

# 80



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΑΙΜΑΦΑΙΡΕΣΗΣ

ΠΕΡΙΦΕΡΕΙΑΚΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ  
ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ  
ΑΙΜΑΦΑΙΡΕΣΗΣ

## ΣΥΛΛΟΓΗ ΠΡΟΓΟΝΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΝΕΩΤΕΡΕΣ ΕΞΕΛΙΞΕΙΣ



Evangelos Eleutherakis-Papaiakovou, MD, MsC, PhD  
Medical Oncologist, Registrar  
Department of Clinical Therapeutics, "Alexandra" Hospital  
University of Athens Medical School

**8<sup>ο</sup> ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΙΑ ΑΙΜΑΦΑΙΡΕΣΗΣ**  
**8 – 10 ΟΚΤΩΒΡΙΟΥ 2021, Golden Age Hotel, Athens, Greece**

**ΣΥΛΛΟΓΗΣ ΠΡΟΓΟΝΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ**

**Που πάμε?**

## *Δήλωση αντικρουόμενων συμφερόντων*

Δηλώνω ότι δεν έχω λάβει οικονομικό ή άλλου είδους όφελος από τις εταιρείες / επιχειρήσεις που διοργανώνουν / χρηματοδοτούν την άνω εκδήλωση.

# ΣΥΛΛΟΓΗ ΠΡΟΓΟΝΙΚΩΝ ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ

---

## 1. ΙΣΤΟΡΙΚΟ

## 2. ΜΕΘΟΔΟΙ

A) Μέθοδοι κινητοποίησης

B) Μέθοδοι συλλογής

## 3. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

# ΙΣΤΟΡΙΚΟ

- Η μεγαθεραπεία (χημειοθεραπεία υψηλής δόσης) και η αιματολογική υποστήριξη με αυτόλογη μεταμόσχευση προγονικών αιμοποιητικών κυττάρων χρησιμοποιούνται εδώ και χρόνια για την θεραπεία αιματολογικών κακοηθειών και ορισμένων συμπαγών όγκων
- Η μεγαθεραπεία δύναται να παρατείνει σημαντικά την επιβίωση και το χρονικό διάστημα ελεύθερο νόσου ενώ σε ορισμένους ασθενείς επιφέρει την ίαση

# ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΜΕ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΣΥΛΛΟΓΗΣ ΠΡΟΓΟΝΙΚΩΝ ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ

	Autologous Transplantation*	Allogeneic Transplantation†
Malignancies	<ul style="list-style-type: none"> <li>Multiple myeloma</li> <li>Non-Hodgkin lymphoma</li> <li>Hodgkin disease</li> <li>Acute myeloid leukemia</li> <li>Neuroblastoma</li> <li>Ovarian cancer</li> <li>Germ-cell tumors</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Acute myeloid leukemia</li> <li>Acute lymphoblastic leukemia</li> <li>Chronic myeloid leukemia</li> <li>Myelodysplastic syndromes</li> <li>Myeloproliferative neoplasms</li> <li>Non-Hodgkin lymphoma</li> <li>Hodgkin disease</li> <li>Multiple myeloma</li> <li>Juvenile chronic myeloid leukemia</li> </ul>
Non-malignant disorders	<ul style="list-style-type: none"> <li>Autoimmune disease</li> <li>Amyloidosis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aplastic anemia</li> <li>Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria</li> <li>Fanconi's anemia</li> <li>Diamond-Blackfan anemia</li> <li>Thalassemia major</li> <li>Sickle cell anemia</li> <li>Severe combined immunodeficiency</li> <li>Wiskott-Aldrich syndrome</li> <li>Inborn errors of metabolism</li> <li>Congenital neutropenia syndromes</li> </ul>

\*More than 30,000 autologous transplantations are performed annually worldwide, two-thirds for multiple myeloma or non-Hodgkin lymphoma. †More than 24,000 allogeneic transplantations are performed annually worldwide, more than half for acute leukemias.

