

OCHO AÑOS DE EXPERIENCIA EN UNA SOLA INSTITUCION EN TRASPLANTE AUTOLOGO DE CELULAS PROGENITORAS HEMATOPOYETICAS EN ENFERMEDADES HEMATOLOGICAS MALIGNAS Y EN TUMORES SOLIDOS*

GUSTAVO A. MILONE, JULIANA MARTINEZ ROLON, ISOLDA I. FERNANDEZ, CLAUDIA S. CORRADO, PABLO M. DESMERY, MARIA CECILIA DIGNANI, MARIANA JUNI, SANTIAGO PAVLOVSKY

FUNDALEU, Centro de Internación e Investigación Clínica Angélica Ocampo, Buenos Aires

Resumen Entre agosto 1991 y diciembre 1998, 400 pacientes (linfoma: 197, leucemia aguda: 86, mieloma múltiple: 70 y tumores sólidos 47) recibieron un trasplante autólogo. Todos los pacientes fueron movilizados con quimioterapia más G-CSF. Luego de la infusión se utilizó G-CSF. La recuperación de neutrófilos fue similar en todos los grupos; en pacientes con leucemia aguda y mieloma múltiple la recuperación de plaquetas fue más lenta. La muerte relacionada al trasplante fue 4.5%. El estado de la enfermedad al momento del procedimiento fue el principal factor pronóstico. Con una mediana de seguimiento de 23 meses la SLE a 60 meses fue de 46% para linfomas de bajo grado, 44% para linfomas de grado alto e intermedio, 58% para enfermedad de Hodgkin, 45% para leucemia mieloblástica aguda, 38% para tumores sólidos y 15% para mieloma múltiple. A 60 meses la probabilidad actuarial de supervivencia fue 67% para linfomas de bajo grado, 47% para linfomas de grado alto e intermedio, 75% para enfermedad de Hodgkin, 52% para leucemia mieloblástica aguda, 54% para tumores sólidos y 25% para mieloma múltiple. Se concluye que el trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos indujo una recuperación hematopoyética rápida y completa. Los resultados obtenidos son similares a los publicados en la literatura, siendo discutido el rol en pacientes con tumores sólidos. La muerte relacionada fue baja sin fallos tardíos del injerto.

Abstract *Eight years of autologous progenitor cell transplantation in patients with hematological diseases and solid tumors in a single institution.* Between August 1991 and December 1998, 400 patients (lymphomas: 197; acute leukemia: 86; multiple myeloma: 70 and solid tumors: 47) were admitted for autologous transplantation. All patients were mobilized with chemotherapy plus G-CSF. The hematological recovery was similar in all disease groups. Patients with acute leukemias and multiple myeloma had a slower platelet recovery. Treatment-related death was 4.5%. The status of the disease at diagnosis was the most significant prognostic factor. With a median follow-up of 23 months the probability of event-free survival at 60 months was 46% for low grade lymphoma, 44% for intermediate and high grade lymphoma, 58% for Hodgkin's disease, 45% for acute myeloblastic leukemia, 38% for solid tumors and 15% for multiple myeloma. The probability of survival at 60 months was 67% for low grade lymphoma, 47% for intermediate and high grade lymphoma, 75% for Hodgkin's disease, 52% for acute myeloblastic leukemia, 54% for solid tumors and 25% for multiple myeloma. It can be concluded that autologous progenitor cell transplantation induces a complete and faster hematological recovery in all groups of patients without any late graft failure. Results are similar to those published in the literature. The treatment-related death was low and acceptable.

El empleo de células progenitoras periféricas (CPP) y/o médula ósea (MO) como rescate de la hematopoyesis luego de terapias mieloablativas, se ha ido incrementando en los últimos años en pacientes con leucemia, linfoma, mieloma múltiple y tumores sólidos.

En sus inicios las CPP fueron utilizadas como una fuente de células madres hematopoyéticas para tratar pacientes que presentaban infiltración medular o extensas áreas de radioterapia que comprometían sobre todo la región pelviana. Con el fin de lograr una recolección adecuada de células mononucleares y obtener un inóculo

que produjera una recuperación hematológica adecuada estos pacientes necesitaban realizar entre 6 y 10 pro-

Abreviaturas

CMV	citomegalovirus
CPP	células progenitoras periféricas
DMSO	dimetil-sulfóxido
EH	enfermedad de Hodgkin
EZH	enfermedad venooclusiva hepática
G-CSF	factor estimulante de colonias granulocítico
GM-CSF	factor estimulante de colonias granulocito-macrófago
LLA	leucemia linfoblástica aguda
LMA	leucemia mieloide aguda
LNH	linfoma no-Hodgkin
MM	mieloma múltiple
1RC	primera remisión completa
2RC	segunda remisión completa
RP	remisión parcial
SLE	supervivencia libre de eventos
SNC	sistema nervioso central
SV	supervivencia global

* Este trabajo mereció el Premio "Academia Nacional de Medicina 1999"

cedimientos de leucoféresis^{1,2}. Esta recuperación no difería de la observada en pacientes en los que se utilizaba la médula ósea como fuente de células madres hematopoyéticas.

Por otro lado, con la utilización de CPP no movilizadas más MO, no se aceleraba la recuperación hematológica³. Diversos estudios demostraron que se producía una recuperación hematológica más rápida en un grupo de pacientes que utilizaban factores estimulantes de colonias granulocito macrófago (GM-CSF) y granulocítico (G-CSF) luego del trasplante de MO cuando se los comparaba con pacientes que habían recibido placebo^{4,8}. Sin embargo, en ninguno de estos estudios se observaron diferencias en la recuperación plaquetaria.

La utilización de CPP movilizadas con quimioterapia o factores estimulantes de colonias G-CSF o GM-CSF han producido un incremento en el número de células madres hematopoyéticas recolectadas^{9,12}. Estos estudios demostraron que dichas células movilizadas reducen el período de neutropenia y el requerimiento transfusional de plaquetas luego de la terapia mieloablativa^{12,13}.

El uso de altas dosis de quimioterapia asociadas a factores estimulantes de colonias mejora aún más la recolección de células madres hematopoyéticas^{14,17}. La combinación de CPP asociadas a MO también demostró acelerar la recuperación hematológica¹⁸. La eficacia de este procedimiento se ha basado en su utilidad como consolidación en pacientes de alto riesgo con enfermedades hematológicas malignas y tumores sólidos en primera línea o en recaída^{24,37}.

En este trabajo evaluamos el programa de trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos en pacientes con enfermedades hematológicas malignas y tumores sólidos, al cabo de 8 años de experiencia consecutiva, analizando la recuperación hematopoyética, el soporte y su efecto en la supervivencia global y libre de eventos en los pacientes.

Pacientes y métodos

Características de los pacientes

Entre agosto 1991 y diciembre 1998 se realizaron 400 trasplantes autólogos de células progenitoras hematopoyéticas en pacientes con distintas enfermedades hematológicas y tumores sólidos. Todos los pacientes fueron evaluados a marzo de 1999 con un tiempo mínimo de seguimiento de 90 días y una mediana de 23 meses.

