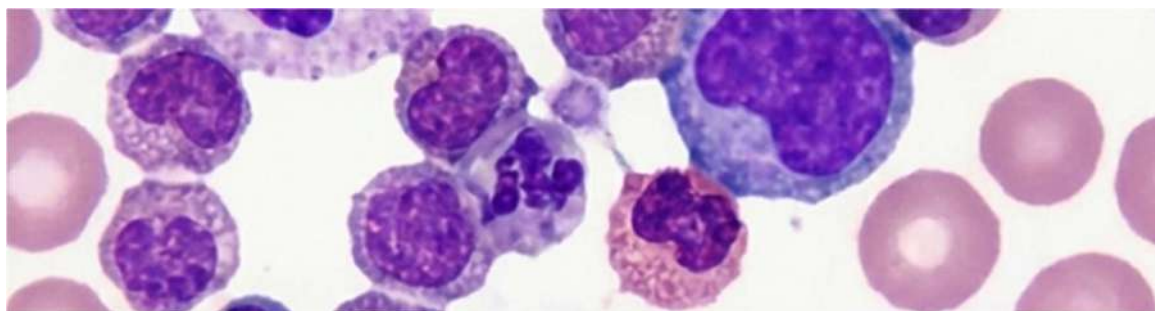




CLAVES HEMATOLÓGICAS

Boletín Andaluz de Perspectivas
en Hematología



Número 3. Año 1
junio, 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 facilite 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
CLAVES DEL NÚMERO	4
¿CONTINÚA TENIENDO UN PAPEL CENTRAL EL TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN EL LINFOMA SECUNDARIO DEL SNC?	5
MANTENIMIENTO CON RITUXIMAB EN LINFOMA DEL MANTO: ¿BENEFICIO REAL O ESPEJISMO? ...	7
R-CHOP SIN MANTENIMIENTO EN PRIMERA LÍNEA PUEDE ASOCIARSE A UNA POSIBILIDAD REAL DE CURACIÓN EN PACIENTES CON LINFOMA FOLICULAR EN ESTADIOS AVANZADOS.....	8
RESCATE CON INHIBIDORES DE PD-1 ANTES DEL TRASPLANTE EN HODGKIN: MEJOR SUPERVIVENCIA QUE CON QUIMIOTERAPIA O BRENTUXIMAB.....	11
TRASPLANTE EN LINFOMA T: ENTRE LA TRADICIÓN Y LA EVIDENCIA EMERGENTE	13
Perspectivas clínicas breves	15
Créditos editoriales	22
Instrucciones para autores invitados	23



CLAVES DEL NÚMERO

Nuevas terapias, viejos debates

Este tercer número de **Claves Hematológicas** se consolida ya como un espacio de reflexión crítica sobre la evidencia científica más reciente en neoplasias linfoproliferativas. En un escenario de constante innovación, los comentarios de nuestros expertos en este ejemplar nos invitan a conocer las estrategias más emergentes en estas enfermedades sin dejar de mirar a la tradición terapéutica y, sobre todo, buscando la reflexión crítica y la aplicabilidad para el cuidado integral de nuestros pacientes. Como los anteriores, busca no solo actualizar el conocimiento sino también repensar paradigmas asentados en nuestro saber hematológico.

Muy interesante es la idea de curabilidad, al menos funcional, en linfoma folicular con R-CHOP en primera línea, incluso sin necesidad de mantenimiento, en un porcentaje no insignificante de enfermos (3-4 de cada 10). La idea es provocadora, y como mínimo relanza una vez más la controversia de cuándo tratar este linfoma, de la necesidad de muy largo seguimiento en patologías de bajo grado para alcanzar conclusiones sólidas e incluso de la necesidad de mantenimiento o no en esta enfermedad.

A pesar del auge de nuevas moléculas y la irrupción de la terapia CAR-T, el trasplante autólogo sigue reivindicando su papel central en muchos escenarios como el linfoma secundario del sistema nervioso central y en los linfomas T nodales, patologías de tan difícil manejo todavía. Y dos ideas muy prácticas: no debemos olvidar la inclusión de tiotepa en los

regímenes de acondicionamiento del trasplante en linfoma cerebral y que es innecesaria la terapia intratecal ante metotrexato en dosis altas.

Sigue la polémica del mantenimiento tras rituximab/bendamustina en linfoma de células del manto: la experiencia en vida real nos dice que sí aporta beneficio, pero los ensayos en cambio no lo confirman. Tal vez la solución sea intermedia: el beneficio se logra ante respuesta completa y no sirve el *café para todos*.

La *sombra* de la inmunoterapia en linfoma de Hodgkin *es alargada*: la incorporación de los inhibidores de PD-1 va a transformar sin duda el manejo de este tipo de linfoma, tanto en primera línea como en fallo; esperemos que las limitaciones administrativas de reguladores y farmacéuticos hospitalarios para su acceso no siga retrasando su incorporación cuando existe ya evidencia suficiente de beneficio clínico.

Muy controvertido también es el papel del tipo de terapia puente a CAR-T, pero todos los datos apuntan a que es más relevante no dañar al enfermo que buscar con ella la máxima erradicación de enfermedad.

Este número reafirma por último el compromiso de **Claves Hematológicas** con la independencia editorial y el altruismo de sus colaboradores. Confiamos en que la lectura de este número sea útil y contribuya también a estimular la reflexión crítica sobre algunas de las cuestiones que están marcando la evolución de nuestra especialidad.

El Editor



¿CONTINÚA TENIENDO UN PAPEL CENTRAL EL TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN EL LINFOMA SECUNDARIO DEL SNC?

Pablo Galindo Navarro

Hospital Universitario Virgen de las Nieves
Granada

La afectación secundaria del sistema nervioso central (SNC) por un linfoma B de células grandes (LBCG) o linfoma secundario del SNC (LSSNC) supone una característica de mal pronóstico. Esta afectación secundaria puede presentarse de tres formas distintas: 1. Afectación del SNC y sistémica *de novo* al diagnóstico de la enfermedad (DN-LSSNC); 2. Recaída aislada en el SNC tras el tratamiento de un LBCG (RA-LSSNC); y 3. Recaída sincrónica sistémica y en el SNC tras un tratamiento previo (RS-LSSNC). Estos 3 tipos de afectaciones son infrecuentes y, además, suelen presentarse de forma heterogénea, por tanto su tratamiento no está estandarizado. Hay diferencias en cuanto al tratamiento de inducción utilizado, así como con la consolidación con trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) o el uso de terapia CAR-T en la recaída.

Un estudio retrospectivo multicéntrico internacional de Alderuccio y col.¹ ha evaluado 1.139 pacientes con afectación secundaria del SNC y analizado los resultados según el tratamiento recibido. Las tasas de supervivencia libre de progresión (SLP) a los 2 años fueron del 40.4% para el grupo DN-LSSNC, 43.9% para RA-LSSNC y 16.2% RS-LSSNC. En la afectación *de novo* no se observaron diferencias significativas de SLP entre los principales esquemas de inducción. Sin embargo, en los pacientes sometidos a TAPH los resultados fueron favorables, incluyendo una SLP a 2 años del 77% en pacientes con inducción con esquema MATRix/RICE. Existen diferencias en la SLP y supervivencia global (SG) en el grupo que recibe tratamiento de consolidación con TT-TAPH en el análisis multivariante, con una incidencia acumulada de recaída a los 2 años del 24.3% para recaídas en el SNC o sistémicas. En este

estudio no se observó un beneficio claro con el uso de tratamiento intratecal si los pacientes reciben metotrexato a altas dosis. Diferencias en supervivencia con el TT-TAPH también se observan en RA-LSSNC, pero no en RS-LSSNC: la SLP a los 2 años fue del 70% en RA-LSSNC mientras que en RS-LSSNC fue del 29.2%. Por otro lado, 105 pacientes con RA o RS recibieron CAR-T como segunda línea y la SLP a los 2 años fue del 41.2% en RA-LSSNC y 14.5% en RS-LSSNC. En el grupo del CAR-T, un 70% de los pacientes no recibieron terapia puente dirigida al SNC previo a la infusión.

Debido a las diferencias significativas en las características de alto riesgo entre los pacientes tratados con CAR-T —como la presencia de doble *hit* MYC/BCL2, LBCG transformado, recaída sincrónica y menores tasas de respuesta global— se realizó un análisis de tipo *propensity score matching* (PSM) con el fin de comparar de manera más equilibrada los resultados entre TAPH y CAR-T. Tras balancear las características basales de ambos grupos, se compararon 47 pacientes por cohorte, observándose un elevado grado de solapamiento entre ellas. Los pacientes tratados con TT-TAPH presentaron una SLP y SG con *hazard ratios* estadísticamente significativas respecto a los tratados con CAR-T, y es el tratamiento con TT-TAPH la variable pronóstica con la asociación más favorable para la SG en el análisis multivariante.

