

Selección y optimización del tratamiento en el LCM desde una perspectiva de la Unión Europea

Introducción

En este módulo, Mats Jerkeman, MD, PhD ofrece una perspectiva europea sobre el algoritmo de tratamiento actual, las guías y las estrategias basadas en la evidencia para la integración óptima de los tratamientos disponibles en el manejo de pacientes con linfoma de células del manto (LCM) con una cuidadosa consideración de la edad de los pacientes, el nivel de condición física, la presencia de características de alto riesgo, comorbilidades preexistentes y medicamentos concomitantes.

Los puntos clave analizados en este módulo se ilustran con miniaturas de las diapositivas del archivo de PowerPoint descargable adjunto, que se puede encontrar [aquí](#) o descargar haciendo clic en cualquiera de las miniaturas de diapositivas junto al comentario del experto.

Descripción general de los estándares globales de atención actuales del LCM

Antecedentes

El LCM es una forma rara de linfoma no Hodgkin (LNH) que representa entre el 5 % y el 7 % de todos los LNH en Europa occidental^{1,2}. Es menos común en los países asiáticos. Aunque la presentación clínica del LCM varía desde formas indolentes a muy agresivas, en su mayoría es agresivo. Se caracteriza por la t(11;14) que da lugar a la sobreexpresión de ciclina D1. La edad media en el momento del diagnóstico es de aproximadamente 70 años. La mayoría de los pacientes con LCM son varones y representan aproximadamente entre el 75 % y el 80 % de los pacientes con la enfermedad. Por lo general, el LCM se diagnostica en una etapa avanzada con afectación extranodal de órganos como la médula ósea, el tracto gastrointestinal y el bazo. La enfermedad suele responder inicialmente al tratamiento, pero en la mayoría de los casos los pacientes experimentan múltiples recaídas. En la actualidad no está claro si algún paciente con LCM puede curarse realmente de la enfermedad.

Patogenia del LCM

El LCM se origina a partir de células B naive, en las que aparece la translocación de ciclina D1. Luego, las células pueden evolucionar hacia una neoplasia de células del manto in situ, probablemente en la zona del manto del centro germinal². A partir de aquí, puede adquirir hipermutación somática, avanzar a través del centro germinal y desarrollarse hasta el subtipo leucémico no nodal del LCM. Con mayor frecuencia, la célula B naive puede evitar el centro germinal, adquirir aberraciones genéticas adicionales y evolucionar hacia el subtipo clásico más común de LCM, que generalmente se presenta con enfermedad ganglionar además de enfermedad extraganglionar que afecta la médula ósea. Después, puede adquirir aberraciones genéticas adicionales como alteraciones *TP53* y otras anomalías oncogénicas y progresar hacia subtipos de LCM más agresivos con histología blastoide o pleomórfica.

Guías de la NCCN: Evaluación diagnóstica en el LCM

La evaluación diagnóstica esencial para determinar si un paciente tiene LCM incluye un examen físico con atención a los ganglios linfáticos periféricos y al anillo de Waldeyer³. Cabe destacar que la determinación del hemograma completo con diferencial es fundamental porque muchos pacientes presentan linfocitosis. La determinación de los niveles de lactato deshidrogenasa es un factor pronóstico importante en el LCM, y el estudio diagnóstico debe incluir estudios radiológicos utilizando imágenes PET/TAC con contraste. Si no fuera posible, se puede hacer una tomografía computarizada del cuello, el tórax y el abdomen. En algunos casos —como en pacientes con posible LCM en estadio localizado—, se puede hacer una endoscopia y una biopsia de médula ósea con aspirado para confirmar la presencia de enfermedad localizada.

Factores de riesgo en el LCM

El LCM es una enfermedad biológicamente heterogénea y existen varios factores de riesgo biológicos importantes que también son fundamentales para las decisiones sobre el tratamiento. Los factores asociados con un pronóstico favorable incluyen una baja tasa de proliferación con expresión de Ki-67 del 10 % o menos y la presencia de un cariotipo estable⁴. Los pacientes con hipermutación del *IGHV* y negatividad de SOX-11 tienen un mejor pronóstico.

Un factor de alto riesgo importante es la presencia de histología no clásica, específicamente los subtipos LCM blastoide y pleomórfico. Una alta tasa de proliferación con expresión de Ki-67 superior al 30 % también supone un factor de mal pronóstico. Quizás el factor de alto riesgo más importante asociado con un mal pronóstico es la presencia de una mutación del *TP53*. Además, la presencia de un cariotipo complejo es un factor de mal pronóstico para los pacientes con LCM. Aunque los resultados del tratamiento de los pacientes con LCM han mejorado considerablemente en las últimas dos décadas, aún no se ha encontrado un tratamiento curativo para esta enfermedad.

En la actualidad, la necesidad más importante es determinar cómo tratar a los pacientes con enfermedades de alto riesgo, especialmente aquellos con una mutación del *TP53* o sobreexpresión de la proteína p53, ya que actualmente no existe una solución o consenso claros. Afortunadamente, con la introducción e integración de nuevos agentes y estrategias en el algoritmo de tratamiento, hemos visto mejoras significativas respecto del estándar de tratamiento convencional, la inmunoterapia.

Panorama del tratamiento en LCM

Guías de práctica clínica de la ESMO para el tratamiento inicial del LCM

Las guías actuales para el LCM de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) son de 2017². Se espera que pronto la ESMO y la Asociación Europea de Hematología publiquen nuevas guías de práctica clínica. Actualmente, las recomendaciones clasifican el tratamiento del LCM según la elegibilidad para el trasplante. Para los pacientes de 65 años o menos que candidatos a trasplante, se recomienda un tratamiento inicial con inmunoterapia de dosis intensificada que incluya citarabina en dosis altas, seguido de TAPH y mantenimiento con rituximab como tratamiento de primera línea.

