

112183
2ef



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

**INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA
DEPARTAMENTO DE HEMATOLOGIA**

**ALTAS DOSIS DE QUIMIOTERAPIA (ADQ) CON
RESCATE DE CELULAS PROGENITORAS DE SANGRE
PERIFERICAS (CPSP), EN PACIENTES CON LINFOMA
NO HODGKIN (LNH) Y ENFERMEDAD DE
HODGKIN (EH)**

**TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TITULO DE:
LA SUBESPECIALIDAD EN:
H E M A T O L O G I A :
P R E S E N T A :
DRA. GENOVEVA OCHOA ORTIZ**

**ASESORES: DR. JUAN R. LABARDINI MENDEZ
DR. PEDRO SOBREVILLA CALVO**

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

MEXICO, D. F.

257622- 1997 8



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DEDICATORIA:

A TODOS MIS MAESTROS:

En especial al Dr. Juan Labardini Méndez
por confiar en mí, orientar, auxiliar y
compartir sus conocimientos

AGRADECIMIENTOS:

A mi Esposo Marco A. Rojas
Por brindarme en todos los momentos su
apoyo tan importante para cumplir mis metas

A MIS PADRES Y HERMANOS: Por apoyarme y alentarme.

¡ GRACIAS !

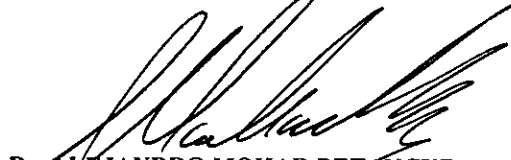
ALTAS DOSIS DE QUIMIOTERAPIA (ADQ)
CON RESCATE DE CELULAS PROGENITORAS
DE SANGRE PERIFERICAS (CPSP),
EN PACIENTES CON LINFOMA NO HODGKIN (LNH)
Y ENFERMEDAD DE HODGKIN (EH)



DRA. GENOVEVA OCHOA ORTIZ

DEPARTAMENTO DE HEMATOLOGIA

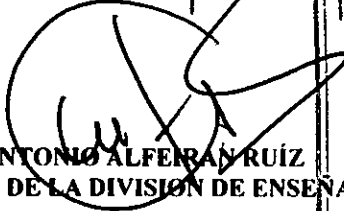
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA



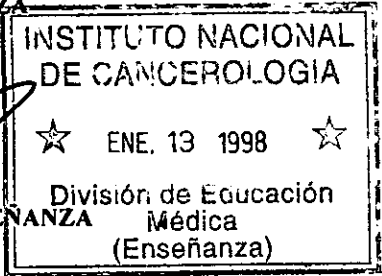
Dr. ALEJANDRO MOHAR BETANCUR
SUBDIRECTOR DE INVESTIGACION



Dr. PEDRO DE J. SOBREVILLA CALVO
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA



Dr. ANTONIO ALFERÁN RUIZ
JEFE DE LA DIVISION DE ENSEÑANZA



Dr. JUAN W. ZINSE SIERRA
JEFE DE LA DIVISION DE MEDICINA INTERNA



Dr. JUAN LABARDINI MENDEZ
JEFE DEPARTAMENTO DE HEMATOLOGIA
ASESOR DE TESIS

INDICE

INTRODUCCION.....	1-2
ANTECEDENTES.....	3-4
JUSTIFICACION.....	5
OBJETIVOS.....	6
MATERIAL Y METODOS.....	7-11
RESULTADOS.....	12-15
DISCUSION.....	16-17
CONCLUSIONES.....	18
REFERENCIAS.....	19-21
ANEXO GRAFICO.	

INTRODUCCION

El linfoma no Hodgkin (LNH) y la Enfermedad de Hodgkin (EH) son neoplasias linfoproliferativas potencialmente curables con los actuales esquemas de tratamiento para inducción de la remisión (IR), gracias a la introducción de esquemas de combinación. En la EH se alcanzan remisiones completas (RC) de 80-90% y en el LNH 60-70% de los pacientes llegan a curarse (1,2). Desafortunadamente, en los últimos 20 años, a pesar del progreso que se ha logrado en el tratamiento, existe un alto porcentaje que presenta resistencia al tratamiento inicial y recaída después de RC. La cifra aproximada de estas dos complicaciones expresadas en porcentaje son para EH 30% y para el LNH 40%, por lo tanto dos terceras partes de todos los pacientes con estos diagnósticos van a ser candidatos a tratamientos de salvamento (3,4). La quimioterapia (QT) de combinación convencional para el salvamento o rescate de estos pacientes ha tenido resultados desilusionantes ya que las probabilidades de beneficio son mucho menores que el tratamiento inicial (5,6).

Una gran variedad de regímenes de QT de salvamento se ha empleado en LNH para aquellos pacientes que presentan falla al tratamiento inicial y/o recaída, los siguientes son algunos ejemplos de los múltiples que existen, DHAP (Dexametasona, altas dosis de Ara-c y platino), MINE (MESNA, ifosfamida, novantrone y etopósido), ESHAP (Etopósido, metilprednisolona, altas dosis de Ara-c, y platino). Todos han sido evaluados en una serie de estudios ya sea como esquemas únicos o en combinación, como la triple terapia alternativa (TTA) pero su tasa de respuesta global es de 50% y sólo el 30% corresponde a RC. La supervivencia libre de enfermedad, cuando se evalúan los pacientes en un período de seguimiento de 2 años es del 10% (7-9). En los pacientes con EH los resultados de tratamiento en resistencia primaria y/o segundas

recaídas no son diferentes con los actuales esquemas alternativos. En raras ocasiones nos enfrentamos a recaídas locales que logran curación con radioterapia a campo extendido.

Existen factores pronósticos que marcan la probabilidad de respuesta a la quimioterapia de rescate como son: los pacientes que previamente recibieron tratamiento con radioterapia por enfermedad localizada contra los que recibieron QT sistémica por enfermedad diseminada, las recaídas tardías (>12 meses) contra las recaídas tempranas (<12 meses) (10-12).

Por esta razón es muy importante que los pacientes sean manejados con el mejor esquema de tratamiento durante la terapia inicial ya que el mejor tratamiento de salvamento es evitarlo. Se han empleado altas dosis de quimioterapia con rescate hematopoyético como una alternativa de salvamento en este subgrupo de pacientes y las respuestas globales son superiores a 75% y las RC son de 50% y se sostienen a largo plazo.

ANTECEDENTES

Desde hace varios años diferentes centros iniciaron ensayos clínicos de altas dosis de quimioterapia (ADQ) en pacientes con diagnóstico de LNH y EH en recaída y/o resistencia al tratamiento de rescate o de inducción. El pionero fue el Dr Donald Thomas que hace más 20 años publicó los primeros resultados clínicos de pacientes con diagnóstico de leucemia aguda refractaria a tratamiento donde utilizó rescate hematopoyético con trasplante de médula ósea, lo que le valió el premio Nobel de medicina . Esto abrió las puertas para el uso de quimioterapia a dosis altas para varias neoplasias; por ejemplo, en linfoma fue Dr. Appelbaum quien inició esta modalidad de tratamiento, en leucemia granulocítica crónica el Dr. Champlin, para mieloma múltiple Bart Barlogi, en cáncer de mama Dr. William Peter etc. (13,14).

Actualmente se han modificado los tipos de rescates hematopoyéticos --para la toxicidad hematológica condicionada por la quimioterapia-- que van desde el de médula ósea inicialmente empleado por el Dr. D. Thomas hasta el de células progenitoras de sangre periférica, células progenitoras de cordón umbilical; esta variedad depende de la fuente de obtención de injerto.

De acuerdo con el origen del donador se clasifican en: singénico (gemelo idéntico), alogénico (donador HLA compatible), autólogo (el paciente es su propio donador). A su vez se subdividen en cuanto al alogénico se refiere en relacionado y no relacionado, ya sea si el donador es familiar, amigo o proviene de un banco de médula ósea. La teoría del trasplante implica 3 aspectos básicos:

- a) Suficiente dosis de quimioterapia y/o radioterapia con el fin de erradicar la neoplasia. Las dosis altas de QT y/o RT son limitadas por la toxicidad que condicionan a médula ósea normal.

- b) Si la médula ósea o células progenitoras de sangre periférica están disponibles, son capaces de restaurar la hematopoyesis y así se evita la muerte iatrógena que finalmente se traduce en:
- c) La curación del paciente. (15,16).

Los trabajos iniciales para las patologías antes expuestas fueron a partir de 1987, con trasplante de médula ósea en su gran mayoría. El trasplante de células progenitoras de sangre periférica (TCPSP) se dejaba para los pacientes con alteración en la médula ósea, ya fuera por infiltración o radioterapia previa.

