



ESTRATEGIAS DE MOVILIZACIÓN DE CPH – ***Del microambiente al trasplante***

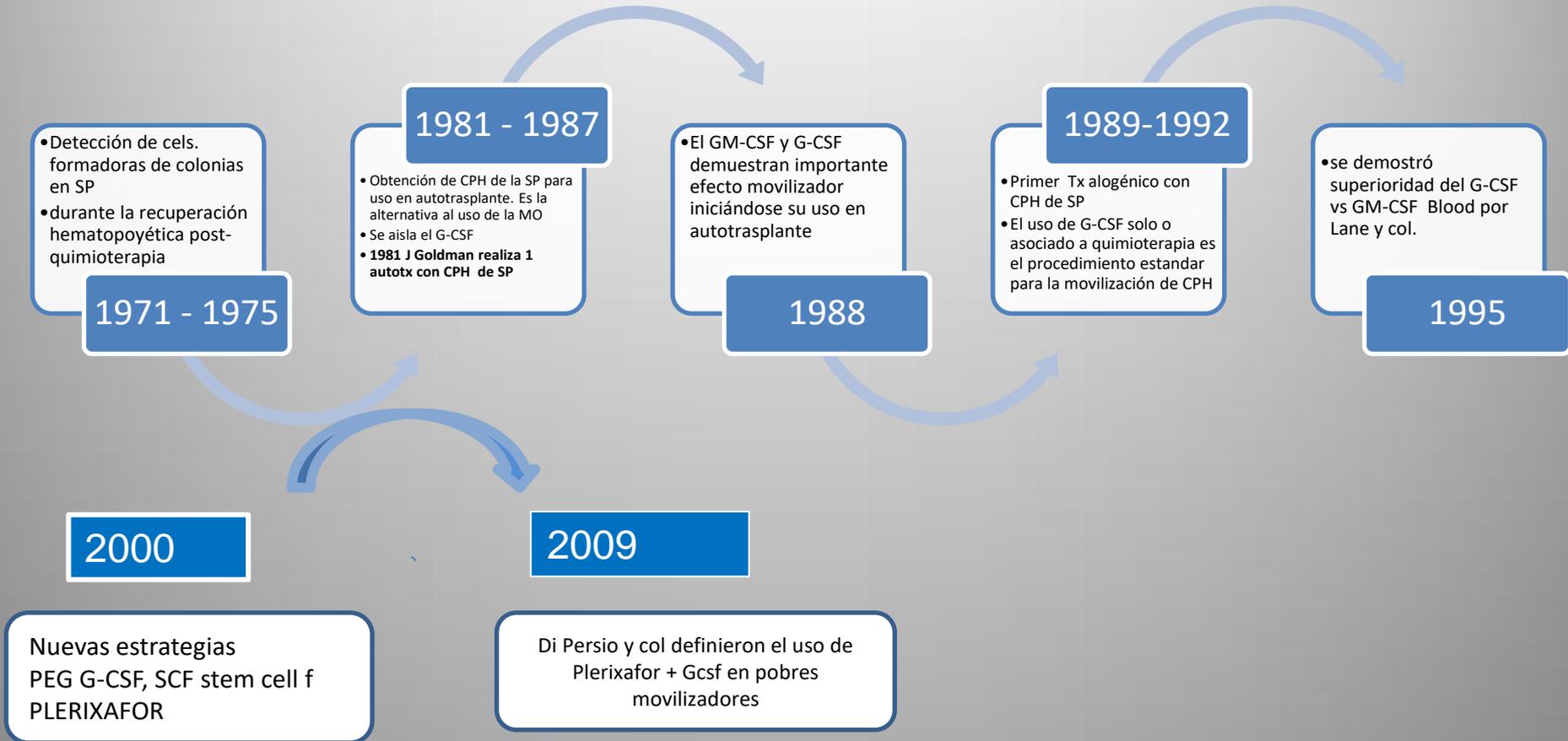
Dra. Juliana Martínez Rolón

Jefe UTMO FUNDALEU

Servicio de Fotoaféresis extracorpórea

MOVILIZACIÓN DE CPH

Línea de tiempo

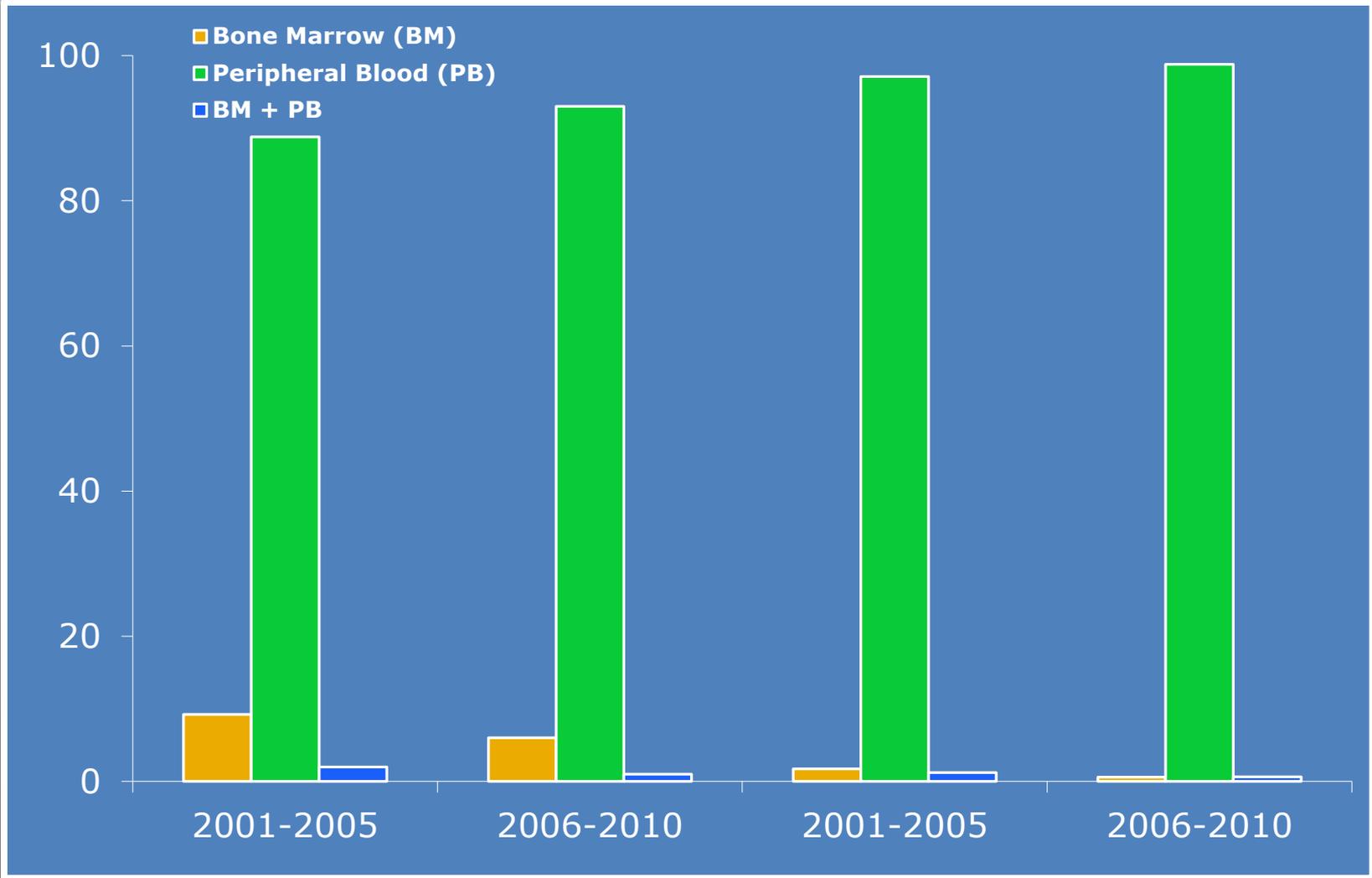


NUEVAS ESTRATEGIAS DE MOVILIZACIÓN DE CPH

Del microambiente al trasplante

- La sangre periférica como fuente de CPH para trasplante.
- El microambiente de MO o nicho y tráfico de CPH.
- Regímenes de movilización.
- Dosis de CPH y trasplante.
- Como predecir una recolección exitosa o fallida.
- Intervención con plerixafor.
- Plerixafor en pacientes con falla con esquemas tradicionales
- Plerixafor en donantes para trasplante alogénico
- Conclusiones

FUENTES DE CPH PARA AUTOTRASPLANTE

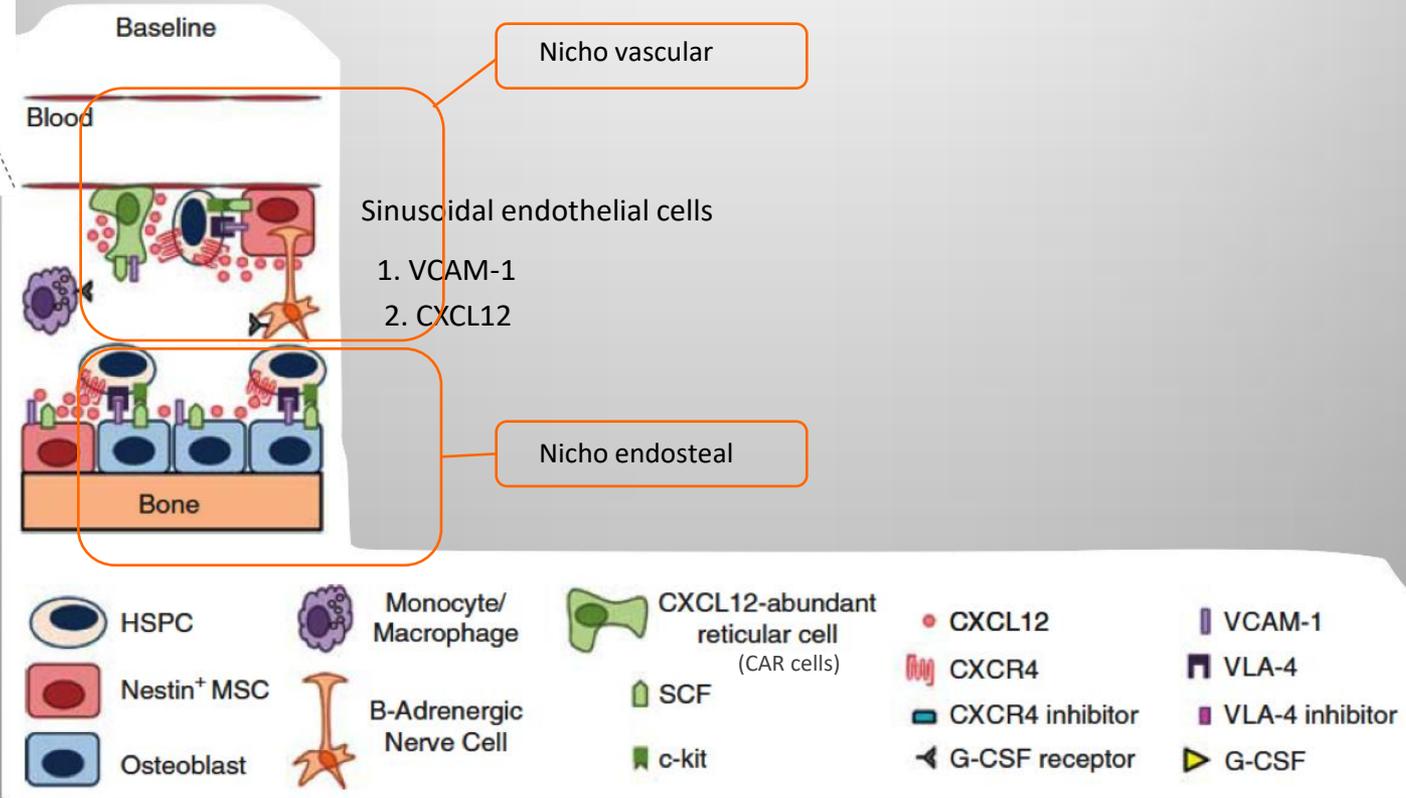
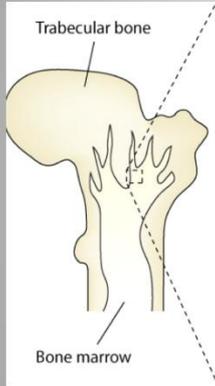


NUEVAS ESTRATEGIAS DE MOVILIZACIÓN DE CPH

Del microambiente al trasplante

- La sangre periférica como fuente de CPH para trasplante.
- **El microambiente de MO o nicho y tráfico de CPH.**
- Regímenes de movilización.
- Dosis de CPH y trasplante.
