1):412-417.

Un índice pronóstico sólo analítico para el linfoma de células grandes: ventaja operativa, ganancia clínica limitada.

El grupo GELTAMO nos propone un nuevo índice pronóstico para linfoma de células grandes B que denomina LAB-PI (por las iniciales de LDH, anemia y β 2-microglobulina, las variables que lo integran) basado exclusivamente en parámetros analíticos basales. El modelo estratifica cuatro grupos con diferencias clínicamente relevantes en supervivencia libre de evento y supervivencia global. En su validación, el LAB-PI no aporta mejora pronóstica global sobre IPI ni NCCN-IPI; es comparable, pero con discriminación global ligeramente inferior lo que limita su adopción como sustituto de estos índices ya muy establecidos.

Su principal atractivo es la simplicidad, objetividad y automatización (no requiere estadificación ni estimación del ECOG), lo que puede facilitar un “triaje” pronóstico precoz antes de completar el estudio. Sin embargo, hay que tener en cuenta que las variables pueden no estar necesariamente ligadas a carga tumoral, ya que la Hb refleja frecuentemente inflamación, sangrado, fragilidad, etc y la B2M se puede elevarse por la función renal. Además, su rendimiento es menos robusto en subgrupos clínicamente críticos como en ≥ 70 años y en estadios localizados.

Martin-Moro F, Bento L, Marquet J, et al. *Laboratory Prognostic Index (LAB-PI) in diffuse large B-cell lymphoma: a single blood analysis predicts outcomes as good as IPI*,



NCCN-IPI, and GELTAMO-IPI. ESMO Open. 2025 Dec;10(12):105873.

Afectación del sistema nerviosos central en LLC: un evento infrecuente de supervivencia favorable

La afectación del SNC en LLC no está bien estimada, pero se considera un evento infrecuente, con riesgo probablemente inferior al 2-5%. Un estudio retrospectivo del grupo ERIC ha evaluado el impacto de la afectación del SNC en LLC, confirmada por biopsia y/o análisis de citometría de flujo en LCR. El análisis se llevó a cabo en 26 centros de 15 países y se identificaron 48 pacientes de los que 62.5% no habían recibido tratamiento previo al debut de la infiltración. La clínica más común fue el deterioro motor seguido de los trastornos visuales. La distribución por estadios de Binet en el momento del diagnóstico de infiltración fue 44, 21 y 35% para estadio A, B y C indicando que esta circunstancia puede aparecer en cualquier momento de la evolución de la enfermedad. En esta población, 3 de cada 4 casos fueron IGHV no mutada pero no se vio enriquecida de alteraciones TP53 o cariotipos complejos.

Aunque el carácter retrospectivo impide hacer comparaciones, los enfermos tratados con inhibidores BTK presentaron numéricamente más tasas de respuestas (hasta 88% de respuestas completas) y menos necesidad de subsiguientes tratamientos que los pacientes tratados con inmunoterapia. Los pacientes *naive* a tratamiento tuvieron mejor supervivencia que los ya tratados, aunque los únicos parámetros de riesgo identificados fueron la edad y el tipo de respuesta alcanzado. En general a diferencia de otras neoplasias linfoproliferativas, el pronóstico es bueno y el 77% de la población seguía viva a los 5 años.

Chatzikonstantinou T, Mikhaleva M, Brieghel C, et al. *Central nervous system involvement in CLL: an international retrospective study by ERIC, the European*

Research Initiative on CLL. Blood Adv. 2026 Jan 27;10(2):428-438.

Pentostatina o bendamustina: ¿con cuál quedarse cuando una tricoleucemia recae?

Un pequeño estudio fase 2 aleatorizado del NIH, Bethesda, ha comparado 2 regímenes de tratamiento, rituximab/pentostatina (RP) y rituximab/bendamustina (RB) en pacientes con tricoleucemia previamente tratados (se permitió el cruce al brazo alternativo tras progresión documentada). Aunque ambos mostraron una alta eficacia en respuesta y erradicación de enfermedad residual medible, RP parece ofrecer una respuesta más rápida y de mayor durabilidad (tanto en supervivencia sin progresión como tiempo a nuevo tratamiento), sobre todo en tricoleucemia clásica (en el grupo de tricoleucemia variante la respuesta fue numéricamente superior con RB, pero el tamaño muestral impide obtener conclusiones sólidas).

La toxicidad hematológica incluida la linfopenia (sobre todo de células CD4+) fue más frecuente con RB, pero esto no se asoció a mayor tasa de infección. Ambos grupos estaban equilibrados en edad, pero no en líneas previas de tratamiento ni en grado de infiltración de médula ósea que fueron mayores en el brazo de RB y que por tanto pueden condicionar estos resultados. Los autores consideran que la tasa de respuesta tanto con RP como con RB son claramente superiores a las obtenidas históricamente con rituximab en monoterapia por lo que concluyen que ante ausencia de acceso a inhibidores selectivos de B-RAF cualquiera de estos esquemas se debe considerar estándar.

Schroeder B, Yuan C, Wang HW, et al. Phase 2 trial of rituximab with either pentostatin or bendamustine for multiply relapsed or refractory hairy cell leukemia. *Blood.* 2026 Feb 12;147(7):725-738.



La presión selectiva en terapias no finitas en LLC: subclonas que acaban dominando también con no covalentes

Un subestudio del ensayo BRUIN de pirtobrutinib en LLC R/R (mayoritariamente tras fallo a ibrutinib) ha examinado las mutaciones detectadas a la pérdida de respuesta. Basalmente casi la mitad de los pacientes ya mostraban mutaciones BTK, sobre todo C481X, y pirtobrutinib, al ser un inhibidor no covalente y reversible, aclaró la mayoría de estas clonas. A la progresión, en 2 de cada 3 casos se identificaron nuevas mutaciones, también mayoritariamente en BTK, destacando ahora las T474X (que conservan la actividad quinasa pero reducen drásticamente la afinidad de unión a los inhibidores BTK) y en menos medida L528W (que forma una BTK catalíticamente inactiva o disminuida); de éstas, casi 1/3 ya estaban presentes a nivel subclonal antes de la administración de pirtobrutinib, y remarca la importancia de la presión selectiva en la emergencia de estas clonas asociada a las terapias no finitas. Aun así, un tercio de pacientes que progresaron fue por resistencia no genómica ya que no mostraron mutaciones detectables, lo que sugiere fallo al fármaco por mecanismos transcriptómicos o epigenéticos aún no elucidados.

Brown JR, Nguyen B, Desikan SP, et al. *Genomic determinants of response and resistance to pirtobrutinib in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia*. Blood. 2026 Jan 1;147(1):24-34.

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.



Créditos editoriales

Claves Hematológicas Número 2 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. Lucía Mezquita Romero
Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla
Dr. Francisco José Cabrera Ruiz
Hospital Universitario Regional, Málaga
Dr. Virgilio Calama Ruiz-Mateos
Hospital Universitario Virgen de Valme, Sevilla
Dra. Nazaret Domínguez Velasco
Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla
Dra. Alicia Rodríguez Fernández
Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla
Dra. Rocío Fe Bitube
Hospital Universitario de Jerez de la Frontera

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

Edita: Asociación Andaluza de Hematología y Hemoterapia (AAHH)

Lugar de edición: Sevilla, España

Periodicidad: Cinco números al año (febrero, abril, junio, octubre y diciembre; calendario orientativo)

ISSN (en línea): en trámite



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.