Para 1991 los resultados con esta última modalidad mostraron ser superiores al trasplante de médula ósea (17). Para el estudio que nos ocupa nos referiremos al trasplante autólogo de células progenitoras de sangre periférica que consta de 4 pasos básicos:

- 1.- cosecha de las células de sangre periférica del paciente.
- 2.- conservación de las células cosechadas (con o sin criopreservación).
- 3.- condicionamiento del paciente con QT y/o RT a dosis altas.
- 4.- El trasplante mismo o reinfusión de las células conservadas

Las principales complicaciones del trasplante están relacionadas con el período de aplasia medular que se traduce como pancitopenia y condiciona hemorragia, infecciones. Antes de los 90's se requerían 4 semanas para la recuperación hematopoyética con mortalidad relacionada al procedimiento de hasta 20%. Apartir del uso de factores estimulantes de colonias de granulocitos (FEC-G) y/o granulocitos-macrófagos (FEC-GM) se disminuyó el tiempo de recuperación hematológica a la mitad, así con una recuperación más rápida, su riesgo de muerte también se redujo a 5%. (18-20).

Actualmente las ADQ con rescate hematopoyético se consideran una alternativa de tratamiento muy satisfactorio en pacientes con neoplasias quimiosensibles.

JUSTIFICACION

Los pacientes con diagnóstico de EH y LNH tienen un 30%- 40% respectivamente de probabilidad de recaer después de remisión completa con quimioterapia convencional así como 20% a 30% de presentar resistencia primaria a la terapia inicial. Con los actuales esquemas de quimioterapia de salvamento o de rescate la probabilidad de curar a un paciente es de 10%. Los pacientes deben recibir quimioterapia que sobrepase la dosis a la que el paciente es resistente y/o recayó y estas dosis son letales para la médula ósea normal, el rescate hematopoyético con células progenitoras de sangre periférica y apoyo con factores estimulantes de granulocitos/macrófagos han mostrado ser un procedimiento seguro con mortalidad <5% y respuestas globales de >75% con RC de 50% y en su gran mayoría sostenidas a largo plazo. Se considera una excelente alternativa de tratamiento en estos pacientes.

OBJETIVOS

1.- Valorar la seguridad del procedimiento de altas dosis de quimioterapia con esquema de tratamiento a base de ifosfamida, carboplatino y etopósido (ICE), rescate hematopoyético con células progenitoras de sangre periférica y apoyo con factores estimulantes de colonia de granulocitos (FEC-G).

- a) Protocolo de movilización y cosecha
- b) Condicionamiento (tratamiento)
- c) Toxicidades hematológica y no hematológica del tratamiento
- d) Tiempo de recuperación hematológica

2.- Evaluar la respuesta al tratamiento.

PACIENTES Y METODOS

El protocolo fue aprobado por el programa de Trasplante de Médula ósea del Instituto Nacional de Cancerología, Distrito Federal, México. Todos los pacientes dieron su consentimiento por escrito para ingresar al protocolo. Se realizó en el período comprendido de marzo 1993 a abril de 1996. Las neoplasias documentadas por estudio histológico incluídas fueron Linfoma no Hodgkin (LNH) difuso agresivo y Enfermedad de Hodgkin (EH), mayores de 15 años y menores de 70 años. Las indicaciones para las ADQ en el grupo de pacientes con diagnóstico de LNH fue: enfermedad refractaria a tratamiento de inducción y primera o segunda recaídas y en remisión completa como consolidación. Para el grupo de pacientes con el diagnóstico de EH la indicación de ADQ fue: enfermedad refractaria a la quimioterapia de inducción y en segunda recaída. Antes del entrar al estudio los pacientes fueron evaluados para definir la extensión de la enfermedad y su reserva fisiológica.

La evaluación de extensión de la enfermedad incluyó tomografía computada de tórax, abdomen y pelvis, gamagrama corporal, aspirado y biopsia de médula ósea, citología hemática, química sanguínea completa, deshidrogenasa láctica y beta 2 microglobulina.

Fue requisito tener adecuada función cardíaca (fracción de eyección > 50%), pulmonar (volumen espiratorio forzado en 1 segundo >60%), renal (depuración de creatinina >60ml/min), hepática (elevación de transaminasas y bilirrubina menor de 2.5 veces del normal), nivel de actividad de acuerdo a la escala de medición del Karnosky >60%. Otras evaluaciones requeridas fueron las del odontólogo y el psicólogo.

MOVILIZACION, RECOLECCION, PROCESADO E INFUSION DE CELULAS PROGENITORAS DE SANGRE PERIFERICA.

Todos los pacientes fueron movilizados antes de la recolección con filgrastim 600/mcg/día por 5 días subcutáneos (-10 a -6). La recolección celular fue realizada con separador celular marca Fenwall modelo CS 3000, en programa de flujo continuo de 7 a 10 litros por 3 días consecutivos (-7 a -5). Las bolsas de aféresis cosechadas fueron almacenadas en el banco de sangre a una temperatura de 4° centígrados por 7 días mientras el paciente recibía la quimioterapia a altas dosis. Aproximadamente 4×10^8 células mononucleares/kg. de peso del paciente fueron cosechadas y 3×10^8 células mononucleares /kg. de peso, se reinfundieron al día 0 después de un descanso de 36 a 48 horas posquimioterapia.

QUIMIOTERAPIA Y MEDIDAS DE APOYO

Los pacientes fueron hospitalizados en cuartos con flujo laminar en aislamiento estricto, previa colocación de catéter central e inicio de hidratación a dosis de 120ml/kg y alcalinización sérica con bicarbonato de sodio. La quimioterapia se administró de la siguiente manera: un ciclo de ICE (fig. 1) durante un periodo de 4 días (-5 a -2). Etopósido 700mg/m² intravenoso (IV) en 2 horas/día, por 3 días, (dosis total 2.1 g/m²) (-5,-4,-3); carboplatino 500mg/m² IV en 2 horas/día por 3 días (dosis total 1.5g/m²) (-5,-4,-3); ifosfamida 2g/m² IV en 2 horas seguido de 2.5g/m² en infusión continua de 18 horas dosis que se repite en 4 ocasiones (dosis total 12g/m²) (-5,-4,-3,-2). (Tabla 1). Se administró mesna al 100% de la dosis de ifosfamida como profilaxis para cistitis hemorrágica. Después de un periodo de descanso de 24 a 36 horas (-1), las CPSP previamente cosechadas, se le reinfundieron al paciente. (día 0). El antiemético utilizado fue un antagonista de la 5 hidroxitriptamina (5HT₃)(ondansetron) a la dosis de 24 mg al día.

La profilaxis antimicrobiana se realizó con norfloxacin 800mg/día. La profilaxis antimicótica fue con itraconazol 200mg/día iniciado al momento en que la cuenta absoluta de neutrófilos disminuyera a $< 500 \times 10^9$.

Los cuidados bucales se hicieron con colutorios de nistatina 100,000U/ml cada 4 horas. Al momento de presentar fiebre y neutropenia, se inició tratamiento empírico con antibióticos de amplio espectro a base de cefalosporina de 3ª generación (ceftazidima) y aminoglucósido (amikacina). Si el paciente persistía febril por 3 días a pesar de la cobertura antes descrita y sin aislamiento microbiológico, se le inició cobertura para gérmenes gram-positivos con vancomicina y si continuaba con fiebre por espacio de 7 días, se agregó de manera profiláctica anfotericina B. Los antibióticos se modificaron de acuerdo con el criterio del médico y los

aslamientos microbiológicos. Se monitorizaron de manera estrecha los electrolitos séricos y fueron sustituidos en el momento que fueron requeridos. Se apoyó con transfusión de paquetes globulares hasta nivel de hemoglobina mínimo de 10g/dl y fésis y/o concentrados plaquetarios para una cuenta de plaquetas > 20 mil, sin evidencia de sangrado.

Todos los productos sanguíneos fueron radiados para prevenir la aloinmunización. Todos los pacientes recibieron filgrastim 300mcg/día, subcutáneo al día +1 ó +7 del trasplante a discreción del médico tratante y hasta que el injerto fuera evidente (mas de 1.5×10^9 neutrófilos absolutos) por 3 días consecutivos (Tabla 2)

VARIABLES A ESTUDIAR

LA TOXICIDAD

La toxicidad se evaluó de acuerdo con los criterios de la organización Mundial de la Salud (OMS).

CRITERIOS DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO

Todos los pacientes se evaluaron para respuesta al tratamiento 4 semanas después del injerto. Se definió respuesta completa (RC) a la desaparición de toda evidencia de enfermedad tanto clínica como paraclínica con una duración mínima de 1 mes. Respuesta parcial (RP) fue la reducción de >50% del volumen tumoral sin evidencia de progresión en alguna lesión, No Respuesta (NR) la reducción de < 50% en el volumen tumoral sin evidencia de progresión en alguna lesión; se consideró enfermedad progresiva (EP) al aumento de 25% del volumen tumoral y/o a la aparición de nuevas lesiones.