La LCM es una enfermedad que afecta a las personas de edad avanzada. La mayoría de los pacientes son mayores de 65 años y no son candidatos a TAPH. Para estos pacientes, se recomienda un tratamiento inicial con inmunoterapia convencional como BR, rituximab, ciclofosfamida/doxorubicina/vincristina/prednisona (R-CHOP), bortezomib/rituximab, ciclofosfamida/doxorubicina/prednisona (VR-CAP) o R-BAC (rituximab, bendamustina/citarabina) seguido de mantenimiento con rituximab como tratamiento de primera línea.

Los pacientes comprometidos incluyen aquellos que no están en forma y son frágiles con múltiples comorbilidades; es poco probable que estos pacientes puedan tolerar la inmunoterapia estándar. Para esta población, las guías actuales de la ESMO recomiendan la administración de BR (dosis reducida), rituximab más clorambucilo o R-CVP como tratamiento de primera línea. Espero que estas directrices cambien en el futuro próximo.

Inhibidores covalentes de BTK aprobados por la EMA en el LCM R/R

Hay una serie de agentes nuevos disponibles para su uso en el tratamiento del LCM en segunda línea o posterior. Entre las clases de agentes más importantes se encuentran los inhibidores covalentes de BTK. En esta clase de medicamentos, hay 3 agentes aprobados por la FDA en los Estados Unidos: ibrutinib, acalabrutinib y zanubrutinib⁵⁻⁷. Hasta hace muy poco, el único inhibidor covalente de BTK con aprobación de la EMA para su uso en pacientes con LCM en la Unión Europea (UE) era ibrutinib⁸. El 27 de febrero de 2025, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA emitió un dictamen positivo y recomendó un cambio en los términos de la autorización de comercialización de acalabrutinib⁹. El CHMP publicó una nueva indicación

para acalabrutinib que incluye el tratamiento de pacientes adultos con LCM R/R. Por lo tanto, es posible que acalabrutinib reciba pronto la aprobación para pacientes con LCM R/R en la UE. La recomendación del CHMP precede a la aprobación real de la EMA.

Entre los pacientes con LCM R/R tratados con al menos una línea de tratamiento previa incluidos en los ensayos de registro de estos inhibidores covalentes de BTK, la TRG fue del 68 % con ibrutinib frente al 80 % con acalabrutinib^{10,11}. La tasa de respuesta completa (RC) con ibrutinib fue del 21 % frente al 40 % con acalabrutinib. Además, la supervivencia libre de progresión (SLP) mediana parece ser más corta con ibrutinib (13,9 meses) frente a acalabrutinib (no alcanzada) después de un seguimiento medio de aproximadamente 15,3 meses. Sin embargo, es importante ser cautos con las comparaciones entre ensayos; se necesita un ensayo aleatorio para realizar comparaciones precisas entre estos agentes. En general, en términos de eficacia, ambos agentes parecen ser comparables.

Efectos colaterales de los inhibidores covalentes de BTK: posibles EA

Los inhibidores de BTK de segunda generación —acalabrutinib y zanubrutinib— son más selectivos para BTK que el inhibidor de BTK de primera generación, ibrutinib. Todos estos agentes actúan sobre la BTK, pero también ejercen efectos fuera de esta diana que explican algunas de las reacciones adversas observadas con su uso¹². Un efecto adverso (EA) común es la erupción cutánea, y este es un efecto no deseado sobre el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), un receptor de tirosina quinasa. Otro efecto no deseado sobre el EGFR es la diarrea. Es importante destacar que los efectos no deseados en al menos tres tirosina quinasas (EGFR, ERBB4 y BMX) provocan toxicidad cardíaca, siendo la fibrilación auricular la más frecuentemente observada. La hipertensión y las arritmias ventriculares son otras toxicidades cardíacas asociadas con algunos inhibidores de BTK.

La quinasa de células T inducible por interleucina-2 (ITK) es una proteína tirosin quinasa específica de las células T que es importante para mediar la señalización intracelular en células T normales, células T neoplásicas y células natural killer. Un efecto colateral sobre ITK puede antagonizar el efecto de los anticuerpos CD20 como rituximab y obinutuzumab. El efecto sobre BTK también puede dar lugar a la inhibición de la enzima TEC, que participa en la activación de las plaquetas. Esto explica la disfunción plaquetaria y el riesgo de sangrado observado con los inhibidores de BTK. La inhibición de BTK también puede conducir a la inhibición de JAK3, lo que puede causar un efecto negativo en la función de las células T.

Eventos adversos de los inhibidores covalentes de BTK disponibles

Los inhibidores de BTK se asocian con citopenias⁵⁻⁹. Sin embargo, esto también puede ser resultado de los tratamientos previos recibidos. La neutropenia y/o trombocitopenia pueden requerir la interrupción de la dosis o la suspensión del tratamiento en algunos pacientes. Entre uno y tres episodios de neutropenia y/o trombocitopenia de grado 3/4 pueden requerir interrupciones de la dosis. Ante un cuarto episodio de neutropenia y/o trombocitopenia de grado 3/4, se recomienda suspender el inhibidor de BTK.

La infección es un EA conocido asociado con el uso de inhibidores de BTK. Se debe considerar la profilaxis contra las infecciones por *Pneumocystis* y herpes en todos los pacientes, con un control estrecho de los signos y síntomas de infección.

Los hematomas y las hemorragias son efectos secundarios muy comunes observados con los inhibidores de BTK. Estos EA suelen consistir en sangrado leve de la piel, como equimosis. Algunos pacientes pueden experimentar episodios de sangrado graves. Es importante vigilar a los pacientes para detectar signos de sangrado. Si fuera necesario, se recomienda el uso de anticoagulantes orales como apixabán. Los inhibidores de

BTK deben suspenderse durante 3 a 7 días antes y después de la cirugía, según el tipo de cirugía y el riesgo de sangrado.