# ΙΣΤΟΡΙΚΟ

- Στις βασικότερες ενδείξεις αυτόλογης μεταμόσχευσης περιλαμβάνονται
  - Ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα <65 ετών στην πρώτη ύφεση
  - Ασθενείς με υποτροπιάζων χημειοευαίσθητο υψηλού ή ενδιάμεσου βαθμού κακοήθειας Non Hodgkin λέμφωμα (NHL)

# ΙΣΤΟΡΙΚΟ

- Την τελευταία 20ετία το περιφερικό αίμα έχει αντικαταστήσει τον μυελό των οστών σαν πηγή αιμοποιητικών προγονικών κυττάρων τα οποία χρησιμοποιούνται για την αιματολογική ανάκαμψη μετά την χημειοθεραπεία
- Η χρήση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων αντί για μυελικά μοσχεύματα εκτός από την ευκολότερη συλλογή σχετίζεται με μικρότερη νοσηρότητα και ταχύτερη αιματολογική ανάκαμψη, όπως έχει δειχθεί και σε συγκριτικές μελέτες
- Επιπλέον η συλλογή αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων από το περιφερικό αίμα γίνεται χωρίς γενική αναισθησία, διευκολύνοντας την διαδικασία



# ΙΣΤΟΡΙΚΟ

- Η συλλογή των προγονικών κττάρων από το περιφερικό αίμα γίνεται με την διαδικασία της λευκαφαίρεσης
- Σε κάθε συνεδρία λευκαφαίρεσης συλλέγεται ένας συγκεκριμένος αριθμός κυττάρων
- Σε περίπτωση όπου η συλλογή δεν είναι ικανοποιητική δύναται να επαναληφθεί τόσες φορές ώστε να συλλεγεί συνολικά ένας ικανοποιητικός αριθμός αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων
- Με στόχο να επιτυγχάνεται ικανοποιητική συλλογή με όσο το δυνατόν λιγότερες συνεδρίες λευκαφαίρεσης εφαρμόζονται στην κλινική πράξη ορισμένες τεχνικές κινητοποίησης και συλλογής

# ΙΣΤΟΡΙΚΟ

- Τα περισσότερα προγονικά αιμοποιητικά κύτταρα εκφράζουν το αντιγόνο επιφανείας CD34, γι αυτό και ο δείκτης αυτός χρησιμοποιείται σαν δείκτης αποτελεσματικότητας κινητοποίησης και συλλογής
- Σε κάθε συνεδρία λευκαφαίρεσης και συλλογής ο ελάχιστος στόχος είναι να συλλεχθούν τουλάχιστον  $1-3 \times 10^6$  CD34+/kg, ανάλογα με το χορηγούμενο σχήμα χημειοθεραπείας
- Ο επιθυμητός στόχος συλλογής είναι αριθμός προγονικών αιμοποιητικών κυττάρων μεγαλύτερος ή ίσος από  $5 \times 10^6$  CD34+/kg
- Ο αριθμός των συλλεγόμενων προγονικών αιμοποιητικών κυττάρων διαφέρει σημαντικά από ασθενή σε ασθενή και επηρεάζεται από πολλούς παράγοντες

# ΙΣΤΟΡΙΚΟ

- Ο αριθμός των προγονικών αιμοποιητικών κυττάρων που μεταμοσχεύονται είναι ιδιαίτερα σημαντικός, καθώς μεγαλύτεροι αριθμοί σχετίζονται με ταχύτερη αιματολογική ανάκαμψη, επιτρέποντας ταχύτερη αποκατάσταση του ασθενούς, μικρότερο αριθμό μεταγγίσεων και λιγότερες ανάγκες για υποστηρικτή αγωγή
- Αδυναμία ικανοποιητικής συλλογής προγονικών αιμοποιητικών κυττάρων μπορεί να καταστήσει αναγκαίες επιπρόσθετες προσπάθειες κινητοποίησης ενώ δυνατά να οδηγήσει τελικά σε αναστολή χορήγησης της μεγαθεραπείας

# ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΙΡΡΕΑΖΟΥΝ ΚΙΝΗΤΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΩΝ ΠΡΟΓΟΝΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ

## Κλινικοί παράγοντες που επιρρεάζουν αρνητικά την κινητοποίηση των προγονικών κυττάρων

Παράγοντες κινδύνου	Πιθανός μηχανισμός
Αυξημένη ηλικία	Μείωση μυελικού αποθέματος λόγω ηλικίας
Χαμηλή κυτταροβρίθεια μυελού	Αντανακλά χαμηλό μυελικό απόθεμα
Χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων κατά την συλλογή	Αντανακλά χαμηλό μυελικό απόθεμα
Προηγούμενη χημειοθεραπεία	Απευθείας τοξική δράση στα προγονικά κύτταρα και το μυελικό υπόστρωμα
Προηγούμενη ακτινοθεραπεία	Απευθείας τοξική δράση στα προγονικά κύτταρα και το μυελικό υπόστρωμα
Σακχαρώδης διαβήτης	Πιθανές αλλαγές στο μυελικό απόθεμα και στην ικανότητα απόδοσης CD34+ στην περιφέρεια

