

- *Metodi di mobilitazione delle cellule staminali*

**Dr. P.Carlier**

**SIT**

**Azienda Ospedaliera S.Martino**

**Genova**

# *Trapianto di cellule staminali (Hematopoietic Stem Cell:CD34+)*

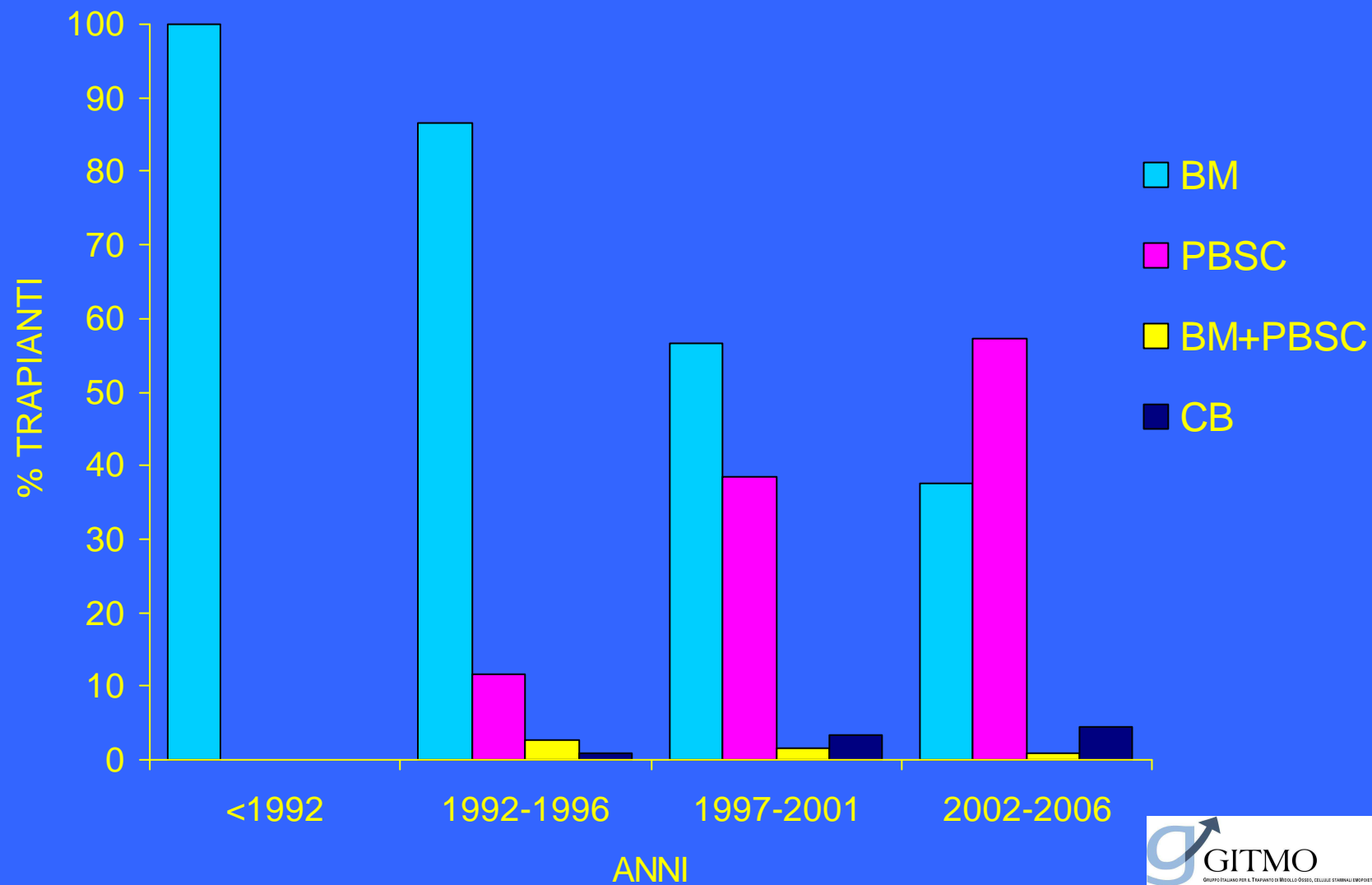
- *Tipi di trapianto:*
  - Allogenico
  - Autologo
- *Sorgente delle cellule staminali:*
  - Midollo osseo
  - **Sangue periferico**
  - Cordone ombelicale

*La raccolta di cellule staminali dal sangue periferico e' stata introdotta nella pratica clinica agli inizi degli anni '80.*

*Fino ad allora l'unica fonte di cellule staminali era costituita dal midollo osseo, prelevato in anestesia generale, mediante agoaspirazione dalle creste iliache posteriori.*

