

MOVILIZACIÓN DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS DE SANGRE PERIFÉRICA PARA TRASPLANTE AUTOGÉNICO EN PACIENTES CON LINFOMAS E INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA.

Trabajo de Investigación. Doctorado

Programa de Medicina Interna. Universitat Autònoma de Barcelona.

Junio 2011.

Autor: Miguel Sagüés Serrano, licenciado en Medicina.

Directores: Josep Maria Ribera Santasusana, Profesor Titular de Medicina – Hematología de la Universitat Autònoma de Barcelona.

Evarist Feliu Frasnado, Catedrático de Medicina – Hematología de la Universitat Autònoma de Barcelona.

Correspondencia: M Sagüés. Servicio de Hematología. Hospital Germans Trias i Pujol – ICO Badalona. C/ Canyet s/n 08916 Badalona.

saguloquillo@gmail.com

Agradecimientos: al Dr. Juan Manuel Sancho y Mireia Morgades del Servicio de Hematología Clínica, ICO-Badalona Hospital Universitaria Germans Trias i Pujol. A los Dres. David Serrano y Pascual Balsalobre del Servicio de Hematología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón y al grupo corporativo GESIDA, por su colaboración en la realización de este trabajo.

ÍNDICE

Certificados de los directores	pág. 03
Resumen	pág. 05
Resum	pág. 06
Introducción	pág. 07
Pacientes y método	pág. 12
Resultados	pág. 14
Discusión	pág. 16
Conclusiones	pág. 19
Tablas y figuras	pág. 20
Referencias	pág. 23

CERTIFICADOS DE LOS DIRECTORES

Josep Maria Ribera Santasusana, Professor Titular del Departament de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona,

FA CONSTAR,

que el treball titulat “Movilización de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica para trasplante autogénico en pacientes con linfoma e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana” ha estat realitzat sota la meva direcció, en col·laboració amb el Professor Dr. Evarist Feliu Frasnado i el Dr. Juan Manuel Sancho Cía, per el llicenciat Miguel Sagüés Serrano, trobant-se en condicions de poder ser presentat com a treball d’investigació de 12 crèdits, dins el programa de doctorat en Medicina Interna (curs 2010-2011), a la convocatòria de juny.

Badalona, 30 de noviembre de 2010.

CERTIFICADOS DE LOS DIRECTORES

Evarist Feliu Frasnado, Catedràtic del Departament de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona,

FA CONSTAR,

que el treball titulat “Movilización de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica para trasplante autogénico en pacientes con linfoma e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana” ha estat realitzat sota la meva direcció, en col·laboració amb el Professor Dr. Josep Maria Ribera Santasusana i el Dr. Juan Manuel Sancho Cía, per el llicenciat Miguel Sagüés Serrano, trobant-se en condicions de poder ser presentat com a treball d’investigació de 12 crèdits, dins el programa de doctorat en Medicina Interna (curs 2010-2011), a la convocatòria de juny.

Badalona, 30 de noviembre de 2010.

RESUMEN

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es un factor limitante para la movilización de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica (PHSP). En este estudio se compararon los resultados de dos estrategias de movilización de PHSP en 42 pacientes con linfoma e infección por el VIH remitidos para trasplante autogénico y los factores asociados con una movilización adecuada. La tasa de movilización satisfactoria (recolección $>1,6 \times 10^6$ células CD34/Kg) con G-CSF (16/22 [72%]) fue similar a la obtenida con quimioterapia asociada a G-CSF (12/20 [60%]) ($p=0,382$). El estado de la enfermedad pretrasplante fue el único factor que influyó en la movilización (20/22 pacientes [91%] en remisión completa movilizaron adecuadamente frente a 5/12 [58%] en remisión parcial, $p=0,038$).

Palabras clave: Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, movilización de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica, linfoma, G-CSF, quimioterapia.

RESUM

La infecció pel virus de la immunodeficiència humana (VIH) és un factor limitant per a la mobilització de progenitors hemopoètics de sang perifèrica (PHSP). En aquest estudi es van comparar els resultats de dues estratègies de mobilització de PHSP en 42 pacients amb limfoma i infecció pel VIH remesos per trasplantament autogènic i els factors associats amb una mobilització adequada. La taxa de mobilització satisfactòria (collita $> 1,6 \times 10^6$ cèl·lules CD34/Kg) amb G-CSF (16/22 [72%]) va ser similar a l'obtinguda amb quimioteràpia associada a G-CSF (12/20 [60%]) ($p = 0,382$). L'estat de la malaltia pretrasplantament va ser l'únic factor que va influir en la mobilització (20/22 pacients [91%] en remissió completa mobilitzar adequadament davant 5 / 12 [58%] en remissió parcial, $p = 0,038$).