# ΒΕΛΤΙΩΣΗ ΣΤΙΣ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΕΣ ΣΥΛΛΟΓΗΣ ΠΡΟΓΟΝΙΚΩΝ ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ

1. ΙΣΤΟΡΙΚΟ
2. ΜΕΘΟΔΟΙ
3. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

# ΜΕΘΟΔΟΙ ΒΕΛΤΙΩΣΗΣ ΣΥΛΛΟΓΗΣ ΠΡΟΓΟΝΙΚΩΝ ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ

- A. Βελτίωση τεχνικών κινητοποίησης αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων
- B. Βελτίωση τεχνικών συλλογής αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων

# ΜΕΘΟΔΟΙ ΒΕΛΤΙΩΣΗΣ ΣΥΛΛΟΓΗΣ ΠΡΟΓΟΝΙΚΩΝ ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ

1. Βελτίωση τεχνικών κινητοποίησης
  - Ο στόχος της κινητοποίησης είναι να κινητοποιηθεί από τον μυελό των οστών ένας ικανοποιητικός αριθμός προγονικών κυττάρων στην κυκλοφορία του αίματος
  - Τα κύτταρα αυτά θα συλλεχθούν με την διαδικασία της λευκαφαίρεσης
  - Κινητοποίηση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων είχε καταγραφεί ιστορικά μετά την χορήγηση χημειοθεραπείας, κατά την φάση της αιματολογικής ανάκαμψης

# ΜΕΘΟΔΟΙ ΒΕΛΤΙΩΣΗΣ ΣΥΛΛΟΓΗΣ ΠΡΟΓΟΝΙΚΩΝ ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ

- Ο αυξητικός παράγοντα των κοκκιοκυττάρων - φιλγκραστίμη- (G-CSF) ήταν από τις πρώτα φάρμακα που εγκρίθηκαν για κινητοποίηση προγονικών αιμοποιητικών κυττάρων για αυτόλογη μεταμόσχευση
- Η χορήγησή του οδήγησε σε ποιο αποδοτική κινητοποίηση αυξάνοντας την συγκέντρωση των κυκλοφορούντων αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων, γεγονός που επέτρεψε την μείωση του αριθμού συνεδριών λευκαφαίρεσης
- Η χορήγηση G-CSF επέτρεψε την συλλογή ικανοποιητικού αριθμού αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων με μια συνεδρία στο 60-70% των ασθενών
- Η χορήγηση μόνο G-CSF είναι γενικά καλά ανεκτή με καλό προφίλ τοξικότητας, έχοντας ως μειονέκτημα την υποβέλτιστη συλλογή ιδίως σε ασθενείς που έχουν παράγοντες για φτωχότερη κινητοποίηση



# ΜΕΘΟΔΟΙ ΒΕΛΤΙΩΣΗΣ ΣΥΛΛΟΓΗΣ ΠΡΟΓΟΝΙΚΩΝ ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ

- Σε μια προσπάθεια να βελτιωθεί ακόμη περισσότερο η αποδοτικότητα της συλλογής συνδυάστηκε η χορήγηση χημειοθεραπείας κινητοποίησης με G-CSF
- Ο συνδυασμός μυελοκατασταλτικής χημειοθεραπείας με G-CSF αύξησε ακόμη περισσότερο την συγκέντρωση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων στην κυκλοφορία του αίματος,
- Επέτρεψε την συλλογή κατά μέσο όρο 2,5 φορές περισσότερων προγονικών αιμοποιητικών κυττάρων συγκριτικά με κινητοποιήσεις μόνο με G-CSF, μειώνοντας αντίστοιχα τον αριθμό των απαιτούμενων συνεδριών
- Επιπλέον αύξησε σημαντικά τον αριθμό των ασθενών (>80%) που μπορούσαν να συλλέξουν ικανοποιητικό αριθμό κυττάρων με μια συνεδρία