# GITMO Trapianto Allogeneico

## SORGENTE DELLE CELLULE STAMINALI



# Caratteristiche

- Sangue periferico:

- CD34+: ↑↑
- CD3+: ↑↑
- NK: ↑↑
- MSC: assenti
- Attecchimento: ★
- aGvHD: ↔
- cGvHD: ↑↑

- Midollo osseo:

- CD34+: ↓↓
- CD3+: ↓↓
- NK: ↓↓
- MSC: presenti
- Attecchimento: ↔
- aGvHD: ↔
- cGvHD: ↓↓

# Mobilizzazione

(CD34+ :  $>2 \times 10^6/\text{Kg}$ )

- Nel paziente
  - per trapianto autologo
- Nel donatore
  - per donazione

# Mobilizzazione nel paziente

- **Granulocyte Colony Stimulating Factor (GCSF):**
  - Filgrastim (Granulokine, Neupogen)
  - Lenograstim (Myelostim)
- **Chemioterapia +/- (GCSF)**

# *SCHEMI DI CHEMIOTERAPIA PER LA MOBILIZZAZIONE*

- *CICLOFOSFAMIDE 1.5-4 gr/m<sup>2</sup>*
- *R-DHAP (linfomi)*
- *IVE:(IFOSFAMIDE+ETOPOSIDE+EPIRUBICINA)  
(linfomi-salvataggio)*
- *ICE (leucemie acute)*
- *Idarubicina+HD arac+amifostina  
(pazienti >60 anni)*

# Fattori influenzanti la raccolta

- Patologia di base
  - Fase di malattia
  - Tipo di malattia
- Paziente – donatore
  - Eta'

# *MOBILIZZAZIONE DEL DONATORE*

- **G-CSF**
- AMD3100 (donatori)
- AMD3100 + GCSF (pazienti)

# ***SCHEMA DI MOBILIZZAZIONE DEL DONATORE***

**1° giorno:** GCSF 5mcgr/Kg x2

**2° giorno:** emocromo + GCSF 5mcgr/Kg x2

**3° giorno:** emocromo + GCSF 5mcgr/Kg x2

**4° giorno:** emocromo + conteggio CD34+

eventuale I raccolta + GCSF 5mcgr/Kg x2

**5° giorno:** emocromo + conteggio CD34+

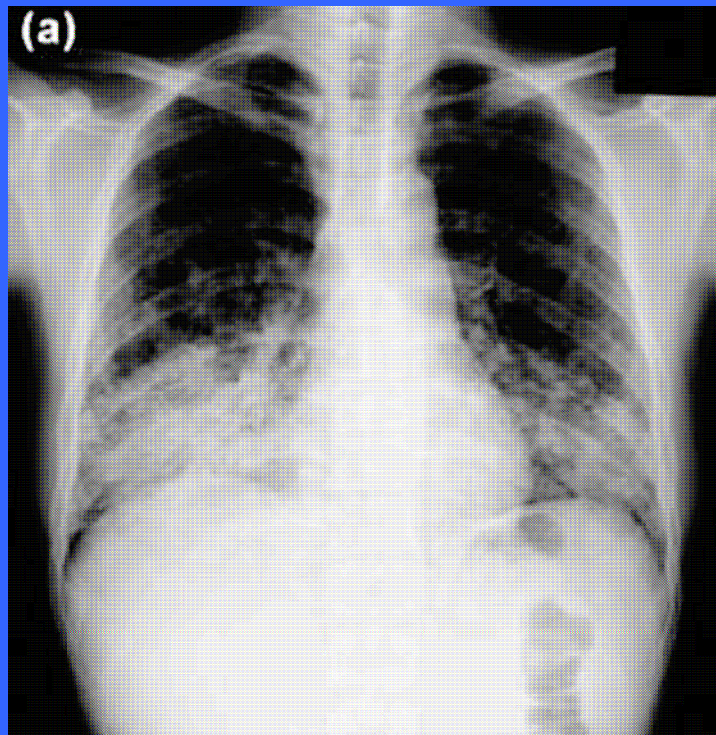
eventuale I o II raccolta + GCSF 5mcgr/Kg

