



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
SECRETARÍA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

“BAJAS DOSIS DE RADIOTERAPIA CORPORAL TOTAL  
(600cGy) EN EL ACONDICIONAMIENTO PRETRASPLANTE DE  
PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN NIÑOS MEXICANOS  
CON LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA : REPORTE DE UNA  
SERIE DE CASOS”

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN  
QUE PRESENTA

DRA. MONTSERRAT HERNÁNDEZ  
GARCÍA

PARA OBTENER EL TITULO DEL CURSO DE ALTA  
ESPECIALIDAD DE TRASPLANTE DE CELULAS  
PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS EN  
PEDIATRÍA

DR. ALBERTO OLAYA VARGAS  
TUTOR

DR. MARTIN PÉREZ GARCÍA  
CO - TUTOR

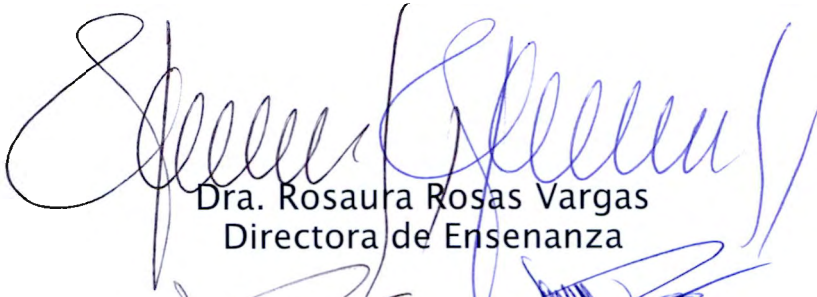
**C I D**  
**NO CIRCULA**



**I N P**  
CENTRO DE INFORMACION  
Y DOCUMENTACIÓN

MÉXICO, D.F. FEBRERO 2013

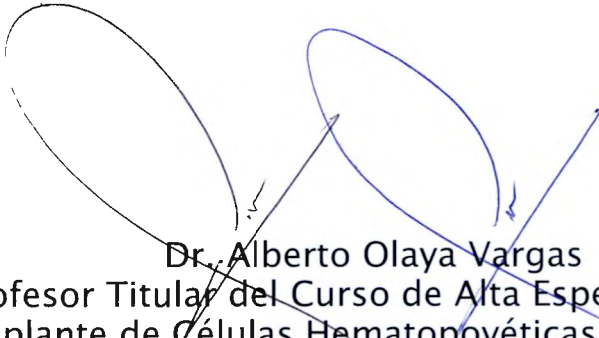
**“BAJAS DOSIS DE RADIOTERAPIA CORPORAL  
TOTAL (600cGy) EN EL ACONDICIONAMIENTO  
PRETRASPLANTE DE PROGENITORES  
HEMATOPOYETICOS EN NIÑOS MEXICANOS CON  
LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA : REPORTE  
DE UNA SERIE DE CASOS”**



**Dra. Rosaura Rosas Vargas**  
Directora de Enseñanza



**Dra. Mirella Vázquez Rivera**  
Subdirectora de Programación y Evaluación Educativa



**Dr. Alberto Olaya Vargas**  
Profesor Titular del Curso de Alta Especialidad de  
Trasplante de Células Hematopoyéticas en Pediatría.  
Tutor de Tesis.



## Instituto Nacional de Pediatría

**1.TITULO DE TESIS: “BAJAS DOSIS DE RADIOTERAPIA CORPORAL TOTAL (600cGy) EN EL ACONDICIONAMIENTO PRETRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYETICOS EN NIÑOS MEXICANOS CON LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA : REPORTE DE UNA SERIE DE CASOS”**

**Servicio de Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos en Pediatría.**

**TESISTA:**

Dra. Montserrat Hernández García.

Medico Residente del Curso de Alta Especialidad de Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos en Pediatría. Instituto Nacional de Pediatría.

**TUTOR :**

Dr. Alberto Olaya Vargas .

Jefe de Servicio de Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos en Pediatría. Instituto Nacional de Pediatría.

**COTUTOR:**

Dr Martín Pérez García.

Médico Adscrito al servicio de Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos en Pediatría. Instituto Nacional de Pediatría.

**COLABORADORES:**

Dra Martha Zapata Tarres.

Médico Adscrito al Servicio de Oncología Pediátrica. Instituto Nacional de Pediatría

Dr Chiharu Murata

Investigador en Ciencias Médicas . Instituto Nacional de Pediatría.

## INDICE:

<b>Marco de Referencia.....</b>	<b>4</b>
<b>Planteamiento del Problema.....</b>	<b>9</b>
<b>Pregunta de Investigación.....</b>	<b>10</b>
<b>Justificación.....</b>	<b>10</b>
<b>Objetivos.....</b>	<b>11</b>
<b>Diseño del Estudio.....</b>	<b>11</b>
<b>Materiales y Métodos.....</b>	<b>11</b>
<b>Resultados y</b>	
<b>Análisis .....</b>	<b>14</b>
<b>Discusión.....</b>	<b>37</b>
<b>Conclusiones.....</b>	<b>38</b>
<b>Bibliografía.....</b>	<b>39</b>

## MARCO DE REFERENCIA :

La Leucemia Aguda Linfoblástica es la neoplasia maligna más común entre los 0 y los 18 años de edad. <sup>(1)</sup> La utilización óptima de los esquemas de quimioterapia de primera línea , en conjunto con la estratificación de la enfermedad de acuerdo al riesgo, de forma que se utilicen esquemas dirigidos al riesgo de la enfermedad, ha resultado en mejoría del pronóstico de éstos pacientes<sup>(2)</sup>. Diversos grupos han reportado resultados similares en cuanto a la supervivencia libre de enfermedad a 5 años en pacientes pediátricos con leucemia aguda linfoblástica en primera remisión, como es el caso del CCG-18009 de 1989 a 1995 reportando 75% , el grupo ALL-BFM de 1981 a 1995 reportando 78%, el NOPHO-ALL que de 1992 a 1998 reportó 77%, el Instituto nacional de Pediatría reportó de 1993 a 1999 el 74% de supervivencia libre de enfermedad a 5 años, se espera mejorar el porcentaje de supervivencia en un futuro; sin embargo cuando éstos mismos pacientes recaen, la tasa de supervivencia disminuye de manera significativa, asimismo existen factores de la enfermedad que desde el diagnóstico la estratifican como de muy alto riesgo haciendo difícil que alcancen los porcentajes de supervivencia antes mencionados, con el uso de esquemas convencionales de quimioterapia, esto a pesar de la mejoría constante de los protocolos de primera línea y los resultados obtenidos con los esquemas para el tratamiento de recaídas. <sup>(3)</sup> Son éstos dos últimos grupos de pacientes los cuales pueden beneficiarse del tratamiento con Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos. La definición de las indicaciones para TCPH alogénico en niños con LLA de alto riesgo en primera remisión ó después de la primera recaída o recaídas subsecuentes depende de las características biológicas de la enfermedad, la respuesta al tratamiento y la supervivencia después de quimioterapia sola.

El tratamiento de leucemia linfoblástica aguda en pediatría representa un reto, sobre todo en grupos de muy alto riesgo y en casos de recaída ó leucemias refractarias, ya que se requiere de armas terapéuticas que como objetivo principal mejoren la supervivencia , tomando en consideración los efectos adversos que en éste grupo de pacientes en particular pueden presentarse en términos de crecimiento y desarrollo.

La importancia del trasplante de progenitores hematopoyéticos en leucemia aguda linfoblástica básicamente recae en la erradicación de la enfermedad residual por medio del acondicionamiento pretrasplante y del efecto injerto contra leucemia que mantiene al paciente en remisión de la enfermedad sin la utilización de quimioterapia de mantenimiento.

Las fuentes celulares utilizadas para el Trasplante de progenitores Hematopoyéticos en Leucemia Aguda Linfoblástica son básicamente: 1)Sangre periférica 2)Sangre de cordón umbilical 3)Médula ósea .

De acuerdo al tipo de trasplante se selecciona el régimen de acondicionamiento; ya sea mieloablativo ó no mieloablativo, en todas las modalidades de trasplante alogénico para leucemia aguda linfoblástica se utiliza la Radioterapia Corporal Total (RCT: Radioterapia corporal total : Irradiación corporal total) como parte indispensable del régimen más quimioterapia. Los regímenes de acondicionamiento mieloablativos pueden ser curativos para diversas neoplasias hematológicas malignas en pediatría, desafortunadamente ésta estrategia terapéutica se relaciona con aumento significativo en el riesgo de mortalidad relacionada al trasplante (MRT), especialmente si se trata de una enfermedad avanzada, cuando se utilizan donadores no relacionados o bien cuando se realiza un segundo trasplante. En 1997 en la serie de Davis, de 50 pacientes pediátricos con leucemia que recibieron trasplantes de médula ósea de donador no relacionado con acondicionamiento mieloablativo la MRT a los 100 días fué del 36%. (7).

Desde los esfuerzos iniciales del pionero D.Thomas en la utilización de la RCT dentro del acondicionamiento pretrasplante para LLA ésta modalidad terapéutica se ha utilizado en el acondicionamiento pretrasplante de diversas neoplasias malignas hematológicas, siendo la piedra angular del acondicionamiento de Leucemia Aguda Linfoblástica.

En sus primeros estudios de la participación de la RCT en LLA Thomas et al , utilizaron RCT en una sola fracción para el acondicionamiento pretrasplante de dos gemelos, el injerto ocurrió en ambos pacientes , pero ambos recayeron dentro de las primeras 12 semanas del trasplante, sugiriendo que la RCT sola fué insuficiente para prevenir la recaída; en otro estudio en Seattle incluyeron a 10 pacientes con leucemia aguda linfoblástica, utilizando únicamente RCT (1000rad: 10Gy) como acondicionamiento pretrasplante de donador relacionado HLA idéntico, sin embargo se reportó alta incidencia de recaída de leucemia , sólo 1 paciente de los 10 sobrevivió a 6 años, por lo tanto el mismo grupo añadió en 1971 altas dosis de ciclofosfamida y/ó otros quimioterápicos previos a RCT, lo anterior, además de su efecto citotóxico potenció el efecto inmunosupresor de la RCT logrando erradicación de células leucémicas y favoreciendo el injerto; desde entonces se utiliza la combinación de RCT y quimioterapia.(7)(8)

La elección del régimen de acondicionamiento tiene un impacto significativo en la supervivencia post trasplante . Se ha demostrado de manera retrospectiva que el acondicionamiento con Irradiación Corporal Total (ICT) y VP16 es comparable con ICT/ARA-C/MEL , sin embargo BU/CY/MEL sin ICT fué un régimen no recomendable ya que se relacionó con mayor incidencia de recaídas así como mayor mortalidad relacionada con el tratamiento (4).