# Σχηματα χημειο- κινητοποίησης

<b>Regimen (+ <i>GCSF</i>)</b>	<b>Success rate %</b>	<b>CD34 yield</b>	<b>Harvests</b>	<b>Days to harvest</b>
CYCLO 1.5 g/m <sup>2</sup>	71-88	3.3 (>1-41)	2 (1-3)	10 (9-12)
ESHAP (etoposide, IDArac, platinum, metpred)	95	4.9 (>1-80)	1 (1-4)	15 (14-19)
CAIP (CTX, IDArac, idarubicin, metpred)	88	11.6 (2-48)	1 (1-2)	16 (11-21)
IVE (iphosphamide, epirubicin, etoposide)	94	8.6 (>1-36)	1 (1-6)	(13-17)

CYCLO: Cyclophosphamide; IDArac: Intermediate dose arabinosyl-cytosin;  
Metpred: Methylprednisolone

# ΜΕΘΟΔΟΙ ΒΕΛΤΙΩΣΗΣ ΣΥΛΛΟΓΗΣ ΠΡΟΓΟΝΙΚΩΝ ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ

- Σαν χημειοθεραπεία κινητοποίησης μπορούσε να χρησιμοποιηθεί τόσο το χημειοθεραπευτικό σχήμα το οποίο λαμβάνονταν πλαίσια αντιμετώπισης της νόσου (π.χ. ESHAP, DHAP, ICE για λέμφωμα) ή άλλοι ξεχωριστοί χημειοθεραπευτικοί παράγοντες (κυκλοφωσφαμίδη, βινορελμπίνη, ετοποσίδη)
- Ο συνδυασμός κυκλοφωσφαμίδης και φιλγραστίμης αποτελεί τον πιο διαδεδομένο συνδυασμό τόσο λόγω της αποτελεσματικότητας στην κινητοποίηση όσο και λόγω της αντινεοπλασματικής της δράσης και της μείωσης των κυκλοφορούντων καρκινικών κυττάρων που δύνανται να 'επιμολύνουν' το μόσχευμα

# ΜΕΘΟΔΟΙ ΒΕΛΤΙΩΣΗΣ ΣΥΛΛΟΓΗΣ ΠΡΟΓΟΝΙΚΩΝ ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ

- Η αποτελεσματικότητα της χημειοκινητοποίησης την έχει καταστήσει καθιερωμένη πρακτική κινητοποίησης σε πολλά μεταμοσχευτικά κέντρα στην Ευρώπη και την Αμερική
- Συνοδεύθηκε από υψηλότερη νοσηρότητα με την μορφή περισσοτέρων ανεπιθύμητων ενεργειών σε σχέση με την κινητοποίηση με G-CSF μόνο, οι οποίες σχετίζονταν με τη χορηγούμενη χημειοθεραπεία (ουδετεροπενία, εμπύρετο, κυστίτις, ναυτία)
- Ανέδειξε μια ομάδα ασθενών οι οποίοι παρά την χημειοκινητοποίηση εξακολουθούσαν να εμφανίζουν φτωχή κινητοποίηση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (poor mobilizers) (σε ποσοστό 5-20%)

# ΜΕΘΟΔΟΙ ΒΕΛΤΙΩΣΗΣ ΣΥΛΛΟΓΗΣ ΠΡΟΓΟΝΙΚΩΝ ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ

- Σαργραμοστίμη (GM-CSF)
- Είχε λάβει έγκριση για την κινητοποίηση προγονικών αιμοποιητικών κυττάρων στην αυτόλογη μεταμόσχευση
- Αποδείχθηκε λιγότερο απόδοτική από τον GCSF σαν μονοθεραπεία και εξίσου αποτελεσματική με αυτή σε χημειοκινητοποίηση
- Εμφανίζει μεγαλύτερη συχνότητα ΑΕ σε σχέση με τον GCSF, οδηγώντας στην επικράτηση του δεύτερου στην καθημερινή κλινική πράξη
  
- Ανσεστίμη (recombinant human stem cell factor, SCF)
- Μελετήθηκε σε συνδυασμό με την φιλγκραστιμη σε ασθενείς μη ανταποκρινόμενους σε χημειοκινητοποίηση χωρίς ιδιαίτερα αποτελέσματα

# ΜΕΘΟΔΟΙ ΒΕΛΤΙΩΣΗΣ ΣΥΛΛΟΓΗΣ ΠΡΟΓΟΝΙΚΩΝ ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ

- Τα τελευταία χρόνια καινούργιοι παράγοντες κινητοποίησης έχουν μελετηθεί με στόχο την αύξηση της συλλογής των προγονικών αιμοποιητικών κυττάρων, χωρίς πρόσθετη τοξικότητα
- Η καλύτερη κατανόηση του μικροπεριβάλλοντος του μυελού των οστών επέτρεψε την ανάπτυξη θεραπειών που στοχεύουν σε συγκεκριμένες μοριακές οδούς

