

Radioterapia corporal total como esquema de condicionamiento pretrasplante de médula ósea

Carolina Chacón, G. González, C. Foncuberta*, P. Meoli, M. Casal, G. Kusminsky*

*Departamento de Radioterapia y *Unidad de Trasplante de Médula ósea*

Instituto Alexander Fleming, Buenos Aires, Argentina



ARTICULO ORIGINAL

HEMATOLOGIA, Vol. 1 N° 2: 37-40
Mayo - Agosto, 1997

La Radioterapia corporal total se utiliza frecuentemente para el tratamiento de pacientes con neoplasias en los esquemas de condicionamiento pretrasplante de médula ósea autólogos o alogénicos.

Los objetivos principales de su utilización son: 1) inmunosupresión por el efecto citotóxico sobre el sistema linfohematopoyético que determina la desaparición de linfocitos B y T en un tiempo medio de 30 hs; 2) creación de espacio en la médula ósea del receptor erradicando células del sistema hematopoyético normales y neoplásicas; y 3) actuar como tumoricida¹. El efecto inmunosupresor resulta imprescindible en trasplantes alogénicos para permitir un adecuado "engraftment" mientras que el efecto tumoricida es particularmente importante en trasplantes autólogos².

Presenta ciertas ventajas frente a la utilización de esquemas quimioterápicos, como permitir una distribución homogénea de la dosis independientemente del flujo sanguíneo, no tener reacción cruzada con otros agentes, tratar zonas consideradas "santuarios" para las drogas como el sistema nervioso central, no requerir reacciones de detoxificación o excreción una vez administrada, permitir la protección de áreas de mayor sensibilidad como el tejido pulmonar y reforzar la dosis en zonas que así lo requieran, por ejemplo testículos en el caso de pacientes con leucemia linfoblástica aguda.

Las desventajas de su utilización están dadas por la radiosensibilidad de órganos críticos como pulmón, hígado, TGI y cristalino que determina la toxicidad aguda y tardía del método. La dosis máxima a administrar en esquemas de única dosis es 1000 cGy y en esquemas fraccionados es de 1500 cGy³. Un

mayor efecto tumoricida puede conseguirse aumentando la dosis total, pero esto se tradujo en riesgos inaceptables de toxicidad pulmonar⁴.

La utilización de esquemas hiperfraccionados y una correcta planificación reducen significativamente el riesgo de complicaciones agudas y tardías.

El objetivo del trabajo es evaluar la toxicidad de la Radioterapia corporal total (RCT) como esquema de condicionamiento pretrasplante de médula ósea.

MATERIAL Y METODOS

Pacientes. Treinta y cuatro pacientes (ptes) recibieron RCT dentro del esquema de condicionamiento en el período de noviembre/95 a marzo/97.

La edad media fue de 29 años (rango 7-52). Los diagnósticos se enumeran en la tabla 1.

17 ptes recibieron trasplantes autólogos y 17 alogénicos.

10 de los pacientes que recibieron trasplante alogénico se encontraban al momento del mismo en respuesta completa y 7 eran refractarios o habían alcanzado respuesta parcial con el esquema quimioterápico. De los pacientes sometidos a trasplante autólogo, 7 se hallaban en respuesta completa y 10 en respuesta parcial o refractarios.

Esquema de condicionamiento. Las drogas utilizadas dentro del esquema de condicionamiento junto con la RCT fueron: ciclofosfamida (120 mg/kg) en 25 ptes, ciclofosfamida y etopósido (2,4 gr/m²) en 7 ptes y melfalán (180 mg/m²) en 2 ptes.

La profilaxis de la enfermedad injerto contra huésped (EICH) en los pacientes con trasplante alogénico se realizó con el esquema usual de Seattle (corto) de ciclosporina y metotrexato. Veinticinco pacientes recibieron amifostine como parte de un estudio destinado a la prevención de mucositis. La dosis utilizada fue 370 mg/m², 60 minutos antes de cada fracción de RCT mediante infusión endovenosa de 15 minutos.

Características de la RCT. Los pacientes fueron tratados en posición de pie utilizándose un marco graduado espe-

TABLA 1
DIAGNOSTICOS CORRESPONDIENTES A LOS
PACIENTES QUE RECIBIERON RCT

Diagnóstico	Número de pacientes
Enfermedad de Hodgkin	9 ptes
Linfoma no Hodgkin	3 ptes
Leucemia linfoblástica aguda	5 ptes
Leucemia mieloide aguda	8 ptes
Leucemia mieloide crónica	5 ptes
Mieloma múltiple	2 ptes
Mielodisplasia	1 pte
Sarcoma de Ewing	1 pte

TABLA 2
ESQUEMA DE RCT UTILIZADO EN EL INSTITUTO
ALEXANDER FLEMING

Características de la RCT	
Acelerador lineal:	15 MV
Duración total:	4 días
Fracciones/día:	2 (tiempo entre fracciones 8 hs)
Dosis/fracción:	160 cGy
Dosis total:	1280 cGy
Dosis rate:	16 cGy/min
Boost pared costal:	2 fracciones de 320 cGy
Boost testicular:	1 fracción de 400 cGy

cial (diseñado en el Memorial Sloan Kettering) que permitió la reproducibilidad en el posicionamiento diario (Fig. 1).

