



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI  
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA.

ESTUDIO DOSIMÉTRICO COMPARATIVO DE IRRADIACION MEDULAR CON INTENSIDAD  
MODULADA TIPO ARCO VS 3D CONFORMAL, COMO ACONDICIONAMIENTO DE  
TRASPLANTE ALOGÉNICO EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA.

## TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN  
**RADIO ONCOLOGÍA**

PRESENTA:

DR. JUAN CARLOS HERNANDEZ GARCIA

**ASESOR PRINCIPAL DE TESIS:**

DRA. MARÍA FÁTIMA CHILACA ROSAS

Médico Adscrito del servicio de Radioterapia en UMAE  
Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI.  
Tel: 01 (55) 56276900 extensión. 22624  
Correo electrónico: [fatychro@hotmail.com](mailto:fatychro@hotmail.com)



CIUDAD DE MÉXICO, DICIEMBRE 2016

CENTRO MEDICO NACIONAL  
HOSPITAL DE ONCOLOGIA  
ENSEÑANZA E INVESTIGACION



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



**Dictamen de Autorizado**

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud **3602** con número de registro **13 CI 09 015 164** ante COFEPRIS  
HOSPITAL DE ONCOLOGIA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI, D.F. SUR

FECHA **16/12/2016**

**M.E. MARIA FATIMA CHILACA ROSAS**

**P R E S E N T E**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

**ESTUDIO DOSIMÉTRICO COMPARATIVO DE IRRADIACION MEDULAR CON INTENSIDAD MODULADA TIPO ARCO VS 3D CONFORMAL, COMO ACONDICIONAMIENTO DE TRASPLANTE ALOGÉNICO EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA.**

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2016-3602-45

ATENTAMENTE

  
**DR.(A). PEDRO ESCUDERO DE LOS RÍOS**

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3602

**IMSS**

SEGURIDAD Y SALUD SOCIAL

## TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN.....	4
HOJA DE DATOS DE TESIS.....	6
INTRODUCCIÓN .....	7
MATERIAL Y MÉTODOS.....	14
RESULTADOS .....	16
DISCUSIÓN .....	20
CONCLUSION.....	22
REFERENCIAS.....	23

## RESUMEN

Estudio Dosimétrico Comparativo de Irradiación Medular con Intensidad Modulada tipo Arco vs 3D Conformal, como Acondicionamiento de Trasplante Alogénico en Pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda.

**OBJETIVO/PROPÓSITO:** Actualmente, en pacientes con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica aguda de alto riesgo, se ha mostrado beneficio en sobrevida global con trasplante de médula ósea alogénico mediante acondicionamiento con irradiación corporal total. Por lo cual es importante mejorar la técnica de irradiación corporal total a medular ósea, por lo que en este estudio proponemos valorar el beneficio de la técnica de intensidad modulada tipo arco volumétrico (VMAT) para planeación de irradiación medular.

**MATERIAL Y METODOS:** Se realizó un análisis dosimétrico de 10 estudios tomográficos de pacientes candidatos a trasplante alogénico, en el Hospital de Oncología de Centro Médico Siglo XXI del período de Abril a Octubre de 2016. La planeación fue realizada mediante 10 arcos con tres isocentros optimizados para energía de 6MV, con una angulación del colimador de 10-100°, y comparativamente con planos de técnica conformal. La dosis de prescripción de 12gy por fracción, para la cobertura de un PTV que consistió en todo el esqueleto desde el vértex hasta tercio medio de fémur con el fin de cobertura de médula ósea activa; con objetivos para los órganos de riesgo con restricción de dosis mediana menor de 10Gy, y se valoró el beneficio en términos de conformalidad, homogeneidad y cobertura.

**RESULTADOS:** El promedio de volumen de cuerpo total de los pacientes fue: 52433cc (37221- 73968), el promedio del volumen del PTV = 10379 (8449- 13325) . La dosis promedio al PTV para la técnica conformal y VMAT= 1534cGy y 1318.1cGy ( $p<0.0001$ ), respectivamente. La media de dosis para los principales órganos de riesgo para la técnica conformal y VMAT= 1750cGy y 1042cGy ( $p=0.0013$ ). Las medianas respectivas para la técnica conformal y VMAT fueron para índice de conformalidad =5.21 y 1.99 ( $p=0.0003$ ), índice de

homogeneidad=1.87 y 1.37 ( $p<0.0001$ ), calidad de cobertura = 0.82 y 0.81 ( $p=0.951$ ) y dosis integral=7699.73 y 6615.8 Kg/Gy ( $p<0.0001$ ).

**CONCLUSIONES:** La técnica VMAT parece ser mejor a la técnica conformal para la irradiación medular como acondicionamiento de trasplante Alogénico, en términos de conformalidad, homogeneidad para acondicionamiento de trasplante alogénico; y reduce la dosis integral a órganos de riesgo. Por lo que se espera que con estos hallazgos se facilitara la transición a la práctica clínica en nuestra institución por su factibilidad.

## HOJA DE DATOS DE TESIS

<b>Datos del alumno (Autor)</b>	<b>Datos del alumno (Autor)</b>
Apellido paterno: Apellido materno: Nombre (s): Teléfono: Universidad: Facultad o Escuela: Carrera: No. De Cuenta:	Hernández García Juan Carlos 55168459897 Universidad Nacional Autónoma de México Facultad de Medicina Medicina, Radio Oncología 513220355
<b>Datos de asesor</b>	<b>Datos de asesor (es)</b>
Apellido paterno: Apellido materno: Nombre (s):	Chilaca Rosas María Fátima
<b>Datos de la Tesis</b>	<b>Datos de la tesis</b>
Título:          No. De páginas: Año: Número de Registro:	ESTUDIO DOSIMÉTRICO COMPARATIVO DE IRRADIACION MEDULAR CON INTENSIDAD MODULADA TIPO ARCO VS 3D CONFORMAL, COMO ACONDICIONAMIENTO DE TRASPLANTE ALOGÉNICO EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA  25 páginas. 2016 R-2016-3602-45

## INTRODUCCIÓN

La mortalidad mundial en leucemia se ha calculado del 3.2%. En México, se encuentra de forma similar de 3 a 3.5% por lo cual es un tema de interés en el ámbito de salud. En el registro epidemiológico de neoplasias hemato – oncológicas nacional publicado en el 2008 se registraron alrededor de 1,329 casos nuevos, correspondiendo a Leucemias Linfoblástica aguda (LLA) al 1.28% del total de cáncer diagnosticado, siendo de importancia en nuestra población.<sup>1</sup>

