

Enfermedad medible residual en hematología: un objetivo terapéutico

Alberto Orfao^{1*}, Susana Barrena¹, María Herrero¹, Antonio López¹, Juana Ciudad¹, Juan Flores-Montero², Sergio Matarraz¹, Myriam Santos¹, Miriam Fierro¹, José Pérez², Belén Vidriales², Noemi Puig², Miguel Alcoceba², Ma. Eugenia Sarasquete², Carmen Chillón², Ramón García-Sanz², Bruno Paiva³, Jesús San Miguel³, Eulalia Genesca⁴, Jordi Ribera⁴, Anna Torrent⁴, Josep Ma. Ribera⁴ y Julia Almeida¹

¹Departamento de Medicina y Servicio de Citometría (NUCLEUS), Centro de Investigación del Cáncer (IBMCC-CSIC/USAL), Instituto de Investigación Biosanitaria de Salamanca (IBSAL), Universidad de Salamanca, Salamanca; ²Servicio de Hematología, Hospital Universitario de Salamanca, IBMCC-CSIC/USAL, IBSAL, Salamanca; ³Cancer Center Clínica Universidad de Navarra (CCUN), CIMA, IDISNA, CIBER-ONC No. CB16/12/00369, Pamplona; ⁴Servicio de Hematología, Institut Català d'Oncologia, Hospital Germans Trias i Pujol, Josep Carreras Research Institute, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona. España

Desde la introducción de las primeras estrategias terapéuticas capaces de inducir respuestas duraderas o relativamente profundas (respuesta completa) en pacientes con hemopatías malignas, se ha considerado a la evaluación precoz de la respuesta al tratamiento como un importante indicador de la eficacia de este¹. Además, rápidamente se demostró el impacto de los diferentes niveles de respuesta en el pronóstico de la enfermedad y la supervivencia de los pacientes, con independencia del tipo de hemopatía, siendo esta asociación en especial estrecha cuando el tratamiento tiene intención curativa y la respuesta es completa¹. No obstante, con los nuevos avances terapéuticos y la disponibilidad de una creciente variedad de fármacos para un mismo tipo de pacientes, se constató que la ausencia de respuesta al tratamiento requería un cambio terapéutico, incluso urgente en el caso de las leucemias agudas². En paralelo, se comprobó la existencia de unos porcentajes variables de recaídas a lo largo del tiempo en aquellos pacientes que alcanzaban respuestas completas, lo que muchos atribuían a la persistencia de la enfermedad en niveles que pasarían desapercibidos con los criterios clínicos y analíticos (morfológicos y serológicos) empleados para definir una respuesta o remisión completa. Surge entonces por primera vez, en la década de 1980, el concepto de

enfermedad mínima residual (EMR) para definir la persistencia de células tumorales, en cantidades indetectables con las técnicas disponibles hasta la fecha, como la principal causa de la recaída de la enfermedad en pacientes que habían alcanzado una remisión completa^{3,4}.

Todo ello supuso un estímulo al desarrollo de métodos citológicos y moleculares más sensibles que las técnicas (p. ej., citomorfológicas) convencionales para detectar esa EMR en pacientes en los que el tratamiento había logrado una respuesta completa. De todos los métodos desarrollados e investigados, merecen especial mención las técnicas basadas en amplificación de secuencias específicas de ADN y ARN de las células tumorales y la citometría de flujo multiparamétrica⁵. A lo largo de la década de 1990 se desarrollaron métodos progresivamente más sensibles y aplicables en un porcentaje cada vez mayor de pacientes, capaces de detectar una célula tumoral entre 10.000 células normales (sensibilidad < 10⁻⁴)⁵. Con ello se confirmó la existencia de una estrecha relación entre la persistencia de EMR y una mayor probabilidad de recaída, tanto en pacientes con leucemias agudas como con leucemia mieloide crónica^{6,7}. A partir de ese momento, el empleo de las técnicas moleculares y de citometría de flujo para la detección de EMR se

*Correspondencia:

