



COMITÉ DE EDUCACIÓN CONTINUA Y CONTINUADA

COORDINADORA: DRA ANA CLAUDIA PERÓN

PROGRAMA CONSULTA AL EXPERTO

COORDINADORA: DRA GRACIELA LEÓN DE GONZÁLEZ

**“ MOVILIZACIÓN DE DONANTES Y PACIENTES PARA LA
RECOGIDA DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS DE SANGRE
PERIFÉRICA”**

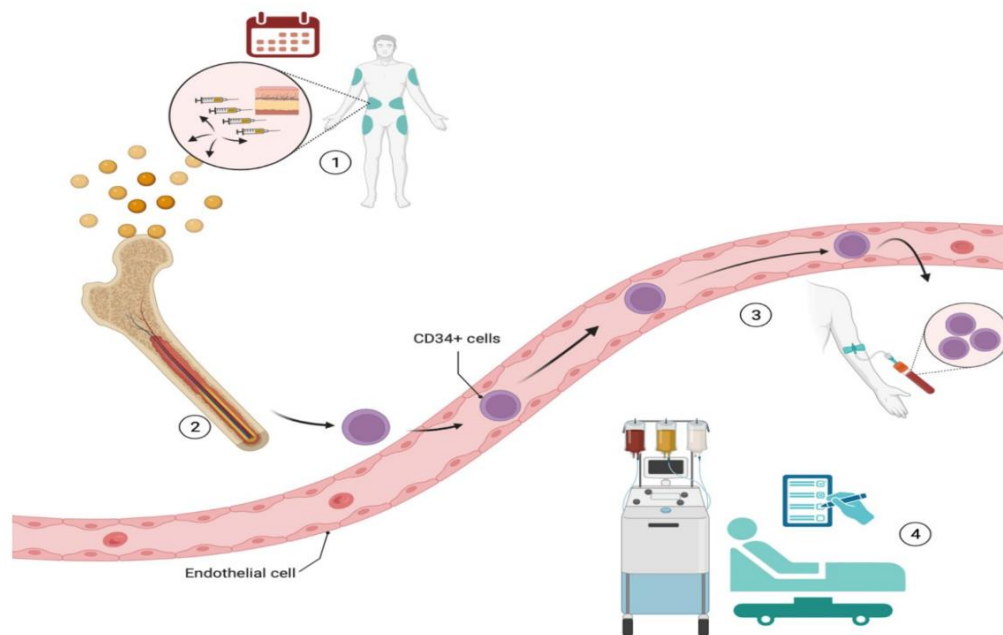
**PROFESORES INVITADOS: DRES PAOLA CHARRY, JOAN CID Y
MIQUEL LOZANO. Unidad de Aféresis y Terapia Celular, Servicio
de Hemoterapia y Hemostasia, Instituto del Cáncer y
Enfermedades Hematológicas, Hospital Clínic de Barcelona,
España. CHARRY@clinic.cat**

Introducción

El trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) se ha convertido en una estrategia clave para el tratamiento de las diferentes hemopatías malignas y benignas [1-2]. El primer paso para realizar este procedimiento es la recolección de los progenitores hematopoyéticos (PH) y, actualmente, según los datos publicados por la European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), la principal fuente para la obtención de dichas células es la sangre periférica tanto para los TPH autólogos como para los alogénicos, quedando la extracción de médula ósea reservada para ciertas situaciones e indicaciones puntuales [3-4].

El reclutamiento de las células progenitoras hematopoyéticas desde el nicho medular hacia la sangre periférica se denomina movilización. Existen dos vías que permiten la obtención de los PH: el estado basal y la movilización basada en quimioterapia. Una vez se ha movilizado al donante o paciente, por medio de los separadores celulares se realiza la aféresis de células mononucleadas (ACMN) y los PH son identificados por citometría de flujo en el laboratorio a través de su marcador de superficie celular CD34 [2].

Figura 1. Representación de las diferentes fases implicadas en la movilización y recogida de progenitores hematopoyéticos en sangre periférica.



