Optimización del tratamiento del linfoma de células del manto: orientación basada en casos prácticos elaborada por expertos de la UE

DECERA CLINICAL Education

Introducción

En este módulo, Mats Jerkeman, MD, PhD ofrece una perspectiva europea sobre el algoritmo de tratamiento actual, las pautas y los enfoques basados en 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 del conjunto de diapositivas 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 del LCM

LCM: Antecedentes

El LCM es un tipo de linfoma no Hodgkin (LNH) de células B clínicamente heterogéneo[1,2]. Puede ser indolente, pero también puede ser muy agresivo y refractario al tratamiento. La incidencia del LCM es de aproximadamente entre el 5 % y el 7 % de todos los linfomas no Hodgkin (LNH) en Estados Unidos y Europa. Es menos común en los países asiáticos. Se caracteriza por t(11;14) que conduce a la sobreexpresión de ciclina D1. La edad media en el momento del diagnóstico es de aproximadamente 70 años, y la mayoría de los pacientes diagnosticados con LCM son hombres, que representan aproximadamente el 75 % de los pacientes con esta enfermedad. Por lo general, el LCM se diagnostica en una etapa avanzada con afectación extranodal de sitios como la médula ósea, el tracto gastrointestinal y el bazo. El LCM suele responder inicialmente al tratamiento, pero en la mayoría de los casos, los pacientes experimentan múltiples recaídas. Actualmente, no está claro si algún paciente con LCM puede curarse de la enfermedad.

LCM: Factores de riesgo

En pacientes con LCM, existen varios factores de riesgo biológicos reconocidos que son fundamentales para las decisiones sobre el tratamiento. Entre los factores biológicos asociados a un resultado favorable del tratamiento se incluyen una baja tasa de proliferación con una expresión de Ki-67 ≤ 10 % y la presencia de un cariotipo estable[3]. Los pacientes con *IGHV* hipermutado y negatividad para SOX-11 presentan un mejor pronóstico. Estos factores están asociados con los casos más indolentes de LCM.

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 > 30 % también es un factor de mal pronóstico. Sin embargo, el factor de riesgo biológico más importante asociado a un mal pronóstico es la presencia de una mutación en el gen *TP53*, que predispone a los pacientes a una respuesta corta a la CIT, el tratamiento estándar convencional en el LCM.

Actualmente, existe una importante laguna de conocimiento en lo que respecta a determinar cómo tratar a los pacientes con LCM de alto riesgo, especialmente aquellos que presentan una mutación en el gen *TP53* o una sobreexpresión de la proteína p53, ya que actualmente no existe una solución clara ni un consenso al respecto. Es importante destacar que la evolución de nuevos agentes y enfoques ha dado lugar a beneficios significativos para la CIT.

Guías de la NCCN: Evaluación diagnóstica actualizada en LCM

El estudio diagnóstico para determinar si un paciente tiene LCM incluye un examen físico con especial atención a los ganglios linfáticos periféricos y al anillo de Waldeyer[4]. La determinación del hemograma completo con recuento diferencial es importante porque muchos pacientes presentan linfocitosis. Un factor pronóstico esencial en el LCM es la evaluación de los niveles de lactato deshidrogenasa, y el estudio diagnóstico debe incluir exámenes radiológicos mediante imágenes PET/CT con contraste de calidad diagnóstica si se planea una terapia sistémica.

Si no fuera posible, se puede hacer una tomografía computarizada del cuello, el tórax y el abdomen. En algunos casos, como en el de pacientes con posible LCM en estadio limitado que pueden ser candidatos a radioterapia como único tratamiento, se recomienda una endoscopia, una biopsia de médula ósea con aspirado y una tomografía por emisión de positrones (PET) para confirmar la presencia de enfermedad localizada.

Estándares globales de atención en evolución para el LCM: Tratamiento de primera línea

Caso práctico: Tratamiento inicial individualizado de un paciente con LCM que requiere tratamiento de primera línea

En cuanto al tratamiento de primera línea de los pacientes con LCM, empezaré con un hombre de 70 años con hipertensión no controlada, fibrilación auricular y diabetes, a quien se le ha diagnosticado recientemente un subtipo clásico de LCM. El estadiaje inicial reveló una enfermedad en estadio III que afectaba a los ganglios linfáticos del cuello y el abdomen. El ganglio linfático de mayor tamaño medía 4 cm. Una biopsia de tejido reveló un índice Ki-67 del 40 %. El análisis genético demostró que la enfermedad no presentaba mutaciones en el gen *TP53*.

Teniendo en cuenta la edad y el estado físico del paciente, no es un candidato ideal para un régimen de quimioterapia agresivo o intensivo que contenga citarabina en dosis altas como tratamiento de primera línea. Le conviene más recibir un régimen de quimioterapia menos intensivo, como BR o bortezomib/rituximab más ciclofosfamida/doxorrubicina/prednisona (VR-CAP). Sin embargo, debido a las comorbilidades preexistentes del paciente, prefiero un régimen basado en BR como opción de tratamiento.

Decera Clinical Education ha desarrollado una herramienta interactiva de apoyo a la toma de decisiones, que se puede encontrar **aquí** y que permite acceder a recomendaciones de tratamiento de primera línea de 5 expertos de la UE para pacientes con LCM recién diagnosticado basadas en múltiples características de la enfermedad, como 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.

Directrices de la European MCL Network-EHA: LCM no tratado

Ahora, revisaré las directrices de tratamiento de primera línea en la Unión Europea.

Recientemente, la Asociación Europea de Hematología (EHA) y la European MCL Network actualizaron las guías para pacientes con LCM5. Para pacientes recién diagnosticados con LCM asintomático con características clínicas y biológicas indolentes, la recomendación es adoptar un enfoque de observación y espera. Para aquellos con LCM en estadio limitado (con enfermedad en estadio I), la recomendación es la observación, la radioterapia en la zona afectada y/o el tratamiento sistémico. En los casos de LCM en estadio limitado con factores de riesgo, se recomienda tratar al paciente como si tuviera una enfermedad en estadio avanzado.

Si al paciente se le diagnostica un LCM sintomático, que es el tipo de presentación más común, el tratamiento debe basarse en la edad y el estado físico del paciente. Las opciones de tratamiento para pacientes jóvenes y en buena forma física a quienes se les diagnostica recientemente un LCM dependen de la disponibilidad de inhibidores covalentes de la BTK como tratamiento de primera línea. El tratamiento en este contexto implica el uso de un tratamiento de base de CIT con o sin un inhibidor covalente de BTK aprobado por la EMA. A partir de mayo de 2026, en la Unión Europea, ibrutinib está

aprobado por la EMA para pacientes jóvenes en buena forma física en este contexto. Las opciones de tratamiento de base de CIT incluyen R-CHOP, R-DHAP y rituximab más dexametasona/citarabina/oxaliplatino con o sin trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH), seguido de tratamiento de mantenimiento.