A pesar de tratarse de un estudio multicéntrico con una cohorte muy amplia, su diseño observacional y retrospectivo introduce sesgos que limitan la interpretación de los resultados. Por otro lado, presenta otras limitaciones relevantes: dentro de la definición de respuesta se incluyen pacientes con enfermedad estable, en la comparación entre TT-TAPH y CAR-T, el grupo tratado con CAR-T presenta un mayor número de pacientes con criterios de alto riesgo, y, en el PMS únicamente se incluyeron 47 pacientes.

Aunque los resultados no permitan establecer cambios en el manejo terapéutico, sí aportan aspectos importantes para tener en cuenta en la práctica clínica. En el DN-LSSNC, en consonancia con los datos del estudio MARIETTA², la inducción con



fármacos que penetren la barrera hematoencefálica seguida de TT-TAPH ha mostrado resultados favorables, reforzando su papel como una estrategia de referencia en pacientes candidatos.

Como señala el estudio, la consolidación con TT-TAPH supone por sí misma una mejora en la SLP de los pacientes con DN-LSSNC o RA-LSSNC; no obstante, sería necesario alcanzar una respuesta previa al procedimiento para obtener los mejores resultados. Un estudio retrospectivo realizado en China que incluyó 70 pacientes con LSSNC y linfoma primario del SNC evaluó de forma retrospectiva los resultados de la consolidación con TAPH frente a CAR-T tras alcanzar RC en segunda línea³. Los resultados muestran un beneficio a favor de la consolidación con TAPH tanto en SG como en SLP³. En conjunto, estos datos apoyan el uso de TAPH como estrategia de consolidación en pacientes con quimiosensibilidad o respuesta al tratamiento. Sin embargo, no debe excluirse el papel del CAR-T en este contexto, puesto que no todos los pacientes con LSSNC serán candidatos a TAPH, y a luz de los resultados de ambos estudios, la consolidación con CAR-T es una alternativa terapéutica a considerar.

En el grupo de peor pronóstico se encuentran los pacientes con RS-LSSNC, para quienes, con los resultados presentados, no existe una estrategia terapéutica óptima definida. El número de estos pacientes incluidos en el estudio es limitado, dificultando extraer conclusiones sólidas. Futuros estudios deberán centrarse desarrollar estrategias que permitan alcanzar la mejor respuesta posible antes de recibir un TAPH o CAR-T.

A pesar de las limitaciones del estudio, el TT-TAPH puede considerarse el objetivo terapéutico en pacientes con DN-LSSNC y RA-LSSNC que alcanzan respuesta. A la vista de los resultados y del uso subóptimo de la terapia puente, la terapia CAR-T también debe contemplarse como una alternativa relevante en pacientes no candidatos a TAPH o que recaen tras el mismo.

Los resultados observados en RS-LSSNC continúan siendo desfavorables, tanto con TAPH como con CAR-T. En estos pacientes, es fundamental optimizar

la secuencia terapéutica para alcanzar la mejor respuesta posible antes de cualquier tratamiento con CAR-T o consolidación con TAPH. Asimismo, será importante prestar atención a los resultados con anticuerpos biespecíficos, especialmente glofitamab^{4,5}, que parece penetrar la barrera hematoencefálica, tanto como puente a CAR-T o como terapia de mantenimiento, u otras terapias dirigidas asociadas o no a quimioterapia⁶.

Referencias:

1. Alderuccio JP, Baggio D, Han S, et al. *Treatment-related outcomes and patterns of relapse in secondary CNS involvement by large B-cell lymphoma*. Blood. 2026 Apr 16;147(16):1814–27.
2. Yang F, Liu R, Fu Z, et al. *Outcomes in patients with refractory/relapsed CNS lymphoma treated in complete remission: autologous transplantation vs. CAR-T therapy*. Cancer Immunol Immunother. 2026 Mar 24;75(4):120.
3. Ferreri AJM, Doorduijn JK, Re A, et al. *MATRIX-RICE therapy and autologous haematopoietic stem-cell transplantation in diffuse large B-cell lymphoma with secondary CNS involvement (MARIETTA): an international, single-arm, phase 2 trial*. The Lancet Haematology. 2021 Feb;8(2):e110–21.
4. Godfrey JK, Gao L, Shouse G, et al. *Glofitamab stimulates immune cell infiltration of CNS tumors and induces clinical responses in secondary CNS lymphoma*. Blood. 2024 Jul 25;144(4):457–61.
5. Neumann MAC, Schneider J, Szameitat M, et al. *Glofitamab crosses the blood-brain barrier and exhibits activity against primary and secondary CNS lymphoma*. Blood Advances. 2026 May 12;10(9):3128–32.
6. Chong EA, Tomasulo EB & Barta SK. *2026 Update on the Management of Diffuse Large B-Cell Lymphoma*. American J Hematol. 2026 Apr;101(4):832–63.

El autor declara haber recibido honorarios por conferencias de Abbvie, Johnson & Johnson, Roche, Astrazeneca y Lilly. No existen otros conflictos de interés relevantes para el contenido de este comentario.





MANTENIMIENTO CON RITUXIMAB EN LINFOMA DEL MANTO: ¿BENEFICIO REAL O ESPEJISMO?

Carmen Martínez Losada

Hospital Universitario Reina Sofía
Córdoba

El linfoma de células del manto (LCM) sigue siendo un desafío clínico, con recaídas frecuentes tras la terapia de primera línea. En pacientes no candidatos a trasplante, el estándar ha sido bendamustina más rituximab (BR), pero la necesidad y el impacto del mantenimiento con rituximab tras este régimen han permanecido inciertos. EL ensayo aleatorizado MAINTAIN no mostró beneficio significativo, generando dudas sobre su utilidad, mientras que estudios de registro sugieren lo contrario¹. Un estudio reciente aporta ahora evidencia de la práctica real a gran escala, ofreciendo datos que pueden guiar decisiones en un terreno aún controvertido².

El estudio de Wang *et al.* es una evaluación retrospectiva multicéntrica realizada en 27 centros de Estados Unidos y Canadá. La investigación no es un ensayo aleatorizado, sino un análisis de datos reales de pacientes que recibieron terapia de primera línea con BR entre 2010 y 2020. De 911 pacientes tratados, 703 que respondieron y no progresaron a los 3 meses post-BR constituyeron la cohorte analizada; de éstos, 394 recibieron mantenimiento con rituximab y 309 no lo hicieron, con características basales comparables entre grupos.

La intervención consistió en rituximab de mantenimiento administrado periódicamente tras la finalización de la inducción con BR, comparada con ausencia de mantenimiento. El estudio utilizó un análisis por *landmark* a los 3 meses post-BR para comparar resultados, siendo la variable de análisis primaria supervivencia libre de eventos (SLE), con análisis secundario de supervivencia global (SG).

Los resultados muestran que el mantenimiento con rituximab se asoció con una mejor SLE (mediana 49.9 vs 29.7 meses) y SG prolongada (mediana 109.5 vs

74.2 meses) en comparación con la ausencia de mantenimiento, con beneficios consistentes en la mayoría de subgrupos, especialmente en pacientes con respuesta completa tras BR.

En términos de seguridad, la publicación no detalla eventos adversos específicos ni señales de toxicidad atribuibles al mantenimiento con rituximab, limitación habitual de estudios retrospectivos, aunque destaca la ausencia de datos sistematizados de seguridad en este contexto.

El estudio de Wang *et al.* aporta evidencia valiosa al debate sobre la utilidad del mantenimiento en LCM fuera de ensayos aleatorizados. Su principal aporte radica en mostrar, a partir de una cohorte amplia y representativa de práctica clínica real, que el mantenimiento con rituximab tras BR se asocia con supervivencias prolongadas, especialmente en pacientes que alcanzan respuesta completa. Esto sugiere que, incluso en ausencia de trasplante y con terapias menos intensivas, existe un potencial beneficio clínico tangible de la terapia de mantenimiento. No obstante, estos hallazgos deben interpretarse con cautela. Contradice parcialmente la evidencia prospectiva de MAINTAIN, donde no se observó beneficio significativo de SLE ni de SG, lo que subraya la discrepancia entre datos de registro y ensayos aleatorizados^{1,3}. Las limitaciones metodológicas son evidentes: se trata de un análisis retrospectivo, susceptible a sesgos de selección y confusión residual, y carece de un control riguroso sobre criterios de asignación al mantenimiento, dosis, duración y monitoreo de toxicidad. Además, la seguridad se reporta de manera limitada, lo que impide una evaluación completa del riesgo-beneficio.

Los pacientes que parecen beneficiarse más son aquellos que logran respuesta completa tras inducción BR, mientras que el efecto en pacientes con respuesta parcial o enfermedad refractaria sigue siendo incierto. La evidencia ayuda a respaldar decisiones clínicas en escenarios donde la evidencia aleatorizada es escasa, pero no resuelve la controversia sobre la universalidad del mantenimiento. Comparado con estudios de registro previos, los resultados son consistentes en



cuanto a magnitud del beneficio, pero MAINTAIN y otros ensayos aleatorizados como SHINE³ y ECHO⁴ muestran que los efectos pueden ser menores en poblaciones seleccionadas y que la toxicidad, aunque manejable, no es despreciable⁵. En conjunto, este estudio refuerza la noción de que el mantenimiento con rituximab puede ser estratégico y beneficioso para subgrupos seleccionados, pero la comunidad hematológica sigue necesitando ensayos prospectivos y biomarcadores predictivos para guiar la decisión de manera más precisa.

