

STUDIO DELL'INCIDENZA DEL POOR
MOBILIZER SU 227 PAZIENTI
SOTTOPOSTI A MOBILIZZAZIONE PER
RACCOLTA DI CELLULE STAMINALI
AUTOLOGHE

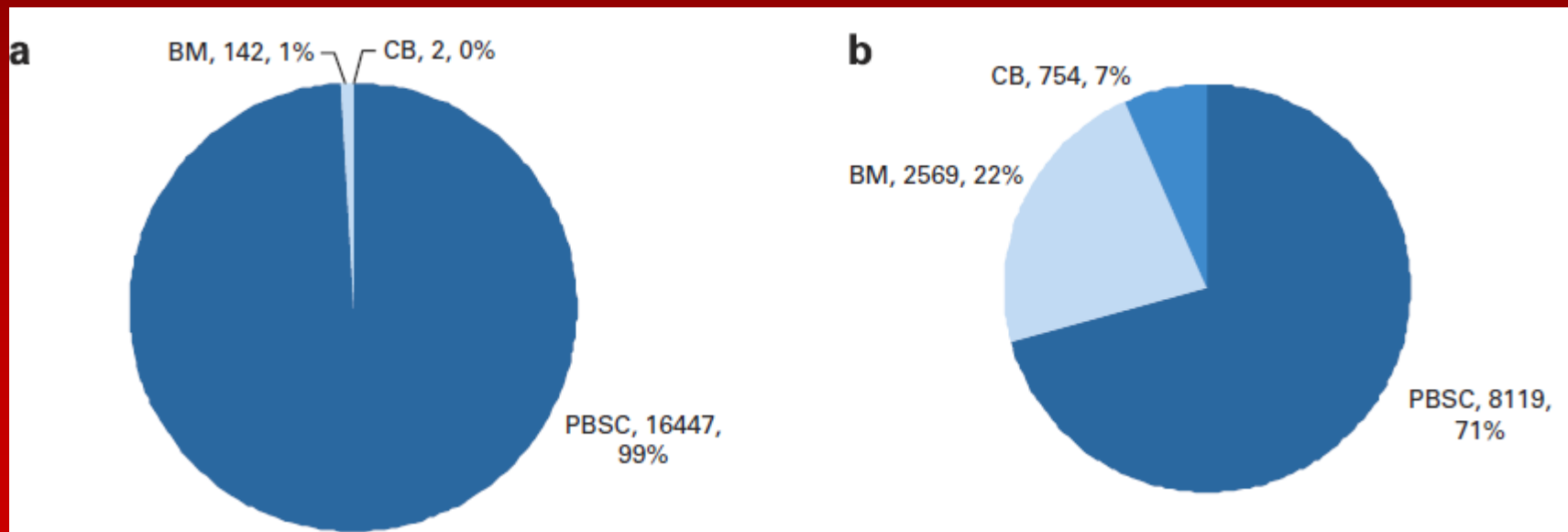
Nicola Piccirillo

in rappresentanza della Delegazione SIdEM Regione Lazio



Il sangue periferico

- Negli anni '70 si rivela fonte di cellule staminali per trapianti emopoietici.
- Oggi è la fonte maggiormente usata.



Mobilizzazione

- Cline MJ, Golde DW. Mobilization of hematopoietic stem cells (CFU-C) into the peripheral blood of man by endotoxin. Exp Hematol. 1977 May;5(3):186-90.
- Aumento di CFU-GM del sangue periferico di 4 volontari dopo somministrazione di endotossina.
- Stimolo → mobilizzazione → raccolta



Cattivi mobilizzatori

Stimolo efficace poco o per nulla a determinare l'aumento esponenziale della fisiologica presenza delle cellule staminali in circolo necessario a rendere possibile la raccolta della dose cellulare minima richiesta per un veloce engraftment post trapianto.



Conseguenze

- Mancato accesso a chemioterapia sovramassimale.
- Raggiungimento di dose subottimale con allungamento dei tempi di engraftment.
- Necessità di rimobilizzazione.
- Aggravio di costi.



