

Recuento de células CD34+ en sangre periférica como predictor de adecuada recolección de progenitores hematopoyéticos para trasplante autólogo

Juan F. Combariza¹, Gloria Barco², Ángela Estrada², Sergio Jaramillo², Marcos Arango¹

RESUMEN

Introducción: para llevar a cabo un trasplante autólogo se deben movilizar los progenitores hematopoyéticos a la sangre periférica y posteriormente recolectarlos por aféresis. El recuento de células CD34+ es una herramienta para determinar el mejor momento para la recolección.

Objetivo: evaluar la asociación entre el recuento de células CD34+ en sangre periférica y la recolección exitosa de progenitores hematopoyéticos.

Materiales y métodos: evaluación de una prueba predictiva para determinar la utilidad del recuento de células CD34+ en sangre periférica como predictor del éxito de la recolección de progenitores hematopoyéticos en pacientes a los que se les va a hacer un trasplante autólogo.

Resultados: se incluyó a 77 pacientes (mediana de edad: 49 años; rango: 5-66); el diagnóstico predominante fue linfoma (53,2 %). El porcentaje de pacientes con recolección exitosa de progenitores fue proporcional al número de células CD34+ en sangre periférica al finalizar la movilización. Proponemos que se deben tener más de 15 células CD34+/ μ L en sangre periférica para lograr una adecuada recolección de progenitores hematopoyéticos.

Conclusión: el recuento de células CD34+ en sangre periférica es una herramienta útil para predecir la recolección exitosa de progenitores hematopoyéticos.

PALABRAS CLAVE

Colombia; Eliminación de Componentes Sanguíneos; Factores de Crecimiento de Célula Hematopoyética; Linfoma; Mieloma Múltiple; Trasplante de Médula Ósea

¹ Servicio de Hematología y Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia.

² Servicio de Laboratorio Clínico y Banco de Sangre, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia.

Correspondencia: Marcos Arango; mabju@yahoo.com

Recibido: mayo 3 de 2015

Aceptado: noviembre 3 de 2015

Cómo citar: Combariza JF, Barco G, Estrada Á, Jaramillo S, Arango M. Recuento de células CD34+ en sangre periférica como predictor de adecuada recolección de progenitores hematopoyéticos para trasplante autólogo. *Iatreia*. 2016 Oct-Dic;29(4):424-432. DOI 10.17533/udea.iatreia.v29n4a04.

SUMMARY

Peripheral blood CD34+ cell count as a predictor of adequacy of hematopoietic stem cell collection for autologous transplantation

Introduction: In order to carry out an autologous transplantation, hematopoietic stem cells should be mobilized to peripheral blood and later collected by apheresis. The CD34+ cell count is a tool to establish the optimal time to begin the apheresis procedure.

Objective: To evaluate the association between peripheral blood CD34+ cell count and the successful collection of hematopoietic stem cells.

Materials and methods: A predictive test evaluation study was carried out to establish the usefulness of peripheral blood CD34+ cell count as a predictor of successful stem cell collection in patients that will receive an autologous transplantation.

Results: 77 patients were included (median age: 49 years; range: 5-66). The predominant baseline diagnosis was lymphoma (53.2 %). The percentage of patients with successful harvest of hematopoietic stem cells was proportional to the number of CD34+ cells in peripheral blood at the end of the mobilization procedure. We propose that more than 15 CD34+ cells/ μL must be present in order to achieve an adequate collection of hematopoietic stem cells.

Conclusion: Peripheral blood CD34+ cell count is a useful tool to predict the successful collection of hematopoietic stem cells.

KEY WORDS

Blood Components Removal; Cell Transplantation; Colombia; Hematopoietic Cell Growth Factors; Lymphoma; Multiple Myeloma

RESUMO

Contagem de células CD34+ em sangue periférico como preditor de adequada recolecção de progenitores hematopoiéticos para transplante autólogo

Introdução: para levar a cabo um transplante autólogo se devem mobilizar os progenitores hematopoiéticos ao sangue periférico e posteriormente os coletá-los

por aféreses. A contagem de células CD34+ é uma ferramenta para determinar o melhor momento para a recolecção.