Paraules clau: Infecció pel virus de la immunodeficiència humana, mobilització de progenitors hemopoètics de sang perifèrica, limfoma, G-CSF, quimioteràpia.

INTRODUCCIÓN

1. LINFOMAS EN PACIENTES INFECTADOS POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se asocia a un aumento de la incidencia de linfomas no hodgkinianos (LNH) y de linfoma de Hodgkin (LH) ^[1]. Comparado con la población general, la infección por el VIH aumenta el riesgo de desarrollar un LNH entre 60 a 165 veces ^[2] y de sufrir un LH entre 15 y 20 veces. A su vez el LNH constituye una neoplasia definitoria de sida.

Los LNH se diagnostican habitualmente en pacientes con una infección por el VIH en fase avanzada, con un recuento de linfocitos CD4 generalmente inferior a 100-200 linfocitos CD4/ μ l^[3]. Aproximadamente el 70-90% de los linfomas diagnosticados en pacientes con infección por el VIH son de alto grado de malignidad, siendo los más frecuentes el linfoma B difuso de células grandes (LBDCG), especialmente en su variedad inmunoblástica y el linfoma de Burkitt (LB)^[3]. Los linfomas asociados a la infección por el VIH presentan con mayor frecuencia factores pronósticos adversos, como estadio avanzado, afección extraganglionar, presencia de síntomas “B” y un Índice Pronóstico Internacional (IPI) de riesgo intermedio o alto^[4]. Por otro lado, la administración de tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) ha disminuido el riesgo de padecer un linfoma ^[5], siendo la disminución del riesgo mayor con el uso de inhibidores de la proteasa y de inhibidores de la retrotranscriptasa no análogos de nucleósidos que con los análogos de nucleósidos^[3].

El LH es la neoplasia no definitiva de sida más frecuente en los pacientes con infección por el VIH. A semejanza de los LNH, los LH en estos pacientes tienen un comportamiento más agresivo que en la población general, así como una mayor frecuencia de variedades histológicas de mal pronóstico, como la celularidad mixta y la depleción linfocítica, un estadio más avanzado (con afección de la médula ósea en un 40-50% de los casos) y una mayor frecuencia de afección extraganglionar^[6].

Anteriormente a la introducción del TARGA en 1996, el pronóstico de los pacientes con linfoma e infección por el VIH era peor que el de los pacientes con linfoma sin infección por el VIH. Ello era debido, por un lado, a la mayor agresividad y mayor frecuencia de factores de mal pronóstico, y por otro, a una mayor toxicidad derivada de la administración de quimioterapia. La necesidad de reducir las dosis de citostáticos para evitar toxicidad repercutía en una disminución del número y la calidad de las respuestas^[7].

La aparición del TARGA ha supuesto la inhibición más eficaz de la replicación del VIH, una mejora del estado inmunitario de los pacientes, con la consecuente disminución de infecciones oportunistas y neoplasias asociadas a sida, y ha permitido un aumento en la supervivencia global (SG) de los pacientes infectados por el VIH^[8]. Además, la mejora del estado inmunológico conlleva no sólo una disminución de la incidencia de LNH en pacientes con infección por VIH, sino en los que padecen un linfoma ha permitido el uso de regímenes de quimioterapia más intensivos, con un aumento en la tasa de remisiones completas (RC) y mejora de la SG^[9-12]. De este modo, la aproximación terapéutica en pacientes infectados por el VIH que padecen linfoma y tienen un buen estado inmunológico no se diferencia en la actualidad de la de los pacientes no infectados. En este sentido, algunos estudios recientes han demostrado que

la utilización de regímenes de quimioterapia intensivos, seguidos de trasplante autogénico de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica (TASPE), constituye una estrategia terapéutica segura y eficaz en pacientes con linfoma e infección por el VIH en pacientes en respuesta parcial (RP), en recaída quimiosensible, o incluso como tratamiento de consolidación en pacientes en primera respuesta completa (RC1) con factores de mal pronóstico ^[13,14].