Un fenómeno único que puede ocurrir con el uso de inhibidores de BTK es la salida de células de linfoma desde los ganglios linfáticos a la circulación sanguínea, lo que causa linfocitosis. Es importante destacar que la linfocitosis no debe confundirse con la progresión de la enfermedad. Es un efecto de esta clase de fármacos que ocurre en la mayoría de los pacientes cuando se administran inhibidores de BTK en monoterapia. La linfocitosis generalmente se presenta durante las primeras semanas de terapia y normalmente se resuelve en 2 meses.

Efectos adversos cardíacos de los inhibidores covalentes de BTK disponibles

Un EA más grave asociado con los inhibidores covalentes de BTK es la toxicidad cardíaca. Como se mencionó anteriormente, la toxicidad cardíaca más frecuente es la fibrilación auricular; se observa con mayor frecuencia con ibrutinib, con una incidencia reportada del 3,7 % a aproximadamente el 12 % en comparación con acalabrutinib (1,1 %) o zanubrutinib (1,9 %). Es importante monitorizar a los pacientes que reciben un inhibidor covalente de BTK para detectar fibrilación auricular durante el tratamiento. Se debe realizar un electrocardiograma al inicio del tratamiento y luego periódicamente en el transcurso de este. Cuando se diagnostica fibrilación auricular, los pacientes no deben recibir warfarina, ya que su uso está contraindicado con cualquier inhibidor de BTK; se puede administrar un anticoagulante oral directo como apixabán. Si la fibrilación auricular no se puede controlar médicamente, se debe suspender el inhibidor de BTK.

La hipertensión también es un efecto secundario común del ibrutinib; parece ser menos común con el acalabrutinib. Es importante monitorizar a los pacientes para detectar una posible hipertensión grave secundaria al inhibidor de BTK. Los pacientes que desarrollan hipertensión pueden necesitar tratamiento con medicamentos antihipertensivos. También es importante controlar la presión arterial en todos los pacientes que reciben un inhibidor de BTK.

La insuficiencia cardíaca es un acontecimiento raro con los tres inhibidores covalentes de BTK. Otro EA cardíaco infrecuente pero grave asociado con los inhibidores covalentes de BTK son las arritmias ventriculares, una causa rara de muerte súbita.

Consideraciones especiales para otros EA únicos asociados a los inhibidores de BTK

Existen algunos EA únicos asociados con el uso de inhibidores covalentes de BTK que requieren consideraciones especiales¹³⁻¹⁵. Por ejemplo, algunos pacientes pueden experimentar diarrea mientras reciben un inhibidor covalente de BTK. Para los pacientes que experimentan diarrea asociada al inhibidor de BTK, se deben administrar antidiarreicos como la loperamida según sea necesario.

El dolor de cabeza es un efecto adverso común que se asocia con mayor frecuencia con acalabrutinib que con otros inhibidores covalentes de BTK. Por lo general, es de bajo grado y tiene un inicio precoz —generalmente dentro de las primeras semanas de tratamiento— y se resuelve en 1 a 2 meses de tratamiento. Generalmente se puede controlar con acetaminofén y café o té, o con suplementos de cafeína. Se debe evitar el uso de AINE debido al mayor riesgo de sangrado y disfunción plaquetaria.

El dolor musculoesquelético es otro EA frecuente de los inhibidores covalentes de BTK. A veces se puede tratar con acetaminofén. Es posible que las mialgias/artralgias de grado 1 no necesiten intervención y se puede plantear la reducción de la dosis o la interrupción de los inhibidores de BTK si fuera necesario.

La erupción cutánea también se asocia con el uso de inhibidores covalentes de BTK. Puede ser una erupción petequeal asintomática o un sarpullido pruriginoso, palpable y eruptivo con pústulas. El sarpullido eruptivo se puede tratar con antihistamínicos tópicos o corticosteroides. En casos graves, se pueden considerar antihistamínicos o corticosteroides orales, junto con la interrupción o reducción de la dosis.

En pacientes con LCM pueden aparecer segundas neoplasias malignas primarias. No está completamente claro si esto está relacionado con los inhibidores de BTK o con un tratamiento previo. Cabe destacar que el cáncer de piel no es infrecuente en pacientes con LCM que reciben inhibidores de BTK.

Función de los tratamientos basados en inhibidores de BTK para el LCM

Estudio de caso: Paciente con LCM de nuevo diagnóstico

En este artículo me gustaría hablar sobre el tratamiento de un paciente varón de 65 años a quien recientemente se le diagnosticó LCM clásico. La enfermedad del paciente no presenta ninguna alteración de *TP53* (mutación genética o sobreexpresión de la proteína). La expresión del Ki-67 es inferior al 10 %. Sin embargo, tiene múltiples comorbilidades, entre ellas diabetes, enfermedad neurológica y enfermedad cardíaca.

Para este paciente, mi opción de tratamiento sería una combinación de un inhibidor covalente de BTK y quimioinmunoterapia a dosis estándar. Lo más tolerable para este paciente sería BR, y mi elección de un inhibidor covalente de BTK sería acalabrutinib. Después de la inducción, utilizaría acalabrutinib más rituximab de mantenimiento. Mi elección de tratamiento para este paciente —joven, pero con múltiples comorbilidades— se basa en las aprobaciones actuales de la EMA y los resultados de los ensayos clínicos que muestran que añadir un inhibidor covalente de BTK a la quimioinmunoterapia convencional mejorará la SLP de los pacientes en este contexto.

A continuación, explicaré con más detalle la evidencia disponible que guía mi elección de tratamiento para este paciente.