La leucemia es un espectro de enfermedades que se caracteriza por proliferación descontrolada de células progenitoras de estirpe linfoide o mieloides. Desde 1976, como parte de su estudio se logró un consenso que da origen a la clasificación Franco-Americano-Británica (**FAB**) la cual considera estirpes mieloides y linfoides, basada en características morfológicas, destacando la traducción directa que tienen sobre el pronóstico del paciente, aunque no todos los casos se logró observar dicha correlación, por lo cual fue necesaria la búsqueda de otros factores pronósticos dentro de los cuales se ha evaluado perfil de cariotipo, mutaciones genéticas, epigenéticas, la edad y otras características citoquímicas como ha sido la expresión de antígenos de superficie e intracitoplasmáticos como parte de la caracterización del linaje o inmunofenotipo <sup>2</sup>.

Respecto a la presentación clínica clásica, el efecto hematopoyético ha sido principalmente: anemia, trombocitopenia y decremento funcional de neutrófilos, consecuentemente causando fácil fatigabilidad, sangrado de mucosas, fiebre y persistentes infecciones, así como dolor óseo en adultos en el 10% y en población pediátrica hasta 50%. En el 10% de los pacientes de recién diagnosticado pueden llegar a presentar conteo leucocitario mayor 100 000/L. siendo este un factor pronóstico, entre otros también enfermedad en el Sistema Nervioso Central (SNC), síndrome de lisis tumoral, visceromegalias, adenopatías mediastinales, hasta el 80% en LLA de inmunofenotipo tipo T, así como también



ocasionado leucoestasis, estos dos últimos condicionando alta mortalidad en los pacientes.

El diagnóstico se realiza con toma de muestra de medula ósea con estudio de patología, citoquímica, inmunofenotipo, análisis citogenético de medula ósea y de los Blastos de sangre periférica. Además evaluaciones metabólicas, perfil de coagulación y toma de punción lumbar para valoración de infiltración de SNC o clínica relacionada a esta última.

Entonces, al haber evaluado al paciente de manera integral (clínica y paraclínica), se logra establecer el diagnóstico completo: el cual debe incluir clasificación citológica, inmunofenotipo, alteraciones cromosómicas y moleculares que conferirán al paciente su inclusión en un grupo pronóstico sin olvidar la extensión de la enfermedad inicial. Posterior a la clasificación del paciente, se establecerá la opción terapéutica indicada según subtipo de riesgo de recaída medular y extramedular; considerando el grupo de alto riesgo paciente con edades menor de 1 años y mayor de 10 años, conteo leucocitario mayor de 50 000.<sup>3</sup> El Inmunofenotipo T , hipodiploidia (menor de 44 cromosomas), entre otras alteraciones moleculares como rearrreglos en gen MLL, amplificación intracromosómica del Cr.21, así como los casos considerados de muy alto riesgo por la alteración cromosómica determinada como filadelfia t(9:22) (q34;q11.1); y en los casos que no tengan la presencia de los factores previamente mencionados se considerará como riesgo estándar.<sup>4</sup>

El tratamiento en acuerdo a la clasificación de riesgo se ofrecerá en fases, siendo la primera la fase de inducción la cual su objetivo es eliminar el mayor número de Blastos de la medula ósea por lo cual dicha fase consta de múltiples drogas que causaran principalmente pancitopenia. Posteriormente será la fase de consolidación la cual es asignada de acuerdo al riesgo de recaída a medula ósea y su cuyo objetivo es promover la reducción del residual leucémico, con el propósito de llevar al paciente a la remisión, realizando corroboración de medula ósea mediante estudio patológico así como cuantificación de enfermedad mínima por citometría de flujo. Finalmente la fase de mantenimiento la cual se compone de

dosis bajas de quimioterapia por 18- 24 meses para una prolongada sobrevida libre de recaída.<sup>5</sup>

Los principales regímenes de tratamientos establecidos a nivel mundial han sido el de Hoelzer del grupo multicentrico British-Brankfurt–Münich (BFM), Larson desarrollado por Cancer and Leukemia Group B (CALGB), y otros esquemas mas recientes como es quema de Linker y el esquema de altas dosis de Ciclofosfamida, Vincristina, Adriamicina y Dexametasona (Hyper-CVAD), derivado del Centro Oncológico MD Anderson. En forma global, con previos esquemas se a observado remisiones en el 80% de los adultos jóvenes que con cualquier otro esquema probado.<sup>6</sup>

En los pacientes de alto riesgo de recaída medular y extramedular, se ha demostrado en varios estudios mejoría de la sobrevida con trasplante hematopoyético en la primera remisión, teniendo tasas de recaída reducidas. El trasplante mieloablativo combina dosis de quimioterapia intensiva sola o con radioterapia y manejo inmunoterapéutico, con el objetivo de que las células T del donante de injerto con el tiempo eliminen las células hematopoyéticas del receptor, lo que permite el establecimiento de la hematopoyesis donante.<sup>7,8</sup>

El trasplante de células hematopoyéticas es dividido en dos subtipos autólogo y alogénico, este último consiste en las siguientes fases: acondicionamiento, infusión de células madres, procedimiento para el componente alogénico y un método de esquema profiláctico para la enfermedad injerto contra huésped.<sup>9</sup> El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas alogénico (TCPHa), ya sea de origen de médula ósea, sangre periférica o cordón umbilical, en muchas ocasiones, es el único tratamiento potencialmente curativo para una variedad de enfermedades hematológicas malignas, incluidas leucemias agudas linfoblásticas, siendo de importancia la información clínica que confirma que las células T contenidas en el injerto son capaces de ejercer un efecto de injerto contra malignidad <sup>10,11</sup>.