2. MOVILIZACIÓN DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS DE SANGRE PERIFÉRICA

En el ámbito del trasplante, los progenitores hematopoyéticos de sangre periférica (PHSP) han reemplazado a los progenitores de médula ósea (MO) ^[15]. Sin embargo en condiciones normales, el número de PHSP (definidos como células que expresan el antígeno CD34) es muy pequeño (aproximadamente el 0,05% de los leucocitos), por lo que es necesaria una “movilización” de los mismos desde el compartimento medular hasta la sangre periférica. Para lograr dicho proceso es necesaria la administración de citocinas o factores de crecimiento hematopoyético, tales como el factor estimulante de colonias granulocíticas (G-CSF), o el factor estimulante de colonias granulocíticas y monocíticas (GM-CSF), solos, o tras la administración de citostáticos, en este último caso aprovechando la recuperación hemoperiférica que se produce tras la fase de mielodepresión. El mecanismo de acción de las citocinas como agentes movilizadores no se conoce totalmente, pero se cree que inducen la secreción de proteasas extracelulares de los neutrófilos, como la metaloproteasa de la matriz 9 (MMP9), que inducirían la degradación de las uniones entre los progenitores hematopoyéticos y la estroma medular.

El uso de citocinas solas (G-CSF, GM-CSF y otras) se ha convertido en la pauta de movilización más empleada, debido a la ausencia de mielodepresión, una toxicidad tolerable y la posibilidad de predecir el día de la aféresis ^[16]. El G-CSF a dosis de 5-10 $\mu\text{g}/\text{kg}/12\text{h}$ administrado por vía subcutánea es el fármaco más utilizado por la comodidad de administración (generalmente por el propio paciente), la eficacia en la movilización y perfil favorable de efectos adversos en comparación con otras citocinas. El pico máximo de concentración de G-CSF en suero se detecta entre las 2 y 8 horas tras su administración subcutánea, con un descenso de los progenitores hematopoyéticos circulantes en la primera hora, y un aumento a las 4 horas. El recuento máximo de progenitores hematopoyéticos circulantes en sangre periférica se alcanza, por lo general, en el quinto día de administración de G-CSF. La utilización de agentes quimioterápicos, seguidos de G-CSF, tiene la teórica ventaja adicional de su efecto citorreductor y, además, aumenta el número de células CD34+ recolectadas cuando se compara con la administración de G-CSF solo. Ello ha repercutido en un injerto hematopoyético más rápido y en una menor necesidad de tratamiento de soporte durante el trasplante (número de transfusiones, uso de antibióticos y días de hospitalización)^[17] que, sin embargo, no se traduce en una mejora de la supervivencia ^[15]. Entre las desventajas de la movilización con quimioterapia seguida de G-CSF destaca la falta de previsibilidad del día de la aféresis (por la variabilidad en la recuperación hematopoyética), así como una mayor toxicidad tanto hematológica como no hematológica derivada de la mielodepresión.

La cantidad óptima de células CD34+ a recolectar no está bien definida, si bien, el injerto hematopoyético ^[18] es más rápido cuanto mayor sea el número de células CD34+ infundidas. Tradicionalmente se han considerado 2×10^6 células CD34/kg de peso como

la cifra mínima estimada para realizar un TASPE con unas garantías razonables de prendimiento del injerto hematopoyético. Sin embargo, se ha descrito que una cifra de $0,75-1 \times 10^6$ células CD34/kg. de peso puede ser suficiente para una recuperación hemoperiférica estable^[17] y de hecho, es una práctica clínica habitual la realización de un TASPE con cifras inferiores a 2×10^6 células CD34+/Kg. de peso en los pacientes malos movilizados.

Entre los factores que afectan a la movilización de PHSP, el tratamiento mielodepresor previo aparece como uno de los principales, de modo que el riesgo de movilización subóptima es mayor cuanto mayor es el número de líneas de tratamiento recibidas, o en los pacientes que reciben agentes alquilantes o análogos de las purinas^[15,18]. Otros estudios han demostrado que situaciones que comprometen la reserva medular como la edad avanzada, la infiltración de la médula ósea por la enfermedad de base, la hipocelularidad en médula ósea y la infección por el VIH, pueden afectar a la movilización satisfactoria de PHSP^[15,18].

El presente estudio tiene como objetivo el comparar los resultados de dos estrategias de movilización de PHSP en pacientes con linfoma e infección por el VIH remitidos para la realización de un TASPE en un grupo de hospitales españoles, así como investigar los factores que influyen en la movilización en este grupo de pacientes.

PACIENTES Y MÉTODO

Estudio retrospectivo de 42 pacientes con linfoma e infección por el VIH remitidos para la realización de un TASPE en siete hospitales españoles (Hospital Germans Trias i Pujol [Badalona], Hospital General Gregorio Marañón [Madrid], Hospital Marqués de Valdecilla [Santander], Hospital Juan Canalejo [A Coruña], Hospital Joan XXIII [Tarragona], Hospital Universitario Virgen del Rocío [Sevilla] y Hospital General Universitario de Alicante [Alicante]) entre enero de 2000 y mayo de 2010.

