



A propósito de un consenso colombiano sobre enfermedad medible residual en neoplasias hematológicas

A Purpose of a Colombian Consensus on Minimal Measurable Disease in Hematologic Neoplasms

» Amado J. Karduss U^{1,2}

» Carolina Echeverri^{3,4}



¹ Programa de Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos, Instituto de Cancerología Las Américas

² Programa Hematología, Universidad de Antioquia

³ Servicio Patología, Clínica Las Américas

⁴ Servicio Patología, Hospital Pablo Tobón Uribe

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.733>

En este número de la Revista, Orduz y colaboradores presentan un consenso colombiano sobre la realización e interpretación de la medición de enfermedad medible residual (EMR) en cinco neoplasias hematológicas; utilizan una herramienta muy conocida y validada para este tipo de ejercicio, el método Delphi.¹ Lograron reunir un número significativo de expertos en hematopatología provenientes de distintas regiones del país y de instituciones públicas, privadas, académicas y comerciales, lo que sin duda hace válido el consenso en el aspecto técnico. Sin embargo, solo cuatro expertos clínicos opinaron sobre cinco patologías hematológicas distintas, un número considerado bajo para el método Delphi,² y podría hacer debatible la validez de las conclusiones en lo relativo al uso clínico de la EMR.

El ejercicio fue exitoso en lograr consenso en un número importante de variables técnicas, preanalíticas y analíticas, primordiales para el adecuado rendimiento diagnóstico de la

citometría de flujo en la determinación de EMR, y los autores merecen reconocimiento por esto. El proyecto incluyó, además, la caracterización de una parte importante de los servicios de citometría del país. De manera general, podemos decir que el 40 % de los centros no realiza citometría de flujo de próxima generación, un 40 % adquiere 4 millones de eventos o menos en los casos de leucemia linfoblástica aguda y 35 % adquiere menos de 5 millones en mieloma, lo que significa que la sensibilidad en la medición de la EMR no es todavía homogénea en Colombia. Esta circunstancia es importante conocerla al momento de tomar decisiones clínicas y es un área por mejorar.

Múltiples estudios han mostrado de manera repetida y consistente el valor de la EMR, realizada por citometría o por técnica molecular, en la predicción de recaídas en leucemia linfoblástica aguda, mieloides aguda y mieloma múltiple.³⁻⁶ En los dos primeros casos su positividad luego de la inducción o de la consolidación,

exige cambio o intensificación de la terapia, mientras que su negatividad permite continuar el tratamiento sin cambios,^{7,8} sin embargo, no es una herramienta perfecta. Aun con estandarización y homogenización de la técnica, el 20-30 % de los casos positivos nunca recaen, lo que se entendería como falso positivo mientras que 20-30 % con negatividad persistente lo hacen, lo que se interpretaría como falso negativo.⁹ Esto depende de varios factores, uno de ellos es la sensibilidad y especificidad de las técnicas, aun las modernas, otros son: la presencia de células neoplásicas en compartimentos distintos a la medula ósea y sangre periférica, la heterogeneidad biológica de las leucemias agudas, con diferentes posibilidades de curación dependiendo de las características moleculares de la célula neoplásica; pero sobre todo, porque todavía no tenemos un conocimiento completo de la razón por la que en ocasiones, una poquísimas células neoplásicas, menores a 1 en 1.000.000 ocasionan una recaída, mientras que en otros 1 en 100.000 no lo hace.⁹ Recientemente se publicó un estudio que pone de manifiesto la “imperfección” de la EMR en la predicción de la recaída en pacientes con leucemia linfoblástica aguda.¹⁰ En este, los pacientes con EMR negativa, definida como menos de 0.01 % células tumorales, medida por citometría de flujo al final de la inducción, fueron aleatorizados a recibir inmunoterapia más quimioterapia o solo quimioterapia. Los que no recibieron inmunoterapia tuvieron una incidencia acumulada de recaída del 36 %, a pesar de no tener células neoplásicas detectables al final de la consolidación en el nivel de detección recomendado en los consensos y pertenecer el 60 % de ellos a riesgo citogenético y molecular favorable o intermedio.

