

# Experiencia con altas dosis de quimioterapia y trasplante autólogo con stem cells hematopoyéticas periféricas. A propósito de 40 pacientes

Dres. Robinson Rodríguez<sup>1</sup>, Pierre Biron<sup>2</sup>, Jean Pierre Droz<sup>3</sup>

## Resumen

**Objetivo:** en un estudio retrospectivo, demostrar la factibilidad y tolerancia de la quimioterapia a dosis ablativa, así como la recuperación hematológica con el trasplante autólogo de stem cells hematopoyéticas periféricas (SCHP), cosechadas por la técnica de leucoféresis.

**Material y método:** cuarenta pacientes portadores de veinte tumores sólidos y veinte neoplasias hematológicas (16 linfomas no Hodgkin y cuatro mielomas múltiples). Sexo: masculino/femenino: 20/20. Edad media: 37 años (30 meses-65 años). P.S: 0-1. La cosecha de las SCHP se hizo por leucoféresis a través de un separador de flujo continuo de tipo Fenwal CS 3000. Esquemas de movilización: 12 veces en fase estable por factor estimulante de colonias granulocitario (G-CSF) o granulocito-macrofágico (GM-CSF) 5 µg/kg/día. En 28 veces por quimioterapia (QT) seguida de G-CSF o GM-CSF. Esquemas de QT más frecuentes: dexametasona-aracitina-cisplatino (DHAP) e ifosfamida-etopósido: 5 veces. Esquemas de condicionamiento más frecuentes: endoxán-ICT (irradiación corporal total) 9 veces, ciclofosfamida-mitoxantrona-alkerán (CMA) 5, misulbán-alkerán 5, bicnu-etopósido-aracitina-melfalán (BEAM) 3, ciclofosfamida-uromitexán-thiotepa (CHUT) 3, bicnu-etopósido-aracitina-ciclofosfamida (BEAC) 2 y endoxán-etopósido-ICT 2. Luego del trasplante sólo 10 pacientes recibieron CSF.

**Resultados:** Se realizaron 74 procedimientos de leucoféresis (1 a 4) (mediana 2). En promedio la riqueza fue de  $13,17 \times 10^6$  CD34/kg (1,18-127,5) y de  $360,4 \times 10^4$ /kg (18,5-1325,3) de unidades formadoras de colonias granulocito-macrofágicas (CFU-GM). Calidad del trasplante de  $180,18 \times 10^4$  CFU-GM/kg (7-680). Hospitalización en Unidad Estéril con flujo laminar de 82,5% de los pacientes. Tiempo de hospitalización 16 días (10-24). Toxicidad: 1 shock séptico y muerte (2,5%). Transfusión de 139 concentrados de glóbulos rojos (promedio 3,5) y 87 de plaquetas (promedio 2). Tiempo de recuperación de neutrófilos a 0,5 y  $1 \times 10^9/L$ , de 12,7 y 15,6 días respectivamente (8-17 y 9-42) y de plaquetas a 20, 50 y  $100 \times 10^9/L$ , de 11, 17 y 25 días respectivamente (8-17, 9-50 y 10-160). En los que recibieron CSF post-trasplante el pasaje a 0,5 y  $1 \times 10^9/L$  neutrófilos fue de 9 y 10 días respectivamente (7-12 y 8-13). Tres infecciones graves (pneumocistosis, aspergillosis pulmonar y síndrome de Guillain-Barré). Dos casos de enfermedad veno-oclusiva hepática. Mucositis grado 3-4: 25%, náuseas-vómitos grado 3: 17,5%, diarrea grado 3: 7,5%.

1. Asistente Servicio de Oncología Clínica.

2. Jefe de Servicio y Jefe de la Unidad de Altas Dosis de Quimioterapia y Trasplante de Médula Ósea.

3. Jefe del Dpto. de Cancerología y Profesor de la Universidad Claude Bernard de Lyon I.

Département de Cancérologie Médicale, Centre Léon Bérard, Lyon, France.

**Correspondencia:** Dr. Robinson Rodríguez. Servicio de Oncología Clínica. Hospital de Clínicas, Avda. Italia S/N. Montevideo, Uruguay. Presentado: 21/11/97

Aceptado: 3/4/98

**Conclusiones:** *El trasplante autólogo por SCHP es una técnica segura, que permite el uso de altas dosis de quimioterapia e irradiación corporal total y asegura una recuperación hematológica correcta. Mortalidad 2,5%.*

**Palabras clave:** *tumores sólidos  
linfomas no Hodgkin  
mieloma múltiple  
altas dosis de quimioterapia  
trasplante autólogo  
stem cells hematopoyéticas periféricas*

## Introducción

El trasplante autólogo de células hematopoyéticas pluripotentes (del mismo paciente) es una técnica más reciente que el alotrasplante (donante voluntario compatible), técnica desarrollada a partir de 1975-1980<sup>(1-5)</sup>.

El trasplante autólogo puede ser realizado a partir de *stem cells* cosechadas a nivel de la médula ósea, lo que constituye el trasplante autólogo de médula ósea (TAMO) o a nivel de la sangre periférica, esta última modalidad por leucoféresis y en general luego de la estimulación por quimioterapia, factores estimulantes de colonias o por la combinación de ambos<sup>(6-25)</sup>.

Cada vez menos el autotrasplante comporta la combinación de células cosechadas a nivel de la médula ósea y en sangre periférica luego de estimulación<sup>(26,27)</sup>.

Los autotransplantes de *stem cells* hematopoyéticas periféricas (SCHP) o autogreffes de cellules souches hématopoiétiques périphériques (CSHP) o peripheral blood stem cells (PBSC) es adoptado hoy día como el principal método de trasplante autólogo. Permite la reconstitución hematopoyética luego de la intensificación terapéutica con poliquimioterapia de altas dosis en forma exclusiva o en combinación con irradiación corporal total (ICT) en el marco del tratamiento de hemopatías malignas y en tumores sólidos<sup>(28)</sup>.

Inicialmente, el autotrasplante por SCHP fue empleado para tratar pacientes no elegibles para trasplante de médula ósea por contraindicaciones para una anestesia general, médula ósea fibrótica o médula ósea invadida por el tumor<sup>(29)</sup>.

Sin embargo, las indicaciones y modalidades del trasplante con SCHP han cambiado, representando actualmente la técnica más empleada en todo el mundo<sup>(30,31)</sup>.

El objetivo principal de un trasplante autólogo es permitir la administración de quimioterapia ablativa o irradiación corporal total o ambos, para el tratamiento de una enfermedad tumoral sin ser limitado por la toxicidad hematológica.

De manera que los tratamientos mieloablativos no son

limitados por la toxicidad hematológica gracias al auto-trasplante, no obstante puede ser limitado por la toxicidad no hematológica a nivel de diferentes órganos nobles, a saber, pulmón, hígado, corazón, riñón, etcétera<sup>(32-38)</sup>.

Por otra parte las infecciones son la mayor causa de morbilidad y mortalidad siguiendo a las altas dosis de quimioterapia<sup>(39,40)</sup>.

Hoy en día está bien establecido que la mejor oportunidad de obtener la curación de una proliferación tumoral quimiosensible es aplicando un régimen tumoricida lo más intenso posible, idealmente combinando en materia de quimioterapia, muchos fármacos sin resistencia cruzada, sobre una masa residual mínima: remisión completa (RC), muy buena respuesta parcial (MBRP) o respuesta parcial (RP), lo más temprano posible en la evolución de la enfermedad, es decir primer RC o RP.

Numerosos estudios retrospectivos han sugerido que la morbilidad en el curso del trasplante con SCHP es menor al TAMO y esto es así fundamentalmente por una recuperación hematopoyética más rápida<sup>(41,42)</sup>. Los estudios prospectivos han confirmado esta hipótesis<sup>(43-45)</sup>.

Un menor tiempo de hospitalización en unidad estéril y reducción de los costos, comparado con el TAMO, son ventajas adicionales del trasplante con SCHP.

Análisis retrospectivos han puesto en evidencia la larga estabilidad de los trasplantes efectuados con SCHP<sup>(46,47)</sup>, pero pocos estudios fueron efectuados en el sentido de comparar el impacto del trasplante con SCHP en la evolución final de la enfermedad con respecto al TAMO<sup>(48-50)</sup>.