Para pacientes en edad avanzada o con mala forma física que presentan LCM sintomático, las recomendaciones de tratamiento incluyen CIT con o sin un inhibidor covalente de BTK aprobado por la EMA, seguida de un tratamiento de mantenimiento. En este contexto, los posibles regímenes de CIT incluyen BR, VR-CAP, rituximab más bendamustina/citarabina y R-CHOP. Para pacientes de edad avanzada o con mala forma física, la combinación de un inhibidor covalente de BTK con rituximab aún no está aprobada por la EMA como tratamiento inicial.

En lo que respecta a los pacientes más jóvenes recién diagnosticados con LCM, todavía existen numerosas necesidades clínicas no satisfechas, especialmente cuando el tratamiento involucra a pacientes con enfermedad de alto riesgo biológico, como enfermedad con histología blastoide, alta tasa de proliferación y, lo que es más importante, enfermedad con mutación del gen *TP53*. Para estos pacientes, no existe consenso sobre cuál debería ser el mejor enfoque de tratamiento. Afortunadamente, existen varias clases de fármacos y combinaciones de tratamientos nuevos y en constante evolución que se están desarrollando para pacientes que pertenecen a esta categoría de alto riesgo. Entre los nuevos agentes emergentes se incluyen los tratamientos con células CAR-T, las estrategias basadas en inhibidores de BTK, los anticuerpos biespecíficos y los inhibidores de BCL2.

A continuación, explico con más detalle la evidencia disponible que guía la toma de decisiones sobre el tratamiento de los pacientes recién diagnosticados con LCM.

TRIANGLE: Ensayo aleatorizado de fase III de TACM tras inducción con rituximab/ibrutinib/ara-C en LCM

Los inhibidores covalentes de BTK son muy importantes en el tratamiento del LCM. Ibrutinib es un inhibidor covalente de BTK, el primero de su clase, que revolucionó el tratamiento de las neoplasias hematológicas. TRIANGLE es un importante ensayo aleatorizado de fase III con tres brazos que investigó el esquema alternante R-CHOP/R-DHAP con o sin ibrutinib3. Este ensayo fue realizado por la European MCL Network. Había dos brazos que contenían ibrutinib; los pacientes de uno de estos brazos recibieron TAPH (grupo A + I) y los pacientes del otro brazo que contenía ibrutinib no recibieron TAPH (grupo I). En ambos brazos con ibrutinib, el tratamiento con o sin TAPH se siguió de 2 años de tratamiento de mantenimiento con ibrutinib. Según las directrices nacionales, se podría administrar rituximab de mantenimiento a todos los pacientes que respondieran al tratamiento, independientemente del brazo de tratamiento al que pertenecieran. En el ensayo se incluyeron 870 pacientes de 65 años o menos con LCM en estadio II-IV no tratado previamente, que eran candidatos a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos y aptos para recibir tratamiento con citarabina en dosis altas.

El criterio de valoración principal fue la supervivencia libre de fracaso (SLF), y los criterios de valoración secundarios incluyeron las tasas de respuesta, la supervivencia libre de progresión (SLP), la supervivencia global (SG) y la seguridad.

TRIANGLE: SLF a 4 años y SG a 4 años

Después de un seguimiento medio de 55 meses, TRIANGLE demostró la superioridad de CIT más ibrutinib con TAPH (brazo A + I) frente a CIT estándar solo (sin ibrutinib) seguido de TAPH (brazo A) con respecto a las tasas de SLF a 4 años (82 % frente a 70 %, respectivamente; HR: 0,64; P = 0,0026) y las tasas de SG a 4 años (88 % frente a 81 %, respectivamente; HR: 0,587; P = 0,0036). Las tasas de SLF a 4 años demostraron que el brazo A + I no fue superior al brazo I en el que los pacientes recibieron CIT más ibrutinib sin TAPH (82 % frente a 81 %; HR: 0,83; P = 0,21). Además, después de un seguimiento medio de 55 meses, no se confirmó la superioridad del SLF del brazo A sobre el brazo I (70 % frente a 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). Estos resultados confirman la superioridad de añadir ibrutinib a la CIT sin TAPH (brazo I) frente al tratamiento con TAPH sin ibrutinib (brazo A) en lo que respecta a la SLF y la SG.

Es importante destacar que la falta de diferencias en la SG entre el brazo I y el brazo A + I indica que el TAPH ya no es necesario para pacientes más jóvenes (de 65 años o menos) con LCM si se añade ibrutinib, un inhibidor covalente de BTK, en la fase de inducción y el tratamiento de mantenimiento incluye rituximab y 2 años de ibrutinib. Por lo tanto, el brazo I es el actual estándar de tratamiento en primera línea para pacientes jóvenes con LCM.

En mi práctica clínica, consideraría utilizar este régimen en pacientes jóvenes y en buena forma física con LCM no tratado previamente, hasta aproximadamente 70 años de edad.

ECHO : BR avec ou sans acalabrutinib pour le MCL non traité antérieurement

Es importante destacar que los inhibidores covalentes de BTK de segunda generación —acalabrutinib y zanubrutinib— son más selectivos para BTK que el inhibidor covalente de BTK de primera generación, ibrutinib. Otro ensayo aleatorizado importante para el tratamiento de primera línea de pacientes con LCM es el ensayo fase III ECHO (NCT02972840). En comparación con el ensayo TRIANGLE, ECHO investigó acalabrutinib más BR frente a placebo más BR en una población de pacientes de mayor edad con LCM. En el ensayo ECHO, 635 pacientes de 65 años o más con LCM no tratado previamente y que no eran candidatos para TAPH fueron asignados aleatoriamente a recibir tratamiento[7]. Se administró acalabrutinib o placebo hasta la progresión de la enfermedad o aparición de toxicidad inaceptable. En ambos grupos, se administró rituximab de mantenimiento durante 2 años a los pacientes que lograron una respuesta completa (RC) o una respuesta parcial (RP) al tratamiento de inducción. Cabe destacar que se permitió el cruce del grupo placebo al grupo acalabrutinib después de la progresión de la enfermedad.

El criterio de valoración principal fue la SLP por parte del comité de revisión independiente (CRI) y los criterios de valoración secundarios incluyeron la TRG, la SG y la seguridad.

ECHO: SLP y SG

El ensayo ECHO demostró una clara ventaja en términos de SLP con la adición de acalabrutinib a BR. Después de un seguimiento mediana de 60,8 meses, la mediana de SLP en el grupo de acalabrutinib más BR fue de 72,5 meses frente a 47,8 meses en el grupo de placebo más BR (HR: 0,68; IC de 95 %: 0,53 - 0,87; *P* = 0,0022). Entre los 100 pacientes con progresión de la enfermedad en el grupo de placebo más BR, el 79 % recibió posteriormente un inhibidor de BTK.

En el momento del análisis de datos, los datos de SG eran inmaduros, pero había una tendencia hacia una ventaja de SG en el grupo que contenía acalabrutinib a pesar de la inclusión de pacientes que pasaron al grupo de acalabrutinib después de experimentar progresión de la enfermedad en el grupo de placebo (HR: 0,87; IC de 95 %: 0,67 - 1,13).

