



Utilidad de la enfermedad mínima residual como herramienta de decisión terapéutica en pacientes con leucemia linfoblástica aguda

Ramos-Peñañiel Christian-Omar^a, Martínez-Murillo Carlos^a, Olarte-Carrillo Irma^b, Barranco-Lampón Gilberto^a, Santoyo-Sánchez Adrián^a, Martínez-Tovar Adolfo^b

(a) Secretaría de Salud de México. Hospital General de México. Departamento de Hematología. Ciudad de México, México.

(b) Secretaría de Salud de México. Hospital General de México. Departamento de Biología Molecular. Ciudad de México, México

Recibido el 11 de diciembre de 2021; aceptado el 27 de enero de 2022

PALABRAS CLAVE

Leucemia-Linfoma
Linfoblástico de
Células Precursoras.
Neoplasia Residual.
Citometría de Flujo.

Resumen:

Objetivo

Identificar la utilidad de la detección de la enfermedad mínima residual (EMR) como herramienta de decisión terapéutica en pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda (LLA).

Método

Cohorte retrospectiva observacional en adultos con LLA atendidos entre junio del 2015 y enero del 2019, comparando los resultados de pacientes sometidos a esquemas de quimioterapia basada en monitoreo clínico (grupo I) vs esquema basado la EMR (mediante citometría de flujo) para la intensificación (grupo II).

Resultados

Se estudiaron 153 pacientes, con una media de edad de 31 años (16-68 años). La remisión completa se logró en 85% (n=130), similar entre grupos (80,6% vs 91,7%). De los 70 casos (45,75%) con detección de EMR, en 50% (n=35) fue positiva al término de la semana 12 de tratamiento, con 40% (n=14) de recaídas temprana. La EMR al término de consolidación en 56,7% (n=34) persistía positiva, pero sin asociarse a una recaída (p=0,168). El 43,1% de los pacientes (n=66) presentaron una recaída (grupo I y II: 40,9 vs 48,3%). La media de supervivencia fue de 475 días (14-1.727 días). Ninguna de las variables analizadas tuvo una asociación significativa para la supervivencia general, ni para la recaída (p>0,05).

Conclusiones

La EMR permite la adecuada toma de decisiones terapéuticas para mejorar el pronóstico de los pacientes.

© 2022 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Todos los derechos reservados.

Utility of minimal residual disease as a therapeutic decision tool in acute lymphoblastic leukemia

Abstract:

Aim

To identify the usefulness of the detection of minimal residual disease (MRD) as a therapeutic decision tool in patients with a diagnosis of acute lymphoblastic leukemia (ALL).

Method

Retrospective observational cohort in adults with ALL treated between June 2015 and January 2019, comparing the results of patients undergoing chemotherapy regimens based on clinical monitoring (group I) vs MRD-based regimen (using flow cytometry) for intensification (group II).

Results

153 patients were studied, with a mean age of 31 years (16-68 years). Complete remission was achieved in 85% (n = 130), similar between groups (80,6% vs 91,7%). Of the 70 cases (45,75%) with detection of MRD, 50% (n = 35) were positive at the end of week 12 of treatment, with 40% (n = 14) early relapses. The MRD persisted as positive at the end of consolidation in 56,7% (n = 34) but was not associated with a relapse (p = 0,168). 43,1% of the patients (n = 66) presented a relapse (group I and II: 40,9 vs 48,3%). The mean survival was 475 days (14-1.727 days). None of the variables analyzed had a significant association for overall survival or relapse (p > 0,05).

Conclusions

MRD allows adequate therapeutic decision-making to improve the prognosis of patients.

© 2022 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. All rights reserved.

KEYWORDS

Precursor Cell
Lymphoblastic
Leukemia-Lymphoma.
Residual Neoplasm.
Flow Cytometry.

Introducción

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) se caracteriza por la proliferación de un precursor linfóide común (estirpe B o T) bloqueando la hematopoyesis normal¹. El tratamiento se divide en tres etapas (inducción, consolidación, mantenimiento), el cual combina quimioterapia con fármacos dirigidos a moléculas diana (Imatinib, Ponatinib, Nilotinib) e inmunoterapia²⁻⁴.

Tanto el éxito en inducción como la supervivencia es variable alrededor del mundo, reportándose en promedio una tasa de remisiones completas (RC) > 90% y una supervivencia general del 35% a cinco años⁵, dependiendo del tipo de esquema y la toxicidad relacionada.

En Colombia, Sossa y colaboradores describieron los resultados de pacientes tratados con el protocolo PETHEMA-ALL, registrando una supervivencia del 22,9% a tres años⁶. En Perú, Castro y colaboradores reportaron a la experiencia con un protocolo adaptado en población pediátrica, registrando una mortalidad del 32,5% con un porcentaje de recaídas del 66,1%⁷.

En México, Crespo y colaboradores describieron la experiencia de centros ubicados en la ciudad de México que utilizan tanto esquema internacional (HyperCVAD, CALGB,10403) o locales, pero con resultados menores en comparación de países desarrollados (69,7% de RC con 16,3% de leucemias refractarias)⁸.

