

## Comparación de la efectividad de la movilización de células hematopoyéticas con quimioterapia y filgrastim, o con filgrastim solo, para autotrasplante en pacientes con linfoma

César Homero Gutiérrez-Aguirre\*, Fernando De la Garza-Salazar, Olga Cantú-Rodríguez, Óscar González-Llano, José C. Jaime-Pérez, Consuelo Mancias-Guerra, Ricardo García-Sepúlveda, Rosario Salazar-Riojas y David Gómez-Almaguer

Servicio de Hematología, Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, N.L., México

### Resumen

**Introducción:** El trasplante autólogo de células hematopoyéticas (auto-TCH) es el tratamiento de elección para el linfoma de Hodgkin (LH) y no Hodgkin (LNH) de alto riesgo. **Objetivo:** Comparar la capacidad de movilización de células CD34+ para auto-TCH utilizando esquemas con quimioterapia y sin quimioterapia más filgrastim en pacientes con diagnóstico de LH o LNH. **Material y métodos:** Se analizó retrospectivamente el expediente de pacientes con LH y LNH que recibieron auto-TCH. Como esquema de movilización se utilizó filgrastim solo o combinado con quimioterapia. La recolección de células se clasificó como adecuada cuando se recolectaron  $> 2 \times 10^6$  células/kg. **Resultados:** Se incluyeron 47 pacientes (LH: 24; LNH: 23). Comparando los grupos de LH con movilización con quimioterapia (15 pacientes) y sin quimioterapia (9 pacientes), un procedimiento de aféresis fue suficiente en el 73 y el 44% de los pacientes ( $p = 0.04$ ), la media de células CD34+ recolectadas por kilo fue de  $11 \times 10^6$  y  $3 \times 10^6$  ( $p = 0.017$ ), y la recolección fue adecuada en el 100 y el 55.6% de los casos, respectivamente ( $p = 0.014$ ). Comparando los grupos de LNH con movilización con quimioterapia (6 pacientes) y sin quimioterapia (17 pacientes), un procedimiento de aféresis fue suficiente en el 33 y el 65% de los pacientes ( $p = 0.26$ ), la media de células CD34+ recolectadas por kilo fue de  $3.56 \times 10^6$  y  $3.41 \times 10^6$  ( $p = 0.47$ ), y la recolección fue adecuada en el 66.6 y el 59% de los casos, respectivamente ( $p = 0.37$ ). **Conclusión:** En pacientes con LH, los esquemas de movilización con quimioterapia tuvieron mayor eficacia en el número de células recolectadas, el número de aféresis requeridas y el porcentaje de recolecciones exitosas. En pacientes con LNH no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos.

**PALABRAS CLAVE:** Linfoma. Trasplante. Células hematopoyéticas.

#### Correspondencia:

\*César Homero Gutiérrez-Aguirre  
Servicio de Hematología  
Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González  
Madero y Gonzalitos, s/n  
Col. Mitras Centro  
C.P. 64460, Monterrey, N.L., México  
E-mail: hematohu@yahoo.com

## Abstract

**Introduction:** Autologous hematopoietic stem cell transplantation is the treatment of choice for high-risk Hodgkin's lymphoma and non-Hodgkin's lymphoma. **Objective:** Compare the capacity to mobilize CD34+ cells for autologous hematopoietic stem cell transplantation using schemes with chemotherapy and without chemotherapy plus filgrastim in patients diagnosed with Hodgkin's lymphoma or non-Hodgkin's lymphoma. **Material and methods:** The clinical records of patients with Hodgkin's lymphoma or non-Hodgkin's lymphoma who received an autologous hematopoietic stem cell transplant were analyzed retrospectively. Filgrastim alone or in combination with chemotherapy was used as mobilization scheme. Cell harvesting was classified as adequate when  $> 2 \times 10^6$  cells/kg were collected. **Results:** Forty-seven patients (Hodgkin's lymphoma, 24; non-Hodgkin's lymphoma, 23) were included. Comparing groups of Hodgkin's lymphoma mobilized with chemotherapy (15 patients) and without chemotherapy (nine patients), one apheresis procedure was sufficient in 73 and 44% of patients, respectively ( $p = 0.04$ ), the average of CD34 + cells/kg collected was  $11 \times 10^6$  and  $3 \times 10^6$ , respectively ( $p = 0.017$ ), and the collection was adequate in 100 and 55.6% of cases, respectively ( $p = 0.014$ ). Comparing the groups of non-Hodgkin's lymphoma mobilized with chemotherapy (six patients) and without chemotherapy (17 patients), one apheresis procedure was sufficient in 33 and 65% of patients, respectively ( $p = 0.26$ ), the average of CD34+ cells/kg was  $3.56 \times 10^6$  and  $3.41 \times 10^6$ , respectively ( $p = 0.47$ ), and collection was adequate in 66.6 and 59% of cases, respectively ( $p = 0.37$ ). **Conclusion:** In Hodgkin's lymphoma patients, mobilization schemes with chemotherapy were more effective considering the number of cells collected, the number of apheresis required, and the percentage of successful cell collections. In non-Hodgkin's lymphoma patients, there were no significant differences between the two groups. (Gac Med Mex. 2016;152:57-65)