Alberto Orfao
E-mail: orfao@usal.es

Recibido: 06-07-2025

Aceptado: 06-08-2025

DOI: 10.24875/SANGRE.M25000054

Disponible en internet: 02-10-2025

Sangre. 2025;44(Supl 2):1-3

www.revistasangre.com

0036-4355 / © 2025 Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. Publicado por Permanyer. Éste es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

extiende al mieloma múltiple (MM), la leucemia linfática crónica y diferentes subtipos de linfomas, como el linfoma folicular y el linfoma del manto^{6,8-10}. En todos ellos que se confirma la utilidad de la monitorización de la EMR en la evaluación de la calidad de la respuesta al tratamiento y como factor pronóstico para la supervivencia libre de recaída o progresión. Además, en este mismo periodo se diseñan los primeros protocolos pediátricos para el tratamiento de la leucemia aguda linfoblástica (LAL), en los que la EMR medida tras el tratamiento de inducción y consolidación se emplea como criterio para reestratificar el riesgo y guiar la toma de decisiones (de intensificación) terapéuticas en pacientes con EMR positiva⁶.

La demostración del beneficio de la adaptación del tratamiento a la respuesta evaluada mediante la EMR proporcionó un impulso a esta nueva estrategia, que se extendió de manera progresiva al ámbito de prácticamente todos los ensayos clínicos y protocolos de tratamiento de la LAL⁶, del MM¹¹ y, más recientemente, también de la leucemia linfática crónica^{12,13} y la leucemia aguda mieloblástica¹⁴. Además, en el MM, el International Myeloma Working Group (IMWG) propuso en 2016 unos nuevos criterios de respuesta¹⁵. Esto condujo a que, unos años más tarde, la Food and Drug Administration de los Estados Unidos aprobara el uso de la EMR determinada entre 9 y 12 meses desde el inicio del tratamiento como objetivo clínico (*clinical end-point*) en los ensayos clínicos que evaluaran nuevos fármacos o estrategias terapéuticas, como un marcador subrogado de la supervivencia libre de progresión¹⁵. No obstante, se requiere que los criterios del IMWG para la definición de RC con EMR negativa¹⁶ se basen en técnicas estandarizadas de citometría de nueva generación (NGF, *next-generation flow*) o de secuenciación de nueva generación (NGS, *next-generation sequencing*), y que alcancen una sensibilidad (cuantitativa) de al menos $< 10^{-5}$. Esto solo ha sido posible por el diseño, el desarrollo y la disponibilidad previa de las técnicas de detección de EMR de nueva generación, que en la actualidad alcanzan niveles de sensibilidad de entre $< 10^{-5}$ y $< 10^{-6}$, constituyendo los métodos de referencia para el estudio de la EMR⁶.

Pese a los importantes desarrollos metodológicos y las mayores sensibilidad y reproducibilidad alcanzadas con las técnicas de NGF y NGS, en paralelo se ha constatado que la no detección de EMR no constituye un signo de ausencia de enfermedad (curación). En este sentido, una proporción significativa de pacientes EMR negativos terminan recayendo de su enfermedad, en especial cuando no se realizan estudios

secuenciales de EMR o estos se espacian en el tiempo. Por este motivo, se ha consensuado que el término EMR debería referirse a enfermedad medible, y no mínima, residual. Además, el reconocimiento de las limitaciones de los estudios de EMR para definir la ausencia completa de enfermedad (curación) hace que se recomiende, en el caso del MM, la introducción del concepto de EMR negativa mantenida por periodos superiores a 1 año, en ausencia de tratamiento¹⁵.