En cada paciente se recogieron las principales variables demográficas, así como los siguientes datos clínicos y biológicos: tipo de linfoma y estadio, afectación de territorios extraganglionares, estado general según la escala del *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), índice pronóstico internacional (IPI), valor de la lactato deshidrogenasa (LDH) sérica, carga viral (CV) del VIH, cifra de linfocitos CD4, tratamientos recibidos y situación de la enfermedad previa al TASPE, así como la estrategia de movilización y, en el grupo movilizado con quimioterapia asociada a citocinas, la toxicidad asociada.

Se consideraron dos grupos de pacientes según la estrategia inicial de movilización de PHSP recibida: grupo 1, constituido por los pacientes movilizados con G-CSF solo; y grupo 2, que incluyó a los pacientes movilizados con quimioterapia seguida de G-CSF (QT+G-CSF). De cada grupo se recogió el resultado de la movilización (para el presente estudio se definió fracaso de movilización como la obtención de un número de células CD34+ inferior a $1,6 \times 10^6$ /Kg de peso con la pauta inicial de movilización), la cifra de células CD34+ recogidas, la recuperación hemoperiférica tras las administración de los PHSP (definida como el tiempo en alcanzar una cifra de neutrófilos superior a $0,5 \times 10^9$ /l y una cifra de plaquetas superior a 20×10^9 /l mantenidas

sin soporte transfusional) y las toxicidades producidas por la estrategia de movilización de QT+G-CSF.

Análisis estadístico:

Se realizó una estadística descriptiva de las variables epidemiológicas y clínico-biológicas. Las variables cualitativas se recogieron mediante mediana y extremos y las variables cuantitativas mediante frecuencia y porcentaje o media y DE. El análisis de los resultados de movilización con ambas pautas (G-CSF sola y QT+G-CSF) se realizó mediante el test de la Ji al cuadrado con corrección mediante el estadístico de Fisher en los casos requeridos. Para la comparación del número de células CD34+ obtenidas con ambas pautas de movilización, así como para el análisis univariable de los factores con potencial influencia en la movilización se utilizó el test no paramétrico de Mann-Whitney. El análisis estadístico se llevó a cabo con el paquete SPSS (Statistical Package for Social Sciences) versión 15 para Windows ®.

RESULTADOS

La mediana de edad de los 42 pacientes fue de 43 años (extremos 28-65) y 39 (93%) eran varones. De los 42 pacientes 13 (31%) presentaban un LH y 29 (69%) presentaban un LNH (linfoma B difuso de célula grande [LBDCG] en 13 casos [45%], linfoma plasmablastico [LPB] en 5 [17%], linfoma de Burkitt (LB) en 4 [14%], linfoma con características intermedias entre LBDCG y LB en 4 [14%], linfoma anaplásico en 2 [7%] y linfoma T periférico en 1 [2%]). Las características clínico-biológicas de los pacientes incluidos en el estudio se muestran en la tabla 1. Como puede observarse, la mayoría de los pacientes (76%) presentaban un estadio avanzando de la enfermedad (III-IV), habían recibido más de una línea de quimioterapia (79%), y más de la mitad (57%) se encontraba en remisión completa (RC) previa al TASPE.

Las estrategias iniciales de movilización utilizadas consistieron en G-CSF solo (5-10 $\mu\text{g}/\text{kg}/12\text{h}$) por vía subcutánea durante 5 días en 22 pacientes (52%) y de quimioterapia seguida de G-CSF administrada por vía subcutánea en 20 (48%). Las pautas de quimioterapia utilizadas en la movilización inicial fueron ciclofosfamida 1,5 g/m^2 (día +1) + G-CSF (5-10 $\mu\text{g}/\text{kg}/12\text{h}$ por vía subcutánea a partir del segundo día) en 10 pacientes (24%), ESHAP (etopósido 60 mg/m^2 días 1-4, metilprednisolona 500 mg días 1-5, arabinósido de citarabina 2 g/m^2 días 1-4, cisplatino 25 mg/m^2 días 1-5) + G-CSF (5 $\mu\text{g}/\text{kg}/12-24\text{h}$ por vía subcutánea a partir del sexto día) en 7 (7%) e ICE (ifosfamida 5 g/m^2 día 4, carboplatino a dosis individualizada calculada mediante la fórmula $\text{dosis}=5 \times [25-\text{Clcr}]$, con un máximo de 800 mg el día 4 y etopósido 100 mg/m^2 días 3-5) + G-CSF (5 $\mu\text{g}/\text{kg}/12-24\text{h}$ por vía subcutánea a partir del sexto día) en 3 (17%). No hubo diferencias en las variables epidemiológicas y clínico-biológicas entre ambos grupos (tabla 2). Un total de 28 de los 42 pacientes (67%) movilizaron adecuadamente,