Sin embargo, la aplicación exitosa del TCPHa a pacientes con patología hematológica maligna se ha limitado por la toxicidad de los acondicionamientos,

en acuerdo a la intensidad de los tratamientos, mismos que se encuentran en relación a la duración de citopenia y requerimientos de soporte para las células madre, por lo que pueden ser: no mieloablativos, intensidad reducida y alta intensidad o mieloablativos, este último favorece la presencia de la enfermedad injerto contra huésped (EICH) e infecciones oportunistas<sup>12</sup>. Recientemente ha habido un gran progreso con la introducción de esquemas de acondicionamiento de intensidad reducida los cuales disminuyen la toxicidad y permiten el injerto.<sup>13</sup>

En el 70% de los pacientes que requieren un TCPHa y que no cuentan con un donador relacionado compatible una opción viable son los donadores compatibles no relacionados lo cuales según la literatura han demostrado mejoría en sobrevida libre de recaída, respuesta contra huésped y resistencia multidroga, pero solo la mitad de los que lo requieren, encontraran un donante.<sup>14</sup>

Una alternativa atractiva de células progenitoras hematopoyéticas (CPH) son las obtenidas de donadores parcialmente compatibles o HLA – haploidénticos familiares. Hasta el momento esta opción tiene dos ventajas en comparación con los donadores compatibles no relacionados. Primero, siempre existe la probabilidad de encontrar un donador dado que todos los padres biológicos y sus hijos, así como los medios hermanos, comparten un haplotipo de HLA-A, B, C y DRB1 (+/-DQB1) <sup>15</sup>. Segundo, los donadores no relacionados tardan en promedio 49 días en ser encontrados, mientras que los donadores relacionados se pueden localizar casi de forma inmediata<sup>16</sup>. Las mayores complicaciones del TCPHa haploidéntico han sido, especialmente en acondicionamientos mieloablativos, la frecuencia de EICH y el rechazo de injerto <sup>17</sup>. Posteriormente en estudios pre-clínicos demostraron que el injerto CPH incompatibles a nivel del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC por sus siglas en inglés) se podía lograr al acondicionar ratones con una combinación de quimioterapia e irradiación corporal total (ICT) y CFA post-trasplante, con lo cual se valoró en ensayos clínicos aleatorizados siendo desde 90's el esquema estándar. Estudios adicionales, demostraron que la CFA post-trasplante con acondicionamiento de irradiación

corporal, reduce la incidencia y severidad de EICH en este tipo de procedimientos<sup>18</sup>.

Posteriormente, se han valorado otros esquema de acondicionamiento a TCPHa para pacientes pediátricos y adultos, con esquemas de dosis reducidas de quimioterapia o esquemas con radioterapia baja dosis para reducir los efectos agudos y crónicos. Sin embargo, en la literatura, principalmente en protocolos de pacientes pediátricos con seguimientos extensos, se ha demostrado que los TCPHa presentaron un beneficio de 37% en período libre de evento, cuando se realiza el acondicionamiento con irradiación y ciclofosfamida, comparado con el esquema de solo quimioterapia de ciclofosfamida con busulfán en especial en trasplante alogénico no relacionado<sup>19</sup>.

Sin embargo, es importante siempre considerar los efectos secundarios de los esquemas de quimioterapia utilizados con estos fines, así como el de la exposición a la radiación, en especial los crónicos con esta última, evaluado en diferentes estudios y encontrando toxicidad tardía como: catarata en el 78%, enfermedad pulmonar restrictiva global en el 74% ( no en todos los casos con necesidad de manejo con oxígeno dependencia), hipotiroidismo 12%, disfunción testicular en el 87%, y en otros estudios también se ha valorado alteraciones renales sin llegar a insuficiencia renal hasta en el 78.6% y anormalidades neurocognitivas en el 85% ( declinación de coeficiente intelectual de 3 puntos) <sup>20,21</sup>, pero es importante remarcar que dichas valoraciones en los diferentes reportes de la literatura, fueron con esquemas de irradiación corporal con técnica clínica con campos abiertos AP-PA y en la mayoría de los casos sin protecciones para órganos de riesgo, posteriormente se ha evaluado técnica con mayor conformación como el 3D , con el objetivo de reducir exposición a órganos de riesgo.

En la última década, se han realizado esfuerzos a nivel mundial con el fin de desarrollar técnicas de irradiación corporal con preservación de órganos principalmente como: pulmón, corazón , riñones, cerebro, ojos (cristalinos por el riesgo de catarata) y cavidad oral, mediante las técnicas clásicas que constan de campos paralelos opuestos laterales a una distancia fuente superficie de 4 metros

con el objetivo de conseguir cubrir la totalidad del paciente haciendo uso de la divergencia de los haces de radiación e incluyendo segmentos, con objetivos de mejorar la homogeneidad, sin sacrificar de manera importante la calidad de cobertura y preservación de pulmones con restricción de hasta el 19% de dosis en pulmón bilateral y 68% de la dosis prescrita en cristalinos<sup>22</sup>.

También ha existido esfuerzos con técnica de intensidad modulada de tipo arco volumétrico modulado ( VMAT) la cual inicialmente se realizó con tres isocentros localizados en: cabeza, tórax y pelvis con arcos de 330°, por lo tanto esencialmente la técnica VMAT es una forma de intensidad modulada tipo arco que emplea modulación de tasa de dosis, esta última ha logrado un avance en la reducción de la dosis a órganos de riesgo como pulmón y riñón en el 20-50 % en el caso de acondicionamiento de trasplante respectivamente, la literatura presenta varios cuestionamientos como el control de calidad de la planeación, e inclusive la adecuada fijación del paciente, así como la planeación adecuada como se ha reportado en algunos estudios preclínicos respecto a la planeación del blanco terapéutico tomando como delimitaciones desde vértex a tercio medio de fémur con exclusión de los brazos completos en el PTV, siendo tendenciosa y no real cobertura a la médula ósea activa, en la planeación<sup>23</sup>.

Posteriormente surgieron estudios con tecnología usando Tomoterapia helicoidal con el objetivo semejante con los estudios ya comentados de mejoría de distribución de dosis, homogeneidad y preservación de dosis en órganos de riesgo, en el estudio de Gruen et al 2013, se comenta una serie de 10 pacientes pediátricos y adultos con leucemia linfoblástica y mielocítica aguda, tratados con una dosis total de 12 Gy, en este estudio si se comenta los medios de fijación e inmovilización ocupados, aunque el cuestionamiento principal de este trabajo fue que debido a la largas tallas de algunos pacientes, en la aplicación del tratamiento lo dividieron en dos partes provocando diferente conformación de aplicación de campo a la planeada, por lo cual se pierde la predicción realizada previamente, así como la información generada para la seguridad del paciente; aunque se comenta que la reducción de dosis a los órganos de riesgo fue semejante a lo ya valorado

con la técnica VMAT, se remarca que la toxicidad aguda de mucosas y gastrointestinal fue solo grado I de la clasificación de la CTC V3.0 <sup>24</sup>.