Globalmente parece que no hay diferencia en la evolución de los pacientes tratados con estas dos modalidades de trasplante. De acuerdo a un estudio, el TAMO en la enfermedad de Hodgkin podría ofrecer un mayor intervalo libre de enfermedad y supervivencia global, con respecto al trasplante por SCHP, pero un seguimiento más largo es necesario para confirmar dicha diferencia, así como la realización de estudios randomizados<sup>(51)</sup>.

El objetivo principal de este trabajo, a propósito de 40

**Tabla 1.** Características principales

N	40
Sexo (M/F)	20/20
Edad	37 a (30 m – 65 a)
Tumores sólidos	20
LNH/MM	16/4
Esquemas de condicionamiento	15
Endoxán-ICT	9
CMA	5
Misulbán-Alkerán	5
BEAM	3
CHUT	3
BEAC	2
Endoxán-Etopósido-ICT	2
Otros (7)	1

CMA: Ciclofosfamida-Mitoxantrona-Alkerán; BEAM: Bicnu-Etopósido-Aracytina-Melfalán; BEAC: Bicnu-Etopósido-Aracytina-Ciclofosfamida; CHUT: Ciclofosfamida-Uromitexán-Thiotepa; ICT: irradiación corporal total; LNH/MM: Linfoma no Hodgkin/Mieloma Múltiple.

pacientes tratados con altas dosis de quimioterapia, es en un estudio retrospectivo demostrar la factibilidad, tolerancia de la quimioterapia a dosis ablativa, así como la recuperación hematológica con el trasplante autólogo de stem cells hematopoyéticas periféricas, luego de cosecha por leucoféresis.

## Material y método

Entre el 1° de noviembre de 1996 y el 30 de abril de 1997, cuarenta pacientes fueron tratados con altas dosis de quimioterapia con o sin irradiación corporal total, seguido de rescate hematológico por trasplante autólogo de stem cells periféricas, en la Unidad de Trasplante del Centro Léon Bérard de Lyon, Francia, en el marco de intensificación terapéutica de neoplasias hematológicas y tumores sólidos.

En cuanto a las características de los pacientes, las mismas aparecen en la tabla 1. Fueron 20 del sexo masculino y 20 femenino, edad media de 37 años (treinta meses a sesenta y cinco años). Las neoplasias fueron veinte tumores sólidos y veinte neoplasias hematológicas, representados por 16 linfomas no Hodgkinianos y cuatro mielomas múltiples.

Fueron empleados quince esquemas diferentes de condicionamiento, siendo el más utilizado endoxán-ICT en

nueve oportunidades, mientras siete esquemas fueron usados en una sola oportunidad.

Otras características como subtipo de neoplasia, status en el momento de la intensificación, así como número de empuje evolutivo de la neoplasia, condicionamiento y empleo o no de factor estimulante de colonia en el trasplante inmediato aparecen en las tablas 2 y 3.

En el momento de la intensificación terapéutica, todos los pacientes presentaban un *performance status* entre cero y uno, de acuerdo a los criterios de la Organización Mundial de la Salud. Asimismo debían contar con una función normal a nivel cardiovascular, pulmonar, hepático y renal.

El rescate hematológico en todos los casos se hizo con stem cells periféricas, que fueron cosechadas por leucoféresis a través de un separador de flujo continuo de tipo Fenwal CS 3000.

Como esquema de movilización, en doce oportunidades se hizo en fase estable, bajo estimulación por factor estimulante de colonias, granulocitario (G-CSF) o granulocito-macrofágico (GM-CSF), a la dosis de 5 µg/kg/día en forma de inyección subcutánea, comenzando cinco días antes de la primer leucoféresis, hasta la noche anterior de la última leucoféresis. En 28 oportunidades se hizo por la combinación de quimioterapia seguida de factor estimulante de colonias. En la mayor parte de los casos, en el momento de la recuperación de la aplasia de un ciclo de quimioterapia, que varió de acuerdo al tumor en tratamiento. La quimioterapia más usada fue dexametasona-aracytina-cisplatino (DHAP) e ifosfamida-etopósido, cada una en cinco oportunidades. Los diferentes esquemas empleados aparecen en la tabla 4.

En general, al momento del trasplante, los pacientes fueron hospitalizados en una habitación estéril con flujo laminar. Contaron en general con dos catéteres venosos centrales, necesarios para la cosecha de las stem cells hematopoyéticas periféricas a través de un separador de flujo continuo. Por uno de ellos se efectuó la reinyección de las células pluripotentes hematopoyéticas (trasplante). A través de los mismos se realizaron los diferentes soportes durante el período postrasplante a saber, hidratación, alimentación parenteral, inyección de antibióticos, analgésicos, transfusión de productos sanguíneos, extracción de sangre para diferentes exámenes, etcétera.

A efectos de disminuir el riesgo de infección durante el período de aplasia, a punto de partida de gérmenes del tracto gastrointestinal, se efectuó descontaminación digestiva con antibióticos en comprimidos no absorbibles de tobramicina y colistine.

En cuanto al soporte hematológico, ante anemia con cifras de hemoglobina menor a 8 g % o plaquetopenia inferior a  $20 \times 10^9$  elementos/L, o con cifras superiores

**Tabla 2.** Altas dosis de quimioterapia y rescate hematológico con stem cells periféricas en linfomas y mieloma múltiple

Nº	Sexo	Edad	Patología	Histología	Estatus	Condicionamiento	CSF
1	F	50	LNH IV	Manto	MBRP	Endoxan-ICT	G ± IL3
2	F	51	LNH IV (O)	DGC	MBRP	BEAM → RT	
3	F	62	LNH II	DGC transf.	RC (4)	BEAM	
4	M	65	LNH III	DGC	MBRP (2)	BEAC	
5	M	39	LNH III	Folic. peq. cel. cliv.	RP	Endoxan-VP16-ICT	G
6	F	64	LNH IV	Folicular Mixto	RP (2)	Endoxan-ICT	
7	M	62	LNH II	DGC	RM (2)	BEAM → RT	
8	M	52	LNH IV	Dif. peq. cel. transf.	MBRP	Endoxan-ICT	G ± IL3
9	M	20	LNH IV	Burkitt	MBRP	Endoxan-ICT	G ± IL3
10	M	63	LNH IV B	Manto	MBRP (2)	Endoxan-ICT	
11	M	35	LNH IV	Linfocítico	RC (2)	Endoxan-ICT	
12	M	52	LNH IV B	DGC transf.	RC	Endoxan-ICT	G ± IL3
13	F	52	LNH IV B	Manto	RP (3)	Endoxan-ICT	G ± IL3
14	M	52	LNH IV	Manto	MBRP	Endoxan-ICT	
15	M	42	LNH III	DGC	MBRP (3)	BEAC	
16	M	38	LNH III B	Folic. peq. cel. cliv.	MBRP	Endoxan-VP16-ICT	
17	M	65	MM III	Ig.G	MBRP (3)	Alkeran-ICT	
18	F	45	MM III	Ig.G	RP	Alkeran-ICT	G
19	M	42	MM III	Ig.G	EL	Alkeran-ICT	
20	M	62	MM III	Ig.A	RC	Alkeran-ICT	G

LNH: linfoma no Hodgkin; MM: mieloma múltiple; DGC: difuso grandes células; trans: transformado; MBRP: muy buena respuesta parcial; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial; RM: respuesta menor; EL: estabilización lesional; ICT: irradiación corporal total; RT: Radioterapia; BEAC: Bicnu-Etopósido-Aracytina-Ciclofosfamida; BEAM: Bicnu-Etopósido-Aracytina-Melfalán; IL3: Interleukina 3; CSF: factor estimulante de colonia; G: granulocitario; Folic. peq. cel. cliv.: folículo a pequeñas células clivadas; Dif. peq. cel. transf.: difusa a pequeñas células transformadas

cuando la situación clínica lo requirió, los pacientes fueron transfundidos con concentrados de glóbulos rojos o plaquetas o ambos, desleucotizados e irradiados para prevenir la enfermedad de injerto contra huésped.

