

# Periferik Kök Hücre Aferezi: Mobilizasyon başarısızlığı

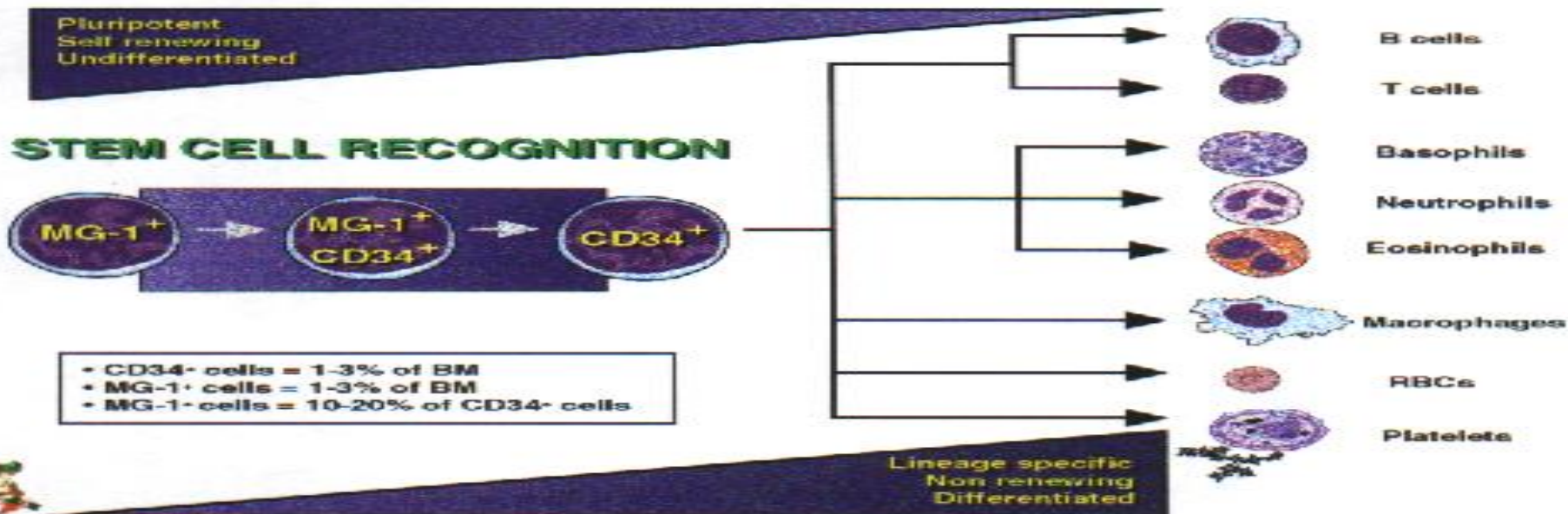
Doç. Dr. Fevzi Altuntaş

Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
Hematoloji Kliniği ve Aferez Ünitesi

Hemaferez Derneği  
IV. Hemaferez Kursu  
15 Kasım 2008, Girne, Kıbrıs

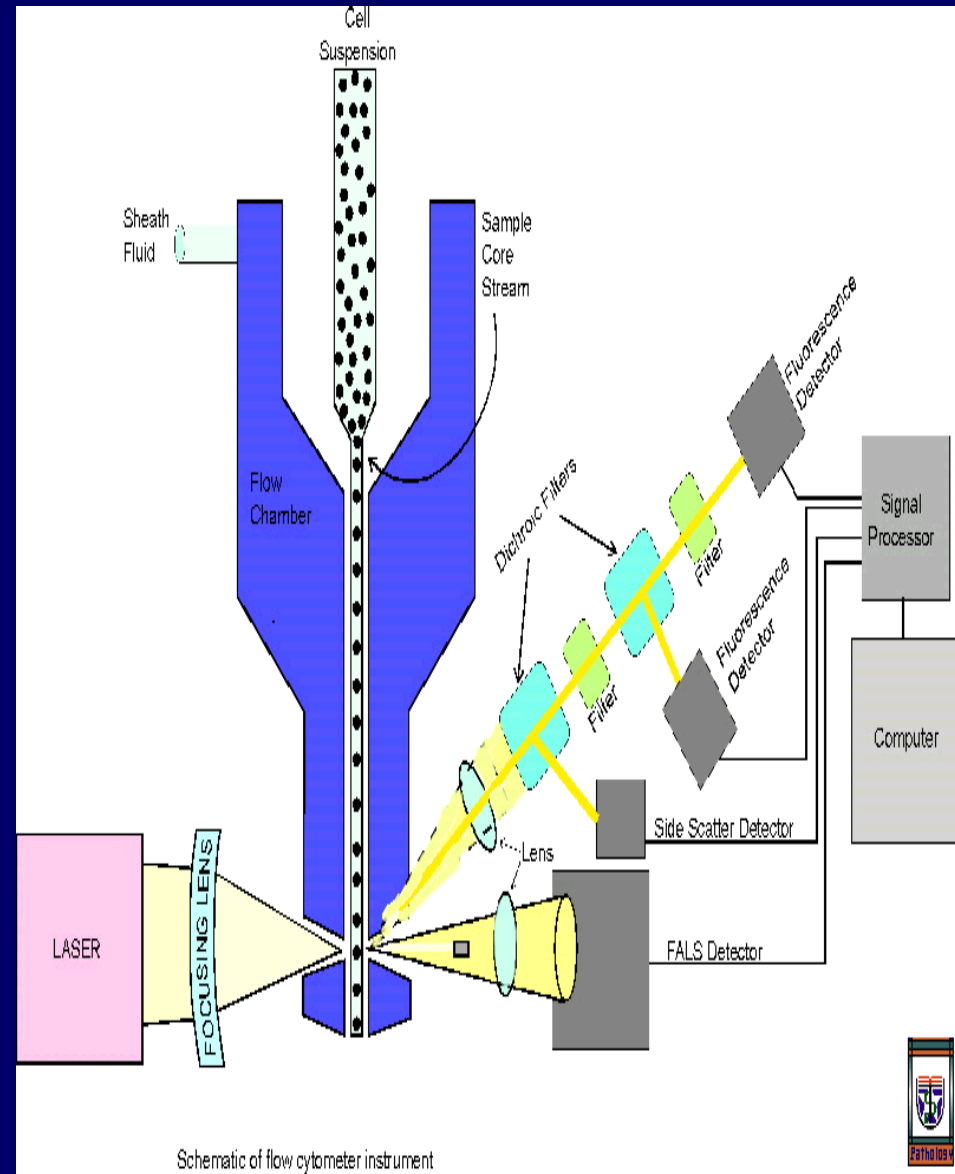
# Kök hücre

- Pluripotent hematopoietik kök hücre:
  - Bireyin yaşamı boyunca kemik iliği fonksiyonunu sürdürmeden sorumludur
  - Kendini yenileme yeteneği vardır
  - Herhangi kan hücre elamanını oluşturabilir:
    - RBC, Platelet, Granülosit, Lenfosit



# Kök Hücre Tespiti: CD34

- Kök hücreler kendi hücrelerinin yüzeyinde belli bir protein eksprese etmektedirler:
  - CD34
- CD34+ hücreler bir akım sitometri kullanılarak ölçülebilir
  - Akım sitometri: En kısa zaman dilimi içinde kök hücreyi tespit etmek için indirekt bir teknik,
  - Birkaç saat alır



# Hedef CD34 dozu

- Yüksek doz myeloablatif KT'den kurtarmak için gerekli minimum CD34+ hücre sayısı:
  - Otolog KHT
    - $> 2 \times 10^6$  CD34+ hücre/kg
    - En az  $1 \times 10^6$  CD34+ hücre/kg
  - Allojeneik KHT
    - $> 5 \times 10^6$  CD34+ hücre/kg