Misura del fenomeno



Il cattivo mobilizzatore (poor mobilizer “PM”) è stato oggetto negli anni di numerosi studi volti alla comprensione, misurazione e previsione del fenomeno.

Ad oggi non esiste un identikit condiviso del cattivo mobilizzatore

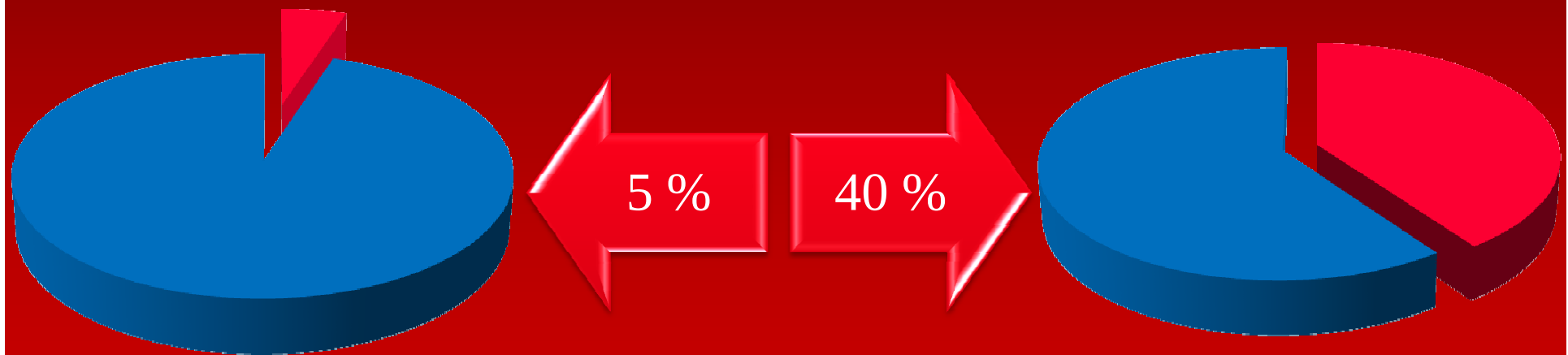


Letteratura

- ✓30. Sugrue MW, Williams K, Pollock BH, et al. Characterization and outcome of “hard to mobilize” lymphoma patients undergoing autologous stem cell transplantation. *Leuk Lymphoma*. 2000;39:509–519.
- ✓31. Tarella C, Di Nicola M, Caracciolo D, et al. High-dose ara-C with autologous peripheral blood progenitor cell support induces a marked progenitor cell mobilization: an indication for patients at risk for low mobilization. *Bone Marrow Transplant*. 2002;30:725–732.
- ✓32. Gordan LN, Sugrue MW, Lynch JW, et al. Poor mobilization of peripheral blood stem cells is a risk factor for worse outcome in lymphoma patients undergoing autologous stem cell transplantation. *Leuk Lymphoma*. 2003;44:815–820.
- ✓33. Kuittinen T, Nousiainen T, Halonen P, Mahlamäki E, Jantunen E. Prediction of mobilization failure in patients with non-Hodgkin’s lymphoma. *Bone Marrow Transplant*. 2004;33:907–912.
- ✓34. Pavone V, Gaudio F, Console G, et al. Poor mobilization is an independent prognostic factor in patients with malignant lymphomas treated by peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2006;37:719–724.
- ✓35. Akhtar S, Weshi AE, Rahal M, et al. Factors affecting autologous peripheral blood stem cell collection in patients with relapsed or refractory diffuse large cell lymphoma and Hodgkin lymphoma: a single institution result of 168 patients. *Leuk Lymphoma*. 2008;49: 769–778.
- ✓36. Pusic I, Jiang SY, Landau S, et al. Impact of mobilization and remobilization strategies on achieving sufficient stem cell yields for autologous transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008;14: 1045–1056.
- ✓37. Hosing C, Saliba RM, Ahlawat S, et al. Poor hematopoietic stem cell mobilizers: a single institution study of incidence and risk factors in patients with recurrent or relapsed lymphoma. *Am J Hematol*. 2009; 84:335–337.