TRIANGLE: Ensayo aleatorizado en fase III de TAPH (trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos) tras la inducción de rituximab/ibrutinib/Ara-C en el linfoma de células del manto (LCM)

TRIANGLE es un ensayo en fase III aleatorizado de 3 brazos muy importante que investigó el esquema alternante R-CHOP/R-DHAP con o sin ibrutinib¹⁶. Dos brazos contenían ibrutinib, y sólo los pacientes de uno de estos brazos recibieron TAPH, mientras que los pacientes del otro brazo con ibrutinib no recibieron TAPH. En ambos brazos con ibrutinib, el tratamiento con o sin TAPH continuó con 2 años de tratamiento de mantenimiento con ibrutinib. El tratamiento de mantenimiento con rituximab podría administrarse según las guías nacionales en todos los pacientes en respuesta, independientemente del brazo de tratamiento. El ensayo TRIANGLE fue realizado por la European MCL Network. Se incluyeron 870 pacientes de 65 años o menos con LCM en estadio II-IV no tratado previamente, candidatos a TPH y aptos para recibir tratamiento con citarabina en dosis altas. El objetivo principal fue la SLF y los objetivos secundarios incluyeron las tasas de respuesta, la SLP, la supervivencia general (SG) y la seguridad.

TRIANGLE: SLF y SG estimadas a los 4 años

Los resultados actualizados después de un seguimiento más prolongado (seguimiento mediana de 55 meses) demostraron la superioridad de la immunoquimioterapia más ibrutinib con TAPH (brazo A + I) frente a la immunoquimioterapia estándar sola (sin ibrutinib) seguida de TAPH (brazo A) en cuanto a las tasas estimadas de SLF a los 4 años (82 % frente a 70 %; HR: 0,64; $P = 0,0026$) y de SG a los 4 años (88 % frente a 81 %; HR: 0,587; $P = 0,0036$). La tasa de SLF a 4 años demostró que el brazo A + I no fue superior al brazo I en el que los pacientes recibieron immunoquimioterapia más ibrutinib sin TAPH (82 % frente a 81 %; HR: 0,83; $P = 0,21$). Además, incluso después de un seguimiento más prolongado, no se confirmó la superioridad de la SLF del brazo A frente al brazo I (70 % frente al 81 %; HR: 1,29; $P = 0,9890$). En términos de SG, los resultados demostraron la superioridad del brazo I y del brazo A + I frente al brazo A (90 % frente al 88 % frente al 81 %, respectivamente). En conjunto,

estos resultados confirman la superioridad de añadir ibrutinib a la inmunoterapia sin TAPH (brazo I) sobre el tratamiento con TAPH sin ibrutinib (brazo A) en términos de SLF y SG.

TRIANGLE: Seguridad e impacto potencial

La adición de ibrutinib a R-CHOP/R-DHAP no aumentó significativamente la toxicidad general en el ensayo TRIANGLE. Ibrutinib no aumentó el riesgo de infección grave después de someterse a un TAPH. Sin embargo, el brazo A + I fue más tóxico que el brazo A o el brazo I con más infecciones e infestaciones de grado 3 o superior (34% frente a 15% frente a 26%, respectivamente) y más alteraciones hematológicas y del sistema linfático (54% frente a 23% frente a 28%, respectivamente).

Con estos datos, el estándar de tratamiento actual basado en los resultados del ensayo TRIANGLE es el brazo I, que incluye tratamiento de inducción con R-CHOP/R-DHAP alternante e ibrutinib sin TAPH, seguido de 2 años de mantenimiento con ibrutinib más mantenimiento con rituximab. Por lo tanto, el TAPH se puede omitir en la mayoría de los pacientes más jóvenes con LCM.

SHINE: Ibrutinib más bendamustina/rituximab en primera línea seguido de rituximab de mantenimiento en pacientes de edad avanzada con LCM

El ensayo aleatorizado en fase III SHINE es otro estudio importante que se realizó en pacientes de edad avanzada. SHINE investigó la inducción de BR con o sin ibrutinib seguida de mantenimiento con rituximab en pacientes que lograron una RC o RP (respuesta completa) tras el tratamiento de inducción¹⁷. En el brazo que contenía ibrutinib, se administró ibrutinib hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. El ensayo incluyó a un total de 523 pacientes de 65 años o más con LCM en estadio II-IV no tratado previamente y sin ningún plan de someterse a un TPH. El objetivo principal fue la SLP evaluada por el investigador en la población con intención de tratar (ITT) y los objetivos secundarios incluyeron la TRG, la SG y la seguridad.

SHINE: SLP (Objetivo principal)

El objetivo principal de SLP en la población ITT mejoró significativamente con la adición de ibrutinib a BR como terapia de inducción. En el brazo que contenía ibrutinib, la mediana de SLP fue de 80,6 meses frente a 52,6 meses en el brazo que solo contenía BR después de una mediana de seguimiento de 7,1 años (HR: 0,75; IC del 95 %: 0,59-0,96; $P = 0,011$). Es importante destacar que la mediana de SLP en el brazo que contenía ibrutinib se prolongó más de 2 años en comparación con el brazo que solo contenía BR.

Entre los pacientes con histología no clásica, la mediana de SLP fue de 25,6 meses con la adición de ibrutinib a BR frente a 10,3 meses con la inducción de BR sola (HR: 0,66; IC del 95 %: 0,32-1,35). De manera similar, en la población de pacientes con una mutación del *TP53* añadir ibrutinib a BR mejoró significativamente la mediana de SLP frente a la inducción con BR solo (28,8 frente a 11,0 meses; HR: 0,95; IC del 95 %: 0,50-1,80).

SHINE: SG (Objetivo secundario clave) y seguridad

En términos de SG, no hubo diferencias entre los brazos de tratamiento (57 % frente a 55 %; HR: 1,07; IC del 95 %: 0,81-1,40). Hubo más muertes debido a la progresión de la enfermedad en el brazo tratado solo con BR en comparación con el brazo tratado con BR más ibrutinib (20,6 % frente a 11,5 %). Sin embargo, hubo más EA graves del tratamiento en el brazo que contenía ibrutinib frente al brazo que solo contenía BR (10,7 % frente a 6,1 %).