Creado con BioRender.com

Estrategias de movilización

El proceso de movilización estado basal puede lograrse a través de la administración de diversas citocinas o fármacos movilizadores, como el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF). Según el metaanálisis publicado por Schmitt y col, 2016, con el uso del biosimilar del G-CSF se alcanza una eficacia equivalente [5]. Esta estrategia ofrece las ventajas de presentar baja toxicidad, se puede predecir el tiempo desde la administración del G-CSF hasta realización de la ACMN y al administrarse de forma ambulatoria reduce los costos del tratamiento. Las principales desventajas son las tasas variables de fracaso de movilización y menores rendimientos de celularidad CD34+ [2, 6]. La dosis estándar recomendada de G-CSF es de 10 µg/Kg/día por 4-5 días consecutivos, sin embargo, existe hasta un 38% de riesgo de fallo de movilización [7] y, aunque múltiples estudios han demostrado que existe una relación dosis-respuesta con G-CSF, a día de hoy no se ha llegado aún a un consenso sobre el beneficio de administrar dosis más altas en aquellos sujetos en los que se identifique factores de riesgo de mala movilización. Una reciente publicación por García-García y col, demostró tras estudiar a 496 pacientes y donantes sanos (201 con dosis estándar y 295 con dosis más alta) de forma multicéntrica y retrospectiva, que las dosis altas de G-CSF no mostraron un beneficio significativo en cuanto a celularidad recolectada de CD34+ en donantes sanos o en pacientes en comparación con la dosis estándar, tampoco se objetivó una disminución en la incidencia de malos movilizadores [8].

En los esquemas de movilización basados en quimioterapia en combinación con G-CSF se aprovecha la fase de recuperación de la hemoperiferia tras la mielodepresión provocada. La ventaja de esta estrategia es que permite una mayor recolección de PH, aunque la variabilidad en la recuperación de la celularidad sanguínea dificulta predecir el día de la ACMN. Otro beneficio de esta técnica es que se puede utilizar en aquellos individuos en quienes está contraindicada la administración de altas dosis de G-CSF, por ejemplo, en aquellas personas con enfermedades sistémicas autoinmunes. Esta forma de movilización es la que se prefiere para pacientes que necesitarán una mayor reducción de la carga tumoral, sobre todo pacientes afectados de linfomas en los que se utiliza una parte de la quimioterapia específica de su enfermedad. Se sabe que combinaciones que incluyen ciclofosfamida, adriamicina o VP16 producen una buena movilización de PH, mientras que haber recibido en el tratamiento de la enfermedad melfalán, fludarabina o lenalidomida aumenta el riesgo de una mala movilización [9]. La dosis de G-CSF que se utiliza en estos casos varía entre 5-10 µg/Kg/día y se inicia entre 1 y 5 días después de finalizar la quimioterapia, dependiendo del esquema que se haya administrado. Las desventajas de esta estrategia son la toxicidad relacionada con el

tratamiento y que en la mayoría de los casos se requiere ingresar al paciente para administrar la quimioterapia, además del costo económico que implica esta práctica [2,10].

Buscando la eficiencia

Aunque no es obligatorio, se recomienda la cuantificación de las células CD34+ en sangre periférica (SP) antes de iniciar la aféresis. Esta información ayuda a estimar el volumen a procesar para realizar la recolección a partir del rendimiento previamente conocido. La práctica habitual en muchos centros es personalizar el proceso de la aféresis ajustando la cantidad de volemias a procesar a través del uso de la fórmula de la eficiencia de recolección (ER). Se entiende como ER a la capacidad de recoger células CD34+ por volumen de sangre que pasa por el separador. Existen dos fórmulas para calcular la ER: La ER1 y ER2, para calcular la ER1 se debe conocer el recuento de CD34+ en SP antes de empezar el procedimiento y al finalizar el mismo; mientras que para calcular la ER2 solo se toma la cantidad inicial de CD34+ en SP. Con esto entendemos que la ER1 es una manera más exacta de calcular la ER [6, 11, 12].

$$ER1 (\%) = \frac{\text{Células CD34 en el producto} \times \text{el volumen del producto}}{\left(\frac{CD34 \text{ inicial en SP} + CD34 \text{ final en SP}}{2}\right) \times \text{Volumen de sangre procesada}} \times 100$$