Variabilità nelle casistiche



Variabilità

- Non uniformità delle definizioni
- Sottostima per pazienti che non accedono al monitoraggio/raccolta
- Differenti modalità per inizio raccolta
- Dosi G-CSF
- Schemi di mobilitizzazione
- Leucaferesi diverse in numero e durata.



Criteri per la Definizione

- Numero assoluto di cellule CD34⁺ mobilizzate
- Numero di cellule CD34⁺/kg raccolte
- Numero di procedure leucaferetiche



Criteri per la Definizione

- Numero assoluto di cellule CD34+ mobilizzate

20 cellule per microlitro



Cellule mobilizzate

- 840 patients with MM and NHL
- 129 patients (15.3%) had preapheresis CD34 counts of $<20/\text{mL}$ and were considered to be poor mobilizers.
- 38 patients (4.5%) had CD34 levels between 11 and 19/ mL at maximum stimulation, defined as “borderline”
- 49 patients (5.8%) had CD34p levels between 6 and 10/ mL , defined as “relative” poor mobilizers,
- 42 patients (5.0%) had levels $<5/\text{mL}$, defined as “absolute” poor mobilizers.



Modelli matematici

Table 5 Risk of mobilisation failure according to the mathematical model

<i>BM involvement at diagnosis</i>	<i>Platelet count just prior to mobilisation ($\times 10^9/l$)</i>	<i>Risk of failure (%)</i>
+	100	61
+	150	55
+	200	39
—	100	19
—	150	13
—	200	9

$$\text{Probability (P)} = 1/(1 + \exp(-Z))$$

In the mathematical model:

- X1= BM involvement at diagnosis (if yes=1; if not=2)
- X2= Platelet count just prior to mobilisation

The probability of the mobilisation failure (P) can be calculated with the equation

$$P = 1:(1 + \exp^Z)$$
$$Z = 3.215 + (1.870)X1 + (0.009)X2$$



Criteri per la Definizione

- Numero di cellule CD34⁺/kg raccolte

0

$<1.0 \times 10^6$ /kg

0

$<2.0 \times 10^6$ /kg



Criteri per la Definizione

- Numero di procedure leucaferetiche

0

≤ 3 procedure

0

≤ 2 procedure



Nuovi scenari

La necessità di misurare e condividere il fenomeno oggi è ancora più sentita grazie al presentarsi di nuovi agenti mobilizzanti che possono incidere sul fenomeno a patto di sapere quando e a chi somministrarli.



Nuovi agenti mobilizzanti

- Asse CXCR4/SDF1
 - Plerixafor
 - POL6326
 - BKT-140
- Asse VLA4/VCAM-1
 - BIO5192
 - Natalizumab



Strategie

- Pre-emptive in predicted poor mobilizers
- Immediate salvage for patients with suboptimal mobilization
- Re-mobilization in failed mobilizers.



Open

Bone Marrow Transplantation (2011), 1–10
© 2011 Macmillan Publishers Limited All rights reserved 0268-3369/11
www.nature.com/bmt



ORIGINAL ARTICLE

**Proposed definition of ‘poor mobilizer’ in lymphoma and multiple myeloma:
an analytic hierarchy process by *ad hoc* working group Gruppo
italiano Trapianto di Midollo Osseo**

A Olivieri¹, M Marchetti², R Lemoli³, C Tarella⁴, A Iacone⁵, F Lanza⁶, A Rambaldi⁷ and A Bosi⁸
on behalf of the Italian Group for Stem Cell Transplantation (GITMO)