Solamente 25% de los pacientes recibieron factor estimulante de colonias luego del trasplante, siendo la duración variable, dependiendo de cada protocolo de intensificación.

Durante el período de aplasia la fiebre es la complicación más frecuente, testimonio de una infección. Ante una determinación de temperatura mayor a 38.5 o dos veces mayor a 38°C, un tratamiento antibiótico intravenoso fue instituido, en base a una triple asociación de Claventín (ticarcilina) 15 g/día, Netromicine (netilmicine) 6 mg/kg/día y Vancocín (vancomicina) 25 mg/kg/día.

De acuerdo a la duración de la fiebre, a pesar del tratamiento antibiótico, en general luego de 48 a 72 horas y de acuerdo a la clínica, fueron agregados tratamientos anti-

virales tipo aciclovir o antifúngico de anfotericina B intravenosa o ambos.

A pesar de un tratamiento bien conducido, ante persistencia de la fiebre, sobre todo frente a una documentación bacteriológica o fiebre luego de la recuperación de la aplasia, otros antibióticos fueron introducidos como eritromicina, sulfametoxazol-trimetoprim, imipenem, etcétera.

La mucositis es una complicación frecuente durante el período de aplasia, siendo tratada por higiene bucal con bicarbonato-fungizona, siendo el analgésico de mejor tolerancia y eficacia la morfina a través de una perfusión continua.

La heparina en perfusión continua a dosis de isocoagulabilidad fue empleada como profilaxis de la enfermedad veno-oclusiva hepática, en todos los pacientes cuyo condicionamiento comportó irradiación corporal total, así como en todos los pacientes en edad pediátrica.

**Tabla 3.** Altas dosis de quimioterapia y rescate hematológico con *stem cells* periféricas en tumores sólidos

Nº	Sexo	Edad (años)	Patología	Sitio	Estatus	Condicionamiento	CSF
21	F	21	Ewing IV B	tórax	RC (2)	ICE	
22	M	25	Ewing IV B	peroné	MBRP (2)	VIC → RT	
23	M	22	Ewing IV B	omóplato	RC (2)	CMA	
24	F	19	Ewing IV B	pelvis (R)	RP (2)	L-PAM → RT	
25	M	8	Ewing	peroné	adyuvante	Misulbán-Alkerán	
26	F	4	Ewing IV B	tórax	PL	Thiotepa	→
27	M	9	Ewing IV B	L4	RC	Misulbán-Alkerán	
28	M	19	Ewing IV B	fémur	RC	Misulbán-Alkerán	
29	F	48	Mama		adyuvante	CMA	
30	F	43	Mama		adyuvante	CMA	
31	F	41	Mama IV (PP)		seudo-adyuvante	CHUT	
32	F	45	Mama IV (H)		seudo-adyuvante	CMA	
33	F	43	Mama IV (G)		seudo-adyuvante	CHUT	
34	F	48	Mama IV (H)		RP	CHUT	
35	F	30 (meses)	Neuroblastoma IV	abdomen	MBRP	VCR -ICT-L-PAM	
36	F	30 (meses)	Neuroblastoma IV	pelvis	RC	Misulbán-Alkerán	
37	F	6	Neuroblastoma IV	abd.-med.-cerv	MBRP	Misulbán-Alkerán	
38	F	44	Ovario		MBRP	CBP-CTX	G
39	F	16	Androblastoma	ovario	RC (2)	CMA	
40	M	26	Germinal	testículo	PL	CarboPEC	G

MBRP: muy buena respuesta parcial; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial; PL: progresión lesional; ICT: irradiación corporal total; CSF: factor estimulante de colonia; G: granulocitario; ICE: Ifosfamida-Carboplatino-Etopósido; VIC: Vepesid-Ifosfamida-Cisplatino; CMA: Ciclofosfamida-Mitoxantrona-Alkerán; CHUT: Ciclofosfamida-Uromitexán-Thiotepa; CarboPEC: Carboplatino-Etopósido-Ciclofosfamida; CBP-CTX: Carboplatino-Ciclofosfamida; VCR: Vincristina; L-PAM: Alkerán; RT: Radioterapia; Abd.-med.-cerv.: Abdomen-mediastino-cervical; PP: pleuropulmonar; H: hígado; G: ganglionar, pelvis (R): pelvis, enfermedad residual; L4: cuarta vértebra lumbar

## Resultados

Se realizaron 74 procedimientos de leucoféresis, con una mediana de dos (rango 1-4) (tabla 5). Después de la cosecha, las células fueron almacenadas en nitrógeno líquido hasta el momento del trasplante. Fueron cosechadas un promedio de  $5,86 \times 10^8$ /kg de células mononucleadas (CMN) (1,25 a 17,14),  $360,40 \times 10^4$ /kg unidades formadoras de colonias granulocito-macrofágicas (CFU-GM) (18,5 a 1325,3) y  $13,17 \times 10^6$  CD34/kg (1,18 a 127,5) (tabla 6). Se reinfundió (trasplante) un promedio de  $180,18 \times 10^4$  CFU-GM/kg (7 a 680) (tabla 7).

Treinta y tres pacientes (82,5%) fueron hospitalizados en una habitación estéril con flujo laminar, mientras que el resto permaneció en una unidad convencional. El tiempo de hospitalización fue de 16 días (rango 10-24).

En cuanto a las diferentes toxicidades, cabe destacar una muerte tóxica. En efecto, un paciente de 26 años, tratado por un tumor germinal de testículo, con antecedente

de múltiples intervenciones quirúrgicas por el tumor, en particular a nivel hepático, presentó en el día dos post-trasplante un cuadro agudo de abdomen, siendo sometido a una laparotomía, constatándose líquido de ascitis y un engrosamiento de la pared del intestino delgado. En el postoperatorio inmediato presentó un cuadro clínico de shock séptico, requiriendo su traslado a un centro de tratamiento intensivo, falleciendo en el día 11 postrasplante. Un análisis de materias fecales permitió aislar en la evolución un *Clostridium* secretor de toxina, en favor de un cuadro de colitis pseudomembranosa.

La aplasia de grado 4 es una complicación mayor de la intensificación terapéutica, con riesgo mayor de infección y que por otro lado requiere transfusión de productos sanguíneos, hasta el momento de la recuperación hematológica por el trasplante.

92,5% de los pacientes requirió transfusión de glóbulos rojos. Se transfundieron 139 concentrados de glóbulos rojos, promedio 3,5 por paciente (0 a 8). La transfu-

**Tabla 4.** Esquemas terapéuticos de movilización

G-CSF o GM-CSF exclusivo	12 (10/2)
Quimioterapia + G-CSF o GM-CSF	28
Cisplatino-Aracytina	5
Ifosfamida-Etopósido	5
ACVBP	3
5 fluorouracilo-Epirubicina-Ciclofosfamida	3
Ciclofosfamida-Etopósido	3
Ciclofosfamida	3
Ifosfamida-Eldisine-Cisplatino	1
Ifosfamida-Vincristina-Actinomicina D	1
Etopósido-Ifosfamida-Cisplatino	1
Navelbine-Ifosfamida-Epirubicina	1
Aracytina-Etopósido	1
Vincristina-Adriamicina-Dexametasona	1

G-CSF: factor estimulante de colonias granulocitario;  
GM-CSF: factor estimulante de colonias  
granulocito-macrofágico; ACVBP: Adriamicina -  
Ciclofosfamida - Vincristina - Bleomicina - Prednisona

**Tabla 5.** Cantidad de leucoféresis

Total	74 (1-4)	
Mediana	2	
1 procedimiento	13 pts	32,5%
2 procedimientos	21 pts	52,5%
3 procedimientos	5 pts	12,5%
4 procedimientos	1 pts	2,5%

pts: pacientes

**Tabla 6.** Leucoféresis: calidad del procedimiento

Células nucleadas (x 10 <sup>9</sup> /kg)	10,34 (5-20,74)
Células mononucleadas (x 10 <sup>9</sup> /kg)	5,86 (1,25-17,14)
GM-CFU (x 10 <sup>4</sup> /kg)	360,40 (18,5-1325,3)
CFU (2 x 10 <sup>5</sup> )	700,58 (25-2600)
CD34 (%)	1,19 (0,075-2,15)
CD34 (x 10 <sup>6</sup> /kg)	13,17 (1,18-127,5)

GM-CSF: factor estimulante de colonias  
granulocito-macrofágico

sión de plaquetas fue requerida en 90 % de los casos, promedio 2 (0 a 8). De los transfundidos con plaquetas, 40 % recibieron dos concentrados. En total se transfundieron 87 concentrados de plaquetas (tabla 8).

