

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ.
FACULTAD DE MEDICINA.

TRABAJO FIN DE GRADO EN MEDICINA.



Título: ¿Cómo impacta el Ibrutinib en el pronóstico de pacientes con linfoma primario del SNC recurrente tras TASP?

AUTORA: AIDA ORTOLÁ FERRÁNDEZ.

TUTOR: PASCUAL FERNÁNDEZ ABELLÁN.

DEPARTAMENTO: Medicina Clínica.

CURSO ACADÉMICO: 2024 – 2025.

CONVOCATORIA: JUNIO.

Área: Medicina.



ÍNDICE.

<u>RESUMEN</u>	4
<u>ABSTRACT</u>	5
<u>INTRODUCCIÓN</u>	7
CASO CLÍNICO	7
LINFOMA PRIMARIO DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (LPSNC)	8
FISIOPATOLOGÍA	8
DIAGNÓSTICO	10
TRATAMIENTO	11
IBRUTINIB	12
<u>HIPÓTESIS</u>	13
<u>OBJETIVOS</u>	13
<u>MATERIAL Y MÉTODOS</u>	14
<u>RESULTADOS</u>	17
<u>DISCUSIÓN</u>	24
<u>CONCLUSIONES</u>	30
<u>LIMITACIONES</u>	31
<u>BIBLIOGRAFÍA</u>	32
<u>ANEXO</u>	37

RESUMEN.

Introducción. El linfoma primario del sistema nervioso central (LPSNC) es un cáncer agresivo y poco común con alta tasa de recurrencia. El tratamiento estándar incluye metotrexato a altas dosis, con la posibilidad de consolidar el tratamiento con trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos, aunque las recaídas son frecuentes. El Ibrutinib, un inhibidor de BTK, ha mostrado eficacia en estos casos. Este estudio evalúa su impacto en el pronóstico de estos pacientes, motivado por un caso clínico donde una paciente logró remisión prolongada con Ibrutinib tras una recurrencia.

Material y métodos. Se realizó una búsqueda bibliográfica en PubMed y Embase. Se incluyeron estudios sobre monoterapia con inhibidores de BTK, excluyendo revisiones y metaanálisis. Además, se revisaron 5 casos del Hospital General Universitario Dr. Balmis, analizando datos de pacientes, respuestas al tratamiento y resultados de supervivencia.

Resultados. La revisión bibliográfica incluyó 8 estudios, reportando una tasa de respuesta global media del 74% (rango 33-100%), una supervivencia libre de progresión de 4.55 meses (rango 2,9-10,2) y una supervivencia global de 15 meses (rango 8-25,4). En la casuística local, 5 pacientes (mediana de 69 años) tratados con Ibrutinib tras recidiva, de los cuales 2 habían sido tratados con TASP, mostraron una tasa de respuesta del 60%, con una mediana de supervivencia libre de progresión de 6.7 meses (rango 1-26,4) y supervivencia global de 7.7 meses (rango 2-28,4).

Conclusiones. La literatura y la revisión casuística realizada en el Hospital Dr. Balmis demuestran que los iBTK tienen una respuesta clínica significativa para pacientes con LPSNC

recurrente, más limitada en el tiempo en la literatura que en nuestra cohorte local. Un factor de respuesta parece ser el tratamiento previo con TASP, que ha demostrado mejores resultados. Se necesitan más estudios comparativos para estudiar la eficacia entre las distintas generaciones de iBTK.

Palabras clave. Linfoma primario del SNC, recurrencia, TASP, Ibrutinib, inhibidores de BTK.

ABSTRACT:

Introduction. Primary central nervous system lymphoma (PCNSL) is an aggressive and rare cancer with a high relapse rate. The standard treatment includes high-dose methotrexate, with the possibility of consolidating the treatment with autologous stem cell transplantation, although relapses are frequent. Ibrutinib, a BTK inhibitor, has shown efficacy in these cases. This study evaluates its impact on the prognosis of these patients, motivated by a clinical case where a patient achieved prolonged remission with Ibrutinib after a relapse.

Materials and Methods. A literature search was conducted in PubMed and Embase. Studies on monotherapy with BTK inhibitors were included, excluding reviews and meta-analyses. Additionally, 5 cases from the Dr. Balmis University General Hospital were reviewed, analyzing patient data, treatment responses, and survival outcomes.

Results. The literature review included 8 studies, reporting a mean overall response rate of 74% (range 33-100%), a progression-free survival of 4.55 months (range 2.9-10.2), and an

overall survival of 15 months (range 8-25.4). In the local case series, 5 patients (median age 69 years) treated with Ibrutinib after relapse, of whom 2 had been treated with autologous stem cell transplantation (ASCT), showed a response rate of 60%, with a median progression-free survival of 6.7 months (range 1-26.4) and overall survival of 7.7 months (range 2-28.4).

Conclusions. The literature and the case series review conducted at Dr. Balmis Hospital demonstrate that BTK inhibitors have a significant clinical response for patients with recurrent PCNSL, although the duration of response is more limited in the literature than in our local cohort. A factor associated with response appears to be prior treatment with ASCT, which has shown better outcomes. More comparative studies are needed to investigate the efficacy among different generations of BTK inhibitors.

Keywords. Primary CNS lymphoma, relapse, ASCT, Ibrutinib, BTK inhibitors.

INTRODUCCIÓN.

Para situar este trabajo comenzaremos con un caso clínico real, que fue el que motivó los interrogantes que nos impulsaron a realizarlo.

CASO CLÍNICO.

Vamos a centrarnos en el caso de una mujer nacida en 1950. Como antecedentes destacan dislipemia y hábito enólico moderado. Además, tiene historia de fibrilación auricular.

En marzo de 2019 es diagnosticada de un linfoma cerebral primario, comenzando ese mismo mes con inmunquimioterapia. Tuvo una respuesta inicial, pero por una leishmaniasis tuvo que detener el tratamiento y en octubre de ese año recidivó. Se administró terapia de rescate con Ifosfamida y etopósido, consiguiendo respuesta parcial (RP), y un TASP en diciembre de 2019, con respuesta completa (RC).

En octubre de 2020, mostró síntomas de progresión, con disfagia y resonancia magnética nuclear (RMN) compatible con recidiva. Inició tratamiento con dexametasona e Ibrutinib. Consiguió RC, con muy buena calidad de vida, pero tras 2 años de tratamiento, se observó progresión a nivel radiológico y clínico.

La paciente falleció en progresión, sin embargo, se mantuvo 2 años en remisión con Ibrutinib. A estudio de este caso analizaremos el efecto que tienen el Ibrutinib y otros inhibidores BTK en las recidivas del linfoma cerebral primario.

LINFOMA PRIMARIO DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (LPSNC).

El LPSNC es en el 90% de los casos un linfoma difuso de células B grandes (LDCBG) que afecta de manera primaria al cerebro, médula espinal, nervios craneales, leptomeninges y/o intraoculares. Suponen un 3-4% de los tumores intracraneales y es uno de los Linfomas No Hodgkin (LNH) de peor pronóstico. Aunque es curable, del total de pacientes que se diagnostican, el 50% no responderá a altas dosis de metotrexato (HD-MTX), que es el tratamiento estándar; mientras que entre el 25 y el 50% de pacientes respondedores recaerá tras una respuesta inicial, siendo esto más frecuente en ancianos¹.