Un asiento tipo bicicleta permitió el sostén de los pacientes y se dispuso de varas especiales como handgrip para proveer soporte adicional.

El marco permitió la colocación de protecciones personales pulmonares diseñadas para reducir la dosis en pulmón un 50% por permitir la transmisión parcial de la dosis total (Fig. 2). Dos bloques de acrílico fueron colocados frente al stand para producir build up con electrones durante el tratamiento y evitar el subdosaje de la piel (Fig. 3).

Previo a la iniciación del tratamiento los pacientes debieron ser simulados para preparar las protecciones pulmonares individuales tomándose Radiografías de tórax anteriores y posteriores en el stand y determinar la forma de los bloques que debieron ser verificadas durante las primeras fracciones del tratamiento (Fig. 4).

Los pacientes recibieron un refuerzo de dosis en la pared costal que compensó el subdosaje del área protegida por los bloques pulmonares (Fig. 5).

Los pacientes con leucemia linfoblástica aguda recibieron boost testicular.

La RCT fue realizada desde el día 7 al día 4 en la mayoría de los pacientes. El esquema utilizado se muestra en la tabla 2.

RESULTADOS

Evaluamos la aparición de mucositis oral según la escala del NCI (tabla 3).

El tiempo mediano de aparición fue 4 días post finalización de la RCT. La distribución de los pacientes por grados se muestra en la tabla 4. 16 de 34 ptes presentaron mucositis severa (grado 3-4). Un paciente presentó parotiditis 3 días post RCT con serologías negativas y rápida recuperación.

Ningún paciente desarrolló neumonitis y 1 paciente falleció por enfermedad venooclusiva hepática.

La incidencia de enfermedad injerto contra huésped > de grado 2 se desarrolló en 3 pacientes dentro del grupo de trasplantes alogénicos.

En cuanto a la recuperación hematológica, el tiempo mediano de recuperación de glóbulos blancos (> de 500 polimorfonucleares) fue 11 días (rango 8-23) y de recuperación plaquetaria (> 20000/mm³) fue 13,5 días (rango 7-43).

La duración de la internación en la unidad de trasplante desde el día del inicio de los esquemas de condicionamiento fue de 20 días (14-36).

Hubo 3 muertes relacionadas al trasplante en el grupo de alogénicos (2 ptes por EICH, 1 pte por enfermedad venooclusiva hepática). 4 pacientes progresaron y fallecieron. 10 de 17 ptes se encuentran en respuesta completa.

Dentro del grupo de trasplantes autólogos, hubo 2 muertes relacionadas al trasplante (por distress

TABLA 3
ESCALA DE MUCOSITIS (NCI)

Grado de mucositis	Características
Grado 1	- lesiones poco dolorosas - eritema
Grado 2	- eritema doloroso - edema - lesiones ulcerosas
Grado 3	- Puede ingerir sólidos - Iguales características que grado 2
Grado 4	- Puede ingerir líquidos - Requiere nutrición parenteral o enteral

TABLA 4
DISTRIBUCION DE PACIENTES SEGUN
GRADO DE MUCOSITIS

Grado de mucositis	Número de pacientes
Grado 1	1 pte
Grado 2	17 ptes
Grado 3	13 ptes
Grado 4	3 ptes

respiratorio del adulto). 6 pacientes progresaron, 1 de los cuales falleció. 9 de 17 ptes se encuentran en respuesta completa.

DISCUSION

Existen comunicaciones de centros americanos y europeos que han mostrado similares resultados comparando esquemas de condicionamiento que utilizan RCT con esquemas únicamente quimioterápicos^{5, 6, 7, 8, 9, 10}.

Un estudio de Minnesota comparó la utilización de ciclofosfamida (CFM) y RCT versus CFM y busulfán como esquemas de condicionamiento en trasplante de médula ósea autólogo en ptes con leucemia mieloide aguda. La evolución de los pacientes condicionados con RCT fue equivalente o aún mejor que con el esquema quimioterápico, observándose una diferencia estadísticamente significativa en el grupo trasplantado en 2da remisión con una sobrevida libre de enfermedad a 2 años de 49% vs 9% en el grupo de busulfán. No hubo diferencias en el tiempo de recuperación de glóbulos blancos, bacteriemias y tiempo de internación⁵.

Un estudio francés prospectivo correspondiente al GEGMO (Grupo francés multiinstitucional) mostró mejores resultados en cuanto a sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global en pacientes con leucemia mieloide aguda en 1era remisión y menor tasa de recaídas y mortalidad relacionada al trasplante en el grupo condicionado con CFM y RCT⁶. Los estudios que comparan los esquemas de condicionamiento en pacientes con linfomas son retrospectivos pero muestran una tendencia a mejores resultados en los grupos condicionados con RCT^{8, 9, 10}.