**Tabla 7.** Calidad del trasplante

Células nucleadas (x 10 <sup>9</sup> /kg)	6,85 (2,87-13,52)
Células mononucleadas (x 10 <sup>9</sup> /kg)	4,02 (1,29-10,81)
GM-CFU (x 10 <sup>4</sup> /kg)	180,18 (7-680)
CFU (2 x 10 <sup>5</sup> )	767,44 (20-3327)

**Tabla 8.** Cinética de recuperación hematológica y requerimientos transfusionales

	Promedio	Rango
Concentrados de glóbulos rojos	3,5	0-8
Plaquetas	2	0-8
Plaquetas a (en días):		
≥ 20 x 10 <sup>9</sup> /L	11	8-17
≥ 50 x 10 <sup>9</sup> /L	17	9-50
≥ 100 x 10 <sup>9</sup> /L	25	10-160
Polinucleares neutrófilos a (en días):		
≥ 0,5 x 10 <sup>9</sup> /L	12,7	8-17
≥ 1 x 10 <sup>9</sup> /L	15,6	9-42

Globalmente el tiempo de recuperación de neutrófilos a 0,5 y 1 x 10<sup>9</sup>/L fue de 12,7 y 15,6 días, respectivamente (8 a 17 y 9 a 42) y de plaquetas a 20, 50 y 100 x 10<sup>9</sup>/L fue de 11, 17 y 25 días respectivamente (8 a 17, 9 a 50 y 10 a 160) (tabla 8).

La recuperación hematológica en los pacientes que recibieron factor estimulante de colonias luego del trasplante fue de 9 días (7 a 12) y de 10 días (8 a 13) para alcanzar 500 y 1.000 polinucleares neutrófilos respectivamente. Todos los pacientes presentaron temperatura mayor a 38°C, con un promedio de 9 días de duración (1 a 22).

Como se mencionó anteriormente, se hizo un tratamiento con tres antibióticos buscando cubrir el más amplio espectro antibacteriano. La duración del tratamiento con antibióticos fue de 12 días (4 a 27). Ante persistencia de la fiebre luego de 48 a 72 horas del comienzo de los antibióticos, se agregó aciclovir o anfotericina B o ambos. 75% de los pacientes fueron tratados con aciclovir, con una duración de 9 días (5 a 17). La anfotericina B fue empleada en 50% de los casos, duración 6 días (2 a 16).

En 27 pacientes (67%) fue positiva una documentación bacteriana a nivel del catéter venoso central, siendo los gérmenes más frecuentes, *Staphylococcus epidermi-*

**Tabla 9.** Hospitalización–Complicaciones–Tratamiento

	% pacientes	
Días de hospitalización	16 (10–24)	
Días de temperatura > 38°C	9 (1–22)	100
Días de antibióticos	12 (4–27)	100
Días de aciclovir	9 (5–17)	75
Días de anfotericina B	6 (2–16)	50
Documentación bacteriológica	27	67
Herpes virus simple	6	15
<i>Neumocisti carinii</i>	1	2,5
Aspergillosis pulmonar	1	2,5
Virus de la Gripe A	1	2,5
Mucositis grado III/IV	10	25
Morfina IV	20	50

*dis* y *hominis*; asimismo se documentaron seis episodios virales de tipo herpes virus simple.

Un paciente presentó una pneumocistosis, documentándose *Pneumocistis carinii* en el segundo lavado bronquiolo–alveolar, requiriendo tratamiento en una unidad de cuidados intensivos.

Un paciente de 9 años presentó una neumopatía aguda, documentándose *Haemophilus influenzae* y parainfluenza, siendo rápidamente controlado con tratamiento con sulfametoxazol-trimetoprim y eritromicina.

Una paciente presentó en el día 30 postransplante un síndrome de polirradiculoneuritis de tipo Guillain–Barré, requiriendo tratamiento en unidad de tratamiento intensivo, presentando buena evolución, aunque persistiendo con secuelas neurológicas importantes. Una serología para el virus de la gripe A fue positiva a título alto.

Otro paciente tratado por un LMNH presentó una aspergillosis pulmonar en el día 22, requiriendo la rehospitalización, evolucionando bien con el tratamiento de anfotericina B e itraconazol.

Otros tres pacientes presentaron un cuadro pleuropulmonar con derrame o aspecto intersticial o ambos, de etiología no aclarada y con buena evolución ante tratamiento sintomático (tabla 9).

Una paciente tratada por un cáncer de mama estadio 4, con remisión completa por quimioterapia más cirugía a nivel del hígado, presentó un cuadro biológico de coagulación intravascular diseminada (CIVD), siendo tratada con heparina a baja dosis, evolucionando favorablemente.

Dos pacientes de 19 y 6 años presentaron en el día 19 y 22 respectivamente un cuadro clínico, biológico y eco-gráfico compatible con una enfermedad veno–oclusiva

**Tabla 10.** Otras complicaciones

Enfermedad veno–oclusiva hepática	2
Pneumocistosis	1
Aspergillosis pulmonar	1
Neumopatía aguda	1
Síndrome de Guillain–Barré	1
Derrame pleural bilateral	1
Síndrome intersticio pulmonar	1
CIV biológico	1
Shock séptico y muerte	1

CIV: Coagulación intravascular diseminada

hepática, evolucionando bien ante tratamiento sintomático (tabla 10).

Entre otras complicaciones, cabe destacar que 26 pacientes (65%) presentaron mucositis, de los cuales 25% de grado 3–4; siete náuseas y vómitos de grado 3; tres diarreas de grado 3 (tabla 11).

La morfina fue utilizada en 50% de los pacientes, fundamentalmente en aquellos que presentaron dolor por mucositis importante.

## Discusión

Dos avances en los últimos diez años, han hecho posible la escalada de dosis de quimioterapia en pacientes con cáncer. El concepto de dosis intensidad con quimioterapia fue demostrado en estudios experimentales<sup>(52)</sup> y el análisis retrospectivo del impacto de la dosis en la respuesta y duración de la misma ha sido demostrado en muchos tumores<sup>(53)</sup>.

El primer avance fue el uso clínico de los factores estimulantes de colonias, granulocitario (G–CSF) y granulocito–macrofágico (GM–CSF), lo que permitió el aumento moderado de la dosis de quimioterapia. Por otro lado, como dichos factores producen una aceleración de la recuperación granulocitaria, permiten disminuir el intervalo entre los ciclos de quimioterapia, con un aumento de la dosis intensidad. La importancia de la dosis intensidad fue desarrollada por Hryniuk y Bush en 1984<sup>(54)</sup>. Estos autores demostraron una relación estadísticamente significativa entre respuesta a la quimioterapia e intensidad de dosis (dosis por unidad de tiempo de cada fármaco expresada en mg/m<sup>2</sup>/semana) en cáncer de mama y quimioterapia convencional. Otros autores han confirmado dicho concepto en otras neoplasias<sup>(55–57)</sup>.

El otro avance es el transplante autólogo con stem cells hematopoyéticas periféricas (SCHP) que permite una más rápida recuperación hematológica luego de la administración de una quimioterapia mieloablativa<sup>(58)</sup>.

Tabla 11. Toxicidad de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud

	Grado 1 (%)	Grado 2 (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Hemorragia	1 (2,5)	7 (17,5)		
Cistitis hemorrágica	1 (2,5)			
Mucositis	4 (10)	12 (30)	5 (12,5)	5 (12,5)
Esofagitis	1 (2,5)	4 (10)		
Diarrea		6 (15)	3 (7,5)	
Constipación		2 (5)		
Reacción cutánea	2 (5)	1 (2,5)	1 (2,5)	
Ritmo cardíaco	2 (5)			
Disnea	1 (2,5)	1 (2,5)	1 (2,5)	
Nauseas-vómitos	4 (10)	7 (17,5)	7 (17,5)	
Creatininemia	1 (2,5)			
Funcional enzimograma hepático	1 (2,5)	1 (2,5)		

De manera que actualmente el trasplante con *stem cells* hematopoyéticas periféricas ha sustituido al trasplante de médula ósea. Desde el punto de vista práctico con el primer procedimiento se evita la anestesia general en la cosecha de las *stem cells*.