- Como predecir una recolección exitosa o fallida.
- Intervención con plerixafor.
- Plerixafor en pacientes con falla con esquemas tradicionales
- Plerixafor en donantes para trasplante alogénico
- Conclusiones

MICROAMBIENTE O NICO DE CPH



MOVILIZACIÓN DE CPH DE MO A SP

- *La movilización es un aumento iatrogénico del tráfico de CPH que ocurre fisiológicamente a escala mucho menor*

NUEVAS ESTRATEGIAS DE MOVILIZACIÓN DE CPH

Del microambiente al trasplante

- La sangre periférica como fuente de CPH para trasplante.
- El microambiente de MO o nicho y tráfico de CPH.
- **Regímenes de movilización.**
- Dosis de CPH y trasplante.
- Como predecir una recolección exitosa o fallida.
- Intervención con plerixafor.
- Plerixafor en pacientes con falla con esquemas tradicionales
- Plerixafor en donantes para trasplante alogénico
- Conclusiones

CONSIDERACIONES SOBRE EL RÉGIMEN IDEAL DE MOVILIZACIÓN DE CPH

- Confiable
 - *Permitir recolectar el número deseado de CPH*
- Predecible
 - *Permitir calcular el día de la recolección*
- Baja tasa de falla <5%
- Baja o nula toxicidad
- Bajo costo
 - *Mínimo número de aféresis*
 - *Baja utilización de recursos*

