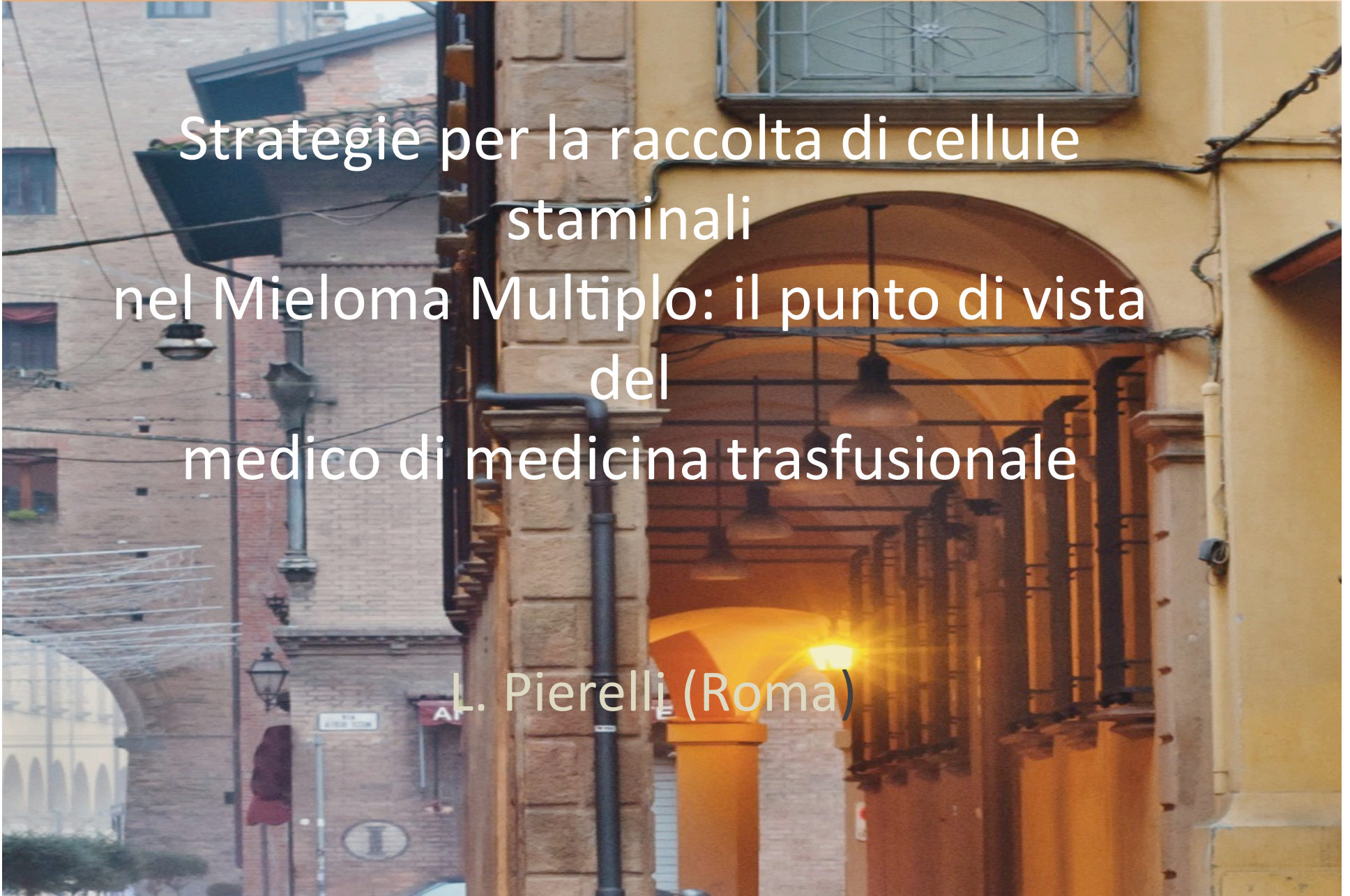


BOLOGNA, 16 MARZO 2017

Strategie per la raccolta di cellule
staminali
nel Mieloma Multiplo: il punto di vista
del
medico di medicina trasfusionale

L. Pierelli (Roma)



Mobilizzazione e Donazione (obiettivi)

- Mobilizzazione di CSE efficace e prevedibile
- Mobilizzazione in condizioni di moderata leucocitosi e neutrofilia, in assenza di piastrinopenia grave
- Assenza di anemia grave , microcitosi o alterazioni rilevanti delle proteine plasmatiche
- Assenza di complicazioni che interferiscano con una staminalferesi di largo volume