La principal ventaja del trasplante con SCHP es una más rápida recuperación hematológica postransplante en particular en la línea plaquetaria, menor morbilidad y mortalidad. Actualmente la mortalidad con esta técnica es menor a 5%. Una ventaja adicional es el menor costo económico. Por otra parte el riesgo de reinyectar células tumorales durante el trasplante es menor.

La movilización de las *stem cells* hematopoyéticas periféricas puede hacerse en fase estable, a través de la estimulación con factor estimulante de colonia o en el momento de la recuperación de la aplasia luego de quimioterapia y citoquinas.

Cuando la cosecha es efectuada luego de la recuperación de la aplasia, la riqueza de SCHP es optimizada por la utilización de factor estimulante de colonia, administrado luego de la quimioterapia y hasta el día anterior de la última leucoféresis. En efecto numerosos estudios han demostrado que la utilización de G-CSF o GM-CSF permite aumentar la riqueza de la cosecha en CFU-GM y CD34+ (multiplicación por 20 luego de la utilización de factor estimulante de colonia solo y por 60 luego de la movilización por ciclofosfamida seguida de factor estimulante de colonia).

Los factores estimulantes de colonias autorizan entonces una cosecha de SCHP en fase estable, es decir sin quimioterapia de movilización.

La utilización secuencial de factor estimulante de colonias ha sido testado en dos estudios clínicos, comparan-

do diferentes esquemas de administración de G-CSF y GM-CSF<sup>(59,60)</sup>. Los resultados de estos estudios son concordantes. En efecto, la utilización secuencial de GM-CSF seguido de G-CSF es el esquema más eficaz para cosecha de células mononucleadas (CMN), CFU-GM y CD34+.

De todas formas, no existe un esquema estándar de movilización y ello depende mucho de las costumbres locales (esencialmente factor estimulante de colonias solo en América del Norte, quimioterapia asociada a factor estimulante de colonia en Europa).

En lo que hace al cáncer de mama, actualmente el tumor más frecuentemente tratado con quimioterapia masiva, un estudio parece demostrar que la cosecha y recuperación hematológica postransplante es mejor con quimioterapia seguida de G-CSF. La interleuquina 3 (IL3) no parece agregar nada a este esquema<sup>(61)</sup>. Meagher y colaboradores demostraron una mayor contaminación de la cosecha si la movilización es efectuada con citoquinas únicamente, en comparación a una movilización por quimioterapia y citoquinas<sup>(62)</sup>.

En cuanto a la calidad de las células a transplantar, existe una correlación entre el porcentaje de CD34+ y el porcentaje de GM-CFU cosechadas durante las leucoféresis. También existe una correlación con la recuperación hematológica postransplante.

La CD34+ es una glucoproteína de membrana, fuertemente glicosilada, que se expresa sobre los progenitores inmaduros. Esta positividad se vuelve más rara en el curso de las etapas de diferenciación. La cifra óptima de células CD34+ a cosechar para obtener un trasplante hematopoyético de calidad suficiente es todavía debatido. Parece que una cifra inferior a  $1 \times 10^6$  CD34+/kg es insu-



ficiente para una recuperación hematopoyética correcta. Una cifra superior a  $2 \times 10^6$  CD34+/kg es considerado por la mayoría de los equipos como suficiente, mientras cifras más altas estarían relacionadas a una recuperación hematológica más rápida. Entre  $1$  y  $2 \times 10^6$  CD34+/kg, la recuperación hematopoyética es posible, pero hay sobre todo un retardo en la recuperación plaquetaria <sup>(63)</sup>.

En cuanto a las cifras de GM-CFU, parecen ser necesarias un número mayor a  $10 \times 10^4$  GM-CFU/kg.

La ventaja del criterio CD34+, es que el mismo día de la leucoféresis, se puede conocer el número de CD34+ por citometría de flujo y con ello continuar o detener las leucoféresis si las cifras son buenas.

Por el contrario para conocer las cifras de GM-CFU es necesario esperar el cultivo de las mismas durante 14 días.

El uso sistemático de factores estimulantes de colonias en el postransplante, permite una recuperación hematológica más rápida y con ello un menor tiempo de hospitalización en unidad estéril. A propósito de nuestra casuística, sólo 25% de los pacientes recibieron citoquinas en el postransplante.

Globalmente la recuperación a 500 y 1.000/mm<sup>3</sup> polinucleares neutrófilos (PNN) fue de 12,7 y 15,6 días. En los pacientes que recibieron factor estimulante de colonia, el pasaje a 500 y 1.000 PNN fue de 9 y 10 días respectivamente, lo que está de acuerdo con la literatura.

En cuanto a los requerimientos transfusionales en glóbulos rojos y plaquetas, los mismos corresponden a lo que suele verse en pacientes transplantados con *stem cells* hematopoyéticas periféricas.

El equipamiento de las unidades de transplante con flujo laminar es otro aspecto que debe discutirse. Dicho equipamiento implica un mayor costo de la unidad y la única ventaja es que eventualmente disminuye las infecciones a *Aspergillus*.

Es bien conocido que una infección por hongos está relacionada a la profundidad y sobre todo a la duración de la aplasia. El uso sistemático de factor estimulante de colonia reduce dicho período y con ello tales complicaciones.

Con ello queremos decir que en las unidades dedicadas a trasplantes autólogos con *stem cells* hematopoyéticas periféricas, en el marco de trasplantes de linfomas, mielomas y tumores sólidos, no es obligatorio su equipamiento con flujo laminar.

Por supuesto que es diferente dicho concepto para las unidades de alotransplante, donde el tratamiento de leucemias va asociado a complicaciones mayores, así como a aplasias más duraderas.

De la casuística aquí analizada, 20% de los pacientes

permanecieron en una habitación individual, pero no estéril y no presentaron mayores complicaciones.

La aplasia profunda y en general de duración mayor a siete días, provocada por el esquema de condicionamiento, hace que la complicación más frecuente en los pacientes transplantados sea la fiebre, en general traducción de una infección. El rol de la neutropenia en el desarrollo de una infección es conocido desde hace más de 30 años <sup>(64)</sup>.

Una antibioterapia empírica de amplio espectro, comenzando lo más rápido posible, es la piedra angular del tratamiento inicial <sup>(65)</sup>.

Una actividad sobre los bacilos Gram positivos (BGP) y bacilos Gram negativos (BGN), sobre todo *Pseudomonas aeruginosa*, efecto bactericida rápido, baja toxicidad, así como el conocimiento del ecosistema hospitalario y la relación costo-efectividad, son las premisas principales <sup>(66)</sup>.

La asociación de un betalactámico y de un aminoglucósido es bien conocida. El agregado de un glucopéptido como la vancomicina o la teicoplanina se justifican si existe una noción de alta incidencia de infección a estafilococo o a estreptococo.

En la unidad de transplante donde trabajamos, una triple antibioterapia se emplea desde el comienzo de la fiebre. Esto se justifica, en el sentido que hay una incidencia elevada de documentación bacteriana a estafilococo, que en nuestra casuística es de 70%, predominando estafilococo epidermidis y hominis.

La fiebre persistente, fundamentalmente cuando existe una mucositis importante, explica el empleo de antivirales de tipo aciclovir en 75% de los casos.

En 50% de los casos se agregó un tratamiento antimicótico con anfotericina B.

De las complicaciones infecciosas graves cabe destacar una pneumocistosis, tratada por sulfametoxazol y trimetoprim intravenoso, que requirió internación en una unidad de cuidados intensivos.

Una aspergilosis pulmonar ameritó el reingreso de un paciente al hospital, evolucionando bien con tratamiento con anfotericina B seguida de itraconazol.