ESTRATEGIAS DE MOVILIZACIÓN EMPLEADAS

Trasplante Autólogo

- G-CSF
- Qt + G-CSF

Trasplante Alogénico

- G-CSF

ESTRATEGIAS DE MOVILIZACIÓN TX AUTÓLOGO



2

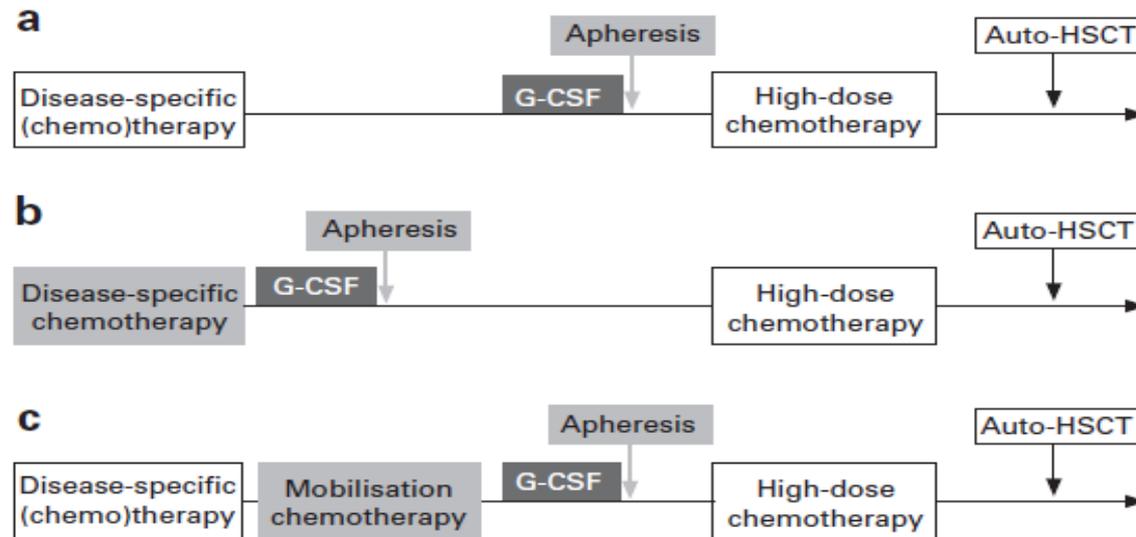
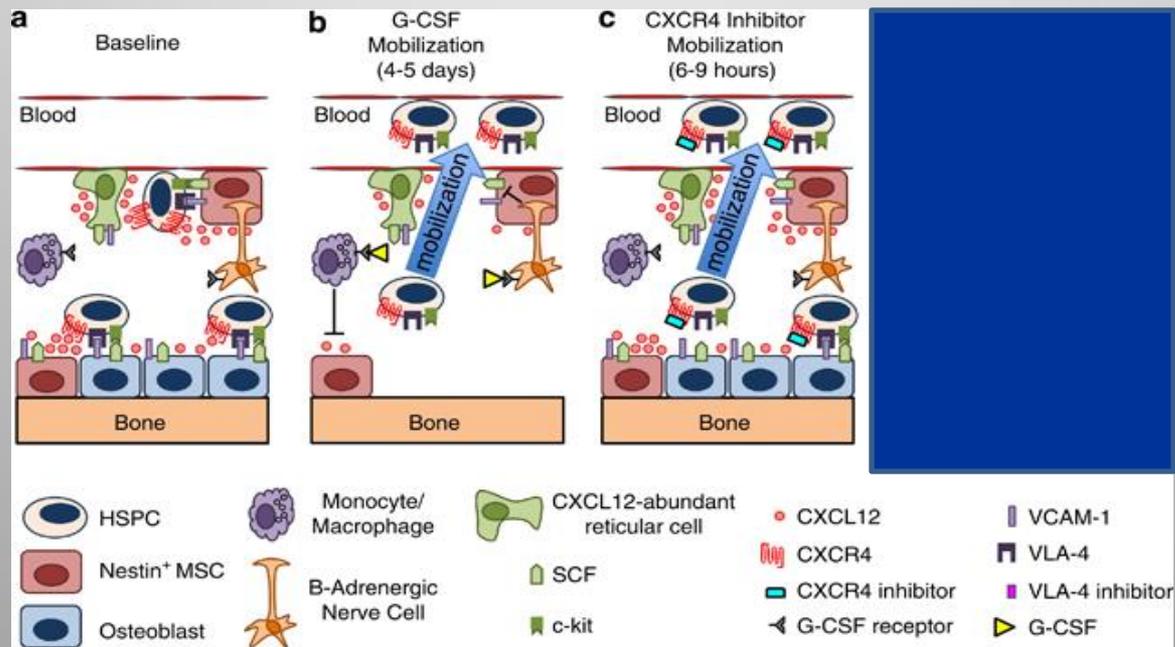


Figure 1. Current auto-HSCT mobilisation strategies: steady-state mobilisation (**a**; cytokines alone), chemotherapy-based mobilisation using disease-specific chemotherapy (**b**) or separate mobilisation chemotherapy (**c**).

G- CSF

- 10 µg/kg día
- Pico con G-CSF a los 4 – 5 días del inicio.
- Aféresis día + 5
- Logra objetivo en 60% a 95%, (98% alogénico)
- Efectos adversos: Dolor, cefalea, artralgia, decaimiento, fatiga, insomnio, náuseas.
- Esplenomegalia, elevación TGP, LDH, Na y disminución K.
- Sin evidencias que 2 dosis/D sean superiores

NICHO DE CPH, G-CSF E INHIBIDORES DEL CXCR4



QT+ G-CSF

- La movilización se produce durante la fase de recuperación post QT .
- Dosis de Gcsf 5 microgramos kg día SC
- Mecanismo: Disminución de osteoblastos, macrófagos endostales, expresión CXCL12
- Logra objetivo en 50 -90% de los casos
- Ventajas: Incrementa la movilización de CPH , sugiriéndose disminución de la contaminación tumoral
- Desventajas: Mayor toxicidad, Menor predictibilidad de la ventana, mayor costo

MOVILIZACIÓN CON CFM EN MM

- CFM 1,5 a 4 g/m²+g-CSF 5 microg/ kg/día
- Moviliza mayor cantidad de CPH
- No disminuye el % de fallas
- Mejora solo a aquellos que movilizan bien
- No tiene impacto en los resultados de Tx
- Mayor morbimortalidad

Estrategias de movilización en MM

Estrategia	N ptes	Inducción	Cy Gcsf dosis Cy Gcsf	Gcs f dosis	Plerixaf or	Median CPSP
Cy+ Gcsf vs Gcsf	370 vs 346	Len 4% vs 18%	3 gr/m 5	10 micrkg	NO	13 vs 11
Cy +Gcsf vs Gcsf	56 vs 36	VCD	3 gr/m 10	10 micr/kg	NO	15,9 vs 8
Cy Interm vs baja dosis	55 vs 68	Bort,Tha ,Len	3-4 vs 1,5 g/m	NE	NO	16,6 vs 7,5
Cy+ Gcsf vs Gcsf+ Plerix	72 vs 33	Bort,Tha Len	1,5 10	10micr/kg	0,24 mg/kg	7 vs 11