# ΜΕΘΟΔΟΙ ΒΕΛΤΙΩΣΗΣ ΣΥΛΛΟΓΗΣ ΠΡΟΓΟΝΙΚΩΝ ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ

- Κλινικές μελέτες με τον παράγοντα πλεριξαφόρη (plerixafor) έδειξαν ότι ο παράγοντας αυτός χορηγούμενος με αυξητικούς παράγοντες (G-CSF) αύξησε σημαντικά τον αριθμό των αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων που κινητοποιήθηκαν στην κυκλοφορία του αίματος
- Ο παράγοντας αυτός ανταγωνίζεται την δράση δράση συνδετικών μορίων όπως τα CXCR4 που συγκρατούν τα προγονικά αιμοποιητικά κύτταρα στον μυελό των οστών, οδηγώντας σε αυξημένη κινητοποίησή τους

# ΜΕΘΟΔΟΙ ΒΕΛΤΙΩΣΗΣ ΣΥΛΛΟΓΗΣ ΠΡΟΓΟΝΙΚΩΝ ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ

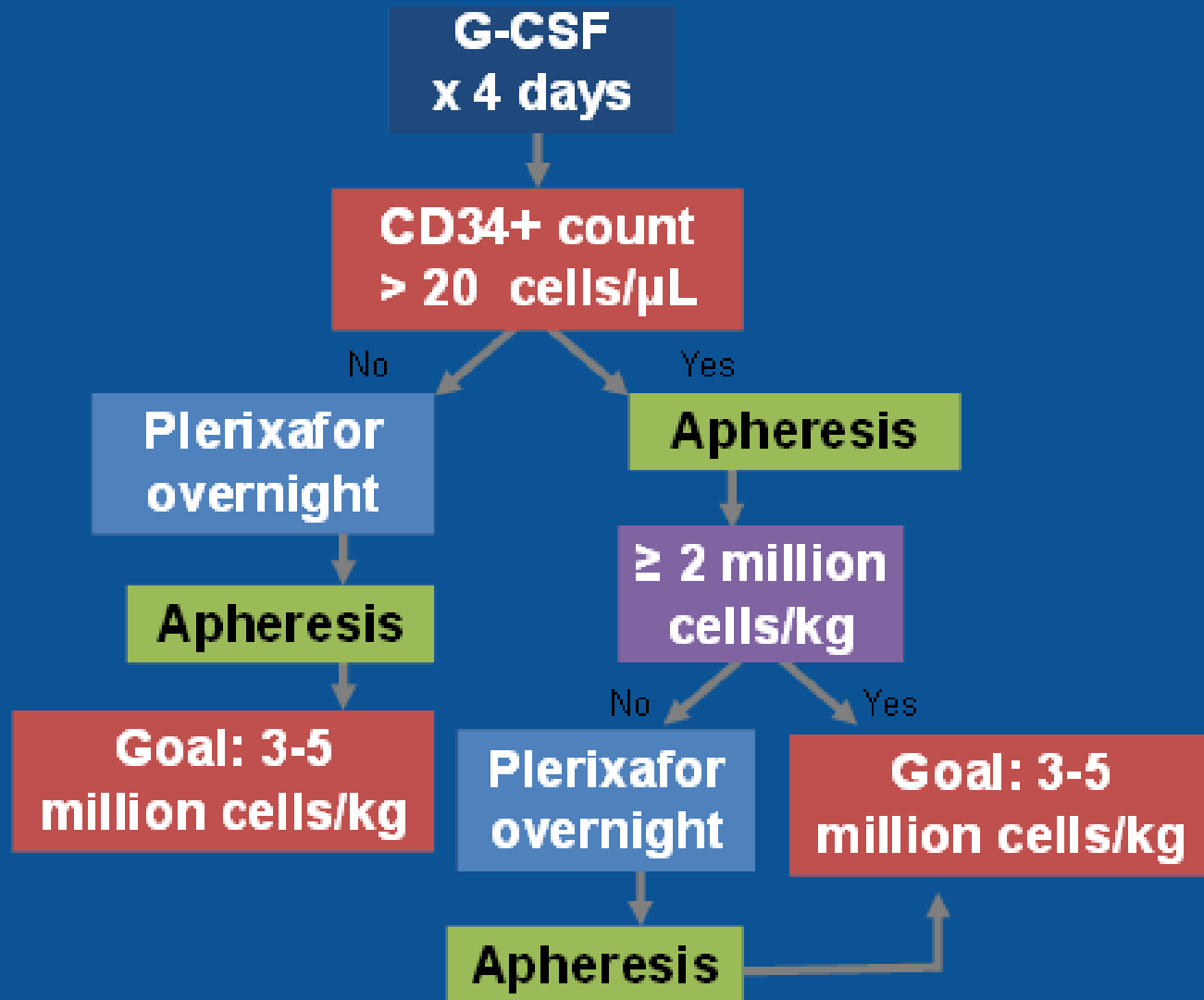
- Ο συνδυασμός του plerixafor με GCSF αποφέρει τουλάχιστον παρόμοια αποτελέσματα με την χημειοκινητοποίηση, ενώ κινητοποιεί και ασθενείς οι οποίοι δεν ανταποκρίθηκαν αρχικά σε χημειοκινητοποίηση, στην προσπάθεια συλλογής αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων
- Η χορήγηση του παράγοντα αυτού επέτρεψε να αυξηθεί περαιτέρω ο αριθμός των ασθενών που συλλέγουν ικανοποιητικό αριθμό προγονικό αιμοποιητικών κυττάρων με μια συνεδρία λευκαφαίρεσης ( έως και 95%)



