

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL UNIVERSITARIO
“DR. JOSÉ ELEUTERIO GONZÁLEZ”



**Seguridad y Factibilidad de Radiación Dirigida a Médula Ósea y Tejido
Linfoide como Acondicionamiento en el Trasplante Alogénico Ambulatorio**

POR: DR. MIGUEL ALEJANDRO CAMPOS BOCARDO

COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE SUBESPECIALISTA EN HEMATOLOGÍA

FEBRERO 2024

**Seguridad y Factibilidad de Radiación Dirigida a Médula Ósea y Tejido
Linfoide como Acondicionamiento en el Trasplante Alogénico Ambulatorio**

Aprobación de tesis:



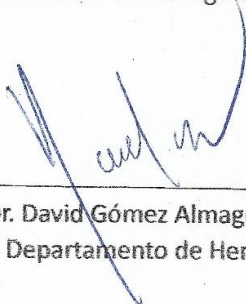
Dr. Andrés Gómez de León
Director de tesis



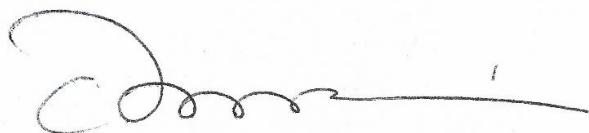
Dr. Josué Abraham Hernández Benítez
Co-director de tesis



Dr. José Carlos Jaime Pérez
Coordinador de enseñanza e investigación en Hematología



Dr. David Gómez Almaguer
Jefe del Departamento de Hematología



Dr. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de estudios de posgrado

AGRADECIMIENTOS

Gracias a mi familia, que con su apoyo y su incondicional amor he podido lograr todas las metas que me he propuesto.

A mis maestros que con su guía han sido el puente para alcanzar este logro.

A mis compañero y amigos, a quienes gracias a su compañía logré culminar este proceso.

A mi director de tesis, el Dr. Andrés Gómez de León, quien siempre fue de inspiración y empuje con todo su conocimiento y entusiasmo.

Al Servicio de Radioncología, específicamente al Dr. Josué Abraham Hernández Benítez, que siempre fue una mano dispuesta para el desarrollo de este estudio.

A las personas que estuvieron presentes y que ahora no están, porque sin ellas nada de esto se pudo haber logrado.

Y finalmente y más importante, a cada uno de los pacientes que fueron el motivo para cada día tratar de ser mejores.

TABLA DE CONTENIDO

1. INTRODUCCIÓN.....	3
2. ANTECEDENTES.....	4
3. OBJETIVOS E HIPÓTESIS.....	9
5. MATERIAL Y MÉTODOS.....	10
6. RESULTADOS	15
7. DISCUSIÓN.....	18
8. TABLAS Y FIGURAS.....	23
9. LISTA DE ABREVIATURAS.....	28
9. BIBLIOGRAFÍA.....	29
10. ANEXO.....	30

Introducción

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es una enfermedad maligna producto de la transformación y proliferación de progenitores linfoides, ésta es más común en pacientes pediátricos y adolescentes, sin embargo, tiene peor pronóstico en adultos, sobre todo después de los 55 años. En pacientes que persisten con enfermedad residual medible (ERM) al término del tratamiento o que presentan recaída durante el tratamiento, el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) alogénico continúa siendo el tratamiento estándar. Actualmente existen algunas otras alternativas de tratamientos dirigidos, tales como el blinatumumab (anti-CD19) y el inotuzumab (anti-CD22); o células T con receptores quiméricos (CAR-T), sin embargo, en nuestro medio, como en otros países de medianos y bajos ingresos el acceso a estos recursos es limitado, por lo que el TCPH continúa siendo la única herramienta de tratamiento en pacientes con LLA en primera remisión o refractarios/recaída.

Como método de acondicionamiento para realizar el trasplante se han utilizado múltiples esquemas, los cuales incluyen o no radioterapia y quimioterapia con inmunosupresión. En la reciente publicación de los resultados de FORUM realizado por Christina Peters y colaboradores¹, se demostró superioridad del esquema con radiación corporal total y etopósido en comparación a quimioterapia sola, en cuanto a supervivencia global, supervivencia libre de eventos y mortalidad relacionada a tratamiento. Sin embargo, está claro que la toxicidad de la radiación corporal total es mayor a

largo plazo, por lo que la radiación total a médula ósea y tejido linfoide surge como una nueva alternativa, con la intención de disminuir toxicidad por radiación y mejorar la respuesta y control de la leucemia.

El objetivo primario de este estudio es evaluar la factibilidad y la seguridad de la radiación total a médula ósea y tejido linfoide como parte del esquema de acondicionamiento para el TCPH en pacientes adolescentes y adultos jóvenes con diagnóstico de LLA en recaída o refractarios a tratamiento. Como objetivo secundario se evaluará la eficacia del TCPH tomando como parámetros de éxito la enfermedad mínima residual a los 100 días del trasplante, la supervivencia libre de eventos, la incidencia de recaída y la supervivencia global.

Antecedentes

Las leucemias agudas son un reto terapéutico. El TCPH surgió como una nueva modalidad de tratamiento en contra de enfermedades previamente letales para el ser humano, esto desde 1950.^{2,4} Desde el inicio del TCPH, la búsqueda de un esquema de acondicionamiento ideal con el fin de aumentar la tasa de éxito y lograr la curación de la leucemia, buscando, además, disminuir los efectos adversos del trasplante como la enfermedad injerto contra huésped (EICH) y la mortalidad relacionada al trasplante (MRT) continúa. La radiación corporal total (RCT) ha jugado un papel muy importante como parte del acondicionamiento del TPCH en LLA, ya que ha sido demostrado que ésta puede erradicar células neoplásicas resistentes a quimioterapia en médula ósea y en sitios denominados “santuarios” como el sistema nervioso central

(SNC) y los testículos, para los que la quimioterapia es relativamente inefectiva; con la ventaja además de que la efectividad de la radioterapia no depende del flujo sanguíneo a algún tejido en específico, la absorción, metabolismo, distribución o aclaramiento como sí los medicamentos. Además, la RCT ofrece la ventaja de prevenir el rechazo del injerto y mejorar el entorno y prendimiento del mismo^{3,5}.

Existen estudios en los cuales se compara resultados entre esquemas de acondicionamiento con sólo quimioterapia contra esquemas que incluyan RCT, el estudio FORUM que se llevó a cabo en 88 centros de 21 países con el objetivo primario de demostrar la no inferioridad de RCT contra quimioterapia. En este estudio conducido por Christina Peters y publicado en 2021, se aleatorizó a dos grupos de pacientes pediátricos a recibir esquema de acondicionamiento para trasplante alogénico, uno de ellos utilizando RCT y etopósido; contra quimioterapia sin RCT, incluida fludarabina y busulfán. Como profilaxis de EICH, los pacientes con donador relacionado únicamente recibieron ciclosporina y los pacientes con donador no relacionado recibieron metotrexato y globulina anti-timocito (ATG). Los resultados de este estudio revelaron que la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de eventos (SLE) fueron significativamente más altas con los esquemas que incluían RCT contra los que no. Así también la mortalidad relacionada al trasplante (MRT) a dos años con RCT fue menor².