con una media (DE) de PHSP recolectados de $4,98 (4,97) \times 10^6$ células CD34+/Kg. de peso, sin diferencias significativas en la tasa de movilización satisfactoria entre los pacientes movilizados con G-CSF (16 de 22 [73%]) y los movilizados con QT+G-CSF (12 de 20 [60%]) ($p=0,382$). Aunque el número medio (DE) de células CD34+ recolectadas fue mayor en el grupo movilizado con quimioterapia seguido de G-CSF ($8,3 [7,5] \times 10^6$ CD34+/Kg) que en el grupo movilizado con G-CSF ($3,9 [1,4] \times 10^6$ CD34+/Kg), la diferencia no fue significativa ($p=0,457$). Así mismo, no se observaron diferencias en el tiempo del injerto de neutrófilos y plaquetas tras el TASPE entre ambos grupos movilizados (tabla 2).

Se analizó la toxicidad asociada a la movilización en los pacientes que recibieron la pauta de quimioterapia seguida de G-CSF. Se observó anemia grado III-IV en 3 casos (14%), neutropenia grado III-IV en 6 (27%) y trombocitopenia grado III-IV en 2 (9, %). En cuanto a la toxicidad no hematológica, 3 pacientes (14%) presentaron neutropenia febril.

En el análisis univariable, el estado de la enfermedad previo a la movilización fue el único factor con influencia en los resultados de la misma de PHSP, de modo que aquellos pacientes que se encontraban en RC tuvieron una mayor tasa de movilización favorable que los que se encontraban en RP (21 de 26 casos [91%] en RC frente a 7 de 11 [58%] en RP) ($p=0,033$) (tabla 3), con una odds ratio (IC 95%) de $7,5(1,18-47,68)$ en el análisis de regresión logística.

DISCUSIÓN

En el presente estudio se ha objetivado que los resultados de la primera movilización de PHSP con G-CSF en pacientes con linfoma e infección por el VIH fueron similares a los obtenidos con quimioterapia seguida de G-CSF. El estado del linfoma en el momento de la movilización fue el único factor que influyó en el éxito de la misma.

Tradicionalmente se ha considerado a la infección por el VIH como un factor de riesgo que puede comprometer la movilización de PHSP. Sin embargo tras la introducción del TARGA, se demostró que es posible recolectar un número suficiente de PHSP para la realización de un TASPE^[19]. Posiblemente una de las razones que explican este hecho es que el TARGA, además de inhibir la replicación del VIH, normaliza la hematopoyesis alterada que tienen los pacientes infectados por el VIH. Así, Baillou et al^[20] analizaron la recolección de progenitores hematopoyéticos para su uso en terapia génica y no observaron diferencias en la cifra de células CD34+ recolectadas entre los pacientes no infectados por el VIH, los que presentaban una infección asintomática por el VIH sin necesidad de tratamiento y los infectados que recibían TARGA.

En este estudio se ha observado una frecuencia similar de empleo de G-CSF o de quimioterapia asociada a G-CSF como estrategia inicial de movilización de PHSP en pacientes con linfoma e infección por VIH remitidos para la realización de un TASPE. Esto se debe a la falta de estudios que definan cual es la pauta óptima para la primera movilización de estos pacientes. Los regímenes de quimioterapia que se emplearon para movilizar (ESHAP e ICE) en 10 pacientes, corresponden a los utilizados habitualmente en pacientes con linfomas refractarios o en recaída ^[21-24], donde el objetivo primario es citorreducir y a la vez recolectar los PHSP aprovechando la recuperación hemoperiférica que sigue a la fase de aplasia. A su vez, a otros 10

pacientes se les administró ciclofosfamida + G-CSF, siendo ésta una de las pautas utilizadas para movilizar PHSP en pacientes con fracasos previos o factores de riesgo para la movilización ^[15,25].

En el presente estudio se observaron diferencias en el número de células CD34+ recogidas entre ambos grupos, que fue mayor, aunque de forma no significativa, en el grupo movilizado con QT+G-CSF, de forma similar a los descrito en la bibliografía ^[26-28]. A diferencia de lo referido en algunos estudios ^[26-28], no se observó en el presente estudio diferencia en el tiempo del injerto tanto para neutrófilos como para plaquetas, a pesar de la recolección e infusión de un mayor número células CD34+ en el grupo movilizado con QT+G-CSF.