Otras evaluaciones incluyeron supervivencia global y al trasplante .

RECUPERACION HEMATOLOGICA

Esta se definió al momento en alcanzar una cuenta absoluta de neutrófilos $> 0.5 \times 10^9$ por 3 días consecutivos e independencia plaquetaria al momento de alcanzar una cuenta de plaquetas > 20 mil sin transfusión, por 3 días consecutivos.

RESULTADOS

Veinticinco pacientes se incluyeron y todos fueron evaluables. Las características se presentan en la tabla 3. 18/25 (72%) fueron del sexo masculino, 7/25 (28%) del sexo femenino. La mediana de edad fue 35 años (rango 17 a 69). 15/25 (60%) correspondió al diagnóstico de LNH y 10/25 (40%) a EH. La indicación de las altas dosis fue diferente de acuerdo con el diagnóstico, en el grupo de LNH fue: 10/15 (67%) primera recaída, 2/15 (13%) respuesta parcial a la quimioterapia inicial, 2/15 (13%) remisión completa y 1/15 (7%) segunda recaída. Para el grupo con diagnóstico de EH la indicación de ADQ fue: 6/10 (60%) segunda recaída, 2/10 (20%) respuesta parcial a la quimioterapia inicial, 2/10 (20%) primera recaída. El 73% de los pacientes con LNH recibió quimioterapia de rescate inmediatamente antes de las ADQ y el 80% de los pacientes con EH. El estado de la enfermedad antes de las ADQ fue para LNH: RC 33%, RP 13%, NR 27% y EP 27%; para EH: RC 40%, RP 10%, NR 10%, EP 40%.

Durante el tratamiento para la movilización de las CPSP el FEC-G fue bien tolerado; la única manifestación por parte de los pacientes fue dolor óseo.

No hubo necesidad de suspenderlo en ningún paciente. La mediana de CPSP cosechadas fue 4.7 x10⁸ células mononucleares /kg. de peso (rango 2.6 a 9.9). La mediana de células reinfundidas fue 3.7 x10⁸ células mononucleares /kg. de peso (rango 1.5 a 9.2). La viabilidad celular al momento de la reinfusión fue de una mediana de 69% (rango 44 a 92%). No se presentaron fallas de injerto.

TOXICIDADES DEL REGIMEN

HEMATOLOGICA.- La mielosupresión fue la más importante de las toxicidades presentada después del régimen de ICE, la cual fue grado 4 en prácticamente todos los pacientes con una mediana de duración de 14 días (rango 10-20 días). La trombocitopenia se presentó igual que la neutropenia en el 100% de los pacientes con una mediana de duración de aproximadamente 14 días (rango 9-34 días). La mediana de requerimientos de transfusión para paquete globular fue 1 (rango 0-6) por paciente y para transfusión de plaquetas de 3 (rango 0-8).

INFECCIOSA.- 24/25 (96%) presentaron neutropenia febril grado 3 y en 1/25 (4%) la toxicidad fue grado 4 y condicionó choque séptico que llevó a la muerte del paciente. Se aisló estafilococo áureos. En el 56% se logró el aislamiento microbiológico. Todos los pacientes recibieron cefalosporina de 3ª generación(cefazidima) y aminoglucósidos (amikacina) como antibióticos de amplio espectro en la modalidad de tratamiento empírico en fiebre y neutropenia.

En 8/25 (32%) pacientes se utilizó vancomicina si se aislaba germen gram-positivo o si el paciente continuaba febril pese a la amplia cobertura para gram-negativos. Se administró anfotericina B de manera empírica en 4/25 (16%)pacientes y no tuvimos aislamientos para hongos

GASTROINTESTINAL.- La toxicidad se manifestó por estomatitis grado 2 y 3 y se presentó en 19/25 (76%) pacientes. Fue resuelta con medidas locales.

ALOPECIA.- Todos los pacientes la presentaron.

RENAL.- Se presentó tan sólo en 1 paciente (4%) y su manifestación fue por elevación de creatinina a niveles mayores de 2; se normalizó sin complicaciones.

HEPATICA.- Se presentó igual que la renal en 1 paciente (4%) y su manifestación fue por elevación de las transaminasas y no tuvo relevancia clínica ya que regresó a niveles normales después de la recuperación hematológica.

MUERTES RELACIONAS CON EL PROCEDIMIENTO.- En 1/25 (4%) paciente que correspondió al que presentó la toxicidad infecciosa grado 4 Ésta le condicionó la muerte y fue a consecuencia de choque séptico por estafilococos

Las toxicidades hematológica y no hematológica se presentan en la tabla 5. Al momento del seguimiento nadie ha presentado toxicidad tardía.

RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON ICE

De los 25 pacientes tratados, el 100% presentó respuesta; 21/24 (84%) alcanzaron respuesta completa (RC) y 4/25 (16%) respuesta parcial. Al momento del análisis con una mediana de seguimiento de 18 meses (rango 1 a 36 meses), 68% (17/25) están vivos y 56% (14/25) vivos sin enfermedad. El 12% (3/25) ha recaído y permanece vivo con enfermedad estable, 24% (6/25) han muerto por enfermedad, 4% (1/25) ha muerto por evento no relacionado, 4% (1/25) ha muerto por toxicidad. Cuando los analizamos de acuerdo al diagnóstico para el grupo de LNH: 60%(9/15) están vivos, 53% (8/15) permanecen vivos sin enfermedad, 7% (1/15) están vivos con enfermedad estable, 26%(4/15) han muertos por enfermedad, 7% (1/15) ha muertos por eventos no relacionado y 7% (1/15) murió por toxicidad como ya se describo previamente. Para EH: 80%(8/10) están vivos, 60%(6/10) permanecen vivos libre de enfermedad, 20% (2/10) están vivos con enfermedad estable y 20%(2/10) han muerto por enfermedad, (estos resultados se muestran en la tabla 6)

DISCUSION

El protocolo de movilización y el número de células mononucleares cosechadas así como la conservación y la viabilidad fueron superiores a lo mínimo necesario para asegurar un adecuado injerto hematopoyético, esto se tradujo en una exitosa recuperación hematológica en prácticamente todos los pacientes ya que no hubo fallas de injerto. La toxicidad más importante fue la hematológica como es esperado ya que las células hematopoyéticas se encuentran en recambio activo y se convierten en el primer blanco para la quimioterapia; se presentó en el 100% de los pacientes, su principal manifestación fue la pancitopenia. La segunda toxicidad que está relacionada con la primera fue la infecciosa grado 3 para el 96% de los casos y grado 4 en un paciente y fue la causa de su muerte. Esto depende básicamente del grado de neutropenia; se puede ver en la toxicidad hematológica que el 100% presentó neutropenia severa, el 100% recibió cobertura con antimicrobianos de amplio espectro para gram-negativos.

Hasta el momento estos gérmenes son los principales implicados en neutropenia febril y sólo en una tercera parte se administró cobertura para gram-positivos con vancomicina, la incidencia de estos gérmenes como causantes de fiebre en pacientes neutropénicos corresponde al 30%, esto correlaciona con los resultados en nuestro estudio. Una sexta parte recibió de manera profiláctica anfotericina B; no documentó funguemia. Con lo anterior estos resultados son similares a los estudios en los que se reporta, que el uso profiláctico de anfotericina B al día 7, en el paciente neutropénico, febril, se encuentra una disminución de la morbi-mortalidad relacionado con las infecciones micóticas. La tercera toxicidad fue la gastrointestinal manifestada como estomatitis que fue también esperada por ser la mucosa un tejido con mitosis activa complicación resuelta

con medidas locales. Los requerimientos de transfusiones fueron mínimos y al alcance de cualquier banco de sangre.

La recuperación hematológica fue en un período de 2 semanas, similar a los estudios de grandes centros de trasplante como el grupo de Seattle y Arkansas.

No se encontró diferencia en cuanto al tiempo de recuperación para los pacientes en quienes el apoyo con FEC-G se inició al día +7 del trasplante.

Las respuestas fueron del 100% y el 84% de respuestas completas. Esto es alentador si se recuerda que con el tratamiento de salvamento convencional sólo rescata el 30% y a largo plazo tan solo el 10% continúa en remisión. En nuestro estudio, en una mediana de seguimiento de 18 meses el 60% se encuentra vivo.

CONCLUSIONES

El procedimiento parece ser seguro con rangos de toxicidad en márgenes predecibles y en su mayor parte manejables.

Las respuestas obtenidas son superiores a los esquemas de salvamento convencionales

Estos resultados deberá compararse con estudios controlados .