Como parte de los esquemas utilizados a lo largo de la historia de TCPH la RCT ha sido una opción ya que ofrece la ventaja de mieloablación e inmunosupresión, pero con las desventajas de la alta toxicidad y el riesgo de neoplasias secundarias a largo plazo. La aparición de nuevas modalidades de radioterapia dirigida a través de sistemas de tomoterapia que permiten la dosificación adecuada para cada tejido específico, disminuyendo así la exposición de tejido sano a la radiación, ha abierto una nueva posibilidad, dando una segunda oportunidad a la radioterapia de formar parte de los esquemas de acondicionamiento para el trasplante. La radiación total a médula ósea y tejido linfoide o TMLI por sus siglas en inglés (Total marrow and lymphoid irradiation) representa una alternativa más dirigida en comparación con la RCT, disminuyendo la exposición a radiación de tejido sano y así los efectos adversos que esto conlleva, pero conservando los beneficios de la misma; esta nueva modalidad de radioterapia ha sido posible gracias al desarrollo de la radioterapia de intensidad modulada guiada por imagen o IMRT por sus siglas en inglés (image-guided intensity-modulated radiotherapy) la cual ha sido estudiada desde el 2005. Los primeros intentos de la TMLI se llevaron a cabo por medio de tomografía computarizada en combinación con un acelerador lineal, en ésta se posiciona al paciente en un colchón y éste se iba desplazando a través del sistema de radioterapia; en los estudios en que se evaluó esta técnica se observó una reducción de 35 a 70% de radiación del tejido normal comparada con la RCT. Posteriormente se utilizaron campos estáticos combinados con un acelerador lineal reduciendo la exposición a tejido sano de 29 a 65% en comparación con la RCT. En 2011 apareció la terapia de arco volumétrico modulado o VMAT por sus siglas en inglés (volumetric modulated

arc therapy), éste, un sistema rotatorio en un acelerador lineal convencional, permitió disminuir la exposición de tejido normal a la radiación, así como disminuir los tiempos de administración de la misma hasta los 13 minutos en comparación con los 50 minutos de la RCT convencional. Con estas nuevas modalidades de radioterapia y los avances en su administración, es posible conservar las ventajas de la radiación en el TCPH alogénico, disminuyendo sus efectos adversos por los cuales había entrado en desuso.³

Objetivo principal

Demostrar que la TMLI como parte del acondicionamiento para el TCPH es factible y seguro para los pacientes con LLA refractaria o en recaída disminuyendo la mortalidad asociada a tratamiento.

Objetivos secundarios

Demostrar que la TMLI disminuye las tasas de falla primaria y secundaria del injerto, así como el desarrollo de enfermedad injerto contra huésped aguda y crónica. Demostrar que con el uso de TMLI se puede lograr la disminución en las tasas de recaída de LLA posterior a TCPH alogénico.

Hipótesis

La TMLI es segura y factible como parte del acondicionamiento para el TCPH alogénico ambulatorio, disminuyendo toxicidades asociadas a radioterapia convencional y mejorando la respuesta de la LLA en recaída o refractaria.

Material y métodos

Se llevará a cabo un ensayo clínico fase 2, evaluando la eficacia y seguridad de la TMLI como acondicionamiento de TCPH alogénico en adolescentes y adultos de entre 16 y 45 años de edad con LLA de nuevo diagnóstico quienes hayan recibido tratamiento de inducción y que cumplan con criterios de alto riesgo, así como aquellos que hayan presentado recaída o refractariedad a tratamiento inicial.

Criterios de inclusión

- Diagnóstico de LLA confirmado por citometría de flujo
- Paciente que entren dentro del grupo clasificado como adolescentes y adultos jóvenes, es decir, entre los 16 y 45 años.
- LLA en recaída o refractaria posterior a tratamiento de primera línea con quimioterapia
- LLA en primera remisión con enfermedad residual o alteraciones genéticas de alto riesgo

- Que cuente con donante alogénico idéntico o haploidéntico por HLA de alta resolución.

Criterios de exclusión

- Pacientes con leucemias agudas de fenotipo mixto
- Pacientes con comorbilidades que los descarten como candidatos a TCPH, es decir, con un índice de comorbilidades de trasplante mayor a 2.⁶
- Mala clase funcional o Karnofsky menor a 70%.
- Ecocardiograma transtorácico con alteración en la función miocárdica por medio de la medición de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) <50%.
- Pacientes que previamente y por otra causa hayan recibido radioterapia.
- Pacientes que rechacen el consentimiento informado

Criterios de eliminación

- Donante con contraindicación para la donación documentada en la evaluación inmediata pretrasplante.

Intervención

Se administrará como parte de este estudio TMLI en dosis de 12 Gy en los días -3 a -1 divididas en 6 fracciones de 2 Gy cada 12 horas por tres días, ésta se administrará por medio de un sistema de tomoterapia por tomografía computarizada. El resto del acondicionamiento y el proceso de trasplante se llevará a cabo de acuerdo a los protocolos establecidos por Servicio.

Seguimiento

Con el fin de valorar la factibilidad, seguridad y eficacia del TCPH alogénico por medio ambulatorio y el cual incluya como parte de su esquema de acondicionamiento TMLI, una vez realizada la infusión celular de CD34, el paciente permanecerá bajo vigilancia durante un tiempo aproximado de 60 minutos para valorar posibles reacciones a la infusión, posteriormente será egresado y se valorará en consulta externa cada 24 horas durante las primeras 72 horas posterior a la infusión, luego cada 48 horas hasta documentar prendimiento del injerto o ser necesaria la hospitalización, una vez evidenciado el prendimiento se valorará en el día +60 y +100 posterior a la infusión. El seguimiento después de este día será llevado a cabo a criterio de médico tratante y será individualizado a cada caso. La documentación del prendimiento se hará por medio de biometría hemática seriada valorando la cuenta leucocitaria y plaquetaria. ⁷

Desenlaces

El desenlace primario de este estudio será comprobar la seguridad y eficacia del TCPH alogénico ambulatorio en pacientes con LLA cuyo esquema de acondicionamiento incluya TMLI. La seguridad se determinará de acuerdo a la MRT antes del día +30 y +60 y la incidencia de eventos adversos del Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos CTCAE Versión 5.0. La eficacia será analizada al día +60 por medio de aspirado de médula ósea (AMO) y ERM por citometría de flujo. Los desenlaces secundarios serán la SLE, supervivencia libre de recaída (SLR), supervivencia global (SG), y la incidencia y gravedad de EICH.

Sitio y Período de Recultamiento

Se reclutará en un período de dos años desde abril de 2023 a enero de 2024 a pacientes que acudan a consulta externa de hematología del Servicio de Hematología o en la sala de Medicina Interna de la Facultad de Medicina y Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” de la Universidad Autónoma de Nuevo León.