El único factor con influencia negativa en el resultado de la movilización en el presente estudio fue la actividad del linfoma en el momento de la misma, hecho ya descrito por Wutcher et al. ^[26]. Por el contrario, no se observó influencia del número de tratamientos previos administrados, a diferencia de lo observado en el citado estudio ^[26]. Otros factores tradicionalmente considerados de riesgo para la movilización como la edad o el estadio avanzado de la enfermedad con afección de la médula ósea ^[15, 26], tampoco tuvieron influencia en el resultado de la movilización en el presente estudio. El grado de inmunodepresión del paciente previo a la movilización tampoco influyó en el resultado de la misma, lo que puede ser debido a que los pacientes se encontraban recibiendo TARGA y como se ha citado antes, el TARGA corrige el estado inmunitario y disminuye la CV en los pacientes infectados por el VIH, lo que podría anular el efecto del VIH sobre los progenitores hemoatopoyéticos de la médula ósea ^[20].

La principal limitación del presente estudio es el escaso número de pacientes de modo que es posible que la inclusión de un mayor número de pacientes pudiera haber puesto

de manifiesto alguno de los factores adicionales con influencia en el riesgo de fracaso de movilización detectados en otros estudios.

Por otra parte, la selección de la estrategia de movilización se efectuó a criterio de los investigadores, lo que puede introducir un sesgo en los resultados de la comparación.

Por último, en este trabajo únicamente se ha tenido en cuenta la primera pauta de movilización utilizada, por lo que algunos pacientes recibieron de hecho otras pautas de segunda línea que aumentaron la celularidad total recogida y permitieron la realización del TASPE.

En definitiva, los resultados de este estudio indican que en paicnetes con linfomas asociados a la infección por el VIH la estrategia de movilización con G-CSF es tan eficaz como la que emplea quimioterapia asociada a G-CSF y que es más probable que se obtenga una movilización satisfactoria en pacientes en RC del linfoma.

CONCLUSIONES

1.- En los pacientes afectos de linfoma e infección por el VIH, la movilización de PHSP con G-CSF solo, ha demostrado ser tan eficaz como la movilización realizada con quimioterapia asociada a G-CSF, por lo que dada su menor frecuencia de efectos secundarios en comparación con la pauta de QT+G-CSF, debería considerarse la pauta de elección en la movilización de PHSP en pacientes con linfoma e infección por el VIH. La movilización con quimioterapia asociada a G-CSF debería reservarse para aquellos pacientes en que el objetivo primario sea la citorreducción, y secundariamente se aproveche la recuperación hemoperiférica tras la fase de mielodepresión, para la recolección de PHSP, o en aquellos pacientes que hayan presentado un fracaso previo de movilización con G-CSF.

2.- En el presente estudio, el principal factor de riesgo para el fracaso de la movilización, fue el estado del linfoma en el momento de la misma, con mejores resultados en los pacientes movilizados en remisión completa.

TABLAS Y FIGURAS

Tabla1. Características epidemiológicas y clínico-biológicas de los 42 pacientes con linfoma e infección por el VIH

Variables	n	porcentaje
Sexo		
Varón	39	93
Mujer	3	7
Tipo de linfoma		
Linfoma no hogkiniano	29	69
Linfoma de Hogkin	13	31
Estadio		
I-II	9	21
III-IV	32	76
Territorio extraganglionares afectados		
0 regiones	12	29
1 región	16	38
>2 regiones	10	24
IPI*		
0-1	9	21
2-3	15	36
ECOG		
0-1	27	64
2-3	11	26
LDH (UI/L)		
<460	22	52
≥460	14	33
Líneas de quimioterapia previas a la movilización		
1	8	19
2	26	62
3	7	17
Situación previa a la movilización		
RC-1	13	31
RC>1	11	26
RP	12	28
Carga viral (copias/mL)		
<50	22	52
>50	12	30
Linfocitos CD4/μL		
<250	17	51
≥250	16	49

VIH: virus de las inmunodeficiencia humana. IPI: índice pronóstico internacional. ECOG: escala de estado general según el Eastern

Cooperative Oncology Group. LDH: lactato deshidrogenasa.. RC1: primera respuesta completa. RC>1 respuestas completas ulteriores. RP: respuesta parcial. * Aplicable solo a pacientes con LBDCG

Tabla 2. Comparación de las características clínicas y biológicas, el resultado de la movilización y el prendimiento de neutrófilos y plaquetas entre los pacientes movilizados con G-CSF y con quimioterapia seguida de G-CSF

