

¹Uendy Pérez-Lozano, ²Francisco Tripp-Villanueva,
²Aline Ramírez-Alvarado, ²Jorge Vela-Ojeda,
¹Alejandro Limón-Flores, ³José Luis Kramis-Cerezo

¹Servicio de Hematología, Hospital de Especialidades, Puebla,
Puebla

²Servicio de Hematología, Hospital de Especialidades,
Centro Médico Nacional La Raza,
Distrito Federal, México

³Dirección Médica, Genzyme México

Autores 1 y 2, Instituto Mexicano del Seguro Social

Movilización de células hematopoyéticas con plerixafor en linfoma no Hodgkin folicular

Comunicación con: Uendy Pérez-Lozano

Tel: (222) 156 3144

Correo electrónico: dra_uendy@yahoo.com.mx

Resumen

Introducción: en pacientes tratados por linfoma no Hodgkin se han obtenido beneficios al practicar el trasplante autólogo de médula ósea. Con plerixafor y G-CSF se busca elevar la población de células hematopoyéticas para aumentar las posibilidades de éxito.

Casos clínicos: paciente 1 con linfoma no Hodgkin folicular GI, EC IB, FLIPI intermedio, CD20+, CD45+, BCL-2+, a quien se administró 10 µg/kg de G-CSF durante siete días + 240 µg/kg de plerixafor en los días 4 a 7. Se realizaron tres aféresis, que alcanzaron conteos totales de CD34 de $6.1 \times 10^6/\text{kg}$. Paciente 2 con linfoma no Hodgkin folicular, CD20+, con remisión completa mediante MINE tras falla con otros regímenes, pero sufrió toxicidad medular grave. Para trasplante se hizo movilización con 10 µg/kg/día de G-CSF por cinco días + plerixafor en los días 4 y 5. Se obtuvieron dos cosechas de $2.7 \times 10^6/\text{kg}$.

Conclusiones: plerixafor aumenta la disponibilidad de células progenitoras hematopoyéticas en sangre periférica y facilita la movilización de cantidades adecuadas.

Palabras clave

linfoma no Hodgkin
trasplante autólogo
células madre hematopoyéticas

Summary

Background: bone marrow autologous transplantation (BMAT) has proven benefits in patients treated for non-Hodgkin's lymphoma (NHL). Plerixafor is an inhibitor of CXCR4 receptor. The aim was to report the raise of hematopoietic cells with plerixafor in patients with NHL.

Clinical cases: patient 1 with follicular NHL, GI, intermediate FLIPI, CD20+, CD45+, BCL-2+, who reached complete response after three chemotherapy regimes. Mobilization failed after use of filgrastim (G-CSF) alone and G-CSF + cyclophosphamide. A new attempt was made with G-CSF + plerixafor (G-CSF, 10 µg/kg for 7 days + plerixafor, 240 µg/kg in days 4 to 7). Patient 2 with follicular NHL and CD20+ reached complete remission with MINE after therapeutic failure with other regimes, but develops severe marrow toxicity. Mobilization was supported with G-CSF 10 µg/kg/d + plerixafor in days 4 and 5. In case one, proper cell counts were obtained after three aphaeresis. In the second case, two harvests add of $2.7 \times 10^6/\text{kg}$ were obtained.

Conclusions: plerixafor raised the hematopoietic stem cells in peripheral blood and improves mobilization of proper cell population.

Key words

lymphoma, non-Hodgkin
transplantation, autologous
hematopoietic stem cells

El trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas se utiliza para recobrar la población de células sanguíneas después de administrar dosis altas de quimioterapia en pacientes con enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, mieloma múltiple, leucemia y algunos tumores sólidos. No obstante, existen algunos factores limitantes para los métodos actuales de movilización de células progenitoras CD34+ con quimioterapia o con factor estimulante de colonias de granulocitos (filgrastim, G-CSF).¹

No se conoce con precisión el mecanismo por medio del cual el G-CSF induce la movilización de las células progeni-

toras hematopoyéticas, pero se sabe que un regulador clave en el tráfico de estas células es la interacción entre la quimiocina SDF-1 (CXCL12) y su receptor CXCR4. La alteración de esta interacción mediante la regulación a la baja de la expresión de SDF-1 o la escisión de este y CXCR4, resulta en una salida rápida de células progenitoras hematopoyéticas desde la médula ósea.²

El plerixafor es un inhibidor reversible de la unión entre SDF-1 y CXCR4,² aprobado por la *Food and Drug Administration* y por la Secretaría de Salud, que combinado con G-CSF ha demostrado tener capacidad para mejorar la movilización de

Cuadro I | **Conteos celulares al iniciar y durante el tratamiento con plerixafor + G-CSF, en paciente con linfoma no Hodgkin folicular**