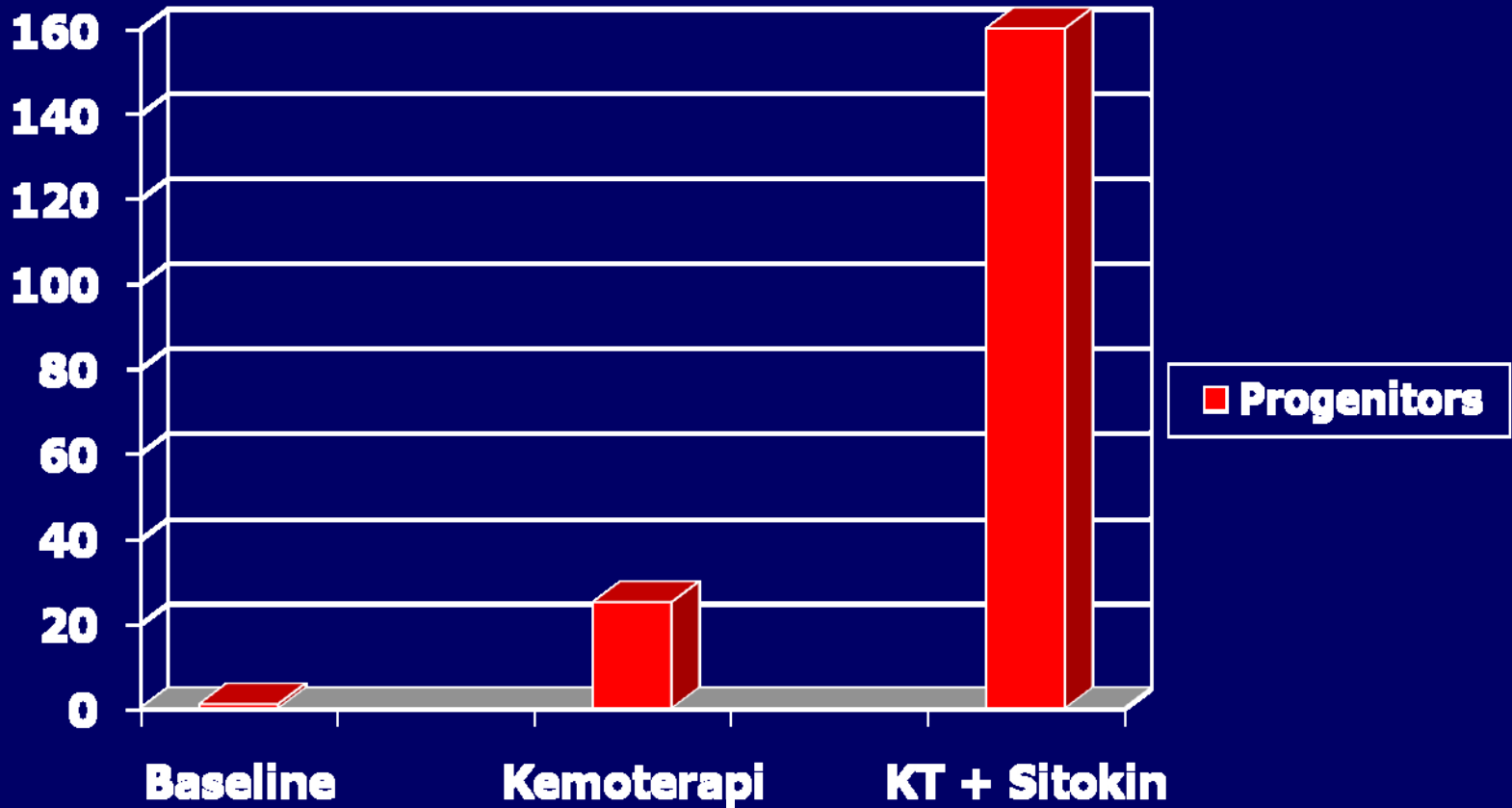
# CD34 Düzeyi önemi

- Sitopeniler ile ilişkili maliyet ve yan etkileri sınırlamak için çok hızlı (8-14 gün) nötrofil ( $>500$ ) ve trombosit engraftmanı ( $>20,000$ ) sağlanmalıdır:
  - Azalmış transfüzyon gereksinimi
  - Daha az sepsis atağı
  - Daha az antibiyotik kullanımı
  - Hastanede kalış süresinde kısalma

# Kök Hücre Mobilizasyonu

- PK kök hücre içeriği kemik iliği kavitesindekinden daha azdır:
  - Kemik İliğinde hücrelerin %3-5'i CD34 eksprese eder
  - PK'da ise sadece hücrelerin %0.03-0.05 CD34 eksprese eder
- Mobilizasyon periferal kandaki kök hücre içeriğini artırmak için kullanılan metot:
  - Sitokin
  - Kemoterapi
    - Periferik kanda progenitor hücre konsantrasyonu 20-25 kat artar
  - Kombinasyon (Kemoterapi + sitokin)
    - Periferik kanda progenitor hücre konsantrasyonu 100-160 kat artar

# Periferal kan progenitor hücre içeriği



# Kemoterapi Mobilizasyon

- Belli bir kemoterapi rejiminden sonraki hematopoietik düzelme “recovery” boyunca, periferal kanda CD34+ progenitör sayısında belirgin bir artış olur.
- KT rejimleri:
  - Siklofosfamid
  - Etoposid
  - Siklofosfamid+ Etoposid
  - Ara-C
  - DHAP/ICE



# Sitokin Mobilizasyon

- G-CSF ve GM-CSF gibi sitokinler periferel kanda progenitör hücre sayısını artırır.
- Sitokin ile mobilizasyon yapılabilir.
  - Genellikle sitokin başlanmasından 5 gün sonra toplanabilir
  - 4 gün sonra CD34 sayılmalı–yeterli ise toplanabilir
- Avantajı: Kemoterapi ile ilişkili yan etkiler olmaz.

# Sitokin Mobilizasyon

- **G-CSF**

- **Filgrastim 10 ug/kg SC QD**
- **Pegfilgrastim 6-12 ug**
- **Lenograstim 150 ug/m<sup>2</sup>/gün**

- **GM-CSF**

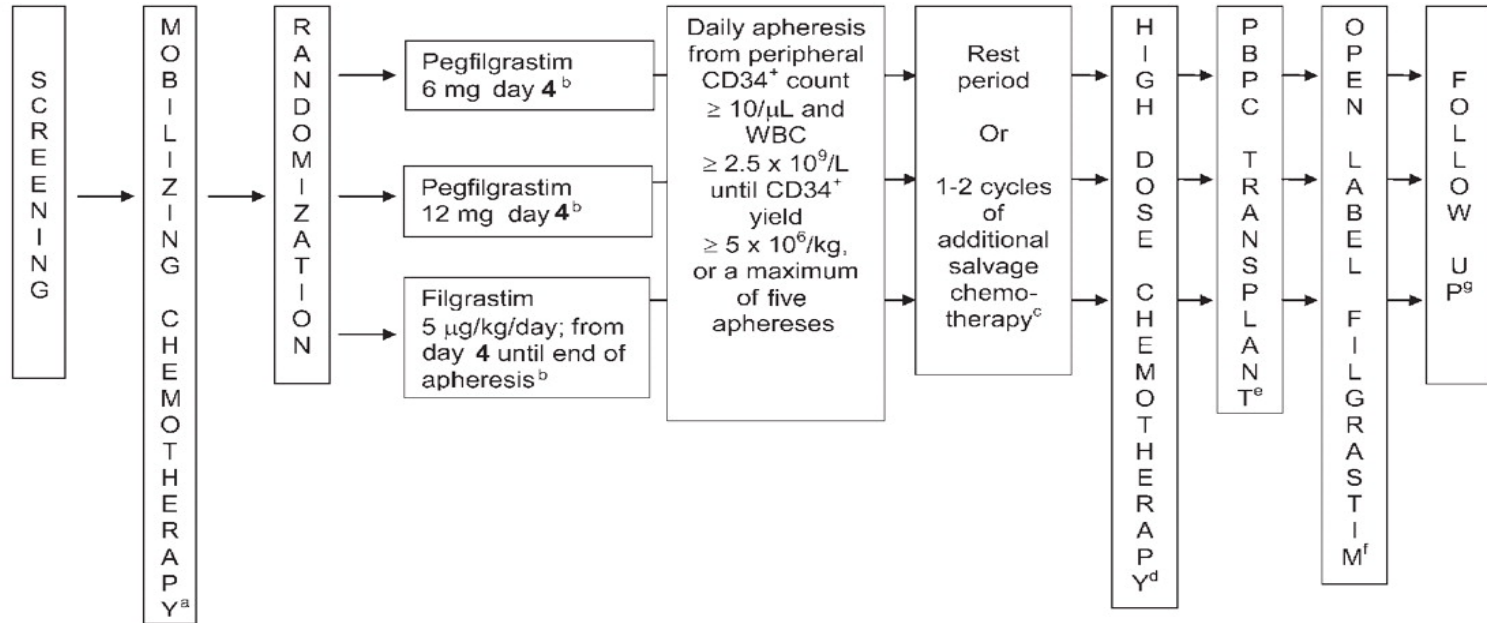
- **Molgramostim (Avrupa)**
- **Sargromostim (ABD) 15 ug/kg SC QD**

# Sitokin Mobilizasyon: YAN ETKİ

- Kemik ve kas-iskelet ağrıları (%20-30)
- Ateş
- Cilt döküntüsü
- Yorgunluk
- İshal
- Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları
- Ödem
- Dispne
- Kutanöz vaskulit
- Asemptomatik dalak büyümesi (uzun süreli kullanımda)
- Nadir olarak dalak rüptürü
- Rabdomyoliz



# Pegfilgrastim vs Filgrastim



<sup>a</sup> Mobilizing chemotherapy = ICE = etoposide 100 mg/m<sup>2</sup> days 1,2 and 3; carboplatin AUC 5 day 2; ifosfamide 5 g/m<sup>2</sup> day 2.

<sup>b</sup> Double-blind test article administration with pegfilgrastim (6 or 12 mg) on day 4 or daily filgrastim (5 µg/kg) from day 4 until end of apheresis.

<sup>c</sup> Rest period of up to a maximum of 6 weeks or 1-2 cycles of additional salvage (ICE) chemotherapy within an 8-10 week period. Patients who received additional salvage chemotherapy also received filgrastim 5 µg/kg/day from approximately 24 hours after the end of chemotherapy until an absolute neutrophil count (ANC)  $\geq 10 \times 10^9/L$  or for a maximum of 14 days, whichever is sooner.

<sup>d</sup> High dose chemotherapy = BEAM = BCNU 300 mg/m<sup>2</sup> day -6; etoposide 800 mg/m<sup>2</sup> IV days -5 to -2; cytarabine 1600 mg/m<sup>2</sup> IV days -5 to -2; melphalan 140 mg/m<sup>2</sup> IV day -1.

<sup>e</sup> Peripheral blood progenitor cell (PBPC) transplant given on day 0 (or day 0 and day 1 if transplant was to be given over 2 days).

<sup>f</sup> Filgrastim 5 µg/kg/day starting within 24 hours of start of transplant until ANC  $\geq 10 \times 10^9/L$ .

<sup>g</sup> Follow up assessments 12 weeks (day 84-100) post-transplant.

Figure 1. Study design and treatment schema.