Los pacientes ingresaron al programa de acuerdo a criterios de elegibilidad definidos previamente, los cuales fueron: pacientes con enfermedad quimiosensible, definida la misma como una respuesta al esquema de quimioterapia superior o igual al 50%, edad menor de 70 años, un performance status por escala de Karnofsky > 80% y sin disfunción orgánica. Las características de los pacientes de acuerdo al diagnóstico, edad y sexo, se detallan en Tabla 1.

TABLA 1.— *Características de los pacientes*

Número de pacientes		400
Sexo: Masculino / Femenino		213/187
Edad: 0-21/ > 22 años		81/319
Diag- nós- tico	Leucemia mieloblástica aguda/	77/9
	Leucemia linfoblástica	
	Linfoma no Hodgkin/	140/57
	Enfermedad de Hodgkin	
	Mieloma múltiple	70
	Tumores sólidos	47

Movilización y recolección de células progenitoras hematopoyéticas

Todos los pacientes fueron movilizados con quimioterapia seguida de factor estimulante de colonias granulocítico (G-CSF) que se inició 24 hs después de finalizada la quimioterapia, a una dosis de 5 mcg/kg/día SC; la recolección de los progenitores hematopoyéticos periféricos se realizó con una cifra de leucocitos > 5,0 x 10⁹/l y determinación diaria de células CD34+ en sangre periférica. En 110 pacientes se realizó una sola leucoaféresis para obtener un producto óptimo y en sólo 5 pacientes se hicieron tres procedimientos consecutivos para alcanzar un número mínimo de células CD34+; el resto de la población realizó 2 procedimientos.

En 50 pacientes la MO fue obtenida al día siguiente de finalizadas las leucoaféresis en forma programada, a través de múltiples punciones en ambas crestas ilíacas bajo anestesia general en quirófano.

La quimioterapia de movilización dependió de cada patología. Los pacientes con leucemia mieloblástica aguda (LMA) fueron movilizados con altas dosis de citosina arabinósido 12 gr/m² y mitoxantrona 24 mg/m². La ciclofosfamida a una dosis de 3 a 4 gr/m² fue utilizada en pacientes con LMA y leucemia linfoblástica aguda (LLA) y 4.5 gr/m² en pacientes con mieloma múltiple (MM). Para los pacientes con linfomas se utilizó el esquema de quimioterapia convencional (CAVPE, ESHAP, MINE, DHAP, ICE).

Para realizar las leucoaféresis se colocó un catéter de doble lumen de 12 French (Quinton, Arrow, Cook). Las mismas fueron realizadas en los primeros años con la Haemonetics V50 plus procesándose 10 000 ml de sangre durante cada recolección; a partir de julio de 1996 se comenzó a utilizar el procesador celular de flujo continuo Fenwal CS 3 000 plus procesándose entre 5 y 6 volemias por día. No se utilizaron técnicas de purga para MO.

Criopreservación

Los productos obtenidos de las leucoaféresis y de la recolección de MO fueron procesados con el objetivo de disminuir el volumen total y la concentración final de hematíes < 20% en MO y < 10% en los progenitores periféricos; luego el producto se criopreservó en igual volumen con una solución de 40% de RPMI 1 640 + 40% de plasma autólogo o albúmina humana + 20% de dimetil-sulfóxido (DMSO) para llegar a una concentración final del mismo del 10%. Todos los productos fueron procesados en una cámara de descenso programado de temperatura (Cryo-Med, MtClemens, MI) y almacenados en nitrógeno líquido.

En los productos obtenidos se evaluó el número de células nucleadas totales, células mononucleadas y CD34+ y CD45 dim + por citometría de flujo.

Terapia ablativa e infusión de progenitores hematopoyéticos

El tipo de régimen empleado varió de acuerdo a cada patología y se detalla en la Tabla 2.

Los pacientes de alto riesgo con leucemia mieloblástica o linfoblástica aguda fueron aquellos que necesitaron 2 cursos de inducción para obtener remisión completa, o se encontraban en segunda remisión completa al momento del trasplante.

En los pacientes con cáncer de mama se cambió de esquema de condicionamiento ICE por CVB a partir de septiembre de 1995; las dosis de busulfán se redujeron de 16 mg/kg a 14 mg/kg a partir de marzo de 1996 y en noviembre del mismo año todas las leucemias recibieron busulfán y ciclofosfamida sin etopósido.

El procedimiento de infusión de las CPP y MO se realizó a través de un catéter central en un tiempo de 30 minutos, previo descongelamiento de cada bolsa en un baño térmico a 40°C. A partir de junio de 1995 todos los productos fueron descongelados y posteriormente lavados con partes iguales de solución fisiológica con la finalidad de disminuir la cantidad de DMSO y hemoglobina libre y evitar efectos tóxicos indeseados.

Luego de la infusión todos los pacientes recibieron G-CSF en forma subcutánea en 4 formas diferentes: a partir del día +1 los tres primeros grupos a una dosis de 10 mcg/kg/día (22 ptes), 5 mcg/kg/día (26 ptes) y 2.5 mcg/kg/día (167 ptes), el último grupo recibió 100 mcg/día a partir del día +5 (185 ptes); el mismo se discontinuó una vez obtenido un recuento de neutrófilos $\geq 2.0 \times 10^9/l$ en 2 días consecutivos. Todos los pacientes fueron internados en habitaciones privadas con unidades de flujo laminar o con filtros de partículas de alta eficacia (HEPA) hasta alcanzar una cifra de neutrófilos $> 0.5 \times 10^9/l$.

Todos los productos sanguíneos fueron irradiados con 20 Gy. Las transfusiones de plaquetas de dador único fueron indicadas cuando los pacientes tenían un recuento de plaquetas $< 10.0 \times 10^9/l$ o $< 20.0 \times 10^9/l$ en caso de presentar fiebre o hemorragia. La transfusión de glóbulos rojos se utilizó para mantener un hematocrito $> 25\%$.

La profilaxis antibiótica utilizada fue fluorquinolonas más fluconazol desde el día -3 hasta la aparición de fiebre o la re-

cuperación de neutrófilos $\geq 1.0 \times 10^9/l$. Ante el primer episodio de fiebre $\geq 38^\circ C$ todos los pacientes recibieron antibióticos de amplio espectro; luego del tercer día de persistencia de fiebre se inició Anfotericina B. El aciclovir fue utilizado desde el día -3 hasta la recuperación de neutrófilos $\geq 0.5 \times 10^9/l$.

Consideraciones estadísticas

El estudio fue aprobado por el comité de ética de la institución. Todos los pacientes dieron su consentimiento para ingresar a este programa. El tiempo de recuperación hematológica fue determinado por el número de días luego del trasplante en obtener una cifra de neutrófilos $\geq 1.0 \times 10^9/l$ y de plaquetas $\geq 25.0 \times 10^9/l$. Todas las comparaciones numéricas entre los grupos que recibieron CPP y CPP más MO fueron realizadas con el test no-paramétrico Mann-Whitney. La recuperación hematológica y el soporte también fue analizado con dicho test.

