

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
FACULTAD DE MEDICINA



**“ANÁLISIS DOSIMÉTRICO Y COMPLICACIONES
ASOCIADAS A RADIOTERAPIA CORPORAL TOTAL CON
VMAT PARA ACONDICIONAMIENTO PRE TRASPLANTE
ALOGÉNICO DE CÉLULAS HEMATOPOYÉTICAS EN
PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA”**

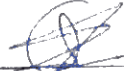
POR

DR. LUIS FERNANDO GARCÍA GONZÁLEZ

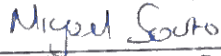
**COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN RADIO ONCOLOGÍA**

NOVIEMBRE 2024

"Análisis dosimétrico y complicaciones asociadas a radioterapia corporal total con VMAT para acondicionamiento pre trasplante alogénico de células hematopoyéticas en pacientes con leucemia aguda"



Luis Fernando García González
Alumno tesisista



Dr. Miguel Ángel Souto del Bosque
Director de tesis



Dra. Cindy Sharon Ortiz Arce
Asesora de tesis



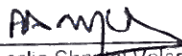
Dra. Dolores Catalina Cortes Flores
Asesora de tesis



M en C. Gabriel Ivan Hinojosa Garza
Asesor de tesis



Dr. Manuel Fidencio Guerrero Garza
Director de Educación e Investigación en Salud



Dra. Leslie Shantal Velarde Borjas
Jefa de División de Educación on salud



Dra. Cindy Sharon Ortiz Arce
Jefa de División de Investigación en Salud



Dr. Pedro Rubén León Arceo
Jefe de Servicio Radio Oncología



DR. med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado UANL



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 1901.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES No. 25, Centro Médico Nacional del Niño, Monterrey, Nuevo León

Registro COFEPRIS 17 CE 19 059 048
Registro COMEGÉICA COMEGÉFICA 19 CEI 006 2017121

FECHA Viernes, 24 de marzo de 2023

M.E. MIGUEL ANGEL SOUTO DEL BOSQUE

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Incidencia de síndrome de neumonía idiopática en pacientes pediátricos con leucemia aguda sometidos a radioterapia corporal total con VMAT para acondicionamiento pre-trasplante alogénico de células hematopoyéticas** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, 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 P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional

R-2023-1901-027

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requeriré solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

José María Sepúlveda Núñez
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 1901

Impreso:

IMSS

SEGURIDAD Y SALUD PARA TODOS

Se otorga el dictamen de Aprobado
Bautista, Miguel Ángel
Céd. IMSS 1901



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Imprimir

Dictamen de Aprobado

Comité de Ética en Investigación **19018**.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES No. 25, Centro Médico Nacional del Noreste, Monterrey, Nuevo León

Registro COFEPRIS **17 CI 19 039 048**
Registro CONBIOÉTICA **CONBIOETICA 19 CEI 006 2017121**

FECHA **Viernes, 24 de marzo de 2023**

M.E. MIGUEL ANGEL SOUTO DEL BOSQUE

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Incidencia de síndrome de neumonía idiopática en pacientes pediátricos con leucemia aguda sometidos a radioterapia corporal total con VMAT para acondicionamiento pre-trasplante alogénico de células hematopoyéticas** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, 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 P R O B A D O**:

<p>Número de Registro Institucional</p> <p>Sin número de registro</p>

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dr. Miguel Angel Reyes León
Presidente del Comité de Ética en Investigación No. 19018

Imprimir

Imprimir

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



"Dictamen de Enmienda Aprobada"

COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD No. 1901
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES No. 25, Centro Médico Nacional del Noreste, Monterrey, Nuevo León

FECHA: Martes, 20 de febrero de 2024

Doctor (a) MIGUEL ANGEL SOUTO DEL BOSQUE
PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que la enmienda al protocolo de investigación en salud con título **Incidence de síndrome de neumonía idiopática en pacientes pediátricos con leucemia aguda sometidos a radioterapia corporal total con VMAT para acondicionamiento pre-trasplante alogénico de células hematopoyéticas** y número de registro institucional: **R-2023-1901-027** que consiste en:

Modificar Título

que sometió a consideración para evaluación de este Comité, 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 **ENMIENDA APROBADA**

ATENTAMENTE

José María Sepúlveda Nájera
Presidente del COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD No. 1901

IMSS
SEGURIDAD Y SALUD PARA TODOS



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



"Dictamen de Enmienda Aprobada"

COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD No. 1901
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES No. 25, Centro Médico Nacional del Noreste, Monterrey, Nuevo León

FECHA: Martes, 20 de febrero de 2024

Doctor (a) MIGUEL ANGEL SOUTO DEL BOSQUE
PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que la enmienda al protocolo de investigación en salud con título **Incidencia de síndrome de neumonía idiopática en pacientes pediátricos con leucemia aguda sometidos a radioterapia corporal total con VMAT para acondicionamiento pre-trasplante alogénico de células hematopoyéticas** y número de registro institucional: **R-2023-1901-027** que consiste en:

Modificar Metodología

que sometió a consideración para evaluación de este Comité, 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 **ENMIENDA APROBADA**.

ATENTAMENTE



José María Sapolveda Nuñez
Presidente del COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD No. 1901

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

DEDICATORIA

A Dios por darme la salud y perseverancia en mis sueños

A mis padres y hermanos por su apoyo y comprensión incondicional

A mis amigos y compañeros de vida que en el continuo crecimiento son parte de mis logros.

A Genezer, y a todos los que ya no están, pero fueron una parte fundamental en mi crecimiento como persona, médico y ahora especialista.

TABLA DE CONTENIDO

	Página
Capítulo I	
1. Resumen	12
Capítulo II	
2. Introducción	13
Capítulo III	
3. Hipótesis	20
Capítulo IV	
4. Objetivos	21
Capítulo V	
5. Aspectos éticos	22
Capítulo VI	
6. Material y métodos	23
Capítulo VII	
7. Resultados	29
Capítulo VIII	
8. Discusión	35
Capítulo XI	
9. Conclusión	38
Capítulo X	
10. Anexos	
10.1 Carta de consentimiento informado	39
10.2 Carta de asentimiento en menores de edad	40
10.3 Hoja de recolección de datos	41
Capítulo XI	
11. Bibliografía	42

ÍNDICE DE TABLAS

	Página
1. Tabla 1. Definición de variables	25
2. Tabla 2. Dosis de tolerancia a órganos de riesgo por la guía de Stanford	27
3. Tabla 3. Dosis de tolerancia a órganos de riesgo por QUANTEC y PENTEC	28
4. Tabla 4. Características Demográficas de los pacientes	29
5. Tabla 5. Comparación de restricciones a órganos de riesgo en la literatura con los obtenidos en el estudio	31
6. Tabla 6. Comparación de promedio de dosis e índices de homogeneidad y conformidad al PTV en la literatura con los obtenidos en el estudio	33
7. Tabla 7. Toxicidades evaluadas por tiempo de aparición	33

ÍNDICE DE FIGURAS

	Página
1. Figura 1. Análisis dosimétrico de los órganos de riesgo	30
2. Figura 2. Análisis dosimétrico del PTV	32
3. Figura 3. Análisis de los índices dosimétricos del PTV	32

LISTA DE ABREVIATURAS

TBI: Radioterapia corporal total

TMI: Irradiación total a médula ósea

VMAT: Arcoterapia volumétrica de intensidad modulada

IMRT: Radioterapia de intensidad modulada

IH: índice de homogeneidad

IC: índice de conformidad

CTCAE: Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos

RTOG: Grupo de Oncología Radioterápica

ICRU 83: Comisión Internacional en Unidades y Medidas de Radiación, Reporte 83

ESTRO: Sociedad Europea de Radioterapia y oncología

SIOP: Sociedad internacional de Pediatría Oncológica

ILROG: Grupo internacional de Radio Oncología en Linfoma

QUANTEC: Análisis cuantitativo de los efectos en tejidos normales en la clínica

HyTEC: Efectos del tratamiento hipofraccionado en la clínica

PENTEC: Efectos en los tejidos normales pediátricos en la clínica

LLA: Leucemia Linfocítica aguda

PTV: Volumen blanco de planeación

Dmean: Dosis media

Dmax: Dosis máxima

Gy: Grey

cGy: Centi grey

Fx: Fracciones

RESUMEN

Título: Análisis dosimétrico y complicaciones asociadas a radioterapia corporal total con VMAT para acondicionamiento pre trasplante alogénico de células hematopoyéticas en pacientes con leucemia aguda.

García LF, Souto MA, Ortiz CS, Hinojosa GI

Antecedentes: La leucemia es la principal neoplasia maligna en pacientes pediátricos. Dentro del régimen de trasplante de médula ósea (TMO), se asocia la radioterapia corporal total (TBI) para acondicionamiento mieloablativo disminuyendo recaídas y mortalidad. Existe evidencia de que las técnicas modernas de radioterapia como la arcoterapia volumétrica de intensidad modulada (VMAT) consiguen una mejor homogeneidad y conformidad, con preservación de las restricciones de órganos de riesgo y con ello disminuir toxicidades.