Russell, N. et al. Haematologica 2008;93:405-412

# Pegfilgrastim vs Filgrastim

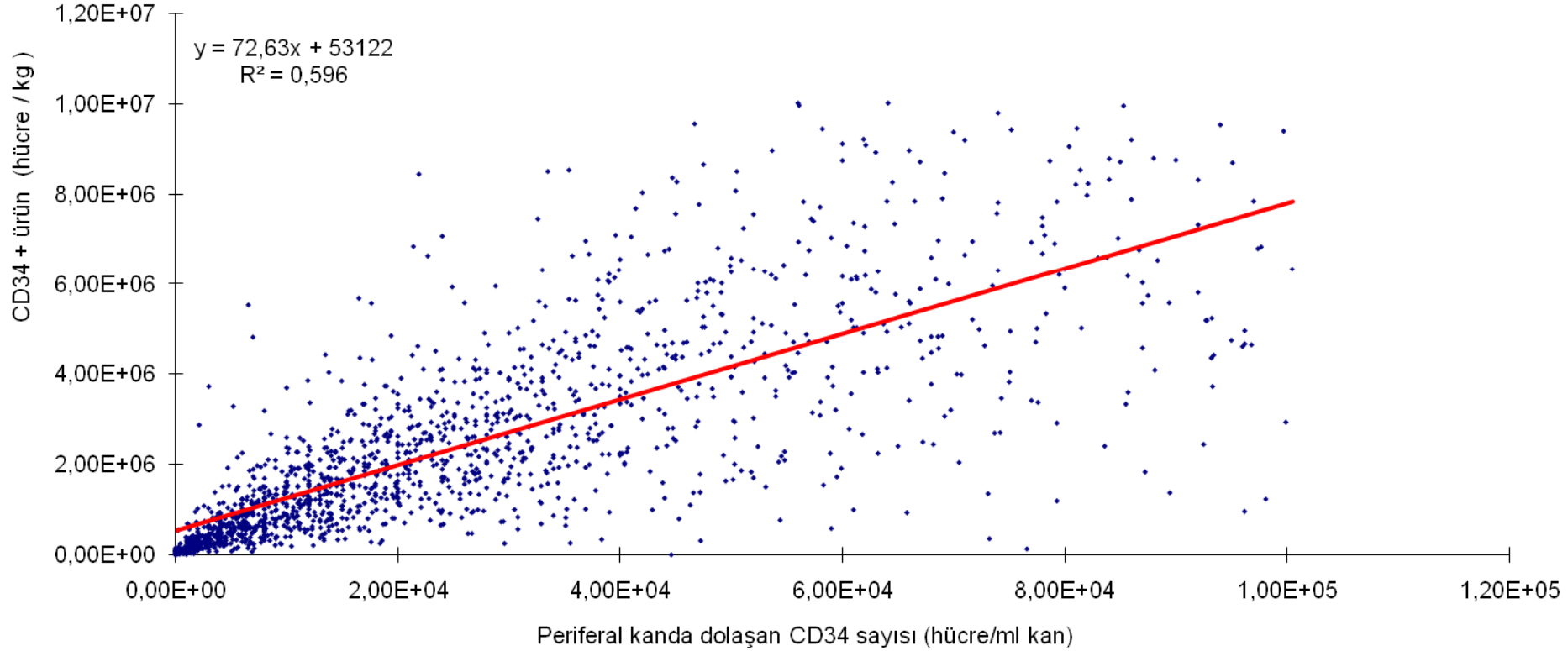
- Lenfomalı hastalar kök hücre mobilizasyonu için filgrastim veya iki farklı doz (tek doz 6 veya 12 mg) pegfilgrastime randomize edilmiş
- Tek başına veya kemoterapi ile birlikte 6-12 mg pegfilgrastim etkin PK hücre mobilizasyonunu sağlamakta ve hızlı hematopoez sağlamakta
- Pegfilgrastim ile filgrastimin kök hücre mobilizasyonu ve toplanmasında eşit gözükmemekte
  - Çalışma 90 kişilik küçük bir hastalık grubunda yapılmıştır.
  - Çok fazla oranda hasta çalışmadan çıkmış (% 28)
- Filgrastim ve pegfilgrastim kullanımı hastalarda verimsiz mobilizasyonu engellememektedir
- Periferik kök hücre seviyesi pegfilgrastim kullananlarda filgrastim kullananlara göre aferez için daha çabuk istenilen seviyeye gelmektedir.

# Kombinasyon Metotları

- Kemoterapi ve sitokin kombinasyonu periferal kanda progenitör hücre içeriğini daha fazla artırır
- WBC sayısı düşük düzeyden iyileşirken başlar :
  - Kemoterapi başlamasından tipik olarak 12-14 gün sonra
    - WBC eşiği:
      - > 1,000
      - > 3,000
      - > 10,000

# Mobilizasyon ürün belirleyicisi: pre-aferez PK CD34 sayısı

İlk mobilizasyonda 1. aferez günü toplanan CD34 ürünü ile periferal CD34 sayısı korele  
(n=1603)



Periferal kan CD34 sayısı 1.gün kolleksiyonun kötü bir belirleyicisidir

# Kök hücre mobilizasyonu: Makina

- Ortanca ürün CD34+ hücre sayısı/kg bakımından iki cihaz arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir ( $3.0 \times 10^6$ 'e karşı  $4.1 \times 10^6$ ;  $p=0.129$ ).
- Hem COM.TEC hem de Amicus aferez makineleri ile etkili ve güvenli şekilde otolog PKKH toplanabilmektedir.



# CD34+ hücre dozu önemli...

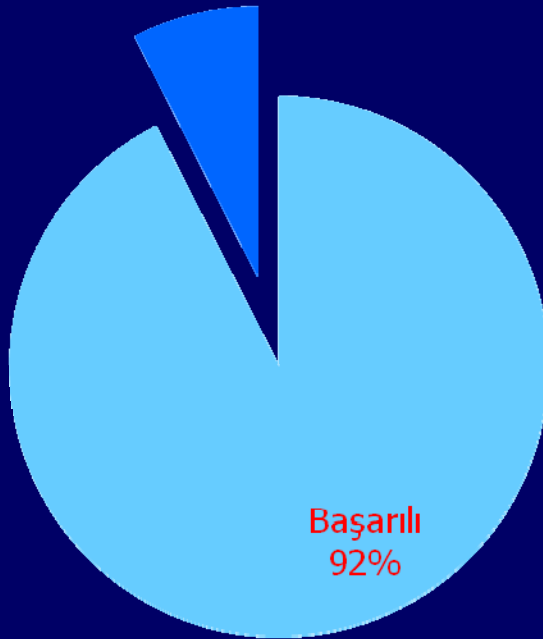
- Kök hücre dozu KHT'nin başarısını etkiler
- Transplantla ilişkili morbidite-mortalite, Relaps riski, post-KHT MDS/AML ve LOS

# Başarısızlık oranı: 2005-2007 deneyimi

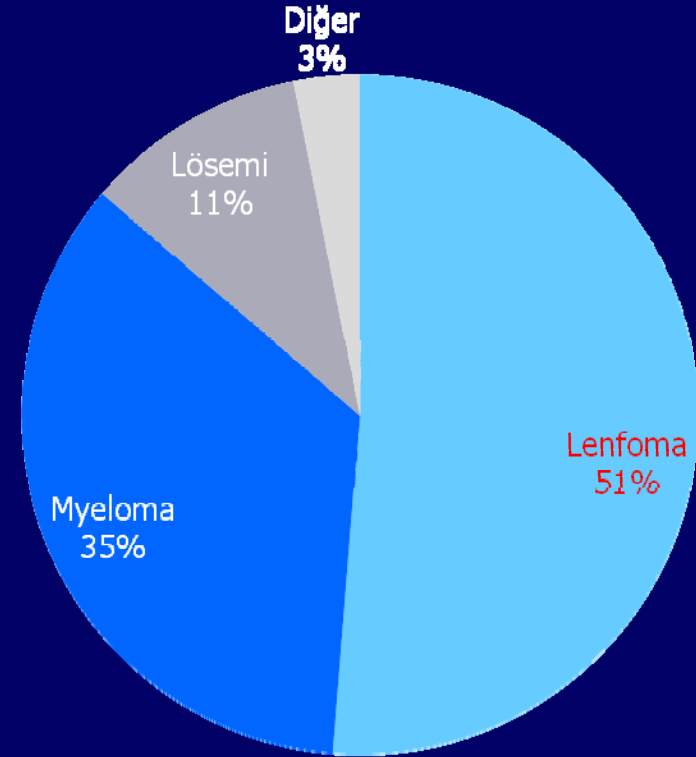
	Hasta sayısı	İşlem sayısı	Hücre
İlk Mobilizasyon	160	344	
Myeloma	56	117	8.6
Lenfoma	82	172	5.5
Lösemi	17	45	4.6
Diğer	5	10	4.5
Remobilizasyon	13	2-6	1.4
Başarılı	5	2-5	>2.1

# Başarısızlık oranı: 2005-2007 deneyimi

**Başarısız hasta sayısı**  
8%



**Hasta sayısı**



# Mobilizasyon başarısızlığı

- $<2 \times 10^6$  CD34+ hücre/kg= olguların %10-20 görülür
  - Bu durum nötrofil ve PLT engraftmanında geçikmeye neden olur
- $<4 \times 10^6$  CD34+ hücre/kg= olguların %60 görülür

# Mobilizasyon başarısızlığı

- Yaşlı hastalar
- Lenfoma hastaları (%35)
- Önceki KT:
  - Sayısı
  - Alkilleyici ajanlar
  - Mobilizasyondan 2 ay önce fludarabin tedavisi
- Kemik iliği alanlarına RT alması
- Trombositopeni (düşük ürün belirteci)
- Mobilizasyon öncesi PK CD34+ hücre sayısı düşüklüğü
- Kemo-mobilizasyon sonrası nötrofil recovery'de geçikme

# Salvage mobilizasyon stratejisi

- **Mobilizasyonu tekrarlar**
  - **Yüksek volüm aferez**
    - Maliyet artış ve Morbidite artış
  - **Alternatif sitokin**
    - Yüksek doz G-CSF
    - SCF, GM-CSF, IL-3
  - **Kemo-mobilizasyon**
    - Toksisite, FEN, maliyet artışı
  - **AMD3100**
- **Kemik iliği harvest**
  - Maliyet artışı
  - Engraftman yavaş

# Salvage mobilizasyon: AMD3100

## ■ AMD3100

- CXCR4 bağlanan SDF-1 alfa inhibitörü
- HIV'in CD4+hücreye girişi inhibe etmek için kullanılırken geliştirilmiş
- HIV+ hastalarda hızlı, geçici lokositoza neden olduğu görülmüş
- SC uygulanmış
- Doz= 240 ug/kg aferez öncesi sabah uygulanmış + G-CSF 10 ug/kg ile birlikte kullanılmış

# Salvage mobilizasyon:AMD3100

- Myeloma ve NHL;
  - AMD3100 +G-CSF veya sadece G-CSF ve cross-over dizayn
  - G-CSF ile başarısız olan 9/25 olgunun tamamında AMD3100 +G-CSF başarılı mobilizasyon
- Myeloma;
  - G-CSF başarısız 7/10 hastanın tamamı AMD3100 +G-CSF ile başarılı mobilizasyon
- Mobilizasyon öncesi PK CD34+ hücre sayısı <10/uL olan olgular;
  - AMD3100 +G-CSF başarılı mobilizasyon