QUIMIOTERAPIA + GCSF

Timing of mobilization chemotherapy, G-CSF application, and PB CD34⁺ assessment

Mobilization chemotherapy		G-CSF application		PB CD34 ⁺ assessment
<i>Name</i>	<i>Duration</i>	<i>Start</i>	<i>Minimum duration (days)</i>	<i>Start</i>
CAD	d 1-4	d 9	4	d 13
Cd	d 1-3	d 7	4	d 11
C	d 1-2	d 5	5	d 10
(R)CHOP	d 1-5	d 6	5	d 11
(R)CHOEP	d 1-5	d 6	5	d 11
(R)DHAP	d 1-4	d 9	5	d 14
(R)ICE	d 1-3	d 6	6	d 12
(R)AraC/TT	d 1-2	d 5	5	d 10
PEI	d 1-5	d 6	6	d 12
VIDE	d 1-3	d 5	7	d 12
GMALL C1	d 1-5	d 7	7	d 14

NUEVAS ESTRATEGIAS DE MOVILIZACIÓN DE CPH

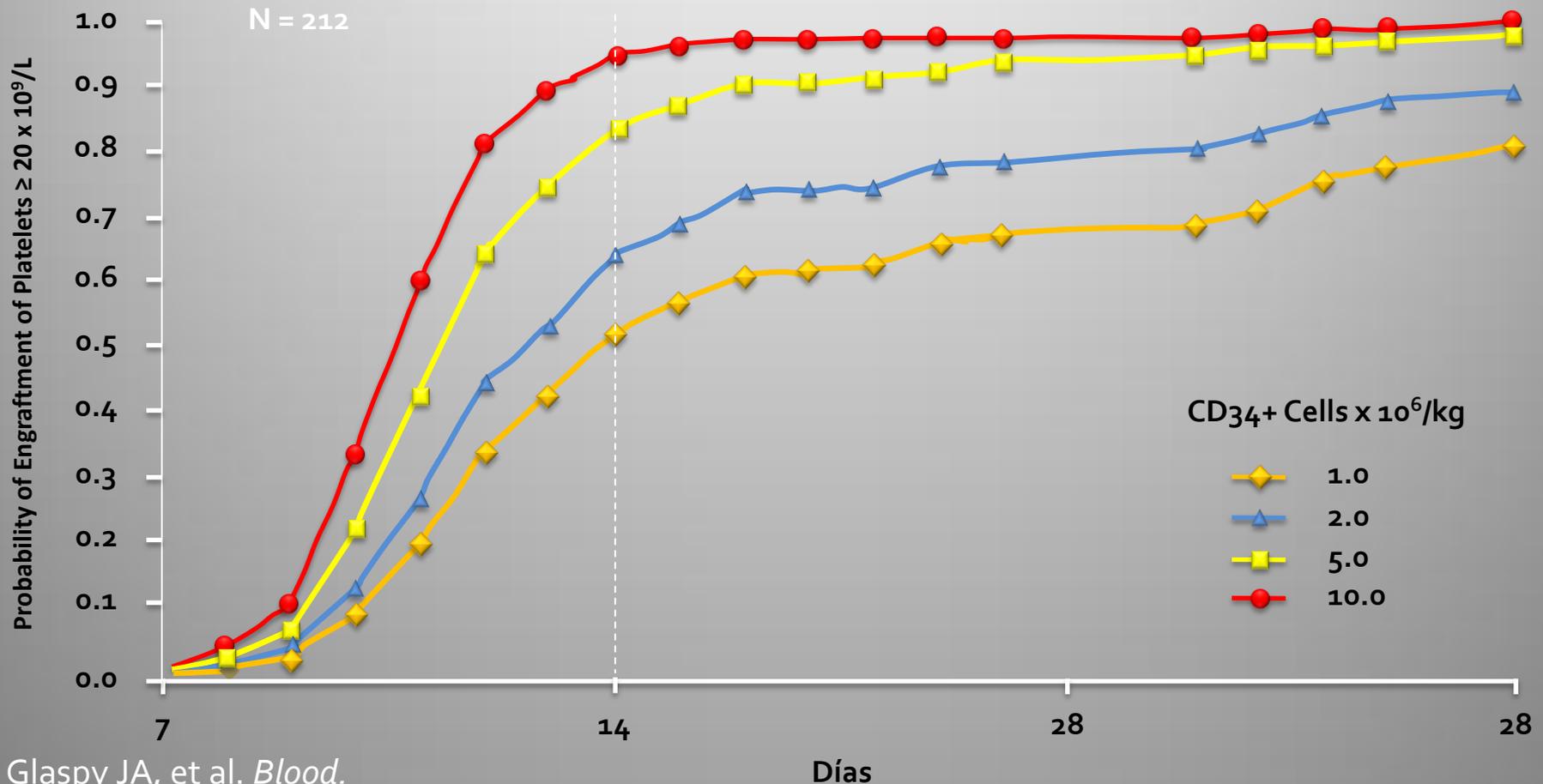
Del microambiente al trasplante

- La sangre periférica como fuente de CPH para trasplante.
- El microambiente de MO o nicho y tráfico de CPH.
- Regímenes de movilización.
- **Dosis de CPH y trasplante.**
- Como predecir una recolección exitosa o fallida.
- Intervención con plerixafor.
- Plerixafor en pacientes con falla con esquemas tradicionales
- Plerixafor en donantes para trasplante alogénico
- Conclusiones

GUÍAS DE CONSENSO Y RECOMENDACIONES

- El requerimiento mínimo recomendado es 2×10^6 CD34 células /Kg
- La decisión de aceptar dosis menores ,entre $1-2 \times 10^6$ /Kg debe ser analizado individualmente para cada paciente, parámetros y circunstancias.
- Dosis de CD34 optima 3 a 5×10^6 /Kg se asocia a una mejoría en la recuperación plaquetaria comparado con $<3 \times 10^6$ /Kg
- Si bien la dosis mínima esta establecida , la cifra ideal no es aún clara.
- S Giralt Biol Blood Marrow Transpl 20 (2014) 295-308

PROBABILIDAD DE ENGRAFTMENT DE PLAQUETAS RELACIÓN CON DOSIS DE CD34⁺



FACTORES DE RIESGO

Table 2
Risk Factors Associated with Poor Mobilization

Baseline	At Time of Mobilization
<p>Treatment-related</p> <ul style="list-style-type: none"> • Numerous cycles of previous chemotherapy • Previous exposure to melphalan, fludarabine, platinum-containing regimens, alkylating agents, or lenalidomide • Previous radiation therapy to the bone marrow <p>Patient-related</p> <ul style="list-style-type: none"> • Advanced age • Diagnosis of NHL • Diabetes <p>Bone marrow–related</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bone marrow involvement • Thrombocytopenia 	<p>Low steady-state PB CD34⁺ cell count</p> <p>Steady-state thrombocytopenia</p> <p>Low preapheresis PB CD34⁺ cell count</p> <p>Low day 1 apheresis yield</p>