La incidencia ha ido en aumento en los últimos años, siendo más frecuente en hombres, con una media de 67 años al diagnóstico¹. Está asociado a síndromes de inmunodeficiencia adquirida y otros virus, como el virus de Epstein-Barr (VEB), aunque en la actualidad se encuentran menos estas asociaciones. Además, aquellas personas con un largo tiempo de tratamiento con inmunosupresores tienen un mayor riesgo de desarrollar este tipo de LNH².

La supervivencia general a los 5 años es del 30%, siendo de especial importancia un diagnóstico y tratamiento precoz^{1, 2}.

FISIOPATOLOGÍA.

Hay que tener en cuenta que la patogénesis del LPSNC es distinta en inmunocompetentes y en pacientes con inmunodeficiencias, estos últimos más relacionados con el VEB. Como actualmente la mayoría de LPSNC son negativos para este virus, no nos centraremos en ello².

Las células tumorales y sus precursoras son linfocitos B autorreactivos que utilizan el gen IGHV4-34, que produce anticuerpos autorreactivos. A diferencia de los linfocitos B convencionales, que suelen perder esta autorreactividad durante su maduración en el centro germinal, estas células la mantienen¹. Además, debido a esto, el receptor de células B (BCR) también pierde su afinidad por un solo tipo de antígeno, siendo capaz de reconocer muchas proteínas. Es interesante comentar que ese aumento de reactividad por parte del BCR le confiere una mayor capacidad de reconocer proteínas presentes de manera natural en el SNC, lo que puede explicar el tropismo de estas células por este tejido³.

Por otra parte, tienen deleciones en una de las regiones del gen de la IgM, que impide la recombinación de cambio de clase, o cambio de anticuerpo. Esto provoca un genotipo y fenotipo fijo de IgM/IgD, por lo que, si nos encontramos con otras clases de Igs, deberíamos pensar en buscar otros tumores fuera del SNC³.

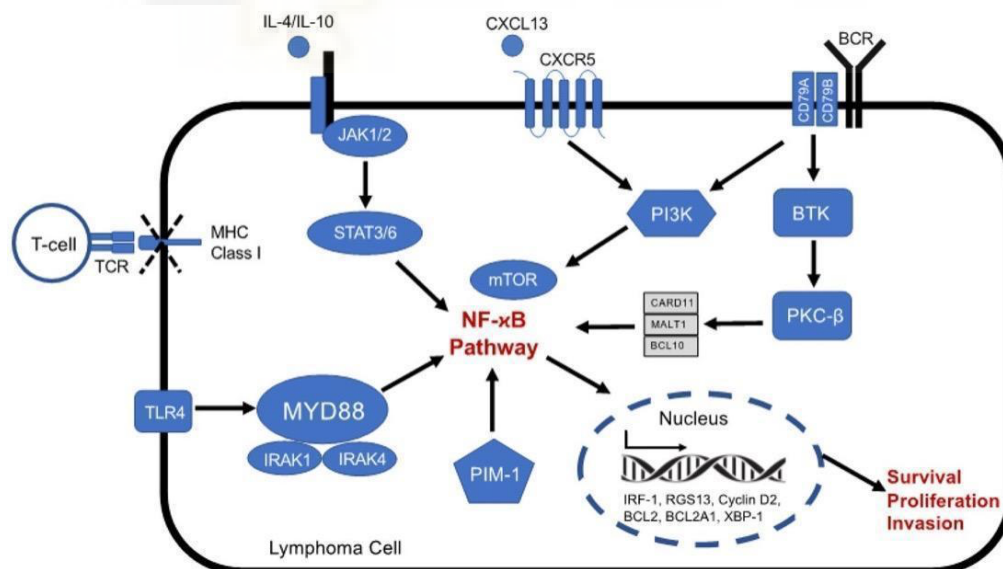


Imagen 1. Vías moleculares en la patogénesis del LPSNC⁴.

Por último, el escape del sistema inmune se ve favorecido por la mutación de CD79b y MYD88, que alteran BCR y el receptor tipo Toll (TLR), respectivamente, produciendo la activación de la vía NF- κ B, promoviendo la proliferación y supervivencia de los linfocitos B afectados. Además de estas, hay múltiples moléculas intracelulares que activan la vía intracelular NF- κ B^{3,4}.

Para este estudio es conveniente comentar que es el BCR el que activa las tirosinquinasa de Bruton (BTK), implicadas en la señalización intracelular y posterior activación de la vía NF- κ B para la proliferación y supervivencia de linfocitos B. Ya que es esta vía donde va a actuar el Ibrutinib y otros i-BTK.

DIAGNÓSTICO.

Este tipo de linfoma tiene una naturaleza infiltrativa cuya extensión tiende a subestimarse mediante imagen². Los síntomas más frecuentes en pacientes con linfoma cerebral son el déficit focal neurológico y alteraciones psíquicas, aunque la aparición única de estas últimas puede retrasar el diagnóstico hasta 80 días, según se ha visto en algunos casos¹.

La mayoría de los linfomas cerebrales primarios son lesiones solitarias (65%) y supratentoriales localizadas alrededor de la línea media, siendo raras las calcificaciones, necrosis o hemorragias². La prueba de imagen recomendada es la RM con gadolinio. Sin embargo, el “gold estándar” para el diagnóstico es la biopsia estereotáctica cerebral, aunque puede dar falsos negativos si el paciente ha recibido tratamiento previo con dexametasona. Antes de la biopsia, para hacer un diagnóstico diferencial con un linfoma

sistémico, se recomienda realizar una estadificación con FDG-PET combinado con un TC con contraste⁴. En cambio, en casos de linfoma ocular primario, el “gold standard” es la vitrectomía¹.

Actualmente se recomienda el estudio de líquido cefalorraquídeo (LCR) en todos los pacientes con una imagen sospechosa de linfoma en RMN cerebral para descartar afectación meníngea. El LCR tendrá una concentración de glucosa normal y proteínas elevadas, además de identificarse células B tumorales mediante citometría de flujo. Las altas concentraciones de IL-10 son muy sensibles y específicas para el diagnóstico^{2,5}.

Además, en caso de que la biopsia estereotáctica no se pudiera realizar, una clínica e imagen características, junto con un LCR patológico de LPSNC serían diagnósticos. Por la dificultad diagnóstica que tiene esta entidad, hay numerosos estudios valorando la posibilidad de un diagnóstico basado en biopsia líquida, mediante detección del ADN circulante tumoral, ya que se han encontrado mutaciones del gen MYD88 en muchos pacientes².

TRATAMIENTO.