A pesar, de las diferencias y debilidades ya comentadas en los diferentes trabajos con IMRT, en todos se mantiene la constante de la mejoría en la conformalidad, homogeneidad y preservación de órganos de riesgo mejor a la técnica clínica de dosimetría *in vivo* o 3D conformal.

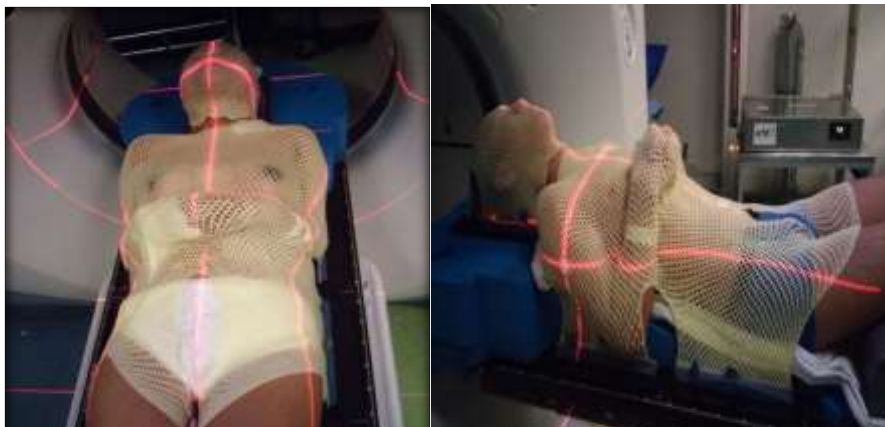
En nuestra unidad, se realizan acondicionamientos para TCPHa para pacientes con Diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda de alto riesgo de pacientes pediátricos y adultos, con técnica de dosimetría *in vivo*, por lo cual surge la necesidad de mejorar la conformación, homogeneidad, y reducción dosis a los órganos de riesgo con técnicas de mejor conformación como lo es VMAT, el cual es el objetivo de este trabajo.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Posterior a la aprobación del presente estudio, se realizó un análisis trasversal, observacional y retrospectivo de los estudios tomográficos de 10 pacientes candidatos a trasplante Alógeno con Diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda, con el objetivo de comparar los parámetros dosimétricos entre técnicas de 3D conformal e IMRT tipo arco (VMAT) en el Hospital de Oncología de CMN Siglo XXI del período de Abril a Octubre de 2016.

Se incluyó planeaciones de pacientes que cumplieran los siguientes criterios de inclusión: estudios tomográficos de simulación de pacientes con edad entre 12 a 35 años sin previa exposición a radioterapia, considerados en remisión de la enfermedad de las unidades de hematología tratantes y que fuesen considerados al acondicionamiento con radioterapia para trasplante alógeno medular, y en los casos de pacientes de mujeres en edad fértil sometidas a un adecuado método anticonceptivo.

Las características de las tomografías de simulación de los pacientes fueron con cortes de 2.5 mm de grosor con límites de vértex hasta articulación de rodillas, incluyendo los brazos. Los accesorios utilizados como método de fijación malla termoplástica con cobertura de cabeza, tórax, abdomen y parte superior de fémures (véase figura 1) y plano inclinado de tórax de 15° y soporte de rodillas. Respecto al contorneo se definió el CTV = contorneo del tejido óseo o esqueleto considerado con presencia en el adulto joven y adolescente con médula ósea activa, es decir esqueleto axial y del apendicular solo parte proximal y media (húmero y fémur) y el PTV = CTV + 3 – 5 mm.



**FIGURA 1.** Sistema de fijación con malla: a) en posición y alineación de paciente, b) imagen que muestra a la paciente con plano inclinado y con soporte de rodillas.

La planeación se llevó a cabo en el sistema eclipse versión 11 de Varian System® en todos los casos se realizó planeación de técnica 3D conformal con campos coplanares laterales y en técnica de planeación inversa VMAT, con 10 arcos y optimizados con angulación de colimador de diez y cien grados. La dosis de prescripción fue de 12 Gy de 2 Gy por fracción, normalizado a la dosis máxima en el cuerpo buscando coberturas del 95% al volumen blanco. Los objetivos de planeación y optimización fueron los órganos de riesgo con restricción a una dosis mediana igual o menor de 10 Gy.

Los órganos de riesgo que se analizaron fueron cristalinos, cavidad oral, parótidas, laringe, pulmones, corazón, riñones, intestino e hígado. Además, se evaluó el volumen del blanco total (PTV), la dosis promedio a PTV, el promedio de dosis para órganos de riesgo, así como el índice de conformalidad, índice de homogeneidad y calidad de cobertura, en acuerdo a la R.T.O.G., en el caso del número de conformidad en acuerdo a lo propuesto por Vain't Ri et al 1997<sup>25</sup> y en el caso de la dosis integral (masa de órgano en Kg por dosis de Gy absorbido) en acuerdo a lo propuesto por Wayne et al. 2011.<sup>26</sup>

El análisis estadístico se realizó con el paquete estadístico GraphPad Prism® versión 6.0 para la realización de estadística descriptiva y no paramétrica.



## RESULTADOS

Se realizó un estudio retrospectivo, en el cual se analizó la planeación de 10 pacientes con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica candidatos a trasplante Alógeno del período: Abril- Octubre de 2016. Las características de los pacientes mostrados en la tabla 1.