Objetivo: avaliar a associação entre a contagem de células CD34+ em sangue periférico e a recolecção exitosa de progenitores hematopoiéticos.

Materiais e métodos: avaliação de uma prova preditiva para determinar a utilidade da contagem de células CD34+ em sangue periférico como preditor do sucesso da recolecção de progenitores hematopoiéticos em pacientes aos que se lhes vá fazer um transplante autólogo.

Resultados: se incluiu a 77 pacientes (média de idade: 49 anos; faixa: 5-66); o diagnóstico predominante foi linfoma (53,2 %). A porcentagem de pacientes com recolecção exitosa de progenitores foi proporcional ao número de células CD34+ em sangue periférico ao finalizar a mobilização. Propomos que se devem ter mais de 15 células CD34+/ μL em sangue periférico para conseguir uma adequada recolecção de progenitores hematopoiéticos.

Conclusão: A contagem de células CD34+ em sangue periférico é uma ferramenta útil para prever a recolecção exitosa de progenitores hematopoiéticos.

PALAVRAS CHAVE

Colômbia; Eliminação de Componentes Sanguíneas; Fatores de Crescimento de Célula Hematopoiética; Linfoma; Mieloma Múltiplo; Transplante de Medula Óssea

INTRODUCCIÓN

El trasplante autólogo de progenitores hematopoiéticos es un procedimiento de uso creciente para el tratamiento de pacientes con malignidades hematológicas como el mieloma múltiple y algunos linfomas. La movilización de las células progenitoras desde su nicho en la médula ósea hacia la sangre periférica mediante el empleo del factor estimulante de colonias granulocíticas (FECG) (con la posible adición de quimioterapia en algunos casos) y su posterior recoleción mediante aféresis ha permitido administrar, con un buen perfil de seguridad, terapias de alta intensidad en pacientes con malignidades hematológicas (1-4).

Se han investigado diversos factores predictores que permitan identificar el momento óptimo para el proceso de aféresis de los progenitores hematopoyéticos con el fin de lograr finalmente un trasplante exitoso. Entre estos, se ha establecido como el de mayor utilidad el recuento de células CD34+ en sangre periférica al finalizar la fase de movilización, pues supera incluso la capacidad predictiva del recuento de mononucleares o de leucocitos totales (4-8). En Colombia se hacen trasplantes autólogos desde hace más de 15 años, pero, hasta donde sabemos, no existen en el país estudios sobre la utilidad del recuento de células CD34+ en sangre periférica como predictor de una adecuada recolección de los progenitores hematopoyéticos en los pacientes.

El objetivo de este estudio fue evaluar la asociación entre el recuento de células CD34+ en sangre periférica y la recolección exitosa de progenitores hematopoyéticos en pacientes candidatos a trasplante autólogo.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio analítico retrospectivo de evaluación de una prueba predictiva para determinar la utilidad del recuento de células CD34+/ μL de sangre periférica al finalizar el proceso de movilización como predictor del éxito de la recolección de progenitores hematopoyéticos en los pacientes a quienes se les va a hacer un trasplante autólogo en un centro de la ciudad de Medellín (Colombia). Se definió como recolección exitosa aquella en que se obtienen más de 2×10^6 células CD34+/kg de peso del paciente. La información para el estudio se extrajo de bases de datos que incluían las siguientes variables: edad, sexo, fecha de la movilización, diagnóstico de base, método de movilización utilizado, número de células CD34+/ μL de sangre periférica, número de sesiones de aféresis llevadas a cabo, número de esquemas de movilización administrados y recuento final de células CD34+/kg en el material de aféresis recolectado.

Se incluyó en este estudio a todos los pacientes consecutivos que se consideraban candidatos a recibir un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos como parte de la estrategia de tratamiento para sus malignidades hematológicas (mieloma múltiple y linfoma no Hodgkin o Hodgkin), que iniciaron el

proceso de movilización en el período comprendido entre enero del 2006 y marzo del 2014 en el centro donde se llevó a cabo el estudio. Se excluyó a los pacientes que no tuvieran la totalidad de la información disponible al igual que a quienes no pudieron ser llevados a aféresis por cualquier motivo.