ENRICH: Ibrutinib + Rituximab frente a inmunoquimioterapia para pacientes mayores con LCM no tratados previamente

ENRICH es otro ensayo importante para la población de pacientes de edad avanzada. El ensayo fase III ENRICH se llevó a cabo en pacientes no aptos para TAPH de 60 años de edad o más con LCM en estadio II-IV, no tratado previamente, con sobreexpresión de ciclina D1 o t(11;14)(q13;q32) y sin afectación del sistema nervioso central8. Los pacientes se estratificaron primero según la elección del investigador entre R-CHOP o BR y posteriormente se asignaron 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 grupo de quimioterapia basada en rituximab recibieron rituximab de mantenimiento durante 2 años. En total, 397 pacientes fueron incluidos en el ensayo ENRICH.

El criterio de valoración principal fue la SLP y los criterios de valoración secundarios incluyeron la SG y la seguridad. Es importante destacar que ENRICH es el primer ensayo que cuestiona el uso de la CIT agresiva en pacientes mayores con LCM como tratamiento de primera línea. Fue realizado por el Grupo Británico de Linfoma (British Lymphoma Group) en colaboración con el Grupo Nórdico (Nordic Group).

ENRICH: SLP (Población total)

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 régimen sin quimioterapia y basado en el inhibidor covalente de BTK.

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

Cabe destacar que el beneficio en la SLP con la adición de ibrutinib dependió en gran medida de la elección del CIT. La SLP a 5 años entre los pacientes del grupo 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 SLP al agregar 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 si se tratan con R-CHOP en comparación con ibrutinib más rituximab, un régimen sin quimioterapia, en primera línea. En definitiva, R-CHOP es una opción de tratamiento inferior que debe evitarse en pacientes mayores con LCM en comparación con ibrutinib más rituximab o BR.

MANGROVE: Zanubrutinib + Rituximab frente a BR para el LCM no tratado

Es importante destacar que el ensayo aleatorizado de fase III MANGROVE, actualmente en curso, compara la eficacia y la seguridad de otro inhibidor covalente de BTK, zanubrutinib, en combinación con rituximab frente a BR para pacientes de 60 años o más, pero menores de 70 años, con LCM (NCT04002297). Los pacientes deben tener comorbilidades preexistentes que impidan el TAPH[9]. En total, se han reclutado 510 pacientes para este ensayo. En el grupo de tratamiento de inducción que incluye zanubrutinib, los pacientes reciben monoterapia con zanubrutinib hasta la progresión de la enfermedad.

El criterio de valoración principal es la SLP según el CRI, y los criterios de valoración secundarios incluyen la SLP, la TRG, la SG y la seguridad evaluadas por el investigador. Los resultados de este ensayo se esperan con gran interés.

Otras combinaciones en investigación en LCM no tratado

Los resultados iniciales del ensayo de fase II TrAVeRse que investiga la combinación de acalabrutinib con venetoclax y rituximab en pacientes con LCM sin tratamiento previo mostraron una actividad prometedora y un perfil de seguridad manejable (NCT05951959)[10]. La alternancia de BR y rituximab/citarabina en dosis altas es un régimen que se desarrolló mediante una colaboración entre el Instituto de Cáncer Dana-Farber y la Universidad de Washington en St. Louis como tratamiento de inducción previa al TAPH para pacientes con LCM candidatos a trasplante. Este régimen resultó en altas tasas de respuesta y remisiones duraderas (NCT01661881, NCT02728531)[11]. El ensayo MAVO de fase I/II, actualmente en curso y de un solo grupo, investiga la eficacia y seguridad de acalabrutinib más venetoclax y obinutuzumab en pacientes con LCM no tratados o recidivantes/refractarios (R/R) (NCT04855695). Los resultados iniciales de este ensayo demostraron que el régimen es bien tolerado y eficaz en LCM R/R, LCM sin tratamiento previo y aquellos con enfermedad con mutación *TP53*[12]. Además, el ensayo OAsis de un solo grupo examinó ibrutinib en combinación con venetoclax y obinutuzumab en pacientes con LCM, y la combinación fue bien tolerada, produciendo altas tasas de respuesta entre pacientes con LCM no tratados previamente y R/R[13]. Finalmente, el ensayo de fase II BOVen está investigando zanubrutinib más venetoclax y obinutuzumab en pacientes con LCM no tratados previamente. Entre 25 pacientes con LCM no tratado y con mutación del el gen *TP53*, la mejor tasa de respuesta global fue del 96 %, incluyendo una tasa de remisión completa del 88 %. Más del 80 % de los pacientes lograron una enfermedad residual medible indetectable, y las tasas de SLP y SG a los 2 años fueron del 72 % y 76 %, respectivamente.[14]

Principales acontecimientos adversos asociados a los inhibidores covalentes de BTK

Efectos no deseados de los inhibidores covalentes de BTK: Posibles acontecimientos adversos

Aunque ibrutinib, acalabrutinib y zanubrutinib actúan selectivamente sobre BTK, también ejercen efectos fuera de esta diana que explican algunos de los eventos adversos (EA) observados con su uso[15]. Un EA común es la erupción cutánea, que es un efecto colateral sobre el EGFR, un receptor tirosina quinasa. Otro efecto no deseado sobre el EGFR es la diarrea. Es importante destacar que los efectos colaterales sobre ≥ 3 tirosina quinasas (EGFR, ERBB4 y BMX) provocan toxicidad cardíaca, siendo la fibrilación auricular la más comúnmente observada. La hipertensión y las arritmias ventriculares son otros eventos adversos cardíacos asociados con algunos inhibidores de BTK.

ITK es una tirosina proteína quinasa específica de las células T que es importante para mediar la señalización intracelular en las células T normales, las células T neoplásicas y las células natural killer. El 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, las equimosis y el riesgo de hemorragia que se observan 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.

Un evento adverso grave asociado a los inhibidores covalentes de BTK es la toxicidad cardíaca[16-18]. La toxicidad cardíaca más frecuentemente observada es la fibrilación auricular; se presenta con mayor frecuencia con ibrutinib, con una incidencia del 3,7 % al 12 % aproximadamente, 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 evento adverso cardíaco frecuente con ibrutinib, pero parece ser menos frecuente con acalabrutinib. Es importante monitorizar a los pacientes para detectar la hipertensión inducida por los inhibidores de BTK, que puede requerir tratamiento con fármacos antihipertensivos.

La insuficiencia cardíaca es un evento infrecuente con los tres inhibidores covalentes de BTK. Otro EA cardíaco infrecuente pero grave asociado con los inhibidores covalentes de BTK es la arritmia ventricular, una causa rara de muerte súbita.

Consideraciones especiales para el manejo de los acontecimientos adversos de los inhibidores de BTK

Existen algunos eventos adversos únicos asociados con el uso de inhibidores covalentes de BTK que requieren consideraciones especiales[19-21]. Por ejemplo, algunos pacientes pueden experimentar linfocitosis, un aumento en el recuento de linfocitos, que generalmente ocurre poco después de que comienza el tratamiento, pero que normalmente se resuelve en 2 meses.