El tratamiento se decide principalmente por el tipo de paciente y el riesgo de neurotoxicidad de las distintas terapias. Principalmente, se emplean HD-MTX y otros quimioterápicos capaces de atravesar la barrera hematoencefálica, como citarabina y tiotepa o también rituximab (RTX). Tras esta primera fase de inducción, se realiza una consolidación con radioterapia craneal o craneoespinal (WBRT) o intensificación con rescate de progenitores hematopoyéticos (TASP)^{1,4}.

A pesar de la alta sensibilidad que tiene ante la quimioterapia y radioterapia, las remisiones suelen ser de corta duración. Ante una recaída no tenemos un tratamiento estándar, pudiendo ser posible un tratamiento con quimioterapia de rescate, siendo posible la combinación con RTX; la WBRT, aunque ocasiona un 15-20% de neurotoxicidad; o el Ibrutinib oral, que puede dar una inmunosupresión importante, pero tiene una buena distribución cerebral^{2,4}.

IBRUTINIB.

El Ibrutinib es un inhibidor de tirosina quinasa de Bruton (i-BTK) de primera generación, enzima implicada en la vía de señalización intracelular del BCR. El Ibrutinib forma un enlace covalente con el residuo Cys-481 de la BTK e inactiva de manera sostenida la enzima. En diversos estudios preclínicos, se confirmó que es un tratamiento eficaz para inhibir la supervivencia y proliferación de los linfocitos B tumorales. Fue el primer fármaco con esta actividad comercializado para el tratamiento de neoplasia linfoides^{6,7}.

En ficha técnica, el Ibrutinib tiene indicación terapéutica en el linfoma de células del manto en recaídas, en leucemia linfocítica crónica y en la enfermedad de Waldenström⁶. Sin embargo, en 2017 se comenzaron a realizar estudios evaluando su actividad en pacientes con LPSNC recurrente⁸. En la actualidad es un tratamiento prometedor para estos pacientes, ya que se ha visto que podría aumentar la supervivencia libre de enfermedad y de progresión¹.

Hay que destacar los trastornos sanguíneos que produce, como son la neutropenia y trombocitopenia, pudiendo ocasionar infecciones invasivas y/o eventos hemorrágicos⁶.

Dentro de las alteraciones cardiovasculares, debemos destacar el aumento de riesgo de fibrilación auricular (FA), producida por la inhibición de la quinasa Src-C-terminal (CSK) en el corazón, favoreciendo la inflamación y posterior fibrosis, aumentando el riesgo de FA. Especialmente con estos eventos adversos se debe de tener cuidado, ya que su aparición puede limitar el uso del Ibrutinib, y por tanto, su efectividad⁹.

Se debe tener en cuenta la metabolización por el citocromo CYP3A4, por las posibles interacciones que puedan aumentar su toxicidad o disminuir su efectividad⁶.

HIPÓTESIS.

El tratamiento con inhibidores de tirosina quinasa de Bruton, como el Ibrutinib, mejora el pronóstico de los pacientes con linfoma primario del sistema nervioso central recurrente.

OBJETIVOS.

- Sintetizar la evidencia disponible en la literatura sobre el uso de Ibrutinib en pacientes con LPSNC recurrente.
- Describir la experiencia local con el uso de Ibrutinib en pacientes con LPSNC recurrente en el Hospital General Universitario Dr. Balmis (HGUDB).
- Explorar la posible influencia del TASP en la respuesta al Ibrutinib.
- Comparar la efectividad y seguridad de los inhibidores de BTK.

MATERIAL Y MÉTODOS.

Este trabajo consiste, en primer lugar, en una búsqueda bibliográfica de los estudios publicados sobre el tratamiento con Ibrutinib en casos refractarios o recurrentes de linfoma primario del SNC. Además, se realizó una revisión de la casuística del Hospital General Universitario Dr. Balmis de Alicante de los pacientes con dicho linfoma, con el fin de analizar el impacto del uso de Ibrutinib en el pronóstico.

Para la búsqueda bibliográfica, se utilizan las bases de datos PubMed y Embase.

En la búsqueda en PubMed no se utilizan los MeSH, ya que no hay ninguno que englobe el término de linfoma primario del SNC, así que se usan las palabras “relapse primary central nervous system lymphoma” e “Ibrutinib OR ‘BTK inhibitors’”.

En la búsqueda en Embase se utiliza el campo “Disease search” y se buscan las palabras “primary central nervous system lymphoma”, “relapse” e “Ibrutinib”. Se limitaron las búsquedas a artículos en español e inglés, pero no por fecha de publicación. Se incluyeron tanto artículos en abierto como en cerrado.

Tras hacer cada una de las búsquedas, se utilizó el gestor bibliográfico Mendeley y se eliminaron los documentos duplicados.

Se optó por excluir los artículos que abordaran el LPSNC recurrente o refractario tratado con Ibrutinib en combinación con otras terapias, sin embargo, se incluyeron aquellos que comparaban el Ibrutinib en monoterapia con la combinación de otros tratamientos. Además, se consideraron relevantes los estudios que investigaran el efecto

de otros inhibidores de BTK (iBTK), ya que, de no hacerlo, los resultados se habrían visto considerablemente limitados. Se procedió a leer los títulos de los artículos encontrados, seleccionando los que se ajustaban a nuestros criterios. Posteriormente, se leyeron los resúmenes, eliminando las revisiones bibliográficas y meta-análisis. Con los artículos seleccionados se realizaron dos tablas: una que recoge la efectividad del tratamiento y otra la seguridad y tolerancia del mismo.

La casuística del HGUDB se obtuvo a partir de la identificación, en la base de datos de pacientes con linfoma cerebral, de aquellos que habían sido tratados con Ibrutinib como tratamiento de rescate. Una vez identificados, se analizó la historia clínica de cada paciente, recogiendo las siguientes variables:

- *Identificador:*
- *Edad al diagnóstico:*
- *Fecha de diagnóstico:*
- *Clínica inicial:*
 - *Déficit focal.*
 - *Alteración conductual.*
 - *Cefalea/Convulsión.*
 - *Otro.*
- *Tratamiento de 1ª línea:*
 - *Inmunoquimioterapia.*
 - *Radioterapia.*

- ☐ Otro.
- *Respuesta al tratamiento:*
 - ☐ RC.
 - ☐ RP.
 - ☐ Resistencia.
 - ☐ Progresión.
 - ☐ Otro.
- *Trasplante:*
 - ☐ Sí.
 - ☐ No.
- *Respuesta al TASP:*
- *Fecha recidiva/progresión:*
- *Clínica a la progresión:*
- *Fecha inicio tratamiento con Ibrutinib:*
- *Fecha final Ibrutinib:*
- *Respuesta obtenida:*
- *Recidiva:*
- *Fecha recidiva:*
- *Exitus:*
 - ☐ Sí/No.
- *Fecha último seguimiento:*
- *Estatus vital:*

- *Vivo/Muerto.*
- *Estado de la enfermedad:*
 - *Respuesta.*
 - *Progresión.*
 - *Estable*

Además, se calculó la supervivencia libre de progresión (SLP - tiempo desde el inicio del tratamiento con Ibrutinib hasta recidiva) y la supervivencia global (SG - tiempo desde el inicio del tratamiento hasta muerte por cualquier causa), incluyendo ambos parámetros en la misma tabla. Las curvas de supervivencia, que ilustran la probabilidad de que un individuo se mantenga con vida a lo largo de un periodo determinado, se han estimado utilizando el método no paramétrico de Kaplan-Meier.