La radioterapia corporal total es terapia sistémica que utiliza protones de alta energía y campos de radiación extensos que incluyen la totalidad del cuerpo del paciente.<sup>(9)</sup> Las funciones que desempeña la radioterapia corporal total (RCT) en el acondicionamiento pretrasplante de LLA son: 1) Erradicación de las células leucémicas (enfermedad residual), del cuerpo del receptor, en especial de los sitios considerados como santuarios (sistema nervioso central, testículos),<sup>(10)</sup> y en el trasplante alogénico también actúa ocasionando inmunosupresión intensa para favorecer el injerto.

Las principales ventajas del uso de radioterapia sobre quimioterapia son que la dosis no depende del flujo sanguíneo, no tiene una cinética para aclaramiento, llega de manera uniforme a sitios con barreras naturales (santuarios), además las clonas leucémicas quimiorresistentes pueden ser sensibles a radioterapia.

Kalayicio y Bolwell en 2011, estudiaron a 86 adultos con LLA utilizando en el acondicionamiento pretrasplante RCT/ quimioterapia vs Quimioterapia sola (BUCY), en el grupo que recibió RCT/quimioterapia se reportó una supervivencia libre de enfermedad (leucemia) a 3 años de 42%, en contraste con el grupo de quimioterapia sola que fue de un 10-20%.<sup>(10)</sup>

Lo anterior demuestra que la utilización de RCT es esencial como parte del acondicionamiento en LLA. La mayoría de los regímenes de acondicionamiento pretrasplante utilizados actualmente, fueron diseñados originalmente para pacientes adultos con alguna neoplasia hematológica y posteriormente se trasladaron a pediatría,; sin embargo el efecto positivo en la supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad y la disminución de mortalidad relacionada al trasplante también se demostró en pediatría como lo reportan en el año 2000 Davis y Ramsay, quienes compararon dos regímenes de acondicionamiento en 627 pacientes pediátricos con leucemia aguda linfoblástica que se sometieron a trasplante de donador relacionado HLA idéntico, en el primer grupo el acondicionamiento consistió en RCT/Ciclofosfamida, en el segundo grupo Busulfan/Ciclofosfamida, encontraron que el régimen que incluía RCT se relacionó con supervivencia libre de enfermedad leucémica a 3 años de un 50%, en comparación con el grupo de quimioterapia sola que el porcentaje cayó a 35%.

El grupo que incluyó quimioterapia sola también se relacionó con mayor mortalidad relacionada al tratamiento y falla al tratamiento. Por lo anterior a pesar de que la RCT se relaciona con efectos adversos a largo plazo se recomienda su inclusión en los regímenes de acondicionamiento pretrasplante en LLA en pediatría.<sup>(8)</sup>

La utilización de RCT en los regímenes pretrasplante se ha relacionado también con toxicidad a corto y largo plazo, es difícil evaluar el efecto puro de la RCT ya los regímenes son combinados con quimioterapia citotóxica como ciclofosfamida, etopósido, melfalán, citarabina y tiotepa, que también pueden vincularse con los efectos adversos asociados a la RCT como son : náusea, vómito, mucositis del tracto gastrointestinal, toxicidad hepática, neumonitis, que pueden condicionar mortalidad relacionada al trasplante como punto principal; efectos a largo plazo son disfunción gonadal y segundas neoplasias. (7)

Los protocolos de manejo en pediatría sin embargo éste grupo etario requiere del diseño especial de protocolos de tratamiento multimodal debido a que la fisiología, la patología y la toxicología es muy distinta que en los adultos, en el caso de la utilización de RCT, no es recomendable en los niños menores de 2-3 años, por sus efectos adversos en el crecimiento y desarrollo. Por lo anterior se prefieren los esquemas basados en quimioterapia únicamente para niños menores de 2 años. Y se encuentran en desarrollo nuevas técnicas de RCT (dosis fraccionadas en contraste con dosis únicas, administradas con acelerador lineal) cuyo objetivo es brindar el beneficio del efecto antineoplásico e inmunosupresor minimizando efectos adversos asociados en el tejido sano a corto y largo plazo. Sin embargo, ante los beneficios potenciales que ofrece se han realizado múltiples estudios evaluando la forma de administración de RCT con el objetivo de que condicione la menor toxicidad posible :

Existen dos factores determinantes del efecto biológico de la radioterapia: el tipo de radiación y la dosis absorbida, a éstos se agregan otros como el número de exposiciones a la dosis.

Factores del paciente que influyen en los resultados de la radioterapia son: edad, estado general, y la cantidad y tipo de tejidos radiados. Durante la administración de la radioterapia es posible ajustar parámetros físicos como son el tiempo, la dosis y el fraccionamiento con el objetivo de minimizar la toxicidad en el tejido sano e incrementar la muerte de células malignas, y al destruir linfocitos condicionar mayor inmunosupresión.(1)

Surge la necesidad de establecer dosis mínima necesaria para disminuir recaída aumentando supervivencia con la menor toxicidad posible. Se han utilizado dosis que van desde 0.5Gy en una sola fracción hasta dosis de 15.7Gy en múltiples fracciones diarias, en general se utilizan dosis altas de radiación corporal total para casos de leucemia en recaída o de disparidad en HLA, los regímenes que incluyen altas dosis de RCT se han asociado con una menor tasa de recaídas, pero también con una mayor incidencia de mortalidad no asociada a recaída. Mortalidad no asociada a recaída en el contexto de trasplante de médula ósea a mortalidad relacionada con el trasplante, que se define como mortalidad en los primeros 100 días posteriores al procedimiento.



La toxicidad de la RCT se relaciona directamente con la dosis absoluta administrada y la frecuencia de administración. En cuanto a efectos adversos a largo plazo los principales de la RCT en pediatría son retraso en el crecimiento e insuficiencia endócrina. (7).

Los primeros regímenes consistían de dosis únicas de 8 a 15Gy. El grupo del Hospital Fred Hutchinson Cancer Center fué de los pioneros en trasplante de médula ósea, en casos de leucemia aguda, utilizaba altas dosis de ciclofosfamida en combinación con RCT en una sola dosis de 10Gy , sin embargo la utilización de dosis únicas se relacionó con neumonitis intestinal en 80-100% de los casos, de los cuales dos terceras partes fallecieron. Algunos investigadores sugirieron que el fraccionamiento de las dosis de RCT daría mejores resultados debido a que las células leucémicas tenían capacidad limitada de reparar el daño subletal.(1)

En 1979 Peters sugirió que fraccionar la radioterapia disminuía la toxicidad de la misma en el tejido normal . Wara y cols determinaron que el incremento del número de fracciones se asociaba a menor daño pulmonar .

En un estudio realizado en el Hospital Memorial Sloan Kettering Cancer Center de Nueva York se compararon dosis únicas contra hiperfraccionadas y se observó que el 50% de los pacientes que recibieron dosis únicas presentó neumonitis intersticial, en comparación con quienes recibieron dosis hiperfraccionadas , de los cuales el 18% presentó dicha complicación. El Instituto Gustave Roussy concluyó que para dosis únicas el 45% de los pacientes presentó neumonitis intersticial (26% letal) mientras que los pacientes que recibían el esquema fraccionado sólo 13% (4% letal) lo presentó.

Se ha descrito que dosis únicas de 10 Gy fueron insuficientes para destruir toda célula leucémica, y que ocurrieron recaídas 3 meses después del trasplante, por lo cual los esquemas deben incluir quimioterapia para aumentar la muerte de las células leucémicas.

El Children Cancer Study Group realizó un estudio en niños con leucemia mieloblástica aguda encontrando un incremento en la tasa de recaídas al utilizar regímenes con dosis únicas (7.5 a 10 Gy), en comparación con los regímenes fraccionados (2Gy/fracción por 6 días ó 1.2Gy/fracción por 4 días 3 veces al día para un total de 14.4Gy); el riesgo de recaída fué de 23% en los individuos en los que se utilizó dosis única y de 0% en los que la recibieron fraccionada.

Petropoulos y Worth disminuyeron la dosis de RCT a 9Gy y la utilizaron con Fludarabina-Melfalan para sinergizar efecto de RT en el acondicionamiento pretrasplante de pacientes con neoplasias hematológicas malignas , (acondicionamiento no mieloablativo) ,concluyeron que 9 Gy en combinación con Fludarabina-Melfalan no fueron suficientes para evitar recaída en LLA ,lograron EFS 3a: 30%, reportaron mejores resultados en LAM ,EFS 3a: 83%.(7)

Rivera y colaboradores, estudiaron a 4 pacientes que recibieron RCT hiperfraccionada con cobalto 60 a una dosis de 1200cGy (4 sesiones diarias de 300Cgy/día), los 4 pacientes presentaron no recuperación de médula y fallecieron; por éste antecedente tan importante se reconsideró la dosis de RCT y se dismunió hasta 600cGy fraccionado en 3 días.

El presente trabajo tuvo como objetivo describir la evolución de 33 pacientes con diagnóstico de leucemia aguda linfoblástica a quienes se realizó Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos en los cuales se utilizó como parte del acondicionamiento pretrasplante radioterapia corporal total 600cGy, (cabe mencionar que 1Gy equivale a 100cGy, por lo tanto 6Gy son 600cGy), además de quimioterapia con ciclofosfamida y etopósido en los pacientes a quienes se realizó trasplante alogénico de donador relacionado utilizando como fuente celular sangre periférica y ciclofosfamida más globulina antitimocito en los pacientes sometidos a trasplante alogénico que se utilizó como fuente celular la sangre de cordón umbilical.

#### **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:**

Se desea conocer la evolución de los pacientes con LLA del INP que han recibido RCT como parte del acondicionamiento pretrasplante, en términos de supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad, características del injerto así como la tasa de recaídas y la toxicidad asociada con el régimen.(mortalidad relacionada al trasplante).