El dolor de cabeza es otro evento adverso asociado con los inhibidores covalentes de BTK, y se asocia con mayor frecuencia a acalabrutinib en comparación con los otros inhibidores covalentes de BTK. Por lo general, es de bajo grado y tiene un inicio temprano —generalmente dentro de las primeras semanas de tratamiento— y se resuelve dentro de 1-2 a 2 meses de tratamiento. Por lo general, se puede controlar con paracetamol y café, té o suplementos de cafeína. Debe evitarse el uso de antiinflamatorios no esteroideos debido al mayor riesgo de hemorragias y disfunción plaquetaria.

Como se indicó anteriormente, la erupción cutánea está asociada con el uso de inhibidores covalentes de BTK. Puede ser una erupción petequial asintomática o un sarpullido pruriginoso, palpable y eruptivo con pústulas. Las erupciones cutáneas pueden tratarse con antihistamínicos o corticosteroides tópicos, junto con la interrupción o reducción de la dosis.

En pacientes con LCM pueden aparecer segundas neoplasias malignas. No está claro si esto está

relacionado con el uso de inhibidores covalentes de BTK o con un tratamiento previo. El cáncer de piel no es infrecuente en pacientes con LCM que reciben inhibidores de BTK. Se debe aconsejar a los pacientes que reciben tratamiento con un inhibidor covalente de BTK que utilicen protección solar y se les debe recomendar someterse a controles de detección de cáncer periódicos.

Continuación del estudio de caso: Tratamiento inicial individualizado de un paciente de 70 años con LCM que requiere tratamiento de primera línea

Revenons au cas de ce patient de 70 ans en mauvaise santé, chez qui un MCL classique vient d'être diagnostiqué. Mon choix thérapeutique est le BR en association avec l'acalabrutinib, d'après les résultats des essais TRIANGLE, ECHO et ENRICH.[3,7,8] Le patient est âgé de plus de 65 ans et présente un état général fragile avec de multiples comorbidités. Il est peu probable qu'il puisse tolérer les anthracyclines, ce qui rend les schémas thérapeutiques tels que VR-CAP, R-CHOP ou R-CHOP en alternance avec R-DHAP trop agressifs pour être tolérés. Le seul protocole de chimiothérapie de base que j'envisagerais pour ce patient atteint d'un MCL nouvellement diagnostiqué est le BR. Cependant, des données probantes démontrent que l'ajout d'un inhibiteur covalent de la BTK au BR améliore significativement les résultats du traitement.[3,7,8]

Étant donné que le patient présente une hypertension et une fibrillation auriculaire préexistantes, le choix d'un inhibiteur covalent de la BTK revêt une importance particulière. Mon inhibiteur covalent de BTK de préférence pour ce patient est l'acalabrutinib. D'après mon expérience clinique, l'acalabrutinib présente un profil de sécurité plus favorable lorsqu'il est utilisé en association avec le BR chez les patients en mauvaise condition physique et présentant des comorbidités cardiaques. En mai 2026, le zanubrutinib n'était pas approuvé par l'EMA pour le traitement du MCL dans l'Union européenne. L'EMA ayant récemment approuvé le protocole ECHO associant l'acalabrutinib au BR chez les adultes atteints d'un MCL non traité antérieurement, l'association acalabrutinib plus BR constitue mon option thérapeutique privilégiée pour ce patient.[22]

Il convient d'accorder une attention particulière à la présence ou à l'absence de facteurs de risque biologiques, et la présence de plusieurs facteurs de risque justifie une réflexion plus approfondie quant à l'ajout d'un inhibiteur covalent de BTK au CIT.

Ensuite, j'examine les données probantes disponibles qui guident le traitement personnalisé des patients atteints de MCL R/R dans l'Union européenne.

Estándares globales de atención en evolución para el LCM: LCM recidivante/refractario

Directrices de la European MCL Network-EHA: LCM R/R

Un factor muy importante a considerar al tomar decisiones de tratamiento en el contexto del LCM R/R es si la enfermedad del paciente ha estado expuesta previamente a un inhibidor de BTK[5]. Para los pacientes que recibieron quimioterapia sola en primera línea, sin exposición previa a un inhibidor covalente de BTK, la opción estándar de segunda línea es un inhibidor covalente de BTK. La elección del inhibidor covalente de BTK se basará en su disponibilidad en la región geográfica donde el paciente busca tratamiento. Los pacientes más jóvenes y en buena forma física con LCM R/R que recibieron únicamente CIT como tratamiento de primera línea deberían ser considerados para el tratamiento con un inhibidor covalente de BTK con o sin venetoclax —un inhibidor de BCL2— como tratamiento de segunda línea.

Tras la progresión de la enfermedad después de una segunda línea con inhibidores covalentes de BTK en monoterapia o en combinación con venetoclax, las opciones de tratamiento recomendadas para la siguiente línea incluyen el tratamiento con células CAR-T, el inhibidor no covalente de BTK pirtobrutinib y lenalidomida con o sin rituximab.

Cabe destacar que Decera Clinical Education ha desarrollado una herramienta interactiva de apoyo a la toma de decisiones que se puede encontrar **aquí** y que permite acceder a recomendaciones 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 el momento del diagnóstico y el nivel de forma física. La herramienta es accesible para todos y permite a todos los usuarios probar diferentes casos.

SYMPATICO: Ibrutinib + Venetoclax en el subgrupo de pacientes con LCM R/R, con *TP53*m y sin tratamiento previo

A continuación, revisaré brevemente la eficacia de combinar un inhibidor covalente de BTK con venetoclax en pacientes con LCM R/R.

SYMPATICO es un estudio de fase III aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo que investigó ibrutinib más venetoclax para pacientes con LCM[23]. La parte aleatorizada del ensayo incluyó 267 pacientes que habían recibido de 1 a 5 líneas de tratamiento previas. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir ibrutinib más placebo o ibrutinib más venetoclax. Todos los pacientes recibieron ibrutinib hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable. Aproximadamente el 40 % de estos pacientes presentaban una enfermedad con mutación del gen *TP53*. El criterio de valoración principal fue la SLP por intención de tratar evaluada por el investigador , y los criterios de valoración secundarios clave incluyeron la SG, la respuesta y la seguridad.

SYMPATICO: Eficacia en LCM R/R

Después de un seguimiento mediana de 51,2 meses, los resultados en los pacientes con LCM R/R del ensayo aleatorizado SYMPATICO demostraron que ibrutinib en combinación con venetoclax prolongó significativamente la mediana de la SLP en aproximadamente 10 meses en comparación con ibrutinib más placebo (31,9 frente a 22,1 meses; HR: 0,65; IC de 95 %: 0,47 - 0,88; *P* = 0,0052). El beneficio en la SLP fue generalmente consistente en todos los subgrupos preespecificados, incluidos los pacientes con y sin mutaciones del gen *TP53*. Además, las tasas de RC fueron superiores al añadir venetoclax en comparación con ibrutinib solo (54 % frente a 32 %; *P* = 0,0004). Sin embargo, no hubo diferencias significativas en la mediana de SG entre los grupos (44,9 frente a 38,6 meses; HR: 0,85; IC de 95 %: 0,61 - 1,19; *P* = 0,35).