También en México, pero en el norte del país, Jaime-Pérez y colaboradores también reportaron su experiencia (71% de RC, 21,3% leucemias refractarias) en pacientes con un limitado ingreso económico⁹.

La pobre supervivencia ha obligado a la búsqueda tanto de marcadores clínicos (edad, leucocitos) como de laboratorio (riesgo citogenético, BCR-ABL1, MLL) que permitan predecir una recaída, y así intensificar el tratamiento^{10,11}.

La detección de enfermedad mínima residual (EMR) se considera actualmente como la mejor herramienta para el seguimiento posterior al esquema de inducción^{12,13}. El momento de su detección es variable (algunos protocolos de ejemplos: St Jude Research Hospital

Total Therapy XVI: considera su toma en el día +15, +42, semana¹⁵; el Children's Oncology Group AALL 08B1 recomienda su detección en los días +8 y +29), pero la mayor parte de los ensayos coinciden que su negatividad (<0.01) tanto en etapas tempranas como tardías del tratamiento se asocia con un pronóstico favorable^{14,15}.

En México, la experiencia es limitada, proviniendo en su mayoría de la incorporación a esquemas pediátricos, con un 44% de supervivencia libre de recaída¹⁶. En un estudio preliminar utilizando un régimen para adultos que incorporó la detección de EMR se logró una reducción del porcentaje de recaídas en comparación con el registro histórico (21,3 versus 45,3%), siendo la positividad de la EMR en cualquiera de las etapas de tratamiento un factor pronóstico de recaída¹⁷.

El objetivo de este estudio fue identificar la utilidad de la detección de la EMR mediante citometría de flujo como herramienta de decisión terapéutica en pacientes con diagnóstico de LLA.

Métodos

Estudio de tipo cohorte retrospectiva observacional basado en los registros clínicos del periodo entre junio del 2015 y enero del 2019, de pacientes adultos con diagnóstico de LLA de novo atendidos en el departamento de Hematología del Hospital General de México.

El diagnóstico se realizó acorde a los criterios de la Organización Mundial de la Salud¹⁸. Los pacientes se clasificaron acorde al riesgo clínico en: riesgo alto (edad mayor a 35 años, leucocitos > 30 x103/mcl para estirpe B o >100 x103/mcl para variante T, detección del cromosoma Philadelphia (transcrito BCR-ABL1) u otras anomalías citogenéticas de riesgo, así como falta de respuesta al tratamiento a las cuatro semanas); y riesgo estándar (cuando carecían de las variables antes citadas para riesgo alto).

Detección de enfermedad mínima residual: la detección de la EMR se realizó mediante citometría de flujo (equipo FC 500 Beckman Coulter Inc, California, USA) al término de la etapa de inducción y antes del inicio del mantenimiento.

Grupos de tratamiento

Lo cohorte consideró dos grupos pacientes según el esquema de tratamiento aplicado: grupo I (monitoreo clínico) los pacientes considerados para este grupo recibieron el tratamiento institucional habitual de inducción, seguido de una fase de consolidación que consistió en la combinación de esteroides (prednisona), alcaloides de la vinca (vincristina 1,5 mg/m² SC (superficie corporal)) y antraciclinas (daunorrubicina 60 mg/m² SC) administrado los días +1, +8 y +15 del ciclo de inducción. Posterior a la etapa de consolidación, el mantenimiento contó con una duración de dos años; las decisiones de ajuste del esquema eran tomadas acorde al monitoreo clínico habitual¹⁹. Grupo II (detección EMR): los pacientes incluidos en este grupo II recibieron el esquema de tratamiento resumido en la tabla I; las decisiones de ajuste fueron basadas en la detección de EMR. Se exclu-

yeron registros de menores de 18 años, y de aquellos pacientes que recibieran algún otro tratamiento de forma simultánea o previa a los analizados.

Análisis estadístico

Para la prueba de contraste de hipótesis se utilizó la prueba chi-cuadrada y el riesgo de las diferentes variables sobre la recaída se estimó mediante el cálculo del odds-ratio.

El análisis de supervivencia se realizó mediante el test de Kaplan-Meier, valorando las diferencias mediante el test de log Rank, el modelo de riesgo de las diferentes variables sobre la supervivencia, así como la posibilidad de la recaída se estimó mediante el análisis de regresión de Cox. Los análisis fueron ejecutados mediante el software estadístico IBM SPSS versión 25.

Aspectos éticos

Este protocolo fue sometido a valoración y aprobado por el comité de ética e investigación del Hospital General de México, formando parte de la cohorte retrospectiva registrada en la página ClinicalTrials (NCT04699162).

Se mantuvo cumplimiento a las normativas éticas y resguardo de la información aplicables en México y a nivel internacional.