¹Unità Operativa di Ematologia e Trapianto di Cellule Staminali, Ospedale San Carlo, Potenza, Italy; ²Hematology Unit, Ospedale Cardinal Massaia, Asti, Italy; ³Department of Hematology and Oncological Sciences ‘L & A Seragnoli’, University of Bologna, Bologna, Italy; ⁴Hematology and Cell Therapy Unit, AO O Mauriziano and Molecular Biotechnology Center, University of Torino, Torino, Italy; ⁵Transfusion Medicine Department, Ospedale dello Spirito Santo Pescara, Pescara, Italy; ⁶Department of Hematology, Cremona Hospital, Cremona, Italy; ⁷Alessandro Rambaldi, Hematology-Oncology, Ospedali Riuniti di Bergamo, Bergamo, Italy and ⁸Department of Hematology Alberto Bosi, Firenze, Italy

Proposta per una definizione del Cattivo
Mobilizzatore (linfoma e mieloma) base per la
condivisione propedeutica allo studio del fenomeno



Scopo

Identificazione del poor mobilizer volta ad un precoce intervento oggi possibile grazie ai nuovi agenti mobilizzanti.

Agire, prima che si verifichi il fallimento della raccolta con tutte le conseguenze: altra mobilizzazione, farmaci, tossicità, costi o addirittura il mancato accesso all'opzione trapiantologica.



Proven Poor mobilizer

ProPM

Cellule CD34⁺ circolanti <20 /microl

oppure

Cellule CD34⁺ raccolte <2x10⁶/kg in 3
procedure



Predicted Poor mobilizer

PrePM^{ma}

Precedente fallita
mobilizzazione

Radioterapia ai siti
emopoietici

Chemioterapia
aplastizzante
(melphalan, fludarabina, etc.)

PrePM^{mi}

malattia avanzata

malattia refrattaria

coinvolgimento
midollare

riduzione della
cellularità midollare

età > 65 anni



Conclusioni

Poor mobilization of SC is a major limitation to ASCT in lymphoma and MM

The availability of new drugs, able to increase the SC mobilization, requires a stringent definition of the PM.

Several patient- and disease-related factors have been retrospectively identified, but never prospectively validated. GITMO-WG recommend that patients previously failing at least one mobilization attempt should be candidates for new mobilizing strategies.

The GITMO-WG worked to define simple, but stringent operational criteria for the identification/prediction of the PM in the setting of MM and lymphoma patients.

However, the scientific community has not still provided a standard definition of PM, who may potentially benefit from this drug; therefore, these criteria could help the selection of those patients who could benefit from new mobilizing drugs, waiting for a definitive validation by a prospective trial.

Olivieri A et al: BMT 2011; Proposed definition of Poor Mobilizer.....