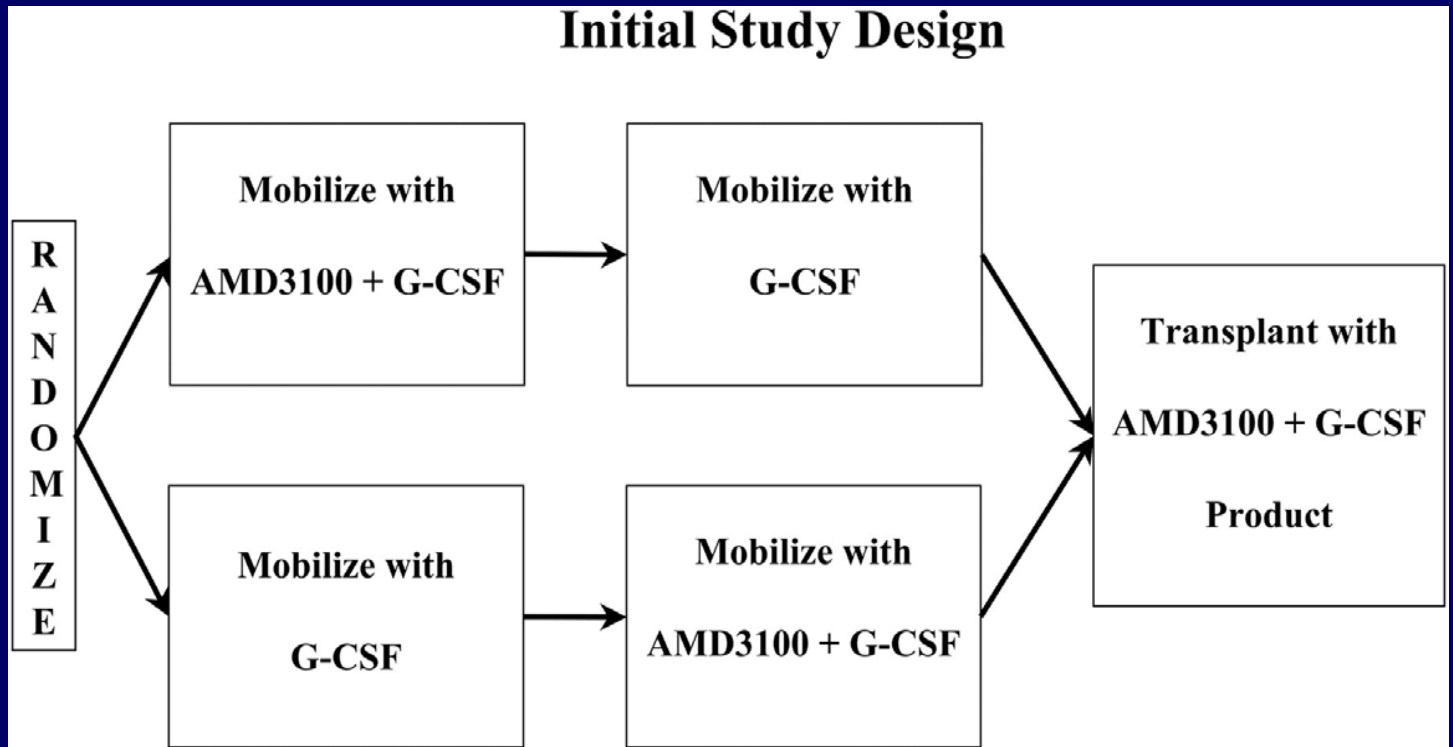
Daha önce başarısız olmuş hastalarda %64 başarı oranı bildirilmektedir



# Salvage mobilizasyon:AMD3100 yan etki

---

- AMD3100 yan etki;
  - GIS rahatsızlıkları
  - Var olan GIS rahatsızlıklarında artış
  - Parestezi
  - İnjektasyon yerinde ağrı



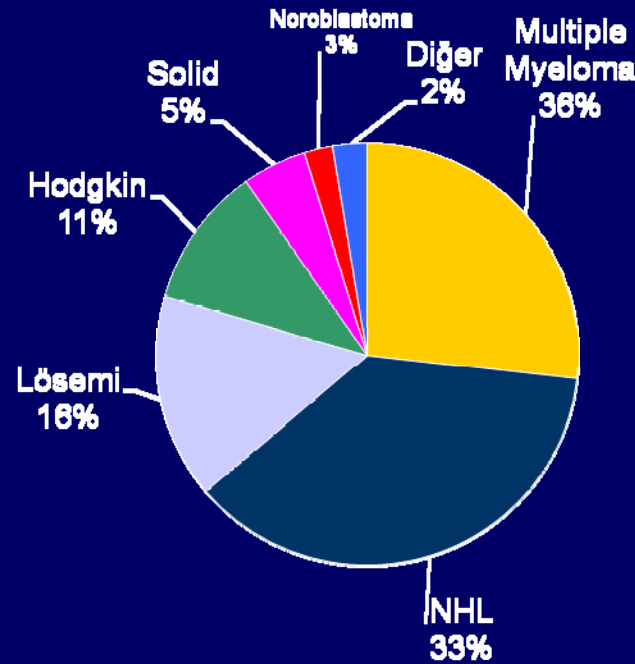
# Washington Üniversitesi Verileri (1995-2006) Otolog KHT

1828 hasta, 2142 mobilizasyon verisi

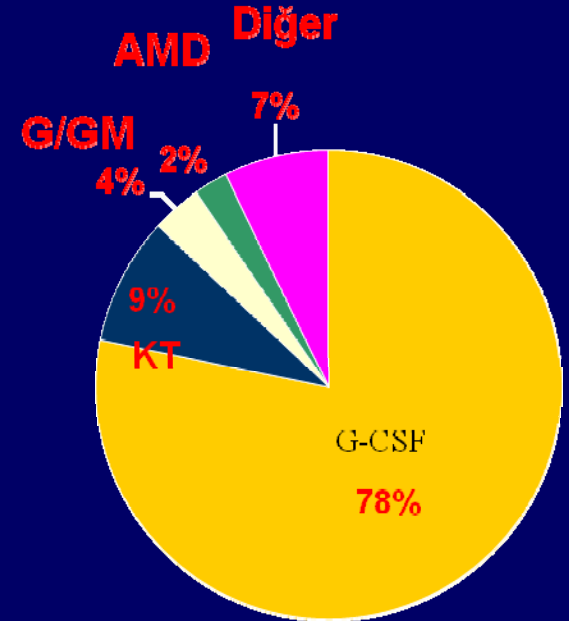
İlk Mobilizasyon ve Remobilizasyon (n=2142)



Hastaların dağılımı (n=1828)



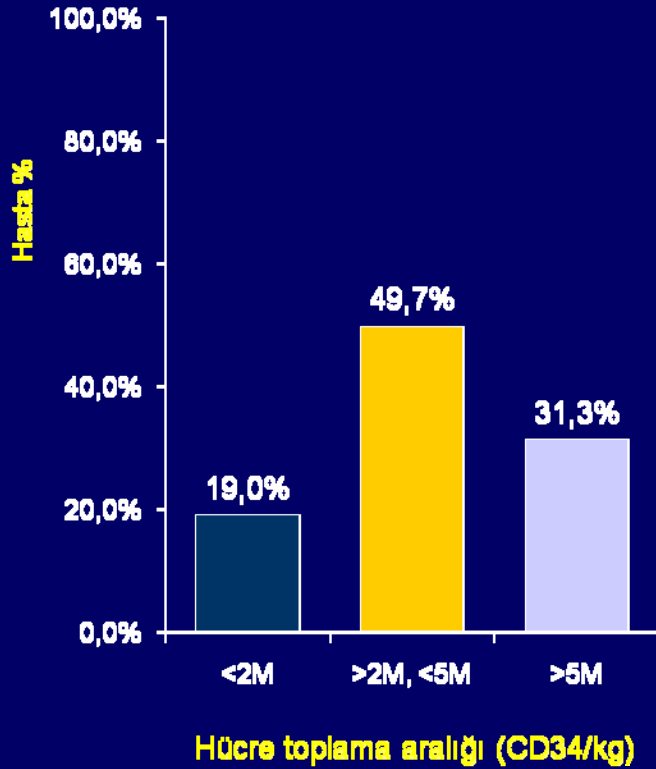
Kök Hücre Mobilizasyon Rejimleri (n=2142)



# İlk mobilizasyon rejimleri: **BAŞARISIZLIK ORANI**

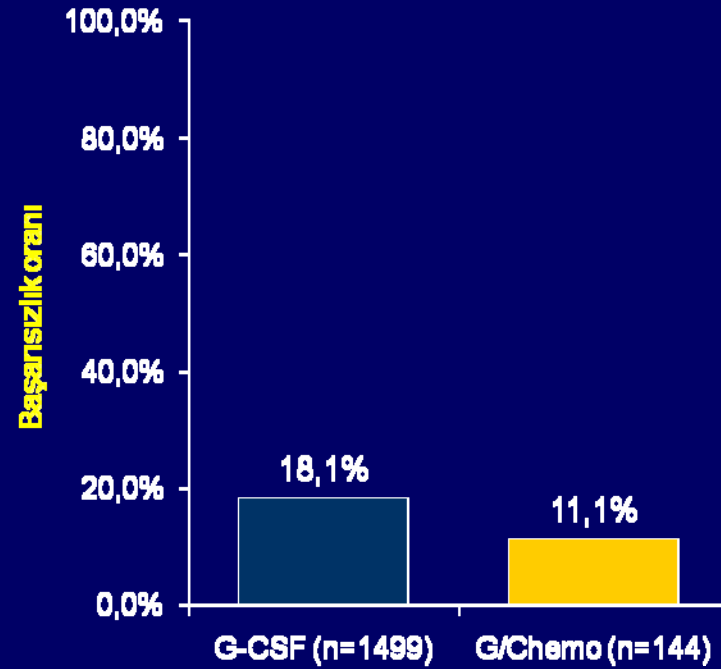
## GENEL

İlk mobilizasyonda 5 aferez günü içinde total ürün dağılımı (n=1834)