Objetivo: Analizar la dosimetría de la radioterapia mediante VMAT como acondicionamiento para trasplante alogénico de células hematopoyéticas, así como complicaciones agudas y crónicas en los pacientes.

Material y métodos: Estudio observacional, ambispectivo y analítico de pacientes con diagnóstico de leucemia aguda, tratados con radioterapia VMAT como acondicionamiento para TMO, dosis de 12 Gy en 6 Fx. Se realizó análisis de dosimetría y toxicidades.

Resultados: Se analizaron 10 pacientes de 2016 a 2024. El órgano con mayor dosis fue el intestino con 1426.08 cGy, el menor los cristalinos con 771 cGy. Los promedios de D90,50 y 2% para el volumen de tratamiento (PTV) fueron 1142, 1326 y 1527 cGy respectivamente. El Índice de Homogeneidad (IH) e índice de conformidad (IC) promedio fueron de 0.55 y 0.95 respectivamente. Las toxicidades más comunes se dieron en piel y gastrointestinales con un 30% cada una, seguido de médula ósea y SNC con 10%.

Discusión: La planeación del tratamiento mediante VMAT disminuye las dosis de radiación a los órganos con el fin de preservar su función y evitar toxicidades, pero aún cumpliendo las restricciones actuales, se siguen reportando complicaciones en los pacientes debido a una etiología multifactorial.

Conclusión: El tratamiento con TBI para el acondicionamiento de un TMO cuenta con beneficios claros, mediante nuevas tecnologías es posible homogeneizar y conformar mejor las dosis, disminuir la radiación a los órganos circundantes y causar menos toxicidades.

INTRODUCCIÓN

Las leucemias ocupan el primer lugar de neoplasias malignas en la población hasta los 19 años a nivel mundial, para el 2020 según GLOBOCAN, con una prevalencia a 5 años de 283,466 casos, una incidencia de 3.2 por cada 100 mil habitantes y una mortalidad de 1.3 por cada 100 mil habitantes. De acuerdo a la organización mundial de la salud (OMS), en México, con cifras muy similares a la media de la población mundial, para el 2020 se reportaron 82,780 nuevos casos (3.2/100,000 habitantes) y 33,823 muertes (1.3/100,000 habitantes), con prevalencia a 5 años de 292,097 casos.¹

La leucemia es una proliferación y transformación maligna de las células progenitoras linfoides en la médula ósea (linfoblástica).² Otra variante caracterizada por alteración en la diferenciación de células madre hematopoyéticas con precursores mieloides (mieloblastos) acumulados en la médula ósea y en la sangre periférica (mieloide).³

El diagnóstico y clasificación de la Leucemia linfocítica aguda (LLA) es realizado mediante los criterios morfológicos del grupo Franco-Américo- Británico (FAB) dividiéndolo en 3 subtipos, L1, L2 y L3, tomando en cuenta el tamaño celular, citoplasma, nucleolo, vacuolización y basofilia, la OMS a su vez identifica el perfil celular en B y T (LLA-B y LLA-T), con estudio agregado genético para documentar anomalías genéticas de hipodiploidias y alteración de TP53.²

Los factores pronósticos son un factor fundamental en el manejo de las leucemias, con el fin de determinar el tratamiento inicial, y cuando considerar el trasplante alogénico de células madre. El conteo celular sanguíneo y la edad al momento del diagnóstico juegan un papel importante, pacientes mayores de 60 años y conteo celular $>30 \times 10^9$ en LLA-B y $>100 \times 10^9$ en LLA-T son factores independientes para el pronóstico en supervivencia global y periodo libre de enfermedad. Otro factor importante es la presencia del cromosoma Filadelfia (Ph), t (9;22), siendo esta aberración cromosómica la de mayor impacto de mal pronóstico y predictivo al presentarse con supervivencias alrededor del 10% a un año.²

El pilar del tratamiento de las leucemias es la quimioterapia, típicamente dividido en fases de inducción en busca una remisión completa en la primera fase con dosis altas de citotóxicos, posteriormente una fase de consolidación con dosis bajas de los fármacos mencionados, y un mantenimiento al finalizar; los pacientes de alto riesgo son valorados para una radioterapia profiláctica a cráneo con el fin de disminuir el riesgo de recaídas a este nivel.³

El régimen Hyper-CVAD/Metotrexato-citarabina se ha empleado con el fin de tener respuestas completas y periodos libres de enfermedad sin necesidad radioterapia holocraneal profiláctica en los pacientes y sus posibles secuelas.⁴

Los pacientes con criterios de alto riesgo (Ph-positivo, conteo de células blancas en sangre elevado, enfermedad en sistema nervioso central, reordenamiento de genes de alto riesgo o hipodiploidias) son considerados para el procedimiento de trasplante de células madre alogénico como un estándar de tratamiento, con un beneficio en sobrevida a 5 años de 33% versus 8% en aquellos no trasplantados.⁵

La radioterapia corporal total (TBI por sus siglas en inglés) es considerada dentro del régimen mieloablativo para el acondicionamiento de un trasplante hematopoyético de células madre en pacientes pediátricos, tanto para trasplante alogénico o trasplante autólogo. La Sociedad Europea de Trasplante de Médula y Sangre (EBMT) demostró el beneficio de TBI en pacientes de 2-18 años con LLA en remisión completa, siendo aquellos llevados a un acondicionamiento quimioterapéutico sin TBI con 1.75 veces de riesgo de muerte, 1.86 veces riesgo de falla y 1.9 veces riesgo de recaída frente a los que recibieron acondicionamiento con TBI.⁶

En sobrevivientes a largo plazo se han demostrado efectos adversos, en su mayoría relacionados con la TBI, con lo cual se han buscado estrategias para una mejor prescripción de las dosis requeridas y disminuir las secuelas en los órganos afectados. De manera inicial se utilizaba TBI mieloablativa con dosis única de 10 Grey (Gy) y ciclofosfamida, pero gradualmente se demostró una mejor tolerancia y menor toxicidad con un esquema fraccionado, lo cual dio paso a mayor sobrevida global.⁶

El Grupo Internacional de Radio Oncología en Linfoma (ILROG por sus siglas en inglés) propone el régimen de trasplante mediante quimioterapéutico posterior al término de la TBI los pacientes recibieron dosis altas de ciclofosfamida (60 mg/kg x 2 dosis en los días -3 y -2) o ciclofosfamida (45 mg/kg x 2 dosis en días -3 y -2) y citarabina (3 mg/m² x 8 dosis en días -5 a -2), o ciclofosfamida (50mg/kg x 2 dosis en días -3 a -2) y etopósido (50mg/kg x 1 dosis en el día -3), o ciclofosfamida (50mg/kg x 2 dosis en días -3 a -2), o citarabine (3g/m² x 6 dosis en días -5 a -3) y etoposido (20mg/kg x 1 dosis en el día -3). La elección del esquema depende de los protocolos empleados en cada unidad.⁷

La planeación del tratamiento de radioterapia corporal total habitualmente se prescribe con campos antero posterior y postero anterior (AP-PA), laterales opuestos o combinación de los mismos, con rotación del paciente a 180°. El uso de protecciones de riñones, pulmones y cristalinos para disminuir los riesgos de secuelas, los cuales son ajustados mediante verificación en 2D con placas de rayos X previo a recibir el tratamiento.⁸ Las técnicas modernas de conformación en TBI proveen mejor homogeneidad de dosis, preservación de órganos de riesgo y mayor precisión en la prescripción; las primeras experiencias con radioterapia guiada por imagen con intensidad modulada derivaron en disminución del 15% de la dosis a pulmones y riñones con tasa de dosis entre 14-46 cGy/min.⁹

Posterior al año 2011 con la innovación tecnológica y el concepto de la radioterapia con arco volumétrico modulado (VMAT) siendo una radioterapia de intensidad modulada (IMRT) rotacional en un acelerador lineal convencional se adaptó la irradiación total a médula ósea (TMI) o irradiación total a médula ósea y tejido linfoide (TMLI) basada en VMAT, con el fin de reducir el tiempo que toma cada fracción (de 45-50 min a 13- 18 min), sin embargo este régimen de acondicionamiento requiere su demostración superior a una TBI fraccionada en cuanto a control de enfermedad y reducción de toxicidad a largo plazo.¹⁰

La planeación del tratamiento se lleva a cabo mediante la técnica de IMRT- VMAT para el cuerpo superior y campos anteroposterior y posteroanterior (AP-PA) para el cuerpo inferior, una idea transferida a la TBI proveniente de la TMI.¹¹