Recomendaciones de la European MCL Network-EHA: LCM R/R

Para pacientes con LCM en progresión de la enfermedad tras el tratamiento de primera línea con inhibidores covalentes de BTK, existen varias opciones disponibles según la edad del paciente, su forma física, las comorbilidades preexistentes y el tratamiento que esté recibiendo en el momento de la recaída o el tiempo transcurrido desde la finalización del tratamiento de última línea[5]. Para estos pacientes, las opciones de tratamiento de segunda línea a considerar incluyen el tratamiento con células CAR-T, pirtobrutinib y CIT.

En pacientes que recibieron en primera línea un inhibidor covalente de BTK de duración limitada —como los del grupo I o el grupo A + I del ensayo TRIANGLE, donde recibieron 2 años de mantenimiento con ibrutinib—, el tratamiento con un inhibidor covalente de BTK solo o en combinación con venetoclax es una opción. Por lo tanto, si el paciente experimenta una recaída después de la interrupción del inhibidor covalente de BTK utilizado previamente, se le puede volver a administrar el mismo inhibidor covalente de BTK o uno diferente.

En este contexto, es importante señalar que el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos puede considerarse para pacientes más jóvenes y en buena forma física con LCM R/R para quienes el tratamiento con células CAR-T no está disponible o ha fracasado.

ZUMA-2: Brexucabtagene Autoleucel en LCM

En la UE, existen dos tratamientos con células CAR-T disponibles para pacientes con LCM: brexucabtagene autoleucel y lisocabtagene maraleucel[24-27]. Ambos tratamientos están dirigidos al CD19. La aprobación de brexucabtagene autoleucel por parte de la EMA para el LCM se basó en los resultados del ensayo global multicohorte de fase II ZUMA-2[25]. En el ensayo ZUMA-2 se incluyeron pacientes con LCM R/R y al menos una lesión medible que habían recibido entre uno y cinco tratamientos previos[28,29].

En las cohortes 1 y 2, los pacientes debían haber recibido previamente quimioterapia con antraciclinas o bendamustina, un anticuerpo monoclonal anti-CD20 y un inhibidor covalente de BTK (ya fuera ibrutinib o acalabrutinib) (NCT02601313). En la cohorte 3, no se permitió ninguna exposición previa a un inhibidor de BTK (NCT04880434). Después de la leucoaféresis y antes de recibir el tratamiento de acondicionamiento, los pacientes con alta carga de enfermedad 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. Los pacientes recibieron 2 x 10^6 células CAR-T/kg, 0,5 x 10^6 células CAR-T/kg y 2 x 10^6 células CAR-T/kg el día 0 en la cohorte 1, la cohorte 2 y la cohorte 3, respectivamente (NCT02601313, NCT04880434).

El criterio de valoración principal fue la TRG y los criterios de valoración 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: Resultados clínicos: cohortes 1 y 2 (tras un tratamiento previo con BTKi)

En la cohorte de pacientes con LCM R/R que habían recibido previamente un inhibidor de BTK (cohortes 1 y 2), la TRG fue impresionante, del 93 %[28,30]. En la cohorte 1, la tasa de RC fue del 67 % y la tasa de RP fue del 27 % en el momento del análisis primario después de un seguimiento mediana de 7 meses. En la cohorte 2, la tasa de RC fue del 64 % y la tasa de RP fue del 29 % después de un seguimiento mediana de 67,8 meses. Tras un periodo de seguimiento prolongado (67,8 meses), la mediana de la duración de la respuesta fue de 36,5 meses en la cohorte 1, en comparación con 57,5 meses en la cohorte 2 entre los participantes. En las cohortes 1 y 2, la mediana de supervivencia libre de progresión fue superior a 2 años. En ambas cohortes, la incidencia a 5 años de mortalidad acumulada relacionada con la recaída entre los pacientes con respuesta fue del 40 %, y la incidencia a 5 años de mortalidad acumulada no relacionada con la recaída entre los pacientes con respuesta fue del 22 %.

ZUMA-2: SG

Es importante destacar que la infusión de brexucabtagene autoleucel está aprobada por la EMA para su uso a 2 x 106 células CAR-T/kg, la dosis investigada en las cohortes 1 y 3[28,30,31]. Después de un seguimiento medio de 67,8 meses en la cohorte 1, la mediana de SG en todos los pacientes tratados (n = 68) fue de 46,6 meses[30]. Entre los 46 pacientes que lograron una RC, la mediana de SG fue de 60,2 meses. Entre los 16 pacientes que lograron una RP, la mediana de supervivencia global fue desalentadora, de 16,3 meses.

ZUMA-2: TRG y TRG en subgrupos clave: cohorte 3 (sin tratamiento previo con BTKi)

En la cohorte de pacientes con LCM R/R que no habían estado expuestos previamente a un inhibidor de BTK (cohorte 3), la TRG fue excepcionalmente alta, llegando al 91 % e incluyendo una tasa de RC del 73 % y una tasa de PR del 17 %[31]. Los 15 pacientes (100 %) con LCM TP53 mutado respondieron a brexucabtagene autoleucel. Entre los 18 pacientes con Ki-67 ≥ 50 %, 17 (94 %) lograron una respuesta. De manera similar, la TRG fue alta entre los pacientes con una puntuación del Índice Pronóstico Internacional de LCM de riesgo intermedio o alto (89 %) y aquellos que habían recibido previamente bendamustina (83 %).

En general, los resultados clínicos del ensayo ZUMA-2 demuestran claramente que brexucabtagene autoleucel es muy eficaz en pacientes con LCM R/R, independientemente de la exposición previa a un inhibidor de BTK.

TRANSCEND-MCL: Lisocabtagene Maraleucel en LCM (Cohorte de LCM de TRANSCEND NHL 001)

Le lisocabtagene maraleucel est l'autre produit CAR-T approuvé par l'EMA dans le MCL sur la base des Lisocabtagene maraleucel es el otro producto de células CAR-T aprobado por la EMA para el LCM a partir de los resultados del ensayo fase I TRANSCEND NHL 001, que investigó la farmacocinética, la eficacia y la seguridad de lisocabtagene maraleucel en pacientes con linfoma no Hodgkin de células B R/R (NCT02631044). El ensayo incluyó pacientes con LCM R/R, linfoma difuso de células B grandes, linfoma folicular y linfoma primario mediastínico de células B. TRANSCEND-MCL se centró en el grupo

de pacientes con LCM R/R que habían recibido ≥ 2 líneas de tratamiento previas, incluyendo un inhibidor de BTK, un agente alquilante y un anticuerpo anti-CD20 (N = 44)[32].