## G-CSF vs G/Kemoterapi

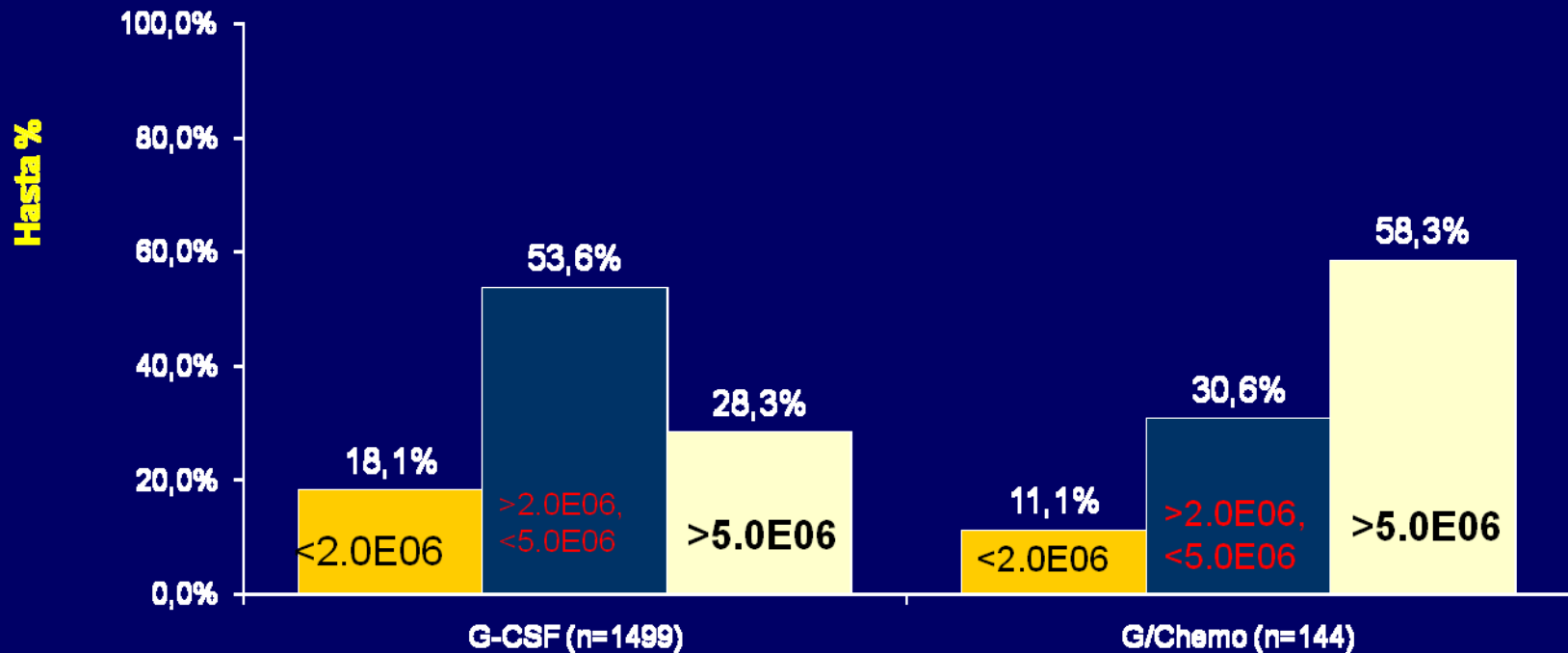
İlk mobilizasyonda 5 aferez gününden sonra başarısızlık oranları (<2M CD34/kg)



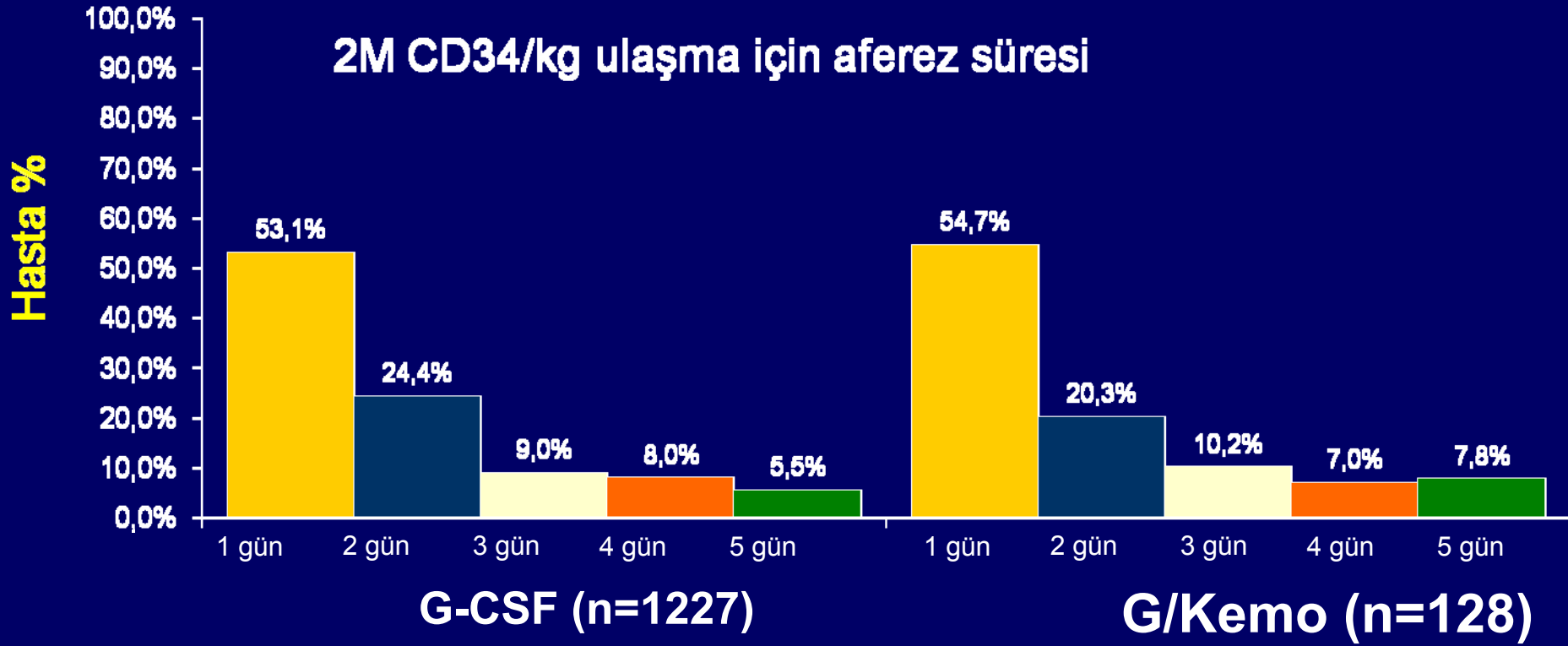
Ortanca# aferez günü	2	1.5
Ortanca CD34 ürünü	3.36E6	5.45E6

# İlk mobilizasyon rejimleri: G-CSF vs G/Kemoterapi

G-CSF vs G/Kemo Mobilizasyon ürünü (5 Aferez günü içinde)



# İlk mobilizasyon rejimleri: **GÜNLERE GÖRE DAĞILIM**



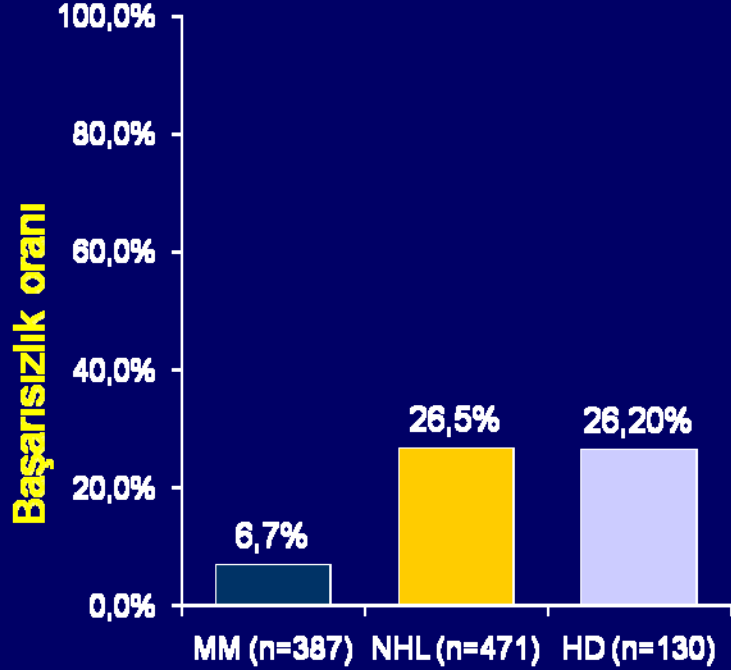
G-CSF ilk mobilizasyonu ile 1227/ 1449; 2M CD34/kg ulaştı

G/Kemoterapi ilk mobilizasyonu ile 128 /144; 2M CD34/kg ulaştı

# Mobilizasyon başarısızlığı: PRİMER HASTALIKLAR

## G-CSF

G-CSF başarısızlık oranları (<2M CD34/kg)