FALLO A ESQUEMA DE MOVILIZACIÓN

Risk Factors for Poor Mobilization	
Possible risk factors for poor mobilization	P-Value
Lymphoma	0.001, 0.002
Advanced age	0.007
Increased weight	0.03
Number prior chemotherapy regimens	< 0.001, 0.0034
Number mobilization attempts	< 0.001
Prior melphalan	0.0078

Tasas en falla de movilización

Allo: 2-5%

Auto: 20-40%

Zheng et al, 2017
Sahin et al, 2017
Kindwall-Keller 2014

NUEVAS ESTRATEGIAS DE MOVILIZACIÓN DE CPH

Del microambiente al trasplante

- La sangre periférica como fuente de CPH para trasplante.
- El microambiente de MO o nicho y tráfico de CPH.
- Regímenes de movilización.
- Dosis de CPH y trasplante.
- **Como predecir una recolección exitosa o fallida.**
- Intervención con plerixafor.
- Plerixafor en pacientes con falla con esquemas tradicionales
- Plerixafor en donantes para trasplante alogénico
- Conclusiones

ÉXITO DE MOVILIZACIÓN

- Existe una estrecha relación entre la cifra de células CD34 circulantes en SP post movilización y el éxito de recolección, siendo esta una poderosa arma para identificar a los “pobres movilizadores”
- Esta podría identificar a aquellos pacientes en riesgo de fallo, dando lugar a la utilización de nuevas estrategias

MOVILIZACIÓN INSUFICIENTE

Un paciente candidato para auto trasplante es:

Pobre movilizador confirmado

- Si luego de una movilización adecuada (G-CSF o Qt +G-CSF) no logra un pico de cels. CD 34+ \geq 20/ μ l.
- O luego de 3 aféresis se obtienen CD34+ $<$ 2 X 10⁶ / kg.

Predecir como mal movilizador

- Si cumple 1 criterio mayor o 2 menores
- MAYORES: Falla anterior, radioterapia, Qt (fludarabina, melfalan, lenalidomida)
- MENORES: Enf. avanzada (+ 2 líneas Qt), enf. refractaria, compromiso de MO, celularidad $<$ 30%, edad $>$ 65 años.

NUEVAS ESTRATEGIAS DE MOVILIZACIÓN DE CPH

Del microambiente al trasplante

- La sangre periférica como fuente de CPH para trasplante.
- El microambiente de MO o nicho y tráfico de CPH.
- Regímenes de movilización.
- Dosis de CPH y trasplante.
- Como predecir una recolección exitosa o fallida.
- Intervención con plerixafor.
- **Plerixafor en pacientes con falla con esquemas tradicionales**
- Plerixafor en donantes para trasplante alogénico
- Conclusiones

PLERIXAFOR

- El PLERIXAFOR fue aprobado por la FDA en combinación con G-CSF en diciembre de 2008 para movilización de CPH periféricas en pacientes con LNH y MM
- La Agencia de Medicina Europea aprobó en julio de 2009 su uso en pacientes con MM y linfomas que fallaron a un intento de movilización
- En Argentina en el 2010 se comenzó a emplearse como uso compasivo y fue aprobado por ANMAT en diciembre de dicho año

MECANISMO DE ACCIÓN

- Las CPH se mantienen ligadas a su nicho en la MO por medio de la unión de numerosas moléculas de adhesión
- Una señal esencial en este proceso deriva de la unión de:
 - Receptor de quimoquinas CXCR4 de la superficie de las células CD 34+
 - Quimoquina derivada de las células estromales SDF-1

MECANISMO DE ACCIÓN

- PLERIXAFOR inhibe en forma reversible la unión de SDF-1 al receptor CXCR4
 - Induce un rápido movimiento de las CPH fuera de la médula ósea hacia la sangre periférica.
 - Moviliza > N° de células en fase G1 del ciclo celular que G-CSF
 - Moviliza células mas primitivas con un extenso potencial de proliferación y de repoblación.

PLERIXAFOR

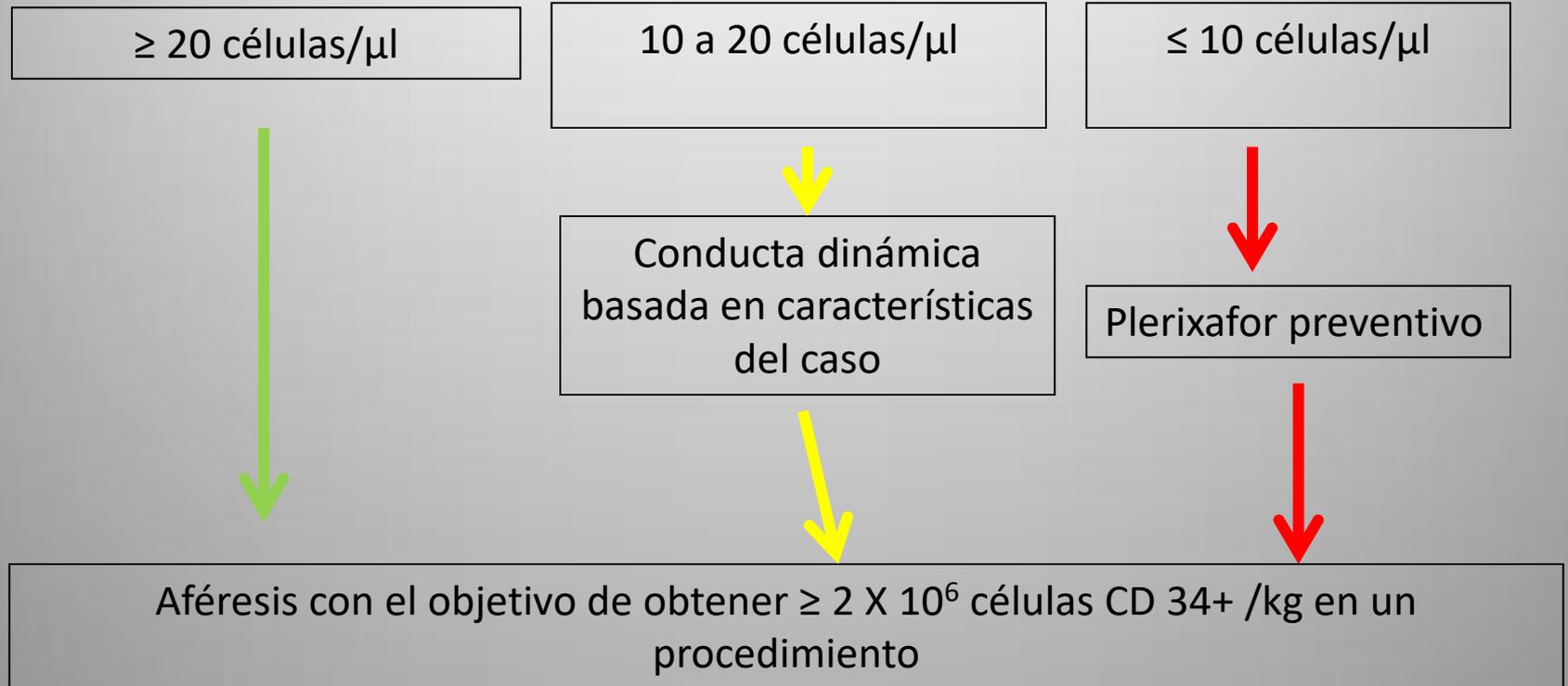
- El plerixafor se puede adicionar a regímenes movilizadores en base a :
- G-CSF ó Qt + G-CSF
- Indicado inicialmente en pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple y linfoma que fallaron previamente a un intento de movilización
- Una dosis subcutánea de 160-240 $\mu\text{g}/\text{kg}$: aumenta 6-10 veces la concentración de células CD34+