Se realizaron varios análisis de regresión múltiple lineal con el fin de hallar posibles factores pronósticos en la recuperación hematológica. La probabilidad de supervivencia y supervivencia libre de eventos fue determinada por el test de Kaplan-Meier y la comparación estadística (remisión completa versus remisión parcial) fue comparada con el Log-Rank test.

Resultados*Recuperación hematológica de acuerdo a la fuente de células*

Se comparó la recuperación hematopoyética en 50 pacientes que recibieron altas dosis de quimioterapia seguido de CPP movilizadas más MO y 350 pacientes que recibieron CPP solas. No hubo diferencias en la media de días para obtener una cifra de neutrófilos $\geq 1.0 \times 10^9/l$ siendo 12 días para ambos grupos. La recuperación de plaquetas a un recuento $\geq 25.0 \times 10^9/l$ fue 14 días para los dos grupos. No hubo diferencias en la media del número de unidades de glóbulos rojos y plaquetas transfundidas, en los días de fiebre $\geq 38^\circ C$, días de antibióticos y en los días de internación.

Recuperación hematológica de acuerdo al diagnóstico

No se observaron diferencias estadísticas significativas en la mediana de días para la recuperación de neutrófilos a $\geq 1.0 \times 10^9/l$ en pacientes con tumores sólidos, mieloma múltiple, leucemia aguda y linfoma (12, 12, 11 días respectivamente). La mediana de días para recuperación de plaquetas a $\geq 25.0 \times 10^9/l$ fue más lenta para los pacientes con leucemia aguda (49 días) y MM (29 días), comparado con aquellos pacientes con linfoma (16 días) y tumores sólidos (14 días) ($p = 0.006$).

No hubo diferencias en la recuperación hematológica cuando se comparó a los pacientes por grupos etarios, estado de la enfermedad al trasplante, sexo, número de células mononucleadas y células CD34+ infundidas. (Tabla 3).

TABLA 2.- *Esquemas ablativos*

Linfomas no Hodgkin/ Hodgkin / Cancer de mama

BCNU 3000 mg/m² IV día -6

VP16 2.4 gr/m² infusión de 34 hs EV día -5 y -4

CFM 60 mg/kg/d IV + MESNA 60 mg/kg/d días -3 y -2

Mieloma múltiple

Melfalan 100 mg/m²/d IV días -4 y -3

*Leucemias**Bajo riesgo:*

Busulfán 1 mg/kg cada 6 horas PO días -7, -6, -5 y -4

CFM 60 mg/kg/d IV más MESNA 60 mg/kg/d días -3 y -2

Alto riesgo:

Busulfán 1 mg/kg cada 6 horas PO días -7, -6, -5, -4

VP16 2.4 gr/m² infusión de 34 hs EV día -5 y -4

CFM 60 mg/kg/d IV + MESNA 60 mg/kg/d días -3 y -2

Tumores sólidos

Ifosfamida 10 g/m² en 6 días, -7 a -3

Carboplatino 1.8 g/m² en 6 días, -7 a -3

VP16 2.4 g/m² en 6 días, -7 a -3

Dosis de G-CSF post-trasplante

Se analizaron cuatro grupos de pacientes (ptes) en forma retrospectiva de acuerdo a las dosis de G-CSF recibidas: 10 µg/kg/día (22 ptes), 2 µg/kg/día (26 ptes), 2.5 µg/kg/día (167 ptes), todos a partir del día +1 y 185 ptes que recibieron 100 µg/día desde el día +5. No se observaron diferencias en la recuperación de neutrófilos entre los cuatro grupos, pero se observó una recuperación plaquetaria más rápida en los pacientes que recibieron 100 µg/kg desde el día +5. El mismo se discontinuó una vez obtenido un recuento de neutrófilos $\geq 2.00 \times 10^9/l$ en 2 días consecutivos.

TABLA 3.- *Recuperación hematopoyética*

		# Pts	PMN > 1x10 ⁹ /L	Plaq. > 25x10 ⁹ /L
Diag- nós- tico	LMA/LLA	86	12	49
	LNH/EH	197	11	16
	MM	70	12	29
	Tumores sólidos	47	12	14
Status	Remisión completa	240	12	14
	R. parcial/refractaria	160	12	13
Sexo	Masculino	202	11	14
	Femenino	181	12	14
CMNx 10 ⁹ xkg	≤ 10.0	117	11	12
	10.0-15.0	95	12	15
	≥ 15.0	188	12	14
CD34+ x 10 ⁶ xkg	< 2.0	107	13	22
	> 2.0-5.0	63	12	19
	> 5.0	230	11	23
E D A D	0-25	109	12	14
	26-50	176	11	14
	> 50	115	12	14

Toxicidad

La toxicidad y el soporte clínico y transfusional durante la internación se detallan en la Tabla 4.

La mortalidad relacionada al procedimiento fue 4.5%. Una paciente de 18 años de edad con diagnóstico de LMA en primera remisión completa que recibió la combinación de CPP más MO, desarrolló una hemorragia en SNC durante el período de trombocitopenia severa con refractariedad a la transfusión de plaquetas, falleciendo el día +47 luego de una cirugía para drenaje de un hematoma intracerebral. Diecisiete pacientes que recibieron CPP fallecieron, de los cuales 5 con diagnóstico de LMA de 62, 57, 54, 39 y 25 años (2 por CMV al día +52 y +66, y 3 por sepsis el día +9, +10 y +34); 3 pacientes con enfermedad de Hodgkin (EH) de 29, 35 y 50 años (1 por hiponatremia dilucional con edema cerebral agudo, uno por muerte súbita y otro por sepsis, al día +1, +4, y +10); 2 pacientes con linfoma no Hodgkin (LNH) de 54 y 61 años de edad por sepsis el día +34 y +41; 5 pacientes con MM de 64, 55, 54, 48 y 48 años de edad (1 fallecido sin recuperación hematológica y con progresión de enfermedad al día +60, 1 por sepsis al día +85, 3 por enfermedad venooclusiva hepática (EVH) al día +52, +23 y +14 respectivamente). En seis pacientes se realizó el diagnóstico de EVH, en dos casos se confirmó por biopsia transyugular (una LMA y un meduloblastoma al día +28 y +25); en estos últimos pacientes la recuperación fue completa. Ciento veintinueve pacientes (32%) fallecieron por otras causas: 119 por progresión de enfermedad, 1 por suicidio por cuadro depresivo y 4 pacientes desarrollaron segundas neoplasias: 3 pacientes con mieloma múltiple presentaron 2 LMA y 1 linfoma asociado a virus de Epstein Barr y un paciente con un tumor germinal presentó una LMA; 2 pacientes por tromboembolismo de pulmón, 1 por un accidente y 1 por sepsis alejada del trasplante. Diecisiete pacientes pre-

TABLA 4.- *Soporte y toxicidad de acuerdo al diagnóstico*

Diagnóstico	Leucemias	Linfomas	Mielomas	Tumores sólidos	Total
Días con fiebre	5	3	3	4	4
% con anfotericina	50	24	23	40	31
Días con antibióticos	10	8	7	8	8
# Transfusiones de glóbulos rojos	6	3	6	5	4
# Transfusiones de plaquetas	10	3	8	7	6
% Mortalidad relacionada al tratamiento	8	2.5	7	4	4.7
% EVH	1	0	6	2	1.5
% H. Zoster	6	5	3	0	4

sentaron reactivación de herpes zoster sin complicaciones.