Existen múltiples esquemas de acondicionamiento para TCPH en LLA en pediatría, que proponen diferentes dosis de radioterapia corporal total ,en éste momento no existe un consenso acerca de la dosis que aumente la supervivencia en éste grupo de pacientes, mejorando el control de la enfermedad de base y minimizando la toxicidad secundaria. Históricamente se ha descrito el uso de 12Gy ,argumentando que es la dosis mínima necesaria para lograr erradicación de enfermedad residual e inmunosupresión para recibir el injerto; sin embargo dicha dosis se ha vinculado con efectos tóxicos graves y mortalidad relacionada al trasplante, algunas otras series utilizan dosis tan bajas como 0.5Gy lo cual evidentemente se ha traducido en incremento de recaídas, por lo anterior se propone el presente estudio en el cual como parte del régimen se utilizaron 600Gy, como parte del acondicionamiento. La propuesta es describir los resultados obtenidos en nuestra serie de 33 casos ,en términos de supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad , características del injerto (injerto vs no injerto, injerto sostenido) , toxicidad asociada al régimen, así como analizar la tasa de recaídas .

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

De los pacientes pediátricos con diagnóstico de Leucemia Aguda Linfoblástica en los cuales se realizó Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos (TCPH) utilizando en el régimen de acondicionamiento pretrasplante además de quimioterapia 600 cGy de Irradiación Corporal Total se desea conocer:

¿Cuál es la supervivencia global?

¿Cual es la supervivencia libre de enfermedad ? (Libre de recaídas)

¿Cuales son las características del injerto? (injerto vs no injerto, injerto sostenido)

¿Cual es la toxicidad? (Determinada mediante mortalidad relacionada al TCPH).

¿Cual es la frecuencia de Enfermedad Injerto Contra Huésped aguda y crónica?.

¿Influye la fuente celular en la tasa de injerto?

## **JUSTIFICACIÓN :**

La LLA es el cáncer más frecuente en pediatría y existen ciertas características de la enfermedad que indican el TCPH para mejorar supervivencia , disminuyendo el riesgo de recaída de la enfermedad. Existen distintos esquemas de acondicionamientos según el tipo de trasplante , lo que es un hecho es que además de la quimioterapia es mandatorio es uso de Radioterapia Corporal Total para mejorar la supervivencia .

Los diversos esquemas de acondicionamiento para TCPH en LLA en pediatría utilizan diferentes dosis de Radioterapia Corporal Total , históricamente se ha utilizado la dosis de 12Gy de Irradiación Corporal Total durante el acondicionamiento pretrasplante en pediatría, las dosis muy bajas (4Gy)se han vinculado con mayor probabilidad de recaídas de leucemia y las dosis más altas (15Gy) se han relacionado con toxicidad grave,que condiciona incluso mortalidad relacionada al trasplante. Sin embargo no existe un consenso acerca de la dosis óptima de radioterapia corporal total que se debe incluir en los esquemas de acondicionamiento pretrasplante. Es por dicha razón que es necesario definir la dosis que en conjunto con la quimioterapia condicione mejoría de la supervivencia con disminución de la toxicidad grave.

Por medio de el presente estudio se desea conocer el comportamiento de los pacientes pediátricos del Instituto nacional de Pediatría, con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda, que se han sometido a Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos los cuales como parte de su acondicionamiento pretrasplante han recibido radioterapia corporal total (600Cgy), en términos de : injerto y su comportamiento, toxicidad asociada al acondicionamiento determinada como mortalidad relacionada al trasplante , supervivencia global, recaídas de leucemia y complicaciones crónicas.

La mayoría de los estudios fueron diseñados para utilizarse en adultos. Pocos reportes en pediatría.Hasta el momento no existe en pediatría un consenso acerca de la dosis mínima de radioterapia necesaria para erradicar la enfermedad residual en pacientes con leucemia aguda linfoblástica , misma dosis que ocasione la inmunosupresión necesaria para favorecer el injerto, evitando efectos tóxicos graves que condicionen mortalidad.

## **OBJETIVOS:**

El objetivo general es conocer la evolución de los pacientes pediátricos con diagnóstico de Leucemia Aguda Linfoblástica en los cuales se realizó Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos utilizando en el régimen de acondicionamiento pretrasplante Irradiación Corporal Total (600cGy) además de quimioterapia.

Se desea conocer los siguientes datos:

- 1.-Conocer la supervivencia global.
- 2.-Conocer la supervivencia libre de enfermedad (leucemia) .
- 3.-Conocer las características del injerto: (injerto vs no injerto, injerto sostenido:>100días)
- 4.-Conocer la toxicidad asociada con la dosis de radioterapia incluida en el régimen de acondicionamiento pretrasplante (determinada mediante mortalidad relacionada al trasplante)
- 5.Conocer la frecuencia de Enfermedad Injerto Contra Huésped Aguda y Crónica.

## **DISEÑO DEL ESTUDIO :**

Descriptivo, analítico, retrospectivo, retrolectivo .

Se analizó una serie de casos de pacientes con las siguientes características:

## **MATERIALES Y MÉTODO:**

Población objetivo:

Población elegible:

Se incluyeron en el estudio todos aquellos pacientes pediátricos con diagnóstico de Leucemia Aguda Linfoblástica, a quienes se haya realizado Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos en el Instituto Nacional de Pediatría entre 2007 y 2012;que cumplan todos los criterios de selección considerados en el presente proyecto, en cuyo esquema de acondicionamiento se haya utilizado Irradiación Corporal Total 600 cGy.

Criterios de Selección:

Criterios de Inclusión

Pacientes pediátricos, con edades entre 0 y 17 años al momento del diagnóstico;

De cualquier género

Diagnóstico de Leucemia Aguda Linfoblástica , a quien se haya realizado Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos alogénico en el Instituto Nacional de Pediatría en los años de 2006 a 2012.

Que hayan recibido Irradiación Corporal Total a 600cGy como parte del acondicionamiento pretrasplante.

Régimen de quimioterapia utilizado: Irradiación Corporal Total /Ciclofosfamida/ Etoposido/ en caso de utilizar sangre de cordón umbilical se añade globulina antitumoral.

#### Criterios de Exclusión

1. Abandono de tratamiento .
2. Expediente clínico con datos incompletos para completar base de datos.

#### Variables:

-Edad: Tipo de variable : Cuantitativa discontinua. Definición: Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo. Medido en años.

-Sexo: Tipo de variable: Cualitativa Nominal. Unidad de medición: Masculino / Femenino.

-Diagnóstico: Tipo de enfermedad confirmada por estudios paraclínicos. Tipo de variable: Cualitativa Nominal. Unidad de medición: Leucemia Aguda Linfoblástica.

-Injerto Mieloide: Tipo de variable: Cuantitativa Discontinua. Primer día en que presenta en biometría hemática por tres días consecutivos cuenta de neutrófilos absolutos mayor de 500 u/L. Medido en días.

#### Variable Independiente:

-Irradiación Corporal Total (600 cGy): Radioterapia administrada a la totalidad del cuerpo del individuo a una dosis de 600cGy.

#### Variable Dependiente:

-Injerto (cualitativa nominal : si/no):

Definición de variable injerto: Se determinó la variable injerto mediante la determinación de quimerismo genético del 100% del donador en la sangre periférica del receptor.

-Injerto sostenido (días 0-100) (cualitativa nominal : si/no) .Definición: determinado mediante la presencia de quimerismo genético del donador en la sangre periférica del receptor , a los 100 días posteriores al trasplante.

-Supervivencia global: (cuantitativa continua). Definición: Supervivencia del total de los pacientes en el tiempo de seguimiento , con ó sin la presencia de actividad leucémica al momento de la evaluación.

-Supervivencia libre de enfermedad (leucemia) (cuantitativa continua).Definición de supervivencia sin enfermedad leucémica al momento de la evaluación.

-Mortalidad asociada a trasplante (Primeros 100 días) (cualitativa nominal: si/no).  
Definición : mortalidad no asociada a recaída, ocurrida en los primeros 100 días posteriores al TCPH.

-Evento: Considerado como muerte ó actividad leucémica .

Variables confusoras:

-Tipo de fuente: Fuentes celulares:

Sangre de cordón umbilical: Progenitores hematopoyéticos obtenidos de cordón umbilical , que en la citometría de flujo son marcados con CD34 positivo.

Sangre Periférica: Progenitores hematopoyéticos obtenidos de sangre periférica mediante aféresis del donador, CD34 positivos.

Médula ósea: Progenitores hematopoyéticos obtenidos de médula ósea del donador.

-Estatus de enfermedad: Deteminado mediante el número de remisión. RC: Remisión completa: Se refiere a la evaluación de médula ósea con menos de 5% de blastos.Líquido cefalorraquídeo acelular , si presencia de blastos.

## **ANALISIS ESTADISTICO.**

Se realizó estadística descriptivas con porcentajes, para las variables numericas con distribución no normal, se evaluaran modas y medianas, rangos y desviación estandar, para evaluar el impacto de las variables independientes sobre la variable dependiente se realizara un analisis bi-variado para las variables cualitativas con X<sup>2</sup> y para las numericas con T de Student. Se realizaron curvas de supervivencia global y libre e evento con la estimación de Kaplan Meier de supervivencia Global y de supervivencia libre de enfermedad utilizando el SPSS 15. Las tablas de supervivencia se ajustaron con prueba de Log Rank de acuerdo a las variables de impacto.

## **METODOLOGIA:**

Se revisaron los expedientes de 33 pacientes que cumplen los criterios de inclusión mencionados. Se realizó análisis estadístico mencionado.

## RESULTADOS:

Características de los pacientes y los Progenitores Hematopoyéticos Trasplantados.

Número de pacientes :	33
Edad Media al momento del TCPH:	11 años
Genero: Femenino Masculino	9 24
Diagnóstico:	Leucemia Aguda Linfoblástica de Alto Riesgo *
Número de remisión: RC 1 RC 2 RC 3 RC 4	8 17 6 2
Media de seguimiento en días:	521
Fuente celular utilizada para el TCPH: -Sangre de Cordón Umbilical -Sangre periférica -Médula ósea:	19 13 1

Tabla1. Características de los pacientes:

Incluye pacientes con LLA de alto riesgo por cuenta leucocitaria, ó por edad, ó hipodiploidía , o bien pacientes con traslocación t(9:22) ó t(4:11) positiva.

\*\*CR: Se refiere al número de remisión.

+Son los rangos de edad.

Los pacientes estudiados tenían una edad media al diagnóstico de 11 años, el 72.7% del género masculino y 27.2% del género femenino. Todos los pacientes tenían diagnóstico de Leucemia Aguda linfoblástica, de células pre B ó T clasificadas como de alto riesgo (Edad, Cuenta leucocitaria, Hipodiploidía, Mala Respuesta a la Ventana ), muy alto riesgo (translocaciones de mal pronóstico) como t(9:22) ó t(4:11) además de Cuenta leucocitaria, hipodiploidía ó edad.