BOLOGNA, 16 MARZO 2017

Mobilizzazione di CSE efficace e prevedibile

- Per efficacia della mobilizzazione si intende, al minimo, una concentrazione di CD34+ di 20.000/ml di sangue periferico
- Questa concentrazione, tuttavia, consente, in media, una raccolta di circa $1.6 \text{ CD34} \times 10^6/\text{kg}$
- La dose menzionata costituisce circa 1/3 della dose ottimale per un trapianto ottimale

BOLOGNA, 16 MARZO 2017

Mobilizzazione di CSE efficace e prevedibile

- Una mobilizzazione adeguata per una raccolta ottimale di CD34+ in una singola sessione aferetica e' definita da una concentrazione di CD34+ di circa 60.000/ml se viene assicurata un'efficienza di raccolta > 40%

ORIGINAL PAPER

Accurate prediction of autologous stem cell apheresis yields using a double variable-dependent method assures systematic efficiency control of continuous flow collection procedures

L. Pierelli,¹ M. Maresca,² N. Piccirillo,² S. Pupella,³ M. Gozzer,³ M. L. Foddai,⁴ M. Vacca,⁵ G. Adorno,⁶ U. Coppetelli⁷ & U. Paladini⁸

¹Immunohematology and Transfusion Medicine, ASL Viterbo, Viterbo, Italy

²Immunohematology and Transfusion Medicine, Catholic University, Rome, Italy

³Immunohematology and Transfusion Medicine, University of Rome 'La Sapienza', Italy

⁴Immunohematology and Transfusion Medicine, S. Giovanni Addolorata Hospital, Rome, Italy

⁵Immunohematology and Transfusion Medicine, S. Camillo-Forlanini Hospital, Rome, Italy

⁶Immunohematology and Transfusion Medicine, University of Rome 'Tor Vergata', Italy

⁷Immunohematology and Transfusion Medicine, S. Maria Goretti Hospital, Latina, Italy

⁸Immunohematology and Transfusion Medicine, S. Filippo Neri Hospital, Rome, Italy

132 L. Pierelli *et al.*

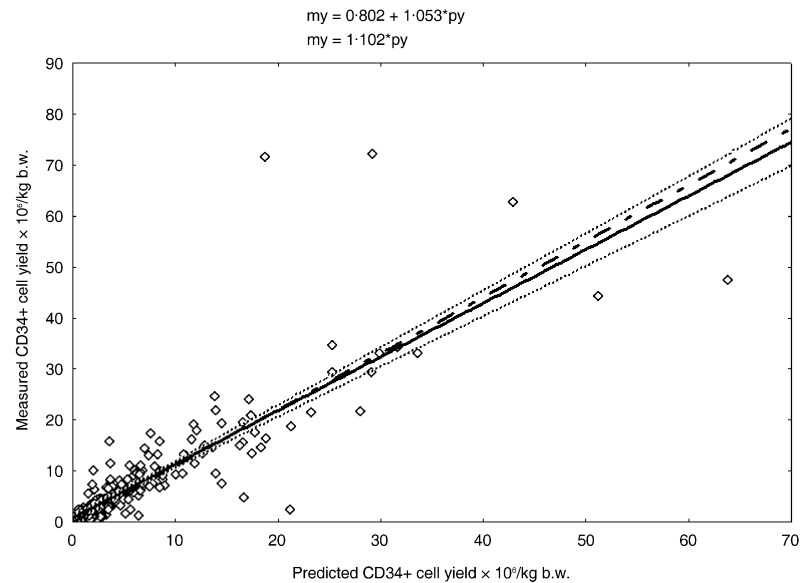


Fig. 2 Standard regression and zero-point regression analysis generated by matching measured and predicted yields obtained by formula (b). Data relative to 313 AHSC collections by leukaphereses have been plotted in a regression graph where standard regression equation (dashed line on the graph) and zero-point regression (solid line on the graph) equations have been shown (my, measured yields; py, predicted yields; confidence intervals are shown as dotted lines).

Peripheral blood stem cell yield calculated using preapheresis absolute CD34+ cell count, peripheral blood volume processed, and donor body weight accurately predicts actual yield at multiple centers

Chitra Hosing,¹ Rima M. Saliba,¹ Nelson Hamerschlak,² Jose Mauro Kutner,² Araci Massami Sakashita,² Andrea Tiemi Kondo,² Morgani Rodrigues,² Juliana Folloni Fernandes,² Alexandre Chiattonne,¹ Viviane C. Chiattonne,¹ Jose C. Barros,³ Carlos S. Chiattonne,³ Ricardo Chiattonne,³ Uday Popat,¹ Muzaffar Qazilbash,¹ Xiao Wen Tang,⁴ Depei Wu,⁴ Alejandro Majilis,⁵ Marcos de Lima,⁶ and Timoleon Anguita⁵

BACKGROUND: Accurate prediction of stem cell yield is important for planning leukapheresis procedures. A formula has been published (Pierelli et al., Vox Sang 2006;91:126-34) to estimate the CD34+ dose collected on the first day of leukapheresis that was based on the preapheresis peripheral blood (PB) CD34+ counts, the blood volume processed, and the donor's weight. The aim of this study was to assess the predictive value of this formula.