Resultados

Características generales

Se incluyeron 153 casos con el diagnóstico de LLA de novo, la mayoría correspondieron al género masculino (n=91, 59,5%) con una media de edad de 31 años (rango de 16-68 años). Al estratificar acorde a edad (rango límite de riesgo estándar de 35 años), la mayoría fueron menores a 35 años al momento del diagnóstico (n=105, 68,8%) con una media de leucocitos al diagnóstico de 35,8 x 103/mcl (rango de 0,2 a 397 x 103mcl). Asociando el conteo de leucocitos con la edad, los pacientes mayores a 35 años mostraron un conteo superior de leucocitos al diagnóstico (47,8 versus 23,8 x 103/mcl, p=0,006, 95% IC). Un 5,9% de los pacientes mostró criterios de infiltración a líquido cefalorraquídeo (n=9, 5,9%). Las características de los pacientes acorde al grupo de estudio se describen en la tabla II.

Respuesta al tratamiento de inducción

La tasa de RC global fue 85% de los pacientes (n=130), con un 15% (n=23) de falla terapéutica por refractariedad o por muerte, las proporciones de RC y falla por grupo se encuentran en la tabla II. Al asociar las variables la falla al tratamiento de inducción de forma global, ninguna mostró una asociación sobre la falla al tratamiento de inducción (edad; p=0,262, conteo de leucocitos; p=0,394, BCR-ABL1; p= 0,507).

Detección de EMR

En sesenta pacientes (45,75% del total analizado) se ejecutó el esquema guiado por la detección de EMR, de estos, un 50% (n=35) mostraron una EMR positiva en las

Tabla I

Esquema de consolidación con modificación acorde al nivel de expresión de la enfermedad mínima residual por citometría de flujo

Bloque 1	
Inducción	
Esquema de inducción común en la institución a base de esteroides.	
Bloque 2	
Parte 1	Parte 2 (Días +1, +15, +28)
Ciclofosfamida 350 mg/m ² cada 12 hrs los días 1,2,3	Metotrexato (MTX) 1.5gr/m ² en infusión de 24h
Doxorrubicina 35 mg/m ² día 4	Asparaginasa 5000 UI/m ² IV al término del MTX
Vincristina 1.2 mg/m ² (máximo 2mg) día 4	Folinato cálcico 15 mg/m ² cada 6 hrs por 10 dosis, 12 hrs del término del MTX
Dexametasona 40 mg IV cada 24hrs días 1-4	
Bloque 3	
Parte 1	Parte 2
Ciclofosfamida 350 mg/m ² cada 12 horas los días 1, 2, 3	Etopósido 60 mg/m ² en infusión de 24 hrs combinado con Cisplatino 25mg/m ²
Doxorrubicina 35 mg/m ² día 4	Citarabina 2 gr/m ² en infusión de 3 hrs día +5
Vincristina 1,2 mg/m ² (máximo 2 mg) día 4	Metilprednisolona 50 mg IV días 1-5
Dexametasona 40 mg IV cada 24 hrs días 1-4	
Bloque 4	
EMR negativa (< 0.01)	EMR positiva (>0.01)
Etopósido 50 mg/m ² en infusión de 24 hrs en conjunto con Vincristina 0.4/m ² y	Ifosfamida 1.5 g/m ² iniciando en el día +2 en infusión of 24 hrs en conjunto con MESNA 1.5 g/m ² iniciando 30 minutos antes de la Ifosfamida
Doxorrubicina 10 mg/m ² (protegida de la luz) administradas en infusión de 24 hrs	Etoposido 100 mg /m ² días 1 a 3
Ciclofosfamida 750 mg/m ² en el día +5	Carboplatino calculado acorde el AUC y el filtrado glomerular (FG) en el día +2 de tratamiento

Bloque 5**Parte 1**Ciclofosfamida 350 mg/m² cada 12 hrs los días 1,2,3Doxorrubicina 35 mg/m² día 4Vincristina 1,2 mg/m² (máximo 2 mg) día 4

Dexametasona 40 mg IV cada 24 hrs días 1-4

Parte 2 (Días +1)Metotrexato (MTX) 1.5 g/m² en infusión de 24hAsparaginasa 5000 UI/m² IV al término del MTXFolinato cálcico 15mg/m² cada 6 hrs por 10 dosis, 12hrs del término del MTX**Bloque 6****EMR negativa (< 0.01)**Etoposido 75 mg /m² infusión de 1 hr los días 1-5Citarabina 100 mg /m² infusión de 1 hr los días 1-5**EMR positiva (>0.01)**Etoposido 60 mg/m² infusión de 24 hrs en conjunto con Cisplatino 25 mg/m²Citarabina 2g/m² para infusión de 3 hrs en el día +5