# ΜΕΘΟΔΟΙ ΒΕΛΤΙΩΣΗΣ ΣΥΛΛΟΓΗΣ ΠΡΟΓΟΝΙΚΩΝ ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ

- Η πλεριξαφόρη έχει ήπιο προφίλ τοξικότητας (γαστρεντερικές ενοχλήσεις) επιτρέποντας την απρόσκοπτη χορηγησή του
- Το κόστος χορήγησης του παράγοντα οδήγησε στην έγκρισή του αρχικά σε ασθενείς με φτωχή κινητοποίηση ή προβλεπόμενη φτωχή κινητοποίηση προγονικών αιμοποιητικών κυττάρων (poor mobilizer or predicted poor mobilizer)

# Κινητοποίηση με εξαρχής χορήγηση G-CSF+ plerixafor



# ΜΕΘΟΔΟΙ ΒΕΛΤΙΩΣΗΣ ΣΥΛΛΟΓΗΣ ΠΡΟΓΟΝΙΚΩΝ ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ

- Η μοτιξαφορτίδη (BL-8040, πρώην BKT-140) στοχεύει επίσης το CXCR4 αναστέλοντας την αλληλεπίδραση με το CXCL12 με μακράς διάρκειας δέσμευση του υποδοχέα (>48 ώρες)
- Με βάση τα αποτελέσματα της μελέτης φάσης 3 Genesis όπου χορηγήθηκε σε συνδιασμό με GCSF σε 207 ασθενείς με μυέλωμα το 90% των ασθενών συνέλεξαν αρκετά κύτταρα με μια μόνο συνεδρία λευκαφαίρεσης και πολύ περισσότερα σε σχέση με εκείνους που έλαβαν μόνο GCSF
- Συγκριτικά με το plerixafor το σκεύασμα χορηγείται σε μεσοδιαστήματα τουλάχιστον 48 ωρών
- Το σκεύασμα αναμένεται να κατατεθεί για έγκριση από τον FDA στα μέσα του 2022

# ΜΕΘΟΔΟΙ ΒΕΛΤΙΩΣΗΣ ΣΥΛΛΟΓΗΣ ΠΡΟΓΟΝΙΚΩΝ ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ

- Η πεγκφιλγραστίμη είναι ένα παράγωγο της φιλγραστίμης με μεγαλύτερης διάρκειας δράση
- Έχει μελετηθεί σαν παράγοντας κινητοποίησης σε συνδυασμό με την κυκλοφωσφαμίδη ή μετά από CAD (κυκλοφωσφαμίδη, αδριαμυκίνη και δεξαμεθαζόνη) επιτρέποντας ικανοποιητική συλλογή κυττάρων σε μεγάλο ποσοστό των ασθενών
- Ο παράγοντας αυτός έχει ικανοποιητικό προφίλ τοξικότητας ενώ φαίνεται ότι επιφέρει την μέγιστη κινητοποίηση των προγονικών αιμοποιητικών κυττάρων κατά μέσο όρο 2 μέρες νωρίτερα συγκριτικά με την φιλγκραστίμη
- Καθώς χορηγείται μόνο μια φορά βελτιώνει τόσο την συμόρφωση του ασθενούς όσο και την ποιότητα ζωής