El análisis estadístico y gráficas se realizaron con el paquete estadístico SPSS. La descripción de variables continuas se realizó mediante mediana y rango; para variables discretas mediante frecuencias absolutas y relativas.

RESULTADOS:

BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA:

En la búsqueda inicial se identificaron un total de 163 artículos: 78 en PubMed y 85 en Embase. Tras eliminar los duplicados y revisar los títulos y resúmenes, se seleccionaron

11 para su lectura completa. De ellos, 8 se incluyeron en la tabla de resultados. El proceso de selección de artículos se detalla en la **Figura 1**.

De los 8 artículos seleccionados, 4 son ensayos clínicos en fases I y II; mientras que los 4 restantes corresponden a estudios retrospectivos, entre ellos una serie de casos. 7 de ellos fueron publicados en los últimos 5 años. De acuerdo con la bibliografía, la mediana de la tasa de respuesta global (TRG) del 74% (rango 33-100%) y la SLP y SG son de 4,55 meses (rango 2,9-10,2) y 15 meses (rango 8-25,4), respectivamente. Los datos de cada estudio están detallados en la **Tabla 1**.

Entre los eventos adversos más frecuentes en pacientes tratados con i-BTK destacan las reacciones cutáneas y los efectos hematológicos, con una alta prevalencia. Sin embargo, las infecciones, especialmente las de origen fúngico, revisten mayor relevancia debido a su asociación con la interrupción del tratamiento y la mortalidad. Los eventos adversos más relevantes de los artículos seleccionados están englobados en la **Tabla 2**.

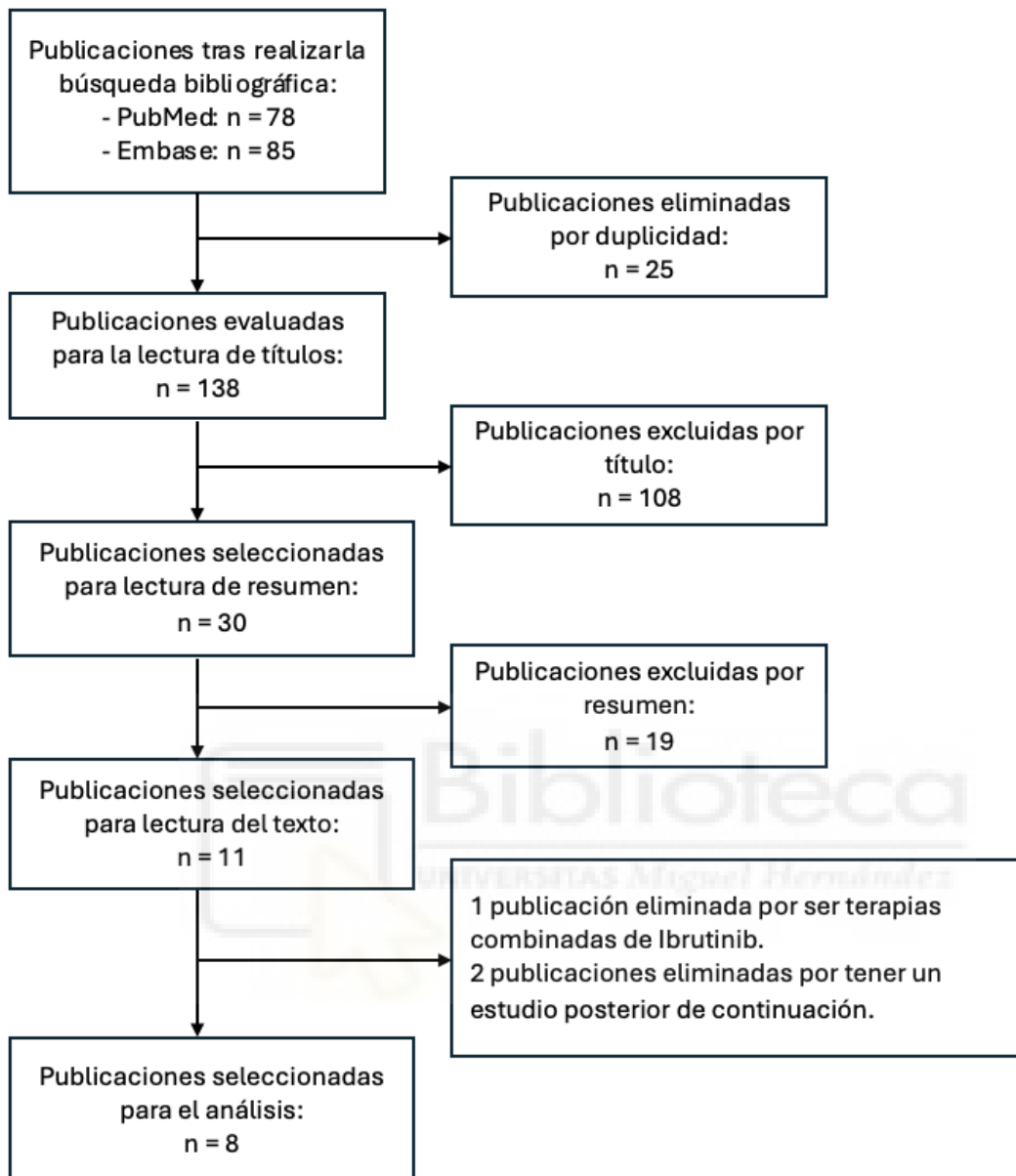


FIGURA 1. Diagrama de flujo de selección de artículos.

TABLA 1. Características de los estudios incluidos.

* n: número de pacientes en el estudio; SNCSL: linfoma secundario del SNC; NR: no medido.

Estudio	Tipo	Tratamiento	Mediana edad y nº pacientes	Tasa de respuesta global (TRG: RC+RP)	Supervivencia libre progresión (SLP)	Supervivencia global (SG)
Grommes C. et al 2017⁸	Estudio de fase I.	Ibrutinib.	69 (21-85) n = 20	77% (IC95% 56-94%) - RC 38,5% - RP 38,5% 7,7% estable.	Mediana 4,6 meses (IC95% 2,4-7,5 meses)	Mediana de 15 meses.
Grommes C. et al 2024¹⁰	Estudio de fase II.	Ibrutinib.	68 (21-90) n = 31 con PCNSL.	74% - RC 38,7% - RP 35,4%	Mediana 4,5 meses (IC95% 2.8-9.2) Al año 23,7% 2 años 13.5% 3 años 10.1%	Mediana de 25.4 meses (IC95% 13.2-NR)
Lewis K. et al 2021¹¹	Retrospectivo multicéntrico.	Ibrutinib monoterapia.	64 (22-85) n = 3	33% RC	Mediana de 10,2 meses <u>sin diferencias entre SNCSL y PCNSL.</u>	Mediana de 11,5 meses <u>sin diferencias entre SNCSL y PCNSL.</u>
		Ibrutinib + RT.	n = 3	66%RC		
Qiao L. et al 2023¹²	Retrospectivo.	Orelabrutinib (OB).	47 (54-42) n = 107	79% - RC 65%. - RP 14.	A los 3 años 73%	A los 3 años 61%
		Ibrutinib (IB).	45 (54-42) n = 117	68% - RC 51%. - RP 16%.	A los 3 años 32%	A los 3 años 23%
Sasaki N. et	Estudio de	Tirabrutinib.	73 (50-83)	81,8%.	Mediana de 3 meses.	-