Metilprednisolona 50mg IV los días 1-5

Bloque 7**Parte 1 (día +1)**Doxorrubicina 25 mg/m²Vinblastina 6 mg/m² (máximo 2 mg)Bleomicina 10 UI/m²Dacarbazina 350 mg/m² en infusión de 3 hrs**Parte 2 (día +15)**Doxorrubicina 25 mg/m²Vinblastina 6 mg/m² (máximo 2 mg)Bleomicina 10 UI/m²Dacarbazina 350 mg/m² en infusión de 3 hrs**Bloque 8**Gemcitabina 150 mg/m² en infusión de 1 hora los días +1, +8, +15Citarabina 100 mg/m² en infusión de 1 hora los días +1, +8, +15Prednisona 50 mg/m² los días 1- 5**Bloque 9**Gemcitabina 150 mg/m² en infusión de 1 hora los días +1, +8, +15Ciclofosfamida 250 mg/m² en infusión de 1 hora los días +1, +8 y +15Prednisona 50 mg/m² los días 1-5**Mantenimiento**6-mercaptopurina 50 mg /m² diariamente

Metotrexato 50 mg intramuscular una vez por semana

Quimioterapia intratecal con doble droga mensual (metotrexato 15 mg intratecal, Citarabina 40 mg intratecal)

Tabla II

Características de los pacientes con LLA manejados con esquema guiado por monitoreo clínico vs detección de EMR

Variables	Grupo 1	Grupo 2	Diferencia intergrupo
	Monitoreo clínico (n=93)	Basado en EMR (n=60)	Valor de p
<i>Edad en años (media, rango)</i>	34.3 (17-68)	26.7 (16-68)	0.000
<i>Género (n, %)</i>			
Masculino	48 (51.6)	43 (71.7)	0.014
Femenino	45 (48.4)	17 (28.3)	
<i>Leucocitos ($\times 10^3$/mcl, rango)</i>	35.8 (0.3-300)	35.9 (0.2-397)	0.993
<i>Infiltración al SNC (n, %)</i>	7 (7.5)	2 (3.3)	0.468
<i>Riesgo clínico (n, %)</i>			
Riesgo habitual	38 (41.3)	38 (63.3)	0.008
Riesgo alto	54 (58.7)	22 (36.7)	
<i>Citogenética (n, %)</i>			
Sin desarrollo	32 (34.4)	12 (20)	0.055
Cariotipo normal	53 (57.0)	42 (70)	0.105
<i>Citogenética desfavorable</i>	02 (02.2)	02 (3.3)	0.654
<i>t (9:22)(p34;q11)</i>	04 (02.6)	01 (1.7)	0.137
<i>Hiperdiploidia</i>	01 (01.1)	03 (5.0)	0.137
<i>Hipodiploidia</i>	01 (01.1)	0	N/A
<i>Respuesta en inducción (n, %)</i>			
Remisión completa	75 (80.6)	55 (91.7)	0.063
Falla terapéutica	18 (19.4)	05 (08.3)	

<i>Situación hematológica (n, %)</i>			
Remisión mantenida	55 (59.1)	31 (51.7)	0.363
Recaída a médula ósea	28 (30.1)	13 (21.7)	0.250
Recaída a sistema nervioso	07 (04.6)	14 (09.2)	0.006
Recaída combinada	03 (03.2)	02 (03.3)	0.971
<i>Seguimiento (n, %)</i>			
Muerte	32 (34.4)	14 (23.3)	0.100
<i>Supervivencia (mediana, días)</i>			
General	617	1,042	0.000
Libre de la enfermedad	652	528	0.223

etapas tempranas de la consolidación (previo a semana 12 de tratamiento); en este subgrupo, el 68,6% (n=24) persistieron positivos durante toda la etapa de consolidación y solo el 31,4% (n=11) contaron con un resultado negativo al final de consolidación; el 40% (n=14) desarrollaron una recaída temprana (p=0,168; 95% IC).

Al final de la consolidación, de todos los pacientes con detección con EMR, el 56,7% (n=34) tuvieron un resultado positivo, sin asociación estadística con la posterior recaída (p=0,526; 95% IC).

Compatibilidad y trasplante de progenitores hematopoyéticos

Solo en 31% de los pacientes (n=47) se encontraron análisis de compatibilidad, el 9,2% (n=14) reportaba una compatibilidad del 100%, y en 19% (n=29) contaban solo con un haplotipo compatible. Solo en cuatro pacientes (2,6%) se ejecutó el trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénico.

Recaída

El 43,1% de los pacientes (n=66) presentaron una recaída (detalle por grupo de estudio en tabla II), la cual ocurrió en un tiempo promedio de 348 días (rango 46 a 1.727 días). La mayoría se presentaron de manera temprana entre el fin de la inducción y el primer año de tratamiento (n=43; 65,2%). Los casos restantes se registraron ya se durante la etapa de mantenimiento o vigilancia

(n=23; 34,8%). El sitio principal de recaída fue médula ósea (n=40; 60,6%), seguido del sistema nervioso central 31,8 (n=21; 31,8%). Un 7,6% (n=5) desarrollaron con recaídas combinadas (sistema nervioso y médula ósea).

Posterior a la recaída e independiente de la estrategia de tratamiento analizada, 63,6% (n=42) integraron una segunda RC, 28,8% (n=19) se mantuvieron refractarios y para el 7,6% (n=5) no se contaba con registros del tipo de respuesta al final del tratamiento. De los pacientes con recaída al sistema nervioso central un 71,4% (n=15) integraron respuesta mediante terapia intratecal doble y 21,1% (n=4) se mantuvieron refractarios requiriendo uso de radioterapia.