PLERIXAFOR

- 0.24 mg/kg/D (dosis max.= 40 mg) *Reducir dosis en falla renal*
- Aféresis luego de 6– 9 hs. de admin. SC
- Se combina su administración con G-CSF \pm Qt.
- Alta efectividad ,rescata 70-90 % pts
- Efectos adversos: Diarrea, náuseas, vómitos
- Reacción sitio inyección
- Artralgia, fatiga, mareos, cefalea

Evaluación pre leucoféresis

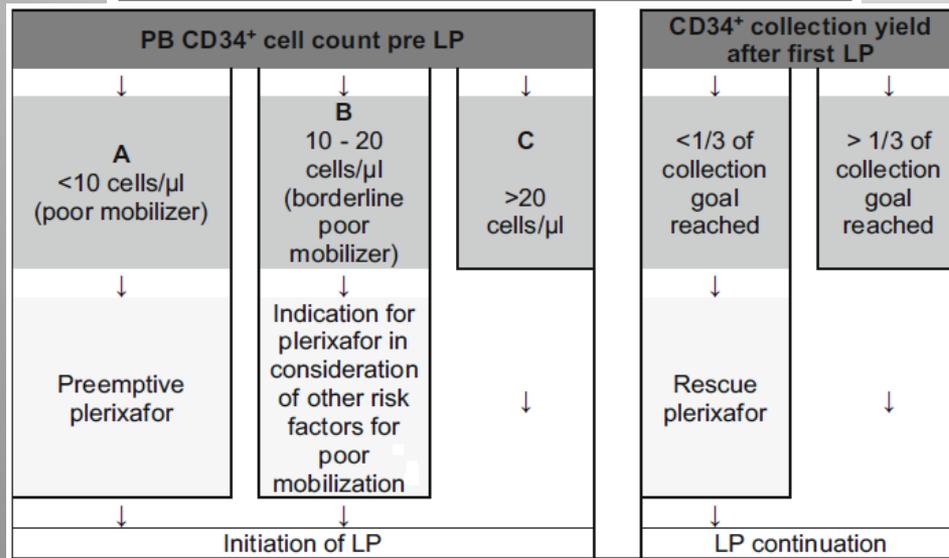
Recuento de células CD34+ previo a la aféresis



Es necesario contar con una metodología confiable y rápida de recuento de CD34

G-CSF + PLERIXAFOR

Mobilization Schedules, Plerixafor + G-CSF								
	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Day 6	Day 7	Day 8
G-CSF	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑
Plerixafor				↑	↑	↑	↑	↑
Apheresis				↑	↑	↑	↑	↑



Dosis: 0.24 mg/k/dia (2 aplicaciones)

Max. 40 mg/dia

Pico máx 6 hs.