Al igual que en las leucemias agudas, en el mieloma múltiple la ausencia de células neoplásicas en medula ósea medidas con una técnica con sensibilidad de $10^{5,6}$ se asocia a una mejor supervivencia. Sin embargo, un grupo importante de enfermos también logra supervivencias muy largas a pesar de niveles bajos persistentes de EMR y algunos pacientes de alto riesgo tienen supervivencias cortas a pesar de haber logrado EMR

negativa.⁶ En estas enfermedades es clara la relación entre negatividad de la EMR y supervivencia, pero desafortunadamente, no disponemos todavía de evidencia derivada de ensayos clínicos que concluyan que intensificar el tratamiento en un paciente con respuesta estricta pero EMR positiva mejora su pronóstico o, de que es seguro suspender el mantenimiento en un enfermo con EMR negativa. Afortunadamente hay en marcha media docena de estudios: MASTER 2, MIDAS, AURIGA, MRD2STOP y otros, que clarificarán el uso de esta herramienta en mieloma.¹¹

La medición de la EMR es una herramienta poderosa y muy útil en el manejo de las neoplasias hematológicas; debemos entender sus bondades, pero también sus limitaciones. Es un insumo valioso en la toma de decisiones y todos los esfuerzos en búsqueda de su estandarización y homogenización son bienvenidos, pero su interpretación debe ir siempre unida a otros factores como una adecuada caracterización del riesgo al diagnóstico, conocimiento de la historia natural de la enfermedad, intensidad del protocolo de tratamiento utilizado, detección de enfermedad en compartimentos distintos a la medula ósea y de un muy buen juicio clínico para tomar las mejores decisiones terapéuticas.

Referencias

1. Niederberger M, Spranger J. Delphi Technique in Health Sciences: A Map. *Front. Public Health* [Internet]. 2020(8):1-10. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00457>
2. Nasa P, Jain R, Juneja D. Delphi methodology in healthcare research: How to decide its appropriateness. *World J Methodol* [Internet]. 2021 Jul 20;11(4):116-129. Disponible en: <https://doi.org/10.5662/wjm.v11.i4.116>
3. Bruggemann M, Raff T, Kneba M. Has MRD monitoring superseded other prognostic factors in adult ALL. *Blood* [Internet]. 2012;120(23):4470-4481. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/>

- blood-2012-06-379040
4. Berry DA, Zhou S, Higley H. Association of minimal residual disease with clinical outcome in pediatric and adult acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis. *JAMA Oncol* [Internet]. 2017;3(7):e170580. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.0580>
 5. Heuser M, Freeman D, Ossenkoppele G, Buccisano F, et al. Update on MRD in acute myeloid leukemia: a consensus document from the European Leukemia Net MRD Working Party. *Blood* [Internet]. 2021;138(26):2753-2767. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood.2021013626>
 6. Munshi NC, Avet-Loiseau H, Anderson KC, et al. A large meta-analysis establishes the role of MRD negativity in long-term survival outcomes in patients with multiple myeloma. *Blood Adv* [Internet]. 2020;4(23):5988-5999. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020002827>
 7. Shimony S, Stahl M, Stone R. Acute myeloid leukemia: 2023 update on diagnosis risk-stratification, and management. *Am J Hematol* [Internet]. 2023;98:502–526. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ajh.26822>
 8. Gökbuğet N, Boissel N, Chiaretti S, Dombret H, Michael Doubek, et al. Management of ALL in adults: 2024 ELN recommendations from a European expert panel. *Blood* [Internet]. 2024;143(19):1903-1930. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood.2023023568>
 9. Othus M, Gale RP, Hourigan C, Walter R; Statistics and measurable residual disease (MRD) testing: uses and abuses in hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation* [Internet]. (2020);55:843-850. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41409-019-0729-4>
 10. Litzow M, Sun Z, Mattison R, Paietta E, et al. Blinatumomab for MRD-Negative Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. *N Engl J Med* [Internet]. 2024;391:320-333 Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2312948>
 11. Meseha M, Hoffman J, Kazandjian D, Landgren O, et al. Minimal Residual Disease Adapted Therapy in Multiple Myeloma: Current Evidence and Opinions. *Current Oncology Reports* [Internet]. 2024;26:679.690. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11912-024-01537-2>