El objetivo de la celularidad CD34+ requerida depende del tipo de TPH que se va a realizar. En caso de los TPH autólogos se calcula obtener más de 2×10^6 células CD34+ / Kg, en cambio en los TPH alogénicos se busca recolectar entre $5 - 8 \times 10^6$ células CD34+ / Kg del receptor. Se requiere infundir un número adecuado de PH para poder asegurar un adecuado injerto que sea capaz de regenerar el linaje celular sanguíneo. Según el trabajo de Pedraza et al. en los pacientes que se sometieron a un TPH alogénico y que infundieron una dosis de células CD34+ entre $5 \text{ y } 8 \times 10^6$ / Kg del receptor se objetivó un injerto de neutrófilos y plaquetas más rápido, independientemente del tipo de donante. También sugieren un impacto de la dosis de CD34+ con donantes haploidénticos, en este contexto la administración de una dosis de células CD34+ $\leq 5 \times 10^6$ / Kg del receptor disminuyó significativamente los resultados de supervivencia en el receptor [13].

Pobres movilizadores

Sabemos que existe una correlación entre las células CD34+ que circulan en SP y las células CD34+ recolectadas a través del procedimiento de aféresis. Se considera que se podría asegurar una recolección de PH adecuada cuando en SP se determina más de 20.000 CD34+/mL. Pero, como vimos anteriormente, a pesar de tener unas prácticas establecidas hay ocasiones en que las estrategias de movilización no son suficientes y nos encontramos con sujetos que no alcanzan este recuento en SP, por lo que debemos idear una nueva táctica para proceder con la recolección de los PH. El plerixafor es un antagonista del receptor de quimiocina C-X-C tipo 4 (CXCR4) y, añadido al G-CSF se ha utilizado cada vez más como procedimiento para superar el fracaso de movilización. Existen también varias estrategias al momento de usar el plerixafor:

1. Removilización retrasada, se refiere a la utilización del plerixafor en aquellos casos en que existe una movilización anterior fallida. El plerixafor sería parte de un segundo procedimiento de movilización.
2. Administración anticipada, de rescate o justo a tiempo. Cuando la administración del plerixafor está guiado por la cuantificación de CD34+ en SP. El plerixafor se administra en el curso de un episodio de movilización, cuando se predice que fallará un procedimiento de movilización estándar y se hace con el objetivo de mejorar los resultados de la recolección.
3. Administración inicial, es decir, cuando se utiliza el plerixafor en primera línea.

La estrategia de la administración anticipada es la más utilizada y por supuesto, con la que tenemos más experiencia [10]. De acuerdo con las instrucciones del fabricante, el plerixafor debe administrarse de 6 a 11 horas antes de iniciar la aféresis [14]. Cid y col, reportaron que la mediana de ER1 de las células CD34+ fue mayor en el grupo de pacientes que recibieron plerixafor como estrategia anticipada y se sometieron a la ACMN el mismo día (6 horas desde la administración del plerixafor) en comparación con el grupo de pacientes que se sometieron a la ACMN el día después de recibir plerixafor anticipadamente (14 horas tras la administración del plerixafor). El grupo de trabajo del Hospital Clínic de Barcelona estudió mediante un análisis de regresión lineal todas las variables que tenían diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de pacientes y que podrían influir en la ER1 de las células CD34+ (dosis de plerixafor, el dispositivo de aféresis y el tiempo desde la administración del plerixafor hasta el inicio de la aféresis), se objetivó que solo el tiempo desde la administración de plerixafor hasta

el inicio de la aféresis se asocia con una disminución estadísticamente significativa en la ER1 de las células CD34+ [6].

Que nos espera en el futuro

Cada vez nos encontramos con pacientes de edad más avanzada, que reciben más líneas de tratamiento previo al TPH y con nuevas moléculas que se incluyen en sus terapias; todos estos factores contribuyen a una mayor probabilidad de fracaso de movilización ya que afectan la reserva medular. Es por eso por lo que necesitamos nuevas estrategias que puedan reducir la duración de la movilización, que nos permitan ser más eficientes y nos garanticen el éxito de la recolección de los PH para poder llevar a los receptores a un TPH seguro.