El 24.4% de los pacientes se sometió a TCPH en primera Remisión Completa (1 RC), el 51% en segunda remisión completa, el 18% en tercera remisión y el 6% en cuarta remisión. La media de seguimiento fué de 571 días.

El 57.5% de los trasplantes fué de Cordón umbilical, el 39.3% fué de Sangre Periférica y 3% de Médula ósea. La dosis celular promedio de Progenitores Hematopoyéticos (células CD34+) para sangre periférica utilizada fué de  $5.82 \times 10^6$ /kg, mientras que la dosis celular promedio de CD34+ de cordón umbilical fué de :  $2.88 \times 10^5$ /kg.

La dosis celular promedio para médula ósea fué de  $3.6 \times 10^6$ /kg.

Con las fuentes celulares estudiadas ( médula ósea, sangre periférica y sangre de cordón umbilical) , la media de día de injerto mieloide fué de 17.6 días.

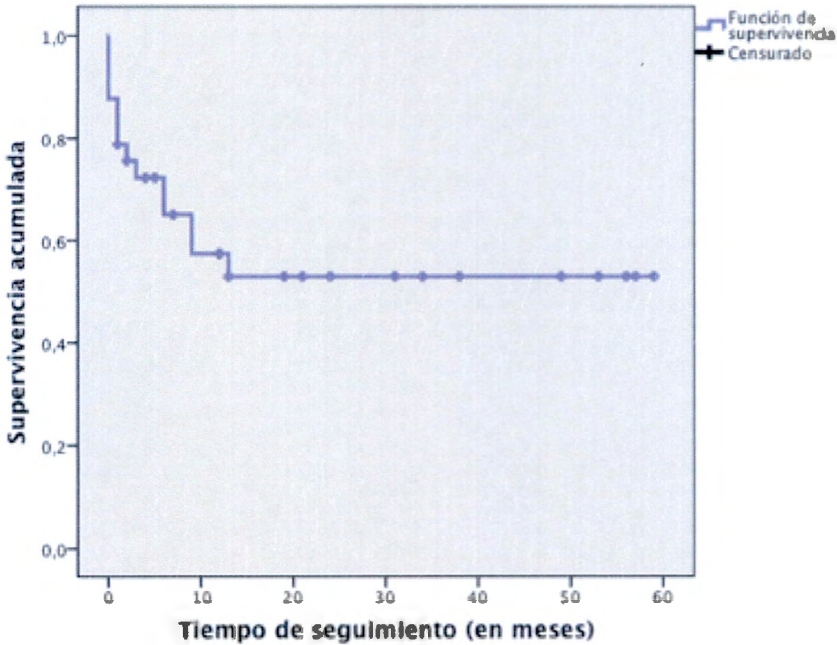
CARACTERISTICAS DEL INJERTO MIELOIDE (en días)				
	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
INJERTO MIELOIDE	0	45	17,66	12,424

### **Supervivencia Global y Supervivencia Libre de Enfermedad (Leucemia)**

La supervivencia global de los pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia aguda linfoblástica, a quienes se realizó trasplante de progenitores hematopoyéticos en el Instituto Nacional de Pediatría , de 2007 a 2012, utilizando como parte del acondicionamiento prestraplante además de quimioterapia ó inmunoterapia dependiendo de la fuente celular (sangre periférica ó sangre de cordón umbilical) , 600 cGy de Irradiación Corporal Total, fué de 50%.

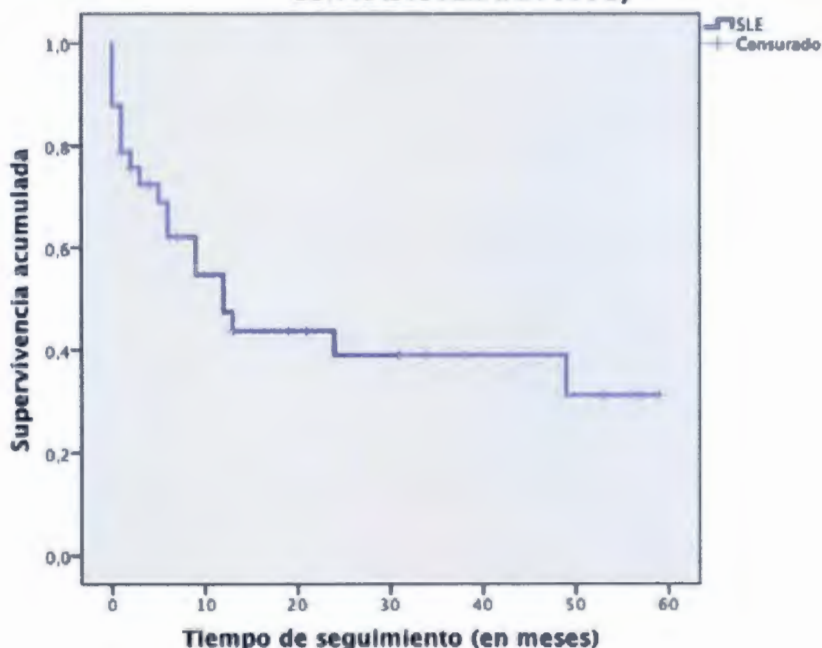


**SUPERVIVENCIA GLOBAL DE NIÑOS CON TRASPLANTE DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS Y ACONDICIONAMIENTO CON RADIOTERAPIA 600Gy**



La media de tiempo de seguimiento de los pacientes fué de 521 días, con un rango de seguimiento de 8 a 1816 días postrasplante. Al último seguimiento 19 pacientes estaban vivos (57.5%), 14 pacientes (42.42%) estaban vivos y en remisión de la enfermedad, y 5 pacientes estaban vivos y con algún tipo de recaída de la enfermedad.

**SUPERVIVENCIA LIBRE DE EVENTO DE NIÑOS CON TRASPLANTE DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS Y ACONDICIONAMIENTO CON RADIOTERAPIA 600Gy**



La supervivencia libre de evento (leucemia) se reportó en 27%, en la gráfica se observa como disminuye la supervivencia conforme aumenta el tiempo de seguimiento.

<b>ASOCIACION ENTRE EL ESTADO ACTUAL Y EL ESTADO DE LA LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA</b>					
	ESTADO ACTUAL DE LA LLA				Total
	Sin recaída	Recaída a médula ósea	Recaída aislada a SNC	Recaída a médula ósea y SNC	
VIVO	14	4	0	1	19
MUERTO	9	4	1	0	14
<b>Total</b>	<b>23</b>	<b>8</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>33</b>

De los 33 pacientes estudiados 14 pacientes fallecieron (42.4%) , 5 pacientes fallecieron por recaída de leucemia (35.7%) ,de éstos 5 pacientes , 4 tuvieron recaída aislada a médula ósea y uno recaída aislada a sistema nervioso central.

La recaídas de la enfermedad se reportaron en un rango de tiempo desde 2 meses posteriores al trasplante hasta 26 meses después del mismo. El tiempo promedio de recaída postrasplante fué de 10 .3 meses.

De los 33 pacientes estudiados , 10 presentaron recaída postrasplante, 8 tuvieron recaída aislada a médula ósea, 1 recaída aislada a sistema nervioso central y 1 combinada (médula ósea y sistema nervioso central).

De los 10 pacientes que recayeron postrasplante 5 fallecieron .

Se desconoce el estado actual de 3 de los pacientes con recaída únicamente se tomó en cuenta la supervivencia hasta la fecha de última consulta.

CAUSA DE MUERTE DE NIÑOS CON LLA TRASPLANTADOS CON CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS Y ACONDICIONAMIENTO CON RADIOTERAPIA 600 cGy					
					Total
	Toxicidad orgánica	EICH crónico	Infección	Recaída	
Total	1	1	7	5	14

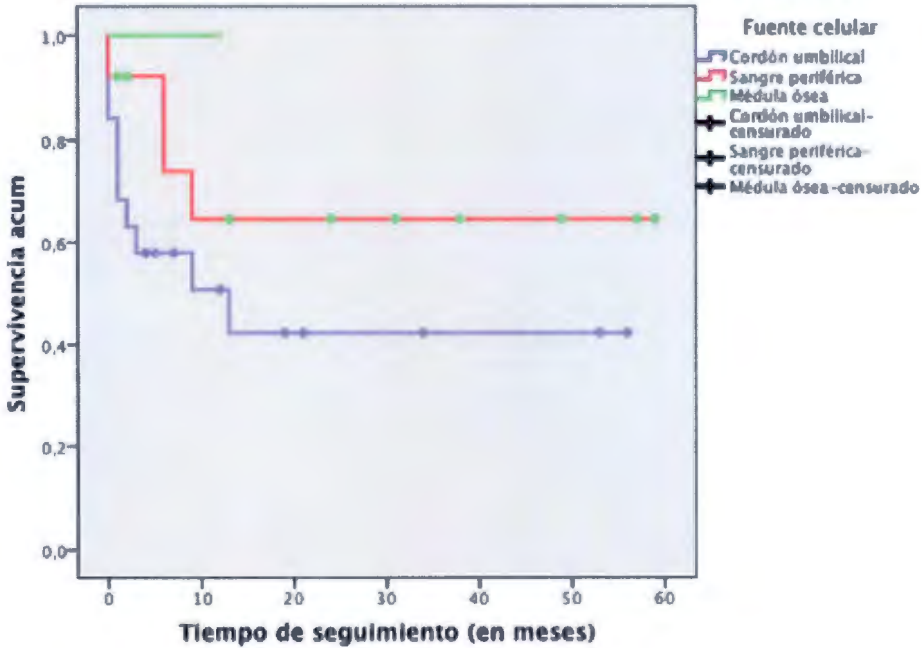
De 14 pacientes que fallecieron , 9 (64.2 %) fallecieron por alguna causa no asociada a recaída , (Toxicidad orgánica, infección o complicaciones de enfermedad injerto contra huésped). De los 9 pacientes que fallecieron por alguna causa no asociada a recaída, 8 (88%) fallecieron antes de los primeros 100 días postrasplante (Mortalidad asociada al trasplante ).

<b>MORTALIDAD ASOCIADA AL TCPH EN NIÑOS CON ACONDICIONAMIENTO CON RADIOTERAPIA 600 cGy</b>		
	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
DESPUES DE 100 DIAS	6	42,9
ANTES DE 100 DIAS	8	57,1
Total	14	100,0

En nuestra serie se reporta que 57% del total de los casos de muerte ocurrieron en los primeros 100 días postrasplante. La mortalidad relacionada al trasplante ( global) fué de 24% . De los 8 pacientes con mortalidad relacionada al trasplante 1 fué por toxicidad orgánica sin evidencia de quimerismo, 6 por infección en pacientes sin evidencia de quimerismo, y 1 paciente a quien se realizó trasplante con dos unidades de cordón umbilical falleció por complicaciones infecciosas con injerto mieloide y quimerismo completo de 1 de los cordones umbilicales.