Supervivencia libre de eventos

Del total de 400 pacientes evaluados, 206 se encuentran vivos y libres de eventos. La probabilidad actuarial de mantenerse libre de eventos a 60 meses es del 57% para 147 pacientes trasplantados en primera remisión completa (1RC), 44% para 101 pacientes en segunda remisión completa (2RC+) y 15% para 152 pacientes trasplantados en remisión parcial (RP+) (P=.00091) (Fig. 1). De acuerdo a cada patología, la supervivencia libre de eventos a 60 meses para 105 pacientes con linfoma

no Hodgkin de grado alto e intermedio es del 44%, 46% para 35 pacientes con linfomas de bajo grado y 58% para 57 pacientes con enfermedad de Hodgkin (Fig. 2). En 77 pacientes con LMA la supervivencia libre de eventos al mismo período de tiempo es del 45%, en 47 pacientes con tumores sólidos 38% y en 70 pacientes con mieloma múltiple 15% (Fig. 3). En la evaluación independiente considerando a los 140 pacientes con diagnóstico de linfoma no Hodgkin de acuerdo al estado de la enfermedad previo al trasplante se pudo observar una diferencia estadísticamente significativa a favor de 51 pacientes en primera remisión completa (66%) a 60 meses versus 36% y 19% en 45 pacientes en segunda remisión completa o más y en 44 pacientes en remisión

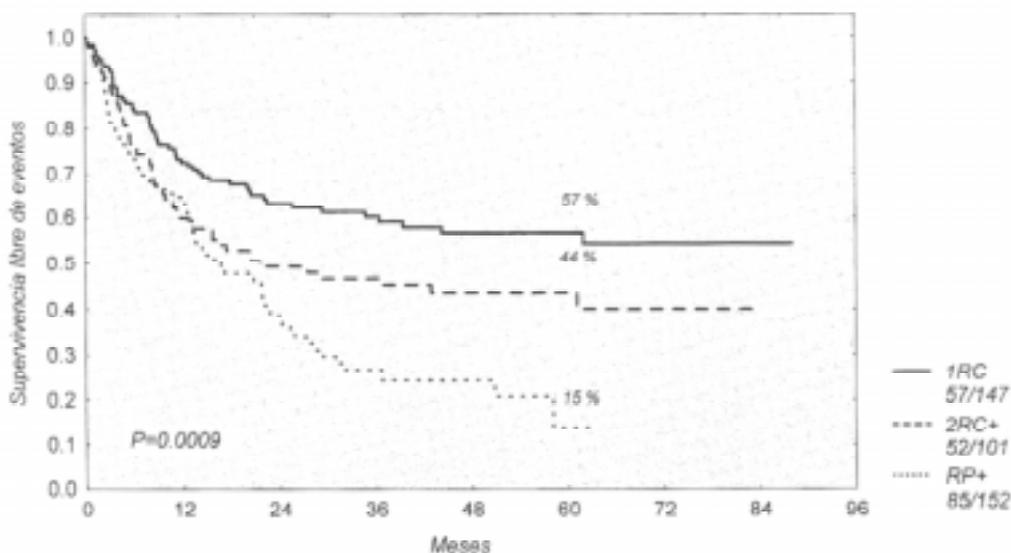


Fig. 1.- Supervivencia libre de eventos de acuerdo al estado de la enfermedad pretrasplante

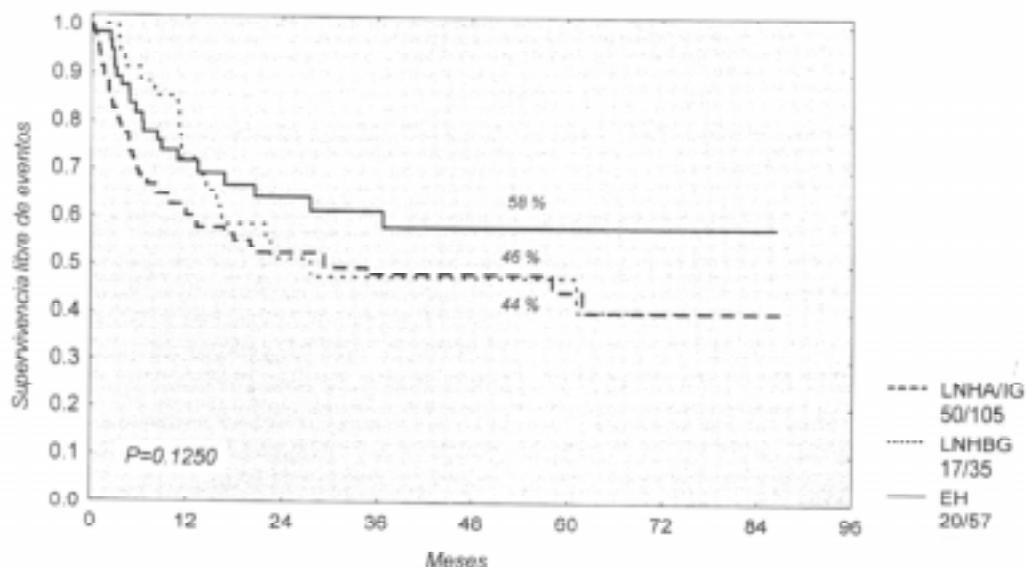


Fig. 2.- Supervivencia libre de eventos en linfomas: grado alto e intermedio versus bajo grado versus Enfermedad de Hodgkin