Los pacientes se sometieron a leucoaféresis y se permitió el tratamiento puente durante la producción de lisocabtagene maraleucel, para el control de la enfermedad. La reconfirmación de la enfermedad mediante PET por parte del investigador era un requisito previo al tratamiento de linfodepleción con fludarabina y ciclofosfamida durante 3 días. La infusión de lisocabtagene maraleucel se realizó entre 2 y 7 días después de la linfodepleción en 2 niveles de dosis diferentes: 50 x 106 células CAR-T (nivel de dosis 1) o 100 x 10^{6}[6] células CAR-T (nivel de dosis 2).

Los criterios de valoración principales fueron los EA relacionados con el tratamiento, las toxicidades limitantes de la dosis y la TRG.

TRANSCEND-MCL: Eficacia

Entre los pacientes con LCM R/R, la TRG fue del 86,5 % en el grupo de análisis primario (n = 74), incluida una tasa de RC del 74,3 %. En el grupo de eficacia (n = 83), la TRG fue del 83,1 %, incluida una tasa de RC del 72,3 %. La mediana de SLP fue de 15,3 meses, y la mediana de SG fue de 18,2 meses. A diferencia de lo que se observa normalmente en el linfoma difuso de células B grandes, no hubo una meseta clara en la curva de SLP en el ensayo TRANSCEND-LCM; no está claro si lisocabtagene maraleucel será curativo en el LCM.

ZUMA-2 y TRANSCEND-MCL: Seguridad

En términos de seguridad, los EA de especial interés asociados con brexucabtagene autoleucel y lisocabtagene maraleucel incluyeron síndrome de liberación de citoquinas (SLC), eventos neurológicos, síndrome de neurotoxicidad asociado a células efectoras inmunitarias, denominado ICANS por su definición original en inglés (Immune effector cell-associated Neurotoxicity), citopenias e infección[28,30,31]. La mayoría de los casos de estos EA fueron de grado bajo. El SLC y el ICANS pueden atenuarse y controlarse adecuadamente con el uso de tocilizumab y/o corticosteroides. Una diferencia clara entre estos dos productos de células CAR-T es la menor frecuencia de ICANS de grado 3/4 con lisocabtagene maraleucel.

BRUIN (Población LCM): Respuestas y acontecimientos adversos en la LCM R/R

En la Unión Europea, la aprobación de pirtobrutinib por parte de la EMA para el LCM se basó en los resultados del ensayo BRUIN de fase I/II de un solo grupo que investigó la monoterapia con pirtobrutinib en pacientes adultos con LCM después de una exposición previa a ≥ 2 líneas de tratamiento que incluían un inhibidor covalente de BTK (NCT03740529)[33]. Los criterios de valoración principales para la fase I del ensayo BRUIN fueron la dosis máxima tolerada y la dosis recomendada para la fase II, y para la fase II, el criterio de valoración principal fue la TRG. Los criterios de valoración secundarios incluyeron seguridad, farmacocinética, respuesta y supervivencia.

La mayoría de los pacientes con LCM R/R lograron la regresión del tumor con pirtobrutinib[21,34]. La TRG entre 19 pacientes que se habían sometido previamente a TAPH fue de aproximadamente el 60 %, y entre 4 pacientes que habían recibido previamente tratamiento con células 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 81,0 % (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 %).

En pacientes con exposición previa a un inhibidor covalente de BTK, no hubo recurrencia de trastornos cardíacos en el 75 % y no hubo recurrencia de fibrilación auricular en el 93 %[34]. Cabe destacar que la mayoría de los AA fueron de grado bajo. En general, pirtobrutinib fue seguro y se toleró bien en pacientes con intolerancia previa al inhibidor de BTK.

BGB-11417-201: Monoterapia con sonrotoclax en LCM R/R

Otro agente novedoso en el panorama del tratamiento para pacientes con LCM R/R es el sonrotoclax, un inhibidor de BCL2 de última generación, altamente selectivo y biodisponible por vía oral. Sonrotoclax

se investigó en el estudio fase I/II de un solo grupo BGB-11417-201 para pacientes con LCM R/R, que incluía un tratamiento basado en anti-CD20 y ≥ 1 inhibidor de BTK covalente o no covalente (NCT05471843). El análisis preliminar de los datos de este ensayo demostró una TRG del 53,4 % según el CRI, incluida una tasa de RC del 15 %[35]. La duración mediana de la respuesta fue de 15,8 meses, la SLP mediana fue de 6,5 meses y la SG mediana aún no se ha alcanzado.

Los EA surgidos durante el tratamiento incluyeron neutropenia de grado ≥ 3, que se notificó en aproximadamente el 20 % de los pacientes. Se notificaron EA graves relacionados con el tratamiento en el 36,5 % de los pacientes, entre los que se incluyó la neumonía (7 %). La incidencia del síndrome de lisis tumoral clínico fue del 1,7 % y la incidencia del síndrome de lisis tumoral de laboratorio fue del 5,2 %. Se notificaron EA surgidos durante el tratamiento que llevaron a la interrupción de éste en el 13,9 % de los pacientes, y EA surgidos durante el tratamiento que provocaron la muerte en el 13,0 % de los pacientes.

Basándose en estos resultados, el 13 de mayo de 2026, la FDA otorgó la aprobación acelerada a sonrotoclax para pacientes adultos con LCM R/R después de ≥ 2 líneas de tratamiento sistémico que incluya un inhibidor de BTK[36]. Sin embargo, en la Unión Europea, sonrotoclax aún no ha recibido la aprobación de la EMA para su uso en pacientes con LCM.

Cabe destacar que el ensayo aleatorizado de fase III CELESTIAL-RRMLC está investigando la eficacia y la seguridad de sonrotoclax en combinación con zanubrutinib frente a placebo más zanubrutinib en pacientes con LCM R/R (NCT06742996).

Anticuerpos biespecíficos en desarrollo para el LCM

Por último, los anticuperpos biespecíficos dirigidos contra 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 el LCM. Los tres anticuerpos biespecíficos se unen a CD20 en las células B y a CD3 en las células T[37].

Surovatamig (AZD0486) es otro anticuerpo biespecífico que se encuentra en fase de investigación clínica en el LCM[38]. A diferencia de mosunetuzumab, glofitamab y epcoritamab, surovatamig se une a CD19 en las células B y a CD3 en las células T. Entre estos 4 anticuerpos biespecíficos, glofitamab es el que se encuentra en la fase más avanzada de desarrollo clínico para el LCM. Un factor distintivo importante es que glofitamab tiene una configuración de unión a células T tumorales de 2:1, mientras que mosunetuzumab, epcoritamab y surovatamig tienen una configuración de unión de 1:1.