**Corresponding author:** César Homero Gutiérrez-Aguirre, hematothu@yahoo.com

**KEY WORDS:** Hematopoietic cells. Lymphoma. Transplantation.

## Introducción

El tratamiento de primera elección en los pacientes con linfoma de Hodgkin (LH) y linfoma no Hodgkin (LNH) de reciente diagnóstico es la administración de quimioterapia acompañada en algunos casos de radioterapia, dependiendo del estadio clínico de la enfermedad y del subtipo de linfoma. Con el tratamiento inicial se logra la remisión de la enfermedad en el 90% de los pacientes con LH; sin embargo, el 10% es refractario al tratamiento e incluso el 30 al 40% de los pacientes que lograron remisión sufrirán recaída al paso del tiempo<sup>1</sup>. En los pacientes con LNH se logra la remisión en el 67% de los casos con el tratamiento inicial, pero un tercio de los pacientes son refractarios al tratamiento o sufrirán recaída<sup>2</sup>. Una opción terapéutica para aquellos pacientes con enfermedad refractaria, en recaída o que tienen una alta probabilidad de recaer (elevado *international prognostic index* [IPI]) es administrar dosis altas de quimioterapia seguida de un trasplante autólogo de células hematopoyéticas (auto-TCH), el cual tiene un alto potencial de curación<sup>1,3-10</sup>.

Algunos estudios han demostrado la utilidad del auto-TCH, ya que este se ha relacionado con un aumento en la supervivencia general y la supervivencia libre de enfermedad en comparación con la administración de altas dosis de quimioterapia como único elemento

terapéutico<sup>5,11</sup>. Sin embargo, un obstáculo para el auto-TCH en estos pacientes es la pobre movilización celular que pueden presentar debido a la exposición previa a quimioterapia o radioterapia. La movilización y la recolección inadecuadas de células hematopoyéticas se presenta en el 11 al 46% de los pacientes con linfoma que son candidatos para un auto-TCH<sup>12</sup>.

El número de células hematopoyéticas CD34+ administradas al momento del trasplante se correlaciona con la recuperación hematológica del paciente. La cantidad mínima de células CD34+ recolectadas para considerar que el procedimiento de aféresis fue suficiente es de  $2 \times 10^6$ /kg de peso del paciente, ya que por debajo de estos valores se retarda la recuperación hematológica<sup>11</sup>. El límite superior ideal es menos claro, ya que recolectar y trasplantar más de  $3-5 \times 10^6$  /kg células CD34+ se asocia con una recuperación de las plaquetas y de los neutrófilos más rápida que con valores inferiores, y más de  $6 \times 10^6$ /kg se asocia con un menor requerimiento de transfusiones sanguíneas debido a que la recuperación hematológica es más rápida; sin embargo, trasplantar más de  $20 \times 10^6$ /kg no ha demostrado beneficio en el paciente, además de aumentar los riesgos y costos. Se considera que una dosis aproximada de  $5 \times 10^6$  /kg aumenta la probabilidad de recuperación hematológica sin incrementar el uso de recursos ni poner en riesgo la salud del paciente<sup>11</sup>.

**Tabla 1. Esquemas utilizados para la movilización de células hematopoyéticas**

Esquema		
1	G-CSF solo	Filgrastim 10 µg/kg al día por vía subcutánea por 5 días
2	*Ciclofosfamida	Ciclofosfamida 1.5 g/m <sup>2</sup> al día por 2 días
3	*Ciclofosfamida + etopósido	Ciclofosfamida 1.5 g/m <sup>2</sup> al día por 2 días y etopósido 300 mg al día por 2 días
4	*IGEV	Ifosfamida 2 g/m <sup>2</sup> los días 1-4, gemcitabina 800 mg/m <sup>2</sup> los días 1 y 4, vinorelbina 20 mg/m <sup>2</sup> el día 1 y prednisona 100 mg/m <sup>2</sup> los días 1-4
5	CGEV	Ciclofosfamida 600 g/m <sup>2</sup> los días 1 y 4, gemcitabina 800 mg/m <sup>2</sup> los días 1 y 4, vinorelbina 20 mg/m <sup>2</sup> el día 4 y prednisona 100 mg/m <sup>2</sup> los días 1-4

\*Los pacientes recibieron hidratación y mesna al 80% de la dosis de cada aplicación de ciclofosfamida o de ifosfamida.

G-CSF: factor estimulante de colonias de granulocitos; IGEV: ifosfamida con gemcitabina y vinorelbina; CGEV: ciclofosfamida con gemcitabina y vinorelbina.

La sangre periférica se utiliza cada vez con mayor frecuencia como fuente de células hematopoyéticas para auto-TCH<sup>13</sup>, pero para lograr una recolección celular suficiente es importante lograr una movilización celular adecuada de la médula ósea a la sangre periférica.

Existen varios factores de riesgo que se han asociado a una pobre movilización celular, entre ellos la edad avanzada del paciente, una movilización previa fallida, el uso de agentes quimioterapéuticos, la radioterapia y la diabetes, entre otros<sup>13-16</sup>. En un estudio retrospectivo se comparó la eficacia de la movilización celular en pacientes con diferentes enfermedades hematológicas y se encontró que el diagnóstico de linfoma es el principal factor de riesgo para una pobre movilización celular<sup>17</sup>.