Células	Basal	Células/mL de sangre periférica por cada día						
		1	2	3	4	5	6	7
CD3	50.1	58.2	60.4	58.2	59.7	58.3	57.2	58.1
CD4	18.3	20.1	22.1	22.1	21.9	29.6	30.1	29.8
CD8	26.3	29.4	32.0	27.0	32.7	20.8	24.9	26.2
NK	2.1	3.2	4.6	4.9	3.2	2.8	3.1	2.9
NKT	1.9	3.0	3.5	3.6	4.6	2.1	3.2	3.1
CD34	1.7	4.3	13.3	16.2	15.3	31.8	25.3	24.2

células progenitoras hematopoyéticas CD34+ en pacientes con mieloma múltiple, linfoma no Hodgkin y enfermedad de Hodgkin en los que han fracasado otros intentos.³ El objetivo de esta investigación consistió en comprobar la utilidad de plerixafor en dos pacientes tratados en el Instituto Mexicano del Seguro Social por linfoma no Hodgkin, candidatos al trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas. La hipótesis fue que al administrar plerixafor + G-CSF a pacientes en quimioterapia por diagnóstico de linfoma no Hodgkin, se obtiene la movilización adecuada de poblaciones de células hematopoyéticas para realizar exitosamente el trasplante autólogo.

Casos clínicos

Caso 1

Paciente de 32 años de edad, diagnosticado con linfoma no Hodgkin folicular, GI, EC IB, FLIPI intermedio, CD20+, CD45+ BCL-2+. Inicialmente fue manejado con quimioterapia sistémica con CEOP (1390 mg de ciclofosfamida, 110 mg de epirrubina, 2 mg de vincristina, 100 mg de prednisona) + 700 mg/m² de rituximab por seis ciclos, lo que permitió alcanzar remisión completa. Un año ocho meses después tuvo una primera re-

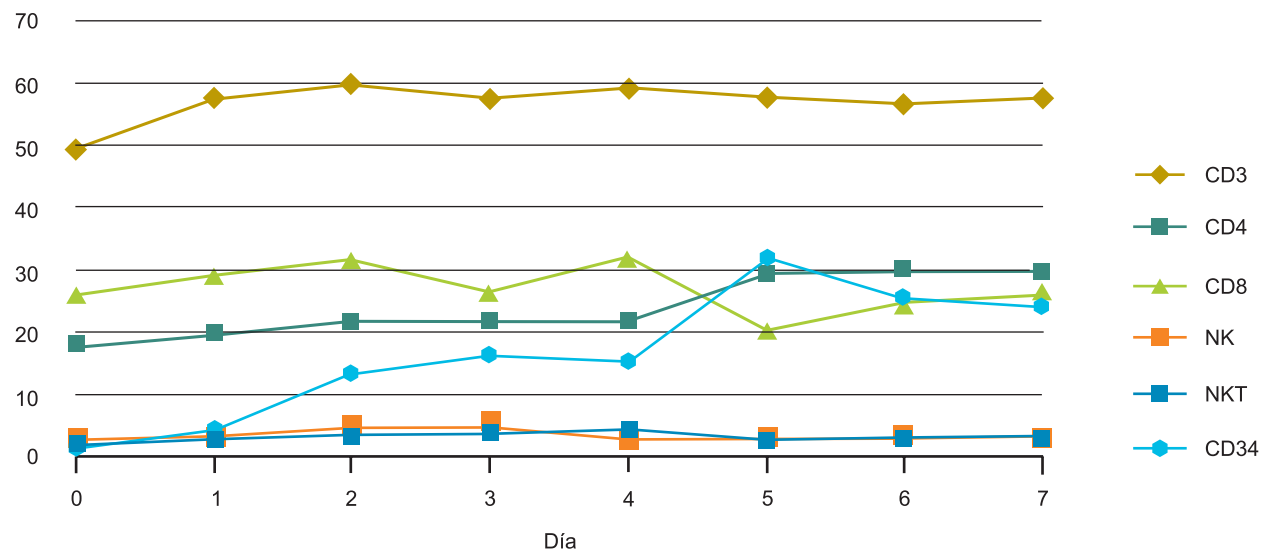


Figura 1 | **Cantidad de células en sangre periférica (células/mL) al iniciar y durante el tratamiento con plerixafor + G-CSF, en paciente con linfoma no Hodgkin folicular**

caída con afección del sistema nervioso central, por lo que se administró quimioterapia sistémica con cuatro ciclos de MINE (19 mg de mitoxantrona en el día 1 + 12 859 mg de ifosfamida + 800 mg de mesna en los días 1 a 3 + 150 mg de etopósido en los días 1 a 3). Se obtuvo respuesta parcial y se identificó actividad tumoral mediante tomografía axial computarizada, con hepatoesplenomegalia y adenomegalias retroperitoneales. Se decidió administrar esquema con 70 mg de fludarabina por cinco días + 600 mg/m² de ciclofosfamida + 40 mg de dexametasona por cuatro días + 375 mg/m² de rituximab por un ciclo, con lo que se alcanzó segunda remisión.