Consideraciones Éticas

Con previo consentimiento informado de pacientes adultos y en el caso de menores de edad consentimiento informado dirigido a padre y asentimiento informado para menores de 18 años, en estos se informará ampliamente en

que consiste la utilización de radioterapia dirigida e médula ósea y tejido linfóide, los riesgos y los beneficios de la misma, así como la alternativa convencional en caso de rechazar dicho consentimiento, todo esto de acuerdo a los principios de la declaración de Helsinki, bajo sometimiento y autorización del Comité de ética de nuestra institución.

Se atenderán los principios de no maleficencia, beneficencia, justicia y autonomía en todo momento.

La información de los participantes será protegida mediante el seguimiento de los protocolos de confidencialidad de nuestra institución y de la Ley general de protección de datos personales: no se identificará a los pacientes en ningún documento con su nombre o registro, se omitirán datos de identificación del paciente en la base de datos creada en el protocolo y no se distribuirá la información por medios personales con datos de los pacientes.

Cálculo del tamaño de la muestra

Estudio poblacional, prospectivo, no aleatorizado que se llevará a cabo a partir de abril de 2023 hasta enero de 2024, con un muestreo no probabilístico basado en casos consecutivos, que de acuerdo a la base de datos de nuestra institución y a sus registros incluye a siete pacientes anuales como cifra estimada para la muestra.

Análisis Estadístico

Se utilizará estadística descriptiva para reportar las variables basales de los pacientes. Se hará comparación contra grupo histórico de este centro, con pruebas de hipótesis a través de estadística deductiva utilizando la prueba de “t” de Student para variables cuantitativas de distribución normal, y la prueba de U de Mann-Whitney para variables no paramétricas. La prueba de Chi-cuadrada se realizará para comparar variables categóricas. Además, se realizará el análisis de supervivencia por el método de Kaplan-Meier.

Resultados

Descripción general

Se incluyeron 14 pacientes tratados en el área de trasplantes del servicio de Hematología, los cuales recibieron un TCPH alogénico entre Enero 2023 y Enero 2024. Del total, 6 pacientes recibieron un TCPH con TMLI como radioterapia de acondicionamiento, mientras que los 8 restantes recibieron TBI como parte del acondicionamiento. La descripción de las variables presentadas por los pacientes previo al trasplante se ilustra en la Tabla 1. El diagnóstico en todos los casos fue de leucemia linfoblástica aguda tipo B (LLA-B), sin presentarse pacientes con LLA tipo T. La proporción de varones en los grupos de estudio no fue distinta entre la TBI (87.5%) frente a TMLI (50%) ($p= 0.12$). La mediana de edad al diagnóstico fue de 23 años en el grupo de TBI (IQR, 15.2-26.5), mientras que en el grupo de TMLI también fue similar (23.5 años, IQR 17.5-35) ($p= 0.57$). Ningún paciente padecía comorbilidades (hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemias, o alguna otra). En

consecuencia, el HCT-CI fue de 0 puntos en todos los casos, e igualmente el ECOG fue de 100. Todos los pacientes se catalogaron como alto riesgo (ya fuera por enfermedad refractaria, recaída, o enfermedad medible residual [ERM] detectada). El estado citogenético basal de los sujetos de estudio no fue medido, sólo en 2 pacientes pertenecientes al grupo de TBI, sin alteraciones citogenéticas reportadas. El involucro a sistema nervioso central (SNC) estaba presente al diagnóstico en 28.6% de los pacientes, siendo 25% en el grupo de TBI y 33% en el grupo de TMLI ($p= 0.73$). Además de la infiltración a este nivel, ningún paciente tuvo involucro extramedular en otro sitio.

Evaluación pre-TCPH

De los 14 TCPH alogénicos realizados, en la mayoría se encontró un donador haploidéntico, siendo en general el 85.7% (12/14) de todos los casos; en el grupo tratado con TMLI, el 100% tuvieron un donador haploidéntico, mientras que el 75% de los sujetos del grupo de TBI (6/8) contaron con ésta modalidad ($p= 0.18$). Ningún paciente tenía anticuerpos específicos contra donador (DSA) detectables en suero.

Información del trasplante y evaluación post-TCPH

Todos los pacientes en protocolo de trasplantes incluidos y mencionados previamente procedieron con el TCPH propuesto. La fecha de infusión de los progenitores hematopoyéticos en el grupo completo fue entre 27/01/23 y 27/01/24, mientras que para el grupo de TBI fue entre 27/01/23 y 28/12/23, y para TMLI fue entre 15/09/23 y 27/01/24.

El análisis de sobrevida global al día 100 fue inferior en el grupo de TMLI (50%), sin embargo, no tuvo diferencia significativa respecto al grupo de TBI (100%) en las curvas de supervivencia (log rank, $p= 0.061$), Figura 1.

En relación con el EICH (enfermedad injerto contra huésped) agudo, los pacientes tratados con TMLI tuvieron una sobrevida libre de EICH superior respecto el grupo de TBI en el análisis del día 30 (TMLI 100%, TBI 75%), 60 (TMLI 83%, TBI 50%), y 100 (TMLI 78%, TBI 50%), sin embargo, en ninguno de estos puntos de corte hubo diferencia significativa entre ambos grupos (log rank, $p= 0.20$ al día 30, $p= 0.20$ al día 60, y $p= 0.29$ al día 100), Figuras 2 a 4. Por otro lado, no se identificó ningún caso de EICH crónico en el seguimiento de los pacientes.

La tasa de falla primaria fue baja, presentándose sólo un caso de todo el grupo (7.1%): al analizar por tipo de radioterapia (RT), 16.7% de los sujetos que recibieron TMLI sufrieron esta complicación (1/6), mientras que ningún paciente con TBI la presentó, esta diferencia entre grupos no fue estadísticamente significativa ($p= 0.23$). No se presentó ninguna instancia de falla secundaria durante el periodo de estudio.

Resulta importante el análisis de desenlaces compuestos para evaluar complicaciones de naturaleza variada (EICH, falla primaria, recaída y muerte), que se definió en nuestro estudio a manera de “sobrevida libre de evento o EICH $\geq G2$ ”. El análisis del día 30 favoreció la sobrevida del grupo de TBI (75%) vs TMLI (67%), sin tener diferencia estadísticamente significativa (log rank, $p= 0.72$), Figura 5, mientras que al día 60 se observó lo opuesto, con una sobrevida de 57% en los pacientes con TMLI y 38% en TBI, nuevamente sin verse una

diferencia significativa (log rank, $p= 0.56$), Figura 6. Finalmente, en nuestro grupo de pacientes no se observó caso alguno de recaída de la enfermedad.

Discusión

En el tratamiento de la LLA refractaria o en recaída, el TCPH pudiera ser la única opción curativa en un país de recursos limitados y escaso acceso a nuevas moléculas como lo es México. Actualmente existen nuevos tratamientos para los pacientes con esta patología, algunos de ellos son los anticuerpos biespecíficos como el blinatumomab (anti-CD19), utilizado principalmente como terapia puente al trasplante. Sin embargo, el costo elevado dificulta el acceso a éstos. En consecuencia, ante esta encrucijada terapéutica en la que el lapso posterior a la remisión puede ser escaso, el TCPH suele ser la mejor opción en países de bajos y medianos ingresos como el nuestro.