STUDY DESIGN AND METHODS: Data were retrospectively collected on 1126 consecutive PB stem cell harvests conducted at five institutions. Information on age, sex, diagnosis, weight, preapheresis absolute peripheral CD34+ count, total blood volume processed, and CD34+ cells harvested per kilogram of body weight on the first day of apheresis was collected.

RESULTS: Among donors at least 18 years old, Pearson's correlation coefficient (r) between actual yield (AY) and predicted yield (PY) was 0.76. To characterize this correlation, AY and PY were classified as being within the conventionally acceptable CD34+ doses ($>2 \times 10^6$ - 5×10^6 cells/kg), below this range ($\leq 2 \times 10^6$ cells/kg), or above it ($>5 \times 10^6$ cells/kg). The positive predictive value (PPV) of PY was estimated considering the distribution of AY as the "gold standard." PPV was relatively high for PY of more than 5×10^6 cells/kg (85%), moderate for PY of not more than 2×10^6 cells/kg (72%), and low for PY more than 2×10^6 to 5×10^6 cells/kg (56%). A consistent pattern was observed within institutions.

CONCLUSION: The formula of Pierelli et al. is associated with a PPV that is high, moderate, and relatively low for the corresponding predicted CD34+ doses.

ABBREVIATIONS: AY = actual yield; CAS = Clinica Alemana Santiago; China = The Affiliated Hospital of Soochow University; HIAE = Hospital Israelita Albert Einstein; MDACC = The University of Texas MD Anderson Cancer Center; PB = peripheral blood; PBSC = peripheral blood stem cell; PPV = positive predictive value; PY = predicted yield; SCSP = Santa Casa Medical School.

From the ¹Department of Stem Cell Transplantation and Cellular Therapy, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas; the ²Department of Hematology and Department of Hemotherapy and Cellular Therapy, Hospital Israelita Albert Einstein, and the ³Department of Hematology and Oncology, Santa Casa Medical School, Sao Paulo, Brazil; the ⁴Department of Hematology, The First Affiliated Hospital of Soochow University, Jiangsu Institute of Hematology, Key Laboratory of Thrombosis and Hemostasis, Ministry of Health, Suzhou, P.R. China; the ⁵Department of Hematology, Clinica Alemana, Santiago, Chile; and the ⁶Department of Medicine and the Case Comprehensive Cancer Center, University Hospitals Case Medical Center, Case Western Reserve University, Cleveland, Ohio.

This research was supported in part by the National Natural Science Foundation of China No. 81270645 and No. 81270617) and the Priority Academic Program Development of Jiangsu Higher Education Institutions.

Presented in part at the American Society of Hematology Meeting 2011.

Address reprint requests to: Chitra Hosing, MD, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, 1515 Holcombe Boulevard, Houston, TX 77030; e-mail: cmhosing@mdanderson.org.

Received for publication April 4, 2013; revision received July 18, 2013, and accepted July 22, 2013.

doi:10.1111/trf.12435

TRANSFUSION 2014;54:1081-1087.

The predictive formula is simple, works independently by the weight and may be resolved to predict also the volume to be processed for a given CD34 cell dose target

- A. CD34 cell precount ($10^6 / l$)
- B. CD34 cell yield prediction or **CD34 cell dose target** ($10^6 / Kg$)
- C. Blood volume processed (l/kg)
- D. Collection efficiency expressed in the 0-1 interval (eg 50 %= 0.5)

Predictive formula

$$B \text{ (Predicted CD34} \times 10^6 / Kg) = A * C * D$$

Tailoring of blood volume to
be processed

$$C \text{ (Blood volume to be processed } l/kg = B / (A * D)$$

Examples

PREDICTION OF YIELD :

$$A = 70$$

$$C = 0.22 \text{ l/kg}$$

$$D = 0.5$$

$$\rightarrow \text{predicted } CD34 \times 10^6/\text{kg (B)} = A \times C \times D = 70 \times 0.22 \times 0.5 = 7.7$$

PREDICTION OF VOLUME TO BE PROCESSED FOR A GIVEN TARGET:

$$A = 100$$

$$D = 0.5$$

$$B = 10$$

$$\rightarrow \text{predicted blood volume to be processed l/kg (C)} = B / (A \times D) = 10 / (100 \times 0.5) = 0.20 \text{ (ie 200 ml/kg)}$$