Un síndrome de Guillain-Barré fue una complicación mayor en una paciente, en el mes siguiente a la salida de la unidad, que requirió un tratamiento prolongado en unidad de tratamiento intensivo, quedando con secuelas neurológicas.

De las otras complicaciones, destacamos dos pacientes de 19 y 6 años, que presentaron una complicación menor de la enfermedad veno-oclusiva hepática, manifestándose por hepatalgia, disminución de las cifras de plaquetas y a nivel ecográfico, un engrosamiento de la pared de la vesícula biliar. Ambos pacientes recibieron como esquema de condicionamiento misulbán-alkerán, que como

sabemos, sobre todo el primero se asocia más frecuentemente a enfermedad veno-oclusiva hepática.

De la casuística ocurrió una muerte tóxica (2,5%), en un paciente de 26 años, tratado por un tumor germinal no seminomatoso de testículo, que desarrolló un cuadro agudo de abdomen, requiriendo una laparotomía en el post-trasplante inmediato, presentando un shock séptico irreversible. Es de notar que dicho paciente había recibido múltiples intervenciones quirúrgicas, en especial a nivel hepático, antes de la intensificación terapéutica. Otros autores han comunicado un mayor número de complicaciones y muertes en este tipo de pacientes.

### Conclusiones

El trasplante autólogo con *stem cells* hematopoyéticas periféricas, cosechadas a través de leucoféresis por un separador de flujo continuo, es una técnica segura.

Autoriza el uso de quimioterapia e irradiación corporal total a dosis mieloablativas, en pacientes con tumores sólidos y neoplasias hematológicas, tanto en adultos como en niños, permitiendo una recuperación hematológica correcta, con una toxicidad aceptable.

La mortalidad en nuestra serie fue de 2,5%, lo que coincidió con la literatura.

### Agradecimiento

Agradecemos la colaboración de la Ligue Nationale Contre le Cancer, en la realización de este trabajo.

### Summary

**Aim:** In a retrospective study, designed to demonstrate the factibility, toleramnce to chemotherapy at ablative doses, as well as the hematologic recovery with autologous transplant of peripheral hematopoietic stem cells (PHSC), harvested by the leucapheresis technique.

**Patients and methods:** Forty patients carrying 20 solid tumors and 20 hematologic neoplasias (16 LMNH and 4 multiple myelomas). Sex: M/F: 20/20. Mean age: 37 years (30 months = 65 years), S.P.: 0-1. The PHSC harvest was done by leucapheresis through a continued flow separator of the Fenwall CS3000 type. Schemes of mobilization: 12 times in stable phase by stimulant factor of granulocytary colonies (G-CSF) or granulocyte-macrophagic (MG-CSF) 5 µg/kg/day. In 28 times per chemotherapy (TCH) followed by G-CSF or MG-CSF. Most frequent TG schemes: dexametasona aracytine - cisplatinum (DHAP) and iphosphamide-etoposide: 5 times. Most frequent conditioning schemes: endoxan-ICT (total corporal irradiation) 9 times, cyclophosphamide-mitoxantrone-alkeran (CMA) 5, mysulban-alkeran 5, bicnu-etoposide-aracytin-melfalan (BEAM) 3, cychlop-

hosphamide-uromitexan-thiotep (CHUT) 3, bicnu-etoposide-aracytine- cyclophosphamide (BEAC) 2 and endoxan. Etoposide-ICT 2. After transplant only 10 patients were given CSF.

**Results:** 74 procedures of leucapheresis (1 to 4) (median 2), were carried out. On average, harvesting was  $13.17 \times 10^6$  CD 34/kg (1.18-127.5) and  $360.4 \times 10^4$ /kg (18.5-1325.3 of Units Developers of granulocyte-macrophagic (CFU-GM) colonies. Quality of transplant  $180.18 \times 10^4$  CFU-GM/kg7 (7-680). Hospitalization at Sterile Unit with laminar flow 82.5% of patients. Time of hospitalization 16 days (10-24). Toxicity: 1 septic shock and death (2.5%). Transfusion 139 concentrates of red cells (average 3.5) and 87 platelets (average 2). Time of recovery  $10^9$ /L, 11,17 and 25 days, respectively (8-17, 0-50 and 10-160). In those given CSF post-transplant the passage to  $0.5 \times 10^9$ /L neutrophiles was 9 and 10 days respectively (7-12 and 8-13). In this regard, the following was noted: three severe infections (pneumocystosis, pulmonary aspergillosis and Guillain-Barré syndrome). Two hepatic veno-occlusive disease. Grade 3-4 mucositis: 25%, nausea-vomiting grade 3: 17.5% grade 3 diarrhea: 75%.

**Conclusions:** The PHSC autologous transplant is a safe technique enabling the use of high doses of chemiotherapy and total corporal irradiation, ensuring correct hematologic recovery.

### Résumé

**Objectif:** Démontrer par une étude rétrospective la faisabilité, la tolérance de la chimiothérapie à dose ablative, ainsi que la récupération hématologique avec l'autogrefe de cellules souches hématopoiétiques périphériques (CSHP), recueillies par cytophèrese.

**Patients et méthodes:** Quarante patients porteurs de vingt tumeurs solides et vingt hémopathies malignes (16 LMNH et 4 myélomes multiples). Sexe: M/F: 20/20. Age moyen: 37 ans (30 mois à 65 ans). PS: 0-1. Le recueil de CSHP a été fait par cytophèrese à travers un séparateur de flux continu, de type Fenwall CS 3000. Schémas de mobilisation: 12 fois en phase stable par facteurs de croissance granulocytaires (G-CSF) ou granulocyto-macrophagiques (GM-CSF) 5µg/kg/jour; 28 fois par chimiothérapie (CT) suivie de G-CSF ou GM-CSF. Schémas de CT: le plus souvent par Dexamethasone-Aracytine-cisplatine (DHAP) (5 fois), ou par Ifosfamide-Étoposide (5 fois). Schémas de conditionnement les plus fréquents: Endoxan-irradiation corporelle totale (ICT) (9 fois), Endoxan-Mitoxantrone-Alkéran (CMA) (5 fois), Misulban-Alkéran (5 fois), Bicnu-Étoposide-Aracytine-Mélphalan (BEAM) (3 fois), Endoxan-Uromitexan-Thiotépa (CHUT) (3 fois), Bicnu-Étoposide-Aracytine-Cyclop-

hosphamide (BEAC) (2 fois) et Endoxan-Étoposide-ICT (2 fois). Après la greffe, seuls dix patients ont reçu des CSF.

**Résultats:** il y a eu 74 séances de cytophèreses (1 à 4) (mediane: 2). En moyenne, la richesse des cytophèreses a été de  $13,17 \times 10^6$  CD34/kg (1,18–127,5) et de  $360,4 \times 10^4$ /kg colonies granulocyto-macrophagiques (CFU-GM) (18,5–1325,3). La qualité de la greffe a été de  $180,18 \times 10^4$  CFU-GM/kg (7–680). Hospitalisation en unité stérile avec flux laminaire 82,5% des patients. Temps d'hospitalisation de 16 jours (10–24). Toxicité: 1 choc septique et 1 décès. Transfusion de 139 concentrés de globule rouge (moyenne de 3,5) et 87 concentrés plaquettaires (moyenne de 2). Temps de récupération des neutrophiles à  $0,5 \times 10^9$  et  $1 \times 10^9$ , de 12,7 et 15,6 jours respectivement (8–17 et 9–42); des plaquettes à 20, 50, et  $100 \times 10^9/l$ , respectivement de 11, 17, et 25 jours (8–17, 9–50, 10–160). Pour les malades ayant reçu des CSF post-greffe, le passage à  $0,5$  et  $1 \times 10^9/l$  neutrophiles a été de 9 et 10 jours respectivement (7–12 et 8–13). Trois infections graves (pneumocystose, aspergillose pulmonaire et syndrome de Guillain-Barré. Deux maladies veino-occlusives hépatiques. Mucite grade 3–4: 25%, nausées et vomissements G3: 17,5%, diarrhées G3: 7,5%.

**Conclusions:** l'autogreffe avec CSHP est une technique sûre qui permet l'emploi de hautes doses de chimiothérapie et ICT, avec une récupération hématologique correcte. Mortalité: 2,5%.