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

REFERENCIAS

- 1.- Armitage JO. Treatment of non Hodgkin lymphoma N Eng J Med 328: 1023-1039,1993.
- 2.- Foon KA Fisher IR. Lymphoma 111: 1076-1096,1995; Clinical Hematology William's Fifth edition
- 3.- Horning SJ. Hodgkin's disease 110:1057,1075,1995; Clinical Hematology William's Fifth edition
- 4.- De Vita VT, Hubbard SM Hodgkin's disease N Eng J Med 328: 560-565,1993.
- 5.- Oza AM. Ganesan TS, Leathy m et al: Patterns of survival in patients with Hodgkin's disease, Ann Oncol 4: 385-392, 1992.
- 6.- Cabanillas F: Experience with salvage regimens at MD Anderson Hospital Ann Oncol 2: 31-31, 1991 (suppl 1).
- 7.- Cabanillas F: Ifosfamide combination in lymphoma; Semin Oncol 17:58, 1990.
- 8.- Cabanillas F: Experience with salvage regimen at MD Anderson hospital ANN Oncol 2:31, 1991.
- 9.- Velazquez WS, Cabanillas F, Salvador P et al: Effective salvage therapy for lymphoma with cisplatin in combination with high dose ara-c and dexametasona (DHAP). Blood 71: 117, 1988.
- 10.- Fox K, Lippman SM. Cassady JR et al Radiation therapy salvage of Hodgkin's disease following chemotherapy failure. J Clin Oncol 5:38-45, 1987.
- 11.- Diehl LP, Perry DJ Terebelo H, et al: Radiation as salvage therapy for patients with Hodgkin's disease relapsing after MOPP. Cancer Treat REP 67:827-829,1983.
- 12.- Longo DL, Duffey PL, Young RC et al: Conventional dose salvage combination chemotherapy in patients relapsing with Hodgkin's disease after combination chemotherapy: the low probability for cure. J Clin Oncol 10:210, 1992.
- 13.- Thomas DE,Storb R, Clift RA et al Bone marrow transplantation. N Engl J Med 292:832-834,1975.
- 14.- Thomas DE, Storb R, Clift RA et al. Bone marrow transplantation. N Engl J Med 292: 895-902,1975.

- 15.- Appelbaum FR: Marrow transplantation in the treatment of patients with lymphoma. *Curr Opin Oncol* 1: 47-54, 1989.
- 16.- Barlogi B, Gahrton G: Bone marrow transplantation in multiple myeloma. *Bone Marrow transplant* 7: 71-79, 1991.
- 17.- Peter R *Blood Cells Stem transplants* Cambridge First edition 1994.
- 18.- Philip T, Armitage JO, Spitzer G et al High dose therapy and autologous bone marrow transplantation after failure of conventional chemotherapy in adults with intermediate grade or high grade non Hodgkin lymphoma. *N Engl J Med* 316: 1493-1498, 1987.
- 19.- Appelbaum FR, Sullivan KM, Bucker CD et al. Treatment of malignant lymphoma in 100 patients with chemotherapy total body irradiation and bone marrow transplantation. *J Clin Oncol* 5: 1340-1347, 1987.
- 20.- Jones RJ, Piantadosi S, Mann RB et al High dose cytotoxic therapy on bone marrow transplantation for relapsed Hodgkin disease. *J Clin Oncol* 8: 527-537, 1990.
- 21.- Mc Credie, Hersh EM, Friereich EJ: Cell capable of colony formation in the peripheral blood of man. *Science* 71: 293, 1971.
- 22.- Goldman JM: Autografiing cryopreserved buffy coat cells for chronic granulocytic leukemia in transformation. *Ex Hematol* 7: 389, 1979 (suppl 5).
- 23.- Storb R, Epstein RB, Thomas DE: Marrow repopulations ability of peripheral blood cells compared to thoracic dict cells. *Blood* 32: 662-667, 1968.
- 24.- Korbling M, Dorken B, Ho AD, Pezzutto A, Hunstein W. Reconstitution of human hematopoietic funtion with autologous cryopreserved circulation stem cell. *Exp Hematol* 14: 192. 1986.
- 25.- Anne Kessinger, James O Armitage, James D Landmark, Douglas M Smith, Dennis D Weisenburg: Autologou peripheral hematopoietic stem cell transplantation restores hematopoietic function following marrow ablative therapy. *Blood* 71: 723, 1988.
- 26.- To LB, Shepperb KM, Haylock DM, Dyson PG, Charles P, Thorp DL, Dale Bm, Dart GW, Roberts MM, Sage RE, Jutner CA. Single high doses of cyclophosfamide enable the collection of high number of hematopoietic stem cells from the peripheral blood. *Exp Hematol* 18: 1442, 1990.
- 27.-Gianni AM Bregni M, Stern AC, Siena S, Tarrella C, Pileri A, Bonadona G: Granulocyte macrophage colony stimulation factor to harvest circulation heamopoietic stem cell for autotransplantation. *Lancet* 2, 580, 1989.

- 28.- Piguet D, Chapus B: Recombinant human granulocyte macrophage colony-stimulating factor in acquired or chemotherapy induced neutropenic. *Acta Oncologica* 33 (6), 639, 1994.
- 29.- Kissinger A, Armitage JO, Smith DM et al. High dose cyclophosphamide, carmustine and etoposide followed by autologous peripheral stem cells transplantation for patients with relapsed Hodgkin's disease. *Blood* 77: 2322-2325, 1991.
- 30.- Marco Bregni,, Salvatore Siena. Hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of lymphoma. *Curr Opin Oncol* 3: 838-842, 1991.
- 31.- Wilson WH, Jain V, Brynant G, Cowan KH, Carter CH, Cattler-Fox M, Goldspiel B, Steinberg SM, Longo DL, Wittes RE. Phase II and II study of high dose ifosfamide, carboplatin and etoposide with autologous bone marrow rescue in lymphomas and solid tumors. *J. Clin Oncol* 10: 1712,-1722, 1992.
- 32.- Gisselbrecht C, Bosly A, Reyes F, Philip T, HaiounC, Tilly H, Coiffier B. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in intermediate and high grade non Hogkin lymphoma: a review. *Ann Oncol* 4 s7-s13, 1993 (suppl 1).
- 33.- Scheinkein DP, Dixon P, Desforges JF, Berkman E, Erban JK, Ascensao JL, Miller KB. Phase I/II study of cyclophosphamide, carboplatin and etoposide and autologous hematopoietic stem cell transplantation with posttransplant interferon alfa-2b for patients with lymphoma and Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 12: 2423-2431,1994.

ADQ Y RESCATE CPSP EN LNH Y EH

EDAD Y SEXO

25 PACIENTES

EDAD	MEDIANA	RANGO
AÑOS	35	17-69

SEXO	No.	(%)
MASCULINO	18	72
FEMENINO	7	28

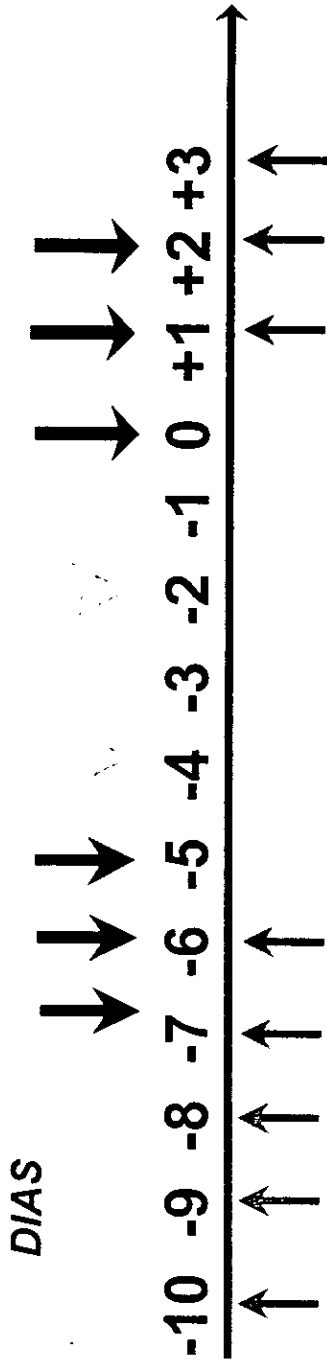
TABLA 3

CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES

<i>VARIABLE</i>	<i>NUMERO</i>	<i>(%)</i>
PACIENTES	25	100
Sexo:		
Hombres	18	72
Mujeres	7	28
Mediana de edad 35 años rango (17-69)		
Diagnóstico:		
Linfoma difusos agresivos	15	60
Enfermedad de Hodgkin	10	40
Indicación de altas dosis		
<i>Linfoma</i>		
Primera recaída	10	60
Respuesta parcial	2	13
Remisión completa	2	13
Segunda recaída	1	7
<i>Enfermedad de Hodgkin</i>		
Segunda recaída	10	60
Primera recaída	2	20
Respuesta parcial	2	20

ADQ Y RESCATE CPSP EN LNH Y EH

PROTOCOLO DE CONDICIONAMIENTO



FEC-G ↑

FERESIS ↓

QUIMIOTERAPIA ↑

IMPLANTE ↓

ADQ Y RESCATE CPSP EN LNH Y EH

PROTOCOLO DE CONDICIONAMIENTO

◆ EL REGIMEN DE QT CONSISTIO EN:

- I** FOSFAMIDA 10 A 12 g/m²
- C** ARBOPLATINO 1.5g/m² (-4-3-2)
- E** TOPOSIDO 2.1 g/m².