Este estudio aporta información relevante para la toma de decisiones en hematología clínica. Sin embargo, dado que no se trata de un ensayo aleatorizado, no hay evidencia suficiente para recomendar su uso universal, y la decisión debe individualizarse según edad, comorbilidades, fragilidad y acceso a terapia. En nuestro entorno, donde rituximab está aprobado para mantenimiento post-inducción en linfomas B, la práctica podría contemplar su uso en subgrupos seleccionados, considerando recursos y coste, mientras se esperan resultados de estudios prospectivos. El mensaje clave para el hematólogo asistencial es que el mantenimiento puede ser beneficioso, pero requiere valoración cuidadosa y discusión compartida con el paciente.

La principal fortaleza es el tamaño y representatividad de la cohorte, reflejando la práctica clínica cotidiana. Las limitaciones que condicionan su interpretación son su diseño retrospectivo, la ausencia de aleatorización y datos sistemáticos de seguridad. Su aplicabilidad es especialmente relevante para hematólogos que manejan pacientes no candidatos a trasplante, permitiendo considerar mantenimiento de forma individualizada. Este trabajo probablemente influirá en la discusión sobre estrategias de mantenimiento, reforzando la necesidad de selección de pacientes y guiando el diseño de futuros ensayos prospectivos que resuelvan la controversia aún vigente.

Referencias

1. Rummel MJ, Knauf W, Goerner M, et al. *Two years rituximab maintenance vs. observation*

after first-line treatment with bendamustine plus rituximab (B-R) in patients with mantle cell lymphoma: first results of a prospective, randomized, multicenter phase II study (a subgroup study of the StiL NHL7-2008 MAINTAIN trial). J Clin Oncol. 2016;34(15 Suppl):7503.

2. Wang Y, Larson MC, Hwang SR, et al. *Benefit of rituximab maintenance after first-line bendamustine-rituximab in patients with mantle cell lymphoma.* Blood Adv. 2026 Feb 24;10(4): 1372-1380.
3. Wang ML, Jurczak W, Jerkeman M, et al. *Ibrutinib plus Bendamustine and Rituximab in Untreated Mantle-Cell Lymphoma.* N Engl J Med. 2022 Jun 30;386(26):2482-2494.
4. 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.
5. 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.

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



R-CHOP SIN MANTENIMIENTO EN PRIMERA LÍNEA PUEDE ASOCIARSE A UNA POSIBILIDAD REAL DE CURACIÓN EN PACIENTES CON LINFOMA FOLICULAR EN ESTADIOS AVANZADOS.

Juan Nicolás Rodríguez Rodríguez

Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez
Huelva

El linfoma folicular (LF) en estadios avanzados se ha considerado tradicionalmente como un proceso



incurable¹ y la existencia de recaídas muy tardías del proceso hacía pensar en dicha incurabilidad. La actualización del ensayo SWOG S0016^{2,3} muestra que, como en otros tipos de linfoma, hay un grupo no desdeñable de pacientes con LF avanzado que podría curarse tras un tratamiento estándar en primera línea, incluso sin mantenimiento posterior al mismo.

En realidad, el estudio que se presenta es una prolongación a muy largo plazo en cuanto a parámetros de supervivencia del ensayo en fase III SWOG S0016⁴ en el que se comparaban los resultados en pacientes con LF en estadios avanzados de R-CHOP vs CHOP seguido de radio-inmunoterapia con ¹³¹I-tositumomab (CHOP-I). En ninguno de ambos brazos se utilizó tratamiento de mantenimiento. El estudio original incluía pacientes con LF CD20+ con estadio inicial II o superior o enfermedad voluminosa y ECOG 0-2. En ambos brazos se recibieron 6 ciclos de quimio-terapia. Rituximab se administró en 6 ocasiones, dos veces en el primer ciclo y luego cada dos ciclos (6 dosis totales). El ¹³¹I-tositumomab se administró 4-8 semanas tras el último ciclo CHOP de ese brazo del estudio. Las variables de investigación del estudio original fueron tipo respuesta, supervivencia libre de progresión (PFS) y supervivencia global (OS). Ambos brazos de pacientes resultaron balanceados en los parámetros de estudio.

La mediana de seguimiento de los pacientes fue de 15.5 años (13.6-16.9). De los pacientes vivos, un 99% de pacientes tenían un seguimiento de más de 10 años y un 50% de más de 15 años. A los 15 años, la OS del grupo completo fue del 70% (R-CHOP 73% vs. CHOP-I 67%; p= 0.56) mientras que la PFS del grupo completo fue de 40% (R-CHOP 34% vs. CHOP-I 47%; p= 0.004). Del total de 531 pacientes, a lo largo del periodo de observación 316 presentaron progresión (83% en los 10 primeros años y sólo el 8% y 2% entre los 10-15 años y más de 15 años respectivamente). Mediante un modelo de cálculo estadístico de cura basado en la

supervivencia relativa y la mortalidad poblacional general se estimó una tasa global de curación del 42%. Los parámetros que mejor predijeron la posibilidad de curación estaban el FLIPI 0-1 y la β 2-microglobulina normal. La tasa estimada de cura para el protocolo R-CHOP fue del 35%.

El presente estudio aporta datos de seguimiento a muy largo plazo de pacientes con LF avanzado tratados con R-CHOP sin mantenimiento. Las tasas de supervivencia apreciadas a 15 y 20 años permiten pensar que esos pacientes pueden haberse curado de su proceso hematológico, lo que contradice la creencia generalizada de que el linfoma folicular es un proceso incurable, probablemente en base a la observación de recaídas tardías.

Este estudio presenta, no obstante, algunas limitaciones que desde mi punto de vista no obvian la importancia de la conclusión final. Las limitaciones más importantes serían: a) la pérdida de seguimiento y el censurado de algunos pacientes; sin embargo, los análisis suplementarios de tasas de cura estimada mantuvieron los resultados asumiendo distintos escenarios de pérdidas de pacientes; y b) la no existencia de revisores centralizados para confirmar las posibles recaídas radiológicas (contando sólo con TAC porque la PET no estaba disponible como técnica de estudio) o transformaciones histológicas del LF.

Aunque los autores indican como limitación del estudio su incapacidad de establecer el mejor esquema terapéutico en primera línea (además la radioinmunoterapia dejó de usarse hace mucho tiempo), el hecho de que una de las líneas de estudio sea R-CHOP otorga a los datos de este brazo una validez muy importante en cuanto a sus conclusiones. Esto significa que, teniendo en cuenta que la mayor parte de pacientes con LF se diagnostican en estadios avanzados, el uso de R-CHOP incluso sin mantenimiento, permitiría curar en primera línea a un porcentaje nada trivial de ellos. Obviamente, el estudio deja abiertas también



cuestiones muy importantes como cuánto darían de sí otras opciones terapéuticas en primera línea como R-Bendamustina^{5,6} de la que no tenemos datos a tan largo plazo, o si el mantenimiento podría mejorar o no estos resultados en cuanto a PFS y OS a tan largo plazo. También está claro que los datos de los distintos protocolos empleados deberían recogerse hasta un tiempo muy prolongado en estas patologías que se han planteado hasta ahora como incurables a largo plazo.

Este estudio, al demostrar que para aquellos pacientes con LF en estadios avanzados que han sido tratados con R-CHOP en primera línea, incluso sin mantenimiento, existe una posibilidad real de curación potencial, introduce un elemento psicológico positivo para el paciente cuando se le da la información sobre el pronóstico de su enfermedad. Es verdad que a priori no podemos concluir que, aunque lo estemos haciendo sistemáticamente, el tratamiento de mantenimiento vaya a mejorar necesariamente estos resultados⁷, pero tampoco podemos excluirlo, por lo que nuestra práctica clínica no debería cambiar sustancialmente, pero sí debería abrirse una línea de investigación con seguimiento a muy largo plazo de los pacientes con los distintos protocolos de tratamiento en primera línea.

Hay otra idea que también resulta importante y que ya plantean los autores: dada la baja tasa de recaídas/eventos apreciados a partir de los 10 años, cabe plantearse el alta de los pacientes de los servicios de Hematología y su seguimiento por su médico de Atención Primaria. Esto permite, aunque sea de forma modesta, descongestionar dichos servicios y centrar sus esfuerzos en otros pacientes que precisen de forma más incuestionable su seguimiento por el especialista.

