

Enfermedad Mínima Residual en leucemia: rompiendo el paradigma de remisión completa

Residual minimal disease: breaking the paradigm of complete remission

Lina Maria Martinez Sánchez, Laura Isabel Jaramillo Jaramillo, Luis Felipe Álvarez Hernández, Felipe Hernández Restrepo, Camilo Ruiz Mejía, Juan Diego Villegas Álzate

Universidad Pontificia Bolivariana. Colombia.

RESUMEN

Las malignidades hematológicas constituyen un grupo heterogéneo de condiciones. La enfermedad mínima residual (EMR) hace referencia a la presencia de enfermedad maligna hematológica, en pacientes que se encuentran en remisión según análisis convencionales. La EMR ha mostrado tener importancia pronóstica en condiciones como: leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, mieloma múltiple, y en leucemia linfocítica aguda y crónica. La detección ultrasensible de este estado podría permitir una mejor estratificación del riesgo y de igual forma abrir oportunidades para intervenciones terapéuticas tempranas. En el siguiente artículo se realiza una breve revisión acerca de la importancia pronóstica de la EMR en diferentes malignidades hematológicas.

Palabras clave: neoplasia residual; citometría de flujo; pronóstico.

ABSTRACT

Hematological malignancies constitute a heterogeneous group of conditions. Residual minimal disease (RMS) refers to the presence of haematological malignancy in patients who are in remission if conventional pathological analyzes are used. RMS has been shown to have prognostic significance in conditions such as: acute myeloid leukemia, chronic myeloid leukemia, multiple myeloma, and acute and chronic

lymphoblastic leukemia. Ultrasensitive detection of this condition could allow a better risk stratification and open opportunities for early therapeutic interventions. In the following article there will be a brief review about the prognostic importance of RMS in different hematologic malignancies

Keywords: neoplasm residual; flow cytometry; prognosis.

INTRODUCCIÓN

Las malignidades hematológicas comprenden una gran cantidad de condiciones heterogéneas, en su totalidad originadas de la médula ósea (MO) o el sistema linfático; estas a su vez se subdividen en leucemias, linfomas y neoplasias de las células plasmáticas.¹ Entre estas están incluidas las leucemias agudas (LA), enfermedades más frecuentes en la edad pediátrica que conllevan a una falla en el funcionamiento de la MO que, sin tratamiento adecuado, pueden variar desde entidades de lento crecimiento a enfermedades de rápida evolución fatal.^{2,3} Tanto es así que se consideran la principal causa de enfermedad del sistema hematopoyético en la población pediátrica y constituyen la principal causa de muerte a nivel mundial.⁴ Incluso ahora con un diagnóstico y tratamiento oportuno puede lograrse la curación solo en el 35 al 40 % de los pacientes adultos menores de 60 años y en el 5 al 15 % de los mayores de 60 años.⁵

En general, en los países occidentales, la incidencia de las malignidades hematológicas parece estar aumentando.¹ Según dos reportes de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en Europa, la prevalencia y mortalidad de leucemia en los últimos años ha sido de 177,460 y 53,773 personas, respectivamente.^{6,7} En Estados Unidos, la incidencia de la leucemia linfocítica aguda (LLA) es de aproximadamente 30 casos por millón de personas menores de 20 años con un pico de incidencia entre los 3 y 5 años de edad.⁸ Un comportamiento similar se presenta con la leucemia mieloide aguda (LMA), cuya incidencia en los Estados Unidos es de 3,5 casos por 100 000 habitantes por año, con una mayor incidencia en los mayores de 65 años de edad.³ Según el primer informe del Observatorio Nacional de Salud (ONS), en Colombia, se estima que las LA corresponden al 30 % de todas las neoplasias malignas pediátricas y de estas, el 75 % son LLA y del 15 al 20 % LMA. Además, se estima que a nivel nacional la mortalidad cruda por leucemia es de 4,58 por cada 100 000 muertes, lo que representa un gran problema ya que se tratan de entidades potencialmente curables.^{2,9}

Este artículo hace una revisión de la literatura sobre la LLA y LMA y su relación con la enfermedad mínima residual.