**6° giorno:** GCSF 5mcgr/Kg + eventuale II o III raccolta

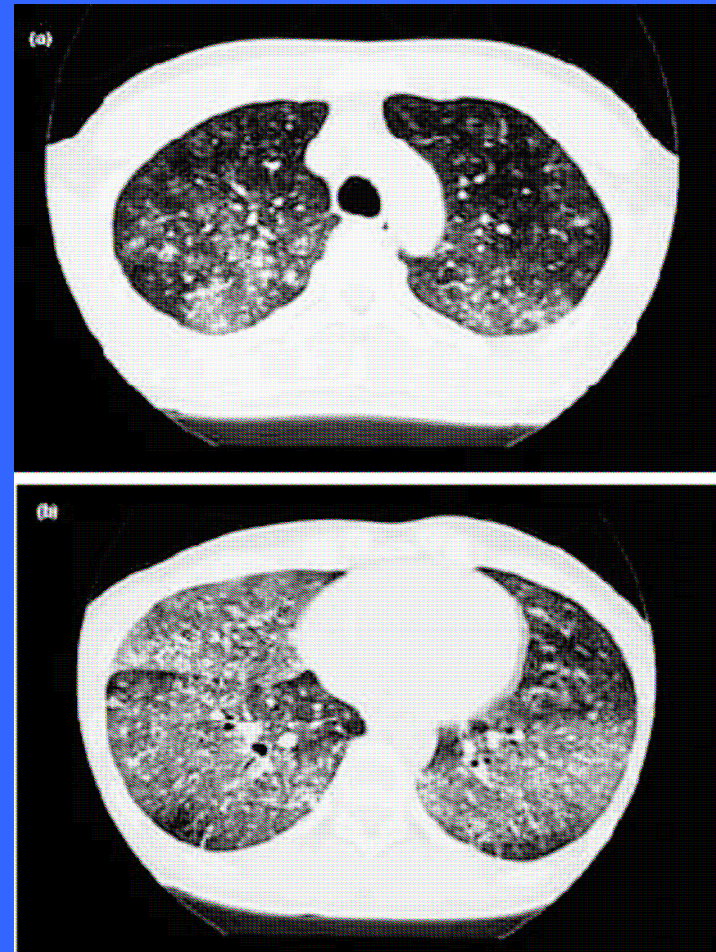
# *Complicanze ed eventi avversi GCSF-correlati*

- Neoplasie ematologiche maligne
- Trombosi venose profonde
- Eventi trombotici e/o emorragici cerebrali
- Rottura della milza
- Insufficienza respiratoria
- Complicanze cardio-vascolari
- Riacutizzazione di malattie autoimmuni

# Acute lung injury in a healthy donor during mobilization of peripheral blood stem cells using Granulocyte-Colony Stimulating factor alone



30 years male HLA-matched donor  
On day 4 of 10 $\mu$ g/kg s.c. G-CSF  
cough, dyspnea and sudden severe hypoxia  
(PaO<sub>2</sub> 53.8 mmHg)



Arimura K et al. Haematologica 2005

# Granulocyte Colony-Stimulating Factor-Induced Pulmonary Hemorrhage in a Healthy Stem Cell Donor



49 years male donor of  
haploidentical peripheral  
haematopoietic stem cell for his daughter  
After 3 days of 10 $\mu$ g/kg s.c. G-CSF  
cough, retrosternal discomfort and hemoptysis

Kopp H-G et al. JCO 2007

# LONG-TERM EVALUATION OF DEVELOPMENT OF LEUKEMIA IN PERIPHERAL BLOOD STEM CELL DONORS

Study type	No pts	Median Follow-up	Evidence leukemogenesis
Case report (Bennett,2006)	2	6-7 years	2 Case report of leukemia
Case report (Makita,2004)	1	1-2 years	1 Case report of leukemia
Retrospective survey (Cavallaro, 2000)	101	3-6 years	None
Prospective survey (Tassi, 2005)	90	2-8 years	None
Retrospective survey (Anderlini, 2002)	281	3 years	None
Retrospective study (Horowitz, 2005)	28134	Not stated	None
Retrospective study (Pulsipher, 2006)	60000 IS 3000 VUD	Not stated	None

# Retrospective analysis BM vs. PBSC

EBMT Activity survey on HSCT:  
donor events (1990-2003)



	<b>N. Allo HSCT 1990-2003</b>	<b>N. Hematological malignancies</b>	
		<b>Absolute Per 100.000</b>	
<b>BM</b>	<b>28,234</b>	<b>9</b>	<b>3.2</b>
<b>PBPC</b>	<b>16,431</b>	<b>5</b>	<b>3.04</b>
<b>Total</b>	<b>44,566</b>	<b>14</b>	<b>3.14</b>

# Retrospective analysis BM vs. PBSC

EBMT Activity survey on HSCT:  
donor events (1990-2003)



DEATHS ***PB > BM ?***

PB: 3 1.18 per 100.000

- 67 y, m; d 29; subdural hematoma
- 52 y, m; d 17; pulmonary edema
- 43 y, m; d 15; cardiac arrest

BM: 1 0.35 per 100.000

- 38 y, m; d 15; pulmonary embolism

# *Eventi avversi gravi*

- **EBMT registry:**
  - 65%, transitori, moderati, senza sequele
  - 2 casi di leucemia su 23.000 donatori
  - 5 decessi su 27000 BM+23000 PBSC
- **NMDP:**
  - 4 casi di leucemia su 2370 donatori
- **RADAR PROJECT**  
(research on Adverse Drug Events and Reports):
  - 2 casi di leucemia 4 e 5 anni dopo il GCSF
- **SEAR**  
(severe events adverse registry) : 0.2%