NP30179: Ensayo de fase I/II de monoterapia con glofitamab + pretratamiento con obinutuzumab en LCM R/R

El ensayo de fase I/II NP30179 investigó la eficacia y seguridad de dosis crecientes de glofitamab como agente único después de un pretratamiento con una dosis única fija de obinutuzumab en pacientes con linfoma no Hodgkin de células B R/R (NCT03075696)[39]. La dosificación escalonada de glofitamab se administró una vez al día el día 8 (2,5 mg) y el día 15 (10 mg) del ciclo 1, con una dosis objetivo de 16 o 30 mg una vez cada 3 semanas a partir del día 1 del ciclo 2 en adelante, durante un total de 12 ciclos. El número medio de tratamientos previos fue de 2 (rango: 1-5). Entre los 60 pacientes evaluables, la TRG fue del 85,0 %, incluida una tasa de RC del 78,3 %. Entre los pacientes sin exposición previa a un inhibidor de BTK, la TRG fue del 74,2 %, incluida una tasa de RC del 71,0 %. Tras la administración de glofitamab, se notificó SLC en el 70 % de los pacientes, y la mayoría fueron de grado 1/2 (70 %). Se observaron casos de ICANS de grado 1/2 en el 11,7 % de los pacientes, sin que se registrara ningún caso de ICANS de grado 3/4.

A fecha de mayo de 2026, glofitamab no está aprobado para su uso en el LCM por la EMA ni por la FDA. Sin embargo, el ensayo aleatorizado de fase III GLOBRYTE está investigando la monoterapia con glofitamab frente a la elección del investigador de BR o rituximab más lenalidomida para pacientes con LCM R/R que han recibido ≥ 1 línea de tratamiento sistémica previa, incluido un inhibidor de BTK y un tratamiento sistémico adicional (NCT06084936).

Otros ensayos clínicos clave en curso sobre anticuerpos biespecíficos en el LCM

Actualmente se están llevando a cabo varios ensayos clínicos en fase inicial de tratamientos basados en glofitamab para el LCM. Por ejemplo, existe un ensayo fase II de un solo brazo que está evaluando glofitamab en combinación con lenalidomida en LCM R/R de alto riesgo (NCT07460362). El ensayo fase II GOLD está evaluando glofitamab en pacientes con LCM con respuesta inadecuada o recaída tras recibir tratamiento con células CAR-T (NCT07453095). Un ensayo fase II está investigando glofitamab en combinación con pirtobrutinib y obinutuzumab en LCM R/R (NCT06252675). Otro ensayo fase II (GOLDiLOX) está investigando glofitamab más pirtobrutinib en pacientes con LCM R/R después de una exposición previa a un inhibidor de BTK (NCT05833763). Además, el ensayo GLOASIS en fase II está investigando glofitamab más venetoclax con o sin zanubrutinib para pacientes con LCM de alto riesgo recién diagnosticado o R/R (NCT06558604).

Un ensayo fase I/II está investigando la eficacia y la seguridad de mosunetuzumab más el anticuerpo conjugado polatuzumab vedotin para pacientes con linfoma no Hodgkin de células B (NCT03671018). Epcoritamab se está investigando en un ensayo fase I/II en combinación con agentes antineoplásicos en linfoma no Hodgkin (NCT05283720). Finalmente, un ensayo fase I/II está evaluando surovatamig solo o en combinación con otros agentes antineoplásicos para pacientes con neoplasias malignas de células B maduras (NCT06564038).

Conclusiones generales, perspectivas futuras y reflexiones personales

Novedades del LCM en 2026: Perspectiva europea

En el tratamiento de primera línea, el régimen ECHO con acalabrutinib más BR y el régimen TRIANGLE con ibrutinib más R-CHOP/R-DHAP alternante con o sin TAPH están aprobados por la EMA para pacientes con LCM22,40. En el contexto de la enfermedad R/R, existen dos tratamientos con células CAR-T aprobados por la EMA (brexucabtagene autoleucel y lisocabtagene maraleucel)25,27. Acalabrutinib y pirtobrutinib también son opciones aprobadas en el contexto R/R para nuestros pacientes con LCM22,33. Si bien sonrotoclax aún no está aprobado por la EMA, recientemente recibió la aprobación de la FDA como monoterapia para pacientes con LCM R/R36.

Es importante que las conversaciones sobre el tratamiento con los pacientes y sus cuidadores incluyan información sobre la participación en ensayos clínicos en curso de nuevos fármacos. Para ello, los pacientes candidatos con LCM R/R pueden participar en el ensayo aleatorizado fase III CELESTIAL-RRMCL, que compara sonrotoclax más zanubrutinib con placebo más zanubrutinib (NCT06742996). El acceso a glofitamab también es posible gracias a que los pacientes candidatos con LCM R/R pueden incluirse en el ensayo fase III GLOBRYTE (NCT06084936), que se encuentra en curso.

Direcciones futuras y reflexiones personales

El resultado del tratamiento de los pacientes con LCM ha mejorado considerablemente en las últimas dos décadas, y el panorama terapéutico continúa expandiéndose. Se han producido muchos avances terapéuticos importantes en cuanto al LCM con la incorporación de varias clases de fármacos novedosos, como los tratamientos dirigidos a BTK, los inhibidores de BCL2 y el tratamiento con células CAR-T. Sin embargo, la CIT sigue siendo el tratamiento de base de primera línea para pacientes con LCM en la Unión Europea. Con la introducción e incorporación de anticuerpos anti-CD20 (rituximab y obinutuzumab), inhibidores covalentes de BTK, inhibidores no covalentes de BTK y tratamientos con células CAR-T, el pronóstico de muchos pacientes con LCM ha mejorado significativamente.

Actualmente, los inhibidores covalentes de BTK están aprobados para su uso como tratamiento de primera línea, ya sea solos o en combinación con CIT. 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. Después de la progresión de la enfermedad con un tratamiento basado en un inhibidor de BTK, el pronóstico de los pacientes se vuelve especialmente desfavorable.

El tratamiento con células CAR-T y el pirtobrutinib desempeñan un papel importante en el contexto del LCM R/R tras la progresión de la enfermedad después de un inhibidor covalente de la BTK. Espero que pronto dispongamos de indicación para glofitamab en pacientes con LCM R/R y que pueda convertirse en una nueva opción de tratamiento para esta enfermedad en un futuro próximo. Esperamos con gran interés los resultados de los ensayos en curso, especialmente los ensayos de fase III que investigan los tratamientos basados en glofitamab y sonrotoclax, así como los resultados del ensayo MANGROVE que investiga zanubrutinib con rituximab frente a BR en pacientes con linfoma de células del manto de diagnóstico reciente.

En conclusión, el tratamiento de los pacientes con LCM sigue teniendo un futuro prometedor, con varios agentes, combinaciones y estrategias prometedoras en el horizonte.