La principal toxicidad posterior al trasplante alogénico de células hematopoyéticas con TBI en el régimen de acondicionamiento es la neumonitis intersticial (IP), también llamado síndrome de neumonía idiopática intersticial (IPS), la cual se desarrolla entre días y meses posterior al tratamiento, con potencial efecto en morbimortalidad. Una tasa de dosis mayor a 15-21 cGy/min se ha demostrado que en esquemas fraccionados no incrementa el riesgo de presentar IPS siempre y cuando los pulmones no excedan 8-9 Gy en una prescripción de TBI entre 10.5 a 14Gy.¹²

La toxicidad pulmonar originada por la TBI en régimen mieloablatoivo es causada por mecanismos complejos que involucran el daño al epitelio alveolar, la senescencia celular, el estrés oxidativo y la inflamación local; con la interacción de fibroblastos y depósito de colágeno.¹³

Para definir la presencia de toxicidad pulmonar se requiere de los siguientes criterios: (1) dos o tres de los siguientes síntomas clínicos: disnea, tos o cualquier otro síntoma respiratorio y (2) evidencia radiográfica con opacidad bilateral pulmonar o incremento de densidad intersticial u opacidades en vidrio despulido y (3) defecto de la mecánica ventilatoria en test de la función pulmonar con patrones restrictivos u obstructivos (FEV1/FVC <0.70), y como agregado el demostrar si presenta una infección concurrente o solo se trata de una toxicidad no infecciosa (síndrome de neumonía idiopática) hasta en un 23.3% y una media de presentación posterior a la TBI de 27.9 días, a pesar de tasas de dosis bajas de 7-10 cGy/min, dando importancia a la dosis administrada a los pulmones. En algunos otros casos hasta un 50% no se relaciona con infección.¹⁴

Otro estudio realizado para determinar la relación entre la tasa de dosis y el desarrollo del síndrome de neumonía idiopática en pacientes tratados con TBI en leucemias, tanto linfoblástica como mieloide, reporta una incidencia de 21% entre los 4-73 días

con una media de 16 días posterior al trasplante, y la alta tasa de dosis >15 cGy/min como factor de alto riesgo asociado al desarrollo de esta toxicidad (HR 2.6; 95% IC 1.2-5.3; p = 0.01), el régimen de la TBI fue prescrito en los días -4 a -1 y el trasplante al día 0, con fraccionamiento de 8 sesiones de 1.65 Gy cada una para un total de 13.2 Gy, con campos laterales opuestos prescritos a la línea media de la pelvis y ambas piernas con campos AP-PA con energía de 6, 18 o 25 MV según criterio del practicante clínico; en este caso se definió el síndrome de neumonía idiopática según la Sociedad Torácica Americana con al menos 1 de los siguientes criterios, en ausencia de una infección detectada en el cultivo sanguíneo, lavado bronco alveolar, biopsia de pulmón o esputo: (1) infiltrados multilobares en radiografía de tórax o tomografía computada; (2) síntomas y signos de neumonía incluyendo disnea, tos, cianosis, hipoxia o pirexia o (3) nuevo o incremento de patrón restrictivo alveolar.¹⁵ La toxicidad renal tardía ocurre alrededor de los 12 a 15 meses posterior al trasplante y la TBI en el régimen mieloablatoivo, la cual se desarrolla por múltiples mecanismos patológicos como inflamación, fibrosis y vasculopatía. En pacientes pediátricos, con una TBI >11 Gy se encuentra un OR de 2.56 para desarrollar toxicidad renal tardía.¹⁶

La tasa de dosis <10 cGy/min versus >10 cGy/min no ha generado impacto como factor de riesgo en esquemas fraccionados, con restricción para los riñones de un BED menor a 16 Gy con un riesgo de enfermedad renal crónica relacionada a TBI <3%.¹⁷

La tasa de dosis y el fraccionamiento empleado en el efecto de inducción de cataratas es conocido, con mayor incidencia en esquemas de TBI de una sola fracción frente a fraccionado (10 años 60% para TBI una fracción vs 43% TBI <6 fracciones vs 7% TBI >6 fracciones) y con tasa de dosis <4cGy/min (30%) versus >4 cGy/min (59%); en un fraccionamiento de 12 Gy en 6 fracciones (Fx) se considera disminuir la dosis de cristalinos a una dosis <12 Gy, en los niños con alto riesgo de recaída a sistema nervioso central se omite este paso en la planeación de la TBI.¹⁸

Otras toxicidades agudas posterior a la TBI, puede ser parotiditis, náuseas y vómitos, diarrea, xerostomía, mucositis y esofagitis, eritema, cefalea, alopecia, pérdida de peso

y fatiga, los cuales, mediante la aplicación de dexametasona, analgésicos, crema para el cuidado de la piel y anti eméticos antes de la TBI puede aliviar los síntomas.⁸

Los protocolos llevados a cabo con TBI buscan el disminuir toxicidades, con igual o mejor sobrevida en los pacientes mediante esquemas fraccionados sobre tratamientos de una sesión, lo cual se ha vuelto un estándar, sin embargo, las instituciones requieren de técnicas avanzadas, personal preparado y nuevas tecnologías con el fin de mejorar la homogeneidad de las dosis, salvar órganos de riesgo y prescribir dosis altas tasas de dosis. La TBI se emplea típicamente con radioterapia convencional, con dosis heterogéneas y mayores toxicidades. Por parte de la Sociedad Europea de Radioterapia y Oncología (ESTRO) y la Sociedad Internacional de Pediatría Oncológica (SIOP), el fraccionamiento adecuado para niños es un estándar de 12 Gy en 6 fracciones (considerando la radiobiología y los efectos tardíos en niños, el máximo de dosis por fracción de 2 Gy es el recomendable), prescribiendo 2 fracciones por día con un intervalo de al menos 6 horas entre cada una de ellas. Este esquema combinado con etopósido en el estudio FORUM con un resultado de menores toxicidades que la literatura.¹⁹ Otros esquemas utilizados convencionalmente van desde los 12 a los 14.4 Gy en 1.6 a 2 Gy por fracción.⁸

Durante la TBI, el volumen blanco de planeación (PTV por sus siglas en inglés) es todo el cuerpo, con un margen interno entre 2-3 mm entre el PTV y la piel; la dosis prescrita debe ser suficiente para llegar a las metas del plan, y preservar los órganos de riesgo, principalmente pulmones, riñones, cristalinos e hígado. Empleando la técnica de VMAT se busca reducir las dosis a los órganos y así sus toxicidades, tanto en TMI como TBI, con mejor precisión en el posicionamiento del paciente. La distribución de la dosis en el paciente es valorada mediante los histogramas dosis volumen y la toxicidad reportada según los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE por sus siglas en inglés) en su versión 5.0.²⁰

Los tiempos aproximados para la realización de TBI basada en VMAT va del contorneo de 1 a 2 hrs, el cálculo de dosis y optimización entre 3-4 horas, el control de calidad

entre 2-3 horas y el tiempo efectivo en máquina alrededor de 23 minutos en sesiones de 2 Gy dos veces por día para un total de 12 Gy en el régimen mieloablatoivo.²¹

Las restricciones a los órganos sanos han cambiado derivado de las nuevas técnicas de tratamiento con radioterapia, además de los cambios de fraccionamiento e inclusión de radiocirugía y radioterapia estereotáctica, en las cuales las sesiones se reducen a menos de 5, pero con dosis mucho más altas por fracción lo que genera un comportamiento diferente radiobiológico, para esto se han descrito restricciones y sus adecuaciones para tratamientos de 1, 2, 3, 4, 5 fracciones y su comparación con esquemas convencionales de hasta 30 sesiones.²²

Las dosis de radiación a los tejidos sanos en el paciente pediátrico toman especial importancia por su respuesta diferente a los tejidos en pacientes adultos estudiados por QUANTEC (análisis cuantitativo de los efectos en los tejidos normales en la clínica por sus siglas en inglés) en su evidencia de tratamientos convencionales y HyTEC (efectos del tratamiento hipofraccionado en la clínica por sus siglas en inglés) en hipofraccionamientos; mediante un esfuerzo multidisciplinario internacional con las siglas en inglés PENTEC (efectos en los tejidos normales pediátricos en la clínica) se ha dado una pauta importante para la asociación entre la radiación y la lesión a tejidos en los niños, mediante el entendimiento del desarrollo, la diferenciación y senescencia de los tejidos vulnerables, con el fin de disminuir las complicaciones asociadas a los tratamientos en pacientes con cada vez más sobrevida. Mediante estos esfuerzos se ha obtenido restricciones para cerebro, estructuras oculares, cordón espinal, cócleas, glándulas salivares, tiroides, pulmones, corazón, hígado, intestinos, testículos, ovarios, entre otros, con su adecuación en pacientes pediátricos y su porcentaje de riesgo de un efecto desfavorable.²³

HIPÓTESIS

Alternativa (H1):

Existen menores dosis de radiación y complicaciones en pacientes que reciben radioterapia de acondicionamiento para trasplante mediante arco volumétrico modulado comparado con las restricciones reportadas en la literatura.