Repetir h. 4 dias

Indicación: Auto

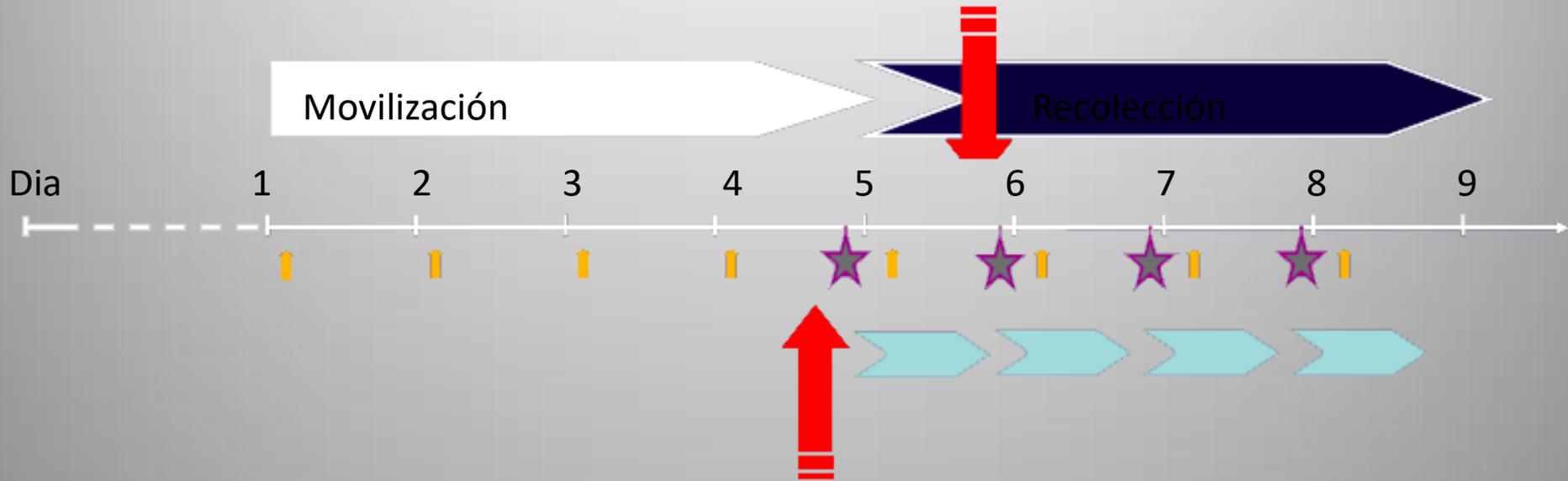
Algoritmos de uso de Plerixafor

Table 4
Algorithms for Preemptive Plerixafor Use in Stem Cell Mobilization

Study	Target CD34 ⁺ Cell Yield, cells/kg	Criteria for Plerixafor Administration	Regimen	FD	Failure Rate, %
Costa et al. [95]	6 × 10 ⁶ (some MM) 3 × 10 ⁶ (all others)	Preestablished PB CD34 ⁺ threshold derived from cost simulation, for example, threshold of 14 for a target of 3 × 10 ⁶ /kg, and threshold of 25 for a target of 6 × 10 ⁶ /kg	n = 34 PEP (n = 11 G-CSF alone, n = 23 P + G-CSF)	O	3
Costa et al. [138]	6 × 10 ⁶ (some MM) 3 × 10 ⁶ (all others)	Preestablished PB CD34 ⁺ threshold derived from cost simulation, for example, threshold of 14 for a target of 3 × 10 ⁶ /kg, and threshold of 25 for a target of 6 × 10 ⁶ /kg	n = 50 PEP n = 81 CM + G-CSF	M	2 22
Abhyankar et al. [96]	2.5 × 10 ⁶ (single) 5 × 10 ⁶ (tandem)	Day 5 PB CD34 ⁺ <10 cells/μL: Administer P, begin apheresis on day 6 Day 5 PB CD34 ⁺ ≥10 but < 20 cells/μL: If target is 2.5, begin apheresis without P; if target is 5, begin apheresis but administer P that night Day 5 PB CD34 ⁺ ≥20 cells/μL: Begin apheresis without P Apheresis day 1 cell yield <50% of desired collection: Administer P	n = 159 PEP (n = 104 G-CSF alone, n = 55 P + G-CSF)	M	5
Micallef et al. [99]	2 × 10 ⁶ (minimum)	Day 5 PB CD34 ⁺ <10 cells/μL or daily apheresis yield of <0.5 × 10 ⁶ /kg	n = 147 UP for high risk, PEP for all others	M	5
Micallef et al. [98]	2 × 10 ⁶ (minimum)	PEP1: Same as above PEP2: Day 4 PB CD34 ⁺ <10 (single) or <20 cells/μL (tandem) or apheresis day 1 yield <1.5 × 10 ⁶ /kg or any subsequent daily yield <0.5 × 10 ⁶ /kg	n = 278 G-CSF alone n = 216 PEP1 + G-CSF n = 98 PEP2 + G-CSF	M	19 5 1
LaPorte et al. [97]	4 × 10 ⁶ (target) 2 × 10 ⁶ (minimum)	Day 4 PB CD34 ⁺ <12 cells/mm ³ or daily apheresis yield of <1 × 10 ⁶ or ≤50% of previous day's yield	n = 68 PEP (n = 38 G-CSF alone, n = 30 P + G-CSF)	M	1
Devine (unpublished data)	4 × 10 ⁶ (MM) 2 × 10 ⁶ (others)	Day 4 PB CD34 ⁺ <7 cells/μL, give P; day 5 PB CD34 ⁺ <10/L, give P, begin apheresis on day 6 or day 1 yield <50% target collection	PEP	U	6

FD indicates failure definition; FN, febrile neutropenia; M, minimal number of CD34⁺ cells required for transplantation; MM, multiple myeloma; O, optimal number of CD34⁺ cells required for transplantation; P, plerixafor; PEP, preemptive plerixafor; U, unknown; UP, upfront plerixafor.

G-CSF + PLERIXAFOR

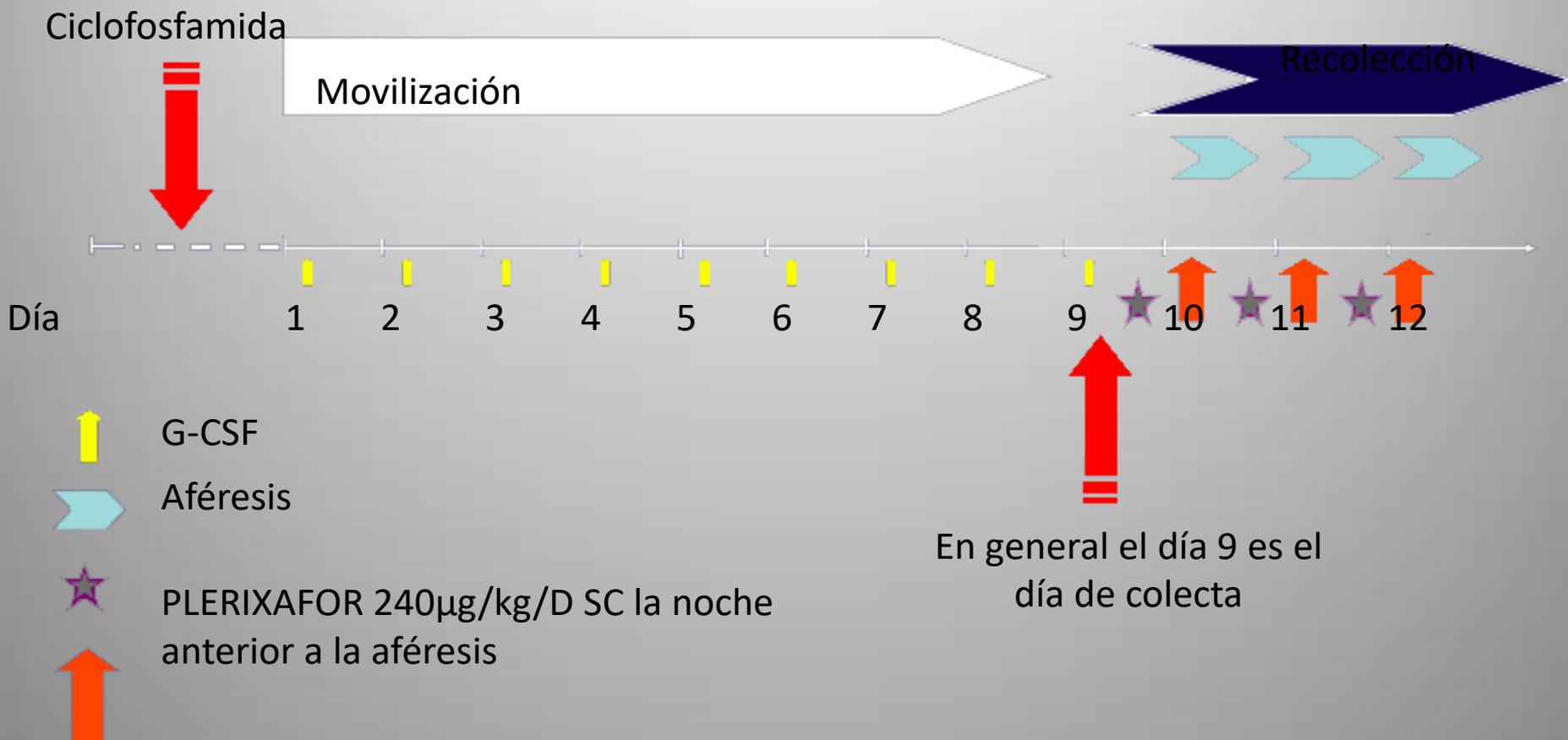


 G-CSF

 Aféresis

 PLERIXAFOR 240µg/kg/D SC la noche anterior a la aféresis

CICLOFOSFAMIDA + G-CSF + PLERIXAFOR



NUEVAS ESTRATEGIAS DE MOVILIZACIÓN DE CPH

Del microambiente al trasplante

- La sangre periférica como fuente de CPH para trasplante.
- El microambiente de MO o nicho y tráfico de CPH.
- Regímenes de movilización.
- Dosis de CPH y trasplante.
- Como predecir una recolección exitosa o fallida.
- **Intervención con plerixafor.**
- Plerixafor en pacientes con falla con esquemas tradicionales
- Plerixafor en donantes para trasplante alogénico
- Conclusiones

MODALIDAD DE USO DEL PLERIXAFOR

- **Movilización post falla** : Se planea el uso luego de fallar a un esquema convencional de movilización
- **Uso preventivo**: Se usa de forma pro-activa o intervencionista cuando el paciente no logra llegar al umbral determinado como útil para iniciar la aféresis en el transcurso de la movilización o luego de no haber obtenido el número deseado de CD 34+ luego de una aféresis
- **Uso electivo**: En pacientes clasificados como malos movilizadores
- **Uso universal**