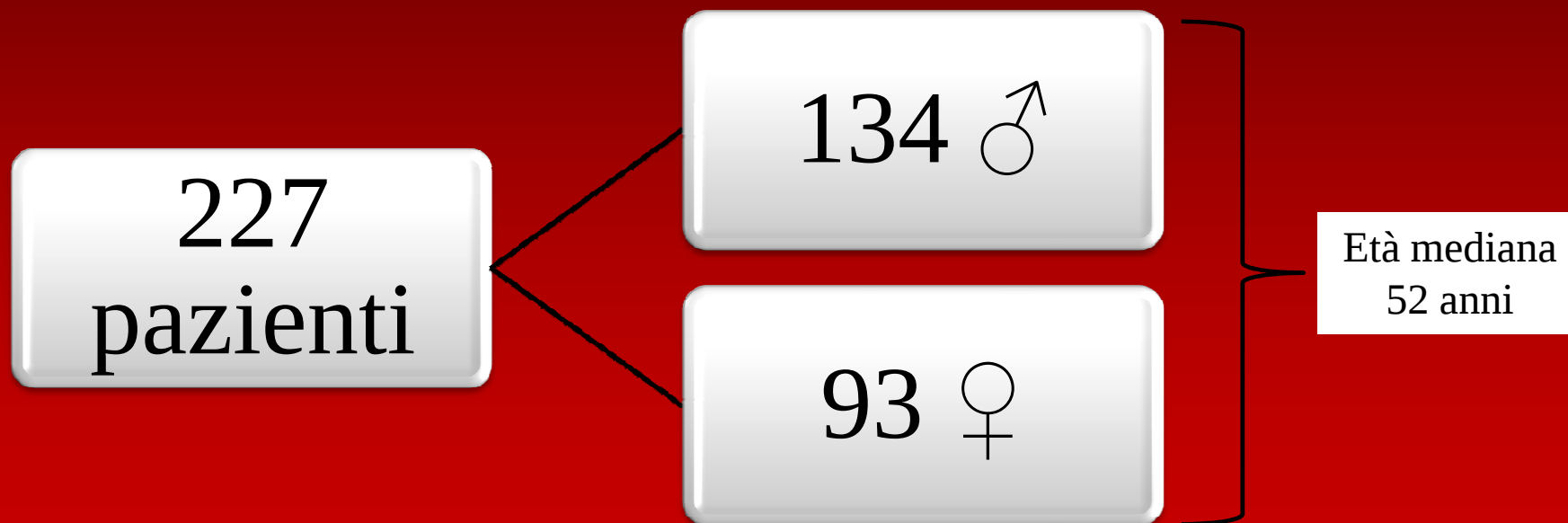


Studio

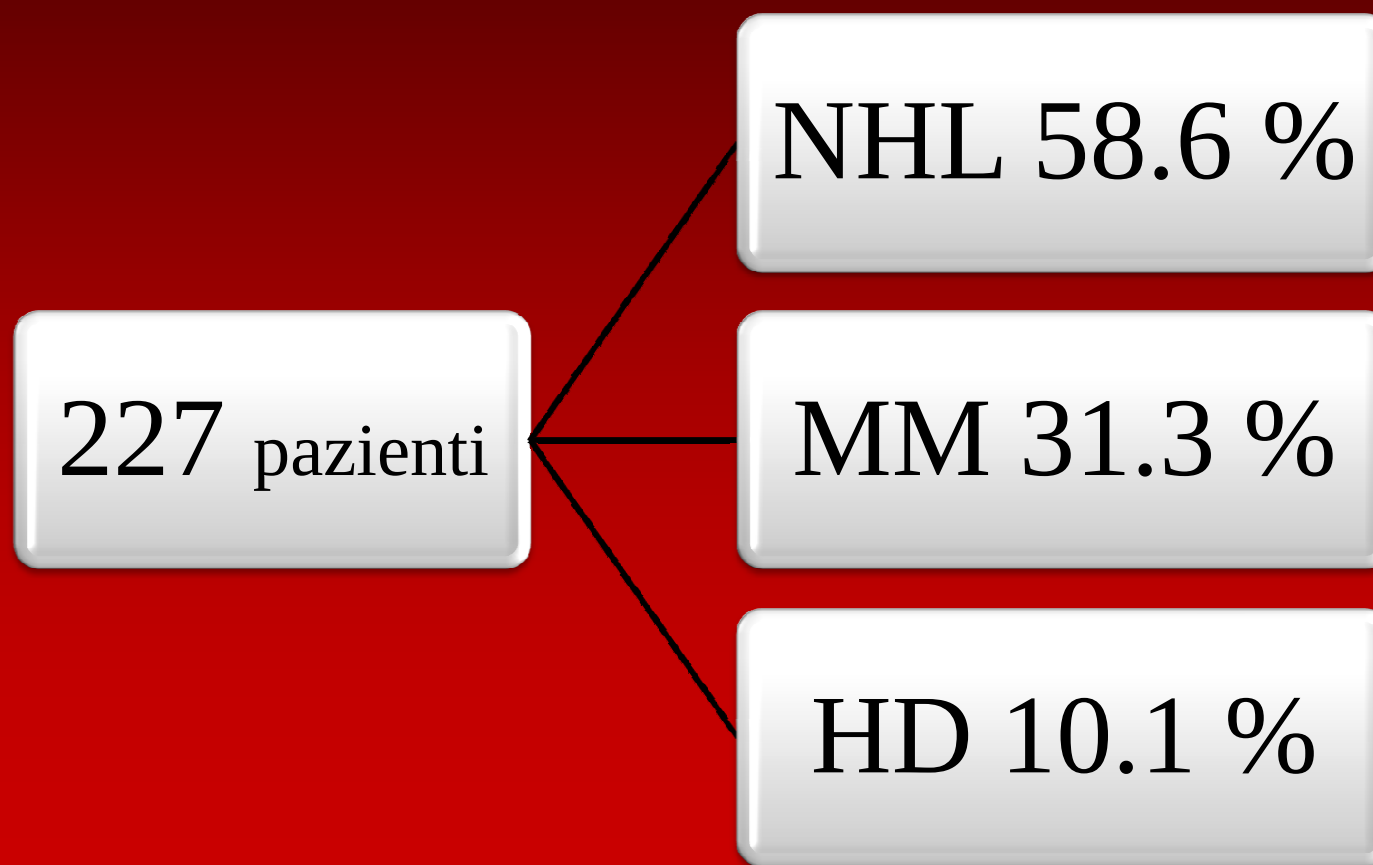
- Studio retrospettivo
- Pazienti affetti da Mieloma o Linfoma candidati a trapianto autologo.
- Gennaio 2010 → Giugno 2011
- Valutati in base ai criteri proposti dal GITMO
- Incidenza del poor mobilizer