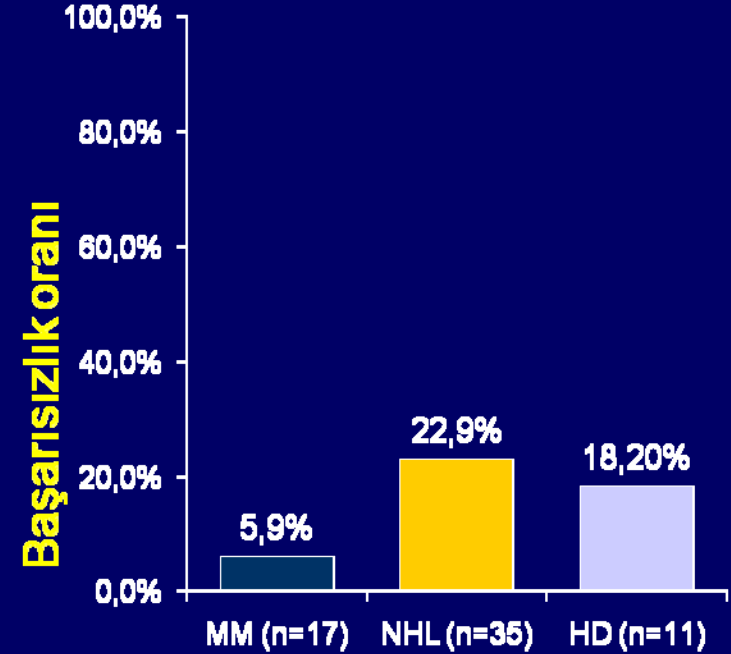


## G-CSF Mobilizasyon

Median aferez günü	1	2	2
Median CD34 ürün	4.61E6	2.89E6	3.01E06

## G/Kemo

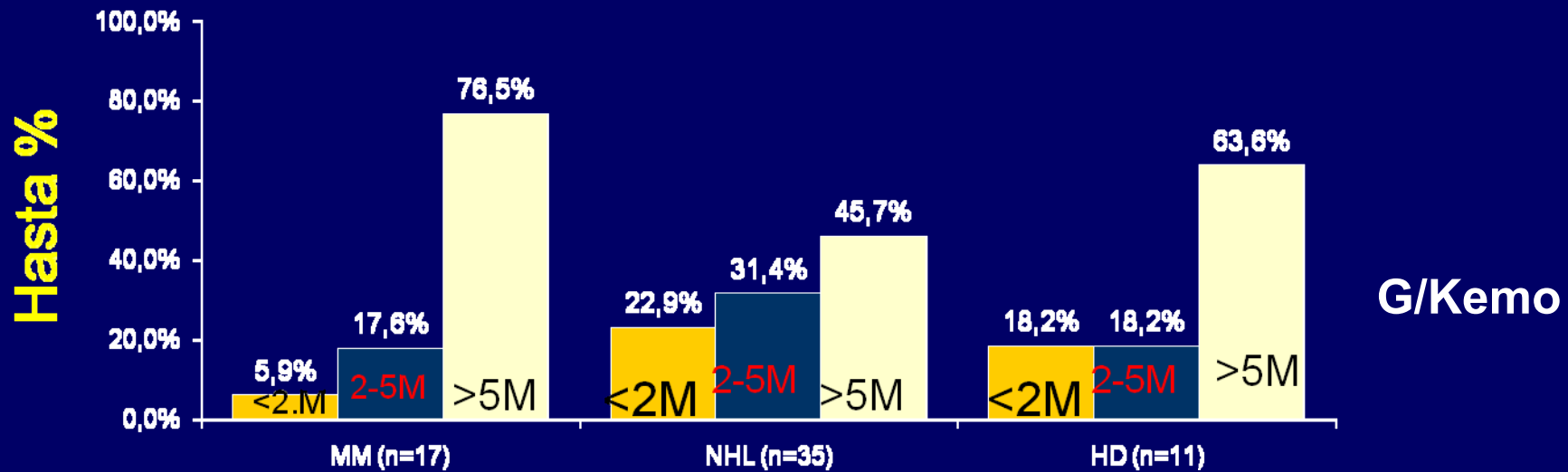
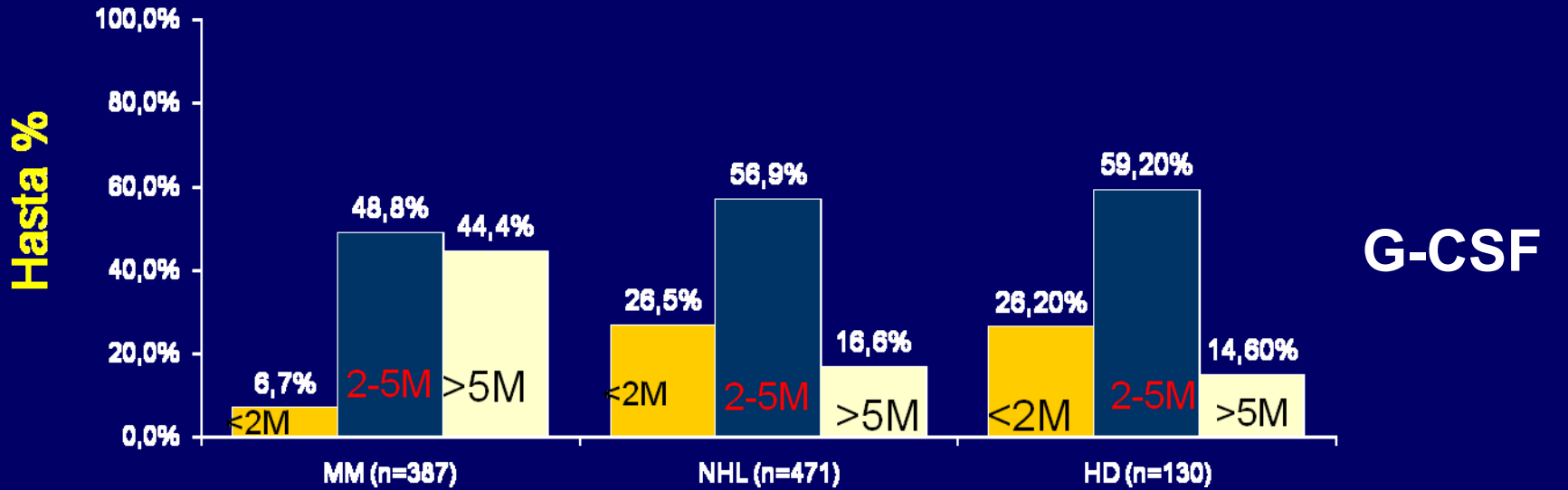
G/Kemo başarısızlık oranları (<2M CD34/kg)