El progreso en el proceso del TCPH, incluyendo el acondicionamiento con quimioradioterapia, han permitido mejorar desenlaces como SG y SLR. A pesar de lo anterior, las complicaciones asociadas tanto al TCPH como a la potencial progresión de la enfermedad a pesar de éste continúan planteando importantes retos para los clínicos y pacientes. La literatura indica que la radioterapia asociada a quimioterapia, aunado a farmacoterapia inmunosupresora, constituye una combinación imprescindible en el acondicionamiento previo al TCPH, sobre todo en casos de trasplante haploidéntico.

Empero, las complicaciones a corto y largo plazo de esta opción terapéutica, como son neoplasias secundarias, toxicidad directa, entre otras, implica en

muchos casos la necesidad de reducir las dosis originalmente planeadas, o inclusive diferir/suspender el trasplante por completo, lo que sacrifica sus beneficios en búsqueda del control de la enfermedad y la prevención de falla primaria y secundaria, así como la prevención del EICH agudo y crónico. Por lo anterior, se han planteado estrategias alternativas de radioterapia de acondicionamiento en los últimos años, con el objetivo de mantener sus beneficios y a su vez reducir al máximo los efectos adversos asociados a ésta.

En este estudio se empleó la modalidad de TMLI. El objetivo primordial consistió en demostrar su seguridad y factibilidad como parte del esquema de acondicionamiento en el TCPH alogénico en pacientes con leucemia LLA refractaria o en recaída.

Se incluyó un total de 6 pacientes de forma prospectiva, los cuales recibieron TMLI, cuyas edades rondaron entre 16 y 45 años. Este grupo fue comparado contra una cohorte histórica de 8 pacientes de nuestro centro con LLA que recibieron TBI como RT de acondicionamiento durante el año previo. Ambos grupos tenían características basales similares: no se evidenció diferencia significativa en variables como la edad, distribución de sexo, cuenta leucocitaria, paraclínicos como creatinina y LDH (deshidrogenasa láctica), porcentaje de blastos por citometría de flujo, involucro al SNC, tasa de BCR/ABL positivo, cantidad de líneas de tratamiento y tasa de ERM detectable. Lo anterior garantiza una comparación equilibrada y no sesgada de las mediciones subsecuentes, al menos desde el punto de vista de la distribución entre ambos grupos.

Con relación al objetivo primario, eso es, la disminución de la MRT, no se observó diferencia significativa de este desenlace entre los dos grupos de estudio: 16.7% en TMLI vs 0% en TBI, $p= 0.23$. De manera secundaria, la sobrevida global, sin considerar si fue causada por progresión de la enfermedad o fue relacionada a tratamiento, también favoreció a los pacientes con TBI, mostrando una sobrevida global al día 100 superior a la TMLI, sin embargo, nuevamente sin mostrar significancia estadística ($p= 0.06$). Si bien los dos desenlaces previos favorecen a la TBI en cuestión de su seguridad, no fue significativamente superior a la TMLI, por lo que estudios superiores con mayor seguimiento y número de pacientes deberán ser efectuados para confirmar o descartar el potencial de la TMLI como alternativa segura y eficaz frente al estándar de RT de acondicionamiento como lo es la TBI.

Para los objetivos secundarios, si bien nuestros resultados no favorecen significativamente el uso de la TMLI, en la mayoría de los desenlaces estudiados se observa una superioridad de ésta. Como instancia de lo anterior tenemos que la sobrevida libre de EICH agudo en los días 30, 60 y 100 posteriores al TCPH fue superior en el grupo de TMLI en relación a la TBI, sin embargo sin llegar a mostrar significancia estadística. Asimismo, un desenlace compuesto de interés estudiado consistió en la mezcla de EICH y evento (ya fuera falla primaria, recaída o muerte): esta medición se realizó solamente en los días 30 y 60 tras el trasplante y mostró inferioridad del grupo de TMLI en el día 30 pero superioridad de este al día 60, careciendo ambos análisis de diferencia significativa estadísticamente. Finalmente, la TMLI también mostró una mayor tasa de falla primaria, sin ser significativamente distinta a la TBI; por otro lado no se vio ningún caso de falla secundaria. La mayoría de estos

desenlaces secundarios plantean a lo mucho una tendencia benéfica del uso de TMLI como terapia de acondicionamiento previo al TCPH, sobre todo en el caso del EICH agudo, sin embargo, el reducido número de casos analizados y el corto lapso en los cuales fueron estudiados podría enmascarar un efecto aún más prometedor de esta modalidad de RT.

Es importante aclarar que los pacientes con infiltración a SNC recibieron 6 sesiones adicionales de RT craneoespinal (de 2 Gy cada una). También vale la pena destacar que todos los esquemas de acondicionamientos se llevaron a cabo de manera ambulatoria lo cual es una práctica que distingue a nuestro centro de la mayoría de las clínicas y hospitales del país que ofrecen tratamiento con TCPH.

Con base en lo anteriormente expuesto, es posible concluir que la TMLI como parte del acondicionamiento en el TCPH en pacientes con LLA refractaria o recaída resulta factible y segura al enfrentarla al estándar de tratamiento, encontrando una diferencia no significativa de la TRM entre ambos subgrupos: 16.7% en TMLI vs 0% en TBI, $p= 0.23$. Cabe mencionar que este efecto podría ver un beneficio aún mayor de la TMLI si se analiza la evolución clínica de los pacientes a largo plazo, puesto que el seguimiento en este grupo fue de tan solo 20 a 145 días.

Asimismo, podemos concluir que la TMLI demuestra buen control de la enfermedad mediante el llamado efecto injerto contra tumor, lo cual se demuestra en la ausencia de recaída clínica franca o EMRE detectable en este grupo, al igual que los pacientes con TBI que constituyen el estándar de tratamiento. La TMLI también muestra adecuada acción protectora de

desenlaces ajenos a la enfermedad misma, como prevención de falla primaria y secundaria, y sobre todo de la presentación de EICH agudo. Por lo anterior, la TMLI indica ser una terapia segura y efectiva, específicamente en el medio ambulatorio de nuestros pacientes. La naturaleza ambulatoria del proceso de trasplante en nuestro proceso nace de la enorme complejidad de hospitalizar a todos los candidatos a TCPH, debido a los enormes costos para el paciente y el sistema de salud mexicano, la limitación logística de capacidad de camas del hospital, y no menos importante, tratando de minimizar riesgos asociados a la hospitalización como infecciones nosocomiales. Por lo tanto, la TMLI es seguramente una opción eficaz y con un perfil de seguridad similar a la TBI en el tratamiento de las leucemias agudas refractarias o en recaída mediante TCPH, y al encontrarse a nuestro alcance debemos estirar nuestro entendimiento actual de esta modalidad terapéutica con el fin de mejorar el pronóstico de vida y función de este grupo de pacientes.