Variables	G-CSF n = 22	QT+G-CSF n = 20	p
Edad (media[DE]) años	42(10)	44(7)	0,350
Sexo(V/M)	20/2	19/1	0,537
Tipo de linfoma			
Linfoma no hodgkiniano	14	15	0,462
Linfoma de Hogkin	8	5	
Estadio			
I-II	4	5	0,400
III-IV	18	14	
Territorios extraganglionares afectados			
0	5	7	0,361
1	10	6	
≥2	2	1	
IPI*			
0-1	5	4	0,776
2-3	7	9	
ECOG			
0-1	13	14	0,153
2-3	8	3	
LDH (UI/L)			
<460	12	10	0,790
>460	7	7	
Líneas de quimioterapia previas a la movilización			
1	3	5	0,319
≥2	18	15	
Situación previa a la movilización			
RC	13	10	0,918
RP	7	5	
Carga viral (copias/mL)			
<50	10	12	0,832
≥50	5	7	
Linfocitos CD4/μL			
<200	4	11	0,067
≥200	10	7	
Movilización adecuada			
Sí	16	12	0,382
No	6	8	
Días hasta el prendimiento de Neutrófilos (mediana [extremos])	13(10-33)	12(9-21)	0,293
Días hasta prendimiento de plaquetas (mediana [extremos])	24(11-455)	15(10-35)	0,211

Valores expresados como frecuencias excepto donde se indica. G-CSF: factor estimulante de colonias granulocíticas. QT:

quimioterapia IPI: índice pronóstico internacional. ECOG: escala de estado general según el Eastern Cooperative Oncology Group.

LDH: lactato deshidrogenasa.. RC1: primera respuesta completa. RC>1 respuestas completas ulteriores. RP: respuesta parcial.*

Aplicable solo a pacientes con LBDC.

Tabla 3.- Factores asociados al éxito de la movilización de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica en pacientes con linfoma e infección por el VIH.

Variables	Movilización satisfactoria	Movilización Insatisfactoria	p
Edad (media[DE])	43(8)	44(9)	0,773
Sexo(V/M)	26/2	13/1	0,715
Tipo de linfoma			
LH	9	4	0,533
LNH	19	10	
Estadio			
I-II	7	2	0,715
III-IV	21	11	
LDH (UI/L)^[1]			
<460	17	5	0,494
≥460	10	4	
ECOG^[2]			
0-1	22	5	0,098
2-3	6	5	
Linfocitos CD4/μL^{3]}			
<250	11	6	0,597
≥250	12	3	
Carga viral (copias/mL)^[4]			
<50	14	8	0,583
≥50	8	4	
Lineas de quimioterapia previas a la movilización			
1 línea	5	3	0,499
≥2 líneas	23	10	
Estado de la enfermedad previa a la movilización			
RC	21	2	0,003
RP	7	5	

RC: respuesta completa. RP: respuesta parcial. RC1 primera respuesta completa. RC>1 respuestas completas posteriores. LH: linfoma de Hodgkin. LNH: linfoma no hodgkiniano. LDH: lactato deshidrogenasa. ECOG: escala de estado general según el Eastern Cooperative Oncology Group.^[1] Datos evaluables en 36 pacientes. ^[2] Datos evaluables en 38 pacientes. ^[3] Datos evaluables en 32 pacientes. ^[4] Datos evaluables en 34 pacientes.

REFERENCIAS

1. Frisch M, Biggar RJ, Engels EA, et al. Association of cancer with AIDS-related immunosuppression in adults. *JAMA* 2001;285:1736-1745.
2. Cote TR, Biggar RJ, Rosenberg, PS, et al. Non-Hodgkin's lymphoma among people with AIDS: incidence, presentation and public health burden. AIDS/Cancer Study Group. *Int J Cancer* 1997;73:645-50.
3. Navarro JT, Ribera JM, Oriol A, et al. International prognostic index is the best prognostic factor for survival in patients with AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma treated with CHOP: a multivariate study of 46 patients. *Haematologica* 1998;83:508-513.
4. Levine AM, Seneviratne L, Espina BM, et al. Evolving characteristics of AIDS-related lymphoma. *Blood* 2000;96:4084-90.
5. Stebbing J, Gazzard B, Mandalia S, et al. Antiretroviral treatment regimens and immune parameters in the prevention of systemic AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2004;22:2177-83.
6. Spina M, Gabarre J, Rossi G, et al. Stanford V regimen and concomitant HAART in 59 patients with Hodgkin disease and HIV infection. *Blood* 2002;100:1984-1988.
7. Kaplan LD, Straus DJ, Testa MA, et al. Low dose compared with standard-dose m-BACOD chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma associated with human immunodeficiency virus infection: National Institute of Allergy and Infection Diseases AIDS Clinical Trials Group. *N Engl Med* 1997;336:1641-1648.

8. Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl Med* 1998;338:853-860.
9. Kik O, Pedersen C, Cozzi-Lepri A, et al. Non-Hodgkin's lymphoma in HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy. *Blood* 2001;98:3406-3412.
10. Navarro JT, Ribera JM, Oriol A, et al. Influence of highly active antiretroviral therapy on response to treatment and survival in patients with acquired immunodeficiency syndrome-related non-Hodgkin's lymphoma treated with cyclophosphamide, hydroxydoxorubicine, vincristine and prednisone. *Br J Haematol* 2001;112:909-915.
11. Ratner L, Lee J, Tang S, et al. Chemotherapy for human immunodeficiency virus-associated non-Hodgkin's lymphoma in combination with highly active antiretroviral therapy. *J Clin Oncol* 2001;19:2171-2178.
12. Hoffmann C, Wokf E, Fätkenheuer G, et al. Response to highly active antiretroviral therapy strongly predicts outcome in patients with AIDS-related lymphoma. *AIDS* 2003;17:1521-1529
13. Balsalobre P, Díez-Martín JL, Re A, et al. Autologous stem-cell transplantation in patients with HIV-related lymphoma. *J Clin Oncol* 2009;27:2192-2198.
14. Díez-Martín, JL, Balsalobre P, Re A, et al. Comparable survival between HIV+ and HIV non-Hogdkin and Hodgkin's lymphoma patients undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Blood* 2009;113:6011-6014.

15. Sancho JM, Ribera JM. Movilización de células progenitoras hematopoyéticas de sangre periférica. En: E Carreras, M Rovira y C Martínez. Manual de trasplante hematopoyético 4ª Edición. Barcelona Avtaeri, 2010; 253-260.
16. Ng-Cashin J, She T. Mobilization of autologous peripheral blood hematopoietic cells for support high-dose cancer therapy. En: Blume Kg, Forman SJ, Appelbaum FR, Eds. Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation. Third Edition. Blackwell Publishing, Ltd. Malden, Ma, USA, 2004; 576-587.
17. Pérez-Simón JA, Martín A, Caballero D, et al. Clinical significance of CD34+ cell dose in long term engraftment following autologous peripheral blood stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant 1999;24:1279-1283.
18. Ameen RM, Alshemmari SH, Algallaf D. Factors associated with successful mobilization of progenitor hematopoietic stem cells among patients with lymphoid malignancies. Clin Lymphoma Myeloma 2008;8:106-110.
19. Krishnan A. Stem cell transplantation in HIV-infected patients. Curr Opinion HIV AIDS 2009;4:11-5.
20. Baillou C, Simon A, Leclercq V, et al. Highly active antirretroviral therapy corrects hematopoiesis in HIV-1 infected patients: interest for peripheral blood stem cell-based gene therapy. AIDS 2003;17:563-574.
21. Akhtar S, Tbakhi A, Humaidan H, et al. ESHAP + fixed dose G-CSF as autologous peripheral blood stem cell mobilization regimen in patients with relapse or refractory diffuse large cell and Hodgkin's lymphoma: a single institution result of 127 patients. Bone Marrow Transplant 2006;37:277-282.
22. Kewalramani T, Zelenetz AD, Nimer SD, et al. Rituximab and ICE as second-line therapy before autologous stem cell transplantation for relapsed or primary refractory diffuse large B-cell lymphoma. Blood 2004; 103:3684-3688.

23. Zelenetz AD, Hamlin P, Kewalramani T, et al. Ifosfamide, carboplatin, etoposide (ICE)-based second-line chemotherapy for the management of relapsed and refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2003; 14(supplement 1):i5-i10.
24. Harting R, Venogopal P, Gregory SA, et al. Efficacy and safety of rituximab combined with ESHAP chemotherapy for the treatment of relapse/refractory aggressive B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma* 2007; 7:406-412.
25. Omer N, Stanton L, Gerson BW, et al. Randomized cross-over trial of progenitor-cell mobilization: High-dose cyclophosphamide plus granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) versus granulocyte-macrophage colony stimulating factor plus G-CSF. *J Clin Oncol* 2000;18:1824-30.
26. Wuchter P, Ran D, Bruckner T, et al. Poor mobilization of hematopoietic stem cells. Definitions, incidence, risk factors and impact on outcome of autologous transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; 4: 490-9.
27. Moog R. Management strategies for poor peripheral blood stem cell mobilization. *Transfus Apher Sci* 2008; 38:229-236.
28. Pusic I, Jiang SY, Landua S, et al. Impact of mobilization and remobilization strategies on achieving sufficient stem cell yields for autologous transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008; 14:1045-1056.