## G/Kemo Mobilizasyon

Median aferez günü	1	2	2
Median CD34 ürün	8.52E6	4.68E6	5.47E06

# Mobilizasyon başarısızlığı: PRİMER HASTALIKLAR

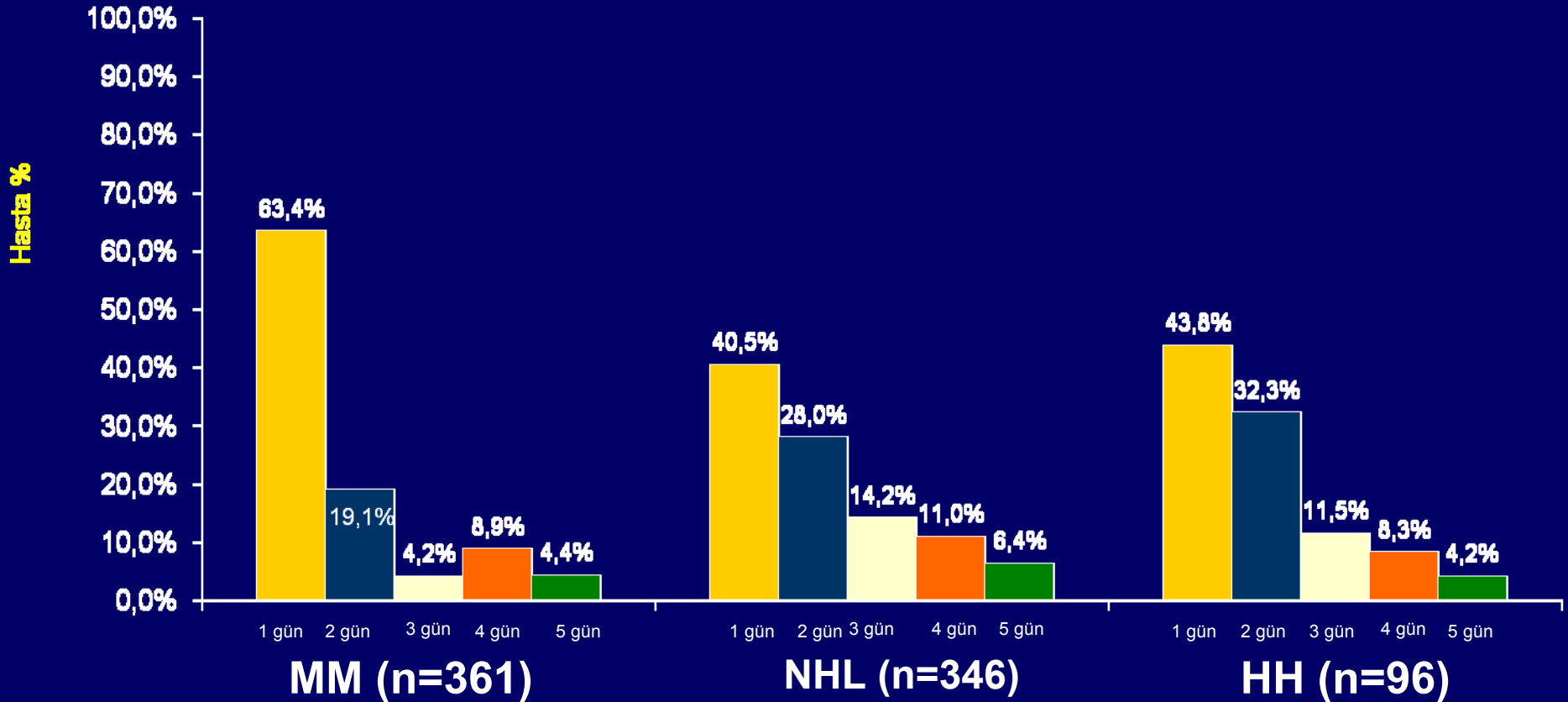




# İlk Mobilizasyon: G-CSF VE PRİMER HASTALIK

## 1499 G-CSF İlk Mobilizasyon

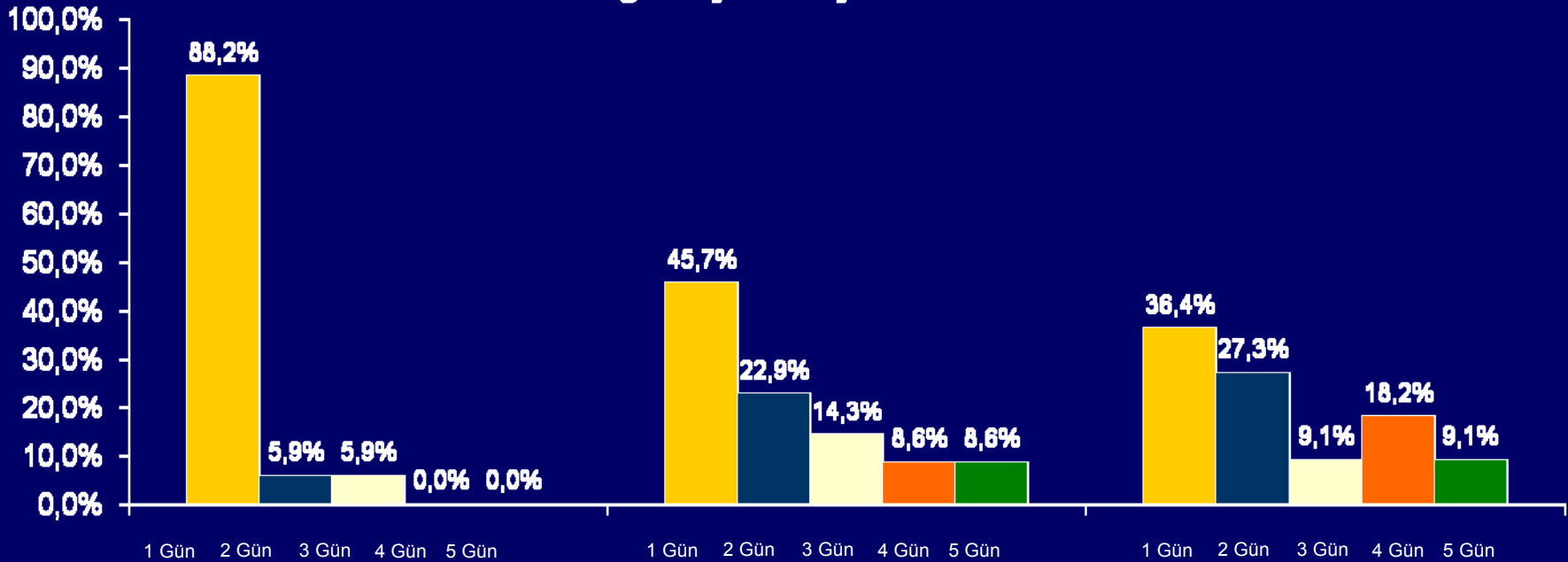
2M CD34/kg ulaşmak için aferez süresi



# İlk Mobilizasyon: G/Kemoterapi VE PRİMER HASTALIK

144 G/Kemoterapi

2M CD34/kg ulaşmak için aferez süresi



MM (n=17)

NHL (n=35)

HH (n=11)

# NHL mobilizasyon tedavi algoritması

## İlk basamak mobilizasyon

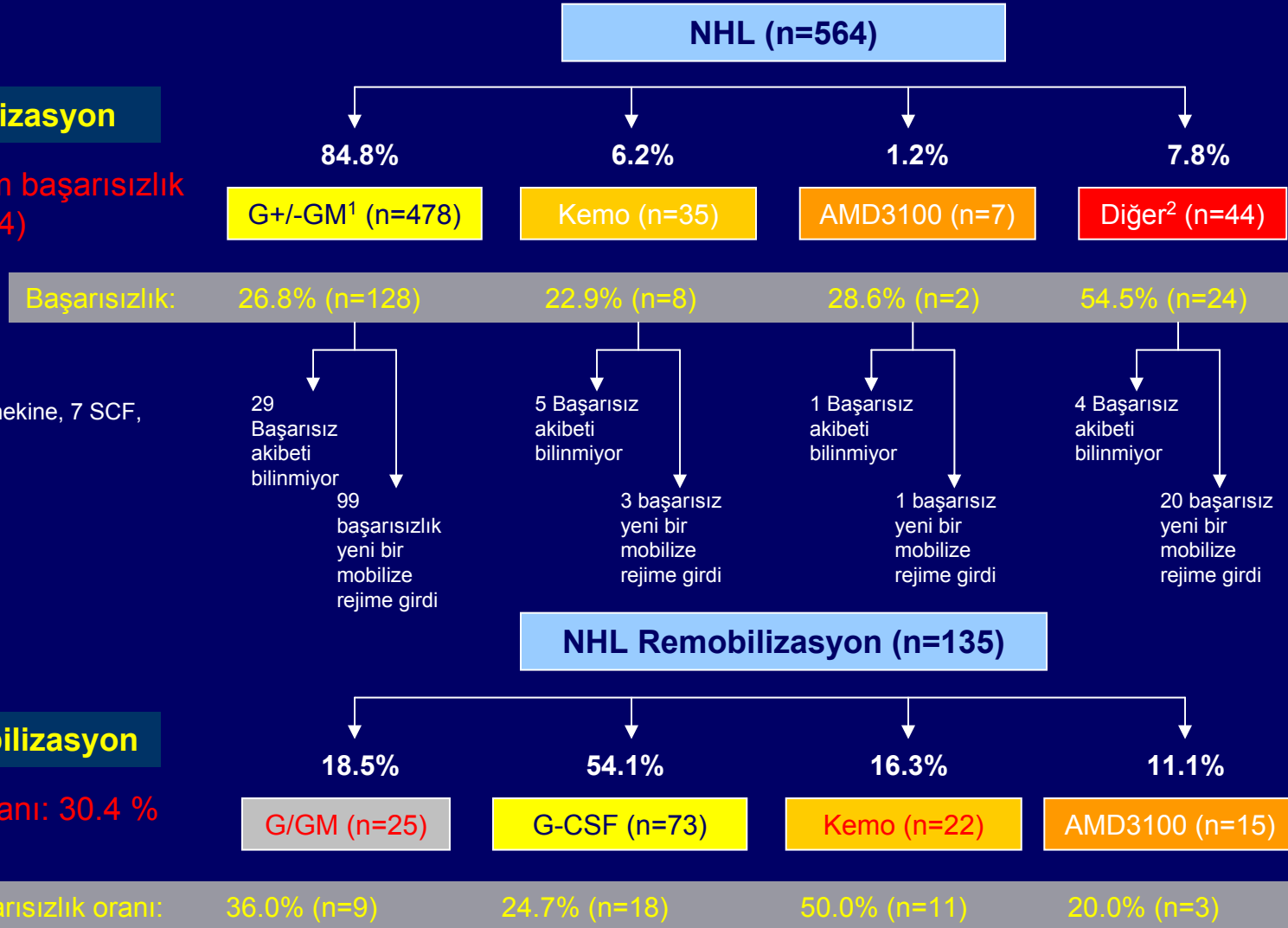
İlk Mobilizasyon toplam başarısızlık oranı : 28.7 % (162/564)

<sup>1</sup> 7 G+GM ilk mobilizasyon

<sup>2</sup> 10 MPO, 10 Peg-G, 16 synthekine, 7 SCF, 1 TPO

## İkinci basamak Mobilizasyon

Toplam başarısızlık oranı: 30.4 % (41/135)

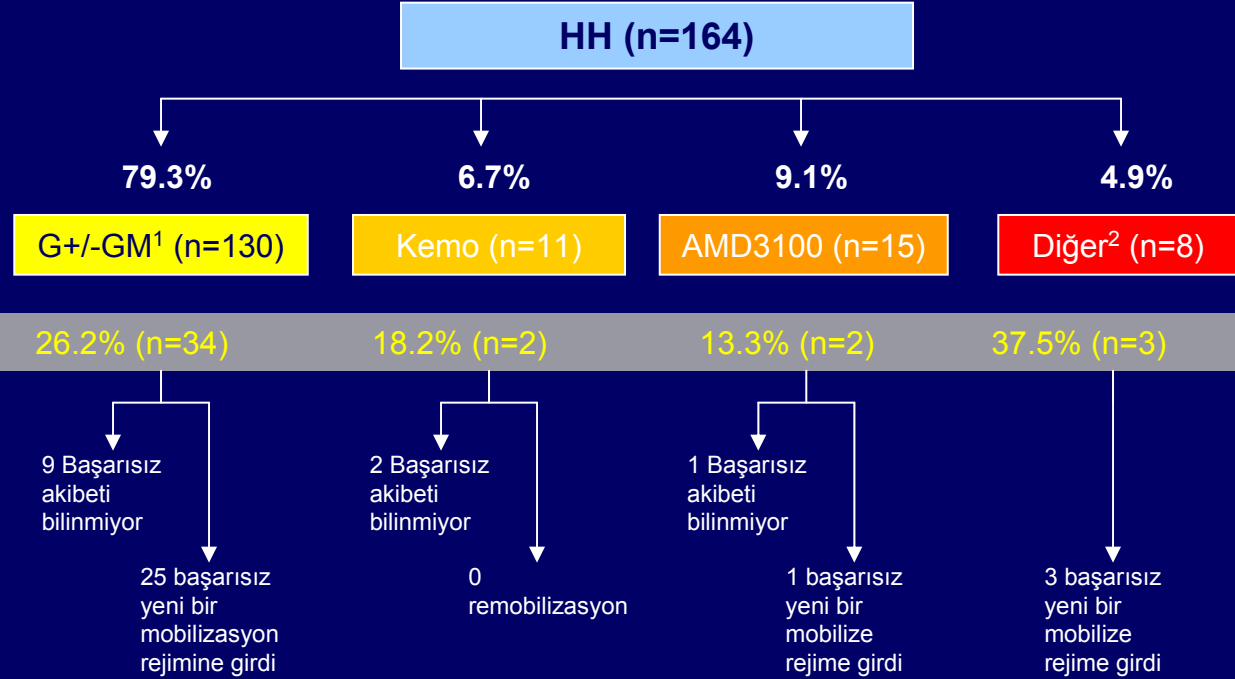


# Hodgkin hastalığı mobilizasyon tedavi algoritması

## İlk basamak mobilizasyon

İlk Mobilizasyon toplam başarısızlık oranı : 25.0 % (41/164)