# ΜΕΘΟΔΟΙ ΒΕΛΤΙΩΣΗΣ ΣΥΛΛΟΓΗΣ ΠΡΟΓΟΝΙΚΩΝ ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ

- Επιλογή κατάλληλου χρονικού παραθύρου για συλλογή
- Στην χημειοκινητοποίηση η μέγιστη κινητοποίηση των προγονικών κυττάρων στην περιφέρεια εμφανίζεται στις 10-18 μέρες μετά την χημειοθεραπεία και συνήθως σχετίζεται χρονικά με ανάκαμψη των ουδετεροφίλων μετά απο την ελάχιστη τιμή λόγω ΧΜΘ (ναδίρ).
- Στην χορήγηση G-CSF και prerixafor η συλλογή γίνεται την πέμπτη μέρα από την έναρξη του G-CSF
- Το gold standard παραμένει η μέτρηση CD34+ στο περιφερικό αίμα, αν και άλλες παράμετροι όπως ο αριθμός των λεμφομονοπύρηνων στην ΓΑ την ημέρα της συλλογής παραμένουν αρκετά αποτελεσματικές στην καθημερινή πράξη

# Νεώτεροι παράγοντες κινητοποίησης

Νεωτεροι παράγοντες κινητοποίησης	
Κατηγορία παραγόντων	
Φάρμακα που στοχεύουν τον άξονα CXCR4/SDF-1	POL6326 (ανταγωνιστής CXCR4)
	NOX-A12 (ανταγωνιστής CXCR4)
Αγωνιστές Φωσφορικής σφιγγοσίνης	SEW2871 (ελκύει τα προγονικά αιμοποιητικά κύτταρα του μυελού στο πλάσμα)
Αναστολείς ιντεγκρινών	Natalizumab (anti VLA-4 inhibitor) (αυξάνει την κινητοποίηση των CD34+)
	BIO5192 (αυξάνει την κινητοποίηση των CD34+)

# ΜΕΘΟΔΟΙ ΒΕΛΤΙΩΣΗΣ ΣΥΛΛΟΓΗΣ ΠΡΟΓΟΝΙΚΩΝ ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ

- A. Βελτίωση τεχνικών κινητοποίησης αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων
- B. Βελτίωση τεχνικών συλλογής αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων

# ΜΕΘΟΔΟΙ ΒΕΛΤΙΩΣΗΣ ΣΥΛΛΟΓΗΣ ΠΡΟΓΟΝΙΚΩΝ ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ

## Β. Βελτίωση τεχνικών συλλογής αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων

- Συνεδρία λευκαφαίρεσης μεγάλου όγκου (Large Volume Leukapheresis - LVL)
- Αφορά την επεξεργασία μεγάλου όγκου αίματος (πάνω από 3 φορές από τον συνολικό όγκο αίματος του ασθενούς TBV) ανά συνεδρία συλλογής (συνήθως 4-6 φορές)
- Ο αυξημένος αριθμός κυττάρων κατά την διάρκεια της συλλογής οφείλεται τόσο στον μεγαλύτερο όγκο αίματος που επεξεργάζεται από το μηχάνημα όσο και στην συνεχή κινητοποίηση αρχέγονων αιμοποιητών κυττάρων στην κυκλοφορία του αίματος κατά την διάρκεια της συλλογής



# ΜΕΘΟΔΟΙ ΒΕΛΤΙΩΣΗΣ ΣΥΛΛΟΓΗΣ ΠΡΟΓΟΝΙΚΩΝ ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ

- Η τεχνική της LVL
  - Είναι ασφαλής και επιτρέπει σε αρκετές περιπτώσεις την συλλογή ικανοποιητικού κυττάρων με μία μόνο συνεδρία λευκαφαίρεσης
  - Επιτρέπει την συλλογή περισσότερων βιώσιμων προγονικών αιμοποιητικών κυττάρων (έως και 30%) σε σχέση με την κανονικού όγκου λευκαφαίρεση, ειδικά σε ασθενείς με φτωχή κινητοποίηση, αποδίδοντας ικανοποιητικής ποιότητας μοσχεύματα