Se han utilizado diferentes estrategias para aumentar la producción y la migración de células CD34+ desde la médula ósea hacia la sangre periférica<sup>13</sup>. El plerixafor es una opción para la movilización celular altamente efectiva, pero su alto costo limita su uso. El filgrastim como monoterapia o en combinación con quimioterapia es uno de los esquemas más frecuentemente utilizados<sup>15,18</sup>. Algunos estudios han concluido que el filgrastim como agente único en el esquema de movilización de pacientes con linfoma no es suficiente, y que estos deben incluir quimioterapia<sup>19-21</sup>, aunque son necesarios más datos para hacer estas conclusiones con seguridad<sup>11</sup>. Dentro de los agentes quimioterapéuticos utilizados, la ciclofosfamida es el más comúnmente administrado, ya que se ha asociado a recolecciones celulares exitosas y mayor movilización de CD34+ en sangre periférica; la desventaja es que aumenta los costos y la toxicidad<sup>11</sup>.

Existen diferentes esquemas de quimioterapia para estimular la movilización de células CD34+ a la sangre periférica, entre ellos el uso de ciclofosfamida sola o combinada con etopósido, o bien las combinaciones de ifosfamida con gemcitabina y vinorelbina (IGEV), o de ciclofosfamida con gemcitabina y vinorelbina (CGEV), entre muchos otros<sup>3,13-15,19,21-27</sup>. Sin embargo, no existe un esquema de movilización celular que se considere de referencia en los pacientes con diagnóstico de linfoma que son candidatos para un auto-TCH.

El objetivo del presente estudio fue comparar la capacidad de movilización de células CD34+ utilizando esquemas con quimioterapia y sin quimioterapia en pacientes con diagnóstico de linfoma.

## Material y métodos

Se analizó de manera retrospectiva el expediente clínico de pacientes con diagnóstico de LH y LNH que recibieron un auto-TCH entre 2005 y 2013 en el servicio de hematología del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González. Se incluyeron solamente los expedientes de pacientes que contaran con la información necesaria para el estudio y cuya recolección de células hematopoyéticas se hubiera realizado por aféresis.

## Esquemas de movilización celular

El esquema de movilización celular utilizado fue elegido por el médico tratante de acuerdo con el diagnóstico y las condiciones clínicas del paciente (Tabla 1). Los pacientes que recibieron solamente factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) para movilización celular fueron programados para la recolección celular al día 5 desde el inicio de la estimulación.

Todos los pacientes que recibieron esquemas con quimioterapia también recibieron G-CSF (10 µg/kg al día) del día 7 al 12 de cada ciclo. Los pacientes que se movilizaron con ciclofosfamida o con ciclofosfamida y etopósido solo recibieron un ciclo de quimioterapia, y la recolección de células se realizó el día 12 del ciclo. Los pacientes que se movilizaron con IGEV o CEGV recibieron 4 ciclos de quimioterapia, y la recolección de células se realizó el día 12 del tercer ciclo, durante la recuperación hematológica.

Los pacientes fueron agrupados según su diagnóstico y el esquema de movilización celular utilizado, para comparar su efectividad.

### **Recolección de células hematopoyéticas**

La recolección de células hematopoyéticas por aféresis se realizó de acuerdo con el protocolo institucional, utilizando un separador celular Baxter CS3000 Plus (Baxter Healthcare, Deerfield, IL). El objetivo de la aféresis fue procesar 5,000 a 7,000 ml de sangre por metro cuadrado con el fin de extraer al menos  $2 \times 10^6$ /kg de células CD34+. La cuantificación de células CD34+ se realizó en un citómetro FACSCalibur de Becton Dickinson (BD Biosciences, San José, CA) utilizando un anticuerpo monoclonal anti-CD34. La recolección de células CD34+ se clasificó como adecuada si se obtuvieron  $> 2 \times 10^6$  células/kg o inadecuada si se obtuvieron  $< 2 \times 10^6$  células/kg<sup>14</sup>.

### **Esquemas de acondicionamiento y profilaxis**

Los esquemas de acondicionamiento para trasplante que se utilizaron fueron ciclofosfamida 50 mg/kg al día con etopósido 300 mg/m<sup>2</sup> al día por tres días en 41 pacientes y ciclofosfamida 600 mg/m<sup>2</sup> al día con melfalán 100 mg/m<sup>2</sup> al día por 2 días en seis pacientes. En todos los pacientes, el esquema de acondicionamiento se administró de manera ambulatoria. Como profilaxis para infecciones recibieron ciprofloxacino oral, fluconazol oral y aciclovir oral, hasta que se observó la recuperación de los neutrófilos ( $> 0.5 \times 10^9$ /l).

### **Análisis**

Se utilizó el programa SPSS/PASW Statistics 18 para realizar la base de datos y analizar la información. Se analizaron las características demográficas de la población mediante estadística descriptiva y medidas de tendencia central. Se determinó la normalidad de cada

variable con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las variables normales se correlacionaron por medio de la prueba de  $\chi^2$  de Pearson, y sus medias se compararon con la prueba t de Student para muestras independientes. Las variables que no mostraron normalidad se correlacionaron con la prueba de Spearman y la U de Mann Whitney. Se consideró un intervalo de confianza del 95%.