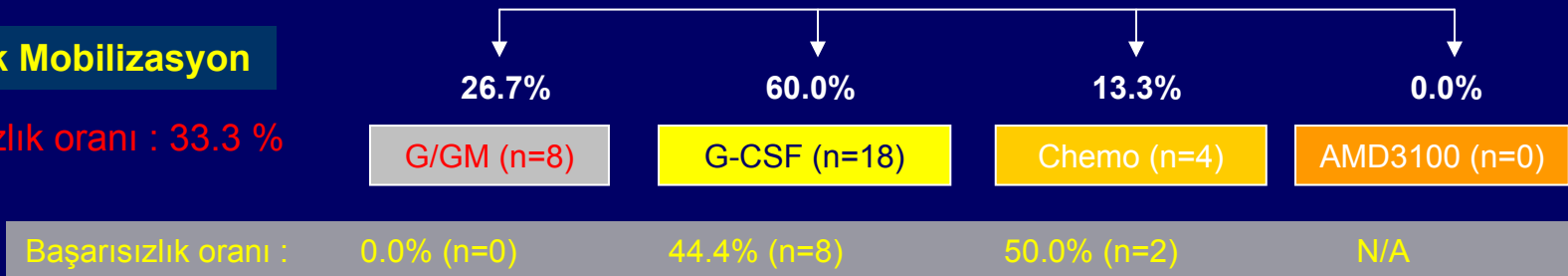
- <sup>1</sup> 0 G+GM first mobilizasyon  
<sup>2</sup> 1 MPO, 5 Peg-G, 1 synthekine, 1 TPO



## HH Remobilizasyon (n=30)

## İkinci basamak Mobilizasyon

Toplam başarısızlık oranı : 33.3 % (10/30)

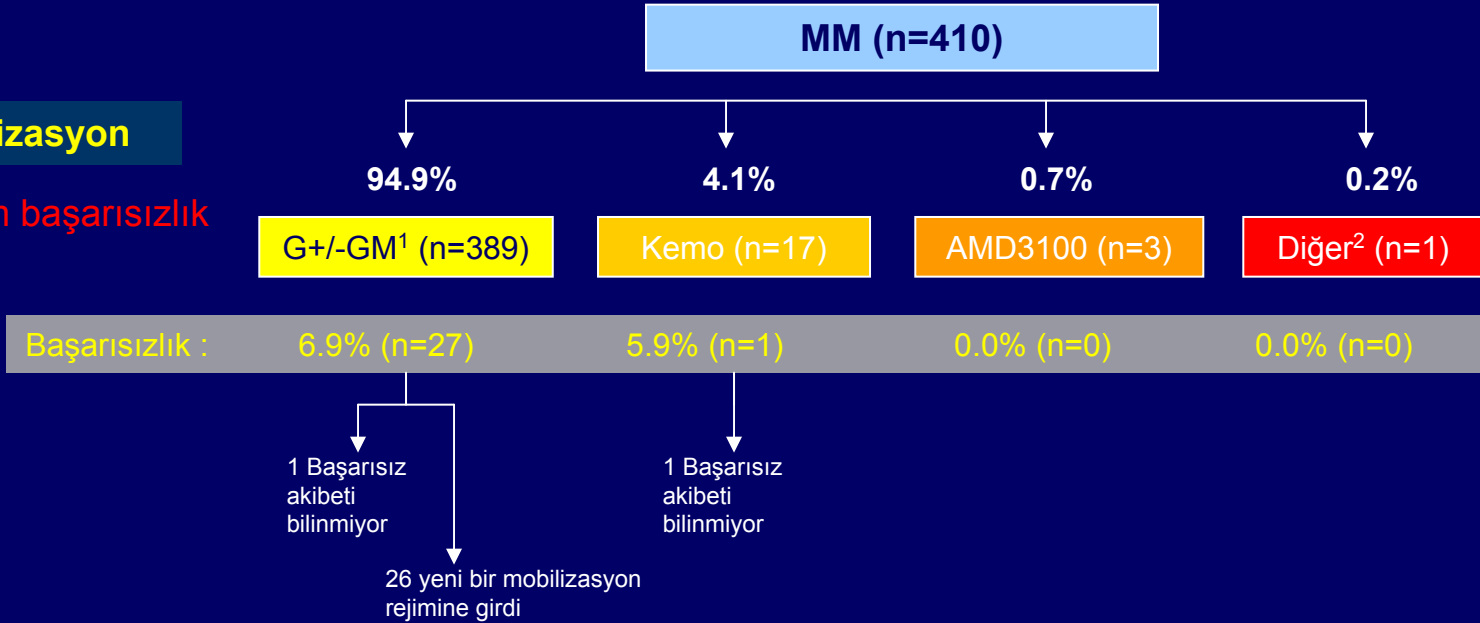


# MM mobilizasyon tedavi algoritması

## İlk basamak mobilizasyon

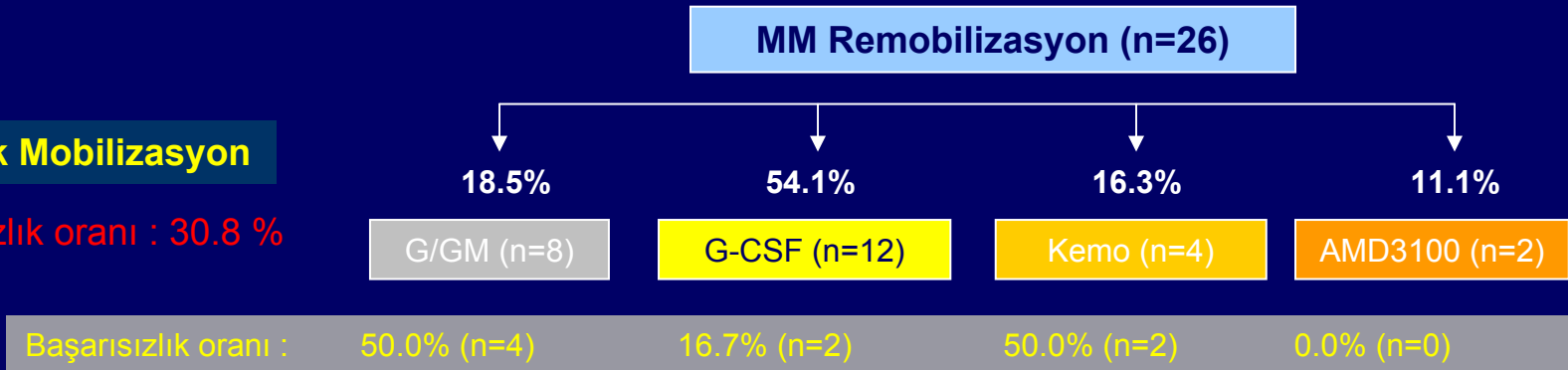
İlk Mobilizasyon toplam başarısızlık oranı : 6.8 % (28/410)

<sup>1</sup> 2 G+GM first mobilization  
<sup>2</sup> 1 TPO



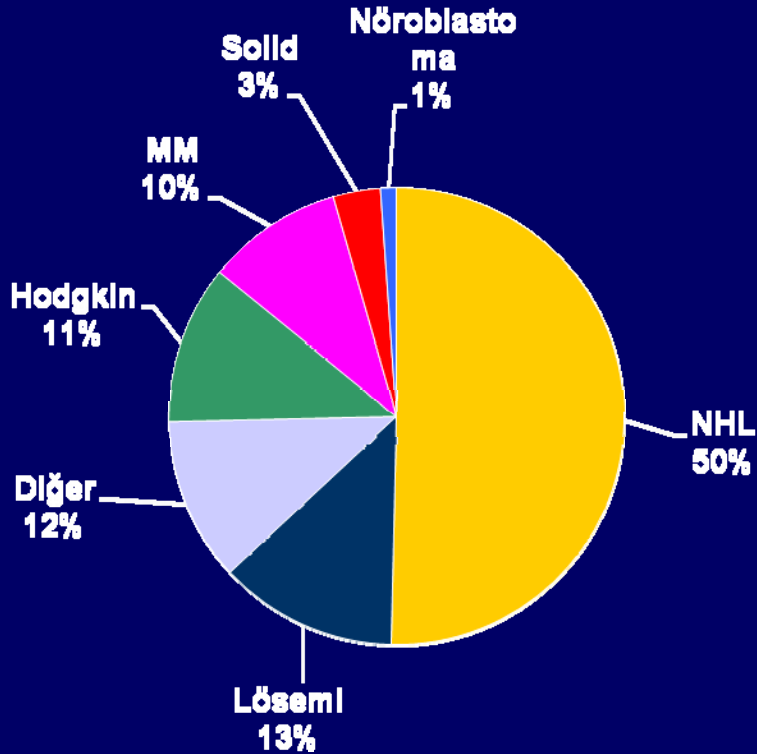
## İkinci basamak Mobilizasyon

Toplam başarısızlık oranı : 30.8 % (8/26)

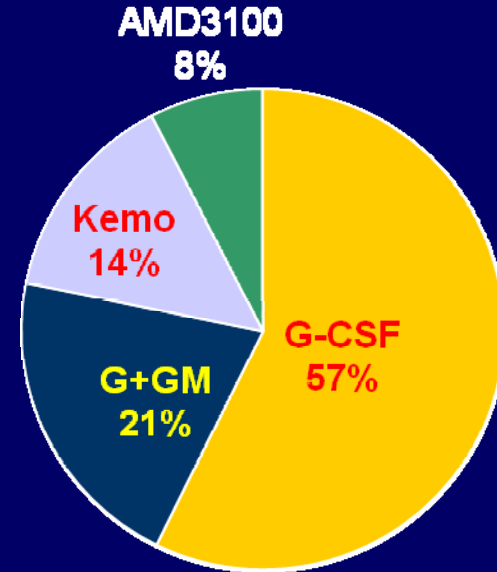


# Remobilizasyon verileri

Remobilizasyon endikasyonları (n=269)



Remobilizasyon rejimleri (n=302)\*



\*1. ve 2. remobilizasyon dahil

# Re-Mobilizasyon Rejimleri

## İlk basamak mobilizasyon

G-CSF (n=269)

\*80% G-CSF ile mobilize edildi.

0.833E06 CD34/kg

1.09E06 CD34/kg

1.03E06 CD34/kg

Ortalama aferez günleri

3

4

2.5

## İkinci basamak Mobilizasyon

Kemo (n=34)

G+GM/G-CSF (n=217)

AMD3100 (n=18)

Her bir rejimden sonra Median CD34 +ürün

0.888E06

1.22E06

4.64E06

Median aferez günü

2

3

2.5

Başarısızlık oranı

**73.5%**

**81.6%**

**27.8%**

Havuzlandıktan sonra Median toplam CD34+ ürün

2.11E06

2.51E06

5.47E06

Havuzlanmış ürü Median aferez günü

6

7

6

Havuzlandıktan sonra başarısızlık oranı

**47.1%**

**28.1%**

**16.7%**