**I N P**  
CENTRO DE INFORMACION  
Y DOCUMENTACIÓN

**SUPERVIVENCIA GLOBAL DE NIÑOS SOMETIDOS A TRASPLANTE DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS CON ACONDICIONAMIENTO CON RADIOTERAPIA 600Gy DE ACUERDO A LA FUENTE CELULAR**



p=0.29

En la gráfica anterior se compara la supervivencia de acuerdo a fuente celular, se observa la curva de supervivencia de los pacientes que se trasplantaron con sangre periférica (curva en rojo) de 60%, la cual es superior a la observada en pacientes trasplantados con fuente sangre de cordón umbilical (curva azul) con una supervivencia acumulada cercana a 40%. Se muestra una curva de supervivencia superior en el caso de fuente celular médula ósea (curva verde), sin embargo es importante mencionar que sólo en 1 de los 33 pacientes que se trasplantaron, se utilizó como fuente la médula ósea.

ASOCIACION ENTRE FUENTE CELULAR Y EL ESTADO ACTUAL				
Recuento				
		ESTADO ACTUAL		Total
		VIVO	MUERTO	
Fuente celular	Cordón umbilical	9	10	19
	Sangre periférica	9	4	13
	Médula ósea	1	0	1
Total		19	14	33

P=0.32

De los 14 pacientes que fallecieron 10 (71.4%) recibieron como fuente celular para el trasplante progenitores de sangre de cordón umbilical, y 4 (28%) sangre periférica.

#### Quimerismo y Falla de injerto:

Con las fuentes celulares utilizadas (médula ósea, sangre periférica y sangre de cordón umbilical), la media de día de injerto mieloide fue de 17.6 días. (Rango 0-45 días)

El quimerismo presente al momento del injerto mieloide se observó en 54.8% de los pacientes. Fue negativo (falla primaria de injerto) en el 72.2% de los pacientes trasplantados con sangre de cordón umbilical y en 8.3% de los pacientes en quienes se usó sangre periférica. Lo cual resultó estadísticamente significativo. (p: 0.002).

ASOCIACION ENTRE FUENTE CELULAR E INJERTO EN NIÑOS CON TCPH Y ACONDICIONAMIENTO CON RADIOTERAPIA 600 Gy - INP				
		QUIMERISMO AL INJERTO		Total
		SI	NO	
Fuente celular	Cordón umbilical	5	13	18
	Sangre periférica	11	1	12
	Médula ósea	1	0	1
Total		17	14	31

p:0.002

**ASOCIACION ENTRE FUENTE CELULAR Y QUIMERISMO SOSTENIDO  
EN NIÑOS CON TCPH Y ACONDICIONAMIENTO CON RADIOTERAPIA  
600 Gy - INP**

Recuento

		QUIMERISMO SOSTENIDO		Total
		SI	NO	
Fuentecelular	Cordón umbilical	3	15	18
	Sangre periférica	10	2	12
	Médula ósea	1	0	1
<b>Total</b>		<b>14</b>	<b>17</b>	<b>31</b>

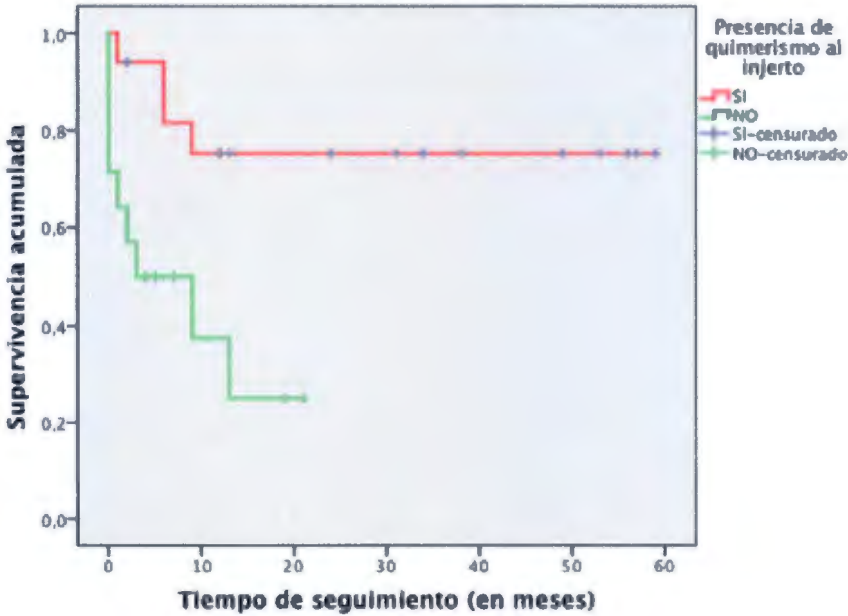
p: 0.001

En 45.1% de los pacientes trasplantados se documentó quimerismo sostenido (positivo al día +100 postrasplante) , el quimerismo sostenido se documentó en 16% de los pacientes que se trasplantaron con sangre de cordón umbilical, en 83% de los pacientes en los que se utilizó sangre periférica y en el paciente que se utilizó como fuente celular médula ósea se comenzó a perder la quimera desde el día +90.

Lo anterior resulta estadísticamente significativo con una p de 0.001.

A 2 de los pacientes trasplantados con sangre de cordón umbilical que presentaron falla primaria de injerto, se les realizó rescate con un segundo trasplante (haploidéntico materno), ambos lograron injerto del donador haploidéntico, con quimera completa del donador, al momento del injerto mieloide. 1 de las pacientes comenzó con pérdida del quimerismo del haploidéntico y posteriormente se evidenció recaída a médula ósea postrasplante. El otro paciente se encuentra actualmente vivo sin enfermedad y con quimerismo completo.

**SUPERVIVENCIA GLOBAL DE NIÑOS CON TRASPLANTE DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS Y ACONDICIONAMIENTO CON RADIOTERAPIA 600Gy DE ACUERDO A LA PRESENCIA DE QUIMERISMO AL INJERTO**



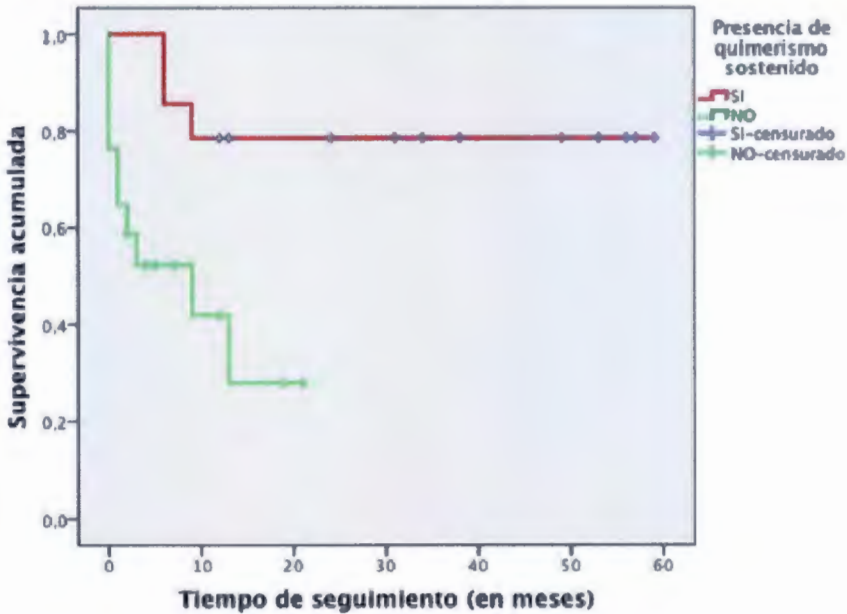
p=0.005

La supervivencia global de los pacientes que presentaron quimerismo completo del donador al momento del injerto mieloide presentaron una supervivencia de 75%, en cambio los que no presentaron quimerismo del donador tuvieron una supervivencia menor al 25%. La p resultó estadísticamente significativa.

La presencia de injerto mieloide no es sinónimo de injerto, ya que puede tratarse de recuperación autóloga, la única manera de determinar injerto de los progenitores hematopoyéticos del donador es el quimerismo completo del donador.



**SUPERVIVENCIA GLOBAL DE NIÑOS CON TRASPLANTE DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS Y ACONDICIONAMIENTO CON RADIOTERAPIA 600Gy DE ACUERDO A LA PRESENCIA DE QUIMERISMO SOSTENIDO**



P=0.006

La supervivencia global en pacientes con quimerismo sostenido (mayor a 100 días) se reportó en 78%.

El quimerismo sostenido es una variable que impactó de manera estadísticamente significativa en la supervivencia.

### Enfermedad Injerto contra Huésped Aguda y Crónica:

De los 33 pacientes, trasplantados 8 presentaron Enfermedad Injerto Contra huésped Aguda (EICH) , 4 de ellos EICH grado II , 2 EICH GIII , y 3 EICH GIV. En cuanto a los órganos afectados 4 presentaron afección a piel, 5 a hígado y 7 a intestino.