Nula (H0):

No existen menores dosis de radiación ni complicaciones en pacientes que reciben radioterapia de acondicionamiento para trasplante mediante arco volumétrico modulado comparado con las restricciones reportadas en la literatura.

OBJETIVOS:

General:

- Analizar la dosimetría y complicaciones asociadas a radioterapia corporal total con VMAT para acondicionamiento pre trasplante alogénico de células hematopoyéticas en pacientes con leucemia aguda

Específicos:

1. Describir la dosis recibida en los diferentes órganos de riesgo y volumen de planeación.
2. Describir el índice de homogeneidad y conformidad de la distribución de la dosis en el volumen blanco de los planes de tratamiento.
3. Describir la toxicidad aguda y crónica presentada en los pacientes tratados con radioterapia corporal total con VMAT.

ASPECTOS ÉTICOS

Los procedimientos de este protocolo se apegaron a las normas éticas y reglamentos de la institución, al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, a la Declaración de Helsinki y enmiendas posteriores y al Código de Nuremberg.

Debido a que se incluyeron pacientes pediátricos, considerados población vulnerable, a pesar de solo ser un estudio descriptivo, se solicitó el consentimiento informado por los padres o tutores legales y una carta de asentamiento (Anexos 9.1 y 9.2) para pacientes pediátricos en el que se explicó de forma detallada con lenguaje comprensible para la edad.

Ambos consentimientos se firmaron y se generaron 2 copias, se entregó una copia al paciente y se resguardó otra copia en archivo del investigador responsable, para un resguardo por un periodo al menos de 5 años. Los familiares pudieron retirar al paciente en cualquier momento del protocolo, si así lo deseaban, sin que esto afectara su atención dentro del Instituto.

Este protocolo de investigación se realizó por personal científicamente capacitado. Los investigadores se comprometieron a guardar la confidencialidad de los datos de los pacientes, a no hacerlos públicos y a mantener la integridad de los resultados.

Los investigadores se comprometieron a suspender el presente protocolo en caso de detectar cualquier riesgo para el paciente.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, longitudinal, ambispectivo, y analítico, en el que se incluyeron casos de pacientes que recibieron tratamiento en el departamento clínico de radioterapia, de la Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) N° 25, Hospital de Especialidades, CMN del Noreste, con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda dentro del régimen de radioterapia mieloablativa para trasplante alogénico de células hematopoyéticas.

Criterios de Inclusión:

1. Cualquier edad
2. Cualquier sexo
3. Diagnóstico histológico de leucemia linfoblástica aguda
4. Estado funcional por ECOG 0-1
5. Tratamiento de acondicionamiento para TMO con RT.

Criterios de Exclusión:

1. Tratamiento con radioterapia en régimen no mieloablativo

Criterios de Eliminación:

1. Pacientes que no finalizaron las sesiones de radioterapia
2. Finados previos a recibir trasplante alogénico de células hematopoyéticas.

Tamaño de la muestra

No se realizó cálculo de tamaño de muestra, dado que se incluyeron la totalidad de pacientes tratados con TBI en el periodo comprendido de febrero 2016 a febrero 2024.

Técnica de muestreo

No probabilística, por casos consecutivos.

Análisis Estadístico

Se realizó estadística descriptiva para analizar las características generales de los pacientes incluidos en el estudio, así como de los síntomas asociados al tratamiento con radioterapia. Se utilizó el programa estadístico GraphPad Prism V10.2.0 para el análisis de datos.

Definición de las variables

Las principales variables por estudiar en el protocolo, su definición operacional, unidad de medida y escala de medición, se especifican en Tabla 1, estas se describen a continuación:

Edad, variable independiente

Definición conceptual: tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento.

Toxicidad aguda, variable dependiente

Definición conceptual: efectos adversos observados posterior a una exposición corta a un determinado tratamiento, en este estudio se consideró como aguda al presentarse a partir de la última sesión de radioterapia hasta 10 semanas después, las características clínicas y grados fueron normados de acuerdo a las tablas de la RTOG y la CTCAE para la evaluación de toxicidades.

Toxicidad crónica, variable dependiente

Definición conceptual: capacidad de un tratamiento para producir efectos adversos en un organismo debido a una exposición continua o repetida a cantidades relativamente bajas de la misma, en este estudio se considerará un periodo de tiempo que comprenderá a partir de la 10ma semana posterior al trasplante.

Dosis máxima, variable dependiente

Definición conceptual: dosis de radiación recibida en un volumen específico, en el cual, para ser representativo del mismo, se toma en cuenta el 2% de este para su cálculo, su resultado se describe en la unidad de medida de Grey o Centigrey.

Dosis media, variable dependiente

Definición conceptual: dosis de radiación promedio (D50%) recibida en un volumen específico, dosis típica en un medio relativamente homogéneamente, se expresa mediante la unidad de medida de Grey o Centigrey.

Tabla 1. Definición de variables.			
Variable	Definición operacional	Unidad de medida	Escala de medición
Edad	Tiempo de vida desde el nacimiento	Años	Cuantitativa de intervalo
Toxicidad aguda	Sintomatología o alteración anatómica secundaria al tratamiento con radioterapia, presentándose hasta la décima semana posterior a la última sesión.	Grado	Cuantitativa ordinal
Toxicidad crónica	Sintomatología o alteración anatómica secundaria al tratamiento con radioterapia, presentándose posterior a la décima semana posterior a la última sesión y hasta los 2 años de seguimiento	Grado	Cuantitativa ordinal
Dmax	Dosis máxima recibida en el 2% de un volumen u órgano específico con el fin de ser representativo para el mismo y no una dosis puntual.	cGy	Cuantitativa discreta
Dmean	Dosis media o promedio de dosis recibida en un volumen u órgano específico.	cGy	Cuantitativa discreta

Se analizaron las variables para cada órgano y volumen de tratamiento.

Abreviaturas: Dmax (Dosis máxima), Dmean (Dosis media), cGy (Centigrey)

Descripción General del estudio

Procedimiento de Radioterapia:

Para los pacientes que se incluyeron en prospectivo, se realizó simulación tomográfica simple para el contorneo de los volúmenes de tratamiento y los órganos de riesgo. Se definieron los siguientes volúmenes:

Los órganos de riesgo (OAR's) incluyeron pulmones, riñones, intestinos, cristalino, testículos u ovarios, hígado encéfalo y tiroides.

Piel: superficie de la piel del paciente Pulmones 1 cm: pulmones – 1 cm Pulmones: suma de ambos pulmones Riñones: suma de ambos riñones

PTV: (piel – 3 mm) – (pulmones + 3 mm) – riñones – (cristalinos + 3 mm)

La planeación fue realizada por el personal de dosimetría y evaluado por el personal de física médica del departamento de radioterapia, utilizando una técnica VMAT para la región superior del cuerpo y un plan AP-PA para las piernas del paciente. El colimador es rotado de entre 3 a 5° de 0 a 90°. El número de isocentros a utilizar dependieron de la longitud del paciente. La prescripción del tratamiento con radioterapia fue a 12 Gy en 6 fracciones al PTV, 2 fracciones diarias diferidas entre ellas al menos por 6 horas, comenzando en los días -4 a -3 del régimen de trasplante de células hematopoyéticas.

Las dosis de tolerancia a OAR's y PTV fueron definidos de acuerdo con la guía de Stanford para la radioterapia corporal total con VMAT.²⁴ Como se observa en la tabla 2. Se realizó el análisis de las dosis máximas y promedio recibido por cada uno de los órganos de riesgo considerados y se calcularon las dosis recibidas por el 90%, 50% y 2% del volumen del PTV (D90, D50 y D2).