ECHO (ACE-LY-308): Acalabrutinib + BR frente a placebo + BR en pacientes mayores con LCM no tratado

El ensayo ECHO tiene un diseño muy similar al SHINE, y ambos ensayos incluyeron la misma población de pacientes. La principal diferencia entre ECHO y SHINE es la elección del inhibidor covalente BTK estudiado. El ensayo ECHO es otro ensayo importante en pacientes con LCM no tratados previamente. En el ensayo de fase III ECHO, se asignó aleatoriamente un total de 598 pacientes de 65 años o más con LCM no tratado previamente

que no eran candidatos a TAPH para recibir BR con acalabrutinib o placebo¹⁸. Se administró acalabrutinib o placebo hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. En ambos grupos, se administró rituximab de mantenimiento durante 2 años en pacientes que alcanzaron RC/RP con el tratamiento de inducción. Cabe destacar que se permitió el cruce del grupo placebo al grupo acalabrutinib en caso de progresión de la enfermedad. El objetivo principal fue la SLP evaluada por el comité de revisión independiente (CRI) y los objetivos secundarios incluyeron la TRG, la SG y la seguridad.

ECHO (ACE-LY-308): SLP, TRG y SG

Este también fue un ensayo positivo, que mostró una clara ventaja en términos de SLP con la adición de acalabrutinib a BR. La mediana de SLP en el brazo de acalabrutinib más BR fue de 66,4 meses frente a 49,6 meses en el brazo de placebo más BR (HR: 0,73; IC del 95 %: 0,57-0,94; $P = 0,0160$). La TRG en el brazo que contenía acalabrutinib fue del 91 % (RC: 66,6 %) frente al 88 % (RC: 53,5 %) en el brazo que solo contenía BR. En el momento del análisis de datos (después de un seguimiento mediano de 45 meses), los datos de SG eran inmaduros, pero había una tendencia hacia una ventaja de SG en el brazo que contenía acalabrutinib a pesar de la inclusión de pacientes que pasaron al brazo de acalabrutinib después de experimentar progresión de la enfermedad en el brazo de placebo (HR: 0,86; IC del 95 %: 0,65-1,13; $P = 0,2743$).

ECHO (ACE-LY-308): EA de interés

Los EA de grado 3 o superior de interés con acalabrutinib más BR fueron comparables a los observados en el brazo placebo más BR. Entre los EA de grado 3 o superior de interés clínico informados en el brazo de acalabrutinib frente al brazo de placebo, se reportó fibrilación auricular en el 3,7 % frente al 1,7 %, respectivamente; hipertensión en el 5,4 % frente al 8,4 %, respectivamente; e infecciones en el 41,1 % frente al 34,0 %, respectivamente. Cabe destacar que más pacientes del brazo placebo experimentaron hipertensión de grado 3 o superior en comparación con aquellos del brazo de acalabrutinib. En ambos grupos, la duración media de la exposición al tratamiento fue similar.

Estudio de caso (continuación): Paciente con LCM de nuevo diagnóstico

Volvamos al caso del paciente varón de 65 años no apto para tratamiento intensivo con diagnóstico reciente de LCM clásico. Mi elección de tratamiento se basó en los resultados de los ensayos TRIANGLE, SHINE y ECHO¹⁶⁻¹⁸. El paciente no es candidato a tratamiento intensivo, tiene múltiples comorbilidades y es poco probable que tolere las antraciclinas, lo que hace que regímenes como VR-CAP o R-CHOP alternando con R-DHAP sean demasiado agresivos. El único régimen basado en quimioterapia que consideraría para este paciente es BR. Sin embargo, añadir un inhibidor covalente de BTK a BR mejorará significativamente los resultados del tratamiento. Debido a que el paciente tiene comorbilidades cardíacas preexistentes, el inhibidor covalente de BTK de elección para este paciente es acalabrutinib. En mi experiencia clínica, acalabrutinib es más tolerable y tiene un perfil de seguridad más favorable cuando se usa en combinación con BR para un paciente no candidato a tratamiento intensivo con enfermedad cardíaca, en comparación con ibrutinib más BR. Entonces, dado que el CHMP publicó recientemente una nueva indicación para acalabrutinib que incluye el tratamiento de pacientes adultos con LCM R/R, acalabrutinib es mi opción preferida para este paciente.

MANGROVE: Zanubrutinib + Rituximab en comparación con BR para LCM no tratado

MANGROVE es un ensayo en fase III aleatorizado en curso que compara zanubrutinib en combinación con rituximab frente a BR en 500 pacientes de 60 años o más pero menores de 70 años con LCM y comorbilidades preexistentes que impiden el TAPH¹⁹. En el brazo de inducción con zanubrutinib, los pacientes recibirán monoterapia con zanubrutinib hasta la progresión de la enfermedad. El objetivo principal es la SLP según el CRI, y los objetivos secundarios incluyen la SLP, la TRG, la SG y la seguridad evaluadas por el investigador. Estamos esperando la lectura de este ensayo y esperamos que los resultados estén disponibles pronto.

ENRICH: Ibrutinib-Rituximab frente a inmunoquimioterapia para pacientes mayores con LCM sin tratamiento previo

El ensayo en fase III ENRICH se llevó a cabo para pacientes no candidatos a TPH de 60 años de edad o más con LCM en estadio II-IV medible, no tratado previamente, con sobreexpresión de ciclina D1 o t(11;14)(q13;q32) sin afectación del sistema nervioso central²⁰. Los pacientes fueron estratificados según la elección del investigador entre R-CHOP o BR. Posteriormente, los pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir ibrutinib más rituximab o quimioterapia basada en rituximab. Los que recibieron ibrutinib más rituximab como tratamiento de inducción también recibieron ibrutinib más rituximab de mantenimiento durante 2 años, mientras que los del brazo de quimioterapia basada en rituximab recibieron rituximab de mantenimiento durante 2 años. Un total de 397 pacientes se incluyeron en el ensayo ENRICH. El objetivo principal fue la SLP y los objetivos secundarios incluyeron la SG y la seguridad. Cabe destacar que ENRICH es el primer ensayo que cuestiona el uso de quimioinmunoterapia agresiva en pacientes de edad avanzada con LCM en primera línea. Fue realizado por el British Lymphoma Group en colaboración con el Grupo Nórdico.