al 2021¹³	cohorte observacional		n = 11	- RC 36,4%. - RP 45,4%. Progresión:18,2%		
Soussain C. et al 2019¹⁴	Ensayo fase II.	Ibrutinib.	70 (52-81) n = 44	En 2 meses: 59% - RC/RCu 23% - RP 36% - Estable 11%. Tras 5 años de seguimiento: 11,3% en RC.	Mediana 4.8 meses (IC95% 2.8-12.7). <u>En PVRL:</u> - Al año 71%. - A los 2 años 50%. - A los 3 años 36%. <u>En parénquima:</u> - Al año 20%. - A los 2 años 10%. - A los 3 años 3%.	Mediana de 19.2 meses (IC95% 7.2-NR). A los 2 años de seguimiento: 22,7% vivos.
Yonezawa H. et al 2024¹⁵	Ensayo fase I/II.	Tirabrutinib.	60 (29-86) n = 44	63,6% (28/44) - RC 36,4 - RP 27,3	Mediana de 2,9 meses (IC95% 1.8-11.1) Al año 32.5% 2 años 16.7 3 años 13.9	1 año 72.7% 2 años 61.4% 3 años 56.7%
Yoshioka H. et al 2022¹⁶	Estudio de serie de casos.	Tirabrutinib.	76 (62-77) n = 5	Tras 4 semanas de tratamiento 5/5 (100%) obtuvieron RP	-	Mediana de 8 meses (rango 4-17 meses)

TABLA 2. Eventos adversos más frecuentes encontrados en los artículos seleccionados.

Categoría	Evento adverso	Media (%)	Grado ≥ 3 (%)	Comentarios
Hematológicos	Trombocitopenia	48,8	7	
	Linfopenia	28,87	13,57	Se observan en la mayoría de los estudios, con bastante afectación de grados ≥ 3 .
	Neutropenia	20,47	9	
	Anemia	38,07	2,83	
	Sangrados	12,43	0	Se observan en muchos estudios, pero ninguno de riesgo vital
Cardiovascular	FA	4,28	1,75	Es de importancia por la comorbilidad que puede suponer.
	Hipercolesterolemia	38,27	0,77	
	Hipertrigliceridemia	40,6	3,83	
Cutáneas	Rash	30,4	1,38	En ninguno estudio necesitan terapia sistémica para el tratamiento.
	Eritema multiforme	10,93	6,8	Se reflejan en 2 de los estudios, pero siempre conllevan un EA de grado ≥ 3
	Erupción medicamentosa	9,1	4,5	
Infecciosos	Infecciones fúngicas	9,09	8,51	La aspergilosis pulmonar es el EA que más condiciona la interrupción del tratamiento y mortalidad asociada al mismo.
	Infecciones bacterianas	16,79	8,6	La mayoría son ITUs o neumonías. La neumonía por <i>P. jirovecii</i> es la que mayor mortalidad conlleva.
Digestivas	Diarrea	17,14	0	
	Colitis	4,7	4,7	Aunque es infrecuente, su aparición conlleva grado ≥ 3 .
	Aumento transaminasas	42,56	5,9	La afectación hepática es de las más frecuentes, aunque no hay causalidad de mortalidad por estas causas.
	Hiperbilirrubinemia	20,8	2,9	
	Hiperglucemia	60,19	7,33	Es el EA más frecuente, probablemente debido a que la insulina actúa unida a un receptor tirosin-kinasa.

REVISIÓN CASUÍSTICA HGUDB:

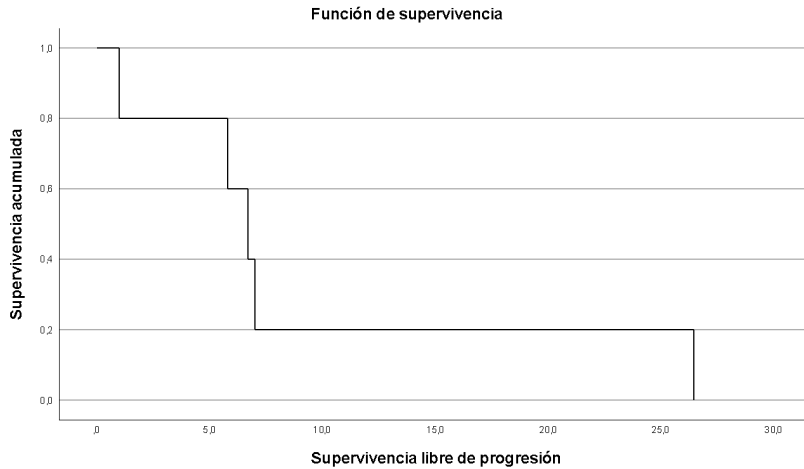
El registro de pacientes del HGUDB incluye 5 pacientes tratados con Ibrutinib tras refractariedad o recidiva al tratamiento de primera línea para el LPSNC, entre noviembre de 2020 y marzo de 2024. Los pacientes tenían edades comprendidas entre 55 y 75 años, con una mediana de 69 años.

Como tratamiento de primera línea, 4 pacientes (80%) recibieron inmunoquimioterapia, mientras que el restante fue tratado con radioterapia. En la fase de consolidación, solo 2 pacientes (40%) fueron sometidos a un TASP. Se obtuvo respuesta a la primera línea de tratamiento en 2 pacientes (40%), de los cuales uno logró RC y el otro RP. Ambos pacientes sometidos a TASP alcanzaron RC.

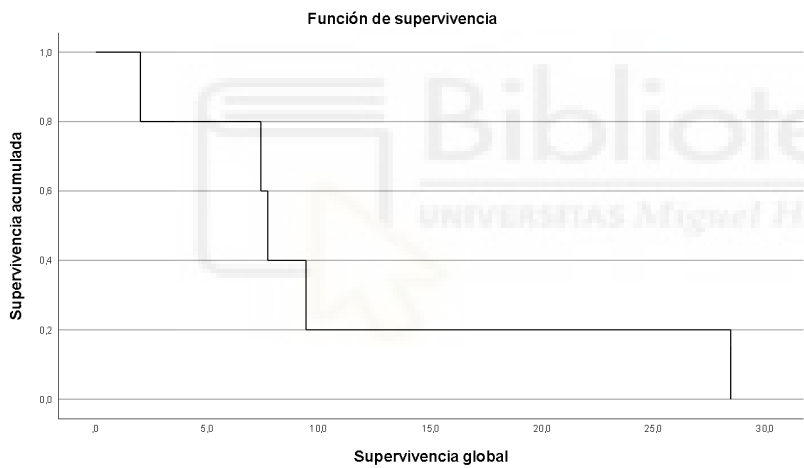
En el momento de recidiva, los déficits focales y las alteraciones conductuales fueron las manifestaciones más frecuentes, observadas en 2 pacientes cada una (40% en cada caso).