Este nuevo concepto de EMR mantenida requiere la monitorización secuencial de la EMR, y ante la incomodidad para el paciente de repetir con frecuencia los estudios de EMR en muestras de médula ósea (p. ej., en niños o pacientes mayores con un estado general frágil) surge la necesidad de monitorizar la presencia de células, ADN/ARN o proteínas tumorales circulantes en sangre o plasma, como alternativa. En la última década se ha explorado la utilidad de la monitorización de la enfermedad residual en sangre periférica, no solo en la LAL¹⁷ y la leucemia aguda mieloblástica¹⁸, sino también en otras hemopatías como el MM¹⁹. En este último, se ha constatado la presencia de células plasmáticas tumorales circulantes en la práctica totalidad de los pacientes en el momento del diagnóstico, constituyendo un nuevo marcador pronóstico¹⁹. Además, tanto la identificación de células plasmáticas patológicas circulantes como la detección sensible de la inmunoglobulina secretada por las células mielomatosas mediante técnicas de espectrometría de masas estándar o de alta sensibilidad adquieren especial relevancia en la monitorización de la enfermedad tras el tratamiento¹⁹. Aunque la presencia de EMR en sangre constituye un marcador subrogado de EMR en la médula ósea u otros tejidos, diversos estudios han puesto de manifiesto que aun cuando se analizan grandes volúmenes de sangre (50 ml) sigue existiendo una importante proporción de pacientes (20-60%) que presentan EMR en la médula ósea, en ausencia de células u otros marcadores tumorales circulantes periféricos, y no solo en el MM²⁰, sino también en la LAL de precursores B¹⁷. Por todo ello, en la actualidad asistimos al diseño de nuevas estrategias de monitorización de la EMR en la leucemia aguda y el MM, en las que de forma intercalada (además de paralela) con los estudios de EMR en médula ósea se propone monitorizar de forma más frecuente la persistencia de células o componentes celulares tumorales en sangre periférica, suero o plasma. No obstante lo anterior, cabe señalar que en otras hemopatías, como la leucemia linfática crónica, se recomienda de entrada la monitorización de la EMR en sangre y, solo cuando ya no se detecten células

leucémicas circulantes, la realización de estudios de EMR en médula ósea¹⁰.

Precisamente, el desarrollo y el establecimiento de nuevas estrategias terapéuticas, y en particular la introducción progresiva de la inmunoterapia dirigida frente a proteínas diana presentes en la membrana de las células tumorales, ya sea a través del empleo de anticuerpos monoclonales conjugados o no con fármacos o isótopos radiactivos, anticuerpos biespecíficos o células CAR-T, han supuesto un importante estímulo al uso de técnicas de NGF para la monitorización de la enfermedad residual a nivel periférico, en detrimento de la NGS. Esto se debe, entre otras ventajas, a que la NGF permite evaluar, en pacientes con EMR positiva, la presencia o no en las células tumorales residuales (y en su caso, la cuantificación) de proteínas diana de distintas opciones de inmunoterapia que pudieran plantearse como parte de un nuevo tratamiento a aplicar en estos pacientes, además de la capacidad de detectar EMR²¹. En este sentido, la citometría espectral, con la posibilidad de combinar en una sola medición la evaluación de más de 50 marcadores distintos, ha proporcionado nuevas opciones para la monitorización simultánea, en un solo análisis, de los efectos beneficiosos del tratamiento sobre la EMR o el propio sistema inmunitario del paciente, su toxicidad sobre células normales que comparten el marcado diana del fármaco administrado, e incluso, en el caso de las terapias celulares, la concentración, la persistencia y la calidad del propio fármaco administrado (p. ej., las células CAR)²¹.

En resumen, desde la emergencia de los primeros estudios de EMR en la segunda mitad de la década de 1980 hemos asistido a un desarrollo tecnológico continuo que ha consolidado la monitorización de la EMR como un parámetro clave para evaluar la calidad de la respuesta al tratamiento en un amplio abanico de hemopatías malignas, aplicable tanto a muestras de médula ósea como de sangre periférica, que ha contribuido de forma notable a una evaluación más objetiva y rápida de los efectos beneficiosos de nuevos fármacos, a la par que a la introducción temprana de nuevas terapias preventivas capaces de evitar una recaída de la enfermedad. No obstante, quedan importantes retos por delante, en especial la posibilidad de llegar a identificar cuándo un paciente está (al

menos operativamente) curado de su hemopatía maligna.