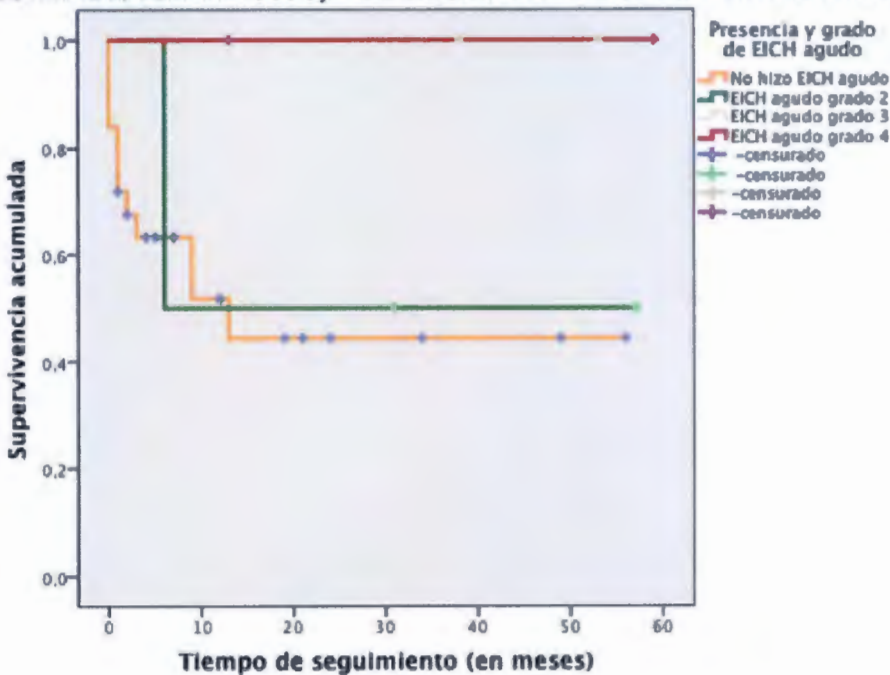
Frecuencia y grados de EICH agudo		
	Frecuencia	Porcentaje
No hizo EICH agudo	25	75,8
EICH agudo grado 2	4	12,1
EICH agudo grado 3	2	6,1
EICH agudo grado 4	2	6,1
Total	33	100,0

Frecuencia de EICH agudo a piel		
	Frecuencia	Porcentaje
SI	4	12,1
NO	29	87,9
Total	33	100,0

Frecuencia de EICH agudo a hígado		
	Frecuencia	Porcentaje
SI	5	15,2
NO	28	84,8
Total	33	100,0

Frecuencia de EICH agudo a intestino			
		Frecuencia	Porcentaje válido
	SI	7	21,2
	NO	26	78,8
	Total	33	100,0

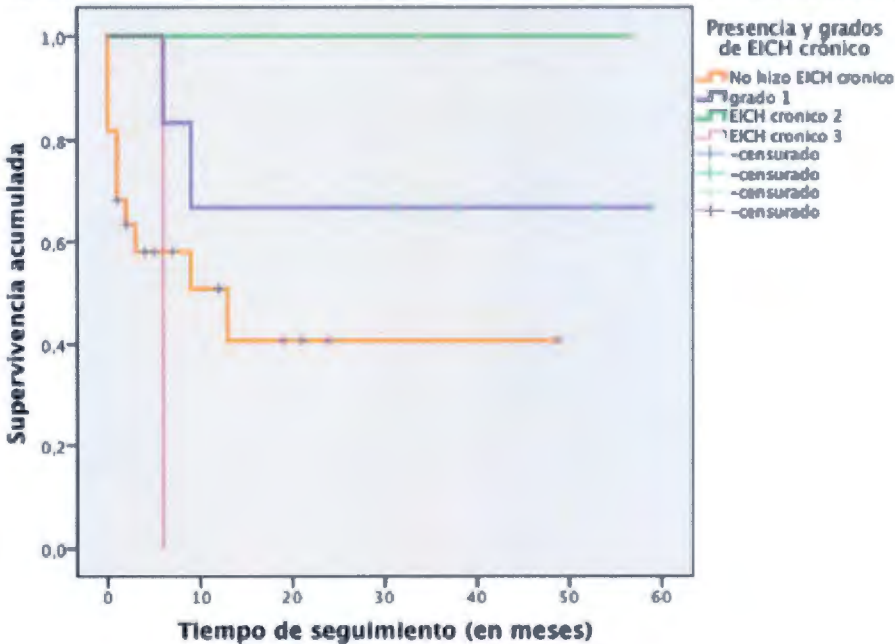
### SUPERVIVENCIA GLOBAL DE NIÑOS CON TCPH Y ACONDICIONAMIENTO CON RADIOTERAPIA 600Gy EN RELACION A LA PRESENCIA DE EICH AGUDO



$p=0.35$

En la gráfica anterior se observa un aumento de la supervivencia en los pacientes que presentaron Enfermedad Injerto Contra Huésped Aguda, lo cual se puede interpretar de forma que los pacientes que presentaron Enfermedad injerto Contra Huésped, fueron pacientes que injertaron.

**SUPERVIVENCIA GLOBAL DE NIÑOS CON TRASPLANTE DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS Y ACONDICIONAMIENTO CON RADIOTERAPIA 600Gy DE ACUERDO A LA PRESENCIA DE EICH CRÓNICO**



P=0.13

De los 33 pacientes 11 desarrollaron Enfermedad injerto contra huésped crónico. Y se observa la misma tendencia que la gráfica anterior, con aumento de supervivencia en los pacientes que desarrollaron Enfermedad injerto contra Huésped. Ya que fueron pacientes en los cuales se documentó injerto mediante quimerismo genético. La afección fué de uno o varios órganos, el órgano más frecuentemente afectado fué el hígado con 7 de 11 pacientes afectados, el segundo órgano más afectado fue piel con 6 de 11 pacientes afectados, el tercero el intestino con 4 de 11 pacientes afectados, y el cuarto el pulmón con 2 de 11 pacientes afectados.

Sólo uno de los pacientes falleció como consecuencia de EICH crónica.

En las siguientes tablas se muestra la frecuencia de afección orgánica de EICH crónico.

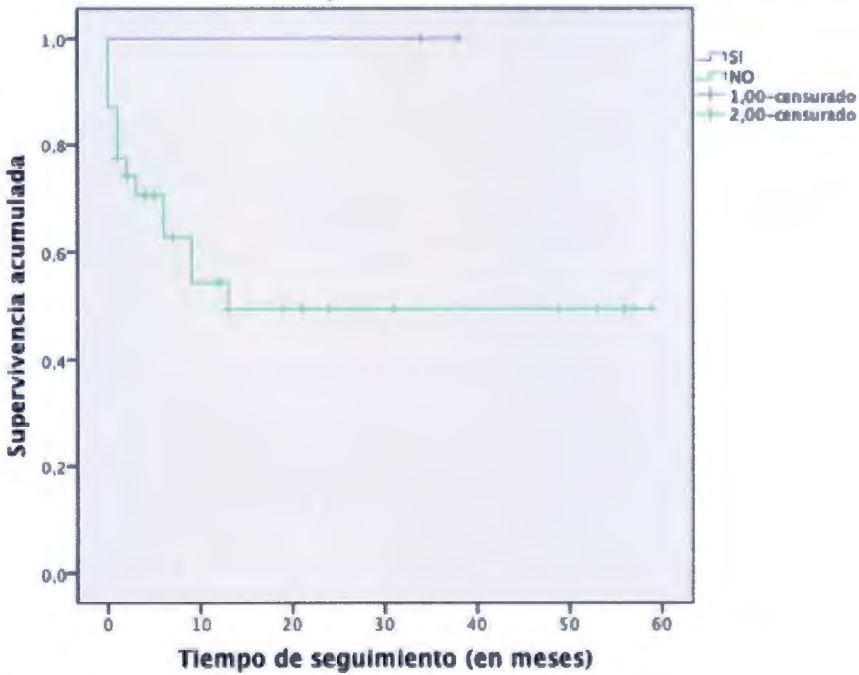
<b>Frecuencia de EICH crónico a piel</b>			
		Frecuencia	Porcentaje
	SI	6	18,2
	NO	27	81,8
	Total	33	100,0

<b>Frecuencia de EICH crónico a intestino</b>			
		Frecuencia	Porcentaje
	1,00	4	12,1
	2,00	29	87,9
	Total	33	100,0

<b>Frecuencia de EICH crónico a pulmón</b>			
		Frecuencia	Porcentaje
	SI	2	6,1
	NO	31	93,9
	Total	33	100,0

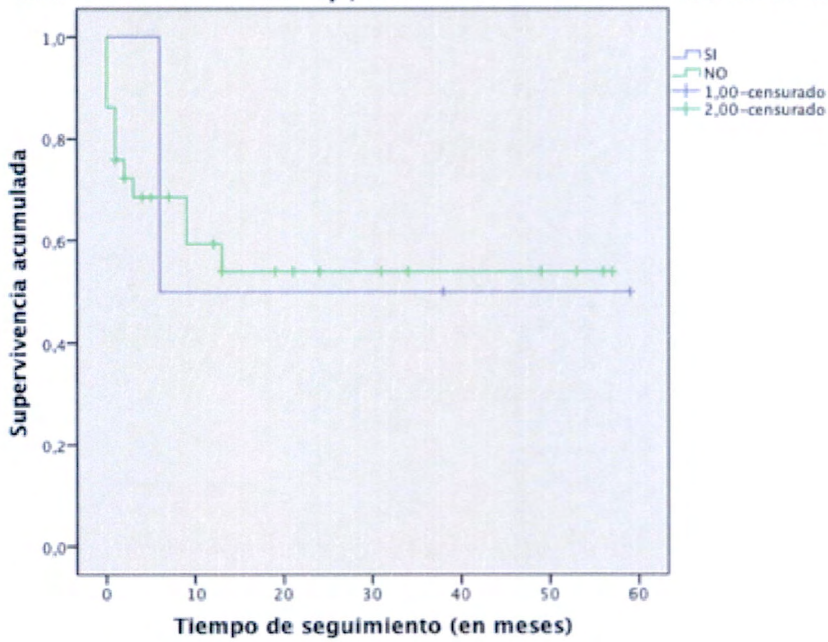
Frecuencia de EICH crónico a hígado			
		Frecuencia	Porcentaje
	SI	7	21,2
	NO	26	78,8
	Total	33	100,0