ENRICH: SLP (población general)

En la población general de pacientes, la mediana de SLP entre los pacientes que recibieron ibrutinib más rituximab fue de 65,3 meses frente a 42,2 meses entre los que recibieron quimioterapia basada en rituximab (HR: 0,69; IC del 95 %: 0,52-0,90; $P = 0,003$). Este fue un ensayo positivo que mostró una clara ventaja en términos de SLP para el régimen sin quimioterapia y basado en el inhibidor de BTK covalente.

ENRICH: SLP de IR frente a la inmunoquimioterapia de elección R-CHOP o BR

La SLP a 5 años entre los pacientes del brazo de ibrutinib más rituximab fue del 52,4 % frente al 19,2 % de los que recibieron R-CHOP (HR: 0,37; IC del 95 %: 0,22-0,62). Entre los que recibieron BR, la SLP a 5 años fue del 47,4 % frente al 50,8 % entre los que recibieron ibrutinib más rituximab (HR: 0,91; IC del 95 %: 0,66-1,25). Es interesante destacar que la ventaja en términos de supervivencia libre de progresión (SLP) al añadir ibrutinib a rituximab fue más evidente en comparación con R-CHOP, lo que demuestra que los pacientes de 60 años o más con LCM tienen peores resultados cuando se tratan con R-CHOP en comparación con ibrutinib más rituximab —un régimen sin quimioterapia— en primera línea. En conclusión, R-CHOP es una opción de tratamiento inferior y que debería evitarse en pacientes mayores con LCM en comparación con ibrutinib más rituximab o BR.

Eficacia de la combinación de un inhibidor de BTK covalente con venetoclax en LCM

Es de gran importancia que, actualmente, se estén investigando los inhibidores covalentes de BTK en combinación con el inhibidor de BCL2, venetoclax, tanto en primera línea como en tratamientos R/R. Por ejemplo, el ensayo en fase II BOVen investigó zanubrutinib más venetoclax y obinutuzumab en pacientes no tratados previamente con LCM con mutación del TP53. Entre 25 pacientes, la mejor TRG fue del 96 %, incluida una tasa de RC del 88 %. Más del 80 % de los pacientes alcanzaron una enfermedad residual medible indetectable, y las tasas de SLP y SG a los 2 años fueron del 72 % y 76 %, respectivamente²¹.

El ensayo OASIS de un solo brazo evaluó ibrutinib en combinación con venetoclax y obinutuzumab en pacientes con LCM, y la combinación se toleró bien y produjo altas tasas de respuesta entre pacientes con LCM no tratado previamente y R/R²².

SYMPATICO es un estudio en fase III aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo que investigó ibrutinib más venetoclax en el tratamiento del LCM R/R²³. Después de un seguimiento mediana de 51,2 meses, los resultados del SYMPATICO demostraron que ibrutinib en combinación con venetoclax prolongó significativamente la mediana de SLP frente a ibrutinib más placebo en pacientes con LCM R/R (31,9 frente a 22,1 meses; HR: 0,65; IC del 95 %: 0,47-0,88; $P = 0,0052$).

Estudio de caso: Paciente con LCM R/R que requiere tratamiento de segunda línea

Ahora, quisiera analizar el tratamiento de un hombre de 68 años con LCM clásico R/R con criterios de tratamiento. Este paciente no está en forma y tiene hipertensión no controlada y fibrilación auricular. Su enfermedad no presenta alteraciones de *TP53* (sin mutación genética ni sobreexpresión proteica) ni del(17p) con Ki-67 <15 %. El paciente recibió monoterapia con rituximab como tratamiento de primera línea antes de presentar progresión de la enfermedad 36 meses después de completar el tratamiento.

Es importante señalar que este paciente nunca ha recibido quimioterapia. Además de no estar en condiciones para ello, debido a la hipertensión no controlada y la fibrilación auricular, la enfermedad del paciente no presenta factores biológicos de alto riesgo como una alteración del *TP53*, histología no clásica o una expresión de Ki-67 alta. Por lo tanto, la elección óptima para este paciente es BR más un inhibidor covalente de BTK.

Es poco probable que el paciente pueda tolerar un régimen de quimioterapia que contenga antraciclinas debido a sus comorbilidades cardíacas preexistentes. Debido a la presencia de hipertensión no controlada y fibrilación auricular, es poco probable que tolere ibrutinib. Basándonos en esto, y basándome en las aprobaciones actuales en la UE, recomendaría acalabrutinib más BR seguido de mantenimiento con acalabrutinib y rituximab para este paciente en función de los resultados del ensayo ECHO¹⁸.

El CCO ha desarrollado una herramienta interactiva de asistencia en la decisión del tratamiento que puede utilizarse para acceder a recomendaciones de tratamiento de primera línea de 5 expertos de la UE para pacientes con LCM de nuevo diagnóstico en función de múltiples características de la enfermedad, incluida la presencia o ausencia de características de alto riesgo y/o comorbilidades, la edad en el momento del diagnóstico y el nivel de condición física, y se puede encontrar [aquí](#).