Tras el inicio de Ibrutinib, se obtuvo RC en un paciente (20%) y RP en 2 (40%). Los 2 restantes (40%) mostraron resistencia al tratamiento.

Durante el seguimiento, el 100% de los pacientes fallecieron, con una mediana de SLP de 6,7 meses (rango 1 a 26,4 meses) y de SG de 7,7 meses (rango 2 a 28,4 meses). Se observan en las Gráficas 1 y 2 las curvas de Kaplan-Meier para ambos parámetros de supervivencia.



GRÁFICA 1. Curva de Kaplan-Meier para supervivencia libre de progresión tras tratamiento con Ibrutinib.



GRÁFICA 2. Curva de Kaplan-Meier para supervivencia global tras tratamiento con Ibrutinib.

DISCUSIÓN.

Los resultados de este trabajo han permitido analizar la evidencia disponible en la literatura, así como la aplicación del Ibrutinib en un contexto clínico local, ofreciendo una perspectiva integral sobre la eficacia y los desafíos asociados al uso de este iBTK en una población de difícil manejo.

Los datos de la bibliografía muestran una mediana de TRG del 74% (33-100%), y una SLP y SG de 4,55 meses (rango 2,9-10,2) y 15 meses (rango 8-25,4), respectivamente. Estos datos sugieren que los iBTKs pueden ofrecer un beneficio clínico significativo en pacientes con LPSNC recurrente, especialmente considerando la limitada disponibilidad de opciones terapéuticas en este escenario. En la cohorte del HGUDB incluyó 5 pacientes tratados con Ibrutinib, de los cuales, solo 2 fueron sometidos a TASP en la fase de consolidación. Tras el tratamiento con Ibrutinib se obtuvieron una TRG del 60% y una SLP y SG de 6,7 meses (rango 1-26,4) y 7,7 meses (rango 2-28,4), respectivamente.

Al comparar los resultados, la mediana de SLP en nuestra revisión casuística supera ligeramente la reportada en la literatura, aunque está dentro del rango descrito, lo que sugiere un control razonable de la enfermedad en algunos pacientes. En contraste, la mediana de SG es notablemente inferior a la reportada en la bibliografía, situándose por debajo del rango mínimo, probablemente debido a que en muchos estudios hay pacientes más jóvenes, con mayor tolerancia a tratamientos agresivos^{10,11}. No obstante, el valor máximo de SLP obtenido es el doble que el encontrado en la bibliografía, al igual que el valor máximo de SG también supera el recogido en otras publicaciones. Por ello, sería interesante analizar las características del paciente que alcanzó dicha respuesta. Asimismo, la TRG en nuestra serie (60%, sumando RC y RP) es menor al 74% promedio de la literatura, aunque se sitúa dentro del rango descrito. Estas diferencias podrían atribuirse al pequeño tamaño muestral, la heterogeneidad en las características de los pacientes o el momento de administración de Ibrutinib tras el inicio de la clínica.

Soussain et al. (2019)¹⁴ describen que los pacientes con linfoma primario intraocular (PVRL), tienen una mayor SLP que en casos de LPSNC con lesión intraparenquimatosa (SLP a los 3 años en PVRL del 36% y con lesión parenquimatosa del 3%). Esta podría ser una causa que también explique las diferencias entre los estudios encontrados, y por ello, el amplio rango en la SLP y SG que hemos recogido, ya que no en todos los estudios diferencian el tipo de lesión primaria.

En la revisión bibliográfica resultó difícil establecer una relación clara entre el TASP y la respuesta al Ibrutinib en pacientes con LPSNC recurrente, ya que los estudios disponibles no evalúan de manera específica las diferencias entre los pacientes que recibieron TASP y aquellos que no. En nuestra serie casuística, recibieron TASP aquellos pacientes que con el tratamiento de primera línea no habían progresado, pero tampoco habían alcanzado la remisión completa. En su comienzo con Ibrutinib, esos dos pacientes tuvieron una mayor SLP, en comparación con el resto de la cohorte, siendo uno de esos pacientes los que consigue la máxima SLP y SG encontrada tanto en la bibliografía como en la revisión. Esto último podría posicionar el TASP como un factor determinante de buena y duradera respuesta. Aunque esta tendencia está limitada por el tamaño muestral, sugiere que el TASP podría desempeñar un papel positivo en la respuesta a Ibrutinib. La ausencia de estudios comparativos pone de manifiesto la necesidad de investigaciones futuras para determinar la significancia del TASP en el pronóstico de estos pacientes.

Otras relaciones comparativas que hemos encontrado en el estudio de nuestra cohorte es que la respuesta al tratamiento de primera línea puede ayudarnos a predecir la respuesta que tendrá el paciente al Ibrutinib. Hemos observado que los dos pacientes que

no respondieron al tratamiento de primera línea no respondieron a Ibrutinib, a pesar de su rápido inicio. Algunos autores coinciden, señalando que los pacientes más respondedores son aquellos que han tenido menos líneas de tratamiento anteriores, lo que da a entender que son aquellos que mejor han respondido a terapias de primera línea¹⁷. Por otra parte, hemos observado que el tiempo transcurrido entre la detección de la recidiva y el inicio del tratamiento con Ibrutinib no mostró correlación con la SLP. Sin embargo, un menor tiempo sí parece asociarse a una mayor SG, lo que sugiere que iniciar el tratamiento de manera temprana tras la recidiva podría mejorar los resultados a largo plazo en pacientes con LPSNC recurrente. Este hallazgo subraya la importancia de una intervención rápida para optimizar la SG, aunque esta afirmación está limitada por el tamaño muestral.

En nuestra serie de casos no se realizó el estudio genómico de las células tumorales, sin embargo, diversos estudios han investigado la posible asociación entre mutaciones genéticas y la respuesta al Ibrutinib en pacientes con LPSNC. Wang et al. (2023)¹⁸ no identificaron una correlación significativa entre mutaciones en las vías BCR o NF- κ B y la eficacia del Ibrutinib, resultado que coincide con los descritos por Grommes et al⁸ y Soussain et al¹⁴. No obstante, observaron que las hipermutaciones y los defectos en la reparación del ADN en estas células sí podrían reducir la respuesta al tratamiento¹⁸. Esta evidencia sugiere que el análisis genómico puede ser valioso para comprender la respuesta al Ibrutinib y optimizar el tratamiento. Sin embargo, su implementación debe considerar la disponibilidad tecnológica y los costes asociados. Este podría ser un estudio interesante para realizar en muestras antiguas de nuestros pacientes.