Por tanto, la actualización a largo plazo del SWOG S0016 sugiere con fuerza que la curación de pacientes con LF avanzado es posible utilizando R-CHOP sin mantenimiento en primera línea. Refuerza

también la necesidad de seguimiento a muy largo plazo con los distintos protocolos empleados para ver los resultados reales de los mismos. Estos resultados sólo serían aplicables a los pacientes tratados con R-CHOP sin mantenimiento y no pueden extrapolarse a otras opciones terapéuticas de las que ya disponemos o que se han incorporado recientemente al arsenal terapéutico, como tampoco podemos hacerlo cuando introducimos como variable el mantenimiento.

Referencias

1. Cabanillas F. *Curability of advanced indolent or low-grade follicular lymphomas: time for a new paradigm?* J Clin Oncol. 2013 Jan 1;31(1):14-6.
2. Press OW, Unger JM, Rimsza LM, et al. *Phase III randomized intergroup trial of CHOP plus rituximab compared with CHOP chemotherapy plus (131)iodine-tositumomab for previously untreated follicular non-Hodgkin lymphoma: SWOG S0016.* J Clin Oncol. 2013 Jan 20;31(3):314-20.
3. Shadman M, Li H, Rimsza L, et al. *Continued Excellent Outcomes in Previously Untreated Patients With Follicular Lymphoma After Treatment With CHOP Plus Rituximab or CHOP Plus 131I-Tositumomab: Long-Term Follow-Up of Phase III Randomized Study SWOG-S0016.* J Clin Oncol. 2018 Mar 1;36(7):697-703.
4. Shadman M, LeBlanc M, Rimsza L, et al. *Treatment of Follicular Lymphoma With CHOP and Anti-CD20 Therapy: 15-Year Follow-Up of the SWOG S0016 Trial.* JAMA Oncol. 2026 Apr 1;12(4):394-401.
5. 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.
6. Flinn IW, van der Jagt R, Kahl B, et al. *First-Line Treatment of Patients With Indolent Non-Hodgkin Lymphoma or Mantle-Cell Lymphoma With Bendamustine Plus Rituximab Versus R-CHOP or R-CVP: Results of the BRIGH2 5-Year Follow-Up Study.* J Clin Oncol. 2019 Apr 20;37(12):984-991.
7. Bachy E, Seymour JF, Feugier P, et al. *Sustained Progression-Free Survival Benefit of Rituximab Maintenance in Patients With Follicular Lymphoma:*



Long-Term Results of the PRIMA Study. J Clin Oncol. 2019 Nov 1;37(31):2815-2824.

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



RESCATE CON INHIBIDORES DE PD-1 ANTES DEL TRASPLANTE EN HODGKIN: MEJOR SUPERVIVENCIA QUE CON QUIMIOTERAPIA O BRENTUXIMAB

Francisca Hernández Mohedo

Hospital Universitario Virgen de las Nieves
Granada

El linfoma de Hodgkin clásico (LHc) es una neoplasia linfoide con elevadas tasas de curación en primera línea. No obstante, entre un 5–10% de los pacientes son primariamente refractarios y aproximadamente un 25% recaen tras alcanzar respuesta, siendo hasta un 75% de estas recaídas precoces (≤ 12 meses). En el LHc en recaída o refractario (LHc R/R), el estándar terapéutico continúa siendo la administración de quimioterapia de rescate seguida de trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) en pacientes quimiosensibles. En este escenario, alcanzar una respuesta completa (RC) metabólica pre-TAPH se considera uno de los factores pronósticos más relevantes para la supervivencia libre de progresión (SLP) postrasplante¹⁻³.

Globalmente, la terapia de rescate seguida de TAPH permite rescatar aproximadamente al 50% de los pacientes en recaída, mientras que en los pacientes primariamente refractarios este porcentaje desciende al 5–10%. La introducción de brentuximab vedotina (BV) como consolidación post-TAPH en pacientes de alto riesgo, basada en el estudio fase III

AETHERA, ha permitido mejorar la SLP a 5 años (59% vs. 41% con placebo), con una reducción del riesgo de recaída a 5 años cercana al 30%⁴.

No existen muchos estudios prospectivos aleatorizados que comparen los diferentes esquemas de rescate o el acondicionamiento previo al TAPH, si bien distintos ensayos clínicos fase II con nuevos agentes en combinación con quimioterapia han mostrado resultados prometedores. En este sentido destacan el esquema BR-ESHAP⁵, con tasas de RC del 70% y SLP a 30 meses de 71%, o esquemas con inhibidores del *checkpoint* inmune (IPC) como el esquema pembrolizumab-GVD, con tasas de RC del 95% y SLP a 1 año del 100%⁶. Asimismo, el ensayo adaptado a respuesta con nivolumab-ICE ha mostrado tasas de RC del 71% con nivolumab en monoterapia y del 89% tras combinación, con una SLP a 2 años post-TAPH del 94%⁷.

En este contexto se ha publicado un estudio retrospectivo multicéntrico que incluye 1280 pacientes con LHc R/R sometidos a TAPH entre 2010 y 2022 en seis centros trasplantadores norteamericanos⁸. Ninguno de los pacientes había recibido previamente IPC en primera línea, 94% fueron tratados con quimioterapia y 6% con brentuximab-AVD. El 72% eran primariamente refractarios o habían recaído de forma precoz (≤ 12 meses) y un 30% había recibido más de una línea de rescate. Como tratamiento pre-TAPH, el 25% recibió IPC (en monoterapia o en combinación), el 28% BV sin IPC y el 48% restante quimioterapia convencional; un 20% fueron tratados dentro de ensayos clínicos.

A pesar de las limitaciones metodológicas inherentes a su diseño retrospectivo y la heterogeneidad de los tratamientos administrados, el estudio aporta información relevante en una cohorte amplia y representativa. Los pacientes tratados con IPC pre-TAPH mostraron mejores resultados que aquellos tratados con BV o quimioterapia, tanto en tasas de RC como en SLP. En concreto, las tasas de RC fueron 84%, 74% y 64% respectivamente y las tasas de SLP a 2 años del 88.2% con IPC frente al 70.2% con BV y el 67.4% con quimioterapia (sin diferencias significativas entre BV



y quimioterapia), aunque sin observarse diferencias significativas en supervivencia global (SG) entre los tres grupos. Un porcentaje inferior de pacientes tratados con IPC precisaron RT peritrasplante frente a BV (13.3% vs. 27%), mientras que un porcentaje similar (29%) recibieron consolidación post-TAPH. Este beneficio se mantuvo tras el ajuste multivariable y también al estratificar según la respuesta metabólica pre-TAPH. En pacientes en RC metabólica, la SLP a 2 años fue del 94.4% en el grupo tratado con IPC, frente al 78.5% con BV y el 75% con quimioterapia. De forma relevante, incluso en pacientes en respuesta parcial metabólica (un 25%), los tratados con IPC presentaron mejores resultados que aquellos tratados con quimioterapia, lo que sugiere que estos agentes podrían modular parcialmente el valor pronóstico clásico de la PET en este contexto. Este beneficio clínico sólo se alcanza cuando los IPC son administrados como segunda línea pre-TAPH y no en sucesivas (SLP a 2 años 91.4% vs. 77.1%). La menor utilidad del valor predictivo de la PET en el contexto de IPC abogaría por la necesidad de otros biomarcadores dinámicos como el ADN libre circulante plasmático en combinación con parámetros volumétricos como el volumen metabólico tumoral (MTV) y la glucólisis tumoral total (TLG) en la PET basal, *interim* y de fin de tratamiento⁹.

En el análisis de factores asociados a supervivencia post-TAPH dentro del grupo de pacientes tratados con IPC no se hallan diferencias entre tratados con IPC en monoterapia, IPC+BV e IPC + quimioterapia (con SLP a 2 años de 87.2%, 90.8% y 86.8% respectivamente), lo que parece indicar que no existe mayor beneficio de la terapia combinada de IPC con BV o quimioterapia; estos resultados son concordantes, con los datos previamente publicados en el ensayo clínico fase II de nivolumab-ICE con diseño adaptado a respuesta en el que la mayoría de los pacientes alcanzaban RC metabólica tras nivolumab en monoterapia (71%) y no requieren asociar ICE, y la SLP a 2 años post-TAPH del 94% de este ensayo es superponible a la de este estudio para pacientes que recibe IPC.

Estos resultados deben interpretarse con cautela. Se trata de un estudio retrospectivo, con posible sesgo

de selección, que incluye únicamente pacientes que finalmente llegaron a TAPH. Además, existe heterogeneidad en los esquemas de rescate, número de líneas previas, uso de radioterapia peritrasplante y estrategias de consolidación. Asimismo, la inclusión de combinaciones con BV dentro del grupo de IPC puede influir en los resultados observados. Otro aspecto relevante es que este estudio no aborda el escenario emergente de pacientes tratados con inhibidores de PD-1 en primera línea, como ocurre tras los resultados del ensayo fase III SWOG S1826 que han supuesto el posicionamiento como nuevo estándar terapéutico del esquema nivolumab-AVD en Norteamérica, al mejorar la SLP y la tolerabilidad frente a BV-AVD¹⁰. Este hecho plantea nuevas incertidumbres sobre la secuencia óptima de tratamiento en recaída en pacientes previamente expuestos a inmunoterapia. Por tanto, aunque muy sugestivos, estos datos requieren ser confirmados dentro de ensayos clínicos.