**TABLA 1. Características de Pacientes**

	Valor de mediana (rango)
Edad	23 (13 - 34 años)
Género (M: F)	2.3:1
Estatura	16 (150 – 184 cm)
Volumen de cuerpo total (cc o cm <sup>3</sup> )	52433.5 (37221 – 73968 cm <sup>3</sup> )
Volumen total de PTV	10379 (8449 – 13325 cm <sup>3</sup> )
Longitud del PTV	96 (82 – 103 cm)

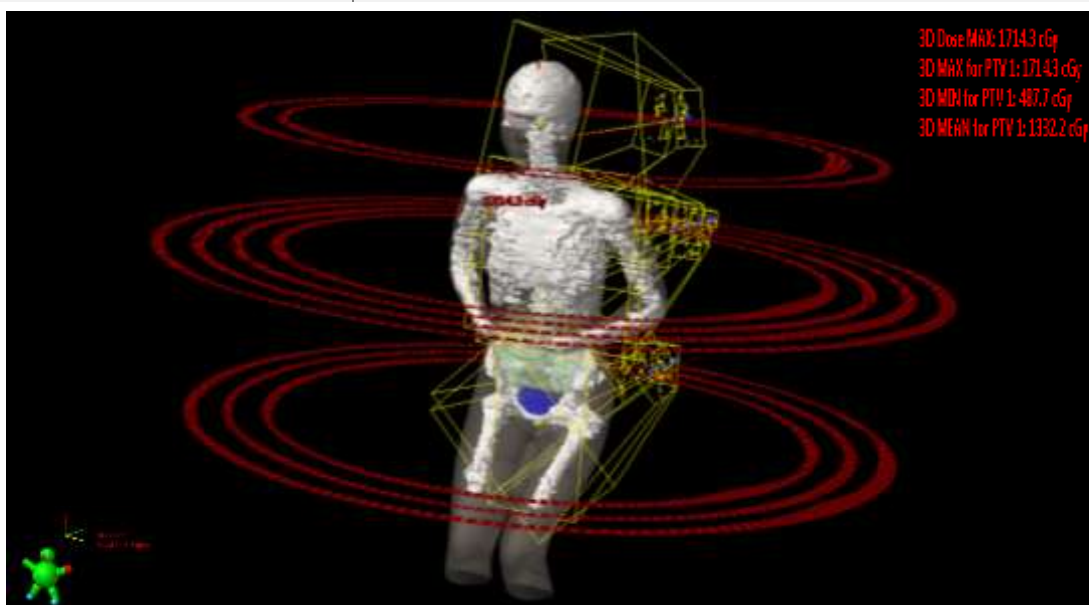
Abreviaturas: M: masculino. F: Femenino. PTV: Volumen De Tratamiento De Planeación.

### COMPARACIÓN DOSIMÉTRICA DE TÉCNICA 3D CONFORMAL Y VMAT.

La comparación entre los parámetros dosimétricos de conformal y VMAT mostrados en la tabla 2, en donde se observa la dosis media y la dosis máxima al PTV medular fue significativamente mayor en la modalidad 3D conformal en comparación a VMAT la cual fue realizada mediante tres isocentros así como el acoplaje de los 10 arcos con rotaciones respectivas, como se muestra figura 2.

**TABLA 2. Comparación de dosis media y máxima de PTV medular.**

	3D Conformal	VMAT	Valor de p
<b>PTV medular</b>			
- <b>Dosis media</b>	1534.7 cGy	1318.1 cGy	<0.0001
- <b>Dosis máxima</b>	2289.8 cGy	1675.1 cGy	<0.0001



**Figura 2.** Geometría utilizada en la planeación con la técnica VMAT, donde se aprecian los tres isocentros y como se distribuyeron las diez rotaciones

Se compararon los parámetros dosimétricos, en base a los cálculos de los índices de conformalidad, homogeneidad y calidad de cobertura, propuestos por la R.T.O.G.; respecto a los valores dosimétricos de los 10 pacientes planeados con ambas técnicas 3D conformal y VMAT (véase tabla 3), encontrándose misma calidad de cobertura, pero diferencia en el índice de conformalidad y homogeneidad, siendo mayores en la técnica 3D conformal.

**Tabla 3. Comparación de promedios de índices calculados.**

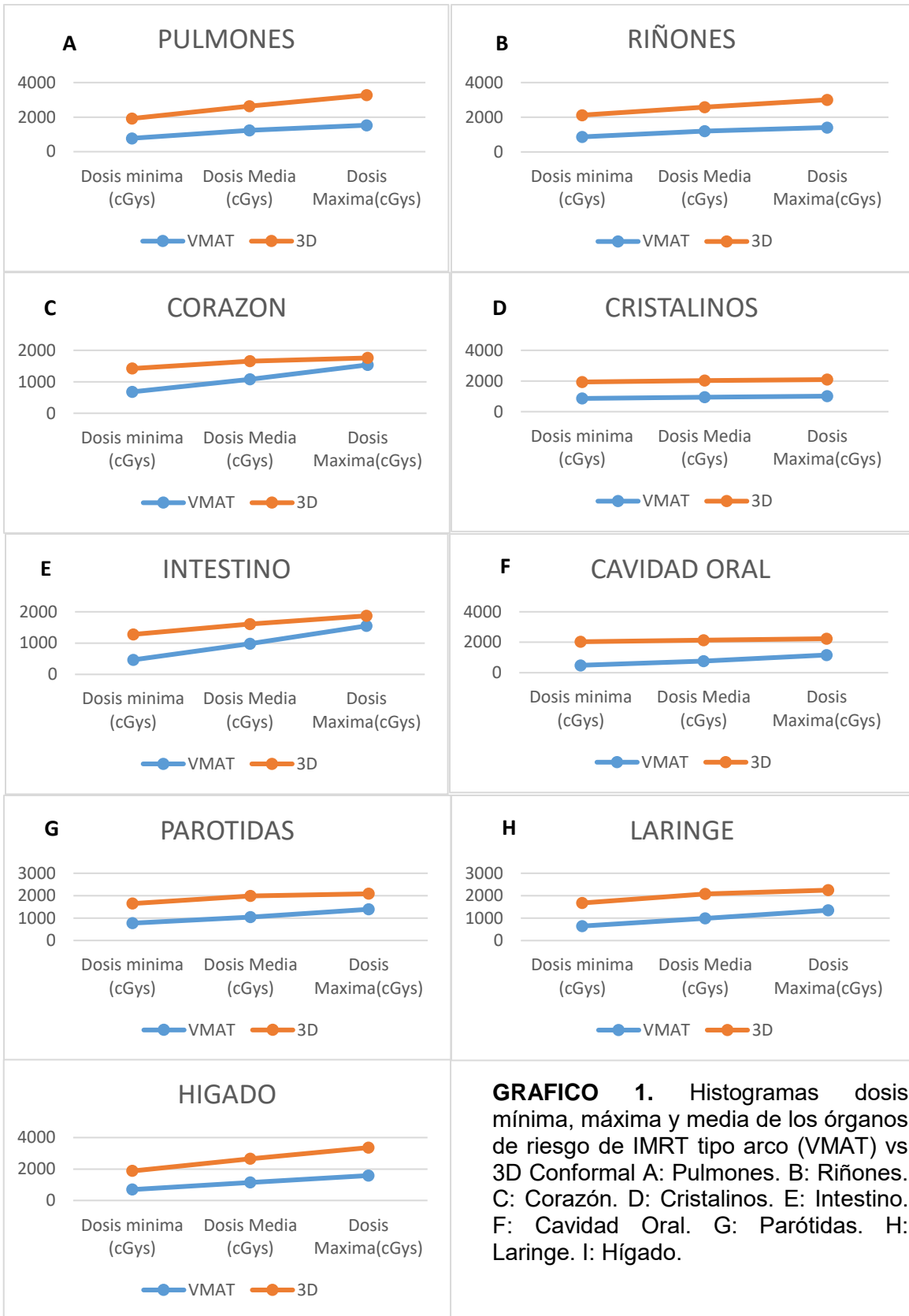
	VMAT	3D	Valor de p
-Índice de conformalidad	1.997	5.215	0.0003*
-Índice de homogeneidad	1.371	1.876	<0.0001*
-Calidad de cobertura	0.814	0.823	0.951
-Número de conformación	0.484	0.236	0.02*