Risultati



Risultati



Proven Poor mobilizer

39 pazienti

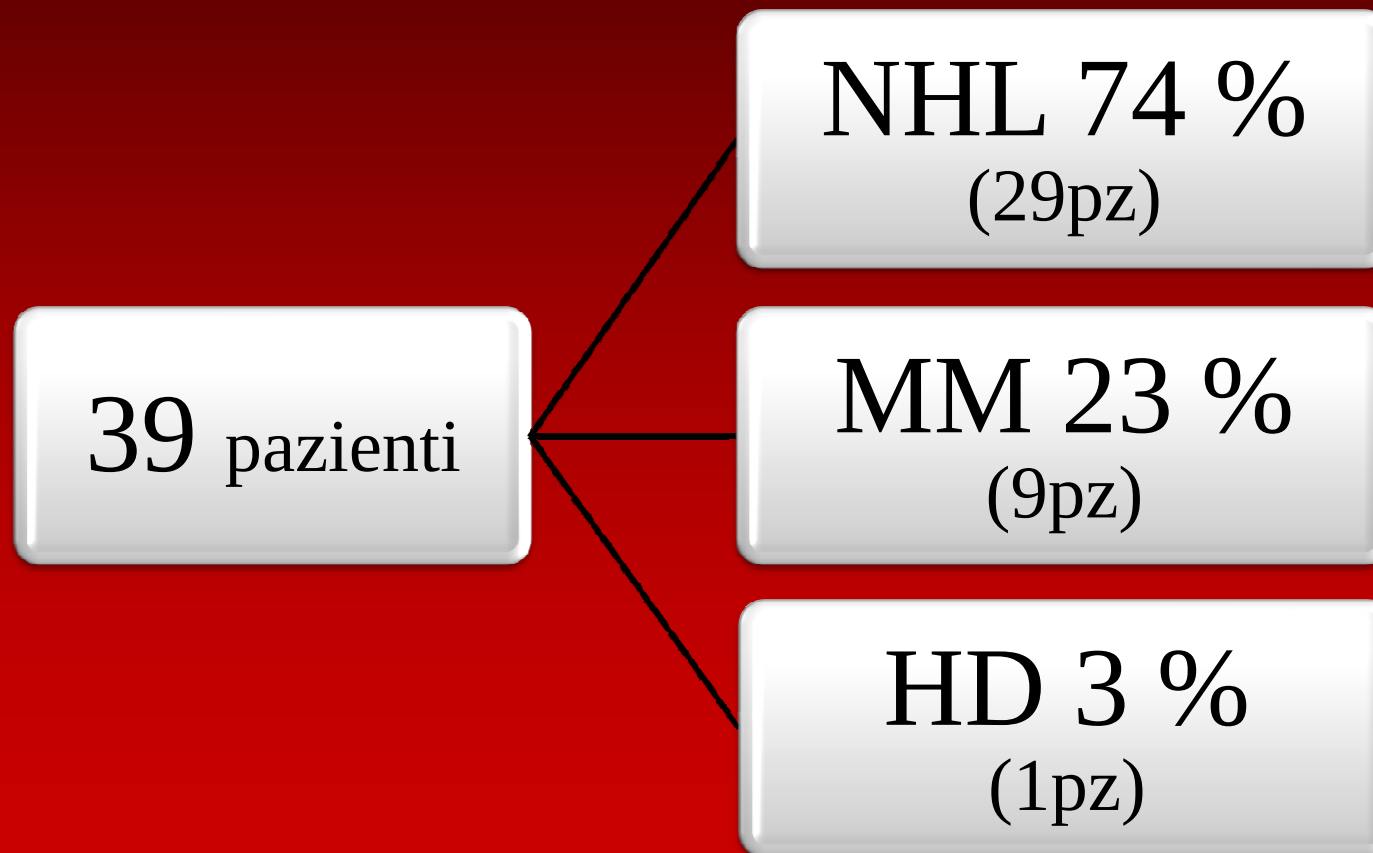
21 ♂

18 ♀

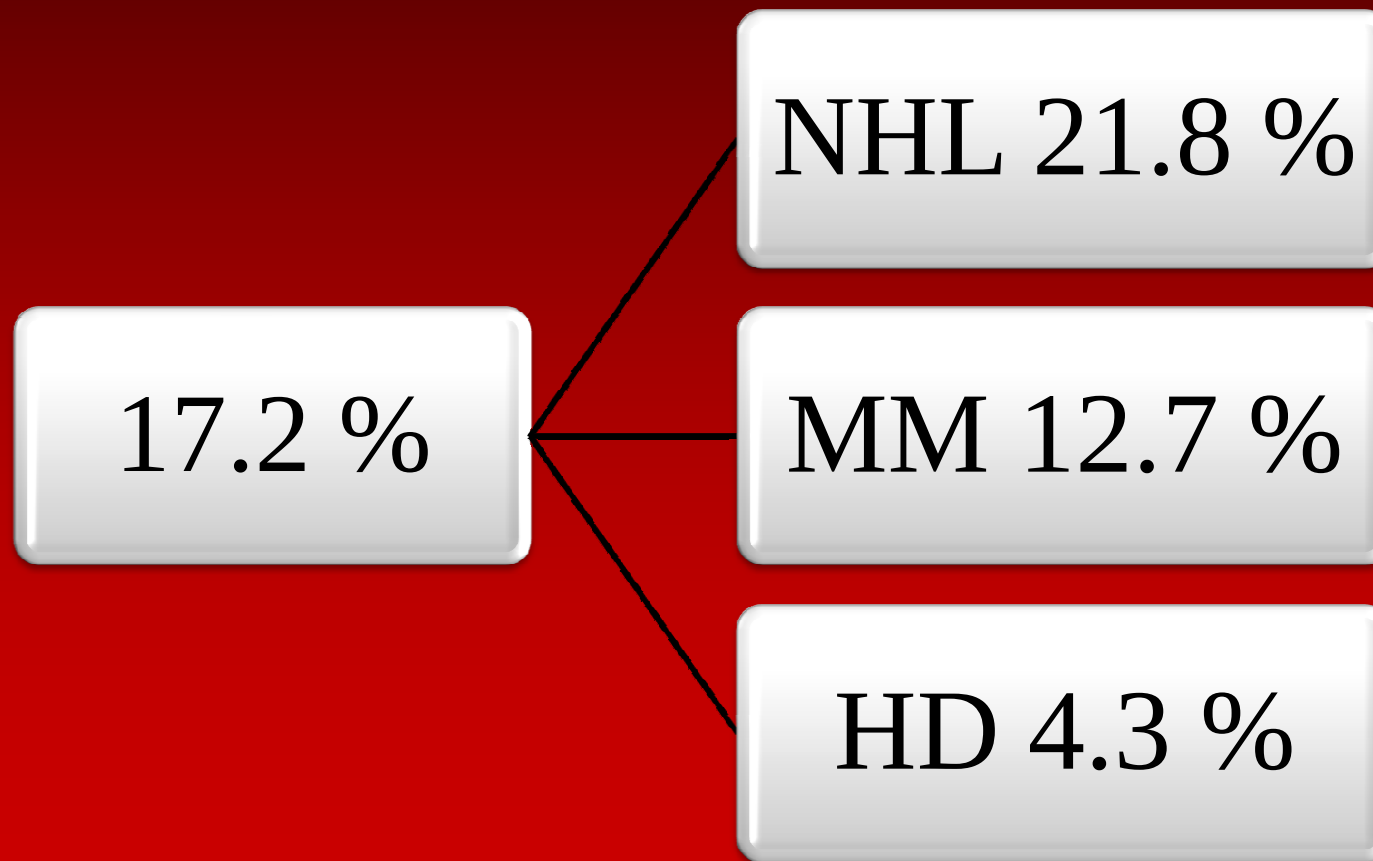
Età mediana
50 anni



Proven Poor mobilizer



Proven Poor mobilizer



Considerazioni

- 39 **ProPM** = 17.2%

- 39 Criterio 1

- 10 Criterio 2

- 16 avviati a procedura

- 8 non hanno raggiunto la dose minima

1) Cellule CD34⁺ circolanti <20
/microl

oppure

2) Cellule CD34⁺ raccolte <2x10⁶/kg
in 3 procedure



Considerazioni

- 11 **PrePM^{ma}** → 100% **ProPM** (11/11)
 - 6 Criterio 3
 - 3 Criterio 5
 - 2 Criterio 3-5
- 6 avviati a procedura
 - 6 non hanno raggiunto la dose minima

3) Precedente fallita mobilizzazione

4) Radioterapia ai siti emopoietici

5) Chemioterapia aplastizzante
(melphalan, fludarabina, etc.)



Considerazioni

- 8 **PrePM^{mi}** → 37.5% **ProPM** (3/8)
 - 7 Criterio 6 e Criterio 7
 - 1 Criterio 7 e Criterio 10
- 7 avviati a procedura
 - 1 non ha raggiunto la dose minima

6) malattia avanzata

7) malattia refrattaria

8) coinvolgimento midollare

9) riduzione della cellularità midollare

10) età > 65 anni



Considerazioni