Tablas y figuras

TABLA 1. CARACTERIZACIÓN DE PACIENTES PREVIO AL TRASPLANTE

VARIABLE	TBI	TMLI	Total	<i>p</i>
TOTAL PACIENTES	8	6	14	NA
SEXO MASCULINO	7/8 (87.5%)	3/6 (50%)	10/14 (71.4%)	<i>p</i> = 0.12
SEXO FEMENINO	1/8 (12.5%)	3/6 (50%)	4/14 (28.6%)	-
EDAD (IQR)	23 (16.2-26.5)	23.5 (17.5-35)	23 (16.7-27.5)	<i>p</i> = 0.57
WBC (X10³/MCL) AL DIAGNÓSTICO (IQR)	140 (47-251)	68.2 (47.8-112.5)	72.4 (47-140)	<i>p</i> = 0.42
CREATININA (IQR)	1.5 (1.1-1.5)	0.6 (0.5-0.8)	0.8 (0.6-3.8)	<i>p</i> = 0.20
LACTATO DESHIDROGENASA (IU/L) (IQR)	581 (447-1242)	944 (400-1488)	581 (389-1580)	<i>p</i> = 1
% BLASTOS AL DIAGNÓSTICO (IQR)	88 (69.2-93.7)	85.1 (36.8-90.5)	86 (69.2-92.5)	<i>p</i> = 0.47
INVOLUCRO SNC	2/8 (25%)	2/6 (33.3%)	4/14 (28.6%)	<i>p</i> = 0.73
BCR/ABL (+)	3 (37.5%)	1 (16.7%)	4/14 (28.6%)	<i>p</i> = 0.39
LÍNEAS DE TRATAMIENTO (RANGO)	2 (2-5)	2 (2-5)	2 (2-5)	<i>p</i> = 1
EMRE (+) PRE-TMO	3 (37.5%)	1 (16.7%)	4/14 (28.6%)	<i>p</i> = 0.39

TABLA 2. CARACTERIZACIÓN DE PACIENTES POSTERIOR AL TRASPLANTE

VARIABLE	TBI	TMLI	Total	<i>p</i>
TOTAL PACIENTES	8	6	14	NA
TRASPLANTE HAPLOIDÉNTICO	6 (75%)	6 (100%)	12 (85.7%)	<i>p</i> = 0.18
CD34 X10⁶/KG INFUNDIDAS	10 (8.5-10.8)	7.5 (6.3-10)	10 (7.1-10.1)	<i>p</i> = 0.059
DOSIS CYPT (MG/KG X 2 DÍAS)	40 (40-50)	40	40 (40-45)	<i>p</i> = 0.44
DÍAS A PRENDIMIENTO	14 (11.5-14.7)	14 (13-15.5)	14 (13-14.5)	<i>p</i> = 0.83
QUIMERISMO DÍA 30	100% (8/8)	100% (5/6)	100% (13/14)	<i>p</i> = 1
EMRE (-) DIA 30	0% (8/8)	0% (5/6)	0% (13/14)	<i>p</i> = 1
FALLA PRIMARIA	0/8 (0%)	1/6 (16.7%)	1/14 (7.1%)	<i>p</i> = 0.23
FALLA SECUNDARIA	0/8 (0%)	0/6 (0%)	0/14 (0%)	<i>p</i> = 1
EICH AGUDO	5/8 (62.5%)	2/6 (33.3%)	7/14 (50%)	<i>p</i> = 0.28
EICHA GRADO ≥2	4/5 (80%)	1/2 (50%)	5/7 (71.4%)	<i>p</i> = 0.42

NÁUSEA (IQR)	1 (0.2-2)	0.5 (0-1.2)	1 (0-2)	p= 0.34
VÓMITO (IQR)	0 (0-0.7)	0 (0-1.2)	0 (0-1)	p= 0.75
DIARREA (IQR)	2.5 (0.2-3)	0.5 (0-1.2)	1 (0-3)	p= 0.10
MUCOSITIS (IQR)	0	0.5 (0-2.2)	0 (0-0.2)	p= 0.14
FIEBRE (IQR)	2.5 (0.2-3)	1 (1-2.5)	1.5 (1-3)	p= 0.75
NEUTROPENIA FEBRIL	7 (87.5%)	4 (66.7%)	11 (78.6%)	p= 0.34
HOSPITALIZACIÓN	6 (75%)	3 (50%)	9 (64.3%)	p= 0.33
REACTIVIDAD A CMV	1 (12.5%)	0	1 (7.1%)	p= 0.36
CISTITIS	1 (12.5%)	0	1 (7.1%)	p= 0.36

Figura 1.

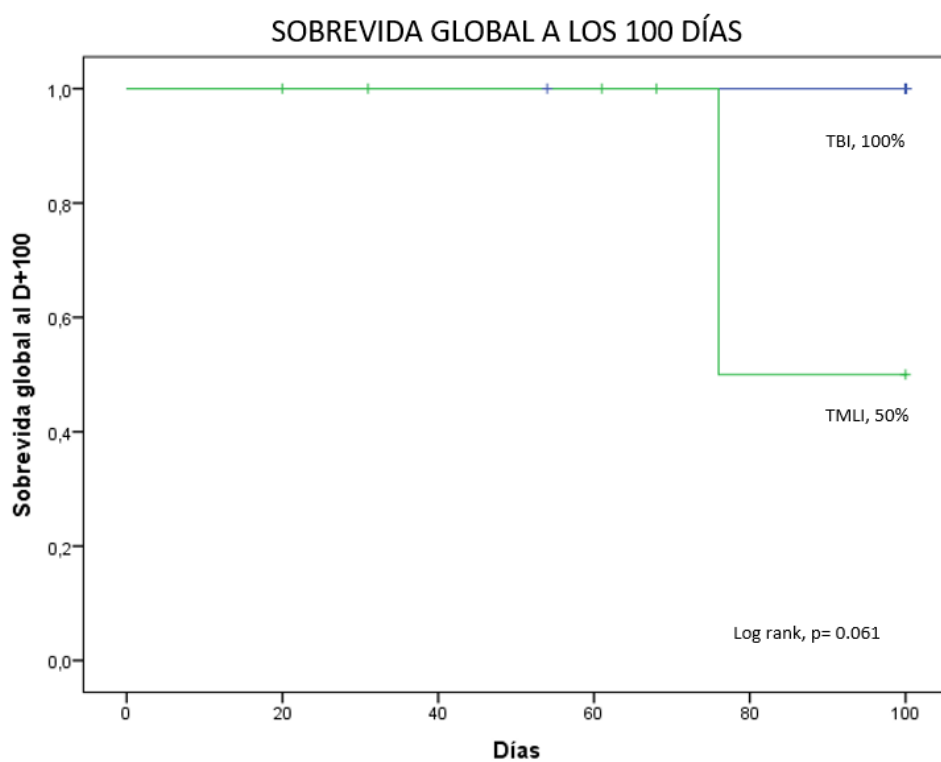


Figura 2.