#### Bibliografía

1. Chao NJ, Blume KG. Bone Marrow Transplantation. Part I: Allogeneic. West J Med 1989; 151: 638–43.
2. Armitage JO. Bone marrow transplantation in the treatment of patients with lymphoma. Blood 1989; 73 (7): 1749–58.
3. Santos GW. Marrow transplantation in acute non lymphocytic leukemia. Blood 1989; 74 (3): 901–8.
4. Gribben JG, Linch DL, Singer CRJ, McMillan AK, Jarrret M, Goldstone AH. Successful treatment of refractory Hodgkin's disease by high-dose combination chemotherapy and autologous bone marrow transplantation. Blood 1989; 73 (1): 340–4.
5. Champlin R, Gale RP. Acute lymphoblastic leukemia: recent advances in etiology and therapy. Blood 1989; 73(8): 2051–66.
6. Abrams RA, Mc Cormack K, Bowles C and Deisseroth AB. Cyclophosphamide treatment expands the circulating hematopoietic stem cell pool in dogs. J Clin Invest 1981; 67: 1392.
7. Gianni AM, Bregni M, Siena S, Magni M, Di-Nicola M, Lombardi F, et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor or granulocyte colony-stimulating factor infusion makes High-dose etoposide a safe out patient regimen that is effective in lymphoma and myeloma patients. J Clin Oncol 1992; 10: 1955–62.

8. Copelan EA, Ceselsky SK, Ezzone Susan A, Lasky LC, Penza SL, Bechtel TP, et al. Mobilization of Peripheral Blood Progenitor cells With High-Dose Etoposide and Granulocyte Colony Stimulating Factor in Patients With Breast Cancer, Non-Hodgkin's Lymphoma, and Hodgkin's Disease. J Clin Oncol 1997; 15 (2): 759–65.
9. Demirer T, Buckner CD, Storer B, Lilleby K, Rowley S, Clift R, et al. Effect of Different Chemotherapy Regimens on Peripheral-Blood Stem-cell Collections in Patients With Breast Cancer Receiving Granulocyte Colony Stimulating Factor. J Clin Oncol 1997; 15 (2): 684–90.
10. Demirer T, Rowley S, Buckner CD, Appelbaum FR, Lilleby K, Storb R, et al. Peripheral Blood Stem cell (PBSC) collections after Taxol, Cyclophosphamide and recombinant human granulocyte-colony stimulating factor (rh-G-CSF). J Clin Oncol 1995; 13: 1714–9.
11. Schwartzberg LS, Birch R, Hazelton B, Tauer KW, Lee P Jr, Altemose R, et al. Peripheral blood stem cell mobilization by chemotherapy With and Without recombinant human granulocyte-colony stimulating factor. J Hematother 1992; 1: 317–27.
12. Bensinger W, Singer J, Appelbaum F, Lilleby K, Longin K, Rowley S, et al. Autologous transplantation With peripheral blood mononuclear cells collected after administration of recombinant granulocyte stimulating factor. Blood 1993; 81: 3158–63.
13. To LB, Shepperd M, Haylock DN, Dyson PG, Charles P, Thorp DL, et al. Single high doses of cyclophosphamide enable the collection of high numbers of hemopoietic stem cells from the peripheral blood. Exp Hematol 1990; 18: 442–7.
14. Brugger W, Bross K, Frisch J, Dern P, Weber B, Mertelmann R, et al. Mobilization of peripheral blood progenitor cells by sequential administration of interleukin 3 and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor following polychemotherapy with etoposide, ifosfamide, and cisplatin. Blood 1992; 79: 1193–200.
15. Passos-Coelho JL, Braine HG, Davis JM, Huelskamp AM, Schepers KG, Ohly K, et al. Predictive factors for peripheral-blood progenitor-cell collections using a single large-volume leukapheresis after cyclophosphamide and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor mobilization. J Clin Oncol 1995; 13: 705–14.
16. Craig JIO, Antony RS, Stewart A, Thomson EB, Gillon J, Parker AC. Peripheral blood stem cell mobilization using high dose cyclophosphamide and G-CSF in pretreated patients With lymphoma. Br J Hematol 1993; 85: 210–2.
17. Chao NJ, Schriber JR, Grimes K, Long GD, Negrin RS, Raimondi CM, 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.
18. Boiron JM, Marit G, Fabéres C, Cony Makhoul P, Foures C, Ferrer AM, et al. Collection of peripheral blood stem cells in multiple myeloma following single high-dose cyclophosphamide with and Without recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (rhGM-CSF). Bone Marrow Transplant 1993; 12: 49–55.

19. **Gianni AM, Bregni M, Siena S, Orazi A, Stern AC, Gandola L, et al.** Recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor reduces hematologic toxicity and widens clinical applicability of high-dose cyclophosphamide treatment in breast cancer and non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1990; 8: 768-78.
20. **Bregni M, Siena S, Di Nicola M, Doderer A, Peccatori F, Ravagnani F, et al.** Comparative effects of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and granulocyte colony-stimulating factor after high-dose cyclophosphamide cancer therapy. *J Clin Oncol* 1996; 14: 628-35.
21. **Rosenfeld CS, Shaddock RK, Zeigler ZR, Andrews F, Nemunaitis J.** Cyclophosphamide-mobilized peripheral blood stem cells in patients with lymphoid malignancies. *Bone Marrow Transplant* 1995; 15: 433-8.
22. **Hoglund M.** Peripheral blood stem cell mobilization: a comparison of glycosylated and non-glycosylated rG-CSF. Birmingham, UK, Satellite Symposium to the Meeting of the British Society for Haematology, April 22, 1996. *Peripheral Blood Stem Cell Transplantation: The Future* 1996, 9-11.
23. **Weaver A, Woll PJ, Lind M, Dexter TM, Testa NG, Crowther D.** The in vivo role of STEMGEN<sup>TM</sup> (r-met Hu SCF)-optimal amplification of progenitor cell harvest. Aix les Bains, France, Satellite Symposium to the 23rd Annual Meeting of the EBMT, March 23, 1997. *The evolving world of cellular support* 1997; 8-10.
24. **Symann M, Richel D, Johnsen H.** Clinical transplantation of autologous peripheral blood CD34+ cells isolated by high-gradient magnetic cell sorting Aix les Bains, France, Satellite Symposium to the 23rd Annual Meeting of the EBMT, March 23, 1997. *The evolving world of cellular support* 1997; 12-5.
25. **Moore M, Pettengell R, Shapiro F, et al.** Stem cell biology and cytokine-determined differentiation. Aix les Bains, France, Satellite Symposium to the 23rd Annual Meeting of the EBMT, March 23, 1997. *The evolving world of cellular support* 1997; 4-7.
26. **Jagannath S, Vesole DH, Glenn L, Crowley J, Barlogie B.** Low-risk intensive therapy for multiple myeloma With combined autologous bone marrow and blood stem cell support. *Blood* 1992; 80: 1660-72.
27. **Demirer T, Buckner CD, Appelbaum FR, Petersen FB, Rowley S, Weaver CH, et al.** Rapid engraftment after autologous transplantation utilizing marrow and recombinant granulocyte colony-stimulating factor-mobilized peripheral blood stem cells in patients With acute myelogenous leukemia. *Bone Marrow Transplant* 1995; 15: 915-22.
28. **Gratwohl A, Hermans J, Baldomero H.** Hematopoietic precursor cell transplants in Europe: Activity in 1994. Report from the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant* 1996; 17: 137-48.
29. **Kessinger A, Armitage JO, Smith DM, Landmark JD, Bierman PJ, Weisenburger DD.** High-dose therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation for patients With lymphoma. *Blood* 1989; 74: 1260-5.
30. **Kessinger A, Armitage JO.** The evolving role of peripheral stem cell transplantation following high-dose therapy for malignancies. *Blood* 1991; 77: 211-3.
31. **Gale RB, Reiffers J, Juttner CA.** What's new in blood progenitor cell autotransplants?. *Bone Marrow Transplant* 1994; 14: 343-6.
32. **Krowka MJ, Rosenow EC, Hoagland HC.** Pulmonary Complications of bone marrow transplantation. *Chest* 1985; 87: 237.
33. **Chan CK, Hyland RH, Hutcheon MA.** Pulmonary complications following bone marrow transplantation. *Clin Chest Med* 1990; 2: 323.
34. **Robbins A, Reed EC, Sisson JH, Spurzem JR, Vaughan WP, Rennard SI.** Pulmonary Complications of Bone Marrow Transplantation. In Armitage JO, Antman KH (eds): *High Dose Cancer Therapy*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1992: 473-86.
35. **Ayash LJ, Hunt M, Antman K, Nadler L, Wheeler C, Takvorian T, et al.** Hepatic veno-occlusive disease in autologous bone marrow transplantation of solid tumors and lymphomas. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1699-706.
36. **Ayash LJ.** Hepatic Complications of Bone Marrow Transplantation. In Armitage JO, Antman KH (eds): *High Dose Cancer Therapy*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1992: 487-504.
37. **Lindower PD et Skorton DJ.** The Cardiovascular System and Anticancer Therapy. In: Armitage JO, Antman KH (eds): *High Dose Cancer Therapy*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1992: 505-17.
38. **Perry MC.** Genitourinary, Gastrointestinal, and other complications. In: Armitage JO, Antman KH (eds): *High Dose Cancer Therapy*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1992; 547-54.
39. **Saral R.** Infectious Diseases. In: Armitage JO, Antman KH (eds): *High Dose Cancer Therapy*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1992: 456-72.
40. **Wingard J.** Changing patterns of fungal infection. Second Meeting of the European Haematology Association (EHA) in Paris, May 28-June 1, 1996. *Fungal Infections in Congress* 1996; 1 (2): 5.
41. **Langenmayer I, Weaver C, Buckner CD, Lilleby K, Appelbaum FR, Longin K, et al.** Engraftment of patients With lymphoid malignancies transplanted With autologous bone marrow, peripheral blood stem cells or both. *Bone Marrow Transplant* 1995; 15: 241-6.
42. **Ager S, Mahendra P, Richards EM, Bass G, Baglin TP, Marcus RE.** High-dose carmustine, etoposide and Melfhalan (BEM) With autologous stem cell transplantation: a dose-toxicity study. *Bone Marrow Transplant* 1996; 17: 335-40.
43. **Beyer J, Schwella N, Zingsem, Strohscheer I, Schwanner I, Oettle H, et al.** Hematopoietic rescue after high-dose chemotherapy using autologous peripheral-blood progenitor cells or bone marrow: a randomized comparison. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1328-35.
44. **Hartmann O, Le Carroller AG, Blaise D, Michom J, Philip I, Norol F, et al.** Peripheral blood stem cell and bone marrow transplantation for solid tumors and lympho-