Mobilizzazione di CSE efficace e prevedibile

- La prevedibilità della mobilizzazione è massima nei trattamenti con fattore di crescita (4°/5° giornata), nella patologia non leucemica e nei pazienti responsivi al trattamento della malattia primaria
- Diviene maggiormente imprevedibile in presenza di malattie che coinvolgono direttamente la mielopoiesi, nei pazienti trattati con cicli chemioterapici complessi (9/15 gg dalla fine del ciclo chemioterapico) ed in presenza di malattia resistente o refrattaria

BOLOGNA, 16 MARZO 2017

Mobilizzazione in condizioni di moderata leucocitosi e neutrofilia, in assenza di piastrinopenia grave

- La leucocitosi e' inversamente proporzionale all'efficienza del sistema di separazione
- La presenza di una forte contaminazione di neutrofili nella raccolta di CSE richiede particolari accorgimenti durante la criopreservazione e puo' avere effetti ritardanti l'attecchimento dopo il trapianto
- La piastrinopenia grave con $PLT < 20.000/mm^3$ richiede una correzione mediante tx profilattica prima della raccolta di CSE

BOLOGNA, 16 MARZO 2017

La leucocitosi e' inversamente proporzionale all'efficienza del sistema di separazione

- Una conta leucocitaria $< 20.000/\text{mmc}$ puo' garantire un efficienza di raccolta delle CSE superiore al 40%
- Una conta leucocitaria $> 20.000/\text{mmc}$ potrebbe tradursi in un efficienza di raccolta delle CSE vicina al 40 %, in alcuni casi inferiore

The predictive formula is simple, works independently by the weight and may be resolved to predict also the volume to be processed for a given CD34 cell dose target

- A. CD34 cell precount ($10^6 / l$)
- B. CD34 cell yield prediction or **CD34 cell dose target** ($10^6 / Kg$)
- C. Blood volume processed (l/kg)
- D. **Collection efficiency expressed in the 0-1 interval (eg 50 %= 0.5)**

Predictive formula

$$B \text{ (Predicted CD34} \times 10^6 / Kg) = A * C * D$$

Tailoring of blood volume to be processed

$$C \text{ (Blood volume to be processed } l/kg = B / (A * D)$$

BOLOGNA, 16 MARZO 2017

La presenza di una forte contaminazione di neutrofili nella raccolta di CSE richiede particolari accorgimenti durante la criopreservazione e può avere effetti ritardanti l'attecchimento dopo il trapianto

- La cellularità finale di un prodotto da criopreservare non può superare la concentrazione limite di $150 \times 10^6/\text{ml}$. Pertanto si dovrà frazionare la raccolta in un numero di unità criopreservabili (del volume finale di 100 ml) tale da garantire questo requisito (esempio : CSE contenute in 40×10^9 cellule nucleate → frazionamento in 3 unità criopreservabili)

BOLOGNA, 16 MARZO 2017

La presenza di una forte contaminazione di neutrofili nella raccolta di CSE richiede particolari accorgimenti durante la criopreservazione e puo' avere effetti ritardanti l'attecchimento dopo il trapianto