### **Resultados**

Se incluyeron 47 pacientes, 24 con diagnóstico de LH y 23 con LNH (Tabla 2). En el grupo de LH se incluyeron 13 pacientes de sexo masculino y 11 pacientes de sexo femenino, con una mediana de edad de 24.5 años (rango: 7-57). En el grupo de LNH se incluyeron 12 pacientes de sexo masculino y 11 pacientes de sexo femenino, con una mediana de edad de 46 años (rango: 20-66).

Se analizó de manera general la cantidad de células CD34+ recolectadas en los grupos de pacientes con LH y LNH, y se encontró que la mediana de células CD34+  $\times 10^6$ /kg recolectadas fue de 5.94 (rango: 1.64-56) y 3.41 (rango: 0.26-12.8;  $p = 0.013$ ) respectivamente. Las tablas 3 y 4 muestran el análisis de diferentes variables en relación al riesgo de tener una recolección inadecuada de células CD34+. El diagnóstico de LNH se correlacionó con un mayor riesgo de recolecciones inadecuadas. La edad de los pacientes tuvo una correlación negativa ( $-0.299$ ;  $p = 0.041$ ) con el número de células CD34+/kg recolectadas, presentando mayor riesgo de recolecciones inadecuadas los pacientes mayores de 40 años. La infiltración a la médula ósea en los pacientes con LH y LNH tuvo una correlación negativa ( $-0.344$  y  $-0.256$ ;  $p = 0.099$  y  $p = 0.239$ , respectivamente) con el número de células CD34+ recolectadas, y se asoció a un mayor riesgo de recolecciones inadecuadas.

En cuanto al estadio de la enfermedad según la clasificación de Ann Arbor, se observó que aquellos pacientes con LH y LNH en estadios más avanzados tuvieron una correlación negativa ( $-0.463$  y  $-0.545$ ;  $p = 0.026$  y  $p = 0.019$ , respectivamente) con el número de células CD34+ recolectadas, observando un mayor riesgo de recolecciones inadecuadas en los estadios III y IV. El uso de radioterapia y el número de esquemas de quimioterapia administrados como tratamiento primario del linfoma no repercutieron de manera significativa en el número de células CD34+ recolectadas en los pacientes ( $p = 0.562$  y  $p = 1.0$ , respectivamente).

**Tabla 2. Características demográficas de los pacientes y resumen de la recolección de células hematopoyéticas CD34+**

	Linfoma de Hodgkin (n = 24)			Linfoma no Hodgkin (n = 23)		
	Movilización con quimioterapia (n = 15)	Movilización sin quimioterapia (n = 9)	p	Movilización con quimioterapia (n = 6)	Movilización sin quimioterapia (n = 17)	p
Sexo	F = 7 M = 8	F = 4 M = 5	–	F = 2 M = 4	F = 9 M = 8	–
Edad en años (mediana)	24 (18-57)	27 (7-37)	–	47.5 (28-56)	46 (20-66)	–
Mediana de células CD34+ × 10 <sup>6</sup> /kg recolectadas	11 (2.01-56)	3.05 (1.64-10.9)	0.017	3.56 (0.38-4.75)	3.41 (0.26-12.8)	0.476
Mediana de células CD34+ por microlitro recolectadas	2330.4 (7.51-22,923)	939.4 (515-3443.5)	0.028	808.7 (123-1,790)	1059.9 (341.5-3,324.4)	0.265
Cantidad de aféresis requeridas	1 (n = 13) 2 (n = 2)	1 (n = 4) 2 (n = 5)	0.043 0.043	1 (n = 2) 2 (n = 4)	1 (n = 11) 2 (n = 5) 3 (n = 1)	0.259 0.259 0.259
Recolección de células CD34+ > 2 × 10 <sup>6</sup> (n)	15 (100%)	5 (55.6%)	0.014	4 (66.6%)	10 (59%)	0.378
Recolección de células CD34+ < 2 × 10 <sup>6</sup> (n)	0 (0%)	4 (44.4%)	0.014	2 (33.3%)	7 (41%)	0.378

**Tabla 3. Factores asociados con una recolección inadecuada de células CD34+ (< 2 × 10<sup>6</sup>/kg) en el grupo general de pacientes**

Factor de riesgo	Razón de momios	IC 95%	Correlación
Linfoma no Hodgkin	3.21	0.824-12.54	0.251 (p = 0.089)
Sexo femenino	0.438	0.118-1.62	0.183 (p = 0.219)
Edad >40 años	2.13	0.584-7.82	0.147 (p = 0.256)
Tumor voluminoso al diagnóstico	1.42	0.255-7.96	0.059 (p = 0.693)
Infiltración de médula ósea	1.42	0.255-7.96	0.059 (p = 0.693)
Ann Arbor III/IV	1.43	1.14-1.79	0.280 (p = 0.077)
Radioterapia previa	0.667	0.175-2.54	-0.087 (p = 0.562)
Movilización celular sin quimioterapia	6.96	1.33-36.33	0.364 (p = 0.012)
Uso de múltiples esquemas de quimioterapia	1.037	0.288-3.736	0.008 (p = 1.0)

IC 95%: intervalo de confianza del 95%.

### Pacientes con LH que recibieron quimioterapia en esquema de movilización celular

Se utilizó quimioterapia para la movilización de células hematopoyéticas en 15 pacientes con LH (62.5%).