EPIDEMIOLOGÍA

La leucemia ocupa el puesto 11 de los diagnósticos por cáncer en el mundo, un ejemplo de esto es el aumento de la incidencia de la LMA en los países desarrollados como Reino Unido, que en los últimos 40 años ha aumentado al 73 %.¹⁰

En Canadá entre 2011 y 2015 el promedio de casos anuales diagnosticados de LMA fue de 37,8, para una incidencia de 2,79 casos por 100 000 personas.¹⁰ Por su parte en países como Argelia se encontró un aumento en la incidencia anual de LMA de 0,7 por 100 000 habitantes en 2006 a 0,91 en 2010; sin embargo, sigue siendo bajo respecto a los países occidentales.¹¹

Aproximadamente el 40 % de los casos nuevos de cáncer infantil, está representado por la LLA, con una incidencia de 4 casos por 100 mil habitantes anuales.¹²

En México se han realizado estudios en los que la incidencia global de leucemias se reporta entre 55,4 a 58,4 por millón y por tipo de leucemia de: LLA 43,2 a 44,9; LMA 9,8 a 10,6; leucemia mieloide crónica 2,5 y leucemias no especificadas 0,5.¹³

Del 20 al 25 % de los pacientes con LLA que inicialmente responden al tratamiento y que hay ausencia de blastos en MO, recaen durante y después de finalizar el tratamiento.¹⁴

En el año 2012, las malignidades hematológicas representaron el 6,5 % de todas las incidencias de cáncer a nivel mundial, aunque este tipo de enfermedades son menos prevalentes en Asia y África en comparación con los países occidentales. La OMS predice que en el año 2030 los cánceres hematológicos aumentarán en el 4,8 % en los países menos desarrollados.¹⁵

CARACTERÍSTICAS PATOLÓGICAS

El cuadro clínico de un paciente con leucemia puede ser muy variado, algunos presentan alteraciones en los exámenes de laboratorio sin tener síntomas que puedan orientar al médico hacia el diagnóstico específico, lo que hace que el hallazgo sea de forma incidental. Sin embargo, se describe una serie de síntomas que, si bien no son específicos de la enfermedad, brindan una gran ayuda al clínico a la hora de realizar el diagnóstico, estos son fatigabilidad, disnea, angina, sangrado por las mucosas, pérdida de peso sin causa aparente, fiebre, sudoración, entre otros.¹⁶

Si bien el cuadro clínico de los diferentes tipos de leucemias es muy similar, hay algunas características que son más propias de ciertos tipos como es el caso de la LLA, que cursa con pérdida de peso, sudoración nocturna, infecciones, hemorragia en mucosas y dolor óseo. Sin embargo, en menor proporción los pacientes pueden presentar compromiso en sistema nervioso central, alteraciones gastrointestinales y en el caso de los hombres infiltración testicular cuando la enfermedad se origina en las células B maduras.¹⁷

En el caso de la LLA originada a partir de las células T, la sintomatología será muy similar a la que se presenta en un paciente con neoplasia de origen en células B, aunque algunas veces puede ser característica la presencia de una masa mediastínica, que puede causar sibilancias o estertores durante la entrada y salida de aire por la vía aérea del paciente afectado.¹⁷

En la LMA las manifestaciones pueden ser similares a las presentadas en un paciente con LLA, pero es relevante la presencia de hemorragias por las mucosas, fiebre y palidez, acompañadas en algunos pacientes de fatigabilidad y disnea, lo que hace que sea necesario recurrir a pruebas moleculares para confirmar el diagnóstico y clasificar de forma adecuada la enfermedad.⁹

La leucemia promielocítica aguda se caracteriza principalmente por sangrado e hiperleucocitosis, que causan en el paciente, alteración en el estado mental y disnea, que requiere manejo urgente en una institución hospitalaria.¹⁶

La leucemia de células peludas, además de presentarse con predominio en hombres, generalmente por encima de los 70 años, cursa con esplenomegalia que en la mayoría de los casos puede sobrepasar el reborde costal en más de 10 cm. La hepatomegalia es poco frecuente, se reporta solo en el 20 % de los enfermos, mientras que la presencia de linfadenopatía intrabdominal es muy rara y pocas veces se evidencia en la tomografía axial computarizada (TAC). Es frecuente encontrar que menos del 10 % de los pacientes tienen un conteo normal de leucocitos, y es posible evidenciar la presencia en el torrente sanguíneo de células linfoides atípicas, las cuales representan entre el 20 y 95 % del total de los glóbulos blancos.¹⁸

En la leucemia prolinfocítica de células T, las manifestaciones cutáneas son características y afectan principalmente el tronco y las extremidades con la presencia de erupciones nodulares; mientras que a nivel facial es posible encontrar edema y púrpura en la región periorbital. La mayoría de los pacientes pasan largos períodos asintomáticos; sin embargo, al manifestarse los síntomas de la enfermedad, esta ya está muy avanzada pues progresa rápidamente.¹⁹