Supervivencia

La mediana de supervivencia general global fue de 929 días (rango de 14 a 1.727 días), registrándose 46 defunciones (30,1%), los detalles por grupo se ubican en la tabla II y figura 1-A. La mediana de la supervivencia libre de enfermedad fue de 652 días (rango 4 a 1.727), ilustrada en Figura 1-B.

El subanálisis de la cohorte II demostró que tener detecciones de EMR positivas vs EMR negativas en todo el tratamiento, no impactó en la supervivencia general (1.024 vs 929 días, Figura 2-A), ni en la supervivencia libre de la enfermedad (528 vs 719, Figura 2-B).

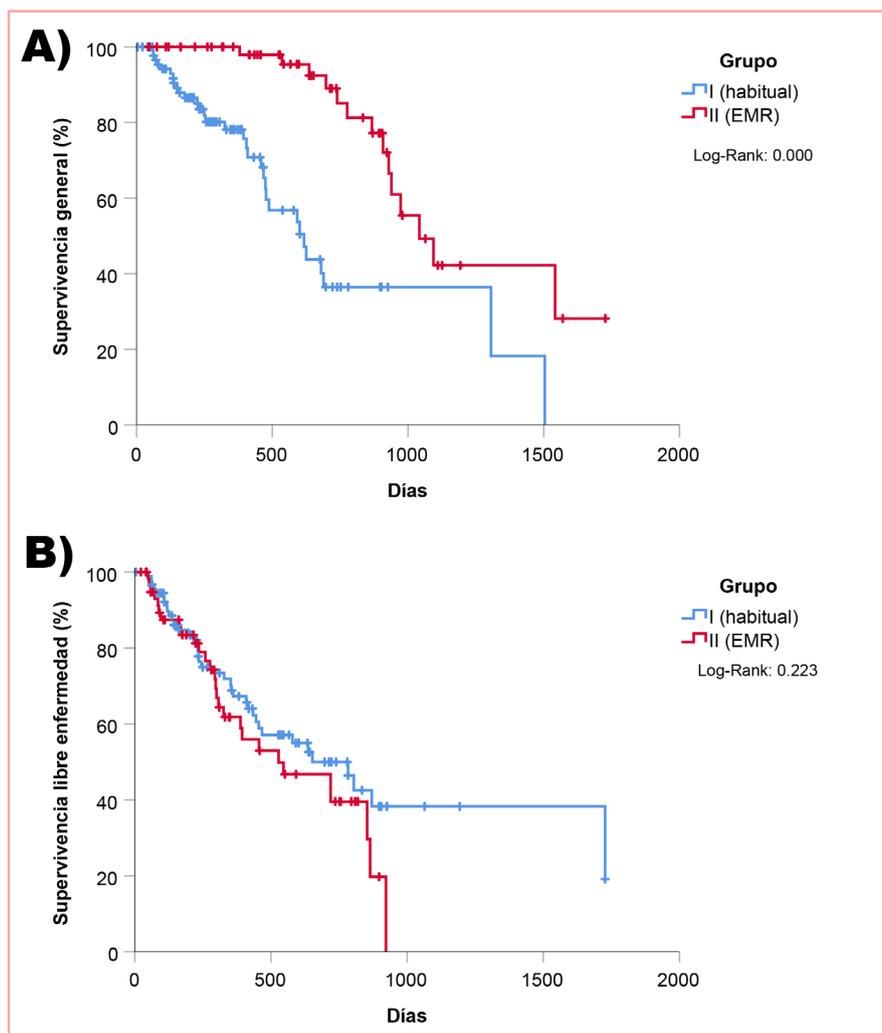


Figura 1. Curvas de supervivencia general (a) y libre de la enfermedad (b) de pacientes con LLA manejados con esquema habitual y guiado por EMR. a) Curva de supervivencia general; b) Curva de supervivencia libre de la enfermedad

Ninguna de las variables analizadas tuvo una asociación significativa para la supervivencia general, ni para la recaída ($p > 0,05$), aunque al ejecutar un análisis multivariado, solo el seguimiento a través de la EMR impactó en la supervivencia ($p = 0,000$; 95%IC), ya que variables como la identificación del cromosoma Philadelphia ($p = 0,327$; 95% IC), edad ($p = 0,653$; 95%IC), el conteo de leucocitos ($p = 0,143$; 95%IC) o el riesgo ($p = 0,366$; 95% IC) no impactaron con la supervivencia.

Discusión

El objetivo principal de este estudio fue evaluar la utilidad de la EMR como herramienta de monitoreo en pacientes adultos con LLA tratados mediante un régimen intensivo de inspiración pediátrica. Semejante a otros reportes alrededor del mundo la adaptación de este tipo de esquemas (PETHEMA ALL-93) muestran menor toxicidad en comparación de esquemas intensos como Hyper-CVAD20.