Tratamiento de pacientes con LCM tras progresión con un inhibidor de BTK

Inhibidores de BTK covalentes y no covalentes y otros tratamientos

Se sabe que la mayoría de los pacientes con LCM experimentarán una recaída o desarrollarán una enfermedad refractaria al tratamiento, por lo que es importante preguntarse cuál es el siguiente paso a seguir después de que un paciente desarrolle un LCM R/R —especialmente después de recibir tratamiento con un inhibidor covalente de BTK—. Como se indicó anteriormente, hay 3 inhibidores covalentes de BTK disponibles: ibrutinib, acalabrutinib y zanubrutinib. De los tres, ibrutinib recibió la aprobación de la EMA y el CHMP publicó recientemente una nueva indicación para acalabrutinib que incluye el tratamiento de pacientes adultos con LCM R/R^{7-9,24}. Hace poco, el pirtobrutinib —un inhibidor no covalente de BTK— recibió la aprobación de la EMA como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con LCM R/R que hayan sido tratados previamente con un inhibidor de BTK²⁵. Cabe destacar que otros inhibidores no covalentes de BTK, como el nemtabrutinib, están en desarrollo y se están investigando para diferentes neoplasias malignas de células B (NCT06572618, NCT03162536).

Otro agente con indicación en este contexto es brexucabtagene autoleucel, un tratamiento de células CAR-T dirigido a CD19 con aprobación de la EMA para el tratamiento de pacientes adultos con LCM R/R después de 2 o más líneas de tratamiento sistémico que incluye un inhibidor de BTK²⁶. Por último, los agentes emergentes incluyen glofitamab, un anticuerpo monoclonal biespecífico CD20 x CD3, que actualmente se está investigando como agente único o en combinación con otros agentes en varios ensayos clínicos para pacientes con LCM (GLOBRYTE, GOIDiLOX).

Estudio de caso: Paciente con LCM R/R que necesita tratamiento de tercera línea después de una recidiva con un inhibidor covalente de BTK

Ahora, quiero tratar el tratamiento de un hombre de 63 años con LCM R/R con histología blastoide. Este paciente es frágil, tiene diabetes grave y complicaciones, función renal deteriorada y enfermedades cardíacas que incluyen hipertensión no controlada, antecedentes de accidente cerebrovascular y fibrilación auricular. La enfermedad del paciente tiene mutaciones del *TP53* y del(17p) con Ki-67 >30 %. Recibió monoterapia con rituximab como tratamiento de primera línea sin TAPH. Tras la progresión de la enfermedad, recibió acalabrutinib más BR seguido

de mantenimiento con acalabrutinib y rituximab como tratamiento de segunda línea. Sin embargo, dos años después de finalizar el tratamiento, su enfermedad progresó.

Debido al nivel de fragilidad de este paciente, no es apto para el tratamiento con células CAR-T, ya que es poco probable que pueda tolerar los EA asociados a la terapia CAR-T. Por lo tanto, recomendaría la monoterapia con pirtobrutinib, que es bastante tolerable y ha demostrado actividad en pacientes en este contexto.

A continuación, analizaré la evidencia disponible que guíame elección de tratamiento para este paciente con LCM R/R que necesita tratamiento de tercera línea.

BRUIN: Pirtobrutinib para LCM en LCM R/R

La aprobación de la UE de pirtobrutinib en el tratamiento del LCM se basó en los resultados del ensayo BRUIN de fase I/II de un solo brazo que investigó la monoterapia con pirtobrutinib en pacientes adultos con LCM después de una exposición previa a al menos dos líneas de tratamiento, incluido un inhibidor covalente de BTK (NCT03740529). Los objetivos principales de la fase I del ensayo BRUIN fueron la dosis máxima tolerada y la dosis recomendada para la fase II, y en la fase II, el objetivo principal fue la TRG. Los objetivos secundarios incluyeron seguridad, farmacocinética, respuesta y supervivencia.

BRUIN (Población LCM): Respuestas en LCM R/R

La mayoría de los pacientes con LCM R/R lograron una reducción tumoral con pirtobrutinib^{15, 27, 28}. La TRG entre 19 pacientes que previamente se habían sometido a un TPH fue de aproximadamente el 60 %, y entre 4 pacientes que previamente habían recibido terapia CAR-T, la TRG fue del 50 %. Cabe destacar que, entre 90 pacientes evaluables en términos de eficacia que habían recibido previamente un inhibidor covalente de BTK, la TRG fue del 56,7 % (RC: 18,9 %). Entre 21 pacientes con intolerancia al inhibidor covalente de BTK, la TRG fue del 81 % (RC: 42,9 %). En el pequeño grupo de 14 pacientes sin exposición previa a un inhibidor covalente de BTK, la TRG fue del 85,7 % (RC: 42,9 %).

BRUIN: Seguridad de pirtobrutinib en pacientes previamente intolerantes a un inhibidor covalente de BTK

En pacientes con exposición previa a un inhibidor de BTK, no hubo recurrencia de trastornos cardíacos en el 75 % ni recurrencia de fibrilación auricular en el 93 %²⁸. Cabe destacar que la mayoría de los EA fueron de bajo grado. En general, pirtobrutinib fue seguro y se toleró bien en pacientes con intolerancia previa al inhibidor covalente de BTK.

ZUMA-2: Brexucabtagene Autoleucel en LCM R/R

Otra opción terapéutica para los pacientes con LCM R/R que han progresado con un inhibidor covalente de BTK es la terapia CAR-T. La aprobación por parte de la EMA de brexucabtagene autoleucel en el tratamiento del LCM se basó en los resultados del ensayo en fase II ZUMA-226. En ZUMA-2 se incluyeron pacientes (N = 74) con LCM R/R y 1 o más lesiones medibles que habían recibido entre 1 y 5 tratamientos previos^{29,30}. Los pacientes debían haber recibido previamente quimioterapia con antraciclinas o bendamustina, un anticuerpo monoclonal anti-CD20 y un inhibidor covalente de BTK (ibrutinib o acalabrutinib). Después de la leucoaféresis y antes de recibir el tratamiento de acondicionamiento, los pacientes con alta carga tumoral recibieron un tratamiento puente opcional con esteroides o un inhibidor covalente de BTK (ibrutinib o acalabrutinib), seguido de quimioterapia de acondicionamiento con fludarabina en combinación con ciclofosfamida. Posteriormente, los pacientes recibieron una única infusión de brexucabtagene autoleucel. El objetivo principal fue la TRG y los objetivos secundarios incluyeron la SLP, la SG, la seguridad, la calidad de vida y la determinación de los niveles de células CAR-T en sangre y de citocinas en suero.

