

Il punto su Impiego delle cellule staminali autologhe: overview sui protocolli attualmente in uso

Trapianti
2/2008

RIASSUNTO

Analisi dei vantaggi e degli svantaggi dell'utilizzo della cellule staminali autologhe rispetto al trapianto allogenico.

Parole chiave

Cellule staminali, trapianto allogenico, trapianto autologo.

Utilization of autologous stem cells: overview of current protocols

SUMMARY

The article analyses the drawbacks and advantages of autologous stem cells versus allogeneic stem cells transplantation.

Keywords

Stem cells, allogeneic transplantation, autologous transplantation.

Letizia Lombardini¹
Alessandro Nanni
Costa²

¹SOD Ematologia, Azienda
Ospedaliera- Universitaria
Careggi, Firenze

²Centro Nazionale Trapianti,
ISS, Roma

In questi ultimi decenni l'uso delle cellule staminali emopoietiche autologhe ha mostrato un incremento esponenziale, spiegabile da una parte dall'affinarsi delle tecniche trapiantologiche e dall'altra da un'ampliamento delle indicazioni cliniche. Dati dell'EBMT (European Group for Blood and Marrow Transplantation) mostrano che nel 2006 in Europa sono stati effettuati 18.236 autotrapianti (pari al 63% dei trapianti totali), di cui 15.389 primi trapianti, 785 secondi trapianti e 2062 trapianti multipli. Solo il 2% dei primi trapianti (pari a 256) è stato effettuato con cellule staminali emopoietiche da sangue midollare, mentre il 98% (pari a 15.133) è stato effettuato con cellule staminali da sangue periferico. Per quanto riguarda le indicazioni cliniche, la maggior parte dei trapianti è stata effettuata in pazienti affetti da malattie linfoproliferative, a cui fanno seguito le leucemie acute, i tumori solidi e le patologie non neoplastiche¹.

In base ad una recente classificazione delle indicazioni cliniche proposta dall'EBMT, basata sui risultati di trial clinici e sui dati dei registri, il trapianto autologo è considerato terapia standard ("standard care") in pazienti affetti da leucemie mieloidi acute ad alto rischio o in seconda remissione completa, in pazienti affetti da linfoma di Hodgkin, linfoma non Hodgkin aggressivo a grandi cellule in recidiva chemiosensibile o in \geq CR2, nel Mieloma multiplo, e in tumori a cellule germinali in recidiva chemiosensibile².

Il trapianto autologo è una procedura che permette di somministrare al paziente una chemioterapia sovramassimale mieloablativa, che ha lo scopo di eradicare la malattia, a cui fa seguito l'infusione di cellule staminali prelevate dal paziente. Vari sono gli schemi chemioterapici utilizzati, la maggior parte dei quali si basa sull'associazione di due o più farmaci. In alcuni protocolli è prevista anche la somministrazione di anticorpi monoclonali (rituximab)³ da soli o radiomarcanti (per esempio ibritumomab tiuxetano radiomarcato con [IT-TRIO 90])⁴. In altri ancora è prevista invece la somministrazione di siero linfocitario⁵. Comunque la maggior parte dei protocolli prevede l'uso di farmaci con un'attività antitumorale malattia specifica.

Molti studi randomizzati hanno dimostrato i vantaggi clinici dell'uso di cellule staminali emopoietiche da sangue periferico rispetto al midollo⁶. Questi vantaggi includono la riduzione del periodo di granulocitopenia, una più rapida ricostituzione immunologica, una riduzione della morbilità e mortalità correlate alla procedura e del periodo di ospedalizzazione. Ma la possibilità di effettuare tale trattamento è legata alla capacità da parte del paziente di mobilitare e raccogliere un numero di cellule CD34⁺ sufficienti. La mobilitazione delle cellule staminali è parte essenziale dei programmi trapiantologici. Nel corso degli anni vari regimi di mobilitazione sono stati proposti ed utilizzati in pazienti affetti da diverse patologie, senza tuttavia identificare un regime di mobilitazione ottimale. Sono attualmente allo studio nuovi fattori di crescita e nuovi schemi di mobilitazione^{7,8} al fine di ottimizzare sia la dose di cellule raccolte, che il timing di raccolta, soprattutto in quei pazienti che risultano essere dei "cattivi" mobilizzatori⁹.