Los resultados reportados en instituciones mexicanas son contradictorios, ya que algunos centros continúan optando por este tipo de esquemas agresivos a pesar de la limitada supervivencia²¹.

Tanto el monitoreo estricto por citometría flujo como el incremento en la intensidad de la quimioterapia han sido fundamentales para el tratamiento de los adultos jóvenes (denominados AYA, del inglés *Adolescents and Young Adult*)^{14, 22}, aunque debemos considerar que estas modificaciones aumentan la complejidad de la administración, por lo que limita su uso en centros oncológicos de adultos²³.

Por ejemplo, en Estados Unidos, Muffy y colaboradores, identificando que solo un tercio de los pacientes adultos fueron atendidos a través de un esquema con inspiración pediátrica²⁴. Previamente, en nuestra institución, al compararse la adaptación de esquemas pediátricos vs quimioterapias agresivas, se identificó que los primeros permitían mayor porcentaje de RC (67,7% vs 81,9%) y también favorecer la supervivencia libre de en-

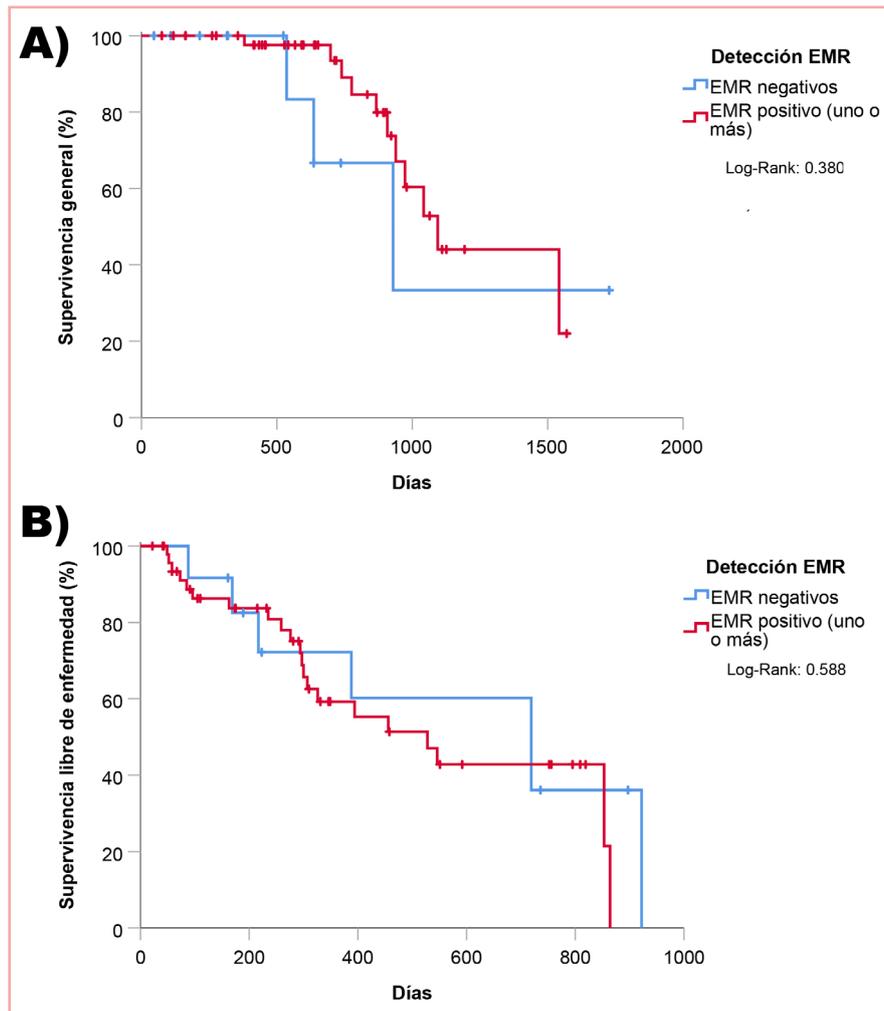


Figura 2. Curvas de supervivencia general (a) y libre de la enfermedad (b) de pacientes con LLA bajo esquema guiado por EMR acorde a la detección. a) Curva de supervivencia general; b) Curva de supervivencia libre de la enfermedad

fermedad²⁵. En este estudio identificamos algo similar, el uso de EMR permitió usar tratamientos menos agresivos sin que esto impactara en la proporción de RC.

Estos datos sugieren que la intensidad de la quimioterapia es fundamental para la remisión y es independiente de la combinación de fármacos, permite una mayor flexibilidad del esquema terapéutico, siendo una opción en especial en situaciones de desabasto. Finalmente, el monitoreo a través de EMR es fundamental ya que es un marcador de riesgo dinámico, al igual que es costo-eficaz para el seguimiento²⁶.

En los pacientes monitoreados a través de la EMR, su positividad se asoció a un mayor riesgo de falla terapéutica en especial previo a la fase de mantenimiento. En nuestro estudio, la positividad de la EMR permitió modificar la intensidad de la quimioterapia, teniendo un impacto positivo en el pronóstico. La positividad durante etapas tardías también impactó con el pronóstico, lo que sugiere la aparición de clonas resistentes, muy semejante a lo descrito en leucemia mieloide aguda en donde se

cuenta con diferentes tipos de clonas leucémicas, algunas de ellas resistentes a fármacos como la citarabina, metotrexato o vincristina²⁷.