\*Valores en el cual fue estadísticamente significativo o diferentes.

Respecto, a la evaluación de los órganos de riesgo de tejido sano no blanco terapéutico, se encontró valores más altos de dosis mínima, máxima y media para la técnica 3D conformal, así como una diferencia estadísticamente significativa entre ambas técnicas valoradas, como se muestra en la tabla 4 y grafica 1, respectivamente.

**Tabla 4. Promedios de dosis mínima, máxima y media de tejido sano no blanco de terapéutico en cGy.**

Órganos	Dosis mínima			Dosis máxima			Dosis media		
	3D	IMRT	Valor de p	3D	IMRT	Valor de p	3D	IMRT	Valor de p
Pulmones	1145.7	774.2	0.0002	1740.4	1530.6	0.0058	1391.8	1239.5	0.0018
Riñones	1254.1	870.4	<0.0001	1598.4	1409.7	0.0031	1372.5	1206.7	0.0003
Corazón	1422	678.8	<0.0001	1757.9	1537.1	0.0001	1653.2	1080.4	<0.0001
Cristalino	1936.2	861.9	<0.0001	2090.7	1011.4	<0.0001	2021	936.5	<0.0001
Hígado	1182.2	691.6	<0.0001	1777.3	1583.8	<0.0001	1497.5	1146.1	0.0006
Intestino	1278.2	464.7	<0.0001	1871.2	1550.6	<0.0001	1612.2	977.6	0.0001
Laringe	1675.3	646.9	0.0008	2248.5	1351.7	<0.0001	2081.8	988.5	<0.0001
Cavidad oral	2033.7	487.5	<0.0001	2332.7	1163.4	<0.0001	2134.6	763.6	<0.0001
Parótidas	1647.3	773.3	<0.0001	2083.8	1391.8	<0.0001	1990.9	1039.6	<0.0001
Promedio	1508.3	694.3	0.0002	1944.5	1392.2	0.0037	1750.6	1042	0.0013



**GRAFICO 1.** Histogramas dosis mínima, máxima y media de los órganos de riesgo de IMRT tipo arco (VMAT) vs 3D Conformal A: Pulmones. B: Riñones. C: Corazón. D: Cristalinos. E: Intestino. F: Cavity Oral. G: Parótidas. H: Laringe. I: Hígado.

En la determinación del volumen de tejido sano no blanco terapéutico se encontró mayor dosis integral con la modalidad de planeación 3D conformal, siendo estadísticamente significativo ( $p. <0.0001$ ), y como se observa la figura 3.