Se están estudiando nuevos antagonistas de CXCR4, de hecho, se ha objetivado que la adición de motixafortida al G-CSF aumenta eficazmente la movilización de células CD34+ en pacientes con mieloma múltiple, sin embargo, la población del estudio GENESIS no incluyó a pacientes con factores de riesgo de mala movilización. Se espera que se realicen estudios directos para comparar el plerixafor y la motixafortida. Actualmente se está trabajando en un antagonista oral de CXCR4, el mavorixafor, lo cual daría la ventaja de una administración más sencilla. CDX-301 es un ligando del receptor de la tirosina quinasa 3 similar al Sarcoma de McDonough felino (FMS) humano recombinante que ha demostrado que mejora la movilización cuando se usa en combinación con G-CSF o como monoterapia. Adicionalmente, se ha encontrado un mayor número de PH en SP en personas con hiperparatiroidismo primario; estudios en pacientes que reciben teriparatida, mostraron incrementos en las células CD34+ circulantes. También se ha visto que la estimulación de la señalización del receptor de quimiocinas C-X-C tipo 2 (CXCR2) da como resultado una rápida movilización de células progenitoras desde la médula ósea [15].

Una reciente publicación reporta que la heparina mejora la movilización de los PH durante la aféresis al competir con los proteoglicanos del sulfato de heparina, para esto los investigadores realizaron un estudio retrospectivo en un total de 1.017 pacientes que se dividieron en dos grupos: los que recibieron heparina más citrato en el momento de la aféresis (pacientes heparinizados) y los que recibieron solamente citrato (pacientes no heparinizados). Los resultados demuestran que la ER2 fue significativamente mayor en los pacientes heparinizados que en pacientes no heparinizados. Los autores

concluyen que el uso de heparina podría reducir la necesidad de otras estrategias para aumentar la movilización de PH [16].

Conclusión

La introducción del G-CSF en terapéutica cambió radicalmente la forma de obtener los PH para el TPH. El uso de la aféresis de sangre periférica permitió simplificar el proceso de donación y del trasplante. Sin embargo, con su uso, descubrimos que existía un porcentaje de pacientes, fundamentalmente, en los cuales la administración de G-CSF no conseguía movilizar suficiente número de PH para recoger el número necesario de PH para el trasplante y hemos tenido que diseñar nuevas estrategias para superar estos fallos de movilización. La introducción del plerixafor ha sido primordial para superar los fallos de movilización y las nuevas moléculas en desarrollo podrían proporcionarnos otras alternativas para garantizar el éxito de la movilización y recogida de PH mediante aféresis para TPH.

Referencias

1. Snowden JA, Sánchez-Ortega I, Corbacioglu S. *et al.* Indications for haematopoietic cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2022. *Bone Marrow Transplant* **57**, 1217–1239 (2022).
2. Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N. *et al.* *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies* [Internet]. 7th edition. Cham (CH): Springer; 2019. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554029/> doi: 10.1007/978-3-030-02278-5_69
3. Passweg, J.R., Baldomero, H., Chabannon, C. *et al.* The EBMT activity survey on hematopoietic-cell transplantation and cellular therapy 2018: CAR-T's come into focus. *Bone Marrow Transplant* **55**, 1604–1613 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41409-020-0826-4>
4. de Kruijf EFM, Fibbe WE, van Pel M. Cytokine-induced hematopoietic stem and progenitor cell mobilization: unraveling interactions between stem cells and their niche. *Ann N Y Acad Sci.* 2020 Apr;1466(1):24-38. doi: 10.1111/nyas.14059. Epub 2019 Apr 21. PMID: 31006885; PMCID: PMC7217176.