Referencias

- Godin A. Factors pertaining to complete drug-induced remission of tumor in animals and man. *Cancer Res.* 1969;29:2285-91.
- Hutchison DJ. Conference on obstacles to the control of acute leukemia. Studies on cross-resistance and collateral sensitivity (1962-1964). *Cancer Res.* 1965;25:1581-95.
- Baruchel A, Schaison G. Detection of minimal residual disease in leukemias: a critical approach. *Nouv Rev Fr Hematol.* 1990;32:21-4.
- Bradstock KF, Janossy G, Tidman N, Papageorgiou ES, Prentice HG, Willoughby M et al. Immunological monitoring of residual disease in treated thymic acute lymphoblastic leukaemia. *Leuk Res.* 1981;5:301-9.
- Szczepanski T, Orfao A, Van Der Velden VH, San Miguel JF, Van Dongen JJM. Minimal residual disease in leukaemia patients. *Lancet Oncol.* 2001;2:409-17.
- Van Dongen JJM, Van Der Velden VHJ, Brüggemann M, Orfao A. Minimal residual disease (MRD) diagnostics in acute lymphoblastic leukemia (ALL): need for sensitive, fast and standardized technologies. *Blood.* 2015;125:3996-4009.
- Lion T. Clinical implications of qualitative and quantitative polymerase chain reaction analysis in the monitoring of patients with chronic myelogenous leukemia. The European Investigators on Chronic Myeloid Leukemia Group. *Bone Marrow Transplant.* 1994;14:505-9.
- Garg S, Kumar A, Gupta R. Stance of MRD in non-Hodgkin's lymphoma and its upsurge in the novel era of cell-free DNA. *Clin Transl Oncol.* 2021;23:2206-19.
- Paiva B, Van Dongen JJM, Orfao A. New criteria for response assessment: role of minimal residual disease. *Blood.* 2015;125:3059-68.
- Engelmann R, Böttcher S. Flow cytometric MRD detection in selected mature B-cell malignancies. *Methods Mol Biol.* 2025;2865:145-88.
- Anderson KC, Auclair D, Adam SJ, Agarwal A, Anderson M, Avet-Loiseau H. minimal residual disease in myeloma: application for clinical care and new drug registration. *Clin Cancer Res.* 2021;27:5195-212.
- Wierda WG, Rawstron A, Cymbalista F, Badoux X, Rossi D, Brown JR, et al. Measurable residual disease in chronic lymphocytic leukemia: expert review and consensus recommendations. *Leukemia.* 2021;35:3059-72.
- Munir T, Girvan S, Cairns DA, Bloor A, Allsup D, Varghese AM, et al. Measurable residual disease-guided therapy for chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2025 Jun 15. doi: 10.1056/NEJMoa2504341. Online ahead of print.
- Tettero JM, Hourigan CS. Acute myeloid leukemia — use of measurable residual disease to improve outcomes. *Adv Exp Med Biol.* 2025;1475:129-48.
- Shi Q, Paiva B, Pederson LD, Dimier N, Talpes E, Prior TJ, et al. Minimal residual disease-based end point for accelerated assessment of clinical trials in multiple myeloma: a pooled analysis of individual patient data from multiple randomized trials. International Independent Team for Endpoint Approval of Myeloma Minimal Residual Disease (i2TEAMM) Group. *J Clin Oncol.* 2025;43:1289-301.
- Kumar S, Paiva B, Anderson KC, Durie B, Landgren O, Moreau P, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2016;17:e328-46.
- Kotrova M, Volland A, Kehden B, Trautmann H, Ritgen M, Wäsch R, et al. Comparison of minimal residual disease levels in bone marrow and peripheral blood in adult acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia.* 2020;34:1154-7.
- Heuser M, Freeman SD, Ossenkoppele GJ, Buccisano F, Hourigan CS, Ngai LL, et al. 2021 Update on MRD in acute myeloid leukemia: a consensus document from the European LeukemiaNet MRD Working Party. *Blood.* 2021;138:2753-67.
- Paiva B, Shi Q, Puig N, Cedena MT, Orfao A, Durie BGM, et al. Opportunities and challenges for MRD assessment in the clinical management of multiple myeloma. *Nat Rev Clin Oncol.* 2025;22:424-38.
- Lasa M, González C, Notarfranchi L, Zherniakova A, Alignani D, Burgos L, et al. Ultrasensitive detection of circulating multiple myeloma cells by next-generation flow after immunomagnetic enrichment. *Blood.* 2025 May 22;blood.2025029234. doi: 10.1182/blood.2025029234. Online ahead of print.
- Martín-Martín L, Gutiérrez-Herrero S, Herrero-García M, Martín García-Sancho A, Yeguas A, Martín-López AA, et al. Impact of the kinetics of circulating anti-CD19 CAR-T cells and their populations on the outcome of DLBCL patients. *Blood Cancer J.* 2024;14:83.