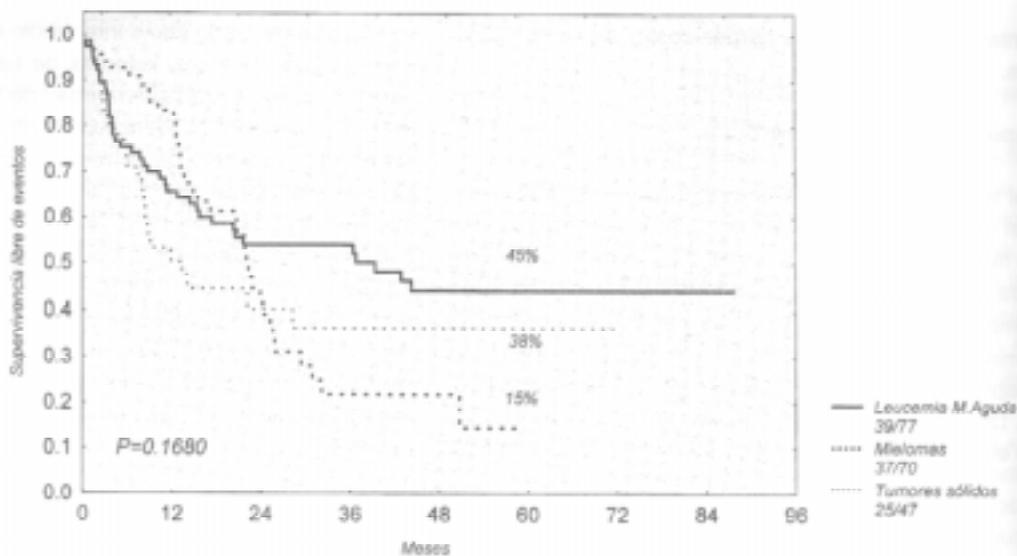


Fig. 3.- Supervivencia libre de eventos de acuerdo al diagnóstico

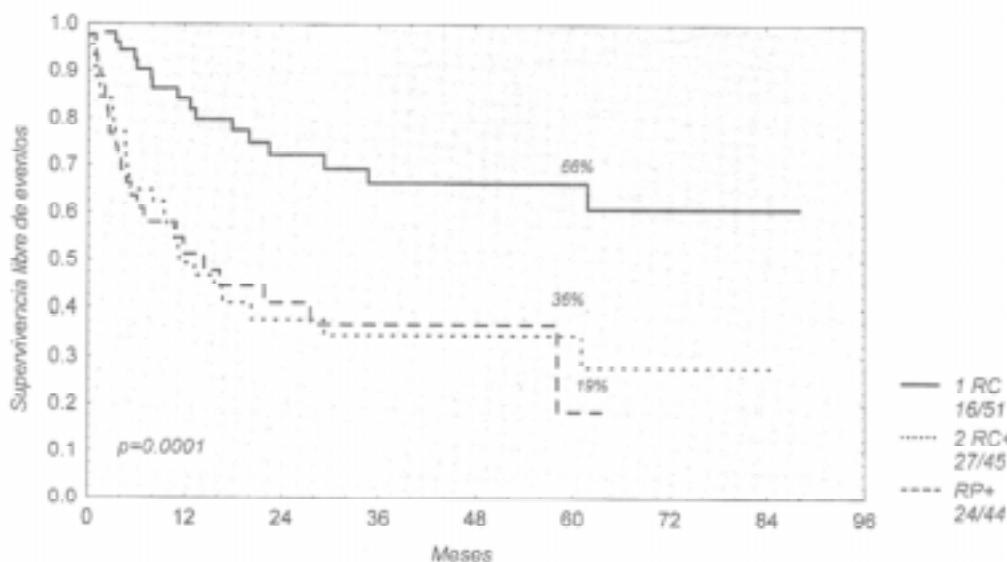


Fig. 4.- Supervivencia libre de eventos de acuerdo al estado de la enfermedad pretrasplante

parcial respectivamente ($p=0.0001$) (Fig. 4). No se consideró para este análisis a pacientes con LLA y tumores sólidos por su pequeño número.

Supervivencia global

Ciento diecinueve pacientes fallecieron por progresión de enfermedad y 29 por otras causas. A 60 meses la probabilidad actuarial de supervivencia es del 63% para 147 pacientes trasplantados en primera remisión completa, 55% y 32% para 101 pacientes trasplantados en segunda remisión completa y 152 en remisión parcial respectivamente ($P=0.031$) (Fig. 5). De acuerdo a cada

patología, la probabilidad actuarial de supervivencia a 60 meses para 105 pacientes con linfoma no Hodgkin de grado alto e intermedio (LNHAIG) es del 47%, 67% para 35 pacientes con linfoma no Hodgkin de bajo grado (LNHBG) y 75% para 57 pacientes con enfermedad de Hodgkin (Fig. 6). En los 77 pacientes con LMA la probabilidad de supervivencia a 60 meses fue de 52%, en 70 pacientes con mieloma múltiple 25% y 54% en los 47 pacientes con tumores sólidos (Fig. 7).

En el grupo de pacientes con LLA el número fue muy pequeño al igual que la diversidad de diagnósticos en el grupo de pacientes con tumores sólidos como para realizar un análisis estadístico independiente.

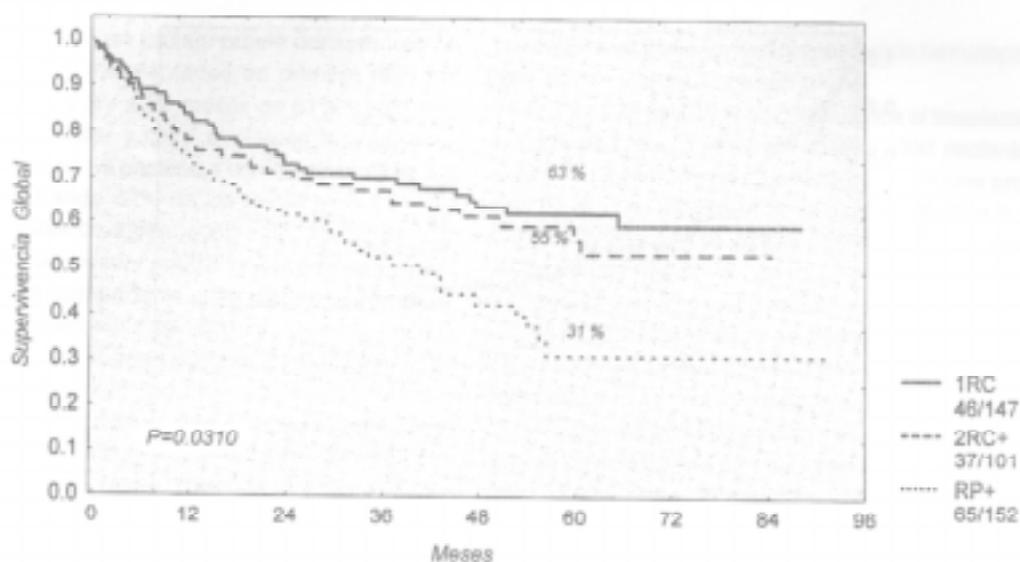


Fig. 5.— Supervivencia global de acuerdo al estado de la enfermedad pre-trasplante

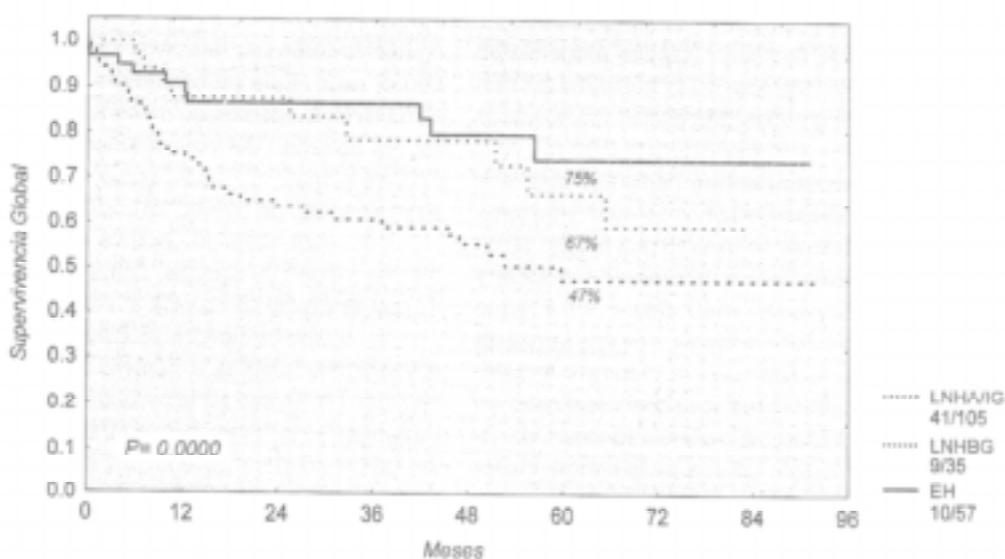


Fig. 6.— Supervivencia global en linfomas: grado alto e intermedio versus bajo grado versus Enfermedad de Hodgkin