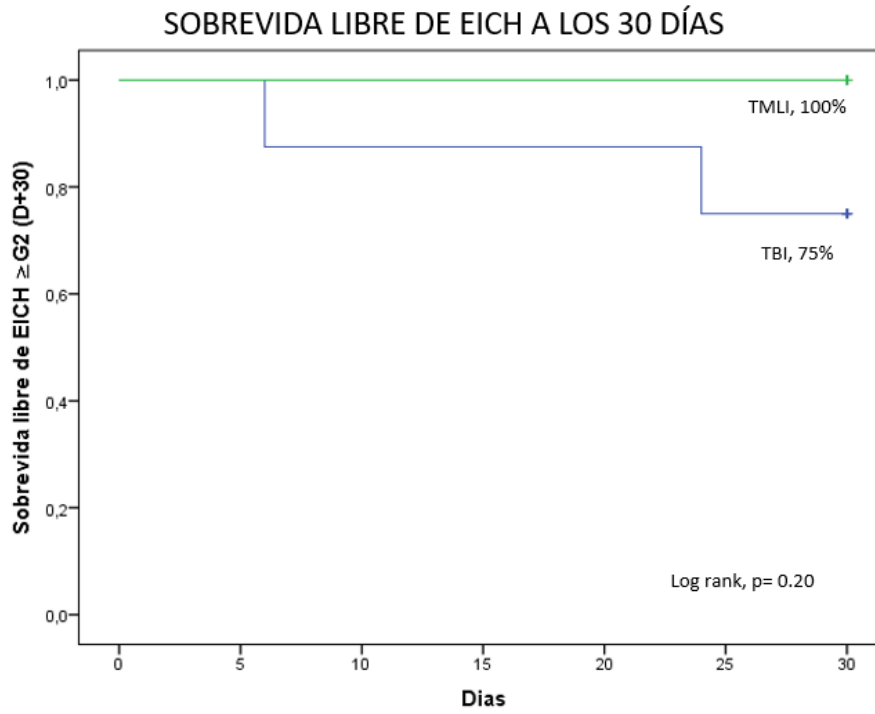


Figura 3.

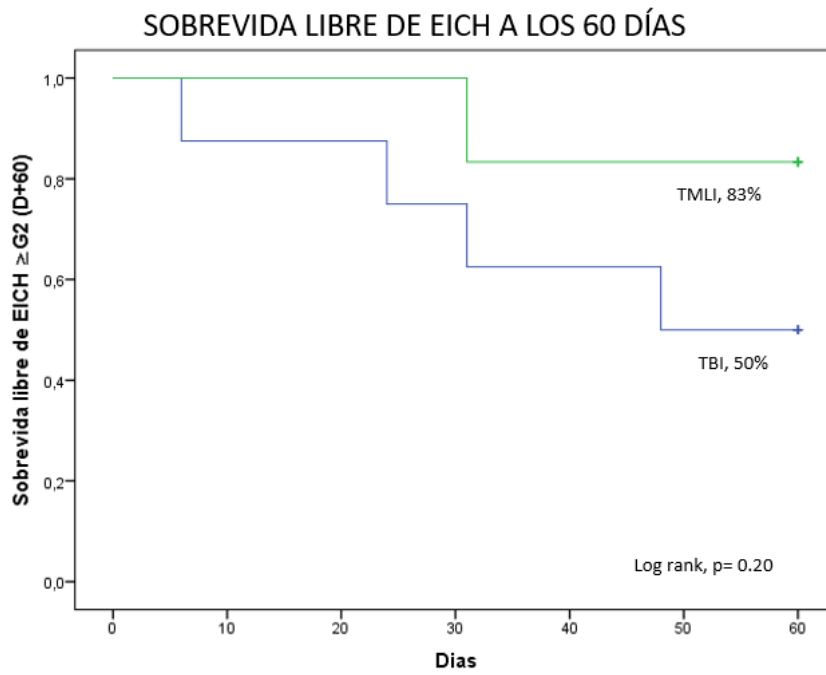


Figura 4.

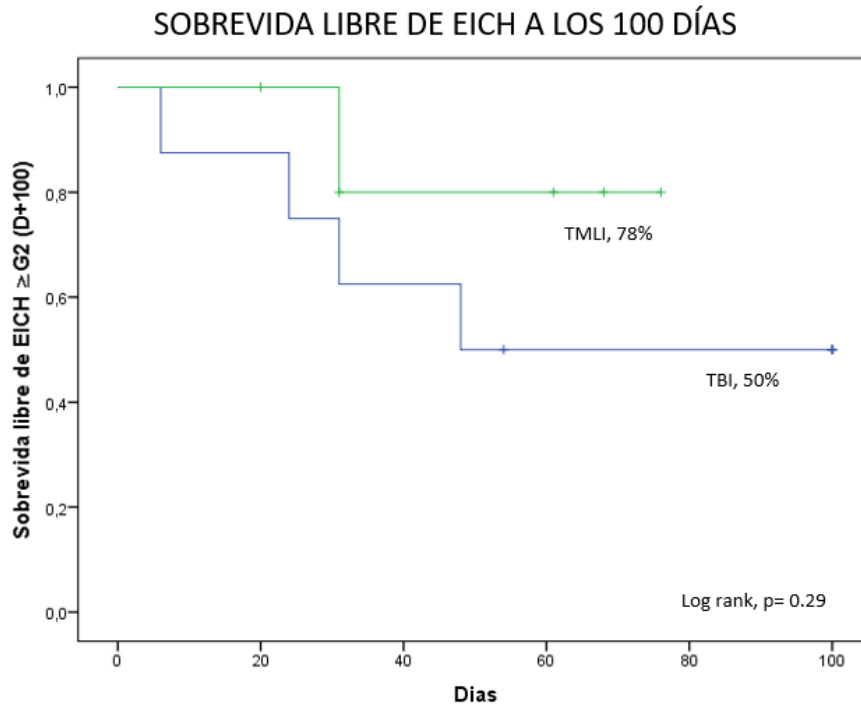


Figura 5.

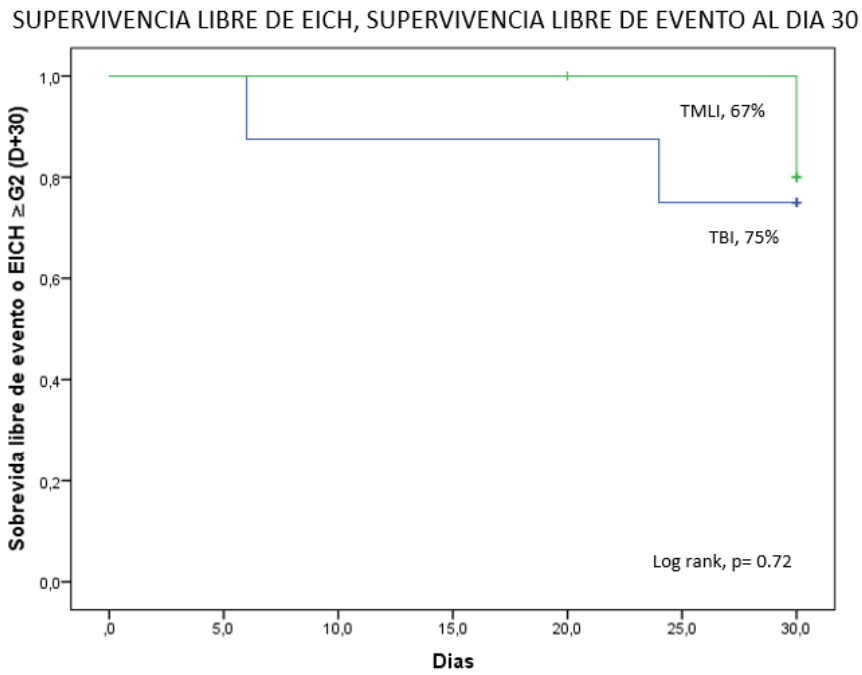


Figura 6.