TABLA 1.

HORARIO DE ADMINISTRACION DEL ICE

ETOPOSIDO (-5,-4,-3)
IV EN 2 HORAS

CARBOPLATINO (-5,-4,-3)
IV EN 2 HORAS

IFOSFAMIDE (-5)
IV EN 2 HORAS

IFOSFAMIDA* (-4.-3,-2)
INFUSION CONTINUA
DE 18 HORAS POR 4 VECES

* MESNA 100% DE LA DOSIS DE IFOSFAMIDA

ADQ Y RESCATE CPSP EN LNH Y EH

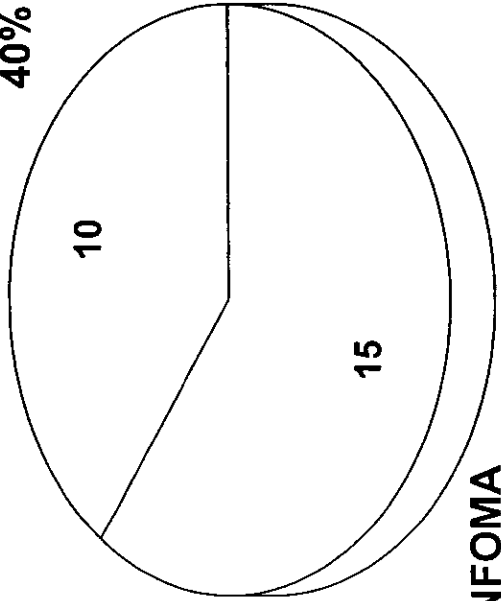
HOSPITALIZACION

HOSPITALIZACION	MEDIANA	RANGO
DIAS	20	16 - 43

ADQ Y RESCATE CPSP EN LNH Y EH

DIAGNOSTICO

HODGKIN
40%



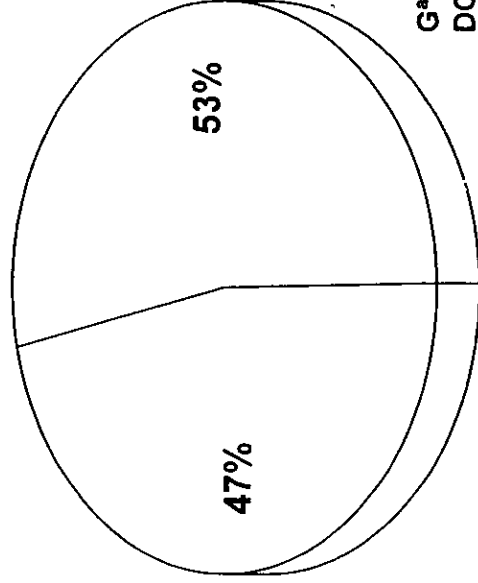
LINFOMA
60%

25 PACIENTES

ADQ Y RESCATE CPSP EN LNH Y EH

SUBTIPO HISTOLOGICO LINFOMA NO HODGKIN

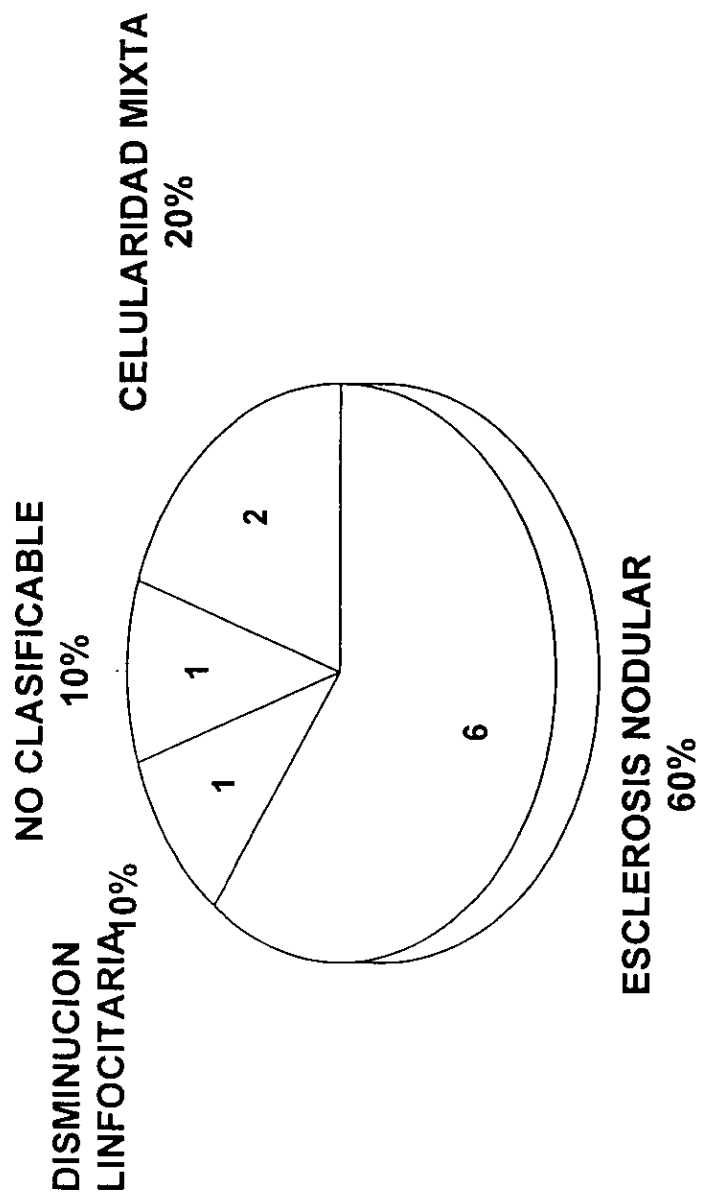
G^a INTERMEDIO
D. CEL. GDES.
D. MIXTO
D. CEL. PEQ.
(7)



G^a ALTO
DCG INMUNO BLASTICO
LINFOBLASTICO
ANGIOCENTRICO
NO CLASIFICABLE
(8)