**Tabla 5. Promedio de Dosis Integral de Tejido Sano No blanco terapéutico (Kg/Gy).**

3D conformal	VMAT	Valor de p
7699.73609	6615.80219	<0.0001

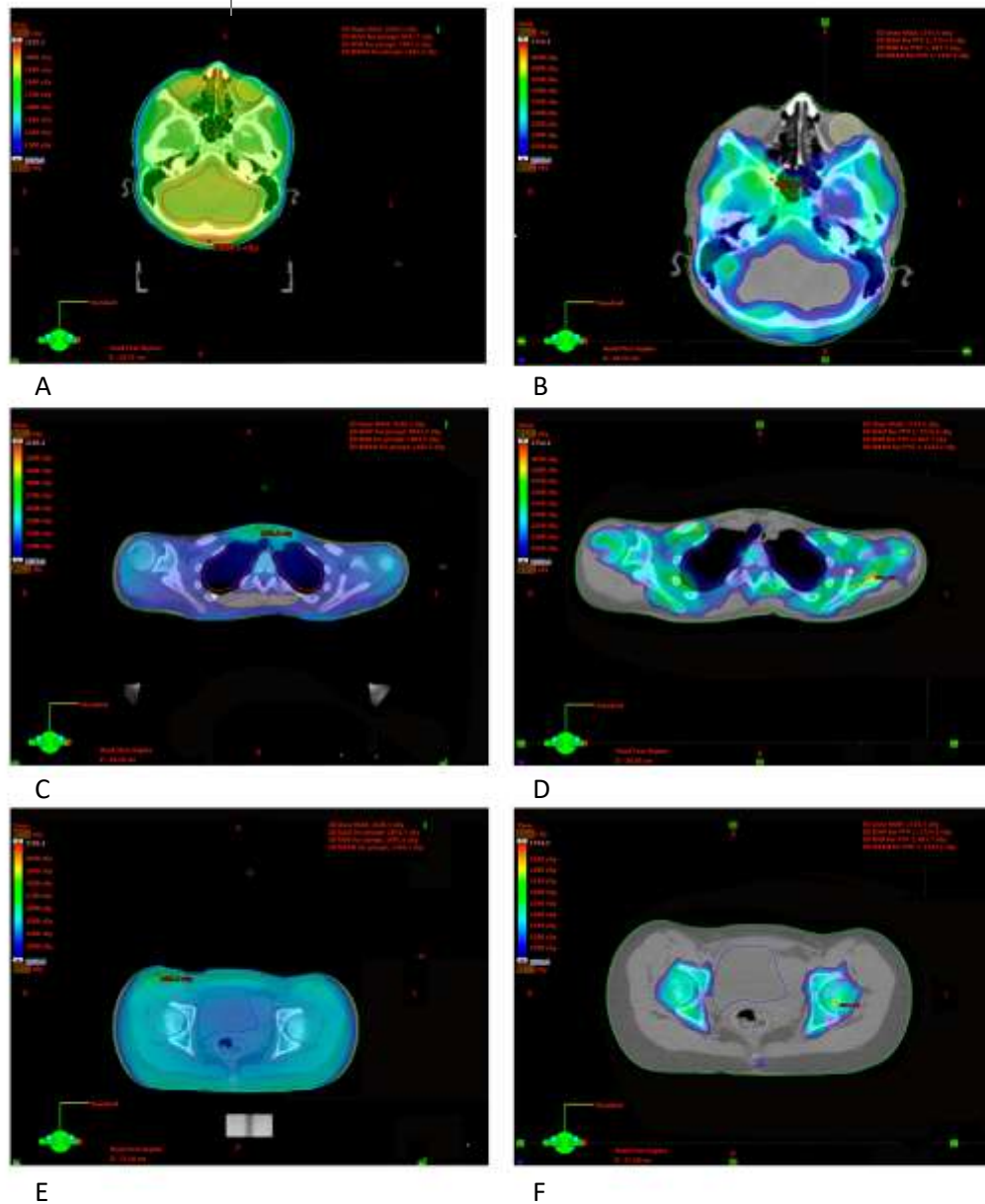


Figura 3. Distribución de dosis: A: cráneo con planeación de técnica conformal, B: Cráneo con planeación de técnica VMAT. C: Tórax con planeación de técnica conformal. D: Tórax con planeación de técnica VMAT. E: Pelvis con planeación de técnica conformal. F: Pelvis con planeación de técnica VMAT.

## DISCUSIÓN

La irradiación corporal medular es un componente importante en el acondicionamiento de trasplante Alógeno de médula ósea en pacientes con diagnóstico de LLA de grupo de alto riesgo, como ha sido evidenciado el beneficio en el período libre de evento en estudios de jóvenes adultos y pacientes pediátricos en ensayos aleatorizados como el estudio encabezado por Bunin et al. 2013 <sup>27</sup>, en el que se valoró el esquema clásico de quimioterapia de Busulfan y Ciclofosfamida vs Ciclofosfamida con TBI (Cy/TBI) encontrando beneficio absoluto en sobrevida libre de evento del 37% de donadores no relacionados.

Además, a lo largo de la evolución de los esquemas de trasplante alógeno de médula ósea de donador relacionado y no relacionado, existe evidencia en los que se ha valorado una mejor sobrevida global con los acondicionamientos a base de TBI, y como es sugerido por el Colegio Americano de Radiología la Irradiación Medular Corporal ofrece la posibilidad de dosis homogénea y reducción de resistencia a múltiples fármacos<sup>28</sup>. Por lo cual, en la actualidad se promueve mayor investigación para mejorar las técnicas de irradiación medular corporal y de esta forma reducir la toxicidad tardía por la exposición de dosis corporal y el riesgo relacionado de segundas neoplasias.

En los esfuerzos de mejorar la técnica de cuerpo total con dosimetría in vivo, 3D conformal entre otras, varios grupos a nivel mundial han realizado estudios preclínicos y clínicos en pacientes adultos y pediátricos con el objetivo de mejorar la modulación de dosis y conformalidad para protección de órganos de riesgo como pulmón, sin afectar la calidad de cobertura, con propuestas de técnica de IMRT en diferentes vertientes como VMAT y Tomoterapia <sup>24</sup>.

En el estudio de Aydogan et. al. 2011,<sup>23</sup> valoró la planeación con técnica VMAT en tomografías de seis pacientes encontrando mejoría de la conformalidad y reducción de dosis en órganos de riesgo con una factibilidad de la planeación sugiriendo su aplicabilidad clínica. Recientemente observada la aplicabilidad clínica de la técnica VMAT en el estudio de Springer et. al. 2016<sup>29</sup> en el cual se valoraron siete pacientes planeados con técnica de VMAT con energía de 6 MV en el cual resalta el autor la reducción de tiempo global de tratamiento y la reducción de dosis a pulmón, pero un aspecto cuestionable en este estudio fue la planeación del tratamiento dividida en segmento superior e inferior para lograr la cobertura del PTV total, teniendo una subvaloración de la unión de estos segmentos respecto al traslape de dosis y la reproducibilidad.

Por lo cual en este trabajo se valoró como objetivo principal la comparación de la técnica 3D conformal con la de VMAT para planeación de irradiación medular, observándose beneficio en conformalidad, homogeneidad.

Un aspecto relevante a mencionar de este trabajo fue observar que la adecuada cobertura del volumen de PTV con la técnica de VMAT parece ser favorecedora

respecto con longitudes de 80-95 cm PTV en base a la esencia de la técnica VMAT.

Finalmente, en la valoración de la dosis integral de órganos de riesgo, se encontró en el presente estudio una disminución significativa de la dosis integral con la técnica de VMAT en todos los órganos valorados, consecuentemente siendo de importancia para la morbilidad temprana y tardía prevista como ha sido valorada en otros estudios como el de Springer.

## **CONCLUSION**

El presente trabajo propone mejoría con la planeación usando la técnica VMAT en irradiación medular en términos de conformalidad, homogeneidad para acondicionamiento de trasplante alógeno. Y además reduce la dosis integral tejido sano no blanco terapéutico, esperando con estos hallazgos facilitar la transición a la práctica clínica en nuestra institución por su factibilidad.