En resumen, los IPC previos a TAPH parecen asociarse a resultados superiores post-TAPH en LHc R/R al comparar con quimioterapia estándar o combinaciones basadas en BV, siendo mayor el beneficio clínico como primera línea de terapia de rescate pre-TAPH y no en sucesivas, y recibir un inhibidor de PD-1 previo a TAPH se comportaría como un factor pronóstico muy favorable para la SLP independientemente de la respuesta alcanzada con PET previa al mismo. La tolerabilidad y mayor eficacia de los esquemas basados en IPC frente a BV o quimioterapia como terapia puente a TAPH sugieren que podría ser el nuevo estándar terapéutico en LHc R/R. Es posible que este trabajo influya en nuestra práctica clínica desplazando al uso de BV ± quimioterapia como terapia de rescate pre-TAPH, si bien sería deseable un ensayo clínico aleatorizado fase III que nos permita comparar esquemas como BR-ESHAP vs. nivolumab-ICE.

Referencias

1. Elshenawy MA, Shahzad Rauf M, Elhassan TAM, et al. *Survival analysis of patients with Hodgkin lymphoma who failed high dose chemotherapy and autologous*



- stem cell transplant. Ann Hematol. 2018 Jul;97(7):1229-1240.
2. Martínez C, Canals C, Sarina B, et al. *Identification of prognostic factors predicting outcome in Hodgkin's lymphoma patients relapsing after autologous stem cell transplantation*. Ann Oncol. 2013 Sep;24(9):2430-4.
 3. Hahn T, McCarthy PL, Carreras J, et al. *Simplified validated prognostic model for progression-free survival after autologous transplantation for Hodgkin lymphoma*. Biol Blood Marrow Transplant. 2013 Dec;19(12):1740-4.
 4. Moskowitz CH, Walewski J, Nademanee A, et al. *Five-year PFS from the AETHERA trial of brentuximab vedotin for Hodgkin lymphoma at high risk of progression or relapse*. Blood. 2018 Dec 20;132(25):2639-2642.
 5. Garcia-Sanz R, Sureda A, de la Cruz F, et al. *Brentuximab vedotin and ESHAP is highly effective as second-line therapy for Hodgkin lymphoma patients (long-term results of a trial by the Spanish GELTAMO Group)*. Ann Oncol. 2019 Apr 1;30(4):612-620.
 6. Moskowitz AJ, Shah G, Schöder H, et al. *Phase II Trial of Pembrolizumab Plus Gemcitabine, Vinorelbine, and Liposomal Doxorubicin as Second-Line Therapy for Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma*. J Clin Oncol. 2021 Oct 1;39(28):3109-3117.
 7. Mei MG, Lee HJ, Palmer JM, et al. *Response-adapted anti-PD-1-based salvage therapy for Hodgkin lymphoma with nivolumab alone or in combination with ICE*. Blood. 2022 Jun 23;139(25):3605-3616.
 8. Desai SH, Moskowitz AJ, Merryman RW, et al. *PD-1-based combinations before autologous transplant are associated with improved outcomes in classical Hodgkin lymphoma*. Blood. 2026 Mar 5;147(10):1125-1134.
 9. Ma S, Spinner MA. *Optimizing the Role of Checkpoint Inhibitors in the Management of Hodgkin Lymphoma*. J Natl Compr Canc Netw. 2026 Feb;24(2):e257125.
 10. Herrera AF, LeBlanc M, Castellino SM, et al. *Nivolumab+AVD in Advanced-Stage Classic Hodgkin's Lymphoma*. N Engl J Med. 2024 Oct 17;391(15):1379-1389.

El autor declara haber recibido honorarios por conferencias de GSK, Novartis y Takeda, apoyo a la investigación y participación como investigador en estudios patrocinados por BMS. No existen otros conflictos de interés relevantes para el contenido de este comentario

TRASPLANTE EN LINFOMA T: ENTRE LA TRADICIÓN Y LA EVIDENCIA EMERGENTE

Paloma García Martín

Hospital Universitario Clínico San Cecilio.

Granada

Los linfomas T periféricos nodales —linfoma T periférico no especificado (PTCL-NOS), linfoma T angioinmunoblástico (AITL) y linfoma anaplásico de células grandes (ALCL) ALK negativo— continúan siendo neoplasias de mal pronóstico, con supervivencias a cinco años generalmente inferiores al 50 %, excepto el ALCL ALK positivo^{1,2}. Durante décadas, el tratamiento estándar en pacientes jóvenes candidatos a terapia intensiva ha consistido en quimioterapia basada en antraciclinas seguida de consolidación con autotrasplante de progenitores hematopoyéticos (auto-TPH), tanto en primera remisión como tras recaída quimiosensible, pese a la ausencia de ensayos aleatorizados que hayan demostrado de forma concluyente su beneficio³⁻⁵.

La incorporación de brentuximab vedotina asociado a CHP (BV-CHP), especialmente tras los resultados del estudio ECHELON-2, ha reabierto el debate sobre el papel óptimo del auto-TPH en pacientes que alcanzan remisión metabólica completa tras la inducción⁶. En este contexto, el análisis del registro EBMT publicado recientemente por Shumilov et al⁷, aporta la serie contemporánea más amplia sobre el papel del auto-TPH en los principales linfomas T nodales.

El estudio incluyó pacientes adultos con PTCL-NOS, AITL o ALCL ALK negativo sometidos a auto-TPH entre 2010 y 2022, diferenciando claramente dos escenarios clínicos: consolidación en primera línea y rescate tras recaída o refractariedad.

En la cohorte *upfront* se analizaron 2082 pacientes, con una mediana de edad de 56 años; el 75 % se encontraba en remisión completa y el 80 % presentaba respuesta metabólica completa en PET antes del trasplante. Los resultados fueron particularmente favorables: supervivencia libre de progresión (SLP) a tres años del 55.2% y



supervivencia global (SG) del 73.1%, con una mortalidad no relacionada con recaída (NRM) muy baja (4.2%)⁷. A 5 años la SLP y SG fueron del 45.5 % y 65.2 %, respectivamente.

En la cohorte de rescate se incluyeron 1249 pacientes, la mayoría con dos o más líneas previas. A 3 años, la SLP fue del 42.6 % y la SG del 59.5 %, con una NRM del 6.2%. Aunque inferiores a los resultados de primera línea, estas cifras siguen siendo relevantes en una enfermedad históricamente difícil de rescatar.

Uno de los hallazgos más consistentes del estudio fue el impacto pronóstico de la respuesta pretrasplante. Los pacientes en remisión completa o con respuesta metabólica completa obtuvieron resultados significativamente mejores, mientras que aquellos con enfermedad refractaria presentaron una elevada incidencia de recaída y una NRM cercana al 18%. Estos datos refuerzan la idea de que el principal problema del auto-TPH no es la toxicidad del procedimiento, sino la recaída posterior. De forma llamativa, el estudio no identificó diferencias relevantes entre la respuesta evaluada por TAC convencional y la respuesta metabólica por PET, cuestionando parcialmente el valor discriminativo de la PET pretrasplante en este contexto.

El estudio también mostró resultados especialmente favorables en ALCL ALK negativo, con una incidencia de recaída claramente inferior respecto a PTCL-NOS y AITL. Aunque esta entidad continúa siendo biológicamente heterogénea, los datos del registro respaldan el papel del auto-TPH en pacientes quimiosensibles de este subtipo^{8,9}.

Los resultados son coherentes con estudios previos prospectivos y retrospectivos que apoyaban el auto-TPH como consolidación en PTCL^{3,5,10,11}. Sin embargo, la principal aportación del trabajo de la EBMT es su carácter contemporáneo: incorpora la era PET y, parcialmente, la introducción de BV-CHP.

Aun así, el estudio no resuelve la cuestión central del debate actual. La ausencia de un grupo control no trasplantado impide determinar cuánto del beneficio observado deriva realmente del auto-TPH y cuánto

refleja la selección de pacientes con enfermedad biológicamente más favorable y sensible al tratamiento. Esta limitación es especialmente relevante en la era BV-CHP, donde un número creciente de pacientes alcanza remisión metabólica completa tras la inducción⁶.

Las fortalezas del estudio son indudables: tamaño muestral excepcional, análisis diferenciado según escenario clínico y ajuste multivariante⁷. No obstante, las limitaciones inherentes a cualquier registro deben tenerse presentes: ausencia de análisis por intención de tratar, falta de revisión central de PET e histología y sesgo de selección hacia pacientes aptos para trasplante.

Desde un punto de vista práctico, el mensaje clínico es relativamente claro. El auto-TPH continúa siendo una estrategia válida y eficaz en pacientes con PTCL-NOS, AITL o ALCL ALK negativo que alcanzan remisión completa o respuesta metabólica completa, tanto en primera línea como tras rescate quimiosensible^{3,7}. En cambio, los pacientes con enfermedad refractaria parecen beneficiarse escasamente del auto-TPH y probablemente deban considerarse candidatos preferentes a trasplante alogénico.