También es importante resaltar las características de la leucemia linfocítica crónica, considerada la más frecuente en adultos en el mundo occidental. Su diagnóstico generalmente es incidental, aunque algunos pacientes pueden presentar linfadenopatías y esplenomegalia. En estos pacientes es raro encontrar síntomas B como fiebre de origen desconocido mayor a 38 °C por más de dos semanas, pérdida de más del 10 % del peso corporal en 6 meses sin causa aparente, fatigabilidad e intolerancia al ejercicio físico. Estos pacientes son propensos a adquirir alguna enfermedad infecciosa, generalmente de los sistemas respiratorio y urinario, pues la enfermedad hematológica altera la respuesta del sistema inmune. Es posible encontrar anemia hemolítica autoinmune y menos frecuente trombocitopenia debido a la presencia de autoanticuerpos contra glóbulos rojos y contra los antígenos de las membranas plaquetarias, respectivamente; los cuales alteran la respuesta del sistema inmune.²⁰

DIAGNÓSTICO

Las características inmunofenotípicas de las células pueden evaluarse por medio de la citometría de flujo, técnica que se basa en el uso de marcadores de diferenciación para clasificar las poblaciones celulares.¹²

En la enfermedad mínima residual (EMR), la cantidad de células malignas no se puede detectar por técnicas convencionales, es por esto que la citometría de flujo es la más usada, pues posee una sensibilidad superior al 90 %, con la capacidad de identificar un blasto en 10 000 células normales o 0,01 % de células malignas.^{12,14,21}

El resultado de la citometría de flujo es útil como factor pronóstico en la EMR, independiente de la recaída clínica y permite establecer adecuados protocolos de manejo.¹²

Dependiendo del grado de EMR no solo se puede establecer el riesgo de recaída, sino que también se puede determinar si se modifica el tratamiento.^{21,22}

Para que una técnica se pueda utilizar en la EMR, esta debe cumplir ciertas características, de tal manera que sea fiable a la hora de interpretar su resultado: debe ser altamente sensible y específica, estandarizada, aplicable a los pacientes y cuantificable.²³ Dentro de estos criterios relucen tres técnicas: citometría de flujo para inmunofenotipificación, reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (PCR-RT) para la detección de transcritos de genes que se han fusionados y para la detección clonal de rearrreglos en los genes del receptor de las células T o de inmunoglobulinas (Ig).²³

Citometría de flujo

En la actualidad, la citometría de flujo multiparamétrica es la prueba de elección para caracterizar inmunofenotípicamente las células blásticas en la leucemia, además de que permite identificar variantes en la expresión de los antígenos diferenciadores de las células sanguíneas normales y de las malignas, de allí su gran su importancia en la EMR.²⁴

Es una prueba que busca reconocer la células malignas que quedaron luego del tratamiento antineoplásico a través paneles de marcadores moleculares, que utilizan a su vez los complejos de diferenciación o CD; dichos paneles se pueden clasificar de acuerdo al tipo de CD que se implemente, dentro de estos uno de los más utilizados en el diagnóstico de la EMR de la LLA de fenotipo B es el panel de 8 colores, que utiliza CD9, CD10, CD19, CD20, CD34, CD38, CD45 y CD58; sin embargo, otros como los de 4 y 6 colores son utilizados en otros protocolos.^{25,26}

Dicho esto, se puede determinar que la citometría de flujo es una ayuda diagnóstica que se utiliza principalmente en las LA para establecer el pronóstico de la enfermedad, puesto que es un excelente predictor de recaída y de supervivencia. En un estudio realizado por Stehlíková et al, se determinó que el uso del panel de 8 colores en la citometría era mejor que el panel de 6 colores, ya que empleaba menos tiempo y dinero a la hora de utilizarlo.^{21,26}

Además, la citometría de flujo es usada para determinar la presencia de EMR posterior a un trasplante alogénico de células hematopoyéticas en pacientes con LMA, lo que su uso podría contribuir en mejorar el pronóstico de los pacientes con EMR, que usan quimioterapia pre y postrasplante.²¹

Los criterios que permiten definir un fenotipo anormal incluyen falta de fidelidad del linaje antigénico, expresión asincrónica del antígeno, falta de expresión y sobreexpresión del antígeno; características que se detectan al momento del diagnóstico o tratamiento y son útiles en el seguimiento de la EMR durante y después del tratamiento.²⁷

El monitoreo con citometría de flujo para la EMR es útil en la mayoría de los pacientes, la dificultad son los inmunfenotipos asociados a leucemias que en el 25 % de los casos de LMA no están presentes.²⁷