- Paziente definito **ProPM** secondo i criteri proposti raggiunge la dose trapiantologica in circa il 20% dei casi (8 su 39 ma >4 procedure)



Considerazioni

- Paziente definito **PrePM^{ma}** dopo la mobilizzazione si rivela **ProPM** nel 100%, non comincia procedure e se le comincia non raggiunge mai la dose trapiantologica.



Considerazioni

- Paziente definito **PrePM^{mi}** dopo la mobilizzazione

- si rivela **ProPM** 37.5%, dei casi e in 2 casi su 3 non raggiunge la dose trapiantologica.

- Nel rimanente 62.5% dei casi non si conferma **ProPM** raccoglie e raggiunge la dose trapiantologica.



Conclusioni

- Applicazione dei criteri porta a risultati che confermano esperienze precedenti.
- I criteri del **ProPM** funzionano, e possono servire per evitare procedure inutili (costi) o usare farmaci (per evitare ulteriori mobilitazioni e altri costi)
- I criteri del **PrePM^{ma}** funzionano bene e pensiamo si possano usare per utilizzare nuovi farmaci
- I criteri del **PrePM^{mi}** appaiono soffrire di variabilità (problema interpretazione dati?) a causa della natura retrospettiva dello studio



Ringraziamenti

- Maddalena Maresca
- Rossana Putzulu
- Michele Vacca
- Francesco Ipsevich
- Alessandro Lanti
- Eleonora Fiorelli