El esquema utilizado fue CGEV en ocho pacientes, IGEV en tres y ciclofosfamida en cuatro. Cuando se diagnosticó la enfermedad, seis pacientes (40%) se encontraban en estadio de Ann Arbor temprano (un paciente en estadio IA, tres en estadio IIA y dos en estadio IIB), mientras que nueve pacientes se encon-

**Tabla 4. Análisis de factores asociados con una recolección inadecuada de células CD34+ ( $< 2 \times 10^6/\text{kg}$ ) en el grupo general de pacientes**

Factor de riesgo	Univariado (p)	Multivariado (p)	IC 95%
Linfoma no Hodgkin	0.089	0.341	0.032-3.296
Sexo femenino	0.219	0.150	0.658-16.615
Edad > 40 años	0.256	0.577	0.080-4.088
Tumor voluminoso al diagnóstico	0.693	0.832	0.117-5.616
Infiltración a la médula ósea	0.693	0.665	0.204-12.044
Movilización celular sin quimioterapia	0.012	0.090	0.029-1.296
Radioterapia previa	0.562	0.124	0.631-46.224
Uso de múltiples esquemas de quimioterapia	1.0	0.741	0.259-6.672

IC 95%: intervalo de confianza del 95%.

traban en estadio IVB. Al momento del trasplante, un paciente se encontraba en primera remisión parcial (6.7%), nueve en segunda remisión (60%), uno en tercera remisión (6.7%) y cuatro con enfermedad refractaria al tratamiento primario (26.6%). La variedad histológica de LH correspondió a esclerosis nodular en 13 pacientes (86.7%) y predominio linfocitario en dos (13.3%). Al momento del diagnóstico, tres pacientes (20%) tenían enfermedad voluminosa y cuatro (26.7%) presentaban infiltración en la médula ósea. Antes de ingresar al programa de trasplante, ocho (53.3%) pacientes habían recibido un mismo esquema de quimioterapia y siete (46.7%) recibieron dos o más esquemas diferentes. Siete pacientes habían recibido radioterapia como parte del tratamiento primario. El índice de masa corporal (IMC) se pudo recabar en 11 pacientes y la media fue de 26.58 ( $\pm 7.26$ ); se observó bajo peso en un paciente (9.1%), peso normal en cuatro (36.4%), sobrepeso en tres (27.3%) y obesidad en tres (27.3%). Se encontró una correlación positiva (0.835 y 0.788) entre el IMC y el número de células CD34+ recolectadas por kilo de peso y por microlitro ( $p = 0.001$  y  $p = 0.004$ , respectivamente).

### **Pacientes con LH que recibieron un esquema de movilización celular sin quimioterapia**

Se utilizó un esquema de movilización de células hematopoyéticas con filgrastim en nueve pacientes con LH (37%). Cuando se diagnosticó la enfermedad, los nueve pacientes se encontraban en estadios de

Ann Arbor avanzados (tres en estadio IIIB y seis en estadio IVB). Al momento del trasplante, un paciente se encontraba en primera remisión completa (11%), uno en primera remisión parcial (11%), cinco en segunda remisión (56%) y dos (22%) con enfermedad refractaria al tratamiento primario. La variedad histológica de LH correspondió a esclerosis nodular en cuatro pacientes (67%) y a predominio linfocitario en dos (33%). No se pudo obtener la variante histológica en tres pacientes. Al momento del diagnóstico, dos pacientes (22%) tenían enfermedad voluminosa y tres (33%) tenían infiltración a la médula ósea. Antes de ingresar al programa de trasplante, tres (33%) pacientes habían recibido un solo esquema de quimioterapia y seis (67%) habían recibido dos o más esquemas diferentes. Cinco habían recibido radioterapia como parte del tratamiento primario. El IMC se pudo recabar en siete pacientes y la media fue de 28.74 (DT:  $\pm 3.35$ ); se observó peso normal en un paciente (14.3%), sobrepeso en tres (43%) y obesidad en tres (43%). Se encontró una correlación negativa ( $-0.349$  y  $-0.403$ ) entre el IMC y el número de células CD34+ recolectadas por kilo de peso y por microlitro ( $p = 0.443$  y  $p = 0.597$ , respectivamente).

Al comparar el grupo que recibió quimioterapia en su esquema de movilización con el grupo que solo recibió filgrastim se encontraron una mediana de leucocitos antes de la recolección de  $7,320 \times 10^9/\text{l}$  (rango: 2,300-90,500) y de  $37,550 \times 10^9/\text{l}$  (rango: 18,180-62,500;  $p = 0.054$ ), una mediana de células CD34+ recolectadas totales de  $11 \times 10^6/\text{kg}$  y de 3.05 ( $p = 0.017$ ), y una mediana de células CD34+ por

microlitro recolectadas de 2330.4 y de 939.4 ( $p = 0.028$ ). Las aféresis requeridas para llegar al total de células CD34+ deseadas en el grupo con quimioterapia fueron una en 13 pacientes y dos procedimientos en dos pacientes, y en el grupo sin quimioterapia fueron una en cuatro pacientes y dos procedimientos en cinco pacientes ( $p = 0.043$ ). La recolección de células CD34+ se catalogó como adecuada en el 100% de los pacientes del grupo movilizado con quimioterapia, en comparación con el 55.6% del grupo que no recibió quimioterapia ( $p = 0.014$ ) (Tabla 2). La supervivencia fue del 93.3% (12 pacientes) para el grupo que recibió quimioterapia y del 78% (siete pacientes) para los que se movilizaron solo con filgrastim, con una mediana de seguimiento de 238 días (rango: 7-953) y 621 días (rango: 3-2,822), respectivamente.