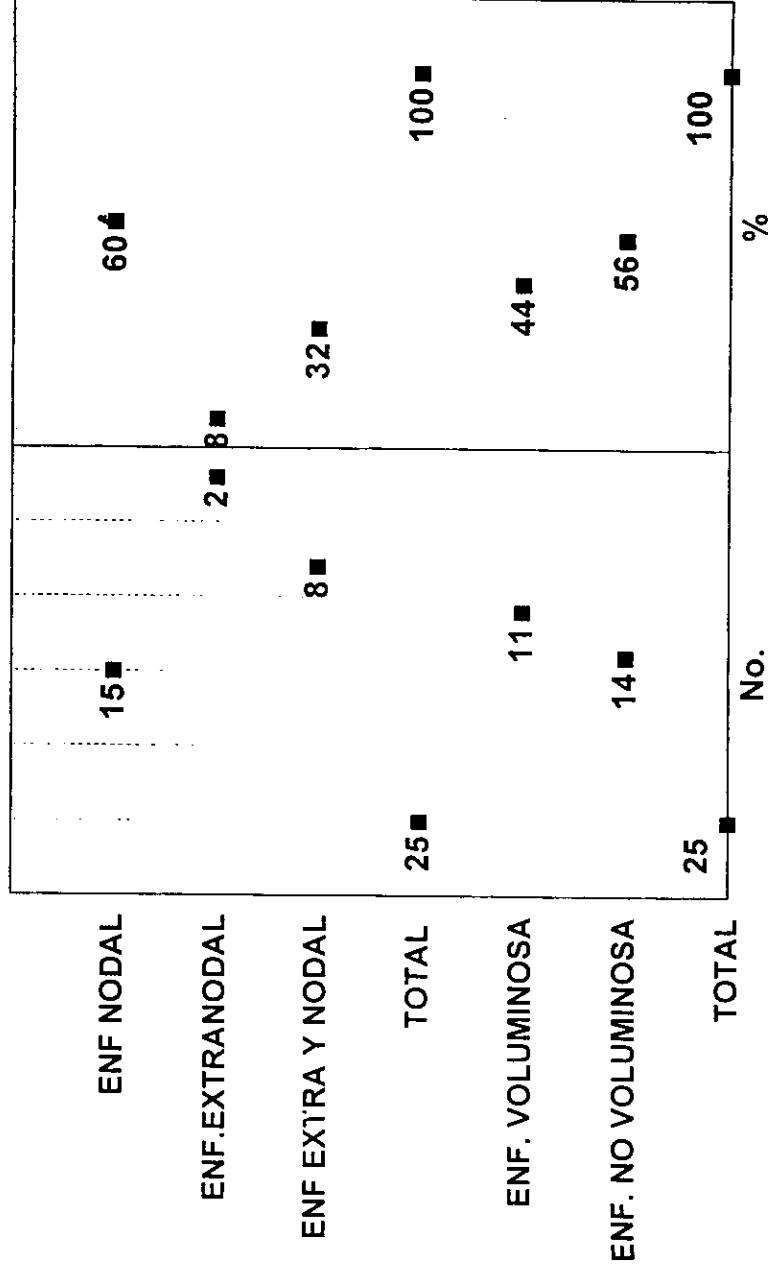
ADQ Y RESCATE CPSP EN LN H Y EH

SUBTIPO HISTOLOGICO ENFERMEDAD HODGKIN



ADQ Y RESCATE CPSP EN LNH Y EH

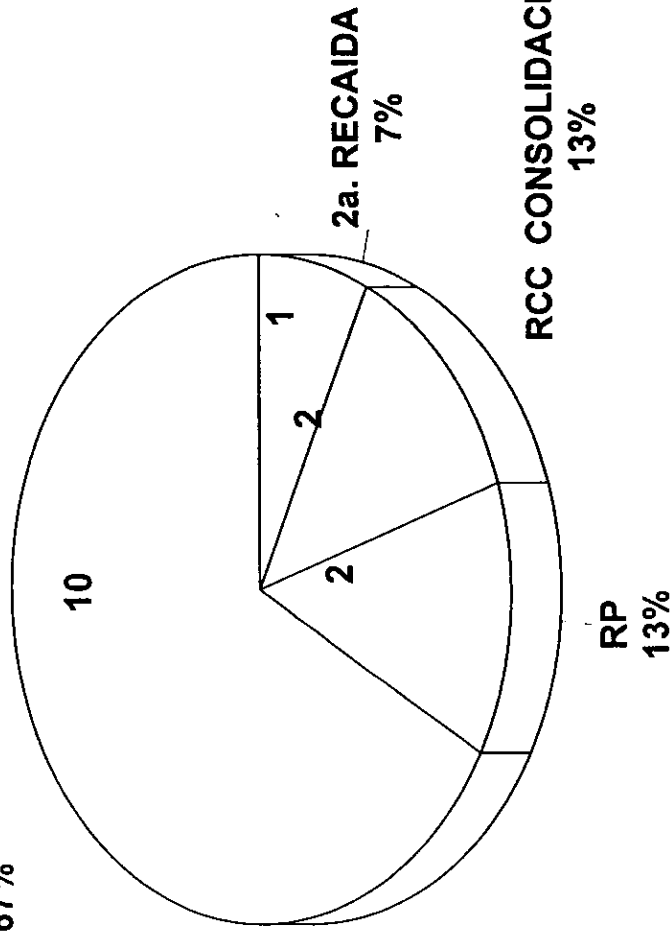
ENFERMEDAD NODAL, EXTRA NODAL Y VOLUMINOSA