## *Raccomandazioni nell'uso del GCSF per donazione di cellule staminali*

- Mantenere la leucocitosi indotta da GCSF  $< 50 \times 10^9/l$
- Non associare l'uso di anti-concezionali ormonali
- Screening approfondito del rischio trombotico pre-GCSF
- Non utilizzare in donatori di età  $> 60$  anni
- Non utilizzare cateteri femorali

### 10.6.3.2 Richiesta di CSE da sangue periferico.

A meno che non abbia espressamente fornito il proprio consenso a donare esclusivamente PBSC, il volontario deve essere valutato sia per l'idoneità alla donazione di midollo osseo che per quella da sangue periferico. Pertanto un medico, oltre alle indagini indicate al paragrafo 10.6.3.1, considerati i risultati di:

- un accurato esame clinico e cardiologico, che valuti, in particolare, la sua situazione cardiovascolare,
- un ECG da sforzo,
- un'ecotomografia della milza,
- un approfondito screening coagulativo per trombofilia, che contempli lo studio, dell'ATIII, della proteina C, della proteina S e dell'omocisteina; le indagini sulle mutanti Leiden del fattore V e 20210A della protrombina vanno eseguite solo in caso di anamnesi personale e/o familiare positiva,
- conteggio delle piastrine circolanti, eseguito con particolare attenzione,
- uno screening per HbS,

# AMD 3100 (MOZOBIL)

- Meccanismo di azione:
  - Interagisce con il recettore CXCR4 della cellula staminale, bloccando il legame con la chemochina factor-1 di derivazione stromale (SDF-1a).
- Modalita' di somministrazione e dosi:
  - 240mcgr/Kg s.c 9-10 ore prima della raccolta

# AMD 3100+GCSF (LnH -11 pts)

- Aumento del numero delle cellule CD34+ di almeno 3 log
- Non apparente rapporto dose-effetto per dosi > 240mcgr/Kg
- Picco di risposta 9- 16 ore dopo la somministrazione

# AMD3100

## eventi avversi

- Nausea, diarrea e dolore addominale (3 pts).
- Parestesie (4 pts)
- Reazione nel sito di iniezione (2 pts)
- 1 decesso g+75:arresto cardiaco non AMD3100 correlato

# IBMDR/EBMT

**60% dei donatori richiede più di  
una leucaferesi**

**15% più di tre leucaferesi**

Anderlini P. et al Bone Marrow  
Transplantation 2001; 27:689-92

# AMD3100

## donatori HLA-compatibili (I)

- N° donatori: 12 (11)
- Eta' media: 49 (24-65)
- Tossicita' > 1° grado: 0
- CS >2x10<sup>6</sup>/Kg: 11/12
- 1 aferesi: 6/12
- 2 aferesi: 5/12

# AMD3100

## donatori HLA compatibili (II)

- Attecchimento: neutrofili >500: 10 giorni  
piastrine >20.000: 18 giorni
- aGvHD 2-4 11%
- aGvHD 3-4 11%
- Mortalita': 1 pts deceduto per aGvHD (4°)
- cGvHD estesa: 33%

# *IMMUNOFENOTIPO*

	GCSF	GCSF+ AMD3100	AMD3100
CD34+	-	++	+
CD3+	=	+	++
CD19+	-	+++	+++
CD4+	-	+	++
CD8+	-	+	++

# AMD 3100

## donatori HLA compatibili

- N° donatori: 24
- 16 su 24 (67%) 1° aferesi CD 34 >  $2 \times 10^6/\text{Kg}$
- 2 su 24 non hanno ottenuto un n. min CD34

	G-CSF	AMD 3100
CD34	2.9	4.2
CD3	4.7	1.5
CD4	3.1	1.1

Devine SM et al. Blood 2008; 112:990-8

# AMD3100 IN AUTO PBSC

- Devine et al J Clin Oncol 2004;22:1095-102

13 Pazienti affetti da LNH (Studio fase 1)

- Flomenberg et al Blood 2005; 106: 1867-74

Studio randomizzato su 25 pazienti( 10 MM, 15 LNH)

- Di Persio et al Blood 2007; 110:660

Studio fase 3 randomizzato in 298 pazienti con LNH

# AFERESI PER RACCOLTA PBSC PRESSO SIT AZ. OSP. SAN MARTINO GENOVA

- **Anno 2008: Auto 139 , Allo 20.**
- **Anno 2009: Auto 149, Allo 15 (Agg. 31 10 2009)**

# CONCLUSIONI