### ***Pacientes con LNH que recibieron quimioterapia en esquema de movilización celular***

Se utilizó quimioterapia para la movilización de células hematopoyéticas en seis pacientes con LNH (26%). El esquema utilizado fue ciclofosfamida en tres de ellos, CGEV en dos y ciclofosfamida con etopósido en uno. El estadio Ann Arbor al momento del diagnóstico se pudo determinar en cuatro pacientes y todos estaban en estadio avanzado (un paciente en IIIB, uno en IVA y dos en IVB). Al momento del trasplante, tres pacientes se encontraban en primera remisión completa (50%), uno en primera remisión parcial (16.7%), uno en segunda remisión (16.7%) y uno en tercera remisión (16.7%). La variedad histológica de LNH correspondió a difuso de células B grandes en cuatro (67%) pacientes, folicular en uno (16.7%) y angioinmunooblástico de células T en uno (16.7%). Al momento del diagnóstico, dos pacientes (33.3%) tenían enfermedad voluminosa y dos (33.3%) tenían infiltración a la médula ósea. Antes de ingresar al programa de trasplante, dos (33.3%) pacientes habían recibido un solo esquema de quimioterapia y cuatro (66.6%) habían recibido dos o más esquemas diferentes. Ningún paciente recibió radioterapia como parte del tratamiento primario. El IMC se pudo recabar en cuatro pacientes y la media fue de 29.75 (DT:  $\pm 5.5$ ); se observó peso normal en uno (16.7%), sobrepeso en dos (33.3%) y obesidad en uno (16.7%). Se encontró una correlación positiva (0.801 y 0.995) entre el IMC y el número de células CD34+ recolectadas por kilo de peso y por microlitro ( $p = 0.199$  y  $p = 0.065$ , respectivamente).

### ***Pacientes con LNH que recibieron un esquema de movilización celular sin quimioterapia***

Se utilizó un esquema de movilización celular con filgrastim en 17 pacientes (74%). El estadio Ann Arbor al diagnóstico de la enfermedad se pudo recabar en 14 pacientes: dos se encontraban en estadios tempranos (uno en estadio IIA y otro en estadio IIB) y 12 estaban en estadios tardíos (uno en IIIA, dos en IIIB, tres en IVA y seis en IVB). Al momento del trasplante, dos pacientes se encontraban en primera remisión completa (11.8%), uno en primera remisión parcial (5.9%), ocho en segunda remisión (47.1%), tres en tercera remisión (22.2%) y tres con enfermedad refractaria al tratamiento primario (17.6%). La variedad histológica de LNH correspondió a difuso de células B grandes en 10 pacientes (58.8%), folicular en dos (11.8%), linfoblástico de células T en dos (11.8%), células del manto en dos (11.8%) y linfoplasmático en uno (5.9%). Al momento del diagnóstico, dos (11.8%) pacientes tenían enfermedad voluminosa y ninguno tenía infiltración a la médula ósea. Antes de ingresar al programa de trasplante, nueve (52.9%) pacientes habían recibido un solo esquema de quimioterapia y ocho (47.1%) habían recibido dos o más esquemas diferentes. Tres habían recibido radioterapia como parte del tratamiento primario. El IMC se pudo recabar en 13 pacientes y la media fue de 26.34 (DT:  $\pm 4.34$ ); se observó peso normal en cinco (29.4%), sobrepeso en seis (35.3%) y obesidad en dos (11.8%). Se encontró una correlación positiva (0.137) entre el IMC y el número de células CD34+ recolectadas por kilo de peso, y una correlación negativa ( $-0.511$ ) entre el IMC y el número de células recolectadas por microlitro ( $p = 0.655$  y  $p = 0.489$ , respectivamente).

Al comparar el grupo que recibió quimioterapia en su esquema de movilización con el grupo que solo recibió filgrastim se encontraron una mediana de leucocitos antes de la recolección de  $3,940 \times 10^9/l$  (rango: 1,300-10,800) y de  $30,700 \times 10^9/l$  (rango: 13,300-75,200;  $p = 0.009$ ), una mediana de células CD34+ totales recolectadas de  $3.56 \times 10^6/kg$  y de 3.41 ( $p = 0.476$ ), y una mediana de células CD34+ por microlitro recolectadas de 808.6 y de 1059.9 ( $p = 0.265$ ). Las aféresis requeridas para llegar al total de células CD34+ deseadas en el grupo con quimioterapia fueron una en dos pacientes y dos procedimientos en cuatro de ellos, y en el grupo sin quimioterapia fue de una en 11 pacientes, dos procedimientos en cinco pacientes y tres procedimientos en un paciente ( $p = 0.259$ ).

La recolección de células CD34+ se catalogó como adecuada en el 66.6% de los pacientes del grupo movilizado con quimioterapia en comparación con el 59% del grupo que no recibió quimioterapia ( $p = 0.378$ ) (Tabla 2). La supervivencia fue del 83.3% (cinco pacientes) en el grupo que recibió quimioterapia y del 94.1% (16 pacientes) en los que se movilizaron solo con filgrastim, con una mediana de seguimiento de 240.5 días (rango: 6-927) y 354 días (rango: 12-2542), respectivamente.