ADQ Y RESCATE CPSP EN LNH Y EH

INDICACION DE TRASPLANTE LINFOMA NO HODGKIN

1a. RECAIDA
67%



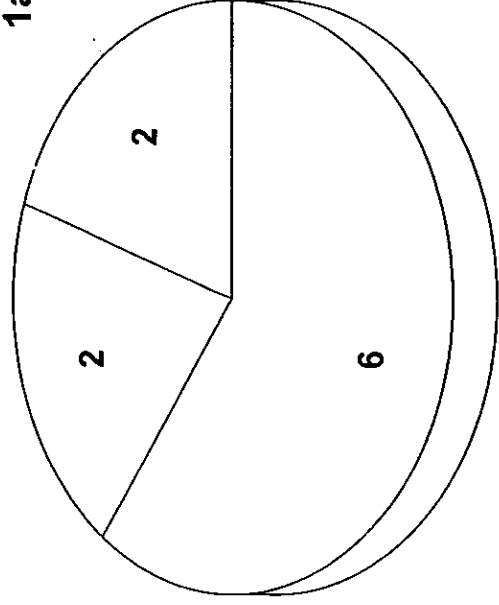
RP
13%

ADQ Y RESCATE CPSP EN LNH Y EH

INDICACIONES DEL TRASPLANTE ENFERMEDAD DE HODGKIN

RESPUESTA PARCIAL
20%

1a. RECAIDA TEMPRANA
20%

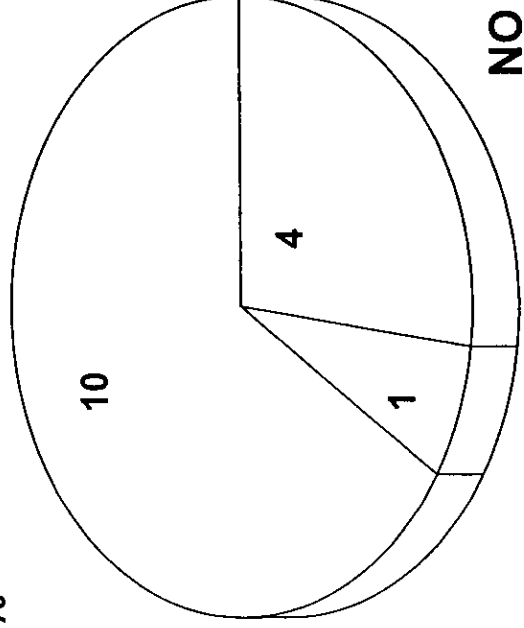


2a. RECAIDA
60%

ADQ Y RESCATE CPSP EN LNH Y EH

TRATAMIENTO DE RESCATE LINFOMA NO HODGKIN

QT. RESCATE
66%

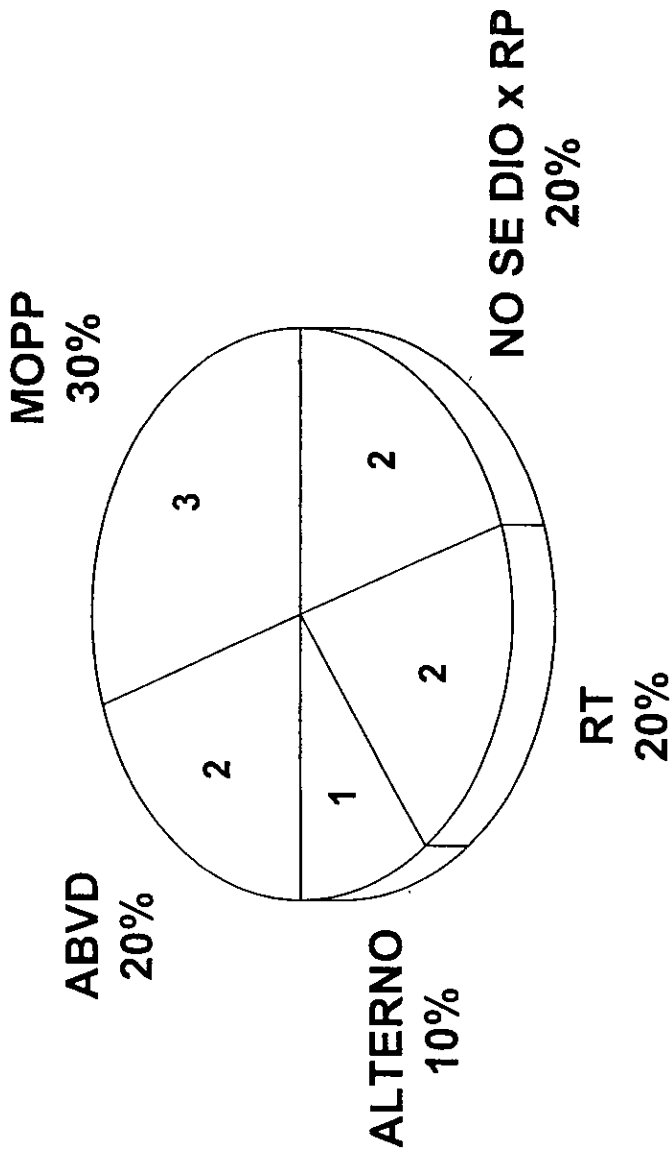


RT
7%

NO SE DIO x RCC/RP
27%

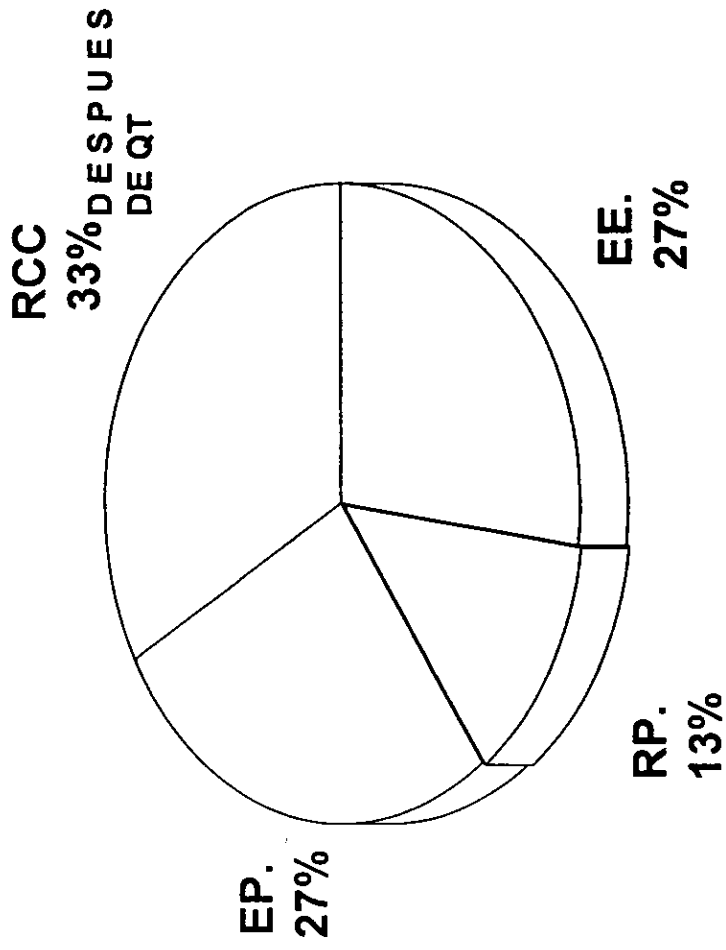
ADQ Y RESCATE CPSP EN LNH Y EH

TRATAMIENTO DE RESCATE EN ENFERMEDAD DE HODGKIN



ADQ Y RESCATE CPSP EN LNH Y EH

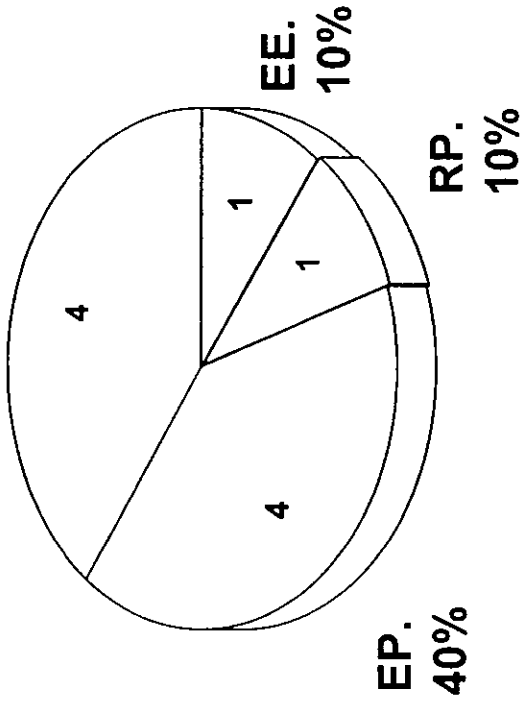
ESTADO AL TRASPLANTE LINFOMA NO HODGKIN



ADQ Y RESCATE CPSP EN LNH Y EH

ESTADO AL TRASPLANTE ENFERMEDAD DE HODGKIN

RCC (DESPUES DE QT)
40%



ADQ Y RESCATE CPSP EN LNH Y EH

CELULAS MONONUCLEARES

	COSECHADAS	INFUNDIDAS
MEDIANA	4.3×10^8 /kg.	3.7×10^8 /kg.
RANGO	(2.6 - 9.9)	(1.5 - 9.2)
VIABILIDAD	97%	69%
RANGO	(81 - 98)	(44 - 82)

TABLA 5

TOXICIDAD AL REGIMEN HEMATOLOGICA Y NO HEMATOLOGICA

<i>TOXICIDAD</i>	<i>GRADO</i>	<i>No(%)</i>
HEMATOLOGICA	4	25 (100%)
ALOPECIA	4	25 (100%)
INFECCIOSA	3	24 (96%)
	4	1 (4%)
ESTOMATITIS	3	9 (36%)
	2	10 (40%)
HEPATICA	2	1 (4%)
RENAL	2	1 (4%)

ADQ Y RESCATE CPSP EN LNH Y EH

TOXICIDAD

TIPO Y GRADO	LINFOMA		EH		TOTAL	
	(%)	No.	(%)	No.	(%)	No.
HEMATOLOGICA IV	100	(15)	100	(10)	100	25
INFECCIOSA III	93	(14)	100	(10)	96	24
IV	7	(1)			4	1
I	13	(2)	10	(1)	12	3
II	27	(4)	30	(3)	28	7
III	33	(5)	30	(3)	32	8
IV	7	(1)			4	1

ADQ Y RESCATE CPSP EN LNH Y EH

TOXICIDAD

TIPO Y GRADO	LINFOMA		EH		TOTAL	
	(%)	No.	(%)	No.	(%)	No.
GASTRO INTESTINAL I	7	(1)	10	(1)	8	(2)
Y II	14	(2)	10	(1)	12	(3)
HEPATICA III	7	(1)	10	(1)	8	(2)
RENAL II	7	(1)			4	(1)
CUTANEA IV	7	(1)			4	(1)
MORTALIDAD	7	(1)			4	(1)

ADQ Y RESCATE CPSP EN LNH Y EH

REQUERIMIENTOS TRANSFUSIONALES

NUMERO	
PRODUCTO	MEDIANA RANGO
PAQUETE GLOBULAR	1 (0-6)
FERESIS PLAQUETARIA	3 (0-8)

ADQ Y RESCATE CPSP EN LNH Y EH

DIAS DE ANTIBIOTICOS 10 DIAS (4-18)

ANTIBIOTICOS	(%)
CFZ-AMK	100
VANCOMICINA	32
ANFOTERICINA	16

TABLA 4

RECUPERACION HEMATOLOGICA Y REQUERIMIENTOS TRANSFUSIONALES

<i>CAN*</i>	<i>DIA (MEDIANA)</i>	
RANGO		
>0.1X10 ⁹ /L	12	(9-17)
>0.5X10 ⁹ /L	14	(10-20)
PLAQUETAS		
>20/ L	15	(9-34)
<i>TRANSFUSIONES</i>	<i>No.</i>	<i>RANGO</i>
PAQUETE GLOBULAR	1	(1-6)
PLAQUETAS	3	(0-8)

* CUENTA ABSOLUTA DE NEUTROFILOS

**ADQ Y RESCATE CPSP EN LNH Y EH
RECUPERACION HEMATOLOGICA**

DIAS		
	MEDIANA	RANGO
NEUTROFILOS > 0.1 x10⁹/L	12	(9-17)
NEUTROFILOS > 0.5 x10⁹/L	14	(10-20)
PLAQ. > 20 000	15	(9-34)