Ante eso, la adaptación de esquemas acorde al riesgo es fundamental, lo que ha generado el éxito de la mayoría de los protocolos pediátricos. La estrategia de detección de EMR (detectada por citometría de flujo o reacción de cadena de polimerasa) ha venido a complementar e incluso desplazar a la habitual clasificación de riesgo para ajustar los esquemas de quimioterapia para obtener mejores resultados²⁸, especialmente en los casos selectos en donde se contempla el uso de anticuerpos monoclonales dirigidos en contra de CD 19 o CD 22 (blinatumomab e inotuzumab ozogamicin), así como ejecutar un trasplante de progenitores hematopoyéticos²⁹.

La utilidad de la EMR no se limita a pacientes de novo, su aplicación se ha extendido a los esquemas de rescate¹², donde, por citar un ejemplo, Jabbour y colaboradores describieron el uso de EMR en pacientes aten-

didados con diferentes regímenes de rescate (inotuzumab ozogamicin, blinatumomab, mini-Hyper CVAD plus inotuzumab), observándose que los pacientes que lograron negatividad a EMR posterior al primer rescate (57%) tuvieron una mejor supervivencia de aquellos con EMR positivas (supervivencia general: 27 vs 9 meses; $p=0,15$; supervivencia libre de enfermedad: 18 vs 7 meses; $p=0,06$); sin embargo, los sometidos a un segundo régimen de rescate tuvieron pobres resultados, sin importar el resultado de EMR³⁰.

En conclusión, personalizar el tratamiento post-inducción mediante el uso de la detección de EMR permite reducir la posibilidad de recaída, mejorando la supervivencia general, en comparación a los esquemas de monitoreo clínico habitual, siendo necesario la ejecución de ensayos clínicos para dar mayor validez a estas observaciones.

Declaraciones de autoría

CO. Ramos-Peñañiel y A. Martínez-Tovar concibieron el estudio, C. Martínez-Murillo, G. Barranco Lampón y A. Santoyo-Sánchez obtuvieron los datos y, en colaboración con I. Olarte-Carrillo, analizaron e interpretaron los resultados. CO. Ramos-Peñañiel, A. Santoyo-Sánchez e I. Olarte-Carrillo redactaron el primer borrador del manuscrito. Todos los autores aportaron ideas, interpretaron los hallazgos y revisaron los borradores del manuscrito. Todos los autores aprobaron la versión final, el cual es remitido por A. Santoyo-Sánchez en nombre de CO. Ramos-Peñañiel que será el autor corresponsal.

Financiación

Sin financiación.

Conflictos de intereses

Todos los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

- Mohseni M, Uludag H, Brandwein JM. Advances in biology of acute lymphoblastic leukemia (ALL) and therapeutic implications. *Am J Blood Res.* 2018;8:29-56.
- Kansagra A, Dahiya S, Litzow M. Continuing challenges and current issues in acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma.* 2018;59:526-41.
- Paul S, Kantarjian H, Jabbour EJ. Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *Mayo Clin Proc.* 2016;91:1645-66.
- Abou-Dalle I, Jabbour E, Short NJ, Ravandi F. Treatment of Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia. *Curr Treat Options Oncol.* 2019;20:4.
- Kantarjian H, Thomas D, O'Brien S, Cortes J, Giles F, Jeha S, et al. Long-term follow-up results of hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone (Hyper-CVAD), a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. *Cancer.* 2004;101:2788-801.
- Sossa C, Peña A, Jimenez S, Salazar L, Rosales M, Chalela C, et al. Survival of Acute Lymphoblastic Leukemia: Experience of a Single Center in Colombia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2018;18:S190.
- Castro-Arechaga S, Ronceros-Salas L, Vega-Centeno S, Moreno M, Soto A. Global and disease-free survival in a peruvian cohort of patients with acute lymphoblastic leukemia. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2018;35:416-24.
- Crespo-Solis E, Espinosa-Bautista K, Alvarado-Ibarra M, Rozen-Fuller E, Pérez-Rocha F, Nava-Gómez C, et al. Survival analysis of adult patients with ALL in Mexico City: first report from the Acute Leukemia Workgroup (ALWG) (GTLA). *Cancer Med.* 2018;7:2423-33.
- Jaime-Pérez JC, Jiménez-Castillo RA, Herrera-Garza JL, Gutiérrez-Aguirre H, Marfil-Rivera LJ, Gómez-Almaguer D. Survival Rates of Adults With Acute Lymphoblastic Leukemia in a Low-Income Population: A Decade of Experience at a Single Institution in Mexico. *Clin Lymphoma, Myeloma Leuk.* 2017;17:60-8.
- Reddy P, Shankar R, Koshy T, Radhakrishnan V, Ganesan P, Jayachandran PK, et al. Evaluation of Cytogenetic Abnormalities in Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2019;35:640-8.
- Aldoss IT, Marcucci G, Pullarkat V. Treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults: Applying lessons learned in children. *Oncology (Williston Park).* 2016;30:1080-91.
- Short NJ, Jabbour E. Minimal Residual Disease in Acute Lymphoblastic Leukemia: How to Recognize and Treat It. *Curr Oncol Rep.* 2017;19:6.
- Fuda F, Chen W. Minimal/Measurable Residual Disease Detection in Acute Leukemias by Multiparameter Flow Cytometry. *Curr Hematol Malig Rep.* 2018;13:455-66.
- Boissel N, Baruchel A. Acute lymphoblastic leukemia in adolescent and young adults: Treat as adults or as children? *Blood.* 2018;132:351-61.
- Béné MC, Eveillard M. Evaluation of minimal residual disease in childhood ALL. *Int J Lab Hematol.* 2018;40:104-8.
- López-Hernández MA, Alvarado-Ibarra M, Álvarez-Veral JL, Ortiz-Zepeda M, Guajardo-Leal ML, Cota-Range X. Destino a largo plazo de adolescentes y adultos jóvenes con leucemia aguda linfoblástica (LAL) de novo tratados con un protocolo de tipo pediátrico. *Gac Med Mex.* 2016;152(5):439-43.
- Ramos-Peñañiel C, Castellanos-Sinco H, Olarte-Carrillo I, Santoyo-Sánchez A, Rozen-Fuller E, León-González G, et al. Eficacia de un tratamiento dinámico "inspirado en adultos" para la reducción de recaídas tempranas en pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda. *Rev Hematol Mex.* 2018;19:5-16.
- Terwilliger T, Abdul-Hay M. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. *Blood Cancer J.* 2017;7:e577.