Discusión

En este estudio se demuestra que la recuperación hematológica luego del trasplante autólogo con CPP movilizadas con quimioterapia más G-CSF o la utilización de la combinación de CPP movilizadas y MO, resultó ser similar para ambos grupos. La muerte relacionada al trasplante fue baja, 4.5%. No hubo fallecidos por toxicidad en el grupo de pacientes con tumores sólidos. El total de células nucleadas recolectadas fueron infundidas en todos los pacientes, observándose falla parcial de injerto en un solo paciente de 64 años con MM. En los inicios, las CPP no movilizadas fueron utilizadas en pacientes que presentaban infiltración neoplásica de la médula ósea o

irradiación extensa de la región pelviana. Este grupo requería de 6 a 12 aféresis para alcanzar un número suficiente de células nucleadas en el inóculo^{1,2}. No se observaron diferencias en la recuperación hematológica cuando se comparó a este grupo con aquellos que habían recibido MO sola o MO más CPP no movilizadas³. Varios estudios demostraron que el empleo de GM-CSF o G-CSF en trasplante autólogo aceleraba la recuperación hematológica cuando se comparaba con pacientes que habían recibido placebo. Sin embargo, no hubo impacto en cuanto a la recuperación plaquetaria.

En un estudio previo analizamos la recuperación hematopoyética en 174 pacientes con enfermedades hematológicas malignas y tumores sólidos sometidos a

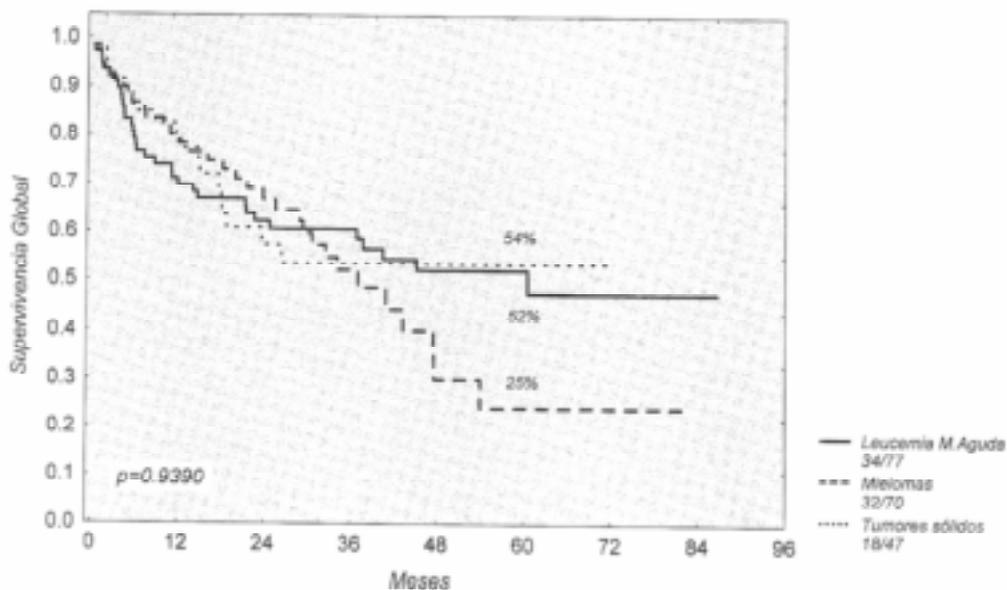


Fig. 7.- Supervivencia global de acuerdo al diagnóstico

trasplante autólogo que recibieron células progenitoras hematopoyéticas periféricas solas o la combinación con médula ósea no observándose diferencias entre ambos grupos¹⁹.

Spitzer y col.²⁰ demostraron que pacientes que recibieron CPP movilizadas con G-CSF y GM-CSF y factores estimulantes post-trasplante obtuvieron una recuperación de neutrófilos más rápida (12 vs 21 días, $P = 0.0008$) y una internación más breve (19 vs 21 días, $P = 0.01$) que el grupo control. No hubo diferencias en las dos ramas en cuanto a días de fiebre, episodios de sepsis y requerimiento transfusional. En un trabajo previo realizado en nuestra institución comparamos diferentes dosis de G-CSF luego de la infusión de células progenitoras y diferentes días de inicio; en este trabajo no observamos diferencias entre los distintos grupos, concluyendo que dosis bajas de G-CSF a partir del día +5 son igualmente efectivas que dosis altas a partir del día +1 para obtener una recuperación hematopoyética rápida y completa²¹.

Varios investigadores han demostrado que se produce un aumento en el número de células progenitoras en circulación, cuando se utiliza movilización con quimioterapia y/o factores estimulantes de colonias^{9, 12}. Los pacientes que recibieron CPP movilizadas con altas dosis de quimioterapia tuvieron un período de neutropenia sustancialmente menor. También la recuperación plaquetaria fue significativamente más rápida en este grupo de pacientes comparado con aquellos que recibieron CPP no movilizadas o MO, 13 a 15 días versus 30 a 39 días^{1, 12, 13}. Bishop y col¹ observaron que cuando se utilizaban CPP movilizadas con GM-CSF a dosis de 125 y 250 mcg/m²/día obtenían una recuperación de neutrófilos $\geq 0.5 \times 10^9/l$ de 23 y 18 días respectivamente. En nuestro grupo los pacientes con MM y leucemias

agudas tuvieron una recuperación de plaquetas más lenta que el resto. Esto probablemente se deba a la exposición previa a agentes quimioterápicos que producen un severo deterioro del compartimento medular de células madres hematopoyéticas, como el melfalan por un lapso prolongado de tiempo en pacientes con MM o varios ciclos de altas dosis de Citosina arabinosida en pacientes con leucemias agudas. Otros autores han encontrado que la exposición previa a altas dosis de quimioterapia y el empleo de campos extensos de radioterapia afectan en forma adversa el número de células CD34+, provocando un retraso en la recuperación hematológica^{4, 18}. Pettengell y col²³ han demostrado que una sola aféresis es suficiente para obtener un inóculo rico en células nucleadas y células CD34+, inclusive en pacientes que previamente habían recibido varios esquemas de quimioterapia. En este trabajo la media de días para alcanzar neutrófilos $\geq 0.5 \times 10^9/l$ y plaquetas $\geq 25.0 \times 10^9/l$ fue de 9 y 10 días respectivamente.