En nuestro medio, donde BV-CHP y el auto-TPH forman parte de la práctica habitual en pacientes seleccionados, estos resultados dificultan justificar la omisión sistemática del trasplante en pacientes trasplantables de riesgo intermedio-alto. Sin embargo, también evidencian la necesidad de una selección más precisa y de ensayos prospectivos que definan qué pacientes pueden evitar el trasplante sin comprometer el control a largo plazo.

En conclusión, el análisis del registro EBMT confirma que el auto-TPH mantiene un papel relevante en los linfomas T nodales quimiosensibles, con una toxicidad aceptable y resultados especialmente favorables en ALCL ALK negativo. Aunque las nuevas terapias dirigidas están modificando rápidamente el panorama terapéutico, la evidencia disponible todavía no justifica sustituir de forma sistemática el auto-TPH en pacientes que alcanzan remisión completa. Hoy por hoy, el trasplante

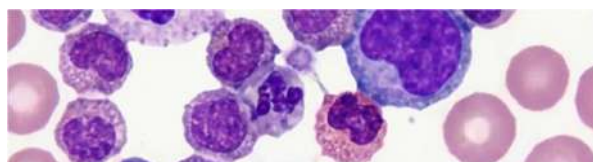


autólogo continúa siendo una de las pocas estrategias con potencial curativo real en estas entidades.

Referencias

1. Civallero M, Schroers-Martin JG, Horwitz S, et al. Long-term outcomes of peripheral T-cell lymphomas: ten-year follow-up of the International T-Cell Project. *Br J Haematol*. 2024;205(1):166-174.
2. Nakamura N, Kanemura N, Matsumoto T, et al. Comparison of the prognostic impact of IPI and PIT in peripheral T-cell lymphoma in real-world clinical practice with a large elderly population. *Sci Rep*. 2023 Nov 4;13(1):19060.
3. García-Sancho A, Bellei M, López-Parra M, et al. Autologous stem cell transplantation as consolidation of first-line chemotherapy in patients with peripheral T-cell lymphoma: a multi-center GELTAMO/FIL study. *Haematologica*. 2022 Nov 1;107(11):2675-2684.
4. Yin J, Wei J, Xu J, et al. Autologous stem cell transplantation as first-line therapy for peripheral T-cell lymphoma: results from a comprehensive meta-analysis. *Acta Haematol*. 2014;131(2):114-25.
5. Wilhelm M, Smetak M, Reimer P, et al. First-line therapy of peripheral T-cell lymphoma: extension and long-term follow-up of a study investigating the role of autologous stem cell transplantation. *Blood Cancer J*. 2016;6(7):e452.
6. Horwitz S, O'Connor OA, Pro B, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma. *Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHELON-2): a global, double-blind, randomised, phase 3 trial*. *Lancet*. 2019 Jan 19;393(10168):229-240.
7. Shumilov E, Ngoya M, Berning P, et al. Autologous stem cell transplantation in the major entities of T-cell lymphoma: an analysis of the EBMT Lymphoma Working Party. *Hemasphere*. 2026 Feb 24;10(2):e70313.
8. Sibon D, Nguyen DP, Schmitz N, et al. ALK-positive anaplastic large-cell lymphoma in adults: a pooled analysis of individual patient data from 263 patients. *Haematologica*. 2019 Dec;104(12):e562-e565.
9. Ferreri AJM, Govi S, Pileri SA, et al. Anaplastic large-cell lymphoma, ALK-negative. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013 Feb;85(2):206-15.
10. Yang P, Cai M, Cao Y, et al. Upfront autologous stem cell transplantation in peripheral T-cell lymphoma patients achieving complete response after first-line treatment: a real-world multicenter analysis. *Br J Haematol*. 2024;204(4): 1414-1421.
11. Zhai Y, Wang J, Jiang Y, et al. The efficiency of autologous stem cell transplantation as the first-line treatment for nodal peripheral T-cell lymphoma: results of a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Hematol*. 2022 Mar;15(3):265-272.

El autor declara haber recibido honorarios por conferencias de AbbVie, AstraZeneca, BeOne, Johnson & Johnson, Takeda, Roche y Lilly, apoyo a la investigación de Johnson & Johnson 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

A quien madruga, CAR-T le ayuda

La cronoterapia es un tema poco investigado en las neoplasias hematológicas. Un estudio liderado por el Memorial Sloan Kettering Cancer Center ha investigado el impacto de la hora de infusión de las células CAR-T en un estudio retrospectivo multicéntrico en algo más de mil enfermos con linfoma de células grandes, tanto primarios como transformados. Los pacientes fueron infundidos con axi-cel mayoritariamente, aunque se incluyeron también casos de tisa-cel y liso-cel. Curiosamente la supervivencia libre de progresión (SLP) fue mejor para la infusión temprana (antes de las 12:00) que tardía y cada hora de retraso en la infusión se asoció con casi un 10% de riesgo de progresión o fallo; este beneficio en SLP se debe a mejor tasa de respuestas



completas y menor tasa de recaídas. No hubo en cambio diferencias en la supervivencia global ni en cuanto a la toxicidad ni mortalidad relacionada con el procedimiento. La infusión tardía se correlacionó con mayores niveles de ferritina y de interleuquina-6 y reducción en la expansión de células CAR-T. Estos datos lo interpretan los autores como que las infusiones tardías coinciden con un entorno más inflamatorio que dificulta la expansión de las células CAR-T, lo que se traduce en peor eficacia.

No obstante, las infusiones muy tardías fueron poco frecuentes lo que puede sesgar los resultados (realmente el 60% de los pacientes fueron infundidos entre las 11:00 y 13:00 horas). Asimismo, los autores especulan con la causa de esta potencial peor eficacia, ya que efectivamente la inflamación sistémica antes de la infusión se sabe que se asocia con peor control de la enfermedad, pero no lo demuestran.

Luan D, Ben Valid O, Beyar-Katz O, et al. Time of day of CAR T-cell infusion and outcomes in large B-cell lymphoma. Blood. 2026 Mar 19;147(12):1315-1322.

¿Aporta realmente valor la biopsia medular al manejo del linfoma folicular localizado por PET?

Es frecuente la afectación de médula ósea al debut en linfoma folicular y la mayoría de las guías internacionales siguen recomendando el estudio de la misma para el estadiaje, sobre todo para definir correctamente un estadio localizado, ya que la PET es insuficientemente sensible.

Un estudio canadiense de registro ha evaluado qué información pronóstica aporta precisamente el aspirado y la biopsia de médula ósea (A&BMO) en los casos de linfoma folicular (excluido grado 3B) localizado definido por PET. En este análisis, en la mayoría de los casos, el A&BMO fue negativa para infiltración tumoral y sólo en un 7% se detectó linfoma en médula que no había sido identificado

por PET, lo que implica un número necesario a testear de 15, es decir, que en linfoma folicular en estadio localizado hace falta realizar 15 A&BMO para identificar un solo caso de afectación no prevista. Sin embargo, en ninguno de los casos este hallazgo cambió el manejo clínico que se había planteado previamente al estudio medular. Los autores plantean que el A&BMO aporta una información irrelevante ante un linfoma folicular en estadio localizado por PET y, por tanto, que esta técnica invasiva y molesta para el enfermo debe ser obviada.

Como inconveniente a estas conclusiones hay que destacar, no obstante, que la población analizada por estos autores es relativamente pequeña (solo 60 casos) y que solo el 28% de todos los enfermos incluidos en su registro con estadio localizado (unos 300) fueron sometidos a este procedimiento; además, estos pacientes con infiltración de médula (y por tanto en estadio IV) fueron manejados según sus protocolos como estadios localizados, lo que sugiere sesgo para generalizar estas recomendaciones.

Como en todas las pruebas a las que sometemos a nuestros enfermos, y especialmente pruebas molestas para ellos, siempre hay que evaluar si la información aportada por el estudio va a cambiar de algún modo el abordaje de su enfermedad.

Solow M, Owen C, Stewart C, et al. Limited diagnostic utility of bone marrow sampling in PET-defined limited-stage follicular lymphoma. Br J Haematol. 2026 Mar 17. Epub ahead of print.

Biespecíficos como puente al alotrasplante: una estrategia que gana respaldo en linfoma

Un estudio de cohortes liderado por el grupo GETH-TC ha evaluado el impacto de la terapia con anticuerpos biespecíficos (AcB) previa a trasplante alogénico en linfoma. Para ello ha comparado 47



pacientes expuestos a AcB (predominantemente en monoterapia) frente a una cohorte histórica como control. La cohorte expuesta incluyó un 38% de linfomas de células grandes, un 30% de linfomas foliculares y un 19% de foliculares transformados; algo más de la mitad eran refractarios primarios y hasta un 43% de enfermos habían fallado a terapia CAR-T.