Schaff et al. (2024)¹⁹ realizaron una revisión comparativa de los cinco iBTK aprobados para el tratamiento de neoplasias hematológicas. El Ibrutinib inhibe la enzima de manera menos selectiva que los de segunda generación (Zanubrutinib, Tirabrutinib, Acalabrutinib u Orelabrutinib). En la revisión bibliográfica, sólo se hallaron estudios que evalúan la eficacia en monoterapia de Orelabrutinib y Tirabrutinib.

Qiao et al. (2023)¹² demuestra una mayor eficacia del Orelabrutinib en comparación con el Ibrutinib. A los 3 años la SLP y SG del Ibrutinib son del 73% y 61% respectivamente, mientras que el Orelabrutinib alcanza el 32% y 23%. Estos datos muestran una respuesta más duradera con iBTK de segunda generación, sin embargo, en el caso del Tirabrutinib se observan menores SLP (3 meses) y SG (8 meses)^{13,16}, lo que muestra que aún hacen falta más estudios comparativos para saber qué efecto exacto tienen los distintos iBTK.

El Ibrutinib se asocia con más eventos cardiovasculares (hipertensión, FA y sangrado)^{6,9}, mientras que el Tirabrutinib es el que menor incidencia presenta¹⁹. Aunque la incidencia de alteraciones cutáneas y gastrointestinales es similar en ambas generaciones, los iBTK de segunda generación registran menos eventos de grado 3 o superior¹⁹. Este dato es relevante, pues, aunque estas reacciones pueden atribuirse a la inhibición de EGFR, la similar frecuencia en los iBTK de segunda generación, pese a su menor inhibición de EGFR, sugiere otros factores influyentes⁷. Además, el Ibrutinib registra más casos de infecciones fúngicas invasivas que otros iBTK de segunda generación¹⁹.

Estas diferencias podrían haber influido en nuestros resultados durante la revisión bibliográfica. En particular, la prevalencia de FA podría subestimarse, ya que únicamente se

documenta en ensayos con Ibrutinib, mientras que otros estudios reportan cero casos. Por otro lado, el Tirabrutinib muestra mayor incidencia de alteraciones cutáneas graves, como eritema multiforme y erupción farmacológica de grado 3-4^{13,15}. Esta información es clave para elegir el iBTK según las características del paciente, aunque actualmente en España ninguno está indicado para el tratamiento de LPSNC, y su uso en la práctica clínica se realiza fuera de ficha técnica o como uso compasivo.

En la revisión bibliográfica realizada, muchos de los artículos no incluidos han sido descartados por incluir terapias combinadas. Aunque nuestro trabajo se centra en la eficacia y seguridad de los iBTK en monoterapia para el tratamiento de LPSNC recidivante, las combinaciones con estos fármacos son otra estrategia potencial para optimizar los resultados. A continuación, reseñamos los datos más significativos que hemos encontrado sobre los tratamientos combinados.

Qiao et al. (2023)¹² evaluaron tanto la monoterapia con Ibrutinib y Orelabrutinib (Tabla 1) como la combinación de Orelabrutinib y RTX. Demostraron que la TRG de la terapia combinada (91%) supera al Orelabrutinib en monoterapia (79%). La SLP a los 3 años también es superior con la terapia combinada, pero no la SG, lo que podría atribuirse al mayor número de eventos adversos, especialmente, infecciones fúngicas y FA, no descritos con la monoterapia. Estos datos indican que las terapias combinadas podrían lograr respuestas más robustas y duraderas, aunque, también, mayor toxicidad. Dada la alta tasa de infecciones oportunistas se ha evaluado la asociación del isavuconazol con distintos regímenes, demostrando ser una profilaxis segura y eficaz²⁰. A contraposición, hay otras

terapias que disminuyen eventos adversos atribuidos al Ibrutinib, como la combinación con Nivolumab, que disminuye la FA²¹.

Estudios recientes sobre Ibrutinib en pacientes recién diagnosticados^{22,23} reportan una SLP y SG superiores a nuestros resultados. Esto podría deberse a que el LPSNC es potencialmente curable y presenta menos infecciones oportunistas, probablemente por la ausencia de inmunosupresión previa²⁴. Estos datos sugieren que el Ibrutinib podría representar una opción valiosa como tratamiento inicial, especialmente para pacientes no candidatos a TASP²², abriendo una línea de investigación futura para definir su uso óptimo. Sin embargo, se debería evaluar la tasa de recidiva a largo plazo.

Actualmente el Grupo Español de Linfoma y Trasplante Autólogo de Médula Ósea (GELTAMO) está realizando un estudio retrospectivo para evaluar la eficacia de los iBTK en el tratamiento del linfoma primario y secundario del SNC. Los pacientes de nuestra serie casuística están incluidos en este estudio, el cual reporta resultados prometedores con Ibrutinib, aunque con respuesta de corta duración²⁵.

CONCLUSIONES.

- En la literatura el uso del Ibrutinib y otros iBTK parece tener un beneficio clínico significativo en pacientes con linfoma SNC recurrente, con respuesta en más de dos tercios de los pacientes tratados. Sin embargo, esta respuesta está limitada en el tiempo, a una mediana de menos de 6 meses.

- En la revisión casuística del Hospital Dr. Balmis las respuestas obtenidas se ajustan a la literatura, pero con respuesta más prolongada en algunos casos.
- Los pacientes tratados previamente con TASP, parecen presentar una mejor respuesta al tratamiento de rescate con iBTK.
- El Ibrutinib es un iBTK de primera generación, que en comparación con los de segunda se asocia con mayores eventos cardiovasculares e infecciones fúngicas. Respecto a eficacia probablemente se necesitan más estudios comparativos.

LIMITACIONES.

Los datos de nuestro estudio están limitados debido a la inexistencia de estudios que evalúan el papel del TASP en la eficacia del Ibrutinib, así como por el pequeño tamaño muestral de nuestra cohorte local.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Ferreri AJM, Calimeri T, Cwynarski K, et al. Primary central nervous system lymphoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2023 Jun 15; 9(1):29. doi: 10.1038/s41572-023-00439-0.
2. de Koning ME, Hof JJ, Jansen C, Doorduijn JK, Bromberg JEC, van der Meulen M. Primary central nervous system lymphoma. *J Neurol*. 2024 May; 271(5):2906-2913. doi: 10.1007/s00415-023-12143-w.
3. Montesinos-Rongen M, Brunn A, Sanchez-Ruiz M, et al. Impact of a Faulty Germinal Center Reaction on the Pathogenesis of Primary Diffuse Large B Cell Lymphoma of the Central Nervous System. *Cancers (Basel)*. 2021 Dec 17; 13(24):6334. doi: 10.3390/cancers13246334.
4. Mo SS, Cleveland J, Rubenstein JL. Primary CNS lymphoma: update on molecular pathogenesis and therapy. *Leuk Lymphoma*. 2023 Jan; 64(1):57-65. doi: 10.1080/10428194.2022.2133541.
5. Debliquis A, Ahle G, Houillier C, et al. Analysis of cerebrospinal fluid for the diagnosis of CNS lymphoma: Comparison of the ESCCA/ISCCA protocol and real-world data of the CytHem/LOC French network. *Cytometry B Clin Cytom*. 2024 Mar;106(2):142-145. doi: 10.1002/cyto.b.22169.
6. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). *Ficha técnica de IMBRUVICA 140 mg comprimidos recubiertos con película*. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Actualizado el 18 de febrero de 2024.