Tabla 2. Dosis de tolerancia a órganos de riesgo por la guía de Stanford

Estructura	Parámetro	Límite de 200 cGy	Límite de 1200 cGy
PTV	D90% ≥	200 cGy (100%)	1200 cGy (100%)
	Dmax ≤	240 cGy (120%)	1440 cGy (120%)
	V110%	5%	5%
Pulmones 1 cm	Dmean ≤	80 cGy (40%)	480 cGy (40%)
Pulmones	Dmean ≤	110 cGy (55%)	660 cGy (55%)
Riñones	Dmax ≤	210 cGy (105%)	1260 cGy (105%)
	Dmean ≤	120 cGy (60%)	720 cGy (60%)
Cristalinos	Dmax ≤	180 cGy (90%)	1080 cGy (90%)

Abreviaturas: Dmax (dosis máxima), Dmean (dosis media), cGy (Centigrey)
Fuente: Kovalchuk (2022).²⁴

Para los casos retrospectivos, se realizó la revisión de los planes de tratamiento en el sistema de planeación de los aceleradores lineales; contorneando los órganos que no se hayan considerado en la planeación original y se obtuvieron los datos de las dosis que recibieron para compararlos con las restricciones de Timmerman y PENTEC, como se observa en la tabla 3 de modo similar a lo descrito para los casos en prospectivo.^{22,23}

Tabla 3. Dosis de tolerancia a órganos de riesgo por QUANTEC y PENTEC

Estructura	Parámetro	
Pulmones	Dmax ≤	1800 cGy (QUANTEC)
Cristalino	Dmean ≤	1200 cGy (PENTEC)
Intestino	Dmax ≤	4500 cGy (QUANTEC)
	Dmean ≤	3000 cGy (QUANTEC)
Gónadas	Dmax ≤	100-200 cGy (PENTEC)
	Dmean ≤	100 cGy (PENTEC)
Encéfalo	Dmax ≤	5900 cGy (PENTEC)
	Dmean ≤	2200 cGy (PENTEC)
Tiroides	Dmax ≤	4500 cGy (QUANTEC)
	Dmean ≤	1000-2000cGy (PENTEC)
Hígado	Dmax ≤	1000-2000 cGy (PENTEC)
	Dmean ≤	2400-3200 cGy (QUANTEC)

Abreviaturas: Dmax (dosis máxima), Dmean (dosis media), cGy (Centigrey)

Fuente: Timmerman, R. (2022) y Constine, L. S. et al. (2023).^{22, 23}

Valoración de la Toxicidad:

Se revisó el Expediente clínico electrónico institucional para obtener los datos de toxicidades agudas o tardías, así como del seguimiento clínico de los casos revisados. En los casos prospectivos, durante las consultas de tolerancia, las cuales se realizaron cada 2 semanas por los primeros 2 meses a partir del inicio de la radioterapia, se definió el grado de toxicidad de acuerdo con el Grupo de Oncología y Radioterapia (RTOG por sus siglas en inglés) y CTCAE V5.0 y se indicó de acuerdo con la sintomatología el tratamiento adecuado para las mismas. Se dio seguimiento trimestral a la paciente en prospectivo, posterior al término del tratamiento con radioterapia y el trasplante alogénico de células hematopoyéticas.

RESULTADOS

En el periodo de febrero del 2016 a febrero del 2024 se incluyeron 10 casos de pacientes con diagnóstico de LLA que recibieron TMO alogénico con acondicionamiento con RT corporal total mieloablativa. La mayoría de los casos fueron del sexo masculino y la mediana de edad fue de 19 años; el promedio de seguimiento de los casos fue de 37 meses (2 a 72 meses), con un 60% de los casos que perdieron seguimiento dentro de los primeros 6 meses posterior al TMO; el resto de las características generales de la población se enlistan en la Tabla 3.

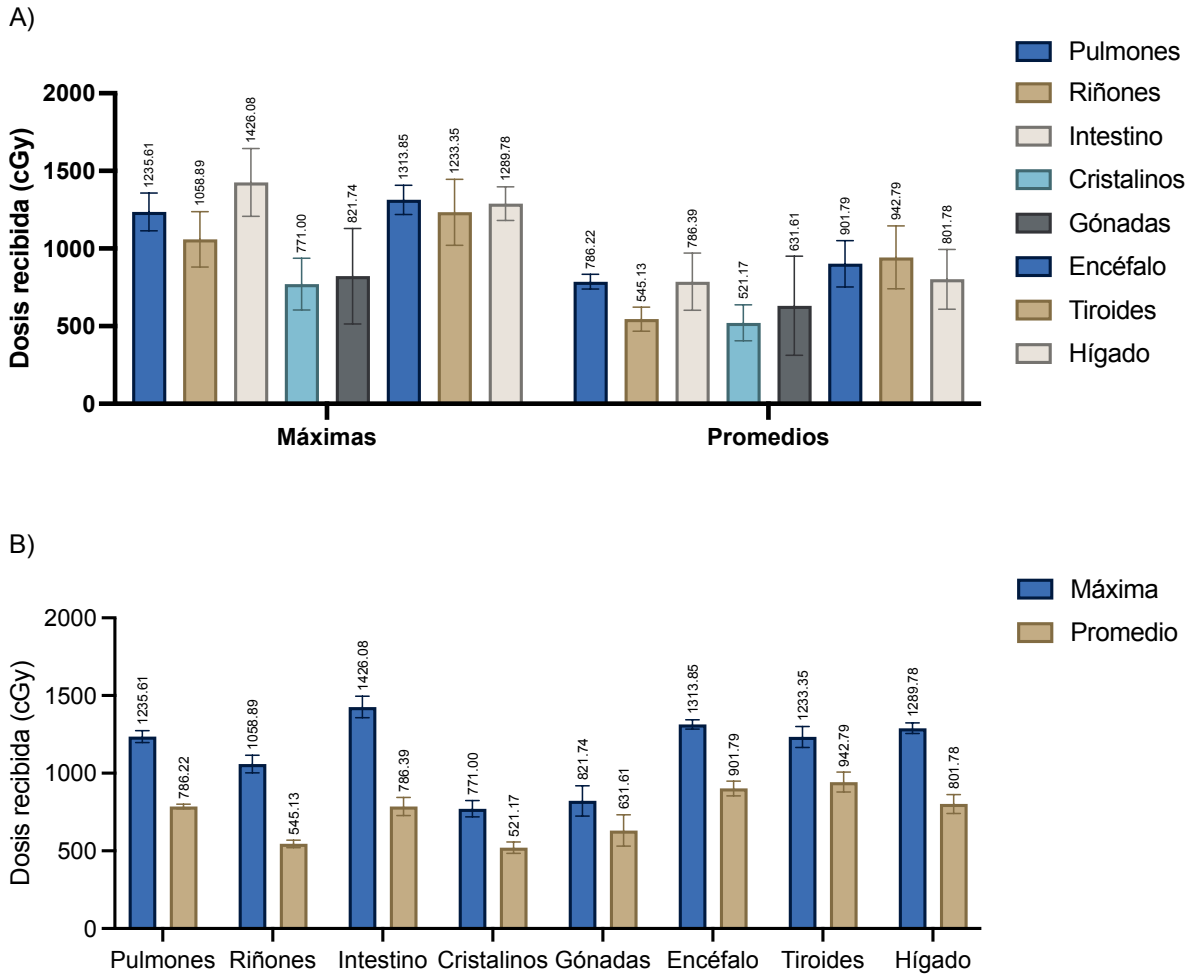
	mediana	rango
Edad (años)	19	6-41
Seguimiento (meses)	37	2-72
	N	%
Género		
· Femenino	4	40
· Masculino	6	60
Esquema de Radioterapia		
· TBI 12 Gy	1	10
· TMI 12 Gy	9	90
Recaídas		
· Médula Ósea	2	20
· No Reportada	8	80
Progresión		
· Sistema Nervioso Central	1	10
· Ninguna	9	90

Características generales de los casos tratados con TBI que recibieron RT con VMAT para acondicionamiento.

Abreviaturas: N (número de pacientes), TBI (radioterapia corporal total), TMI (Irradiación total a médula ósea)

En el análisis dosimétrico se evaluaron las dosis máximas y medias recibidas por cada órgano de riesgo como se muestra en la figura 1.

Fig 1. Análisis dosimétrico de los órganos de riesgo



Dosis recibidas por los órganos de riesgo (OAR) en los tratamientos para acondicionamiento para TMO con irradiación corporal total mieloablativo con VMAT. A) Análisis por dosis máximas y promedios. B) Análisis por órgano de riesgo. Datos en promedio \pm EE

Se realizó comparativa de los valores obtenidos con los de la literatura, como se muestra en la tabla 5. Los pulmones en su dosis media y gónadas se encontraron por encima de las restricciones de la literatura, el resto de los órganos en sus dosimetrías se encontraron en dosis ideales.