SUPERVIVENCIA LIBRE DE EICH, SUPERVIVENCIA LIBRE DE EVENTO AL DIA 60

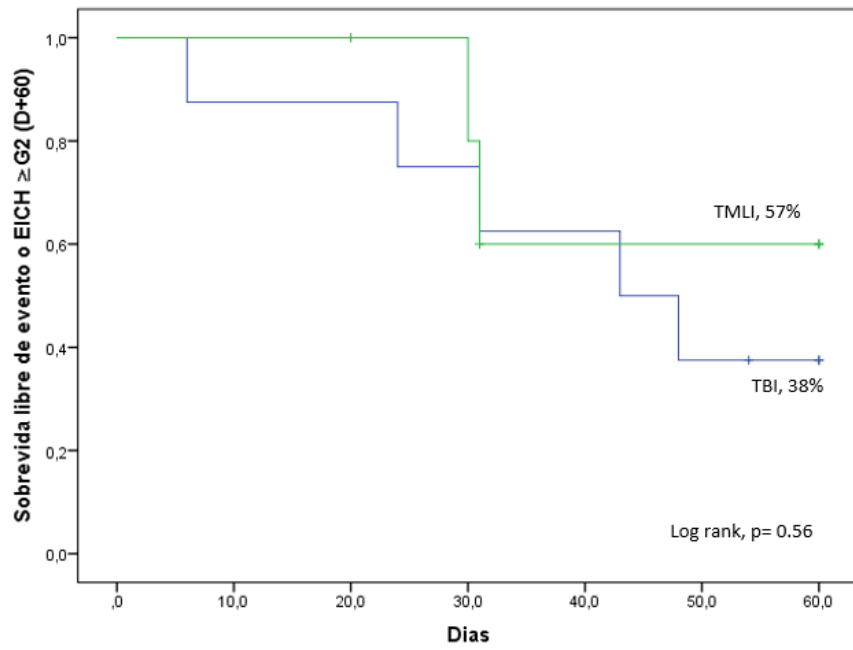
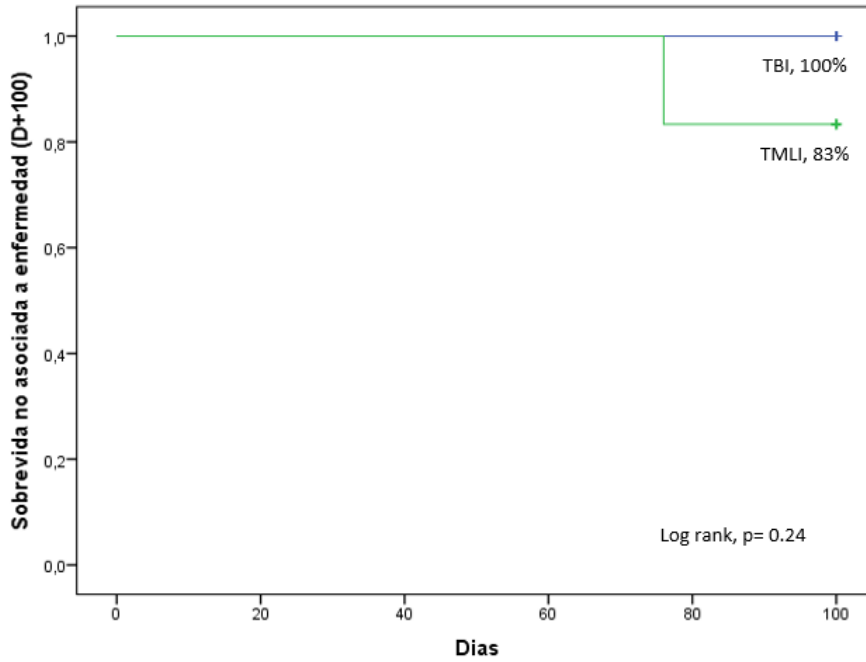


Figura 7.

SUPERVIVENCIA SIN MUERTE POR TRATAMIENTO AL DIA 100



LISTA DE ABREVIATURAS

LLA: Leucemia linfoblástica aguda

TCPH: trasplante de células progenitoras hematopoyéticas

ERM: Enfermedad residual medible

CAR-T: células T con receptores quiméricos

EICH: Enfermedad injerto contra huésped

MRT: Mortalidad relacionada a trasplante

TBI: Radiación corporal total (total body irradiation)

SNC: Sistema nervioso central

ATG: Globulina anti-timocito

SG: supervivencia global

SLE: Supervivencia libre de eventos

TMLI: radiación dirigida a médula ósea y tejido linfoide

VMAT: terapia de arco volumétrico modulado (volumetric modulated arc therapy)

AMO: aspirado médula ósea

SLR: supervivencia libre de recaída

DSA: anticuerpos donador específico

BIBLIOGRAFÍA

1. Christina Peters MD. Total Body Irradiation or Chemotherapy Conditioning in Childhood ALL: A Multinational, Randomized, Noninferiority Phase III Study. *J Clin Oncol*. 2021 Feb 1;39(4):295-307. doi: 10.1200/JCO.20.02529
2. Gocheva L. Total body irradiation prior to bone marrow transplantation; some aspects of fifty year experience. *J BUON*. 2004 Apr-Jun;9(2):147-60. PMID: 17415807.
3. Jeffrey Y C Wong . Total marrow and total lymphoid irradiation in bone marrow transplantation for acute leukaemia. *Lancet Oncol*. 2020 Oct;21(10):e477-e487.
4. Vriesendorp HM. Radiobiological speculations on therapeutic total body irradiation. *Crit Rev Oncol Hematol*. 1990;10(3):211-24. doi: 10.1016/1040-8428(90)90032-n. Erratum in: *Crit Rev Oncol Hematol* 1992 Jul;13(1):91. PMID: 2257085.
5. Jung J, Lee H, Suh YG, Eom HS, Lee E. Current Use of Total Body Irradiation in Haploidentical Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *J Korean Med Sci*. 2021 Mar 1;36(8):e55. doi: 10.3346/jkms.2021.36.e55. PMID: 33650334; PMCID: PMC7921367.
6. Berro M, Arbelbide JA, Rivas MM, Basquiera AL, Ferini G, Vitriu A, Foncuberta C, Fernandez Escobar N, Requejo A, Milovic V, Yantorno S, Szelagoswki M, Martinez Rolon J, Bentolila G, Garcia JJ, Garcia P, Caeiro G, Castro M, Jaimovich G, Palmer S, Trucco JI, Bet LA, Shaw BE, Kusminsky GD. Hematopoietic Cell Transplantation-Specific Comorbidity Index Predicts Morbidity and Mortality in Autologous Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017 Oct;23(10):1646-1650. doi: 10.1016/j.bbmt.2017.06.014. Epub 2017 Jun 29. PMID: 28669923.
7. Colunga-Pedraza PR, Gómez-De León A, Rodríguez-Roque CS, Morcos-Sandino M, Colunga-Pedraza JE, Cantú-Rodríguez OG, Gutiérrez-Aguirre CH, Gómez-Almaguer D. Outpatient Haploidentical Stem Cell Transplantation Using Post-Transplant Cyclophosphamide Is Safe and Feasible. *Transplant Cell Ther*. 2021 Mar;27(3):259.e1-259.e6. doi: 10.1016/j.jtct.2020.12.006. Epub 2020 Dec 16. PMID: 33781529.