- mas: hematologic recovery and costs: A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1997; 126 (8): 600-7.
45. **Schmitz N, Bacigalupo A, Labopin M, Majolino I, Laporte JP, Brinch L, et al.** Transplantation of peripheral blood progenitor cells from HLA-identical siblings donors. European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Br J Haematol* 1996; 95: 715-23.
  46. **Schwartzberg L, Birch R, Blanco R, Wittlin F, Muscato J, Tauer K, 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.
  47. **Indovina A, Majolino I, Buscemi F, Scime R, Vasta S, Santoro A, et al.** Engraftment kinetics and long term stability of hematopoiesis following autografting of peripheral blood progenitor cells. *Hematological* 1995; 88(2): 115-22.
  48. **Weisdorf D, Daniels K, Miller W, et al.** Bone Marrow vs. Peripheral blood stem cells for autologous lymphoma transplantation: A prospective randomized trial. *Blood* 1993; 82: 444 (abstr).
  49. **Vose JM, Anderson JR, Kessinger A, Bierman PJ, Coccia P, Reed EC, et al.** High-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem-cell transplantation for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1846-51.
  50. **Vose JM, Bierman PJ, Anderson JR, et al.** High-dose chemotherapy and autologous hematopoietic rescue for intermediate grade non-Hodgkin's lymphoma: Comparison of clinical outcome for patients receiving an autologous bone marrow (ABMT) or peripheral stem cell (PSCT) graft. Bordeaux, France, International Symposium on Peripheral Blood Stem Cell Autografts, 3<sup>o</sup> october 11-3, 1993 (Abstr).
  51. **Majolino I, Pearce R, Taghipour G, Goldstone A.** For the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Peripheral Blood Stem Cell Transplantation versus Autologous Bone Marrow Transplantation in Hodgkin's and non-Hodgkin's Lymphomas: A New Matched-Pair Analysis of the European Group for Blood and Marrow Transplantation Registry Data. *J Clin Oncol* 1997; 15 (2): 509-17.
  52. **Skipper HE, Schabel FM.** Quantitative and cytokinetic studies in experimental tumor systems. In Holland J, Frei E (eds): *Cancer Medicine*. Philadelphia: Lea & Febiger, 1988: 663-84.
  53. **De Vita VT.** Dose response is alive and well. *J Clin Oncol* 1986; 4: 1157-9.
  54. **Hryniuk W, Bush H.** The importance of dose intensity in chemotherapy of metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1984; 2: 1281-8.
  55. **Tannock IF, Boyd NF, De Boer G, Erlichman C, Fine S, Larocque G, et al.** A randomized trial of two doses levels of cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil chemotherapy for patients With metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1988; 6: 1377-87.
  56. **Samson MK, Rivkin SE, Jones SE, Costanzi JJ, Lobuglio AF, Stephens RL, et al.** Dose-response and dose-survival advantage for high versus low-dose cisplatin combined With vinblastine and bleomycin in disseminated testicular cancer. *Cancer* 1984; 53: 1029-35.
  57. **Lepage E, Gisselbrecht C, Haioun C, Sebban C, Tilly H, Bosly A, et al.** Prognostic significance of received relative dose intensity in non-Hodgkin's lymphoma patients: application to LNH-87 protocol. *Ann Oncol* 1993; 4: 651-6.
  58. **Gianni AM, Siena S, Bregni M, Tarella C, Stern AC, Pileri A, et al.** Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor to harvest circulating haemopoietic stem cells for autotransplantation. *Lancet* 1989; 2: 580-5.
  59. **Meisenberg BR, Davis TA, Melaragno AJ, Stead R, Monroy RL, et al.** A comparison of therapeutic schedules for administering granulocyte colony-stimulating factor to non human primates after high-dose chemotherapy. *Blood* 1992; 79: 2267-72.
  60. **Peters WP, Rosner G, Ross M, Vredenburgh J, Meisenberg B, Gilbert C, 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.
  61. **Donato M, Korbling M, Gajewski R, Mehra R, Champlin R, et al.** Peripheral blood stem cell (PBSC) mobilization With chemotherapy and G-CSF versus G-CSF alone, With or Without IL-3. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997; 16: 91 a (Abstr 322).
  62. **Meagher RC, Moss TJ, Cooper B, Kennedy MJ, Pecora AL, Umiel T, et al.** Association of mobilization regimen on tumor contamination of stem cell products (PBSC) taken from patients With stage IV breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997; 16: 118 a (Abstr 415).
  63. **Papadopoulos KP, Ayello J, Heitjan DF, Vahdat LT, Garret TJ, Velez-Barome G, et al.** Factors influencing engraftment, Kinetics in breast cancer (BC) patients (PTS) receiving high dose cyclophosphamide, thiotepa and carboplatin (CTCb) With peripheral blood progenitors (PBP) and G-CSF. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1996; 15: A 985.
  64. **Bodey GP, Buckley M, Sathe JS, Freireich EJ.** Quantitative relationships between circulating leucocytes and infection in patients With acute leukemia. *Ann Intern Med* 1966; 64: 328-40.
  65. **Pizzo PA.** Management of fever in patients With cancer and treatment-induced neutropenia. *N Engl J Med* 1993; 328 (18): 1323-32.
  66. **Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Feld R, Mandell GL, Meyers JD, et al.** Guidelines for the use of antimicrobial agents on neutropenic patients With unexplained fever: A statement by the Infectious Disease Society of America. *J Infect Dis* 1990; 161: 381-96.