Tabla 5. Comparación de restricciones a órganos de riesgo en la literatura con los obtenidos en el estudio

Estructura	Parámetro en literatura		Promedios obtenidos en el estudio
Pulmones	Dmax ≤	1800 cGy (QUANTEC)	1235 cGy
	Dmean ≤	660 cGy (STANFORD)	786 cGy*
Riñón	Dmax ≤	1260 cGy (STANFORD)	1058 cGy
	Dmean ≤	720 cGy (STANFORD)	545 cGy
Cristalinos	Dmax ≤	1080 cGy (STANFORD)	771 cGy
	Dmean ≤	1200 cGy (PENTEC)	521 cGy
Intestino	Dmax ≤	4500 cGy (QUANTEC)	1426 cGy
	Dmean ≤	3000 cGy (QUANTEC)	786 cGy
Gónadas	Dmax ≤	100-200 cGy (PENTEC)	821 cGy*
	Dmean ≤	100 cGy (PENTEC)	631 cGy*
Encéfalo	Dmax ≤	5900 cGy (PENTEC)	1313 cGy
	Dmean ≤	2200 cGy (PENTEC)	901 cGy
Tiroides	Dmax ≤	4500 cGy (QUANTEC)	1233 cGy
	Dmean ≤	1000-2000cGy (PENTEC)	942 cGy
Hígado	Dmax ≤	1000-2000 cGy (PENTEC)	1289 cGy
	Dmean ≤	2400-3200 cGy (QUANTEC)	801 cGy

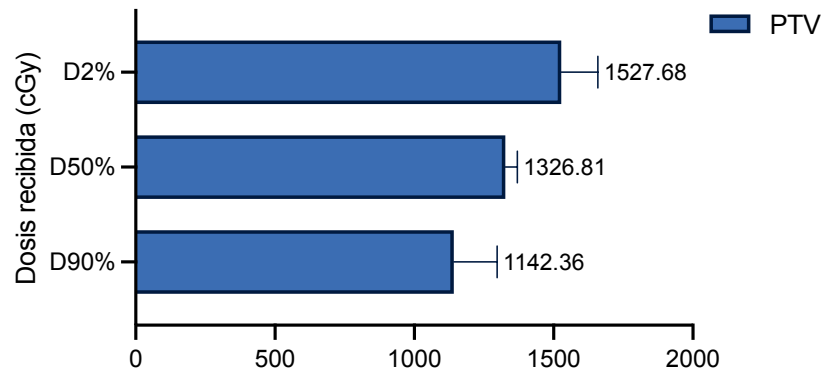
*Dosis por encima de los valores predeterminados para sus restricciones de acuerdo a QUANTEC, STANFORD Y PENTEC.

Abreviaturas: Dmax (dosis máxima), Dmean (dosis media), cGy (Centigrey)

Fuentes: Kovalchuk (2022), Timmerman, R. (2022) y Constine, L. S. et al. (2023).^{22, 23, 24}

Para el análisis dosimétrico del PTV se obtuvieron los promedios del D2, D50 y D90% como se muestra en la figura 2.

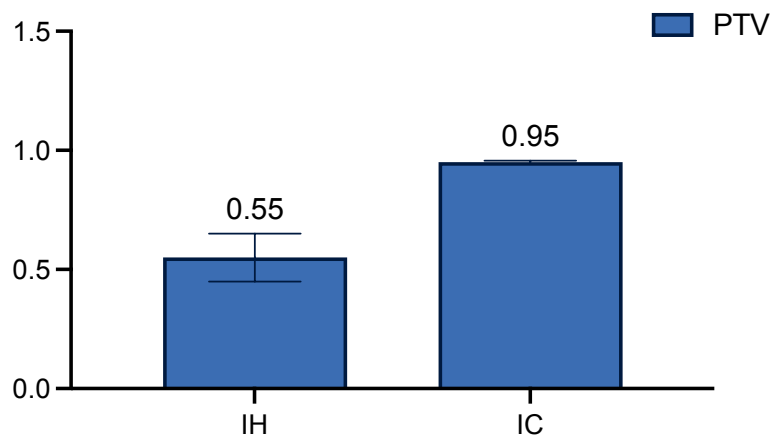
Fig 2. Análisis dosimétrico del PTV



Dosis recibidas en el 2, 50 y 90% del PTV (D2%, D50%, D90% respectivamente) en los tratamientos para acondicionamiento para TMO con irradiación corporal total mieloablativo con VMAT. PTV: volumen objetivo de planeación. Datos en promedio \pm EE

Se evaluaron los índices de homogeneidad y conformidad de cada plan y se obtuvo el promedio de estos valores, como se muestra en la figura 3.

Fig 3. Análisis de los índices dosimétricos del PTV



Índice de homogeneidad (IH) e índice de conformidad (IC) del PTV en los tratamientos para acondicionamiento de TMO con irradiación corporal total mieloablativo con VMAT. PTV: volumen objetivo de planeación. Datos en promedio \pm EE

Se realizó comparación de los valores promedios obtenidos para los PTV con los esperados en la literatura por Stanford e ICRU 83 como se observa en la tabla 6.^{24,25}

Tabla 6. Comparación de promedio de dosis e índices de homogeneidad y conformidad al PTV en la literatura con los obtenidos en el estudio.

Estructura	Parámetro en literatura		Promedios obtenidos en el estudio
PTV	D2%	≤ 1440 cGy (STANFORD)	1527 cGy*
	D50% (Dmean)	1140-1284 cGy (95-107% de 1200 cGy) (ICRU 83)	1326 cGy*
	D90%	1200 cGy (STANFORD)	1142 cGy
IH	≤ 2 (RTOG/ICRU 83)		0.55
IC	0 - 1 (ICRU 83)		0.95

Abreviaturas: PTV (volumen blanco de planeación), IH (índice de homogeneidad), IC (índice de conformidad), D2, 50, 90% (dosis del 2, 50 y 90% respectivamente), cGy (Centigrey), RTOG (Grupo de Oncología Radioterápica), ICRU 83 (Comisión Internacional en Unidades y Medidas de Radiación, Reporte 83). *valores por encima de las restricciones Stanford.

Fuentes: Kovalchuk (2022), ICRU 83 (2010).^{24, 25}

Las principales toxicidades encontradas durante el seguimiento se presentaron en piel y tracto gastrointestinal con un 30% cada una, seguidas de SNC y médula ósea, ambas con 10%, se evaluó su incidencia tanto de manera aguda como crónica como se muestra en la tabla 7. Cabe mencionar un caso que recibió tratamiento previo a la RT con Blinatumomab, que posterior a la RT genero leucoencefalopatía severa.

Tabla 7. Casos con toxicidades evaluadas por tiempo de aparición.

	N	%
Piel	3	30
· Aguda	1	10
· Crónica	2	20
Gastrointestinal	3	30
· Aguda	2	20
· Crónica	1	10
Médula Ósea	1	10
· Aguda	0	0
· Crónica	1	10
SNC	1	10
· Aguda	0	0

· Crónica	1	10
Pulmonar	0	0
Hepática	0	0
Cristalinos	0	0
Renal	0	0
Tiroidea	0	0

Abreviaturas: N (número de pacientes), SNC (sistema nervioso central, un caso de leucoencefalopatía), la toxicidad a médula ósea se presentó como hipocelularidad G3 por CTCAE v5.0.

DISCUSIÓN

El tratamiento con radioterapia mieloablativa para acondicionamiento de trasplante alogénico de células madre se ha estudiado a lo largo del tiempo, con beneficios claros en los que se disminuye 1.75 veces el riesgo de muerte, 1.86 veces la falla y 1.9 veces el riesgo de recaída.⁶ Sin embargo, un punto a discutir es el de los riesgos involucrados con el tratamiento en pacientes que de por sí, ya cuentan con una enfermedad sistémica que genera complicaciones y disminuye su calidad de vida; derivado de la mejora en las tecnologías se han buscado nuevas estrategias con el fin de mejorar la tolerancia, disminuir los efectos adversos e impactar en la sobrevida global. De aquí la necesidad de implementar nuevas técnicas de radioterapia, como el VMAT tanto en radioterapia corporal total como irradiación total de médula.

La región intestinal fue la más afectada aún con la técnica de alta conformidad, teniendo un máximo promedio de 14.26 Gy equivalente a 118% de los 12 Gy prescritos para el tratamiento, al comparar esta dosis con las restricciones para toxicidades gastrointestinales se encuentra muy por debajo de los umbrales en Dmax y Dmean que es conocido causan problemas intestinales, pero aun así se tiene reportado un 30% de incidencia de complicaciones en el presente estudio.²²

El cerebro recibió en promedio una dosis máxima de 1313.85 cGy y dosis media de 901.79 cGy, por debajo de dosis de restricción que condiciona riesgo para disfunción cognitiva de 1800 cGy al 100% del volumen cerebral y muy por debajo de la dosis >5900 cGy para un riesgo de radio necrosis de 5%.

La dosis media promedio más alta fue de 942.79 cGy para la tiroides, su máxima no difiere mucho con un valor de 1233.35 cGy, muy por debajo de un valor establecido de Dmean de 1000 cGy para un riesgo del 12% para el desarrollo de hipotiroidismo. El hígado recibió en promedio una dosis máxima de 1289.78 cGy y dosis media de 801.78, la dosis establecida de restricción para el hígado se encuentra entre 1000 a 2000 cGy con un riesgo de 6.1% para hepatopatía.^{22,23}

No fueron reportadas complicaciones a riñones, obteniendo en nuestros casos dosis medias y máximas mucho menores a las metas establecidas en el protocolo de Stanford.²⁴

Mediante la técnica VMAT se lograron cumplir las restricciones a riñones, cristalinos, intestino, cerebro, tiroides e hígado. Dentro del análisis de la dosis a gónadas, se observan dosis máximas de 821.74 cGy y dosis media de 631.61 cGy, en ambos casos se encuentran por encima de las dosis de tolerancia de estos órganos con medias entre 100 a 200 cGy según lo descrito en la literatura para pacientes pediátricos²³ por lo que la probabilidad de afectación de la función reproductora a largo plazo es muy alta.