Procedimientos

Los pacientes iniciaron el proceso de movilización usando FECG (filgrastim) a una dosis de $10 \mu\text{g}/\text{kg}$ de peso, cada 24 horas, durante 4 días. En la mañana del quinto día se medían los niveles de células CD34+/ μL en sangre periférica y de acuerdo con los resultados se iniciaba el proceso de aféresis según el criterio del médico tratante. En caso de no lograr una movilización adecuada de progenitores hematopoyéticos tras el primer intento con FECG como terapia única se procedía 2 a 3 semanas más tarde a un segundo intento con esta medicación asociada a quimioterapia sistémica. En estos casos se empleó la ciclofosfamida a la dosis de $4 \text{ g}/\text{m}^2$ de superficie corporal en una infusión de 12 horas acompañada de mesna (2-mercaptoetanosulfonato) a la misma dosis que la ciclofosfamida el día 1. A partir del día 4 se administró filgrastim a la dosis de $10 \mu\text{g}/\text{kg}$ de peso, cada 24 horas. Cinco pacientes con diagnóstico de linfoma fueron movilizados tras recibir el último esquema de la quimioterapia de rescate. Se hicieron mediciones diarias del hemograma desde el día 11 en adelante y cuando el número absoluto de leucocitos superaba los $1000/\mu\text{L}$ se medían adicionalmente las células CD34+/ μL . En todas las formas de movilización, una vez que el médico tratante consideraba que el recuento de estas células en sangre periférica era adecuado para iniciar la sesión de aféresis se daba comienzo a la recolección de los progenitores hematopoyéticos por medio de un procesador celular automatizado (Haemonetics® 9000 hasta noviembre del 2012 y, a partir de esta fecha, Spectra Optia®). La medición de las células en la sangre periférica y en el componente de aféresis se hizo por técnicas estándar de citometría de flujo utilizando un citómetro FACS Canto II® (Becton Dickinson, Biosciences, San José, CA). Se teñía una muestra de 1×10^6 células nucleadas con un conjugado de ficoeritrina + anti-CD34 e isotiocianato de fluoresceína + anti-CD14 a la concentración recomendada por el fabricante después de la lisis de los glóbulos rojos en

solución de clorhidrato de amonio al 0,83 % y del lavado con una solución salina buffer fosfato (PBS) con 0,5 % de albúmina sérica humana. Posteriormente se incubaba por 25 minutos a 4 °C en un área protegida de la luz y, finalmente, se lavaban dos veces las células y se resuspendían en PBS con 1 % de paraformaldehído. El análisis de los datos se hizo bajo la plataforma ISHAGE, se adquirieron 100.000 eventos CD45 positivos con un mínimo de 100 eventos CD34 positivos. A las unidades de aféresis recolectadas se les reportó el valor total de células CD34+ por μL y por kg de peso del paciente.

Análisis estadístico

Para la evaluación descriptiva se expresaron las variables numéricas como medias con su respectiva desviación estándar si tenían una distribución normal; en caso contrario, se reportaron como medianas y rangos. Las variables nominales se presentaron como frecuencias absolutas y porcentajes. Para evaluar la asociación entre dos variables nominales se utilizaron la prueba de chi cuadrado o la de Fisher, según el caso, mientras que para las variables numéricas se emplearon la prueba t de Student o la de Wilcoxon de acuerdo con el tipo de distribución de los datos. Se determinaron las características operativas (sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo y razones de verosimilitud positiva y negativa) de los diferentes valores de células CD34+/ μL en sangre periférica para predecir una recolección exitosa de progenitores hematopoyéticos utilizando como estándar de comparación la obtención de más de 2×10^6 células CD34+/kg de peso del paciente. Mediante el empleo de curvas COR (característica operativa del receptor) se evaluó la correlación entre el número de células CD34+/ μL en sangre periférica y una recolección exitosa de progenitores hematopoyéticos. Además, por medio de un modelo de regresión lineal bivariable, se verificó la relación entre el recuento de células CD34+/ μL de sangre periférica al finalizar la movilización y el número de progenitores hematopoyéticos recolectados. Para todos los análisis se tomaron conjuntamente los pacientes movilizados con FECG como terapia única y los que, concomitantemente, recibieron quimioterapia.