## Discusión

El auto-TCH es el tratamiento de elección para pacientes con LH y LNH que han recaído. Sin embargo, estos pacientes tienen un alto riesgo de tener una movilización inadecuada de células hematopoyéticas CD34+ debido a la radiación o la quimioterapia que reciben en los esquemas de tratamiento inicial<sup>17</sup>. El uso de quimioterapia de rescate seguida de la recolección de células hematopoyéticas y auto-TCH ha demostrado ser una estrategia efectiva, que logra la remisión hasta en el 50% de los pacientes con LH en recaída cuando se utiliza el esquema IGEV<sup>19</sup>.

En el presente estudio se observó que el grupo de pacientes con LH y movilización con quimioterapia presentó mayor efectividad de la movilización celular en comparación con los pacientes que recibieron solo filgrastim, al lograr una recolección adecuada en el 100% de los casos, frente al 55.6% ( $p = 0.014$ ), respectivamente, lo que se tradujo en una menor necesidad de realizar múltiples procedimientos de aféresis para alcanzar el total de células CD34+ necesarias. Esto es importante porque tener una recolección de células hematopoyéticas deficiente retrasa la recuperación hematológica<sup>13</sup>, disminuye la probabilidad de tener respuesta adecuada al auto-TCH<sup>13,23</sup> y aumenta la necesidad de transfusiones sanguíneas<sup>13</sup>.

Estudios previos han demostrado que los esquemas de movilización con quimioterapia son efectivos hasta en el 80% de estos pacientes, y además tienen el beneficio de la actividad antilinfoma, disminuyendo las recaídas y aumentando la supervivencia. En este estudio observamos una mayor supervivencia en los pacientes que se movilizaron con quimioterapia (93.3% frente a 78%), aunque sin diferencia significativa ( $p = 0.288$ ).

Por otra parte, en el presente estudio los resultados de movilización celular fueron menos alentadores en pacientes con LNH, independientemente del uso o no de quimioterapia. El diagnóstico de LNH se ha asociado

con alto riesgo de movilización celular deficiente. Estudios previos han demostrado que la edad es por sí misma un factor de riesgo para una pobre movilización<sup>11,14,17</sup>. En el grupo de pacientes con LNH, además del diagnóstico, otro factor que pudo influir en los resultados fue la edad (mediana de 46 años), ya que ambos factores se correlacionaron con un mayor riesgo de recolecciones inadecuadas en los análisis univariado y multivariado. No se observó diferencia significativa al comparar la cantidad de células CD34+ recolectadas en pacientes con LNH al utilizar esquemas de movilización con quimioterapia o sin quimioterapia; sin embargo, en la mayoría de los pacientes en quienes no se utilizó quimioterapia se recolectaron las células CD34+ necesarias en un solo procedimiento (64%) y se observó una mayor supervivencia (94.1%) que en el grupo que recibió quimioterapia.

Además de la edad avanzada del donador y del diagnóstico de LNH, algunos estudios han identificado otros factores asociados a una pobre movilización celular, como el número de ciclos de quimioterapia recibidos antes de la movilización, la exposición previa a radiación o a agentes alquilantes, la trombocitopenia y la médula ósea infiltrada<sup>11</sup>. En el presente estudio encontramos que los factores que se correlacionaron con falla para obtener una recolección adecuada de células CD34+ fueron el diagnóstico de LNH, la edad mayor de 40 años, el tumor voluminoso al diagnóstico, la infiltración de la médula ósea por el linfoma al momento del diagnóstico, y los estadios Ann Arbor III o IV al momento del diagnóstico. Sin embargo, el principal factor de riesgo para una recolección inadecuada de células CD34+ fue la movilización celular sin quimioterapia ( $r = 0.364$ ;  $p = 0.012$ ). La recolección de células hematopoyéticas no se vio afectada por el número de esquemas de quimioterapia recibidos ni por la exposición previa a radioterapia. En la mayoría de los pacientes se observó una correlación entre el mayor número de células recolectadas por kilo de peso y un mayor IMC.

En conclusión, en los pacientes con LH, los esquemas de movilización celular con quimioterapia fueron más efectivos que utilizar solo filgrastim, mientras que en los pacientes con LNH no se observó diferencia entre ambos esquemas. Al momento de planear un auto-TCH en pacientes con LH o LNH, para elegir la mejor estrategia de movilización celular es importante tomar en consideración la edad del paciente, la infiltración de la médula ósea por el linfoma y el estadio Ann Arbor al diagnóstico.



## Financiamiento

El presente estudio se realizó con recursos propios del Servicio de Hematología del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González.