PRONÓSTICO

La citometría de flujo se presenta como una herramienta diagnóstica que permite la detección y caracterización de células malignas, lo cual tiene un importante valor diagnóstico, además de esto, permite obtener datos importantes para definir el pronóstico del paciente.²⁸ A través de esta técnica se pueden encontrar perfiles que se

asocian con un pronóstico favorable como es el caso de: PML-RARa, RUNX1-RUNX1T1 y MYH11-CBFB, que indican una buena respuesta a la quimioterapia.²⁹

Otra característica importante a establecer que permite evaluar el pronóstico del paciente, incluye las variaciones estructurales a nivel cromosómico, las cuales se presentan como marcadores pronósticos que en ocasiones sugieren anomalías genéticas que cumplen un papel importante en la patogénesis de la leucemia.²⁹ Por ejemplo, la presencia de monosomías o alteraciones complejas vistas en el cariotipo se correlacionan con un pronóstico no favorable y sugieren la necesidad de un trasplante alogénico.²⁹

En el caso específico de la LMA, se tienen factores pronósticos importantes, los cuales se dividen en: relacionados con el paciente y relacionados con la enfermedad que predicen la resistencia a la terapia estándar.⁵ En esta patología se han estudiado diferentes marcadores (tabla), de los cuales el NPM1, CEBPA y FLT3 se emplean en la práctica clínica.

Tabla. Marcadores genéticos en leucemia mieloide aguda (LMA)

| Gen | Importancia clínica |
|-----------|---|
| NPM1 | Asociado a otras mutaciones de pronóstico favorable |
| RUNX1 | Asociado a LMA secundaria que involucra un síndrome mielodisplásico. |
| KIT | Cuando presenta t(8;21) sugiere pronóstico no favorable. |
| DNMT3A | Efectos adversos moderados. |
| IDH1/IDH2 | El IDH1 ^{R132} y el IDH2 ^{R172} se relacionan con posibles efectos adversos. El IDH2 ^{R140} probablemente se relaciona con efectos favorables Tanto IDH1 como IDH2 pueden presentarse en pacientes que responden a inhibición farmacológica de BCL2. |
| KMT2A-PTD | Posiblemente se relaciona con efectos adversos moderados |
| TP53 | Se relaciona con un cariotipo aberrante (mutaciones, deleciones) y confiere pobre pronóstico. |

(Adaptado de Döhner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD. Acute Myeloid Leukemia. *New Engl J Med* 2015;373(12):1136-52)⁵

Al igual que en la LMA, en la LLA se cuenta con factores que permiten inferir una probabilidad de cura aumentada o disminuida, dentro de estos se incluyen los factores pronósticos mayores, relacionados a las características clínicas, biológicas, genéticas y la respuesta temprana al tratamiento.⁸

Además de lo mencionado, la citometría de flujo permite realizar un análisis cuantitativo de la EMR cuya cuantificación es el factor pronóstico más importante para establecer la posibilidad de recaída; además de conocer cuándo se debe intensificar el tratamiento en pacientes con respuesta inadecuada y disminuir la toxicidad colateral en los pacientes con bajo riesgo.⁵

Enfermedad mínima residual

La EMR hace referencia a la presencia de enfermedad maligna hematológica, en pacientes que se encuentran en remisión si se usan análisis morfológicos convencionales. Su detección se ha asociado con tasas más altas de recaída.³⁰ La EMR ha mostrado tener importancia pronóstica en condiciones como: LMA, LMC, mieloma múltiple (MM), LLA y LLC.³⁰ Es por esto que una detección ultrasensible de este estado podría permitir una mejor estratificación del riesgo y de igual forma abrir oportunidades para intervenciones terapéuticas tempranas.³¹ A continuación, se hace una revisión breve de la importancia pronóstica de la EMR en diferentes malignidades hematológicas.

Leucemia Mieloide Aguda

La LMA es una enfermedad altamente agresiva con altas tasas de morbimortalidad;³¹ incluso después de lograr la remisión inicial, la mayoría de los pacientes recaen y terminan falleciendo por esta condición.³² Hay evidencia creciente de que la detección de EMR en diferentes etapas del tratamiento de la LMA tiene un fuerte valor pronóstico.³³ La determinación de la presencia de EMR en la LMA puede realizarse por medio de una gran variedad de criterios patológicos e inmunofenotípicos; sin embargo, no existe un estándar aprobado mundialmente para la identificación o cuantificación de EMR en la LMA.³² En la actualidad su detección se basa en técnicas moleculares (RT-PCR) o de citometría de flujo multiparamétrica;³⁴ Los métodos que utilizan citometría de flujo son altamente efectivos, sin embargo, requieren de paneles con múltiples anticuerpos y de gran experiencia por parte de quien realiza la prueba para identificar poblaciones celulares anormales.³²