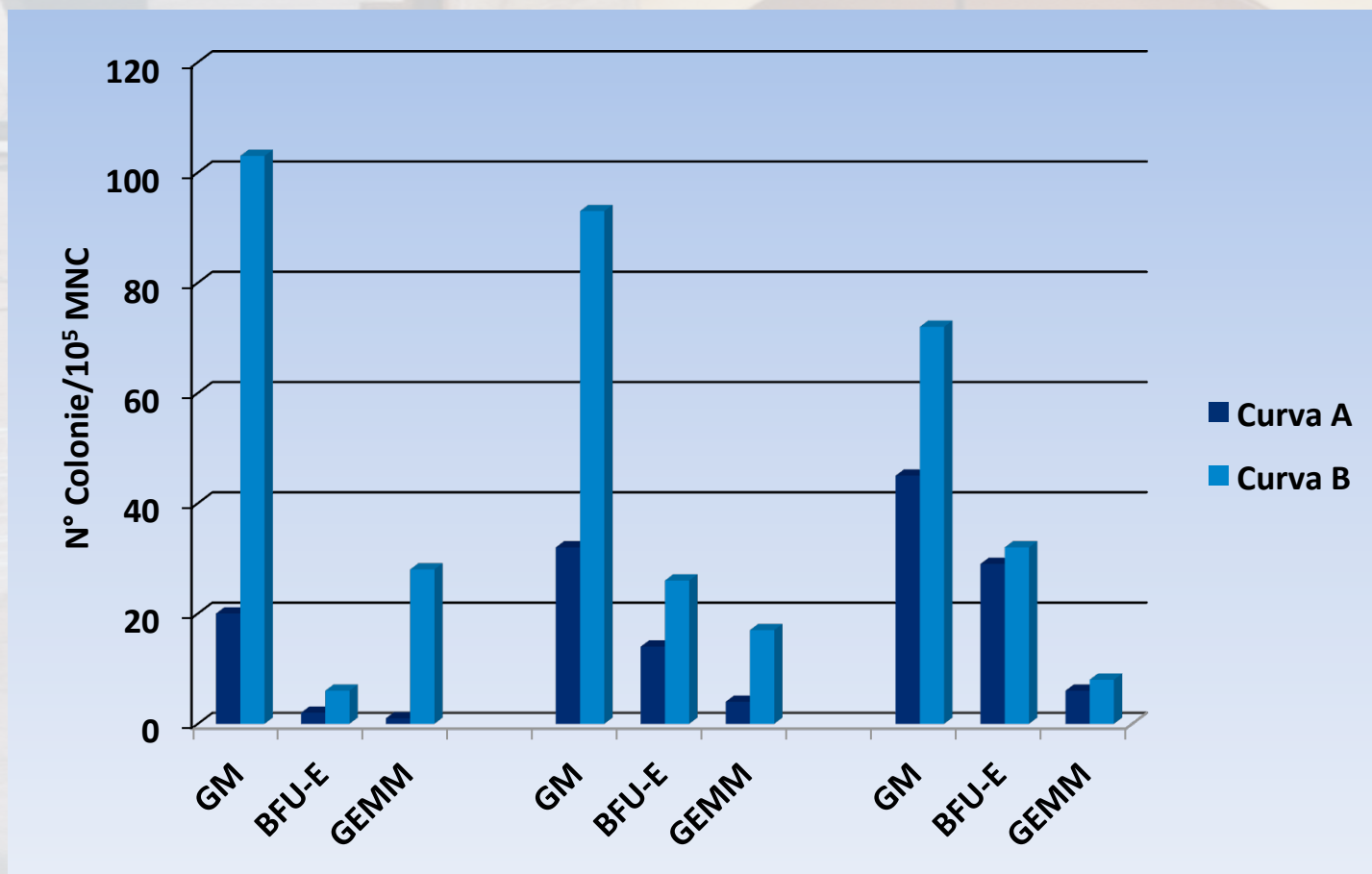
- Un raccolta di CSE con alta contaminazione leucocitaria ($> 30 \times 10^9$ cellule nucleate) dovrebbe prevedere, cautelativamente, un congelamento non differito ed una curva di congelamento con discesa della temperatura molto graduale nella "spezzata" compresa tra il passaggio di stato ed il raggiungimento della $t - 80^{\circ}\text{C}$. per prevenire perdite di vitalita', riscontrabili al solo test funzionale.

BOLOGNA, 16 MARZO 2017

**Sviluppo di colonie emopoietiche da campioni congelati utilizzando
2 diversi programmi di discesa della temperatura in assenza di perdite di vitalita'
al test CD34/CD45/7-AAD (> 90%)**

Curva A - Discesa rapida della T durata del congelamento 20'

Curva B - Discesa lenta della T durata del congelamento 75'



BOLOGNA, 16 MARZO 2017

La presenza di una forte contaminazione di neutrofili nella raccolta di CSE richiede particolari accorgimenti durante la criopreservazione e *puo' avere effetti ritardanti l'attecchimento dopo il trapianto*