5. Schmitt M, Hoffmann JM, Lorenz K, Publicover A, Schmitt A, Nagler A. Mobilization of autologous and allogeneic peripheral blood stem cells for transplantation in haematological malignancies using biosimilar G-CSF. *Vox Sang*. 2016 Aug;111(2):178-86. doi: 10.1111/vox.12397. Epub 2016 Mar 8. PMID: 27509033.
6. Cid J, Castillo C, Marín P, Carbassé G, Herrera D, Monfort N, Fernández-Avilés F, Gutiérrez-García G, Martínez C, Rosiñol L, Suárez-Lledó M, Rovira M, Urbano-Ispizua Á, Lozano M. Increased collection efficiency of CD34+ cells after mobilization with preemptive use of plerixafor followed by leukocytapheresis on the same day. *Transfusion*. 2020 Apr;60(4):779-785. doi: 10.1111/trf.15711. Epub 2020 Feb 17. PMID: 32064638.
7. Giralt S, Costa L, Schriber J, Dipersio J, Maziarz R, McCarty J, Shaughnessy P, Snyder E, Bensinger W, Copelan E, Hosing C, Negrin R, Petersen FB, Rondelli D, Soiffer R, Leather H, Pazzalia A, Devine S. Optimizing autologous stem cell mobilization strategies to improve patient outcomes: consensus guidelines and recommendations. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014 Mar;20(3):295-308. doi: 10.1016/j.bbmt.2013.10.013. Epub 2013 Oct 17. PMID: 24141007.
8. García-García I, Cid J, Carbassé G, López-Jiménez J, Moreno G, Lozano M. Comparison Between Standard and High Dose of G-CSF for Mobilization of Hematopoietic Progenitors Cells in Patients and Healthy Donors. *Transfus Med Rev*. 2022 Jul;36(3):159-163. doi: 10.1016/j.tmr.2022.06.004. Epub 2022 Jun 18. PMID: 35922368.
9. To LB, Levesque JP, Herbert KE. How I treat patients who mobilize hematopoietic stem cells poorly. *Blood*. 2011 Oct 27;118(17):4530-40. doi: 10.1182/blood-2011-06-318220. Epub 2011 Aug 10. PMID: 21832280.
10. Sancho JM, Duarte R, Medina L, Querol S, Marín P, Sureda A; en representación del Grupo de Trabajo de Movilización de la Sociedad Catalana de Hematología y Hemoterapia y de la Sociedad Catalano-Balear de Transfusión Sanguínea. Movilización de progenitores hematopoyéticos a sangre periférica con plerixafor en pacientes malos movilizadores [Mobilization of peripheral blood stem cells with plerixafor in poor mobilizer patients]. *Med Clin (Barc)*. 2016 Sep 2;147(5):223.e1-223.e7. Spanish. doi: 10.1016/j.medcli.2016.05.019. Epub 2016 Jun 30. PMID: 27374031.
11. Cid J, Carbassé G, Alba C, Perea D, Lozano M. Leukocytapheresis in nonmobilized donors for cellular therapy protocols: Evaluation of factors affecting collection efficiency

of cells. *J Clin Apher.* 2019 Dec;34(6):672-679. doi: 10.1002/jca.21745. Epub 2019 Sep 5. PMID: 31487075.

12. Cid J, Carbassé G, Cid-Caballero M, López-Púa Y, Alba C, Perea D, Lozano M. The Barcelona Hospital Clínic therapeutic apheresis database. *J Clin Apher.* 2018 Jun;33(3):259-264. doi: 10.1002/jca.21587. Epub 2017 Sep 22. PMID: 28940696.

13. Pedraza A, Salas MQ, Rodríguez-Lobato LG, Charry P, Suárez-Lledo M, Martínez-Cibrian N, Doménech a, Solano MT, Arcarons J, de Llobet N, Rosiñol L, Gutiérrez-García G, Fernández-Avilés F, Urbano-Ispizua A, Rovira M, Martínez C. Effect of CD34+ Cell Dose on the Outcomes of Allogeneic Stem Cell Transplantation with Post-Transplantation Cyclophosphamide. *Transplantation and Cellular Therapy.* Volume 29, Issue 3, 2023, 181.e1-181.e10, ISSN 2666-6367. <https://doi.org/10.1016/j.jtct.2022.12.005>.

14. EMA. Plerixafor [online monograph]. ema.europa.eu: European Union; 2019. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mozobil>

15. Tran MH, Yunce M. Updates on the mobilization pipeline for hematopoietic stem cell collection. *J Clin Apher.* 2023 Dec;38(6):738-745. doi: 10.1002/jca.22089. Epub 2023 Sep 25. PMID: 37746743.

16. Merter M, Sahin U, İlhan O, Beksac M. Stem cell mobilizing effect of heparin in patients undergoing autologous stem cell transplantation. *J Clin Apher.* 2023 Dec;38(6):685-693. doi: 10.1002/jca.22079. Epub 2023 Jul 28. PMID: 37503703