Respecto a los valores dosimétricos del PTV, el promedio en D2% fue de 1527.68 cGy (hasta un 127% de la dosis prescrita), 87.68 cGy por encima de lo establecido en la guía de Stanford, a tener en cuenta que estos tratamientos no fueron restringidos mediante esta guía en su momento y se trató de planeación de irradiación total a médula ósea, sin embargo, el plan llevado prospectivo cumplió con la norma según la guía de Stanford con una dosis en D2% de 1345.7 cGy. El D90% promedio se encontró en 1142.36 cGy, debajo de los 1200 cGy por Stanford, siendo equivalencia a un 95% de la dosis prescrita. El D50% tuvo un promedio de 1326.81 cGy, siendo equivalente a un 110% de la dosis establecida de 1200 cGy.

Los índices de homogeneidad (IH) y conformidad (IC) se encontraron en concordancia con lo establecido en ICRU 83 como óptimo. Al tratarse de radioterapia con VMAT en todos los planes, su conformidad es muy alta y cercana a la unidad (1) con un valor de 0.95.

La principal toxicidad posterior al trasplante alogénico es la neumonitis intersticial, la cual es dosis dependiente, por lo que se restringe mediante la guía de Stanford a una dosis media a pulmones de 660 cGy.²⁴ En la revisión actual, la dosis media superó esta restricción por 186.22 cGy, mientras que la dosis máxima se mantuvo por debajo

de 1800 cGy en todos los casos; aun así, no se reportaron complicaciones de esta índole en ningún paciente.

Cabe destacar puntos importantes en estos pacientes, se encuentran con leucemia aguda, algunos pediátricos, bajo tratamiento sistémico, inmunocomprometidos; todos estos factores invariablemente afectan la flora intestinal y su función, por lo cual no es correcto tomar solo como referencia la restricción dentro del campo de radiación sino todas las características de cada paciente que pueden, y son, causantes de las complicaciones; una colitis neutropénica febril puede ser mayormente causada por la suma de factores de riesgo que solo por una dosis total de 14 Gy a la bolsa intestinal.

Un paciente presentó leucoencefalopatía severa posterior a 4 meses de recibir su radioterapia corporal total (con dosis máxima y media para el encéfalo de 1294 cGy y 1245 cGy respectivamente, muy por debajo de las restricciones $D_{max} < 5900$ cGy y $D_{mean} < 2200$ cGy); este caso en particular, recibió previo a la RT el fármaco Blinatumomab, dos dosis, agente inmunomodulador en leucemia linfoblástica aguda refractaria, el cual, aunque baja la probabilidad, se ha asociado con esta complicación; es posible que nuestro caso se deba a una reacción inmunomodulada asociada a este medicamento o a una potencial radio sensibilización aun no documentada por el mismo.^{23,26}

Es imprescindible continuar con la investigación de los efectos secundarios derivados de ciertas dosis de radiación a cada órgano y personalizar las restricciones acordes a las características de cada paciente, como actualmente se está buscando en la población pediátrica mediante PENTEC y a pesar de los tiempos largos para llevar a cabo este tipo de tratamientos, proveer de su beneficio a todo paciente que lo requiera con un adecuado margen de seguridad.

CONCLUSIÓN

El tratamiento con radioterapia corporal total agregada como régimen mieloablatoivo en pacientes con leucemia linfoblástica aguda bajo el régimen de un trasplante de médula ósea tiene beneficios clínicos y dosimétricos claros, mediante la implementación de radioterapia de intensidad modulada, y arcos volumétricos se logran dosis relativamente bajas a los órganos circundantes y adecuada homogeneidad y conformidad del volumen a tratar. Es necesario evaluar a largo plazo las complicaciones asociadas a los tratamientos implementados, un seguimiento estrecho en los pacientes, comparación directa de tratamientos TBI vs TMI y con ello definir posibles nuevas restricciones de dosis a los tejidos de este grupo de pacientes.

ANEXOS

10.1 Carta de Consentimiento informado para pacientes prospectivos

 <p>INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD</p> <p>Carta de consentimiento informado para participación en protocolos de investigación (padres o representantes legales de niños o personas con discapacidad)</p>	
<p>Nombre del estudio: Incidencia de síndrome de neumonía idiopática en pacientes pediátricos con leucemia aguda sometidos a radioterapia corporal total con VMAT para acondicionamiento pre-trasplante alogénico de células hematopoyéticas.</p>	
<p>Lugar y fecha: Monterrey, Nuevo León, 2022-2023</p>	
<p>Justificación y objetivo del estudio: Los pacientes con leucemia que recibirán un trasplante de médula ósea, requieren recibir previamente un tratamiento con radioterapia, para adaptar mejor su cuerpo al trasplante y así tener mejores resultados en el control a largo plazo de su enfermedad. Uno de los efectos secundarios de la radioterapia puede ser la inflamación del pulmón, por lo cual nuestro interés es dar seguimiento clínico para detectar estos casos</p>	
<p>Procedimientos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Se realizará seguimiento estrecho de su caso, mediante citas cada 2 semanas los primeros dos meses posteriores al trasplante y trimestral hasta completar 2 años. - Evaluación clínica y revisión de estudios de seguimiento clínico (radiografías, tomografías y laboratorios) 	
<p>Posibles riesgos y molestias: Este estudio no implica ningún riesgo, dado que no se realizará una intervención, únicamente se hará seguimiento de los pacientes y reporte de parámetros de laboratorio y gabinete.</p>	
<p>Posibles beneficios que recibirá al participar: El paciente tendrá consultas clínicas más frecuentes y se podrán detectar efectos adversos asintomáticos que requieran abordaje o tratamiento especializado.</p>	
<p>Participación o retiro: Podrá retirarse del estudio y su seguimiento en cualquier momento que así lo desee el padre o tutor legal del paciente, sin que esto afecte su atención médica subsecuente con el especialista. Se conservarán los datos del seguimiento por hasta 5 años. Los investigadores se comprometen a mantener la privacidad de su información, en cualquier momento se dará informes de resultados.</p>	
<p>Declaración de consentimiento: Después de haber leído y habiéndome explicado todas mis dudas acerca de este estudio:</p> <p><input type="checkbox"/> No acepto participar en el estudio</p> <p><input type="checkbox"/> Si acepto participar en el estudio</p> <p>En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio, podrá dirigirse a: Investigador responsable: Dr. Miguel Ángel Souto Del Bosque Colaboradores: Dra. Cindy Sharon Ortiz Arce, Dr. Luis Fernando García González Teléfono: 81-8371-4100 Extensión 41420 o 41706</p> <p>En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comité de Ética en Investigación, Hospital de Especialidades No. 25 del IMSS: Avenida Fidel Velázquez y Lincoln S/N, Colonia Nueva Morales, Monterrey, Nuevo León, CP 64180. Teléfono: 81-8371-4100 Extensión 41315 o 41715, correo electrónico: comiteeticaumae25@gmail.com</p>	
Nombre y firma del participante	Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento
Nombre y firma Testigo 1	Nombre y firma Testigo 2

10.2 Carta de asentimiento en menores de edad (≤ 17 años)



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE
SALUDCOORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD**

Carta de asentimiento en menores de edad (≤ 17 años)

Nombre del estudio: Incidencia de síndrome de neumonía idiopática en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica o mieloides aguda sometidos a radioterapia corporal total con VMAT en el contexto de trasplante alogénico de células hematopoyéticas.

Objetivo del estudio y procedimientos:

Hola, mi nombre es _____ y trabajo en el Instituto Mexicano del Seguro Social. Actualmente estamos realizando un estudio para conocer las molestias que puedas presentar después de tu tratamiento con radioterapia, por lo cual queremos pedir tu ayuda.

Tu participación en el estudio consistiría únicamente en acudir a consultas médicas en las cuales te vamos a revisar a ti y los estudios que vayamos pidiendo, siempre con el apoyo del personal del hospital y tu familia, aun cuando tu papá o mamá hayan dicho que puedes participar, si tú no quieres hacerlo puedes decir que no. Es tu decisión si participas o no en el estudio. También es importante que sepas que si en un momento dado ya no quieres continuar en el estudio, no habrá ningún problema, o si no quieres responder a alguna pregunta en particular, tampoco habrá problema.