Los autores no encontraron diferencias en mortalidad no debida a recaída (aproximadamente 30% a los 2 años) ni enfermedad del injerto contra receptor aguda (en torno a 25%) o crónica, aunque esta última sí fue numéricamente superior en el grupo de tratados con AcB. La tasa de recaída postrasplante y la supervivencia tanto libre de progresión como global (58% a 2 años) no fueron diferente en ambas cohortes, aunque un mayor número de pacientes accedió al trasplante en respuesta completa en el grupo de expuestos. Tampoco hubo diferencias en la recuperación de neutrófilos y plaquetas.

Ambos grupos difirieron en edad, histología, número de líneas previas, estado de la enfermedad previo al trasplante y mayor uso de ciclofosfamida postrasplante en el grupo expuesto que condiciona la interpretación de los datos; asimismo, el seguimiento fue bastante más corto en los expuestos a AcB que en los controles, algo importante al interpretar las tasas de recaída y de supervivencia. No obstante, la conclusión del análisis es que la exposición previa a AcB en trasplante alogénico no compromete la seguridad del mismo y por tanto apoya su papel como posible terapia puente atractiva, sobre todo en el grupo de enfermos con fallo a terapia CAR-T con pocas expectativas de superar la enfermedad farmacológicamente, ya que algo más de la mitad de los enfermos estaba vivo y libre de progresión a los 2 años.

Peña M, Losi G, Navarro V, et al. *Allogeneic HCT as consolidation in B-cell lymphomas after exposure to*

bispecific antibodies: a GETH-TC study. Blood Adv. 2026 Mar 24;10(6):1843-1853.

Datos poblacionales sitúan la hipertensión como factor relevante en LLC

Por las características etarias de los enfermos que inician tratamiento para leucemia linfática crónica (LLC), la hipertensión arterial (HTA) es una comorbilidad frecuente que puede afectar a más de la mitad de los pacientes. Esto es especialmente relevante en la actualidad dado el uso general de inhibidores BTK (iBTK) en el tratamiento de esta enfermedad.

Un estudio de registro poblacional danés ha encontrado que los pacientes hipertensos con LLC que inician terapia de primera línea tienen un mayor riesgo de muerte que los no hipertensos y este incremento en el riesgo de muerte no es solo debido a eventos cardiovasculares sino también a complicaciones infecciosas (que tal vez puedan estar relacionadas con otros factores asociados a la HTA como tabaquismo, diabetes, obesidad, patología pulmonar, etc). Además, este efecto es más acusado en los menores de 75 años, donde el riesgo de muerte se duplica en hipertensos respecto a no hipertensos. No hubo en cambio diferencias por sexo ni tampoco se detectó diferente comportamiento de la LLC en el grupo de hipertensos. Al analizar los datos respecto a población general sin LLC, no parece que la HTA confiera un riesgo adicional específico asociado a la LLC. Aunque en este análisis los autores no detectan mayor riesgo de muerte en los hipertensos tratados con iBTK, reconocen que la cohorte es pequeña y por tanto el análisis adolece de limitada potencia estadística para identificar diferencias.

La conclusión es clara: primero, la HTA es un marcador de vulnerabilidad ya conocido y su impacto parece comparable al observado en población general, sugiriendo que actúa más como



marcador de comorbilidad que como factor específico en la LLC y, segundo, que es crucial el control tensional de nuestros pacientes con esta enfermedad (y lógicamente mucho más si están en terapia con iBTK) y tener en cuenta que la morbilidad derivada de ella no se limita sólo a la esfera cardiovascular, sino también por mayor riesgo de complicaciones infecciosas.

Vainer N, Brieghel C, Rostgaard K, et al. Hypertension affects survival and treatment in chronic lymphocytic leukemia. Blood Adv. 2026 Apr 28;10(8):2729-2742.

¿Debe añadirse tucidinostat a R-CHOP en linfoma doble expresor?

Un ensayo doble ciego y controlado con placebo, desarrollado en China, ha estudiado qué aporta tucidinostat (anteriormente denominado chidamide) al ser añadido al esquema estándar R-CHOP en linfoma de células grandes B doble expresor MYC/BCL2 (DEL) no previamente tratado y con IPI > 1. Tucidinostat es un inhibidor oral selectivo de las histona-desacetilasas que suprime la señalización oncogénica de MYC y BCL2, responsables respectivamente de proliferación celular y de resistencia a la apoptosis.

La definición de DEL fue la habitual, MYC $\geq 40\%$ y BCL2 $\geq 50\%$ por inmuno-histoquímica, excluyéndose por FISH los casos doble/triple *hit*. Como era de esperar, predominaron los casos no centrogerminales. Quienes alcanzaron respuesta completa (RC) recibieron mantenimiento con tucidinostat o placebo hasta 24 semanas. El estudio fue diseñado para detectar diferencias en supervivencia libre de evento (SLE), pero no para demostrar diferencias en supervivencia libre de progresión (SLP) ni en supervivencia global (SG), ni tampoco para atribuir por separado cuánto beneficio procede de la fase combinada y cuánto del mantenimiento.

La conclusión del estudio fue que la adición de tucidinostat mejoró la tasa de RC (73% vs 61.8%) y la SLE (60.3% vs 50.5%), mostrando un 28% de reducción de riesgo acumulado de evento; en cambio no se demostraron diferencias estadísticamente significativas en SLP ni en SG.

Añadir tucidinostat incrementó la toxicidad, sobre todo neutropenia, trombocitopenia e incidencia de neumonía infecciosa e hipotasemia, sin aumento de la mortalidad relacionada con el tratamiento ni de las tasas de discontinuación.

Sin embargo, a la hora de interpretar estos datos hay que resaltar que la definición de evento incluyó no sólo progresión/recidiva o muerte, sino también inicio de nueva terapia por enfermedad residual lo que introduce un posible condicionamiento por decisiones clínicas no controladas. Además, el resultado es positivo, pero no holgado ya que el intervalo de confianza al 95% roza la unidad *por arriba* (0.96), lo que indica que la estimación es compatible con un beneficio real pero moderado.

La población de estudio es además íntegramente china, lo que obliga a ser prudente al extrapolar el beneficio y la toxicidad a cohortes europeas. Asimismo, el estudio fue financiado por la compañía desarrolladora del fármaco y colaboró en la recogida y análisis de datos.

Aunque estos resultados son interesantes y sugieren una señal prometedora de eficacia, es poco probable que, con el diseño del estudio y el tipo de beneficio observado, la combinación de R-CHOP con tucidinostat sea a corto plazo un nuevo estándar.

Xu PP, Song YQ, Shen JZ, et al. Tucidinostat Plus R-CHOP vs R-CHOP in MYC/BCL2 Double-Expressor Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2026 May 19;335(19):1684-1693.



El valor de elegir bien la terapia puente antes de CAR-T

Se desconoce cuál es la mejor estrategia de terapia puente (bridging) y holding en pacientes con linfoma de células grandes candidatos a terapia CAR-T y por ello no hay consenso en las diferentes guías de tratamiento. Un estudio de cohorte retrospectivo unicéntrico canadiense ha evaluado exclusivamente la terapia bridging (definida por el grupo como cualquier tratamiento administrado entre la aféresis y la linfodepleción) en pacientes tratados con axi-cel o tisa-cel en tercera línea o posteriores, mayoritariamente refractarios.

Diferenciaron entre los casos tratados con quimioterapia convencional, esquemas basados en polatuzumab (polatuzumab combinado con rituximab con o sin bendamustina), radioterapia (RT) y corticosteroides, además de un subgrupo de casos que no precisó ningún tipo de tratamiento. Al tratarse de un estudio de registro, los brazos no fueron comparables entre sí, de modo que los sometidos a quimioterapia o terapia con polatuzumab presentaban enfermedad más avanzada, mayor afectación extranodal y una puntuación de riesgo IPI más alta.

En este estudio, la tasa de respuesta previa a la linfodepleción fue mayor con polatuzumab y RT (sobre todo RT integral, es decir, con irradiación de todos los sitios conocidos de enfermedad) y lo menos eficaz fue la quimioterapia convencional; en análisis multivariante, la supervivencia libre de progresión fue asimismo superior con RT y polatuzumab en comparación con quimioterapia convencional. No objetivaron por el contrario diferencias en la incidencia o gravedad de síndrome de liberación de citoquinas ni de neurotoxicidad asociada a células inmunoefectoras (ICANS).

La conclusión de los autores es que la quimioterapia convencional de rescate como terapia puente es la opción menos eficaz y debería evitarse cuando

existan otras alternativas viables, mientras que la utilización de polatuzumab o de RT integral son opciones más recomendables.

Ya resultados similares se han obtenido de otros datos de registro, si bien seguimos sin disponer de estudios sólidos controlados, libres de los sesgos de selección propios de este tipo de análisis. En nuestro país la traslación de estos hallazgos tropieza con el acceso limitado a polatuzumab, ya que este fármaco sigue estando bajo condiciones especiales de financiación y, en concreto, no financiado como tratamiento puente a terapia CAR-T.