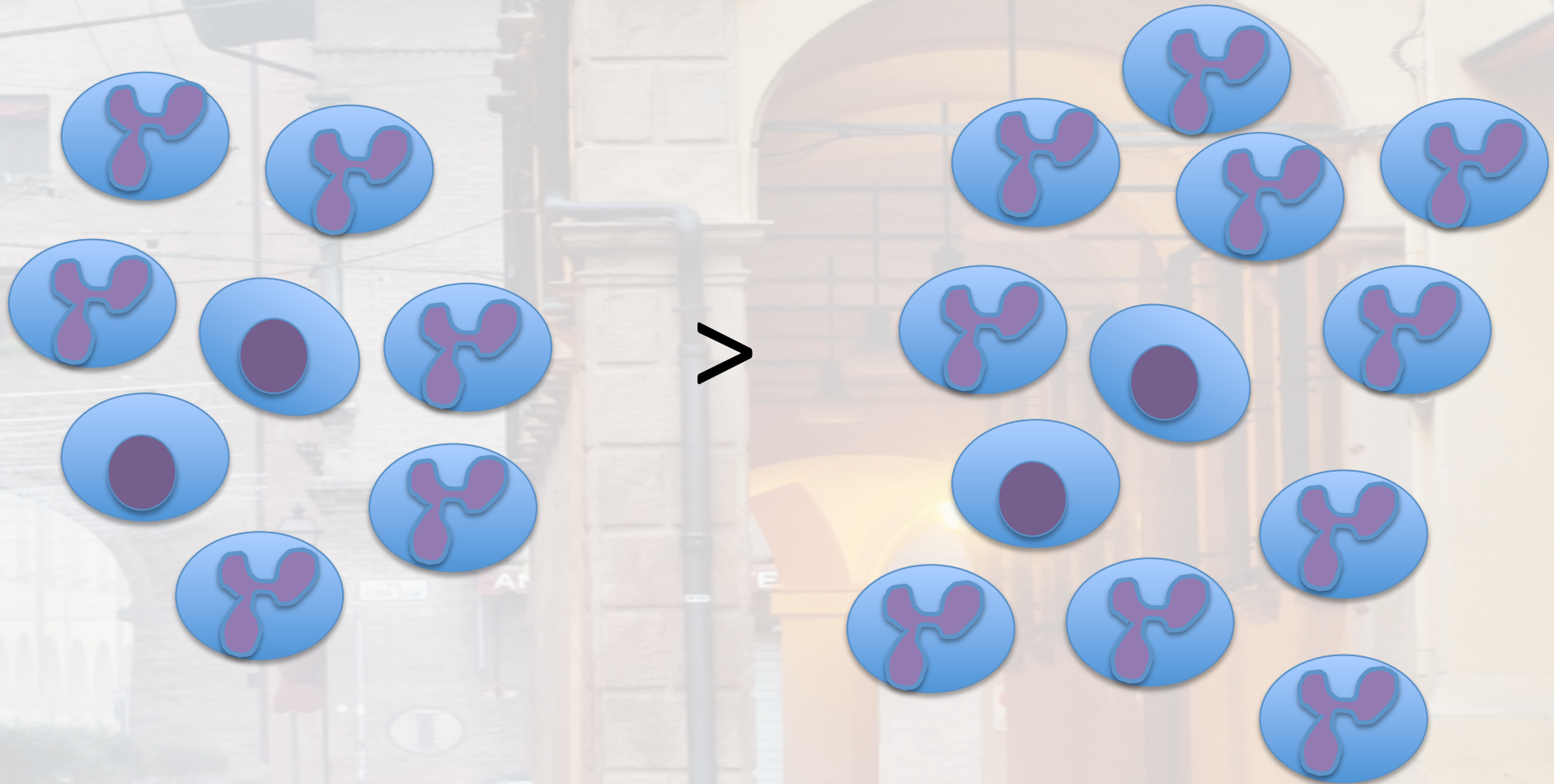


Table 1. Descriptive characteristics of 2009-2012 patients' series (762 patients) and estimated adjusted hazard ratios (AHR) for time to PLT engraftment.

		n.	%		
Female		343	45.0		
Male		419	55.0		
Median age at transplantation (IQR*)		55.2	(45.0 - 62.6)		
Median weight kg (IQR*)		72.0	(64.0 - 84.0)		
Diagnosis					
Multiple Myeloma (MM)		377	49.5		
Non Hodgkin's Lymphoma (NHL)		248	32.5		
Hodgkin's disease (HD)		85	11.2		
Acute Myeloid Leukemia (AML)		30	3.9		
Other diseases		22	2.9		
Graft composition					
Median CD34+ x 10 ⁶ /Kg (IQR*)		4.46	(2.42-6.50)		
Median TNC x 10 ⁹ (IQR*)		25.13	(14.94 -43.95)		
Median TNC x 10 ⁹ /Kg (IQR*)		0.35	(0.21-0.60)		
Median bags infused (IQR*)		2	(1-3)		
Median TNC x 10 ⁹ /bag (IQR*)		15.29	(9.12-23.12)		
Median TNC x 10 ⁹ /Kg/bag (IQR*)		0.21	(0.13-0.33)		
Median PI index (IQR*) (CD34+ x 10 ⁶ /Kg)/(mean TNC x 10 ⁹ /Kg/bag)		21	(10-37)		
		AHR	95% CI		
PLT engraftment					
CD34+ x10 ⁶ /Kg	<2.5 (ref)	1.00			
	2.5-4.5	1.15	0.90	1.47	0.26
	>4.5	1.59	1.21	2.10	<0.01
PI index (CD34+ x 10 ⁶ /Kg)/(mean TNC x 10 ⁹ /Kg/bag)	<10 (ref)	1.00			
	>10	1.36	1.09	1.71	0.01
Diagnosis	MM or NHL (ref)	1.00			
	HD	1.32	1.03	1.68	0.03
	AML	0.62	0.40	0.96	0.03
	Other	1.35	0.84	2.19	0.22