La evaluación pronóstica actual de pacientes con LMA se basa en una gran variedad de factores (edad, capacidad funcional, características citogenéticas y moleculares de la clona, etc.).^{35,36} Un gran número de estudios han concluido que la presencia de EMR es un factor pronóstico independiente que se asocia con un mayor riesgo de recaídas y menos tasas de supervivencia largo plazo.^{36,37} En un estudio realizado por Liu Yin et al, se evaluó la utilidad de la monitorización de EMR en 278 pacientes con LMA positivos para el factor de unión al núcleo (FUN), por medio de RT-PCR, y se encontró que la medición seriada de esta condición permite una mejor estratificación del riesgo con base en la respuesta terapéutica después de la quimioterapia de inducción y de consolidación.³⁸ De igual forma, en el estudio realizado por Shayegi *et al*, se evaluó el impacto pronóstico de la EMR en 174 pacientes con LMA positiva para mutaciones del gen de la nucleoplasmina 1 (NPM1), por medio de RT-PCR, y se encontró que la presencia de EMR se asocia con un mayor riesgo de recaídas después de la quimioterapia.³⁹ Ivey *et al* reportaron resultados similares y observaron que la presencia de EMR en LMA con mutaciones en el gen NPM1, tiene un valor pronóstico superior a los marcadores diagnósticos genéticos de base.⁴⁰

Lo anterior sugiere que la determinación de EMR en pacientes con LMA, podría ser de utilidad para definir más adecuadamente el pronóstico, el riesgo de recaídas y el monitoreo a largo plazo de pacientes con esta condición.³⁶

Leucemia mieloide crónica

La LMC es causada por la presencia del gen de fusión BCR-ABL1, usualmente asociado a la presencia del cromosoma de Philadelphia, una traslocación recíproca t(9;22)(q34;q11).^{41,42} Este gen de fusión codifica una tirosina cinasa lo que produce una

alteración en la diferenciación, proliferación y apoptosis celular.⁴¹ Históricamente la LMC ha sido tratada con agentes quimioterapéuticos como el busulfán, la hidroxiurea y el interferón; sin embargo, en el año 2001, la FDA aprobó el uso de medicamentos inhibidores de tirosina cinasa que mejora la tasa de supervivencia a 8 años en el 85 % de los casos.⁴¹ La demostración de respuesta molecular al tratamiento con estos inhibidores se ha asociado a mejores desenlaces de respuesta clínica, incluidas mayores tasas de supervivencia global, supervivencia libre de progresión y supervivencia libre de eventos.⁴¹ Es por esto que la medición de los transcritos del gen BCR-ABL1 mediante RT-PCR se ha convertido en el método más utilizado para monitorear la presencia de EMR y este, el principal mecanismo para monitorear la respuesta al tratamiento con inhibidores de tirosina cinasa.^{41,43} La terapia con inhibidores de tirosina cinasa suele ser necesaria de por vida; sin embargo, en un estudio realizado por Mahon FX *et al* se evaluó que en pacientes con antecedente de LMC que lograron remisión molecular por un mínimo 2 años, la terapia podría suspenderse de forma segura;⁴⁴ de igual forma la probabilidad de recaída después de suspender la terapia probablemente esté relacionado con la presencia de EMR,^{41,43} Por su parte, el estudio llevado a cabo por Ross DM *et al* reveló que es seguro suspender el tratamiento con inhibidores de tirosina cinasa en pacientes con EMR indetectable, siempre y cuando se realice un monitoreo molecular frecuente y se administre tratamiento de rescate temprano en caso de recaída molecular.⁴⁵

El monitoreo de EMR constituye por lo tanto una herramienta fundamental en la evaluación de la respuesta terapéutica en pacientes con LMC y adicionalmente podría ser de utilidad en el seguimiento de pacientes con remisión molecular que pueden ser candidatos a suspensión de la terapia farmacológica con inhibidores de tirosina cinasa.

Mieloma múltiple

El MM es un desorden linfoproliferativo caracterizado por un crecimiento descontrolado de células plasmáticas en la MO, fuera de ella o en ambos sitios.⁴⁶ A pesar de que la medición de la EMR representa un criterio sólido para medir respuesta terapéutica y pronóstico en la mayoría de las malignidades hematológicas, su medición en el caso del MM es más difícil debido a la necesidad de desarrollar múltiples técnicas de análisis cuantitativo.⁴⁶ Tradicionalmente la respuesta terapéutica en el MM se ha medido de forma indirecta con la medición en orina y sangre de la proteína monoclonal que secreta el tumor;⁴⁷ sin embargo, la llegada de nuevos agentes terapéuticos más eficaces ha mostrado su ineffectividad en la determinación de la respuesta al tratamiento.⁴⁶ Aquí es donde cobra importancia el monitoreo de la EMR.