# ΜΕΘΟΔΟΙ ΒΕΛΤΙΩΣΗΣ ΣΥΛΛΟΓΗΣ ΠΡΟΓΟΝΙΚΩΝ ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ

- Στα περισσότερα νοσοκομεία η συλλογή προγονικών αιμοποιητικών κυττάρων με την τεχνική LVL γίνεται με την αύξηση της ροής αίματος ανάμεσα στον ασθενή και το μηχάνημα λευκαφαίρεσης, ώστε να μην παρατείνεται χρονικά η συνεδρία
- Λόγω της επεξεργασίας μεγαλύτερου όγκου αίματος και της χορήγησης μεγαλύτερης αναλογικά ποσότητας αντιπηκτικού η συνεδρία λευκαφαίρεσης συνοδεύεται από μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης ηλεκτρολυτικών διαταραχών (υποκαλιαιμία, υπασβεσταιμία, υπομαγνησταιμία) και θρομβοπενίας

# ΜΕΘΟΔΟΙ ΒΕΛΤΙΩΣΗΣ ΣΥΛΛΟΓΗΣ ΠΡΟΓΟΝΙΚΩΝ ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ

- **Νεώτερα συστήματα λευκαφαίρεσης**
- Τα νεώτερα συστήματα λευκαφαίρεσης είναι φιλικότερα προς τον χρήστη, επιτρέποντας ικανοποιητικές συλλογές κυττάρων με μικρότερες απαιτήσεις παρέμβασης από τον χρήστη
- Τα μηχανήματα αυτά τόσο με τεχνικές συνεχούς όσο και διαλείπουσας συλλογής προγονικών αιμοποιητικών κυττάρων παραμένουν εξίσου αποτελεσματικά με μηχανήματα λευκαφαίρεσης παλαιότερης γενεάς

# Πρωτόκολλα συλλογής αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων

- Βελτιστοποιημένο πρωτοκολλο συλλογής μονοπουρών κυττάρων σε μηχανήματα Fenwall Amicus (Boehlen RT et al J Clin Apher 2020)
- Αυξάνει την αποδοτικότητα συλλογής σε ασθενείς με  $WBC > 35.000/\mu L$  στο περιφερικό αίμα
- Αυξάνει τον αριθμό των συλλεχθέντων  $CD34+/\text{kg}$  ανά συνεδρία συλλογής

# ΒΕΛΤΙΩΣΗ ΣΤΙΣ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΕΣ ΣΥΛΛΟΓΗΣ ΠΡΟΓΟΝΙΚΩΝ ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ

1. ΙΣΤΟΡΙΚΟ

2. ΜΕΘΟΔΟΙ

A) Μέθοδοι κινητοποίησης

B) Μέθοδοι συλλογής

3. **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ**

# Συμπεράσματα

- Η κινητοποίηση των προγονικών αιμοποιητικών κυττάρων με φιλγραστίμη έχει αντικαταστήσει την λήψη μυελού σαν πηγή αιμοποιητικών κυττάρων τόσο στην αυτόλογη όσο και στην αλλογενή μεταμόσχευση
- Η χημειοκινητοποίηση όσο και η προσθήκη πλεριξαφόρης σε ασθενείς με φτωχή κινητοποίηση επιτρέπει την ικανοποιητική συλλογή κυττάρων και σε αυτή την ομάδα ασθενών
- Νεώτεροι παράγοντες που στοχεύουν συγκεκριμένες μοριακές οδούς βρίσκονται υπό μελέτη τόσο σε προκλινικό όσο και σε κλινικό επίπεδο

# Συμπεράσματα

- Η LVL αυξάνει την αποδοτικότητα της συλλογής ειδικά σε ασθενείς με φτωχή κινητοποίηση και μπορεί να εφαρμόζεται εύκολα στην καθημερινή κλινική πρακτική
- Τα νεώτερα μηχανήματα λευκαφαίρεσης απλουστεύουν σημαντικά την διαδικασία συλλογής διατηρώντας υψηλή απόδοση συλλογής
- Η αποφυγή έκθεσης σε παράγοντες που μπορεί να έχουν βλαπτική επίδραση στα προγονικά κύτταρα και στο μυελικό υπόστρωμα παραμένει ιδιαίτερα σημαντική προκειμένου να επιτυγχάνεται ευκολότερη και αποδοτικότερη συλλογή

Σας ευχαριστώ !!