**SUPERVIVENCIA GLOBAL DE NIÑOS CON TCPH Y ACONDICIONAMIENTO 600GY / EICH CRONICO PULMONAR**



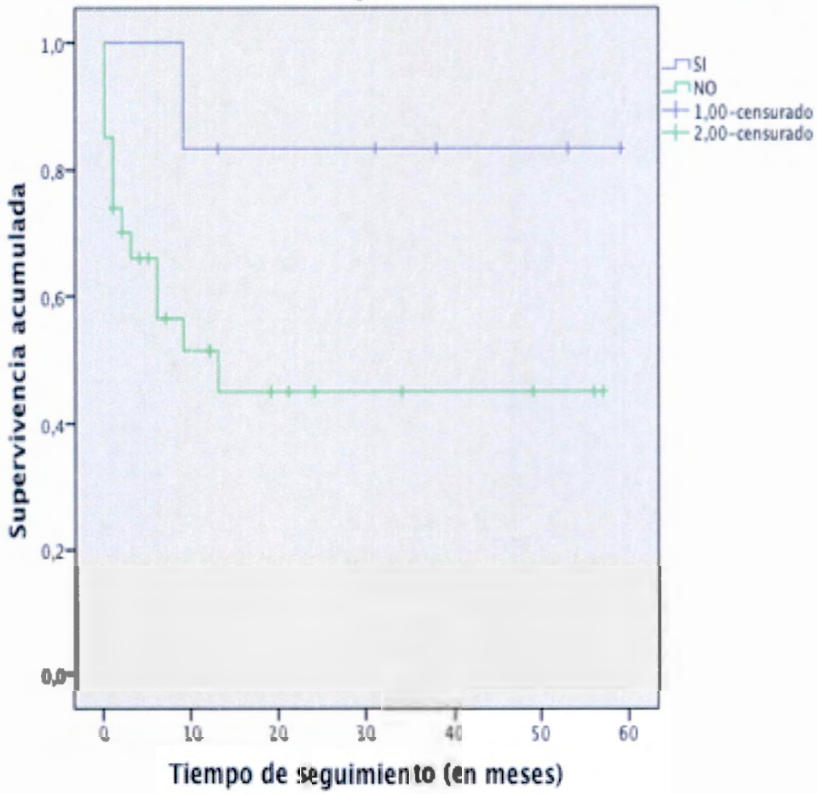
p=0.23

### SUPERVIVENCIA GLOBAL DE NIÑOS CON TCPH Y ACONDICIONAMIENTO CON RADIOTERAPIA 600Gy / PRESENCIA DE EICH CRONICO INTestinal



p=0.98

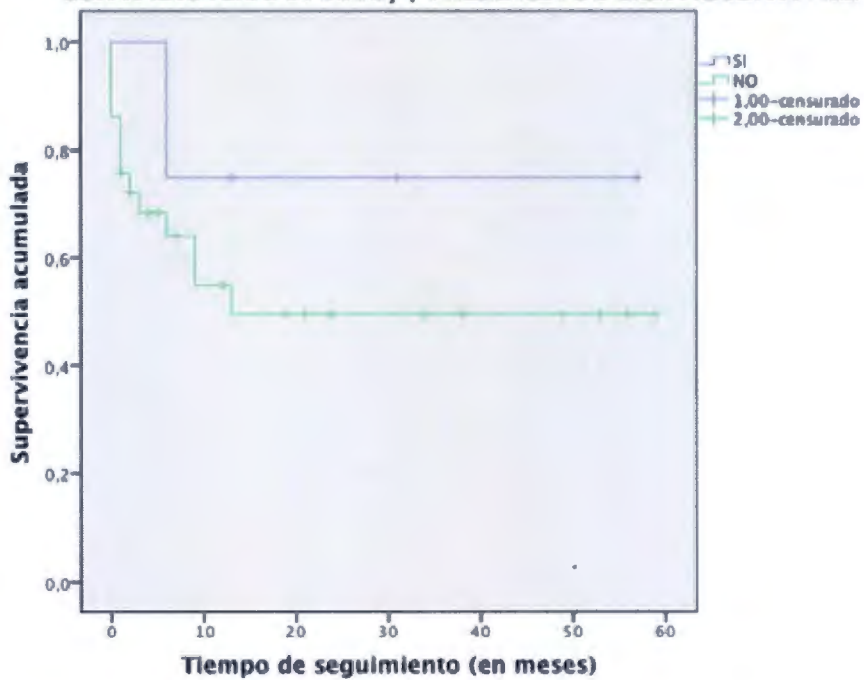
**SUPERVIVENCIA GLOBAL DE NIÑOS CON TCPH Y ACONDICIONAMIENTO  
CON RADIOTERAPIA 600Gy / PRESENCIA DE EICH CRONICO A PIEL**



p=0.104

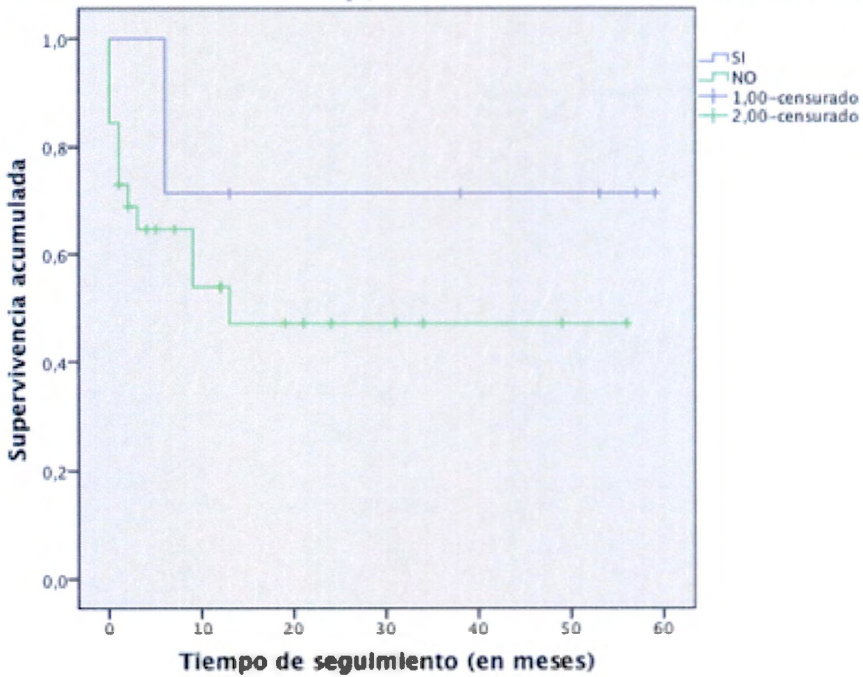


### SUPERVIVENCIA GLOBAL DE NIÑOS CON TCPH Y ACONDICIONAMIENTO CON RADIOTERAPIA 600Gy / PRESENCIA DE EICH AGUDA A PIEL



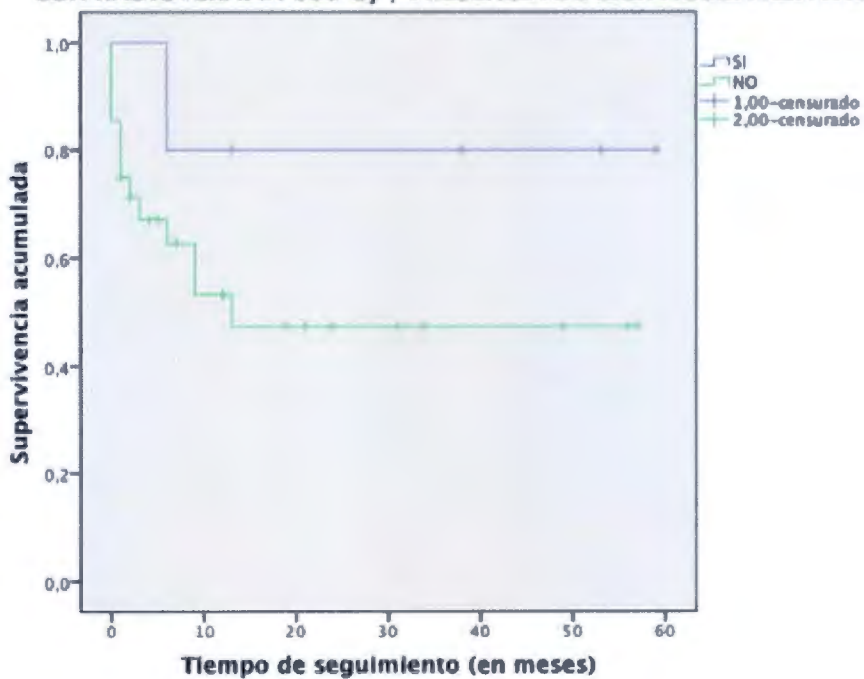
p=0.35

**SUPERVIVENCIA GLOBAL DE NIÑOS CON TCPH Y ACONDICIONAMIENTO CON RADIOTERAPIA 600Gy / PRESENCIA DE EICH AGUDA A INTESTINO**



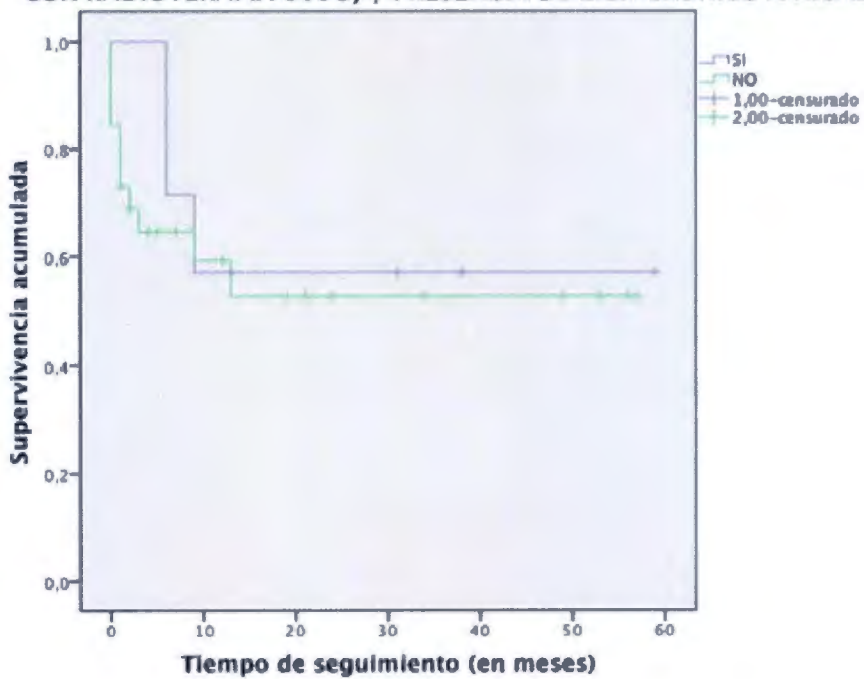
p=0.25

### SUPERVIVENCIA GLOBAL DE NIÑOS CON TCPH Y ACONDICIONAMIENTO CON RADIOTERAPIA 600 Gy / PRESENCIA DE EICH AGUDA HEPATICA



p=0.20

### SUPERVIVENCIA GLOBAL DE NIÑOS CON TCPH Y ACONDICIONAMIENTO CON RADIOTERAPIA 600Gy / PRESENCIA DE EICH CRÓNICO A HIGADO



p=0.63

ASOCIACION ENTRE FUENTE CELULAR E INJERTO EN NIÑOS CON TCPH Y ACONDICIONAMIENTO CON RADIOTERAPIA 600 Gy - INP				
		QUIMERISMO AL INJERTO		Total
		SI	NO	
Fuente celular	Cordón umbilical	5	13	18
	Sangre periférica	11	1	12
	Médula ósea	1	0	1
Total		17	14	31