Un estudio realizado por Martínez-López *et al* reveló que los pacientes con MM en remisión que fueron negativos para EMR tienen un mayor tiempo libre de progresión de la enfermedad.⁴⁸ De igual forma Barlogie *et al* encontraron que la mayoría de los pacientes con supervivencia a largo plazo (> 10 años) fueron negativos para EMR.⁴⁹ Sin embargo, la literatura no siempre apoya la afirmación sobre la utilidad de la remisión molecular en la medición de la respuesta al tratamiento, ya que esta no siempre se correlaciona con otros parámetros de remisión clásicamente utilizados en esta enfermedad.⁴⁶

La medición de la EMR se plantea entonces como una alternativa llamativa y novedosa para el monitoreo del tratamiento y la clasificación pronóstica de pacientes con MM; sin embargo, su utilidad es menos clara que en otras malignidades hematológicas como en la LMA y LMC.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rodriguez-Abreu D, Bordoni A, Zucca E. Epidemiology of hematological malignancies. *Ann Oncol.* 2007;18(Suppl 1):13-8.
2. Gaviria Uribe A, Muñoz Muñoz NJ, Ruiz Gómez F, Ospina Martínez ML, De la Hoz Restrepo F, Restrepo Trujillo CI, et al. Instituto Nacional de Salud, Observatorio Nacional de Salud, aspectos relacionados con la frecuencia de uso de los servicios de salud. Medellín. Imprenta Nacional de Colombia; 2013.
3. Kasper DL, Ellery Channing W, ed. *Harrison's principles of internal medicine.* 19th ed. New York: McGraw Hill Education; 2015.
4. Baladrán JC, Vadillo E, Dozal D, Reyes-López A, Sandoval-Cabrera A, Laffont-Ortiz MD, et al. Analysis of Normal Hematopoietic Stem and Progenitor Cell Contents in Childhood Acute Leukemia Bone Marrow. *Arch Med Res.* 2016;47(8):629-43.
5. Döhner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD. Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med.* 2015;373(12):1136-52.
6. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer.* 2013;49(6):1374-403.
7. Bray F, Ren JS, Masuyer E, Ferlay J. Global estimates of cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *Int J Cancer.* 2013;132(5):1133-45.
8. Hunger SP, Mullighan CG. Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *N Engl J Med.* 2015;373(16):1541-52.
9. de Lima MC, da Silva DB, Freund APF, Dacoregio JS, Costa TEJB, Costa I, et al. Acute Myeloid Leukemia: analysis of epidemiological profile and survival rate. *J Pediatr (Rio J).* 2016;92(3):283-9.
10. Shysh AC, Nguyen LT, Guo M, Vaska M, Naugler C, Rashid-Kolvear F. The incidence of acute myeloid leukemia in Calgary, Alberta, Canada: a retrospective cohort study. *BMC Public Health.* 2017;18(1):94. doi: 10.1186/s12889-017-4644-6.
11. Bekadja MA, Hamladji RM, Belhani M, Ardjoun FZ, Abad MT, Touhami H, et al. A population-based study of the epidemiology and clinical features of adults with acute myeloid leukemia in Algeria: report on behalf of the Algerian Acute Leukemia Study Group. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2011;4(4):161-6. doi: 10.5144/1658-3876.2011.161.
12. Rendón-García H, Álvarez-Hernández G, Covarrubias-Espinoza G, Ramos-Salazar A, Burboa-Zazueta MG. Determinación cuantitativa de la enfermedad mínima residual por citometría de flujo en pacientes con leucemia aguda linfocítica. *Gamo.* 2014;13(3):152-6.
13. Pérez-Saldivar ML, Fajardo-Gutiérrez A, Bernáldez-Ríos R, Martínez-Avalos A, Medina-Sanson A, Espinosa-Hernández L, et al. Childhood acute leukemias are frequent in Mexico City: descriptive epidemiology. *BMC Cancer.* 2011;11:355. doi: 10.1186/1471-2407-11-355.