## Bibliografía

1. Van Den Neste E, Casasnovas O, André M, et al. Classical Hodgkin's lymphoma: the Lymphoma Study Association guidelines for relapsed and refractory adult patients eligible for transplant. *Haematologica*. 2013;98:1185-95.
2. Friedberg JW. Relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2011;2011:498-505.
3. Manko J, Walter-Croneck A, Jawniak D, et al. A clinical comparison of the efficacy and safety of biosimilar G-CSF and originator G-CSF in haematopoietic stem cell mobilization. *Pharmacol Rep*. 2014;66:239-42.
4. Eichenauer D, Engert A, Dreyling M. Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2011;22(Suppl 6):vi55-8.
5. Coiffier B. Treatment of diffuse large B-cell lymphoma. *Curr Hematol Rep*. 2005;4:7-14.
6. Vassilakopoulos TP, Angelopoulou MK. Advanced and relapsed/refractory Hodgkin lymphoma: what has been achieved during the last 50 years. *Semin Hematol*. 2013;50:4-14.
7. Ayala E. Hematopoietic cell transplantation for B-cell lymphoma: an update. *Cancer Control*. 2012;19:175-86.
8. Ramchandren R. Advances in the treatment of relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *Oncologist*. 2012;17:367-76.
9. Ayala E, Tomblyn M. Hematopoietic cell transplantation for lymphomas. *Cancer Control*. 2011;18:246-57.
10. Holmberg L, Maloney DG. The role of autologous and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for Hodgkin lymphoma. *J Natl Compr Canc Netw*. 2011;9:1060-71.
11. Giralt S, Costa L, Schriber J, et al. Optimizing autologous stem cell mobilization strategies to improve patient outcomes: consensus guidelines and recommendations. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;20:295-308.
12. Stiff P, Gingrich R, Luger S, et al. A randomized phase 2 study of PBPC mobilization by stem cell factor and filgrastim in heavily pretreated patients with Hodgkin's disease or non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant*. 2000;26:471-81.
13. Hopman RK, DiPersio JF. Advances in stem cell mobilization. *Blood Rev*. 2014;28:31-40.
14. Rossi G, Skert C, Morello E, et al. PBSC mobilization in lymphoma patients: analysis of risk factors for collection failure and development of a predictive score based on the kinetics of circulating CD34+ cells and WBC after chemotherapy and G-CSF mobilization. *Hematol Oncol*. 2015;33:125-32.
15. Xia W, Ma CKK, Reid C, et al. Factors determining PBSC mobilization efficiency and nonmobilization following ICE with or without rituximab (R-ICE) salvage therapy for refractory or relapsed lymphoma prior to autologous transplantation. *J Clin Apher*. 2014;29:322-30.
16. Suzuya H, Watanabe T, Nakagawa R, et al. Factors associated with granulocyte colony-stimulating factor-induced peripheral blood stem cell yield in healthy donors. *Vox Sang*. 2005;89:229-35.
17. Donmez A, Yilmaz F, Gokmen N, Tombuloglu M. Risk factors for a poor hematopoietic stem cell mobilization. *Transfus Apher Sci*. 2013;49:485-8.
18. Sung AD, Grima DT, Bernard LM, et al. Outcomes and costs of autologous stem cell mobilization with chemotherapy plus G-CSF vs G-CSF alone. *Bone Marrow Transplant*. 2013;48:1444-9.
19. Santoro A, Magagnoli M, Spina M, et al. Ifosfamide, gemcitabine, and vinorelbine: a new induction regimen for refractory and relapsed Hodgkin's lymphoma. *Haematologica*. 2007;92:35-41.
20. Castagna L, Magagnoli M, Balzarotti M, et al. Tandem high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation in refractory/relapsed Hodgkin's lymphoma: a monocenter prospective study. *Am J Hematol*. 2007;82:122-7.
21. McQuaker I, Haynes A, Stainer C, Anderson S, Russell N. Stem cell mobilization in resistant or relapsed lymphoma: superior yield of progenitor cells following a salvage regimen comprising ifosfamide, etoposide and epirubicin compared to intermediate-dose cyclophosphamide. *Br J Haematol*. 1997;98:228-33.
22. Visani G, Malerba L, Stefani PM, et al. BeEAM (bendamustine, etoposide, cytarabine, melphalan) before autologous stem cell transplantation is safe and effective for resistant/relapsed lymphoma patients. *Blood*. 2011;118:3419-25.
23. Mollee P, Pereira D, Nagy T, et al. Cyclophosphamide, etoposide and G-CSF to mobilize peripheral blood stem cells for autologous stem cell transplantation in patients with lymphoma. *Bone Marrow Transplant*. 2002;30:273-8.
24. Varmavuo V, Rimpiläinen J, Kuitunen H, et al. Engraftment and outcome after autologous stem cell transplantation in plerixafor-mobilized non-Hodgkin's lymphoma patients. *Transfusion*. 2014;54:1243-50.
25. Akhtar S, Tbakhi A, Humaidan H, El Weshi A, Rahal M, Maghfoor I. ESHAP&plus; fixed dose G-CSF as autologous peripheral blood stem cell mobilization regimen in patients with relapsed or refractory diffuse large cell and Hodgkin's lymphoma: a single institution result of 127 patients. *Bone Marrow Transplant*. 2006;37:277-82.
26. Zinzani P. Ifosfamide, epirubicin and etoposide (IEV) in non-Hodgkin's lymphoma and Hodgkin's disease: the Italian experience. *Ann Oncol*. 2003;14(Suppl 1):i43-i5.
27. Vela-Ojeda J, Tripp-Villanueva F, Montiel-Cervantes L, et al. Prospective randomized clinical trial comparing high-dose ifosfamide + GM-CSF vs high-dose cyclophosphamide + GM-CSF for blood progenitor cell mobilization. *Bone Marrow Transplant*. 2000;25:1141-6.