Peters y col.²⁴ publicaron los resultados de la recuperación hematológica en un estudio secuencial no randomizado en pacientes que recibieron CPP o MO movilizadas con GM o G-CSF. El uso de G-CSF se asoció con una salida más rápida y un mayor número de leucocitos durante la movilización, como así también se obtuvo un mayor número de células nucleadas y células CD34+ luego de 3 aféresis, cuando se utilizó G-CSF en comparación con el GM-CSF. Además el uso CPP movilizadas con G-CSF se asoció con una reducción significativa del material hospitalario utilizado y de los costos.

En nuestro grupo, los pacientes con leucemia mieloblástica aguda tuvieron una supervivencia libre de eventos de 45% y sobrevida global de 52%. Estos resultados son comparables con otros grupos internacionales.

les. Nuestro grupo en un trabajo previo demostró en 56 pacientes con LMA trasplantados en primera remisión completa una SLE y SV a 30 meses de 61% y 62% respectivamente²⁵. Schiller y col.²⁶ evaluaron la efectividad del procedimiento en 59 pacientes con las mismas características demostrando 42% de los pacientes se encontraban vivos y libres de enfermedad a 36 meses con una SV de 49%. Harousseau y col.²⁷ demostraron resultados similares cuando compararon quimioterapia convencional, trasplante autólogo y alogénico, no hallando diferencias significativas entre los tres grupos. Burnett y col.²⁸ analizaron 381 pacientes con LMA en primera remisión completa que fueron randomizados a recibir autotrasplante o quimioterapia convencional y observaron que la SLE a 7 años fue estadísticamente diferente para los que recibieron el trasplante (53%) comparado con el otro grupo (40%). Otros autores han obtenido resultados similares utilizando el trasplante como consolidación²⁹.

Cuando analizamos los pacientes con linfomas encontramos una diferencia estadística significativa en la SLE, de acuerdo al estado pretrasplante, comparando primera remisión completa (78%), segunda remisión completa (36%) y respuesta parcial (19%); con una SV global de 59%. En el estudio de Parma³⁰ se analizaron 188 pacientes con linfomas no Hodgkin de grado alto e intermedio en recaída que fueron randomizados a recibir quimioterapia DHAP y trasplante o DHAP sólo, habiendo una diferencia significativa a 8 años en la SLE y SV para la rama de trasplante confirmando un mal pronóstico en el grupo de recaídas tempranas. Vitolo y col.³¹ utilizando al trasplante como tratamiento de primera línea en 50 pacientes con linfomas difusos a grandes células de alto riesgo obtuvieron un 72% de remisiones completas con 69% de pacientes vivos y libres de enfermedad y una supervivencia global de 50% a 32 meses. Otros autores^{32, 33} han demostrado una superioridad en la utilización de altas dosis de quimioterapia y trasplante al diagnóstico, en pacientes con linfoma, comparado con terapia convencional.

En el grupo de pacientes con enfermedad de Hodgkin la SLE y SV a 60 meses es 74 y 58% respectivamente. El ABMTR³⁴ evaluó 122 pacientes con enfermedad de Hodgkin que nunca obtuvieron remisión y demostraron que a 36 meses la SLE y SV fue 38 y 50% respectivamente.

Los 70 pacientes con mieloma múltiple se analizaron globalmente en un solo grupo, obteniendo una SLE a 60 meses de 15% y con un 25% de pacientes vivos. Attal y col.³⁵ evaluaron 200 pacientes con mieloma múltiple y los randomizaron a recibir quimioterapia convencional o autotrasplante obteniendo una diferencia estadísticamente significativa a favor de las altas dosis con un 22 y 5% de remisiones completas respectivamente y una SLE a 5 años de 28 y 10% respectivamente. Harousseau y col.³⁶ comparando la utilidad de médula ósea y células progenitoras hematopoyéticas periféricas obtuvieron re-

sultados similares, con una recuperación hematopoyética más rápida para el segundo grupo.

En tumores sólidos el lugar que ocupa el trasplante debe aún ser definido. El ABMTR³⁷ analizó 1992 pacientes con cáncer de mama reportadas al registro con una probabilidad de SLE a 36 meses de 65% para estadios II y 60% para los estadios III, comparado con 32% para pacientes metastásicas trasplantadas en remisión completa versus 7% para el mismo grupo pero con respuesta parcial.

Analizando los 8 años de trabajo en nuestra institución podemos concluir que las CPP obtenidas luego de la movilización con quimioterapia y G-CSF tienen un impacto favorable en la recuperación hematológica, similar a la que se observa con la utilización de CPP movilizadas más MO. La utilización de una sola aféresis, como así también las bajas dosis de G-CSF, en el futuro pueden producir un impacto aún mayor en la disminución de costos del trasplante con iguales resultados en la recuperación hematológica. La eficacia del procedimiento ha sido demostrada en nuestro grupo de pacientes con linfomas, sobre todo en aquellos en remisión completa al momento del trasplante y en leucemia mieloblástica aguda en primera remisión completa. En mieloma múltiple se observó un aumento del porcentaje de remisión completa, supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global. El impacto del autotrasplante en tumores sólidos se encuentra en revisión³⁸, siendo su lugar de mayor eficacia la utilización como consolidación en pacientes con buena respuesta a la quimioterapia convencional.

Bibliografía

1. Bishop MR, Anderson JR, Jackson JD, et al. High-dose therapy and peripheral blood progenitor cell transplantation: Effects of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor on the autograft. *Blood* 1994; 83: 610-6.
2. Williams SF, Bitram JD, Richards JM, et al. Peripheral blood-derived stem cell collections for use in autologous transplantation after high dose chemotherapy: an alternative approach. *Bone Marrow Transplant* 1990; 5: 129-33.
3. Lobo F, Kessinger A, Landmark JD, et al. Addition of peripheral blood stem cells collected without mobilization techniques to transplanted autologous bone marrow did not hasten marrow recovery following myeloablative therapy. *Bone Marrow Transplant* 1991; 3: 389-92.
4. Rabinowe SN, Neuberger D, Bierman PJ, et al. Long-term follow-up of a phase III study of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor after autologous bone marrow transplantation for lymphoid malignancies. *Blood* 1993; 81: 1903-8.
5. Gulati SC, Bennett C. Role of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) after autologous BMT for Hodgkin's disease. *Ann Intern Med* 1992; 116: 177-82.
6. Link H, Boogarts MA, Carella AM, et al. A controlled trial of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor after total body irradiation, high-dose chemotherapy, and autologous bone marrow transplantation for acute lymphoblastic leukemia or malignant lymphoma. *Blood* 1992; 80: 2188-95.
7. Advani R, Chao NJ, Horning SJ, et al. Granulocyte-