14. Soria M, Gailliard M, Gutiérrez M, Morán L, Rivas F, Prada S, et al. Enfermedad Mínima Residual por Citometría de Flujo en niños con Leucemia Linfoide Aguda. *Hematología*. 2012;16(1):42-6.
15. Hossain MS, Iqbal MS, Khan MA, Rabbani MG, Khatun H, Munira S, et al. Diagnosed hematological malignancies in Bangladesh -a retrospective analysis of over 5000 cases from 10 specialized hospitals. *BMC Cancer*. 2014;14:438. doi:10.1186/1471-2407-14-438.
16. Mwirigi A, Dillon R, Raj K. Acute leukaemia. *Medicine (Baltimore)*. 2017;45(5):280-6.
17. Ustwani OA, Gupta N, Bakhribah H, Griffiths E, Wang E, Wetzler M. Clinical updates in adult acute lymphoblastic leukemia. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016;99:189-99.
18. Matutes E, Martínez-Trillos A, Campo E. Hairy cell leukaemia-variant: Disease features and treatment. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2015;28(4):253-63.
19. Sud A, Dearden C. T-cell Prolymphocytic Leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2017;31(2):273-83.
20. Scarfò L, Ferreri AJM, Ghia P. Chronic lymphocytic leukaemia. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016;104:169-82.
21. Walter RB, Buckley SA, Pagel JM, Wood BL, Storer BE, Sandmaier BM, et al. Significance of minimal residual disease before myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation for AML in first and second complete remission. *Blood*. 2013;122(10):1813-21. doi: 10.1182/blood-2013-06-506725.
22. Bassan R, Intermesoli T, Scattolin A, Viero P, Maino E, Sancetta R, et al. Minimal Residual Disease Assessment and Risk-based Therapy in Acute Lymphoblastic Leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2017;17S:S2-S9. doi: 10.1016/j.clml.2017.02.019.
23. Juárez-Velázquez R; Pérez-Vera P. Citometría de flujo en la evaluación de enfermedad mínima residual en leucemia linfoide aguda. *Acta Pediatr Mex* 2012;33(4):198-206.
24. Novoa V, Núñez N, Carballo O, Lessa C. Inmunofenotipos aberrantes en leucemias agudas en una población hospitalaria de Buenos Aires. *Medicina B. Aires*. 2013;73(1):9-16.
25. Shaver AC, Greig BW, Mosse CA, Seegmiller AC. B-ALL minimal residual disease flow cytometry: an application of a novel method for optimization of a single-tube model. *Am J Clin Pathol*. 2015;143(5):716-24. doi: 10.1309/AJCPOOJRAVUN75GD.
26. Stehlíková O, Chovancová J, Tichý B, Krejčí M, Brychtová Y, Panovská A, et al. Detecting minimal residual disease in patients with chronic lymphocytic leukemia using 8-color flow cytometry protocol in routine hematological practice. *Int J Lab Hematol*. 2014;36(2):165-71. doi: 10.1111/ijlh.12149.
27. Bastos-Oreiro M, Perez-Corral A, Martínez-Laperche C, Bento L, Pascual C, Kwon M, et al. Prognostic impact of minimal residual disease analysis by flow cytometry in

patients with acute myeloid leukemia before and after allogeneic hemopoietic stem cell transplantation. *Eur J Haematol.* 2014;93(3):239-46. doi: 10.1111/ejh.12336.

28. Ahmad IN, Assad S, Rahman M, Ghazanfar H. Flow Cytometric Analysis: Four-Year Experience in a Tertiary Care Centre of Pakistan. *Cureus.* 2016;8(9):e764.DOI 10.7759/cureus.764.

29. Cancer Genome Atlas Research Network, Ley TJ, Miller C, Ding L, Raphael BJ, Mungall AJ, et al. Genomic and Epigenomic Landscapes of Adult De Novo Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med.* 2013;368(22):2059-74.

30. Berry DA, Zhou S, Higley H, Mukundan L, Fu S, Reaman GH, et al. Association of Minimal Residual Disease With Clinical Outcome in Pediatric and Adult Acute Lymphoblastic Leukemia: A Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2017;3(7):e170580.

31. Waalkes A, Penewit K, Wood BL, Wu D, Salipante SJ. Ultrasensitive detection of acute myeloid leukemia minimal residual disease using single molecule molecular inversion probes. *Haematologica.* 2017 Sep;102(9):1549-1557. doi: 10.3324/haematol.2017.169136.

32. Mencia-Trinchant N, Hu Y, Alas MA, Ali F, Wouters BJ, Lee S, et al. Minimal Residual Disease Monitoring of Acute Myeloid Leukemia by Massively Multiplex Digital PCR in Patients with NPM1 Mutations. *J Mol Diagn.* 2017;19(4):537-48.

33. Guolo F, Minetto P, Clavio M, Miglino M, Galaverna F, Raiola AM, et al. Combining flow cytometry and WT1 assessment improves the prognostic value of pre-transplant minimal residual disease in acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2017 Sep;102(9):e348-e351. doi: 10.3324/haematol.2017.167254.