ZUMA-2: Eficacia y seguridad de Brexucabtagene Autoleucel en el LCM R/R

Después de un seguimiento mediana de 35,6 meses, la mediana de SG en todos los pacientes tratados (n = 68) fue de 46 meses, con una SG a los 30 meses del 60,3 %. Entre los 46 pacientes que lograron una RC, no se alcanzó la mediana de SG, con una tasa de SG a 30 meses del 76,1 %. En la población ITT (n = 74), la mediana de SLP fue de 24 meses, en comparación con 25,8 meses entre los 68 pacientes tratados. Entre los 46 pacientes que lograron una RC, la mediana de SLP fue de 48 meses. La TRG fue impresionante: 91 % entre los 68 pacientes tratados y 84 % en la población ITT de 74 pacientes. Como se demuestra en ZUMA-2, está claro que el brexucabtagene autoleucel es muy eficaz en pacientes con LCM R/R.

En términos de seguridad, los EA de grado 3 o superior más frecuentes asociados con brexucabtagene autoleucel fueron citopenias (94 %) e infecciones (32 %). Se reportó síndrome de liberación de citocinas en el 91 % de los pacientes, pero en la mayoría fue de bajo grado.

Uso en la práctica clínica de Brexucabtagene Autoleucel para el tratamiento del LCM recidivante/refractario

Un análisis de vida real de 168 pacientes con LCM R/R que recibieron brexucabtagene autoleucel en 16 centros CAR-T en los Estados Unidos demostró una TRG del 90 %, incluido el 82 % que logró una RC³¹. La mediana de SLP después de la infusión de brexucabtagene autoleucel fue de 16,4 meses y la SLP a los 12 meses fue notable, aproximadamente del 60 %. Es importante destacar que estos datos de vida real respaldan los resultados del ensayo ZUMA-2.

Asimismo, es importante señalar que el CCO ha desarrollado una herramienta interactiva de asistencia en la decisión del tratamiento que puede utilizarse para acceder a recomendaciones de tratamiento de 5 expertos de la UE para pacientes con LCM R/R en función de múltiples características de la enfermedad, incluida la presencia o ausencia de características de alto riesgo y/o comorbilidades, la edad en la recaída y el nivel de aptitud física, que se puede encontrar [aquí](#).

Descripción general de los anticuerpos biespecíficos en desarrollo en el LCM

Por último, los anticuerpos biespecíficos dirigidos a células T, una clase emergente de agentes, tienen una actividad prometedora en pacientes con LCM R/R. Mosunetuzumab, glofitamab y epcoritamab son anticuerpos biespecíficos con aprobación de la EMA para su uso en linfoma folicular y/o linfoma difuso de células B grandes. Sin embargo, ninguno de estos agentes ha recibido aprobación para su uso en LCM. Los tres anticuerpos biespecíficos se unen a CD20 y CD3 en las células T32. Glofitamab tiene una configuración de unión a células T tumorales de 2:1, mientras que mosunetuzumab y epcoritamab tienen una configuración de unión de 1:1. De los tres anticuerpos biespecíficos, el glofitamab es el que se encuentra más avanzado en el desarrollo clínico para el LCM.

Ensayo de fase I/II de glofitamab en el LCM con pretratamiento intenso

En un ensayo en fase I/II, el glofitamab mostró una actividad prometedora en pacientes con LCM muy pre-tratados. En este ensayo, los pacientes recibieron tratamiento previo con obinutuzumab antes de recibir tratamiento con glofitamab³³. Entre los 31 pacientes con exposición previa a un inhibidor covalente de BTK, la TRG fue del 74,2 %, incluida una impresionante tasa de RC del 71 %.

Resumen y perspectivas de futuro

Conclusiones generales

En resumen, no existe ningún fármaco aprobado que se administre con intención curativa en el LCM. Sin embargo, los resultados del tratamiento de los pacientes con LCM han mejorado considerablemente en los últimos 20 años y el panorama del tratamiento continúa evolucionando. Si bien el panorama del tratamiento se ha visto influido por varios avances terapéuticos importantes con la evolución e integración de nuevas clases de medicamentos,

la inmunquimioterapia sigue siendo la base del tratamiento de primera línea en la UE. Con la introducción e incorporación de anticuerpos anti-CD20 (rituximab y obinutuzumab), inhibidores covalentes de BTK, inhibidores no covalentes de BTK y terapia CAR-T, el pronóstico para muchos pacientes con LCM ha mejorado significativamente.

Parece probable que en un futuro próximo los inhibidores covalentes de BTK pasen a ser el tratamiento de primera línea, ya sea solos o en combinación con un inhibidor de BCL2 o inmunquimioterapia. El tratamiento de pacientes con enfermedad refractaria o recidivante sigue siendo un desafío clínico, especialmente porque los pacientes experimentan una disminución en la duración de la respuesta después de cada recidiva. Tras la progresión de la enfermedad con un tratamiento basado en un inhibidor de BTK, el pronóstico de los pacientes se vuelve especialmente desfavorable.

Actualmente, la terapia CAR-T y pirtobrutinib tienen un papel importante en el tratamiento de pacientes en el contexto R/R, especialmente después de la progresión con un inhibidor covalente de BTK. Tengo la esperanza de que glofitamab dispondrá pronto de indicación en pacientes con LCM R/R y, posiblemente, se convierta en una opción en el contexto de primera línea. En conclusión, el tratamiento de pacientes con LCM tiene un futuro brillante, con varios agentes y combinaciones prometedores en el horizonte.