19. Barranco-Lampón G, Mendoza-García CA, Cabrera-Osuna S, Olarte-Carrillo I, Ventura Y, Gutiérrez-Romero M, et al. Bacterias aisladas de cultivos nasales. ¿Son significativas en los pacientes con leucemia aguda? *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2014;52:258–61.
20. Erkut N, Akidan O, Selim Batur D, Karabacak V, Sonmez M. Comparison between Hyper-CVAD and PETHEMA ALL-93 in Adult Acute Lymphoblastic Leukemia: A Single-Center Study. *Chemotherapy*. 2018;63:207–13.
21. Arteaga-Ortiz L, Buitrón-Santiago N, Rosas-López A, Rosas-Arzate G, Armengolt-Jiménez A, Aguayo Á, et al. Experiencia del INCMNSZ en pacientes adultos con leucemia linfoide aguda. Cohorte 2003-2007 con esquemas de tratamiento Hiper-CVAD y Protocolo 0195. *Rev Invest Clin*. 2008;60:459–69.
22. Gupta S, Pole JD, Baxter NN, Sutradhar R, Lau C, Nagamuthu C, et al. The effect of adopting pediatric protocols in adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia in pediatric vs adult centers: An IMPACT Cohort study. *Cancer Med*. 2019;8:2095–103.
23. Wolfson J, Sun CL, Wyatt L, Stock W, Bhatia S. Adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia and acute myeloid leukemia: Impact of care at specialized cancer centers on survival outcome. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2017;26:312–20.
24. Muffly L, Lichtensztajn D, Shiraz P, Abrahão R, McNeer J, Stock W, et al. Adoption of pediatric-inspired acute lymphoblastic leukemia regimens by adult oncologists treating adolescents and young adults: A population-based study. *Cancer*. 2017;123:122–30.
25. Ramos-Peñañiel CO, Cabrera-García A, Rozen-Fuller E, González-León G, Balderas C, Kassack-Ipiña JJ, et al. Comparación del Hyper-CVAD con un régimen institucional en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda del adulto en un hospital de México. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2014;31:525–9.
26. Health Quality Ontario. Minimal residual disease evaluation in childhood acute lymphoblastic leukemia: An economic analysis. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2016;16:1–83.
27. Oshima K, Khiabani H, Da Silva-Almeida AC, Tzoneva G, Abate F, Ambesi-Impiombato A, et al. Mutational landscape, clonal evolution patterns, and role of RAS mutations in relapsed acute lymphoblastic leukemia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016;113:11306–11.
28. Campana D. Should minimal residual disease monitoring in acute lymphoblastic leukemia be standard of care? *Curr Hematol Malig Rep*. 2012;7:170–7.
29. Gökbüget N, Dombret H, Giebel S, Bruggemann M, Doubek M, Foà R, et al. Minimal residual disease level predicts outcome in adults with Ph-negative B-precursor acute lymphoblastic leukemia. *Hematology*. 2019;24:337–48.
30. Jabbour E, Short NJ, Jorgensen JL, Yilmaz M, Ravandi F, SWang SA, et al. Differential impact of minimal residual disease negativity according to the salvage status in patients with relapsed/refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2017;123:294–302.