ADQ Y RESCATE CPSP EN LNH Y EH

VIABILIDAD Y RECUPERACION HEMATOLOGICA

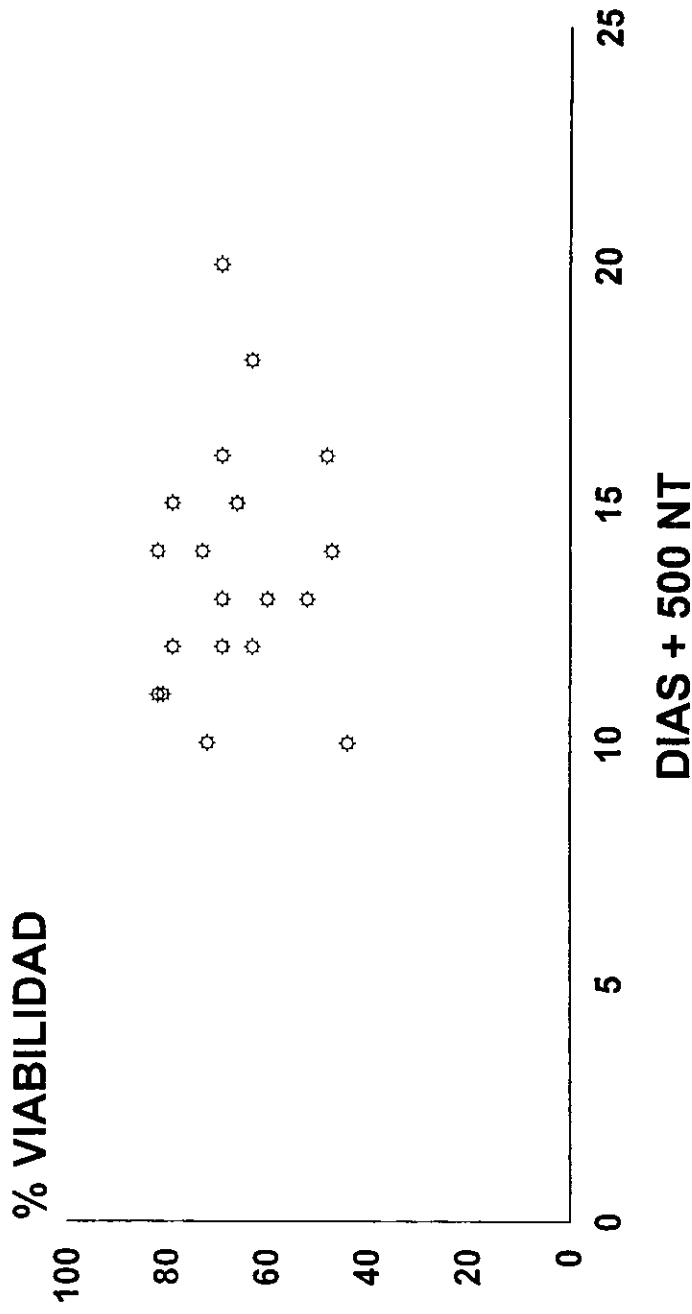


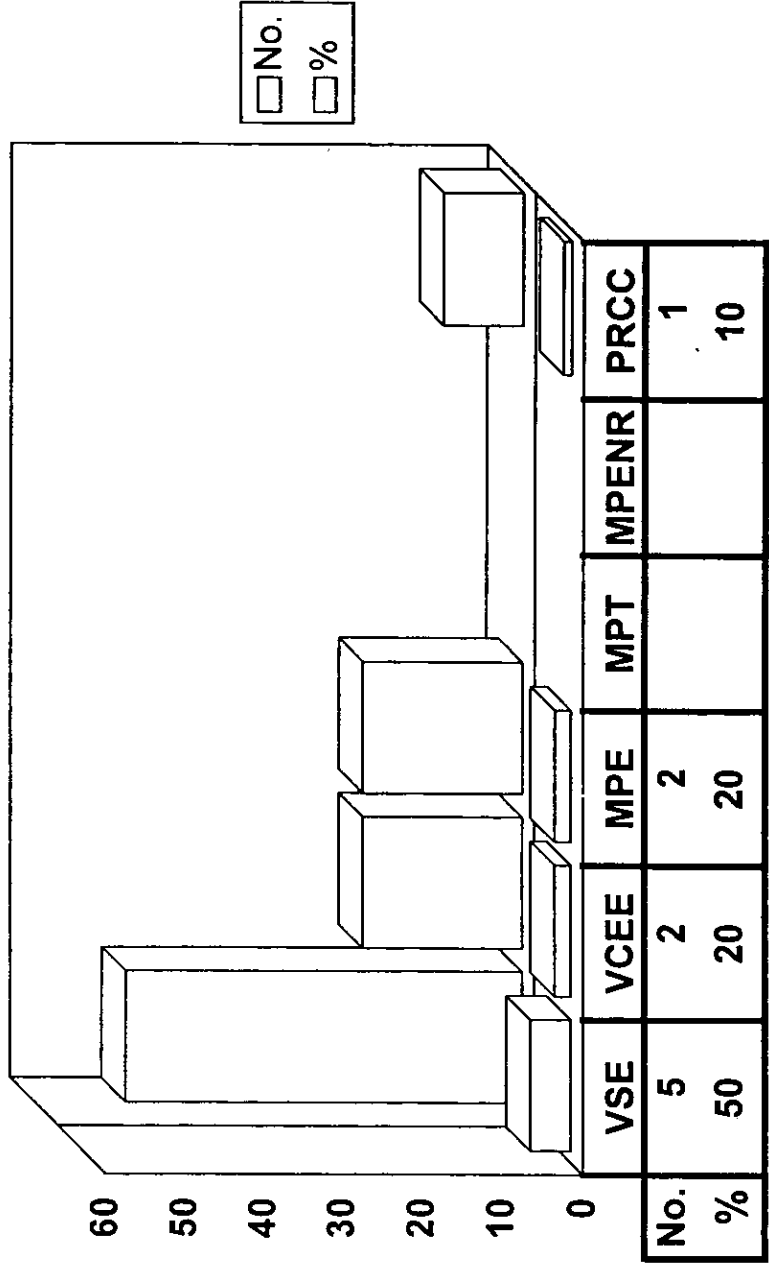
TABLA 6

ESTADO ACTUAL POR ENFERMEDAD

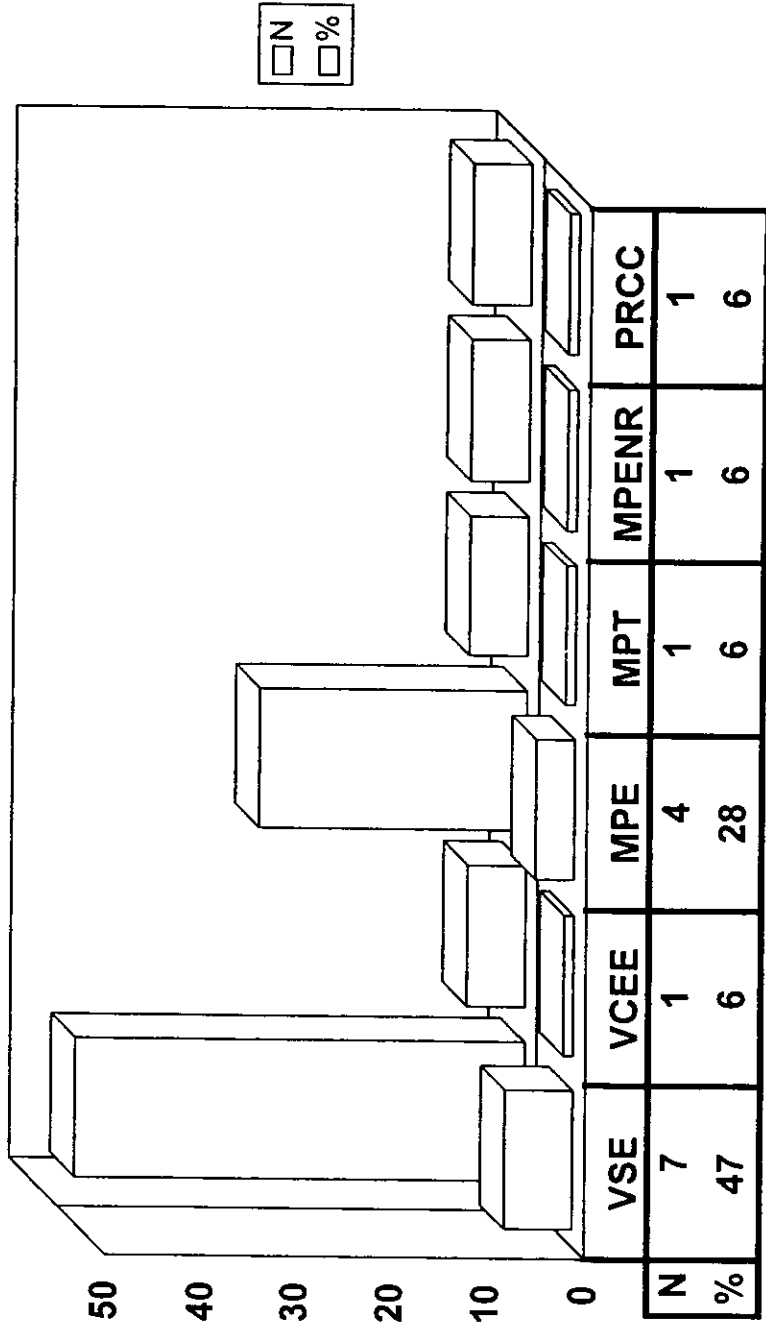
	<i>No.</i>	<i>(%)</i>
<i>LINFOMA</i>		
RC	8	53
RP	1	7
MUERTO*	6	40
 <i>ENFERMEDAD DE HODGKIN</i>		
RC	6	60
RP	2	20
MUERTO	2	20

- 4 PACIENTES POR ENFERMEDAD
- 1 TOXICIDAD
- 1 EVENTO NO RELACIONADO

ADQ Y RESCATE CPSP EN LNH Y EH ESTADO ACTUAL ENFERMEDAD DE HODGKIN



ADQ Y RESCATE CPSP EN LNH Y EH ESTADO ACTUAL LINFOMA NO HODGKIN



ADQ Y RESCATE CPSP EN LNH Y EH

DISCUSION

GRUPO	PLE (%)	S GLOBAL (%)	SEGUIMIEN TO (MESES)
ARKANSAS	28	40	57
MD ANDERSON	37	50	40
SEATTLE	45	55	50
ITALIANO	56	60	36
INCAN	48	50	36