34. Vidriales MB, Pérez-López E, Pegenaute C, Castellanos M, Pérez JJ, Chandía M, et al. Minimal residual disease evaluation by flow cytometry is a complementary tool to cytogenetics for treatment decisions in acute myeloid leukaemia. *Leuk Res.* 2016;40:1-9.

35. Grimwade D, Hills RK. Independent prognostic factors for AML outcome. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2009:385-95.

36. Mosna F, Capelli D, Gottardi M. Minimal Residual Disease in Acute Myeloid Leukemia: Still a Work in Progress? *J Clin Med.* 2017;6(6). pii: E57. doi: 10.3390/jcm6060057.

37. Hourigan CS, Gale RP, Gormley NJ, Ossenkoppele GJ, Walter RB. Measurable residual disease testing in acute myeloid leukaemia. *Leukemia.* 2017;31(7):1482-90.

38. Yin JA, O'Brien MA, Hills RK, Daly SB, Wheatley K, Burnett AK. Minimal residual disease monitoring by quantitative RT-PCR in core binding factor AML allows risk stratification and predicts relapse: results of the United Kingdom MRC AML-15 trial. *Blood.* 2012;120(14):2826-35.

39. Shayegi N, Kramer M, Bornhäuser M, Schaich M, Schetelig J, Platzbecker U, et al. The level of residual disease based on mutant NPM1 is an independent prognostic factor for relapse and survival in AML. *Blood.* 2013;4;122(1):83-92.

40. Ivey A, Hills RK, Simpson MA, Jovanovic JV, Gilkes A, Grech A, et al. Assessment of Minimal Residual Disease in Standard-Risk AML. *N Engl J Med.* 2016;374(5):422-33.

41. Marum JE, Branford S. Current developments in molecular monitoring in chronic myeloid leukemia. *Ther Adv Hematol*. 2016;7(5):237-51.
42. Cluzeau T, Lippert E, Cayuela JM, Maarek O, Migeon M, Noguera ME, et al. Novel fusion between the breakpoint cluster region and platelet-derived growth factor receptor-alpha genes in a patient with chronic myeloid leukemia-like neoplasm: undetectable residual disease after imatinib therapy. *Eur J Haematol*. 2015;95(5):480-3.
43. Alikian M, Ellery P, Forbes M, Gerrard G, Kasperaviciute D, Sosinsky A, et al. Next-Generation Sequencing-Assisted DNA-Based Digital PCR for a Personalized Approach to the Detection and Quantification of Residual Disease in Chronic Myeloid Leukemia Patients. *J Mol Diagn*. 2016;18(2):176-89.
44. Mahon FX, Rea D, Guilhot J, Guilhot F, Huguet F, Nicolini F, et al. Intergroupe Francais des Leucemies Myeloïdes Chroniques: Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial. *Lancet Oncol*. 2010;11(11):1029-35.
45. Ross DM, Branford S, Seymour JF, Schwarzer AP, Arthur C, Yeung DT, et al. Safety and efficacy of imatinib cessation for CML patients with stable undetectable minimal residual disease: results from the TWISTER study. *Blood*. 2013;122(4):515-22.
46. Innao V, Allegra A, Russo S, Gerace D, Vaddinelli D, Alonci A, et al. Standardisation of minimal residual disease in multiple myeloma. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2017;26(6). doi: 10.1111/ecc.12732.
47. Anderson KC, Auclair D, Kelloff GJ, Sigman CC, Avet-Loiseau H, Farrell AT, et al. The Role of Minimal Residual Disease Testing in Myeloma Treatment Selection and Drug Development: Current Value and Future Applications. *Clin Cancer Res*. 2017;23(15):3980-993.
48. Martinez-Lopez J, Lahuerta JJ, Pepin F, González M, Barrio S, Ayala R, et al. Prognostic value of deep sequencing method for minimal residual disease detection in multiple myeloma. *Blood*. 2014;123(20):3073-9.
49. Barlogie B, Mitchell A, Van Rhee F, Epstein J, Morgan GJ, Crowley J. Curing myeloma at last: Defining criteria and providing the evidence. *Blood*. 2014;124(20):3043-51.

Recibido: 27 de noviembre de 2017.

Aprobado: 6 de diciembre de 2017.

Lina María Martínez Sánchez. Universidad Pontificia Bolivariana. Sede Central Medellín, Circular 1 No. 70-01. Medellín, Colombia.
Correo electrónico: linam.martinez@upb.edu.co