ANEXO

Listado de variables

Variable	Etiqueta	Unidad	Tipo	Definición
Variables del paciente				
Número de paciente	NUM_PX	1-14	Continua	Número de paciente incluido
Expediente	EXPEDIENTE	#####-#	Nominal	Número de expediente
Fecha de diagnóstico	FECHA_DX	dd-mm-aaaa	Fecha	Fecha de diagnóstico
Edad	EDAD	años	continua	Edad del paciente
Peso	PESO	Kg	Continua	Peso del paciente
Talla	TALLA	cm	continua	Talla del paciente
IMC	IMC	Kg/m ²	continua	IMC del paciente
SCT	SCT	M ²	continua	SCT del paciente
Género	GENERO	Hombre o mujer	Nominal	Género del paciente
ECOG	ECOG	0-4	ordinal	Clase funcional 0-4
Diabetes Mellitus	DM	0,1	nominal	0=No, 1=Sí
Hipertensión arterial	HTA	0,1	nominal	0=No, 1=Sí
Quimioterapia previa	QT_PREVIA	0,1	nominal	0=No, 1=Sí
Variables de la enfermedad				
Hemoglobina	HB	Gr/dl	continua	BH al diagnóstico
VCM	VCM	fl	continua	BH al diagnóstico
HCM	HCM	pg	continua	BH al diagnóstico
Leucocitos totales	LEU	k/ul	continua	BH al diagnóstico
Neutrófilos absolutos	NEU	K/ul	continua	BH al diagnóstico
Linfocitos absolutos	LIN	K/ul	continua	BH al diagnóstico

Monocitos absolutos	MONOS	K/ul	continua	BH al diagnóstico
Plaquetas	PLAQ	K/ul	continua	BH al diagnóstico
Glucosa sérica	GLU	Mg/dl	continua	Glucosa sérica
Creatinina	CREA	Mg/dl	continua	Creatinina
Ácido úrico	AC_UR	Mg/dl	continua	Ácido úrico
albúmina	ALB	Mg/dl	continua	Albumina
Bilirrubina total	BT	Mg/dl	Continua	Bilirrubina total
Bilirrubina indirecta	BI	Mg/dl	continua	Bilirrubina indirecta
Deshidrogenasa láctica	DHL	U/L	continua	Deshidrogenasa láctica
Porcentaje de blastos por citometría al diagnóstico	BLASTOS_DX	%	continua	Porcentaje de blastos por citometría al diagnóstico
Porcentaje de blastos por citometría post consolidación	BLASTOS_CONSO	%	continua	Porcentaje de blastos por citometría post consolidación
Infiltración SNC	INF_SNC	1-3	ordinal	CNS 1-3
Recaída	RECAÍDA	0,1	nominal	0=no, 1=sí
Refractaria	REFRACTARÍA	0,1	nominal	0=no, 1=sí
Líneas de tratamiento	LIN_TX	1,2,3...	ordinal	Líneas de tratamiento
Lisis tumoral	LISIS_TUMORAL	0,1	nominal	0=no, 1=sí
Fiebre y neutropenia	FYN	0,1	nominal	0=no, 1=sí
Infección activa	INFECCIÓN	0,1	nominal	0=no, 1=sí
Hospitalización	HOSPI	0,1	nominal	0=no, 1=sí
Grado de Trombocitopenia	TROMBOCITOPENIA_GRADO	0-5	ordinal	0-5

Grado de Neutropenia	NEUTROPENIA_GRADO	0-5	ordinal	0-5
Grado de anemia	ANEMIA_GRADO	0-5	ordinal	0-5
Otros efectos adversos	EFFECTOS_ADVERSOS	Ej. Diarrea, mucositis, náusea, vómito	cadena	¿Qué efecto adverso presentó?
Transfusión de paquetes globulares	TRAN_PG	0,1	nominal	0=no, 1=sí
Transfusión de plaquetas	TRAN_PLAQ	0,1	nominal	0=no, 1=sí
Variables de tratamiento				
Tipo de donador	DONADOR	0,1	nominal	0=idéntico, 1=haploidéntico
Cantidad de Células CD34 infundidas	CEL_INF	K/ul	continua	# células CD34 infundidas
Fecha de infusión	FECHA_INFUSIÓN	dd-mm-aaaa	fecha	Fecha de infusión de CD34
Variables de respuesta				
Prendimiento	PRENDIMIENTO	# días	continúa	Días posterior a infusión de prendimiento
Quimerismo	QUIMERISMO	%	Continua	Porcentaje de quimerismo
EMR día +30	EMR_30	%	continua	EMR al día +30
EMR día +100	EMR_100	%	continua	EMR al día +100
Falla primaria	FALLA_PRIMARIA	0,1	nominal	0=no, 1=sí
Falla secundaria	FALLA_SECUNDARIA	0,1	nominal	0=no, 1=sí
EICH agudo	EICH_A	0,1	nominal	0=no, 1=sí
Grado de EICH Agudo	GRADO_EICH_A	0-4	ordinal	0-4

EICH crónico	EICH_C	0,1	nominal	0=no, 1=sí
Grado de EICH crónico	GRADO_EICH_C	0-4	ordinal	0-4
Recaída posterior a TCPH	RECAÍDA_TCPH	0,1	nominal	0=no, 1=sí
Estado actual	ESTADO	0,1	nominal	0=vivo, 1=finado
complicaciones	COMPLICACIÓN	0,1	nominal	0=no, 1=sí
Tipo de complicación	COMPLICACIÓN_TIPO	Ej. FYN, infección, mucositis, etc.	cadena	¿qué tipo de complicación se presentó?
Fecha de último seguimiento	FECHA_FINAL	dd-mm-aaaa	fecha	Fecha de último contacto

Abreviaciones: IMC: índice de masa corporal, SCT: superficie corporal total, ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*, VCM: volumen corpuscular medio, HCM: hemoglobina corpuscular media, SNC: sistema nervioso central, EMR: enfermedad mínima residual, EICH: enfermedad injerto contra huésped.