El estudio contó con la aprobación del Comité de Ética e Investigaciones de la institución donde se llevó a cabo y fue considerado como una investigación sin riesgo para los pacientes debido a que no se hizo ninguna intervención sobre ellos y los datos se extrajeron de las historias clínicas. Todos los análisis se efectuaron mediante el paquete estadístico SPSS 19.

RESULTADOS

Entre enero del 2006 y marzo del 2014 noventa pacientes iniciaron el proceso de movilización para trasplante autólogo. De estos se excluyeron 13: nueve por no tener los datos completos y cuatro que no se pudieron recolectar por presentar recuentos de leucocitos persistentemente bajos. En el análisis final se incluyeron 77 pacientes cuyas características generales se presentan en la tabla 1. Los individuos que fueron movilizados con filgrastim únicamente tuvieron recuentos de células CD34+ en sangre periférica significativamente más bajos que los de quienes recibieron quimioterapia y filgrastim concomitantemente (38 versus 122 células CD34+/ μL , $p < 0,001$). El número de progenitores hematopoyéticos recolectados al finalizar la aféresis fue menor en el grupo de pacientes que se movilizó con filgrastim comparado con el grupo que recibió terapia combinada (3 126 044 versus 7 427 531 células CD34+/kg, $p < 0,001$).

Utilidad del recuento de células CD34+ en la sangre periférica para predecir una recolección exitosa

El porcentaje de pacientes con recolección exitosa de progenitores hematopoyéticos fue proporcional al número de células CD34+/ μL de sangre periférica al finalizar el proceso de movilización (tabla 2). Las características operativas de los diferentes recuentos de estas células para predecir una adecuada recolección de progenitores hematopoyéticos se presentan en la tabla 3. El análisis mediante curvas COR confirmó la correlación entre el recuento de células CD34+ en sangre periférica y el logro de una recolección exitosa con un área bajo la curva de 0,847 (figura 1).

Tabla 1. Características generales de la población estudiada (n = 77)

Edad en años mediana (rango)	49 (5-66)
Sexo masculino n (%)	43 (55,8)
Diagnóstico n (%)	
Linfomas (Hodgkin y no Hodgkin)	41 (53,2)
Mieloma múltiple	36 (46,8)
Esquema de movilización n (%)	
Filgrastim	65 (84,4)
Quimioterapia y filgrastim	12 (15,6)
Recuento de células CD34+/μL de sangre periférica al inicio de la aféresis	
Mediana (rango)	34 (6-350)
Menos de 10 n (%)	5 (6,5)
11 a 15 n (%)	8 (10,4)
16 a 20 n (%)	9 (11,7)
21 a 25 n (%)	5 (6,5)
Más de 25 n (%)	50 (64,9)
Recolección exitosa según el esquema de movilización* n/N (%)	
Filgrastim	48/65 (73,8)
Quimioterapia y filgrastim	10/12 (83,3)
Sesiones de aféresis requeridas para lograr una recolección exitosa n (%)	
1	26 (46,7)
2	21 (35,1)
3	7 (11,7)
Más de 3	4 (6,5)
Células CD34+ recolectadas (por kg de peso)	2 847 986
Mediana (rango)	(150 000-18 054 515)

* La recolección exitosa se definió como aquella en la cual se obtienen más de 2×10^6 células CD34+/kg de peso del paciente al finalizar la aféresis

Tabla 2. Relación entre el recuento de células CD34+ en sangre periférica y una recolección exitosa*

Recuento de células CD34+/μL de sangre periférica al iniciar la aféresis	Pacientes con recolección exitosa**
Menos de 10	0/5 (0 %)
11 a 15	2/8 (25 %)
16 a 20	6/9 (66,7 %)
21 a 25	3/5 (60 %)
Más de 25	47/50 (94 %)

* Los datos se presentan como frecuencias (porcentaje)

** La recolección exitosa se definió como aquella en la cual se obtienen más de 2×10^6 células CD34+/kg de peso del paciente al finalizar la aféresis

Tabla 3. Características operativas del recuento de células CD34+ en sangre periférica como prueba para predecir una adecuada recolección de progenitores hematopoyéticos