P=0.002

ASOCIACION ENTRE FUENTE CELULAR Y QUIMERISMO SOSTENIDO EN NIÑOS CON TCPH Y ACONDICIONAMIENTO CON RADIOTERAPIA 600cGy				
		QUIMERISMO SOSTENIDO(>100d)		Total
		SI	NO	
Fuente celular	Cordón umbilical	3	15	18
	Sangre periférica	10	2	12
	Médula ósea	1	0	1
Total		14	17	31

P=0.001

## DISCUSIÓN:

En el presente estudio, se describe la evolución de los pacientes en quienes la utilización de bajas dosis de ICT (Irradiación ó radioterapia corporal Total) a dosis de (600cgy) mediante acelerador lineal; en los pacientes que se someten a TCPH resultó en injerto, injerto sostenido, con intensidad suficiente para lograr la erradicación de la enfermedad residual leucémica sin causar toxicidad orgánica fatal . La ICT se administró fraccionada en 3 sesiones cada 24 horas y es aproximadamente la mitad de la dosis que se utiliza en otros regímenes de acondicionamiento pretrasplante . Rivera y colaboradores, estudiaron a 4 pacientes que recibieron RCT hiperfraccionada con cobalto 60 a una dosis de 1200cGy (4 sesiones diarias de 300Cgy/día), los 4 pacientes presentaron no recuperación de médula y fallecieron; existen numerosos estudios internacionales que utilizan diferentes dosis de radioterapia corporal total , las dosis altas se han vinculado a toxicidad grave, las bajas, con recaída postrasplante. Por éste antecedente tan importante se reconsideró la dosis de RCT y se disminuyó hasta 600cGy fraccionado en 3 días. Con la utilización de 600 cGy además de Ciclofosfamida y Etopósido en el caso de los pacientes que recibieron trasplante de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica o de médula ósea y de Ciclofosfamida y Globulina antitimocito en pacientes que recibieron sangre de cordón umbilical.

Se reporta la presencia de injerto en 54.8% de pacientes, evidenciados mediante el quimerismo completo del donador al momento del injerto mieloide, sin embargo fué negativo (falla primaria de injerto) en el 72.2% de los pacientes trasplantados con sangre de cordón umbilical y en 8.3% de los pacientes en quienes se usó sangre periférica. Lo anterior resultó estadísticamente significativo, así que la variable de fuente celular independientemente de la dosis de radioterapia corporal total se asocia a la presencia de injerto.

En cuanto a la presencia de injerto sostenido en el 45.1% de los pacientes trasplantados se documentó quimerismo sostenido (positivo al día +100 postrasplante) , el quimerismo sostenido se documentó en 16% de los pacientes que se trasplantaron con sangre de cordón umbilical, en 83% de los pacientes en los que se utilizó sangre periférica y en el paciente que se utilizó como fuente celular médula ósea, lo cual apoya el hecho de que el injerto sostenido se relacionó con la fuente celular , independientemente de la dosis de radioterapia recibida, lo anterior apoya el hecho de que con dicha dosis de radioterapia es posible la recuperación hematológica.

El injerto y el injerto sostenido se relacionaron positivamente con la supervivencia global, lo cual resultó estadísticamente significativo.

El 42.4% de los pacientes estudiados fallecieron, la mortalidad por recaída ocurrió en 35.7% de los casos de muerte, y el 64.2% de los casos de muerte no se asoció a recaída, fué resultado de toxicidad orgánica, principalmente toxicidad hematológica (neutropenia) asociada a falla primaria de injerto (pacientes que no injertaron) que presentaron complicaciones infecciosas.

De los pacientes que murieron por alguna causa distinta a recaída 88% fallecieron antes de los primeros 100 días postrasplante (Mortalidad asociada al trasplante). La mortalidad relacionada al trasplante ( global) fué de 24% .

La presencia de Enfermedad injerto contra huésped se relacionó positivamente con la supervivencia, ya que sólo ocurrió en los pacientes que injertaron.

Se requiere un estudio más detallado acerca de las unidades de cordón umbilical, ya que independientemente del régimen de acondicionamiento utilizado fue la sangre de cordón umbilical, la fuente que con mayor frecuencia se relacionó a falla de injerto primaria, y por ende la fuente celular asociada a mayor mortalidad relacionada al procedimiento.

## **CONCLUSIONES:**

- **El uso de irradiación corporal total (600cgy) , se asoció con una supervivencia global del 50%, la principal causa de muerte fué no asociada a recaída.**
- **La fuente celular de sangre periférica se relacionó a mayor tasa de injerto e injerto sostenido en comparación con la sangre de corón umbilical.**
- **La presencia de quimerismo se asoció positivamente con la supervivencia,.**
- **La mortalidad no asociada a recaída ocurrió principalmente por causas infecciosas en pacientes sin injerto.**
- **Se requiere mayor estudio de las unidades de cordón umbilical ya que ésta fuente se asoció a falla de injerto primaria.**
- **La presencia de enfermedad injerto contra huésped se relacionó positivamente con la supervivencia porque se asocia a injerto.**

## **BIBLIOGRAFIA :**

1. Olaya V. Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas en Pediatría. Principios básicos. Editores de textos Mexicanos. Primera Edición pp. 175-300. 2012.
2. Ching-Hon Pui, Mary V. Relling, et al. Mechanisms of disease: Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med* 2004;350:1535-48.
3. Schrauder A, A von Stackelberg ,et al. Allogeneic hematopoietic SCT in children with ALL: current concepts of ongoing prospective SCT trials. *Bone Marrow Transplantation* (2008) 41, S71–S74.
4. Carpenter PA, Marshall GM, Giri N, Vowels MR, Russell SJ. Allogeneic bone marrow transplantation for children with acute lymphoblastic leukemia conditioned with busulfan, cyclophosphamide and melphalan. *Bone Marrow Transplant* 1996; 18: 489–494.
5. Klingebiel T, Henze G, Ebell W, Reiter A, Zintl F, Bender GC et al. Bone marrow transplantation in children for ALL in 2nd and 3rd remission with preparation by TBI and etoposide. *Blood* 1998; 92: 352b.
6. Gupta T, Kannan S, Dantkale V, et al. Cyclophosphamide plus total body irradiation compared with busulfan plus cyclophosphamide as a conditioning regimen prior to hematopoietic stem cell transplantation in patients with leukemia: a systematic review and meta-analysis. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2011;4(1):17-29.
7. Petropoulos D, Worth L, Mullen C, Madden R, et al .Total body irradiation, fludarabine, melphalan, and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for advanced pediatric hematologic malignancies. *Bone Marrow Transplantation* (2006) 37, 463–467.
8. Davies SM, Ramsay NK, Klein JP, Weisdorf DJ, Bolwell B, Cahn JY et al. Comparison of preparative regimens in transplants for children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* (2000) ; 18: 340–347.



9. Appelbaum F, Forman S et al .Thomas' Hematopoietic Stem Cell Transplantation. .4th Edition. © 2004 Blackwell Publishing Ltd. ISBN: 978-1-405-15348-5
10. Thomas D, Buckner C, Banaii M, et al. One hundred patients with acute leukemia treated by chemotherapy, total body irradiation, and allogeneic marrow transplantation. *Blood* 1997; 49 : 511-533.
11. Kalayicio M, Bolwell B, et al .Bu-vs TBI based conditioning for adult patients with ALL. *BMT* 2011;46: 1413-1417.
12. Kim T, McGlave PB, Ramsay N. et al. Comparison of two total body irradiation regimens in allogeneic bone marrow transplantation for acute non-lymphoblastic leukemia in first remission. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1990 Oct;19(4):889-97.
13. Tracey J, Zhang MJ, Thiel E, Transplantation Conditioning Regimens and Outcomes after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Children and Adolescents with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant.* (2012)
14. Oran B, et al. Umbilical cord transplantation: a maturing technology. *ASH Education Program Book* 2012.
15. Carreras E, Apperley J et al. Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *The EBMT Handbook.* 6th Edition. 2012.
16. Locatelli F, Rocha V, Chastang C, Arcese W, Michel G, Abecasis M, et al. Factors associated with outcome after cord blood transplantation in children with acute leukemia. *Eurocord-Cord Blood Transplant Group.* *Blood* 1999;93:3662-71.
17. Hows JM, Passweg JR, Tichelli A, Locasciulli A, Szydlo R, Bacigalupo A, et al. Comparison of long-term outcomes after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from matched sibling and unrelated donors. *Bone Marrow Transplant* 2006;38:799-805.
18. Yi E, Lee S. Hematopoietic stem cell transplantation in children with acute leukemia: similar outcomes in recipients of umbilical cord blood versus marrow or peripheral blood stem cells from related or unrelated donors. *Korean J Pediatr.* 2012 Mar;55(3):93-9.

19. Moore J, Nivison-Smith I, Goh K, Ma D, Bradstock K, Szer J, et al. Equivalent survival for sibling and unrelated donor allogeneic stem cell transplantation for acute myelogenous leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007;13:601-7.
20. Yakoub-Aghal, Mesnil F, Kuentz M, Boiron JM, Ifrah N, Milpied N, et al. Allogeneic marrow stem-cell transplantation from human leukocyte antigen-identical siblings versus human leukocyte antigen-allelic-matched unrelated donors (10/10) in patients with standard-risk hematologic malignancy: a prospective study from the French Society of Bone Marrow Transplantation and Cell Therapy. *J Clin Oncol* 2006;24:5695-702.
21. Eapen M, Rubinstein P, Zhang MJ, Stevens C, Kurtzberg J, Scaradavou A, et al. Outcomes of transplantation of unrelated donor umbilical cord blood and bone marrow in children with acute leukaemia: a comparison study. *Lancet* 2007;369:1947-54.
22. Rocha V, Cornish J, Sievers EL, Filipovich A, Locatelli F, Peters C, et al. Comparison of outcomes of unrelated bone marrow and umbilical cord blood transplants in children with acute leukemia. *Blood* 2001;97:2962-71.
23. Horwitz ME, Sullivan KM. Chronic graft-versus-host disease. *Blood Rev* 2006;20:15-27.
24. Yoo KH, Lee SH, Sung KW, Koo HH, Chung NG, Cho B, et al. Current status of pediatric umbilical cord blood transplantation in Korea: a multi-center retrospective analysis of 236 cases. *Am J Hematol* 2011;86:12-7.

**I N P**  
**CENTRO DE INFORMACION**  
**Y DOCUMENTACIÓN**