## REFERENCIAS

- <sup>1</sup> INEGI 2012 Estadísticas de Mortalidad. CONAPO 2012.SSA. Base de egresos hospitalarios.
- <sup>2</sup> O'Donnell, MD. Cancer management: multidisciplinary approach, 12th edition 2009. Chapter 29, Acute leukemias; p.p.1-15.
- <sup>3</sup> Qureshi AK, Hall GW. Leukaemias: a review. *Pediatrics and Child Health* 2013 (23)11: 461-466.
- <sup>4</sup> Szczepanski T, Harrison CJ y Van Dongen JJM. Genetic aberrations in paediatric acute leukaemias and implications for management of patients. *Lancet Oncol* 2010;11:880-89.
- <sup>5</sup> Maloney Kelly W. , Giller Roger and Hunger Stephen P. Recent advances in the understanding And Treatment of pediatric leukemias. *Advances in pediatrics* 59 (2012): 329-358.
- <sup>6</sup> Kotecha RS, Gottardo NG, Kees UR and Cole CH. The evolution of clinical trials for infant acute lymphoblastic leukemias. *Blood cancer journal* 2014; 4: 1-13.
- <sup>7</sup> Stock W. La M, Sandford B. What determines outcomes for adolescents and young adult with acute Lymphoblastic Leukemia Treated and cooperative group protocols? A comparison of children's Cancer group and cancer Leukemia Group B studies. *Blood* 2008;112: 1646-54
- <sup>8</sup> Hochberg, Jessica, Khaled Samer, et al. Criteria for and outcomes of allogeneic haematopoietic stem cell transplant in children, adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukaemia in first complete remission. *British Journal of Haematology*, 2013, 161, 27–42.
- <sup>9</sup> Thomas ED, Lochte HL, Lu WC et al. Intravenous infusión of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. *N Eng J Med* 1957; 257:491-6.
- <sup>10</sup> Widen PL, Flournoy N, et al: Antileukemic effect of graft-versus-host disease in human recipients of allogenic-marrow grafts. *N Engl J Med* 1979; 300:1068-1073.
- <sup>11</sup> Widen PL, Sullivan KM, et al: Antileukemic effect of cronic graft-versus-host disease: contribution to improved survival after allogena marrow transplantation. *N Engl J Med* 1981: 1529-1533.
- <sup>12</sup> Bacigalupo A, Ballen K, Rizzo D et al. Defining the intensity of conditioning regimens: working definitions. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15:1628-33.
- <sup>13</sup> Sandmaier BM, Mackinnon S, Childs RW: Reduced Intensity Conditioning for Allogenic Hematopoietic Cell Transplantation: Current Perspectives. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2007;13: 87-97.
- <sup>14</sup> Kollman C, Abella E, et al: Assessment of optimal size and composition of the U.S. National Registry of hematopoietic stem cell donors. *Transplantation* 2004; 78:89-95.
- <sup>15</sup> McLornan DP. Principles of haematopoietic stem cell transplantation. *Therapies* 2013;41:5, pp:302-305
- <sup>16</sup> Barker JN, Krepski TP, et al: Searching for unrelated donor hematopoietic stem cells: availability and speed of umbilical cord blood versus bone marrow. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2002 8:257-260.
- <sup>17</sup> Anasetti C, Beatty PG, et al.: Effect of HLA incompatibility on graft-versus-host disease, relapse, and survival after marrow transplantation for patients with leukemia or lymphoma. *Hum Immunol* 1990; 29:79-91.
- <sup>18</sup> Mayumi H, Umesue M, Nomoto K: Cyclophosphamide-induced immunological tolerance: an overview. *Immunobiology* 1996; 195:129-139.



- 
- <sup>19</sup> Bunin N, Aplenc R, Kamani N, Shaw K, Cnaan A, Simms S. Randomized trial vs total body irradiation containing conditioning regimens for children with acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Blood and Marrow Transplant Consortium study. *Bone Marrow Transplant* 2003;32:543-8.
- <sup>20</sup> Faraci M, Barra S, Cohen A, Lanino E, Grisolia F, Miano M. Et al. Very late nonfatal consequences of fractionated TBI in children undergoing bone marrow transplant. *Int J Radiat Oncology Biology Phys* 2005;63(5): 1568-75.
- <sup>21</sup> Levy J, Tell M, Giller R, Wilkening G, Quinones R, Keating A et al. Late effects of total body irradiation and hematopoietic stem cell transplant in children under 3 years of age. *Pediatr Blood Cancer* 2012:700-4.
- <sup>22</sup> Yeginer M, Roeske J, Radosevich J, Aydogan B. Linear accelerator-based intensity- modulated total marrow irradiation technique for treatment of hematologic malignancies: a dosimetric feasibility study. *Int J Radiat Oncology Biology Phys* 2011;79(4):1256-65.
- <sup>23</sup> Aydogan B, Yeginer M, Kavak G, Fan J y Radosevich J. Total marrow irradiation with RapidArc volumetric arc therapy. *Int J Radiat Oncology Biology Phys* 2011;81(2): 592-9.
- <sup>24</sup> Gruen A, Ebell W, Wlodarczyk W, Neumann O, Kuehl JS et al. Total body irradiation (TBI) using helical tomotherapy in children and Young adults undergoing stem cell transplantation. *Radiation Oncol* 2013;8(1):92.
- <sup>25</sup> Van't Riet A, Mak AC, Moerland MA, et al. A conformation number to quantify the degree of conformity in brachytherapy and external beam irradiation: Application to the prostate. *Int J Radiat Oncology Biology Phys* 1997;37: 731-736.
- <sup>26</sup> Newhauser WD and Durante M. Assessing the risk of the second malignancies after modern radiotherapy. *Nature Reviews Cancer* 2011;11:438-48.
- <sup>27</sup> Bunin N, Aplenc R, Kamani N, Shaw K, Cnaan A, Simms S. Randomized Trial Of Busulfan Vs Total Body Irradiation Containing Conditioning Regimens For Children With Acute Lymphoblastic Leukemia: A Pediatric Blood And Marrow Transplant Consortium Study. *Bone Marrow Transplant* 2003;32 (6).543-8.
- <sup>28</sup> American College Of Radiology (ACR), American Society For Radiation Oncology (ASTRO). ACR-ASTRO Practice Guideline For The Performance Of TBI. Reston (VA): American College Of Radiology (ACR); 2011.P.7
- <sup>29</sup> Springer Andreas, Hammer Josef, et al. Total body irradiation with volumetric modulated arc therapy: Dosimetric data and first clinical experience. *Radiation Oncology* (2016) 11:46. p.p. 2-9.