Accedido el 17 de diciembre de 2024. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/114945006/FT_114945006.html.

7. Nepal G, Khurana M, Bucheli DH, et al. Ibrutinib in Refractory or Relapsing Primary Central Nervous System Lymphoma: A Systematic Review. *Neurol Int.* 2022 Jan 11;14(1):99-108. doi: 10.3390/neurolint14010009.
8. Grommes C, Pastore A, Palaskas N, et al. Ibrutinib Unmasks Critical Role of Bruton Tyrosine Kinase in Primary CNS Lymphoma. *Cancer Discov.* 2017 Sep;7(9):1018-1029. doi: 10.1158/2159-8290.CD-17-0613.
9. Xiao L, Salem JE, Clauss S, et al. Ibrutinib-Mediated Atrial Fibrillation Attributable to Inhibition of C-Terminal Src Kinase. *Circulation.* 2020 Dec 22;142(25):2443-2455. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049210.
10. Grommes C, Nandakumar S, Schaff LR, et al. A Phase II Study Assessing Long-term Response to Ibrutinib Monotherapy in Recurrent or Refractory CNS Lymphoma. *Clin Cancer Res.* 2024 Sep 13;30(18):4005-4015. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-24-0605.
11. Lewis KL, Chin CK, Manos K, et al. Ibrutinib for central nervous system lymphoma: the Australasian Lymphoma Alliance/MD Anderson Cancer Center experience. *Br J Haematol.* 2021 Mar;192(6):1049-1053. doi: 10.1111/bjh.16946. Epub 2020 Jul 16. PMID: 32677095.
12. Qiao L, Liu Q, Huang C. Orelabrutinib versus ibrutinib for patients with refractory/relapsed primary central nervous system lymphoma: An efficacy and safety analysis. *Medicine (Baltimore).* 2023 Jul 7;102(27):e33880. doi: 10.1097/MD.00000000000033880. PMID: 37417642; PMCID: PMC10328710.

13. Sasaki N, Kobayashi K, Saito K, et al. DDRE-44 - Tirabrutinib monotherapy for relapsed primary central nervous system lymphoma: high response rate, common skin-related disorders, and durable remission in a subset of patients. *Neuro-Oncology*. 2021 Nov;23(6):84. doi: 10.1093/neuonc/noab196.328
14. Soussain C, Malaise D, Choquet S, Ghesquières H, Houillier C. Long-lasting CRs after ibrutinib monotherapy for relapse or refractory primary CNS lymphoma (PCNSL) and primary vitreoretinal lymphoma (PVRL): Long-term results of the iLOC study by the Lymphoma Study Association (LYSA) and the French Oculo-Cerebral Lymphoma (LOC) Network (clinical trial number: NCT02542514). *Eur J Cancer*. 2023 Aug;189:112909. doi: 10.1016/j.ejca.2023.04.025. Epub 2023 Jun 8. PMID: 37301714.
15. Yonezawa H, Narita Y, Nagane M, et al. Three-year follow-up analysis of phase 1/2 study on tirabrutinib in patients with relapsed or refractory primary central nervous system lymphoma. *Neurooncol Adv*. 2024 Apr 22;6(1):vdae037. doi: 10.1093/noajnl/vdae037. PMID: 38690230; PMCID: PMC11059299.
16. Yoshioka H, Okuda T, Nakao T, Fujita M, Takahashi JC. Experience With Tirabrutinib in the Treatment of Primary Central Nervous System Lymphoma that Is Difficult to Treat With Standard Treatment. *Anticancer Res*. 2022 Aug;42(8):4173-4178. doi: 10.21873/anticancer.15917. PMID: 35896257.
17. Yang C, Cui Y, Ren X, et al. Orelabrutinib Combined With Lenalidomide and Immunochemotherapy for Relapsed/Refractory Primary Central Nervous System Lymphoma: A Retrospective Analysis of Case Series. *Front Oncol*. 2022 Jun

- 16;12:901797. doi: 10.3389/fonc.2022.901797. PMID: 35785180; PMCID: PMC9243261.
18. Wang S, Zhu Y, Qian X, et al. The outcome of ibrutinib-based regimens in relapsed/refractory central nervous system lymphoma and the potential impact of genomic variants. *Adv Clin Exp Med*. 2023 Aug;32(8):855-863. doi: 10.17219/acem/159288. PMID: 36881367.
19. Schaff L, Nayak L, Grommes C. Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitors for the treatment of primary central nervous system lymphoma (PCNSL): current progress and latest advances. *Leuk Lymphoma*. 2024 Jul;65(7):882-894. doi: 10.1080/10428194.2024.2333985. Epub 2024 Apr 10. PMID: 38597202.
20. Simard J PC, Lakhotia R, et al. Effect of isavuconazole on plasma and CSF levels of ibrutinib and plasma levels of liposomal doxorubicin among patients receiving Teddi-R for CNS lymphoma [abstract]. *Blood*. 2022;140.
21. Chihara D, Steiner RE, Nair R, et al. Phase 2 trial of ibrutinib and nivolumab in patients with relapsed CNS lymphomas. *Blood Adv*. 2025 Apr 8;9(7):1485-1491. doi: 10.1182/bloodadvances.2024014635. PMID: 39908461; PMCID: PMC11985036.
22. Bairey O, Talianky A, Glik A, et al. A phase 2 study of ibrutinib maintenance following first-line high-dose methotrexate-based chemotherapy for elderly patients with primary central nervous system lymphoma. *Cancer*. 2023 Dec 15;129(24):3905-3914. doi: 10.1002/cncr.34985. Epub 2023 Aug 12. PMID: 37572086.

23. Alcantara M, Chevrier M, Jardin F, et al. Phase IB part of LOC-R01, a LOC network non-comparative randomized phase IB/II study testing R-MPV in combination with escalating doses of lenalidomide or ibrutinib for newly diagnosed primary central nervous system lymphoma (PCNSL) patients. *J Hematol Oncol*. 2024 Oct 19;17(1):98. doi: 10.1186/s13045-024-01620-y.
24. Chen F, Pang D, Guo H, et al. Clinical outcomes of newly diagnosed primary CNS lymphoma treated with ibrutinib-based combination therapy: A real-world experience of off-label ibrutinib use. *Cancer Med*. 2020 Nov;9(22):8676-8684. doi: 10.1002/cam4.3499. Epub 2020 Oct 17. PMID: 33068336; PMCID: PMC7666749.
25. Alonso D, Romero S, Martín F, et al. Ibrutinib for the treatment of relapsed/refractory primary or secondary central nervous system large B-cell lymphomas: Experience from the GELTAMO group. Comunicación personal - pendiente de publicación.