Gong IY, Jeeva M, Hueniken K, et al. Outcomes of Bridging Therapy in Patients With Relapsed/Refractory Large B Cell Lymphoma Receiving Third-Line CAR T. *Hematol Oncol.* 2026 Mar;44(2):e70183.

La recaída meníngea define un peor escenario que la parenquimatosa en linfoma de células grandes

Un amplio estudio retrospectivo de la Mayo Clinic ha analizado el impacto de la localización a la recaída del linfoma de células grandes en sistema nervioso central (SNC) y propone que la ubicación de la afectación es, en sí misma, un marcador pronóstico.

La población de pacientes que estudia, todos ellos sin afectación basal en SNC, incluye tanto casos con recaída exclusiva en SNC como concomitante, tanto a nivel sistémico como en SNC. En torno a un tercio de casos habían recibido profilaxis basada en metotrexato, 17% intratecal y 14% intravenosa. La recaída parenquimatosa fue más frecuente, predominantemente multifocal y de localización supratentorial, y en un 10% de casos ésta fue tanto meníngea como parenquimatosa, lo que diferencia a los casos primarios del SNC que típicamente suelen ser solitarios de ubicación supratentorial periventricular. Cuando hubo afectación sistémica el tipo de ubicación con mayor frecuencia fue la meníngea. Los tratamientos fueron múltiples y



esquemas intensificados tipo MATRIX fueron poco usados, apenas un 7%, aunque una cuarta parte de enfermos fue sometida a trasplante autólogo. La tasa de respuesta completa fue de 38% y global de 45%, sin diferencias en si se trataba de afectación única en SNC o concomitante con sistémica.

En base a sus resultados, los autores sugieren que la ubicación leptomeníngea, frente a la parenquimatosa, está asociada a características biológicas adversas y mayor agresividad, mostrando menor supervivencia global de forma independiente. Así, la localización leptomeníngea se correlaciona con mayor expresión doble/triple *hit*, reordenamiento MYC y/o ausencia de expresión BCL6, así como más incidencia concomitante de afectación sistémica y mayor probabilidad de médula ósea afecta al diagnóstico; en cambio no encontraron ninguna asociación entre la ubicación de la recaída con el tipo de célula de origen, mutación MYD88, reordenamiento de BCL2 ó de BCL6, más afectación renal/suprarrenal al diagnóstico ni el índice pronóstico CNS-IPI; tampoco con el tipo de profilaxis realizada.

Las recaídas tempranas (es decir, inferiores a 12 meses) fueron predominantemente meníngeas, a diferencias de las tardías en las que predominó la afectación parenquimatosa. El score CNS-IPI no solo fue incapaz de predecir el tipo de recaída, sino que mostró bajo valor predictivo positivo, como ya se ha descrito en otras series. El pronóstico es malo ya que la supervivencia libre de progresión de la cohorte fue de un 14% a 5 años. El beneficio del trasplante estuvo condicionado al tipo de respuesta previa alcanzada por lo que los autores no pudieron llegar a una conclusión sobre el papel que puede tener en este escenario.

El trabajo es retrospectivo y de centro único, con heterogeneidad terapéutica y la mediana de seguimiento fue de solo 8 meses, limitaciones que debilitan algo estas conclusiones.

Okcu I, Wang Y, Li Z, et al. Anatomical Localization-Based Analysis of Relapsed Secondary Central Nervous System Aggressive B-Cell Lymphoma (R-SCNSL). *Hematol Oncol.* 2026 Mar;44(2):e70182.

Terapia puente antes de brexu-cel en linfoma de células del manto: mayor respuesta no implica más supervivencia

Se desconoce cuál es la mejor estrategia de terapia puente en aquellos pacientes con linfoma de células del manto candidatos a terapia CAR-T. Un estudio retrospectivo observacional realizado en 15 centros del Reino Unido ha explorado esta cuestión en práctica clínica real en pacientes infundidos con brexu-cel. La respuesta a la terapia puente fue significativamente mayor con quimioterapia estándar (58%) frente a la conseguida con terapias dirigidas (23%), destacando especialmente la mayor eficacia del esquema R-BAC. Sin embargo, ni la modalidad de terapia puente ni siquiera la respuesta a la misma impactaron en la supervivencia a largo plazo tras la infusión de brexu-cel.

La progresión de la enfermedad durante la terapia puente fue la principal causa de limitación a ser infundidos y también se asoció con una menor respuesta al CAR-T al igual que otros factores como la afectación del SNC, POD24 y LDH elevada; no se evaluaron otras variables relevantes con mutación TP53 o porcentaje ki67 por falta de datos.

Aunque la modalidad de terapia puente no tuvo papel decisorio en la eficacia de brexu-cel en cambio la quimioterapia intensiva conllevó una mayor toxicidad hematológica y una mayor mortalidad temprana no asociada a recaída. Responder a la terapia puente sí redujo el riesgo de ICANS grave pero no mejoró la supervivencia post-CAR-T.

La conclusión por tanto es que en linfoma de células del manto el objetivo de la terapia puente debe ser



controlar la enfermedad, pero con la menor toxicidad posible en vista de que el tipo de tratamiento tiene poco impacto en la supervivencia tras CAR-T.

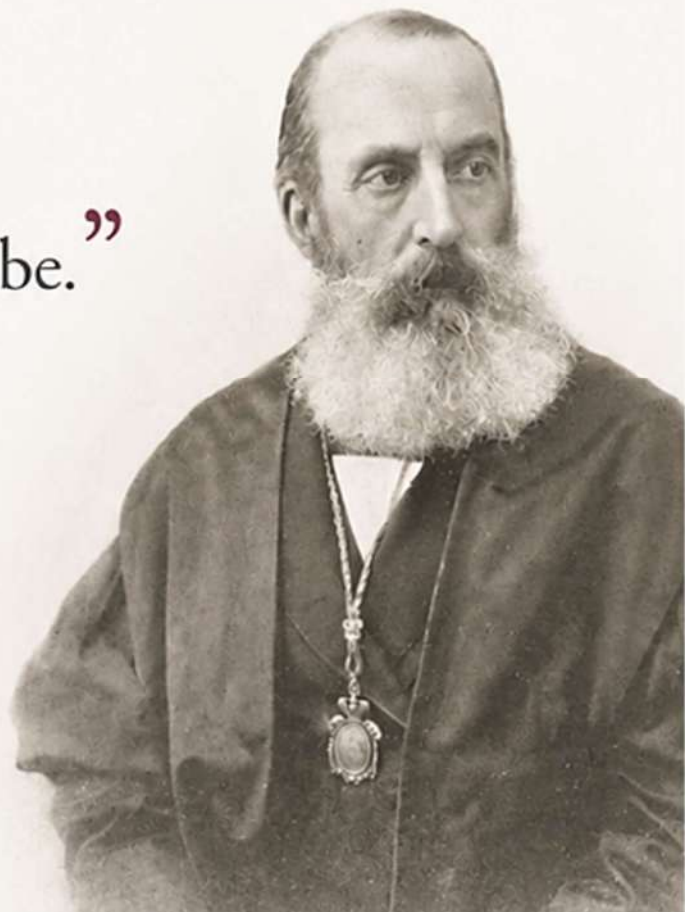


O'Reilly MA, Wilson W, Maybury B, et al. Bridging practices prior to brexucabtagene autoleucel for mantle cell lymphoma in the United Kingdom: An analysis of modality, response, toxicity and survival. *Br J Haematol.* 2026 Apr;208(4):1347-1358.

“ El médico
que solo sabe
de medicina,
ni de medicina sabe. ”

—
José de Letamendi
(1828-1897)

Médico, patólogo y catedrático de Patología General. Intelectual humanista de amplia formación y apasionado defensor de una medicina integral y ética.





Créditos editoriales

Claves Hematológicas Número 3 Año 1

Boletín Andaluz de Perspectivas en Hematología

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

Dr. Pablo Galindo Navarro

Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada

Dr. Carmen Martínez Losada

Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba

Dr. Juan Nicolás Rodríguez Rodríguez

Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez, Huelva

Dra. Francisca Hernández Mohedo

Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada

Dra. Paloma García Martín

Hospital Universitario Clínico San Cecilio, Granada

Política de Independencia

Todos los contenidos de *Claves Hematológicas* se desarrollan sin financiación externa, sin patrocinio comercial y sin intervención de la industria farmacéutica. El contenido de esta publicación tiene finalidad exclusivamente científica y formativa y no sustituye el juicio clínico individual.

Contacto editorial: claveshematologicas@gmail.com

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

Edita: Asociación Andaluza de Hematología y Hemoterapia (AAHH). Sevilla, España

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

ISSN (en línea): 3101-6898

© **Asociación Andaluza de Hematología y Hemoterapia**

Esta publicación se distribuye en acceso abierto bajo licencia Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0) que permite el uso, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre que se cite adecuadamente la obra original.



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.