Table 2. Descriptive characteristics of the out of sample 2014-2015 patients' series and estimated adjusted hazard ratios (AHR) for time to PLT engraftment

	n	%				
Female	146	43				
Male	194	57				
Median age at transplantation (IQR*)	56,4	(49.2 - 63.3)				
Median weight (IQR*)	72,0	(63.0 - 83.5)				
Diagnosis						
Multiple Myeloma (MM)	171	50.29				
Non Hodgkin's Lymphoma (NHL)	103	30.29				
Hodgkin's disease (HD)	39	11.47				
Acute Myeloid Leukemia (AML)	14	4.12				
Other diseases	13	3.82				
Graft composition						
Median CD34+ x 10 ⁶ /Kg (IQR*)	3.90	(2.76-5.35)				
Median TNC x 10 ⁹ (IQR*)	23.91	(12.59-56.9)				
Median TNC x 10 ⁹ /Kg (IQR*)	0.33	(0.18-0.76)				
Median bags infused (IQR*)	2	(1-3)				
Median TNC x 10 ⁹ /bag (IQR*)	12.65	(6.02-29.40)				
Median TNC x 10 ⁹ /Kg/bag (IQR*)	0.17	(0.08-0.37)				
Median PI index (IQR*) (CD34+ x 10 ⁶ /Kg)/(mean TNC x 10 ⁹ /Kg/bag)	21	(9-49)				
			AHR	95% CI	p-value	
PLT engraftment						
CD34+ x 10 ⁶ /Kg	<2.5 (ref)	1.00				
	2.5-4.5	1.17	0.83	1.65	0.37	
PI index (CD34+ x 10 ⁶ /Kg)/(mean TNC x 10 ⁹ /Kg/bag)	>4.5	1.51	1.05	2.17	0.03	
	<10 (ref)	1.00				
Diagnosis	>10	1.34	0.99	1.82	0.04	
	MM or NHL (ref)	1.00				
	HD	1.56	1.09	2.24	0.02	
	AML	0.44	0.23	0.85	0.01	
	Other	1.49	0.79	2.79	0.22	

BOLOGNA, 16 MARZO 2017

Assenza di anemia grave , microcitosi o alterazioni rilevanti delle proteine plasmatiche
Assenza di complicazioni che interferiscano con una staminaferesi di largo volume

Correzione di forme carenziali, correzione mediana tx di RBC dell'anemia grave, correzione della piastrinopenia grave mediante tx , buona performance cardiocircolatoria, assenza di tossicità rilevanti d'apparato o organo

In sintesi

- Mobilizzazione prevedibile ed efficace (possibilmente > 60.000 CD34/ml)
- Precoce ed in assenza di forte leucocitosi (neutrofilia) (possibilmente $< 20 \times 10^9/l$)
- In assenza di anemia e piastrinopenia grave e tossicità extraematologiche rilevanti
- Buoni accessi vascolari