Referencias

1. Yoon DH, Cao J, Chen TY, et al. Treatment of mantle cell lymphoma in Asia: a consensus paper from the Asian Lymphoma Study Group. J Hematol Oncol. 2020;13:21.
2. Dreyling M, Campo E, Hermine O, et al. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2017;28:iv62-iv71.
3. Hoster E, Dreyling M, Klapper W, et al. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. Blood. 2008;111:558-565.
4. National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines in oncology: B-cell lymphomas. v.3.2026. nccn.org. Accessed May 26, 2026.
5. Jerkeman M, Aurer I, Campo E, et al. EHA-EU MCL network guidelines for diagnosis and treatment of mantle cell lymphoma. Hemasphere. 2025;9:e70233.
6. Dreyling M, Doorduijn JK, Gine E, et al. Role of autologous stem cell transplantation in the context of ibrutinib-containing first-line treatment in younger patients with mantle cell lymphoma: results from the randomized Triangle trial by the European MCL Network. Presented at: American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition; December 7-10, 2024. Abstract 240.
7. Wang M, Paludo J, de Holanda Farias JS, et al. Time to third-line treatment after bendamustine-rituximab with or without acalabrutinib in patients with previously untreated mantle cell lymphoma: Updated analysis of the phase 3 ECHO trial after 50 months of follow-up. Presented at: American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition; December 6-9, 2025; Abstract 885.
8. Lewis DJ, Jerkeman M, Sorrell L, et al. Ibrutinib and rituximab versus immunochemotherapy in patients with previously untreated mantle cell lymphoma (ENRICH): a randomised, open-label, phase 2/3 superiority trial. Lancet. 2025;406:1953-1968.
9. Dreyling M, Tam CS, Wang M, et al. A phase III study of zanubrutinib plus rituximab versus bendamustine plus rituximab in transplant-ineligible, untreated mantle cell lymphoma. Future Oncol. 2021;17:255-262.
10. Hawkes E, Romejko-Jarosinska J, Jurczak W, et al. Acalabrutinib plus venetoclax and rituximab in patients with treatment-naive (TN) mantle cell lymphoma (MCL): results from the phase 2 TrAVeRse study. Blood. 2025;146:884.

DECERA CLINICAL Education

11. Merryman RW, Edwin N, Redd R, et al. Rituximab/bendamustine and rituximab/cytarabine induction therapy for transplant-eligible mantle cell lymphoma. Blood Adv. 2020;4:858-867.
12. Kim A, Riedell P, Ryan C, et al. Phase I/II study of acalabrutinib, venetoclax, and obinutuzumab in patients with relapsed/refractory and previously untreated mantle cell lymphoma (MAVO). Blood. 2025;146:664.
13. Le Gouill S, Morschhauser F, Chiron D, et al. Ibrutinib, obinutuzumab, and venetoclax in relapsed and untreated patients with mantle cell lymphoma: a phase 1/2 trial. Blood. 2021;137:877-887.
14. Kumar A, Soumerai J, Abramson JS, et al. Zanubrutinib, obinutuzumab, and venetoclax for first-line treatment of mantle cell lymphoma with a TP53 mutation. Blood. 2025;145:497-507.
15. Berglof A, Hamasy A, Meinke S, et al. Targets for ibrutinib beyond B cell malignancies. Scand J Immunol. 2015;82:208-217.
16. Ibrutinib [prescribing information]. Sunnyvale, CA: Pharmacyclics LLC; 2025.
17. Acalabrutinib [prescribing information]. Wilmington, DE: AstraZeneca Pharmaceuticals LP; 2026.
18. Zanubrutinib [prescribing information]. San Mateo, CA: BeiGene USA, Inc; 2025.
19. Moore DC, Thompson D. A review of the Bruton tyrosine kinase inhibitors in B-cell malignancies. J Adv Pract Oncol. 2021;12:439-447.
20. Stephens DM, Byrd JC. How I manage ibrutinib intolerance and complications in patients with chronic lymphocytic leukemia. Blood. 2019;133:1298-1307.
21. Wang ML, Jurczak W, Zinzani PL, et al. Pirtobrutinib in covalent Bruton tyrosine kinase inhibitor pretreated mantle-cell lymphoma. J Clin Oncol. 2023;41:3988-3997.
22. Acalabrutinib [product information]. Cambridge, United Kingdom: AstraZeneca AB; 2025.
23. Wang M, Jurczak W, Trneny M et al. Ibrutinib plus venetoclax in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (SYMPATICO): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet Oncol. 2025;26:200-213.
24. Brexucabtagene autoleucel [prescribing information]. Frederick, MD: Kite, A Gilead Company; 2020.
25. Brexucabtagene autoleucel [product information]. Hoofddorp, Netherlands: Kite Pharma EU B.V.; 2019.
26. Lisocabtagene maraleucel [prescribing information]. Seattle, WA: Juno Therapeutics, Inc.; 2024.
27. Lisocabtagene maraleucel [product information]. Dublin, Ireland: Bristol Myers Squibb; 2025.
28. Wang M, Muñoz J, Goy A, et al. KTE-X19 CAR T-cell therapy in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. N Engl J Med. 2020;382:1331-1342.
29. Wang M, Muñoz J, Goy A, et al. Three-year follow-up of KTE-X19 in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma, including high-risk subgroups, in the ZUMA-2 study. J Clin Oncol. 2023;41:555-567.
30. Muñoz J, Locke FL, Reagan PM, et al. Five-year follow-up of patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma treated with anti-CD19 CAR T-cell therapy in ZUMA-2, Cohorts 1 and 2. J Hematol Oncol. 2026;[Epub ahead of print].
31. van Meerten T, Kersten MJ, Iacoboni G, et al. Brexucabtagene autoleucel for BTKi-naive relapsed/refractory mantle cell lymphoma: primary analysis of ZUMA-2 cohort 3. Blood 2026;147:1302-1314.
32. Wang M, Siddiqi T, Gordon LI, et al. Lisocabtagene maraleucel in relapsed/refractory mantle cell lymphoma: primary analysis of the mantle cell lymphoma cohort from TRANSCEND NHL 001, a phase I multicenter seamless design study. J Clin Oncol. 2024;42:1146-1157.
33. Pirtobrutinib [product information]. Utrecht, Netherlands: Eli Lilly Nederland B.V.; 2021.
34. Shah NN, Wang M, Roeker LE, et al. Pirtobrutinib monotherapy in Bruton tyrosine kinase inhibitor-intolerant patients with B-cell malignancies: results of the phase I/II BRUIN trial. Haematologica. 2025;110:92-102.
35. Wang M, Song Y, Hermine O, et al. Sonrotoclax (BGB-11417) monotherapy in patients with relapsed/refractory (R/R) mantle cell lymphoma (MCL) previously treated with a Bruton tyrosine kinase (BTK) inhibitor: early results from a phase 1/2 study. Blood. 2025;146:663.
36. Sonrotoclax [prescribing information]. San Mateo, CA: BeiGene; 2025.
37. Tapia-Galisteo A, Alvarez-Vallina L, Sanz L. Bi- and trispecific immune cell engagers for immunotherapy of hematological malignancies. J Hematol Oncol. 2023;16:83.
38. Hambleton H and Cheah CY. The bispecific antibody AZD0486: an overview of the clinical journey to date with a focus on follicular lymphoma. Expert Opin Investig Drugs. 2025;34:245-252.
39. Phillips TJ, Carlo-Stella C, Morschhauser F, et al. Glofitamab in relapsed/refractory mantle cell lymphoma: results from a phase I/II study. J Clin Oncol. 2025;43:318-328.
40. Ibrutinib [product information]. Beerse, Belgium: Janssen-Cilag International NV; 2026.