Células CD34+/ μ L	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)	VPN (%)	LR+	LR-
10	100	26	91	76	1,35	0
15	94	68	90	81	3	0,075
20	87	84	94	69	5,5	0,14
25	81	94	97	62	15,3	0,20
30	68	94	97	50	13,1	0,32

VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; LR+: razón de verosimilitud positiva; LR-: razón de verosimilitud negativa

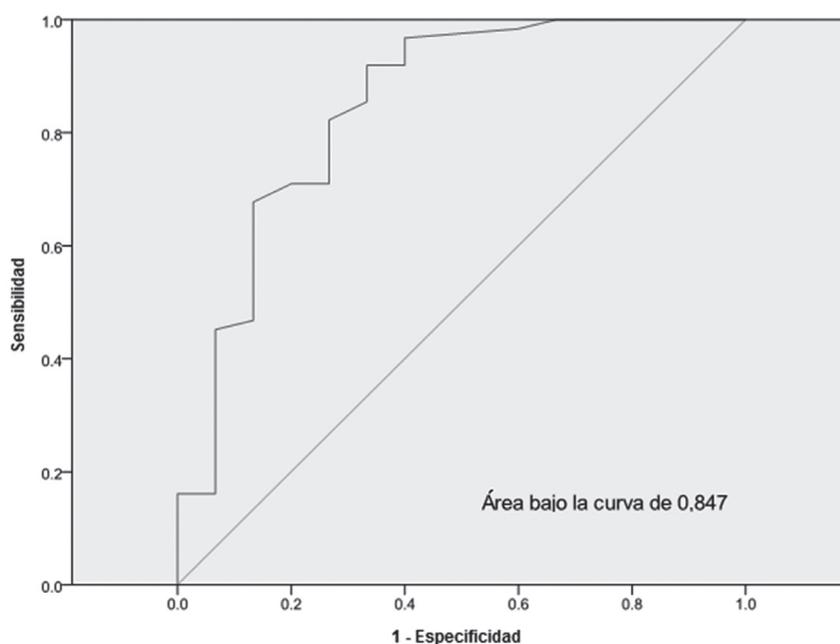


Figura 1. Relación entre el recuento de células CD34+ en sangre periférica y una recolección exitosa. La recolección exitosa se definió como aquella en la cual se obtienen más de 2×10^6 células CD34+/ μ g de peso del paciente al finalizar la aféresis

Predicción del número de progenitores hematopoyéticos obtenidos a partir del valor de células CD34+ en sangre periférica

La relación entre las células CD34+ en sangre periférica al finalizar la movilización y la recolección exitosa de progenitores hematopoyéticos se confirmó nuevamente mediante un modelo de regresión lineal (figura 2), que propone la siguiente fórmula para la

predicción del número de progenitores hematopoyéticos que se recolectarán al finalizar la aféresis:

$$\text{Células CD34+}/\text{kg de peso} = 1'349.712,86 + 47.791,827 \times \text{CD34+}/\mu\text{L}.$$

A partir de lo anterior, se estableció que se deben tener más de 15 células CD34+/ μ L en la sangre periférica para lograr una adecuada recolección de progenitores hematopoyéticos.