MOVILIZACIÓN POST FALLA

Ventajas

- El momento de la aféresis es totalmente predecible
- Alto % de éxito con una media de 2 aféresis
- Baja toxicidad
- Permite la provisión de la medicación con tiempo y hace innecesario el stock

Desventajas

- La recolección se hace con leucocitos muy altos (mucho volumen a criopreservar)
- Riesgo de hiperleucocitosis
- Alto costo (por lo menos 2 movilizaciones/recolecciones)

MODALIDAD DE USO DEL PLERIXAFOR

- **Movilización post falla** : Se planea el uso luego de fallar a un esquema convencional de movilización
- **Uso preventivo**: Se usa de forma pro-activa o intervencionista cuando el paciente no logra llegar al umbral determinado como útil para iniciar la aféresis en el transcurso de la movilización o luego de no haber obtenido el número deseado de CD 34+ luego de una aféresis
- **Uso electivo**: En pacientes clasificados como malos movilizadores
- **Uso universal**

USO PREVENTIVO

Ventajas

- Más efectivo en relación al costo
- No retrasa el trasplante
- Recolección con menor celularidad /volumen

Desventajas

- El plerixafor debe estar en el estante (necesidad de stock, autorización, trazabilidad)

MODALIDAD DE USO DEL PLERIXAFOR

- **Movilización post falla** : Se planea el uso luego de fallar a un esquema convencional de movilización
- **Uso preventivo**: Se usa de forma pro-activa o intervencionista cuando el paciente no logra llegar al umbral determinado como útil para iniciar la aféresis en el transcurso de la movilización o luego de no haber obtenido el número deseado de CD 34+ luego de una aféresis
- **Uso electivo**: En pacientes clasificados como posibles malos movilizadores
- **Uso universal**

MODALIDAD ESQUEMAS DE USO DEL PLERIXAFOR

- **Movilización post falla** : Se planea el uso luego de fallar a un esquema convencional de movilización
- **Uso preventivo**: Se usa de forma pro-activa o intervencionista cuando el paciente no logra llegar al umbral determinado como útil para iniciar la aféresis en el transcurso de la movilización o luego de no haber obtenido el número deseado de CD 34+ luego de una aféresis
- **Uso electivo**: En pacientes clasificados como malos movilizadores
- **Uso universal**

USO ELECTIVO O UNIVERSAL

Ventajas

- Alta tasa de éxito
- Buena relación costo - efectividad
- No retrasa el trasplante
- Momento predecible
- Baja toxicidad
- Da tiempo para conseguir la medicación

Desventajas

- Alto costo
- Posibilidad de incluir casos de uso innecesario

NUEVAS ESTRATEGIAS DE MOVILIZACIÓN DE CPH

Del microambiente al trasplante

- La sangre periférica como fuente de CPH para trasplante.
- El microambiente de MO o nicho y tráfico de CPH.
- Regímenes de movilización.
- Dosis de CPH y trasplante.
- Como predecir una recolección exitosa o fallida.
- Intervención con plerixafor.
- G-CSF + plerixafor vs G-CSF + placebo
- Plerixafor en pacientes con falla con esquemas tradicionales
- **Plerixafor en donantes para trasplante alogénico**
- Conclusiones



ELSEVIER

Biology of Blood and Marrow Transplantation

journal homepage: www.bbmt.org

ASBMT™
American Society for Blood and Marrow Transplantation

Biology

Differences in Cellular Composition of Peripheral Blood Stem Cell Grafts from Healthy Stem Cell Donors Mobilized with Either Granulocyte Colony-Stimulating Factor (G-CSF) Alone or G-CSF and Plerixafor



Raphael Teipel¹, Uta Oelschlägel¹, Katrin Wetzko¹, Maria Schmiedgen¹, Michael Kramer¹, Elke Rücker-Braun¹, Kristina Hölig¹, Malte von Bonin^{1,4,5,6}, Katharina Heidrich¹, Anke Fuchs¹, Rainer Ordemann^{1,7}, Frank Kroschinsky¹, Martin Bornhäuser^{1,3,4,5,6}, Gero Hütter⁷, Helmuth Schmidt⁷, Gerhard Ehninger^{1,4,7}, Johannes Schetelig^{1,2}, Falk Heidenreich^{1,2,*}

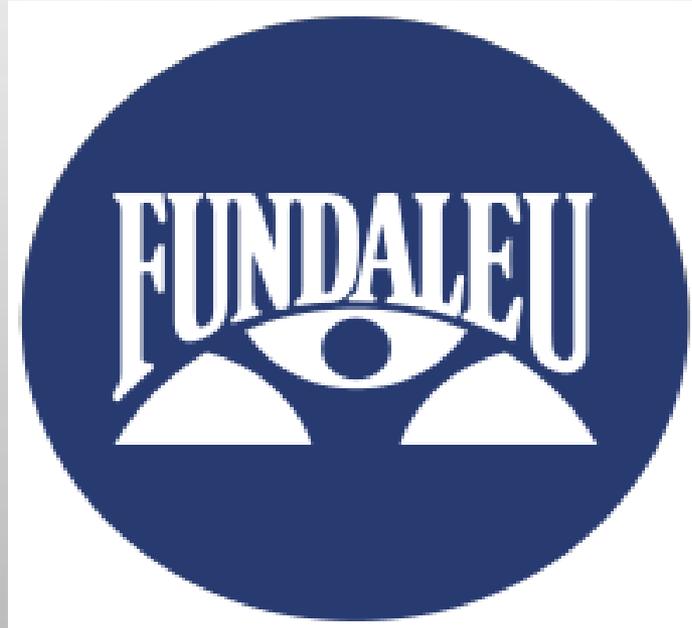
NUEVAS ESTRATEGIAS DE MOVILIZACIÓN DE CPH

Del microambiente al trasplante

- La sangre periférica como fuente de CPH para trasplante.
- El microambiente de MO o nicho y tráfico de CPH.
- Regímenes de movilización.
- Dosis de CPH y trasplante.
- Como predecir una recolección exitosa o fallida.
- Intervención con plerixafor.
- G-CSF + plerixafor vs G-CSF + placebo
- Plerixafor en pacientes con falla con esquemas tradicionales
- Plerixafor en donantes para trasplante alogénico
- **Conclusiones**

NUEVAS ESTRATEGIAS DE MOVILIZACIÓN DE CONCLUSIONES

- Actualmente las CPSP se utilizan en el 100% Tx autólogo y aprox 80% alogénico
- Un bajo recuento de CD34 pre recolección es un importante predictor de falla
- Los conceptos de mal movilizador probado o predecible permiten anticipar resultados y adecuar la estrategia
- El plerixafor aumenta la efectividad de ambos regímenes.
- La intervención con plerixafor evita la reiteración de procedimientos infructuosos.
- El 90% de pacientes que fallan con esquemas convencionales son recolectados exitosamente con el agregado de plerixafor.



Muchas gracias!

jmrolon@fundaleu.org.ar