- macrophage colony-stimulating factor as an adjunct to autologous hematopoietic stem cell transplantation for lymphoma. *Ann Int Med* 1992; 116: 183-9.
8. Gisselbrecht C, Prentice HG, Bacigalupo A, et al. Placebo-controlled phase III trial of lenograstim in bone-marrow transplantation. *Lancet* 1994; 343: 696-700.
 9. Schwartzberg L, Birch R, Blanco R, et al. Rapid and sustained hematopoietic reconstitution by peripheral blood stem cell infusion alone following high-dose chemotherapy. *Bone Marrow Transplant* 1993; 11: 369-74.
 10. Bensinger W, Singer J, Appelbaum F, et al. Autologous transplantation with peripheral blood mononuclear cells collected after administration of recombinant granulocyte stimulating factor. *Blood* 1993; 81: 3158-63.
 11. To LB, Roberts MM, Haylock DN, et al. Comparison of hematological recovery times and supportive care requirements of autologous recovery phase peripheral blood stem cell transplants, autologous bone marrow transplant and allogeneic bone marrow transplants. *Bone Marrow Transplant* 1992; 9: 277-84.
 12. Chao NJ, Schriber JR, Grimes K, et al. Granulocyte colony-stimulating factor "mobilized" peripheral blood progenitor cells accelerate granulocyte and platelet recovery after high-dose chemotherapy. *Blood* 1993; 81: 2031-5.
 13. Sheridan WP, Begley CG, Juttner CA, et al. Effect of peripheral-blood progenitor cells mobilized by filgrastin (G-CSF) on platelet recovery after high-dose chemotherapy. *Lancet* 1992; 339: 640-4.
 14. Teshima T, Harada M, Takamatsu Y, et al. Cytotoxic drug and cytotoxic drug/G-CSF mobilization of peripheral blood stem cells and their use for autografting. *Bone Marrow Transplant* 1992; 10: 215-20.
 15. Tarella C, Ferrero D, Bregni M, et al. Peripheral blood expansion of early progenitor cells after high-dose cyclophosphamide and rhGM-CSF. *Eur J Cancer* 1991; 27: 22-7.
 16. Haas R, Hohaus S, Egerer G, et al. Recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (rhGM-CSF) subsequent to chemotherapy improves collection of blood stem cells for autografting in patients not eligible for bone marrow harvest. *Bone Marrow Transplant* 1992; 9: 459-65.
 17. Bender JG, Lum L, Unverzagt KL, et al. Correlation of colony-forming cells, long-term culture initiating cells and CD34+ cells in apheresis products from patients mobilized for peripheral blood progenitors with different regimens. *Bone Marrow Transplant* 1994; 13: 479-85.
 18. Lopez M, Mortel O, Pouillart P, et al. Acceleration of hemopoietic recovery after bone marrow transplantation by low doses of peripheral blood stem cells. *Bone Marrow Transplant* 1991; 7: 173-81.
 19. Milone G, Fernández I, Martínez Rolón J, et al. Trasplante autólogo de células progenitoras periféricas versus médula ósea más células progenitoras periféricas: Análisis comparativo de la recuperación hematológica y soporte en pacientes con enfermedades hematológicas malignas y tumores sólidos. *Nuevas Tendencias en Oncología* 1995; 4: 143-52.
 20. Spitzer G, Adkins DR, Spencer V, et al. Randomized study of growth factors post-peripheral-blood stem-cell transplant. Neutrophil recovery is improved with modest clinical benefit. *J Clin Oncol* 1994; 4: 661-70.
 21. Milone G, Fernandez I, Martinez Rolon J, et al. Hematological recovery according to dosage and starting time of G-CSF in peripheral blood progenitor cell transplantation in malignant disease. *Blood* 88 (suppl 1) 1996; 451.
 22. Haas R, Mohle R, Fruhauf S, et al. Patients characteristics associated with successful mobilizing and autografting of peripheral blood progenitor cells in malignant lymphoma. *Blood* 1994; 12: 3787-94.
 23. Pettengell R, Morgenstern GR, Woll PJ, et al. Peripheral blood progenitor cell transplantation in lymphoma and leukemia using a single apheresis. *Blood* 1993; 82: 3770-7.
 24. Peters W, Rosner G, Ross M, et al. Comparative effects of granulocyte macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) and granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) on priming peripheral blood progenitor cells for use with autologous bone marrow after high-dose chemotherapy. *Blood* 1993; 81: 1709-19.
 25. Pavlovsky S, Fernandez I, Milone G, et al. Autologous peripheral blood progenitor cell transplantation mobilized with high-dose cytarabine in acute myeloid leukemia in first complete remission. *Ann Oncol* 1998; 9: 151-7.
 26. Schiller G, Lee M, Miller T, et al. Transplantation of autologous peripheral blood progenitor cells procured after high-dose cytarabine-based consolidation chemotherapy for adults with acute myelogenous leukemia in first remission. *Leukemia* 1997; 11: 1533-9.
 27. Harousseau JL, Cahn JY, Pignon B, et al. Comparison of autologous bone marrow transplantation and intensive chemotherapy as postremission therapy in adult acute myeloid leukemia. *Blood* 1997; 90: 2978-86.
 28. Burnett A, Goldstone A, Stevens R, et al. Randomised comparison of addition of autologous bone-marrow transplantation to intensive chemotherapy for acute myeloid leukemia in first remission: Results of MRC AML 10 trial. *Lancet* 1998; 351: 700-8.
 29. Martin C, Torres A, León A, et al. Autologous peripheral blood stem cell transplantation (PBSCT) mobilized with G-CSF in AML in first complete remission. Role of intensification therapy in outcome. *Bone Marrow Transplant* 1998; 21: 375-82.
 30. Guglielmi C, Gomez F, Philip T, et al. Time to relapse has prognostic value in patients with aggressive lymphoma enrolled onto the Parma trial. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3264-9.
 31. Vitolo U, Cortellazzo S, Liberati A, et al. Intensified and high-dose chemotherapy with granulocyte colony-stimulating factor and autologous stem-cell transplantation support as first-line therapy in high-risk diffuse large-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 1997; 15: 491-8.
 32. Gianni A, Bregni M, Siena S, et al. High-dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation compared with MACOP-B in aggressive B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 1997; 336: 1290-7.
 33. Pettengell R, Radford J, Morgenstern G, et al. Survival benefit from high-dose therapy with autologous blood progenitor cell transplantation in poor prognosis non-hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1996; 14: 586-92.
 34. Lazarus H, Rowlings P, Zhang M, et al. Autotransplant for Hodgkin's disease in patient never achieving remission: A report from the autologous blood and marrow transplant registry. *J Clin Oncol* 1999; 17: 534-45.
 35. Attal M, Harousseau JL, Stoppa A, et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. *N Engl J Med* 1996; 335: 91-7.
 36. Harousseau JL, Attal M, Divine M, et al.: Comparison of autologous bone marrow transplantation and peripheral blood stem cell transplantation after first remission induction treatment in multiple myeloma. *Bone Marrow Transpl* 1995; 15: 963-9.
 37. Antman K, Rowlings P, Vaughan W, et al. High-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem-cell support for breast cancer in North America. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1870-9.
 38. MacNeil M, Eisenhauer EA. High-dose chemotherapy: Is it standard management for any common solid tumor? *Ann Oncol* 1999; 10: 1145-61.