Esta información será confidencial, esto quiere decir que no diremos a nadie tus respuestas o resultados sin que tú lo autorices, solo lo sabrán las personas que forman parte del equipo de estudio. Tus padres estarán informados del avance del tratamiento y en todo momento de las valoraciones que se hagan en consulta.

Si aceptas participar, te pido que por favor pongas una (X) en donde dice "Sí quiero participar" y escribe tu nombre o pon la huella de un dedo. Si no quieres participar, déjalo en blanco.

Si quiero participar

Nombre o huella digital:

Clave: 2810-009-014

10.3 Hoja de recolección de datos

#	APELLIDO PATERNO	APELLIDO MATERNO	NOMBRE	NSS	EDAD (A)	DIAGNÓSTICO	RT CORPORAL TOTAL	TRASPLANTE	TOXICIDADES	RECAÍDA	PROGRESIÓN	ESQUEMA RT	PTV D 90% (cGy)	PTV DMAX (D2.0%) (cGy)	PTV D50% (cGy)	ÍNDICE DE HOMOGENEIDAD	ÍNDICE DE CONFORMIDAD
#	LUNGS - 1	LUNGS	LUNGS	KIDNEYS	KIDNEYS	BOWEL	BOWEL	PRV LENSES (+0.3 mm)	PRV LENSES DMEAN (cGy)	TESTES OR OVARIES DMEAN (cGy)	TESTES OR OVARIES DMAX (D2.0%) (cGy)	BRAIN DMEAN (cGy)	BRAIN DMAX (2.0%) (cGy)	THYROID DMAX (2.0%) (cGy)	THYROID DMEAN (cGy)	LIVER DMAX (2%) (cGy)	LIVER DMEAN (cGy)

BIBLIOGRAFÍA

1. Globocan 2020, WHO. Leukemia Fact Sheet. 2020.
2. Terwilliger T, Abdul-Hay M. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. *Blood Cancer J.* 2017;7(6):e577– e577. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/bcj.2017.53>
3. Khwaja A, Bjorkholm M, Gale RE, Levine RL, Jordan CT, Ehninger G, et al. Acute myeloid leukaemia. *Nat Rev Dis Primers.* 2016; 2:16010. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/nrdp.2016.10>
4. Marcucci G, Maharry K, Wu Y-Z, Radmacher MD, Mrózek K, Margeson D, et al. IDH1 and IDH2 gene mutations identify novel molecular subsets within de novo cytogenetically normal acute myeloid leukemia: a Cancer and Leukemia Group B study. *J Clin Oncol.* 2010;28(14):2348–55. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2009.27.3730>
5. Sato T, Yang X, Knapper S, White P, Smith BD, Galkin S, et al. FLT3 ligand impedes the efficacy of FLT3 inhibitors in vitro and in vivo. *Blood.* 2011;117(12):3286–93. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2010-01-266742>
6. Hoeben BAW, Wong JYC, Fog LS, Losert C, Filippi AR, Bentzen SM, et al. Total body irradiation in haematopoietic stem cell transplantation for paediatric acute lymphoblastic leukaemia: Review of the literature and future directions. *Front Pediatr.* 2021; 9:774348. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fped.2021.774348>
7. Abugideiri M, Nanda RH, Butker C, Zhang C, Kim S, Chiang KY, et al. Factors influencing pulmonary toxicity in children undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in the setting of total body irradiation-based myeloablative conditioning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016;94(2):349–59. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2015.10.054>
8. Hoeben BAW, Pazos M, Seravalli E, Bosman ME, Losert C, Albert MH, et al. ESTRO ACROP and SIOPE recommendations for myeloablative Total Body

- Irradiation in children. *Radiother Oncol.* 2022; 173:119–33. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2022.05.027>
9. Fog LS, Hansen VN, Kjær-Kristoffersen F, Berlon TE, Petersen PM, Mandeville H, et al. A step and shoot intensity modulated technique for total body irradiation. *Tech Innov Patient Support Radiat Oncol.* 2019; 10:1–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tipsro.2019.05.002>
 10. Wong JYC, Filippi AR, Scorsetti M, Hui S, Muren LP, Mancosu P. Total marrow and total lymphoid irradiation in bone marrow transplantation for acute leukaemia. *Lancet Oncol.* 2020;21(10): e477–87. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30342-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30342-9)
 11. Springer A, Hammer J, Winkler E, Track C, Huppert R, Böhm A, et al. Total body irradiation with volumetric modulated arc therapy: Dosimetric data and first clinical experience. *Radiat Oncol.* 2016;11(1):46. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s13014-016-0625-7>
 12. Ozsahin M, Pène F, Touboul E, Gindrey-Vie B, Dominique C, Lefkopoulos D, et al. Total-body irradiation before bone marrow transplantation. Results of two randomized instantaneous dose rates in 157 patients. *Cancer.* 1992;69(11):2853–65. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142\(19920601\)69:11<2853:aid-cncr2820691135>3.0.co;2-2](http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142(19920601)69:11<2853:aid-cncr2820691135>3.0.co;2-2)
 13. Oertel M, Kittel C, Martel J, Mikesch J-H, Glashoerster M, Stelljes M, et al. Pulmonary toxicity after total body irradiation-an underrated complication? Estimation of risk via normal tissue complication probability calculations and correlation with clinical data. *Cancers (Basel).* 2021;13(12):2946. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/cancers13122946>
 14. Yoshihara S, Yanik G, Cooke KR, Mineishi S. Bronchiolitis obliterans syndrome (BOS), bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP), and other late-onset noninfectious pulmonary complications following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2007;13(7):749–59. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbmt.2007.05.001>
 15. Gao RW, Weisdorf DJ, DeFor TE, Ehler E, Dusenbery KE. Influence of total body irradiation dose rate on idiopathic pneumonia syndrome in acute leukemia

- patients undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2019;103(1):180–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2018.09.002>
16. Ellis MJ, Parikh CR, Inrig JK, Kanbay M, Patel UD. Chronic kidney disease after hematopoietic cell transplantation: a systematic review. *Am J Transplant.* 2008;8(11):2378–90. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-6143.2008.02408.x>
17. Kal HB, van Kempen-Harteveld ML. Renal dysfunction after total body irradiation: dose-effect relationship. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;65(4):1228–32. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2006.02.021>
18. Belkacemi Y, Labopin M, Vernant JP, Prentice HG, Tichelli A, Schattenberg A, et al. Cataracts after total body irradiation and bone marrow transplantation in patients with acute leukemia in complete remission: a study of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998;41(3):659–68. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0360-3016\(98\)00077-7](http://dx.doi.org/10.1016/s0360-3016(98)00077-7)
19. Hoeben BAW, Pazos M, Albert MH, Seravalli E, Bosman ME, Losert C, et al. Towards homogenization of total body irradiation practices in pediatric patients across SIOPE affiliated centers. A survey by the SIOPE radiation oncology working group. *Radiother Oncol.* 2021; 155:113–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2020.10.032>
20. Yaray K, Damulira E. Evaluation of volumetric modulated arc therapy (VMAT) - based total body irradiation (TBI) in pediatric patients. *Rep Pract Oncol Radiother* [Internet]. 2021;26(4):518–27. Available from: <http://dx.doi.org/10.5603/RPOR.a2021.0061>
21. Uehara T, Monzen H, Tamura M, Inada M, Otsuka M, Doi H, et al. Feasibility study of volumetric modulated arc therapy with Halcyon™ linac for total body irradiation. *Radiat Oncol.* 2021;16(1):236. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s13014-021-01959-3>

22. Timmerman, R. (2022). A story of hypofractionation and the table on the wall. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 112(1), 4–21. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2021.09.027>
23. Constine, L. S., Marks, L. B., Milano, M. T., Ronckers, C. M., Jackson, A., Hudson, M. M., Marcus, K. J., Hodgson, D. C., Hua, C.-H., Howell, R. M., Marples, B., Yorke, E., Olch, A., & Bentzen, S. M. (2023). A user's guide and summary of pediatric normal tissue effects in the clinic (PENTEC): Radiation dose-volume response for adverse effects after childhood cancer therapy and future directions. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2023.09.005>
24. Kovalchuk N, Simiele E, Skinner L, Yang Y, Howell N, Lewis J, et al. The Stanford volumetric modulated arc therapy total body irradiation technique. *Pract Radiat Oncol*. 2022;12(3):245–58. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.prro.2021.12.007>.
25. The international commission on radiation units and measurements. *J ICRU*. 2010;10(1):NP.2-NP. Available from: <https://www.fnkv.cz/soubory/216/icru-83.pdf>
26. Edahiro T, Fukushima N, Otani T, Nakamori M, Nakamichi K, Chishaki R, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in relapsed ph+ acute lymphoblastic leukemia after cord blood transplantation and blinatumomab treatment: A case report and literature review. *Acta Haematol [Internet]*. 2022;145(6):655–61. Available from: <http://dx.doi.org/10.1159/000526132>.