**Impiego delle cellule
staminali autologhe:
overview sui protocolli
attualmente in uso**

L. Lombardini, A. Nanni Costa
Trapianti 2008; XII: 69-71

La maggior parte degli autori è concorde sul fatto che la dose ottimale in termini di cellule CD34⁺ per ottenere un attecchimento completo e stabile sia maggiore di $5 \times 10^6/\text{Kg}^{10}$. I fattori che possono essere associati al fallimento di una mobilitazione sono numerosi: i più importanti sono legati alla diagnosi e allo status di malattia, all'infiltrazione midollare e al numero di cicli chemioterapici ai quali il paziente è stato precedentemente sottoposto¹¹⁻¹³.

È ovvio che il trapianto autologo, pur presentando dei vantaggi rispetto al trapianto allogenico, si associa al rischio di reinfusione di cellule neoplastiche contaminanti il trapianto e all'assenza dell'effetto GvL (Graft versus Leukemia), fattori questi entrambi importanti nel causare una recidiva post trapianto. Allo scopo di ridurre o eliminare le cellule neoplastiche contaminanti sono state proposte varie metodiche di decontaminazione (purging) *in vivo* e/o *in vitro*, anche se le percentuali di recidiva nel trapianto autologo risultano comunque sempre più elevate rispetto al trapianto allogenico.

BIBLIOGRAFIA

1. Gratwohl A, et al.
The EBMT activity survey 2006 hematopoietic stem cell transplantation: focus on the use of cord blood products.
Bone Marrow Transplantation, advance online publication 17 December 2007; doi: 10.1038/sj.bmt.1705956, 1-19.
2. Ljungman P, Urbano-Ispizua A, Cavazzana-Calvo M, et al.
Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: definitions and current practice in Europe.
Bone Marrow Transplantation 2006; 37: 439-49.
3. Horwitz SM, Negrin RS, Blume KG, et al.
Rituximab as adjuvant to high-dose therapy and autologous hematopoietic cell transplantation for aggressive non-Hodgkin lymphoma.
Blood 2004; 103: 777-83.
4. Nademanee A, Forman S, Molina A, et al.
A phase 1/2 trial of high-dose yttrium-90-ibritumomab tiuxetan in combination with high-dose etoposide and cyclophosphamide followed by autologous stem cell transplantation in patients with poor-risk or relapsed non-Hodgkin lymphoma.
Blood 2005; 15: 106: 2896-902.
5. Saccardi R, Kozak T, Bocelli-Tyndall C, et al.
Autologous stem cell transplantation for progressive multiple sclerosis: update of the European Group for Blood and Marrow Transplantation autoimmune diseases working party database.
Mult Scler 2006; 12: 814-23.
6. Schmitz N, Linch DC, Dreger P, et al.
Randomised trial of filgrastim-mobilised peripheral blood progenitor cell transplantation versus autologous bone marrow transplantation in lymphoma patients.
Lancet 1996; 347: 353-7.
7. Liles WC, Broxmeyer HE, Rodger E, et al.
Mobilization of hematopoietic progenitor cells in healthy volunteers by AMD3100, a CXCR4 antagonist.
Blood 2003;102: 2728-30.
8. Isidori A, Tani M, Bonifazi F, et al.
Phase II study of a single pegfilgrastim injection as adjunct to chemotherapy to mobilize stem cells into peripheral blood of pretreated lymphoma patients.
Haematologica 2005; 90: 225-31.
9. Anderlini P, Przepiorka D, Seong C, et al.
Factors affecting mobilization of CD34+ cells in normal donors treated with filgrastim.
Transfusion 1997; 37: 507-12.
10. Siena S, Schiavo R, Pedrazzoli P, Carlo-Stella C.
Therapeutic relevance of CD34 cell dose in blood cell transplantation for cancer therapy.
J Clin Oncol 2000;18: 1360-77.
11. Morris CL, et al.
Mobilization of CD34 cells in elderly patients (O/5 70 years) with multiple myeloma: influence of age, prior therapy, platelet count and mobilization regimen".
Br J Haematol 2003; 120: 413-23.
12. Ketterer N, Salles G, Moullet I, et al.
Factors associated with successful mobilization of peripheral blood progenitor cells in 200 patients with lymphoid malignancies.
Br J Haematol 1998; 103: 235-42.
13. Tarella C, Caracciolo D, Gavarotti P, et al.
Circulating progenitors following high-dose sequential (HDS) chemotherapy with G-CSF: short intervals between drug courses severely impair progenitor mobilization.
Bone Marrow Transplant 1995; 16: 223-8.