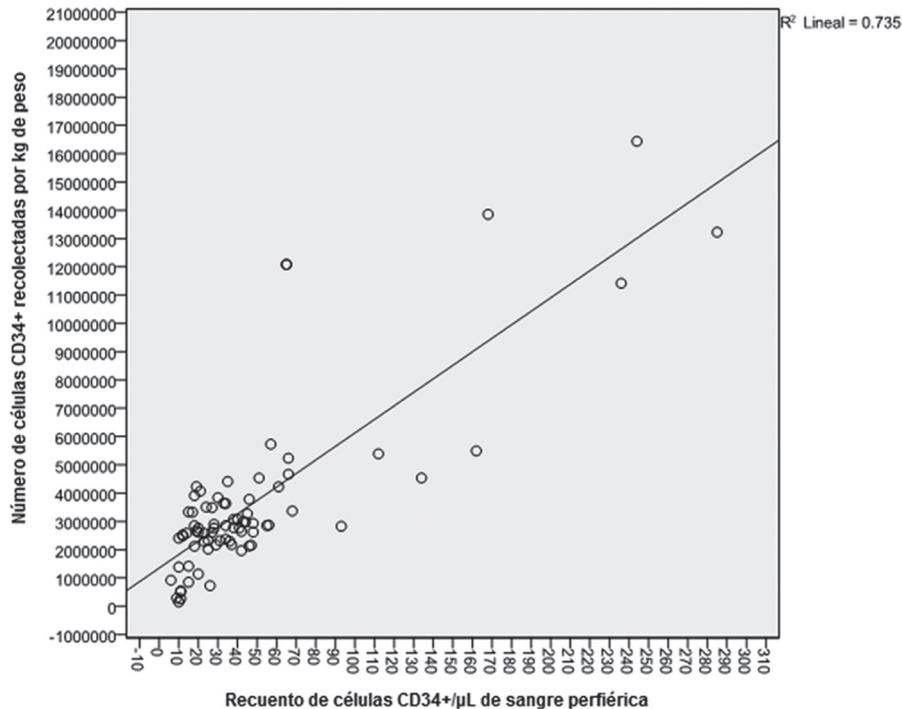


Figura 2. Relación entre el número de células CD34+ en sangre periférica al inicio de la aféresis y el número de progenitores hematopoyéticos recolectados*

* Las células CD34+ recolectadas al final de la aféresis se expresan normalizadas por el peso del paciente (células CD34+/kg de peso)

DISCUSIÓN

Encontramos una relación proporcional entre el recuento de células CD34+/ μL en sangre periférica al finalizar la movilización y el número de células CD34+/ kg que se recolectan al finalizar el procedimiento de aféresis en pacientes que van a recibir un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. Específicamente, pudimos identificar un punto de corte óptimo (> 15 células CD34+/ μL) que permite predecir el éxito de la recolección de los progenitores. Además, encontramos que en la mayoría de los casos se utiliza el FECG como agente único para la movilización y que una proporción significativa de pacientes pueden ser recolectados satisfactoriamente tras un solo proceso de aféresis.

La quimioterapia de alta intensidad soportada con un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos

se ha convertido en un procedimiento de uso frecuente para el tratamiento de pacientes con malignidades hematológicas, pues permite administrar medicaciones a dosis potencialmente mieloablativas con el respaldo de las propias células del paciente para asegurar períodos tolerables de aplasia (9). El número de progenitores hematopoyéticos que se infunden a un individuo es un determinante clave del éxito del trasplante autólogo; se ha propuesto una cifra de 2×10^6 células CD34+/ kg de peso del paciente como un límite inferior aceptable con el cual la mayoría de los pacientes tendrán un injerto granulocítico y plaquetario en un tiempo razonable (10). Sin embargo, este recuento solo se puede verificar una vez concluida la sesión de aféresis, por lo cual es deseable disponer de herramientas que permitan predecir más tempranamente si se logrará una recolección exitosa. Se han propuesto para tal fin el

número total de leucocitos y el de células mononucleares en sangre periférica al finalizar la movilización; desafortunadamente, la escasa precisión de estas técnicas ha limitado su puesta en práctica (11,12). La determinación del recuento de células CD34+ en sangre periférica por técnicas de citometría de flujo al finalizar la movilización, independientemente de la medicación empleada para esta, se ha establecido como una alternativa precisa, fácil de implementar y económicamente viable para identificar el momento óptimo de la recolección de los progenitores hematopoyéticos (1,10,13). Se han propuesto diferentes puntos de corte para iniciar la sesión de aféresis. Schots y colaboradores (12) propusieron un punto de corte de 10 células/ μL para identificar a los individuos que alcanzarán una recolección de al menos $0,5 \times 10^6$ células CD34+/ kg de peso. Pérez-Simón y colaboradores (14), en una serie de pacientes españoles, propusieron un número de progenitores hematopoyéticos de $0,75 \times 10^6$ células CD34+/ kg de peso del paciente como el requerimiento mínimo de progenitores hematopoyéticos para asegurar un implante exitoso y sugirieron utilizar un punto de corte de 5 células CD34+/ μL como el umbral a partir del cual se debe dar inicio a la aféresis. Otros autores han sugerido que el punto de corte debe ser más de 20 células CD34+/ μL , pues valores inferiores se han asociado con una recolección insuficiente de progenitores hematopoyéticos (15). Esta cifra ha sido acogida recientemente por las guías de la Sociedad Americana para el Trasplante de Sangre y Progenitores Hematopoyéticos (10). No conocemos estudios al respecto hechos en nuestro país ni en otros de Latinoamérica, pero a partir de nuestros hallazgos el punto de corte óptimo parecería ser 15 células CD34+/ μL de sangre periférica. Los procedimientos generales asociados con la movilización y aféresis de los pacientes incluidos en el presente estudio se ajustan a los estándares internacionales, según los cuales la mayoría de individuos solo requieren un intento de movilización para poder recolectar un número suficiente de células progenitoras hematopoyéticas y se utiliza el FECG en monoterapia como esquema de primera línea para la movilización (10,16-18).