Se consideró trasplante autólogo de células hematopoyéticas ante la quimiosensibilidad del paciente y por el comportamiento agresivo del linfoma. Se intentó movilización con 10 µg/kg de G-CSF y con G-CSF + ciclofosfamida; los resultados fueron infructuosos. Se hizo un tercer intento con 10 µg/kg de G-CSF durante cuatro días + 240 µg/kg de plerixafor en el día cuatro, bajo protocolo del "Programa". El día 5 se administró G-CSF y se llevó a cabo la aféresis, aproximadamente 10 horas después de la administración de plerixafor. Se repitieron las dosis de G-CSF y plerixafor, así como las aféresis, hasta el día 7. Se obtuvieron muestras basales de sangre periférica y luego de cada aféresis. Con citometría de flujo, se midieron las poblaciones celulares movilizadas.

Los conteos celulares en el nivel basal y la mediana de las muestras obtenidas en los siete días de tratamiento fueron los siguientes: CD3 50.1/58.2, CD4 18.3/22.1, CD8 26.3/27.0, NK 2.1/3.2, NKT 1.9/3.2 y CD34 1.7/16.2 células/mL, respectivamente (cuadro I y figura 1). En cuanto a CD34 se recolectaron 6.1×10^6 células/kg en tres aféresis, con otras subcuentas linfocitarias de CD3+ 113.3, CD4+ 73.3, CD8+ 36.0, NK+ 22.4, NKT 10.1×10^6 células/kg. El trasplante resultó exitoso. El día 11 se realizó injerto de neutrófilos y de plaquetas, el día 25. Al momento de este informe el paciente continuaba en remisión.

Caso 2

Paciente de 42 años de edad, con diagnóstico de linfoma no Hodgkin folicular CD20+, GI, con tumoración retroperitoneal y

mesentérica. Inicialmente fue manejado con quimioterapia de ocho ciclos de CHOP + rituximab, pero al final se detectó actividad tumoral residual en retroperitoneo. Se decidió recurrir a radioterapia de 36 Gy, fraccionada en 16 sesiones seguida de quimioterapia con DHAP + rituximab, en seis ciclos. La actividad tumoral persistió en retroperitoneo, lo que motivó la aplicación de cuatro ciclos de MINE que ocasionaron toxicidad medular grave. Se alcanzó remisión completa comprobada por tomografía axial computarizada y el paciente fue ingresado a protocolo de trasplante.

La biopsia ósea mostró celularidad hematopoyética de 10 %. Al ingreso se registraron 2.5 ng/mL de beta 2 microglobulina y biometría hemática normal, con > 2000 neutrófilos/mm³. Se administraron dosis de 1 mg/kg de busulfán por vía oral + fenitoína + tres dosis de 800 mg/m²/día de etopósido + cuatro dosis de 2 g/m²/día de citarabina. Se consolidó con autotrasplante de células progenitoras periféricas movilizadas con 10 µg/kg/día de G-CSF durante cinco días + plerixafor en los días 4 y 5, 10 horas antes de la movilización.

Se llevaron a cabo dos colecciones con seis volúmenes en total, obteniéndose 2.7×10^6 células/kg que fueron preservadas a 4 °C y se infundieron luego de seis días, cuando tenían viabilidad superior a 80 %. Se hizo trasplante de CD34 sin complicaciones, injerto neutrofílico posterior al día 24, eritrocitario después del día 30 y plaquetario el día 40. La transfusión comprendió un total de siete paquetes globulares y 16 aféresis plaquetarias. Para el día 90 se observó granuloma benigno de etiología inespecífica en el ápice del pulmón derecho, sin evidencia de recaída de la neoplasia original. A 14 meses de seguimiento, el paciente se encontraba libre de enfermedad.

Conclusiones

En los dos casos clínicos descritos se comprueba que plerixafor + G-CSF permite alcanzar conteos adecuados de células CD34 movilizadas para trasplante autólogo en pacientes con linfoma no Hodgkin que han presentado recaídas, en quienes han fracasado intentos previos de movilización con G-CSF solo, y en aquellos con toxicidad severa de la médula ósea.

Referencias

1. Steinberg M, Silva M. Plerixafor: a chemokine receptor-4 antagonist for mobilization of hematopoietic stem cells for transplantation after high-dose chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma or multiple myeloma. *Clin Ther* 2010; 32(5):821-843.
2. Devine SM, Vij R, Rettig M, Todt L, McGlauchlen K, Fisher N, et al. Rapid mobilization of functional donor hematopoietic cells without G-CSF using AMD3100, an antagonist

of the CXCR4/SDF-1 interaction. *Blood* 2008;112(4):990-998. Disponible en <http://bloodjournal.hematologylibrary.org/content/112/4/990.long>

3. Worel N, Roskopf K, Neumeister P, Kasparu H, Nachbaur D, Russ G, et al. Plerixafor and granulocyte-colony-stimulating factor (G-CSF) in patients with lymphoma and multiple myeloma previously failing mobilization with G-CSF with or without chemotherapy for autologous hematopoietic stem cell mobilization: the Austrian experience on a named patient program. *Transfusion* 2010;51(5):968-975.