BOLOGNA, 16 MARZO 2017

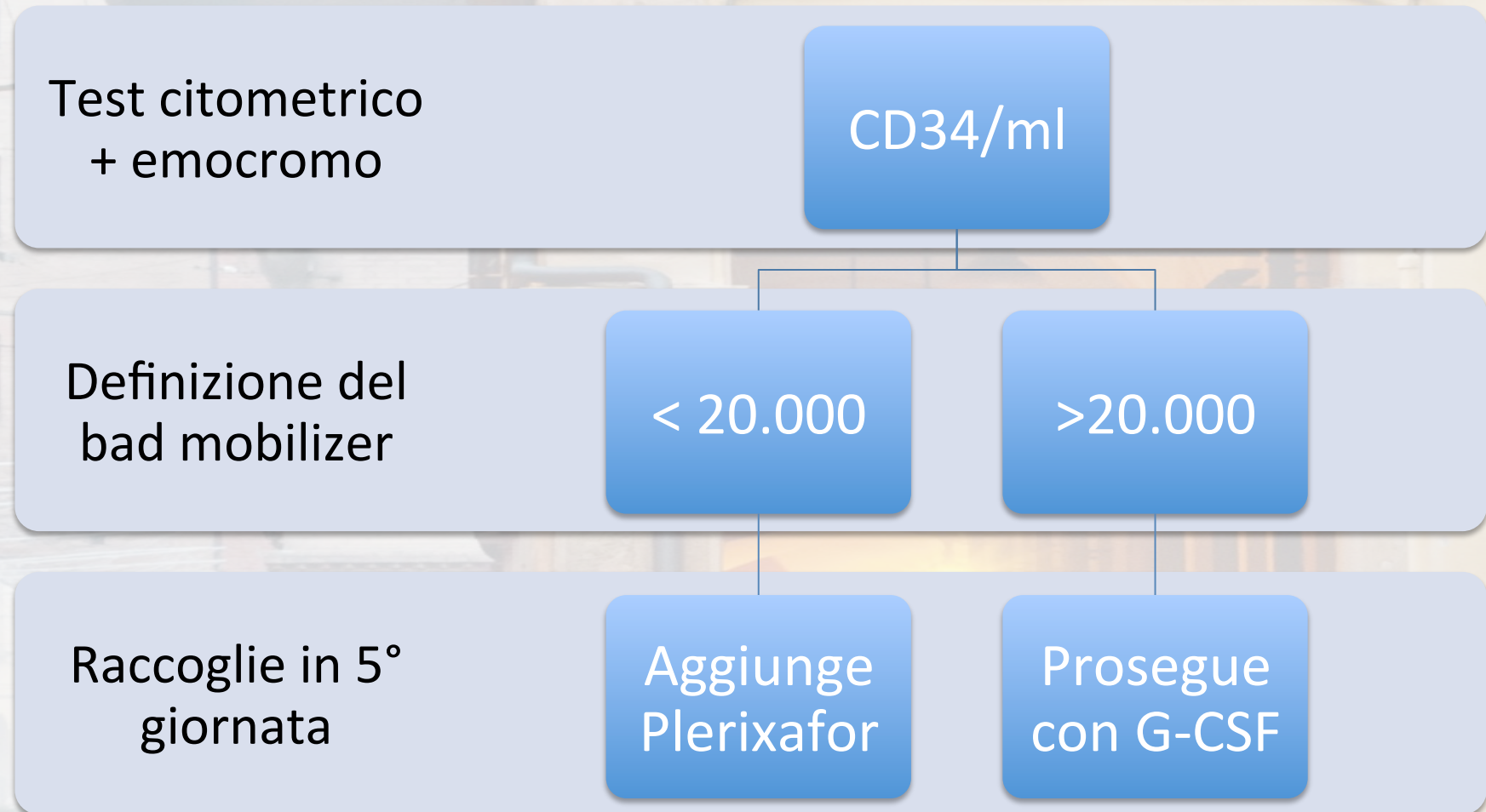
Per avere un prodotto di CSE

- Contenente almeno $4.5 \times 10^6/\text{kg}$
- Con una quantità di cellule nucleate totali $< 0.4 \times 10^9/\text{kg}$
- Con un volume mediano poco superiore ai 200 ml, mediante una staminaferesi da 200 ml/kg

Mobilizzazione chemo-free (G-CSF)

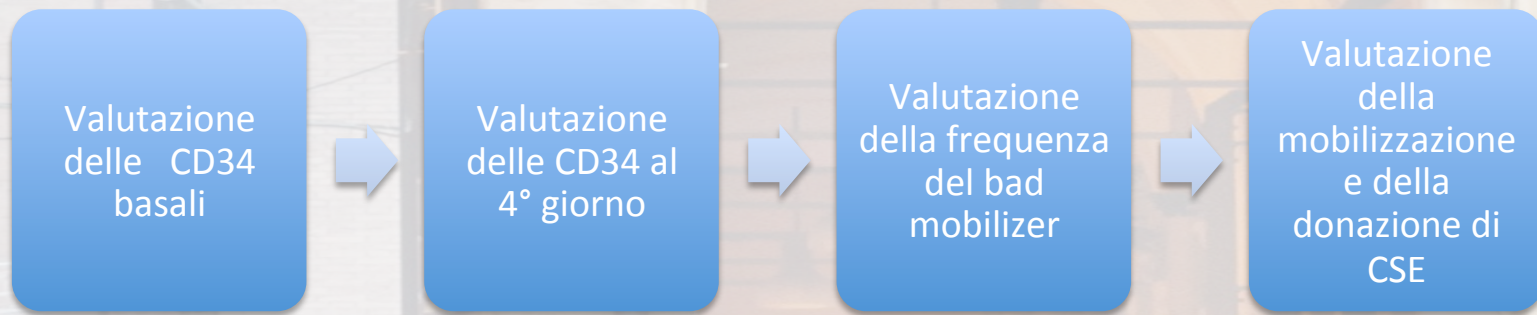
- Mobilizzazione prevedibile ed efficace (possibilmente > 60.000 CD34/ml)
- Precoce ed in assenza di forte leucocitosi (neutrofilia) (possibilmente $< 20 \times 10^9/l$)
- In assenza di anemia e piastrinopenia grave e tossicità extraematologiche rilevanti
- Buoni accessi vascolari

Importanza del check-point al 4° giorno



BOLOGNA, 16 MARZO 2017

Cosa si aspetta lo specialista di medicina trasfusionale



BOLOGNA, 16 MARZO 2017

Cosa si aspetta lo specialista di medicina trasfusionale



BOLOGNA, 16 MARZO 2017

GRAZIE per l'invito e l'attenzione