El presente estudio se llevó a cabo en un centro de referencia, se incluyeron principalmente pacientes colombianos y representa un reflejo de la práctica cotidiana de nuestro país. Además de hacer una

descripción general de las características de nuestros pacientes planteamos un estudio de evaluación de una prueba predictiva para poder proporcionar datos que sirvan de fundamento para la práctica clínica. El análisis mediante un modelo de regresión lineal, que confirma los hallazgos obtenidos a partir de la evaluación de la prueba predictiva, proporciona un respaldo adicional a los mismos. Nuestros resultados sirven de sustento para el inicio de las sesiones de aféresis con recuentos superiores a 15 células CD34+/ μL de sangre periférica y confirman la utilidad del FECG como monoterapia para la movilización de progenitores hematopoyéticos, pudiendo ahorrar costos para el sistema de salud. En cuanto a las limitaciones de nuestra investigación se deben tener en cuenta su carácter retrospectivo y la extracción de la información a partir de historias clínicas, lo que puede llevar a incorporar información incorrecta en algunos casos. La inclusión de pacientes de un solo centro puede limitar la aplicabilidad de los resultados a otras poblaciones, pero en nuestro hospital se atienden pacientes de diferentes procedencias lo que puede mitigar en parte este riesgo. La decisión de iniciar la aféresis la tomó el médico tratante del paciente de una forma individualizada, lo cual puede ser una fuente potencial de sesgo. En términos generales, esta se debía iniciar con recuentos de células CD34+ mayores de 10/ μL . La mayoría de los pacientes incluidos en este estudio fueron movilizados con FECG como terapia única, y solo 15,6 % recibieron este factor asociado a quimioterapia. Pese a que estos dos grupos de individuos se analizaron en forma conjunta, es posible que los del segundo grupo tengan un comportamiento diferente.

Se definió como recolección exitosa aquella en que se obtiene un número determinado de progenitores hematopoyéticos, pero ella por sí sola no asegura el éxito de un procedimiento complejo como el trasplante autólogo.

En conclusión, el presente estudio revela algunas características de un grupo de pacientes colombianos sometidos a procedimientos de movilización y recolección de progenitores hematopoyéticos antes de un trasplante autólogo; confirma la utilidad de la movilización con FECG y del recuento de células CD34+/ μL como predictor del éxito de la recolección de los mismos.