La aparición de toxicidades agudas y tardías con los esquemas de RCT¹¹ están en estrecha relación con la radiosensibilidad de los órganos críticos y la severidad de las mismas depende de una cuidadosa planificación, la utilización de esquemas hiperfraccionados, las drogas acompañantes como régimen condicionante y la utilización de metotrexate en los trasplantes alogénicos.

Dentro de los fenómenos agudos se describen las náuseas y vómitos con un 11% que requiere suspensión transitoria del tratamiento en esquemas hiperfraccionados. Dentro de nuestro trabajo es difícil valorar este efecto adverso debido a la utilización de amifostine en la mayoría de los pacientes que presenta como una de las toxicidades limitantes los vómitos y la implementación de fuertes esquemas antieméticos. La parotiditis es un fenómeno de aparición aguda cuya incidencia es alta (40%) en los esquemas de dosis única, siendo muy poco frecuente con el hiperfraccionamiento. La aparición de muco-

sitis se produce por la concurrencia de RCT y quimioterapia siendo más severa en los trasplantes alogénicos por la utilización de metotrexate. El tiempo mediano de aparición es de 5 días post finalización de la TBI.

Uno de los pacientes que presentó EICH cutánea tuvo mayor reacción en el área de pared costal que recibió el boost con electrones.

Las reacciones consideradas como principales causas de morbimortalidad son la neumonitis intersticial^{2, 12} con un tiempo medio de aparición de 2 meses post RCT y la enfermedad venooclusiva hepática² que puede aparecer pocos días a un mes post procedimiento. La utilización de esquemas condicionantes con busulfán conllevan mayor riesgo de presentar esta complicación.

Dentro de las complicaciones tardías se describen la aparición de cataratas 1 a 2 años post procedimiento, alteración del crecimiento en niños (< 8 años), alteración de la función gonadal y el desarrollo de neoplasias secundarias. El grupo de Seattle estudió en 2240 pacientes trasplantados con RCT la aparición de neoplasias que se produjeron en 35 pacientes con un tiempo que osciló entre 1,5 meses y 13,9 años¹³.

CONCLUSIONES

La realización de TBI es factible y segura para poder ser utilizada como parte del esquema de condicionamiento en nuestro medio, siempre que se cumpla la condición de contar con sistemas de posicionamiento graduados que permitan su reproducibilidad y la designación y el registro radiológico de la posición de las protecciones pulmonares.

Se requiere mayor tiempo de seguimiento para evaluar tasas de respuesta y la aparición de toxicidades tardías.

REFERENCIAS

1. Shank B. Radiotherapeutic principles of bone marrow transplantation. **Chapter 9:** 96-113.
2. Yahalom J, Fuks Z. Strategies for the use of total body irradiation as systemic therapy in leukemia and lymphoma. **Chapter 4:** 61-83.
3. Peters L. Total body irradiation Conference. Discussion: The radiobiological basis of TBI. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980; 6: 785-787.
4. Clift RA, Buckner CD, Appelbaum FR et al. Allogeneic marrow transplantation in patients with acute myeloid leukemia in first remission: a randomized trial. *Blood* 1990; 76: 1867-1871.
5. Dusenbery KE, Daniels KA, McClure JS et al. Randomized comparison of cyclophosphamide-total body irradiation versus busulfan-cyclophosphamide conditioning in autologous bone marrow transplantation for acute myeloid leukemia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31: 119-128.
6. Cordonnier JM, Mercier M, Plouvier E et al. Prognostic factors for autologous bone marrow transplantation in acute leukemia:

- a single centre study of 105 patients. *Nouv Rev Fr Hematol*. (Abst) 1994; 36 (4): 293-300.
7. Kantajian HM, Talpaz M, Anderson B et al. High doses of cyclophosphamide, etoposide and total body irradiation followed by autologous stem cell transplantation in the management of patients with chronic myelogenous leukemia. *Bone Marrow Transplant* 1994; 14 (1): 57-61.
 8. Appelbaum FR, Sullivan KM, Buckner CD. Treatment of malignant lymphoma in 100 patients with chemotherapy, total body irradiation and marrow transplantation. *J Clin Oncol* 1987; 5: 1340-1347.
 9. Phillips GL, Wolf SN, Herzig RH et al. The role of total body irradiation in the treatment of lymphoma. In: Dicke KA, Spitzer G, Zander AR, eds. *Autologous bone marrow transplantation: proceedings of the First International Symposium*, Houston: University of Texas MD Anderson Hospital and Tumor Institute; 1985: 117-123.
 10. Armitage JO. Bone marrow transplantation in the treatment of patients with lymphoma. *Blood* 1989; 7: 1749-1758.
 11. Deeg HJ, MD. Acute and delayed toxicities of total body irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983; 9 (12): 1933-1938.
 12. Shank B. Techniques of magna field irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983; 9: 1925-1931.
 13. Witherspoon RP, Fisher LD, Schoch G et al. Secondary cancers after bone marrow transplantation for leukemia or aplastic anemia. *N Engl J Med* 1989; 321: 784-789.