CONFLICTOS DE INTERESES

Ninguno que declarar.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Demirer T, Bensinger WI, Buckner CD. Peripheral blood stem cell mobilization for high-dose chemotherapy. *J Hematother*. 1999 Apr;8(2):103-15.
2. Bensinger W, DiPersio JF, McCarty JM. Improving stem cell mobilization strategies: future directions. *Bone Marrow Transplant*. 2009 Feb;43(3):181-95. DOI 10.1038/bmt.2008.410.
3. Gertz MA. Current status of stem cell mobilization. *Br J Haematol*. 2010 Sep;150(6):647-62. DOI 10.1111/j.1365-2141.2010.08313.x.
4. Damon L, Damon LE, Gaensler K, Kaplan L, Martin T 3rd, Rubenstein J, et al. Impact of intensive PBSC mobilization therapy on outcomes following auto-SCT for non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant*. 2008 Nov;42(10):649-57. DOI 10.1038/bmt.2008.236.
5. Mehta J, Oyama Y, Winter J, Williams S, Tallman M, Singhal S, et al. CD34(+) cell collection efficiency does not correlate with the pre-leukapheresis hematocrit. *Bone Marrow Transplant*. 2001 Sep;28(6):597-601. DOI 10.1038/sj.bmt.1703197.
6. Malik S, Bolwell B, Rybicki L, Copelan O, Duong H, Dean R, et al. Apheresis days required for harvesting CD34+ cells predicts hematopoietic recovery and survival following autologous transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2011 Dec;46(12):1519-25. DOI 10.1038/bmt.2010.336.
7. Camacho Villa AY, Reyes Maldonado E, Montiel Cervantes LA, Vela Ojeda J. CD133+CD34+ and CD133+CD38+ blood progenitor cells as predictors of platelet engraftment in patients undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Transfus Apher Sci*. 2012 Jun;46(3):239-44. DOI 10.1016/j.transci.2012.02.002.
8. Rowley SD, Yu J, Gooley T, Heimfeld S, Holmberg L, Maloney D, et al. Trafficking of CD34+ cells into the peripheral circulation during collection of peripheral blood stem cells by apheresis. *Bone Marrow Transplant*. 2001 Oct;28(7):649-56.
9. Copelan EA. Hematopoietic stem-cell transplantation. *N Engl J Med*. 2006 Apr;354(17):1813-26.
10. Duong HK, Savani BN, Copelan E, Devine S, Costa LJ, Wingard JR, et al. Peripheral blood progenitor cell mobilization for autologous and allogeneic hematopoietic cell transplantation: guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014 Sep;20(9):1262-73. DOI 10.1016/j.bbmt.2014.05.003.
11. Yu J, Leisenring W, Bensinger WI, Holmberg LA, Rowley SD. The predictive value of white cell or CD34+ cell count in the peripheral blood for timing apheresis and maximizing yield. *Transfusion*. 1999 May;39(5):442-50.
12. Schots R, Van Riet I, Damiaens S, Flament J, Lacor P, Staelens Y, et al. The absolute number of circulating CD34+ cells predicts the number of hematopoietic stem cells that can be collected by apheresis. *Bone Marrow Transplant*. 1996 Apr;17(4):509-15.
13. Gutensohn K, Magens MM, Kuehnl P, Zeller W. Increasing the economic efficacy of peripheral blood progenitor cell collections by monitoring peripheral blood CD34+ concentrations. *Transfusion*. 2010 Mar;50(3):656-62. DOI 10.1111/j.1537-2995.2009.02466.x.
14. Pérez-Simón JA, Caballero MD, Corral M, Nieto MJ, Orfao A, Vazquez L, et al. Minimal number of circulating CD34+ cells to ensure successful leukapheresis and engraftment in autologous peripheral blood progenitor cell transplantation. *Transfusion*. 1998 Apr;38(4):385-91.
15. Remes K, Matinlauri I, Grenman S, Itälä M, Kauppila M, Pelliniemi TT, et al. Daily measurements of blood CD34+ cells after stem cell mobilization predict stem cell yield and posttransplant hematopoietic recovery. *J Hematother*. 1997 Feb;6(1):13-9.
16. Narayanasami U, Kanteti R, Morelli J, Klekar A, Al-Olama A, Keating C, et al. Randomized trial of filgrastim versus chemotherapy and filgrastim mobilization of hematopoietic progenitor cells for rescue in autologous transplantation. *Blood*. 2001 Oct;98(7):2059-64.
17. Körbling M, Freireich EJ. Twenty-five years of peripheral blood stem cell transplantation. *Blood*. 2011 Jun;117(24):6411-6. DOI 10.1182/blood-2010-12-322214.
18. Nese Ravazzani MC, Guillermo Espósito MC, Díaz Filgueira L, Isaurralde Delsart HR, Grinberg Weissman S, Perdomo Martínez AM, et al. Trasplante autólogo con progenitores hematopoyéticos (auto-tph). Evaluación de 1995 a 2001. *Arch Med Interna (Montevideo)*. 2001 Dic;23(4):187-93.